

審査報告書

平成 16 年 11 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] エンブレル皮下注用 25mg
- [一般名] エタネルセプト（遺伝子組換え）
- [申請者名] 日本ワイスレディー株式会社（現 ワイス株式会社）
- [申請年月日] 平成 14 年 11 月 18 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にエタネルセプト（遺伝子組換え）として 25mg を含有する皮下注用凍結乾燥製剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]
- 分子量：約 150,000
- 構造式：総アミノ酸 934 個（下記、図 1 及び図 2 参照）
- 化学名: 1-235-tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimmer
- 本質：（日本名）：1 から 235 番目がヒト腫瘍壞死因子 型受容体の細胞外ドメインに、236 から 467 番目はヒト免疫グロブリン G₁ の γ 1 鎮の Fc 領域に由来する 467 個のアミノ酸残基（C₂₂₂₄H₃₄₇₂N₆₁₈O₇₀₁S₃₆；分子量：51,237.42）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で產生されるサブユニットの二量体からなる糖タンパク質（分子量：約 150,000）であり、サブユニットの主成分は C 末端のリジンを欠く
- （英 名）: Glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) consisting of two subunits produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a cDNA that codes 467 amino acid residues, 1 to 235 derived from extracellular domain of human tumor necrosis factor type II receptor and 236 to 467 derived from Fc fragment of γ 1 chain of human immunoglobulin G₁ (C₂₂₂₄H₃₄₇₂N₆₁₈O₇₀₁S₃₆; molecular weight: 51,237.42), the major component is cleaved at C-terminal Lys
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部

図 1 エタネルセプト (遺伝子組換え) のサブユニットのアミノ酸配列

¹ Leu-Pro-Ala-Gln-Val-Ala-Phe-Thr-Pro-Tyr-Ala-Pro-Glu-Pro-Gly-Ser-Thr-Cys-Arg-Leu-
²¹ Arg-Glu-Tyr-Tyr-Asp-Gln-Thr-Ala-Gln-Met-Cys-Cys-Ser-Lys-Cys-Ser-Pro-Gly-Gln-His-
⁴¹ Ala-Lys-Val-Phe-Cys-Thr-Lys-Thr-Ser-Asp-Thr-Val-Cys-Asp-Ser-Cys-Glu-Asp-Ser-Thr-
⁶¹ Tyr-Thr-Gln-Leu-Trp-Asn-Trp-Val-Pro-Glu-Cys-Leu-Ser-Cys-Gly-Ser-Arg-Cys-Ser-Ser-
⁸¹ Asp-Gln-Val-Glu-Thr-Gln-Ala-Cys-Thr-Arg-Glu-Gln-Asn-Arg-Ile-Cys-Thr-Cys-Arg-Pro-
¹⁰¹ Gly-Trp-Tyr-Cys-Ala-Leu-Ser-Lys-Gln-Glu-Gly-Cys-Arg-Leu-Cys-Ala-Pro-Leu-Arg-Lys
¹²¹ Cys-Arg-Pro-Gly-Phe-Gly-Val-Ala-Arg-Pro-Gly-Thr-Glu-Thr-Ser-Asp-Val-Val-Cys-Lys-
¹⁴¹ Pro-Cys-Ala-Pro-Gly-Thr-Phe-Ser-Asn-Thr-Thr-Ser-Ser-Thr-Asp-Ile-Cys-Arg-Pro-His-
¹⁶¹ Gln-Ile-Cys-Asn-Val-Val-Ala-Ile-Pro-Gly-Asn-Ala-Ser-Met-Asp-Ala-Val-Cys-Thr-Ser-
¹⁸¹ Thr-Ser-Pro-Thr-Arg-Ser-Met-Ala-Pro-Gly-Ala-Val-His-Leu-Pro-Gln-Pro-Val-Ser-Thr-
²⁰¹ Arg-Ser-Gln-His-Thr-Gln-Pro-Thr-Pro-Glu-Pro-Ser-Thr-Ala-Pro-Ser-Thr-Ser-Phe-Leu-
²²¹ Leu-Pro-Met-Gly-Pro-Ser-Pro-Pro-Ala-Glu-Gly-Ser-Thr-Gly-Asp-Glu-Pro-Lys-Ser-Cys-
²⁴¹ Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-
²⁶¹ Phe-Leu-Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-
²⁸¹ Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-
³⁰¹ Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr-Asn-Ser-Thr-Tyr-
³²¹ Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-Lys-
³⁴¹ Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-
³⁶¹ Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-
³⁸¹ Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-
⁴⁰¹ Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-
⁴²¹ Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Gln-Gly-
⁴⁴¹ Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-
⁴⁶¹ Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly-(Lys)

