

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6ヶ月間以上 MTX の投与を受けた外国人 RA 患者（目標評価症例数本剤群 50 例、プラセボ群 25 例計 75）で、MTX 単独投与と本剤併用の有効性、安全性を比較検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、MTX を少なくとも 4 週間は 15～25 mg/週の一定用量を経口又は皮下投与した上で、本剤 25 mg 又はプラセボを週 2 回皮下投与すると設定された（MTX による副作用歴がある場合は、MTX を 10 mg/週で投与）。

総投与症例数 89 例全例が、安全性及び有効性の解析対象であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（４）長期投与試験

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

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

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

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

本試験開始時からの ACR20 及び ACR50 改善率

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

上段：改善率（改善した症例数/評価症例数）

下段：95 %信頼区間

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

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

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

因果関係が否定できなかった有害事象

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

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

どであった

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

自己抗体は測定されていない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体については測定されていない。

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

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

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

総投与症例数 239 例全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

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

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

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

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

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

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

自己抗体は測定されていない。

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

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

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

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

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

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

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

因果関係が否定できなかった重篤な有害事象

群	(ID No.*)	性別 年齢 (歳)	事象	詳細
MTX	(308EU01)	女性、5□	筋痛	投与開始後から約 9 ヶ月、多発痛 (左 C6 神経痛、下肢疲勞)
	(308EU02)	男性、7□	呼吸困難、肺線維症、呼吸障害	第一期の終了約 2 週間前に呼吸困難、肺線維症と肺炎と診断
