

審議結果報告書

平成 23 年 5 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シンポニー皮下注50mgシリソジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 29 日

[審議結果]

平成 23 年 4 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

平成 23 年 4 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] シンボニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 6 月 29 日
[剤 形・含 量] 1 シリンジ中にゴリムマブ（遺伝子組換え） 50 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造] 下記、図 1 及び図 2 参照
分子式：重鎖（H鎖） C₂₂₂₂H₃₄₂₇N₅₉₅O₆₈₀S₁₇
軽鎖（L鎖） C₁₀₄₃H₁₆₀₈N₂₈₀O₃₃₃S₅
分子量：149,802～151,064
化学名：
(日本名) ゴリムマブは、ヒト腫瘍壞死因子αに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。
ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ゴリムマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。
(英 名) Golimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tumor necrosis factor α.
Golimumab is produced in mouse myeloma (Sp2/0) cells.
Golimumab is a glycoprotein (molecular weight : 149,802-151,064) composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 215 amino acid residues each.
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

重鎖

QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFIFS SYAMHWVRQA PGNGLEWVAF MSYDGSNKKY 60
 22-96

ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR GIAAGGNYYY YGMDVWGQGT 120

TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTWSWNNG ALTSGVHTFP 180
 153-209

AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPCPA 240
 LC HC HC

PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVT C VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP 300
N-Glycan
 270-330

REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 360

PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT 420
 376-434

VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 456

軽鎖

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVY SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASN RATGIPA 60
 23-88

RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPFTFG PGT KVDIKRT VAAP SVFIFP 120

PSDEQLKSGT ASVVCLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTY SLSSTL 180
 135-195

TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGE C
 HC 215

図 1 ゴリムマブの重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列

下線部：相補性決定領域、重鎖 N 末端：ピログルタミン酸、重鎖 N306：糖鎖付加、重鎖 K456：部分的欠落

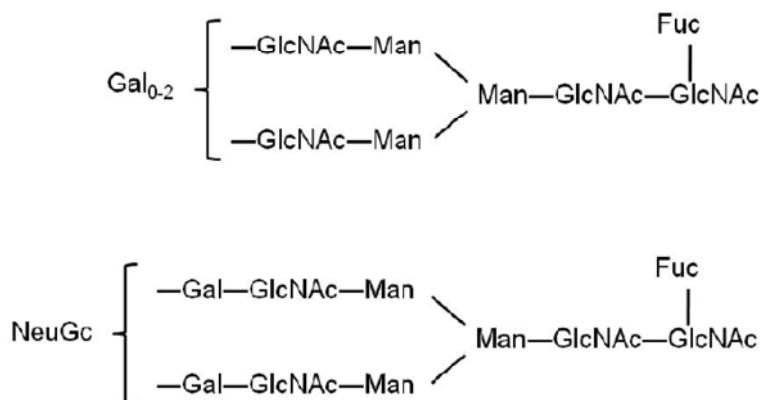


図 2 ゴリムマブの主な糖鎖構造

審査結果

平成 23 年 4 月 13 日

[販 売 名] シンボニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 29 日

[審査結果]

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

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

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
[用法・用量] メトトレキサートを併用する場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。
メトトレキサートを併用しない場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。
[承認条件] 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

審査報告（1）

平成 23 年 3 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	シンボニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名]	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 6 月 29 日
[剤 形・含 量]	1 シリンジ中にゴリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤
[申 請 時 効 能・効 果]	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
[申 請 時 用 法・用 量]	通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、疾患活動性が高い場合は、1 回 100 mg を使用することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるゴリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」又は「ゴリムマブ」）は、米国 Centocor 社（現 Centocor Ortho Biotech 社）において、ヒト免疫グロブリンを産生するトランスジェニックマウスにヒト腫瘍壞死因子（Tumor Necrosis Factor、TNF） α を免疫することにより創製されたヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。

TNF α は主要な炎症性サイトカインと考えられており、関節リウマチ（RA）など複数の免疫介在性疾患の病態生理には異常に高濃度の TNF α が関与しているとされている。本薬は、可溶型及び膜結合型のヒト TNF α に親和性を有し、TNF α と受容体との結合を阻害することにより、TNF α の生物活性を中和する作用を有することから、炎症性疾患を対象として開発が進められた。なお、本邦においては本剤と同様の抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブが既に承認されている。

海外においては、本剤の臨床開発は 20 [] 年より開始され、2010 年 10 月現在、RA、乾癬性関節炎（PsA）及び強直性脊椎炎（AS）を適応として 38 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の RA に対する臨床開発は 20 [] 年 [] 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、RA を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

ゴリムマブは、マウスミエローマ Sp2/0-Ag14 細胞（以下、「Sp2/0 細胞」）により產生される、456 個のアミノ酸残基からなる重鎖（C₂₂₂₂H₃₄₂₇N₅₉₅O₆₈₀S₁₇、分子量：49,900.67）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（C₁₀₄₃H₁₆₀₈N₂₈₀O₃₃₃S₅、分子量：23,557.93）2 分子で構成される糖たん白質（分子量：149,802

～151,064) である。各重鎖の定常領域 (Asn306) に N 型糖鎖が 1 つ結合している。また、分子内に 16箇所のジスルフィド結合を有する。

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

内在性のマウス抗体遺伝子を欠損させ、ヒト抗体遺伝子が導入されたトランスジェニックマウスをヒト TNF α で免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ [REDACTED] 細胞と融合させてハイブリドーマが作製された。

ハイブリドーマの mRNA からヒト TNF α に対する IgG1 の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片が調製され、■鎖遺伝子については、ヒト IgG で一般的なアミノ酸配列とするために、[REDACTED] に影響を及ぼさない範囲で [REDACTED] の [REDACTED] が改変された。これらの遺伝子断片をそれぞれ重鎖定常領域発現プラスミド及び軽鎖定常領域発現プラスミドに挿入し、重鎖発現プラスミド及び軽鎖発現プラスミドが構築された。次いで両プラスミドを [REDACTED] により Sp2/0 細胞に導入し、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] を含む培地で選択されたクローニング株を組成が明らかな培地に馴化させ、開発用セルバンク(以下、「RCB」)が調製された。RCB からマスターセルバンク(以下、「MCB」)が調製され、MCB からワーキングセルバンク(以下、「WCB」)が調製された。RCB の調製前のクローニング株の選択までの過程ではウシ胎仔血清が用いられたが、RCB 調製以降のセルバンクの調製に生物由来原材料は用いられていない。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞(以下、「CAL」)について、表 1 に示す特性解析試験が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

表 1 セルバンク等における特性解析試験結果

試験項目	MCB		WCB		CAL	
	Lot: a*	Lot: b*	Lot: c*	Lot: d*	Lot: e*	
アイソザイム分析	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致
二重免疫拡散法	NT	ゴリムマブ [REDACTED] [REDACTED] 抗 体及び [REDACTED] [REDACTED] 抗体に反応 する	ゴリムマブ [REDACTED] [REDACTED] 抗 体及び [REDACTED] [REDACTED] 抗体に反応し、 [REDACTED] 抗体と反 応しない	NT	NT	NT
挿入 DNA の制限酵素切断パターン	重鎖及び軽鎖発現 プラスミドと一致	NT	MCB と一致	MCB と一致	MCB と一致	MCB と一致
遺伝子コピー数	重鎖 : [REDACTED] ~ [REDACTED] 軽鎖 : [REDACTED] ~ [REDACTED]	NT	重鎖 : [REDACTED] 軽鎖 : [REDACTED]	重鎖 : [REDACTED] 軽鎖 : [REDACTED]	重鎖 : [REDACTED] 軽鎖 : [REDACTED]	重鎖 : [REDACTED] 軽鎖 : [REDACTED]
mRNA の量 ¹⁾	[REDACTED]	NT	重鎖 : [REDACTED] % 軽鎖 : [REDACTED] %	重鎖 : [REDACTED] % 軽鎖 : [REDACTED] %	重鎖 : [REDACTED] % 軽鎖 : [REDACTED] %	重鎖 : [REDACTED] % 軽鎖 : [REDACTED] %
cDNA 塩基配列	理論配列と一致	NT	NT	MCB と一致	MCB と一致	MCB と一致

NT : 未実施。1) : MCB における [REDACTED] の [REDACTED] に対する [REDACTED]。

また、表 2 に示す純度試験が実施され、MCB、WCB 及び CAL には、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で

*:新薬承認情報公開時に置き換え

外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質が存在しないことが示された。

表2 セルバンク等における純度試験結果

試験項目	MCB		WCB		CAL	
	Lot: a*	Lot: b*	Lot: c*	Lot: d*	Lot: e*	
無菌試験	陰性		陰性	陰性	NT	NT
マイコプラズマ試験 (培養試験及び非培養試験)	陰性		陰性	陰性	陰性	陰性
レトロウ イルス及 び他の内 在性ウイ ルス試験	感染性 試験	ERV 試験 ¹⁾	陽性	陽性	陽性	陰性
		ERV 共培養試 験 ¹⁾	陽性	NT	陰性	陽性
		S'L' フォーカ ス試験 ²⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
		XC ブラーカー 試験 ³⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
		ミンク細胞フ オーカス試験 ⁴⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
	電子顕微鏡観察		A型及びC型 レトロウイ ルス様粒子 を認めた	A型及びC型 レトロウイ ルス様粒子 を認めた	A型及びC型 レトロウイ ルス様粒子 を認めた	A型及びC型 レトロウイ ルス様粒子 を認めた
	逆転写酵 素活性 ⁵⁾	³² P 放射性ヌク レオチド取り 込み法	陰性	陰性	NT	NT
		PCR 法	NT	NT	陽性	陽性
	<i>in vitro</i> 試験	外来性ウイ ルス試験 ⁶⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
		ウシウイルス 試験 ⁷⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
		ウシ血清以外 の成分に由来 するウシ外来 性ウイルス試 験 ⁸⁾	陰性	NT	NT	陰性
		不顯性ウイル ス試験 ⁹⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
非内在性 又は外來 性ウイル ス試験	<i>in vivo</i> 試験	マウス胸腺ウ イルス試験	陰性	陰性	陰性	陰性
		マウス抗体產生試験 ¹⁰⁾	陰性	陰性	陰性	陰性

NT : 未実施。ERV : 同種指向性組換えウイルス。1) : *Mus dunni* 細胞を使用。2) : MiCl₁ S'L' 細胞及びMv1Lu ミンク細胞を使用。3) : SC-1 細胞及び XC 細胞を使用。4) : SC-1 細胞及びMv1Lu ミンク細胞を使用。5) : 2つの WCB で試験結果が異なることについては [] の違いや [] の相違に起因すると考察されている。6) : MRC-5 細胞、HeLa 細胞、Vero 細胞、Sp2/0 細胞を使用。7) : ウシ鼻甲介細胞を使用し、ウシアデノウイルス 5 型、ウシパルボウイルス、ウシ下痢症ウイルス、ウシ伝染性鼻氣管炎ウイルス及びウシパライソルエンザウイルス 3 型の免疫染色を実施。8) : ウシ鼻甲介細胞及び Vero 細胞を使用。9) : 成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種。10) : ポリオーマウイルス、センダイウイルス、リンパ球性脈絡膜膜炎ウイルス、エクトロメリアウイルス、レオウイルス 3 型、K ウィルス、マウスマニニュートウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウスロタウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス、ハンタンウイルス、マウス胸腺ウイルス、マウスアデノウイルスを使用。WCB (Lot: c*) 及び CAL ではマウスパルボウイルスも使用。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保存される。MCB は複数の施設で保存される。

MCB の保存中の安定性については、新たな WCB を調製するための MCB の融解時に、細胞生存率を評価する。現時点で MCB の [] は予定されていない。

WCB の保存中の安定性については、原薬の製造時に細胞生存率を年 [] 回評価する。ただし、[] 年以上原薬が製造されなかったときは細胞生存率を [] 年ごとに評価する。WCB の更新時には、WCB (Lot: c*)) と同様の方法で新たなセルバンクを調製し、特性解析試験（二重免疫拡散法）及び純度試験（無菌試験、マイコプラズマ試験（培養試験及び非培養試験）、外来性ウイルス試験及

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

び不顕性ウイルス試験) により WCB としての適格性を確認する。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。なお、原薬の組成は、■と■である（組成は「(3) 1 製剤設計」の項参照）。

	製造工程	工程内管理
Stage 1	WCB の融解、前培養及び拡大培養 培地：■培地 装置：培養フラスコ、培養バッグ及びバイオリアクター	
Stage 2	■生産培養 培地：■培地及び■培地 装置：■L 又は ■L バイオリアクター 培養期間：最長 ■日	バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ ¹⁾ 及び外来性ウイルス ²⁾
Stage 3	■直接分離精製（以下、「■」） 担体：■クロマトグラフィー樹脂 ■の ■：■℃以下	■含量、バイオバーデン及びエンドトキシン
Stage 4	■■の融解及びプール	
Stage 5	溶媒／界面活性剤（以下、「S/D」）処理 処理濃度：約 ■% ■ (w/v)（以下、「■」） 及び約 ■% ■ (w/v) ■：■～■℃、■分以上	■■と ■■の ■ (v/v)
Stage 6	陽イオン交換クロマトグラフィー 担体：■陽イオン交換クロマトグラフィー樹脂	バイオバーデン
Stage 7	陰イオン交換クロマトグラフィー 担体：■陰イオン交換クロマトグラフィー樹脂	バイオバーデン
Stage 8	ウイルス除去ろ過 フィルター：■フィルター ■：%以下	バイオバーデン
Stage 9	濃縮、■及び薬液調整 膜の分画分子量：■kDa ■：■～■倍量 ■% ■の ■：■～■kg/L 原薬 保存温度：■℃以下	pH、■、■% ■の ■及びバイオバーデン

囲い文字：重要工程。1)：培養試験及び非培養試験。2)：MRC-5 細胞、HeLa 細胞、Vero 細胞及び Sp2/0 細胞を使用。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーション（表 3 に評価項目を示す）が実施され、各工程は恒常的に製造できるよう適切に管理されていることが示された。

表 3 プロセスバリデーションにおける各工程の評価項目

工程	評価項目
Stage 1	生細胞数、細胞生存率、■、バイオバーデン及び■
Stage 2	生細胞数、細胞生存率、■含量、■、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ（培養試験及び非培養試験）及び外来性ウイルス
Stage 3	■での■、バイオバーデン、エンドトキシン、■含量及び■
Stage 4	バイオバーデン
Stage 5	■と ■の ■ (v/v)、■及び■
Stage 6	バイオバーデン及び■
Stage 7	バイオバーデン及び■
Stage 8	■又は ■までの■、■、■での■、バイオバーデン及び■
Stage 9	■% ■、■及び■の■、■、■、pH、■、バイオバーデン及び■

実生産スケールで、異なる生産培養期間（最長 ■、■ 又は ■ 日間培養）によって製造された原薬の

品質特性が評価され、原薬の品質は生産培養期間の影響を受けないことが示された。

実生産スケールで精製工程の不純物除去能が検討され、宿主細胞由来不純物（宿主細胞由來たん白質（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、培養工程由来不純物（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED] 及び [REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）及び精製工程由来不純物（Protein A、[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）が、恒常的に十分除去されることが確認された。

[REDACTED]での評価結果を踏まえ、Stage [REDACTED]、Stage [REDACTED] 及び Stage [REDACTED] で用いるカラムの使用期限が設定された。

[REDACTED]で再加工のバリデーションが実施され、Stage [REDACTED]、Stage [REDACTED]、Stage [REDACTED] 及び Stage [REDACTED] について、それぞれ各 [REDACTED] 回の再加工が可能であることが確認された。

各製造工程の中間体の安定性評価が実施され、保存条件及び保存期間が定められた。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である Sp2/0 細胞以外に生物由来原材料は使用されていない。

実生産スケールで生産培養工程の培養液を用いたウイルス試験が実施され、内在性のレトロウイルスやレトロウイルス様粒子以外のウイルスは検出されなかった。また、工程内管理試験により、生産培養終了後の培養液がマイコプラズマ及び外来性ウイルスに汚染されていないことがロット毎に確認される。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 4 に示す関連ウイルス、特異的モデルウイルス及び非特異的モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのウイルスも精製工程で十分除去されることが示された。また、総ウイルスクリアランス指数からみて、内在性のレトロウイルスは精製工程で十分除去されると考察された。

表 4 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10}) (括弧内は片側 95% 信頼区間)				
	ERV	X-MuLV	ポリオ ウイルス I 型	レオ ウイルス III 型	仮性狂犬病 ウイルス
Stage 3 : [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED] ([REDACTED])	NT	[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED] ([REDACTED])
Stage 5 : S/D 処理	[REDACTED] ([REDACTED])	NT	NT	NT	[REDACTED] ([REDACTED])
Stage 7 : 陰イオン交換 クロマトグラフィー	[REDACTED] ([REDACTED])	NT	[REDACTED]	[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED] ([REDACTED])
Stage 8 : ウイルス除去ろ過	NT	[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED] ([REDACTED]) ²⁾	[REDACTED] ([REDACTED]) ²⁾
総ウイルスクリアランス指数	≥ 20.9 (1.0) ¹⁾		≥ 6.0 (0.5)	≥ 8.3 (0.6)	≥ 16.4 (0.8)

NT : 未実施。X-MuLV : 異種指向性マウス白血病ウイルス。1) : ERV と X-MuLV の試験成績を加算して算出された。2) : より小さいウイルスであるポリオウイルス I 型のウイルスクリアランス指数が推定値として用いられた。

5) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点を表 5 に示す。申請製剤の製造に用いる原薬は、申請製法 1（以下、「製法 C」）及び製造所追加に伴い追加された申請製法 2（以下、「製法 D」）で製造される。

表5 製造方法の主な変更点

製造方法	製法A	製法B	申請製法1(製法C)	申請製法2(製法D)
使用目的	非臨床試験 海外第I相臨床試験	非臨床試験 海外第II相臨床試験	海外第III相臨床試験 国内第I相臨床試験 国内第II/III相臨床試験	
細胞株 ¹⁾	A*	B*	同左	同左
■、■及び 生産培養で用いた培地	ウシ胎仔血清含有培 地	培地及び 培地	同左	同左
生産培養	L	L	L	L
クロマトグラ フィー樹脂			同左	同左
■イオン交換クロマト グラフィー樹脂			同左	同左
ウイルス除去膜	フィルター ²⁾	フィルター	同左	同左
■処理及び原薬の調 製に用いる■	動物由来	植物由来(初回製造 のみ動物由来)	植物由来	同左
剤形	凍結乾燥製剤	同左	液剤	同左

1) : A* 細胞株及び B* 細胞株は、同一のマウスマエローマ細胞に由来する。2) : 非臨床試験に使用したバッチは filter でろ過された。

製法Aと製法Bで製造された原薬及び製剤、製法Bと製法Cで製造された製剤(以下、「製法B製剤」、「製法C製剤」)、並びに製法Cと製法Dで製造された原薬の同等性／同質性評価(表6に試験項目を示す)が実施され、これら原薬及び製剤は同等／同質であることが示された。

表6 原薬製造工程の開発における同等性／同質性評価項目

製造方法の変更	評価項目	
製法Aから製法B	品質	一次構造(ペプチドマッピング及びN末端アミノ酸配列)、高次構造(遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル)、オリゴ糖マッピング、質量分析、純度試験(SDS-PAGE、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(以下、「SDS-PAGE」)、サイズ排除液体クロマトグラフィー(以下、「SE-HPLC」)及び製造工程由来不純物(HCP、宿主細胞由来DNA及び残留Protein A))、電荷不均一性(等電点電気泳動法(以下、「IEF」)及び■イオン交換液体クロマトグラフィー(以下、「■IE-HPLC」))、生物活性(培養細胞法)並びに保存時の分解物プロファイル及び分解速度
	非臨床	カニクイザルを用いた薬物動態試験(単回皮下投与)
製法Bから製法C	品質	一次構造(ペプチドマッピング及びN末端アミノ酸配列)、高次構造(遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル)、オリゴ糖マッピング、質量分析、純度試験(SDS-PAGE、SE-HPLC及び製造工程由来不純物(HCP、宿主細胞由来DNA及び残留Protein A))、電荷不均一性(IEF及び■IE-HPLC)、生物活性(培養細胞法)及び保存時の分解物プロファイル
	非臨床	カニクイザルを用いた薬物動態試験(単回皮下投与)
製法Cから製法D	品質	性状、pH、確認試験(二重免疫拡散法)、遊離スルフヒドリル基、遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル、超遠心沈降速度法、オリゴ糖マッピング、ペプチドマッピング、質量分析、純度試験(キャビラリーゲル電気泳動法(以下、「cSDS」)、■サイズ排除液体クロマトグラフィー(以下、「■-SE-HPLC」))、電荷不均一性(キャビラリーエ等電点電気泳動法(以下、「cIEF」))、バイオバーデン、エンドトキシン、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)、■及び■

(2) 原薬

1) 構造・組成

原薬の特性解析として、以下の試験が実施された。

① 一次構造

- ペプチドマッピング及びエドマン分解により、ゴリムマブのアミノ酸配列は、理論配列と一致することが確認された。
- 液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析により、重鎖C末端Lysの不均一性が認められたが、IgG1に通常認められる不均一性とされている。

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

② 高次構造

- ・ 非還元条件下でのペプチドマッピングにより、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 箇所、重鎖間及び重鎖-軽鎖間ジスルフィド結合が各 2 箇所存在することが確認された。また、エルマン法により、ほぼ全ての Cys 残基がジスルフィド結合を形成していることが確認された。
- ・ 遠紫外円偏光二色性スペクトルは █ nm に█の楕円率、█ nm に█の楕円率のバンドを示し、IgG に特徴的な █ の二次構造が認められた。
- ・ 近紫外円偏光二色性スペクトルは █ nm に█の楕円率、並びに █ nm、█ nm、█ nm 及び █ nm に█の楕円率のバンドを示した。
- ・ 超遠心沈降速度法により、ゴリムマブの沈降係数は IgG に特徴的な値であることが示された。
- ・ 超遠心沈降平衡法により、ゴリムマブは溶液中で単量体であることが示された。
- ・ 示差走査熱量測定により、ゴリムマブは熱に安定な折りたたみ構造を有することが示された。

③ 糖鎖構造

- ・ ペプチドマッピング及びピーク解析により、N 型糖鎖が重鎖 Asn306 に結合していることが確認された。
- ・ 単糖組成解析の結果、ガラクトサミンは検出されず、O 型糖鎖は存在しないことが示された。
- ・ オリゴ糖マッピング及びエキソグリコシダーゼ連続消化法により、フコシル化コア構造を有する二分岐性で、ガラクトース及びシアル酸含量が異なる █ 種類の糖鎖が確認された。また、全糖鎖構造における中性オリゴ糖及びシアル化オリゴ糖の割合は、それぞれ █ % 及び █ % であった。
- ・ シアル酸組成分析により、N-グリコリルノイタミン酸（以下、「NGNA」）が █ %、N-アセチルノイタミン酸が █ % であることが示された。

④ アイソフォーム

- ・ 質量分析により、N 型糖鎖構造及び重鎖 C 末端 Lys の有無が異なるアイソフォームが確認された。
- ・ 重鎖 C 末端 Lys の除去後に IEF 及び cIEF を行った結果、pI █ ~ █ の範囲にそれぞれ █ つ及び █ つのピークが認められた。cIEF で得られたピークは █ から █ つのシアル酸を有するアイソフォーム、並びに █ 鎌 Asn █ の脱アミド化状態や異性化状態が異なるアイソフォームであった。
- ・ A* 細胞株由来のゴリムマブを投与した患者の血液検体をマススペクトル解析したところ、█ つの主要なアイソフォームの血清からの消失プロファイルは同様であった。

⑤ その他の物理的化学的性質

- ・ 吸光係数は █ (mg/mL)⁻¹cm⁻¹ であった。

⑥ 生物学的性質

- ・ 表面プラズモン共鳴測定法により、可溶性ヒト TNF α の単量体及び 3 量体に結合し、平均 K_D 値は、それぞれ 77 pmol/L 及び 18 pmol/L であった。
- ・ [¹²⁵I]標識ゴリムマブの放射活性の測定により、p75 TNF 受容体（以下、「TNF-R」）に結合した可溶性

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

ヒト TNF α 及び TNF α 変換酵素(以下、「TACE」)耐性の膜結合型ヒト TNF α に結合し、平均 K_D 値は、それぞれ ■ nmol/L 及び ■ nmol/L であった。

- ・ ヒト TNF α の TNF-R 結合を阻害し、TNF 受容体に結合しているヒト TNF α の受容体解離を促進した(「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)。
- ・ マウス線維肉腫由来 C* 細胞を用いた *in vitro* 試験において、可溶性ヒト TNF α と結合することにより、TNF α の細胞傷害活性を阻害した。
- ・ ■ 結合試験における 50%効果濃度 (EC₅₀) は約 ■ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、■ 競合結合試験における 50%阻害濃度 (IC₅₀) は ■ ~ ■ $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。
- ・ 抗体依存性細胞傷害活性(以下、「ADCC」)及び補体依存性細胞傷害活性(以下、「CDC」)は、TACE 耐性の膜結合型ヒト TNF α 過剰発現細胞では認められたが、リポ多糖(以下、「LPS」)により TNF α 発現を誘導したヒト単球では認められなかった(「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)。

⑦ 目的物質関連物質

糖鎖構造の異なるアイソフォーム(以下、「糖鎖構造変異体」)、重鎖 C 末端 Lys の脱離体及び■鎖 Asn ■ 又は■鎖 Asn ■ の脱アミド体は、以下の理由により目的物質関連物質に位置づけられた。

- ・ 主に中性オリゴ糖を有する糖鎖構造変異体と主にシアル化オリゴ糖を有する糖鎖構造変異体の生物活性(培養細胞法)、TNF α 結合親和性及びヒト血清中の消失プロファイルに差はみられなかった。
- ・ IgG1 抗体の重鎖 C 末端 Lys は血液中の酵素によって速やかに除去され重鎖 C 末端 Lys 脱離体となることから、重鎖 C 末端 Lys の有無は有効性及び安全性に影響しないと考えられる。
- ・ 強制劣化による■鎖 Asn ■ 及び■鎖 Asn ■ の脱アミド化は、ゴリムマブの生物活性(培養細胞法)、解離定数及び消失速度に影響を及ぼさなかった。

2) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物 (HCP 及び宿主細胞由来 DNA)、培養工程由来不純物 (■、■、■、■、■ (■及び■)、■、■、■、■、■、■及び■) 及び精製工程由来不純物 (Protein A、■、■、■、■ 及び■) が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常に十分除去されることが確認されている(「(1) 3) 製造工程」の項参照)。

② 目的物質由来不純物

ヒンジ領域が切断された切断体及び主に二量体からなる凝集体が目的物質由来不純物とされた。切断体及び凝集体については、原薬及び製剤の規格及び試験方法 (■-SE-HPLC) により管理される。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験(二重免疫拡散法)、純度試験(cSDS 及び ■-SE-HPLC)、電荷不均一性(cIEF)、バイオバーデン、エンドトキシン、たん白質含量及び生物活性

(培養細胞法) が設定されている。

4) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された原薬をポリプロピレン製キャップ付きのポリカーボネート製容器で保存し、表 7 に示す安定性試験が実施された。

表 7 原薬の安定性試験の概略

製造方法	長期保存試験 ([] °C)	安定性試験 ([] °C)	安定性試験 ([] °C)	バッチ数	試験項目
製法 C	[] カ月	NT	[] カ月	5 バッチ	性状、pH、純度試験 (SDS-PAGE 及び SE-HPLC)、電荷不均一性 (IEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)
	[] カ月 ¹⁾	[] カ月	[] カ月	4 バッチ	性状、pH、純度試験 (SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び [] -SE-HPLC ³⁾)、電荷不均一性 (IEF 及び cIEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)
	[] カ月 ²⁾	NT	[] カ月 ²⁾	1 バッチ	性状、pH、純度試験 (cSDS 及び [] -SE-HPLC)、電荷不均一性 (cIEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)
製法 D	[] カ月 ²⁾	NT	[] カ月 ²⁾	3 バッチ	性状、pH、純度試験 (cSDS 及び [] -SE-HPLC)、電荷不均一性 (cIEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)

NT : 未実施。1) : 安定性試験継続中 ([] カ月まで)。2) : 安定性試験継続中 ([] °C : [] カ月まで、[] °C : [] カ月まで)。3) : [] °C では未実施。

[] °C 保存 (長期保存試験) では、[] カ月保存時の cSDS (還元条件) 及び [] カ月保存時の cSDS (非還元条件) において、それぞれ [] バッチで標準物質に認められない新たなピークが検出されたものの、その他の測定ポイントでは新たなピークは検出されなかった。また、その他の試験項目については実施期間を通じて全バッチで顕著な変化は認められず、安定であることが示された。

[] °C 保存では、[] カ月保存時の cSDS (還元条件及び非還元条件) においてそれぞれ [] バッチ、[] °C 保存では、[] カ月保存時の cSDS (還元条件) において [] バッチで標準物質に認められない新たなピークが検出されたものの、その他の測定ポイントでは新たなピークは検出されなかった。また、その他の試験項目については試験期間を通じて全バッチで顕著な変化は認められなかった。

上記の安定性試験成績に基づき、原薬を [] °C 以下で保存する時、有効期間は [] カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤 (シンボニー皮下注 50 mg シリンジ。以下、「本剤」) は、1 シリンジ (0.5 mL)あたり、ゴリムマブを 50 mg、[] として L-ヒスチジンを 0.44 mg、[] / [] として D-ソルビトールを 20.5 mg、[] としてポリソルベート 80 を 0.075 mg 含有する。本剤は、ステンレス製の針付きガラス製シリンジに充てんされた製剤である。また、シリンジには、投与後の針刺し事故を防止する装置 (UltraSafe Passive Delivery System) (以下、「安全装置」) が装着されている。当該安全装置は本邦既承認製剤である「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」でも使用されている。なお、二次包装は紙箱である。