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

N 結合型糖鎖位置 : 149、171 及び 317 番目の Asn (二重下線)

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

図2 エタネルセプト(遺伝子組換え)の糖鎖構造

糖鎖の種類	糖鎖構造																			
O結合型 糖鎖構造	NeuAc 2 3 Gal 1 3 GalNAc NeuAc 2 3 Gal 1 3 (NeuAc 2 6) GalNAc																			
<img alt="Diagram of the O-linked glycan structure of ETN-45. It shows a core GlcNAc-1 linked to two Man-1 residues. One Man-1 is branched at C3 to a GlcNAc-1, which is further branched at C3 to a Gal-1, and at C6 to a GlcNAc-1. The other Man-1 is branched at C																				

審査結果

平成 16 年 11 月 5 日

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

[審査結果]

提出された資料から関節リウマチに対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。有効性については、国内外における用量反応性試験、海外第 1 相二重盲検比較試験等の成績から示されたと判断する。安全性については、本剤による重篤な副作用（感染症等）も発現しており、本剤の投与前には、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断すること、患者に対して本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、本剤投与後も注意深く患者の経過を観察する必要があると考える。また、自己投与の実施に当たっては、医師、患者等に十分な教育を行い、有効性が確認でき患者自らが適切に自己投与を実施できると判断できる場合にのみ実施すべきであり、副作用の発現等について注意深く観察する必要があると考える。したがって、市販後には全例調査による大規模な市販後調査、悪性腫瘍の発現、感染症等について検討する長期特別調査を実施する必要がある。さらに、用量の適切性、関節破壊の進展防止効果についても市販後臨床試験の中で明確化すべきと考える。

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

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

発現については、より重点的に検討すること。

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

審査報告（1）

平成 16 年 7 月 26 日作成

1. 品目の概要

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

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

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

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるエタネルセプト（遺伝子組換え）は、イムネックス社（Immunex 社：現・Amgen 社）により開発され、ヒト IgG₁ の Fc 領域にヒト腫瘍壞死因子受容体の細胞外ドメイン 2 分子を遺伝子組換え技術で結合させ、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた培養法により製造した融合たん白質である。本剤が腫瘍壞死因子（Tumor Necrosis Factor<TNF>）を中和し、TNF と細胞表面の TNF 受容体との結合を間接的に阻害することによって作用を発現すると考えられる。

海外では 19 年から、国内では 20 年から臨床試験が開始された。

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

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

四. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

エタネルセプト（遺伝子組換え）は、ヒト腫瘍壞死因子 型受容体（TNFR- ）の細胞外ドメイン（1から235番目のアミノ酸）と、ヒト免疫グロブリンG₁のγ1鎖のFc領域（236から467番目のアミノ酸）に相当する467個のアミノ酸残基（C₂₂₂₄H₃₄₇₂N₆₁₈O₇₀₁S₃₆；分子量：51237.42）をコードするcDNAをCHO細胞で発現させることにより産生される糖たん白質であり、サブユニット（サブユニットの主成分はC-末端のリジンを欠く）がヒトIgG₁型抗体と同様にジスルフィド結合により分子間結合し、二量体（分子量：約150,000）を形成している。

