

## 審議結果報告書

平成 21 年 5 月 18 日  
医薬食品局審査管理課

[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] ワイス株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 17 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 4 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

下記の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

平成 21 年 4 月 9 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]	ワイス株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 11 月 17 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）を 25mg 含有する 凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 21 年 4 月 9 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] ワイス株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 17 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎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、国内臨床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、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与に際しては、患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを慎重に判断すること、患者及び保護者に対しても本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、投与後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。製造販売後には全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、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)  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)  
(下線部追加)

[用法・用量] 関節リウマチ  
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。  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 0.2~0.4mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25mg) を上限とすること)  
(下線部追加)

[承認条件]<sup>1</sup> 関節リウマチ

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)

---

<sup>1</sup> 関節リウマチの承認条件「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。」については、平成 19 年 4 月に解除されている（平成 19 年 4 月 27 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

## 審査報告 (1)

平成 21 年 2 月 25 日作成

### I. 申請品目

[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]	ワイス株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 11 月 17 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) を 25mg 含有する凍結乾燥注射剤
[申請時効能・効果]	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) <u>若年性特発性関節炎 (多発性関節炎を呈する患者で、既存治療で効果不十分な場合に限る)</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>関節リウマチ</u> 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。 <u>若年性特発性関節炎</u> <u>本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 0.2~0.4mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25mg) を上限とすること)</u> (下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (機構) 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。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるエタネルセプト (遺伝子組換え) (本薬) は、ヒト IgG1 の Fc 領域にヒト腫瘍壊死因子 (TNF) II 型受容体の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパク質であり、細胞表面の TNF 受容体と TNF の結合を阻害することにより、抗リウマチ作用を発現すると考えられている。

本邦において、本剤は、「関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)」の効能・効果について、「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。」の用法・用量で、2005年1月に承認されている。

海外においては、2009年2月現在、本剤は関節リウマチに係る適応で82カ国で承認されており、また、若年性関節リウマチに係る適応で、米国(1999年5月承認)、欧州(2000年2月承認)等73カ国で承認されている。

本邦における若年性関節リウマチ(JRA: juvenile rheumatoid arthritis)に対する本剤の臨床開発は2003年10月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、当該適応の追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、日本リウマチ学会総会(2003年)において、若年性関節リウマチについて「若年性特発性関節炎(JIA: juvenile idiopathic arthritis)」の呼称を用いることが提唱されたことから、本申請における効能・効果は「若年性特発性関節炎」とされている<sup>2</sup>。

今回の申請に際しては、「品質に関する資料」、「薬理に関する資料」、「毒性に関する資料」及び「吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」は提出されていない。

## 2. 非臨床に関する資料

本申請では小児が適応対象であるが、JRAの適当な動物モデルが存在しないことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。また、成人を対象とする臨床試験、成熟動物を用いた毒性試験の結果から、小児への投与に必要な安全性を評価可能とされ、幼若動物を用いた毒性試験成績は提出されていない。

## 3. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

#### <提出された資料の概略>

日本人JRA患者を対象とした国内第II相試験(204、206-JA、208-JA試験、評価資料)及び外国人JRA患者を対象とした海外第II/III相試験(16.0016試験、評価資料)において本剤の薬物動態が検討された。

血清中本薬濃度は、マウス抗エタネルセプトモノクローナル抗体、ヒツジ抗エタネルセプトポリクローナル抗体、■■■■抗ヒツジIgG-ペルオキシダーゼ結合体及びTMBペルオキシダーゼ基質を用いたELISA法により測定された(定量限界:■■■■ng/mL)。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

### (1) 日本人JRA患者における薬物動態

#### 1) 204試験(5.3.5.2.1: 0880A1-204 <添付資料20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人JRA患者(22例、5~17歳、 $34.9 \pm 13.1$  kg)を対象に、本剤0.4 mg/kg(上限25 mg/

<sup>2</sup> 申請効能・効果では、若年性特発性関節炎(JIA)の疾患名が用いられているが、本剤の臨床試験においてはアメリカリウマチ学会(ACR)の基準により診断が行われたことから、以降の報告書中ではJRAに表記を統一した。

回)を週2回、12週間(投与継続が妥当と判断された症例については12週以降も投与)反復皮下投与した多施設非盲検非対照試験において、0(投与前)、2、4、8、12、16週の治験薬投与前、投与終了(中止)時及び投与終了(中止)4週間における血清中本薬濃度が測定され、結果は下表のとおりであった。なお、抗エタネルセプト抗体は12週評価日までに認められず、中和抗体の産生も認められなかった。

表 204試験における血清中本薬濃度(トラフ濃度)の推移

投与量 (mg/kg)	トラフ濃度 (ng/mL)					投与終了日
	2週	4週	8週	12週	16週	
0.4	2941 ± 875 (21)	2217 ± 1169 (21)	2871 ± 1052 (20)	3269 ± 1265 (21)	3131 ± 982 (21)	2274 ± 939 (22)

平均値 ± 標準偏差 (被験者数)。投与終了日: 22例中20例は206-JA試験及び207-JA試験への移行時(投与後76週~108週)に、2例は効果不十分による中止時(それぞれ投与後24~28週及び32~36週)に測定された。当該2例の投与中止4週間後の濃度はそれぞれ2.29及び1.59 ng/mLであった。

## 2) 206-JA試験(添付資料5.3.5.1.1: 0880A1-206JA <20■■年■■月~20■■年■■月>)

204試験の12週評価後、本剤0.4 mg/kg週2回反復皮下投与の長期継続投与に移行していた日本人JRA患者の一部(12例、7~19歳、38.7 ± 12.6 kg)を対象に、本剤0.2 mg/kg(上限12.5 mg/回)又は0.4 mg/kg(上限25 mg/回)を週2回、12週間反復皮下投与した無作為化二重盲検試験(各群6例)において、ベースライン(204試験における最終投与時)、投与後2、4、8、12週の治験薬投与前における血清中本薬濃度が測定された。結果は下表のとおりであり、0.2 mg/kg投与群では、ベースラインと比較して血清中本薬濃度の低下がみられ、投与後12週では約1400 ng/mLであった。一方、0.4 mg/kg投与群では、ベースラインと比較してわずかな上昇が認められ、投与後12週では約3000 ng/mLであり、0.2 mg/kg投与群の約2倍であった。なお、抗エタネルセプト抗体は12週評価日に0.2 mg/kg群66.7%(4/6例)、0.4 mg/kg群33.3%(2/6例)で陽性となったものの、中和抗体の産生は全例で認められなかった。

表 206-JA試験における血清中本薬濃度(トラフ濃度)の推移

投与量 (mg/kg)	トラフ濃度 (ng/mL)				
	ベースライン	2週	4週	8週	12週
0.4	2359 ± 859 (6)	3047 ± 426 (5)	3191 ± 1097 (5)	2916 ± 327 (5)	3229 ± 298 (5)
0.2	2122 ± 857 (6)	1770 ± 364 (6)	1779 ± 282 (6)	1405 ± 512 (5)	1439 ± 702 (5)

平均値 ± 標準偏差 (被験者数)。

## 3) 208-JA試験(添付資料5.3.5.2.2: 0880A1-208JA <20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人JRA患者(13例、4~17歳 42.7 ± 17.0 kg)を対象に、本剤0.2 mg/kg(上限12.5 mg/回)を週2回、12週間反復皮下投与した多施設非盲検非対称試験において、0(投与前)、2、4、8、12(中止時)、16週(投与終了(中止)4週間)の治験薬投与前における血清中本薬濃度が測定され、結果は次表のとおりであった。なお、抗エタネルセプト抗体は12週評価日に2例が陽性を示したものの、中和抗体の産生は認められなかった。

