

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

b) 試験-2 (4.2.1.1-6)

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

c) 試験-3 (4.2.1.1-9)

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

④ [] マウス関節炎モデル (4.2.1.1-7)

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

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

(2) 副次的薬理試験

① サイトカイン遊離作用 (4.2.1.2-1)

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

② 各種リガンド結合に対する阻害作用 (4.2.1.2-2)

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

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

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

(3) 安全性薬理試験 (一般薬理試験)

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

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

2) 中枢神経系に及ぼす影響

① 自発運動量に対する影響 (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)

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

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

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

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

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

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

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

④ 痛覚に対する影響（4.2.1.3-4、4.2.1.3-5）

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

⑤ 体温に対する影響（4.2.1.3-8）

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

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

① 摘出回腸に対する影響（4.2.1.3-9）

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

② 摘出子宮に対する影響（4.2.1.3-10）

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

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（4.2.1.3-8）

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

5) 消化器系に及ぼす影響

① 腸管輸送能に対する影響 (4.2.1.3-11、4.2.1.3-12)

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

② 胃液に対する影響 (4.2.1.3-13)

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

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

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

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

7) 局所麻酔作用 (4.2.1.3-16、4.2.1.3-17)

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

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

8) 血液系に及ぼす影響 (4.2.1.3-18)

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

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

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

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

<審査の概略>

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

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

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

② 反復投与試験 (TK 試験)

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

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

(2) 分布

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

① 分布容積

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

分布は限定的なものであると考えられた (4.2.3.2-8)。

② 組織への分布

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

③ 胎盤通過性

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

④ 血漿蛋白結合

本薬はヒト IgG であることから、蛋白結合試験は実施されていない。

(3) 代謝及び排泄

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

(4) 他の薬物動態試験

① 異なる処方間の薬物動態の比較

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

② バッチ間の薬物動態の比較 (TK 試験)

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

③ 抗アダリムマブ抗体

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

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

<審査の概略>

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

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

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

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

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

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

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

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

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

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

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

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

(2) 反復投与毒性試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4) がん原性試験

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

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

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

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-3; MPR/PT0105)

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

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

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

<審査の概略>

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

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

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

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

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

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

(1) 生物学的利用率

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

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

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

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

DE024C<20 年 月~20 年 月>

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

表 健康成人に本剤を皮下及び静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差 (T_{max} は中央値)

(2) 生物学的同等性

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

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

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

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

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

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

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

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

(2) 日本人における薬物動態及び欧米人との比較

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

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

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

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

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

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

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

(欧米人 RA 患者における試験

5.3.3.3-3 : DE037 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

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

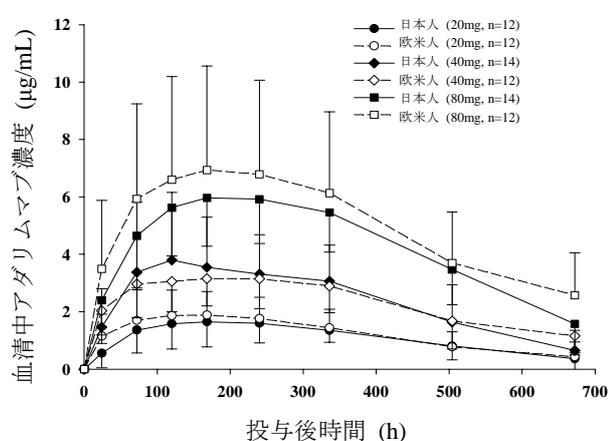


図 日本人及び欧米人 RA 患者に単回投与した時の血清中本薬濃度推移

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

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

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

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

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

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

③ 日本人と欧米人との薬物動態の比較

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

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

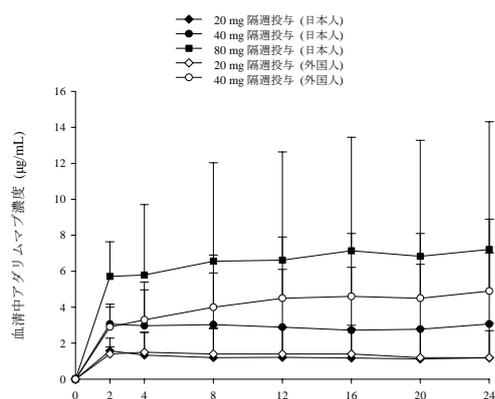


図 日本人及び欧米人 RA 患者に本剤を隔週投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移
各ポイントは平均値±標準偏差を示す。

