

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) 本剤の位置付けについて

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

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

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

表 国内プラセボ対照試験の有効性比較

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

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

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

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

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

（３）有効性について

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

（４）用法・用量について

１）増量について

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

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

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

表 40 mg 毎週投与及び 80 mg 隔週投与における ACR 反応率

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

表 40 mg 毎週投与及び 80 mg 隔週投与で認められた有害事象

	DE011 試験 40 mg 毎週 N=103 n (%)	M02-575 試験 80 mg 隔週 N=87 n (%)
有害事象	102 (99.0)	81 (93.1)
重篤な有害事象	11 (10.7)	8 (9.2)
高度の有害事象	21 (20.4)	5 (5.7)
感染症	50 (48.5)	37 (42.5)
重篤な感染症	2 (1.9)	3 (3.4)
注射部位反応	24 (23.3)	29 (33.3)
免疫反応	1 (1.0)	0 (0)
悪性腫瘍	1 (1.0)	0 (0)
結核を含む日和見感染症	0 (0.0)	0 (0)
死亡に至った有害事象	1 (1.0)	1 (1.1)
中止に至った有害事象	5 (4.9)	3 (3.4)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	69 (67.0)	61 (70.1)

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

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

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

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

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

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

一部の症例では血清中本薬濃度、AAA 濃度、有効性 (ACR-N) との関連が検討され、右図

のように、有効性減弱の時期、AAA の産生時期及び本薬濃度低下時期には関連性があり、増量後の本薬濃度の上昇、AAA の消失及び有効性の回復

にも関連性が認められることが示されていること、また増量例全例 (187/794 例) での ACR 反応率の推移においても、次表のとおり増量による有効性の回復が認められており、増量前後の安全性プロファイルにも特段の差異は認められていないことを説明した。

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

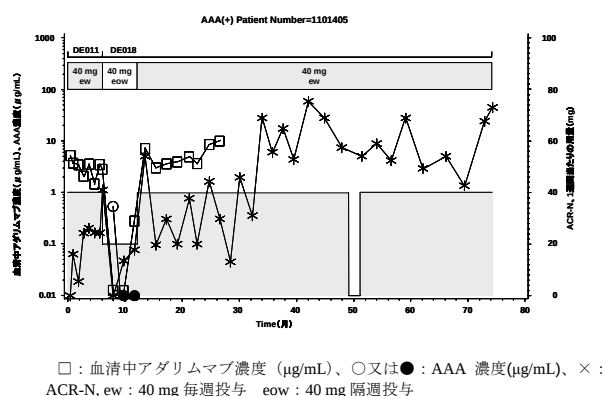


図 DE011 試験から DE018 試験に移行した症例の血清中本薬濃度、AAA 濃度と有効性の推移 (一例)

表 海外 DE018 試験の増量例における ACR の推移

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

表 海外 DE018 試験の増量例における有害事象の概要

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2) 低体重患者、高齢者等の用量について

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

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

機構は、上記の回答を了承するが、臨床試験における低体重患者、高齢者への投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において、当該患者における本剤の安全性及び有効性をさらに検討する必要があると考える。

(5) 自己注射について

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

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

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

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

（6）安全性について

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

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

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

1) 重篤な感染症について

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

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

例数 (%)

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

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

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

2) 結核について

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

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

例数 (%)

*日和見感染症を含む

**添付文書案の「重大な副作用」における頻度は「多分関連なし」を含め集計。

***：肺結核を合併した報告を含む

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

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

3) 重篤なアレルギー反応について

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

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

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

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

例数 (%)

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

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

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

4) 間質性肺炎について

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

		国内試験				海外試験			海外 市販後 自発報告 N=382942
		申請まで		2007 年 9 月 カットオフ N=382					
		M02-575 試験			全試験 本 剤 N=305				
		プラセボ N=87	本 剤 N=265						
間質性肺炎	有害事象	1 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	4 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)	-
	副作用	1 (1.1%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	62 (0.02 %)

例数 (%)

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

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

5) ループス様症候群について

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

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

例数 (%)

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

群が 0.01 % (2/14369 例) に認められた。

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

6) 脱髄性疾患について

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

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

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

7) 血球減少について

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

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

例数 (%)

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

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

8) 心不全について

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

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

例数 (%)

例数 (%)

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

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

9) 悪性腫瘍について

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

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

例数 (%)

* 添付文書案の「重大な副作用」における頻度は「多分関連なし」を含め集計。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（7）製造販売後の安全対策について

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

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

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

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

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

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の RA に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には感染症、悪性腫瘍等の発現をフォローできる長期特別調査等を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

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

審査報告（２）

平成 20 年 2 月 14 日作成

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

１．製造販売後調査について

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

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

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

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

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

２．自己注射について

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

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

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

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

3. 製造販売後に実施する臨床試験について

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

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

機構は、以上について了承した。

4. 本剤の安全性について

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

5. その他の事項について

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

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

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

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

[承認条件]

- (1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- (2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- (3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。