表 208-JA 試験における血清中本薬濃度（トラフ濃度）の推移

投与量 (mg/kg)	トラフ濃度 (ng/mL)			
	2週	4週	8週	12週
0.2	1299 ± 449 (13)	1005 ± 723 (12)	1057 ± 481 (12)	1183 ± 442 (11)

平均値 ± 標準偏差（被験者数）。

16週（投与終了（中止）4週後）は、全例が 207-JA 試験に移行したため測定せず。

## （２）外国人 JRA 患者における薬物動態

### 1) 16.0016 試験（添付資料 5.3.5.1.2：16.0016 <19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人 JRA 患者（69 例、4～17 歳）を対象に、非盲検下で本剤 0.4 mg/kg を週 2 回、90 日間反復皮下投与した後（part1）、有効性を示した被験者を無作為割付けし、二重盲検下で本剤 0.4 mg/kg 又はプラセボを週 2 回反復皮下投与した（part2）試験において、試験開始前、投与後 15 日目、1、2、3 カ月、投与終了 4 週後（part2 移行例は投与 4 カ月）における血清中本薬濃度が任意の採血時間で測定された。外国人 JRA 患者に本剤 0.4 mg/kg を週 2 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度は、15 日：2359 ± 1094 ng/mL（67 例）、1 カ月：1613 ± 932 ng/mL（65 例）、2 カ月：2067 ± 905 ng/mL（67 例）、3 カ月：2168 ± 883 ng/mL（58 例）、4 カ月（part2 本剤群）：2333 ± 1195 ng/mL（24 例）、投与終了 4 週後：45 ± 189 ng/mL（26 例）であった。なお、抗エタネルセプト抗体はすべて陰性であった。

### <審査の概略>

#### （１）血清中本薬濃度と有効性及び安全性との関係について

機構は、204 試験の長期投与期の成績を踏まえて、本剤を長期投与した際の薬物動態及び有効性について説明するよう求めた。

申請者は、204 試験では、12 週評価を完了した 20 例全例が長期投与期に移行し、18 例が 96 週以上投与され、そのうちの 4 例については最長 108 週まで投与されたことを説明した上で、投与 2～16 週の平均血清中本薬濃度（トラフ値）と投与終了測定時（24 週～104 週）の平均血清中本薬濃度は約 2000～3000 ng/mL であったこと、長期投与期に引き続き実施された 206-JA 試験の 0.4mg/kg 投与群では、投与開始約 2 年後においても 204 試験と同様の血清中濃度が維持されていたことから、長期投与期間中も同様の濃度範囲で推移していたものと推定される旨を説明した。その上で申請者は、12 週評価時の JRA30% definition of improvement (DOI) (20/22 例、90.9%) は、96 週評価時まで維持 (17/18 例、94.4%) され、JRA50% 及び JRA70% DOI についても同様であったことから、長期投与時にも本剤の有効性は維持されると考えられることを説明した。

機構は、血清中本薬濃度の個体差が大きいことを踏まえ、これまでに得られている臨床試験成績に基づき、本剤の血清中濃度と安全性との関係について説明するよう求めた。

申請者は、国内における RA 患者（202-JA 試験）及び JRA 患者（204 試験、206-JA、208-JA 試験）を対象とした臨床試験について、12 週評価時のトラフ濃度を 500 ng/mL 未満、500～1000

ng/mL、1000～2000 ng/mL、2000～3000 ng/mL 及び 3000 ng/mL 以上に区分した上で最終評価日までに発現した有害事象の発現率との関係を検討したところ、① 全有害事象については、いずれの試験においても血清中本薬濃度に依存した発現率の明らかな上昇もしくは低下は認められなかったこと、② 器官分類別の有害事象については、206-JA 試験において、鼻咽頭炎で血清中本薬濃度に依存した発現率の上昇が認められたが、同じ器官分類（感染症および寄生虫症）の有害事象も含め、その他の有害事象では血清中本薬濃度に依存した発現率の変動は認められず、他の試験でも一定の傾向は認められなかったこと、③ 器官分類別の重篤な有害事象については、いずれの試験においても、血清中本薬濃度に依存した発現率の変動は認められなかったことを説明した。また、広い投与量範囲（10 mg 週 1 回、10 mg 週 2 回、25 mg 週 1 回、25 mg 週 2 回）で、RA 患者を対象（安全性解析対象例 454 例）に実施された海外 300-EU 試験についても上記と同様の検討を行った結果、器官分類別の有害事象に関しては、3000 ng/mL 以上の濃度で投与部位反応、上気道感染、発疹及び皮膚障害の有害事象発現率がやや高かったが、当該濃度範囲の症例数は 29 例であり、血清中本薬濃度に依存したものであるかどうかは明らかでなく、その他の有害事象については用量に依存した発現率の上昇は認められなかったことから、血清中本薬濃度と有害事象発現との関連性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、検討された症例数は十分とはいえないものの、204 試験の長期投与期以降の血清中本薬濃度に大きな変動はなく、有効性も維持されていること、また、国内外いずれの試験においても血清中本薬濃度の高い患者において有害事象発現率の明らかな上昇及び重篤な有害事象の発生は認められないことを確認し、申請者の説明を了承し、薬物動態の観点からは、本剤の JRA 患者への使用に際して、臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかし、検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査においても有効性及び安全性のデータを十分に収集すべきと考える。

## （２）用法及び用量について

機構は、JRA を対象とした国内臨床試験における本剤の用法・用量は、JRA を対象とした海外臨床試験成績及び本邦での RA に対する承認用法・用量（本邦での承認用量 10～25mg は、体重 50kg とした場合 0.2～0.5mg/kg に相当）に基づき、0.2 又は 0.4mg/kg と設定されているが、RA 患者には固定用量で投与し、JRA 患者には体重あたりの投与量とする妥当性について説明を求めた。

申請者は、JRA を対象とした国内 3 試験（204、206-JA、208-JA 試験）及び海外 1 試験（16.0016 試験）、RA を対象とした国内 1 試験（202 試験）から得られた薬物動態データより、① 12 週評価日における JRA 患者及び RA 患者の個別の見かけのクリアランスは体重の増加に従って大きくなっていること、② JRA 患者及び RA 患者の個別の体重は、27 歳以上ではほぼ一定の範囲で分布したのに対し、18 歳未満では年齢が下がるに従って小さくなり、若年の小児ほど低い傾向にあったこと、③ 被験者の体重でクリアランス値を補正すると JRA 患者

と RA 患者でほぼ同様であったこと、④ 本剤 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg を JRA 患者に投与した場合には、RA 患者の 10 mg 及び 25 mg 投与群と同様の血清中濃度分布を示し、体重あたりの見かけのクリアランスは JRA 患者と RA 患者で同程度であったことから、本剤を RA 患者に対しては固定用量で投与し、JRA 患者には体重あたりの投与量を用いることは妥当と考えられる旨を説明した。

