

## 審査報告書

平成 16 年 11 月 5 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 ] エンブレル皮下注用 25mg  
[ 一般名 ] エタネルセプト ( 遺伝子組換え )  
[ 申請者名 ] 日本ワイスレダリー株式会社 ( 現 ワイス株式会社 )  
[ 申請年月日 ] 平成 14 年 11 月 18 日  
[ 剤型・含量 ] 1 バイアル中にエタネルセプト ( 遺伝子組換え ) として 25mg を含有する皮下注用凍結乾燥製剤  
[ 申請区分 ] 医療用医薬品 ( 1 ) 新有効成分含有医薬品

### [ 化学構造 ]

分子量 : 約 150,000

構造式 : 総アミノ酸 934 個 ( 下記、図 1 及び図 2 参照 )

化学名 : 1-235-tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with  
236-467-immunoglobulin G1 (human  $\gamma$ 1-chain Fc fragment), dimer

本質 : ( 日本名 ) : 1 から 235 番目がヒト腫瘍壊死因子 Ⅱ 型受容体の細胞外ドメインに、  
236 から 467 番目はヒト免疫グロブリン G<sub>1</sub> の  $\gamma$ 1 鎖の Fc 領域に由来する 467  
個のアミノ酸残基 ( C<sub>2224</sub>H<sub>3472</sub>N<sub>618</sub>O<sub>701</sub>S<sub>36</sub> ; 分子量 : 51,237.42 ) をコードする  
cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるサブユニ  
ットの二量体からなる糖タンパク質 ( 分子量 : 約 150,000 ) であり、サブユニ  
ットの主成分は C 末端のリジンを欠く

( 英 名 ) : Glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) consisting of two subunits  
produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a cDNA that codes 467  
amino acid residues, 1 to 235 derived from extracellular domain of human tumor  
necrosis factor type II receptor and 236 to 467 derived from Fc fragment of  $\gamma$  1  
chain of human immunoglobulin G<sub>1</sub> (C<sub>2224</sub>H<sub>3472</sub>N<sub>618</sub>O<sub>701</sub>S<sub>36</sub>; molecular weight:  
51,237.42), the major component is cleaved at C-terminal Lys

[ 特記事項 ] なし  
[ 審査担当部 ] 新薬審査第三部

図1 エタネルセプト(遺伝子組換え)のサブユニットのアミノ酸配列

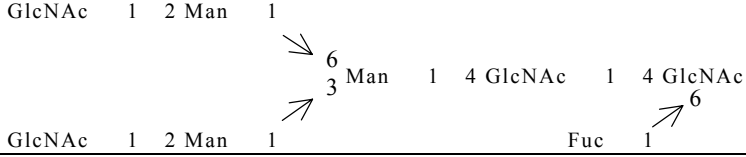
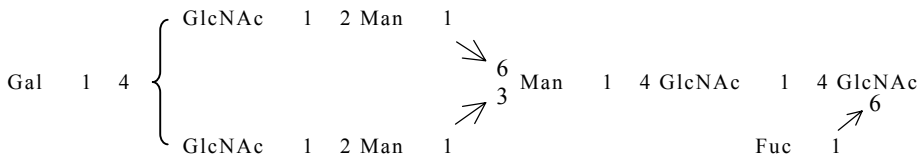
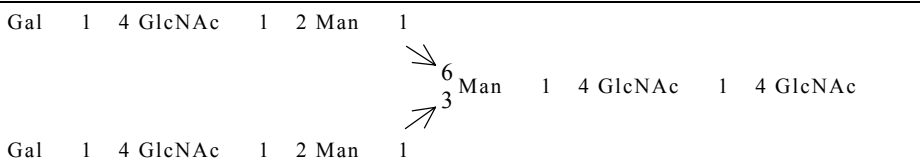
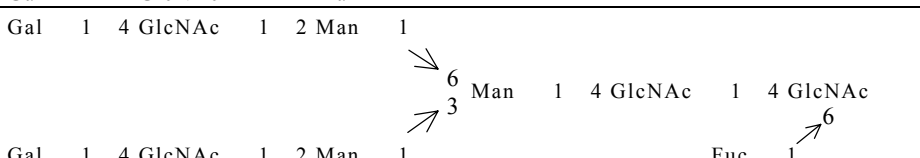
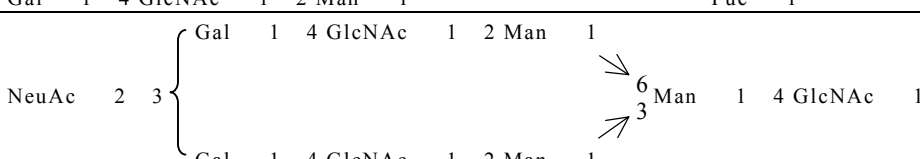
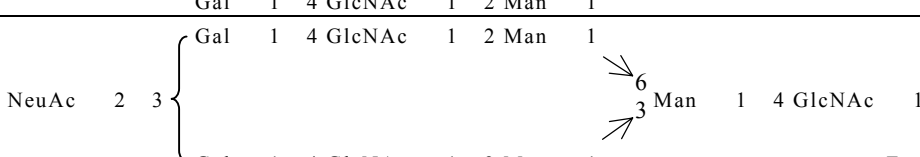
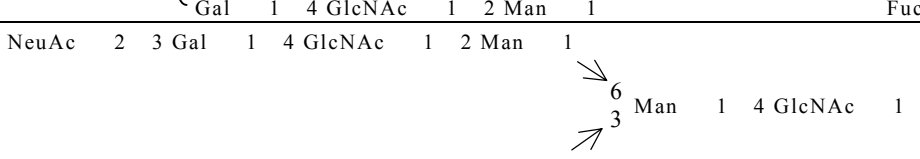
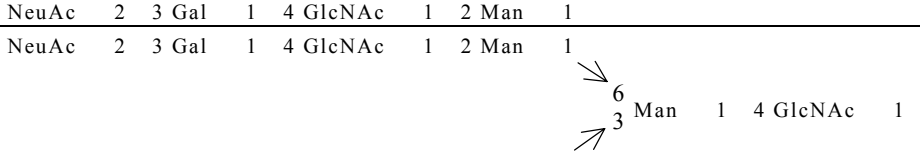
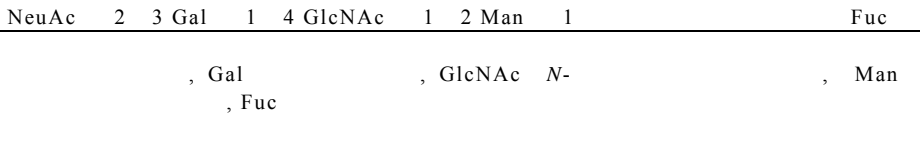




エタネルセプト(遺伝子組換え)はサブユニットの240、246及び249番目のCys(破線下線)同士が分子間ジスルフィド結合した二量体である。

N結合型糖鎖位置: 149、171及び317番目のAsn(二重下線)

O結合型糖鎖位置: 184Thr、199Ser、200Thr、202Ser、208Thr、212Ser、213Thr、217Thr、218Ser及び226Ser(一重下線)

図2 エタネルセプト(遺伝子組換え)の糖鎖構造

糖鎖の種類	糖鎖構造
O結合型 糖鎖構造	NeuAc 2 3 Gal 1 3 GalNAc
	NeuAc 2 3 Gal 1 3 (NeuAc 2 6) GalNAc
N結合型 糖鎖構造	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 
	GlcNAc 1 2 Man 1 

: エピマーを含む。

NeuAc: N-アセチルノイラミン酸, Gal: ガラクトース, GlcNAc: N-アセチルグルコサミン, Man: マンノース, GalNAc: N-アセチルガラクトサミン, Fuc: フコース

## 審査結果

平成 16 年 11 月 5 日

[ 販売名 ] エンブレル皮下注用 25mg  
[ 一般名 ] エタネルセプト ( 遺伝子組換え )  
[ 申請者名 ] 日本ワイスレダリー株式会社 ( 現 ワイス株式会社 )  
[ 申請年月日 ] 平成 14 年 11 月 18 日  
[ 審査結果 ]

提出された資料から関節リウマチに対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。  
有効性については、国内外における用量反応性試験、海外第 Ⅱ 相二重盲検比較試験等の成績から示されたと判断する。安全性については、本剤による重篤な副作用 ( 感染症等 ) も発現しており、本剤の投与前には、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断すること、患者に対して本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、本剤投与後も注意深く患者の経過を観察する必要があると考える。また、自己投与の実施に当たっては、医師、患者等に十分な教育を行い、有効性が確認でき患者自らが適切に自己投与を実施できると判断できる場合にのみ実施すべきであり、副作用の発現等について注意深く観察する必要があると考える。したがって、市販後には全例調査による大規模な市販後調査、悪性腫瘍の発現、感染症等について検討する長期特別調査を実施する必要がある。さらに、用量の適切性、関節破壊の進展防止効果についても市販後臨床試験の中で明確化すべきと考える。

以上、医薬品医療機器審査センター及び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、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[ 効能・効果 ] 関節リウマチ ( 既存治療で効果不十分な場合に限る )  
[ 用法・用量 ] 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト ( 遺伝子組換え ) として 10 ~ 25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。  
[ 承認条件 ] (1) 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。  
(2) 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期 ( 1 年以上 ) にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。  
(3) 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の

発現については、より重点的に検討すること。

- (4) 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

## 審査報告(1)

平成 16 年 7 月 26 日作成

### 1. 品目の概要

[ 販売名 ]	エンブレル皮下注用 25mg
[ 一般名 ]	エタネルセプト(遺伝子組換え)
[ 申請者名 ]	日本ワイスレダリー株式会社(現 ワイス株式会社)
[ 申請年月日 ]	平成 14 年 11 月 18 日
[ 剤型・含量 ]	1 バイアル中にエタネルセプトとして 25mg を含有する皮下注用凍結乾燥製剤
[ 申請時効能・効果 ]	関節リウマチ(過去の治療において、他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。)
[ 申請時用法・用量 ]	本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にエタネルセプト(遺伝子組換え)として 25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。

### 2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(審査センター)(平成 16 年 3 月末日まで)、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(機構)(平成 16 年 4 月 1 日以降)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### イ. 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エタネルセプト(遺伝子組換え)は、イムネックス社(Immunex 社:現・Amgen 社)により開発され、ヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域にヒト腫瘍壊死因子受容体の細胞外ドメイン 2 分子を遺伝子組換え技術で結合させ、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いた培養法により製造した融合たん白質である。本剤が腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor<TNF>)を中和し、TNF と細胞表面の TNF 受容体との結合を間接的に阻害することによって作用を発現すると考えられる。

海外では 19 年から、国内では 20 年から臨床試験が開始された。

今般申請者は、ICH(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) E5 ガイドラインに基づくブリッジング試験を国内で実施し、海外臨床試験成績の外挿が可能と判断して、関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis<RA>)を効能・効果とする輸入承認申請を行った。

2004 年 1 月現在、本剤は米国、欧州各国を含む世界 67 カ国において RA に対する効能・効果が承認されている。

## ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

エタネルセプト（遺伝子組換え）は、ヒト腫瘍壊死因子 Ⅱ 型受容体（TNFR-Ⅱ）の細胞外ドメイン（1 から 235 番目のアミノ酸）と、ヒト免疫グロブリン G<sub>1</sub> の γ1 鎖の Fc 領域（236 から 467 番目のアミノ酸）に相当する 467 個のアミノ酸残基（C<sub>2224</sub>H<sub>3472</sub>N<sub>618</sub>O<sub>701</sub>S<sub>36</sub>; 分子量: 51237.42）をコードする cDNA を CHO 細胞で発現させることにより産生される糖たん白質であり、サブユニット（サブユニットの主成分は C-末端のリジンを欠く）がヒト IgG<sub>1</sub> 型抗体と同様にジスルフィド結合により分子間結合し、二量体（分子量：約 150,000）を形成している。

### （1）製造方法

エタネルセプト遺伝子の構築にあたり、  
細胞株である  
から分離した mRNA を鋳型として調整した cDNA ライブラリーを用いて、ヒト p75 TNF 受容体（TNFR）遺伝子がクローニングされ、得られたフラグメントを切断し細胞外ドメインをコードする遺伝子が得られた。また、  
細胞株である  
細胞由来 cDNA ライブラリーを用いてポリメラーゼ連鎖反応法によりヒト IgG<sub>1</sub> がクローニングされ、得られた IgG<sub>1</sub> のフラグメントを切断して、ヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域をコードする遺伝子が得られた。TNF 受容体の細胞外フラグメント、ヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域フラグメント及びこれらをつなぐリンカーフラグメントからなる構造遺伝子が構築され、これを  
に挿入して得られた発現プラスミドを CHO 細胞由来の宿主細胞  
細胞にトランスフェクションし、高発現細胞株を選択した後、得られた種細胞からマスターセルバンク（MCB）が調製されている。また、この MCB からワーキングセルバンク（WCB）が調製されている。MCB 及び WCB については、調製、保存及び管理方法が規定されている。

#### 1）培養工程

WCB バイアルを解凍後、  
、  
を用いた培養を順次行い、最終的に  
L の生産培養を行なった後、培養細胞を分離し、培養液を得る。なお、培養工程管理のための管理項目が設定されている他、  
への受け入れ基準としてマイコプラズマ、無菌試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験を実施することとされている。

#### 2）精製工程

培養液を濃縮及び緩衝液交換し、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを用いて精製する。溶出液を  
処理後、濃縮及び緩衝液交換し、DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製する。これをウイルス除去ろ過（DV50 膜）後、濃縮し、製剤化緩衝（  
、pH  
）でエタネルセプト濃度が  
mg/mL となるよう調整したものを、エタネルセプト原液としている。なお、精製工程管理のための管理項目が設定されている他、不純物の除去効率（工程由来不純物等）及びウイルスクリアランス評価試験が実施されている。

## (2) 原薬

本薬の構造・組成は、アミノ酸組成、N及びC末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、ペプチドマップ(アミノ酸配列)、単糖成分、シアル酸含量、オリゴ糖成分により確認されている。また、物理的・化学的性質として、分光学的性質(紫外吸収スペクトル)、等電点電気泳動、キャピラリー等電点電気泳動、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)、サイズ排除クロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィー、円二色性、フーリエ変換赤外吸収スペクトル、熱分析を用いた検討がなされ、等電点電気泳動の結果、各アイソフォームのpIが～の範囲にあること、キャピラリー等電点電気泳動の結果、シアリダーゼ処理前はpI～に多くのアイソフォームを含有し、シアリダーゼ処理後はpI値は～にシフトし、主ピークが及びに認められていること、SDS-PAGEの結果、還元して得たエタネルセプト単量帯の分子量は約76,000であり、非還元での分子量は約150,000であること、円二色性及びフーリエ変換赤外吸収スペクトルの結果、 $\alpha$ -ヘリックス、 $\beta$ -シート及びランダムコイルを含むこと等が確認されている。生物学的性質としては、細胞におけるTNF- $\alpha$ の増殖抑制作用に対する本薬の阻害活性及びTNF- $\alpha$ に対する本薬の受容体ドメインの結合活性が確認されている。さらに、目的物質由来不純物及び工程由来不純物の検索が行なわれている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(SDS-PAGE( )), ペプチドマップ、N結合型オリゴ糖マップ、シアル酸、浸透圧、pH、純度試験(類縁物質(SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフ法)、CHO細胞由来不純物、ウシ免疫グロブリンG、プロテインA)、微生物含量、エンドトキシン、受容体結合活性、たん白質量及び比活性が設定されている。

## (3) 標準物質

標準物質(自家一次標準物質、自家用標準物質)の規格及び試験方法として、確認試験(SDS-PAGE< >)、ペプチドマップ、ペプチド分析、N結合型オリゴ糖マップ、シアル酸、純度試験(類縁物質<SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフ法、疎水クロマトグラフ法>、及び )、受容体結合活性、たん白質量及び比活性が設定されている。

## (4) 製剤

製剤(エンブレル皮下注用25mg)は、エタネルセプト原液を孔径  $\mu\text{m}$  のフィルターで無菌ろ過後、バイアルに充てんし、凍結乾燥することにより製造する。なお、原薬であるエタネルセプトが(示唆熱量測定の結果)pH付近で立体的に最も安定であることが示されたため、凍結乾燥前にpH～となるよう製剤設計がなされている。また、賦形剤としてD-マンニトールと精製白糖が用いられ、これらの成分(製剤化緩衝液)は、本剤を注射用水1mLに溶解した際に、すみやかに溶解し、溶解後の浸透圧比が約1となるように配合されている。



製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（SDS-PAGE < >）、浸透圧、pH、純度試験（溶状、類縁物質 < SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフ法 >）、水分、含量均一性試験、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子、無菌試験、受容体結合活性、たん白質量及び比活性が設定されている。

#### （５）同等性/同質性について

開発過程において、生産スケールの変更及び製造場所の変更が行なわれている。また、製造原料のウシ血清に由来するウイルスに対する安全性を高めるため、培養工程において  $\gamma$  線照射血清を用いる方法に変更したほか、収率を高めるための 増大、細胞増殖及び生産量を増加させるための改良等が行なわれている。変更前後の原薬及び製剤の同等性/同質性については、工程内管理試験、原液の特性解析及び規格試験、原液と標準物質の等量混合物の分析、製剤の を実施し、同等/同質であると判断している。なお、本邦での臨床試験は培養工程に  $\gamma$  線非照射血清を用いて製造された製剤を用いて実施された。

#### < 審査の概略 >

##### （１）ウイルスクリアランスと N 末端のアミノ酸欠失について

審査センターは、精製工程のウイルスクリアランス評価試験において、Murine Minute Virus (MMV) の除去率が低かったことから、安全性に問題はないか申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品の精製工程には、ウイルスに対する安全性を確保するために、酸処理によるウイルス不活性化とフィルター（DV50）によるウイルスろ過が含まれており、試験した４種のモデルウイルスのうち、Xenotropic Murine Leukemia Virus、Pseudorabies Virus 及び Reovirus Type 3 の除去率は 10 ログ以上で、MMV の除去率は 3 ログ以上であった。MMV の除去率が比較的低いのは、小型（20～40 nm）のウイルスであること及びパルボウイルス属ウイルスは物理化学的手法による不活化に高い耐性を示すことによると考えられ、ウイルスフィルターの孔径を小さくすれば、MMV の除去率は改善できると考えられるが、 nm（現行のウイルス除去膜の孔径）よりも小孔径のウイルス用フィルターは、有効成分であるエタネルセプトそのものをトラップする傾向があり、工程に組み入れることは技術的に困難である。

しかしながら、ウイルスに対する本剤の安全性については、以下の点から確保できていると考える。

1. 宿主細胞はウイルスの感染について十分に研究された CHO 由来の細胞系である。
2. MCB 及び WCB についても、MMV が検出可能なウイルス試験を実施しており、これらによって増殖可能なウイルスに感染していないことが確認されている。
3. 培養工程のハーベスト直前に実施される工程内管理試験においても、ウイルス試験を実施し、培養液がウイルスに汚染していないことを確認することになっている。
4. 培養工程における培養終了後の細胞（EOPC）について、種々の試験を実施し、ウイルスが感染していないことが確認されている。

5. 精製工程ではウイルス不活化/除去工程がプロセスバリデーションにより評価されている。精製工程は、試験した全てのモデルウイルスを顕著に除去している。

また、製造工程に使用する原材料についても、ウイルスに対する安全性を強化するための管理を実施している。特に、ウイルス混入の主要な原因であると考えられる血清については、供給元により種々のウイルス試験が実施されており、 $\gamma$ 線照射を行うことで、本剤への外来性ウイルスの混入リスクをより一層低減している。

審査センターは、完全なエタネルセプト分子以外に N-末端アミノ酸（ロイシン）を 1 個欠いた分子種（Pro<sup>2</sup>）が認められていること、また、その他の N-末端アミノ酸欠失分子種も確認されていることから、これらの規格設定をする必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

エタネルセプトの N-末端アミノ酸の不揃いは、培養工程中及びカラムによる精製工程前の培養液中に存在するプロテアーゼにより生じると考えられ、自動エドマン分解法では、N-末端アミノ酸を 1、2、4 及び 5 個欠いた分子種（それぞれ Pro<sup>2</sup>、Ala<sup>3</sup>、Val<sup>5</sup> 及び Ala<sup>6</sup> とする）が認められるが、主要な N-末端アミノ酸欠失分子種は Pro<sup>2</sup> であると考えられる。

完全なエタネルセプト分子（Leu<sup>1</sup>）及び Pro<sup>2</sup> の存在比率を、ペプチドマップ法により測定したところ、製造ロット間で大きなバラツキが認められているが、Leu<sup>1</sup>/Pro<sup>2</sup> 比率の違いによって、比活性、受容体結合活性、マウス血漿中半減期、サル 2 週間間欠皮下投与毒性試験及び第 Ⅰ 相臨床試験における薬物動態及び忍容性に差異は認められなかった。これらの結果より、製造ロット間でみられる Leu<sup>1</sup>/Pro<sup>2</sup> 比率の差は、本品の有効性及び安全性に影響を与えないと考えられることから、規格設定の必要はないと考える。

機構は、以上について品質の恒常性を担保する観点から、規格設定することをさらに検討する必要があると考えるが、詳細については専門協議を踏まえて検討することとしたい。

## （2）ウシ免疫グロブリンに対する抗体について

審査センターは、ウシ免疫グロブリンに対する抗体がヒトで産生される可能性と、有効性及び安全性において問題が生じる可能性はないか、臨床試験において抗体産生に由来すると考えられるような有害事象が現れていないか、最近製造されたロットにおけるウシ IgG の値を考慮して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ウシ免疫グロブリンに対して抗体がヒトで産生される可能性は否定できないが、その抗体が有効性に影響を与えるとの報告はない。また、安全性についても、ウシ免疫グロブリンが抗原抗体反応を介してアレルギー反応による有害事象を引き起す可能性は否定できないが、臨床試験で多く認められた投与部位反応は、そのほとんどが治療を要さない軽度なものであり、いずれの試験においても、プラセボ及び実薬群間で、アレルギー関連有害事象の発現頻度は同様で、投与量の増加に伴う発現頻度の増加も認められなかったこと、海外市販後報告において、アレルギー反応及びそう痒症の発現頻度はそれぞれ 1%以上 10%未満であり、このうち重篤なアレルギー反応/アナフィラキシー反応は 0.01%以上 0.1%未満で、因果関係については、エタ

ネルセプト自体による可能性もあり、ウシ免疫グロブリンを含めた工程由来の高分子量不純物によるものかは不明であること、海外での毒性試験及び臨床試験では、パイロットスケール及び初期の実生産スケールの製剤が用いられたが、これら製剤の原薬 24 ロットに含まれるウシ免疫グロブリン G 含量は ~ ppm、平均は ppm であり、毒性試験では、局所的で可逆性の投与部位反応が認められたが、その他の毒性学的影響は認められなかったこと、近年製造された原薬では、パイロットスケール及び初期の実生産スケールで製した原薬と比較して、ウシ免疫グロブリン G 含量は低く、リスクは更に低減されているものと考えられることを説明し、当該事項が臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を回答した。また申請者は、添付文書「重篤なアレルギー反応」の項に、「血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載して注意喚起を行っている旨を併せて回答した。

機構は、以上について了承するが、市販後に投与部位反応等のアレルギーに関連する有害事象について、詳細に調査する必要があると考える（臨床の項参照）。

### （3）同等性/同質性について

審査センターは、培養工程において  $\gamma$  線照射血清を用いた原液（ $\gamma$  線照射原液）の方が  $\gamma$  線非照射血清を用いた原液（ $\gamma$  線非照射原液）よりも、完全なエタネルセプト分子（ $\text{Leu}^1$ ）が含まれている割合が多いことから、その理由を説明するよう求めた。

申請者は、パイロットスケールの  $\gamma$  線照射原液における  $\text{Leu}^1$  の割合は ~ %、実生産スケールの  $\gamma$  線照射原液における  $\text{Leu}^1$  の割合は ~ %であり、実生産スケールの  $\gamma$  線非照射原液における  $\text{Leu}^1$  の割合は ~ %であり、コンパラビリティ試験において認められた  $\gamma$  線照射原液及び  $\gamma$  線非照射原液の  $\text{Leu}^1$  の割合（それぞれ ~ %及び ~ %）の差は、同一の製造方法においても認められるバラツキの範囲内であり、 $\text{Pro}^2$  の生じる頻度は  $\gamma$  線照射原液及び  $\gamma$  線非照射血清を用いた原液で同等と考えられる旨を説明した。

機構は、実生産スケールにおける  $\gamma$  線照射原液と  $\gamma$  線非照射原液の  $\text{Leu}^1$  の割合は明らかに異なることから、その理由について更に明確化されることが必要であり、 $\gamma$  線照射原液と  $\gamma$  線非照射原液が同等/同質と言えるかについても、適切な説明が必要と考えており、詳細については専門協議を踏まえて検討することとしたい。

その他以下のような点について検討した。

審査センターは、WCB の更新時に初回調製時と異なった方法で培養していることから、その理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、WCB の初回調製時には MCB を 血清を含む選択条件下（ ）の培地で培養したが、WCB の更新時には MCB を非選択条件下で培養した点が異なっており、WCB の特異的産生能は非選択培養条件下で高い傾向にあり、この特性を維持するため、更新時以降は非選択条件下で培養したことを説明した。なお、日本の臨床試験は初回到調製された WCB

及び更新後の WCB 両者より製造した製剤を使って実施されている。

審査センターは、そもそも規格値は一定の品質を担保するという観点から設定されるべきであり、設定された規格値を採用しても有効性及び安全性において問題はないことを担保すべきであるにもかかわらず、規格値の設定根拠として、実測の平均値  $\pm 3\sigma$  を根拠にしているものが多いことから（ウシ免疫グロブリン G、プロテイン A、受容体結合活性、比活性等）、申請者に規格値設定の妥当性を説明するよう求めたところ、薬理試験や毒性試験における結果を踏まえても問題はない旨が説明された。

機構は、標準物質は原薬及び製剤の規格を設定する上で原器となるものであることから、より厳密に規格設定をする必要があるにもかかわらず、標準物質を規定した経緯、各標準物質の位置づけに不明瞭な部分があることから、自家一次標準物質及び自家常用標準物質を更新する際には、どのロットを標準物質として更新するのか明らかにすること、及び「標準物質」の試験方法中で、『現行標準物質』を標準溶液として種々の活性測定（受容体結合活性等）を行なっているが、現行標準物質を用いて次の標準物質を規定していくと、本来の規格よりも、ある一定方向にずれてしまう危険があり、これらの標準物質を利用して規格設定された原薬及び製剤は、品質の恒常性が担保されているとは言えないことから、自家一次標準物質を標準溶液に用いる等、標準物質が常に一定の値を示すような規格設定を実施することを申請者に求めたところ、申請者は了承した。

機構は以上について了承した。

## 八．安定性に関する資料

本剤は開発中に製造方法の一部変更が行なわれたことから、原液については、培養工程で  $\gamma$  線照射血清を用いてパイロットスケールで製造した原液及び実生産スケールで製造した原液、並びに  $\gamma$  線非照射血清を用いて実生産スケールで製造した原液についての安定性試験結果が提出されているが、 $\gamma$  線照射血清を用いてパイロットスケール及び実生産スケールで製造した原液の試験結果に基づき、品質を保証し得る期間が設定されている。

製剤についても、 $\gamma$  線照射血清を用いてパイロットスケールで製造した製剤及び実生産スケールで製造した製剤、並びに  $\gamma$  線非照射血清を用いて実生産スケールで製造した製剤についての安定性試験結果が提出されているが、 $\gamma$  線照射血清を用いて実生産スケールで製造した製剤の試験結果に基づき、有効期間が設定されている。

### （１）原液の安定性

$\gamma$  線照射血清を用いて製造した原液（実生産スケール）について、長期保存試験（-20 / 暗所 / 製容器/24 ヶ月）及び 5 における安定性試験（5 / 暗所 / 製容器/3 ヶ月）が実施され、性状、確認試験、浸透圧、pH、類縁物質、受容体結合活性、たん白質量、比活性について測定された。長期保存試験及び 5 における安定性試験において、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。

$\gamma$  線照射血清を用いて製造した原液（パイロットスケール）について、長期保存試験（-20 /

暗所/ 製容器/24 ヶ月)、5 における安定性試験(5 /暗所/ 製容器/12 ヶ月<ただし、12 ヶ月まで実施したのは1ロットのみ>)及び25 における安定性試験(25 /暗所/ 製容器/2 ヶ月)が実施された。25 で2 ヶ月保存した結果、確認試験が規格に適合せず、また類縁物質の増加が認められたが、長期保存試験及び5 における安定性試験において6 ヶ月までは、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。

以上より申請者は、原液は で24 ヶ月まで品質を保証した。なお、実生産スケールで製造した原液の長期保存試験は36 ヶ月まで継続中である。

## (2) 製剤の安定性

γ線照射血清を用いて製造した製剤(実生産スケール)について、長期保存試験(5 /暗所/密封透明ガラス瓶/24 ヶ月)、加速試験(25 /暗所/密封透明ガラス瓶/24 ヶ月)及び苛酷試験(40 /暗所/密封透明ガラス瓶/18 ヶ月)が実施され、性状、確認試験、浸透圧、pH、溶状、類縁物質、水分、不溶性微粒子、無菌試験、受容体結合活性、たん白質量、比活性、溶解時間について測定がなされた。長期保存試験において、水分のわずかな増加が認められたものの、規格の範囲内であり、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。加速試験の結果、9 ヶ月保存以降、確認試験が規格に適合せず、また類縁物質の増加が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。苛酷試験においても、3 ヶ月保存以降、確認試験が規格に適合せず、また類縁物質の増加が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。

また、γ線非照射血清を用いて製造した製剤(実生産スケール)について、光に対する苛酷試験(25 /密封透明ガラス瓶/200 W・h/m<sup>2</sup>後120万Lux・h)が実施され、いずれの試験項目においても変化は認められていない。

以上より申請者は、製剤の貯蔵方法及び有効期間は2~8 保存で2年と設定した。

なお、実生産スケールで製造した製剤の長期保存試験は42 ヶ月まで継続中である。

機構は、以上について了承した。

## (3) 溶解後の安定性

製剤に注射用水1 mLを加えて溶解した後の安定性について検討がなされ、5 で48時間あるいは25 で24時間保存したとき、いずれの試験項目にも経時的な変化は認められなかったことから、本剤は注射用水に溶解後、5 で少なくとも48時間、25 で少なくとも24時間は安定であると考えられている。

また、溶解後の光に対する安定性についても試験が行なわれ、200 W・h/m<sup>2</sup> 曝光後、さらに120万Lux・h 曝光した結果、高分子量成分の増加、エタネルセプト及び低分子量成分の合計量の低下、比活性の低下が認められたが、その他の試験項目においては、変化は認められなかった。

審査センターは、溶解後には光に対して不安定な結果が得られていることから添付文書上で注意喚起する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、光に対して不安定である結果が得られた条件は、窓際に1~2日間放置した後、さ

らに室内蛍光灯下に 100 日間放置した場合の暴光量に相当し、通常の室内蛍光灯下において、溶解後速やかに使用する際の品質に問題はないものと考えたと回答した。その上で申請者は、本剤には防腐剤が含まれていないため、溶解後に長期間保存した際の品質は保証できないことから、添付文書、適用上の注意の項で「溶解後、速やかに使用すること」と記載していることを併せて説明した。

機構は、上記の点については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

## 二．毒性試験に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

本薬は、ヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域に分子量 75 KD ( p75 ) の可溶性ヒト TNFR-II 2 分子を結合させた融合タンパク質 ( TNFR:Fc ) であり、TNF への親和性はヒトと実験動物ではほとんど差がなく、げっ歯類においても抗 TNF 作用を示すと考えられている。

しかし、参考資料として提出された中和抗体能産生能試験において、マウス及びラットでは 2 ~ 3 週間、ウサギでは 2 週間で過半数以上の動物が中和抗体陽性となることが確認されており、また反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験に用いた動物から、中和抗体は妊娠動物 ( ラット及びウサギ ) 及びサルでは産生されにくい、血清中薬物濃度は主に低用量で低下し、投与量に関わらず中和抗体陽性例では著しい血清中薬物濃度の低値が認められることが確認されている。

このため、非妊娠の状態ですら少なくとも 3 週間以上の投与が必要な、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後発生並びに母体の機能に関する試験、がん原性試験は、適切な本剤の毒性評価及びヒトの安全性に関するリスク評価が行えないと判断され実施されていない。

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いて実施されており、概略の致死量はマウス、ラットともに皮下投与では 2,000 mg/kg 以上、静脈内投与では 500 mg/kg であった。

非げっ歯類の急性毒性は、カニクイザルに 15 mg/kg/day までの用量を 3 日間連続静脈内投与することにより評価されており、薬物投与に関連する明らかな毒性は認められなかった。

反復投与毒性試験は、中和抗体が産生されにくく、血清中薬物濃度及び本剤の薬理活性が維持されることが予想されたカニクイザルを用い、臨床投与頻度と同じ週 2 回の間欠投与による 2、4 及び 26 週間皮下投与試験並びに 20 日間連続皮下投与試験が実施され、2 週間投与試験では 2 つの施設 ( B\*社及び T\*社 ) で製造されたロット間での毒性学的同等性が確認された。

2 週間間欠投与試験 ( 0、15 B\*社、15 T\*社 mg/kg/回 ) では、異なる施設で製造した 2 ロットとも薬物投与による毒性変化及び抗体・中和抗体は認められず、無毒性量は 15 mg/kg/回と判断された。

4 週間間欠皮下投与試験 ( 0、1、5、15 mg/kg/回 ) では、薬物投与による毒性変化は認められず、無毒性量は 15 mg/kg/回と判断された。抗体はほぼ全例に認められ、中和抗体は低用量群の 6 例中 1 例に認められた。

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

26 週間の間欠皮下投与試験（0、1、5、15 mg/kg/回）の薬物投与群では、投与部位の肥厚の発現頻度が投与量に依存して増加し、病理組織学的検査では投与部位の皮下組織の好酸球及びリンパ球浸潤の頻度増加又は程度増強が認められた。これらの変化に雌雄差はなく、4 週間の回復期間後に軽減又は消失した。薬物投与の影響と考えられる投与部位の変化が認められたが、これらは局所的で可逆性の変化であることから、無毒性量は 15 mg/kg/回と判断された。抗体は投与 9 週目以降薬物投与群全例にみられ、中和抗体は投与 5 週目以降に各投与群の少数例に認められた。