2) 製剤化工程

本剤の製造方法は、以下のとおりである。

製造工程		工程内管理
第1工程	原薬の融解	
第2工程	搅拌	バイオバーデン及びエンドトキシン
第3工程	ろ過	バイオバーデン及びエンドトキシン
第4工程	ろ過滅菌 フィルター：孔径 [redacted] μm のフィルター	フィルターの完全性
第5工程	充てん	無菌性、[redacted] 及び [redacted] の [redacted]
第6工程	組立て	[redacted] の [redacted]
第7工程	二次包装	
第8工程	試験、保管	
製剤		

開い文字：重要工程

製剤化工程について、実生産スケールでプロセスバリデーション（表8に評価項目を示す）が実施され、各製造工程は、恒常に適切に管理されていることが示された。

表8 プロセスバリデーションにおける各工程の評価項目

工程	評価項目
第1工程	pH 及び [redacted]
第2工程	ペプチドマッピング、純度試験 (SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び [redacted]-SE-HPLC)、電荷不均一性 (IEF 及び cIEF)、バイオバーデン、エンドトキシン及びたん白質含量
第3工程	無菌性
第4工程	ペプチドマッピング、純度試験 (cSDS 及び [redacted]-SE-HPLC)、電荷不均一性 (cIEF)、無菌性、[redacted] 及び [redacted] の [redacted]

3) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

海外第I相臨床試験及び海外第II相臨床試験では、申請製剤と処方、剤形及び容器が異なるバイアル充てん凍結乾燥製剤が用いられた。また、海外第III相臨床試験及び国内第I相臨床試験では、申請製剤と処方及び剤形が同一であるものの、容器が異なるバイアル充てん液剤が用いられた。さらに、海外第III相臨床試験及び国内第II/III相臨床試験では、容器がシリンジに変更されたプレフィルドシリンジ製剤（以下、「PFS 製剤」）が用いられた。申請製剤は、PFS 製剤に安全装置が装着されたものである。

バイアル充てん凍結乾燥製剤（製法B 製剤）及びバイアル充てん液剤（製法C 製剤）を用いて、同等性／同質性評価（表6に試験項目を示す）が実施され、両製剤は同等／同質であることが示された（「(1) 5) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。また、バイアル充てん液剤（製法C 製剤）とPFS 製剤を用いて、同等性／同質性評価（表9に試験項目を示す）が実施され、PFS 製剤に残留する [redacted] [redacted] に起因すると考えられる不溶性微粒子の増加がみられたものの、その他の物理的化学的及び生物学的性質に差異はなく、両製剤は同等／同質であることが示された。

表9 製剤化工程の開発における同等性／同質性評価項目

製造方法の変更	試験項目
バイアル充てん液剤（製法C 製剤）から PFS 製剤	一次構造（ペプチドマッピング及びN末端アミノ酸配列）、高次構造（遠紫外/近紫外外偏光二色性スペクトル）、オリゴ糖マッピング、質量分析、純度（SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び [redacted]-SE-HPLC）、電荷不均一性（IEF 及び cIEF）、生物活性（培養細胞法）並びに保存時の分解物プロファイル、半透明物質及び不溶性微粒子

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、浸透圧、pH、確認試験（二重免疫拡散法）、純度試験（濁度、

cSDS（還元条件及び非還元条件）及び■-SE-HPLC)、電荷不均一性(cIEF)、エンドトキシン、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、採取容量、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)及びピストンの移動抵抗が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験、加速試験、苛酷試験、光安定性試験及びサイクル試験が実施された。保存条件及び試験項目を表10に示す。

表10 製剤の安定性試験項目

	原薬の 製造方法	保存条件	試験項目
長期保存試験	製法 C	2~8°C (30 カ月、5 パッチ) ¹⁾	性状、pH、純度試験(濁度、cSDS、SDS-PAGE ²⁾ 、SE-HPLC ²⁾ 及び■-SE-HPLC ³⁾)、電荷不均一性(IEF ²⁾ 及びcIEF)、エンドトキシン、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、採取容量、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)、ピストンの移動抵抗 ³⁾ 及び■(■への■及び■から■された■) ^{2), 3)}
	製法 D	2~8°C (■ カ月、1 パッチ) ¹⁾	性状、pH、純度試験(濁度、cSDS、SDS-PAGE ²⁾ 、SE-HPLC ²⁾ 及び■-SE-HPLC ³⁾)、電荷不均一性(IEF ²⁾ 及びcIEF)、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、採取容量 ⁴⁾ 、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)、ピストンの移動抵抗 ³⁾ 及び■(■への■及び■から■された■) ^{2), 3)}
加速試験	製法 C	25°C (■ カ月、5 パッチ)	性状、pH、純度試験(濁度、cSDS ⁵⁾ 、SDS-PAGE ⁶⁾ 、SE-HPLC 及び■-SE-HPLC ⁵⁾)、電荷不均一性(IEF 及びcIEF)、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、たん白質含量及び生物活性(培養細胞法)
	製法 D	25°C (■ カ月、1 パッチ) ¹⁾	性状、pH、純度試験(濁度、SDS-PAGE 及び SE-HPLC)、電荷不均一性(IEF)、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、採取容量、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)及びピストンの移動抵抗
苛酷試験	製法 C	■°C (■ カ月、5 パッチ)	性状、pH、純度試験(濁度、cSDS ⁵⁾ 、SDS-PAGE ⁶⁾ 、SE-HPLC 及び■-SE-HPLC ⁵⁾)、電荷不均一性(IEF 及びcIEF)、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、たん白質含量及び生物活性(培養細胞法)
光安定性試験 ⁷⁾		■°C、積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W·h/m ² 、1 パッチ	性状、pH、純度試験(濁度、SDS-PAGE 及び SE-HPLC)、電荷不均一性(IEF)、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、採取容量、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)及びピストンの移動抵抗
サイクル試験		■~■°C (■ カ月) → サイクル ⁸⁾ → ■~■°C (■ カ月)、1 パッチ ¹⁾	性状、pH、純度試験(濁度、SDS-PAGE 及び SE-HPLC)、電荷不均一性(IEF)、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、採取容量、たん白質含量、生物活性(培養細胞法)及びピストンの移動抵抗

1) : 安定性試験継続中(長期保存試験: ■ カ月まで、加速試験: ■ カ月まで)。2) : 製法 D では未実施。3) : 製法 C 1 パッチでは未実施。4) : 製法 C では未実施。5) : 苛酷試験 1 パッチでは未実施。6) : 光安定性試験では未実施。7) : ①一次包装のみ(ガラスシリンジに充てんされたもの)、②二次包装品(一次包装品を遮光したものの 2 種類)を試験に用いた。8) : ■°C で ■ 日以上保存 → ■°C で ■ 日保存 → ■°C で ■ 日以上保存 → ■°C で ■ 日以上保存のサイクルを ■ 回繰り返した後に ■°C で ■ 日保存する。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて顕著な変化は認められず、安定であることが示された。

加速試験では、純度及び生物活性の経時的な低下、電荷不均一性の経時的な変化、半透明物質、不溶性微粒子及びピストンの移動抵抗(初動抵抗及び摺動抵抗)の経時的な増加が認められ、苛酷試験でも同様の劣化傾向が認められた。

光安定性試験では、一次包装品(ガラスシリンジに充てんされたもの)では、性状の変化並びに純度及び生物活性の低下が認められたものの、二次包装品(一次包装品を遮光したもの)では、いずれの試験項目についても変化は認められなかった。

サイクル試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて顕著な変化は認められなかった。

上記の安定性試験成績に基づき、本剤を遮光下、2~8°Cで保存する時、有効期間は 24 カ月とされた。

(4) 標準物質

一次標準物質は、1 mL 中にたん白質 ■ mg を含むよう原薬を希釈して調製され、■ °C 以下で保存さ

れる。一次標準物質については■再評価（年 ■回）を行い、その結果、品質の変化が認められた場合は、常用標準物質の一部を分取し、これを一次標準物質として、次の一次標準物質又は常用標準物質を設定する。一次標準物質の規格及び試験方法として、原薬の規格及び試験方法に加え、超遠心分析、ペプチドマッピング、オリゴ糖マッピング及び分子量が設定されている。

常用標準物質は■と■の■を■して調製するが、調製方法、保存条件並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同一である。常用標準物質については、■再評価（年 ■回）を行い、品質が変化しないことを確認する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) ウイルス除去ろ過工程におけるウイルスクリアランス評価について

機構は、ERV の総ウイルスクリアランス指数の算出にあたり、ウイルス除去ろ過工程のみ ERV に代えて X-MuLV を用いてウイルスクリアランス試験を実施した理由を求めた。

申請者は、関連ウイルスである ERV がウイルス除去ろ過工程のろ液中で不安定であることから、ろ液中での安定性や ERV との類似性を踏まえ、特異的モデルウイルスとして X-MuLV を選択し、得られた試験成績を加算して ERV の総ウイルスクリアランス指数を算出したことを説明した。

機構は、異なるウイルスを用いた試験成績を加算し、製造工程全体のウイルスクリアランス能を評価することは、一般的に許容されないと考える。ただし、本薬の製造工程で使用されるウイルス除去膜の特性から、当該工程においては原理的にウイルス除去膜の平均孔径より十分に大きいウイルスはろ過されないこと、及びERV と X-MuLV のサイズをはじめとする特性が類似していることを踏まえると、今回、ERV に対する総ウイルスクリアランス能を評価するにあたり、当該工程に限り、やむを得ず X-MuLV の試験成績を用いたことは受け入れ可能である。

また、当該工程について、ポリオウイルス I 型を用いて実施された試験成績を、よりサイズの大きいレオウイルス III 型及び仮性狂犬病ウイルスの試験成績として外挿しているが、試験に汎用されているサイズの小さなウイルスを用いた適切な試験により得られた結果を、よりサイズの大きいウイルスに外挿することは経験的に許容可能と考える。

(2) 非ヒト型糖鎖の安全性について

機構は、ゴリムマブに非ヒト型シアル酸である NGNA（全糖鎖の ■%）及び非ヒト型糖鎖である αGal（全糖鎖の ■%）を含む糖鎖が結合されていることを踏まえ、非ヒト型糖鎖構造を高い割合で有する本剤を投与することにより、安全上の問題が生じないか説明を求めた。

申請者は、国内外の 2,000 名を超える患者での使用経験において、5%以上の注射部位反応等が認められたものの、いずれも軽度であり、かつアレルギーに関連する重篤な有害事象は認められなかったこと、また、本剤に対する抗体の発現率及び発現した場合の抗体価は低かったことから、ゴリムマブに結合した非ヒト型糖鎖構造が抗原性及び免疫原性を示す可能性、並びに本剤の投与によりヒトに安全上の問題

が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、回答を了承した。

(3) 原薬の規格及び試験方法について

機構は、原薬の規格及び試験方法に、電荷の変化を伴わない構造変化を検出でき、翻訳後修飾等による不均一性を含めた構造の恒常性を直接に確認するための試験を設定することを求めた。

申請者は、ゴリムマブの翻訳後修飾等による不均一性を含めた構造の恒常性を担保するため、原薬の規格及び試験方法に、ペプチドマップを設定すると回答した。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ヒト TNF α に対する結合能の解析、ヒト TNF α 活性の抑制機序、Fc受容体(FcR)への結合及びFcを介する作用、結合特異性、マウス多発性関節炎モデルに対する作用が検討された。副次的薬理試験として、ヒト正常組織に対する交差反応性が検討された。安全性薬理試験は実施されていないが、ICHガイドラインに準拠し、カニクイザルを用いた6ヵ月間反復皮下投与毒性試験並びに1ヵ月間及び6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の中で、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒト TNF α に対する結合能の解析 (4.2.1.1.1)

① 可溶性 TNF α に対する結合

単量体及び3量体の可溶性ヒト TNF α に対する本薬の結合親和性が表面プラズモン共鳴測定法を用いて検討された。本薬及びインフリキシマブの可溶性3量体 TNF α に対する結合の平均 K_D 値はそれぞれ 18 及び 44 pmol/L であり、単量体 TNF α に対する平均 K_D 値はそれぞれ 77 及び 499 pmol/L であった。

② 細胞膜上に存在する TNF α に対する結合

TNF α 変換酵素(TACE)による切断を受けずに膜結合型として細胞膜上に留まるΔ1-12欠失変異ヒト TNF α を発現するマウス骨髄腫細胞株(K2)を用いて、本薬の膜結合型 TNF α に対する結合活性が検討された。本薬及びインフリキシマブの膜結合型 TNF α に対する結合量は濃度に依存して増加し、高濃度では結合の飽和が認められた。本薬及びインフリキシマブの膜結合型 TNF α に対する平均 K_D 値は、それぞれ 1.62 及び 1.08 nmol/L であった。

また、p75 TNF受容体(TNF-R)を強制発現させたマウス骨髄腫細胞株を用いて、p75 TNF-Rに結合した可溶性ヒト TNF α に対する本薬の結合活性が検討された。本薬及びインフリキシマブは p75 TNF-R に結合した TNF α に対しても結合し、平均 K_D 値はそれぞれ 0.85 及び 0.92 nmol/L であった。

③ TNF α -抗体複合体の化学量論的解析

可溶性ヒト TNF α と本薬を1対10のモル比で混合し、形成した複合体をゲルろ過クロマトグラフィーによって分離し、その分子量を示差屈折率及び多角度光散乱検出器で測定することにより、複合体の化学量論比が検討された。1又は2分子の可溶性3量体TNF α と3分子の本薬が結合して形成される複合体に加え、さらに高分子量の複合体の形成も認められた。インフリキシマブでも同様の複合体の形成が認められた。

2) ヒト TNF α 活性の抑制機序 (4.2.1.1.2)

① TNF-Rに対するTNF α の結合阻害及びTNF-RからのTNF α の解離の促進

[¹²⁵I]標識ヒト TNF α ([¹²⁵I]-TNF α 、30 ng/mL)と本薬の混合液を、p55又はp75 TNF-RとIgG₁のFc領域を融合させたたん白をコートしたウェルに添加し、ウェルに結合した放射活性を測定することにより、TNF-RへのTNF α の結合に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬及びインフリキシマブは、p55及びp75 TNF-Rに対するヒト TNF α の結合を濃度依存的に阻害したが、陰性対照抗体は阻害しなかった。本薬及びインフリキシマブの50%阻害濃度 (IC₅₀)は、p55 TNF-Rに対してはそれぞれ67及び43 ng/mL、p75 TNF-Rに対してはそれぞれ110及び45 ng/mLであった。

また、上記の融合たん白をコートしたウェルにあらかじめ[¹²⁵I]-TNF α を結合させ、本薬(5 μg/mL)を添加してウェルに残存した放射活性を測定することにより、TNF-RからのTNF α の解離に対する本薬の促進作用が検討された。本薬存在下ではp55及びp75 TNF-RのいずれにおいてもTNF α の解離が経時に増大し、p55 TNF-Rからは1時間後には約40%、3時間後には約60%、23時間後には約75%のTNF α の解離が、また、p75 TNF-Rからは1時間後には約70%、3及び23時間後には約80%のTNF α の解離が認められた。インフリキシマブにおいても本薬と同程度の解離が認められた。一方、陰性対照抗体又は培養液単独では、23時間後に30~35%のTNF α の解離が認められたのみであった。

② ヒト TNF α による細胞傷害活性に対する抑制作用

可溶性ヒト TNF α (最終濃度0.1 ng/mL)、又はTACE耐性の膜結合型ヒト TNF α を発現するK2細胞と本薬の混合液を、ヒト横紋筋肉腫細胞株(KYM-1D4)に添加し、生細胞の割合を測定することにより、TNF α 誘発細胞傷害活性に対する本薬の作用が検討された。本薬及びインフリキシマブは、可溶性及び膜結合型 TNF α 誘発細胞傷害活性を濃度依存的に抑制したが、陰性対照抗体は抑制しなかった。本薬及びインフリキシマブのIC₅₀値は、可溶性 TNF α 誘発細胞傷害活性に対してはそれぞれ3.2及び16 ng/mL、膜結合型 TNF α 誘発細胞傷害活性に対してはそれぞれ0.16及び0.30 μg/mLであった。

③ ヒト TNF α による細胞接着分子の発現に対する作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて、ヒト TNF α (1 ng/mL)刺激により誘発される細胞接着分子(E-セレクチン)の発現に対する本薬の作用が検討された。ヒト TNF α 刺激により HUVEC はE-セレクチンを顕著に発現したが、本薬又はインフリキシマブの前処置により、E-セレクチンの発現量は濃度依存的に抑制された。本薬及びインフリキシマブのIC₅₀値はそれぞれ6.2及び17.6 ng/mLであった。また、TNF α 刺激4時間後に本薬(5 μg/mL)を添加した場合にも、本薬の非添加時と比べて明らかにE-セレクチンの発現が抑制された。TNF α 刺激後にも本薬により E-セレクチンの発現が抑制されたことについて、申請者は、本薬の添加により TNF-RからのTNF α の解離が促進されたことによるものと考察している。

る。

④ TNF α の生理活性に対する作用

ヒト TNF α (1 ng/mL) による HUVEC の細胞接着分子 (ICAM-1 及び VCAM-1) の発現並びに IL-6、IL-8 及び GM-CSF の産生、ヒト正常皮膚線維芽細胞の IL-6、GM-CSF 及び G-CSF の産生に対する本薬の作用が検討され、本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 10、6.1、3.0、1.2、1.1、1.0、0.5 及び 0.8 ng/mL であった。一方、インフリキシマブの IC₅₀ 値はそれぞれ 21、5.4、7.8、4.0、4.0、2.9、1.1 及び 2.1 ng/mL であった。

3) Fc 受容体 (FcR) への結合及び Fc を介する作用 (4.2.1.1.3)

ヒト新生児 Fc 受容体 (FcRn) は、IgG の胎児への移行や血中濃度の維持など、抗体の体内動態に影響を及ぼし、また、Fc γ R は免疫担当細胞の活性化及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) などのエフェクター機能に関与すると考えられていることから、FcRn 及び Fc γ R (Fc γ RI、Fc γ RIIa 及び Fc γ IIIa) への本薬の結合及び本薬の Fc を介する機能が検討された。

① ヒト新生児 Fc 受容体 (FcRn) への結合

pH の低いエンドソーム内でのモノクローナル抗体の FcRn に対する結合能が、血中濃度の維持に影響を与えることが示されているため (Lobo ED et al. *J Pharm Sci.* 93: 2645-2668, 2004)、低 pH 下における本薬の FcRn への結合が検討された。pH6.2 の緩衝液で調製した本薬又はインフリキシマブを、ビオチン¹標識ヒト IgG₁ モノクローナル抗体 (4 μ g/mL) 及び his6-tag²を付加した FcRn (8 μ g/mL) と混合し、ストレプトアビジンをコートしたドナービーズ及びニッケルイオンをコートしたアクセプタービーズを添加したところ、各ビーズが近接することにより発する化学発光は、本薬及びインフリキシマブの濃度に依存して阻害され、本薬及びインフリキシマブと FcRn との結合が認められた。

② Fc γ RI、Fc γ RIIa 及び Fc γ IIIa への結合

a) Fc γ RI に対する結合

Fc γ RI を発現しているヒト単芽球様細胞株 U937 を用いて、本薬の Fc γ RI への結合が検討された。本薬及びインフリキシマブは [¹²⁵I] 標識インフリキシマブ (0.2 μ g/mL) の Fc γ RI への結合を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.09 及び 0.21 μ g/mL であった。

b) Fc γ RIIa に対する結合

Fc γ RIIa を発現しているヒト慢性骨髓性白血病細胞株 K562 を用いて、本薬の Fc γ RIIa への結合が検討された。本薬又はインフリキシマブの TNF α との免疫複合体は [¹²⁵I] 標識されたマウス・ハムスターキメラ型抗マウス CD3 抗体 (2C11) 及びラット抗 2C11 (可変領域) 抗体の免疫複合体 (0.6 μ g/mL) の Fc γ RIIa への結合を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.3 及び 0.2 μ g/mL であった。また、免疫複合体を形成していない本薬及びインフリキシマブの Fc γ RIIa への結合は、いずれも 100 μ g/mL 以上でのみ認められた。

¹ ストレプトアビジンと結合する。

² ヒスチジンが 6 残基連なった構造を有し、ニッケルイオンと結合する。

c) Fc γ RIIIa に対する結合

ヒト末梢血単核球 (PBMC) より分離した、Fc γ RIIIa を発現している NK 細胞を用いて、本薬の Fc γ RIIIa への結合が検討された。本薬及びインフリキシマブは [125 I] 標識抗ヒト Fc γ RIIIa 抗体 (0.3 μ g/mL) の Fc γ RIIIa への結合を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 299 及び 19 μ g/mL であった。なお、脱グリコシル化した本薬の Fc γ RIIIa への結合は認められなかった。

申請者は、Fc γ R への親和性に本薬とインフリキシマブで差がみられたことについて、Fc 領域のシアル酸及びフコースの付加の程度が Fc γ R への結合能に影響することが知られており、本薬のシアル酸及びフコースの付加の程度がインフリキシマブよりも高いことによると考察している。

③ LPS で刺激したヒト単球に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) (4.2.1.1.3)

a) ADCC 活性

標的細胞及びエフェクター細胞 (ヒト末梢血単核球<PBMC>) を本薬とともに培養し、傷害された標的細胞の割合を指標として本薬の ADCC 活性が検討された。LPS 刺激したヒト単球を標的細胞とした検討においては、本薬及びインフリキシマブの ADCC 活性は認められなかった。一方、TACE 耐性の膜結合型ヒト TNF α を発現させた K2 細胞を標的細胞とした検討においては、本薬及びインフリキシマブとともに用量依存的な ADCC 活性が認められた。なお、脱グリコシル化インフリキシマブではわずかな ADCC 活性が認められたのみであった。

b) CDC 活性

LPS 刺激したヒト PBMC 又は TACE 耐性の膜結合型ヒト TNF α を発現する K2 細胞に、本薬及びヒト血清補体成分を添加し、死細胞を指標として本薬の CDC 活性が検討された。ヒト PBMC を用いた検討においては、死細胞は陰性対照抗体及び補体による処理の場合と変化がなく、本薬を介した CDC 活性は認められなかった。一方、膜結合型ヒト TNF α 発現 K2 細胞を用いた検討においては、本薬及び補体処理により、明らかな CDC 活性が認められた。

申請者は、本薬の ADCC 及び CDC 活性の誘導が試験系により異なった原因として、LPS 刺激したヒト PBMC においては、多量の可溶性 TNF α が培養上清に分泌されていたが、細胞膜上には膜結合型 TNF α がわずかに検出されるのみであったのに対し、TACE 耐性の膜結合型 TNF α を発現している K2 細胞では明らかな膜結合型 TNF α の発現が認められたことから、細胞膜上に存在する TNF α の密度の違いによるものと考察している。

4) 結合特異性 (4.2.1.1.4)

① TNF リガンドスーパーファミリーに対する結合及び中和活性

ヒト横紋肉腫細胞株 (KYM-1D4) を用いて、アクチノマイシン D (0.5 μ g/mL) 存在下で TNF リガンドスーパーファミリーであるリンホトキシン (LT) α により誘発される細胞傷害活性に対する本薬の作用が検討された。本薬及び陰性対照抗体は、1000 μ g/mL においても、LT α (25 ng/mL) の細胞傷害活性に影

響を与えたかった。一方、エタネルセプトは用量依存的に LT α の細胞傷害活性を抑制した。また、本薬は TNF リガンドスーパーファミリーである LT α 、LT α_1/β_2 、TNF receptor-associated apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 及び glucocorticoid-induced TNF receptor ligand (GITRL) に対して特異的な結合を示さなかった。

② 各動物種由来 TNF に対する中和活性

マウス線維肉腫細胞株（C*）に対する細胞傷害活性を指標として、各動物種の TNF に対する本薬の中和活性が検討された。本試験では各動物種のリンパ球画分中の付着性細胞を LPS で刺激して産生させた TNF が用いられ、アクチノマイシン D 存在下で C* に対して約 80% の細胞傷害を与える濃度に調製された。本薬はヒト及びチンパンジーの TNF に対し、ほぼ同程度の中和活性を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 3.94 及び 2.60 ng/mL であった。本薬はカニクイザル (IC₅₀ 値: 39.6 ng/mL)、ブタオザル (74.3 ng/mL)、ヒヒ (91.5 ng/mL)、アカゲザル (111 ng/mL) 及びイヌ (242 ng/mL) の TNF に対しても中和活性を示したが、その IC₅₀ 値はヒト TNF と比較して約 10~60 倍高かった。また、マウス及びラット TNF に対しては 1000 μg/mL においても中和活性を示さなかった。

③ カニクイザル遺伝子組換え TNF α に対する結合能及び中和活性

カニクイザルの遺伝子組換え TNF α の精製たん白を用いて、カニクイザル TNF α に対する本薬の結合能が表面プラズモン共鳴測定法により検討された。カニクイザル遺伝子組換え TNF α に対する本薬の結合の K_D 値（平均値±標準偏差）は 440±75 pmol/L であったのに対し、比較に用いたヒト TNF α に対する K_D 値（平均値±標準偏差）は 13±1 pmol/L であり、カニクイザル TNF α に対する結合親和性はヒト TNF α に対する親和性の約 1/34 であった。

また、前項と同様に C* に対する細胞傷害活性を指標として、カニクイザル TNF α に対する本薬の中和活性が検討された。カニクイザル TNF α (100 pg/mL) に対する本薬の中和活性 (EC₅₀ 値: 2.3 μg/mL) は、ヒト TNF α に対する中和活性 (0.032 μg/mL) の約 1/72 であった。固定濃度の本薬により中和可能なカニクイザル TNF α の濃度を検討した試験では、5 μg/mL の本薬によって 25 pg/mL のカニクイザル TNF α が完全に中和された。

④ マウス TNF α に対する抗マウス TNF α モノクローナル抗体 cV1q の結合能及び中和活性 (4.2.1.1.5)

マウスを用いた本薬の毒性試験において使用された抗マウス TNF α モノクローナル抗体である cV1q は、マウス遺伝子組換え TNF α に対し高い親和性で結合し (K_D 値: 118 pmol/L)、WEHI164 を用いた細胞傷害試験でマウス TNF α に対する中和活性を示した。cV1q は Δ1-12 欠失変異マウス膜結合型 TNF 発現マウスミエローマ細胞への結合能を有し、in vitro でこの細胞に対して CDC も誘導した。また、cV1q は WEHI164 に対する細胞傷害試験でマウス LT による細胞傷害活性を中和せず、マウス TNF α に対する特異性を示した。

5) マウス多発性関節炎モデルに対する作用 (4.2.1.1.6)

ヒト TNF α を恒常に発現し、ヒトの RA に類似した関節炎を発症する Tg197 トランスジェニックマウスを用いて、多発性関節炎に対する本薬の抑制作用が検討された。Tg197 マウス (各群雌 8 例、4 週齢) に本薬 1、3、10 又は 30 mg/kg を単回皮下投与し、投与日、投与後 1、2、3 週目及び 23 日目に関節炎の

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

症状をスコア化して評価したところ、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）投与群と比較して、いずれの本薬投与群でも関節炎スコアの増加抑制が認められた。投与後 2 及び 3 週目では抑制効果が減弱したが、30 mg/kg 投与群においては試験終了時の 23 日目においても PBS 投与群と比較して有意な抑制効果が認められた。また、投与後 23 日目に作成した後肢関節の病理組織標本の重症度順位による評価では、本薬の用量依存的な重症化の抑制傾向が認められ、30 mg/kg 投与群では PBS 投与群と比較して有意差が認められた。

（2）副次的薬理試験

1) ヒト正常組織に対する本薬の交差反応試験（4.2.1.2.1）

ヒト正常組織凍結標本³に対する本薬（1 及び 10 µg/mL）の交差反応性が免疫組織染色法により検討された。本薬は大部分の正常組織切片に対し特異的な染色を示さなかったが、10 µg/mL 群の 3 例中 2 例において皮膚上皮組織（皮膚付属器等）に軽微から中等度の、3 例中 1 例において乳頭上皮（乳腺のマルピギー層等）に軽微から軽度の染色がそれぞれ認められた。申請者は、これらの所見について、TNF α に対する抗体による免疫組織染色においてヒト皮膚上皮の基底層及び皮脂腺、エクリン腺等に TNF α の発現が認められたとの報告（Kolde G et al. *Arch Dermatol Res.* 284: 154-158, 1992、Kristensen M et al. *Clin Exp Immunol.* 94: 354-362, 1993）に一致する所見であると説明している。

＜審査の概略＞

機構は、以上の申請資料より、本薬の薬理作用は示されており、RA に対する本薬の効果は説明可能であると判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

カニクイザルを用いて本薬の皮下又は静脈内投与時の薬物動態が検討された。血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（ELISA 法）及び電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）（定量下限：0.05～0.0781 µg/mL <ELISA 法>、0.04 µg/mL <ECLIA 法>）、乳汁中本薬濃度は ECLIA 法（定量下限：0.05 µg/mL）により測定された。抗ゴリムマブ抗体の測定には ELISA 法が用いられた。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

（1）吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.2.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.5）