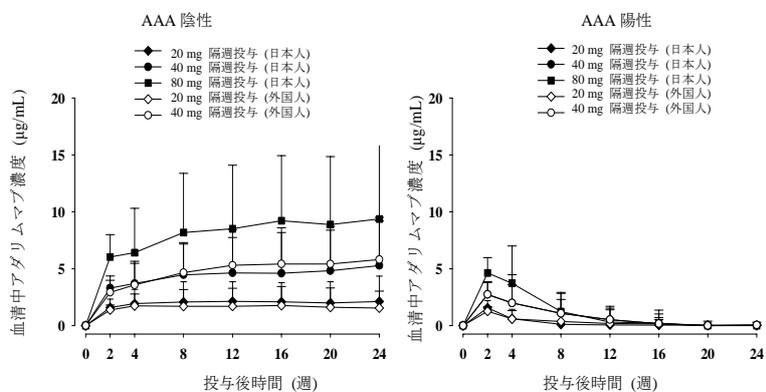


図 日本人及び欧米人 RA 患者の AAA 陰性・陽性別血清中本薬濃度のトラフ値の推移

各ポイントは平均値±標準偏差を示す。

(3) 欧米人における薬物動態の検討

<本剤単独投与時の薬物動態>

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

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

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

2) 反復静脈内投与試験 (5.3.3.2-2 : DE003)

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

<MTX 併用投与時における薬物動態>

1) 単回静脈内投与試験 (5.3.3.4-1 : DE005)

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

2) 反復投与静脈内投与試験 (5.3.3.4-2 : DE005X)

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

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

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

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

表 DE010 試験の概略

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

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

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

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

(5) 薬力学について (5.3.3.5-1)