（1）製造方法

エタネルセプト遺伝子の構築にあたり、細胞株であるから分離したmRNAを鑄型として調整したcDNAライブラリーを用いて、ヒトp75 TNF受容体（TNFR）遺伝子がクローニングされ、得られたフラグメントを切断し細胞外ドメインをコードする遺伝子が得られた。また、細胞株である細胞由来cDNAライブラリーを用いてポリメラーゼ連鎖反応法によりヒトIgG₁がクローニングされ、得られたIgG₁のフラグメントを切断して、ヒトIgG₁のFc領域をコードする遺伝子が得られた。TNF受容体の細胞外フラグメント、ヒトIgG₁のFc領域フラグメント及びこれらをつなぐリンクカーフラグメントからなる構造遺伝子が構築され、これをに挿入して得られた発現プラスミドをCHO細胞由来の宿主細胞細胞にトランスフェクションし、高発現細胞株を選択した後、得られた種細胞からマスターセルバンク（MCB）が調製されている。また、このMCBからワーキングセルバンク（WCB）が調製されている。MCB及びWCBについては、調製、保存及び管理方法が規定されている。

1) 培養工程

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

2) 精製工程

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

(2) 原薬

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

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

(3) 標準物質

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

(4) 製剤

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

（5）同等性/同質性について

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

▽ 審査の概略 ▽

(1) ウイルスクリアランスと N 末端のアミノ酸欠失について

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

申請者は以下のように回答した。

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

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

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

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

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

審査センターは、完全なエタネルセプト分子以外に N-末端アミノ酸（ロイシン）を 1 個欠いた分子種（Pro²）が認められていること、また、その他の N-末端アミノ酸欠失分子種も確認されていることから、これらの規格設定をする必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

エタネルセプトの N-末端アミノ酸の不揃いは、培養工程中及び カラムによる精製工程前の培養ろ液中に存在するプロテアーゼにより生じると考えられ、自動エドマン分解法では、N-末端アミノ酸を 1、2、4 及び 5 個欠いた分子種（それぞれ Pro²、Ala³、Val⁵ 及び Ala⁶ とする）が認められるが、主要な N-末端アミノ酸欠失分子種は Pro² であると考えられる。

完全なエタネルセプト分子（Leu¹）及び Pro² の存在比率を、ペプチドマップ法により測定したところ、製造ロット間で大きなバラツキが認められているが、Leu¹/Pro² 比率の違いによって、比活性、受容体結合活性、マウス血漿中半減期、サルの 2 週間間欠皮下投与毒性試験及び第 1 相臨床試験における薬物動態及び忍容性に差異は認められなかった。これらの結果より、製造ロット間でみられる Leu¹/Pro² 比率の差は、本品の有効性及び安全性に影響を与えないと考えられることから、規格設定の必要はないと考える。

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

（2）ウシ免疫グロブリンに対する抗体について

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

申請者は、以下のように回答した。

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

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

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

（3）同等性/同質性について

審査センターは、培養工程において γ 線照射血清を用いた原液（ γ 線照射原液）の方が γ 線非照射血清を用いた原液（ γ 線非照射原液）よりも、完全なエタネルセプト分子（Leu¹）が含まれている割合が多いことから、その理由を説明するよう求めた。

申請者は、パイロットスケールの γ 線照射原液における Leu¹ の割合は ~ %、実生産スケールの γ 線照射原液における Leu¹ の割合は ~ % であり、実生産スケールの γ 線非照射原液における Leu¹ の割合は ~ % であり、コンパラビリティー試験において認められた γ 線照射原液及び γ 線非照射原液の Leu¹ の割合（それぞれ ~ % 及び ~ %）の差は、同一の製造方法においても認められるバラツキの範囲内であり、Pro² の生じる頻度は γ 線照射原液及び γ 線非照射血清を用いた原液で同等と考えられる旨を説明した。

機構は、実生産スケールにおける γ 線照射原液と γ 線非照射原液の Leu¹ の割合は明らかに異なることから、その理由について更に明確化されることが必要であり、 γ 線照射原液と γ 線非照射原液が同等/同質と言えるかについても、適切な説明が必要と考えており、詳細については専門協議を踏まえて検討することとした。