雄性カニクイザルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。同用量の本薬を単回皮下及び静脈内投与した試験の AUC ∞ の比較から、皮下投与時の本薬のバイオアベイラビリティは 63% と推定された。抗ゴリムマブ抗体は 10 mg/kg 単回皮下投与 21 日後に 3 例中 2 例で、投与 35 日後にすべてのサルで検出された。また 10 mg/kg 単回静脈内投与 28 日後に 3 例中 2 例で、投与 35 日後にすべてのサルで検出された。なお、1 及び 5 mg/kg 単回静脈内投与については、抗ゴリムマブ抗体の測定は行われていない。

³ 「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」（1997 米国 FDA/CBER）で推奨されている全組織を含む。

表 11 カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (day)	AUC _∞ (μg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	Vd _z (mL/kg)
10	s.c.	3	65.02 ± 11.62	1.67 ± 0.58	437.31 ± 109.35	23.77 ± 5.48*	45.04 ± 5.65*
1	i.v.	3	19.8 ± 1.90	-	70.0 ± 13.91	14.6 ± 2.73	73.6 ± 4.51
5	i.v.	3	110.3 ± 6.97	-	335.4 ± 63.86	15.3 ± 3.16	68.5 ± 10.93
10	i.v.	3	273.4 ± 78.4	-	691.9 ± 97.7	14.7 ± 2.18	61.1 ± 8.5

平均値 ± 標準偏差。C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、AUC_∞：血清中濃度曲線下面積、CL：全身クリアランス、Vd_z：最終相における分布容積。* : CL/F 及び Vd_z/F

2) 反復投与試験（4.2.3.2.1、4.2.3.2.3）

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 8 例）に本薬 25 及び 50 mg/kg を週 2 回、26 週間反復皮下投与したとき、初回投与 0 日から 3 日までの AUC_{3d} はそれぞれ 371.92±253.86 及び 563.32±419.39 μg·day/mL、最終投与 0 日から 3 日までの AUC_{178-181d} はそれぞれ 2621.60±449.98 及び 5657.46±2135.15 μg·day/mL であり、AUC から算出した累積率はそれぞれ 5.71±0.85 及び 8.90±6.89 であった。また、最終投与後の t_{1/2} はそれぞれ 16.31±6.88 及び 14.31±1.74 日であった。血清中本薬濃度のトラフ値より 25 及び 50 mg/kg 投与群ともに初回投与 140 日後（投与 41 回目）までに定常状態に達することが確認された。

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 8 例）に本薬 25 及び 50 mg/kg を週 1 回、25 週間反復静脈内投与したとき、初回投与後の AUC_{7d} はそれぞれ 1847.43±372.99 及び 4674.19±623.27 μg·day/mL、最終投与（投与 25 回目）後の AUC_{168-175d} はそれぞれ 5809.40±3385.15 及び 11634.83±2750.56 μg·day/mL であり、AUC から算出した累積率はそれぞれ 2.99±1.39 及び 2.48±0.50 であった。また、最終投与後の t_{1/2} はそれぞれ 11.16±9.35 及び 17.66±1.56 日であった。血清中本薬濃度のトラフ値より 25 及び 50 mg/kg 投与群ともに初回投与 112 日後（投与 16 回目）までに定常状態に達することが確認され、定常状態における CL_{ss} はそれぞれ 6.87±7.12 及び 4.55±1.21 mL/day/kg、Vd_{ss} はそれぞれ 51.44±28.52 及び 68.49±22.29 mL/kg であった。

抗ゴリムマブ抗体は 25 mg/kg 投与群でのみ反復皮下投与 80 日後に 16 例中 1 例で、反復静脈内投与 84 日後に 16 例中 1 例で検出され、当該サルの血清中本薬濃度は速やかに消失した。

3) 同等性/同質性評価試験（4.2.2.2～3）

開発過程において本薬は 2 種類の異なる産生細胞株（A* 及び B*）及び製剤（液剤及び凍結乾燥製剤）が使用されたため、本薬の薬物動態プロファイルにおける産生細胞株及び剤形間差の有無を検討する目的でサルを用いた単回皮下投与試験が実施された。

雄性カニクイザル（各群 10 例）に A* 由来及び B* 由來の本薬（凍結乾燥製剤）をそれぞれ 10 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、両投与群の C_{max} はそれぞれ 54.26±16.13 及び 55.63±17.58 μg/mL、0 日から 10 日までの AUC_{10d} はそれぞれ 438.84±139.47 及び 403.29±117.98 μg·day/mL であり、いずれも同程度であった。

雄性カニクイザル（各群 15 例）に B* 細胞株由來の凍結乾燥製剤及び液剤をそれぞれ 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、両投与群の C_{max} はそれぞれ 22.98±8.95 及び 22.71±5.88 μg/mL、0 日から 10 日までの AUC_{10d} はそれぞれ 162.43±52.20 及び 154.45±37.37 μg·day/mL であり、いずれも同程度であった。

（2）分布

本薬はヒト型 IgG₁ 抗体であり、一般に生体高分子医薬品の細胞内への取り込みは大きくなく、本薬の

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

分布容積、標的たん白質、ヒト正常組織への交差反応性等からも組織移行性は低いと考えられるとの理由から、本薬の分布試験は実施されなかった。なお、非標識体を用いた胎児移行を検討する試験が実施された。

1) 胎児移行（4.2.3.5.2.1）

妊娠カニクイザル（各群4例⁴⁾）に本薬25及び50mg/kgを、妊娠20～51日に週2回反復皮下投与したところ、妊娠100～103日目における血清中本薬濃度の胎児/母動物比はそれぞれ0.38±0.13及び1.32±1.53であった。

抗ゴリムマブ抗体は、妊娠100日に25mg/kg投与群の母動物12例中1例のみで検出された。

（3）代謝及び排泄

本薬はヒト型IgG₁抗体であるため、ヒトでは内因性IgG抗体と同様の経路によりリソーム内で小ペプチド及びアミノ酸に加水分解され、排泄又は生体内で再利用されると考えられるとの理由から、本薬の代謝及び排泄経路に関する検討は実施されなかった。なお、本薬の乳汁移行を検討する試験が実施された。

1) 乳汁移行（4.2.3.5.3.1）

妊娠～授乳期のカニクイザルに本薬25及び50mg/kg（それぞれ10及び8例）を、妊娠50日から出産後33日まで週2回反復皮下投与したところ、乳汁中本薬濃度は授乳14日目（投与後2日目）においてそれぞれ0.75±0.20及び3.65±1.95μg/mL、授乳28日目（投与後2日目）においてそれぞれ0.79±0.19及び3.62±2.09μg/mLであった。

＜審査の概略＞

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。本薬の安全性薬理及び免疫毒性は毒性試験に組み込んで評価されている。なお、毒性試験で用いた動物では、いずれの試験においても投与期間中の本薬曝露量は維持されていたことが確認されている。また、本薬の類似抗体である抗マウスTNFαモノクローナル抗体(cV1q)を用いて、マウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.2.1～3）

単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた6ヵ月間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.1）並びに1ヵ月間及び6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.2及び4.2.3.2.3）の初回投与後の観察期間

⁴⁾ 母動物は25及び50mg/kg群にそれぞれ12及び14例組み込まれ、その半数で血清中本薬濃度の胎児/母動物比が算出される予定であったが、流産等により実際に胎児/母動物比が算出できたのはそれぞれ4例であった。

(皮下投与試験では 3 日間、静脈内投与試験では 1 週間) の結果に基づいて単回投与時の毒性評価が行われた。50 mg/kg まで死亡は認められず、急性の毒性兆候は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、カニクイザルにおける 6 カ月間皮下投与毒性試験並びに 1 カ月間及び 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験が実施された。6 カ月間静脈内投与毒性試験において、休薬期間終了後に低用量群の 1 例で真菌感染による播種性ヒストプラズマ症が認められ、本薬投与による免疫抑制に起因する可能性は完全には否定できないと考えられている。また、6 カ月間皮下投与毒性試験において、本薬投与群で投与部位の皮下に軽微から中等度の慢性炎症が認められたが、用量依存性は認められず、対照群でも少数例認められしたことから、毒性学的意義は少ないと判断されている。カニクイザルにおける 6 カ月間皮下投与毒性試験の無毒性量 (50 mg/kg) における定常状態の曝露量⁵ (トラフ値) は、日本人健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験 (C0524T23 試験) において、臨床最大用量 100 mg を単回皮下投与したヒトでの曝露量 (C_{max}) と比較して、約 303 倍とされている⁶。

1) カニクイザルにおける 6 カ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、週 2 回、13 及び 26 週間皮下投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析 (CD3+、CD4+、CD8+、CD14+、CD16+、CD20+、CD44+ 及び CD45RA+ 細胞)、T 細胞依存性抗体産生試験 (スカシ貝ヘモシアニン (KLH) をプロイント不完全アジュバントとともに 2 回筋肉内投与し、抗 KLH 抗体を測定) 及びリンパ組織の免疫組織化学的検査 (CD3+ 及び CD20+ 細胞) が実施され、また安全性薬理の評価も実施された。25 mg/kg 以上の投与群で投与部位の軽度な浮腫及び病理組織学的検査で軽微から中等度の慢性炎症 (リンパ形質細胞性血管周囲炎) が認められたが、用量依存性が認められなかつたこと、対照群でも少数例で同様の軽微な所見が認められていること及び休薬による回復傾向が認められていることなどから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。その他に、本薬投与に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかつた。免疫学的検査では、25 mg/kg 投与群の雌で試験 86 日に CD3+ 細胞数、CD4+ 細胞数、CD8+ 細胞数、CD44+ 細胞数及び CD45RA+ 細胞数の増加、50 mg/kg 投与群の雄で試験 2 日に総リンパ球数、CD3+ 細胞数及び CD8+ 細胞数の増加、また試験 2 及び 86 日に CD20+ 細胞数の増加が認められた。25 mg/kg 投与群の雌の変化については、雌 1/8 例を除き、対照群又は同群雌の投与前値の範囲内であり、投与期間中に一定の増加傾向は認められなかつたことなどから、また 50 mg/kg 投与群の雄の変化については CD3+ 細胞数及び CD8+ 細胞数の個体値はいずれもほぼ対照群又は同群雄の投与前値の範囲内であること、投与期間中に全例が一貫した変化を示さなかつたことなどから、それぞれ本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。T 細胞依存性抗体産生試験及び免疫組織化学的検査では、本薬投与に関連した変化は認められなかつた。以上の結果より、本試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系 (血圧、心拍数及び心電図)、中枢神経系 (一般状態観察及び直腸温) 及び呼吸器系 (呼吸数) への影響は、血圧を除いて認められなかつたと判断されている。また、血圧については、25 mg/kg 投与群の雄で投与 5 週目に血圧低下が認められたが、投与 13 及び 26 週では認められていないことなど

⁵ カニクイザルにおける 6 カ月間皮下投与試験 (週 2 回投与) における試験 141~182 日の定常状態での血中濃度の平均値。

⁶ 日本人 RA 患者に申請用法・用量で本薬を反復投与した際の AUC は算出されていない。

から、本薬投与に関する変化ではないと判断されている。

2) カニクイザルにおける 1 カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.2)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、10 及び 50 mg/kg が、週 1 回、4 週間静脈内投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析 (CD2+、CD4+、CD8+及び CD20+細胞)、T 細胞依存性抗体産生試験 (KLH をプロイント不完全アジュバントとともに 2 回筋肉内投与し、抗 KLH 抗体を測定)、*ex vivo* サイトカイン産生試験 (KLH 投与後の末梢血单核球を *ex vivo* で再度 KLH により刺激し、IL-4、IL-6 及び IFN- γ を測定) 及びリンパ組織の免疫組織化学的検査 (CD3+及び CD20+細胞) が実施され、また安全性薬理の評価も実施された。10 mg/kg 以上の投与群の雄において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められたが、個体値が背景データの範囲内であったこと、最高値は 10 mg/kg 投与群の個体であり投与量又は曝露量との相関性が認められなかったこと、サルにおける 6 カ月間反復皮下投与試験及び 6 カ月間反復静脈内投与試験 (本項 (2) の 1) 及び 3) 参照) では肝酵素の異常は認められていないことなどから、本薬投与に関する変化ではないと判断されている。その他の評価項目について、免疫毒性の評価も含めて、本薬投与に関する変化は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系 (血圧、心拍数及び心電図)、中枢神経系 (一般状態観察及び直腸温) 及び呼吸器系 (呼吸数) への影響は、心電図を除いて認められなかったと判断されている。心電図については、10 mg/kg 投与群の雄のみで 2 週目及び 5 週目に心電図の QRS 間隔の延長が認められ、10 mg/kg 以上の投与群の雌で 2 週目に心拍数の低下に伴う心電図 RR 間隔の延長、50 mg/kg 投与群の雌で 2 週目に QTc 間隔の延長が認められたが、9 週目にはいずれの投与群においても心電図の異常は認められなかった。これらの心電図の所見については、QRS 間隔の延長については用量相関性が認められていないこと、いずれの変化についても各個体の測定値は、各群の投与前又は対照群の値の範囲内にあること、サルにおける 6 カ月間反復皮下投与試験及び 6 カ月間反復静脈内投与試験 (本項 (2) の 1) 及び 3) 参照) では認められていないことなどから、本薬投与との関連はないと判断されている。

3) カニクイザルにおける 6 カ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.3)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、週 1 回、13 及び 25 週間静脈内投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析 (CD3+、CD4+、CD8+、CD14+、CD16+、CD20+、CD44+及び CD45RA+細胞)、T 細胞依存性抗体産生試験 (KLH を単回筋肉内投与し、抗 KLH 抗体を測定)、及びリンパ組織の免疫組織化学的検査 (CD3+及び CD20+細胞) が実施され、また安全性薬理の評価も実施された。末梢血リンパ球サブセット解析では、総リンパ球数、CD3+、CD4+、CD8+、CD20+ 及び CD45RA+細胞の増加が雌よりも雄で顕著に、また用量依存的に試験 2 日以降から認められたが、いずれも投与前値に対して 3 倍以下で、個体内変動の範囲内と考えられる程度の増加であること、投与期間中に減少する個体も認められ、全例で一貫して増加しなかったこと、病理組織学的に関連した所見が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。T 細胞依存性抗体産生試験では、25 mg/kg 以上の投与群で、用量依存的に抗 KLH 抗体陽性例数の減少が認められたが、抗体産生例の抗体価が対照群と同程度であったこと、本試験とは異なり KLH 抗原をアジュバントとともに 2 回投与した 6 カ月反復皮下投与毒性試験及び 1 カ月反復静脈内投与毒性試験 (本項 (2) 1) 及び 2) 項参

照) では、抗 KLH 抗体産生の低下は認められていないこと、本試験では KLH 抗原を単回投与したことから、抗体産生誘導が十分ではなかったと考えられ、対照群においても 2/16 例で抗 KLH 抗体 (IgG 抗体) 産生が認められなかつことなどから、本薬投与との関連を完全に否定することはできないものの、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。休薬期間終了後に屠殺した 25 mg/kg 投与群の雄 1 例に真菌感染に伴う播種性ヒストプラズマ症が認められ、病理組織学的には肉芽腫性肝炎、組織球性回腸炎、肺胞出血及び糸球体症が認められ、肝臓、回腸及び肺に *Histoplasma capsulatum* 感染が確認された。当該症例では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、グロブリン及び K の増加、アルブミン及び A/G 比の減少などの血液生化学的検査値異常並びに脾腫などの所見も認められ、また剖検日の好中球数が投与前値に比べて減少した。末梢血リンパ球サブセット解析では、単球数及び NK 細胞数が投与前値に対して減少したが、リンパ球数には変化が認められず、また T 細胞依存性抗体産生試験では抗 KLH 抗体産生への影響は認められなかつた。当該症例では、試験期間中に多形核白血球及び T 細胞数 (CD4+及び CD8+) に変化が認められず、感染の増悪を示唆する一般状態の悪化、体重及び摂餌量の減少、及び発熱等の症状も認められず、さらに 50 mg/kg 投与群及び 6 カ月間反復皮下投与試験 (本項 (2) の 1) 参照) では感染症が認められていないことなどから、本薬投与との関連性は完全に否定できないものの、その可能性は低いと判断されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系 (血圧、心拍数及び心電図)、中枢神経系 (一般状態観察及び直腸温) 及び呼吸器系 (呼吸数) への影響は、血圧を除いて認められなかつたと判断されている。血圧については 25 mg/kg 投与群の雄で 13 週に対照群と比べて平均血圧の低下が認められたが、投与前値とほぼ同じ値であること、25 週では認められていないこと、50 mg/kg 投与群の雄では 13 週で対照群と比べて高値となる傾向が認められることなどから、本薬投与に関連しない偶発的な変化と判断されている。また、25 mg/kg 以上の投与群の雌で 25 週に対照群と比べて収縮期血圧の低下が認められたが、投与前値とほぼ同じ値であること、25 週と本薬の血中濃度がほぼ同等であった 13 週では血圧低下は認められていないことなどから、本薬投与に関連しない偶発的な変化と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念が低いと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬はがん原性試験に汎用されるマウス及びラットの TNF に対して中和活性が認められないこと、並びに本薬の類似抗体である抗マウス TNF α モノクローナル抗体 (cV1q) はマウスの TNF α に対して中和活性を示すものの、cV1q を用いたがん原性試験から得られる情報には限界があると考えられることから、本薬及び類似抗体を用いたがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の皮下投与による試験として、カニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験及びカニクイザルにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、補足的な試験

として、類似抗体である cV1q を用いたマウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。なお、カニクイザルを用いた受胎能試験は実施が困難であると考えられたため、実施されていない。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されず、分娩、胚・胎児発生及び出生児の発達への影響も示されなかった。なお、カニクイザルにおいて胎盤通過性（4.2.3.5.2.1）及び乳汁移行性（4.2.3.5.3.1）が示されている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」(2) 及び (3) 参照）。

1) カニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、妊娠 20 日から 51 日まで、週 2 回皮下投与された。免疫学的検査として、母動物及び胎児の臍帯血を用いた血液学的検査（白血球分画）及び末梢血リンパ球サブセット解析並びに胎児のリンパ組織の免疫組織化学的検査も実施された。対照群で流産 1/12 例、50 mg/kg 投与群で流産 4/14 例が認められたが、50 mg/kg 投与群で認められた流産については、母動物の妊娠 19~20 日における血清中のサル総毛性ゴナドトロピン (mCG) 濃度が低値 (0.03~0.07 ng/mL) であり、妊娠 100 日まで妊娠が継続したサルの mCG 濃度の背景データの値 (3.22~334.83 ng/mL) 及び mCG 濃度が 1 ng/mL 以上の場合に妊娠と判断するという報告 (Tarantal AF et al. *Early Pregnancy*. 3: 281-290, 1997) を踏まえると、いずれも本薬の投与開始前の妊娠 19~20 日には流産していたと考えられており、本薬投与に関連したものではないと判断されている。なお、本試験では各群 12 例の割付終了後の妊娠 25 日の検査で 50 mg/kg 投与群に流産が認められたことから 50 mg/kg 投与群に 2 例が追加された。また、母動物では 25 mg/kg 投与群の血液学的検査で白血球数及び白血球分画百分率の変化（白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の増加及び単球比の減少）が認められたが、いずれも 50 mg/kg 投与群では認められていないこと、投与前からいずれの検査値についても高い値で推移した 1 例を除いて、いずれも投与前値又は対照群の範囲内であることなどから本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。末梢血リンパ球サブセット解析では、母動物の 25 mg/kg 投与群において、各リンパ球数 (CD3+、CD4+、CD20+ 及び CD45+ 細胞) の増加が認められたが、投与前値の範囲内で推移し、一定の増加傾向は認められなかつたこと、50 mg/kg 投与群では認められなかつたことなどから本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。胎児では、免疫学的検査も含めて、本薬投与に関連した変化は認められなかつた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児に対して 50 mg/kg と判断されている。

2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① カニクイザルにおける試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、妊娠 50 日から分娩後 33 日まで、週 2 回、皮下投与された。出生児については、免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析、KLH に対する抗体産生、破傷風トキソイド (TTX) に対する抗体産生及び遲延型過敏反応並びにリンパ組織の免疫組織化学的検査が実施された。母動物では、妊娠後期の胎児死亡（流産又は死産）が、50 mg/kg 投与群で 3/12 例（いずれも死産）認められたが、対照群で 3/12 例（流産 1 例及び死産 2 例）と発生頻度が同じであること及び試験実施施設の背景データ (21.3%) と同程度であることなどから、本薬投与に関連するものではないと判断されている。なお、死産児の剖検では異常は認められていない。F₁ 出生児については、25 mg/kg 投与群で生後 1 日に、50 mg/kg 投与群で生後 11 日に、それぞれ死亡が 1 例認められた。25 mg/kg 投与群の新生児の死亡例については、妊娠 140 日の出産であることから、サルで自然発生

が認められる早産の影響によるものであると考えられている。なお、早産については、試験実施施設における早産（妊娠 139～149 日）の発生頻度は 8/158 例（5.1%）であること、50 mg/kg 投与群では早産は認められていないことなどから、本薬投与による影響とは判断されていない。また、50 mg/kg 投与群の新生児の死亡例については、新生児にい瘍が認められ、また母動物に両側性の乳腺炎が認められたことから、餓死したものと考えられている。乳腺炎については、ヒト正常組織に対する本薬の交差反応試験（(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 参照）で 1/3 例の乳頭上皮（乳腺のマルピギー層など）に軽微から軽度な染色が認められたものの、50 mg/kg 投与群の乳汁中の本薬濃度は血中濃度の 0.002 倍とごく微量であること、反復投与毒性試験（本項（2）1、2）及び 3 参照）では投与部位を除く皮膚表面に炎症性変化は認められなかつたこと、細菌感染を疑わせる所見（乳頭部の外傷及び腋窩リンパ節腫脹など）が認められず、分娩後短期間で乳腺炎が認められていることを踏まえると、乳汁排泄の不良による非細菌性炎症のうつ滯性乳腺炎（新外科学大系、第 18 卷<乳房の外科> 東京：株式会社中山書店；1988 年 11 月 p.193-196）と考えられることなどから、本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。また、当該症例では小さな胸腺も認められたが、背景データの範囲内の所見であることから、本薬投与に関連しない変化であると判断されている。F₁ 出生児では 25 mg/kg 投与群において、血液生化学的検査で総コレステロール及び BUN の増加が認められ、50 mg/kg 投与群において、血液学的検査で好中球比の増加及びリンパ球比の減少が認められた。血液生化学的検査の変化については、いずれも背景データの範囲内の変化であること、50 mg/kg 投与群では認められていないことなどから、また血液学的検査の変化については、いずれも細胞数（絶対値）には変化が認められなかつたこと及び背景データの範囲内の変化であったことなどから、それぞれ本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。F₁ 出生児の病理組織学的検査では、生後 180 日で対照群を含む 25 mg/kg 以上の投与群で軽微又は軽度の肝臓の髄外造血が認められ、用量依存的に程度がわずかに増強したが、生後 209～235 日では 25 mg/kg 投与群のみで認められ 50 mg/kg 投与群では認められなかつたこと、血液学的検査で貧血を示唆する所見が認められなかつたことなどから、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。また、25 mg/kg 以上の投与群で肝臓における軽微又は軽度の小肉芽腫が認められたが、対照群でも同様の所見が軽微に認められたことなどから毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。さらに、生後 209～235 日に 25 mg/kg の 1/5 例で軽微な脾臓の白脾髄のリンパ球減少が認められたが、脾臓の免疫組織化学的検査（CD3+ 及び CD20+ 細胞）及び第三者の病理組織専門家による評価の結果も踏まえた上で、本所見は偶発的なもので本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。その他、出生児に関しては免疫学的検査も含めて、本薬投与に関連した影響は認められなかつた。以上の結果より、本試験の無毒性量は、母動物及び出生児に対して 50 mg/kg と判断されている。

② 抗マウス TNF α モノクローナル抗体 cV1q を用いたマウスにおける試験（参考資料 4.2.3.5.3.2）

妊娠マウスに cV1q、0（溶媒：DPBS⁷ 及び 0.01% ポリソルベート 80）、10 及び 40 mg/kg が、妊娠 6、12 及び 18 日並びに分娩後 3、9 及び 15 日に静脈内投与された。出生児については、免疫学的検査として、ヒツジ赤血球（SRBC）に対する IgM 抗体産生（脾臓の抗体産生細胞数で評価）、抗 CD3 抗原刺激に対する脾臓細胞の増殖反応、フローサイトメトリー法による脾臓細胞のイムノフェノタイピング、NK 細胞活

⁷ Dulbecco リン酸緩衝生理食塩水 1×（Ca 及び Mg 不含）

性の測定なども実施された。母動物では分娩後に対照群で 1/23 例、10 mg/kg 投与群で 4/23 例及び 40 mg/kg 投与群で 3/23 例の死亡又は切迫屠殺が認められたが、剖検では cV1q 投与に関連すると考えられる変化は認められず、死因は特定されていない。これらの死亡又は切迫屠殺については、用量依存性が認められず、追加試験（本項（5）2）③参照）では再現性が認められなかつたこと、cV1q はキメラ型抗体であり、マウスに対して免疫原性を有することから免疫応答を介して死亡した可能性も考えられたことなどから、cV1q の薬理作用に関連したものではないと判断されている。また、10 mg/kg 以上の投与群で分娩後に軟便又は液状便が認められたが、一過性で用量依存的な変化ではないことなどから、cV1q 投与に関連した変化ではないと判断されている。F₁出生児では、離乳後に 10 mg/kg 投与群で 3/50 例及び 40 mg/kg 投与群で 1/50 例の死亡が認められたが、対照群においても 1/49 例死亡が認められていること、用量依存性が認められないこと及び追加試験（本項（5）2）③参照）では cV1q 投与群の F₁出生児の離乳後死亡数は対照群よりも少なかつたことなどから、cV1q 投与との関連はないと判断されている。40 mg/kg 投与群の雌で脾臓総細胞あたりの SRBC に対する IgM 抗体産生細胞数の軽度な低下が認められたが、比活性（脾臓細胞 10⁶ 個当たりの IgM 抗体産生細胞数）には対照群との差が認められなかつたこと、雄では変化が認められていないこと、追加試験（本項（5）2）③参照）では変化が認められなかつたことなどから、cV1q 投与に関連した変化ではないと判断されている。その他、F₁出生児に関しては免疫学的検査も含めて、cV1q 投与に関連した影響は認められなかつた。F₂胎児に関しても cV1q 投与に関連した影響は認められなかつた。以上の結果より、本試験の無毒性量は母動物、F₁出生児及び F₂胎児に対して、いずれも 40 mg/kg と判断されている。

③ 抗マウス TNF α モノクローナル抗体 cV1q を用いたマウスにおける追加試験（参考資料 4.2.3.5.3.3）

cV1q を用いたマウスにおける試験（本項（5）2）②参照）で F₁出生児の T 細胞依存性抗原 SRBC に対する IgM 抗体産生への影響が示唆されたため、追加試験により、その再現性が確認された。妊娠マウスに cV1q、0（溶媒:DPBS 及び 0.01% ポリソルベート 80）、40 mg/kg 又は陰性対照抗体（cVamIgG2a）40 mg/kg が、サブセット 1 には妊娠期間（妊娠 6、12 及び 18 日）、サブセット 2 には妊娠期間及び分娩後（妊娠 6、12 及び 18 日並びに分娩後 3、9 及び 15 日）に、それぞれ静脈内投与された。出生児については、免疫学的検査として、SRBC に対する IgM 抗体産生（脾臓の抗体産生細胞数で評価）も実施された。母動物ではサブセット 1 の cV1q 投与群で分娩後に 1/10 例の死亡が認められたが、サブセット 2 では cV1q 投与群で死亡例は認められなかつたことから、cV1q 投与に関連したものではないと判断されている。F₁出生児では cV1q 投与群において、サブセット 1 で 4 日生存率の減少、サブセット 2 で 4 日生存率及び離乳率の減少が認められたが、サブセット 1 の変化については、一腹平均出生児数が対照群に比べて多く、多産による影響が考えられたこと、サブセット 2 の変化については、cV1q を同じ期間投与した先行試験（本項（5）2）②参照）では増加傾向が認められることなどから、いずれも cV1q 投与に関連した変化ではないと判断されている。F₁出生児の SRBC に対する IgM 抗体産生への影響は認められなかつたことから、母動物への cV1q 投与は出生児の免疫機能の発達には影響しないと判断されている。

（6）局所刺激性試験

1) カニクイザルにおける単回皮下及び静脈内投与による局所刺激性試験（4.2.3.6.1）

カニクイザルに、本薬 10 mg/kg（100 mg/mL）、又は陽性対照として静注用免疫グロブリン（IGIV）3 mg/kg

が、単回、皮下又は静脈内投与された。本薬皮下投与群において、投与部位の経時的観察（投与 48 時間後まで）では、軽微の紅斑及び浮腫並びに軽度の熱感が認められたが、投与 48 時間後に生検された病理組織学的検査では所見は認められなかった。本薬を皮下投与した際の局所における忍容性は良好であると判断されている。

2) カニクイザルにおける 1 カ月反復皮下投与による局所刺激性試験（4.2.3.6.2）

カニクイザルに、本薬 0 (溶媒 : 0.001%ポリソルベート 80、0.01 mol/L リン酸ナトリウム及び 8.5%シヨ糖)、10 mg/kg (100 mg/mL)、又は陽性対照として IGIV 3 mg/kg が、週 2 回、4 週間皮下投与された。投与部位の経時的観察では本薬投与に関連した変化は認められなかった。最終投与 48 時間後に生検された投与部位の病理組織学的検査では、本薬 10 mg/kg 投与群の 2/4 例に軽度な慢性炎症が認められ、そのうち 1 例には軽度な慢性血管炎も認められたが、IGIV 投与群でも 1/4 例に軽度の慢性炎症及び慢性血管炎が認められたことから、本薬に特異的な所見ではないと判断されている。