機構は、提出された試験における患者の体重は、27 歳以上ではほぼ一定の範囲で分布したのに対し、18 歳未満では若年の小児ほど低い傾向にあったこと、体重あたりのクリアランスは JRA 患者と RA 患者で同程度であったことを確認し、JRA 患者に対する本剤の用量を体重あたりで調整することについては大きな問題はないと判断した。なお、用法・用量の妥当性については、臨床試験成績を踏まえて最終的に判断したいと考える。(有効性及び安全性試験の項参照)

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、JRA 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (204 試験、206-JA 試験及び 208-JA 試験)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (16.0016 試験) の成績、安全性の評価資料として海外長期投与試験 (20021618 試験) 及び海外第Ⅳ相試験 (20021626 試験) の成績が提出された。また、審査の過程において、国内継続投与試験 (207-JA 試験) の中間報告に基づく情報が提出された。

#### (1) 国内第Ⅱ相 204 試験 (添付資料 5.3.5.2.1 : 0880A1-204<20■■年■■月~20■■年■■月>)

4~17 歳でメトトレキサート (MTX) 治療抵抗性又は忍容性不良を示し活動性を有する<sup>3</sup>日本人多関節型<sup>4</sup>JRA 患者 (目標症例数 24 例) を対象として、本剤の安全性、有効性及び薬物動態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、海外での JRA を対象とした臨床試験成績及び国内での成人 RA に対する用法・用量 (国内での承認用量 10~25mg は、体重 50kg とした場合 0.2~0.5mg/kg に相当) に基づき、本剤 0.4 mg/kg (25 mg を上限) を週 2 回皮下注射することとされ、主要評価期間は 12 週間とされた。また、投与継続が妥当と判断された症例については、長期投与期間に移行することとされた。

総投与症例数 22 例全例が安全性解析対象とされ、有効性の主要解析対象である FAS (Full Analysis Set) とされた。全症例が 12 週間の投与を終了し、24~28 週、32~36 週で各 1 例が効果不十分のため投与を中止し、残る 20 例は 76 週から 108 週にかけて 206-JA 試験又は 207-JA 試験へ移行し、平均投与期間は 618 日であった。

<sup>3</sup> 変形を原因としない腫脹関節数 5 関節以上、かつ疼痛又は圧痛を伴い動作制限を有する関節数 3 関節以上の場合、活動性を有すると定義。

<sup>4</sup> 発症病型は全身型、多関節型もしくは少関節型でも可とし、疾患型は多関節型とされた。

主要評価項目である 12 週評価日までの評価日ごとの JRA 30% definition of improvement (DOI)<sup>5</sup> 及び副次評価項目である JRA50 %DOI 及び JRA70 %DOI の推移は下表のとおりであった。

表 204 試験における JRA DOI の推移

	JRA30%DOI	JRA50%DOI	JRA70%DOI
2 週	81.8 (18/22) [59.7, 94.8]	72.7 (16/22) [49.8, 89.3]	40.9 (9/22) [20.7, 63.6]
4 週	86.4 (19/22) [65.1, 97.1]	72.7 (16/22) [49.8, 89.3]	40.9 (9/22) [20.7, 63.6]
8 週	95.5 (21/22) [77.2, 99.9]	90.9 (20/22) [70.8, 98.9]	54.5 (12/22) [32.2, 75.6]
12 週	90.9 (20/22) [70.8, 98.9]	90.9 (20/22) [70.8, 98.9]	77.3 (17/22) [54.6, 92.2]

% (基準を満たした症例数/解析対象症例数) [両側 95%信頼区間]  
中止又は欠測により JRA DOI の判定ができない症例は無効例として扱われた。

主要評価期間 (12 週) において、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 100 % (22/22 例) 114 件に発現した。死亡例は認められず、重篤な有害事象は関節拘縮が 1 例 1 件に認められたが因果関係は否定されている。同期間の因果関係の否定できない有害事象 (臨床検査値異常変動を含む、以下、副作用) は 100 % (22/22 例) 101 件に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎、注射部位反応各 54.5 % (12/22 例)、頭痛 22.7 % (5/22 例)、胃腸炎、白血球数増加及び注射部位出血各 18.2 % (4/22 例)、インフルエンザ、ALT 増加、便秘及び鼻漏各 13.6 % (3/22 例) であった。

長期投与期間 (主要評価期間を含む) において、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 100 % (22/22 例) 299 件に発現した。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 7 例 7 件 (蜂巣炎、マイコプラズマ性肺炎、兎径ヘルニア、状態悪化、ブドウ膜炎、関節拘縮及び虫垂炎各 1 例 1 件) に認められ、蜂巣炎及びマイコプラズマ性肺炎は因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は「軽快」または「消失/回復」であった。同期間の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 100 % (22/22 例) 237 件に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎 86.4 % (19/22 例)、注射部位反応 77.3 % (17/22 例)、胃腸炎 50.0 % (11/22 例)、インフルエンザ及び便秘各 40.9 % (9/22 例)、鼻漏及び頭痛各 36.4 % (8/22 例)、注射部位出血 27.3 % (6/22 例)、上気道感染、ヘモグロビン減少、下痢、腹痛及び発疹各 22.7 % (5/22 例) 等であった。

以上より申請者は、有害事象及び副作用が全例に認められたものの、臨床上大きな問題は認められず、日本人 JRA 患者に本剤 0.4 mg/kg (25 mg を上限) を週 2 回皮下投与したときの安全性及び有効性が確認されたと考える旨を説明した。

<sup>5</sup> 1. 医師による全般評価、2. 患者又はその法的保護者による全般評価、3. 活動関節数、4. 疼痛又は圧痛のいずれかを伴う動作制限関節数、5. 患者又はその法的保護者による CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire)、6. 赤血球沈降速度 (ESR) の 6 項目のうち 3 項目以上でベースラインから 30 % 以上の改善が認められ、かつ 30 % 以上の悪化は 6 項目のうち 1 項目までであった場合 JRA30 %DOI と定義。50 % 及び 70 %DOI も同様に定義。

(2) 国内第Ⅱ相 206-JA 試験 (添付資料 5.3.5.1.1 : 0880A1-206-JA<20■■年■■月~20■■年■■月>)

国内 204 試験の 48 週評価を完了し、安全性に問題がないと判断され、本試験のベースライン評価前少なくとも 4 週間本剤を継続している JRA 患者 (目標症例数 12 例、各群 6 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を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、本剤 0.2 mg/kg (12.5 mg を上限) 又は 0.4 mg/kg (25 mg を上限) を週 2 回皮下注射することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 12 例 (0.2 mg/kg 群 6 例、0.4 mg/kg 群 6 例) 全例が安全性解析対象とされ、有効性の主要解析対象である FAS とされた。また、0.2 mg/kg 群及び 0.4 mg/kg 群各 1 例が被験者又は保護者からの申し入れにより治験を中止した。

主要評価項目である 12 週評価日までの評価日ごとの JRA30 %DOI 及び副次評価項目である JRA50 %DOI 及び JRA70 %DOI は下表のとおりであった。

表 206-JA 試験における JRA DOI の推移

	JRA30%DOI		JRA50%DOI		JRA70%DOI	
	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg
0 週	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]
2 週	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]					
4 週	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]
8 週	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]
12 週	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	50.0 (3/6) [11.8, 88.2]

% (基準を満たした症例数/解析対象症例数) [両側 95%信頼区間]