20 日間連続皮下投与試験（0、0.2、2.0 mg/kg/day）では、薬物投与による毒性変化は認められず、無毒性量は 2.0 mg/kg/day と判断された。抗体はほぼ全例に認められ、中和抗体は低用量群の 6 例中 1 例、高用量群の半数に認められた。

生殖発生毒性試験は、ラットを用いて胚・胎児発生に関する試験（妊娠 6～20 日に連日皮下投与後 21 日に帝王切開）、周産期及び出生後初期発生並びに母体機能に関する試験（妊娠 6～21 日に連日皮下投与、出生後 4 日に出生児解剖）が、ウサギを用いて胚・胎児発生に関する試験（妊娠 6～18 日に連日皮下投与、29 日に帝王切開）が実施された。いずれの試験においても、本剤の投与に起因した母動物の異常、胎児・出生児への影響は認められず、催奇形性も認められていない。母動物に対する一般毒性学的無毒性量、胎児に対する無毒性量は、ラットで 30mg/kg/day、ウサギで 40 mg/kg/day（いずれも最高投与量）と判断された。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施し、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

がん原性試験は、長期投与では中和抗体出現による血清中薬物濃度の低下が予測され、適切な本剤の毒性評価かつヒトの安全性に関するリスク評価ができないとの見解のため実施されていない。

局所刺激性試験は、本剤の臨床投与は皮下投与であり、局所刺激性の評価はサルの反復投与毒性試験における皮下投与部位の評価に組み込み可能と判断され実施されていない。26 週間間欠皮下投与試験では、用量に依存した皮下投与部位の肥厚及び炎症性変化が認められている。

抗原性試験は、本剤は異種タンパク質として、実験動物に対して強い免疫原性を示すことは明らかであるため、通常の抗原性試験で用いられる実験動物での評価は適当でないと判断され実施されていない。

#### < 審査の概略 >

審査センターは、サル 26 週間間欠皮下投与毒性試験において投与部位の変化が認められていることから、本剤の局所刺激性の評価及び臨床使用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、全投与群で投与に関連すると考えられる皮下投与部位の肥厚及び炎症性変化が認められたが、病理組織学的検査による好酸球及びリンパ球の浸潤、出血、繊維化とも中等度以下であり、同様の所見は溶媒対照でも認められること、且つ変性及び壊死の所見が見られないことから、本剤の投与局所における影響は軽度であると判断したことを説明した。また申請者

はこれらの変化は、回復期間により軽減又は消失したこと、臨床試験においても投与部位反応は認められているが、ほとんどが処置を要さない軽度なものであり、処置を要する場合も投与中止や外用薬により治療可能であり、皮膚の消毒や注射部位を毎回変える、あるいは異常のみられる部位への注射は避けることなどによって、長期の投与継続は可能と考えることを回答した。

審査センターは、サルで認められた投与部位の変化には用量依存性が認められ、本剤投与の影響であるにもかかわらず毒性とせず、無毒性量を最高投与量である 15 mg/kg と判定していることから、無毒性量について再考するよう申請者に求めた。

申請者は、投与部位の皮下における変化は本剤投与による影響であると考えられること、しかしながら、局所のみの変化で回復性が認められており、他の影響は認められないこと等から、本剤投与による全身性の影響を評価すると無毒性量を 15 mg/kg と設定することは適切であると判断したことを説明した。また申請者は、投与部位反応はヒトにおいても認められているが軽度かつ可逆的であることから、当該所見に基づいて無毒性量を再考する必要は無いと考える旨を併せて回答した。

機構は、毒性試験の目的は無毒性量を高く見積もり安全性を強調することではなく、局所・全身性にかかわらず臨床使用時の有害事象を予測し安全に使用するための情報を得ることにあると考えていることから、申請者の回答は不適切であると考え。しかし、投与部位反応を軽減するための対応については、添付文書に同一部位への反復注射は行わないことが記載されており、臨床使用時における問題については、臨床試験での結果も踏まえて判断する必要があると考える（ト項参照）。

審査センターは、毒性試験において抗体産生の有無で曝露量が異なり毒性が過小に評価されている可能性がないか、また毒性所見がほとんど観察されておらず、臨床使用時の毒性学的所見が不明であることから、各試験における試験系の妥当性、高用量投与の必要性、長期投与時に予想される毒性について説明を求めた。

申請者は、抗体産生の有無による曝露量の違い及び毒性所見を検討したところ、中和抗体陽性例では AUC 値の著しい低下がみられたが、中和抗体の認められない同一群の動物との比較では、中和抗体の産生による体重、一般状態、眼科学的検査、心電図検査、臨床化学検査、剖検、病理組織学的検査、胎児への影響等に違いはみられなかったことを述べ、抗体産生により毒性が過小に評価される可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、反復投与毒性試験に用いたカニクイザルは、系統的にヒトに近似しており、中和抗体産生の発現頻度は低く、その発現時期も遅延していることから、本剤の毒性評価に最も適した動物種と考えられること、カニクイザルを用いた間欠皮下投与試験での  $AUC_{0-96hr}$  は、本邦第 I 相臨床試験における 25 mg 単回皮下投与時の  $AUC_{0-\infty}$  の約 28 ~ 41 倍であり、曝露の観点からもヒトで使用される本剤の安全性を特徴づけるには十分であると判断したこと、長期投与時の毒性についても、26 週間反復投与毒性試験における曝露量も踏まえると、26 週間を超えて反復投与した場合に新たな毒性変化が出現する可能性は乏しいと考えていることを回答した。



審査センターは、本剤の臨床使用における有害事象として因果関係は不明であるが腫瘍の発現が認められること、TNF がプロモーション作用及びプログレッション作用を有することから発がん性が懸念される。そこで、本剤の発がん性評価を今後どのように行うことを考えているのか申請者の見解を示すとともに、本剤の臨床使用にあたり長期投与時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、TNF 機能の障害により TNF 依存性腫瘍の排除能が低下し、腫瘍の増殖を促進する可能性が考えられること、しかしながら、TNF の腫瘍細胞壊死作用は、直接作用による腫瘍細胞融解ではなく、腫瘍に関連した初期凝固カスケードから続いて起こる血管崩壊の作用であると考えられていること (Kavanaugh AF, *Rheum Dis Clin North Am*, 24(3): 593-614, 1998)、TNF はいくつかの腫瘍細胞株に殺細胞効果を発揮するがその他の多くの腫瘍細胞株には作用しないことも報告されていること (Sugarman Bj et al, *Science*, 230: 943-945, 1985、Shepard H et al, *J Clin Immunol*, 8: 333-341, 1988)、本剤は、*in vitro* において T 細胞増殖反応に影響せず、サルの 26 週間間欠投与毒性試験においても免疫系の器官・組織に異常は認められていないこと、TNF 欠損マウスにおいて腫瘍発生は認められていないこと (Taniguchi T et al, *Lab Invest*, 77: 647-658, 1997) を説明し、本剤が免疫抑制作用を示すことによって腫瘍発生リスクを増加させる可能性は低いと考えていることを回答した。また申請者は、非げっ歯類及びノックアウト動物を用いたがん原性試験の実施は、背景データが不十分であること等から困難であり、本剤の発がん性の可能性を評価するための最も適切な指標は、ヒトの疫学的調査に基づくものと考えていること、これまでの海外市販後自発報告データによると、本剤投与によって発がんリスクが高まることを示唆する結果は認められておらず、欧米で実施された長期投与試験 (添付資料ト-20: 160018) においても、本剤投与患者でみられたがん発生例数は RA 患者集団での発生推定例数とほぼ一致したことを回答した (ト項参照)。さらに申請者は、進行中及び実施計画中の臨床試験で長期投与時の安全性データをさらに収集し、今後、より詳細に検討する予定であることを併せて回答した。

機構は、提出された毒性に関する資料からは、異種タンパク質による投与部位の変化以外の毒性は見い出せておらず、また背景データが少ないことを理由にサルを用いた生殖発生毒性試験の実施を検討しない等、毒性試験における動物種の選択、試験系等が必ずしも十分に検討されていたとは言い難いと考ええる。しかしながら、本剤のような遺伝子組換えヒト融合タンパク質の毒性を、動物を用いた通常の毒性試験結果から適切に評価することには限界があることについては理解するものであり、提出された資料から現時点では問題はないと判断するが、今後臨床試験や市販後調査等において、長期投与時の安全性を十分に検討する必要があると考える (ト項参照)。

## ホ．薬理作用に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### (1) 効力を裏付ける薬理試験

メチル化ウシ血清アルブミン (mBSA) 誘発関節炎ラットにおいて、本薬 (5 µg/joint/day 以

上)を二次感作日から3日間後肢両膝関節腔内に投与したところ、関節幅及び病理組織学的スコア(組織傷害領域の広さから0~4段階評価)が対照群と比べて有意に抑制された。

また、トリ型コラーゲン誘発マウス関節炎に対し、本薬を二次感作日から14日間反復腹腔内投与したところ、投与開始10~14日後に1.0 µg/body/day以上の用量で、対照群と比較して有意に関節炎スコア(四肢の紅斑及び浮腫の程度に応じて0~4段階に判定)が低下した。さらに、本薬(150 µg/body/day)を二次感作日から10日間反復腹腔内投与したところ、軟骨破壊スコア(病理組織標本について0~4段階で評価)がヒトIgG投与群と比較して有意に低下した。

本薬の予防効果について、ウシ型コラーゲン誘発マウス関節炎に対し、本薬(50 µg/body/day)をコラーゲン投与21日後から8日間反復腹腔内投与したところ、関節炎スコア(0:無変化、1:紅斑・浮腫、2:関節破壊の確認、3:関節の強直・屈曲)及び病変のある関節数を抑制した。さらに、血清中抗型コラーゲン抗体価上昇が抑制され、投与終了時(28日目)には溶媒対照(生理食塩液)群と比較して有意な低下が認められた。

本薬の治療効果について、ウシ型コラーゲン誘発マウス関節炎に対し、関節炎発症日(関節腫脹が認められた日)から本薬(50 µg/body/day)を14日間反復腹腔内投与したところ、関節炎スコア及び血清中抗型コラーゲン抗体価は溶媒(ヒト血清アルブミンを含む生理食塩液)投与群と比較して有意に抑制した。

また、関節炎誘導期から進行期に対する影響として、ブタ型コラーゲン誘発マウス関節炎において、本薬(10 µg/body/day)をコラーゲン投与日から35日後まで週3回隔日(合計16回)反復腹腔内投与したところ、関節炎発症率の有意な低下が認められた。

以上より、本薬は実験的関節炎モデル動物において、関節炎を軽減することが示唆された。

## (2) 作用機序

腫瘍壊死因子(TNF)はTNF $\alpha$ 及びTNF $\beta$ に分類され、TNF $\alpha$ はホモ3量体で存在し、TNF $\beta$ はリンホトキシン(LT)とも呼ばれ、膜結合型(1分子のLT $\alpha$ と2分子のLT $\beta$ からなるヘテロ3量体(LT $\alpha$ 1LT $\beta$ 2))と可溶性(LT $\alpha$ のホモ3量体(LT $\alpha$ 3))で異なった分子構成をとる。TNF $\alpha$ と可溶性LT(LT $\alpha$ 3)はいずれも同一の受容体(TNFR)に結合することにより類似の生理活性を示すが産生細胞は異なり、TNF $\alpha$ は刺激に対してマクロファージから大量に産生され、主に炎症の惹起、抗腫瘍や細胞傷害等と関連し、LT $\alpha$ 3は抗原刺激に対してT細胞等のリンパ球から産生され、免疫応答の調節や生態防御因子として主に作用すると考えられている。

TNFR発現ヒト骨髄単球系細胞U937において、本薬は<sup>125</sup>I-ヒトTNF(遺伝子組換え)のTNFRへの結合を阻害し(Ki値:1×10<sup>-10</sup> M)、その結合阻害活性は可溶性TNFRモノマーより約50倍強く、本薬は細胞表面のTNFRへのTNFの結合を阻害することが示唆された。

本薬(0.01 ng/mL~100 µg/mL)は、ヒトTNF(遺伝子組換え)、マウスTNF(遺伝子組換え)あるいは天然型マウスTNFによるマウス線維芽細胞に対する細胞傷害活性を10 ng/mL以上の濃度でほぼ完全に抑制した。また、本薬(30及び100 µg/body)を静脈内投与した際には、IL-1 $\alpha$ 併用TNF誘発マウス致死(24時間以内に10/10例死亡)が抑制された(観察期間6日間終了まで10例全例生存)。さらに、本薬(10 µg/body以上)の静脈内投与で、LPS誘発マウス致死が

抑制された（5日目の生存率が50%以上）。本薬（100 µg/body）をLPS投与の2又は3時間後に静脈内投与するとLPS誘発マウス致死は抑制されたが、4時間後では抑制されなかった。また、LPS投与直後に本薬（100 µg/body）を静脈内投与したところ、LPS投与後の血清中TNF濃度は低下した。このことから、本薬は*in vitro*試験においてTNFの細胞傷害作用を抑制することが示唆され、*in vivo*試験からもTNFによる作用を阻害することが示唆された。

TNF及びLTαはp55及びp75TNF受容体に結合すると考えられている（Idriss HT & Naismith JH, *Microsc Res Tech*, 50: 184-195, 2000）。本薬はTNF及びLTαの両方に結合すると考えられており、1分子の本薬に対して1分子（3量体）のTNFαあるいは1分子（3量体）のLTα3が結合すると報告されている（Scallon B et al, *J. Pharmacol Exp Ther*, 301: 418-426, 2002）。

以上のことから、本薬はTNFと結合することにより、TNFが細胞表面のTNFRと結合するのを阻害し、TNFの作用発現を抑制することが示唆された。

### （3）一般薬理作用

一般症状及び行動（マウス、15, 50, 150 mg/kg, 皮下）、中枢神経系（マウス又はラット、5, 15, 50 mg/kg, 皮下）、平滑筋及び自律神経系（モルモット回腸、100 µg/mL）、呼吸・循環器系（ウサギ、ラット又はサル、1, 3, 10, 15, 30 mg/kg, 持続静脈内投与あるいは皮下）、消化器系（マウス、5, 15, 50 mg/kg, 皮下）、腎機能（ラット、5, 15, 50 mg/kg, 皮下）に及ぼす影響について検討された。

麻酔ウサギにおいて、本薬10 mg/kgの30分持続静脈内投与終了直後では影響が認められなかったが、投与終了30及び60分後に心電図のR波高の軽度な低下が認められた。なお、1及び3 mg/kgの投与において影響は認められなかった。

無麻酔サルの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響についてテレメトリーを用いて測定され、本薬（15 mg/kg）の皮下投与により、投与5～10時間の間で測定したいくつかの時点で、溶媒対照と比較して心拍数の有意な増加あるいは減少が認められた。さらに、本薬投与24時間後まで平均血圧の有意な増加あるいは減少が認められたが、1時間以上は持続していない。

その他、特記すべき本薬の作用は認められていない。

### （4）その他の薬理作用

本薬（0.01, 0.1及び1 mg/mL）はヒト末梢血におけるヒスタミン遊離作用を示さなかった。

また、プロテオリピッド（脳内脂溶性タンパク）感受性CD4陽性T細胞（PLP7）の静脈内投与により誘発されたマウス自己免疫性脳脊髄炎に対し、本薬（200 µg/動物/日）の3回隔日腹腔内投与では、脳脊髄炎スコア（0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5で評価）に有意な影響を及ぼさなかったが、脳脊髄炎発症までの日数を有意に延長させ、同種T細胞移入免疫反応の発現を抑制する可能性が示唆された。

本薬（15及び30 µg/mL）はヒト正常血清におけるヒツジ赤血球の溶血に影響を及ぼさなかった。

また、申請者は、本薬の薬理作用と安全性との関連について、以下のような考察を提示した。

本薬を投与したマウスでは、Th1 由来の IFN $\gamma$ や IL-12 の産生は低下するが IL-2 の産生に影響は認められないこと、また Th2 由来の IL-10 の産生に影響は認められていないことから( Becher B et al, *J Immunol*, 162: 684-688, 1999)、本薬により細胞性免疫機能の一部が抑制され感染防御能の低下が起こる可能性が考えられる。IFN $\gamma$ はマクロファージの活性化に関与していること、結核菌の感染防御及びその排除には、TNF により活性化されたマクロファージの役割が重要であり、TNF $\alpha$ あるいは LT $\alpha$ ノックアウトマウスにおいて TNF $\alpha$ 及び LT $\alpha$ が感染防御に関与していることが示されている( Roach DR et al, *J Exp Med*, 193: 239-246, 2001、Flynn JL et al, *Immunity*, 2: 561-572, 1995)。したがって、本薬の臨床使用時には感染症の発現、特に結核菌感染について留意する必要がある。

抗 TNF $\alpha$ 療法と脱髄性疾患との関連が指摘されている。実験的アレルギー性脳脊髄炎マウスに本薬を投与すると、発症までの期間の延長は認められたが、発症を促進する作用は認められず、本薬と脱髄性疾患との関連性は明らかではない。

米国において本薬投与患者で再生不良性貧血の発現が報告されているが、TNF 活性抑制と再生不良性貧血との関連性については明らかではない。

海外の本薬投与患者において、自己免疫疾患が発症あるいは増悪した事例が報告されていることについて、RA は Th1 優位、全身性エリテマトーデス (SLE) は Th2 優位であり、本薬は Th1 を抑制し Th2 機能には直接影響を及ぼさないが ( Becher B et al, *J Immunol*, 162: 684-688, 1999)、Th2 機能を抑制的に調節する IFN $\gamma$ の Th1 からの産生能を低下させることから、相対的に Th2 が活性化される可能性がある。また、Th2 の活性化は抗体産生能上昇に影響することから、本薬の投与により自己抗体産生の増加や SLE 等の自己免疫疾患が増悪する可能性は否定できない。一方、SLE 様の自己免疫症状を自然発症する NZB/W F1 マウスでは、TNF $\alpha$ の投与により SLE 様症状の発症が抑制されること ( Gordon C et al, *Clin Immunol Immunopathol*, 52: 421-434, 1989)、自己免疫性の I 型糖尿病を自然発症する NOD マウスでは TNF $\alpha$ 投与によって糖尿病の発症が抑制されること ( Satoh J et al, *J Clin Invest*, 84: 1345-1348, 1989)、SLE 様の自己免疫症状とともに RA 様の症状も併せて自然発症する MRL/lpr マウスでは、TNF $\alpha$ の mRNA の発現と動脈炎の程度には正の相関関係があり、動脈炎の悪化にはマクロファージが関与することが示されていること ( Takahashi S, *Clin Immunol*, 22: 1288-1295, 1990 ) から、自己免疫動物における TNF の作用は 2 面性を持つものと考えられる。

以上より申請者は、非臨床試験から臨床における有害事象との関連性を明らかにすることは困難であるが、本薬の免疫機能に対する影響を考慮すると、少なくとも感染症の患者又は感染症が疑われている患者、免疫抑制状態にある患者に対する感染症の誘発には注意する必要があると考える旨を説明した。

## < 審査の概略 >

### ( 1 ) 試験方法等の妥当性について

機構は、効力を裏付ける試験において膝関節腔内投与あるいは腹腔内投与等で試験が実施されているが、本薬の臨床投与経路（皮下投与）と異なっていることから、これら試験結果の妥当性、効果の持続期間等について説明するよう求めた。

申請者は、まず効力の有無を確認するため、病変部位に近い関節腔内への投与で試験を実施し、また簡便な投与方法として腹腔内投与を選択したこと、高分子タンパクの場合は皮下投与と腹腔内投与の何れも投与部位付近のリンパ管を經由して吸収されて全身に分布すると考えられ、腹腔内投与と皮下投与では投与後の体内動態は同等ではないが、本薬の効力は確認できると考えることを説明した。

また申請者は、臨床試験における投与間隔（2回/週）と比較して短い間隔（連日投与あるいは隔日投与）で薬理効果を検討しているが、マウスにおける本薬の  $t_{1/2}$  は 18.5 hr とヒト（30～102 hr）に比べて短いことから、この投与間隔については妥当であったと考えること、単回投与後の効力の持続を評価した試験は未実施であるが、関節炎の発症初期に本薬を複数回投与した場合には、TNF による免疫担当細胞の活性化（炎症の誘発）が抑制された結果、本薬の投与休止後においても関節炎の抑制や抗コラーゲン抗体価の低下が認められたと考えることを説明した。

機構は、投与間隔については、十分な妥当性を示す説明がなされたとは必ずしも言えないが、本薬の薬理学的有効性については確認されていると考えられることから、回答を了承した。

審査センターは、TNF $\alpha$ 及び TNFR のヒトと動物における違いを説明し、本薬の動物における薬理作用のヒトへの外挿可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

可溶性ヒト TNF- $\alpha$ は 157 個のアミノ酸の 3 量体として存在し、ヒトとマウスのアミノ酸配列の相同性は 79 %であると報告されている( Pennica D et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 82: 6060-6064, 1985、Fransen L et al, *Nucleic Acids Res*, 13: 4417-4429, 1985)。ヒト TNFR-II は全体としては 461 個のアミノ酸で、ヒト TNFR-II の可溶性部分は 162 個のアミノ酸からなり、細胞内には 240 個のアミノ酸、膜貫通部分は 27 個のアミノ酸、細胞外ドメインは 173 個のアミノ酸から構成されている( Gruss HJ & Dower SK, *Blood*, 85: 3378-3403, 1995、Smith CA et al, *Science*, 248: 1019-1023, 1990)。ヒトとマウスの TNFR-II の相同性は細胞内ドメインで 73 %であるが、細胞外ドメインでは 58 %であり、ヒト TNF はマウス TNFR-I に結合し、マウス TNFR-II に対してほとんど結合しない。しかしながら、マウス TNF はヒト TNFR-I、ヒト TNFR-II の何れにも結合すると報告されている( Lewis M et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 88: 2830-2834, 1991)。本薬での試験結果からマウス L929 細胞に対するヒト TNF の作用はマウス TNF より弱いですが、本薬の TNF の細胞傷害抑制効果はマウス TNF とヒト TNF の何れに対しても認められた。したがって、ヒトとマウスでは TNF と TNFR との結合様式及びアミノ酸配列に相違が認められるが、本薬はマウス TNF 及びヒト TNF の何れに対しても結合することから、マウスを用いて本薬の効果や作用を検討することにより、ヒトへの影響を想定することは可能であると考えられる。

機構は、以上について、相同性は必ずしも高いとは言えないものの本薬がマウス TNF 及びヒト TNF の何れに対しても結合することから、提出された資料から本薬の作用を確認することは

可能であると考え回答を了承した。

## (2) 中和抗体について

機構は、本薬の投与により中和抗体産生の可能性及び中和抗体産生により試験結果に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、薬理試験においては、いずれの試験でも中和抗体産生について検討していないものの、本薬の毒性試験では、投与開始後 10～14 日で抗体産生が認められていること、薬理試験における投与期間は 2 週間であるが、本薬の効力の明らかな低下を疑う結果は得られていないこと、また、投与期間が 35 日間で抗体産生が危惧される試験（参考資料ホ-2）があるが、投与期間中は溶媒対照群に比べて関節炎発症率が抑制されていること、関節炎モデルにおける炎症症状の増悪の程度は、関節炎発症初期における免疫担当細胞の活性化が重要であり、関節炎発症の初期に本薬を投与すれば投与中止後も症状悪化は抑制されることなどを説明し、仮に投与開始後 10～14 日頃以降に中和抗体が産生されたとしても、効力を裏付ける試験の結果に及ぼす影響は軽微であったと推察していることを回答した。

機構は、用量依存性が認められなかった試験結果について、中和抗体が産生されていた可能性を完全には否定できないと考えるが、本薬はヒト IgG1 の Fc 領域に分子量 75 KD (p75) の可溶性のヒト TNFR-II 2 分子を結合させた融合タンパク質 (TNFR:Fc) であることから、中和抗体産生と有効性に及ぼす影響について、動物による薬理的試験結果のみから考察することは困難であり、臨床試験における結果も踏まえて検討する必要があると考え、回答を了承した(ト項参照)。

## (3) 一般薬理試験について

審査センターは、一般薬理試験における試験用量の妥当性について、薬効用量、投与経路及び血中濃度等を考慮に入れて説明するよう求めた。

申請者は、マウス関節炎モデルでの発症抑制作用は 1.0 µg/body (0.04 mg/kg) 以上の腹腔内投与で認められているが、TNF によるマウス致死に対する抑制作用については 10～30 µg/body 以上の静脈内投与で認められており、試験方法や測定項目により異なるものの、マウスでは概ね 10 µg/body 前後が薬効用量であると推定していること、この用量をヒトに対する投与量に換算すると 20 mg/body となり、ヒト臨床投与量である 25 mg/body と類似していたことを説明した。

また申請者は、一般薬理試験において、一般症状及び行動に及ぼす影響を検討するための試験では、本薬は臨床投与量 (25 mg/body、約 0.5 mg/kg) の 300 倍に相当する 150 mg/kg をマウスに皮下投与したが、200 mg/kg を単回皮下投与した場合の血清中濃度推移から推定して、投与後 12 時間で約 700 µg/mL (*in vitro* で抗 TNF 効果を発揮する濃度の約 70000 倍、ヒトにおける血清中濃度 (1000～2000 ng/mL) の 350～700 倍) に達していると考えられること、同様に、中枢神経系、消化器系及び腎機能の試験では、臨床投与量の 100 倍に相当する 50 mg/kg をマウスに皮下投与したが、この場合は約 230 µg/mL (*in vitro* で抗 TNF 効果を発揮する濃度の約 2.3

万倍、ヒトにおける血清中濃度の 115～230 倍)に達していると考えられること、呼吸・循環器系試験では、麻酔ウサギに臨床投与量の 20 倍に相当する 10 mg/kg を持続的に静脈内投与したが、妊娠ウサギの皮下投与試験の結果から、持続投与終了時点では、少なくとも 70 µg/mL (*in vitro* で抗 TNF 効果を発揮する濃度の約 7000 倍、ヒトにおける血清中濃度の 35～70 倍)以上の血清中濃度に達していると考えられること、更に、循環器試験において臨床投与量の 60 倍に相当する 30 mg/kg を無麻酔ラットに、また 30 倍に相当する 15 mg/kg を無麻酔サルに各々皮下投与し、ラットでは、10 mg/kg を投与した時の血清中濃度推移から推察して、本薬は投与後 24 時間で約 35 µg/mL (*in vitro* で抗 TNF 効果を発揮する濃度の約 3500 倍、ヒトにおける血清中濃度の 17～35 倍)、サルでは、15 mg/kg 投与時の血清中濃度推移から推察して、本薬は投与後 24 時間で 94 µg/mL (*in vitro* で抗 TNF 効果を発揮する濃度の 9400 倍、ヒトにおける血清中濃度の 47～94 倍)以上の濃度に達していると考えられ、いずれも評価する上で妥当であったと考えることを説明した。

機構は回答を了承した。

審査センターは、無麻酔サルの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響について、心拍数及び平均血圧の有意な増減が認められていることから、本薬の臨床使用において影響を及ぼす可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬投与後より 30 分毎に測定した結果、本薬投与群では、投与後 9 時間までの測定のうち、7 回の測定ポイントで有意な心拍数の変化が認められたこと、そのうち 3 回は溶媒投与群より高値を示し(最大 28.7 bpm)、4 回は低値を示した(最大 34.7 bpm)こと、サルでの本薬の  $T_{max}$  (15 mg/kg 皮下投与)は投与後 23～24 時間であるが、この時間を含む 10.5 時間から 24 時間迄では有意な変化は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、本薬投与後の平均血圧は、8 回の測定ポイントで有意な低下(最大 14.9 mmHg)が認められ、2 回の測定ポイントで有意な増加(最大 6.8 mmHg)が認められたこと、しかしながら、その変化はいずれも 1 時間以上持続せず、心拍数と動脈血圧の変化は一定の傾向を示しておらず、一時的でかつ散発的であったことから、これらの結果が臨床において重篤な副作用につながる可能性は低いと考えていることを回答した。

機構は、インフリキシマブによる心不全の悪化等も報告されており、本薬の心循環系に対する作用については今後さらに検討する必要があると考えるが、本回答については了承した。

## へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### <提出された資料の概略>

薬物動態の検討には非標識体及び<sup>125</sup>I 標識体が使用された。エタネルセプト(未変化体)濃度の測定には、抗エタネルセプトモノクローナル抗体、抗エタネルセプトポリクローナル抗体が用いられた。

### (1) 非臨床薬物動態試験成績(添付資料へ-1～3)

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び

乳汁移行性に関する試験成績が提出された。

### 1) 吸収

本薬をラット (5~50 mg/kg)、ウサギ (5~50 mg/kg) 及びサル (1~15 mg/kg) に単回皮下投与した時、投与量と各薬物速度論的パラメータの間には直線関係が得られたことから、これらの投与量範囲において本剤の体内動態は線形性が示された。例えば、血清中本薬未変化体濃度について、雄ラットに 5 又は 50 mg/kg の本薬を単回皮下投与したときの  $T_{max}$  はいずれも 24 時間、 $C_{max}$  は 11.0 又は 99.4  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24hr}$  は 119 又は 1088  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、サルに本薬 1 又は 15 mg/kg を単回皮下投与したときの  $T_{max}$  は 19~31 又は 23~24 時間、 $C_{max}$  は 5.8~6.2 又は 99~109  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-96hr}$  は 373~415 又は 6677~6697  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、ラットの試験で  $t_{1/2}$  は算定されていないが、サルでの  $t_{1/2}$  は 46~77 時間と算定された。また生物学的利用率はサル (2 mg/kg) において 73% と推定された。マウス及びサルにおける血清中未変化体濃度に雌雄差は認められず、いずれの動物種においても皮下からの緩やかな吸収と体内からの緩やかな消失を示した。反復投与において本薬に対する中和抗体が検出されなかったサルでは、 $C_{max}$  及び AUC の若干の増加が認められたものの、これらは本剤の長い半減期に起因するものであり、体内への蓄積を示すものではないと考えられている。一方、中和抗体検出例において  $C_{max}$  及び AUC の著しい低下が認められていることから、反復投与時に血清中未変化体濃度が低下する原因として、中和抗体の産生が関連しているものと考えられている。

### 2) 分布

マウスに  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) を単回静脈内又は皮下投与した時、血液中に最も高い放射能が認められ、他の組織はそれ以下の濃度で推移していることから、組織移行性は低いことが示された。

妊娠 17 日目のラットに  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与した時、甲状腺を除く母獣の組織並びに羊水及び胎児中放射能濃度は母獣の血清中放射能濃度より低かった。また、羊水及び胎児は母獣の脳と同程度の曝露であり、胎児移行性は低いと考えられている。なお、甲状腺の高い放射能濃度は、遊離  $^{125}\text{I}$  の分布を反映しているものと考えられている。

分娩 14 日目の哺乳ラットに  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回皮下投与した時、乳汁中放射能濃度は母獣血清中放射能濃度と同程度以下であったが、授乳乳児の血清中に未変化体が検出されたことから、未変化体のまま乳汁中に分泌され、乳児の消化管から吸収されることが示唆された。

### 3) 代謝及び排泄

本薬はヒト由来タンパクであり、主として生体内でタンパク分解を受け、小ペプチドやアミノ酸となって排泄されるものと考えられることから、代謝及び排泄について新たな試験を実施する必要性は低いと判断された。また、ラット及びサルにおいて、本薬反復投与時の血清



中濃度は、単回投与後に比べて速やかに減少したことから、消失は中和抗体と結合することにより早まるものと考えられている。

#### 4) 薬物動態学的相互作用

ラットに本薬 5 mg/kg (皮下投与) 及びメトトレキサート (MTX) 2.5 mg/kg (静脈内投与) を併用投与した時、各薬物速度論的パラメータは、それぞれの単独投与時と同様の値を示したことから、両化合物の体内動態は相互にほとんど影響しないことが示唆された。

#### (2) 臨床薬物動態試験成績

健康被験者を対象に国内 (添付資料ト-1: 105-JA 試験) 及び海外 (添付資料ト-4 ~ 6、11: 16.9125、16.0010、16.0017、16.0006 試験) 並びに RA 患者を対象に国内 (添付資料ト-2: 202-JA 試験) 及び海外 (添付資料ト-7、8: 16.0002、16.0024 試験) で実施された。また、RA 患者以外の患者における臨床薬理試験として敗血症患者を対象とした第 相試験 (添付資料ト-9: 16.9203 試験) 及び HIV 患者を対象とした第 / 相試験 (添付資料ト-10: 16.0001 試験) が海外で実施された。さらに、以上の試験で得られた血清中薬物濃度データを基に母集団薬物動態 (Population PK) 解析が実施された。

その他、放射性同位体 (RI) で標識した本薬を用いた PK 試験 (添付資料ト-11: 16.0006 試験) が海外で実施された。

#### 1) 吸収

国内第 相試験 (添付資料ト-1: 105-JA 試験) において健康成人男子に本薬 10 mg ~ 50 mg を単回皮下投与した時、本薬の薬物動態は投与量範囲において線形性を示した。本薬の  $T_{max}$ 、 $CL_{tot}/F$ 、 $t_{1/2}$  は投与量に依存せず、それぞれ 44 ~ 53 hr、125 ~ 153 mL/hr、78 ~ 88 hr であった。また  $C_{max}$ 、AUC に関しては投与量に比例して増加し、平均値はそれぞれ 474 ~ 2668 ng/mL、76.5 ~ 412.0 ng·hr/L の値であった。

国内第 相試験 (添付資料ト-2: 202-JA 試験) において RA 患者に本薬を 10 mg あるいは 25 mg を週 2 回反復皮下投与した時、4 週、8 週及び 12 週評価日における 10 mg 投与群の平均血清中濃度は 950 ~ 1017 ng/mL、25 mg 投与群は 2221 ~ 2590 ng/mL であった。いずれの投与量においても血清中濃度は症例間でばらつきがあり、個体間変動が認められたが、反復投与時での血清中濃度変動が大きい症例は少なく、個体内変動は個体間変動と比較すると小さいものであった。また、4 週時には定常状態に達し、定常状態の血清中濃度は単回投与時の  $C_{max}$  の約 2 倍の値となり、予測される濃度を超える蓄積は認めなかった。

国内第 相試験の 10 mg 及び 25 mg 投与群のいずれにおいても健康被験者における PK パラメータは海外試験と同様の値を示し、第 相試験の RA 患者における血清中薬物濃度もほぼ同様であった。また、国内試験及び海外試験ともに個体間変動が認められたが、国内と海外の間でこの変動を超える明らかな違いは認められなかった。