3) カニクイザルにおける 3 週間反復皮下投与による局所刺激性試験（参考資料 4.2.3.6.3）

カニクイザルに、本薬 50 mg/kg (100 mg/mL) が、週 2 回、3 週間皮下投与された。投与部位の経時的観察（投与 48 時間まで）では軽微から軽度の浮腫並びに軽微の疼痛、熱感及び肥厚が認められた。なお、本試験では病理組織学的検査は実施されていない。

＜審査の概略＞

(1) がん原性について

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

申請者は、本薬及び類似抗体を用いたがん原性試験は実施していないが、カニクイザルを用いた本薬の 6 カ月間反復皮下投与及び 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）1 及び 3）参照）並びに類似抗体 (cV1q) を用いたマウス 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験（Centocor 社社内資料）では、投与に関連した増殖性病変は認められておらず、本薬のがん原性は示唆されていないこと、また、TNF α 又は TNF α 受容体 (TNF-R1、TNF-R2) 欠損マウスあるいは抗 TNF α 抗体を投与したマウスでは、種々の腫瘍の増殖が抑制されたとの報告 (Szlosarek P et al. Eur J Cancer. 42: 745-750, 2006, Scott KA et al. Mol Cancer Ther. 2: 445-451, 2003, Rao VP et al. Cancer Res. 66: 57-61, 2006) があること及び TNF α は発がんのプロモーション作用を有するとの報告 (Rao VP et al. Cancer Res. 66: 57-61, 2006) があることを踏まえると、TNF α の中和は腫瘍発生に対して抑制的に作用する可能性もあると考えられることを説明した。しかしながら、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤及び免疫抑制剤については、臨床においてリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性を否定できていないことを踏まえると、本薬についても悪性腫瘍の発現リスクを否定できないと考えるため、添付文書に本剤を含む抗 TNF 製剤では臨床においてリンパ腫などの悪性腫瘍の発現が報告されていることを記載し、悪性腫瘍の発現に対して注意喚起をする旨を説明した。

(2) 免疫抑制のリスクについて

機構は、カニクイザルにおける 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）3 参照）において、25 mg/kg 投与群のうち、休薬期間を設けた群の 1/4 例に認められた播種性ヒストプラズマ症と判断されている所見について、本薬の免疫抑制作用との関連性についてより詳細に検討し、さらにヒトにおける本薬投与による感染症のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、*H. capsulatum* は土壤中に存在し、哺乳類の肺に初感染した後に酵母系に形態を変えて細胞内に寄生する細胞内寄生真菌であり、TNF α は *H. capsulatum* の初感染及び二次感染に対する宿主抵抗性に重要と考えられているため（Deepe GS Jr. *Curr Opin Microbiol.* 3: 359-362, 2000）、本薬投与により日和見感染が生じた可能性を完全に否定することはできないが、本試験において、播種性ヒストプラズマ症が認められた個体では、① 試験期間中に宿主抵抗性に重要な多形核白血球数及び T 細胞数 (CD4+ 及び CD8+) への影響は認められず、剖検日の血液学的検査では好中球数が投与前値に対して減少した ($2.90 \times 10^3 \rightarrow 1.29 \times 10^3/\mu\text{L}$) もの、試験期間中の対照群の 1 例でも同様の低値（最小値： $0.98 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）が認められていることから、特に低いとは考えられなかったこと、② 末梢血リンパ球サブセット検査では単球数及び NK 細胞数が投与前値に対して減少したが、リンパ球数には変化が認められず、T 細胞依存性抗体産生試験（抗 KLH 抗体）では高い抗体価を示し、液性免疫応答の抑制も認められなかったこと、③ 感染の増悪を示唆する一般状態の変化、体重及び摂餌量の減少、発熱等の症状も認められなかったことから、免疫抑制の兆候は認められていないと判断した旨を説明した。さらに、カニクイザルにおける 1 カ月又は 6 カ月反復投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）1) ~3) 参照）では合計 84 例のサルに本薬を投与したが、*H. capsulatum* 感染が認められたのは本試験の 25 mg/kg 投与群のサル 1 例 (1.2%) のみであったことから、本試験で認められた日和見感染と本薬投与との関連性は低いと考える旨を説明した。

一方、申請者は、TNF 又は TNF-R1 を欠損したマウス、あるいは抗げっ歯類 TNF 薬を投与したマウスでは宿主抵抗性の低下が認められ（Pasparakis M et al. *J. Exp. Med.* 184: 1397-1411, 1996、Lundberg P et al. *J. Virol.* 81: 1451-1460, 2007、Körner H et al. *Int J. Parasitol.* 2010;40:879-888、Pfeffer K et al. *Cell.* 73: 457-467, 1993、Rothe J et al. *Nature.* 364: 798-802, 1993、Colagiovanni DB et al. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 22: 627-651, 2000 等）、TNF 欠損マウスでは一部抗原に対する T 細胞依存性抗体産生の低下が認められたとの報告（Pasparakis M et al. *J. Exp. Med.* 184: 1397-1411, 1996、Körner H et al. *Eur. J. Immunol.* 27: 2600-2609, 1997、Marino MW et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 8093-8098, 1997）があることから、ヒトにおいても抗 TNF 製剤投与によって感染症の発現頻度が高くなるリスクはあると考えられること、さらに海外臨床試験（C0524T05、T06 及び T11 の 3 試験統合 16 週までのデータ）において本薬投与群では対照群に比べて重篤な感染症の増加が認められることを踏まえ、添付文書において重篤な感染症の発現について注意喚起をする旨を説明した。

（3）受胎能、胚・胎児発生及び出生後の発生への影響について

機構は、受胎能に関する試験が提出されていないことも踏まえ、本薬投与による受胎能、胚・胎児発生及び出生後の発生への影響について、類薬及び TNF 欠損動物などの情報も提示した上で、考察するよう求めた。

申請者は、受胎能への影響については、本薬の類似抗体である cV1q を用いたマウスにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験（Centocor 社社内資料）では雌雄の受胎能への影響は認められていないこと、TNF 又は TNF 受容体（TNF-R1 及び TNF-R2）欠損マウスは受胎能を有すること（Pasparakis M et al.

J.Exp.Med. 184: 1397-1411, 1996、*Marino MW et al. Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 94: 8093-8098, 1997、*Erickson SL et al. Nature.* 372: 560-563, 1994、*Pfeffer K et al. Cell.* 73: 457-467, 1993、*Rothe J et al. Nature.* 364: 798-802, 1993)、本薬のカニクイザルにおける反復投与毒性試験（<提出された資料の概略> (2) 1) ~3) 参照）では病理組織学的検査で生殖器への影響は認められなかつたこと及び本薬の組織交差反応性試験では、ヒト生殖器の組織標本に本薬の結合は認められなかつたことから、本薬投与による TNF α 阻害によって、受胎能に有害な影響が生じる懸念は低いと考える旨を説明した。また、① 胚・胎児発生への影響については、本薬及び類似抗体 cV1q を用いた毒性試験（<提出された資料の概略> (5) 1) 及び 2) 参照）では催奇形性は認められていないこと、② 次世代の免疫機能の発達への影響については、サルを用いた試験（<提出された資料の概略> (5) 2) ①参照）では出生児の免疫機能に影響は認められず、cV1q を用いたマウスにおける試験の初回試験（<提出された資料の概略> (5) 2) ②参照）で出生児の雌で SRBC に対する T 細胞依存性抗体産生の低下が認められたものの、追加試験（<提出された資料の概略> (5) 2) ③参照）では認められず、本薬投与に関連した変化ではないと考えられること、③ カニクイザルにおける試験（<提出された資料の概略> (5) 2) ①参照）では、新生児の本薬の血中濃度は生後 15 日から 30 日の間に半減し、乳汁への移行は母動物の血中濃度と比べて約 0.002 倍と微量であったことから、次世代への影響は小さいと考えられること、④ ヒトにおいても抗 TNF 製剤の投与に関連した発生異常は認められていないとの報告があり（*Vinet E et al. Arthritis Rheum.* 61: 587-592, 2009）、本薬の海外臨床試験（C0524T05、C0524T11 及び C0524T24 試験）の妊娠報告においても発生異常を示唆する兆候は認められていないことなどから、本薬投与によって次世代への影響が生じる懸念は低いと考える旨を説明した。ただし、本薬は免疫抑制作用を有するため、ヒトの胎生期及び発達期における本薬の曝露と将来の腫瘍発現又は腫瘍悪性化などの影響を完全に否定することはできないことから、添付文書に妊娠又は妊娠している可能性のある婦人は、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること及び動物試験（サル）で本薬の乳汁中への移行が認められたことを記載し、注意喚起する旨を説明した。

機構は、otoxicological観点からは、以上の回答を概ね了承するものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした第 I 相臨床試験（5.3.3.2.1、5.3.3.2.2、5.3.3.2.4）及び第 II/III 相臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.7、5.3.5.1.2、5.3.5.1.8）、外国人 RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験（5.3.5.1.4-1~3、5.3.5.1.5-1~3）、母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1）、健康成人を対象とした民族差についての検討（5.3.3.1.1）が提出された。

血清中本薬濃度は競合的 ECLIA 法（定量下限：300 ng/mL）及びサンドイッチ ECLIA 法（定量下限：200 ng/mL < [] 社製電気化学発光検出器使用>、定量下限：39.05 ng/mL < [] 社製電気化学発光検出器使用>）により測定された。抗ゴリムマブ抗体は酵素免疫測定法（EIA 法）により測定され、その中和能は遊離 TNF の存在下における WEHI 細胞の生存細胞数により測定された。なお、測定

値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における薬物動態

1) 単回皮下投与試験 (5.3.3.1.1: C0524T23 試験<2006年9月～2007年2月>)

日本人及び外国人（白人）の健康成人男性（51例、 68.04 ± 8.07 kg）を対象とした部分ランダム化単盲検試験において、本剤 50 及び 100 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。なお、本試験では外国人の体重が日本人の体重の±20%になるよう組み入れられた。血清中本薬濃度推移は日本人と外国人で大きな違いは認められず、日本人及び外国人ともに 50 mg から 100 mg の用量の増加に伴い C_{max} 及び AUC_{∞} が増加した。本試験期間中、抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

表 12 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

人種	投与量 (mg)	体重 (kg)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{49day} (μ g·day/mL)	AUC_{∞} (μ g·day/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day/kg)	Vz/F (mL/kg)
日本人	50	65.25	2.82 ± 0.97	49.64 ± 12.17	53.25 ± 13.06	5.50 (3.00-10.07)	11.92 ± 2.32	15.21 ± 3.88	256.73 ± 60.94
	100	65.08	6.72 ± 2.35	112.54 ± 29.61	121.63 ± 33.89	3.50 (2.00-7.01)	12.56 ± 2.41	13.41 ± 3.74	237.00 ± 57.98
外国人	50	70.29	2.48 ± 0.77	44.49 ± 15.04	47.69 ± 17.49	4.00 (3.00-7.00)	11.06 ± 2.69	18.78 ± 12.90	262.16 ± 81.98
	100	70.92	7.21 ± 2.31	118.61 ± 39.09	129.72 ± 47.12	4.00 (2.00-7.00)	13.28 ± 2.31	12.04 ± 3.12	224.18 ± 48.62

平均値±標準偏差、体重は平均値、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

(2) RA 患者における薬物動態

<国内臨床試験>

1) 単回皮下投与試験 (5.3.3.2.1: JNS012-JPN-01 試験<2006年6月～2007年10月>)

日本人 RA 患者（29 例、 51.71 ± 7.42 kg）を対象とした非盲検試験において、本剤 0.6、1.0 及び 3.0 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、いずれの被験者も抗ゴリムマブ抗体は陰性であった。

表 13 日本人 RA 患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{last} (μ g·day/mL)	AUC_{∞} (μ g·day/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day/kg)	Vz/F (mL/kg)
0.6	1.81 ± 0.91	23.65 ± 12.05	26.80 ± 12.44	2.99 (0.33-7.00)	8.02 ± 1.52	30.03 ± 19.32	343.29 ± 228.70
1.0	2.44 ± 0.92	38.65 ± 14.61	47.78 ± 15.07	4.99 (1.96-7.00)	9.84 ± 1.77	22.75 ± 6.72	326.44 ± 126.71
3.0	6.85 ± 3.87	86.03 ± 42.59	93.41 ± 48.25	4.04 (1.00-6.01)	10.10 ± 2.59	40.82 ± 21.48	534.19 ± 169.56

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

2) 反復皮下投与試験 (5.3.3.2.2、5.3.3.2.4: JNS012-JPN-02 試験<2006年10月～2010年2月>)

JNS012-JPN-01 試験（16 週間の観察終了後）の継続投与試験において、日本人 RA 患者（29 例、 51.71 ± 7.42 kg）に本剤 0.6、1.0 及び 3.0 mg/kg⁸（1 回の投与量の上限は 200 mg）を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、免疫原性を評価した 28 例において、抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

3) MTX 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした国内第 II/III 相反復皮下投与試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.7: JNS012-JPN-03 試験<2008年5月～継続中 (2010年3月カットオフ)>)

MTX 効果不十分な日本人 RA 患者（261 例、 50.5 ± 11.24 歳、 54.69 ± 9.86 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX（1 週平均投与量の中央値 8.00 mg）併用下で本剤 50

⁸ 投与 20 週以降は臨床症状に基づき增量及び減量が可能とされた。

及び 100 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）⁹は投与 12 週目でそれぞれ 0.72 及び 1.28 µg/mL、投与 16 週目でそれぞれ 0.73 及び 1.16 µg/mL、投与 24 週目でそれぞれ 0.98 及び 1.42 µg/mL、投与 52 週目でそれぞれ 0.84 及び 1.34 µg/mL であり、血清中本薬濃度は用量の増加にはほぼ比例して上昇し、投与 12 週目にはほぼ定常状態に達していると考えられた。9 例と限られていたものの、50 mg+MTX 群において、Early Escape (EE) 例¹⁰（投与 16 週より 100 mg に增量）の投与 16 週まで (EE 登録前) の血清中本薬濃度は、非 EE 例 (50 mg 繼続投与) と比較して低値 (0.45~0.82 倍) であった。また、免疫原性を評価した 201 例において、投与 52 週まで抗ゴリムマブ抗体陽性例は認められなかつた。なお、本試験及び海外 C0524T06 試験において RA 患者に本剤を MTX 併用下で反復皮下投与したときの薬物動態を比較したところ、日本人 RA 患者における投与 24 週及び 52 週のトラフ値（中央値）は、外国人 RA 患者と比較してそれぞれ 1.60~1.69 倍及び 1.34~1.38 倍高かつたが、体重差が±20%以内になるよう被験者を組み入れた C0524T23 試験では、日本人と外国人で血清中本薬濃度推移に大きな違いは認められなかつたこと等から、当該差異は日本人と外国人との体重差に起因するものと考察されている。

4) DMARDs 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相反復皮下投与試験 (5.3.5.1.2、5.3.5.1.8: JNS012-JPN-04 試験<2008 年 5 月～継続中 (2010 年 7 月カットオフ) >)

DMARDs 効果不十分な日本人 RA 患者 (308 例、52.3±11.41 歳、54.79±10.92 kg) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 非併用下で本剤 50 及び 100 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）¹¹は投与 12 週目でそれぞれ 0.52 及び 1.17 µg/mL、投与 16 週目でそれぞれ 0.46 及び 1.04 µg/mL、投与 24 週目でそれぞれ 0.43 及び 0.99 µg/mL、投与 52 週でそれぞれ 0.51 及び 1.25 µg/mL であり、血清中本薬濃度は用量の増加にはほぼ比例して上昇し、投与 12 週目にはほぼ定常状態に達していると考えられた。また、50 mg 群及び 100 mg 群における投与 52 週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率は、それぞれ 4.0% (4/101 例) 及び 3.9% (4/102 例) であり、プラセボ群 (16 週以降本剤 50 mg 投与) 3.3% (3/92 例) も含めて併合した本剤群全体では 3.7% (11/295 例) であった。抗体価は 1:40~1:20480 であった。これらの被験者の血清中本薬濃度（中央値）は抗ゴリムマブ抗体陰性被験者と比較して低値であった。

<海外臨床試験>

5) MTX 未治療の外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4-1~3: C0524T05 試験<2005 年 12 月～継続中 (2009 年 5 月カットオフ) >)

MTX 未治療の外国人 RA 患者 (637 例、49.5±12.28 歳、71.92±18.58 kg) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下で本剤 50 及び 100 mg を 4 週間隔で反復投与したとき、血清中本薬濃度¹²のトラフ値（中央値）¹³は投与 12 週目でそれぞれ 0.29 及び 0.65 µg/mL、投与

⁹ 50 mg+MTX 群：62~86 例、100 mg+MTX 群：69~87 例

¹⁰ 投与 14 週評価で圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が 20%未満の被験者は Early Escape (EE) 登録され、投与 16 週直前までは本剤 50 mg、16 週以降は 100 mg が皮下投与された。

¹¹ 50 mg 群：84~101 例、100 mg 群：92~102 例

¹² 投与 52 週までは ECLIA (Bio Veris) により、投与 76 週及び 104 週においては ECLIA (Meso Scale Discovery) により測定された。

¹³ 投与 12 週目 (50 mg+MTX 群：112 例、100 mg+MTX 群：149 例)、投与 24 週目 (50 mg+MTX 群：100 例、100 mg+MTX 群：119 例)、投与 52 週目 (50 mg+MTX 群：86 例、100 mg+MTX 群：119 例)、投与 104 週目 (50 mg+MTX 群：51 例、100 mg+MTX 群：81 例)

24週目でそれぞれ0.37及び0.89 µg/mL、投与52週目でそれぞれ0.59及び1.20 µg/mL、投与104週目でそれぞれ0.71及び1.14 µg/mLであり、血清中本薬濃度は用量の増加にほぼ比例して上昇し、投与12週目にほぼ定常状態に達していると考えられた。また、100 mg+MTX群の血清中本薬濃度のトラフ値は、100 mg+プラセボ群と比較して高値であり、MTXの併用により本剤のクリアランスが低下することが示唆された。

また、投与24週、52週及び104週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率はそれぞれ6.3%（20/315例）（100 mg+プラセボ群：13.5%（14/104例）、50 mg+MTX群：3.7%（4/107例）、100 mg+MTX群：1.9%（2/104例）、6.5%（31/478例）及び7.1%（42/588例）であった。

6) MTX 効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした海外第III相試験（5.3.5.1.5-1～3: C0524T06 試験<2005年12月～継続中（2009年3月カットオフ）>）

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者（444例、 50.4 ± 11.4 歳、 72.87 ± 17.88 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX併用下で本剤50及び100 mgを4週間隔で反復投与したとき、血清中本薬濃度¹⁴のトラフ値（中央値）¹⁵は投与12週目でそれぞれ0.59及び0.91 µg/mL、投与24週目でそれぞれ0.58及び0.89 µg/mL、投与52週目でそれぞれ0.61及び1.00 µg/mL、投与104週目でそれぞれ0.93及び1.50 µg/mLであり、血清中本薬濃度は用量の増加にほぼ比例して上昇し、投与12週目にほぼ定常状態に達していると考えられた。また、C0524T05 試験と同様に100 mg+MTX群の血清中本薬濃度のトラフ値は、100 mg+プラセボ群と比較して概ね高値であった。また、50 mg+MTX群及び100 mg+プラセボ群において、EE例¹⁶（投与16週より100 mgに增量及びMTX併用）の投与16週まで（EE登録前）の血清中本薬濃度は、非EE例（50 mg継続投与及びMTX非併用下で本剤100 mg投与）と比較してほぼ低値を示した。

また、併合した本剤群全体（プラセボ群の16週EE例を除く）において、投与24週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率は2.1%（5/236例）であった。陽性であった5例は本剤100 mgに割り付けられた被験者であった（100 mg+プラセボ（非EE）群2.9%（2/70例）、100 mg+プラセボ→100 mg+MTX（EE）群で10.3%（3/29例））。本剤+MTX群に割り付けられた被験者においては投与24週まで抗ゴリムマブ抗体陽性は認められなかった。また、投与52週及び104週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率は4.0%（14/428例）及び6.3%（27/428例）であった。

（3）母集団薬物動態解析

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

外国人 RA 患者を対象とした第III相試験（C0524T05 及び T06 試験）より得られた計594例3411測定点の血清中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル(NONMEM)により PPK 解析が実施された。

1次吸収過程を有する1-コンパートメントモデルを基本モデルとして構築された最終モデルより、CL/F及びVd/Fに対する変動要因が検討された結果、CL/Fに対して統計学的に有意（ $p\leq0.005$ ）な共変量とし

¹⁴ 投与52週まではECLIA（Bio Veris）により、投与76週及び104週においてはECLIA（Meso Scale Discovery）により測定された。

¹⁵ 投与12週目（50 mg+MTX群：48例、100 mg+MTX群：84例）、投与24週目（50 mg+MTX群：49例、100 mg+MTX群：74例）、投与52週目（50 mg+MTX群：42例、100 mg+MTX群：63例）、投与104週目（50 mg+MTX群：36例、100 mg+MTX群：42例）

¹⁶ 投与14週評価でEE登録され、投与16週直前まで本剤50 mgを投与していた群は16週以降100 mgに変更、投与16週直前までプラセボを投与していた群は16週以降MTX併用に変更された。

てベースライン時の体重、MTX併用の有無、抗ゴリムマブ抗体陽性/陰性及びベースライン時のCRPが選択され、Vd/Fに対して統計学的に有意な共変量としてベースライン時の体重が選択された。

最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータは、体重70kgの被験者において、CL/F 1.91L/day、Vd/F 26.7 L 及び k_a 0.668 day⁻¹ であり、個体間変動(CV%)はそれぞれ41.7%、48.9%及び86.3%であった。MTX併用患者ではCL/Fが17.1%減少し、1.58 L/dayであった。また、 $t_{1/2}$ は、MTX併用及び非併用でそれぞれ11.7及び9.7日であった。

また、体重の影響について、体重100kg超の被験者でのCL/Fの推定値は体重100kg以下の被験者と比較して24.4%高値を示した(それぞれ2.09 L/day及び1.68 L/day<中央値>)。

CL/Fに対する抗ゴリムマブ抗体の影響について、共変量解析を実施した結果、PPK解析対象症例数が非常に少なかった(16例)ものの、抗ゴリムマブ抗体陽性のRA患者では陰性のRA患者と比較してCL/Fが29%高値を示した。

(4) RA患者における血清中本薬濃度と有効性との関連(5.3.5.1.1、5.3.5.1.7、5.3.5.1.2、5.3.5.1.8、5.3.5.1.4-1～3、5.3.5.1.5-1～3、5.3.5.1.6)

国内JNS012-JPN-03試験において、MTX併用下で本剤50又は100mgを反復皮下投与したときの投与24週目における血清中本薬濃度(トラフ値)を併合し、四分位別にACR20%、50%及び70%改善を達成した被験者の割合(それぞれACR20%、ACR50%及びACR70%改善率)を比較した結果は図1のとおりであり、血清中本薬濃度が0.55μg/mL(第1四分位値)未満及び0.55μg/mL以上0.98μg/mL(中央値)未満の被験者群におけるACR20%、50%及び70%改善率は、他の被験者群と比較して低値を示した。同様に、国内JNS012-JPN-04試験において、MTX非併用下で本剤50又は100mgを反復皮下投与したときの投与16週目における血清中本薬濃度(トラフ値)を併合し、四分位別にACR20%、50%及び70%改善率を比較した結果は図2のとおりであり、血清中本薬濃度が0.33μg/mL(第1四分位値)未満の被験者群におけるACR20%、50%及び70%改善率は、他の被験者群と比較して低値を示した。

外国人RA患者を対象とした海外第III相試験(C0524T05、T06及びT11試験)において、本剤50及び100mg群をMTX併用及び非併用別に併合し、14週及び24週(T05試験は24週のみ)のそれについて、血清中本薬濃度(トラフ値)の四分位別のACR20%及びACR50%改善率を比較したところ、C0524T06試験の14週のMTX併用群において血清中本薬濃度が第3四分位値以上の群にACR20%改善がみられた被験者の割合が他の群より高い傾向がみられた以外、全体として、血清中本薬濃度とACR20%改善又はACR50%改善がみられた被験者の割合との間に明らかな相関は認められなかった。申請者は、海外臨床試験において、国内臨床試験と同様の結果が得られなかった原因として、サブグループの例数が比較的少

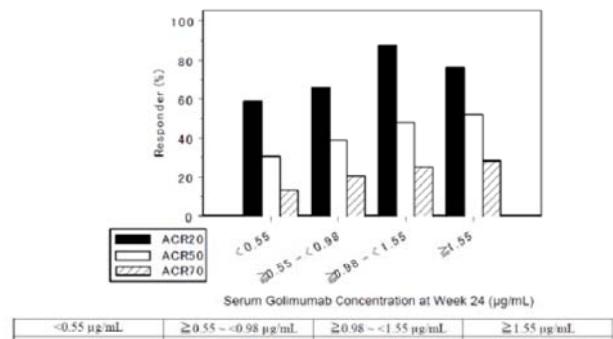


図1 MTX併用下での血清中本薬濃度別のACR20%、50%及び70%改善率；24週目(JNS012-JPN-03試験)

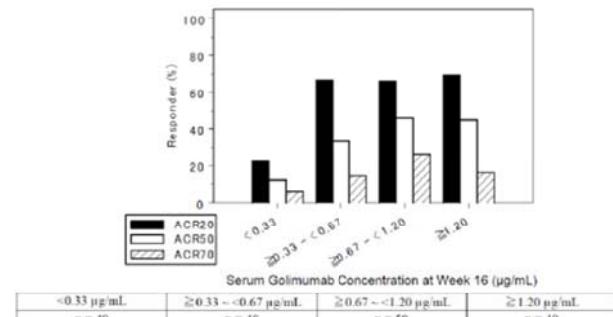


図2 MTX非併用下での血清中本薬濃度別のACR20%、50%及び70%改善率；16週目(JNS012-JPN-04試験)

数例であったこと、本剤による効果が国内臨床試験と比較して小さかったこと、ばらつきが影響している可能性が考えられたものの、結論は見い出せなかつたと説明している。

血清中本薬濃度と関節破壊進展抑制効果との関連性について検討するため、国内 JNS012-JPN-03 及び JPN-04 試験のそれぞれにおいて、投与 52 週目における血清中本薬濃度（トラフ値）を併合し、四分位別に 24 週及び 52 週における van der Heijde modified Sharp スコア (vdH-S スコア) の総シャープスコア (TSS) のベースラインからの変化量が 0 以下並びに最小検出可能変化量 (SDC) 超であった被験者の割合を比較したところ、各試験とも 24 週及び 52 週のいずれにおいても TSS スコアのベースラインからの変化量が 0 以下並びに SDC 超であった被験者の割合は、血清中本薬濃度の上昇に伴い、それぞれ増加並びに減少する傾向が認められた。また、各被験者の 52 週における血清中本薬濃度と TSS スコアのベースラインからの変化量との関係を疾患活動性別 (CRP 1.5 mg/dL 以上又は未満、DAS28 5.1 超又は以下) に検討したところ、いずれの試験においても、TSS スコア変化量が高値を示した被験者は血清中本薬濃度の上昇に伴い減少する傾向が認められ、その傾向はベースラインの疾患活動性が高い群 (CRP 1.5 mg/dL 以上又は DAS28 5.1 超) で顕著であった。また、海外 C0524T05 及び T06 試験においては、52 週の血清中本薬濃度と TSS スコアのベースラインからの変化量との間に明確な関係を見出すまでには至らなかった。この原因としては 52 週における TSS スコアのベースラインからの変化量の個体間のばらつきが大きく、また、絶対値が比較的小さかつたためと考察されている。

<審査の概略>

(1) 薬物動態に対する CRP 値の影響について

機構は、国内臨床試験成績の CRP 値 (1.5 mg/dL 未満、1.5 mg/dL 以上) による部分集団解析結果に基づき、本剤の申請用法・用量には、通常用量に加え、「疾患活動性が高い場合は、1 回 100mg を使用することができる」が付されていることから、CRP 値に基づき本剤の用量調節を行うことの妥当性について、薬物動態の観点からも説明するよう求めた。

申請者は、国内外試験について CRP 1.5 mg/dL 未満及び CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者で各測定時点 (4 週毎) の血清中本薬濃度 (中央値) を比較したところ、① JNS012-JPN-03 試験では CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~24 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、本剤 50 mg+MTX 群で 19~35%、100 mg+MTX 群で 17~44% 低値を示したこと、② JNS012-JPN-04 試験では CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~16 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、50 mg 単剤群で 30~63%、100 mg 単剤群で 26~44% 低値を示したこと、③ 海外 C0524T05 試験では、50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群の 16 週以降の血清中本薬濃度は各部分集団間でほとんど差は認められなかつたものの、CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~24 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、100 mg 単剤群で 53~84%、50 mg+MTX 群で -3~63%、100 mg+MTX 群で 2~41% 低値を示したこと、④ C0524T06 試験では、100 mg+MTX 群では各部分集団間で差は認められなかつたものの、CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~16 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、100 mg 単剤群で 40~53%、50 mg+MTX 群で 24~34% 低値を示したことから、CRP が高値の被験者において血清中本薬濃度が低値を示す傾向があると考える旨を説明した。なお、PPK 解析結果からはベースライン時の CRP と CL/F の相関は弱く、CL/F に及ぼす CRP の影響は臨床的に重要ではないことが示唆されたが、CRP 値のばらつき等の影響により、PPK 解析の最終モデルでは CL/F に対する CRP の影響