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

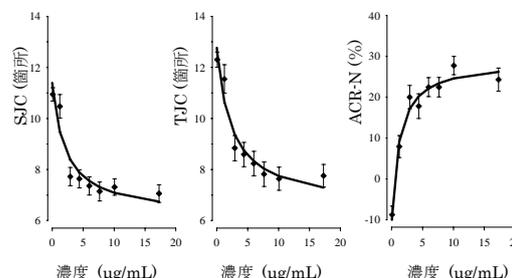


図 SJC、TJC、ACR-N と本薬濃度の関係

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

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

<審査の概略>

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

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

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

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

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

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

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

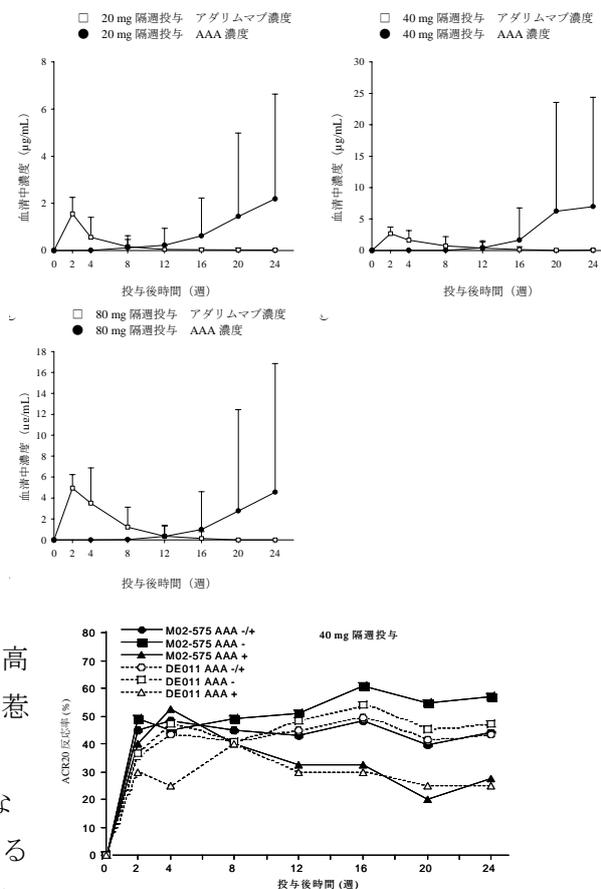


図 AAA陰性・陽性別ACR20反応率の経時的变化

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

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

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

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

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

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

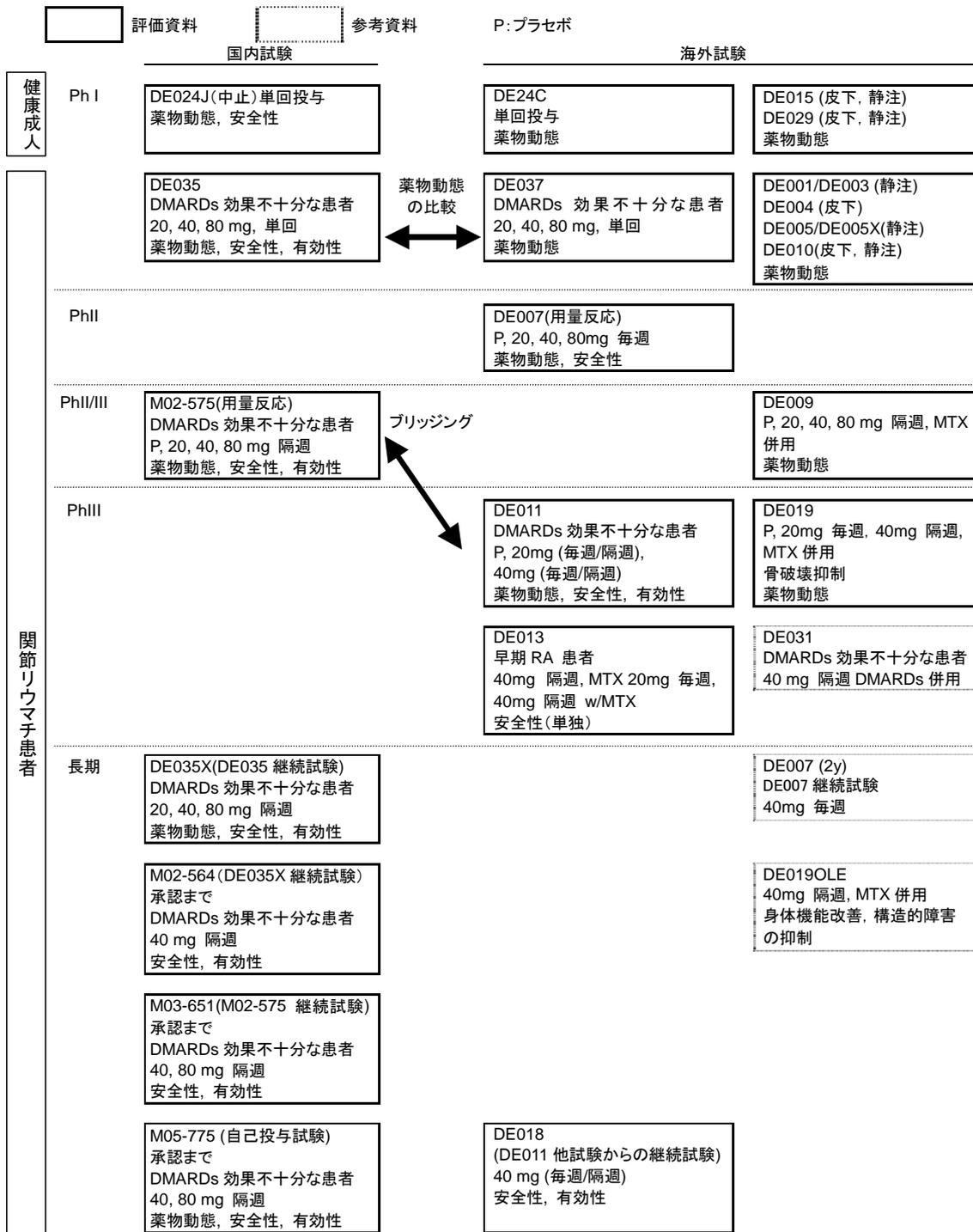
機構は、日本人と欧米人の AAA 発現率の差の原因に関する上記の考察については 1 つの推論として否定するものではないが、十分な解明には至っていない現状を踏まえると、特に AAA 陽性率の高い日本人患者における AAA 発現時の安全性等への影響については今後とも留意していく必要があると考える。また、日本人 RA 患者における本剤と MTX 等との併用時の安全性は現時点で十分に検討されておらず、海外試験では MTX が本剤のクリアランスに影響を及ぼす可能性も示唆されていることを踏まえると、早急に MTX との併用に係る製造販売後臨床試験を実施するとともに、製造販売後調査においても併用実態、併用時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

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

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

< Complete clinical data package について >

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



<提出された資料の概略>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*治験開始時に割付けられた投与量で解析された。

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

⁶ ACR の評価が欠測の被験者は非反応例として扱われた。

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

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

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

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

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

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

1 剤以上の DMARDs 治療が無効であり、腫脹関節数 10 及び疼痛関節数 12 以上を有する 18 歳以上の欧米人 RA 患者（目標症例数 1 群 100 例、計 500 例）を対象に、本剤の至適用法・用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 20 mg、40 mg 又はプラセボを毎週又は隔週で皮下投与することとされ、26 週間の投与期間が設定された。なお、投与開始から 8 週以上を経過した時点で 0 週目（投与直前）と比較して疾患活動性が増加した被験者又は腫脹及び疼痛関節数の減少が 10 %に満たない被験者は、非盲検の救済治療期間に移行し、プラセボ対照期間終了時まで DMARDs 等による治療を実施することとされた。併用療法については、一定用量の NSAIDs、低用量の副腎皮質ステロイド又は両剤の併用は可能とされ、DMARDs の投与は治験薬投与 4 週間以前に中止することとされた。