#### 2) 分布

海外試験（添付資料ト-11：16.0006）でクローン病患者に  $^{131}\text{I}$  標識体（本薬） $16\text{ mg/m}^2$  を単回静脈内投与し、本薬の分布を検討したところ、骨、肝臓、肺、脾臓及び腎臓を含む全ての臓器に分布していることが確認された。本薬の消失遅延はいずれの臓器においても認められなかった。

海外試験（添付資料ト-16：100-EU）における3例のRA患者においては滑液を繰り返し採取した検体の本薬濃度は血清中濃度と同程度であった。

### 3) 代謝及び排泄

本薬はTNFと結合したのち、本薬-TNF複合体がペプチド及びアミノ酸経路により代謝され、アミノ酸は再利用されるかあるいは胆汁中及び尿中に排泄されると予測される。体内からの消失は緩やかであり、消失半減期は  $86\pm 23$  時間であり、未変化体の尿中への排泄はほとんど認められなかった。なお、海外試験（添付資料ト-11：16.0006）で放射性標識した本薬を投与した後は、尿中に放射能が観察されており、本薬の代謝物等の一部は尿中に排泄されるものと考えられている。

### 4) 母集団薬物動態解析（PPK解析）

国内第 相試験（添付資料ト-1：105-JA試験）の健康被験者及び国内第 相試験（添付資料ト-2：202-JA試験）のRA患者における血清中薬物濃度データから求めた見かけのクリアランス（CL/F）は、体重  $52.3\text{ kg}$  の健康被験者で  $0.116\text{ L/h}$ 、体重  $52.3\text{ kg}$  のRA患者では  $0.0944\text{ L/h}$  であった。PPK解析により求めたCL/Fの変動要因として体重とRAの有無の影響が認められたが、これらの変動がCL/Fの変動に与える影響は大きくなかった。年齢、性別、投与量はCL/Fの変動に影響を与えなかった（添付資料ト-2：202-JA試験）。

海外におけるPK試験7試験（添付資料ト-4～7、9～11：16.9125、16.0010、16.0017、16.0002、16.9203、16.0001、16.0006試験）及びその他3試験（添付資料ト-13、15、参考資料ト-6：16.0004、16.0014、16.0016試験）の合計10試験を対象にPPK解析を実施したところ、本薬  $25\text{ mg}$ （ $\sim 14.5\text{ mg/m}^2$ ）を皮下投与した後の吸収速度は遅く、 $T_{\text{max}}$  は  $48\pm 19$  時間、 $C_{\text{max}}$  は  $1.64\pm 0.75\text{ }\mu\text{g/mL}$  であった。本薬の皮下投与後の生物学的利用率は76%と推定された。また、消失速度は遅く、半減期（ $t_{1/2}$ ）は約80時間であった。CLはRA患者では  $0.066\text{ L/h}$  及び健康被験者を含む非RAの被験者（HIV、敗血症、クローン病等）では  $0.093\text{ L/h}$  であった（添付資料ト-12：GMR-33321）。

海外PPK解析ではRA患者と健康被験者の比較を行っていないが、RA患者及び健康被験者のPK試験におけるみかけのクリアランス（CL/F）を比較すると、RA患者が  $0.115\text{ L/h}$ （添付資料ト-11：16.0006）、健康被験者が  $0.132\text{ L/h}$ （添付資料ト-5、6：16.0010、16.0017）であり、大きな違いは認められなかった。

海外PPKパラメータには性差はみられず、また加齢による影響もみられなかった。若年性関節リウマチ（Juvenile Rheumatoid Arthritis<JRA>）患者（4～17歳）では、成人よりクリアランスが低かったが、被験者の体表面積でクリアランス値を補正すると成人と同程度

であった（参考資料ト-6：16.0016）。

## 5) 肝・腎障害の影響

敗血症患者 141 例を対象とした試験では、腎不全又は肝不全若しくは両方を認める敗血症患者に本薬を単回静脈内投与したところ、臓器障害を認めない敗血症患者に比較して CL/F がやや高いが、本薬の消失の延長は認められなかった（添付資料ト-9、12：16.9203、GMR-33321）ことから、腎障害又は肝障害の存在は、本薬の消失を延長させないものと考えられている。

## 6) 薬物相互作用

蛋白質である本薬は、薬剤とアルブミンとの非特異的結合に変化を引き起こさず、併用投与した薬剤の代謝の大部分に関与する酵素であるチトクローム P450 の基質及び修飾因子との結合にも変化を起さないと考えられている。海外 PPK 分析から、MTX を併用投与した患者の本薬の血中濃度は、MTX を投与していない患者と同程度であることが示された（添付資料ト-12：GMR-33321）。

その他、2 つの異なる施設で製造された本剤（ B\*社（ B ）及び T\*社（ T ）製） 25 mg を単回皮下投与したとき、平均 AUC はそれぞれ 235.1 及び 245.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であり、平均値の差の 95 %信頼区間は 0.94 ~ 1.15 であり、 B\*社及び T\*社製の本薬は生物学的に同等であると考えられている（添付資料ト-6: 16.0017）

### < 審査の概略 >

審査センターは、申請者が代謝及び排泄について、非臨床試験は必要ないとする旨を説明しているが、自然界では存在しない物質である本薬がヒト酵素により分解されるという直接的な証拠、また、分解される場合は、その結果としてどのようなペプチドが生成し、それらがヒトに対して安全であるという根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域に分子量 75 kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子受容体 (tumor necrosis factor receptor: TNFR) の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパクであること、ヒト生体内に存在しないアミノ酸残基は本剤に含まれていないこと、ヒトにおいて本剤投与後の尿中に未変化体はほとんど検出されなかったことから、生体内ではタンパク分解を受け、最終的にアミノ酸等になって排泄されると考えていることを説明した。

審査センターは、アミノ酸配列から推定される分解物と *in vitro* で生成した分解物とを比較し、本薬の体内挙動を推定するよう申請者に求めた。

申請者は、<sup>125</sup>I 標識体（本薬）をヒトの血液及び肝細胞とインキュベーションする *in vitro* 代謝試験を実施して検討を試みたが、溶血が起るため、血液とのインキュベーションは 3 時間に限定され、この試験で分解物は確認できず、本薬の推定代謝物を明らかにすることはできな

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

かったが、本薬の生体内における半減期が長いことと一致すること、しかしながら、*in vivo* で実施された薬理試験及び毒性試験結果から、タンパク分解により生成した分解物の毒性は弱いと考えられること、さらに遊離 p75TNFR は未変化体 (Austgulen R et al, *J Reprod Immunol* 22: 105-116, 1992) あるいは 30kDa 及び 45 kDa の分解物として (Corti A et al, *Eur Cytokine Netw* 6: 29-35, 1995) ヒト尿中より検出されることが報告されており、本剤は、ヒトタンパク分解酵素により分解されると考えることを回答した。

審査センターは、本薬の半減期は 78~88 hr (105-JA 試験) と比較的長い、その理由について、本薬を含めた一般的な蛋白製剤において推察される体内動態も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現在臨床で使用されている蛋白製剤 30 品目の半減期について調査し、28 品目についてのデータから、分子量 15 万のモノクローナル抗体製剤は 6 品目中 5 品目で半減期はいずれも 100 時間以上であったのに対し、分子量 10 万以下の 22 品目では長いものでも約 30 時間であったこと、ヒト IgG の血清中半減期は約 3 週間と長く、その安定性には Fc 領域が関与すると考えられていること (Ghetie V et al, *Eur J Immunol*, 26: 690-696, 1996)、半減期の長いモノクローナル抗体製剤 5 品目の Fc 領域はヒト IgG と同一であったが、半減期の短い 1 品目はマウス由来であったことなどから、本薬の分子量が約 15 万でその構造がヒト IgG に類似していることが、半減期が長くなることの理由の一つと考えられる旨を回答した。

審査センターは、薬物相互作用で本薬と他の薬剤の蛋白結合で置換反応が生じる可能性は低いと説明しているが、その根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬物相互作用の原因となる薬剤の蛋白結合は、通常低分子の薬剤がアルブミンや  $\alpha$ -酸性糖蛋白等の血清中蛋白と結合した場合に重要であり、特に蛋白結合率の高い複数の薬剤が共通の蛋白結合部位をもつ場合には競合的結合により、結合能の高い薬剤が結合能の低い薬剤と置換する可能性があること、しかし、本薬は分子量約 15 万の蛋白であり、分子量約 6.6 万のアルブミンあるいは分子量約 4 万の  $\alpha$ -酸性糖蛋白に対して蛋白結合率の高い低分子の薬剤と共通の蛋白結合部位をもち、競合的に結合して低分子の薬剤を置換する可能性は低いものと考えられており、他の血清中蛋白と強く結合することは報告されていないことを説明した。また申請者は、薬剤の蛋白結合に関与する血清中の蛋白濃度 (中央値) はアルブミンで 4.4 g/dL、 $\alpha$ -酸性糖蛋白で 62 mg/dL、IgG では 1250 mg/dL となり (金井泉及び金井光正, *臨床検査法提要 改定第 31 版*, 金原出版, p491, 1998)、本薬の血清中濃度は 50 mg 単回投与時の平均最高血清中濃度が 2.7  $\mu$ g/mL であることを考慮すると、これらの血清蛋白濃度は、低濃度の  $\alpha$ -酸性糖蛋白でも血清中濃度の 100 倍以上あることから、仮に本薬がこれらの血清蛋白に対し低分子の薬剤と競合的に結合するとしても、その寄与は極めて小さく、低分子の薬剤を置換する可能性は低いものとする旨を回答した。

審査センターは、ジゴキシン併用により本薬の血中濃度低下が認められているが、臨床効果に影響しないと考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のジゴキシン併用時の AUC は単独投与に比較してやや減少したが、統計学的に有意な差は認められなかったこと、ジゴキシンでは見かけのクリアランス (CL/F) に有意な

上昇が認められ、AUCに7.5%の有意な低下が認められたが、Cmax及びAUCの同時投与/単独投与の比の90%信頼区間は0.8から1.25の範囲内にあり、薬物相互作用の有無の判定の基準内（相互作用無し）であったこと、試験中に収縮期及び拡張期血圧、拍動、心拍数、PR間隔、QSR間隔、QTc間隔に臨床的に重要な変化は認められなかったことから、当該事項が本薬の臨床効果に影響を及ぼすものではないと考えることを回答した。

審査センターは、薬物動態学的相互作用について、申請者がラットで本薬とMTX併用では薬物相互作用はみられなかったと説明しているが、 $AUC_{0-72h}$ はDay 1（ $690 \pm 35 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）に比べDay 11（ $403 \pm 45 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）で低下し、 $t_{1/2}$ もDay 1（ $30.0 \pm 4.6 \text{ hr}$ ）に比べDay 11（ $10.8 \pm 4.5 \text{ hr}$ ）に低下する理由についてMTX併用による抗体産性の抑制作用を踏まえ、説明するよう申請者に求めた。

申請者はDay 1では血清中濃度にMTX併用投与の影響は認められなかったこと、一方、Day 11では本剤単独投与及びMTX併用投与ともにDay 1に比べて血清中濃度は低下したが、その低下は単独投与に比べて併用投与の方が少なかったことを説明した。また申請者は、MTXは免疫抑制作用を有することから、併用投与では単独投与に比べて抗体産生が抑制されることが予想されるものの、Day 11で $AUC_{0-72hr}$ 及び $t_{1/2}$ の低下が認められたことから、併用投与においても抗体産生は起こることを示唆していることを説明した。その上で申請者は、ヒトにおいては、RA患者を対象とした海外PPK解析でMTXの影響を検討した結果、モデルから得られた予測値は、MTXの有無にかかわらず同様であったことを回答した。

審査センターは、日本人RA患者における長期投与試験では薬物動態を検討していないが、長期投与での中和抗体産生の可能性及び中和抗体産生に伴う薬物動態影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国におけるRA患者が対象でエタネルセプトに対する抗体を測定した試験（添付資料ト-7: 16.0002、添付資料ト-13: 16.0004、添付資料ト-14: 16.0009、添付資料ト-15: 16.0014、添付資料ト-18: 16.0012、添付資料ト-19: 16.0008、添付資料ト-21: 16.0019、参考資料ト-6: 16.0016、）で、1164例（未測定患者35例を除く）のうち19例が抗体陽性であったが、中和抗体検査ではいずれも陰性であったこと、RA患者以外を対象として抗体を測定した試験（添付資料ト-4: 16.9125、添付資料ト-9: 16.9203、添付資料ト-10: 16.0001、添付資料ト-16: 100-EU、添付資料ト-17: 300-EU、参考資料ト-11: 16.0005、参考資料ト-14: 16.0605）では、608例のうち40例が抗体陽性であったが、いずれも中和抗体検査では陰性であったこと、本邦では、202-JA試験（添付資料ト-2）での抗体陽性例は、未測定例を除く10mg投与群51例中2例、25mg投与群50例中2例、310-JA試験での抗体陽性例は、未測定例を除く95例中5例の計9例であったが、いずれも中和抗体検査は陰性であったことを回答した。

審査センターは、抗エタネルセプト抗体陽性例と薬物動態の関連を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトでPKと抗体との関連性を検討した試験としてEUでの試験結果（添付資料ト-16、添付資料ト-17）を提示し、エタネルセプトに対する抗体が陽性か否かでクリアランスに対する影響は認められなかったこと、本邦では202JA試験（添付資料ト-2）においてのみ患者でのPKを測定しており、

この試験での抗体陽性例 4 例のうち、2 症例は有害事象（発疹）又は効果不十分により試験を中止し、前者についてはデータがなく、血中濃度推移は明らかでないが、後者については 2 週後に 822 ng/mL、中止時（最終投与から 3 日目）に 1470 ng/mL と濃度低下は認められなかったこと、残る 2 例については、血清中濃度の減少が投与後期で認められるものの、大きな変動はなかったことを説明した。また申請者は、ACR20 改善率は、海外試験において、抗体陽性例と陰性例で有意な差はなく、本邦でも抗体陽性例 9 例中 7 例で ACR20 改善を達成していたことを説明し、有効性への影響はないと考えられることを説明した。

なお申請者は、もし中和抗体が認められれば、非臨床試験での結果から、本薬血中濃度が低下する若しくは本薬と TNF との結合が中和抗体により阻害されることにより、本薬による薬理効果が減弱する可能性が考えられることなどを併せて回答した。

機構は以上の回答について了承した（抗体と安全性についてはト項参照）。

審査センターは、日本人健康成人男子及び日本人 RA 患者を対象とした PPK 解析で算出した CL/F の変動要因として、年齢と体重が認められたことから、高齢者に対する投与量調節の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人男子及び日本人 RA 患者における PPK 解析により、見かけのクリアランス（CL/F）は  $CL/F = 0.0755 \times (1 - 0.00476 \times \text{年齢}) \times (1 + 0.0126 \times \text{体重})$  [L/hr] という式で表され、見かけのクリアランス（CL/F）の変動要因として年齢と体重の影響が認められたが、年齢及び体重の係数はいずれも小さく、これらの変動が CL/F の変動に与える影響は大きくないこと、海外臨床試験を対象とした PPK 解析の結果では、クリアランスの変動要因として年齢の影響が認められており、年齢に伴うクリアランスの変化は小さく、解析結果では年齢が高くなるにつれて見かけのクリアランスが低下する傾向を示したものの、変動要因の組み込みがミカエリス・メンテン型のモデルで実施されており、小児のデータも含まれていることが理由と考えられ、日本人でのデータを海外 PPK 解析と同様のモデルで実施しても良好な予測性を示していたことなどを説明し、加齢による見かけのクリアランス低下が本薬の臨床使用において問題となる可能性は低く、高齢者での用量調節は必要ないと考える旨を回答した。

審査センターは、この回答に対して、予測値と実測値の回帰分析であるため予測の偏り及び精度についても示し、また高齢者と非高齢者の予測性についても比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人の血清中薬物濃度データについて予測値全体の偏り（ME）を求めると、国内 PPK モデルの場合で -0.0658、海外 PPK モデルの場合で 0.00164 と、海外 PPK モデルを適用した場合の方がむしろ小さかったこと、非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）のデータにおける予測値の偏りは、国内 PPK モデルの場合でそれぞれ 0.01008 及び -0.01842、海外 PPK モデルの場合で 0.09073 及び 0.27165 と、海外 PPK モデルでは予測値が過小に評価されたこと、精度（RMSE）については国内外 PPK モデルおよび高齢者・非高齢者のいずれの場合もほぼ同程度で良好な予測性を示したことを説明した。

機構は日本人 PPK モデルによる日本人 RA 高齢者を対象とした予測で過大予測がみられたが、外国 PPK モデルによる日本人 RA 高齢者を対象とした予測では過小予測がみられたため、高齢者における加齢を考慮した投与量補正の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することしたい。なお申請者は、申請後に GCP 違反となった施設での 6 症例を PPK 解析から除外して再解析を行った結果、変動要因として年齢による影響は認められなくなったことを説明したが、その詳細については確認が必要と考える。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### ( Complete clinical data package について )

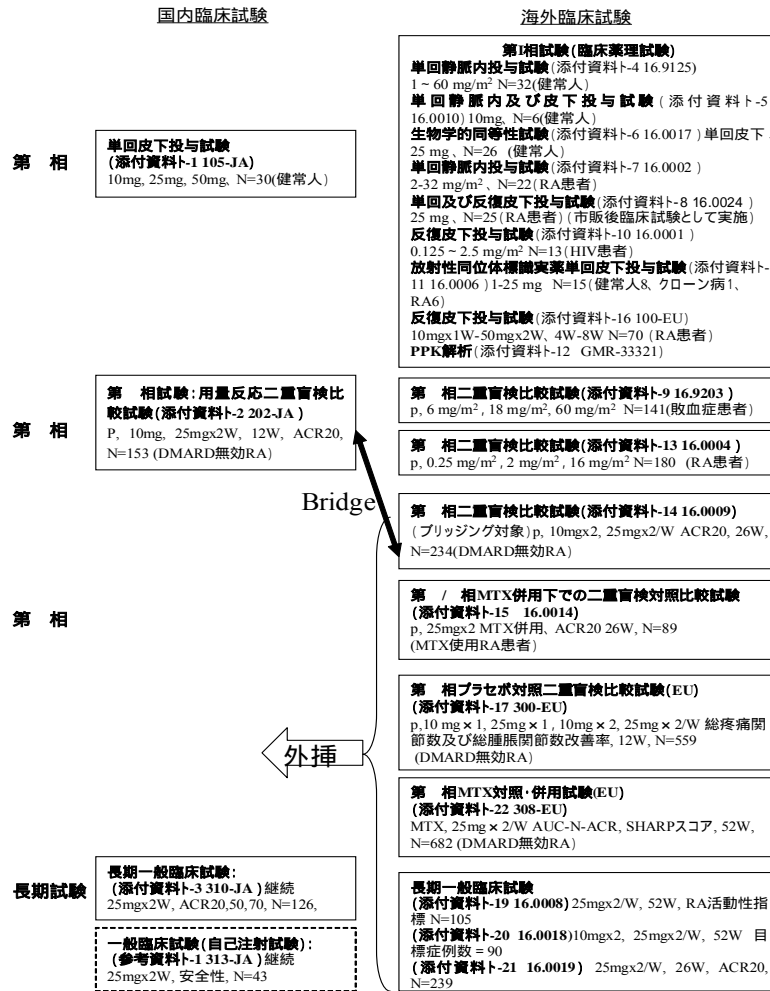
本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。海外の臨床試験成績の外挿可能性について、申請者は、

- 本邦と海外で、RA の定義、診断基準、治療法等に相違はみられなかったこと
- 本邦と海外での用量反応試験 ( 国内 : 添付資料ト-2 < プロトコル番号 202-JA >、海外 : 添付資料ト-13 < 16.0004 >、添付資料ト-14 < 16.0009 > ) において、ACR 基準 20 % 以上改善率<sup>\*</sup>) は類似していたこと
- 本邦と海外での薬物動態試験 ( 国内 : 添付資料ト-1 < プロトコル番号 105-JA >、添付資料ト-2 < 202-JA >、海外 : 添付資料ト-5 < 16.0010 >、添付資料ト-6 < 16.0017 >、添付資料ト-8 < 16.0024 >、添付資料ト-17 < 300-EU > ) において、薬物動態は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられたこと
- 本剤投与に起因する副作用は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられたこと

などから、本剤の外国臨床データを日本人に外挿することは妥当と考えることを説明した。

\* : ACR 基準 20 % 以上改善率: American College of Rheumatology ( 米国リウマチ学会 ) が定めた基準で、疼痛関節数及び腫脹関節数が 20 % 以上改善し、かつ 1. 患者による疼痛評価、2. 患者による全般評価、3. 医師による全般評価、4. HAQ ( Health Assessment Questionnaire )、5. CRP ( C-Reactive Protein ) 又は ESR ( Erythrocyte Sedimentation Rate ) の 5 項目のうち 3 項目で 20 % 以上改善が認められた場合に ACR 基準 20 % 以上改善と判定する。

審査センター及び機構は、今回の申請における臨床成績の構成は、以下のものであると考えており、ブリッジングコンセプト成立の可否も含め、本剤の有効性及び安全性について検討した。



有効性については、主に国内外で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の成績を比較検討した。また、安全性については、感染症、悪性腫瘍等について検討した。特に本剤投与に伴う感染症が海外市販後において多数認められていることから、RA に対して本剤を使用するにあたってはリスク・ベネフィットに基づく慎重な判断が必要と考える。

提出された臨床試験の概要は以下のようであった。

### (1) 第 I 相あるいは臨床薬理試験

健康被験者あるいは RA 患者において下記の試験が行われ、忍容性と薬物動態 (PK) が検討された。健康被験者における反復投与試験は実施されていない。

#### 1) 健康人での試験

単回皮下投与における安全性と忍容性及び薬物動態の検討 (国内試験、添付資料ト-1 プロトコル番号 105-JA)

日本人健康成人(男子)30例を対象に、本剤の安全性と忍容性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 10



mg、25 mg、50 mg を単回皮下投与（実薬投与群 24 例〈各群 8 例ずつ 3 群〉、プラセボ投与群 6 例）と設定された。また本試験は、米国人での薬物動態成績の日本人への外挿可能性を検討することも目的であった。（薬物動態についてはへ項参照）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 16.7%（1/6 例）、10 mg 群で 62.5%（5/8 例）、25 mg 群で 75.0%（6/8 例）、50 mg 群で 50.0%（4/8 例）で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で 0.0%（0/6 例）、10 mg 群で 62.5%（5/8 例）、25 mg 群で 50%（4/8 例）、50 mg 群で 12.5%（1/8 例）であり、主な事象は、鼻汁 5 例（10 mg 群 2 例、25 mg 群 2 例、50 mg 群 1 例）、咽頭痛 2 例（10 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例）、全身倦怠感 2 例（10 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例）、もうろう状態 2 例（10 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例）、CRP 上昇 2 例（10 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例）等であった。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、全例で認められなかった。自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤 50 mg までの単回皮下投与において、忍容性は良好であったと考えることを説明し、本試験で検討された本剤の薬物動態は海外試験成績と同様であり、海外データの本邦への外挿が可能と考えることを説明した（へ項参照）。

#### **単回静脈内投与における安全性と薬物動態の検討（海外試験：米国、添付資料ト-4 プロトコル番号 16.9125）**

外国人健康成人（男女）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験（Part A: 14 例）のあと、無作為化非盲検プラセボ対照試験（Part B: 18 例）が実施された。用法・用量は、Part A が、6 用量（本剤 1, 5, 10, 15, 30 及び 60 mg/m<sup>2</sup>）を単回静脈内投与（1 群 2 例、60 mg/m<sup>2</sup> のみ 4 例）、Part B が、プラセボ又は本剤 10、60 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与後、4 ng/kg エンドトキシンを静脈内投与（各群 6 例）と設定された。（薬物動態についてはへ項参照）

Part A で認められた事象は、蕁麻疹 1 例（5 mg/m<sup>2</sup>）、頭痛 1 例（10 mg/m<sup>2</sup>）の計 2 例であり、蕁麻疹については因果関係が否定されていない。

Part B では、いずれの群でも全症例（100%）で何らかの有害事象が認められたが、死亡及び重篤な事象はなく、因果関係が否定できなかった事象は、10 mg/m<sup>2</sup> 群で呼吸困難及び蕁麻疹 1 例、60 mg/m<sup>2</sup> 群で鼻炎 1 例の計 2 例であった。

臨床検査値異常は、Part A 及び Part B のいずれにおいても、全症例（100%）で認められ、主な事象はリンパ球減少 32 例（Part A 及び Part B の全例）、白血球減少 14 例（Part A: 10mg 群 2 例、15mg 群 1 例、Part B: プラセボ群 6 例、10mg 群 2 例、60mg 群 3 例）であった。なお、因果関係については判定されていない。

また、本剤はエンドトキシン投与による発熱のピーク時間を遅延（プラセボ: 3 時間、本剤群 4-5 時間）させ、血清中サイトカイン濃度を低下させることが示唆された。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、全例において認められなかった。自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤 60 mg/m<sup>2</sup>までの静脈内投与での安全性が確認されたと考えることを説明した。

**単回静脈内投与及び皮下投与における安全性と薬物動態の検討（海外試験：米国、添付資料ト-5 プロトコル番号 16.0010: Korth-Bradley JM et al, *Ann Pharmacother*, 34: 161-164, 2000）**

外国人健康成人（男女）6例を対象に、本剤の薬物動態、生物学的利用率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。用法・用量は、本剤 10 mg を単回静脈内又は皮下投与と設定された。（薬物動態についてはへ項参照）

有害事象は、皮下投与時に 50 %（3/6 例）、静脈内投与時に 33.3 %（2/6 例）で認められたが、死亡及び重篤な事象はなく、主な事象は投与部位反応 2 例（皮下注射時）、インフルエンザ症候群 1 例（静脈内投与時）等であったが、いずれも因果関係は否定されている。

臨床検査値異常は、皮下投与時及び静脈内投与時のいずれにおいても、100 %（6/6 例）で認められ、主な事象は、リンパ球減少 10 例（皮下投与時 4 例、静脈内投与時 6 例）、ヘモグロビン減少 6 例（皮下投与時 3 例、静脈内投与時 3 例）等であった。なお、因果関係については判定されていない。

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤の安全性については、静脈内投与時と皮下投与時で差はなく、本剤皮下投与の適切性が示されたと考えることを説明した。

**生物学的同等性試験（海外試験：米国、添付資料ト-6 プロトコル番号 16.0017: Korth-Bradley JM et al, *Ann Pharmacother*, 34: 161-164, 2000）**

外国人健康成人（男女）26 例を対象に、二施設（ B\*社<B >及び T\*社<T >）で製造された本剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された。用法・用量は本剤 25 mg を単回皮下投与と設定された。（生物学的同等性・薬物動態についてはへ項参照）

有害事象は、B 群で 38.5 %（10/26 例）、T 群で 38.5 %（10/26 例）で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できない事象は、B 群で 30.8 %（8/26 例）、T 群で 30.8 %（8/26 例）で認められ、主な事象は頭痛 9 例（B 群 4 例、T 群 5 例：1 例は同一症例）、鼻炎 3 例（B 群 2 例、T 群 1 例）、注射部位出血 2 例（各群 1 例）、消化不良 2 例（各群 1 例）等であった。

臨床検査値異常は、B 群で 50.0 %（13/26 例）、T 群で 30.8 %（8/26 例）で認められ、主な事象は、血糖増加 6 例（B 群 5 例、T 群 1 例）、ナトリウム増加 5 例（B 群 4 例、T 群 1 例）、AST(GOT)増加 5 例（B 群 1 例、T 群 4 例）、リンパ球減少 3 例（B 群 1 例、T 群 2 例：1 例は同一症例）等であった。なお、因果関係については判定されていない。

\*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、両製剤について同等で、安全性が確認されたと考えることを説明した。

## 2) RA 患者での試験

**RA 患者における反復投与における安全性と忍容性及び薬物動態の検討 (海外試験: 米国、添付資料ト-7 プロトコル番号 16.0002: Moreland LW et al, *J Rheumatol*, 23: 1849-1855, 1996)**

外国人 RA 患者 22 例を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検非対照試験が実施された。(薬物動態についてはへ項参照)

用法・用量は、初回に本剤 4、8、16 又は 32 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与し、その後、初回の半量を週 2 回、8 回皮下投与、また各群 1 例にはプラセボを同様に投与と設定された(当初、初回投与時には各群 1 例計 4 例にプラセボが二重盲検下で投与されたが、盲検性が確保できなかったため、3 例については 16/8 mg/m<sup>2</sup> 群として、残る 1 例は 32/16 mg/m<sup>2</sup> 群として再登録され試験が実施された)。

有害事象は、プラセボ群で 75.0% (3/4 例)、本剤 4/2 mg/m<sup>2</sup> 群で 83.3% (5/6 例)、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群で 100% (3/3 例)、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群で 83.3% (5/6 例)、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群で 85.7% (6/7 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 32/16 mg/m<sup>2</sup> 群の 1 例で、食欲不振、腎盂腎炎、嘔吐等が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できない事象は、プラセボ群で 25% (1/4 例)、本剤 4/2 mg/m<sup>2</sup> 群で 33.3% (2/6 例)、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群で 33.3% (1/3 例)、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群で 33.3% (2/6 例)、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群で 57.1% (4/7 例) で認められ、主な事象は、投与部位反応 8 例 (4/2 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例) であった。

臨床検査値異常は、全例で認められ、主な事象は、リンパ球減少 24 例 (プラセボ群 4 例、4/2 mg/m<sup>2</sup> 群 5 例、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群 6 例、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群 6 例)、血糖増加 17 例 (プラセボ群 2 例、4/2 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群 5 例)、ヘモグロビン減少 16 例 (プラセボ群 3 例、4/2 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群 5 例、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例)、アルブミン減少 13 例 (プラセボ群 3 例、4/2 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、8/4 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例、16/8 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、32/16 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例) などであった。なお、因果関係は判定されていない。

抗エタネルセプト抗体は、全例で陰性であった。自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤 32 mg/m<sup>2</sup> までの用量で皮下投与した際の安全性が確認されたと考えることを説明した。

**RA 患者に単回又は反復投与した場合の薬物動態の検討(海外試験: 米国、添付資料ト-8 プロトコル番号 16.0024: Lee H et al, *Clin Pharmacol Therapeut*, 73: 348-365, 2003)**

外国人 RA 患者 25 例を対象に、本剤の単回及び長期投与時の薬物動態等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg を 2/週で 24 週間皮下投与と設定された。(薬物動態はへ項参照)

有害事象について、感染症及び投与部位反応については別集計されており、これらを除いた場合に、84% (21/25 例) で認められ、また、投与部位反応は 28.0% (7/25 例)、感染症 (医師により感染症と判断された事象) は 48% (12/25 例) で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった事象は、感染症及び投与部位反応を除いた場合に、60.0% (15/25 例) で認められ、主な事象は無力症 6 例、発疹 4 例、腹痛 4 例、頭痛 3 例等であった。因果関係が否定できない投与部位反応は、24% (6/25 例) で認められた。感染症については因果関係が判定されておらず、主な事象は上気道感染 8 例であった。

臨床検査値異常は、92.0% (23/25 例) で認められ、主な事象は、リンパ球減少 10 例、血糖増加 8 例、トリグリセリド増加 7 例、ヘモグロビン減少 6 例等であった。なお、因果関係は判定されていない。

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤の 24 週間投与において安全性上問題ないことが確認されたと考えることを説明した。

#### **放射性同位体標識体を用いた安全性と薬物動態の検討(海外試験: 米国、添付資料ト-11 プ ロトコル番号 16.0006)**

外国人健康成人 8 例、活動性クローン病患者 1 例及び活動性 RA 6 例の計 15 例を対象に、放射性標識した本剤の薬物動態、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、Part A が健康成人に本剤  $I^{125}$  標識体 1、2、4、8 又は 16 mg/m<sup>2</sup> を単回皮下投与、Part B がクローン病患者に本剤  $I^{131}$  標識体 16 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与、Part C が本剤  $I^{125}$  標識体 10 又は 25 mg を単回皮下投与と設定された。

有害事象は Part A で 62.5% (5/8 例)、Part B で 100% (1/1 例)、Part C の 10 mg で 100% (3/3 例)、25 mg 群で 0% (0/3 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった事象は、Part A でのリンパ節症 (1 mg/m<sup>2</sup>)、悪寒 (2 mg/m<sup>2</sup>)、注射部位疼痛 (8 mg/m<sup>2</sup>)、注射部位疼痛及び注射部位出血 (16 mg/m<sup>2</sup>) が各 1 例の計 4 例、Part B の症例での悪寒、発熱、頭痛、嘔気、下肢痙攣及び浮動性めまいの 1 例、Part C 10 mg 群での頭痛 1 例であった。

臨床検査値異常は、Part A で 50.0% (4/8 例)、Part B で 100% (1/1 例)、Part C の 10 mg 及び 25 mg 群でそれぞれ 100% (3/3 例) に認められ、主な事象はリンパ球減少 5 例、アルブミン減少 4 例、ヘモグロビン減少 3 例等であった。なお、因果関係は判定されていない。

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、放射性標識した本剤を用いることで薬物動態が確認でき、安全性上も問題なかったと考えることを説明した。

#### **RA 患者における反復投与における安全性と忍容性及び薬物動態の検討 (海外試験: 欧州、 添付資料ト-16 プロトコル番号 100-EU)**

外国人 RA 患者 70 例を対象に、本剤の安全性及び予備的な有効性データを得るため、無作為

化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 10mg×1/週又は 2/週、50 mg×1/2 週、50 mg×1/週又は 2/週、あるいはプラセボを 4 週間皮下投与と設定された。

有効性に関して、投与終了時での総疼痛関節数改善率及び総腫張関節数改善率は、プラセボ群で 5 %及び 18 %、10 mg×1/週群で 27 %及び 0 %、10 mg×2/週群で 40 %及び 40 %、50 mg×1/2 週群で 13 %及び 47 %、50 mg×1/週群で 40 %及び 29 %、50 mg×2/週群で 57 %及び 50 %であった。また、これらの改善率と血清中未変化体（エタネルセプト）濃度との相関性も示唆され、本剤の血清中濃度が約 2 µg/mL で効果がプラトーに達することが示唆された。