	(308EU03)	女性、7□	悪心、頭痛、嘔吐、肺炎	投与開始約 6 週間後、被験者は持続する頭痛、吐気および嘔吐により入院、その後退院し完全に回復、試験中止
	(308EU04)	女性、4□	血管炎、皮膚感染症、関節リウマチ	投与開始約 5 週間後、脈管炎と黄色ブドウ球菌による足の親指の皮膚感染症を発症し入院、回復
	(308EU05)	女性、6□	憩室炎	投与開始約 8 ヶ月、憩室炎の為に入院、抗菌剤で適切に治療
	(308EU06)	女性、4□	不正子宮出血	投与開始約 5 ヶ月、子宮出血、子宮内膜細胞診の結果、内膜ポリープ、入院後回復
	(308EU07)	男性、5□	術後創感染	投与開始約 6 ヶ月、左アキレス腱の置換手術、その 10 週間後、膿瘍を伴う術後損傷感染の為入院
	(308EU08)	女性、4□	リンパ節症、EB ウイルス感染	投与開始約 7 ヶ月後、乳房 X 線撮影にて多数のリンパ節が検出、生検の結果、悪性腫瘍の所見は認められなかった。臨床検査により EB ウイルスの IgM および IgG 抗体が陽性
	(308EU09)	女性、4□	腱断裂	投与開始約 11 週間後、右アキレス腱の断裂を発症、試験中止
	(308EU10)	女性、5□	小腸炎、治療異常	投与開始約 4 ヶ月後、腹痛で入院、開腹術が施行され、虫垂は正常であったが、予防的に切除。生検の結果、盲腸炎。術創の回復の遅れ
	(308EU11)	男性、6□	関節リウマチ、動脈炎、リンパ節症 静脈炎、気管支炎	投与開始約 11 ヶ月後、関節リウマチの軽度悪化で入院。気管支炎、リンパ節症、皮膚の壊死性病変を伴う下肢の動脈炎と右下肢の腓腹静脈炎を発症
	(308EU12)	女性、6□	高血圧	高血圧の既往有。投与開始約 6 ヶ月後、収縮期血圧 190 に達し、試験中止。回復
	(308EU13)	女性、4□	腎臓痛	投与開始約 2 ヶ月、左脇腹の痛みにより入院。血圧上昇と体温上昇。X 線検査、腹部 CT、腎臓超音波検査では正常。全症状は消失
	(308EU14)	女性、4□	発熱、関節リウマチ、尿路感染	投与開始約 4 ヶ月後、発熱と関節リウマチ悪化の可能性により入院。大腸菌陽性、β-hemolytic Streptococcus 陽性。試験中止
	(308EU15)	女性、6□	丹毒、蜂巣炎、敗血症	投与開始約 3 ヶ月後、広範囲の蜂巣炎、小水疱および分泌を伴う発熱、寒気および丹毒を発症。抗生物質投与
	(308EU16)	男性、4□	黄疸、肝機能検査値異常	投与開始約 6 ヶ月後、肝酵素の上昇 (AST=103U/L 及び ALT = 165 U/L)。その 4 週間後、さらに上昇 (AST = 795 U/L および ALT = 933 U/L)。ビリルビン上昇、ALP 上昇。1 週間後、被験者は黄疸を発症。丘疹、眼結膜強膜の黄変、肝腫大確認
	(308EU17)	女性、5□	ニューロパシー	投与開始約 11 ヶ月後、多発神経障害と診断。つま先の表在性感覚の左末梢障害と報告。軽度深在性感覚異常も併発。右側四肢の併発は認められなかった。
本 剤	(308EU18)	女性、4□	肝障害、ALP 増加、γGTP 増加、 ALT(GPT)増加	投与開始約 11 ヶ月後、軽度の腹痛。腹部エコー検査で軽度肝腫脹。ALT(711U/L)、AST(401 IU/L)、ALP(1241 IU/L)及び GGT (320IU/L)が上昇。試験中止。約 2 週間後、軽快、ALP と GGT は高値
	(308EU19)	男性、6□	関節症、右股関節置換術近傍の膿瘍	投与開始約 6 ヶ月後、変形性関節症による右股関節置換術。手術 2 ヶ月後、手術痕に近い右腿皮膚及び皮下に膿瘍。排膿
	(308EU20)	女性、7□	鉄欠乏性貧血、上気道感染、胃潰瘍	投与開始約 1 ヶ月後、倦怠感、無気力、蒼白及び浮腫を伴う貧血により入院。また上気道感染を併発。胃内視鏡検査により 1.5cm の胃潰瘍発見。
	(308EU21)	女性、4□	肺炎	投与開始約 1 ヶ月後、無力症、関節筋炎、喀痰を伴う咳、盗汗、悪寒、発熱のため入院。右半胸郭の胸膜炎、呼吸困難も発現。
	(308EU22)	女性、5□	化膿性関節炎	投与開始約 6 ヶ月後、右股関節のバクテリア感染により入院。培養結果は陰性。浸出液と疼痛の症状は抗生物質の静脈投与により消失。敗血症性関節炎の可能性
	(308EU23)	男性、7□	冠動脈疾患、高血圧	投与開始約 11 週間後、吐気、嘔吐、脱力感及び息切れにより入院。ECG で正常、心筋酵素の軽度上昇。冠動脈狭窄によりバイパス手術施行。回復
	(308EU24)	女性、4□	肝機能検査値異常	投与開始約 8 ヶ月後、薬剤投与中止するが GGT レベル上昇。肝生検で軽度の肝細胞障害。悪性腫瘍や肝硬変の所見なし。自己免疫性肝炎の可能性は除外。
	(308EU25)	女性、5□	乳がん	投与開始約 1 ヶ月後、右胸部の腫大。生検で乳がんと確認。試験中止後、乳腺腫瘍摘出術。局所のリンパ腺転移 (3 リンパ節)、肺及び肝転移はなし。
	(308EU26)	男性、6□	消化がん	投与開始約 5 ヶ月後、膨満感と変質した大便、結腸がんと診断。試験中止後放射線治療
	(308EU27)	女性、6□	滑膜炎	投与前に炎症性無菌滑液により右肘の腫脹あり。この滑膜炎は薬理学的治療で消失せず、排膿が必要であった。治験薬投与開始約 3 ヶ月後、右の滑膜切除術のため入院。