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

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

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

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

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

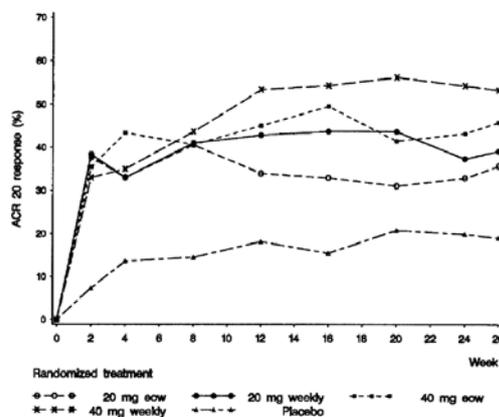


図 ACR20 反応率の推移

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

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

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

主な副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現状況は、下表のとおりであった。

表 主な副作用の発現

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

() 内は例数を表示

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

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

1) 試験成績について

中等症から重症の日本人 RA 患者 (目標症例数 1 群 80 例、計 320 例) を対象に、本剤の至適用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg、40 mg、80 mg 又はプラセボを隔週皮下投与することとされ、24 週間の投与期間が設定された。なお、投与開始から 8 週以上を経過した時点で 0 週目（投与直前）と比較して疼痛及び腫脹関節数の減少が 10 %に満たない被験者は、非盲検の救済治療群に移行し、より高用量のステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤又は DMARDs 等による治療を実施することとされた。

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

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

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

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

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

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

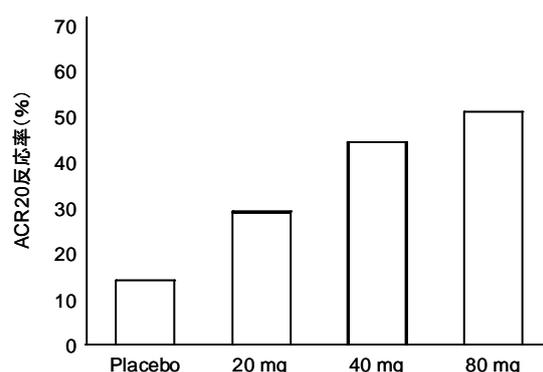


図 投与 24 週目の ACR20 反応率

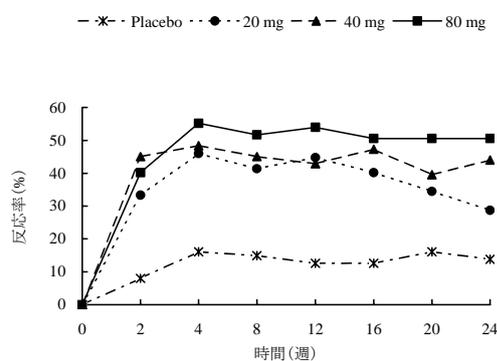


図 ACR20 反応率の推移

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

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

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

主な副作用の発現状況は、下表のとおりであった。

表 主な副作用の発現

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

() 内は例数を表示

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

安全性が確認されたと考える旨を説明した。

2) M02-575 試験と DE-011 試験の比較について

①有効性について

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

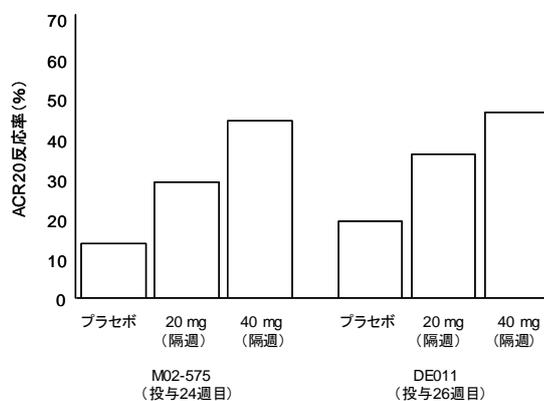


図 M02-575 試験と DE-011 試験の ACR20 反応率の比較

②安全性について

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁰ ACR の評価が欠測の被験者は非反応例として扱われた。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 非盲検継続投与期間及び本試験（自己注射例）における有害事象の概要

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 ACR20、50 及び 70 反応率

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

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

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

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

¹⁹ 43 例中 11 例は先行する試験期間中に事象が発現。

表 主な副作用の発現

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

() 内は例数を表示

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

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

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

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

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

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

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

主な副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況は、下表のとおりであった。

主な副作用の発現

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

() 内は例数を表示

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

²⁰ 投与 52 週目の ACR が欠測の被験者は非反応例として扱われた。

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

主な副作用の発現状況は、下表のとおりであった。

表 主な副作用の発現

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

<機構における審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について

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

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