DOI 算出には、被験者が本治験以前に登録していた先行試験で最初に本剤を投与されたベースライン値が用いられた。中止又は欠測により JRA DOI の判定ができない症例は無効例として扱われた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、0.2 mg/kg 群 100 % (6/6 例) 12 件、0.4 mg/kg 群 83.3 % (5/6 例) 18 件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、0.2 mg/kg 群 50.0 % (3/6 例) 6 件、0.4 mg/kg 群 83.3 % (5/6 例) 15 件に認められ、内訳は、0.2 mg/kg 群では鼻咽頭炎 33.3 % (2/6 例)、インフルエンザ、上気道感染、扁桃炎及び口内炎各 16.7 % (1/6 例)、0.4 mg/kg 群では鼻咽頭炎 66.7 % (4/6 例)、血中尿素増加 33.3 % (2/6 例)、中耳炎、鼻炎、尿中赤血球陽性、白血球数増加、下痢、扁桃肥大、凍瘡、うつ病及び皮膚乾燥各 16.7 % (1/6 例) であった。

以上より申請者は、204 試験で良好な結果が得られた患者に対し、本剤 0.2 mg/kg 又は 0.4mg/kg を週 2 回皮下投与した場合の有効性及び安全性はいずれも良好であり、両群間に大きな差は認められなかったことから、日本人 JRA 患者においては、0.2 mg/kg 週 2 回皮下投与も有効と考えられる旨を説明した。

(3) 国内第Ⅱ相 208-JA 試験 (添付資料 5.3.5.2.2 : 0880A1-208-JA<20 年 月 ~ 20 年 月>)

4~17歳でMTX治療抵抗性又は忍容性不良を示し活動性を有する<sup>6</sup>日本人多関節型<sup>7</sup>JRA患者 (目標症例数 10 例) を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態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 0.2 mg/kg (12.5 mg を上限とする) を週 2 回皮下注射することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 13 例全例が安全性解析対象とされ、有効性の主要解析対象である FAS とされた。また、1 例が「疾患再燃による効果不十分」のため投与 4 週時に投与を中止した。

主要評価項目である 12 週評価日までの評価日ごとの JRA30%DOI 及び副次評価項目である JRA50%DOI 及び JRA70%DOI は下表のとおりであった。

表 208-JA 試験における JRA DOI の推移

	JRA30%DOI	JRA50%DOI	JRA70%DOI
2 週	92.3 (12/13) [64.0, 99.8]	69.2 (9/13) [38.6, 90.9]	23.1 (3/13) [5.0, 53.8]
4 週	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]	38.5 (5/13) [13.9, 68.4]
8 週	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]	76.9 (10/13) [46.2, 95.0]
12 週	92.3 (12/13) [64.0, 99.8]	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]

% (基準を満たした症例数/解析対象症例数) [両側 95%信頼区間]  
中止又は欠測により JRA DOI の判定ができない症例は無効例として扱われた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、100 % (13/13 例) 51 件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、92.3 % (12/13 例) 37 件に認められ、主な事象は注射部位反応 61.5 % (8/13 例)、鼻咽頭炎 53.8 % (7/13 例)、頭痛 23.1 % (3/13 例)、尿中白血球陽性 15.4 % (2/13 例) であった。

以上より申請者は、日本人 JRA 患者に本剤 0.2 mg/kg (12.5 mg を上限とする) を週 2 回 12 週間皮下投与したときの有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

(4) 国内第Ⅱ相長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2.3 : 0880A1-207-JA<20 年 月 ~ 継続中>)

国内 204 試験、206-JA 試験又は 208-JA 試験に組み入れられ、安全性に問題がなく本治療への移行が可能と判断された活動性を有する JRA 患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の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中であり、2008 年 12 月カットオフ時点の中間報告が提出された。

<sup>6</sup> 変形を原因としない腫脹関節数 5 関節以上、かつ疼痛又は圧痛を伴い動作制限を有する関節数 3 関節以上の場合、活動性を有すると定義。

<sup>7</sup> 発症病型は全身型、多関節型もしくは少関節型でも可とし、疾患型は多関節型とされた。

用法・用量は、本剤 0.4 mg/kg<sup>8</sup>（25 mg を上限とする）又は 0.2 mg/kg<sup>9</sup>（12.5 mg を上限とする）を週 2 回皮下注射することとされ、臨床症状及び JRA コアセットの推移<sup>10</sup>に基づく増量及び安全性の理由による減量又は投与中止が可能とされた。投与期間は、本剤の承認時までとされた。

総投与症例数 32 例（多関節型 28 例、少関節型 3 例、全身型 1 例）全例が安全性及び有効性解析対象とされた。治験期間中に 6 例（中止の申し入れ 3 例、効果なし、効果不十分、有害事象<ぶどう膜炎/白内障>発現各 1 例）が治験を中止し、カットオフ時点における投与継続例は 26 例、平均投与期間は 715 日であった。

本治験の開始用量が 0.4 mg/kg であった 15 例で減量した症例はなかった。また、開始用量が 0.2 mg/kg であった 17 例中 11 例が 0.4 mg/kg に増量したが、増量した症例で再度 0.2 mg/kg に減量した症例はなかった。

各評価日ごとの JRA DOI は、下表のとおりであった。

表 207-JA 試験における JRA DOI の推移

	JRA30%DOI	JRA50%DOI	JRA70%DOI
0 週	96.9 (31/32) [83.8, 99.9]	93.8 (30/32) [79.2, 99.2]	84.4 (27/32) [67.2, 94.7]
24 週	93.5 (29/31) [78.6, 99.2]	90.3 (28/31) [74.2, 98.0]	80.6 (25/31) [62.5, 92.5]
48 週	100.0 (28/28) [87.7, 100.0]	100.0 (28/28) [87.7, 100.0]	92.9 (26/28) [76.5, 99.1]
72 週	96.4 (27/28) [81.7, 99.9]	96.4 (27/28) [81.7, 99.9]	92.9 (26/28) [76.5, 99.1]
96 週	96.0 (24/25) [79.6, 99.9]	96.0 (24/25) [79.6, 99.9]	88.0 (22/25) [68.8, 97.5]
120 週	100.0 (11/11) [71.5, 100.0]	100.0 (11/11) [71.5, 100.0]	100.0 (11/11) [71.5, 100.0]

%（基準を満たした症例数/解析対象症例数）〔両側 95%信頼区間〕  
被験者が本治験以前に登録していた先行試験で最初に本剤を投与された 0 週評価の値が、DOI 算出の際のベースライン値として用いられた。

有害事象は、100 %（32/32 例）293 件に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 5 例 6 件（白内障 2 例、蜂巣炎 1 例、背部痛/カンピロバクター胃腸炎 1 例、異常感 1 例）に認められ、背部痛、カンピロバクター胃腸炎及び異常感は本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は「軽快」又は「消失・回復」であった。

副作用は 96.9 %（31/32 例）221 件に認められ、事象分類の内訳は、感染症 96.9 %（31/32 例）78 件、投与部位反応 25.0 %（8/32 例）8 件、臨床検査値異常変動 25.0 %（8/32 例）15 件、その他の事象 90.6 %（29/32 例）120 件であり、主な事象（PT）は、鼻咽頭炎 87.5 %（28/32 例）、頭痛 28.1 %（9/32 例）、上気道感染、注射部位反応及び腹痛各 25.0 %（各 8/32 例）、発疹 21.9 %（7/32 例）、胃腸炎及び便秘各 15.6 %（各 5/32 例）、インフルエンザ、咽頭炎及び