有害事象（Treatment Emergent Adverse Event<TEAE>）は、プラセボ群 50.0 %（7/14 例）、10 mg×1/週群 81.8 %（9/11 例）、10 mg×2/週群 73.3 %（11/15 例）、50 mg×1/2 週群 66.7 %（6/9 例）、50 mg×1/週群 77.8 %（7/9 例）、50 mg×2/週群 83.3 %（10/12 例）で認められたが、死亡例は認められなかった。本剤群での重篤な事象は、10 mg×1/週群で関節リウマチ増悪 1 例、10 mg×2/週群で、疼痛、出血及び末梢性浮腫 1 例、末梢血管障害、動脈形成異常及び皮膚壊死 1 例の計 2 例、50 mg×2/週群で関節リウマチ増悪（ループス様症候群の疑い）1 例が報告されたが、10 mg×1/週群で関節リウマチ増悪以外の事象については、因果関係が否定され、いずれの事象も消失又は処置により回復した。

因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ群 21.4 %（3/14 例）、10 mg×1/週群 63.6 %（7/11 例）、10 mg×2/週群 46.7 %（7/15 例）、50 mg×1/2 週群 66.7 %（6/9 例）、50 mg×1/週群 77.8 %（7/9 例）、50 mg×2/週群 75.0 %（9/12 例）で認められ、主な事象は、投与部位反応 19 例（10 mg×2/週群 3 例、50 mg×1/2 週群 4 例、50 mg×1/週群 4 例、50 mg×2/週群 8 例）、注射部位出血 5 例（プラセボ群 2 例、10 mg×1/週群 1 例、10 mg×2/週群 1 例、50 mg×1/週群 1 例）、鼻炎 5 例（プラセボ群 1 例、10 mg×1/週群 3 例、50 mg×1/週群 1 例）、上気道感染 5 例（プラセボ群 1 例、10 mg×1/週群 1 例、50 mg×1/2 週群 2 例、50 mg×2/週群 1 例）、インフルエンザ症候群 4 例（10 mg×1/週群 2 例、50 mg×1/2 週群 2 例）等であった。

臨床検査値異常は、プラセボ群で 100 %（14/14 例）、10 mg×1/週群 90.9 %（10/11 例）、10 mg×2/週群 73.3 %（11/15 例）、50 mg×1/2 週群 100 %（9/9 例）、50 mg×1/週群 100 %（9/9 例）、50 mg×2/週群 100 %（12/12 例）で、主な事象はリンパ球減少 47 例（プラセボ群 11 例、10 mg×1/週群 8 例、10 mg×2/週群 7 例、50 mg×1/2 週群 7 例、50 mg×1/週群 8 例、50 mg×2/週群 6 例）、ヘモグロビン減少 37 例（プラセボ群 7 例、10 mg×1/週群 3 例、10 mg×2/週群 8 例、50 mg×1/2 週群 6 例、50 mg×1/週群 6 例、50 mg×2/週群 7 例）、ALP 増加 17 例（プラセボ群 5 例、10 mg×1/週群 3 例、10 mg×2/週群 3 例、50 mg×1/2 週群 2 例、50 mg×1/週群 3 例、50 mg×2/週群 1 例）、アルブミン減少 12 例（プラセボ群 1 例、10 mg×1/週群 4 例、10 mg×2/週群 2 例、50 mg×1/2 週群 2 例、50 mg×1/週群 3 例）等であった。なお、因果関係は判定されていない。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 56 例（プラセボ群 10 例、本剤群 46 例）中 15 例（プラセボ群 0 例、本剤群 15 例）で認められたが、中和抗体陽性例はいずれの場合においても認められなかった。

自己抗体は、67 例で測定され、抗核抗体陽性例は、プラセボ群 41.7 %（5/12 例）、10 mg×1/週群 72.7 %（8 例/11 例）、10 mg×2/週群 46.7 %（7/15 例）、50 mg×1/2 週群 66.7 %（6/9 例）、50 mg×1/週群 62.5 %（5/8 例）、50 mg×2/週群 58.3 %（7/12 例）、抗 ds-DNA 抗体陽性例は、50 mg×2/週群で 1 例のみが認められたが、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上より申請者は、本剤の忍容性は高く、他の試験で認められたのと同様な安全性プロファイルを示し、血中未変化体濃度と効果との相関性も示唆されたことを説明した。

### 3) その他の患者における試験

**敗血症患者を対象とした試験（海外試験：米国、添付資料ト-9 プロトコル番号 16.9203: Fisher CJ et al, *N Engl J Med*, 334: 1697-1702, 1996）**

外国人敗血症症候群患者 141 例を対象に、本剤の安全性及び有効性を評価するため、無作為化プラセボ対照 2 重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.15、0.45、1.5 mg/kg（それぞれ約 10、30、100 mg に相当）を単回静脈内投与と設定された。

主要評価項目である 28 日間死亡率は、プラセボ群で 30 %（10/33 例）、0.15 mg/kg 群で 30 %（9/30 例）、0.45 mg/kg 群で 48 %（14/29 例）、1.5 mg/kg 群で 53 %（26/49 例）であり、本剤の用量増加に伴い死亡率は有意に上昇した（ $p=0.016$ ）。

有害事象は、プラセボ群で 100 %（33/33 例）、0.15 mg/kg 群で 93.3 %（28/30 例）、0.45 mg/kg 群で 100 %（29/29 例）、1.5 mg/kg 群で 98.0 %（48/49 例）に認められ、死亡例数は、プラセボ群で 33.3 %（11/33 例）、0.15 mg/kg 群で 30.0 %（9/30 例）、0.45 mg/kg 群で 48.3 %（14/29 例）、1.5 mg/kg 群で 53.1 %（26/49 例）であり、主な死因は多臓器不全、心循環系障害であったが、因果関係については否定されている。なお、1.5 mg/kg 群の 1 例で血小板減少を発現し、その後嚔下性肺炎から敗血症、多臓器不全により死亡した症例があり、本剤の死因との関連は否定されているが、血小板減少との関連性については「多分あり」と判定されている。

死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で 15.2 %（5/33 例）、0.15 mg/kg 群で 23.3 %（7/30 例）、0.45 mg/kg 群で 3.4 %（1/29 例）、1.5 mg/kg 群で 16.3 %（8/49 例）で認められ、主な事象は血小板減少、血管閉塞、無呼吸、頻脈等であったが、血小板減少症を認めた 4 例（プラセボ群 2 例、0.15 mg 群 1 例、1.5 mg 群 1 例＜死亡した 1 症例を含まず＞）以外については因果関係が否定されている（転帰については不明）。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で 39.4 %（13/33 例）、0.15 mg/kg 群で 26.7 %（8/30 例）、0.45 mg/kg 群で 27.6 %（8/29 例）、1.5 mg/kg 群で 36.7 %（18/49 例）に認められ、主な事象は、血小板減少 19 例（プラセボ群 5 例、0.15 mg/kg 群 5 例、0.45 mg/kg 2 例、1.5 mg/kg 群 7 例）、低血圧 5 例（プラセボ群 1 例、1.5 mg/kg 4 例）、肝機能検査値異常 4 例（プラセボ群 2 例、0.45 mg/kg 及び 1.5 mg/kg 群で各 1 例）等であった。

臨床検査値異常は、いずれの群でも 100 %で認められ、主な事象はヘモグロビン減少 139 例（いずれの群でも 100 %）、アルブミン減少 136 例（プラセボ群及び 0.15mg/kg 群：いずれも全例＜33 例及び 30 例＞、0.45mg/kg 群 27 例、1.5 mg/kg 群 46 例）、リンパ球減少 132 例（プラセボ群 33 例、0.15mg/kg 群 28 例、0.45mg/kg 群 26 例、1.5 mg/kg 群 45 例）等であった。なお、因果関係は判定されていない。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 84 例（プラセボ群 22 例、本剤群 62 例）中 13 例（プラセボ群 4 例、本剤群 9 例）で認められたが、中和抗体陽性例は、いずれの場合においても認められなかった。

自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤と死因との因果関係は担当医により否定されているものの、全体の死亡率が本剤の投与により上昇していることから、本剤を敗血症症候群患者へ投与した際のリスクは大きく、本剤の敗血症症候群患者に対する投与は禁忌と設定することが適切と考える旨を説明した（なお、既に添付文書（案）において、当該患者は禁忌として記載されている）。

#### **HIV 患者を対象とした試験（海外試験：米国、添付資料ト-10 プロトコル番号 16.0001）**

外国人 HIV 患者 13 例を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、I 群が初回 0.25 mg/m<sup>2</sup>+2 回目以降 0.125 mg/m<sup>2</sup>、II 群が初回 1 mg/m<sup>2</sup>+2 回目以降 0.5 mg/m<sup>2</sup>、III 群が初回 2.5 mg/m<sup>2</sup>+2 回目以降 1.25 mg/m<sup>2</sup>を、それぞれ 2/週で 8 週間皮下投与と設定された。

有害事象は、いずれの群でも 100 %で認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は III 群の 500 μg/m<sup>2</sup> 投与時で発熱 1 例が認められたが、因果関係は否定された。

因果関係が否定できなかった有害事象も、いずれの群でも 100 %で認められ、主な事象は無力症 8 例（I 群 1 例、II 群 3 例、III 群 4 例）、発熱 7 例（I 群 1 例、II 群 2 例、III 群 4 例）、腹痛 7 例（II 群 3 例、III 群 4 例）、下痢 7 例（I 群 2 例、II 群 2 例、III 群 3 例）、AST(GOT)増加 6 例（担当医により有害事象として報告された症例：I 群 1 例、II 群 2 例、III 群 3 例）等であった。

臨床検査値異常は、いずれの群でも 100 %で認められ、主な事象は、白血球数減少 12 例（II 群 3 例、III 群 4 例、IV 群 5 例）、トリグリセリド増加 11 例（I 群 2 例、II 群 4 例、III 群 5 例）、AST(GOT)増加 11 例（I 群 2 例、II 群 3 例、III 群 6 例）等であった。

抗エタネルセプト抗体は、全例で測定されたが認められなかった。

自己抗体は測定されていない。

以上より、申請者は、本剤は HIV 患者に対して概ね安全であり、十分な忍容性を示したと考えることを説明した。

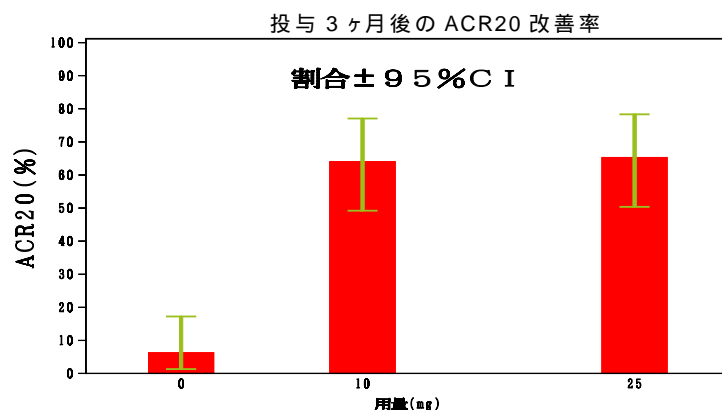
## **（2）第 相試験**

### **1）DMARD 無効例を対象とした第 相用量反応試験（国内試験、添付資料ト-2 プロトコル番号 202-JA）（ブリッジング試験）**

DMARD（Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs）が無効であった日本人 RA 患者（目標症例：各群 50 例計 150 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、海外臨床試験成績の外挿可能性等を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 mg、25 mg を 2 回/週皮下投与、投与前観察期間は、DMARD のウォッシュアウトを兼ねて 4 週間、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 153 例（プラセボ群 50 例、10 mg 群 52 例、25 mg 群 51 例）全例が安全性及び有効性の解析対象であった。なお、申請後に実施された GCP 実地調査において、1 施設で GCP 違反が認められ、申請者は当該施設での 6 例を解析から除外し、最終的な有効性評価を 147 例（プラセボ群 48 例、10 mg 群 50 例、25 mg 群 49 例）で実施した。なお、この除外による評価への影響はないと考えられている（「3.（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断」参照）。

有効性の主要評価項目である 3 ヶ月後の ACR20 改善率は、以下のようにプラセボ群 6.3 % ( 3/48 例 )、10 mg 群 64.0 % ( 32/50 例 ) 及び 25 mg 群 65.3 % ( 32/49 例 ) であった ( Cochran-Armitage 検定、 $p < 0.001$ ; 有意水準片側 2.5% )。なお、25 mg 群はプラセボ群に対して有意に高値であった ( Fisher の直接確率法、 $p < 0.001$  ) が、10 mg 群と 25 mg 群の間で統計的な差は認められなかった。また、ACR50 改善率及び ACR70 改善率での評価においても用量反応性は認められなかった。



有害事象 ( 臨床検査値異常を含む ) は、プラセボ群で 74.0 % ( 37/50 例 )、10 mg 群で 75.0 % ( 39/52 )、25 mg 群で 76.5 % ( 39/51 例 ) に認められ、死亡例が 25 mg 群で 1 例認められた。本症例は、本剤 25 mg 投与群での 68 歳男性患者であり、12 週間の投与終了後 19 日目に活動性 RA が悪化し、プレドニゾン、メトトレキサートが投与されたが、21 日目で敗血症を発現して急変し、蘇生によっても回復せず死亡した。病理解剖の結果、微小膿瘍が全身に認められ、治験責任医師により本剤との因果関係は多分ありと判定されている。

その他本剤群での重篤な有害事象は、25 mg 群で、腰部脊柱管狭窄及び椎間板ヘルニア 1 例が認められたが、本剤との因果関係は関連ないともいえないと判定されている ( 転帰 : 回復 )。

因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ群で 54.0 % ( 27/50 例 )、10 mg 群で 69.2 % ( 36/52 )、25 mg 群で 60.8 % ( 31/51 例 ) に認められ、主な事象は以下のとおりであった。

因果関係が否定できなかった有害事象

	プラセボ群 (n=50)	10 mg 群 (n=52)	25 mg 群 (n=51)
	27 (54 %)	36 (69.2 %)	31 (60.8 %)
注射部位反応	0 (0.0 %)	8 (15.4 %)	8 (15.7 %)
鼻咽頭炎	6 (12.0 %)	7 (13.5 %)	6 (11.8 %)
注射部位紅斑	0 (0.0 %)	3 (5.8 %)	5 (9.8 %)
上気道感染 NOS	3 (6.0 %)	2 (3.8 %)	2 (3.9 %)
皮膚炎 NOS	0 (0 %)	4 (7.7 %)	1 (2.0 %)
頭痛 NOS	1 (2.0 %)	2 (3.8 %)	1 (2.0 %)
ALT(GPT)上昇	1 (2.0 %)	2 (3.8 %)	1 (2.0 %)
浮動性めまい ( 回転性眩暈を除く )	0 (0.0 %)	1 (1.9 %)	2 (3.9 %)
血中コレステロール増加	0 (0.0 %)	2 (3.8 %)	1 (2.0 %)
注射部位出血	0 (0.0 %)	2 (3.8 %)	1 (2.0 %)

本邦の試験では、投与時反応とは区別して、注射部位反応が集計されており、海外の試験でいう投与時反応には、「注射部位反応」「注射部位紅斑」「注射部位そう痒感」が含まれている。



抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 150 例（プラセボ群 49 例、10 mg 群 51 例、25 mg 群 50 例）のうち、本剤群での 4 例（10 mg 群及び 25 mg 群各 2 例）で認められたが、中和抗体陽性例はいずれの場合においても認められなかった。

自己抗体について、152 例（プラセボ群 49 例、10 mg 群 52 例、25 mg 群 51 例）で測定され、抗核抗体陽性例は、プラセボ群で 63.3 %（31/49 例）、10 mg 群で 67.3 %（35/52 例）、25 mg 群 66.7 %（34/52 例）、抗 ds-DNA 抗体陽性例は本剤 10 mg 群でのみ 3 例に認められたが、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上より申請者は、海外と同様に本剤の有効性及び安全性が日本人で確認され、海外試験成績の日本人への外挿が可能と判断したことを説明した。

## 2 ) DMARD 無効例を対象とした第 相二重盲検試験（海外試験：米国、添付資料ト-13 プロトコル番号 16.0004: Moreland LW et al, *N Engl J Med*, 337: 141-147, 1997 )

DMARD が無効であった外国人 RA 患者（目標症例数：各群 45 例計 180 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、適切な用量等を検討するために、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.25 mg/m<sup>2</sup>、2 mg/m<sup>2</sup>、16 mg/m<sup>2</sup>を週 2 回皮下投与、投与前観察期間は DMARD ウォッシュアウト期間をかねて 4 週間、投与期間は 12 週間と設定された（被験者の平均身長、平均体重から換算した平均体表面積は 1.83 m<sup>2</sup>であり、0.25 mg/m<sup>2</sup>、2 mg/m<sup>2</sup>、16 mg/m<sup>2</sup>の投与量は、それぞれ約 0.45 mg、3.7 mg、30 mg と算定される。）

総投与症例数 180 例全例（プラセボ群 44 例、0.25 mg/m<sup>2</sup>群 46 例、2 mg/m<sup>2</sup>群 46 例、16 mg/m<sup>2</sup>群 44 例）が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である 3 ヶ月後の総疼痛関節数、総腫脹関節数及び合計関節数の投与開始時からの変化率の平均値はいずれも群間で有意差がみられた（投与群、施設を因子とした分散分析[欠測値は last nonmissing value で置換え]; それぞれ p=0.006、0.002、0.002）。3 ヶ月後の合計関節数の投与開始時からの変化率の平均値は、プラセボ群で 25 %、0.25 mg/m<sup>2</sup>群で 22 %、2 mg/m<sup>2</sup>群で 40 %、16 mg/m<sup>2</sup>群で 61 %であり、本剤群での変化率の平均値はプラセボ群に比して高く、16 mg/m<sup>2</sup>群では他の群に比して有意な改善が認められた（LSD 法; 有意水準 5%）。

有害事象は、プラセボ群で 68.2 %（30/44 例）、0.25 mg/m<sup>2</sup>群で 71.7 %（33/46 例）、2 mg/m<sup>2</sup>群で 82.6 %（38/46 例）、16 mg/m<sup>2</sup>群で 95.5 %（42/44 例）で認められ、プラセボ群で心不全（突発性心筋梗塞）による死亡 1 例、0.25 mg/m<sup>2</sup>群で試験終了後での死亡（原因不明）1 例が認められ、前者については因果関係が否定されている。後者については、因果関係が否定されているが試験期間中に重篤な高血圧症を発現しており、試験後に腓膵炎の手術が予定されていたが、その前に死亡した症例で、死因は不明であり因果関係は明確になっていない。

本剤群での重篤な有害事象は、0.25 mg/m<sup>2</sup>群で気管支炎、高血圧増悪（試験後に原因不明で死亡した症例）、外科的処置（臀部関節置換術施行）、足の潰瘍、乳房新生物が各 1 例、2 mg/m<sup>2</sup>群で外科的処置（Clayton 術施行）、薬物依存各 1 例、16 mg/m<sup>2</sup>群で気管支炎、RA 増悪、人工膝関節全置換各 1 例の計 10 例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で 18.2 % ( 8/44 例 )、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群で 21.7 % ( 10/46 例 )、2 mg/m<sup>2</sup> 群で 26.1 % ( 12/46 例 )、16 mg/m<sup>2</sup> 群で 72.7 % ( 32/44 例 ) で認められ、主な事象は以下のものであった。

因果関係が否定できなかった有害事象				
	プラセボ	0.25mg/m <sup>2</sup>	2mg/m <sup>2</sup>	16mg/m <sup>2</sup>
	N=44	N=46	N=46	N=44
有害事象発現症例数	8(18.2%)	10(21.7%)	12(26.1%)	32(72.7%)
投与部位反応	3(6.8%)	2(4.3%)	6(13.0%)	23(52.3%)
浮動性めまい	1(2.3%)	1(2.2%)	2(4.3%)	2(4.5%)
嘔気	1(2.3%)	4(8.7%)	0(0.0%)	1(2.3%)
発疹	0(0.0%)	1(2.2%)	1(2.2%)	2(4.5%)
頭痛	1(2.3%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(2.3%)
そう痒症	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	2(4.5%)
無力症	0(0.0%)	1(2.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)
注射部位過敏	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(4.5%)
腹痛	0(0.0%)	1(2.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)
下痢	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(2.3%)
口内乾燥	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	1(2.3%)

臨床検査値異常はプラセボ群で 27.3 % ( 12/44 例 )、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群で 43.5 % ( 20/46 例 )、2 mg/m<sup>2</sup> 群で 34.8 % ( 16/46 例 )、16 mg/m<sup>2</sup> 群で 45.5 % ( 20/44 例 ) で認められ、主な事象は、カルシウム減少 9 例 ( プラセボ群 2 例、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、2 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、16 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例 )、血糖増加 9 例 ( プラセボ群 2 例、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、2 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、16 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例 )、リンパ球減少 8 例 ( プラセボ群 1 例、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、2 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例 )、好中球上昇 8 例 ( プラセボ群 1 例、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、2 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例 )、赤血球数減少 7 例 ( プラセボ群 1 例、0.25 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、2 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、16 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例 )、白血球数増加 7 例 ( 0.25 mg/m<sup>2</sup> 群 4 例、16 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例 ) 等であった。

抗エタネルセプト抗体は、測定症例 126 例において認められなかった。

自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、DMARD 無効の RA 患者において、本剤は用量依存的に症状を改善し、16 mg/m<sup>2</sup> が最も有効と考えられ、安全性の面でも 16 mg/m<sup>2</sup> までの忍容性が確認されたと考えることを説明した。

### ( 3 ) 第 相試験

#### 1 ) DMARD 無効例を対象としたプラセボ対照試験 ( 海外試験、添付資料ト-14 プロトコル番号 16.0009: Moreland LW et al, *Ann Intern Med*, 130: 478-486, 1999、Lee H et al, *Clin Pharmacol Therapeut*, 73: 348-365, 2003 ) (ブリッジング対象試験)

DMARD が無効であった外国人 RA 患者 ( 目標症例数 : 各群 75 例計 225 例 ) を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 mg、25 mg を週 2 回皮下投与、投与前観察期間は、DMARD のウォッシュアウトを兼ねて 4 週間、投与期間は 26 週間と設定された。

総投与症例数 234 例全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である投与3ヶ月後のACR20改善率は、以下のようにプラセボ群で23%、10 mg群で45%、25 mg群で62%であり、本剤各群での改善はプラセボ群に比して有意であった ( $\chi^2$ 検定: 10 mg群: p=0.003、25 mg群: p<0.001)、本剤群での改善はまた、本剤25 mgでの改善率は10 mg群よりも有意に高かった ( $\chi^2$ 検定; それぞれ p<0.001、p=0.036)。投与3ヶ月後のACR50改善率では、25 mg群でのみプラセボに比して有意な改善が認められた。

投与3又は6ヶ月後のACR20及びACR50改善率

基準	プラセボ (n=80)	本剤		改善率 % (症例数)		
		10 mg (n=76)	25 mg (n=78)	プラセボ* vs. 10 mg	プラセボ* vs. 25 mg	10 mg vs. 25 mg
ACR20 改善率						
3ヶ月	23% (18)	45% (34)	62% (48)	0.003	<0.001	0.036
6ヶ月	11% (9)	51% (39)	59% (46)	<0.001	<0.001	0.339
ACR50 改善率						
3ヶ月	8% (6)	13% (10)	41% (32)	0.243	<0.001	<0.001
6ヶ月	5% (4)	24% (18)	40% (31)	<0.001	<0.001	0.032

\*:  $\chi^2$  検定

有害事象について、感染症及び投与部位反応については別集計されており、これらを除いた場合に、プラセボ群で55% (44/80例)、10 mg群で81.6% (62/76例)、25 mg群で71.8% (56/78例)に認められ、また、投与部位反応はプラセボ群で12.5% (10/80例)、10 mg群で43.4% (33/76例)、25 mg群で48.7% (38/78例)に認められ、感染症(医師により感染症と判断された事象)はプラセボ群で37.5% (30/80例)、10 mg群で56.6% (43/76例)、25 mg群で57.7% (45/78例)に認められたが、死亡例は認められなかった。本剤群での重篤な有害事象は、10 mg群で胆嚢炎及び脱水、胃腸管出血、胸痛及びうつ血性心不全が各1例、25 mg群で胆石症、RA増悪が各1例の計5例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった事象は、感染症及び投与部位反応を除いた場合に、プラセボ群で11.3% (9/80例)、10 mg群で28.9% (22/76例)、25 mg群で25.6% (20/78例)に認められ、主な事象は以下のものであった。

因果関係が否定できなかった有害事象

	プラセボ N=80	本剤 10mg N=76	本剤 25mg N=78
	9(11.3%)	22(28.9%)	20(25.6%)
頭痛	3(3.8%)	4(5.3%)	4(5.1%)
発疹	2(2.5%)	2(2.6%)	3(3.8%)
脱毛症	0(0.0%)	2(2.6%)	2(2.6%)
咳嗽増加	1(1.3%)	2(2.6%)	2(2.6%)
鼻炎	2(2.5%)	3(3.9%)	1(1.3%)
そう痒症	1(1.3%)	1(1.3%)	3(3.8%)
下痢	1(1.3%)	2(2.6%)	1(1.3%)
嘔気	2(2.5%)	2(2.6%)	1(1.3%)
浮動性めまい	1(1.3%)	1(1.3%)	1(1.3%)
錯覚	0(0.0%)	1(1.3%)	1(1.3%)

因果関係が否定できない投与部位反応は、プラセボ群で12.5% (10/80例)、10 mg群で43.4% (33/76例)、25 mg群で47.4% (37/78例)に認められた。

感染症については因果関係が判定されておらず、主な事象は上気道感染61例(プラセボ群13例、10 mg群22例、25 mg群26例)、副鼻腔炎26例(プラセボ群9例、10 mg群8例、25 mg群9例)、インフルエンザ症候群14例(プラセボ群4

例、10 mg 群 7 例、25 mg 群 3 例)、咽頭炎 11 例(プラセボ群 2 例、10 mg 群 7 例、25 mg 群 2 例)、皮膚感染 10 例(プラセボ群 2 例、10 mg 群 6 例、25 mg 群 2 例)、膀胱炎 7 例(10 mg 群 3 例、25 mg 群 4 例)等であった。

臨床検査値異常は、プラセボ群で 90.0 % (72/80 例)、10 mg 群で 82.9 % (63/76 例)、25 mg 群で 82.1 % (64/78 例)に認められ、主な事象は、リンパ球減少 156 例(プラセボ群 58 例、10 mg 群 50 例、25 mg 群 48 例)、アルブミン低下 121 例(プラセボ群 42 例、10 mg 群 41 例、25 mg 群 38 例)、ヘモグロビン減少 66 例(プラセボ群 26 例、10 mg 群 26 例、25 mg 群 14 例)、ALT(GPT)上昇 37 例(プラセボ群 10 例、10 mg 群 14 例、25 mg 群 13 例)、AST(GOT)上昇 28 例(プラセボ群 8 例、10 mg 群 11 例、25 mg 群 9 例)などであった。なお、因果関係は判定されていない。

本試験では 25 mg 群において、投与 279 日目に肺がんと診断された症例が 1 例(56 歳、女性: 症例 0920)認められ、因果関係は「関連ないともいえない」と判定されている。

抗エタネルセプト抗体は、全例で測定され、10 mg 群 1 例で陽性であったが、中和抗体陽性例はいずれの場合においても認められなかった。

自己抗体については、231 例(プラセボ群 78 例、10 mg 群 75 例、25 mg 群 78 例)で測定され、抗核抗体陽性例は、プラセボ群で 20.5 % (16/78 例)、10 mg 群で 36.0 % (27/75 例)、25 mg 群で 26.9 % (21/78 例)、抗 ds-DNA 抗体陽性例は、プラセボ群で 7.7 % (6/78 例)、10 mg 群で 16.0 % (12/75 例)、25 mg 群で 20.5 % (16/78 例)で認められたが、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上より申請者は、本剤のいずれの群もプラセボより優れた有効性を示すが、25 mg でより高い有効性が認められ、安全性上も問題ないと考えることを説明した。

## 2) DMARD 無効例を対象とした第 相試験(海外試験: 欧州、添付資料ト-17 プロトコル番号 300-EU)

DMARD 無効な外国人 RA 患者(目標症例数各群 80 例計 400 例)を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ群がプラセボを 1/週あるいは 2/週皮下投与し、本剤群は 10 mg×1/週、25 mg×1/週、10 mg×2/週、及び 25 mg×2/週で皮下投与の計 4 群であり、投与前観察期間は、DMARD のウォッシュアウトを兼ねて 4 週間、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 559 例全例が安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である投与 3 ヶ月後の総疼痛関節数及び総腫脹関節数の投与開始時からの変化率の平均値は、以下のものでありプラセボ群に比して本剤群で有意に高値を示し、10 mg×1/週群での改善率は、他の本剤群での改善率よりも低かった(投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子とした分散分析)。

	投与 3 ヶ月後の総疼痛関節数及び総腫脹関節数の改善率				
	プラセボ	本剤			
		10 mg ×1/週	10 mg ×2/週	25 mg ×1/週	25 mg ×2/週
	(n=104)	(n=121)	(n=110)	(n=111)	(n=111)
総疼痛関節数改善率(%)	16	43 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>	53 <sup>a,b</sup>	57 <sup>a,b</sup>
総腫脹関節数改善率(%)	18	37 <sup>a</sup>	51 <sup>a,b</sup>	55 <sup>a,b</sup>	53 <sup>a,b</sup>

(投与開始時からの変化率の平均値)

a p≤0.0125; vs. プラセボ群(Bonferroni の補正), b p≤0.05; vs. 10 mg×1/週群, c p≤0.05; vs. 10 mg×2/週群

副次評価項目である3ヶ月後のACR20改善率等においても、以下のように同様の結果が認められた（尤度比<sup>2</sup>検定）。

	投与3ヶ月後のACR20及びACR50改善率				
	プラセボ (n=100)	本剤			
		10 mg × 1/週 (n=117)	10 mg × 2/週 (n=106)	25 mg × 1/週 (n=109)	25 mg × 2/週 (n=109)
ACR20改善率	12	47 <sup>a</sup>	63 <sup>a,b</sup>	59 <sup>a</sup>	70 <sup>a,b</sup>
ACR50改善率	5	22 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>	26 <sup>a</sup>	34 <sup>a,b</sup>

a p≤0.05 ; vs. プラセボ群, b p≤0.05 ; vs. 本剤 10 mg × 1/週群

有害事象（TEAE）は、プラセボ群で61.9%（65/105例）、10 mg × 1/週群で69.7%（85/122例）、10 mg × 2/週群で64.5%（71/110例）、25 mg × 1/週群で75.7%（84/111例）、25 mg × 2/週群で76.6%（85/111例）で認められ、死亡が10 mg × 2/週群で1例認められた。本症例（T2-0007）は、本剤の投与を2回受けた後、肝機能検査値上昇により入院して治験を中止した。その後、RAによる大顆粒リンパ球（LGL）症候群と診断され、およそ7週後に多臓器不全により死亡した。本剤との因果関係は肝機能検査値上昇については「多分あり」、LGLと多臓器不全については「なし」と判定されている。

重篤な有害事象は、プラセボ群で10.5%（11/105例）、10 mg × 1/週群で4.9%（6/122例）、10 mg × 2/週群で7.2%（8/110例）、25 mg × 1/週群で4.5%（5/111例）、25 mg × 2/週群で2.7%（3/111例）で認められ、本剤群で因果関係が否定できなかった事象は、10 mg × 1/週群で皮膚血管炎1例、10 mg × 2/週群で白血球破砕性血管炎、肝機能検査値異常（死亡症例）、アキレス腱断裂が各1例、25 mg × 1/週群で全身アレルギー反応1例、乳がんの計6例であり、死亡症例を除いて、いずれも軽快又は回復した。

因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ群で42.9%（45/105例）、10 mg × 1/週群で50.0%（61/122例）、10 mg × 2/週群で51.8%（57/110例）、25 mg × 1/週群で62.2%（69/111例）、25 mg × 2/週群で59.5%（66/111例）で認められ、主な事象は以下のようであった。

	因果関係が否定できなかった有害事象				
	プラセボ N=105	10 mg 1x/w N=122	10 mg 2x/w N=110	25 mg 1x/w N=111	25 mg 2x/w N=111
	45(42.9%)	61(50.0%)	57(51.8%)	69(62.2%)	66(59.5%)
投与部位反応	1(1.0%)	16(13.1%)	23(20.9%)	33(29.7%)	33(29.7%)
注射部位出血	9(8.6%)	10(8.2%)	12(10.9%)	12(10.8%)	8(7.2%)
上気道感染	11(10.5%)	10(8.2%)	5(4.5%)	5(4.5%)	8(7.2%)
頭痛	2(1.9%)	6(4.9%)	5(4.5%)	6(5.4%)	10(9.0%)
鼻炎	4(3.8%)	7(5.7%)	7(6.4%)	4(3.6%)	6(5.4%)
発疹	1(1.0%)	3(2.5%)	5(4.5%)	7(6.3%)	5(4.5%)
高血圧	1(1.0%)	1(0.8%)	2(1.8%)	5(4.5%)	6(5.4%)
嘔気	3(2.9%)	2(1.6%)	3(2.7%)	3(2.7%)	4(3.6%)
咳嗽増加	3(2.9%)	4(3.3%)	5(4.5%)	0(0.0%)	2(1.8%)
そう痒症	1(1.0%)	1(0.8%)	3(2.7%)	4(3.6%)	4(3.6%)
発熱	1(1.0%)	4(3.3%)	4(3.6%)	3(2.7%)	1(0.9%)
浮動性めまい	3(2.9%)	2(1.6%)	1(0.9%)	6(5.4%)	1(0.9%)
咽頭炎	1(1.0%)	5(4.1%)	2(1.8%)	3(2.7%)	1(0.9%)
インフルエンザ症候群	4(3.8%)	2(1.6%)	1(0.9%)	1(0.9%)	4(3.6%)
無力症	1(1.0%)	2(1.6%)	0(0.0%)	5(4.5%)	1(0.9%)
下痢	2(1.9%)	2(1.6%)	3(2.7%)	0(0.0%)	2(1.8%)
不眠症	0(0.0%)	2(1.6%)	1(0.9%)	3(2.7%)	1(0.9%)
腹痛	2(1.9%)	1(0.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)	2(1.8%)
疼痛	4(3.8%)	1(0.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)	0(0.0%)
末梢性浮腫	0(0.0%)	3(2.5%)	1(0.9%)	2(1.8%)	0(0.0%)