が過小評価された可能性もあると考えられることを併せて説明した。さらに申請者は、国内臨床試験においては血清中本薬濃度と有効性が関連することが示唆されていること（＜提出された資料の概略＞（4）参照）も踏まえると、薬物動態の観点からも CRP 等の疾患活動性に基づき本剤の用量を調節することは妥当と考える旨を説明した。

機構は、国内試験においては CRP が高値の患者で血清中本薬濃度が低値を示す傾向は得られているものの、海外試験においてはその傾向にばらつきがあること、血清中本薬濃度と有効性との関連についても、海外試験においては一定の傾向が認められていないことを踏まえると、国内試験で認められた CRP 値と血清中本薬濃度及び血清中本薬濃度と有効性との関係が必然的なものとまでは結論できないと考える。なお、CRP 値等による用量調節の妥当性についてはその臨床的意義等を踏まえてさらに検討することとしたい（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

（2）抗ゴリムマブ抗体について

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

JNS012-JPN-04 試験における 52 週までの抗ゴリムマブ抗体発現率は 50 mg 群及び 16 週以降に本剤 50 mg を投与したプラセボ群で 3.6% (7/193 例)、100 mg 群で 3.9% (4/102 例) であり、MTX 併用下で実施された JNS012-JPN-03 試験では 52 週までに抗ゴリムマブ抗体の発現は認められなかった。海外 C0524T05 試験における 104 週までの抗ゴリムマブ抗体発現率は、100 mg+プラセボ群で 9.2% (6/65 例)、50 mg+MTX 群で 5.9% (13/219 例)、100 mg+MTX 群で 7.7% (18/235 例) であり、C0524T06 試験では、100 mg+プラセボ群で 6.7% (3/45 例)、50 mg+MTX 群で 5.4% (8/148 例)、100 mg+MTX 群で 7.6% (13/171 例) であった。国内外試験ともに用量間で大きな相違は認められず、MTX 併用により抗体発現率が低下することが示唆された。また、C0524T05 及び T06 試験においては、投与期間が長期になるにつれて抗体発現率が若干上昇した。なお、日本人の抗体発現率は外国人に比べて若干低かったが、いずれの試験においても抗体発現率は低く、人種間差を結論付けることはできなかった。

国内外ともに、抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者群の血清中本薬濃度は、陰性の被験者群と比べて低値を示した。海外試験（C0524T05、T06 及び T11 試験）の併合集計より、抗体ゴリムマブ発現と有効性との関係を検討したところ、24 週に ACR20% 改善がみられた被験者の割合は、抗体陽性群では 45.2% (14/31 例)、抗体陰性群では 55.5% (400/721 例) であり、陽性群で低い傾向が認められたが、いずれの試験においても抗体発現率が低く、十分な検討には至らなかった。また、海外第 II 相試験（C0524T02 試験）において、抗ゴリムマブ抗体陽性被験者 19 例中 17 例で中和能が評価され、17 例中 8 例 (47.1%) で中和能が認められた。残る 9 例で中和能が認められなかったのは、抗体価が低く、中和能を検出できなかつたためと考えられた。海外第 III 相試験（C0524T05 試験及び C0524T06 試験）では、投与 52 週までに評価可能であった抗体陽性被験者の 100% (30/30 例) 及び 94.1% (16/17 例) で中和能が認められた。

海外試験（C0524T05、T06 及び T11 試験）の 104 週までの併合集計より、抗体ゴリムマブ発現と安全性との関係を検討したところ、全有害事象発現率は抗体陽性群で 89.5% (85/95 例)、抗体陰性群で 90.1% (1205/1338 例)、重篤な有害事象の発現率は抗体陽性群で 21.1% (20/95 例)、抗体陰性群で 19.3% (258/1338 例) と同程度であり、個々の事象についても陽性群で特に多く認められた事象はなかった。また、抗体

発現と注射部位反応やアナフィラキシー症状等のアレルギー反応との間にも明らかな関連は認められなかった。

機構は、以上の検討結果を踏まえると、現時点において抗ゴリムマブ抗体の発現に伴う臨床上の大きな問題は示唆されていないと考えるが、抗体発現と有効性及び薬物動態との関係については十分な検討がなされておらず、抗体陽性例のうち中和能を示した症例の割合は高い傾向がみられていることも踏まえると、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者における抗体発現及び中和能等については、さらに検討を行う必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした第 I 相試験（JNS012-JPN-01 <5.3.3.2.1>、JNS012-JPN-02<5.3.3.2.2、5.3.3.2.4>）及び国内第 II / III 相試験（JNS012-JPN-03<5.3.5.1.1、5.3.5.1.7>、JNS012-JPN-04 <5.3.5.1.2、5.3.5.1.8>）の成績、外国人 RA 患者を対象とした第 III 相試験（C0524T05<5.3.5.1.4-1～3>、C0524T06 <5.3.5.1.5-1～3>）の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、日本人及び外国人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（C0524T23<5.3.3.1.1>）の成績が提出された。なお、薬物動態に関しては、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

<提出された資料の概略>

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 海外第 I 相試験（5.3.3.1.1: C0524T23 試験<2006 年 9 月～2007 年 2 月>）

日本人及び外国人（白人）健康成人男性（目標症例数 48 例<各群 12 例>）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、部分的ランダム化単盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与することとされ、観察期間は 50 日間とされた。

総投与症例数 51 例（日本人 50 mg 群 12 例、外国人 50 mg 群 14 例、日本人 100 mg 群 12 例、外国人 100 mg 群 13 例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、日本人 50 mg 群 33.3%（4/12 例）、外国人 50 mg 群 35.7%（5/14 例）、日本人 100 mg 群 66.7%（8/12 例）、外国人 100 mg 群 46.2%（6/13 例）に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用¹⁷は、日本人 50 mg 群 8.3%（1/12 例）（上腹部痛/口腔咽頭痛/頭痛 1 例）、外国人 50 mg 群 0%（0/14 例）、日本人 100 mg 群 8.3%（1/12 例）（血管穿刺部位そう痒感 1 例）、外国人 100 mg 群 15.4%（2/13 例）（頭痛、頭痛/頸痛各 1 例）に認められた。

(2) 日本人患者を対象とした試験

1) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.1: JNS012-JPN-01 試験<2006 年 6 月～2007 年 10 月>）

日本人 RA 患者（目標症例数 27 例<各群 9 例>）を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態、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。

¹⁷ 有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（治験薬との因果関係が「関連なし」以外と評価された場合）

用法・用量は、本剤 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg を単回皮下投与することとされ、観察期間は 16 週間とされた。

総投与症例 29 例（0.6 mg/kg 群 9 例、1.0 mg/kg 群 11 例、3.0 mg/kg 群 9 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である PPS（Per Protocol Set）とされた。

いざれかの評価時期に有効性の評価項目の一つである ACR20%改善に達した被験者の割合は、0.6 mg/kg 群 88.9%（8/9 例）、1.0 mg/kg 群 81.8%（9/11 例）、3.0 mg/kg 群 77.8%（7/9 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、0.6 mg/kg 群 100.0%（9/9 例）、1.0 mg/kg 群 90.9%（10/11 例）、3.0 mg/kg 群 88.9%（8/9 例）に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかつた。

副作用は、0.6 mg/kg 群 100.0%（9/9 例）、1.0 mg/kg 群 90.9%（10/11 例）、3.0 mg/kg 群 77.8%（7/9 例）に認められた。いざれかの群で 2 例以上発現が認められた事象は、鼻咽頭炎〔1.0 mg/kg 群 18.2%（2/11 例）、3.0 mg/kg 群 11.1%（1/9 例）〕、肝機能障害〔0.6 mg/kg 群 11.1%（1/9 例）、3.0 mg/kg 群 33.3%（3/9 例）〕、そう痒症〔3.0 mg/kg 群 33.3%（3/9 例）〕、注射部位反応〔0.6 mg/kg 群 44.4%（4/9 例）、1.0 mg/kg 群 45.5%（5/11 例）、3.0 mg/kg 群 33.3%（3/9 例）〕、尿中血陽性〔0.6 mg/kg 群 33.3%（3/9 例）〕であった。

本試験の結果、本剤 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg の単回皮下投与時の薬物動態パラメータは、海外第Ⅲ相試験で本剤 50 mg 又は 100 mg を反復皮下投与したときのデータを用いて実施した PPK 解析による薬物動態パラメータのばらつきのほぼ範囲内にあり、有効性も示唆されたこと、また、海外第Ⅰ相試験（C0524T23 試験）において、本剤 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与したときの薬物動態は日本人と白人で類似していたことなどから、これ以降の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の用法・用量は、海外第Ⅲ相試験と同様に本剤 50 mg 及び 100 mg の 4 週毎の皮下投与とされた。

2) 国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.2、5.3.3.2.4: JNS012-JPN-02 試験<2006 年 10 月～2010 年 2 月>）

JNS012-JPN-01 試験を完了した日本人 RA 患者を対象に、本剤を継続投与した時の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照継続投与試験が実施された。

用法・用量は、JNS012-JPN-01 試験（0.6 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群、3.0 mg/kg 群）での用量と同一用量を 4 週間隔で皮下投与することとされた。ただし、1 回の投与量の上限は 200 mg とされた。また、投与 20 週後以降は、規定¹⁸に従って增量及び減量が可とされ、一度減量した後の再增量及び治験薬投与中止後の再投与は認めないこととされた。治験薬投与期間は最長 152 週間であった。

総投与症例 29 例（初回投与量ごとの内訳：0.6 mg/kg 群 9 例、1.0 mg/kg 群 11 例、3.0 mg/kg 群 9 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である PPS とされた。投与完了又は投与中止まで初回投与量を維持した被験者は 23 例（0.6 mg/kg 群 4 例、1.0 mg/kg 群 10 例、3.0 mg/kg 群 9 例）であり、投与 20 週後以降に投与量を增量した被験者は 6 例であった。29 例中 10 例（初回投与量ごとの内訳：0.6 mg/kg 群 3 例<有害事象等による医師の判断 2 例、併用薬違反 1 例>、1.0 mg/kg 群 3 例<同意撤回 1 例、有害事象等による医師の判断 2 例>、3.0 mg/kg 群 4 例<同意撤回 1 例、本症状悪化 2 例、重篤な感染症等の発現 1 例

¹⁸ ACR20%改善に達しておらず、安全性に問題のない場合は 1 回につき 1 段階（例：0.6 mg/kg→1.0 mg/kg）增量することとされた。なお、3.0 mg/kg を投与されている被験者の增量は不可とされた。また、少なくとも ACR20%改善以上の効果が認められるが、同一用量での継続投与が不適当な場合は、1 段階減量して投与を継続又は中止することとされた。

>) が本治験を中止した。

有効性の評価項目の一つである ACR20%改善率は、投与 20 週では 0.6 mg/kg 群 75.0% (6/8 例)、1.0 mg/kg 群 80.0% (8/10 例)、3.0 mg/kg 群 87.5% (7/8 例) であり、投与 104 週では全体で 95.0% (19/20 例)、投与 156 週（最終投与 4 週後）では全体で 100.0% (3/3 例) であった。

本治験の治験薬投与開始以降における有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、29 例全例に認められた。死亡例は 1 例（髄膜炎、治験薬投与開始 114 日目<最終投与量 3.0 mg/kg>に発現し、翌日に治験が中止され、投与開始 378 日目<投与終了 286 日後>に髄膜炎により死亡）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は 4 例（急性副鼻腔炎、関節リウマチ、腹圧性尿失禁、大腿骨頸部骨折各 1 例）に認められた。急性副鼻腔炎は前述の死亡例に発現し、治験薬との因果関係は否定されず、髄膜炎により死亡したため転帰は未回復とされた。投与中止に至った有害事象は 7 例に認められ、急性副鼻腔炎/髄膜炎、肝機能異常、脂肪肝、皮膚血管炎、湿疹各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかったが、急性副鼻腔炎/髄膜炎以外の転帰は回復又は軽快であった。

本治験の治験薬投与開始以降における副作用は 96.6% (28/29 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

表 14 全体で 3 例以上に発現した副作用

基本語	0.6 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=10)	3.0 mg/kg (n=9)	全体 (n=29)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	6 (60.0)	3 (33.3)	12 (41.4)
上気道感染	0	3 (30.0)	3 (33.3)	6 (20.7)
咽頭炎	0	1 (10.0)	2 (22.2)	3 (10.3)
頭痛	1 (25.0)	1 (10.0)	0	4 (13.8)
齶歯	0	3 (30.0)	0	4 (13.8)
口内炎	0	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.3)
肝機能異常	1 (25.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	8 (27.6)
そう痒症	0	0	1 (11.1)	3 (10.3)
注射部位反応	0	4 (40.0)	3 (33.3)	11 (37.9)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (11.1)	3 (10.3)
尿中血陽性	2 (50.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.8)

例数 (%)、投与量を変更した被験者は各用量群の集計には含まれない。

3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.7: JNS012-JPN-03 試験<2008 年 5 月～継続中 (2010 年 3 月カットオフ) >)

MTX 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者¹⁹（目標症例数 255 例<各群 85 例>）を対象に、MTX 併用下で本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が行われた。

用法・用量は、プラセボ、本剤 50 mg 又は 100 mg を 4 週間隔で皮下投与することとされた。14 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の初回投与直前値からの改善が 20% 未満の被験者については Early Escape (EE) 例とし、二重盲検下でプラセボから本剤への変更又は本剤の投与量を增量することとされた（本剤 100 mg+MTX 群は変更なし）。24 週のデータベース固定以降は盲検を解除し、プラセボ+MTX 群は本剤 50 mg+MTX を投与することとされた。52 週以降 100 mg+MTX 群は担当医の判断により本剤の 50 mg

¹⁹ 登録時及び初回投与直前の腫脹関節数及び圧痛関節数が各 4 関節以上で、かつ登録時に以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (CRP が 1.5 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/h 以上、朝のこわばり時間が 30 分以上、骨びらん、抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たし、初回投与 3 カ月以上前から MTX 治療 (6 mg/週以上) を受けしており、初回投与前 4 週間以上同一用量の MTX (6~8 mg/週) 治療を受けている RA 患者。

への減量が可とされた（減量後の再增量は不可）。併用必須薬の MTX は 52 週まで一定用量（6～8mg/週、治験前と同一用量を継続）を投与することとされ、52 週以降に用量調節が可とされた。また、投与期間は 156 週まで又は本剤の製造販売承認取得時までのいずれか短い期間とされた。

総投与症例 261 例（初回投与量ごとの内訳：プラセボ+MTX 群 88 例、50mg+MTX 群 86 例、100 mg+MTX 群 87 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS（Full Analysis Set）とされた。投与 14 週の評価で EE 例とされた被験者は、プラセボ+MTX 群 88 例中 28 例、50 mg+MTX 群 86 例中 9 例、100 mg+MTX 群 87 例中 3 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 14 週における ACR20% 改善率は表 15 のとおりプラセボ+MTX 群 27.3%（24/88 例）、50 mg+MTX 群 72.1%（62/86 例）、100 mg+MTX 群 74.7%（65/87 例）であり、いずれの本剤+MTX 群においてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 14 週の ACR50%、ACR70% 改善率は表 15 のとおりであった。

表 15 投与 14 週における ACR20%（主要評価項目）、50%、70% 改善率

	プラセボ+MTX 群	本剤+MTX 群		
		50 mg 群	100 mg 群	併合群
ACR20% 改善率	27.3 (24/88)	72.1 (62/86) <0.0001	74.7 (65/87) <0.0001	73.4 (127/173) <0.0001
ACR50% 改善率	9.1 (8/88)	43.0 (37/86)	37.9 (33/87)	40.5 (70/173)
ACR70% 改善率	2.3 (2/88)	22.1 (19/86)	13.8 (12/87)	17.9 (31/173)

% (例数)、*: カイ二乗検定。本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較で有意な場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う（閉手順により、多重性を調整）。

副次的評価項目の一つである投与 24 週における vdH-S スコアの総シャープスコア（TSS）のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、いずれもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。

表 16 投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ+MTX 群*	本剤+MTX 群		
		50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	88	86	87	173
平均値±標準偏差	2.51±5.523	1.05±3.705	0.33±2.655	0.69±3.230
中央値	0.25	0.00	0.00	0.00
最小値、最大値	-8.5, 33.5	-6.3, 22.5	-3.5, 19.0	-6.3, 22.5
最小二乗平均[95%信頼区間]	2.51 [1.64, 3.38]	1.04 [0.16, 1.92]	0.33 [-0.54, 1.21]	0.68 [0.06, 1.31]
最小二乗平均の差[95%信頼区間]	-	-1.47 [-2.71, -0.23]	-2.18 [-3.42, -0.94]	-1.83 [-2.90, -0.76]
p 値**	-	0.0203	0.0006	0.0009

*: 各投与群における EE 例を含む。**: 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析（多重性は考慮されていない）

16 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ+MTX 群 72.7%（64/88 例）、50 mg+MTX 群 75.6%（65/86 例）、100 mg+MTX 群 77.0%（67/87 例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 1.1%（1/88 例）（椎間板突出 1 例）、50 mg+MTX 群 1.2%（1/86 例）（イレウス 1 例）、100 mg+MTX 群 2.3%（2/87 例）（帶状疱疹/腱断裂、大動脈解離各 1 例）に認められ、50 mg+MTX 群のイレウスと 100 mg+MTX 群の帶状疱疹については治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 1.1%（1/88 例）、50 mg+MTX 群 3.5%（3/86 例）、100 mg+MTX 群 6.9%（6/87 例）に認められ、50 mg+MTX 群の肝機能検査異常、胃腸粘膜障害、肺感染各 1 例、100 mg+MTX 群の鼻咽頭炎/毛包炎/急性副鼻腔炎、血圧上昇/発疹、肝機能検査異常、手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例については治験薬との因果関係が否定

されなかつたが、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

副作用は、プラセボ+MTX 群 60.2% (53/88 例)、50 mg+MTX 群 69.8% (60/86 例)、100 mg+MTX 群 63.2% (55/87 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用（16 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=88)	本剤+MTX	
		50 mg (n=86)	100 mg (n=87)
鼻咽頭炎	16 (18.2)	18 (20.9)	14 (16.1)
胃腸炎	4 (4.5)	1 (1.2)	4 (4.6)
咽頭炎	2 (2.3)	3 (3.5)	2 (2.3)
気管支炎	1 (1.1)	4 (4.7)	0
口腔ヘルペス	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.1)
頭痛	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)
上気道の炎症	7 (8.0)	5 (5.8)	12 (13.8)
肝機能異常	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)
湿疹	2 (2.3)	3 (3.5)	1 (1.1)
注射部位紅斑	3 (3.4)	5 (5.8)	7 (8.0)
肝機能検査異常	0	5 (5.8)	5 (5.7)
アラニン・アミノ トランスフェラ ーゼ増加	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.4)

例数 (%)

52 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ+MTX 群²⁰78.4% (69/88 例)、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群²¹78.6% (44/56 例)、50 mg+MTX 群²²88.4% (76/86 例)、100 mg+MTX 群²³96.6% (84/87 例)、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群²⁴85.7% (24/28 例)、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群²⁴88.9% (8/9 例) に認められた。死亡例の報告は認められなかつた。その他の重篤な有害事象（表 18）は、プラセボ+MTX 群 1.1% (1/88 例)、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 8.9% (5/56 例)、50 mg+MTX 群 9.3% (8/86 例)、100 mg+MTX 群 6.9% (6/87 例)、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 3.6% (1/28 例)、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群 11.1% (1/9 例) に認められ、プラセボ+MTX 群の小脳梗塞、胃十二指腸潰瘍、胃腸炎各 1 例、50 mg+MTX 群の結腸癌、骨新生物、感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、尿路感染、子宮付属器腫瘍、発熱、イレウス/多発性関節炎/肝障害各 1 例、100 mg+MTX 群の帯状疱疹 2 例、腸炎、器質化肺炎各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも転帰は軽快又は回復であった（骨新生物については後遺症あり）。投与中止に至つた有害事象は、プラセボ+MTX 群 1 例、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 1 例、50 mg+MTX 群 8 例、100 mg+MTX 群 11 例、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 0 例、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群 1 例に認められた。

²⁰ 非 EE 例の 0~24 週まで、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 例の 0~16 週までの有害事象及び 14 週の EE 判定前に中止した 4 例の有害事象を合算して集計。

²¹ 非 EE 例の 24~52 週までの有害事象を集計。

²² 非 EE 例の 0~52 週まで、EE (50 mg→100 mg) 例の 0~16 週までの有害事象を合算して集計。

²³ 非 EE 例及び EE 例の 0~52 週までの有害事象を合算して集計。

²⁴ それぞれ EE 登録後の 16~52 週までに新たに発現した有害事象を集計。

表 18 重篤な有害事象（52週まで）

	プラセボ+MTX (n=88)	プラセボ+MTX→50 mg+MTX		本剤+MTX		
		EE (n=28)	Crossover (n=56)	50 mg (n=86)	EE (50 mg→100 mg) (n=9)	100 mg (n=87)
基本語						
帶状疱疹	0	0	0	0	0	2 (2.3)
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0	0	0
感染	0	0	0	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (1.8)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (1.2)	0	0
ニューモシスティ スジロヴェシ肺炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
骨新生物	0	0	0	1 (1.2)	0	0
結腸癌	0	0	0	1 (1.2)	0	0
副腎機能不全	0	0	1 (1.8)	0	0	0
小脳梗塞	0	0	1 (1.8)	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	0	0	1 (1.1)
器質化肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.1)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.1)
胃十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.8)	0	0	0
イレウス	0	0	0	1 (1.2)	0	0
肝障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0
関節痛	0	0	1 (1.8)	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0
関節リウマチ	0	0	0	1 (1.2)	0	0
椎間板突出	1 (1.1)	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症	0	1 (3.6)	0	0	0	0
子宮付属器腫瘍	0	0	0	1 (1.2)	0	0
発熱	0	0	0	1 (1.2)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.1)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (1.1)
靭帯損傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)

例数(%)、各群の有害事象の集計については脚注20～24を参照。

副作用は、プラセボ+MTX群 64.8% (57/88例)、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 62.5% (35/56例)、50 mg+MTX群 83.7% (72/86例)、100 mg+MTX群 88.5% (77/87例)、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 71.4% (20/28例)、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群 88.9% (8/9例)に認められ、主な事象は表19のとおりであった。

表 19 いざれかの群で 3 例以上に認められた副作用（52 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=88)	プラセボ+MTX→50 mg+MTX		本剤+MTX		
		EE (n=28)	Crossover (n=56)	50 mg (n=86)	EE (50 mg→100 mg) (n=9)	100 mg (n=87)
鼻咽頭炎	20 (22.7)	5 (17.9)	6 (10.7)	28 (32.6)	0	27 (31.0)
咽頭炎	3 (3.4)	0	5 (8.9)	6 (7.0)	0	6 (6.9)
胃腸炎	4 (4.5)	0	3 (5.4)	1 (1.2)	0	6 (6.9)
気管支炎	1 (1.1)	0	2 (3.6)	6 (7.0)	0	1 (1.1)
膀胱炎	2 (2.3)	0	1 (1.8)	4 (4.7)	0	2 (2.3)
帯状疱疹	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	0	0	5 (5.7)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	0	1 (1.8)	3 (3.5)	1 (11.1)	2 (2.3)
毛包炎	0	0	0	0	0	3 (3.4)
浮動性めまい	2 (2.3)	1 (3.6)	1 (1.8)	4 (4.7)	0	2 (2.3)
頭痛	3 (3.4)	2 (7.1)	0	3 (3.5)	0	3 (3.4)
耳鳴	0	0	0	3 (3.5)	0	0
上気道の炎症	8 (9.1)	4 (14.3)	0	12 (14.0)	1 (11.1)	16 (18.4)
咳嗽	0	0	0	3 (3.5)	0	2 (2.3)
便秘	1 (1.1)	1 (3.6)	1 (1.8)	2 (2.3)	0	3 (3.4)
齶歯	2 (2.3)	0	2 (3.6)	5 (5.8)	0	1 (1.1)
肝機能異常	4 (4.5)	0	2 (3.6)	2 (2.3)	0	4 (4.6)
湿疹	2 (2.3)	1 (3.6)	0	5 (5.8)	0	2 (2.3)
発疹	1 (1.1)	1 (3.6)	1 (1.8)	0	0	4 (4.6)
紅斑	0	0	0	3 (3.5)	0	0
注射部位紅斑	4 (4.5)	2 (7.1)	3 (5.4)	8 (9.3)	1 (11.1)	11 (12.6)
発熱	1 (1.1)	0	0	3 (3.5)	0	1 (1.1)
肝機能検査異常	0	0	0	7 (8.1)	0	6 (6.9)
アラニン・アミノ トランスフェラ ーゼ増加	2 (2.3)	1 (3.6)	0	2 (2.3)	0	4 (4.6)
白血球数減少	0	0	2 (3.6)	2 (2.3)	0	4 (4.6)

例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 20~24 を参照。

4) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2、5.3.5.1.8: JNS012-JPN-04 試験<2008 年 5 月～継続中 (2010 年 7 月カットオフ) >)

疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者²⁵ (目標症例数 300 例<各群 100 例>) を対象に、本剤を単剤で投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が行われた。

用法・用量は、プラセボ、本剤 50 mg 又は 100 mg を 4 週間隔で皮下投与することとされた。16 週のデータベース固定以降は盲検を解除し、プラセボ群は本剤 50 mg を投与することとされた。また、52 週以降、100 mg 群は担当医の判断により本剤 50 mg への減量が可とされた (減量後の再增量は不可)。投与期間は初回投与から 120 週まで又は本剤の製造販売承認取得時までのいざれか短い期間とされた。

総投与症例 308 例 (プラセボ群 105 例、50mg 群 101 例、100 mg 群 102 例) 全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である投与 14 週における ACR20%改善率は表 20 のとおりであり、いざれの本剤群においてもプラセボ群と比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 14 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 20 のとおりであった。

²⁵ 登録時及び初回投与直前の腫脹関節数及び圧痛関節数が各 6 関節以上で、かつ登録時に以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (CRP が 2.0 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/h 以上、朝のこわばり時間が 30 分以上、骨びらん、抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たす RA 患者。

表 20 投与 14 週における ACR20% (主要評価項目)、50%、70%改善率

	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群
ACR20%改善率	19.0 (20/105)	50.5 (51/101)	58.8 (60/102)
p 値*	-	<0.0001	<0.0001
ACR50%改善率	5.7 (6/105)	28.7 (29/101)	32.4 (33/102)
ACR70%改善率	1.0 (1/105)	12.9 (13/101)	11.8 (12/102)

% (例数)、*: カイ二乗検定。100 mg 群とプラセボ群との対比較で有意な場合にのみ、50 mg 群で対比較を行う (閉手順により、多重性を調整)。

副次評価項目の一つである投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、いずれもプラセボ群と比べて有意な差は認められなかった。なお、当初想定していない極端な悪化 (TSS のベースラインからの変化量 102.5) を示す症例が 1 例存在したため、追加解析として外れ値の影響を受けにくい解析手法であり、海外 C0524T05 及び C0524T06 試験でも用いられた van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析により同様の解析を行ったところ、50 mg 群ではプラセボ群と比べて有意な差は認められなかつたが (p=0.1802)、100 mg 群においては有意な差が認められた (p=0.0043)。

表 21 投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ群*	50 mg 群	100 mg 群
被験者数	105	101	102
平均値±標準偏差	2.58±4.690	1.87±4.092	2.13±10.423
中央値	1.00	0.50	0.00
最小値、最大値	-2.5, 29.8	-1.8, 23.0	-2.5, 102.5
最小二乗平均[95%信頼区間]	2.56 [1.21, 3.91]	1.91 [0.53, 3.29]	2.13 [0.75, 3.50]
最小二乗平均の差[95%信頼区間]	-	-0.65 [-2.58, 1.28]	-0.43 [-2.36, 1.49]
p 値**	-	0.5091	0.6573

*: 16 週以降は本剤 50 mg が投与された。

**: 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (多重性は考慮されていない)

16 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、プラセボ群 64.8% (68/105 例)、50 mg 群 62.4% (63/101 例)、100 mg 群 60.8% (62/102 例) に認められた。死亡例は認められなかつた。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1.9% (2/105 例) (帯状疱疹、器質化肺炎各 1 例)、50 mg 群 1.0% (1/101 例) (陰嚢水瘤 1 例)、100 mg 群 2.0% (2/102 例) (蜂巣炎、一過性脳虚血発作各 1 例) に認められ、プラセボ群の帯状疱疹、器質化肺炎、100 mg 群の蜂巣炎は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰はいずれも軽快又は回復であった。投与中止に至つた有害事象は、プラセボ群 2.9% (3/105 例) (帯状疱疹、非定型マイコバクテリア感染、肝機能検査異常各 1 例)、50 mg 群 2.0% (2/101 例) (白内障、肝障害各 1 例)、100 mg 群 1.0% (1/102 例) (一過性脳虚血発作 1 例) に認められ、50 mg 群の白内障、100 mg 群の一過性脳虚血発作以外の事象は治験薬との因果関係が否定されなかつた。

副作用はプラセボ群 51.4% (54/105 例)、50 mg 群 55.4% (56/101 例)、100 mg 群 52.0% (53/102 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用（16 週まで）

	プラセボ (n=105)	50 mg (n=101)	100 mg (n=102)
基本語			
鼻咽頭炎	14 (13.3)	13 (12.9)	15 (14.7)
咽頭炎	0	4 (4.0)	2 (2.0)
胃腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)
頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)
高血圧	0	0	3 (2.9)
上気道の炎症	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)
湿疹	5 (4.8)	3 (3.0)	2 (2.0)
発疹	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (3.9)
紅斑	1 (1.0)	4 (4.0)	0
注射部位紅斑	4 (3.8)	7 (6.9)	6 (5.9)
リンパ球数減少	3 (2.9)	0	0
例数 (%)			