その他以下のような点について検討した。

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

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

及び更新後の WCB 両者より製造した製剤を使って実施されている。

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

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

機構は以上について了承した。

八．安定性に関する資料

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

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

（1）原液の安定性

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

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

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

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

(2) 製剤の安定性

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

また、 γ 線非照射血清を用いて製造した製剤(実生産スケール)について、光に対する苛酷試験(25 /密封透明ガラス瓶/200 W·h/m² 後 120 万 Lux·h)が実施され、いずれの試験項目においても変化は認められていない。

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

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

機構は、以上について了承した。

(3) 溶解後の安定性

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

また、溶解後の光に対する安定性についても試験が行なわれ、200 W·h/m² 曝光後、さらに 120 万 Lux·h 曝光した結果、高分子量成分の増加、エタネルセプト及び低分子量成分の合計量の低下、比活性の低下が認められたが、その他の試験項目においては、変化は認められなかった。

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

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

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

機構は、上記の点については、専門協議での検討を踏まえて判断することとした。

二. 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒト IgG₁ の Fc 領域に分子量 75 KD (p75) の可溶性ヒト TNFR-II 2 分子を結合させた融合タンパク質 (TNFR:Fc) であり、TNF への親和性はヒトと実験動物ではほとんど差がなく、げっ歯類においても抗 TNF 作用を示すと考えられている。

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

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

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

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

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

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

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

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

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

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

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

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

<審査の概略>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

六. 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける薬理試験

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

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

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

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

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

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

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

(2)作用機序

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

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

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

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

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

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

（3）一般薬理作用

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

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

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

その他、特記すべき本薬の作用は認められていない。

（4）その他の薬理作用

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

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

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

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

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

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

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

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

<審査の概略>

(1) 試験方法等の妥当性について

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

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

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

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

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

申請者は、以下のように回答した。

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

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

可能であると考え回答を了承した。

(2) 中和抗体について

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

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

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

(3) 一般薬理試験について

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

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

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

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

機構は回答を了承した。

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

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

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

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

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

(1) 非臨床薬物動態試験成績(添付資料ヘ-1~3)

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

乳汁移行性に関する試験成績が提出された。

1) 吸収

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

2) 分布

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

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

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

3) 代謝及び排泄

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

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

4) 薬物動態学的相互作用

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

(2) 臨床薬物動態試験成績

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

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

1) 吸収

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

国内第 1 相試験 (添付資料ト-2: 202-JA 試験) において RA 患者に本薬を 10 mg あるいは 25 mg を週 2 回反復皮下投与した時、4 週、8 週及び 12 週評価日における 10 mg 投与群の平均血清中濃度は 950 ~ 1017 ng/mL、25 mg 投与群は 2221 ~ 2590 ng/mL であった。いずれの投与量においても血清中濃度は症例間でばらつきがあり、個体間変動が認められたが、反復投与時での血清中濃度変動が大きい症例は少なく、個体内変動は個体間変動と比較すると小さいものであった。また、4 週時には定常状態に達し、定常状態の血清中濃度は単回投与時の Cmax の約 2 倍の値となり、予測される濃度を超える蓄積は認めなかった。

国内第 1 相試験の 10 mg 及び 25 mg 投与群のいずれにおいても健康被験者における PK パラメータは海外試験と同様の値を示し、第 1 相試験の RA 患者における血清中薬物濃度もほぼ同様であった。また、国内試験及び海外試験ともに個体間変動が認められたが、国内と海外の間でこの変動を超える明らかな違いは認められなかった。

2) 分布

海外試験（添付資料ト-11：16.0006）でクローン病患者に¹³¹I 標識体（本薬）16 mg/m²を単回静脈内投与し、本薬の分布を検討したところ、骨、肝臓、肺、脾臓及び腎臓を含む全ての臓器に分布していることが確認された。本薬の消失遅延はいずれの臓器においても認められなかった。