	プラセボ N=105	10 mg 1x/w N=122	10 mg 2x/w N=110	25 mg 1x/w N=111	25 mg 2x/w N=111
錯感覚	2(1.9%)	0(0.0%)	2(1.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)
気管支炎	2(1.9%)	1(0.8%)	2(1.8%)	1(0.9%)	0(0.0%)
血管拡張	2(1.9%)	2(1.6%)	2(1.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)
単純ヘルペス	3(2.9%)	0(0.0%)	1(0.9%)	0(0.0%)	2(1.8%)
アレルギー反応	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.9%)	1(0.9%)	3(2.7%)
副鼻腔炎	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.9%)	1(0.9%)	2(1.8%)
嘔吐	0(0.0%)	2(1.6%)	2(1.8%)	0(0.0%)	1(0.9%)
脱毛症	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.9%)	0(0.0%)	3(2.7%)
皮膚障害	0(0.0%)	1(0.8%)	0(0.0%)	1(0.9%)	2(1.8%)
血管炎	0(0.0%)	1(0.8%)	1(0.9%)	0(0.0%)	2(1.8%)
筋痛	0(0.0%)	1(0.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)	1(0.9%)
音声変調	1(1.0%)	2(1.6%)	0(0.0%)	1(0.9%)	0(0.0%)
ざ瘡	1(1.0%)	2(1.6%)	0(0.0%)	1(0.9%)	0(0.0%)
関節痛	2(1.9%)	1(0.8%)	0(0.0%)	1(0.9%)	0(0.0%)
事故による外傷	3(2.9%)	0(0.0%)	1(0.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)
口腔内潰瘍形成	0(0.0%)	1(0.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.8%)
神経過敏	0(0.0%)	1(0.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.8%)
関節障害	0(0.0%)	2(1.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.9%)

臨床検査値異常は、プラセボ群で 80.0 % ( 84/105 例 )、10 mg x 1/週群で 86.4 % ( 95/110 例 )、10 mg x 2/週群で 69.1 % ( 76/110 例 )、25 mg x 1/週群で 73.0 % ( 81/111 例 )、25 mg x 2/週群で 74.3 % ( 78/105 例 ) で認められ、主な事象は、リンパ球減少 241 例 ( プラセボ群 52 例、10 mg x 1/週群 56 例、10 mg x 2/週群 48 例、25 mg x 1/週群 46 例、25 mg x 2/週群 39 例 )、ヘモグロビン減少 241 例 ( プラセボ群 59 例、10 mg x 1/週群 53 例、10 mg x 2/週群 41 例、25 mg x 1/週群 48 例、25 mg x 2/週群 40 例 )、アルブミン減少 69 例 ( プラセボ群 16 例、10 mg x 1/週群 15 例、10 mg x 2/週群 14 例、25 mg x 1/週群 12 例、25 mg x 2/週群 12 例 )、ALP 増加 60 例 ( プラセボ群 16 例、10 mg x 1/週群 13 例、10 mg x 2/週群 7 例、25 mg x 1/週群 11 例、25 mg x 2/週群 13 例 ) 等であった。なお、因果関係は判定されていない。

本試験でがんが 3 例 ( プラセボ群、10 mg x 2/週群、25 mg x 1/週群で各 1 例 ) 認められ、本剤群では、10 mg x 2/週群の LGL 症候群 ( 死亡症例 )、25 mg x 1/週群での乳がんであり、乳がんの症例 ( 症例 V4-0002 ) は、投与開始 2 週間半後に RA の悪化により試験を中止し、最終投与 10 日後に乳がんと診断された症例で因果関係は「関連ないともいえない」と判定されている。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 430 例中 16 例で認められたが、中和抗体陽性例はいずれの場合においても認められなかった。

自己抗体については、537 例 ( プラセボ群 97 例、10 mg x 1/週群 119 例、10 mg x 2/週群 107 例、25 mg x 1/週群 106 例、25 mg x 2/週群 108 例 ) で測定され、抗核抗体陽性例は、プラセボ群で 56.3 % ( 54/96 例: 1 例欠測 )、10 mg x 1/週群で 65.5 % ( 78/119 例 )、10 mg x 2/週群で 55.1 % ( 59/107 例 )、25 mg x 1/週群で 51.9 % ( 55/106 例 )、25 mg x 2/週群で 56.5 % ( 61/108 例 )、抗 ds-DNA 抗体陽性例は、プラセボ群で 1.0 % ( 1/97 例 )、10 mg x 1/週群で 5.1 % ( 6/118 例: 1 例欠測 )、10 mg x 2/週群で 2.8 % ( 3/106 例: 1 例欠測 )、25 mg x 1/週群で 1.9 % ( 2/105 例: 1 例欠測 )、25 mg x 2/週群で 11.1 % ( 12/108 例 ) で認められたが、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上より申請者は、本剤がプラセボに比べ有効であり、本剤の用量としては 25 mg x 2/週が適切であり、忍容性も高いと考えることを説明した。

### 3) メトトレキサート (MTX) 投与症例を対象とした MTX 併用下での比較試験 ( 海外試験: 米国、添付資料ト-15 プロトコル番号 16.0014: Weinblatt ME et al, *N Engl J Med*, 340: 253-259, 1999 )

6ヶ月間以上 MTX の投与を受けた外国人 RA 患者（目標評価症例数本剤群 50 例、プラセボ群 25 例計 75）で、MTX 単独投与と本剤併用の有効性、安全性を比較検討するため、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、MTX を少なくとも 4 週間は 15～25 mg/週の一定用量を経口又は皮下投与した上で、本剤 25 mg 又はプラセボを週 2 回皮下投与すると設定された（MTX による副作用歴がある場合は、MTX を 10 mg/週で投与）。

総投与症例数 89 例全例が、安全性及び有効性の解析対象であった。

有効性の主要評価項目である 6ヶ月後の ACR20 改善率は、プラセボ/MTX 群で 27% (8/30 例) 本剤/MTX 群で 71 % (42/59) であり、本剤/MTX 群での改善率はプラセボ/MTX 群に比べて有意に高かった ( $\chi^2$  検定  $p < 0.003$ )。

有害事象は、感染症及び投与部位反応については別集計されており、これらを除いた場合に、プラセボ/MTX 群で 80.0 % (24/30 例)、本剤/MTX 群で 78.0 % (46/59 例) で認められ、また、投与部位反応はプラセボ/MTX 群で 6.7 % (2/30 例)、本剤/MTX 群で 42.4 % (25/59 例)、感染症（医師により感染症と判断された事象）はプラセボ/MTX 群で 63.3 % (19/30 例)、本剤/MTX 群で 50.8 % (30/59 例) で認められたが、死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ/MTX 群で子宮頸部上皮内がん、心筋梗塞、胃腸出血が各 1 例、本剤/MTX 群で術後感染症、膵炎各 1 例の計 5 例で認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、感染症及び投与部位反応を除いた場合に、プラセボ/MTX 群で 20.0 % (6/30 例)、本剤/MTX 群で 16.9 % (10/59 例) で認められ、主な事象は浮動性めまい 2 例（本剤/MTX 群 2 例）、嘔気 2 例（各群 1 例）、鼻炎 2 例（各群 1 例）等であった。因果関係が否定できなかった投与部位反応は、プラセボ/MTX 群で 2 例、本剤/MTX 群で 25 例認められた。感染症については因果関係が判定されておらず、認められた主な事象は上気道感染 18 例（プラセボ/MTX 群 5 例、本剤/MTX 群 13 例）、副鼻腔炎 10 例（プラセボ/MTX 群 4 例、本剤/MTX 群 6 例）、皮膚感染 8 例（プラセボ/MTX 群 5 例、本剤/MTX 群 3 例）等であった。

臨床検査値異常は、プラセボ/MTX 群で 96.7 % (29/30 例)、本剤/MTX 群で 96.6 % (57/59 例) で認められ、主な事象は、リンパ球減少 66 例（プラセボ/MTX 群 26 例、本剤/MTX 群 40 例）、アルブミン減少 32 例（プラセボ/MTX 群 18 例、本剤/MTX 群 14 例）、血糖増加 26 例（プラセボ/MTX 群 8 例、本剤/MTX 群 18 例）、カルシウム減少 26 例（プラセボ/MTX 群 7 例、本剤/MTX 群 19 例）等であった。

本試験で認められたがんに関する有害事象は、重篤症例での子宮頸部上皮内がん 1 例のみであった。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 59 例中 1 例で認められたが、中和抗体は陰性であった。

自己抗体は、85 例で測定され、抗核抗体陽性例はプラセボ/MTX 群で 28.6 % (8/28 例)、本剤/MTX 群で 28.6 % (16/56 例: 1 例欠測)、抗 ds-DNA 抗体陽性例はプラセボ/MTX 群で 7.1 % (2/28 例)、本剤/MTX 群で 14.0 % (8/57 例) で認められたが、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上より申請者は、本剤と MTX を併用することで更なる改善が期待でき、忍容性も良好であったと考えることを説明した。

#### (4) 長期投与試験

##### 1) 国内第 相長期投与試験 (国内試験、添付資料ト-3 プロトコル番号 310-JA)

国内 202-JA 試験 (ト-2) で治験薬の投与を受けた症例のうち、安全性に重大な問題がなく本試験への参加に同意した日本人 RA 患者 (目標評価症例数最大 150 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、25 mg を週 2 回皮下投与、投与期間は最大 3 年 2 ヶ月と設定された (本試験は現在も継続中である)。

国内 202-JA 試験での総投与症例数は 153 例であり、そのうち不適格、同意未取得 21 例を除く 132 例が現在本試験に参加している (2004 年 1 月 30 日現在)。132 例のうち 12 ヶ月投与完了例は 98 例、6 ヶ月投与完了例は 22 例、6 ヶ月未満投与例は 12 例であった。

有効性について、本試験開始時からの ACR20、ACR50 の各改善率は下記のように推移し、いずれも経時的に増加した。

本試験開始時からの ACR20 及び ACR50 改善率

評価日	ACR20	ACR50
4W	45.7 (58/127) 36.8 ~ 54.7	15.0 (19/127) 9.3 ~ 22.4
8W	54.8 (69/126) 45.7 ~ 63.6	19.8 (25/126) 13.3 ~ 27.9
12W	55.7 (68/122) 46.5 ~ 64.7	24.6 (30/122) 17.2 ~ 33.2
26W	59.3 (70/118) 49.9 ~ 68.3	25.4 (30/118) 17.9 ~ 34.3
39W	60.2 (62/103) 50.1 ~ 69.7	32.0 (33/103) 23.2 ~ 42.0
52W	64.3 (63/98) 54.0 ~ 73.7	48.0 (47/98) 37.8 ~ 58.3
65W	77.5 (31/40) 61.5 ~ 89.2	52.5 (21/40) 36.1 ~ 68.5
78W	80.0 (16/20) 56.3 ~ 94.3	65.0 (13/20) 40.8 ~ 84.6

上段：改善率 (改善した症例数/評価症例数)

下段：95%信頼区間

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 96.2 % (127/132 例) で認められたが、死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 18.9 % (25/132 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、胃腸炎、脱水症、慢性膵炎及び急性腎不全 1 例 (急性腎不全については否定されている)、気管支喘息及び皮膚炎 1 例、下咽頭がん及び胃がん 1 例、肺炎及びうっ血性心不全 1 例、三叉神経痛 1 例、間質性肺炎 1 例、皮膚の新生物 (扁平上皮がん) 1 例、細菌性膿瘍 1 例、腎盂腎炎、肺炎及び発熱 1 例、インフルエンザ及び RA 増悪 1 例 (RA 増悪については否定されている)、急性胃腸炎 1 例、発作性上室性頻拍症 1 例、右手関節滑膜炎 1 例の 13 例であったが、処置により軽快又は回復した。

因果関係が否定できなかった有害事象は 90.9 % (120/132 例) で認められ、主な事象は以下のものであった。



因果関係が否定できなかった有害事象

	N=132
	120 (90.9%)
鼻咽頭炎	58 (43.9%)
注射部位反応 NOS	28 (21.2%)
皮膚炎 NOS	14 (10.6%)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	12 (9.1%)
上気道感染 NOS	11(8.3%)
下痢 NOS	10 (7.6%)
そう痒症 NOS	10 (7.6%)
頭痛 NOS	9 (6.8%)
発熱	9 (6.8%)
湿疹 NOS	9 (6.8%)
注射部位そう痒感	8 (6.1%)
咽頭炎 NOS	7 (5.3%)
上腹部痛	6 (4.5%)
上気道炎	6 (4.5%)
注射部位紅斑	6 (4.5%)
膀胱炎 NOS	6 (4.5%)
咽喉痛 NOS	6 (4.5%)
嘔気	6 (4.5%)
ALT(GPT)上昇	6 (4.5%)
咳嗽	6 (4.5%)
胸痛 NEC	5 (3.8%)
気管支炎 NOS	5 (3.8%)
口内炎	5 (3.8%)
血中コレステロール増加	5 (3.8%)
血中尿素増加	5 (3.8%)
AST(GOT)上昇	4 (3.0%)
尿中白血球陽性	4 (3.0%)
注射部位出血	4 (3.0%)
下肢浮腫	4 (3.0%)
結膜炎 NEC	4 (3.0%)
嘔吐 NOS	4 (3.0%)
腹痛 NOS	4 (3.0%)
紅斑 NEC	4 (3.0%)
食欲不振	3 (2.3%)
血圧上昇	3 (2.3%)
悪心	3 (2.3%)
動悸	3 (2.3%)
胃腸炎 NOS	3 (2.3%)
単純ヘルペス	3 (2.3%)
帯状疱疹	3 (2.3%)
爪白癬	3 (2.3%)
インフルエンザ	3 (2.3%)
腹部膨満	3 (2.3%)
歯周炎	3 (2.3%)
細菌尿	3 (2.3%)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	3 (2.3%)
ヘモグロビン減少	3 (2.3%)
血尿	3 (2.3%)
喀痰増加	3 (2.3%)
高血圧 NOS	3 (2.3%)

臨床検査値異常は、26.5%( 35/132 例 )で認められ、因果関係が否定できなかった事象は 17.4 % ( 23/132 例 ) で認められた。因果関係が否定できなかった主な事象は ALT(GPT)上昇 6 例、血中コレステロール増加 5 例、血中尿素増加 5 例、AST(GOT)上昇 4 例、尿中白血球陽性 4 例な

どであった

本試験では、下咽頭がん及び胃がん 1、皮膚の新生物の計 2 例が認められ、因果関係は、いずれも「ないともいえない」と判定されている。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 95 例のうち 5 例で認められたが、中和抗体陽性例はいずれの場合においても認められなかった。

自己抗体について、121 例で測定され、抗核抗体は 81.0 % ( 98/121 例 )、抗 ds-DNA 抗体は 4.1 % ( 5/121 例 ) で認められたが、臨床的に問題となる症例はなかった。

以上より申請者は、本剤長期投与時に発現した有害事象は、予め予測されていたもので管理可能と考えられ、有効性についても長期にわたり維持されることが確認できたと考えられることを説明した。

## 2 ) RA 患者を対象とした長期投与試験 ( 海外試験: 米国、添付資料ト-19 プロトコル番号 16.0008 )

外国での臨床試験 ( 添付資料ト-7: 16.0002、ト-13: 16.0004、ト-11: 16.0006 ) で本剤が投与された症例で、活動性 RA を有し、本試験への参加に同意した外国人 RA 患者 ( 目標症例数 105 例 ) を対象として、本剤長期投与時の安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg を週 2 回皮下投与、投与期間は少なくとも 12 ヶ月間又は疾患の悪化が認められるまでと設定された。

対象となる臨床試験での総投与症例数は 158 例であり、不適格 12 例、同意撤回 30 例、死亡 3 例、追跡不能 8 例の合計 53 例を除いた 105 例が本試験での安全性及び有効性解析対象となった。

有効性の主要評価項目である RA 活動性指標 ( 総疼痛関節数、総腫脹関節数、朝のこわばりの持続時間、医師による全般評価、被験者による全般評価、ESR、CRP ) では、ESR 及び CRP 以外の項目では、約 80 % 以上の症例で 20 % 改善が 12 ヶ月後まで維持されていたが、ESR については 49-63 %、CRP については 62-71 % の症例で改善が認められた。

有害事象について、感染症及び投与部位反応については別集計されており、これらを除いた場合に、90.5 % ( 95/105 例 ) に認められ、また、投与部位反応は 21.0 % ( 22/105 例 )、感染症 ( 医師により感染症と判断された事象 ) は 61.0 % ( 64/105 例 ) に認められた。本試験では、心筋梗塞による死亡例が 1 例認められたが因果関係は否定されている。

重篤な有害事象は、16 例で認められたが、因果関係が否定できなかった事象は、低血圧 1 例で、アレルギー反応によるものと思われ、本剤投与中止により改善し、因果関係は多分ありと判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、感染症及び投与部位反応を除いた場合に、16.2 % ( 17/105 例 ) で認められ、主な事象は、発疹 4 例、蕁麻疹 3 例、嘔気 3 例、顔面浮腫 2 例等であった。

因果関係が否定できない投与部位反応は、21.0 % ( 22/105 例 ) で認められた。

感染症については因果関係が判定されておらず、主な事象は、上気道感染 26 例、副鼻腔炎 14 例、膀胱炎 10 例、皮膚感染 9 例、気管支炎 8 例等であった。

臨床検査値異常は、85.7% (90/105 例) で認められ、主な事象はリンパ球減少 74 例、アルブミン減少 43 例、ヘモグロビン減少 23 例等であった。なお、因果関係は判定されていない。

本試験では基底細胞がん 3 例、乳がん 1 例の計 4 例の悪性腫瘍が発現しているが、いずれも因果関係は否定されている。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 100 例において認められなかった。

自己抗体は測定されていない。

以上より申請者は、本剤を 12 ヶ月間投与した場合にも有効性と忍容性が確認されたと考えることを説明した。

### 3) RA 患者を対象とした長期投与試験 (海外試験: 米国、添付資料ト-20 プロトコル番号

16.0018: Moreland LW et al, *J Rheumatol*, 28: 1238-1244, 2001、Kremer JM et al, *Arthritis Rheum*, 48: 1493-1499, 2003、Moreland LW et al, *Clin Immunol*, 103: 13-21, 2002、Fleischmann RM et al, *J Rheumatol*, 30: 691-696, 2003)

外国での臨床試験 (添付資料ト-19 16.008、添付資料ト-14 16.009) で本剤が投与された症例で、安全性上問題がなく、本試験への参加に同意した外国人 RA 患者 (目標症例数最大 1000 例) を対象に、本剤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、原則として前試験での用量を継続し、本剤 10 mg あるいは 25 mg を週 2 回皮下投与するが、前試験でプラセボ群であった症例あるいは 10 mg 群でコントロール不良であった症例については、本剤 25 mg を週 2 回皮下投与、投与期間は少なくとも 12 ヶ月間と設定された。

総症例数 90 例全例 (10 mg 群 14 例、25 mg 群 76 例) が安全性解析対象であり、同意撤回 1 例、効果不十分 (3 ヶ月投与未完了) 1 例を除く 88 例 (10 mg 群 14 例、25 mg 群 74 例) が有効性解析対象であった。

有効性については、総疼痛関節数、総腫脹関節数等を指標に検討され、前試験からの改善の維持が約 1 年までの期間で示唆された。

有害事象は、感染症及び投与部位反応については別集計されており、これらを除いた場合に、10 mg 群で 28.6% (4/14 例)、25 mg 群で 39.5% (30/76 例) で認められ、また、投与部位反応は 25 mg 群においてのみ 11.8% (9/25 例)、感染症 (医師により感染症と判断された事象) は 10 mg 群で 28.6% (4/14 例)、25 mg 群で 35.5% (27/76 例) で認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な事象は 25 mg 群で脳虚血、心不全が各 1 例で認められたが因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった事象は、感染症及び投与部位反応を除いた場合に、10 mg 群で 7.1% (1/14 例)、25 mg 群で 3.9% (3/76 例) で認められ、咳嗽増加 (10 mg 群)、頻脈、睡眠障害、振戦等各 1 例 (25 mg 群) 等であった。

因果関係が否定できない投与部位反応は、25 mg において 11.8% (9/76 例) で認められた。

感染症については、因果関係が判定されておらず、主な事象は上気道感染 14 例(10 mg 群 2 例、25 mg 群 12 例)、皮膚感染 5 例(25 mg 群のみ)、気管支炎 4 例(25 mg 群のみ)等であった。

臨床検査値異常は、10 mg 群で 57.1 % (8/14 例)、25 mg 群で 65.8 % (50/76 例)で認められ、主な事象は、リンパ球減少 41 例(10 mg 群 7 例、25 mg 群 34 例)、アルブミン減少 22 例(10 mg 群 1 例、25 mg 群 21 例)、ヘモグロビン減少 14 例(10 mg 群 1 例、25 mg 群 13 例)等であった。

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、本剤を長期に投与した場合にも、症状の改善が維持され、安全性上も問題ないと考える旨を説明した。なお、本試験については、その後も死亡及び重篤な事象を調査するため継続試験が実施されている(以下、「審査の概略」の項参照)。

#### 4) RA 患者を対象とした長期投与試験(海外試験: 米国、添付資料ト-21 プロトコル番号 16.0019: Moreland LW et al, *Clin Immunol*, 103: 13-21, 2002、Fleischmann RM et al, *J Rheumatol*, 30: 691-696, 2003)

DMARD 無効な外国人 RA 患者(目標症例数 275 例)を対象に、本剤長期投与時の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg を週 2 回皮下投与、投与期間は 6 ヶ月と設定された。

総投与症例数 239 例全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

有効性について、3 ヶ月及び 6 ヶ月後での ACR20 改善率は 64 %及び 62 %であった。

有害事象について、感染症及び投与部位反応については別集計されており、これらを除いた場合に、72.4 % (173/239 例)で認められ、また、投与部位反応は 46.0 % (110/239 例)、感染症(医師により感染症と判断された事象)は 46.4 % (111/239 例)で認められ、卵巣がんによる死亡が 1 例認められたが、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は 8 例で認められ、がん、RA 悪化、胆嚢炎、関節鏡検査後の感染等が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、感染症及び投与部位反応を除いた場合に、31.4 % (75/239 例)で認められ、主な事象は、発疹 18 例、注射部位出血 8 例、頭痛 7 例、鼻炎 6 例、下痢 5 例、嘔気 5 例等であった。因果関係が否定できない投与部位反応は、46.0 % (110/239 例)で認められた。感染症については因果関係が判定されておらず、主な事象は、上気道感染 49 例、インフルエンザ症候群 17 例、膀胱炎 15 例、副鼻腔炎 15 例、咽頭炎 10 例等であった。

臨床検査値異常は 79.9 % (191/239 例)で認められ、主な事象はリンパ球減少 141 例、アルブミン減少 90 例、ヘモグロビン減少 54 例等であった。

本試験では、基底細胞がん 2 例、卵巣がん 2 例(1 例は死亡例)の計 4 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

抗エタネルセプト抗体陽性例は、測定症例 239 例中 3 例で認められたが、中和抗体陽性例はいずれの場合においても認められなかった。

自己抗体は測定されていない。

以上より申請者は、本剤長期投与時の安全性及び有効性が確認されたと考えることを説明した。

5) RA 患者を対象とした MTX 併用長期投与試験 (添付資料ト-22: 308EU: Klareskog L et al, *Lancet*, 363: 675-681, 2004)

過去に DMARD で治療されているが、活動性 RA を有し、MTX による治療が適切と考えられる RA 患者 (目標症例: 各群 205 例計 615 例) を対象に、無作為化二重盲検 MTX 対照並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、MTX 群が MTX7.5 mg/週で投与を開始し効果不十分の場合には 4 週後に 15 mg/週、8 週後に 20 mg/週に増量、本剤群が本剤 25 mg を週 2 回皮下投与、本剤/MTX 併用群が本剤 25 mg を週 2 回皮下投与及び MTX を MTX 群と同様に投与と設定され、投与前観察期間は 4 週間、投与期間は 52 週間と設定され、最長約 88 週間まで投与継続可能と設定された。

総症例数 686 例のうち、未投与 4 例を除く 682 例 (MTX 群 228 例、本剤群 223 例、本剤/MTX 併用群 231 例) が ITT 解析対象であり、X 線写真が投与前後で収集され評価可能であった症例は 648 例 (MTX 群 214 例、本剤群 213 例、本剤/MTX 併用群 221 例) であった。

主要評価項目であるベースラインから 24 週後までの数値化 ACR 反応曲線下面積は、MTX 群で 12.2、本剤群で 14.7、本剤/MTX 併用群で 18.3 であった (施設、投与群、MTX 治療歴の有無を因子とした分散分析 [Hochberg 法で多重性を補正、欠測値は LOCF で補完]; MTX vs 本剤、MTX vs 本剤/MTX いずれも  $p < 0.01$ )。また、もう一つの主要評価項目であるベースラインから 52 週後までの Sharp スコアの変化量 (平均値) は、MTX 群で 2.80、本剤群で 0.52、本剤/MTX 併用群で -0.54 であった (投与前修正スコア、施設、投与群、MTX 治療歴の有無を因子とした共分散分析 [投与期間が 1 年未満の症例については最終データを線形法で補完、修正 Sharp スコアは順序スコアとして解析]; MTX vs 本剤  $p < 0.05$ 、MTX vs 本剤/MTX  $p < 0.01$ )。

有害事象 (TEAE) は、感染症については別集計されており、これを除いた場合に、MTX 群で 81.1% (185/228 例)、本剤群で 86.1% (192/223 例)、本剤/MTX 併用群で 81.0% (187/231 例)、感染症は MTX 群で 64.5% (147/228 例)、本剤群で 58.7% (131/223 例)、本剤/MTX 併用群で 66.7% (154/231 例) で認められ、死亡例は、関節炎、敗血症症候群及び肺塞栓症 1 例 (MTX 群)、胆管炎、心不全及び敗血症 1 例 (本剤群)、脳血管発作、下肢塞栓症及び麻痺 (本剤/MTX 併用群) 1 例の計 3 例が認められ、本剤群での事象については因果関係が否定されたが、残る 2 例については否定されていない。

重篤な有害事象は、感染症を除いた場合に MTX 群で 11.8% (27/228 例)、本剤群で 11.2% (25/223 例)、本剤/MTX 併用群で 8.2% (19/231 例)、重篤な感染症は、MTX 群で 4.8% (11/228 例)、本剤群で 3.6% (8/223 例)、本剤/MTX 併用群で 4.3% (10/231 例) で認められた。このうち、死亡例を除き因果関係が否定できなかった事象は MTX 群で 17 例、本剤群で 19 例、本剤/MTX 併用群で 13 例に認められ、内訳は以下のものであった。

因果関係が否定できなかった重篤な有害事象

群	(ID No.*)	性別 年齢(歳)	事象	詳細
MTX	(308EU01)	女性、5	筋痛	投与開始後から約9ヶ月、多発痛(左C6神経痛、下肢疲労)
	(308EU02)	男性、7	呼吸困難、肺線維症、呼吸障害	第一期の終了約2週間前に呼吸困難、肺線維症と肺炎と診断
	(308EU03)	女性、7	悪心、頭痛、嘔吐、肺炎	投与開始約6週間後、被験者は持続する頭痛、吐きおよび嘔吐により入院、その後退院し完全に回復、試験中止
	(308EU04)	女性、4	血管炎、皮膚感染症、関節リウマチ	投与開始約5週間後、脈管炎と黄色ブドウ球菌による足の親指の皮膚感染症を発症し入院、回復
	(308EU05)	女性、6	憩室炎	投与開始約8ヶ月、憩室炎の為に入院、抗菌剤で適切に治療
	(308EU06)	女性、4	不正子宮出血	投与開始約5ヶ月、子宮出血、子宮内膜細胞診の結果、内膜ポリープ、入院後回復
	(308EU07)	男性、5	術後創感染	投与開始約6ヶ月、左アキレス腱の置換手術、その10週間後、膿瘍を伴う術後損傷感染の為に入院
	(308EU08)	女性、4	リンパ節症、EBウイルス感染	投与開始約7ヶ月後、乳房X線撮影にて多数のリンパ節が検出、生検の結果、悪性腫瘍の所見は認められなかった。腫床検査によりEBウイルスのIgMおよびIgG抗体が陽性
	(308EU09)	女性、4	腱断裂	投与開始約11週間後、右アキレス腱の断裂を発症、試験中止
	(308EU10)	女性、5	小腸炎、治療異常	投与開始約4ヶ月後、腹痛で入院、開腹術が施行され、虫垂は正常であったが、予防的に切除。生検の結果、盲腸炎。術後の回復の遅れ
	(308EU11)	男性、6	関節リウマチ、動脈炎、リンパ節症 静脈炎、気管支炎	投与開始約11ヶ月後、関節リウマチの軽度悪化で入院。気管支炎、リンパ節症、皮膚の壊死性病変を伴う下肢の動脈炎と右下肢の腓腸静脈炎を発症
	(308EU12)	女性、6	高血圧	高血圧の既往有。投与開始約6ヶ月後、収縮期血圧190に達し、試験中止。回復
	(308EU13)	女性、4	腎臓痛	投与開始約2ヶ月、左脇腹の痛みにより入院。血圧上昇と体温上昇。X線検査、腹部CT、腎臓超音波検査では正常。全症状は消失
	(308EU14)	女性、4	発熱、関節リウマチ、尿路感染	投与開始約4ヶ月後、発熱と関節リウマチ悪化の可能性により入院。大腸菌陽性、β-hemolytic Streptococcus 陽性。試験中止
	(308EU15)	女性、6	丹毒、蜂巣炎、敗血症	投与開始約3ヶ月後、広範囲の蜂巣炎、小水疱および分泌を伴う発熱、寒気および丹毒を発症。抗生物質投与
	(308EU16)	男性、4	黄疸、肝機能検査値異常	投与開始約6ヶ月後、肝酵素の上昇(AST=103U/L及びALT=165 U/L)。その4週間後、さらに上昇(AST=795 U/LおよびALT=933 U/L)。ビリルビン上昇、ALP上昇。1週間後、被験者は黄疸を発症。丘疹、眼球強膜の黄変、肝腫大確認
	(308EU17)	女性、5	ニューロパシー	投与開始約11ヶ月後、多発神経障害と診断。つま先の表在性感覚の左末梢障害と報告。軽度深在性感覚異常も併発。右側四肢の併発は認められなかった。
本 剤	(308EU18)	女性、4	肝障害、ALP増加、γGTP増加、 ALT(GPT)増加	投与開始約11ヶ月後、軽度の腹痛。腹部エコー検査で軽度肝腫脹。ALT(711U/L)、AST(401 IU/L)、ALP(1241 IU/L)及びGGT(320IU/L)が上昇。試験中止。約2週間後、軽快、ALPとGGTは高値
	(308EU19)	男性、6	関節症、右股関節置換術近傍の膿瘍	投与開始約6ヶ月後、変形性関節症による右股関節置換術。手術2ヶ月後、手術痕に近い右腿皮膚及び皮下に膿瘍。排膿
	(308EU20)	女性、7	鉄欠乏性貧血、上気道感染、胃潰瘍	投与開始約1ヶ月後、倦怠感、無気力、蒼白及び浮腫を伴う貧血により入院。また上気道感染を併発。胃内視鏡検査により1.5cmの胃潰瘍発見
	(308EU21)	女性、4	肺炎	投与開始約1ヶ月後、無力症、関節筋炎、咯痰を伴う咳、盗汗、悪寒、発熱のため入院。右半胸郭の胸膜炎、呼吸困難も発現
	(308EU22)	女性、5	化膿性関節炎	投与開始約6ヶ月後、右股関節のバクテリア感染により入院。培養結果は陰性。浸出液と疼痛の症状は抗生物質の静脈投与により消失。敗血症性関節炎の可能性
	(308EU23)	男性、7	冠動脈疾患、高血圧	投与開始約11週間後、吐気、嘔吐、脱力感及び息切れにより入院。ECGで正常、心筋酵素の軽度上昇。冠動脈狭窄によりバイパス手術施行。回復
	(308EU24)	女性、4	肝機能検査値異常	投与開始約8ヶ月後、薬剤投与中止するがGGTレベル上昇。肝生検で軽度の肝細胞障害。悪性腫瘍や肝硬変の所見なし。自己免疫性肝炎の可能性は除外。
	(308EU25)	女性、5	乳がん	投与開始約8ヶ月後、右胸部の腫大。生検で乳がんと確認。試験中止後、乳腺腫瘍摘出術。局所のリンパ腺転移(3リンパ節)、肺及び肝転移はなし。
	(308EU26)	男性、6	消化がん	投与開始約5ヶ月後、膨満感と変質した大便、結腸がんと診断。試験中止後放射線治療
	(308EU27)	女性、6	滑膜炎	投与前に炎症性無菌滑液により右肘の腫脹あり。この滑膜炎は薬理学的治療で消失せず、排膿が必要であった。治療投与開始約3ヶ月後、右の滑膜切除術のため入院。
	(308EU28)	女性、6	両側性肺炎、肺障害、呼吸不全	投与開始約1ヶ月後、呼吸困難、頻呼吸、発熱及び多くの咳。初期評価ではpO <sub>2</sub> 濃度の低下と両側の間質性肺炎が確認。結核の疑いで予防的に抗結核薬投与。結核確定診断で陰性で、アレルギー性肺炎と診断。試験中止
	(308EU29)	女性、3	血管浮腫	投与開始約11ヶ月後、頭痛、錯乱、苛立ちと息切れを伴う重篤な発疹。以前に2回発疹を発症。試験中止
	(308EU30)	女性、5	皮膚メラノーマ	黒色母斑に長年罹患。この病変が変色及び出血傾向。生検で悪性メラノーマと診断され、広範囲切除
	(308EU31)	女性、8	蜂巣炎、肺炎、糖尿病	投与開始約6ヶ月後、左下肢痛、紅斑、腫脹及び発熱を発症。左下肢の蜂巣炎により入院。肺炎と糖尿病と診断
	(308EU32)	男性、5	関節リウマチ、深部静脈、血栓症	投与開始約7週間後、治療投与後の震えを伴う一般的な筋骨格系の痛みで入院。同日背中と首の痛みを発現。腫脹の可能性がある。入院中に深部静脈血栓症を発現して悪化。
	(308EU33)	女性、5	回転性眩暈	投与開始約2ヶ月後、回転性眩暈(非重篤)を発現。その後5~7ヶ月の間に連続して発現し、6度目の発現で入院。心電図、胸部X線、生物学的検査では正常。Dextropropoxypheneの投与中止後には発現なし。
	(308EU34)	女性、4	静脈炎	投与開始約11週後、歩行中に左ふくらはぎに激しい痛みと局所的な腫れを訴え入院。左下肢の深部静脈血栓症と診断。
(308EU35)	女性、4	化膿性関節炎	投与開始約2週間後、右膝の敗血症性関節炎により入院。関節液のスメアにグラム陽性菌が認められたが、培養では陰性。	
(308EU36)	女性、6	神経炎、回転性眩暈、胃腸出血	投与開始約3週後、嘔吐を伴う回転性眩暈のため入院。被験者は右前庭神経炎と診断。治療投与開始約8ヶ月後、胃腸出血。	
本剤 /MTX 併 用	(308EU37)	女性、3	糖尿病	投与開始約10ヶ月後、コントロール不能の型糖尿病で入院、5日後に退院
	(308EU38)	女性、5	腹痛	投与開始約7ヶ月後、頭痛、消化不良、嘔吐、胃痛のため入院。薬物服用後24時間に発熱なし。症状は4日間持続。炎症性症状なし。尿検査、胸部X線、脳スキャン、腹部X線は(-)。
	(308EU39)	男性、6	白血球減少症	投与開始約2週間後、好中球は820/mm <sup>3</sup> 、その後1090/mm <sup>3</sup> 。試験後に回復。
	(308EU40)	女性、5	蜂巣炎	投与開始約3ヶ月後、右下肢に手術排液法を必要とする蜂窩織炎。菌は Streptococcus pyogenes。
	(308EU41)	女性、5	胆嚢炎	投与開始約3ヶ月後、肝機能検査値上昇。同日に発熱と腹痛で入院。超音波検査で胆嚢炎。最後の服薬から約1ヶ月後に回復
	(308EU42)	女性、3	筋膜炎、丹毒、フレグモーネ膿瘍 化膿性関節炎	左下腕の炎症で入院し、丹毒及び筋膜炎と診断。顆粒球増加症を伴って、白血球数は11.86×10 <sup>9</sup> /lとなり、感染症症状が発現。深部皮下膿瘍と診断。左足首の膿瘍を伴う化膿性関節炎も発現。
	(308EU43)	男性、6	過量投与、B型肝炎感染、AST(GOT) 増加、ALT(GPT)増加	治療開始時週1回経口投与の薬剤を毎日服用。投与開始約6ヶ月後、酵素値の軽度上昇。その後約3ヶ月で徐々に上昇(ALT値 248-681 IU/L、GGT値 167-242 IU/L、アルカリフォスファターゼ値 105-165 IU/L、AST値 103-363 IU/L)。薬剤性肝炎の疑い。血清B型肝炎陽性。
	(308EU44)	女性、2	錯覚	投与開始約8ヶ月後、右腕の感覚異常により入院。右橈骨手根骨と中手指関節の滑膜炎が認められた。運動不足で、第4、5指の感覚鈍麻と右手の肘関節の感覚鈍麻。おそらくC8の根節もしくは体節の損傷。症状は全快。
	(308EU45)	女性、5	化膿性関節炎	投与開始約10ヶ月後、被験者は左臀部の痛みを訴え、その日のうちに痛みは増大し、体温は38。不透明関節液5 mLが吸引され30.9×10 <sup>9</sup> の白血球。敗血症性関節炎と診断。
(308EU46)	男性、6	皮膚肥厚	投与開始約7ヶ月後、顔面皮膚腫瘍の切除のため入院。組織病理学検査の結果、基底細胞がんと判明。	
(308EU47)	女性、2	麻痺	投与開始約4ヶ月後、被験者は脳卒中を疑う右半身疲労あるいは半側不全麻痺を発現。入院を拒んだ。NMR検査では病理学的変化は見られなかった。症状は3週間後に自然に消失。最初は重篤な感染症で報告。2002年5月に重篤でないものの掲載。しかし、2002年7月に再度重篤と判定された。	
(308EU48)	女性、7	副鼻腔炎	投与開始約4ヶ月後、39°Cの発熱で入院。10日後、軽度呼吸困難、咳と右耳に鼠が動いているような音を感じた。CT検査結果、両肺にすり硝子状の異常領域が見られ、線維化を伴う間質の変化が見られた。被験者は回復し、発熱することなく退院したが、異型肺炎と診断	