52 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ群²⁶ 68.6% (72/105 例)、プラセボ→50 mg 群²⁷ 75.0% (69/92 例)、50 mg 群 85.1% (86/101 例)、100 mg 群 85.3% (87/102 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象（表 23）は、プラセボ群 2.9% (3/105 例)、プラセボ→50 mg 群 7.6% (7/92 例)、50 mg 群 5.9% (6/101 例)、100 mg 群 5.9% (6/102 例) に認められ、プラセボ群の細菌性関節炎、帶状疱疹、器質化肺炎各 1 例、プラセボ→50 mg 群の結腸ポリープ、蜂巣炎各 1 例、50 mg 群の腎孟腎炎、発作性頻脈、胃腸炎、歯齶炎/椎間板突出各 1 例、100 mg 群の乳癌、蜂巣炎、器質化肺炎、頭蓋内動脈瘤各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.9% (3/105 例)、プラセボ→50 mg 群 3.3% (3/92 例)、50 mg 群 5.0% (5/101 例)、100 mg 群 2.9% (3/102 例) に認められ、プラセボ群の帶状疱疹、非定型マイコバクテリア感染、肝機能検査異常各 1 例、プラセボ→50 mg 群の乾癥 1 例、50 mg 群の腎孟腎炎、肝障害各 1 例、100 mg 群の乳癌、気管支肺炎各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 23 重篤な有害事象（52 週まで）

	プラセボ (n=105)	プラセボ→50 mg (n=92)	50 mg (n=101)	100 mg (n=102)
基本語				
蜂巣炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.0)
胃腸炎	0	0	1 (1.0)	0
帶状疱疹	1 (1.0)	0	0	0
歯齶炎	0	0	1 (1.0)	0
腎孟腎炎	0	0	1 (1.0)	0
歯感染	0	0	0	1 (1.0)
細菌性関節炎	1 (1.0)	0	0	0
乳癌	0	0	0	1 (1.0)
卵巣新生物	0	0	1 (1.0)	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	1 (1.0)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (1.0)
白内障	0	2 (2.2)	0	0
緑内障	0	1 (1.1)	0	0
発作性頻脈	0	0	1 (1.0)	0
器質化肺炎	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
結腸ポリープ	0	2 (2.2)	0	0
関節リウマチ	0	2 (2.2)	1 (1.0)	0
椎間板突出	0	0	1 (1.0)	0
足変形	0	1 (1.1)	0	0
陰嚢水瘤	0	0	1 (1.0)	0
例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 26～27 を参照。				

²⁶ 治験薬投与開始時にプラセボ群に割り当てられた症例で 0 から 16 週までに発現した事象が集計された。

²⁷ 治験薬投与開始時にプラセボ群に割り当てられ、その後本薬 50mg が投与された症例で 16 から 52 週までに新たに発現した事象が集計された。

副作用はプラセボ群 52.4% (55/105 例)、プラセボ→50 mg 群 63.0% (58/92 例)、50 mg 群 77.2% (78/101 例)、100 mg 群 78.4% (80/102 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (52 週まで)

	プラセボ (n=105)	プラセボ→50 mg (n=92)	50 mg (n=101)	100 mg (n=102)
基本語				
鼻咽頭炎	14 (13.3)	7 (7.6)	24 (23.8)	21 (20.6)
胃腸炎	1 (1.0)	2 (2.2)	5 (5.0)	4 (3.9)
咽頭炎	0	2 (2.2)	5 (5.0)	4 (3.9)
毛包炎	0	1 (1.1)	3 (3.0)	1 (1.0)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (2.0)	6 (5.9)
動悸	0	3 (3.3)	1 (1.0)	1 (1.0)
高血圧	0	2 (2.2)	2 (2.0)	4 (3.9)
上気道の炎症	2 (1.9)	4 (4.3)	8 (7.9)	11 (10.8)
齶歯	0	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (2.9)
下痢	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (6.9)	1 (1.0)
便秘	1 (1.0)	3 (3.3)	2 (2.0)	2 (2.0)
歯肉炎	0	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (2.9)
口内炎	0	0	2 (2.0)	3 (2.9)
上腹部痛	0	0	2 (2.0)	3 (2.9)
胃炎	0	1 (1.1)	2 (2.0)	3 (2.9)
腸炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (2.9)
肝機能異常	0	0	0	3 (2.9)
湿疹	5 (4.8)	1 (1.1)	5 (5.0)	7 (6.9)
発疹	1 (1.0)	4 (4.3)	3 (3.0)	5 (4.9)
紅斑	1 (1.0)	0	5 (5.0)	0
過角化	0	0	0	3 (2.9)
注射部位紅斑	4 (3.8)	4 (4.3)	11 (10.9)	14 (13.7)
注射部位硬結	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)
肝機能検査異常	2 (1.9)	4 (4.3)	1 (1.0)	4 (3.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.2)	3 (3.0)	3 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	1 (1.1)	0	3 (2.9)
リンパ球数減少	3 (2.9)	0	2 (2.0)	0
白血球数減少	0	1 (1.1)	0	3 (2.9)

例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 26~27 を参照。

(3) 外国人患者を対象とした試験

1) 海外第III相試験 (5.3.5.1.4-1~3: C0524T05 試験<2005 年 12 月～継続中 (2009 年 5 月カットオフ)>

MTX 治療経験のない活動性 RA 患者²⁸ (目標症例数 600 例<各群 150 例>) を対象に、MTX 併用下又は非併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

海外第III相試験の用法・用量は、第II相試験である C0524T02 試験において、RA 患者を対象に MTX 併用下で本剤 50 mg 又は 100 mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与し、16 週の ACR20%改善率等を評価した結果、用量反応性は認められなかったが、50 mg/4 週+MTX 群と比較して他の投与群ではより高い CRP 抑制効果が認められたこと、また、50 mg/4 週+MTX 群の CRP 抑制効果はインフリキシマブの最小用量である 3 mg/kg の 8 週間隔静脈内投与時と同程度であったことから、本剤において治療効果が得られ

²⁸ スクリーニング時及びベースラインの腫脹関節数及び圧痛関節数が各 4 関節以上で、かつ以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (スクリーニング時の CRP が 1.5 mg/dL 以上又はスクリーニング時若しくはベースラインの ESR が 28 mm/h 以上、スクリーニング時及びベースラインの朝のこわばりが 30 分以上、骨びらん、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たす RA 患者。

る最小用量は 50 mg/4 週であると推測され、50 mg 及び 100 mg の 4 週毎の皮下投与と設定された。

本試験における投与群は、本剤プラセボ+MTX（プラセボ+MTX）群、本剤 100 mg+MTX プラセボ（100 mg+プラセボ）群、本剤 50 mg+MTX（50 mg+MTX）群、本剤 100 mg+MTX（100 mg+MTX）群の 4 群とされ、本剤プラセボ、50 mg 又は 100 mg は 4 週ごとに皮下投与することとされた。MTX は 10 mg/週から開始し、投与 8 週までに 20 mg/週に增量後は 52 週のデータベース固定まで 20 mg/週を維持することとされた。なお、投与 28 週の評価で圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が 20%未満の被験者を EE 登録例とし、プラセボの投与を受けている群は二重盲検下でプラセボから実薬に変更すること及び 50mg+MTX 群は本剤の投与量を增量することとされた（100mg+MTX 群は変更なし）。二重盲検期は 52 週間とされ、52 週以降は長期投与期（104 週がカットオフデータ、治験薬投与期間は 252 週まで）に移行し、プラセボ+MTX 群の EE 非登録例は 52 週時の評価で圧痛関節又は腫脹関節を認めた場合、本剤 50 mg+MTX を投与することとされ、52 週のデータベース固定以降、担当医の判断で本剤 50 mg から 100 mg への增量又は MTX の用量調節もしくは併用が可とされた。

総割り付け症例 637 例（プラセボ+MTX 群 160 例、100 mg+プラセボ群 159 例、50 mg+MTX 群 159 例、100 mg+MTX 群 159 例）全例が ITT（Intention to Treat）とされ、有効性の解析対象とされた。治験薬を投与されなかった 3 例（100 mg+プラセボ群 2 例、50 mg+MTX 群 1 例）を除く 634 例が安全性解析対象とされた。28 週の評価で EE 例とされた被験者は 70 例（プラセボ+MTX 群 28 例、100 mg+プラセボ群 22 例、50 mg+MTX 群 20 例）であった。

主要評価項目（two coprimary endpoints）は、投与 24 週における ACR50%改善率及び投与 52 週における TSS のベースラインからの変化量とされ、検定の多重性調整のため、①ACR50%改善率、②TSS 変化量の順に逐次的な解析（①で有意な結果が認められた場合にのみ、②の解析を検証的に実施する）を行うこととされた。表 25 及び表 26 に示すとおり、各主要評価項目における検証的な解析は、閉手順に基づいており、併合群の結果が有意でかつ少なくとも一つの本剤用量群とプラセボ群との対比較が有意な場合にのみ、①の検証的な解析結果は有意であったと定義され、②の検証的な解析が実施可能とされた。①で有意な結果が認められなかった場合には、②の解析結果は、副次評価項目の解析として扱われるものとされた。主要評価項目である投与 24 週における ACR50%改善率は表 25 のとおりであり、本剤+MTX 併合群 38.4%（122/318 例）とプラセボ+MTX 群 29.4%（47/160 例）との間に有意な差は認められなかつた。また、副次評価項目である投与 24 週の ACR20%、ACR70%改善率は表 25 のとおりであった。

表 25 投与 24 週における ACR20%、50%（主要評価項目）、70%改善率

	プラセボ+MTX 群	100 mg+プラセボ群	本剤+MTX 群		
			50 mg 群	100 mg 群	併合群
ACR20%改善率	49.4 (79/160)	51.6 (82/159)	61.6 (98/159)	61.6 (98/159)	61.6 (196/318)
ACR50%改善率 p 値*	29.4 (47/160) -	32.7 (52/159) 0.521	40.3 (64/159) 0.042	36.5 (58/159) 0.177	38.4 (122/318) 0.053
ACR70%改善率	15.6 (25/160)	13.8 (22/159)	23.9 (38/159)	18.2 (29/159)	21.1 (67/318)

%（例数）、*: スクリーニング時の CRP（1.5 mg/dL 未満、1.5 mg/dL 以上）を層別因子とする CMH 検定。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う。さらに、いずれかの用量群で有意差が認められた場合にのみ、100 mg+プラセボ群のプラセボ+MTX 群に対する非劣性（非劣性マージン-10%）を評価し、非劣性が検証された場合にのみ、優越性を評価する（すべての比較は、閉手順により、多重性を調整）。

もう一つの主要評価項目である投与 52 週における TSS のベースラインからの変化量は表 26 のとおりであり、本剤+MTX 併合群においてプラセボ+MTX と比べて有意な差が認められた（①の結果が有意ではなかったため、副次評価項目の解析とみなし、検証的な解釈はされていない）。また、50 mg+MTX 群、

100 mg+MTX 群においてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた（①の結果が有意ではなかったため、副次評価項目の解析とみなし、検証的な解釈はされていない）。

表 26 投与 52 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ+MTX 群*	100 mg	本剤+MTX 群		
		+プラセボ群*	50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	160	159	159	159	318
平均値±標準偏差	1.37±4.555	1.25±6.155	0.74±5.233	0.07±1.833	0.41±3.929
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
最小値、最大値	-9.0, 35.0	-8.0, 59.0	-12.4, 56.9	-8.5, 6.5	-12.4, 56.9
p 値**	-	0.266	0.015	0.025	0.006

*: 各投与群における EE 例を含む。**: 投与 24 週における ACR50%改善率において有意な結果が得られた場合にのみ、スクリーニング時の CRP (1.5 mg/dL 未満, 1.5 mg/dL 以上) をモデル因子とする van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析を行う。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う（閉手順により、多重性を調整）。

24 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ+MTX 群 72.5% (116/160 例)、100 mg+プラセボ群 68.2% (107/157 例)、50 mg+MTX 群 81.6% (129/158 例)、100 mg+MTX 群 76.1% (121/159 例) に認められた。死亡例は 2 例（50 mg+MTX 群の低血糖昏睡 1 例、100 mg+MTX 群の心肺停止 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 6.9% (11/160 例)、100 mg+プラセボ群 3.2% (5/157 例)、50 mg+MTX 群 6.3% (10/158 例)、100 mg+MTX 群 6.3% (10/159 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、肺炎（100 mg+MTX 群で 2 例）及び貧血（100 mg+プラセボ群で 2 例）であった。皮下投与治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 1.3% (2/160 例)、100 mg+プラセボ群 0.6% (1/157 例)、50 mg+MTX 群 3.8% (6/158 例)、100 mg+MTX 群 4.4% (7/159 例) に認められた。

皮下投与治験薬による副作用はプラセボ+MTX 群 40.0% (64/160 例)、100 mg+プラセボ群 40.8 % (64/157 例)、50 mg+MTX 群 48.1% (76/158 例)、100 mg+MTX 群 45.9% (73/159 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用（24 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=160)	100 mg+プラセボ (n=157)	本剤+MTX	
			50 mg (n=158)	100 mg (n=159)
悪心	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.2)	5 (3.1)
下痢	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (1.9)	0
上気道感染	9 (5.6)	7 (4.5)	8 (5.1)	13 (8.2)
鼻咽頭炎	0	2 (1.3)	5 (3.2)	0
インフルエンザ	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)
気管支炎	6 (3.8)	2 (1.3)	0	2 (1.3)
咽頭炎	3 (1.9)	3 (1.9)	0	1 (0.6)
注射部位紅斑	0	11 (7.0)	8 (5.1)	9 (5.7)
疲労	3 (1.9)	4 (2.5)	0	2 (1.3)
発熱	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)
注射部位疼痛	1 (0.6)	0	2 (1.3)	3 (1.9)
注射部位そう痒感	1 (0.6)	3 (1.9)	0	2 (1.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.1)	4 (2.5)	9 (5.7)	6 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.9)	4 (2.5)	4 (2.5)	5 (3.1)
体重増加	0	0	1 (0.6)	3 (1.9)
頭痛	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.5)
浮動性めまい	0	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)
発疹	3 (1.9)	5 (3.2)	3 (1.9)	5 (3.1)
脱毛症	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)
そう痒症	1 (0.6)	4 (2.5)	0	1 (0.6)
咳嗽	4 (2.5)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)
不眠症	0	0	1 (0.6)	3 (1.9)
高血圧	0	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)
ほてり	0	3 (1.9)	0	0

例数 (%)

104 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）²⁹は、プラセボ+MTX 群 83.8% (134/160 例)、100 mg+プラセボ群 85.4% (134/157 例)、50 mg+MTX 群 83.6% (245/293 例)、100 mg+MTX 群 76.9% (240/312 例) に認められた。死亡例は 8 例（100 mg+プラセボ群の突然死、心停止各 1 例、50 mg+MTX 群の低血糖昏睡、敗血症性ショック、悪性新生物各 1 例、100 mg+MTX 群の心肺停止、トラマドールの過量投与各 1 例、プラセボ+MTX→50 mg+MTX 群の肺の悪性新生物 1 例）認められ、突然死、心停止、敗血症性ショック、悪性新生物、肺の悪性新生物については治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 13.8% (22/160 例)、100 mg+プラセボ群 12.1% (19/157 例)、50 mg+MTX 群 13.7% (40/293 例)、100 mg+MTX 群 15.4% (48/312 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、表 28 のとおりであった。皮下投与治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 3.1% (5/160 例)、100 mg+プラセボ群 10.2% (16/157 例)、50 mg+MTX 群 7.8% (23/293 例)、100 mg+MTX 群 9.6% (30/312 例) に認められた。

²⁹ 各事象は、それぞれの発現時点で被験者が実際に経験した投与方法に基づき集計された。また、そのため同一被験者が複数の投与群で集計される場合がある。

表 28 いざれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（104 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=160)	100 mg+プラセボ (n=157)	本剤+MTX	
			50 mg (n=293)	100 mg (n=312)
肺炎	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.7)	2 (0.6)
虫垂炎	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
肺結核	0	2 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
結核	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
膿瘍	0	0	0	2 (0.6)
子宮平滑筋腫	0	0	2 (0.7)	0
関節リウマチ	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
貧血	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0

例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 29 を参照。

皮下投与治験薬による副作用は、プラセボ+MTX 群 50.0% (80/160 例)、100 mg+プラセボ群 61.8% (97/157 例)、50 mg+MTX 群 55.6% (163/293 例)、100 mg+MTX 群 55.4% (173/312 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いざれかの群で 3.0%以上に認められた副作用（104 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=160)	100 mg+プラセボ (n=157)	本剤+MTX	
			50 mg (n=293)	100 mg (n=312)
上気道感染	16 (10.0)	19 (12.1)	23 (7.8)	34 (10.9)
気管支炎	9 (5.6)	8 (5.1)	19 (6.5)	17 (5.4)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	4 (2.5)	13 (4.4)	8 (2.6)
尿路感染	0	3 (1.9)	10 (3.4)	9 (2.9)
咽頭炎	8 (5.0)	7 (4.5)	7 (2.4)	10 (3.2)
副鼻腔炎	3 (1.9)	3 (1.9)	10 (3.4)	7 (2.2)
悪心	5 (3.1)	4 (2.5)	11 (3.8)	7 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (5.0)	6 (3.8)	24 (8.2)	18 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.8)	5 (3.2)	18 (6.1)	10 (3.2)
注射部位紅斑	0	16 (10.2)	12 (4.1)	20 (6.4)
疲労	5 (3.1)	4 (2.5)	3 (1.0)	4 (1.3)
注射部位斑	0	5 (3.2)	2 (0.7)	5 (1.6)
咳嗽	6 (3.8)	7 (4.5)	9 (3.1)	13 (4.2)
発疹	3 (1.9)	8 (5.1)	5 (1.7)	6 (1.9)
頭痛	3 (1.9)	5 (3.2)	6 (2.0)	6 (1.9)

例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 29 を参照。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5-1～3: C0524T06 試験<2005 年 12 月～継続中（2009 年 3 月カットオフ）>）

MTX 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者³⁰（目標症例数 400 例<本剤+プラセボ+MTX（プラセボ+MTX）群 120 例、本剤+100 mg+MTX プラセボ（100 mg+プラセボ）群 120 例、本剤+50 mg+MTX（50 mg+MTX）群 80 例、本剤+100 mg+MTX（100 mg+MTX）群 80 例>）を対象に、MTX併用又は非併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験における投与群は、プラセボ+MTX 群、100 mg+プラセボ群、50 mg+MTX 群、100 mg+MTX 群の 4 群とされ、本剤+プラセボ、50 mg 又は 100 mg は 4 週間隔で皮下投与することとされた。MTX の投与量はスクリーニング前から投与されていた一定量（15～25 mg/週）を継続することとされた。なお、投与

³⁰ スクリーニング時及びベースラインの腫脹関節数及び圧痛関節数が各 4 関節以上で、かつ以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上（スクリーニング時の CRP が 1.5 mg/dL 以上又はスクリーニング時若しくはベースラインの ESR が 28 mm/h 以上、スクリーニング時及びベースラインの朝のこわばりが 30 分以上、骨びらん、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性）を満たす RA 患者。

開始から 16 週の評価で圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が 20%未満の被験者を EE 登録例とし、プラセボの投与を受けている群は二重盲検下でプラセボから実薬に変更すること及び 50mg+MTX 群では本剤の投与量を增量することとされた（100mg+MTX 群は変更なし）。また、プラセボ+MTX 群の EE 非登録例は 24 週以降、50 mg+MTX を投与することとされた。二重盲検期は 52 週間とされ、52 週以降は長期投与期（104 週がカットオフデータ、治験薬投与期間は 252 週まで）に移行し、52 週のデータベース固定以後、担当医の判断で本剤 50mg から 100 mg への增量又は MTX の用量調節若しくは併用が可とされた。

総割り付け症例 444 例（プラセボ+MTX 群 133 例、100 mg+プラセボ群 133 例、50 mg+MTX 群 89 例、100 mg+MTX 群 89 例）全例が ITT とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。16 週の評価で EE 例とされた被験者は 92 例（プラセボ+MTX 群 41 例、100 mg+プラセボ群 36 例、50 mg+MTX 群 15 例）であった。

主要評価項目（two coprimary endpoints）は、投与 14 週における ACR20%改善率及び投与 24 週における HAQ スコアのベースラインからの改善とされ、検定の多重性調整のため、①ACR20%改善率、②HAQ スコア改善の順に逐次的な解析（①で有意な結果が認められた場合にのみ、②の解析を検証的に実施する）することとされた。表 30 及び表 31 に示すとおり、各主要評価項目における検証的な解析は、閉手順に基づいており、併合群の結果が有意かつ少なくとも一つの本剤用量群とプラセボ群との対比較が有意な場合にのみ、①の検証的な解析結果は有意であったと定義され、②の検証的な解析が実施可能とされた。①で有意な結果が認められなかった場合には、②の解析結果は、副次評価項目の解析として扱われるものとされた。主要評価項目である投与 14 週における ACR20%改善率は表 30 のとおりであり、本剤+MTX 併合群においてプラセボ+MTX と比べて有意な差が認められ、50 mg+MTX 群、100 mg+プラセボにおいてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 14 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 30 のとおりであった。

表 30 投与 14 週における ACR20%（主要評価項目）、50%、70%改善率

	プラセボ+MTX 群	100 mg+プラセボ群	本剤+MTX 群		
			50 mg 群	100 mg 群	併合群
ACR20%改善率 p 値*	33.1 (44/133) -	44.4 (59/133) 0.059	55.1 (49/89) 0.001	56.2 (50/89) <0.001	55.6 (99/178) <0.001
ACR50%改善率	9.8 (13/133)	20.3 (27/133)	34.8 (31/89)	29.2 (26/89)	32.0 (57/178)
ACR70%改善率	3.8 (5/133)	7.5 (10/133)	13.5 (12/89)	9.0 (8/89)	11.2 (20/178)

%（例数）、*: カイ二乗検定。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う。さらに、いずれかの用量群で有意差が認められた場合にのみ、100 mg+プラセボ群のプラセボ+MTX 群に対する優越性をカイ二乗検定により評価する（すべての比較は、閉手順により、多重性を調整）。

もう一つの主要評価項目である投与 24 週における HAQ スコアのベースラインからの改善は表 31 のとおりであり、本剤+MTX 併合群においてプラセボ+MTX と比べて有意な差が認められ、50 mg+MTX 群、100 mg+MTX 群においてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。

表 31 投与 24 週における HAQ スコアのベースラインからの改善

	プラセボ+MTX 群*	100 mg +プラセボ群*	本剤+MTX 群		
			50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	133	133	89	89	178
平均値±標準偏差	0.1316±0.58374	0.2387±0.66295	0.4663±0.55255	0.4466±0.51569	0.4565±0.53302
中央値	0.1250	0.1250	0.3750	0.5000	0.4375
最小値、最大値	-1.375, 2.125	-1.375, 2.375	-0.750, 2.125	-1.000, 1.625	-1.000, 2.125
p 値**	-	0.240	<0.001	<0.001	<0.001

*: 各投与群における 16 週の評価による EE 例を含む。**: 投与 14 週における ACR20% 改善率において有意な結果が認められた場合にのみ、van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析を行う。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う。さらに、いずれかの用量群で有意差が認められた場合にのみ、100 mg+プラセボ群のプラセボ+MTX 群に対する優越性を van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析により評価する（すべての比較は、閉鎖順により、多重性を調整）。

主要な副次評価項目の一つである投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量は表 32 のとおりであり、いずれの本剤投与群においてもプラセボ+MTX 群との間に有意な差は認められなかった。

表 32 投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ+MTX 群*	100 mg +プラセボ群*	本剤+MTX 群		
			50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	133	133	89	89	178
平均値±標準偏差	0.55±2.354	0.27±1.598	0.60±2.740	0.23±1.342	0.41±2.159
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
最小値、最大値	-2.5, 19.9	-4.0, 12.0	-4.0, 19.9	-2.5, 5.5	-4.0, 19.9
p 値**	-	0.361	0.953	0.293	0.551

*: 各投与群における 16 週の評価による EE 例を含む。EE 例はベースラインと 16 週の評価から線形外挿された。**: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析（多重性は考慮されていない）

16 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ+MTX 群 60.9% (81/133 例)、100 mg+プラセボ群 63.2% (84/133 例)、50 mg+MTX 群 68.5% (61/89 例)、100 mg+MTX 群 69.7% (62/89 例) に認められた。死亡例は 1 例（100 mg+プラセボ群の敗血症）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかつた。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 2.3% (3/133 例)、100 mg+プラセボ群 3.8% (5/133 例)、50 mg+MTX 群 5.6% (5/89 例)、100 mg+MTX 群 9.0% (8/89 例) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は敗血症（100 mg+プラセボ群及び 100 mg+MTX 群で各 2 例）及び尿路感染（100 mg+MTX 群で 2 例）であった。皮下投与治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 4.5% (6/133 例)、100 mg+プラセボ群 3.0% (4/133 例)、50 mg+MTX 群 2.2% (2/89 例)、100 mg+MTX 群 3.4% (3/89 例) に認められた。

皮下投与治験薬による副作用は、プラセボ+MTX 群 42.1% (56/133 例)、100 mg+プラセボ群 35.3% (47/133 例)、50 mg+MTX 群 43.8% (39/89 例)、100 mg+MTX 群 42.7% (38/89 例) に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用（16 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=133)	100 mg+プラセボ (n=133)	本剤+MTX	
			50 mg (n=89)	100 mg (n=89)
上気道感染	6 (4.5)	6 (4.5)	5 (5.6)	3 (3.4)
気管支炎	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
鼻咽頭炎	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0
尿路感染	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (3.4)	2 (2.2)
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (3.4)
インフルエンザ	0	3 (2.3)	0	1 (1.1)
疲労	3 (2.3)	0	0	1 (1.1)
注射部位紅斑	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (2.2)	3 (3.4)
咳嗽	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (3.4)	2 (2.2)
発疹	4 (3.0)	5 (3.8)	4 (4.5)	2 (2.2)
頭痛	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (3.4)	2 (2.2)
例数 (%)				

104 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）³¹は、プラセボ+MTX 群 68.7% (92/134 例)、100 mg+プラセボ群 82.6% (109/132 例)、50 mg+MTX 群 85.4% (181/212 例)、100 mg+MTX 群 64.4% (154/239 例) に認められた。死亡例は 4 例 (100 mg+プラセボ群の複雑性呼吸窮迫、敗血症、劇症肝不全各 1 例、100 mg+プラセボ→100 mg+MTX 群の循環機能不全 1 例) 認められ、複雑性呼吸窮迫以外の事象については治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 4.5% (6/134 例)、100 mg+プラセボ群 19.7% (26/132 例)、50 mg+MTX 群 15.6% (33/212 例)、100 mg+MTX 群 17.2% (41/239 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上発現した重篤な有害事象は表 34 のとおりであった。皮下投与治験薬の中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 6.0% (8/134 例)、100 mg+プラセボ群 9.8% (13/132 例)、50 mg+MTX 群 6.6% (14/212 例)、100 mg+MTX 群 6.3% (15/239 例) に認められた。

表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（104 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=134)	100 mg+プラセボ (n=132)	本剤+MTX	
			50 mg (n=212)	100 mg (n=239)
蜂巣炎	0	0	1 (0.5)	2 (0.8)
敗血症	0	2 (1.5)	0	3 (1.3)
気管支炎	0	0	0	2 (0.8)
肺炎	0	2 (1.5)	2 (0.9)	0
尿路感染	1 (0.7)	0	0	2 (0.8)
関節リウマチ	0	1 (0.8)	3 (1.4)	3 (1.3)
関節痛	0	2 (1.5)	0	0
乳癌	0	0	1 (0.5)	2 (0.8)
扁平上皮癌	0	2 (1.5)	3 (1.4)	0
基底細胞癌	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.4)
肺障害	0	0	0	2 (0.8)
肺塞栓症	0	0	0	2 (0.8)
胆石症	0	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.3)
発熱	0	2 (1.5)	0	0
例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 31 を参照。				

皮下投与治験薬による副作用は、プラセボ+MTX 群 47.8% (64/134 例)、100 mg+プラセボ群 59.8% (79/132 例)、50 mg+MTX 群 64.2% (136/212 例)、100 mg+MTX 群 46.9% (112/239 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

³¹ 各事象は、それぞれの発現時点で被験者が実際に経験した投与方法に基づき集計された。また、そのため同一被験者が複数の投与群で集計される場合がある。

表 35 いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用（104 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=134)	100 mg+プラセボ (n=132)	本剤+MTX	
			50 mg (n=212)	100 mg (n=239)
上気道感染	7 (5.2)	13 (9.8)	21 (9.9)	23 (9.6)
気管支炎	2 (1.5)	9 (6.8)	16 (7.5)	11 (4.6)
鼻咽頭炎	4 (3.0)	7 (5.3)	10 (4.7)	7 (2.9)
咽頭炎	2 (1.5)	4 (3.0)	12 (5.7)	9 (3.8)
尿路感染	3 (2.2)	2 (1.5)	8 (3.8)	10 (4.2)
副鼻腔炎	0	7 (5.3)	6 (2.8)	6 (2.5)
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.9)	8 (3.3)
帶状疱疹	0	5 (3.8)	5 (2.4)	3 (1.3)
下痢	3 (2.2)	3 (2.3)	8 (3.8)	7 (2.9)
悪心	2 (1.5)	4 (3.0)	4 (1.9)	6 (2.5)
関節リウマチ	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (1.4)	6 (2.5)
咳嗽	4 (3.0)	6 (4.5)	12 (5.7)	8 (3.3)
注射部位紅斑	4 (3.0)	11 (8.3)	6 (2.8)	8 (3.3)
注射部位そう痒感	0	6 (4.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
発疹	5 (3.7)	8 (6.1)	8 (3.8)	6 (2.5)
湿疹	0	4 (3.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
頭痛	3 (2.2)	6 (4.5)	10 (4.7)	10 (4.2)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	2 (1.5)	2 (1.5)	7 (3.3)	4 (1.7)
高血圧	2 (1.5)	5 (3.8)	3 (1.4)	7 (2.9)
高コレステロール血症	0	4 (3.0)	2 (0.9)	0