<sup>8</sup> 対象は、① 206-JA試験で 0.4mg/kg群であった被験者、② 206-JA又は 208-JA試験で疾患再燃又は効果不十分の判定基準に該当し試験を中止した被験者、③ 204 試験を終了したが 206-JA試験への参加に同意しなかった被験者。

<sup>9</sup> 対象は、206-JA試験で 0.2mg/kg群であった被験者及び 208-JA試験に参加していた被験者。

<sup>10</sup> 次の①～③のすべてに該当する場合；① JRA コアセット 6 項目中 3 項目以上で 15%以上の悪化が見られる。② JRA コアセット 6 項目中 1 項目のみしか 15%以上の改善が見られない。③ 活動関節が 2 関節以上ある。

下痢各 12.5 % (各 4/32 例) 等であった。なお、初回投与量別の事象分類に基づく有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 初回投与量別有害事象及び副作用

	0.2 mg/kg (N=17)		0.4 mg/kg (N=15)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	17 (100)	17 (100)	15 (100)	14 (93.3)
感染症	17 (100)	17 (100)	14 (93.3)	14 (93.3)
投与部位反応	7 (41.2)	7 (41.2)	1 (6.7)	1 (6.7)
臨床検査値異常変動	5 (29.4)	5 (29.4)	3 (20.0)	3 (20.0)
その他	16 (94.1)	16 (94.1)	15 (100)	13 (86.7)

例数 (%)

以上より申請者は、JRA 患者における本剤 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg の週 2 回長期皮下投与による安全性及び忍容性が確認され、投与量の違いにより安全性プロファイルに大きな相違はないと考えられる旨を説明した。

(5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (16.0016 試験) (添付資料 5.3.5.1.2 : 016.0016<19■■年■■月~19■■年■■月>)

4~17 歳で MTX 治療抵抗性又は忍容性不良を示し活動性を有する<sup>11</sup>多関節型<sup>12</sup>JRA 患者 (目標症例数 65 例) を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検期 (part 1)、及び二重盲検期 (part 2) からなる多施設共同試験が実施された。

用法・用量は、part 1 では、本剤 0.4 mg/kg (25 mg を上限とする) を週 2 回皮下注射することとされ、投与期間は 90 日間とされた。part 2 では、part 1 において有効性を示した被験者を無作為割付けし、本剤 0.4 mg/kg (25 mg を上限とする) 又はプラセボを週 2 回皮下注射することとされ、投与期間は 4 ヶ月間とされた。

part 1 における総投与症例数 69 例全例が、安全性及び有効性解析対象とされた。part 1 を完了した 64 例のうち、移行基準を満たした 51 例 (プラセボ群 26 例、本剤群 25 例) が part 2 に移行し、全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

part 1 における 90 日時点での JRA30%DOI は、73.9 % (51/69 例)、副次評価項目である JRA50%DOI 及び 70%DOI はそれぞれ 63.8 % (44/69 例) 及び 36.2 % (25/69 例) であった。主要評価項目である part 2 における疾患再燃<sup>13</sup>症例数は、プラセボ群 21/26 例 (80.8 %)、本剤群 7/25 例 (28.0 %) であり、プラセボ群で有意に多かった (p=0.003、割付時の層別因子である施設及び割付時の活動関節数で調整した Mantel-Haenszel 検定)。また、疾患再燃までの期間の中央値 (Kaplan-Meier 推定値) は、本剤群 116 日、プラセボ群 28 日であり、群間に有意差が認められた (p<0.001、log-rank 検定)。

<sup>11</sup> 変形を原因としない腫脹関節数 5 関節以上、かつ疼痛又は圧痛を伴い動作制限を有する関節数 3 関節以上の場合、活動性を有すると定義。

<sup>12</sup> 発症病型は全身型、多関節型もしくは少関節型でも可とし、疾患型は多関節型とされた。

<sup>13</sup> 90 日時点からの有意な疾患の悪化と定義され、JRA コアセット 6 項目中少なくとも 3 項目での 30% 以上の悪化及び同基準 6 項目中 1 項目以下の 30% 以上の改善、さらに活動関節数が最低 2 ヶ所あることとされた。なお、全般評価を用いる場合はスケール上少なくとも 2 段階以上悪化が認められる場合とされた。

有害事象は、part 1 で 91.3 % (63/69 例)、part 2 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 50.0 % (13/26 例) 及び 80.0 % (20/25 例) に認められた。また、part2 の投与期間はプラセボ群で平均 1.7 ヶ月、本剤群で平均 3.3 ヶ月と偏りがあることから、患者・月あたりの事象発現数での比較も行われ、事象分類等に基づく有害事象は下表のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、2 例 (part 1 の 1 例<胃腸炎>及び part 2 の本剤群 1 例<行動障害>) に認められたが転帰は消失/回復であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は part1 のアレルギー反応 (蕁麻疹) 1 例であり、治験薬との因果関係はありとされた。

表 16.0016 試験における有害事象

	part 1	part 2	
	本剤群 (69 例) 患者・月=195	プラセボ群 (26 例) 患者・月=44	本剤群 (25 例) 患者・月=82
感染症	43 (62.3) [0.38]	8 (30.8) [0.28]	15 (60.0) [0.33]
上気道感染	24 (34.8) [0.17]	4 (15.4) [0.14]	10 (40.0) [0.16]
咽頭炎	10 (14.5) [0.06]	0	3 (12.0) [0.04]
胃腸炎	8 (11.6) [0.04]	1 (3.8) [0.02]	3 (12.0) [0.04]
耳炎	6 (8.7) [0.04]	2 (7.7) [0.05]	1 (4.0) [0.01]
皮膚感染	2 (2.9) [0.01]	0	3 (12.0) [0.04]
投与部位反応	27 (39.1) [0.62]	1 (3.8) [0.16]	1 (4.0) [0.39]
非感染性事象	51 (73.9) [0.83]	9 (34.6) [0.44]	13 (52.0) [0.55]

例数 (%) [患者・月あたりの事象発現数]

患者・月あたりの事象発現数では、患者ごとにすべての事象が計数された。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の主な事象は下表のとおりであった。なお、本試験において、感染症の因果関係は判定されなかった。

表 16.0016 試験における主な副作用

	part 1	part 2	
	本剤群 (69 例)	プラセボ群 (26 例)	本剤群 (25 例)
投与部位反応	26 (37.7)	1 (3.8)	1 (4.0)
非感染性事象			
頭痛	9 (13.0)	3 (11.5)	3 (12.0)
腹痛	5 (7.2)	0	1 (4.0)
嘔吐	5 (7.2)	0	2 (8.0)
悪心	4 (5.8)	0	2 (8.0)
鼻炎	8 (11.6)	1 (3.8)	3 (12.0)
臨床検査値異常変動			
ヘモグロビン減少	43 (62.3)	8 (33.3)	11 (44.0)
アルブミン減少	28 (40.6)	7 (28.0)	6 (24.0)
リンパ球減少	26 (37.7)	8 (33.3)	4 (16.0)
AST 増加	12 (17.4)	0	4 (16.0)
ALT 増加	10 (14.5)	1 (4.0)	2 (8.0)
好中球減少	8 (11.6)	1 (4.2)	3 (12.0)
白血球減少	5 (7.2)	0	3 (12.0)

例数 (%)