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

因果関係が否定できなかった有害事象は、感染症を除いた場合に、MTX 群で 67.5 % (154/228 例)、本剤群で 70.4 % (157/223 例)、本剤/MTX 併用群で 67.5 % (156/231 例) で認められ、主な事象は、以下のようであった。

因果関係が否定できなかった有害事象

	MTX	本剤	本剤/MTX 併用
	N=228	N=223	N=231
	154 (67.5%)	157 (70.4 %)	156 (67.5 %)
投与部位反応	4 (1.8 %)	46 (20.6 %)	23 (10 %)
頭痛	21 (9.2 %)	23 (10.3 %)	27 (11.7 %)
腹痛	30 (13.2 %)	20 (9.0 %)	26 (11.3 %)
嘔気	64 (28.1 %)	19 (8.5 %)	46 (19.9 %)
無力症	16 (7.0 %)	18 (8.1 %)	18 (7.8 %)
下痢	15 (6.6 %)	13 (5.8 %)	12 (5.2 %)
注射部位出血	11 (4.8 %)	13 (5.8 %)	12 (5.2 %)
発疹	13 (5.7 %)	11 (4.9 %)	11 (4.8 %)
咳嗽増加	9 (3.9 %)	10 (4.5 %)	14 (6.1 %)
消化不良	10 (4.4 %)	10 (4.5 %)	11 (4.8 %)
浮動性めまい	11 (4.8 %)	8 (3.6 %)	7 (3.0 %)
白血球減少症	3 (1.3 %)	7 (3.1 %)	11 (4.8 %)
皮膚乾燥	0 (0.0 %)	7 (3.1 %)	1 (0.4 %)
脱毛症	11 (4.8 %)	6 (2.7 %)	13 (5.6 %)
高血圧	5 (2.2 %)	6 (2.7 %)	5 (2.2 %)
発汗	7 (3.1 %)	6 (2.7 %)	5 (2.2 %)
錯感覚	1 (0.4 %)	6 (2.7 %)	5 (2.2 %)
そう痒症	7 (3.1 %)	5 (2.2 %)	10 (4.3 %)
呼吸困難	5 (2.2 %)	5 (2.2 %)	5 (2.2 %)
疼痛	5 (2.2 %)	5 (2.2 %)	4 (1.7 %)
背部痛	4 (1.8 %)	5 (2.2 %)	3 (1.3 %)
倦怠感	3 (1.3 %)	5 (2.2 %)	1 (0.4 %)
嘔吐	23 (10.1 %)	4 (1.8 %)	9 (3.9 %)
鼻炎	7 (3.1 %)	4 (1.8 %)	8 (3.5 %)
発熱	3 (1.3 %)	4 (1.8 %)	9 (3.9 %)
関節リウマチ増悪	7 (3.1 %)	4 (1.8 %)	3 (1.3 %)
結膜炎	4 (1.8 %)	4 (1.8 %)	6 (2.6 %)
リンパ節症	2 (0.9 %)	4 (1.8 %)	0 (0.0 %)
白血球増加症	1 (0.4 %)	4 (1.8 %)	0 (0.0 %)
湿疹	3 (1.3 %)	4 (1.8 %)	3 (1.3 %)
回転性眩暈	2 (0.9 %)	4 (1.8 %)	3 (1.3 %)
うつ病	0 (0.0 %)	4 (1.8 %)	2 (0.9 %)
血清 GPT 増加	10 (4.4 %)	3 (1.3 %)	15 (6.5 %)
肝機能検査値異常	6 (2.6 %)	3 (1.3 %)	5 (2.2 %)
口内乾燥	3 (1.3 %)	3 (1.3 %)	5 (2.2 %)
胸痛	2 (0.9 %)	3 (1.3 %)	4 (1.7 %)
末梢性浮腫	1 (0.4 %)	3 (1.3 %)	4 (1.7 %)
出血	3 (1.3 %)	3 (1.3 %)	4 (1.7 %)
関節痛	8 (3.5 %)	3 (1.3 %)	2 (0.9 %)
口腔内潰瘍形成	3 (1.3 %)	3 (1.3 %)	2 (0.9 %)
血管拡張	3 (1.3 %)	3 (1.3 %)	1 (0.4 %)
食欲不振	3 (1.3 %)	3 (1.3 %)	2 (0.9 %)
関節障害	2 (0.9 %)	3 (1.3 %)	2 (0.9 %)
GGT 増加	0 (0.0 %)	3 (1.3 %)	0 (0.0 %)

死亡及び重篤以外の感染症については因果関係が判定されておらず、主な事象は、上気道感染 164 例 (MTX 群 57 例、本剤群 45 例、本剤/MTX 併用群 62 例)、インフルエンザ症候群 84 例 (MTX 群 30 例、本剤群 23 例、本剤/MTX 併用群 31 例)、咽頭炎 67 例 (MTX 群 20 例、本剤群 23 例、本剤/MTX 併用群 24 例)、膀胱炎 42 例 (MTX 群 13 例、本剤群 13 例、本剤/MTX 併用群 16 例) 等であった。

臨床検査値異常は、MTX 群で 92.1 % ( 210/228 例 )、本剤群で 88.8 % ( 198/223 例 )、本剤/MTX 併用群で 95.2 % ( 218/231 例 ) で認められ、主な事象は、リンパ球減少 440 例 ( MTX 群 165 例、本剤群 116 例、本剤/MTX 併用群 159 例 )、ヘモグロビン減少 331 例 ( MTX 群 118 例、本剤群 109 例、本剤/MTX 併用群 104 例 )、ナトリウム増加又は減少 146 例 ( MTX 群 43 例、本剤群 50 例、本剤/MTX 併用群 53 例 )、ALT(GPT)増加 137 例 ( MTX 群 50 例、本剤群 27 例、本剤/MTX 併用群 60 例 )、AST(GOT)増加 89 例 ( MTX 群 35 例、本剤群 17 例、本剤/MTX 併用群 37 例 )、好中球減少 86 例 ( MTX 群 12 例、本剤群 32 例、本剤/MTX 併用群 42 例 )、白血球減少 80 例 ( MTX 群 21 例、本剤群 25 例、本剤/MTX 併用群 34 例 ) 等であった。

群間比較では、投与部位反応の発現率が本剤を含む群で高く、肝機能検査値異常の発現率は MTX を含む群で高かった。

本試験では MTX 群で腹部基底細胞がん 1 例、本剤群で乳がん、直腸がん、顔面皮膚腫瘍、皮膚メラノーマ各 1 例、本剤/MTX 併用群で左頬基底細胞がん、頭部皮膚腫瘍各 1 例の計 7 例について、がんの発現が認められ、本剤群での顔面皮膚腫瘍、MTX 群での腹部基底細胞がんの 2 例については因果関係が否定されたが、それ以外の事象については因果関係が否定されていない。

抗エタネルセプト抗体は測定されていない。

自己抗体については、662 例 ( MTX 群 221 例、本剤群 216 例、本剤/MTX 併用群 225 例 ) で測定され、抗核抗体陽性例は MTX 群で 40.3 % ( 89/221 例 )、本剤群で 51.9 % ( 112/216 例 )、本剤/MTX 併用群で 46.2 % ( 104/225 例 )、抗 ds-DNA 抗体陽性例は、MTX 群で 1.8 % ( 4/220 例: 1 例欠測 )、本剤群で 6.0 % ( 13/216 例 )、本剤/MTX 併用群で 3.6 % ( 8/225 例 ) で認められた。本剤/MTX 併用群の 1 例で円板状ループスと診断された症例が認められ、本症例は抗 ds-DNA 抗体については陰性であったが、抗核抗体についてはベースラインから投与期間中継続して陽性であった。

以上より申請者は、本剤による関節破壊進展防止の効果が確認され、本剤と MTX 併用時の有効性についても示唆されたこと、また、本剤単剤での安全性が確認されるとともに、MTX 併用しても特に問題はないと考えることを説明した。

## 6 ) 長期投与試験後の自己投与試験 ( 参考資料ト-1: プロトコル番号 313-JA )

国内長期投与試験 ( 添付資料ト-3: 310-JA ) で 26 週評価を終了した症例のうち、安全性上問題がなく、本試験への参加に同意し、医師が自己注射可能と判断した症例を対象に、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg 週 2 回皮下に自己注射、投与期間は最大で 2 年 4 ヶ月と設定された。

本試験では長期投与試験での投与症例 132 例が対象となり、現時点 ( 平成 16 年 1 月 30 日現在 ) では、44 例が本試験への参加へ同意しており、1 例は未投与、3 例は中止、40 例が投与を継続中である。

本試験では、試験への同意取得後に、本剤の運搬・保管方法、調製・注射・廃棄方法、トラブル時の対処方法、患者日誌の書き方等についてガイドブックあるいは VTR を用いた指導が実施され、指導後に医師の前で一連の操作が出来ることを確認した上で医師及び患者の双方が署名し、自己注射が許可された。



有効性について、ACR20 改善率は、投与 12 週目で 56.4 % ( 22/39 例 )、投与 24 週目で 66.7 % ( 14/21 例 ) ( 投与期間に達した患者についてのみ集計 ) であった。

有害事象 ( 臨床検査値異常を含む ) は 74.4 % ( 32/43 例 ) で認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、化膿性関節炎 2 例、鼻咽頭炎、RA に伴う足趾変形、発熱、自殺企図各 1 例の計 6 例で認められ、因果関係は、化膿性関節炎 2 例については「多分あり」、鼻咽頭炎、発熱については「ないともいえない」と判定されたが、いずれの事象も投与中止又は処置により軽快又は回復した。それ以外の事象については因果関係が否定された。

因果関係が否定できない有害事象は 65.1 % ( 28/43 例 ) で認められ、主な事象は注射部位反応 12 例、上気道感染 4 例、皮膚炎 3 例等であった。

投与開始から 6 ヶ月間の間に発現した投与部位反応は 34.9 % ( 15/43 例 ) で認められ、多くの症例が投与開始から 4 週以内に投与部位反応を発現し、海外長期投与試験での同様の期間における発現率 ( 32.6 % < 43/132 例 > ) と同様であった。因果関係が否定できない投与部位反応は、30.2 % ( 13/43 例 ) で認められ、関連する事象として皮下出血 1 例が認められた。

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体は測定されていない。

以上より申請者は、本邦において本剤の自己注射を実施しても、特別な有害事象等が生じる可能性はなく、本剤の自己注射による治療継続が可能であると考え、リスクを低減するため患者への指導を十分に実施する必要があると考えることを説明した。

その他、早期 RA 患者で実施された試験成績 ( 添付資料ト-18 プロトコル番号 16.0012: Genovesc MC et al, *Arthritis Rheum*, 46: 1443-1450, 2002 ) についても提出され、12 ヶ月後及び 24 ヶ月後の総 sharp スコアは、MTX 群で 1.74 及び 3.16、本剤 10 mg 群で 1.44 及び 2.54、本剤 25 mg 群で 0.77 及び 1.33 であり、本剤群でのスコアは MTX 群よりも有意に低く、また、本剤 25 mg 群でのスコアは、本剤 10 mg 群との比較においても有意に低かった。安全性については、他の長期試験と同様であり、忍容性が示唆されたと考えることを、申請者は説明した。

## < 審査の概略 >

### ( 1 ) 本剤と他の抗リウマチ剤との併用あるいは使い分けについて

審査センターは、本剤と MTX あるいは他の DMARD との併用、他の抗 TNF 抗体製剤であるインフリキシマブとの使い分けなど、本剤の本邦での RA 治療における位置づけを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、MTX との併用について、米国では、RA 患者 ( 罹病歴平均 9.7 年 ) の 3 % は、本剤を単独で使用しているものの、1 % の患者が MTX と本剤を併用しているという調査結果があること ( ワイス株式会社社内資料: *RA Patient Chart Study*, Business Planning Analysis, 2002 )、また、EU でも同様に 6 % の患者 ( 罹病歴平均 9 年 ) で本剤は単独使用されているが、2 % の患者では MTX と併用して使用されていること ( ワイス社内資料: *RA European Patient Monitor*, Global Market Research & Analysis, 2003 ) を説明し、本剤は単独、MTX 併用のどちらでも投与可能であるが、現時点で日本人での MTX 併用時の有効性や安全性に関するデータも

無いことから、MTXにより十分な有効性が得られない場合に、本剤を単独で使用するか MTX との併用で使用するかについては、個々の患者の病態に応じて、医師が判断する必要があると考えることを説明した。

また申請者は、相互作用の観点から、これまでに他剤による本剤薬物動態の変化は明らかとなっていないが、本剤は蛋白質であり、チトクローム P450 系を介して相互作用を発現する可能性はほとんどないものと考えられること、一方、薬理的には、本剤が TNF の作用を抑制することから、他の免疫抑制作用を有する薬剤と併用した場合には、感染のリスクを高める可能性があると考えられることを説明した。

さらに申請者は、インフリキシマブとの使い分けについては、欧米で生物学的製剤は「MTX で十分な反応が得られない場合」、あるいは「DMARDs ・ MTX が禁忌の場合」に投与することとなっており、インフリキシマブに比べ本剤は、中和抗体を産生せず、TNF- $\alpha$  だけでなく TNF- $\beta$  も阻害することから、本剤が生物学的製剤としての第一選択になりうるものと考えられることを説明した。

機構は、本剤は、臨床試験成績から有効性は認められるものの、感染症等をはじめとした重篤な副作用を発現するリスクも高く、その使用は、あくまでも他の抗リウマチ薬が無効であった患者に限定すべきであると考えられる。また機構は、インフリキシマブよりも本剤が生物製剤としての第一選択になるとの申請者の主張については、両薬剤を比較した臨床試験成績もなく、現時点で得られているデータからは明らかとなっておらず、不適切であると考えられる。インフリキシマブと本剤との使い分けについては、今後さらに検討が必要であり、現時点では、各患者の病態、過去の治療歴等に応じて、医師が慎重に判断することが適切であると考えられる。さらに機構は、MTX あるいは他の抗リウマチ薬との併用については、本邦で十分なデータは得られておらず、安易な併用は控えるべきであると考えられる。また、海外臨床試験(添付資料ト-22 308EU)で、本剤と MTX との併用が、MTX 単独療法よりも有効であることを示唆する結果が得られているが、海外臨床試験では MTX を 15-20 mg/週の用量で使用しているなど、本邦での MTX 使用量とは異なっており、また、他の併用薬が国内外で異なる可能性もあることから、これらの試験結果のみを基に、日本人における RA 治療で、本剤と MTX との併用を推奨することは適切ではなく、今後さらに検討を進めていく必要があると考えられる。

したがって機構は、本剤を使用する医師は、本剤のメリットのみでなくデメリットについても熟知すること、患者の背景、症状、RA 活動性等に基づき、本剤のリスク・ベネフィットを十分に勘案すること、本剤使用前に、患者に対して、予測される副作用を十分に説明することが、本剤での治療を開始する前の必須条件であり、そのための情報が十分に臨床現場に提供される必要があると考える。

## (2) 海外臨床試験結果の外挿可能性について

審査センターは、MTX の用量からも示唆されるように、本邦と海外では DMARD の種類、併用数、薬剤使用量等が一般的に異なっており、これらが本剤の評価に影響していないか、各試験結果を層別して集計した結果を示しながら考察するよう申請者に求めた。

申請者は、DMARD の種類、使用数等により層別して検討したところ、DMARD の使用数や

種類により試験結果は大きく異ならなかったという結果を提示した。また申請者は、DMARDの用量については、臨床試験で情報を収集しておらず、臨床試験で汎用されていた MTX やサラゾスルファピリジンの承認用量は日本の方が米国よりも低いものの、実際の使用量は、より米国に近いとの報告もあること（川合眞一他、リウマチ、42: 76-79, 2002）を説明し、これら DMARD の併用状況の違いが、本剤の有効性を評価する上で問題になることはないとする旨を回答した。

審査センターは、MTX の実際の使用量がより米国に近いとの報告があることについては理解するものの、本邦における MTX の用量は、RA を対象として本邦で実施された至適投与量検討試験で選択されたのち第 Ⅲ 相試験が実施され、これらの試験結果を基に申請がなされた上で承認に至ったものであり（メトトレキサート、ロイコボリンカルシウム調査報告書＜平成 10 年 9 月 28 日 新医薬品第三調査会＞）、いかなる理由によって実際の使用量と治験で選択・申請された用量との間に乖離が生じることとなったのか慎重な検討が必要であるとする。また、DMARD 使用の内外差に加えて、臨床試験において、投与前の総疼痛関節数、総腫脹関節数は、国内の方が海外に比べて低いと考えられることから、ベースライン時での重症度により ACR 改善率を層別した結果を示して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、ベースライン時の腫脹関節数及び疼痛関節数あるいは、DMARD 使用数等を考慮した複数の因子による解析結果を提示し、疾患活動性と ACR20 改善率との間に一定の傾向は認められず、RA 重症度の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いとする旨を説明した。

審査センターは、国内ブリッジング試験（添付資料ト-2 202-JA）では、全症例で医師が本剤を注射していたが、海外ブリッジング対象試験（添付資料ト-14 16.0009）は、外来患者を対象に、自己注射により本剤を投与していたことから、これらの違いも含めて国内外での医療環境の差異が、本剤を評価する上で問題とならないか申請者の見解を求めた。

申請者は、海外では 100 %（234/234 例）、本邦の試験では 93 %（142/153 例）の症例が外来患者であったこと、注射の方法は国内外で異なっており、来院頻度は国内で週 2 回、海外で 1 ヶ月に 1 回であったこと、しかしながら、米国では有害事象の取りこぼしが無いよう、患者日誌を採用するなど工夫しており、最終的には国内外とも医師の診察を通して症例報告書へ記録していたことから、基本的に違いはないと考えること、自己注射に伴う事故は海外臨床試験で報告されておらず、投与部位反応についても重度なものは国内外で認められていないことなどを説明し、これらの違いが評価に影響を及ぼす可能性はないと考えることを説明した。

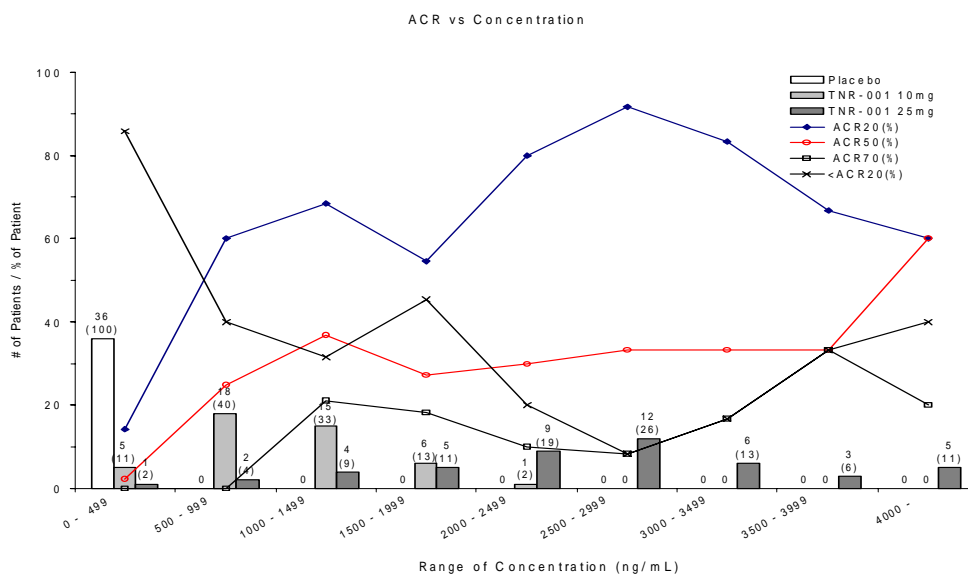
機構は、海外臨床試験の外挿可能性を否定するものではないが、DMARD の承認用量が国内外で異なるにもかかわらず、ブリッジングを検討する段階で、何ら考慮されず、用量に関する情報を国内外で収集することなく実施され、結果として用量に関する検討が十分になされていないことについては不適切であるとする。また、注射方法及び有害事象の収集方法が異なる点についても、試験結果の正確な比較を行うことを困難にしているとする。しかしながら、RA 領域でのブリッジングが可能であることは、他の品目でも示されており、本剤の国内外での臨床試験成績をみると、海外成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。なお、本剤の用法・用量についてはさらに検討が必要と判断する（「(3) 用法・用量の妥当性について」参照）。

### (3) 用法・用量の妥当性について

審査センターは、本剤の申請時用法・用量は、「通常、成人にエタネルセプト（遺伝子組換え）として 25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する」と設定されているが、国内ブリッジング試験（202-JA 試験）では、10 mg 週 2 回投与群と 25 mg 週 2 回投与群で、主要評価項目である ACR20 改善率に差は認められておらず、本邦での用法・用量として、10 mg 週 2 回投与を選択しない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験の結果から、本剤の関節破壊防止効果は、25 mg 週 2 回投与の方が 10 mg 週 2 回投与よりも有意に優れていたこと（添付資料ト-18: 16.0012、機構注: この試験は早期 RA 患者を対象に実施されており、RA 患者での関節破壊防止効果については、DMARD 無効例を対象に 25 mg 週 2 回投与でのみ検討されている〈添付資料ト-22: 308EU〉）、本邦での長期投与試験（添付資料ト-3 310-JA）において、国内ブリッジング試験（添付資料ト-2 202-JA）で 10 mg 週 2 回投与に割付けられ、長期投与試験で 25 mg 週 2 回投与に変更となった群で、ACR の要素である RA 活動性指標（総腫脹関節数、総疼痛関節数、医師による全般評価など）での更なる改善が認められ、長期投与試験ではじめて ACR20、ACR50 あるいは ACR70 改善率を達成できた症例が認められたこと、国内外の臨床試験において、感染症、投与部位反応等の有害事象が用量依存的に増加する傾向は認められておらず、有害事象発現率も国内外で同様であったこと、国内ブリッジング試験でトラフ血清中エタネルセプト濃度は 25 mg 群で有意に高く、ACR 改善率との関係を見ると、以下の図のようであり、症例数の減少により部分的に凹凸が認められるものの、ACR 改善率は 1000-1500 ng/mL 以上で高い有効率が得られると考えられ、1000 ng/mL 以上の濃度に到達していた割合は 10 mg 週 2 回の投与で 49%（22/45 例）、25 mg 週 2 回の投与で 94%（44/47 例）であり、本剤の効果が最大となるためには、25 mg 週 2 回の用法が適切であるとする旨を説明した。

血中エタネルセプト濃度と ACR 改善率



縦軸は ACR 改善率、横軸は血中エタネルセプト濃度、棒グラフの数字は患者数を、括弧内の数字は各投与群における割合(%)を表す

また、申請者は、国内ブリッジング試験結果を考慮して、本邦では25 mg 週2回の投与を必要としない患者も存在すると考えられることから、低用量での投与方法について検討し、欧州での試験（添付資料ト-17: 300EU）では、10 mg 週2回投与と25 mg 週1回投与でのトラフ時血中エタネルセプト濃度は同様に、国内ブリッジング試験での血中濃度とも同様であったことから、25 mg 週1回での投与が、10 mg 週2回での投与の代替となりうると思えることを説明した。なお申請者は、国内で本剤による関節破壊の進展防止効果を検討するため、無作為化二重盲検比較試験を計画中である旨を併せて回答した。

機構は、国内ブリッジング試験ではACR20改善率だけでなくACR50改善率等を指標にした場合にも、10 mg 週2回投与での有効性が示されていること、国内長期試験での結果は、あくまで参考情報であり、25 mg 週2回投与の優越性を主張する根拠にはなり得ないこと、国内ブリッジング試験におけるトラフ時の血中エタネルセプト濃度は、10mg 週2回投与時に、ある程度の症例で有効域に達していると思えることから、本邦における用法・用量として、10 mg 週2回投与を含めることが適切であると思える。また、機構は申請者が新たに提案した25 mg 週1回投与という方法については、日本人患者で何ら検討されておらず、単に欧州での試験成績との類似性を持って、本邦での用法・用量に設定することは出来ず、また欧州での試験結果は、トラフ血中濃度が上昇しても臨床的な改善率に変化はなかったという結果であり、この試験結果を根拠とすることは適切ではないと思える。

しかしながら一方で機構は、国内ブリッジング試験の結果から、有効域と考えられる1000 ng/mL以上に達した症例の割合は25 mg 週2回投与群でより多く、この用量を投与しないと十分な有効域に達しない症例も存在すると考えられ、本剤の効果は血中濃度（C<sub>ss</sub> トラフ値）が2000 ng/mL以上でプラトーに達するという結果（添付資料ト-16: 100EU）も得られていること、RA患者での真のエンドポイントである関節破壊の進展防止に対しては、25 mg 週2回投与においてのみ確認されており、早期RAでの臨床試験結果を踏まえると、本剤10 mg 週2回投与時よりも25 mg 週2回投与時の方が、より効果が高い可能性があること、国内外試験成績をみると25 mg 週2回投与時でのリスクは、10 mg 週2回投与時の場合と同様であると思えることから、25 mg 週2回での用法・用量を、本邦で排除することも適切ではないと思える。

したがって機構は、今後本邦で10 mg及び25 mg投与時の関節破壊の進展防止効果を検討する必要があるが、現時点では、本邦での本剤の用法・用量は、10 mg-25 mgを週2回投与すると設定することが適切ではないかと考えるが、詳細についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

#### （4）自己注射について

本剤は、週2回の皮下注射を必要とすることから、海外各国においては、臨床試験も自己注射で実施され、承認後も自己注射により本剤が投与されている。一方、国内臨床試験（添付資料ト-2 202-JA、添付資料ト-3 310-JA）では、患者が来院し、医師により本剤が注射されていた。国内長期投与試験（添付資料ト-3）を終了した患者に対して、自己注射により投与する試験（参

考資料ト-1 313-JA) が実施されているが、対象となる患者は、長期投与試験で安全性に問題なく、医師が自己注射が可能と判断した症例のみである。したがって機構は、本邦において、本剤を自己注射により投与するために必要な経験、安全性等が十分に検討されていると言えるか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤を投与する患者は、最初の 1 ヶ月は必ず通院治療を行うこと、本剤の有効性が認められ、自己注射への移行を希望する患者のうち、医師が適切と判断した患者についてのみ、自己注射の対象とすべきであると考えていることを説明した。

また申請者は、自己注射への移行は、本剤の保管・運搬方法、本剤の調製方法、無菌操作方法、注射方法、注射、注射器具の廃棄、体調の変化が認められた場合の対処方法・連絡先、トラブル時の対処方法・連絡先、患者日誌の書き方、その他医師が必要とする事項の項目について、ビデオやガイドブックを用いて患者等に十分指導・教育した後、医師の目の前で実際に自己注射に必要な一連の操作を行わせ、確実に投与できることを確認した場合にのみ可能となることを説明した。

また、機構は、本剤を医師が注射した場合と自己注射した場合で、投与部位反応の発現率等安全性上何らかの違いが認められる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験において発現した投与部位反応（注射部位反応、注射部位紅班、注射部位そう痒感の合算）のいずれもグレードが 1（軽度）又は 2（中等度）であり、治療を必要とするものは少なかったこと、自己注射の場合には、投与手技が不慣れといった投与方法に起因する違いが、投与部位反応発現率等の差に結びつく可能性はあるものの、海外臨床試験で注射に伴う事故などは報告されておらず、投与部位反応の初発時期、重症度等は国内外で同様であったこと、現在国内で実施している自己注射により投与する試験においても、事故等は報告されておらず、有害事象の種類、重症度、発現率等は、来院時に医師により投与された国内臨床試験（添付資料ト-3）と同様であり、安全性上の問題は認められていないことから、投与方法の違いを含む医療環境が有効性及び安全性の評価に与える影響は少ないと考えていることを説明した。

機構は、提示された方法が、確実に遵守されることが重要であることはいうまでもないが、自己注射については、患者自身もリスクを十分に承知した上で実施する必要があるとあり、インフォームドコンセントを再度取得し、治験の場合と同様に、移行についての確認書へ医師、患者の双方が署名するなどの対応が必要と考えている。また、自己注射時の安全性等については、市販後に慎重に確認していく必要があると考える。さらに、関節リウマチ患者の病態等を考慮すると、現在の自己注射用の補助デバイスは、必ずしも利便性が良いとは言えず、今後改良していくことが望ましいと考える。

この点について、申請者は、の会の協力の下、現在のキットの利便性等について調査した結果、手指障害のある RA 患者においても、適切に本剤の溶解操作が実施できたことを確認しており、今後もさらに高い利便性を得るために改良を続ける予定である旨を回答した。

機構は了承した。

(5) 安全性について

本剤は、結核を含む日和見感染症、悪性腫瘍をはじめとする重篤な副作用等が生じる可能性もあり、長期の安全性については未知な点も多い。このため機構は、臨床試験、市販後データを基に、主な有害事象について現時点での発現状況を整理し、類薬であるインフリキシマブでの事象とも比較しながら本剤との関連性を考察するとともに、添付文書案で十分な注意喚起が行われているか見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外市販後は1998年11月2日(国際誕生日)から2004年2月2日までの374,898例、海外臨床試験(添付資料ト-8、ト-11、ト-13、ト-14、ト-16~22)は1994年9月19日から2002年7月2日までの1,903例、国内臨床試験(添付資料ト-2、ト-3)は2001年1月6日から2004年1月30日までの145例について、主な有害事象の発現状況を整理し、インフリキシマブでの状況(2003年2月23日時点、平成15年6月4日付インフリキシマブ審査報告書2より)と比較考察した。