例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 31 を参照。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) MTX 併用投与について

① 関節痛等の症状に対する軽減効果について

機構は、本申請における臨床試験成績から、日本人 RA 患者における関節痛等の症状の軽減に対する、MTX 併用下での本剤の有効性については示されているものと判断する。

② 関節の構造的損傷の抑制効果について

機構は、国内 JNS012-JPN-03 試験と比較的類似した条件で実施された海外 C0524T06 試験では、本剤の関節の構造的損傷の抑制効果は示されていないことから、国内試験成績と矛盾するものではないか説明するよう求めた。

申請者は、JNS012-JPN-03 試験のプラセボ+MTX 群における 24 週の TSS の変化量の中央値及び平均値はそれぞれ 0.25 及び 2.51 であったのに対し、C0524T06 試験ではそれぞれ 0.00 及び 0.55 であったことから、C0524T06 試験には関節の構造的損傷の進展が小さい被験者集団が組み入れられたことが、両試験の成績に違いが生じた原因であると考えられること、また、関節の構造的損傷の進展は、腫脹関節数、CRP 及び ESR 等に反映される疾患活動性と相関性が高いとされていること (Smolen JS et al. *Arthritis Rheum.* 54: 702-710, 2006, Plant MJ et al. *Arthritis Rheum.* 43: 1473-1477, 2000, Jansen LM et al. *Ann Rheum Dis.* 60: 924-927, 2001, Lindqvist E et al. *Ann Rheum Dis.* 64: 196-201, 2005) を踏まえると、C0524T06 試験における TSS の変化量が小さかった原因是、被験者集団の CRP 及び ESR が JNS012-JPN-03 試験と比べて低かったこと (表 36) によると推察され、関節の構造的損傷の抑制効果を評価するのに適さない被験者集団であったと考える旨を説明した。

表 36 プラセボ+MTX 群における、ベースラインの疾患活動性及び TSS のベースラインからの変化量の比較

試験名 (例数)	C0524T06 (133 例)	JNS012-JPN-03 (88 例)
圧痛関節数 (0-68)	24.9±14.70	13.2±7.83
腫脹関節数 (0-66)	14.8±9.35	11.4±6.58
CRP (mg/dL)	1.53±1.937	2.159±2.4369
ESR (mm/hr)	36.2±21.90	45.6±29.23
DAS28 (CRP)	5.377±0.9806	4.967±0.8964
DAS28 (ESR)	5.934±1.0449	5.595±0.9924
TSS 変化量 (24 週)	0.55±2.354	2.51±5.523

平均値±標準偏差

機構は、C0524T06 試験の被験者集団における DAS28、腫脹関節数等はむしろ JNS012-JPN-03 試験よりも高値であり必ずしも疾患活動性が低い集団とは言えないと思われ、本試験において TSS 変化量が小さかったことと CRP 及び ESR が低値であったこととの関係は明らかではないと考えるが、C0524T06 試験のプラセボ+MTX 群、50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群の 24 週評価時点における SDC を超えた症例の割合はそれぞれ 4.1%、5.8% 及び 3.6% とプラセボ群と本剤投与群で同様に低く、TSS 変化量が 0 以下の症例の割合もそれぞれ 66.4%、66.3% 及び 69.0% と全般に高かったことも踏まえると、当該試験の被験者集団は関節の構造的損傷の進展が小さく評価に適さない集団であったとの申請者の説明については理解でき、プラセボ+MTX 群との有意差は認められていないものの、本剤の有効性を否定するものではないと考える。一方、国内 JNS012-JPN-03 試験においては、プラセボ+MTX 群の TSS 変化量は C0524T06 試験と比べて明らかに大きく、関節の構造的損傷が進展した状態にある患者集団が組み入れられていたと推察されること、また、副次評価ではあるものの、二重盲検下 24 週での評価において 50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群ともにプラセボ+MTX 群と比較して TSS 変化量の有意な減少が認められていることから、MTX 併用下での本剤の関節の構造的損傷抑制効果は期待できると考えて大きな問題はないと判断する。

2) 本剤単独投与について

機構は、DMARD 効果不十分例を対象とした国内 JNS012-JPN-04 試験において、ACR 改善率についてプラセボ群 (MTX を含む DMARD 非併用) に対する本剤単剤群の有効性は示されていることから、MTX 等に不耐容の患者に対する本剤単独投与での有用性はあると考える。しかしながら、① JNS012-JPN-04 試験における ACR 改善率は、MTX 併用下で実施された JNS012-JPN-03 試験と比較し全般的に小さく、本剤単独投与の有効性は MTX 併用投与よりも小さいことが示唆されていること、② MTX 効果不十分例を対象とした海外 C0524T06 試験において、100 mg+プラセボ群については、主要評価項目である ACR20% 改善率及び HAQ スコアのベースラインからの変化量に関してプラセボ+MTX 群と比較して有意な差は認められず、MTX 投与に比べ本剤単独投与は有効性において明らかに優れるという結果は得られていないこと、③ さらに関節の構造的損傷抑制効果についても、JNS012-JPN-04 試験では 24 週の評価においてプラセボ群 (ただし 16 週以降プラセボ群は本剤 50mg 投与に変更されている) と比べ本剤単独投与群の明らかな有効性は示されておらず、海外 C0524T05 及び T06 試験においても本剤 100 mg+プラセボ群とプラセボ+MTX 群との間で差はみられていないことを総合的に勘案すると、MTX の使用可能な患者に対して本剤単独投与を行う臨床的意義は高くないと考えることから、本剤の適用対象の判断に資するよう、本剤単独投与時及び MTX 併用投与時の ACR 改善率、関節の構造的損傷抑制効果等の情報を医療現場に

適切に提供することが重要と考える。

(2) 用法・用量について

申請者は、国内 JNS012-JPN-03 及び 04 試験の結果から、本剤の通常用量は 50 mg とすることが妥当であると考えるが、ACR20%改善率及び TSS 変化量について RA の疾患活動性を示す指標の一つである CRP を用いた部分集団解析（表 37）を実施したところ、疾患活動性が高いと考えられる患者（ベースラインの CRP \geq 1.5mg/dL）に対して、MTX 併用下（JNS012-JPN-03 試験）では関節の構造的損傷抑制効果の点から、また、本剤単独投与下（JNS012-JPN-04 試験）では症状及び徴候の軽減及び関節の構造的損傷抑制効果の点から、本剤 100 mg の投与が必要であることが示唆されたため、本剤の申請用法・用量は「通常、成人には本剤 50mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、疾患活動性が高い場合には、1 回 100mg を使用することができる」とすることが妥当と判断した旨を説明している。

表 37 国内試験における投与 14 週の ACR20%改善率及び投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量
(CRP で区分した部分集団解析、FAS)

CRP	JNS012-JPN-03 試験	JNS012-JPN-04 試験					
		プラセボ +MTX	本剤+MTX		50mg		
			50mg	100 mg			
ACR20% 改善率	CRP<1.5 mg/dL % (例数) p 値*	29.2 (14/48)	71.2 (37/52) <0.0001	77.0 (47/61) <0.0001	26.0 (13/50)	58.6 (34/58) 0.0007	56.9 (29/51) 0.0017
	CRP \geq 1.5 mg/dL % (例数) p 値*	25.0 (10/40)	73.5 (25/34) <0.0001	69.2 (18/26) 0.0004	12.7 (7/55)	39.5 (17/43) 0.0022	60.8 (31/51) <0.0001
	全体 % (例数) p 値*	27.3 (24/88)	72.1 (62/86) <0.0001	74.7 (65/87) <0.0001	19.0 (20/105)	50.5 (51/101) <0.0001	58.8 (60/102) <0.0001
TSS のベース ラインからの 変化量	CRP<1.5 mg/dL 症例数 平均値 中央値 [最小値、最大値] p 値**	48 1.76 0.00 [-1.5, 19.5] -	52 -0.04 0.00 [-6.3, 5.5] 0.0156	61 -0.02 0.00 [-3.5, 7.0] 0.0015	50 1.41 0.50 [-2.5, 11.0] -	58 0.80 0.00 [-1.5, 11.0] 0.1597	51 0.73 0.00 [-2.5, 13.0] 0.0651
	CRP \geq 1.5 mg/dL 症例数 平均値 中央値 [最小値、最大値] p 値**	40 3.41 1.00 [-8.5, 33.5] -	34 2.71 1.00 [-4.5, 22.5] 0.7642	26 1.15 0.00 [-2.0, 19.0] 0.0290	55 3.64 1.50 [-2.0, 29.8] -	43 3.31 1.00 [-1.8, 23.0] 0.8748	51 3.54 0.50 [-2.5, 102.5] 0.0295
	全体 症例数 平均値 中央値 [最小値、最大値] p 値**	88 2.51 0.25 [-8.5, 33.5] -	86 1.05 0.00 [-6.3, 22.5] 0.0363	87 0.33 0.00 [-3.5, 19.0] <0.0001	105 2.58 1.00 [-2.5, 29.8] -	101 1.87 0.50 [-1.8, 23.0] 0.1802	102 2.13 0.00 [-2.5, 102.5] 0.0043

*: カイ二乗検定、**: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析

機構は、国内 JNS012-JPN-03 及び 04 試験の TSS 変化量について、CRP のみでなく、疾患活動性の指標として DAS28 等を用いた部分集団解析結果についても提示するとともに、海外 C0524T05 試験成績においても同様の傾向が認められるか説明するよう求めた。

申請者は、国内JNS012-JPN-03及び04試験のTSS変化量について、ベースラインのDAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) を用いた部分集団解析を実施した場合にも、表38のとおり、CRPによる部分集団解析と同様の傾向が示され、また、臨床的に意義が高いと考えられるTSS変化量が0以下であった被験者の割合においても、疾患活動性が高度の被験者層において、MTX併用の有無にかかわらず100 mg群では50 mg群と

比べて優る傾向が示されていることを説明した。さらに、血清中本薬濃度とTSS変化量との関係について検討した結果（「(i) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4)」参照）、血清中本薬濃度の上昇に伴いTSS変化量が高値を示した被験者が減少する傾向が認められ、その傾向は疾患活動性の高い被験者層で顕著であったこと、また、血清中本薬濃度が低値の場合、疾患活動性の高い被験者層の方がTSS変化量が高値を示した被験者が多かったことなどから、疾患活動性の高い患者ではTNFの中和のために疾患活動性の低い患者よりも多くの本薬を必要とするものと推察される旨を併せて説明した。一方、海外C0524T05試験においては、CRP、DAS28等を用いたTSS変化量の部分集団解析の結果（表39）では、国内JNS012-JPN-03の結果と同様に、疾患活動性が高度の被験者層において50 mg+MTX群に比べ100 mg+MTX群でより強い抑制傾向が示されたものの、TSS変化量が0以下であった被験者の割合や血清中本薬濃度とTSS変化量との関係については、国内JNS012-JPN-03と同様の傾向は認められなかった旨を説明した。

機構は、MTX併用下での本剤の用法・用量については、以下のように考える。

国内 JNS012-JPN-03 試験において、主要評価である ACR20%改善率は 50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群で同様であったこと、また、二重盲検下 24 週までの TSS 変化量において、50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群ともに関節の構造的損傷抑制効果を期待し得る成績が示されていることなどを踏まえると、MTX 併用下での本剤の通常用量を 50 mg とすることについては妥当と考える。また、JNS012-JPN-03 試験の全体集団における 24 週の TSS 変化量の平均値は 50 mg+MTX 群 (1.05) に比べ、100 mg+MTX 群 (0.33) で小さく、TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合はプラセボ+MTX 群: 50.0%、50 mg+MTX 群: 59.3%、100 mg+MTX 群: 70.1%、また SDC を超えた症例の割合はプラセボ+MTX 群: 21.6%、50 mg+MTX 群: 16.3%、100 mg+MTX 群: 5.7% であり、TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合、SDC を超えた症例の割合とともに 100 mg+MTX 群のみプラセボ群に対して有意差（それぞれ p=0.0066 及び 0.0023）が認められていることを踏まえると、部分集団解析によらずとも、関節の構造的損傷の進展抑制における 50 mg+MTX に対する 100 mg+MTX の一定の優位性は示されていると考えられることから、関節の構造的損傷の進展が特に速い患者等の一部の患者層に対して 100 mg+MTX を投与する意義があると考えることについても同意する。

しかしながら、疾患活動性が高度の被験者層で、関節の構造的損傷抑制効果において 50 mg+MTX に対する 100 mg+MTX の優位性が示されたとする申請者の主張については、国内試験の部分集団解析結果に基づけば一定の合理性が示唆されていることは理解するものの、少数例での部分集団解析の結果からその妥当性を結論付けることは困難であること、さらに海外 C0524T06 試験のように疾患活動性がある程度高い集団においても MTX 治療下において関節の構造的損傷の進展がほとんどみられない場合もあり、疾患活動性の高い患者が、100 mg+MTX 投与によるベネフィットが得られる患者であると特定することはできないと考える。したがって、申請用法・用量に含まれる「なお、疾患活動性が高い場合には、1 回 100 mg を使用することができる」の規定については適切ではないと考える。

一方で、関節の構造的損傷の進展が速い患者を特定する因子については現時点では十分な解明には至っておらず、用法・用量において明示することは困難と考えることから、当該用量に係る規定は「なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる」等とし、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値、年齢等を考慮して RA の診断・治療に精通した医師により 100 mg 投与の適否が慎重に判断

されることが適切ではないかと考える。

表 38 国内試験における投与 24 週の TSS のベースラインからの変化量及び TSS の変化量が 0 であった被験者の割合
(DAS28 (CRP) による部分集団解析)

TSS のベースライ ンからの変化量	DAS28 (CRP)	JNS012-JPN-03 試験			JNS012-JPN-04 試験		
		プラセボ +MTX	本剤+MTX		プラセボ	50 mg	100 mg
			50 mg	100 mg			
>3.2 =<5.1							
症例数	49	51	55	43	40	43	
平均値	1.03	0.18	0.03	1.62	0.73	0.6	
中央値	0	0	0	0	0	0	
[最小値, 最大値]	[-1.5, 11.0]	[-3.5, 5.5]	[-3.5, 6.2]	[-2.5, 11.5]	[-1.5, 11.0]	[-2.5, 13.0]	
p 値*	-	0.1285	0.0123	-	0.434	0.126	
>5.1							
症例数	38	33	31	61	59	59	
平均値	4.48	2.45	0.86	3.3	2.72	3.24	
中央値	1.5	0.5	0	1.5	1	0.5	
[最小値, 最大値]	[-8.5, 33.5]	[-6.3, 22.5]	[-2.0, 19.0]	[-2.0, 29.8]	[-1.8, 23.0]	[-2.5, 102.5]	
p 値*	-	0.1981	0.0015	-	0.2667	0.0167	
TSS の変化量が 0 であった被験者の 割合							
>3.2 =<5.1							
% (例数)	61.2 (30/49)	66.7 (34/51)	72.7 (40/55)	53.5 (23/43)	52.5 (21/40)	60.5 (26/43)	
p 値**	-	0.5709	0.2119	-	0.9292	0.5135	
>5.1							
% (例数)	34.2 (13/38)	45.5 (15/33)	64.5 (20/31)	26.2 (16/61)	35.6 (21/59)	47.5 (28/59)	
p 値**	-	0.3336	0.0122	-	0.2668	0.0158	

ベースラインの DAS (CRP) は、ヨーロッパリウマチ学会診断基準に基づき、疾患活動性が軽度 ($=<3.2$)、中等度 ($>3.2 =<5.1$)、高度 (>5.1) に区分された。なお、疾患活動性が軽度に区分された被験者は、各群で 2 例以下であったことから、表での記載は省略した。

*: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析、**: カイ二乗検定。

表 39 海外 C0524T05 試験における投与 52 週の TSS のベースラインからの変化量及び TSS の変化量が 0 であった被験者の割合
(DAS28 (CRP) による部分集団解析)

	DAS28 (CRP)	プラセボ +MTX	100 mg +プラセボ	本剤+MTX	
				50 mg	100 mg
TSS のベースライ ンからの変化量	>3.2 =<5.1				
症例数	50	46	43	46	
平均値±標準偏差	0.48±1.970	0.44±1.652	0.07±1.110	-0.29±1.867	
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	
[最小値, 最大値]	[-3.5, 8.0]	[-2.5, 7.0]	[-3.0, 2.7]	[-8.5, 3.0]	
p 値*	-	0.810	0.702	0.349	
>5.1					
症例数	109	111	114	110	
平均値±標準偏差	1.79±5.313	1.61±7.271	1.01±6.130	0.26±1.760	
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	
[最小値, 最大値]	[-9.0, 35.0]	[-8.0, 59.0]	[-12.4, 56.9]	[-8.5, 6.5]	
p 値*	-	0.190	0.007	0.043	
TSS の変化量が 0 であった被験者 の割合	>3.2 =<5.1				
% (例数)	68.0 (34/50)	73.9 (34/46)	74.4 (32/43)	73.9 (34/46)	
p 値**	-	0.524	0.497	0.524	
>5.1					
% (例数)	52.3 (57/109)	58.6 (65/111)	72.8 (83/114)	60.0 (66/110)	
p 値**	-	0.350	0.002	0.250	

ベースラインの DAS (CRP) は、ヨーロッパリウマチ学会診断基準に基づき、疾患活動性が軽度 ($=<3.2$)、中等度 ($>3.2 =<5.1$)、高度 (>5.1) に区分された。なお、疾患活動性が軽度に区分された被験者は、各群で 2 例以下であったことから、表での記載は省略した。

*: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析、**: カイ二乗検定。

また、本剤の単独投与時の用法・用量については、機構は以下のように考える。

本剤単独投与で実施された国内 JNS012-JPN-04 試験においては、全体集団での解析の結果、主要評価である 14 週の ACR20%改善率について 100 mg 群に比べ 50 mg 群で劣る傾向がみられること、また、24 週までの TSS 変化量について、50 mg 群では有効性を期待し得る成績は得られていないことを踏まえると、MTX 不耐容の患者においても 50 mg の単独投与によるベネフィットは高くないと考えられる。一方、100 mg 群においては、24 週までの TSS 変化量について、事前に計画された解析ではプラセボ群に対

する有意差は認められないものの、外れ値の影響を考慮した追加解析では有意差が示されており（＜提出された資料の概略＞（2）4）参照。なお、機構は外れ値を除外した解析等により、事前に計画された解析結果が、外れ値の影響を強く受けたものであることを確認している）、また、TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合についても 100mg 群（52.9%）のみプラセボ群（38.1%）に対する有意差（ $p=0.0320$ ）が示されていることも踏まると、当該用量においては関節の構造的損傷抑制効果が示唆されていると考えられ、50 mg の単独投与に比べその臨床的意義は高いと思われることから、本剤の単独投与時の用量は 1 回 100 mg とすることが適切ではないかと考える。

以上より、機構は用法・用量の記載を下記のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断することとしたい。

メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

（3）効能・効果について

機構は、本剤の中心的用法と想定される MTX 併用下において、関節の構造的損傷抑制効果を支持するデータが得られていることを踏まると、本剤の効能・効果は申請のとおり「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」とすることで特段の問題はないと考える。

（4）安全性について

1) 本剤と既承認の抗 TNF 製剤との安全性プロファイルの相違

機構は、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象（特に重篤な感染症、結核、アレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髓性疾患、心不全、悪性腫瘍、注射部位反応等）の発現傾向について、既承認の抗 TNF 製剤と比較し本剤で異なる傾向が認められないか、国内外臨床試験及び最新の海外市販後データに基づいて、比較検討するよう求めた。

申請者は、本剤並びにインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの国内外臨床試験、国内外市販後安全性報告等に基づき、各事象の発現状況を比較し、以下のように説明した。

なお、本回答にあたっては、本剤については国内 4 試験併合 [JNS012-JPN-01、JNS012-JPN-02（最終報告）、JNS012-JPN-03（52 週カットオフデータ）、JNS012-JPN-04（52 週カットオフデータ）の本剤を投与した安全性評価例 581 例]、海外第Ⅲ相臨床試験 [C0524T06 及び C0524T05（いずれも 104 週カットオフデータ）の本剤+MTX 投与の安全性評価例 387 例及び 537 例] 及び海外市販後自発報告追加集計（2009 年 4 月 7 日～2010 年 10 月 6 日、評価例数推定 48128 例）が用いられた。また、既承認の抗 TNF 製剤については、公開資料の承認申請資料、審査報告書及び RA に係る国内製造販売後全例調査 [インフリキシマブ：2006 年 2 月時点の国内製造販売後全例調査 7678 例、エタネルセプト：全例調査の文献報告（Koike T et al. J Rheumatol. 36: 898-906, 2009）、アダリムマブ：2008 年 6 月 18 日～2009 年 12 月末日までの国内

製造販売後全例調査 3084 例] が用いられた。

① 感染症について

i) 重篤な感染症

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における重篤な感染症の発現状況及び主な発現事象は表 40 のとおりであった。

表 40 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における重篤な感染症の発現状況

重篤な感染症 ^d	国内臨床試験 本剤 N=581		海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387		海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537		海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)			
	プラセボ対照期間 ^a		継続投与期間 ^b	プラセボ対照期間 (0~24 週)	長期投与期間 ^c (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)				
	プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 ^e n=178	本剤 ^f n=387	プラセボ n=159	本剤 ^e n=318	本剤 ^f n=537	
有害事象	1 (0.5)	2 (0.5)	11 (2.0)	1 (0.8)	7 (3.9)	21 (5.4)	6 (3.8)	13 (4.1)	36 (6.7)	-
副作用	1 (0.5)	2 (0.5)	10 (1.8)	-	-	-	-	-	-	55 件
主な事象名 (重篤な有害事象)										
胃腸炎	0	0	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (1.1)	3 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 件
帯状疱疹	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	2 件
感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	3 件
インフルエンザ	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.4)	0
尿路感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 件
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (1.3)	2 (0.6)	7 (1.3)	10 件
敗血症	0	0	0	0	2 (1.1)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	4 件
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	1 (0.2)	2 件
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
肺結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.6)	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.6)	2 件
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.4)	3 件

例数(%)、「-」はデータなし。a : JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の統合。b : JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の統合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。d : SOC「感染症および寄生虫症」に分類された重篤な事象。e : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。f : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

一方、インフリキシマブにおける重篤な感染症の発現率は、国内臨床試験: 8.4% (32/381 例)、肺炎 1.6%、発熱 1.6%、腹痛 1.0%、恶心 1.0% 等)、海外臨床試験: 4.0% (226/5706 例)、肺炎 0.9%、膿瘍 0.6%、結核 0.3%、敗血症 0.3% 等)、国内製造販売後全例調査: 3.4% (264/7678 例)、細菌性肺炎 1.3%、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (疑い) 0.5%、結核 0.3% 等) であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験: 6.1% (8/132 例)、海外臨床試験: 11.6% (83/714 例)、国内製造販売後全例調査: 肺炎 0.8% (59/7091 例)、敗血症 0.3% (20/7091 例)、帯状疱疹 0.2% (17/7091 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.2% (15/7091 例)、尿

路感染 0.2% (13/7091 例) 等であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：11.8% (45/382 例、肺炎 2.1%、気管支炎 1.8%、蜂巣炎 1.6%、帯状疱疹 1.3%等)、海外臨床試験 7.1% (86/1214 例、肺炎 1.0%、蜂巣炎 0.4%、気管支炎 0.2%、帯状疱疹 0.2%等)、国内製造販売後全例調査：2.4% (75/3084 例)、海外市販後自発報告：0.57% (2196/382942 例、肺炎 0.2%、帯状疱疹 0.04%、蜂巣炎 0.04%、気管支炎 0.03%等) であった。

以上より、本剤による重篤な感染症の発現頻度は、既承認の抗 TNF 製剤と比べて同程度または低い傾向にあると考えられる。

ii) 結核

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における結核の発現状況及び主な発現事象は表 41 のとおりであった。

表 41 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における結核の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581		海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387		海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537		海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作 用)			
		プラセボ対照期間 ^a		継続投 与期間 ^b	プラセボ対照期間 (0~24 週)		プラセボ対照期間 (0~52 週)				
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 ^d n=178	本剤 ^e n=387	プラセボ n=159	本剤 ^d n=318	本剤 ^e n=537	評価例数推定 N=48128
結核	有害 事象	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	9 (1.7)	-
	副作用	0	0	0	-	-	2 (0.5)	-	1 (0.3)	-	2 件
事象名 (有害事象)		0	0	0	0	0	結核性胸 膜炎 結核性腹 膜炎 (各1例)	0	骨結核 ^f (1例)	肺結核 (4例) 結核 (3例) 結核性腹 膜炎 結核性胸 膜炎 (各1例)	結核 (2件)

例数 (%)、「-」はデータなし。a : JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の併合。b : JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。d : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。f : 0~104 週では事象名「結核」で集計。

一方、インフリキシマブにおける結核の発現率は、国内臨床試験：0.5% (2/381 例)、海外臨床試験：0.3% (17/5706 例、このうち肺外結核 8 例)、国内製造販売後全例調査：0.3% (22/7678 例、このうち肺外結核 13 例、結核（疑い）4 例) であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験：0%、国内製造販売後全例調査：0.1% (10/7091 例、肺結核 8 例、肺外結核 2 例) であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：0.5% (2/382 例)、海外臨床試験：0.7% (9/1214 例、播種性結核 3 例、リンパ節結核 1 例、結核 3 例)、海外市販後自発報告では 0.07% (256/382942 例、肺結核 160 例、肺外結核 96 例) であった。

機構は、本剤の海外臨床試験における結核発現率は、他の抗 TNF 製剤での臨床試験成績と比べ高い傾向が認められていることから、本剤の結核発現リスクの高さを示唆するものではないか考察するよう求めた。

申請者は、本剤の海外 C0524T05 及び T06 試験は、いずれも欧州東部、ラテンアメリカ、アジアを含むグローバルスタディであり、2 試験で 104 週までに認められた活動性結核 13 例³²の内訳は、アジア 8 例（フィリピン 5 例、台湾、タイ及びシンガポール各 1 例）、チリ 2 例、ポーランド、ウクライナ及びベルギー各 1 例であり、ベルギーでの 1 例を除き、いずれも結核の発現率が高い国の被験者であったこと、一方、北米、欧州を中心に被験者登録が行われた RA 対象の C0524T11 試験、PsA 対象の C0524T08 試験においては約 2 年間の観察において活動性結核の発現は認められず、AS 対象の C0524T09 試験においては活動性結核が韓国で 1 例認められたのみであることを説明した。

さらに申請者は、他の抗 TNF 製剤の臨床試験では、例えばアダリムマブの PREMIER 試験はオーストラリア、欧州及び北米（Breedveld FC et al. *Arthritis Rheum.* 54: 26-37, 2006）、エタネルセプトの ERA 試験は北米のみ（Bathon JM et al. *N Engl J Med.* 343: 1586-1593, 2000）など、いずれも結核発現率が比較的低い地域から被験者登録が行われていること、本剤における RA 対象の第Ⅱ相臨床試験並びに RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅲ相臨床試験と、アダリムマブの完了又は進行中の臨床試験とで追跡期間 100 人年あたりの発現率を比較した場合には、それぞれ 0.23/100 人年（本剤米国添付文書, 2010）及び約 0.26/100 人年（HUMIRA®米国添付文書, 2010）であり類似していたこと、また国内臨床試験では結核の発現は認められず、海外市販後自発報告も 2 例のみであることなども踏まえると、本剤の海外 C0524T05 及び T06 試験では結核の発現率が高かったものの、試験実施国の結核発現率の程度が影響を及ぼした可能性が高く、本剤による結核の発現リスクは既承認の抗 TNF 製剤と同程度であると考える旨を説明した。

機構は、海外 2 試験における結核発現率が比較的高かった一因として臨床試験実施国間における結核発現率の地域差があった可能性は否定しないが、本剤と既承認の抗 TNF 製剤との作用の違いが結核発現リスクの差異に影響した可能性もあると考えられることから、本剤使用中における結核の発現に関しては、引き続き情報収集が必要であると考える。

② 重篤なアレルギー反応

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における SOC 別の免疫系障害の発現状況及び主な発現事象は表 42 のとおりであった。

³² 104 週までに治験担当医師が感染症と判断しなかった 1 例及び非重篤な 1 例を含む。

表 42 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における免疫系障害の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581		海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387		海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537		海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作 用)			
		プラセボ対照期間 ^a		継続投 与期間 ^b	プラセボ対照期間 (0~24 週)	長期投 与期間 ^c (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)				
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 ^d n=178	本剤 ^e n=387				
SOC 「免 疫系 障害」	有害 事象	1 (0.5)	0	8 (1.4)	4 (3.0)	1 (0.6)	4 (1.0)	0	5 (1.6)	8 (1.5)	-
	副作用	1 (0.5)	0	4 (0.7)	-	-	0	-	-	-	1 件
事象名 (有害事象)		季節性ア レルギー (1 例)	0	季節性ア レルギー (8 例)	薬物過敏 症 複合アレ ルギー 季節性ア レルギー 血清病 (各1 例)	季節性ア レルギー (1 例)	季節性ア レルギー (2 例) 動物アレル ギー 薬物過敏 症 (1 例)	0	季節性アレ ルギー (4 例) 季節性ア レルギー (2 例) 動物アレル ギー 薬物過敏 症 (各1 例)	過敏症 (4 例) 季節性ア レルギー (2 例) 動物アレル ギー 薬物過敏 症 (各1 例)	アナフィラキシ ー反応 (1 例)