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

3) 代謝及び排泄

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

4) 母集団薬物動態解析（PPK解析）

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

海外におけるPK試験7試験（添付資料ト-4～7、9～11：16.9125、16.0010、16.0017、16.0002、16.9203、16.0001、16.0006試験）及びその他3試験（添付資料ト-13、15、参考資料ト-6：16.0004、16.0014、16.0016試験）の合計10試験を対象にPPK解析を実施したところ、本薬25mg（～14.5mg/m²）を皮下投与した後の吸収速度は遅く、Tmaxは48±19時間、Cmaxは1.64±0.75μg/mLであった。本薬の皮下投与後の生物学的利用率は76%と推定された。また、消失速度は遅く、半減期(t_{1/2})は約80時間であった。CLはRA患者では0.066L/h及び健康被験者を含む非RAの被験者（HIV、敗血症、クローン病等）では0.093L/hであった（添付資料ト-12：GMR-33321）。

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

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

であった（参考資料ト-6：16.0016）。

5) 肝・腎障害の影響

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

6) 薬物相互作用

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

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

<審査の概略>

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

申請者は、本剤はヒト IgG₁ の Fc 領域に分子量 75 kDa (p75) のヒト腫瘍壞死因子受容体 (tumor necrosis factor receptor: TNFR) の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパクであること、ヒト生体内に存在しないアミノ酸残基は本剤に含まれていないこと、ヒトにおいて本剤投与後の尿中に未変化体はほとんど検出されなかったことから、生体内ではタンパク分解を受け、最終的にアミノ酸等になって排泄されると考えていることを説明した。

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

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

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

機構は以上の回答について了承した（抗体と安全性についてはト項参照）。

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

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

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

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

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

ト . 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

(Complete clinical data package について)

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

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

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

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

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

国内臨床試験

海外臨床試験

第Ⅰ相

単回皮下投与試験
(添付資料ト-1 105-JA)
10mg, 25mg, 50mg, N=30(健常人)

第Ⅱ相

第Ⅱ相試験: 用量反応二重盲検比較試験(添付資料ト-2 202-JA)
P, 10mg, 25mg×2W, 12W, ACR20,
N=153 (DMARD無効RA)

第Ⅲ相

Bridge

外挿

長期試験

長期一般臨床試験:
(添付資料ト-3 310-JA) 繼続
25mg×2W, ACR20, 50, 70, N=126.

一般臨床試験(自己注射試験):
(参考資料ト-1 313-JA) 繼続
25mg×2W, 安全性, N=43

第Ⅰ相試験(臨床薬理試験)
単回静脈内投与試験(添付資料ト-4 16.9125)
1~60 mg/m² N=32(健常人)
単回静脈内及び皮下投与試験(添付資料ト-5 16.0010) 10mg, N=6(健常人)
生物学的同等性試験(添付資料ト-6 16.0017) 単回皮下、
25 mg, N=26 (健常人)
単回静脈内投与試験(添付資料ト-7 16.0002)
2-32 mg/m², N=22 (RA患者)
単回及び反復皮下投与試験(添付資料ト-8 16.0024)
25 mg, N=25 (RA患者) (市販後臨床試験として実施)
反復皮下投与試験(添付資料ト-10 16.0001)
0.125~2.5 mg/m² N=13 (HIV患者)
放射性同位体標識実業単回皮下投与試験(添付資料ト-11 16.0006) 1~25 mg, N=15 (健常人8, クローン病1、
RA6)
反復皮下投与試験(添付資料ト-16 100-EU)
10mg×1W-50mg×2W, 4W-8W N=70 (RA患者)
PPK解析(添付資料ト-12 GMR-33321)

第Ⅰ相二重盲検比較試験(添付資料ト-9 16.9203)
p, 6 mg/m², 18 mg/m², 60 mg/m² N=141 (敗血症患者)

第Ⅰ相二重盲検比較試験(添付資料ト-13 16.0004)
p, 0.25 mg/m², 2 mg/m², 16 mg/m² N=180 (RA患者)