表1 治験中に発現した有害事象発現率および国内外の発現率の差

	海外実薬 (N=1903)		海外プラセボ (N=243)		国内実薬 (N=145)		国内プラセボ (N=50)		実薬群の国内外の 発現率の差 (95%信頼区間)
	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	
感染症	結核感染・結核再燃	0 0.00 (0.000~0.194)	0 0.00 (0.000~1.507)	0 0.00 (0.000~2.512)	0 0.00 (0.000~7.112)	0 0.00 (0.000~7.112)	0 0.00 (0.000~7.112)	0.0 -	
	その他の感染症(日和見感染, ヒストプラズマ症, リステリア, カリニ肺炎等)	0 0.00 (0.000~0.194)	0 0.00 (0.000~1.507)	0 0.00 (0.000~2.512)	0 0.00 (0.000~7.112)	0 0.00 (0.000~7.112)	0 0.00 (0.000~7.112)	0.0 -	
	上気道感染	816 42.88 (40.642~45.139)	72 29.63 (23.963~35.801)	27 18.62 (12.644~25.923)	4 8.00 (2.223~19.234)	24.26 (17.544~30.974)			
心不全	4 0.21 (0.057~0.537)	1 0.41 (0.010~2.271)	1 0.69 (0.017~3.782)	0 0.00 (0.000~7.112)	-0.48 (-1.842~0.883)				
悪性腫瘍	22 1.16 (0.726~1.745)	1 0.41 (0.010~2.271)	2 1.38 (0.167~4.894)	0 0.00 (0.000~7.112)	-0.22 (-2.181~1.735)				
脱髄疾患	0 0.00 (0.000~0.194)	0 0.00 (0.000~1.507)	0 0.00 (0.000~2.512)	0 0.00 (0.000~7.112)	0.0 -				
自己免疫疾患	16 0.84 (0.481~1.362)	2 0.82 (0.100~2.941)	0 0.00 (0.000~2.512)	0 0.00 (0.000~7.112)	0.84 (0.431~1.251)				
汎血球減少	1 0.05 (0.001~0.292)	0 0.00 (0.000~1.507)	0 0.00 (0.000~2.512)	0 0.00 (0.000~7.112)	0.05 (-0.050~0.156)				
再生不良性貧血	0 0.00 (0.000~0.194)	0 0.00 (0.000~1.507)	0 0.00 (0.000~2.512)	0 0.00 (0.000~7.112)	0.0 -				

表2 治験中に発現した有害事象発現率および国内外の発現率の差(発現回数/人年)

	海外実薬 (N=1903)			海外プラセボ (N=243)			国内実薬 (N=145)			国内プラセボ (N=50)			実薬群の 国内外の 発現回数 /人年の 差
	発現回数	人年	発現回数 /人年	発現回数	人年	発現回数 /人年	発現回数	人年	発現回数 /人年	発現回数	人年	発現回数 /人年	
結核感染・結核再燃	0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000
その他の感染症(日和見感染, ヒストプラズマ症, リステリア, カリニ肺炎等)	0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000
上気道感染	1783	1314.949	1.356	105	50.7	2.071	42	163.879	0.256	4	9.659	0.414	1.100
心不全	4	1314.949	0.003	1	50.7	0.020	1	163.879	0.006	0	9.659	0.000	-0.003
悪性腫瘍	27	1314.949	0.021	1	50.7	0.020	3	163.879	0.018	0	9.659	0.000	0.002
脱髄疾患	0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000
自己免疫疾患	18	1314.949	0.014	2	50.7	0.039	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.014
汎血球減少	1	1314.949	0.001	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.010
再生不良性貧血	0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000

表 3 市販後に発現した有害事象発現率

		海外市販後 ( N = 374,898 )	
		例数	発現率 ( 95%信頼区間 )
感 染 症	結核感染・結核再燃	40	0.01% (0.008 ~ 0.015)
	その他の感染症 (日和見感染, ヒストプラズマ症, リステリア, カリニ肺炎等)	253	0.07% (0.059 ~ 0.076)
	上気道感染	468	0.12% (0.114 ~ 0.137)
	心不全	171	0.05% (0.039 ~ 0.053)
	悪性腫瘍	701	0.19% (0.173 ~ 0.201)
	脱髄疾患	102	0.03% (0.022 ~ 0.033)
	自己免疫疾患	148	0.04% (0.033 ~ 0.046)
	汎血球減少	52	0.01% (0.010 ~ 0.018)
	再生不良性貧血	11	0.00% (0.001 ~ 0.005)

### 結核感染や結核再燃

臨床試験では、国内外ともに本剤投与期間中あるいは投与後に結核の発現および再燃は報告されていない。

海外市販後において、結核あるいは結核再燃として報告された事象の発現率は 0.01 % ( 40/374,898 ) であり、内訳は、結核 22 件、肺結核 7 件、播種性結核 3 件、骨結核 3 件、皮膚結核 2 件、結核性腹膜炎 1 件、結核性胸膜炎 1 件、リンパ節結核 1 件であった。

これら発現率は、インフリキシマブでの市販後の発現率と比較して ( 海外 : 0.08 % <350/432,647>、国内 : 0.19 % <3/1,615> ) 低いと考えられる

本剤と結核発現との関連性は否定できず、本邦での結核罹患率は北米よりも高値であることから、添付文書において、活動性結核患者への投与を禁忌とし、重篤な感染症等への投与に対して警告を記載するなど注意を喚起していること、また「結核解説書」を作成し、医師、薬剤師などの医療関係者に対して安全性情報を提供する予定である。

### その他感染症 (日和見感染、ヒストプラズマ症、リステリア、カリニ肺炎等)

臨床試験では、国内外ともに、本剤投与期間中あるいは投与後にヒストプラズマ症、リステリア、カリニ肺炎等日和見感染の発現は報告されていない。

海外市販後において、日和見感染として報告された事象は、0.07 % ( 253/374,898 ) であり、主な事象は、帯状疱疹 93 件、単純ヘルペス 22 件、非定型マイコバクテリア感染症 20 件、シュードモナス感染 15 件であった。

これら発現率は、インフリキシマブでの市販後の発現率 ( 海外 : 0.08 % <348/432,647>、国内 : 0.12% <2/1,615> ) と大きな差は認められなかった。

本剤の免疫抑制作用から、感染症との関連は否定できず、添付文書、禁忌の項等で、重篤な感染症を記載するとともに、一般的な感染症に対する注意を、慎重投与あるいは重要な基本的注意の項で記載し注意を喚起している。また、「日和見感染症解説書」を医師、薬剤師などの医療関係者に対して配布し、安全性情報を提供する予定である。

### 上気道感染症

海外臨床試験において 42.88 % ( 816/1,903 )、国内臨床試験において 18.62 % ( 27/145 ) で認められ、国内での発現率は海外よりも低かった。本事象は他の事象よりも高率に認められたが、



表 2 の発現回数/人年を算定すると、本剤での発現率はプラセボより少なくなるといった結果も得られた(インフリキシマブとの比較は実施されていない)(機構注<参考>: インフリキシマブでの発現率(因果関係を問わない)海外: 22.7 %<157/771 例>、国内: 4.7 %<9/193 例>(公開資料概要より))。

海外市販後において、上気道感染として報告された症例は 0.12 % (468/374,898) であり、上気道感染 200 件の他、副鼻腔炎 167 件、咽頭炎 38 件、鼻咽頭炎 27 件、鼻炎 18 件などが報告された。

日和見感染症と同様に、本剤と上気道感染症との関連性については否定できず、上記と同様に添付文書で注意喚起を行っている。

#### 心不全

海外臨床試験において 0.21 % (4/1,903)、国内臨床試験において 0.69 % (1/145) で認められ、インフリキシマブによる発現率(海外: 0.18 %<3/1,678>、国内: 0 %<0/305>) と大きな差はなかった。

うっ血性心不全治療に対してエタネルセプトを投与した 2 つの臨床試験 (RENAISSANCE 試験、RECOVER 試験) は、有効性欠如を理由に早期に中止されており、1 つの臨床試験 (RENAISSANCE 試験) 結果からは、本剤による心不全悪化の傾向が示唆されている。

海外市販後において、心不全として報告された事象は、0.05 % (171/374,898) で、内訳は、うっ血性心不全 114 件、心不全 38 件、左室不全 5 件、うっ血性心筋症 6 件、心原性ショック 5 件、右室不全 2 件、肺性心 1 件であり、インフリキシマブによる発現率(海外: 0.05 %<195/432,647>、国内: 0 %<0/1,615>) と大きな差はなかった。

市販後でエタネルセプト投与中の患者において、うっ血性心不全の悪化が報告されており、中止された臨床試験結果等も踏まえると、本剤によるうっ血性心不全悪化の傾向が示唆されている。

したがって、添付文書、「慎重投与」の項で当該患者を記載し注意を喚起している。

#### 悪性腫瘍 (悪性リンパ腫を含む)

海外臨床試験において 1.16 % (22/1,903)、国内臨床試験において 1.38 % (2/145) で認められ、インフリキシマブによる発現率(海外: 1.97 %<33/1,678>、国内: 3.28 %<10/305>) と大きな差はなかった。

海外市販後において、悪性腫瘍として報告された事象は、0.19 % (701/374,898) で、主な事象は、乳がん (117 件)、肺がん (64 件)、転移 (51 件)、非ホジキンリンパ腫 (45 件)、悪性黒色腫 (29 件)、基底細胞がん (24 件) 等であり、インフリキシマブによる発現率(海外: 0.14 %<620/432,647>、悪性リンパ腫 0.03 %<115/432,647>、国内: いずれも 0 %<0/1,615>) と大きな差はなかった。

最新 PSUR (Periodic Safety Update Report: 2003 年 8 月 3 日から 2004 年 2 月 2 日) のデータから、長期間の臨床試験で観察されたがんの全体数は推定数と一致しており、当該事象の発現

には、関節リウマチ患者でのホジキン病、非ホジキンリンパ腫及び白血病のリスクが一般母集団よりも高いことなどが関連していると考えられる。

したがって、当該事象については、添付文書、「その他の注意」の項で記載し、注意を喚起している。

#### 脱髄性疾患

臨床試験では、国内外で脱髄性疾患の発現は報告されておらず、インフリキシマブでも同様であった。

海外市販後において、脱髄性疾患として報告された事象は、0.03 % (102/374,898) で、内訳は、多発性硬化症 45 件、視神経炎 22 件、脱髄 21 件、横断性脊髄炎 6 件、脊髄炎 5 件、脱髄性多発ニューロパシー 2 件、白質脳症 1 件であり、インフリキシマブでの発現率 (海外: 0.03 % <143/432,647>、国内: 0 % <0/1,615>) と大きな差はなかった。

ワイス社およびイムネックス社 (現・アムジェン社) は神経学者、リウマチ専門医、疫学者から成る専門家会議を 2001 年 3 月、12 月及び 2003 年 1 月に開催し、脱髄と本剤投与との関連性を再検討したが、関連性は依然として不明であるとの結論であり、脱髄性疾患を有する患者に本剤を用いる場合には注意が必要であるが、禁忌の対象とすべきではないとの結論が得られた。

したがって、添付文書、「慎重投与」の項に当該患者を記載し、注意を喚起している。

#### 自己免疫疾患

海外臨床試験で 0.84 % (16/1,903)、国内臨床試験で 0 % (0/145) で認められ、発現回数/人年による検討の結果では、本剤群での発現率 (0.014 回/人年) は、プラセボ群 (0.039 回/人年) よりも低かった。(機構注<参考>: インフリキシマブでの発現率、ループス様症候群 海外: 0.36 % <6/1,678 例>、国内: 0 % <0/305> (審査報告書 2 より))

海外市販後において、自己免疫疾患として報告された事象は、0.04 % (148/374,898) で、内訳は、全身性エリテマトーデス (SLE) 31 件、ループス様症候群 17 件、皮膚ループス 15 件、サルコイドーシス 14 件、免疫系障害 10 件、多発性筋炎 9 件、シェーグレン症候群 8 件、ギラン・バレー症候群 5 件、尋常性白斑 4 件などがあつた。(機構注<参考>: インフリキシマブでの発現率、ループス様症候群 海外: 0.05 % <227/432,647 例>、国内: 0 % <0/1,615> (審査報告書 2 より))

本剤投与により自己抗体が産生される可能性はあるが、本剤の長期投与が自己免疫疾患に及ぼす影響は不明であり、添付文書、「重要な基本的注意」の項等で注意を喚起している。

#### 汎血球減少、再生不良性貧血

汎血球減少は、海外臨床試験で 0.05 % (1/1,903)、国内臨床試験で 0 % (0/145) で認められたが、再生不良性貧血の発現は認められなかった。

海外市販後において、汎血球減少として報告された事象は 0.01 % (52/374,898) であり、再

生不良性貧血として報告された事象は 0.003 % ( 11/374,898 ) であった。( 機構注<参考>: インフリキシマブでの発現率、RA 試験における血球減少関連、海外: 0.1 ~ 1.9 %<1 ~ 15/771 例>、国内 1.0 ~ 4.7 %<2 ~ 9/193 例> ( 公開概要より ) )

本剤との関連性は不明であるが、過去に血液検査で重大な異常が認められたことのある患者に本剤を投与する場合には注意が必要で、また、本剤投与中に血液検査で重大な異常が確認された場合には本剤投与の中止を検討する必要があるとあり、添付文書、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で、その旨を記載している。

審査センターは、「うっ血性心不全患者」に対する本剤の投与は、インフリキシマブと同様に、禁忌とすべきではないかと考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、Wyeth 社では本剤の CCDS ( company core data sheet ) 及び米国、欧州の添付文書では、うっ血性心不全患者に対する本剤の投与は、禁忌ではなく慎重投与として記載されていること、海外で中止された臨床試験のうち、1 つの試験で、本剤投与による死亡、心不全の悪化による入院が増加する傾向が認められたが統計的に有意ではなかったこと、一方インフリキシマブではうっ血性心不全患者を対象とした海外臨床試験で、安全性を理由として試験が中止され、当該患者が禁忌として設定されたことを説明した。また、申請者は、2003 年 3 月 4 日に FDA Arthritis Advisory committee(AC)が開催されたが、本剤のうっ血性心不全患者への投与に関して指示はなく、本剤のうっ血性心不全患者への投与は、現時点でも慎重投与と設定されていることを説明した。そして申請者は、市販後には 3000 例を対象とした使用成績調査を実施する予定であり、この中で該当する症例の安全性を把握し、必要な安全対策等を検討する予定であり、うっ血性心不全が発現した場合には、発現状況、経過、処置、転帰などを詳細に調査する予定である旨を回答した。

機構は、2003 年 3 月 4 日に開催された FDA の AC では、本剤はインフリキシマブと同様にうっ血性心不全を悪化させる可能性があり、TNF 阻害剤の各製剤間で統一した注意喚起も必要ではないかという観点からの検討もなされていたと認識している。また機構は、インフリキシマブでは当該患者を禁忌としており、中止された本剤の大規模な第 II/III 相試験 ( RENAISSANCE 試験 ) では、24 週時の「悪化」の割合が本剤 25 mg 週 2 回投与群で 29 %、プラセボ群で 20 %と有意な増加が認められており、本剤とインフリキシマブによるリスクの差異を明確に説明できない限り、当該患者に対する本剤の投与は禁忌とすべきであると考えている。さらに、その他の事項 ( 脱髄性疾患、結核等感染症 ) についても、リスクが明確に区別できない限りインフリキシマブと同様の注意喚起を実施すべきではないかと考える。また、本剤と発がん性との関連については、インフリキシマブと同様に、可能な限りの注意喚起を行い、発現率等の具体的な情報を添付文書に記載すべきであると考えている。

## ( 6 ) 長期投与時の安全性

機構は、本剤による有害事象の発現が、長期投与時において変化しないのか、最新のデータから説明するよう求めた。

申請者は、海外で実施された長期投与試験（添付資料ト-20: 16.0018）は、1年以降も死亡等重篤な有害事象が追跡調査されており、その試験の5年間安全性報告結果を基に考察し、有害事象の多くは3ヶ月までに認められ、頭痛、腹痛等は認められるものの、長期になるにしたがい増加するような事象は認められなかったこと、1年以降については、重篤な有害事象のみを集計しているが、本剤群での死亡（17/714例、0.006/patient-year）及びその死因（心不全、がん、感染症等）は、RA患者でのコホート調査での結果（Doran MF et al, *Arthritis Rheum*, 46: 625-631, 2002）と同様であったこと、この報告で認められた重症感染症（入院を要する感染症及び抗生物質の投与が必要となる感染症）の発現率（83/714例、0.04/patient-year）は、長期に増加する傾向はなく、発現率やその種類はコホート調査での結果（Doran MF et al, *Arthritis Rheum*, 46: 2287-2293, 2002）と同様又はそれよりも低かったこと、悪性腫瘍の全体の発現率（26/714例、0.010/patient-year）は一般集団での調査（NIH SEER<National Institute of Health, Surveillance, Epidemiology & End Results: 2002年版<1992年～1999年のデータ>）と同程度で、リンパ腫の発現頻度（5例）については予測数（0.908例）を上回っていたが、RA患者では非罹患者に比べ悪性リンパ腫の発現率が高いとする報告（Isomaki HA et al, *J Chronic Dis*, 31(11): 691-696, 1978、Gridley G et al, *J Natl Cancer Inst*, 84(4): 307-311, 1993、Baecklund E et al, *Br Med J*, 317: 180-181、Beauparlant P et al, *Semin Arthritis Rheum*, 29: 148-158, 1999、Thomas E et al, *Int J Cancer*, 88: 497-502, 2000）等もあり、関連性については明らかになっていないこと、本邦での試験でも長期に有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められていないことなどを説明し、本剤投与によるリスクについては、十分な注意が必要であるが、長期投与時にリスクが上昇するといったことはないとする旨を説明した。

機構は、国内試験で認められた間質性肺炎について詳細を説明し、海外での結果と比較考察するとともに、市販後での調査について見解を示すよう求めた。

申請者は、間質性肺炎については、国内で2例（2/145例）認められ、1例（310-JA: 症例番号310JA09\*）は、投与前から間質性肺炎を合併しており投与3週間後に増悪し、重篤と判定されたが、本剤の投与中止、プレドニゾロンの投与等により回復したこと、もう1例（313-JA: 症例番号313JA04\*）は、間質性肺炎の既往歴等はない症例で、CT画像等から間質性肺炎が疑われたが、その後変化もなく本剤の投与が継続されている症例であったこと、海外では3例（3/2,193例）認められ、そのうち1例は既往歴があり、投与終了後に既往歴がない症例で重篤例が認められていること（308EU: 症例番号308EU028\*）、例数が少ないため発現率について結論づけることは出来ないものの、市販後調査の中で検討したいと考えていることを説明した。

機構は以上について了承するものの、本剤の安全性については、市販後に長期投与に関する大規模な調査が必要であり、間質性肺炎との関連についても、重点調査項目とするなど、詳細な調査が必要と考える。

## （7）市販後の安全対策、注意喚起について

機構は、本剤による治療を開始する前に、医師、薬剤師等の医療関係者が本剤のリスクを適切に理解することが必要であり、患者自身がリスク・ベネフィットを判断できるよう、患者に対しても理解しやすい情報が十分に提供されるべきであるとする。

本剤が仮に承認された場合の安全対策について申請者の見解を求めたところ、申請者は、添付文書以外に、「使用上の注意解説書」、「インタビューフォーム」等により、医療関係者に対する適正使用情報の提供及び注意喚起を実施すること、主治医あるいは患者への投薬指導のため

\*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

に「医師向け投薬説明書」や「患者向け投薬説明書」を作成し、配布すること、市販後調査としては、「使用成績調査」の他「長期投与に関する特別調査」を実施することなどを検討している旨を説明した。

機構は、同じ抗 TNF 製剤である、インフリキシマブで実施している市販後での対応と、同様の対応をとって、本剤の適正使用の推進及び安全性の検討を進めていくことが不可欠であると考えており、医師及び患者全例を登録して実施する大規模使用成績調査、悪性腫瘍等の発現率についても適切にフォローする 3 年以上の長期特別調査、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、患者に対してリスクとベネフィットを適切かつわかりやすく記載した解説書等の作成、市販後に得られた情報を逐次インターネット等を利用して公表することなどが必要であり、市販後に収集された情報を整理して臨床現場へ提供し、適正使用に役立てていくことが重要であるとする。

この点について機構は、より詳細な計画を早急に検討するよう申請者に求めており、市販後の安全性対策については、専門協議においてもさらに検討することとしたい。

#### ( 8 ) 中和抗体及び自己抗体の産生について

本剤のような蛋白製剤の場合、中和抗体が産生されて効果が維持できないことが危惧される。また、抗 ds-DNA 抗体等の産生も認められていることから、自己免疫疾患との関連が示唆されるため、本剤投与と抗体産生との関連性を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者はまず、中和抗体について、国内、国外の臨床試験で ELISA 法により抗エタネルセプト抗体を測定し、抗エタネルセプト抗体が陽性の場合には、それが中和抗体であるか否かを検討したところ、抗エタネルセプト抗体の陽性例は認められるものの、いずれも本剤と TNF との結合を阻害する活性、すなわち中和抗体としての活性を有する抗体は認められなかったこと(へ項参照) また、抗エタネルセプト抗体陽性例においても効果の減弱などは認められず、安全性に関しても、抗体陽性例で認められた有害事象は、上気道感染、投与部位反応等が主であり、特に違いは認められなかったことを説明した。

また、申請者は、自己免疫疾患との関連性について、臨床試験で抗核抗体の陽性例はプラセボ群も含む全ての群で約 60 % ~ 70 % での症例で認められ、本剤群での抗 ds-DNA 抗体陽性は、抗体測定例を対象に、海外の試験(添付資料ト-14: 16.0009、添付資料ト-18: 16.0012、添付資料ト-15: 16.0014、添付資料ト-16: 100-EU、添付資料ト-17: 300-EU、添付資料ト-22: 308-EU で測定)で 8.4%(113/1333 例)、国内の試験(添付資料ト-2: 202-JA、添付資料ト-3: 310-JA)で 3.2%(8/224 例)に認められたが、これら抗体陽性例と陰性例の間で有害事象の発現頻度、種類等に差はなく臨床的な差異はないと考えられたこと、抗 ds-DNA 抗体陽性例でループス様症状を示唆するような所見は認められなかったこと、308-EU 試験の本剤群で円板状ループスと診断された症例が 1 例あり、この症例での抗核抗体は陽性であったものの、抗 ds-DNA 抗体は陰性であったことなどを説明し、本剤の自己免疫疾患との関連性については、不明な点も多いものの、海外市販後では、ループス様症候群の発現が認められていることなどから、関連性を否定することは出来ず、注意が必要であるとする旨を回答した。

機構は、本剤と自己免疫疾患との関連性については、明確になっていないものの、本剤投与により、自己免疫疾患が誘発される可能性は否定できず、海外市販後には本剤投与時にループス様症状が発現した症例も報告されていることから、本邦においても、市販後調査の中で詳細に検討する必要があると考える。

### 3. 資料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

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（添付資料ト-1、2、3）に対して GCP 実地調査が行われ、一部逸脱等が認められた。また、GCP 遵守体制に疑義が生じ、1 施設（ 病院：添付資料ト-2、添付資料ト-3 に参加）に対して GCP 特別調査を実施した結果、以下のような重大な逸脱等が明らかとなった（薬食審査発第 0722013 号、平成 16 年 7 月 22 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

治験審査委員会の審議状況が適切に記録されておらず、審議自体の開催について疑義がある。治験実施状況報告書、治験審査依頼書等を後日モニターが作成して医療機関へ提出し、モニター自らが医療機関の長及び治験審査委員会委員長の印を借り受けて押印していた。

処方箋を発行することなしに治験薬を払い出していた。

機構は、当該病院での治験は、安全性及び倫理性の確保が極めて不十分な状況で実施されていたと言わざるを得ず、当該病院は、被験者の安全性を確保する上での責務を果たしておらず、治験を適切に実施するための治験依頼者側モニター自らが、治験審査委員会等の書類を作成するなど、根本的な治験実施体制に不備があったと考える。このような医療機関で治験を実施することは被験者の安全性を確保しながら科学的なデータを得る上で不適切であり、このような医療機関の体制は根本的に改められるべきであると考え。また、申請者側モニターが、その責務を果たしていなかったことについても重大であり、治験におけるモニターの役割と責任に対する認識が欠落していたといわざるを得ず、申請者側モニターの再教育も含めた徹底した再発防止策が講じられるべきであると考え。

したがって機構は、本申請において、当該医療機関で実施された症例については、信頼性を担保することが出来ず評価不能であり、全例を削除することが適切と判断した。なお機構は、全例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

### 4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の関節リウマチに対する有効性は示されていると判断するが、用法・用量に

については、さらに検討が必要である。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現すると考えられるため、本剤投与前に、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断した上で投与する必要があると考える。また、警告、禁忌等添付文書の記載についても、さらに検討が必要である。本剤については、市販後に大規模な市販後調査（長期特別調査等を含む）の実施が不可欠であり、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。さらに、本剤の自己注射を本邦においても導入することが適切か慎重に検討する必要がある。

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

## 審査報告(2)

平成 16 年 11 月 2 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

### 1. 審査の概略

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

##### (1) TSE 感染のリスク等について

平成 16 年 7 月 5 日厚生労働省告示第 262 号をもって、生物由来原料基準の一部が改正され、平成 15 年 12 月に米国において BSE 感染牛が確認されたことに伴い、反芻動物由来原料基準のうち、医薬品、医療用具等の原材料として使用することができるウシ及びその他の類縁反芻動物由来物の原材料の原産国から「アメリカ合衆国」が削除された。しかしながら、本剤の WCB 及び培養工程にはアメリカ合衆国産の仔ウシ血清が使用されていることから、生物由来原料基準の第 4 の 1 の (5)「治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(2)又は(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造等の承認の際に交付される承認書に記載することとする」に該当しうるか、平成 15 年 12 月 25 日付 薬食発第 1225005 号通知、平成 16 年 2 月 18 日付 薬食審査発第 0218001 号 薬食安発第 0218003 号通知、平成 16 年 2 月 18 日付 薬食発第 0218004 号通知、平成 16 年 3 月 30 日付 薬食審査発第 0330023 号通知、平成 16 年 7 月 5 日付 薬食審査発第 0705001 号通知等に対する対応状況も含め、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は本剤のリスク・ベネフィット及び通知に対する対応状況について、以下のように説明した。

#### 1) 申請者の説明

##### TSE 感染のリスクについて

本剤の製造過程で用いられている仔ウシ血清は、18～22 週齢の食用仔ウシから採血したものが用いられており、屠殺年齢が若いことから BSE に感染している可能性は極めて少ないと考えられる。

また、これらの仔ウシは成熟したウシからは隔離されて育てられており、飼料としては他のウシ由来の食物などは一切添加されておらず、厳重な隔離飼育と食事管理が実施されており、仔ウシが BSE に感染する機会は極めて少ないと考えられる。

さらに、使われる仔ウシは屠殺前後の検査及び米国農務省 (USDA) の検査官の所定の業務によってその適性が検証されている。採血にあたっては、食肉処理場の環境下には曝露されず、特定危険部位が混入するような方法もとられていない。したがって、感染した仔ウシから血液が採取される可能性はかなり低く、また危険部位との接触や交差汚染の可能性も極めて低いと考えられる。



加えて、製造業者は生産された仔ウシ血清の安全性を担保するために非常に厳しいトラッキングシステムを採用している。なお、2002年1月2日付けでEDQM（欧州薬局方委員会）から証明書が発行されている。

現在までに、本製造業者の製品でBSEと関連付けられたものは全く確認されていない。

平成15年8月1日付第0801001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添に従い「原材料原産国の地理的リスク及び部位のリスク評価」に「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク評価」を加え本品のBSEに関するリスク評価を行った結果、合計値は-11.6であり、これは使用方法・製造中の処理等を考慮しないレベル4の「-3未満」であったことから、本品の使用にあたり、TSEに感染するリスクはきわめて低いと考えられる。（機構注：申請者は合計値を-11.6としているが、平成13年10月2日付 医薬発第1069号通知の要件を充足していないため、-9.6とするのが適当である。）

以上より、品質の面のリスクに関して、本品の使用に際しTSEに感染する可能性はきわめて低いと考える。

### 本剤のベネフィットについて

本剤の関節リウマチ治療におけるメリットは、DMARDとして評価の高い薬剤であるメトトレキサート（MTX）より、リウマチ症状を早く改善し、その改善レベルも高く、関節の破壊防止効果が期待できることであり、患者は将来の関節の外科的治療あるいは介助を受ける機会を減らすことができ、他人に依存せずに生活し、就労をはじめとする社会参加の機会を増やすことができるという、これまでの抗リウマチ薬では期待できなかったベネフィットを有する薬剤である。

### 原材料等の切り替えについて

現在、オーストラリア産仔ウシ由来血清を用いた培養工程の検討をパイロットスケールで実施中であり、適合性が十分に実証された後、実生産スケールでの製造及び工程評価を、2005年第2/第3四半期を目標に実施する予定である。実生産スケールでの評価が完了した後、当該血清を培養工程に用いた製品へ切り替えるための一部変更承認申請を行う。

また、オーストラリア産仔ウシ由来血清を用いて培養した製品への切り替えを行った後、WCBをオーストラリア産仔ウシ由来を用いて更新したものへ切り替える予定である。

別途、仔ウシ血清の原産国変更に加え、無血清培地による本剤の製造（培養）の検討を行っている。

## 2) 審査の概要

1)における申請者の説明を踏まえて、専門協議が開催され、本剤のリスク・ベネフィットについて以下のような検討を実施した。

### 原材料について

- ・ 血液は感染性の認められない組織に分類されているが、近年、実験動物で血液は TSE の感染性があることが証明され (Brown P et al, *Transfusion*, 39: 1169-1178, 1999)、次いで BSE の輸血による羊への感染 (Houston F et al, *Lancet*, 356: 999-1000, 2000) 及び人における vCJD の輸血による伝播 (Llewelyn CA et al, *Lancet*, 363: 417-422, 2004) 等が報告されている。ただし、牛については未だ報告はない。
- ・ 用いられる牛については、隔離飼育、食事管理及び米国農務省による検疫が用いられている。また、採血に際し、危険部位との接触や交差汚染の可能性が低い方法がとられている。
- ・ EMEA は 2004 年 7 月 21 日付「米国及びカナダにおける BSE の初めての症例についての評価:米国及びカナダからの反芻動物原料のリスク評価について」(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/002704en.pdf>) 中で、12 カ月以下の仔牛の脳では BSE の感染性は検出されていないとしている。本剤の製造工程で用いられる血清は、18~22 週の若い仔牛血清であり、検出限界以下の異常プリオンが存在するリスクは完全に否定できないものの、若い牛であるほど相対的にリスクは少ないと考えられる (ただし、米国の牛の年齢は不正確との意見も出された)。

#### 製造工程における除去効果について

- ・ 宿主細胞中に異常プリオンが混入した場合、宿主細胞中の正常プリオンが培養時に異常化する可能性が否定できないことから、培養液等で希釈が行なわれていることは必ずしもリスクを低減することにならない。
- ・ 異常プリオンの大部分は DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー等のカラムから溶出しなため、感染性を低減させるためには有効と考えられる。
- ・ DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー等のカラムによって除去されなかった分子については、50 nm のウイルス除去膜によるろ過では除去の効果は不十分 (15 nm であれば有効) である。

以上の検討及び申請者の説明 (リスク評価の数値等) を踏まえ、専門委員の意見は、本剤による現実的な TSE 感染のリスクは極めて低いと考えられるとのことであった。ただし、TSE 感染のリスクを完全に否定し得ないことから、速やかに BSE 非発生国の原材料への切り替えを行うべきとの意見が併せて出された。

他方、本剤のベネフィットとして、専門委員は、関節リウマチ患者の関節の疼痛や腫脹、関節機能等に対する本剤の効果は、標準的治療法となっている MTX と比較して同等以上と考えられ、関節破壊の進展防止効果が期待できること、本剤やインフリキシマブ等の抗 TNF 療法においては、長期にわたり関節炎のコントロールが可能と考えられること、インフリキシマブでは中和抗体産生のリスクを低下させるため、MTX との併用が前提となるが、本剤は単剤で投与可能であり、MTX が使用できない患者も本剤の投与対象となり得ることを説明し、本剤は、既承認の抗リウマチ薬が無効で、関節炎が持続し、関節破壊が進行していく重症患者に

対して投与される薬剤であることを述べた。

以上について、機構は、本剤による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないものの、そのリスクは極めて低いものと考えられ、本剤による治療上のベネフィットが当該原材料を用いることによるリスクを上回ると考えられることから、本件については、生物由来原料基準の第 4 の 1 の (5) に該当するものと判断した。また、本剤による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないことから、添付文書において、TSE 感染のリスクを明記するとともに、投与前に患者に対して十分なインフォームドコンセントを実施することが必要と考える。また、TSE 感染のリスクを患者が適切かつ正確に理解できるよう、十分な情報が提供されるべきであるとする。また、機構は、本剤の投与対象は、他剤無効の重症リウマチ患者であることを鑑み、BSE 未発生国を原産国とする仔ウシ血清への切り替えがなされるまでの間、承認を待つものではないと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員からも支持された。

## (2) 製造方法の変更について

国内での臨床試験終了後、輸入先製造元において製造方法の変更が行なわれている。まず、培養工程中のウシ血清に由来するウイルスに対する安全性を高めることを目的に、培養工程において  $\gamma$  線非照射ウシ血清を用いる製造方法 (A\*法) から  $\gamma$  線照射ウシ血清を用いる製造方法 (B\*法) への変更がなされた (審査報告 (1) 口項参照)。さらに、精製工程中でプロテイン A クロマトグラフィーカラムから溶出し、製品に混入するプロテイン A (工程由来不純物) 含量を低減することを目的として、クロマトグラフィーカラムを追加する変更が行なわれた (C\*法)。欧米では、A\*法での承認取得後、これらの変更がなされ、承認が得られている。機構は、不純物の低減及びウイルスクリアランス値の向上の観点から、日本においても C\*法を申請製造方法とするよう検討を求めた。

申請者は、ウイルスに対してより安全性の高い製造方法である C\*法、すなわち、「培養液を濃縮及び緩衝液交換し、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを用いて精製する。プールを酸処理後、濃縮及び緩衝液交換し、クロマトグラフィー、DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製する。これをウイルス除去ろ過後、濃縮及び緩衝液交換し、最終希釈し、エタネルセプト原液とする。」方法を申請製造方法とすると回答した。

また、C\*法によるロットの特性解析結果が示された。さらに、規格は、当初臨床試験に用いられた A\*法によるロットを用いて設定されていることから、より品質の向上した C\*法によるロットの実測値が示され、申請者は、この結果も踏まえて、規格値の妥当性を説明した。

### 1) 不純物の除去状況及びウイルスクリアランスについて

工程が追加された C\*法では、B\*法と比較し、プロテイン A は 1/10 以下に減少し、ウシ IgG 及び CHO 細胞由来不純物も減少したが、サイズ排除クロマトグラフ法により類縁物