	(308EU28)	女性、6□	両側性肺炎、肺障害、呼吸不全	投与開始約 1 ヶ月後、呼吸困難、頻呼吸、発熱及び多くの咳。初期評価では pO ₂ 濃度の低下と両側性の間質性肺炎疾患が確認。結核の疑いで予防的に抗結核薬投与。結核確定診断で陰性で、アレルギー性肺炎と診断。試験中止
	(308EU29)	女性、3□	血管浮腫	投与開始約 11 ヶ月後、頭痛、錯乱、苛立ちと息切れを伴う重篤な発疹。以前に 2 回発疹を発症。試験中止
	(308EU30)	女性、5□	皮膚メラノーマ	黒色母斑に長年罹患。この病変が変色及び出血傾向。生検で悪性メラノーマと診断され、広範囲切除
	(308EU31)	女性、8□	蜂巣炎、肺炎、糖尿病	投与開始約 6 ヶ月後、左下肢痛、紅斑、腫脹及び発熱を発症。左下肢の蜂巣炎により入院。肺炎と糖尿病と診断。
	(308EU32)	男性、5□	関節リウマチ、深部静脈、血栓症	投与開始約 7 週間後、治験薬投与後の震えを伴う一般的な筋骨格系の痛みで入院。同日背中と首の痛みを発現。髄膜炎の可能性は除外。入院中に深部静脈血栓症を発現して悪化。
	(308EU33)	女性、5□	回転性眩暈	投与開始約 2 ヶ月後、回転性眩暈 (非重篤)を発現。その後 5~7 ヶ月の間に断続して発現し、6 度目の発現で入院。心電図、胸部 X 線、生物学的検査では正常。Dextropropoxyphene の投与中止後には発現なし。
	(308EU34)	女性、4□	静脈炎	投与開始約 11 週後、歩行中に左ふくらはぎに激しい痛みと局所的な腫れを訴え入院。左下肢の深部静脈血栓症と診断。
	(308EU35)	女性、4□	化膿性関節炎	投与開始約 2 週間後、右膝の敗血症性関節炎により入院。関節液のスメアにグラム陽性菌が認められたが、培養では陰性。
	(308EU36)	女性、6□	神経炎、回転性眩暈、胃腸出血	投与開始約 3 週後、嘔吐を伴う回転性眩暈のため入院。被験者は右前庭神経炎と診断。治験薬投与開始約 8 ヶ月後、胃腸出血。
本剤 /MTX 併 用	(308EU37)	女性、3□	糖尿病	投与開始約 10 ヶ月後、コントロール不能のⅡ型糖尿病で入院、5 日後に退院
	(308EU38)	女性、5□	腹痛	投与開始約 7 ヶ月後、頭痛、消化不良、嘔吐、胃痛のため入院。薬物服用後 24 時間に発熱なし。症状は 4 日間持続。炎症性症状なし。尿検査、胸部 X 線、脳スキャン、腹部 X 線は (一)。
	(308EU39)	男性、6□	白血球減少症	投与開始約 2 週間後、好中球は 820/mm ³ 、その後 1090/mm ³ 。試験後に回復。
	(308EU40)	女性、5□	蜂巣炎	投与開始開始約 3 ヶ月後、右下肢に手術排液法を必要とする蜂窩織炎。菌は Streptococcus pyogenes。
	(308EU41)	女性、5□	胆嚢炎	投与開始約 3 ヶ月後、肝機能検査値上昇。同日に発熱と腹痛で入院。超音波検査で胆嚢炎。最後の服薬から約 1 ヶ月後に回復
	(308EU42)	女性、3□	筋膜炎、丹毒、フレグモーネ膿瘍 化膿性関節炎	左下腕の炎症で入院し、丹毒及び筋膜炎と診断。顆粒球増加症を伴って、白血球数は 11.86×10 ⁹ /l となり、感染症症状が発現。深部皮下膿瘍と診断。左足首の膿瘍を伴う化膿性関節炎も発現。
	(308EU43)	男性、6□	過量投与、B 型肝炎感染、AST(GOT) 増加、ALT(GPT)増加	治験開始時週 1 回経口投与の薬剤を毎日服用。投与開始約 6 ヶ月後、酵素値の軽度上昇。その後 3 ヶ月で徐々に上昇 (ALT 値 248-681 IU/L、GGT 値 167-242 IU/L、アルカリフォスファターゼ値 105-165 IU/L、AST 値 103-363IU/L)。薬剤性肝炎の疑い。血清 B 型肝炎陽性。
	(308EU44)	女性、2□	錯感覚	投与開始約 8 ヶ月後、右腕の感覚異常により入院。右橈骨手根骨と中手指節関節の滑膜炎が認められた。運動不足で、第 4、5 指の感覚鈍麻と右手の肘緑部の感覚鈍麻。おそらく C8 の根節もしくは体節の損傷。症状は全快。
	(308EU45)	女性、5□	化膿性関節炎	投与開始約 10 ヶ月後、被験者は左臀部の痛みを訴え、その日のうちに痛みは増大し、体温は 38℃。不透明関節液 5 mL が吸引され 30.9×10 ⁹ の白血球。敗血症性関節炎と診断。
	(308EU46)	男性、6□	皮膚肥厚	投与開始約 7 ヶ月後、顔面皮膚腫瘍の切除のため入院。組織病理学検査の結果、基底細胞がんと判明。
	(308EU47)	女性、2□	麻痺	投与開始約 4 ヶ月後、被験者は脳卒中を疑う右半身疲勞あるいは半身不全麻痺を発現。入院を拒んだ。NMR 検査では病理学的変化は見られなかった。症状は 3 週間後に自然に消失。
	(308EU48)	女性、7□	副鼻腔炎	最初は重篤な感染症で報告。2002 年 5 月に重篤でないものの掲載。しかし、2002 年 7 月に再度重篤と判定された。
	(308EU49)	女性、6□	肺炎	投与開始約 4 ヶ月後、39℃ の発熱で入院。10 日後、軽度呼吸困難、咳と右耳に鼠が動いているような音を感じた。CT 検査結果、両肺にすり硝子状の異常領域が見られ、線維化を伴う間質の変化が見られた。被験者は回復し、発熱することなく退院したが、異型肺炎と診断