第Ⅰ相二重盲検比較試験(添付資料ト-14 16.0009)
(ブリッジング対象) p, 10mg×2, 25mg×2/W ACR20, 26W,
N=234 (DMARD無効RA)

第Ⅰ相MTX併用下での二重盲検対照比較試験(添付資料ト-15 16.0014)
p, 25mg×2 MTX併用, ACR20 26W, N=89
(MTX使用RA患者)

第Ⅰ相プラセボ対照二重盲検比較試験(EU)(添付資料ト-17 300-EU)
p, 10 mg × 1, 25mg × 1, 10mg × 2, 25mg × 2/W 総疼痛閉節数及び絶縁脛膜閉節数改善率, 12W, N=559
(DMARD無効RA)

第Ⅰ相MTX対照・併用試験(EU)(添付資料ト-22 308-EU)
MTX, 25mg × 2/W AUC-N-ACR, SHARPスコア, 52W,
N=682 (DMARD無効RA)

長期一般臨床試験(添付資料ト-19 16.0008) 25mg×2/W, 52W, RA活動性指標 N=105
(添付資料ト-20 16.0018) 10mg×2, 25mg×2/W, 52W 目標症例数 = 90
(添付資料ト-21 16.0019) 25mg×2/W, 26W, ACR20, N=239

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

提出された臨床試験の概要は以下のようであった。

(1) 第Ⅰ相あるいは臨床薬理試験

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

1) 健康人での試験

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

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

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

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

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

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

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

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

外国人健康成人（男女）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験（Part A: 14 例）のあと、無作為化非盲検プラセボ対照試験（Part B: 18 例）が実施された。用法・用量は、Part A が、6 用量（本剤 1, 5, 10, 15, 30 及び 60 mg/m²）を単回静脈内投与（1 群 2 例、60 mg/m² のみ 4 例）、Part B が、プラセボ又は本剤 10、60 mg/m² を静脈内投与後、4 ng/kg エンドトキシンを静脈内投与（各群 6 例）と設定された。（薬物動態についてはへ項参照）

Part A で認められた事象は、蕁麻疹 1 例 (5 mg/m²)、頭痛 1 例 (10 mg/m²) の計 2 例であり、蕁麻疹については因果関係が否定されていない。

Part B では、いずれの群でも全症例 (100 %) で何らかの有害事象が認められたが、死亡及び重篤な事象はなく、因果関係が否定できなかった事象は、10 mg/m² 群で呼吸困難及び蕁麻疹 1 例、60 mg/m² 群で鼻炎 1 例の計 2 例であった。

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

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

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

以上より申請者は、本剤 60 mg/m²までの静脈内投与での安全性が確認されたと考えることを説明した。

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

外国人健康成人（男女）6例を対象に、本剤の薬物動態、生物学的利用率及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 10 mg を単回静脈内又は皮下投与と設定された。（薬物動態についてはへ項参照）

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

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

抗エタナルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

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

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

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

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

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

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

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

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

2) RA 患者での試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

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

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

外国人健康成人 8 例、活動性クローン病患者 1 例及び活動性 RA6 例の計 15 例を対象に、放射性標識した本剤の薬物動態、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、Part A が健康成人に本剤 I^{125} 標識体 1、2、4、8 又は $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ を単回皮下投与、Part B がクローン病患者に本剤 I^{131} 標識体 $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ を単回静脈内投与、Part C が本剤 I^{125} 標識体 10 又は 25 mg を単回皮下投与と設定された。

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

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

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

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3) その他の患者における試験

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

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

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

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

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

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

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

自己抗体については測定されていない。

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

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

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

有害事象は、いずれの群でも 100 %で認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は群の $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与時で発熱 1 例が認められたが、因果関係は否定された。