以上より申請者は、既存の治療法に抵抗性又は忍容性不良の多関節型 JRA 患者に対し、

本剤はリスクを上回るベネフィットを示すと考える旨を説明した。

**(6) RA 患者及び JRA 患者を対象とする海外第IV相長期投与試験 (添付資料 5.3.5.4.1 : 20021618<19年 月～継続中>)**

治験実施計画書番号 16.0002、16.0004、16.0006、16.0008、16.0009、16.0014、16.0016 及び 16.0019 のいずれか 1 試験<sup>14</sup>以上に参加し、治験中に本剤によると考えられる顕著な有害事象を示さなかったDMARDs効果不十分のRA患者及びJRA患者を対象として、本剤の長期間投与時の安全性を検討するため非盲検非対照試験が実施され、2002年12月31日カットオフ時点の中間報告が提出された。なお、本中間報告では重篤な有害事象のみが集計されている。

以下に、JRA 患者における安全性データを示す。

本試験には JRA 患者として 16.0016 試験から 58 例が組み入れられており、安全性データは 16.0016 試験の結果も併合して集計されている。

JRA 患者における用法・用量は、本剤 0.4 mg/kg (25 mg を上限とする) を週 2 回皮下注射することとされ、投与期間は 10 年までとされた。

16.0016 試験開始時からの総投与例数は 69 例であり、16.0016 試験を含めた平均投与期間は 1190 日であった。16.0016 試験及び本試験を通した中止例は 29 例であり、主な理由は、効果不十分 8 例、法的保護者からの中止申し入れ 6 例、有害事象 5 例、治験責任医師による中止 3 例等であり、カットオフ時点で 34 例が本試験を継続している。

重篤な有害事象は 21.7 % (15/69 例 29 件) に認められ、患者・年あたりの発現件数の平均は 0.129 であった。このうち、重篤な感染症は 11.6 % (8/69 例 8 件) に認められ、患者・年あたりの発現件数の平均は 0.04 であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の内訳は、関節リウマチの悪化 4 例 8 件、腹痛 2 例 3 件、疾患の進行 2 例 2 件、その他各 1 例 1 件 (ウイルス感染、感染、関節痛、アレルギー反応、行動傷害 (人格障害)、敗血症、帯状疱疹、失神、発熱、虫垂炎、細菌感染、糖尿病、歯周膿瘍、胃腸炎、髄膜炎及び骨障害) であり、感染、敗血症、帯状疱疹、失神、発熱、細菌感染、糖尿病、歯周膿瘍及び髄膜炎については因果関係が否定されなかった。転帰は、関節リウマチの悪化 1 件、腹痛 1 件、敗血症、帯状疱疹、虫垂炎、糖尿病及び骨障害が「不明」、その他の事象は「消失・回復」であった。

以上より申請者は、DMARDs 効果不十分の JRA 患者に本剤を長期投与した時の安全性に大きな問題はなく、本剤の長期投与によるリスク・ベネフィットバランスは良好であると考える旨を説明した。

<sup>14</sup> 16.0016 試験以外はRAを対象とする臨床試験であり、16.0002 試験：第I相 4 週間投与試験、16.0004 試験：第II/III相 12 週間投与試験、16.0006：第II/III相 12 週間投与試験、16.0008 試験：16.0002、16.0004、16.0006 試験完了例を対象とする非盲検 48 週間投与試験、16.0009 試験：第II/III相 26 週間投与試験、16.0014 試験：第II/III相 24 週間投与試験、16.0019 試験：非盲検 24 週間投与試験である。

(7) 海外第IV相長期試験（添付資料 5.3.5.4.2：20021626<20■■年■■月～20■■年■■月>）

2～18歳で一定の活動性を有する<sup>15</sup>多関節型又は全身型JRA患者（目標症例数 600 例<本剤群 400 例、MTX群 200 例>）を対象として、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、MTXを対照とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤群については被験者の体重が 31kgを超える場合は本剤 0.4 mg/kg（25 mgを上限とする）を週 2 回皮下注射、体重 31kg以下の場合は本剤 0.8 mg/kgを週 1 回皮下注射、MTX群ではMTX 10 mg/m<sup>2</sup>/週以上の経口投与に加え、他のDMARDsの併用（TNF阻害剤等を除く）が可能とされ、投与期間は 36 ヶ月と設定された。

総投与症例数は、本剤/MTX 併用群 294 例、本剤群 103 例、MTX 群 197 例であり、このうち投与中止例は本剤/MTX 併用群 162 例（55.1 %）、本剤群 56 例（54.4 %）、MTX 群 131 例（66.5 %）であった。主な中止理由は、本剤/MTX 併用群では効果不十分 59 例（20.1 %）、試験実施計画書逸脱 14 例（4.8 %）、本剤群では試験実施計画書逸脱 10 例（9.7 %）、効果不十分及び寛解各 8 例（7.8 %）、MTX 群では効果不十分 36 例（18.3 %）、寛解 24 例（12.2 %）等であった。

100 患者・年あたりの有害事象発現件数は、本剤/MTX 併用群 21.57、本剤単独群 18.74、MTX 単独群 18.31 であり、100 患者・年あたりの発現件数が 1.0 以上であった事象は、本剤/MTX 併用群：うつ病 11 件（1.73）、関節炎 9 件（1.42）、人格障害 8 件（1.26）、本剤単独群：不安 4 件（1.78）、うつ病 3 件（1.34）、ニューロパシー 3 件（1.34）、MTX 単独群：肝機能検査値異常 8 件（2.06）、血清 GPT 増加 8 件（2.06）、うつ病 4 件（1.03）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び感染症は下表のとおりであった。

表 20021626 試験における有害事象

	本剤/MTX 併用 (N=294、635.17 患者・年)	本剤単独 (N=103、224.11 患者・年)	MTX 単独 (N=197、387.80 患者・年)
有害事象	137 (21.57)	42 (18.74)	71 (18.31)
重篤な有害事象	38 (5.98)	16 (7.14)	18 (4.64)
感染症	13 (2.05)	4 (1.78)	5 (1.29)

発現件数（100 患者・年あたりの発現件数）

有害事象による中止は、本剤/MTX 群 1 例（注射部位反応 1 例）、本剤群 2 例（頭痛及び重複若年性皮膚筋炎各 1 例）、MTX 群 3 例（肝酵素上昇 2 例及び発疹 1 例）であった。なお、試験期間中にリンパ腫を含めた悪性腫瘍及び結核の発現は認められなかった。

以上より申請者は、JRA 患者における本剤/MTX 併用、本剤単独又は MTX 単独投与による 3 年間投与時の安全性プロファイルに大きな相違はないと考える旨を説明した。

<sup>15</sup> MTX単独（又は他DMARDsとMTXの併用）投与開始時、本剤単独投与開始時、又はMTX及び本剤の併用時に活動関節を 3 関節以上有する。

## <審査の概略>

### (1) 効能・効果について

#### 1) 既存治療について

機構は、本申請の効能・効果である「若年性特発性関節炎（多発性関節炎を呈する患者で、既存治療で効果不十分な場合に限る）」について、「既存治療」の具体的内容を説明するよう求めた。