例数（%）、「-」はデータなし。a : JNS012-JPN-03 試験（0~24 週）及び JNS012-JPN-04 試験（0~16 週）で有害事象発現時用量別被験者の併合。b : JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験（24~52 週）及び JNS012-JPN-04 試験（16~52 週）の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。d : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

一方、インフリキシマブにおける重篤な投与時反応としての発現率は、国内臨床試験 : 0.5% (2/381 例)、アナフィラキシ様反応及び肺水腫各 1 例)、海外臨床試験 : 0.5% (31/5706 例)、国内製造販売後全例調査 : 0.4% (30/7678 例) であった。エタネルセプトでは、重篤なアレルギー反応の報告は認められなかつた。アダリムマブにおける重篤なアレルギー反応は、国内臨床試験 : 0.3% (1/382 例、アレルギー性皮膚炎)、海外臨床試験 : 0%、海外市販後自発報告 : 0.10% (386/382942 例) であった。

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

③ 間質性肺疾患

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における間質性肺疾患の発現率及び発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における間質性肺疾患の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581		海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387		海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537		海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作 用)			
		プラセボ対照期間 ^a		継続投 与期間 ^b	プラセボ対照期間 (0~24 週)	長期投 与期間 ^c (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)				
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 ^d n=178	本剤 ^e n=387				
間質 性肺 疾患	有害 事象	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	-
	副作用	0	0	1 (0.2)	-	-	0	-	1 (0.3)	1 (0.2)	0

例数（%）、「-」はデータなし。a : JNS012-JPN-03 試験（0~24 週）及び JNS012-JPN-04 試験（0~16 週）で有害事象発現時用量別被験者の併合。b : JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験（24~52 週）及び JNS012-JPN-04 試験（16~52 週）の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。d : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

一方、インフリキシマブにおける重篤な間質性肺疾患の発現率は、国内臨床試験：0.3%（1/381例）、国内製造販売後全例調査：0.4%（28/7678例）であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験において1.4%（2/145例）、国内製造販売後全例調査：0.6%（44/7091例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：1.0%（4/382例）、海外臨床試験：0.2%（2/1214例）、海外市販後自発報告：0.02%（62/382942例）であった。

以上より、本剤による間質性肺疾患の発現率は、既承認の抗TNF製剤と比較し同程度又は低い傾向にあると考えられる。

④ ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス

本剤でのループス様症候群及び全身性エリテマトーデスの発現は、国内臨床試験及び海外臨床試験では認められず、海外市販後自発報告ではループス様症候群1件の報告があった。

一方、インフリキシマブにおけるループス様症候群及び全身性エリテマトーデスの発現率は、国内臨床試験：全身性エリテマトーデス0.3%（1/381例）、海外臨床試験：0.3%（17/5706例）、国内製造販売後全例調査：0.04%（3/7678例）であった。エタネルセプトでは、自己免疫疾患としての発現率は、国内臨床試験0%、海外臨床試験：0.84%（16/1903例）、国内製造販売後全例調査：ループス様症候群が0.01%（1/7091例）であった。アダリムマブでは、ループス様症候群の発現率が、国内臨床試験：0.3%（1/382例）、海外臨床試験：0.3%（4/1214例）、海外市販後自発報告：0.01%（51/382942例）であった。

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

⑤ 脱髓性疾患

本剤での脱髓性疾患の発現率は、国内臨床試験及び海外C0524T06試験では認められず、海外C0524T05試験のプラセボ対照期間を含む長期投与期間で本剤群0.2%（1/537例）であり、海外市販後自発報告で報告はなかった。

一方、インフリキシマブにおける脱髓性疾患の発現率は、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：0.04%（2/5706例）、国内製造販売後全例調査：0.003%（3/7678例）であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験及び国内製造販売後全例調査では認められなかった。アダリムマブでは、国内外臨床試験：0%、海外市販後自発報告：中枢性脱髓性疾患0.02%（65/382942例）、末梢性脱髓性疾患0.003%（11/382942例）であった。

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

⑥ 心不全

本剤での心不全の発現率は、国内臨床試験及び海外C0524T06試験では認められず、海外C0524T05試験のプラセボ対照期間でプラセボ群0%、本剤群0.3%（1/318例、うつ血性心不全）、プラセボ対照期間を含む長期投与期間で0.2%（1/537例、プラセボ対照期間での発現例）であり、海外市販後自発報告では3件（うつ血性心不全2件、心不全1件）の報告があった。

一方、インフリキマブにおける心不全の発現率は、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：心不全 0.1%（7/5706 例）、左心不全 0.02%（1/5706 例）であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験：0.69%（1/145 例）、海外臨床試験：0.21%（4/1903 例）、国内製造販売後全例調査：0.03%（2/7091 例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：0.8%（3/382 例）、海外臨床試験：0.3%（4/1214 例）、海外市販後自発報告：0.05%（191/382942 例）であった。

以上より、本剤による心不全の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度又は低い傾向にあると考えられる。

⑦ 悪性腫瘍

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における悪性腫瘍の発現状況及び主な発現事象は表 44 のとおりであった。

表 44 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における悪性腫瘍の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581		海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387		海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537		海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作 用)			
		プラセボ対照期間 ^a		継続投 与期間 ^b	プラセボ対照期間 (0~24 週)		プラセボ対照期間 (0~52 週)				
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 ^d n=178	本剤 ^e n=387	プラセボ n=159	本剤 ^d n=318		
悪性 腫瘍	有害 事象	0	0	2 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.6)	13 (3.4)	2 (1.3)	3 (0.9)	12 (2.2)	-
	副作用	0	0	2 (0.4)	-	-	10 (2.6)	-	-	9 (1.7)	9 件
事象名 (有害事象)		0	0	乳癌 結腸癌 (各 1 例)	基底細胞 癌 (1 例)	乳癌 (1 例)	リンパ腫 リンパ腫 を除く悪 性腫瘍 (12 例)	乳癌 口唇の悪 性新生 物、病氣 不明 (各 1 例)	ホジキン病 乳房の上皮 内癌 基底細胞癌 (各 1 例)	ホジキン 病 (1 例) リンパ腫 を除く悪 性腫瘍 (11 例)	B 細胞性リンパ 腫 リンパ腫 リンパ増殖性障 害 菌状息肉症 (各 1 件) リンパ腫を除く 悪性腫瘍 (5 件)

例数 (%)、「-」はデータなし。a : JNS012-JPN-03 試験（0~24 週）及び JNS012-JPN-04 試験（0~16 週）で有害事象発現時用量別に被験者の併合。b : JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験（24~52 週）及び JNS012-JPN-04 試験（16~52 週）の本剤投与に被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。d : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

さらに、本剤の海外第 II/III 相臨床試験（海外 4 試験< C0524T06、C0524T05、C0524T11 及び C0524T02 試験>併合）におけるプラセボ対照期間中の、追跡期間 100 人年あたりの悪性腫瘍発現率 [95% 信頼区間] は、リンパ腫：プラセボ群 0.00 [0.00, 1.25]、50 mg 群 0.00 [0.00, 1.29]、100 mg 群 0.47 [0.06, 1.68]、非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌及び扁平上皮癌）：プラセボ群 1.25 [0.26, 3.66]、50 mg 群 0.43 [0.01, 2.41]、100 mg 群 0.70 [0.14, 2.04]、リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍：プラセボ群 0.83 [0.10, 3.00]、50 mg 群 0.43 [0.01, 2.40]、100 mg 群 0.23 [0.01, 1.30]、すべての悪性腫瘍：プラセボ群 2.09 [0.68, 4.88]、50 mg 群 0.86 [0.10, 3.12]、100 mg 群 1.40 [0.51, 3.05] であった。

一方、インフリキシマブにおける悪性腫瘍の発現率は、国内臨床試験（追跡期間を含む）：3.4%（13/381 例）、海外臨床試験（追跡期間を含む）：1.8%（107/5706 例）、国内製造販売後全例調査：0.1%（10/7678 例、悪性リンパ腫 5 例、その他の悪性腫瘍 5 例）であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験：1.4%

(2/145 例)、海外臨床試験：1.16% (22/1903 例)、国内製造販売後調査：0.2% (14/7091 例) であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：1.3% (5/382 例、悪性リンパ腫 2 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 3 例)、海外臨床試験：2.1% (26/1214 例、悪性リンパ腫 1 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 25 例)、海外市販後自発報告：0.2% (773/382942 例、悪性リンパ腫 113 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 660 例) であった。

また、リンパ腫について、本剤と他の抗 TNF 製剤で追跡期間 100 人年あたりの発現率を比較した結果及び観察例数を SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) データベースによる米国的一般成人での予測数と比較した結果は、表 45 のとおりであった。

以上より、本剤による悪性腫瘍の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度であると考えられる。なお、本剤群でのリンパ腫の発現率は他の抗 TNF 製剤と同様に米国的一般集団から予測されるものよりも高かったことについては、RA 患者ではリンパ腫の発現率が高いとされていること、また MTX をはじめとする免疫抑制療法が関与している可能性もあり、本剤投与との関連性は明らかではないと考えるが、他の抗 TNF 製剤と同様に本剤投与後には悪性リンパ腫等に対する十分な観察が必要と考える。

表 45 本剤と他の抗 TNF 製剤での追跡期間 100 人年あたりのリンパ腫の発現率
及び SEER データベースによる米国的一般成人でのリンパ腫予測数

リンパ腫	プラセボ	本剤 (第 II 相及び第 III 相: RA ^a , AS ^b , PsA ^c)			インフリ キシマブ ^d	アダリム マブ	エタネル セプト ^d
		50 mg	100 mg	併合			
100 人年あたり の発生率 [95%信頼区間]	0.00 [0.00, 0.84]	0.00 [0.00, 0.14]	0.19 [0.07, 0.42]	0.11 [0.04, 0.25]	-	約 0.11	-
観察例数	0	0	6	6	9	-	5
予測例数	0.09	0.56	0.82	1.38	1.79	-	0.914

a: C0524T02 試験 (2009 年 8 月 7 日まで)、C0524T06 試験 (2009 年 8 月 10 日まで)、C0524T05 試験 (2009 年 8 月 7 日まで)、C0524T11 試験 (2009 年 8 月 12 日まで)、b: C0524T09 試験 (2009 年 8 月 13 日まで)、c: C0524T08 試験 (2009 年 8 月 12 日まで)、d: RA 患者対象試験

⑧ 注射部位反応

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における注射部位反応の発現率及び発現状況は表 46 のとおりであった。

表46 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における注射部位反応の発現状況

	国内臨床試験 本剤 N=581		海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387		海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537		海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作 用)			
	プラセボ対照期間 ^a	継続投 与期間 ^b	プラセボ対照期間 (0~24週)	長期投 与期間 ^c (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52週)	長期投 与期間 ^c (0~104 週)				
	プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 ^d n=178	本剤 ^e n=387	プラセボ n=159	本剤 ^d n=318	本剤 ^e n=537	
主な事象名 (有害事象)										
注射部位紅斑	8 (4.1)	29 (7.2)	36 (6.4)	4 (3.0)	5 (2.8)	14 (3.6)	0	22 (6.9)	31 (5.8)	0
注射部位反応	0	0	18 (3.2)	0	0	0	0	0	0	
注射部位血腫	2 (1.0)	6 (1.5)	11 (2.0)	0	0	4 (1.0)	0	1 (0.3)	3 (0.6)	
注射部位硬結	1 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.4)	
注射部位そう 痒感	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.5)	0	0	3 (0.8)	1 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.9)	
注射部位腫脹	0	2 (0.5)	5 (0.9)	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	
注射部位蕁麻 疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	
注射部位熱感	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	
注射部位刺激 感	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.8)	0	3 (0.9)	3 (0.6)	
注射部位癰疹	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	
注射部位斑	0	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.9)	7 (1.3)	
注射部位疼痛	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	1 (0.6)	7 (2.2)	9 (1.7)	
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	
注射部位丘疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	4 (0.7)	

例数(%) a: JNS012-JPN-03 試験(0~24週)及びJNS012-JPN-04 試験(0~16週)で有害事象発現時用量別被験者の併合。b: JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験(24~52週)及びJNS012-JPN-04 試験(16~52週)の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c: プラセボ対照期間の発現事象も含む。d: 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e: 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

皮下注射のエタネルセプトにおける注射部位反応の発現率は、国内臨床試験：34.8%（46/132 例）、国内製造販売後調査：5.3%（377/7091 例）であった。皮下注射のアダリムマブでは、国内臨床試験：31.7%（84/265 例）、海外臨床試験：19.4%（126/648 例、注射部位紅斑 5.9%、注射部位刺激感 4.0%、注射部位疼痛 4.0%、注射部位反応 3.9%、注射部位出血 2.6%）であった。

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

機構は、提出された資料及び以上の回答を踏まえれば、安全性プロファイルは既存の抗 TNF 製剤と類似していると考えられ、現時点で本剤特有の安全性の懸念はなく、添付文書においては他の抗 TNF 製剤と同様の注意喚起を行うことで問題ないと考える。しかしながら、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象は多くは製造販売後に集積されており、現時点では、他の生物製剤と比べて本剤の使用経験は少ないことから、今後、特に長期投与時の情報を十分に集積した上で、本剤の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考える。

2) 用量間で発現に不均衡がみられた有害事象について

機構は、海外臨床試験では、結核、リンパ腫などの重要な有害事象において、本剤 50 mg に比べて 100 mg で発現例数が多い傾向がみられていることから、RA 以外の疾患を対象とした臨床試験成績等も含めて、これらの発現状況の詳細を説明するよう求めた。

申請者は、海外における RA 対象の第Ⅱ相臨床試験並びに RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅲ相臨床試験の併合集計の結果では、結核、リンパ腫及び脱髓性疾患の発現率が、50 mg 群（50 mg+MTX 群含む）よりも 100 mg 群（100 mg+MTX 群含む）で高かったことを説明し、その詳細について以下のように回答した。

① 結核

RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験の 100/104 週までに、本剤の投与を受けた 2359 例のうち、14 例（0.6%）に結核が認められ、3 例は 50 mg 投与期間中に、11 例は 100 mg 投与期間中に発現した。追跡期間（平均 1.6 年）の 100 人年あたりの発現率〔95%信頼区間〕は、プラセボ群の 0.00 [0.00, 0.85] に対し、50 mg 群では 0.18 [0.04, 0.52]、100 mg 群では 0.56 [0.29, 0.98] であった。

② リンパ腫

2009 年 8 月までに、RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた 2363 例のうち、6 例にリンパ腫が認められ、いずれも 100 mg 投与期間中に発現した。追跡期間（中央値 2.5 年）の 100 人年あたりの発現率〔95%信頼区間〕は、プラセボ群の 0.00 [0.00, 0.84] に対し、50 mg 群では 0.00 [0.00, 0.14]、100 mg 群では 0.19 [0.07, 0.42] であった。

③ 脱髓性疾患

2010 年 1 月までに、RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた 2363 例のうち、5 例に脱髓性疾患が認められ、いずれも 100 mg 投与期間中に発現した。追跡期間（平均 2.6 年）の 100 人年あたりの発現率〔95%信頼区間〕は、プラセボ群の 0.00 [0.00, 0.84] に対し、50 mg 群では 0.00 [0.00, 0.12]、100 mg 群では 0.14 [0.04, 0.32] であった。

申請者は、これらの結果は臨床試験のデザインの相違や投与群によって追跡期間が異なること、またリンパ腫及び脱髓性疾患では発現例数が少ないことが影響した可能性もあると考えられること、さらに、これら以外の重要な有害事象には明確な投与群間の差は認められていないことから、他の抗 TNF 製剤と同様に、用量にかかわらず、有害事象に対する十分な観察が必要であると考えるものの、本剤の用量による安全性に明確な相違はないと考える旨を説明した。なお、申請者は、結核、リンパ腫及び脱髓性疾患の発現率が 50 mg 群よりも 100 mg 群で高かったことについては、添付文書に記載し、注意喚起する予定である旨を併せて説明した。

機構は、本剤の国内外臨床試験において、全有害事象、比較的よくみられる有害事象、重篤な有害事象等にも、投与量の違いによる大きな相違は認められていないことも確認した上で、上記の回答を了承したが、これらの発現状況については用量との関係も含め引き続き慎重に検討し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(5) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、既承認の抗 TNF 製剤に対する本剤の臨床的位置づけについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤、インフリキシマブ、エタネルセプト及びアダリムマブの有効性及び安全性を直接比較した試験は行われていないことから、本剤とこれら薬剤との使い分けを厳密に評価することは困難であるが、国内外で実施された各薬剤の臨床試験成績の数値上の比較からは、RA に対する本剤の有効性は、既承認の抗 TNF 製剤と大きな相違ないと考えられること、安全性に関しては、本剤に特有の有害事象

や、特に注意を要する有害事象は認められておらず、他の抗 TNF 製剤と類似していると考えられることから、RA 治療における本剤の位置づけは既承認の抗 TNF 製剤と同様と考える旨を説明した。

さらに、既承認の抗 TNF 製剤の使用経験がある RA 患者を対象に実施した海外 C0524T11 試験において、前治療の抗 TNF 製剤が効果不十分であった患者に対しても、本剤の有効性が得られる可能性が示されたこと（表 47）、また、本剤は皮下投与される既承認の抗 TNF 製剤（エタネルセプト、アダリムマブ）と比較し 4 週に 1 回と投与間隔が長く利便性に優れると考えられることから、既に 3 剤の抗 TNF 製剤が承認されている現状においても、本剤は有益な治療手段になると考える旨を説明した。

表 47 海外 C0524T11 試験において、前治療の抗 TNF 製剤を効果不十分により中止した被験者の ACR20%改善率

	プラセボ	本剤		
		50 mg	100 mg	併合
ACR20%改善率	18.1 (17/94)	35.4 (29/82) 0.009	42.5 (37/87) <0.001	39.1 (66/169) <0.001
p 値*	-			

% (例数)、*: ベースライン時の MTX 使用の有無により層別した CMH 検定。最初に本剤併合群とプラセボ群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤各用量群とプラセボ群との対比較を行う（閉手順により、多重性を調整）。

機構は、他の生物製剤に忍容性不良の患者に対する本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、抗 TNF 製剤による治療を受けたことがある患者 461 例が組み入れられた海外 C0524T11 試験の結果によると、抗 TNF 製剤を中止した理由（忍容性不良、効果不十分、その他）が忍容性不良であった被験者において 24 週までに認められた有害事象の発現率は、プラセボ群 83.3% (20/24 例)、50 mg 群 60.6% (20/33 例)、100 mg 群 88.6% (31/35 例)、併合本剤群で 76.9% (50/65 例) であり、本試験（24 週）全体での結果（プラセボ群 72.3%<112/155 例>、50 mg 群 66.4%<101/152 例>、100 mg 群 78.3%<119/152 例>、併合本剤群 74.3%<226/304 例>）と概ね同様の結果であったこと、また、併合本剤群で発現率の高かった SOC の発現率をプラセボ群と比較すると、筋骨格系及び結合組織障害（プラセボ群 37.5%<9/24 例>、併合本剤群 35.4%<23/65 例>）、感染症及び寄生虫症（プラセボ群 50.0%<12 例>、併合本剤群 30.8%<20 例>）であり、明らかな群間差は認められなかったこと、さらに、重篤な有害事象の発現率（プラセボ群 8.3%<2 例>、50 mg 群 9.1%<3 例>、100 mg 群 5.7%<2 例>）、中止に至った有害事象の発現率（プラセボ群 4.2%<1 例>、50 mg 群 0%、100 mg 群 2.9%<1 例>）についても、プラセボ群も含めた投与群間で大きな差が認められなかったことなどから、他の抗 TNF 製剤に忍容性不良であった被験者に対する本剤の安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性・安全性プロファイルを踏まえれば、本剤を他の抗 TNF 製剤と同様の位置づけとみなすことに異論はなく、投与間隔が 4 週に 1 回と比較的長い点においては、患者の利便性への寄与も期待し得ると考える。しかしながら、海外も含め本剤の使用経験は浅く、今後、安全性情報を十分に集積した上で、その特性及び臨床的位置づけをさらに明らかにしていく必要があると考える。また、海外臨床試験では本剤は既承認の抗 TNF 製剤が効果不十分であった患者に対しても有効性を示し得ることが示唆されており、当該患者に対する治療選択肢となることが期待されるが、本邦では同様のデータは得られておらず、製造販売後調査等において検討し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。一方、本剤の安全性プロファイルは既承認の抗 TNF 製剤と同様であることを踏まえると、特に忍容性の問題で既存の抗 TNF 製剤から本剤に切り替える際には、発現した有害事象、その回復状況等を十分に確認の上、本剤投与の可否を慎重に検討することが重要であり、現時点では、

当該患者での安全性情報は非常に限られていることから、製造販売後調査等においてさらに情報を集積することも必要と考える。

(6) 製造販売後の安全対策について

機構は、国内における他の抗 TNF 製剤の使用経験が蓄積されてきているものの、本剤は海外においても長期の使用経験が少なく、他の抗 TNF 製剤と同様に発現が懸念される重篤な感染症、悪性腫瘍等についてはさらに情報収集が必要と考えられることから、使用成績調査及び悪性腫瘍の発現等についても適切にフォローする長期特定使用成績調査等を実施することが適切と考える。また、本剤の投与に際しては、リスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、本剤に関する十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師に本剤の使用を限定することが適切であり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験薬管理の不備（貯蔵中の温度逸脱）、原資料と症例報告書の不整合（疼痛関節数の誤記）、被験者選定の不備（除外基準に抵触する被験者の登録）、治験実施計画書からの逸脱（薬物動態評価のための採血時刻）が認められた。治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書の不整合に関し適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められた。以上のような改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、関節リウマチに対して新たな抗 TNF 製剤による治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。「用法・用量」の記載についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考え

られるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には感染症、悪性腫瘍等の発現をフォローできる長期特定使用成績調査等を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

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

審査報告（2）

平成 23 年 4 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	シンボニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名]	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 29 日

II. 審査内容

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

（1）用法・用量について

メトトレキサート（MTX）併用下での通常用量は 1 回 50 mg とし、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用可能とすること、単独投与での通常用量は 1 回 100 mg とすることが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、用法・用量を以下のように変更するとともに、MTX 併用下での本剤 100 mg の適応対象がより明確になるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、MTX 併用下での 100 mg 投与は、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すべきである旨を記載することが適切と判断した。

[用法・用量] メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

（2）用量間で発現に不均衡がみられた有害事象について

申請者は、海外における関節リウマチ（RA）対象の第Ⅱ相臨床試験並びに RA、乾癐性関節炎（PsA）及び強直性脊椎炎（AS）対象の第Ⅲ相臨床試験の併合集計結果について、最新の情報に基づき再度精査した結果、結核、リンパ腫及び脱髓性疾患と同様に（審査報告（1）p.69 参照）、重篤な感染症、日和見感染症についても、50 mg 群及び 100 mg 群間で統計学的な有意差は認められていないものの、以下のように有害事象の発現率に不均衡の傾向がみられたことから、これらについても添付文書において注意喚起を行う旨を説明した。

1) 重篤な感染症

RA、PsA 及び AS 対象の第 II、III 相臨床試験（160 週まで）において、100 人年当たりの重篤な感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間 2313 人年で 3.03（57 例、70 件）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 3401 人年で 5.09（117 例、173 件）と高かった。

RA 対象の第 III 相臨床試験（160 週まで）での重篤な感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 5.5%（43/788 例）及び 9.4%（100/1062 例）であった。100 人年当たりの発現率〔95%信頼区間〕は、50 mg 群が追跡期間 1285 人年で 4.20〔3.16, 5.48〕、100 mg 群が追跡期間 2316 人年で 6.52〔5.52, 7.65〕であった。

PsA 対象の第 III 相臨床試験（160 週まで）での重篤な感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.6%（4/248 例）及び 2.4%（6/248 例）であった。100 人年当たりの発現率〔95%信頼区間〕は、50 mg 群が追跡期間 483 人年で 0.83〔0.23, 2.12〕、100 mg 群が追跡期間 562 人年で 1.25〔0.50, 2.57〕であった。

AS 対象の第 III 相臨床試験（160 週まで）での重篤な感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 3.3%（7/213 例）及び 5.2%（10/191 例）であった。100 人年当たりの発現率〔95%信頼区間〕は、50 mg 群が追跡期間 476 人年で 1.68〔0.73, 3.31〕、100 mg 群が追跡期間 446 人年で 3.14〔1.72, 5.27〕であった。

2) 日和見感染症

RA、PsA 及び AS 対象の第 II、III 相臨床試験（160 週まで）において、100 人年当たりの日和見感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間 2313 人年で 0.13（3 例、3 件）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 3401 人年で 0.24（8 例、8 件）と高かった。

RA 対象の第 III 相臨床試験（160 週まで）での日和見感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.3%（2/788 例）及び 0.5%（5/1062 例）であった。100 人年当たりの日和見感染症の発現率〔95%信頼区間〕は、50 mg 群が追跡期間 1285 人年で 0.16〔0.02, 0.56〕、100 mg 群が追跡期間 2316 人年で 0.22〔0.07, 0.50〕であった。

PsA 対象の第 III 相臨床試験（160 週まで）での日和見感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0%（0/248 例）及び 0.8%（2/248 例）であった。100 人年当たりの日和見感染症の発現率〔95%信頼区間〕は、50 mg 群が追跡期間 483 人年で 0〔0, 0.62〕、100 mg 群が追跡期間 562 人年で 0.36〔0.04, 1.29〕であった。

AS 対象の第 III 相臨床試験（160 週まで）での日和見感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.5%（1/213 例）及び 0%（0/191 例）であった。100 人年当たりの日和見感染症の発現率〔95%信頼区間〕は、50 mg 群が追跡期間 476 人年で 0.21〔0.01, 1.17〕、100 mg 群が追跡期間 446 人年で 0〔0, 0.67〕であった。

申請者は、上記の結果については、結核、リンパ腫及び脱髓性疾患に係る考察と同様に、100 mg 投与被験者での追跡期間が長いこと、また、日和見感染症については、発現例数が少ないことが影響した可能性もあると考えられ、100 mg 投与時も含め本剤のベネフィットはリスクを上まわるとの考えに変わりはないが、これらの感染症に対しては、結核等と同様に本剤投与中は十分な観察を行い、適切な処置が

できる準備をしておくことが重要と考えることを併せて説明した。

機構は、現時点では重篤な感染症、日和見感染症ともに用量間で大きな不均衡は認められていないことも踏まえ上記の説明を了承するが、特に結核、日和見感染等を含む重篤な感染症の用量間での発現状況については、患者ごとの 100 mg 投与の妥当性を判断する上で重要な情報になると考えることから、今後とも十分に注視していく必要があり、製造販売後調査等において引き続き慎重に検討し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象等について、さらに検討が可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。また、調査に際しては、本年 2 月に MTX の最大用量の增量（16 mg/週まで）が追加承認されたことから、本調査において高用量の MTX と併用した際の安全性についても十分な検討を行えるよう、さらに、本剤の投与間隔は 4 週間と比較的長いことから、特に投与初期の有害事象が見逃されることがないよう考慮した計画とすることを求めた。

申請者は、悪性腫瘍、感染症（結核を含む）、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髓性疾患、心臓障害、血液障害（汎血球減少症等）、肝障害を重点調査項目とし、観察期間を 24 週とする使用成績調査を実施し、用量別（50 mg、100 mg）の有効性及び安全性、本剤単独投与時の有効性及び安全性、MTX の用量（8 mg/週以下、8 mg 週超）別の安全性及び有効性、他の生物製剤からの切替え前後の有効性及び安全性等について検討すること、また、投与初期の有害事象も適確に収集できるよう、初回投与から 4 週後までの間についても調査項目を設定することなどを説明した。さらに、観察期間を 52 週間とする長期特定使用成績調査を別途実施し、本剤を長期に投与した場合の使用実態下での安全性及び有効性を検討すること、また、本剤初回投与 3 年後までの悪性腫瘍の発現状況についても追跡調査を実施することなどを説明した。

機構は、特に投与初期の有害事象への対応については、患者に対しても感染症等の徴候がみられた場合には速やかに受診するよう、十分に注意喚起しておくことも重要と考える。

なお、既承認の抗 TNF 製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）については、治験において重篤な感染症等が発現していたことに鑑み、情報を早期に偏りなく収集し、当該副作用等による保健衛生上の危害の発生を防止する対策に繋げるとの観点から、全例調査の実施を承認条件としてきたが、既承認の抗 TNF 製剤における RA についての全例調査はいずれも終了しており、当該調査結果等から抗 TNF 製剤の使用に際し必要な安全対策も概ね明らかになっていること、本剤の安全性プロファイルは既承認の抗 TNF 製剤と類似していると考えられ、現時点で本剤特有の安全性上の問題は示唆されていないこと、さらに、本剤の使用に際しては、他の抗 TNF 製剤と同様に、特に呼吸器感染症等の副作用に対して適切な処置が可能な施設又は他施設との連携により処置可能な施設、既存の生物製剤による RA 治療を既に実施している医師が在籍する施設等に限定して納入する制限がなされることを勘案すると、本剤について承認条件として全例調査を義務付ける必要性は低いものと機構は判断した。

一方、長期投与時の安全性については、既承認の抗 TNF 製剤も含め、十分な情報が集積されているとは言えないことから、既承認の抗 TNF 製剤と同様に、長期投与時の安全性及び有効性データを適切に収

集可能な製造販売後調査の実施を承認条件として付すことが適切と機構は判断した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[用法・用量] メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

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