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

因果関係が否定できなかった有害事象

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

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

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

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

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

抗エタネルセプト抗体は測定されていない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

抗エタネルセプト抗体及び自己抗体は測定されていない。

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

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

<審査の概略>

(1) 本剤と他の抗リウマチ剤との併用あるいは使い分けについて

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

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

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

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

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

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

したがって機構は、本剤を使用する医師は、①本剤のメリットのみでなくデメリットについても熟知すること、②患者の背景、症状、RA 活動性等に基づき、本剤のリスク・ベネフィットを十分に勘案すること、③本剤使用前に、患者に対して、予測される副作用を十分に説明することが、本剤での治療を開始する前の必須条件であり、そのための情報が十分に臨床現場に提供される必要があると考える。

（２）海外臨床試験結果の外挿可能性について

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

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

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

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

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

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

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

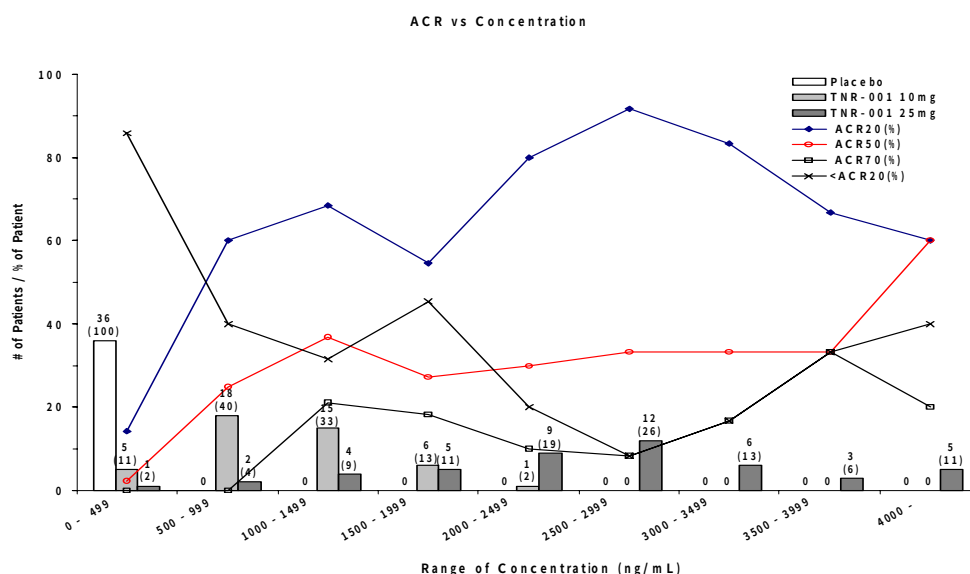
機構は、海外臨床試験の外挿可能性を否定するものではないが、DMARD の承認用量が国内外で異なるにもかかわらず、ブリッジングを検討する段階で、何ら考慮されず、用量に関する情報を国内外で収集することなく実施され、結果として用量に関する検討が十分になされていないことについては不適切であるとする。また、注射方法及び有害事象の収集方法が異なる点についても、試験結果の正確な比較を行うことを困難にしているとする。しかしながら、RA 領域でのブリッジングが可能であることは、他の品目でも示されており、本剤の国内外での臨床試験成績をみると、海外成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。なお、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

(3) 用法・用量の妥当性について

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

申請者は、①海外臨床試験の結果から、本剤の関節破壊防止効果は、25 mg 週 2 回投与の方が 10 mg 週 2 回投与よりも有意に優れていたこと（添付資料ト-18: 16.0012、機構注: この試験は早期 RA 患者を対象に実施されており、RA 患者での関節破壊防止効果については、DMARD 無効例を対象に 25 mg 週 2 回投与でのみ検討されている＜添付資料ト-22: 308EU＞）、②本邦での長期投与試験（添付資料ト-3 310-JA）において、国内ブリッジング試験（添付資料ト-2 202-JA）で 10 mg 週 2 回投与に割付けられ、長期投与試験で 25 mg 週 2 回投与に変更となった群で、ACR の要素である RA 活動性指標（総腫脹関節数、総疼痛関節数、医師による全般評価など）での更なる改善が認められ、長期投与試験ではじめて ACR20、ACR50 あるいは ACR70 改善率を達成できた症例が認められたこと、③国内外の臨床試験において、感染症、投与部位反応等の有害事象が用量依存的に増加する傾向は認められておらず、有害事象発現率も国内外で同様であったこと、④国内ブリッジング試験でトラフ血清中エタネルセプト濃度は 25 mg 群で有意に高く、ACR 改善率との関係を見ると、以下の図のようであり、症例数の減少により部分的に凹凸が認められるものの、ACR 改善率は 1000-1500 ng/mL 以上で高い有効率が得られると考えられ、1000 ng/mL 以上の濃度に到達していた割合は 10 mg 週 2 回の投与で 49 %（22/45 例）、25 mg 週 2 回の投与で 94 %（44/47 例）であり、本剤の効果が最大となるためには、25 mg 週 2 回の用法が適切であるとする旨を説明した。

血中エタネルセプト濃度と ACR 改善率



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