申請者は、関節型のJRAに対する第一選択薬は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）であり、NSAIDsで十分な効果が得られない場合にはMTXを中心とした疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が第二選択薬として位置づけられており、特に近年では、関節破壊の抑制には発症早期から積極的に関節炎を抑制することの重要性が認識され、MTX（5～7.5 mg/m<sup>2</sup>/週、効果不十分例には10 mg/m<sup>2</sup>/週まで増量可）に加え、NSAIDs及びステロイド剤を併用するMAP療法（横田俊平ら、*小児科*;36:271, 1995）が代表的な治療法とされていること、一方、全身発症型JRAでは、関節炎のみならず、全身症状の沈静化も必要であり、第一選択薬にはNSAIDs、NSAIDs不応例にはステロイド剤が用いられ、一般にMTXは有効ではないとされているが、関節炎のみが主病態と考えられる場合には、関節型JRAと同様にMAP療法等も行われると説明した。また、2007年に日本リウマチ学会小児リウマチ委員会及び日本小児リウマチ学会より公表された「初期診療の手引き」（横田俊平ら、*日本小児科学会雑誌*;111;1103-1112, 2007）において本邦におけるJRAの治療アルゴリズムが明確化され、MTXを中核とした併用療法でも関節炎の改善が認められない場合には、生物学的製剤が適応とされる旨が記載されており、JRAの治療実態及び初期診療の手引きに基づき、本効能・効果における「既存治療」とはMTXを中核としたNSAIDs及びステロイド剤の併用療法であると説明した。

機構は、本邦におけるJRAの治療戦略は「初期診療の手引き」により整備されていること及び当該戦略が海外と概ね類似していること（Ravelli A et al. *Lancet*;369:767, 2007）を確認し、上記説明を了承した。なお、JRAに対するMTXの本邦での承認用量（4～10 mg/m<sup>2</sup>/週）と初期診療の手引きの記載（10 mg/m<sup>2</sup>/週、増量時には1週間単位で成人用量上限を越えない）には若干の相違があるものの、最大投与量は同様であり、効果不十分を判定する上での支障はないと判断した。

#### 2) 本剤の適応対象となる JRA の病型について

機構は、本剤の国内外臨床試験ではアメリカリウマチ学会（ACR）のJRA病型分類（全身発症型、多関節発症型及び少関節発症型）に基づき被験者が組み入れられているが、最近では国際リウマチ学会（ILAR）の病型分類が広く認識されていることを踏まえ、ILARの病型分類に基づき、本剤の適応対象と考え得る病型を説明するよう求めた。

申請者は、ACRの病型分類は疾患の発症初期6ヵ月の病態を反映しているのに対し、ILARの病型分類は発症初期のみならずその後の病態経過も加味している点が異なっており、

ACR と ILAR の基準による個々の病型の相関性について国際的な合意はなされていないものの、概ね下表のように考えられている (Borchers A et al. *Autoimmunity Reviews*;5:279, 2006) ことを説明した。

表 小児期慢性関節炎の分類

ACR		ILAR	
病型分類	病型分類基準の要約	病型分類	病型分類基準の要約
全身発症型	間欠性の発熱を伴う関節炎。	全身型	2週間以上続く弛張熱を伴い、典型的な紅斑、全身のリンパ節腫脹、肝腫大又は脾腫大、漿膜炎の1つ以上の症候を伴う。
多関節発症型	発症後6ヵ月以内に5関節以上に関節炎がみられる。	多関節型 (RF陰性型)	発症6ヵ月以内に5関節以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。
		多関節型 (RF陽性型)	発症6ヵ月以内に5関節以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が3ヵ月以上の間隔で測定して2回以上陽性。
少関節発症型	発症後6ヵ月以内に1~4関節に局限する関節炎。	少関節型 (持続型)	全経過を通して4関節以下の関節炎。
		少関節型 (進展型)	発症6ヵ月以降に5関節以上に関節炎がみられる。
該当なし		乾癬性関節炎	背景となる疾患(乾癬、付着部炎)が存在する症候性関節炎。
該当なし		骨付着部炎関連関節炎	
該当なし		その他	

その上で申請者は、国内及び海外試験ともに発症病型にかかわらず組み入れ時点で多関節炎を呈する JRA 患者を対象としていたが、全身発症型については組み入れ時点で全身症状を伴う患者は除外されていたこと、また、活動関節数が少なくとも5関節以上であることを規定していたため、ILAR 基準で少関節型(持続型)に相当する患者は組み入れられていないことに加え、当該病型は NSAIDs により寛解、治癒するケースも多く、本剤の適応対象には該当しないと考えられることから、本剤の適応対象となる病型は、ILAR の JIA 分類基準に基づけば、① 全身性関節炎(全身症状が安定し、多関節炎が主症状であるもの)、② リウマトイド因子陽性多関節炎、③ リウマトイド因子陰性多関節炎、及び④ 進展型少関節炎であると考えたと説明した。

機構は、全身発症型のサイトカインプロファイルは多関節発症型とは若干異なり、多関節炎を主症状とする場合であっても必ずしも同一の病態とはいえないこと (Ramanan AV et al. *Rheumatology(Oxford)*;44:1350, 2005) から、各病型が組み入れられた海外 16.0016 試験に基づき、全身発症型とその他の病型で、関節症状に対する有効性及び安全性に差異が認められないか説明するよう求めた。

申請者は、海外 16.0016 試験では part1 (非盲検)において全身発症型 22 例、少関節発症型 7 例、多関節発症型 40 例が本剤 0.4 mg/kg 週 2 回の投与を受け、このうち 51 例が part2 (二重盲検)に移行し、25 例(全身発症型 9 例、少関節発症型 2 例、多関節発症型 14 例)で本剤 0.4 mg/kg 週 2 回の投与が継続されたことを説明した上で、part2 では全身発症型の本

剤群における各疾患活動性評価項目の改善率は少関節発症型及び多関節発症型と比較し全般に低く、さらに本剤投与中に疾患再燃を認めた症例も多関節発症型（3/14 例<21%>）及び少関節発症型（0/2 例）に比べ全身発症型（4/9 例<44%>）で多かったが、症例数が少なく本試験成績から各発症病型による有効性の相違を結論付けることは困難であり、いずれの発症病型においてもプラセボ群に比べ本剤群で良好な反応性が認められたことを踏まえれば、発症病型にかかわらず本剤は有効であると考えられると説明した。また、安全性については、part1 及び part2 において発現率が 5%以上であった有害事象の種類及び発現率は各発症病型で類似しており、いずれの発症病型においても特段の問題は認められていない旨を説明した。

機構は、国内外臨床試験成績及び申請者の回答より、上記の病型に相当する JRA 患者を本剤の適応対象とすることは妥当であると判断するが、効能・効果については、既存薬剤であるトシリズマブを参照し、下記のように変更することが適当であると考え。また、全身発症型 JRA については全身症状を伴わず関節炎を主症状とする場合のみが本剤の適応となることから、医療現場において適応対象となる患者の要件が明確に判断できるよう、添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に「全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立されていないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を使用する」旨を記載するとともに、本剤の対象病型が適確に診断され、適正使用が遵守されるよう、本剤の使用医師を JRA の専門医等に限定することが必要と考える。（「本剤の使用医師について」の項参照）。

#### [効能・効果]

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）

なお、臨床試験に組み入れられた各発症病型の症例数は限られていること、特に全身発症型 JRA については、関節炎を主症状とする場合であっても他の病型と同一の病態とは言えず、海外臨床試験では他の病型に比べ本剤に対する反応性が低い可能性が示唆されていることも踏まえ、製造販売後調査において各病型と本剤の有効性及び安全性との関係をさらに検討する必要があると考える。また、同様の効能・効果を有するトシリズマブとの比較データは得られておらず、両剤の位置付けは明らかにされていないことから、製造販売後調査において、両剤を相互に切り替えた際の有効性及び安全性データ等も積極的に収集し、関連学会等の協力も得た上で、医療現場に対し両剤の使い分けに関する情報を提供できるように検討することが望ましいと考える。