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

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

抗エタネルセプト抗体は、全例で測定されたが認められなかった。

自己抗体は測定されていない。

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

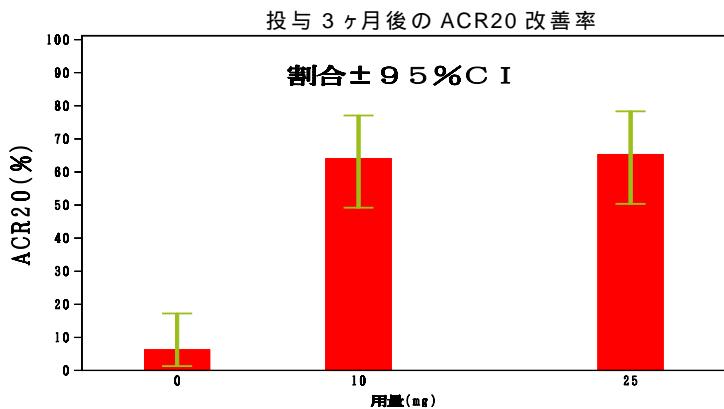
（2）第 相試験

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

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

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

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



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

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

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

因果関係が否定できなかった有害事象

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

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

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

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

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

2) DMARD 無効例を対象とした第 相二重盲検試験（海外試験：米国、添付資料ト-13 プロトコ

ル番号 16.0004: Moreland LW et al, *N Engl J Med*, 337: 141-147, 1997)

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

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

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

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

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

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

因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で 18.2 % (8/44 例) 、 0.25 mg/m² 群で 21.7 % (10/46 例) 、 2 mg/m² 群で 26.1 % (12/46 例) 、 16 mg/m² 群で 72.7 % (32/44 例) で認められ、主な事象は以下のようなであった。

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

臨床検査値異常はプラセボ群で 27.3 % (12/44 例) 、 0.25 mg/m² 群で 43.5 % (20/46 例) 、 2 mg/m² 群で 34.8 % (16/46 例) 、 16 mg/m² 群で 45.5 % (20/44 例) で認められ、主な事象は、カルシウム減少 9 例 (プラセボ群 2 例、 0.25 mg/m² 群 2 例、 2 mg/m² 群 4 例、 16 mg/m² 群 1 例) 、 血糖増加 9 例 (プラセボ群 2 例、 0.25 mg/m² 群 2 例、 2 mg/m² 群 4 例、 16 mg/m² 群 1 例) 、 リンパ球減少 8 例 (プラセボ群 1 例、 0.25 mg/m² 群 4 例、 2 mg/m² 群 3 例) 、 好中球上昇 8 例 (プラセボ群 1 例、 0.25 mg/m² 群 4 例、 2 mg/m² 群 3 例) 、 赤血球数減少 7 例 (プラセボ群 1 例、 0.25 mg/m² 群 3 例、 2 mg/m² 群 2 例、 16 mg/m² 群 1 例) 、 白血球数増加 7 例 (0.25 mg/m² 群 4 例、 16 mg/m² 群 3 例) 等であった。

抗エタネルセプト抗体は、測定症例 126 例において認められなかった。

自己抗体については測定されていない。

以上より申請者は、DMARD 無効の RA 患者において、本剤は用量依存的に症状を改善し、 16 mg/m² が最も有効と考えられ、安全性の面でも 16 mg/m² までの忍容性が確認されたと考えることを説明した。

(3) 第一相試験

1) DMARD 無効例を対象としたプラセボ対照試験 (海外試験、添付資料ト-14 プロトコル番号

16.0009: Moreland LW et al, *Ann Intern Med*, 130: 478-486, 1999、Lee H et al, *Clin Pharmacol Therapeut*, 73: 348-365, 2003) (ブリッジング対象試験)

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

総投与症例数 234 例全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

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

投与 3 又は 6 ヶ月後の ACR20 及び ACR50 改善率

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

*: χ^2 検定

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

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

因果関係が否定できなかった有害事象

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2) DMARD 無効例を対象とした第 1 相試験(海外試験: 欧州、添付資料ト-17 プロトコル番号 300-EU)

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

総投与症例数 559 例全例が安全性及び有効性解析対象であった。

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

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

(投与開始時からの変化率の平均値)

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