質の量を測定したところ、差は認められていない。

また、C\*法への変更に伴い、A\*法及びB\*法では3.3 logでしかなかった Murine Minute Virus の除去率が、>6 logに向上したことが説明され、Xenotropic Murine Leukemia Virus、Pseudorabies Virus 及び Reovirus Type 3 の除去率もそれぞれ >15 logになることが示された。

## 2) B\*法 C\*法への変更に伴う同等性/同質性について

C\*法への変更に伴い、酸処理後の緩衝液の pH が 用に に変更されており、製品に影響を及ぼす可能性が考えられたことから、製造方法変更前後の特性解析結果について具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、糖鎖を含むエタネルセプトの高次構造に影響を与える可能性は否定できないものの、特性解析試験（円二色性スペクトル測定、示差走査熱量測定、等電点電気泳動、オリゴ糖分析、陰イオンクロマトグラフィー）及び生物活性試験（受容体結合活性、比活性）の結果より、エタネルセプトの高次構造は維持されていることが確認されたと考える旨を説明した。

また、製造方法変更前後で不純物プロファイル等に変化がなかったか説明するよう求めたところ、申請者は、製造方法変更前のB\*原液と比較して、規格に設定されている目的物質由来不純物含量に明らかな差は認められず、個々に規格に設定されていない目的物質由来不純物のプロファイルについてもほとんど変化は認められなかった旨を説明した。

## 3) A\*法 B\*法の変更に伴う同等性/同質性について

B\*法からC\*法への変更に伴う同等性/同質性を確認するにあたって、まずB\*原液がA\*原液と同等/同質であることが前提となる。しかしながら、実生産スケールにおけるA\*原液とB\*原液のLeu<sup>1</sup>/Pro<sup>2</sup>比率（完全なエタネルセプト分子/N-末端アミノ酸を1個欠いた分子種の比率）は明らかに異なることから、その理由を説明するとともに、A\*原液とB\*原液が同等/同質といえるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B\*法により製造した原液のLeu<sup>1</sup>比率は、A\*原液と比較して若干高い値を示し、その理由は明確ではないものの、Leu<sup>1</sup>比率の異なるA\*製剤はマウス、サル及びヒトにおいて同等の薬物動態を示し、サルにおいて毒性学的な差は認められず、ヒトにおいても同等の忍容性を示したことから、Leu<sup>1</sup>比率の違いは、有効性及び安全性に影響を与えないと考えることを説明した。また申請者は、B\*製剤は欧米規制当局に承認されており、B\*製剤についての有効性及び安全性に関しては、欧米における臨床使用実績があり、B\*法で製した本剤について、その有効性及び安全性がA\*法で製した製品と同様であることが、十分に保証できるものと考えられることを併せて説明した。

## 4) 製造方法変更に伴う安全性の違いについて

製造方法（A\*法 B\*法 C\*法）を変更することに伴い、安全性プロフィールの違いが生じていないか、欧米での市販後安全性情報等を踏まえ、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、暴露量当りの有害事象発現数を算出した結果、2001年8月～2002年2月に有

\*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

害事象のピークがあったが、この間使用された製剤は A\*製剤であったこと（有害事象が多く収集された理由として、申請者は、当時は患者登録制を実施しており、投与継続・中止の意思を確認するための連絡を取っており、有害事象の情報についても患者から伝えられることがあり、通常より多くの報告が収集される状況であったことを説明した）、B\*製剤の使用以降と A\*製剤が使用されていた期間（有害事象のピークがあった期間を除く）の有害事象発現率は同様な値であったこと、北米及び EU 諸国において、C\*製剤の出荷前後で有害事象発現数は安定しており、MedDRA の器官別大分類ごとに着目しても大きな変動が見られていないことを説明し、これら製剤間の安全性プロファイルに変化はないものと考えられることを説明した。

機構は、以上について、製造方法変更に伴い臨床上問題となる点は認められず、不純物を低減する観点及びウイルスクリアランスの向上の観点からも C\*法製造方法変更に伴い臨床上問題となる点は認められなかったこと、並びに不純物の低減及びウイルスクリアランスの向上の観点から、C\*法を用いることが、より安全性を担保する上で妥当と判断した。

### （３）セルバンクについて

MCB 及び WCB の管理試験項目が純度試験に該当する項目のみであり、特性解析に該当する試験項目が設定されていないことから、必要と思われる項目をセルバンク更新時等の管理試験項目として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、MCB の管理試験項目に、特性解析に該当する試験として、コードする配列の解析、コードする配列のコピー数、組み込まれた遺伝子発現構成体の挿入と欠失及びコードする配列の組み込み部位数を設定すること、WCB の管理試験項目として、コードする配列のコピー数、組み込まれた遺伝子発現構成体の挿入と欠失及びコードする配列の組み込み部位数を設定することを説明した。

また、電子顕微鏡観察の判定基準について申請者に説明を求め、細胞生存率の判定基準を改めるよう指示したところ、申請者より、いずれについても適切な回答がなされた。

機構は、以上について了承した。

### （４）生物由来原材料の管理について

ウイルスに対する安全性を確保するという観点から、精製工程のウイルスクリアランス評価がなされており、C\*法への変更に伴い、ウイルスクリアランス値に改善が認められているものの（「（１）製造方法の変更について」の項参照）、製造工程に使用する原材料のウイルスに対する安全管理も重要と考えられたことから、具体的な管理方法を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ウシ血清については、供給元により蛍光抗体法による種々のウイルスに対する試験が実施されていること、細胞変性効果、血球凝集及び血球吸着を観察することによるウイルス試験が実施されていること、 $\gamma$ 線照射のウイルスクリアランス能は、モデルウイルスである Cache Valley Virus、Reovirus Type 3 及び Simian Virus Type 40 に対して、それぞれ 5 log

以上、 $7 \log$  及び平均  $1.2 \log$  であることを説明した。また申請者は、ウシトランスフェリンは、製造工程中に、60、10 時間のウイルス不活化処理が行なわれていることを説明した。

機構は、以上について了承した。

#### (5) 生物学的性質について

エタネルセプトは、リウマチ疾患の要因の一つとされる腫瘍壊死因子 (TNF) を捕捉することにより、抗リウマチ作用を発現すると考えられることから、生物活性の評価として、

細胞における TNF- $\alpha$  の増殖抑制作用に対する阻害活性が測定されている。

また、エタネルセプト分子の腫瘍壊死因子受容体細胞外ドメインの TNF- $\alpha$  への結合活性が、酵素結合免疫測定法 (ELISA) により測定されている。なお、申請者は、TNF- $\alpha$  に対する受容体結合活性試験において、期待する受容体結合活性が得られるためには、最初に酵素免疫測定用プレートに結合させた Fc 領域特異的抗体と本薬の Fc 領域が結合することが必須となることから、受容体結合活性試験において、本薬の TNFR 細胞外ドメイン及び Fc 領域に由来する生物活性が同時に評価されていると考えられることを説明した。

機構は、以上について、特に問題はないと判断した。

#### (6) 規格値について

日本での規格は、欧州の安定性試験規格に基づいた設定となっており、欧州の出荷規格とは異なっているが、国際的な規格管理 (特に、出荷規格管理) をどのような体制で行なっているか説明するとともに、現行の規格で、欧州の出荷規格を満たさない製品が国内に輸入されないことを担保できるかについても併せて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本の申請規格設定の考え方は、欧州の安定性試験規格と類似していることから、日本における申請規格は、概ね欧州の安定性試験規格を準用しているが、製造元 (

) において欧州の出荷規格に適合し、有効期間中の品質が保証された製品のみが日本に輸入されることになっており、欧州の出荷規格に適合する製品が輸入される旨を承認申請書に規定すると説明した。また、欧米で出荷規格試験として規格設定されている純度試験 (類縁物質 疎水性クロマトグラフ法) が、日本では規格設定されていなかったことから、規定するよう申請者に求めたところ、申請者は安定性試験結果が蓄積されたことを踏まえ、規格設定することを説明した。

機構は、以上について了承した。

#### 1) 規格値の設定根拠及びその妥当性について

多くの測定項目において、実測の平均値  $\pm 3$  を設定根拠としていることについて、申請者は、薬理試験や毒性試験結果に基づき説明しているが (審査報告 (1) 参照)、機構は、臨床使用時の有効性及び安全性を担保するという観点からも、規格値設定根拠の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験に用いられた製剤ロットのばらつきの範囲内で有効性及び安全性に特記

すべき問題がなかったことから、規格値は適切に設定されていると回答したが、機構は、実測値及び安定性試験結果を踏まえ、規格値を改めるよう申請者に求めた。

申請者は、原薬（CHO細胞由来不純物、ウシ免疫グロブリンG、プロテインA、受容体結合活性）及び製剤（受容体結合活性）の規格値を改め、また、原薬（シアル酸、浸透圧、比活性）及び製剤（浸透圧、水分、比活性）については、設定根拠の詳細を説明し、問題ない旨を回答した。

完全なエタネルセプト分子（Leu<sup>1</sup>）以外にN-末端アミノ酸を1個欠いた分子種（Pro<sup>2</sup>）が認められていることについて、申請者は、製造ロット間でみられるLeu<sup>1</sup>/Pro<sup>2</sup>比率の差は、本剤の有効性及び安全性に影響を与えないと考えられることから、規格に設定する必要はない旨を説明しているが（審査報告（1）参照）、機構は、品質の恒常性を担保する観点から規格を設定するか、少なくともロット毎に測定し、問題が生じた際に速やかに原因を把握することができる体制を構築するよう申請者に求めた。

申請者は、Leu<sup>1</sup>/Pro<sup>2</sup>比率は、原液ロット毎に測定を実施し、製造元の試験成績書中で報告されることになっている旨を回答した。

機構は、以上について了承した。

## 2) オリゴ糖マップの試験方法の妥当性について

開発段階及び欧州承認時では、オリゴ糖マップの試験方法として、ヒドラジン分解後液体クロマトグラフ法により分析する方法が採用されていたが、をことを理由に、試験方法が変更されている。N-結合型オリゴ糖についてはN-グリカナーゼを用いて糖鎖を遊離する方法が用いられているが、O-結合型オリゴ糖についてはシアル酸含量のみの確認しか行なわないことになっていることから、その妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、エタネルセプトの全シアル酸の80%以上はO-結合型糖鎖に局在していること、エタネルセプトに結合するO-結合型オリゴ糖は種類であり、それらは共通のコア構造を有し、結合するシアル酸の数（個）のみが異なるものであることから、直接的にモニタリングされるN-結合型オリゴ糖プロファイルに変化がなく、かつシアル酸含量に変化が認められた場合、シアル酸含量の変化はO-結合型オリゴ糖構造の変化に起因するものと推測しうることから、間接的なO-結合型オリゴ糖プロファイルのモニタリングは可能と考える旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

その他機構は、「標準物質」として、常用標準物質が常に一定の品質を示すように、自家一次標準物質を標準溶液として規格を設定するよう申請者に求めたところ、申請者は、自家一次標準物質と自家常用標準物質を規定した。しかしながら機構は、両者の規格は同一に設定されており、一次標準物質は規格設定上すべての原器となることから、幅記載あるいは相対量で規定しているものを絶対量に改めること、特性解析に該当する項目を規定することを申請者に求めたところ、申請者はこれらに対し適切に対応した。なお、現行の自家一次標準物質と自家常用標準物質はA\*法により調製されたものである。

なお、本剤は、自己注射として用いられる場合もあることから、適用時に用いる注射筒入溶解液（日局注射用水 1 mL）、注射針、注射針アダプター、アルコール綿等を外袋に入れ最終製品とする場合、もしくは別途、組合わせによるセットとして提供される場合がある。

## 八．安定性に関する資料

C\*法への変更に伴い、C\*法により製造した原液（実生産スケール）及びこれを凍結乾燥して製した製剤の安定性試験結果が追加で提出された。

### （１）原液の安定性

長期保存試験（-20℃ / 暗所 / 容器 / 18 カ月）及び 5℃ / 暗所 / 容器 / 6 カ月）が実施され、性状、確認試験、浸透圧、pH、類縁物質、受容体結合活性、比活性が測定された。これらの試験において、いずれの測定項目についても経時的な変化は認められなかった。

以上から申請者は、原液は 5℃ で 18 カ月まで品質を担保できると説明し、機構は妥当と判断した。なお、原液の長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

機構は、原液の光に対する安定性の検討（苛酷試験）が行なわれておらず、また製剤を溶解した後は光に不安定であることから、原液の貯蔵方法についての検討が十分であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、原液は遮光条件下（容器 / 製の容器）で保存されているため、光に対する安定性については考慮する必要はないと考えること、検討のために実施した安定性試験結果より、製造工程と同等の通常の室内光に対しては、原液は比較的安定であることが示されており、製剤化工程（充てんから凍結乾燥まで）において、原液が室内光に曝される時間は通常 2 時間以内であることから、製造工程において原液に対する光の影響はないものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承した。

### （２）製剤の安定性

長期保存試験（5℃ / 暗所 / 密封透明ガラス瓶 / 18 カ月）、加速試験（25℃ / 暗所 / 密封透明ガラス瓶 / 18 カ月）及び苛酷試験（40℃ / 暗所 / 密封透明ガラス瓶 / 18 カ月）が実施され、性状、確認試験、浸透圧、pH、溶状、類縁物質、水分、不溶性微粒子、無菌試験、受容体結合活性、たん白質量、比活性、溶解時間が測定された。長期保存試験において、水分のわずかな増加が認められたものの、規格の範囲内であり、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。加速試験及び苛酷試験において、高分子量成分及びミスフォールド体/凝集体の増加が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。

以上から申請者は、製剤の貯蔵方法及び有効期間を 2~8℃ で 18 カ月と設定し、機構は妥当と判断した。なお、製剤の長期保存試験は 42 カ月まで継続中である。

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。



### (3) 溶解後の安定性

溶解後の安定性について、国内の添付文書案では、調製時の注意として「溶解後は速やかに使用すること。」と記載しているのみであるが、欧州添付文書には「溶解後、2~8 で 6 時間は保存可能」である旨の記載がなされていることから、その根拠を説明するとともに、国内添付文書において、同様の情報提供をする必要がないか説明を求めた。

申請者は、欧州添付文書の作成に際し、欧州医薬品委員会から、「微生物汚染の観点から、溶解後は速やかに使用されるべきであり、もしすぐに使用できない場合は、使用までの保存時間及び状態は、使用者の責任とし、通常は 2~8 で 24 時間を越えないこと。」との提言を受け、使用までの保存時間の限度を、この提言の「24 時間」よりもきびしい「6 時間」に設定し、承認されたことを説明した。その上で申請者は、国内の添付文書においても、溶解後速やかに使用できない場合等を考慮して、調製時の注意として「溶解後やむをえず保存する場合は、2~8 で保存し、6 時間以内に使用する」旨を新たに記載し、情報提供することを説明した。

機構は、以上について了承した。

### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

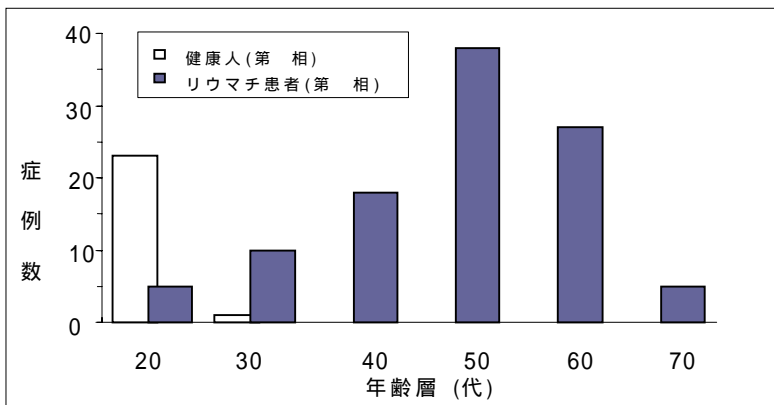
#### (1) 本薬の体内動態に及ぼす年齢の影響について

申請者が、GCP 違反となった施設での 6 症例 (PPK 解析では 4 例) を削除して再度 PPK 解析を実施した結果、変動要因として「年齢」がモデルに含まれなくなったと説明していること (審査報告 (1) 参照) について、機構は、実際に高齢者での CL、血中濃度を非高齢者と比較するとともに、再解析前後での国内外のモデルに、実測値を当てはめた場合の差異について、比較・検討するよう申請者に求めた。

まず申請者は、見かけのクリアランス (CL/F) の変動要因として、改訂前の解析では体重に伴う CL/F の増加と年齢に伴う CL/F の減少 (JA モデル 1) が認められたが、4 例を除外して再解析を実施した結果、体重に伴う CL/F の増加とリウマチの有無の影響 (JA モデル 2) が認められたことを説明した。

$$CL/F = 0.0755 \times (1 - 0.00476 \times \text{年齢}) \times (1 + 0.0126 \times \text{体重}) \quad (\text{JA モデル 1})$$

$$CL/F = (0.0663 + 0.000945 \times \text{体重}) \times 0.814^{\text{COND}} \quad [\text{COND: 健康人} = 0, \text{RA 患者} = 1] \quad (\text{JA モデル 2})$$



その上で差異が認められた理由について、申請者は、左図に示すように、第相試験の健康被験者と第相試験の RA 患者とで年齢分布に明らかな違いが認められたためと考えられる旨を回答した。

被験者背景：年齢と RA の有無の関係

また申請者は、クリアランス（CL）の変動要因として JA モデル 1 では年齢と体重、JA モデル 2 では体重、海外試験によるモデル（US モデル）では年齢の影響が認められたが、国内 PK 解析に用いた RA 患者集団（国内試験：202-JA 試験）の平均年齢（53 歳）及び平均体重（52.3kg）における日本人 RA 患者のクリアランスは、JA モデル 1 が 0.0713（L/hr）、JA モデル 2 が 0.0716（L/hr）、US モデルが 0.0685（L/hr）と、いずれのモデルにおいてもほぼ同様の値が得られたこと、各モデルにおける CL の母集団平均値は、変動要因である年齢あるいは体重によって変動しているが、その変化は緩やかで、高齢 RA 患者及び非高齢 RA 患者における母集団平均クリアランスの平均値は、JA モデル 1 ではそれぞれ 0.0626（L/hr）及び 0.0729（L/hr）、JA モデル 2 ではそれぞれ 0.0697（L/hr）及び 0.0719（L/hr）、US モデルではそれぞれ 0.0701（L/hr）及び 0.0678（L/hr）と差はわずかで、年齢の変動がクリアランスの変動に与える影響は小さかったこと、高齢 RA 患者の体重は、非高齢 RA 患者に比べて大きな偏りは認められず、その平均値は高齢 RA 患者で 49.1 kg、非高齢 RA 患者では 52.9 kg と約 8%のの違いに過ぎなかったことを説明した。

以上から申請者は、CL の変動要因は各モデルで異なったものの（JA モデル 1:年齢と体重、JA モデル 2:体重、US モデル:年齢）、それぞれの変動要因によるクリアランスの変化は小さく、本薬の血中濃度に及ぼす影響は小さいと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承した。

## （2）高齢者への用量調節の必要性について

機構は、年齢が本薬の血中濃度に及ぼす影響は小さいと説明している点について、これらの差が、本剤の臨床的な有効性及び安全性に及ぼす影響を考察し、高齢者への用量調節の必要性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の半減期は米国の検討結果から約 80 時間と長く、反復投与で定常状態に達した後は、トラフ濃度は平均血清中濃度に近似していると考えられるため、トラフ濃度と PD の関係を、PK と PD を測定した国内外臨床試験（202-JA 試験及び 300-EU 試験）を対照として検討したこと、その結果、有効性について、ACR 改善率は 1000-1500 ng/mL の濃度範囲で最大の効果にほぼ達していると考えられること（審査報告（1）ト項参照）、高齢者と非高齢者で層別して ACR20 改善率を解析しても差は認められなかったこと、安全性について、各投与群での年齢別、体重別の平均血中薬物濃度及び有害事象発現率に差は認められなかったこと、投与量及び血中薬物濃度と有害事象発現率の関連性も認められなかったこと、これらの結果は国内外で同様であったことを説明し、日本人 RA 患者において、年齢あるいは体重が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、高齢者に対する投与量調節は、海外と同様に必要ないと考える旨を回答した。

機構は、以上について了承するが、市販後臨床試験の中で高齢者における本剤の用量の適切性についても、さらに検討する必要があると考える（ト項参照）。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

## (1) 用法・用量について

現時点では、本邦での本剤の用法・用量を 10 mg～25 mg を週 2 回投与と設定することが適切ではないかとの機構の判断（審査報告（1）参照）については、専門委員からも支持され、機構は、用法・用量を下記のように変更するよう申請者に求めた。

### ・変更前

#### [ 用法・用量 ]

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

### ・変更後

#### [ 用法・用量 ]( 下線部変更 )

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

申請者は了承した。

また機構は、10 mg を用法・用量として含めることから、本剤 10mg バイアルについても至急開発し、安定性データ等の評価を速やかに行い、本剤 10mg バイアルについても承認申請を行うよう申請者に対応を求めた。

申請者は、本剤 10mg バイアルについても至急開発し、承認申請を行うと回答した。

さらに、機構は、国内臨床試験では、ACR が主要評価項目であり、10 mg 投与時の関節破壊進展防止効果を国内で検討すべきであり、本剤の用法・用量の適切性をさらに確認する必要があることから、市販後臨床試験の実施を申請者に求めた。

申請者は、MTX を対照薬として、本剤 10 mg 又は 25 mg を週 2 回投与した際の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、投与期間を 52 週間、主要評価項目をベースラインから 52 週までのシャープスコアの変化と設定した二重盲検並行群間比較試験（目標症例数合計 例程度）を、市販後に実施すると回答した。

機構は、以上について、国内ブリッジング試験の結果を踏まえると、早期の段階で 10 mg バイアルの開発を決断し、着手されるべきであったと考える。また、市販後臨床試験を早期に実施し、速やかに用法・用量の適切性を確認することが重要と考える。

## (2) 市販後調査について

本剤については、重篤な副作用等が発現し、類薬（インフリキシマブ）での検討状況等を踏まえると、適正使用情報に関する医療機関への情報提供の徹底、インフォームド・コンセントの徹底、副作用情報把握の徹底等を目的に、市販後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に、市販後全例調査を実施するよう対応を求めた。

申請者は、全例調査を実施すると回答し、機構との協議も踏まえ、実施に当たっては、ま

ず 3,000 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは全例調査を継続すること、全例調査への文書による協力確認が納入前に得られた医療機関のみに対して本剤を納入し、契約のない状況で患者への治療が開始されないよう措置を講じること、患者登録にあたっては、患者の既往歴、併用薬（種類、用量等）、RA 活動性、結核や感染症の有無等を確認できるよう登録フォームを作成し、投与の適切性を医師が各患者ごとに判断できるようにすること、患者に対して本剤の安全性及び有効性について事前に十分に説明し、同意が得られた場合にのみ本剤を投与すること、各症例について 24 週以上観察し、結核、日和見感染症等の感染症、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄性疾患、悪性腫瘍等を重点調査項目とし、患者手帳等も採用して有害事象発現について注意深く観察すること、本剤のリスク等について、理解した医師のみを登録し、登録していない医師が本剤を処方しないよう院外処方の場合も含めて措置を講じること、週 1 回医薬情報担当者（MR）が医療機関を訪問し、投与状況、有害事象等について情報を収集すること、結核、重篤な肺疾患（間質性肺炎、カリニ肺炎等）については、胸部 X 線等の検査結果を定期的に収集して検討すること、有効性についても、Disease Activity Score (DAS28) 等により評価すること、全例調査でのデータは、「エンブレル Safety Review Board」（RA 専門医、結核専門医、感染症専門医、生物統計家で構成される社外安全性評価委員会）において評価し、原則として 1 ヶ月に 1 回、医療関係者にホームページ、配布資料等で情報提供すること、本剤の審査報告書についても医療現場へ市販後調査計画書等とともに必ず配布すること、日本リウマチ学会とも協力しながら、その評価を進めることなどを説明した。

機構は、また、悪性腫瘍の発現等について検討するため、長期特別調査を別途計画するよう申請者に求めた。

申請者は、数百例を対象として、36 ヶ月にわたり観察する長期特別調査を実施すると回答し、実施にあたっては、リスク要因を検討できるよう患者背景等についても調査すること、イベント発生日を特定し、経時的なハザード推定を実施することなどを説明した。

機構は以上について、これら調査を速やかに実施し、医療関係者が一致協力して、本剤の安全性について、詳細に検討することが重要と考える。

### （3）自己注射について

本剤の用法は、週 2 回皮下注射すると設定されており、RA 患者の負担等も踏まえると、自己投与についても考慮する必要があると考える。しかしながら、自己注射への移行にあたっては、患者の教育等について慎重な対応が必要と考えることから、通院時の医師による本剤の投与から自己注射へ移行する際の手続きについて明確化するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は、まず必ず医療機関に患者が来院し、医師による投与から開始すること、本剤を 1 ヶ月以上通院時に医師が投与し、有効性が確認され、患者が希望する場合のみを自己注射移行への対象とすること、現時点では、10 mg バイアルが存在せず、25 mg バイアルを用いて患者自らが投与量を調節することは困難であるため、当面は 1 回 25 mg での投与が適切と判断された患者のみを対象とすること、自己注射移行への対象患者に対しては、ビデオ、

実技、資料などにより、自己投与、バイアルの廃棄方法等を教育、指導し、患者が説明なしに自己投与の過程を最初から最後まで医師の目の前で実演し、問題なく実行できることを医師及び患者が確認し、両者が確認書に署名した場合にのみ自己注射への移行を可能とすること、自己注射へ移行した患者については、適切に患者日誌に、投与日時、投与時に発現した有害事象等を必ず記入させ、自己注射の適切性が疑われる患者については、自己注射を直ちに中止させ、医師による投与へ切替えること、24時間対応の自己注射専用の電話を設置し、患者からの質問等に対応できるようにすること、なお、自己注射の方法、自己注射時のリスク等を医師、看護師、薬剤師等へも納入前に教育するプログラムを導入することなどを説明した。

機構は、以上について了承するが、自己注射の適用については、患者でのベネフィット/リスクを個々に評価し、慎重な対応が必要と考える。特に、本邦での自己注射試験(313JA)では、自己注射開始4週間以内の投与部位反応発現率が高くなっており(4週間以内:23.2%:13/56例、4週以降0~7.7%<平成16年7月30日時点でのデータ>)、投与手技について十分な教育、訓練が実施されないと適切に投与できず、投与部位反応を助長する可能性があると考えられる。したがって、自己注射へのトレーニングについては、十分な時間をかけて実施する必要がある、患者の適正を十分に把握した上で、自己注射の適用が判断されるべきで、適用後であっても、再教育、自己注射の中止等を逐次考慮していく必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤投与開始にあたっては、必ず医師が投与する旨、「重要な基本的注意」の項に、自己投与の適用については、十分な教育訓練を実施し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で実施する旨、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止し、医師の管理下で慎重に観察して適切な処置を行う旨などを記載するよう申請者に求め、添付文書での記載が変更された。

#### (4) 間質性肺炎に関する有害事象の発現状況について

海外市販後において、間質性肺炎に関する有害事象の発現状況について整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、1998年11月2日から2004年2月2日(n=374,898)までに報告された間質性肺炎は17例であり、16例がRA、1例が乾癬性関節症の患者であり、このうち4例は間質性肺疾患又はリウマチ肺の既往歴があること、10例はMTXを併用していたか、過去に使用歴があったことを説明した。

その上で申請者は、RAは全身性の疾患であり、罹病期間、重症度等によって多彩な関節外症状を引き起こすと考えられMTXの使用等を考慮すると、本剤との因果関係を示唆する所見は認められていないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による間質性肺炎は国内の長期試験、自己注射試験でも認められており、市販後に注意深く検討する必要がある、既往歴の有無等についても、十分検討した上で、本剤の投与が実施されるべきであると考えられる(なお、間質性肺炎の発現については、既に添付文書、「重大な副作用」の項で注意喚起されている)。

## (5) 長期投与試験及び自己注射試験の状況について

本邦での長期投与試験(310-JA)及び自己注射試験(313-JA)の最新の状況を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、平成16年7月30日にデータカットを実施し、現在の状況について以下のように説明した。

### 1) 長期投与試験(310-JA)

132例が解析対象で、最長で104週を超えて投与されている患者も認められ、ACR20及びACR50改善率は、52週の時点で65.4%(68/104例)及び48.1%(50/104例)、78週の時点で77.3%(17/22例)及び63.6%(14/22例)であり、高い改善率が維持されていたこと、安全性については、前回報告時(平成16年1月30日時点:審査報告(1)参照)から新たに重篤な有害事象9件(感染症3件<ヘルペス、歯科領域汚染、蜂窩織炎>、転倒による骨折、滑膜炎、腱断裂、背部痛、歩行障害、皮下腫瘍各1件)、重篤ではないものの感染症として、胸膜炎及びトリ型結核菌群1例等が認められ、これまでと同様の安全性が示された。

### 2) 自己注射試験(313-JA)

56例が参加し、44週間の投与期間を経過した症例が44.6%(25/56例)となった。ACR20改善率は、投与12週目で59.2%(29/49例)、24週目で73.3%(33/45例)、48週目で50.0%(12/24例)と有効性の維持が確認されている。安全性について、有害事象は82.1%(46/56例)、因果関係が否定できない事象は、80.4%(45/56例)で認められ、前回報告時(平成16年1月30日時点:審査報告(1)参照)から新たに重篤な有害事象が9件(感染症2件<インフルエンザウイルス感染症、気管支肺炎>、原疾患悪化5件<RA活動性亢進、RAに伴う関節痛悪化、股関節疼痛、人工関節全置換術、腱断裂>、上室性頻拍悪化、聴神経腫瘍各1件)認められ、その他重度の間質性肺炎1例(試験中止)が認められており、同様の安全性が示された。なお、自己注射が不適切であることに起因する有害事象は認められていない。

機構は、以上について、現時点で問題はないと考えるが、本剤長期投与時及び自己注射時の安全性については、市販後調査の中で、慎重に検討していく必要があると考える。

その他機構は、インフリキシマブでの記載も踏まえて効能・効果については、「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」に変更すること、結核、敗血症を含む重篤な感染症、悪性腫瘍発現のリスク等について警告で記載すること、うっ血性心不全の患者、脱髄性疾患及び既往歴のある患者を禁忌とすること、悪性腫瘍発生のリスクについても具体的なデータを記載することなどについて申請者に対応を求め、添付文書での記載等が変更された。

## 2. GCP 実地調査結果等に対する機構の判断

### (1) 海外 GCP 調査結果に対する機構の判断

海外で実施された臨床試験（ト-14 及びト-19）に対して、GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められ、ト-14 の症例のうち、5 症例については原資料の保管に不備があり、症例報告書の内容を確認できなかったことから、これらの症例を解析対象から除外するという条件の下で GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該症例を解析対象から除外した場合の結果について確認し、当該事項が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

### (2) モニターの教育について

機構は、病院で明らかとなった GCP 違反（審査報告（1）参照）について、実施施設の責任は当然ながら、治験依頼者である企業のモニターがその責務を果たしていなかったことは重大であると考えており、モニターの再教育を含め、徹底した再発防止策が講じられるべきであり、本問題に対して講じた措置及び今後の再発防止策について具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、モニターの役割と責任に対する認識が不十分であり、かつ社内的な問題チェック機能が十分働かなかつたことを陳謝し、今後同様の事態が発生しないように、モニターの資質向上のための教育訓練システムの再構築、IT 技術を利用したモニタリングの質の向上、モニタリング活動の信頼性を担保する治験組織構築のために GCP-SOP を改訂、臨床プロセスコンプライアンス室の新設を含めた社内組織の変更といった対策を実施したと説明した。

機構は、以上について了承した。

### (3) 海外データの取り扱いに対する申請者の把握状況について

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものであるが、審査の過程で申請者が海外臨床試験結果をどの程度把握した上で申請資料を作成していたのか疑義が生じたため、申請者側における海外データの取り扱い、生データの入手、海外本社との連携をどのようなプロセスを経て実施していたのか明らかにするよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の開発は 年以上前から開始され、海外の 3 社（Immunex, Amgen, Wyeth）並びに武田薬品と Wyeth（海外本社）による共同設立会社により進められてきたこと、照会事項に対して、正確な数値が提示されず、度重なる修正が必要となった原因は、全データを一つのデータベースとして保有していなかったことが一因と考えており、Immunex 社が Amgen 社と合併し、既に企業活動を行っていないことも、開発初期の臨床試験データ解析を非常に困難にした一因であったこと、開発初期の海外臨床試験データに関しては、申請者側で解析プログラムを有しておらず、多くの表は手作業で作成したことも誤りの原因となったことを説明した。その上で申請者は、データそのものには問題はなかったが、必要なデータを照合、整理するための技術、手段あるいはプログラムやデータに対する知識が不足していたと考えており、今後、海外臨床試験データを利用する場合には、Wyeth と申請者の綿密な協力と知識の共有により、

信頼性ある資料が作成できるものと考えていることを説明した。

機構は、ブリッジングに基づく医薬品開発を計画するのであれば、海外臨床試験のプロトコル、データ、解析方法等の詳細についても、当然把握した上で計画、実施されるべきであり、今回のブリッジング試験を実施するにあたって、十分な検討が行われていたかについては懸念がある。承認申請後に数多くの不備が発見されたことは遺憾であり、信頼性の低い資料に基づき審査を実施することは困難であり、審査の妨げとなることから、今後改善するよう申請者に強く要請した。

以上のような経緯はあるものの、機構は、本剤は海外で広く使用されており、臨床試験成績から本剤の有効性は認められると判断できること、本邦の RA 治療において、本剤が重要な選択肢となり得ると考えられることから、本剤を早く臨床現場へ届けることが必要であると判断し、改訂後の資料に基づき審査を継続し、評価することについては支障ないものと判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の条件を付し、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品に該当すると考える。

- |           |  |
|-----------|--|
| [ 効能・効果 ] | 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）   |
| [ 用法・用量 ] | 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。   |
| [ 承認条件 ]  | (1) 市販後の一定期間については、投与症例については全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。<br>(2) 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。<br>(3) 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。<br>(4) 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。 |



平成16年12月1日  
医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

[販売名] エンブレル皮下注用25mg  
[一般名] エタネルセプト（遺伝子組換え）  
[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社（現 ワイス株式会社）  
[申請年月日] 平成14年11月18日  
[審議結果]

平成16年11月22日に開催された医薬品第一部会において、本品目は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、本品目を生物由来製品に指定し、再審査期間は6年とし、原体及び製剤は劇薬に指定することとされた。