### 3) 全身発症型 JRA の全身症状に対する本剤の有効性について

機構は、全身発症型 JRA の全身症状に対する本剤の有効性について、現時点で得られている知見を説明するよう求めた。

申請者は、臨床試験においては、国内 204 試験に 1 例、海外 16.0016 試験に 22 例の全身発症型 JRA 患者が組み入れられたが、前述のとおり、組み入れ時点で全身症状を伴う患者は組み入れられておらず、さらにいずれの試験も全身症状（発熱、皮疹、リンパ節腫脹、心外膜炎、肝脾腫等）を評価するデザインではなかったことから、これらの症状に関するデータは収集されていないこと、また、海外では、Amgen 社により全身発症型の活動性 JRA に対する本剤の有効性及び安全性を検討する第IV相試験（20021631 試験）も実施されたが、被験者の登録が進まず、試験途中で中止されており、全身症状に係る評価は実施されていないことを説明した。一方、Hackensack University Medical center で実施された臨床研究では、治療抵抗性の全身発症型 JRA 患者 82 例に本剤を平均 2 年以上投与した結果、46%の被験者で良好な反応が認められ、ほとんどの被験者でステロイド剤の減量が可能であったこと（Kimura Y et al. *J Rheumatol*;32:935-42, 2005）、また、北米における小児リウマチに関する調査結果（Wargula C et al. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*;49:1-4, 2000）では、全身発症型 JRA 患者 60 例が本剤による治療を受け、治療開始時に全身症状を有していた患者の 64%において発熱、皮疹又は漿膜炎等の全身症状が消失し、プレドニゾロンの減量又は中止が可能であったことなどが報告されていることを説明し、これらの報告を踏まえ、全身症状に対する本剤の有効性及び安全性について今後さらに確認する必要があると考える旨を説明した。

機構は、全身発症型 JRA は全身症状を伴うことを特徴としており、生命予後においてその改善が非常に重要であると考えられることから、全身症状に対する本剤の有効性及び安全性についても、今後、臨床試験において明らかにされることが望ましいと考える。

## （2）用法・用量について

機構は、JRA 患者を対象とした国内外臨床試験ともに症例数が少なく、盲検下で実施された試験成績も限られているものの、いずれの試験においても JRA DOI 等において高い反応率が示されていること、類似疾患と考え得る RA の試験成績と比べ、薬物動態、有効性及び安全性に大きな相違はないと考えられることなどから、本剤 0.2 又は 0.4 mg/kg の週 2 回皮下投与における多関節型の JRA 患者に対する有効性は示されているものとするが、医療現場において両用量をどのように使い分けることが適切と考えられるのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、① 国内 204 試験において、本剤 0.4 mg/kg の週 2 回投与を最長で 108 週まで継続した結果、長期投与に関連すると考えられる安全性上の問題は認められず、投与 4 週以降有効性が維持されていたこと、② 本剤 0.4 mg/kg 継続投与群と 0.2 mg/kg 減量群に無作為割り付けした 206-JA 試験では両群の有効性及び安全性に差は認められず、また、208-JA 試験及び 204 試験においてそれぞれ 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg を週 2 回 12 週間投与したときの有効性にも明らかな違いは認められないものの、現在実施中の継続投与試験（207-JA 試験）における中間データ（2008 年 12 月カットオフ）では、先行試験から 0.2 mg/kg 週 2 回投与を継続していた被験者 17 例中 11 例が増量基準に合致し 0.4 mg/kg 週 2 回投与へ増量さ

れていること、③ 多関節炎を呈する JRA と類似の病態と考えられる早期 RA 患者を対象に本剤の関節破壊抑制効果を検討した海外臨床試験（16.0012 試験）において、25mg 週 2 回投与（0.4 mg/kg にほぼ相当）が 10mg 週 2 回投与（0.2 mg/kg にほぼ相当）に比べ有効であることが示されており、さらに近年では JRA 診断後、関節及び軟部組織が不可逆的な変性を来す前に早期に治療を行うことの重要性が認識されていることを踏まえれば、生物学的製剤による治療の適応があると判断された場合には速やかな効果が期待できる十分な用量で治療を開始することが重要と考えられることなどを勘案すると、開始用量としては 0.4 mg/kg 週 2 回投与が推奨し得、その後症状に応じて 0.2 mg/kg 週 2 回投与への減量も可能であると考える旨を説明した。しかしながら、国内臨床試験は症例数が少なく、二重盲検下で得られた客観的データも限られているため、日本人 JRA 患者における至適用量を特定することは困難であること、0.2 mg/kg 週 2 回投与でコントロール可能な患者も存在することから、現時点では、2 用量の使い分けを限定せず、JRA に対する用法・用量は 0.2～0.4 mg/kg の週 2 回投与とし、患者の状態や医師の治療方針に基づき用量を選定可能とすることが妥当と考える旨を説明した。

機構は、申請者の見解は概ね了解でき、患者の状態等に応じて 0.2～0.4 mg/kg 週 2 回投与の範囲内で日本人 JRA 患者に対する用量を選定するとの方針に大きな問題はないと考える。しかしながら、日本人 JRA 患者における本剤の長期的な安全性を評価し得る十分な成績は得られていないことに加え、JRA ではより長期的な投与が想定されることから、本剤の用量選定に際しては慎重な判断が必要であり、適切な用量選定に資するよう、製造販売後調査において 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg 投与における有効性、安全性データを十分に収集する必要があると考える。また、207-JA 試験では、本剤の減量は安全性に問題がある場合のみ可とされていたが、製造販売後調査においては、有効性の維持による減量時のデータも積極的に収集し、これらの情報を医療現場に適宜提供すべきと考える。

### （3）安全性について

#### 1) RA 患者との有害事象の比較

##### ① 感染症について

機構は、TNF 阻害剤において感染症は特に懸念すべき副作用であること、小児では成人と比較し免疫機能が未発達であることを踏まえ、JRA 患者と RA 患者における感染性有害事象の発現状況を国内外臨床試験成績、市販後安全性データ等に基づき比較し、JRA 患者において感染症の発現に対しより慎重な対応をとる必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、JRA を対象とした国内臨床試験における全感染性有害事象の発現率は、204 試験：12 週まで 72.2%（16/22 例）、長期 100%（22/22 例）、206 試験（12 週）：0.2mg/kg 群 50%（3/6 例）、0.4mg/kg 群 66.7%（4/6 例）、208 試験（12 週）：61.5%（8/13 例）、207-JA 試験（長期）：96.9%（31/32 例）、RA を対象とした 202-JA 試験（ブリッジング試験、12 週）では本剤 10mg 群 32.7%（17/52 例）、本剤 25mg 群 33.3%（17/51 例）、プラセボ群 36.0%（18/50 例）で

あり、頻度の高い事象はJRAでは鼻咽喉炎、胃腸炎等、RAでは鼻咽喉頭炎、上気道感染等であったこと、同様にJRAを対象とした海外臨床試験では、16.0016 試験：part1 (90日) 62.3% (43/69例)、part2 (4ヵ月) プラセボ群 30.8% (8/26例)、本剤群 60.0% (15/25例)、20021618 試験 (長期、重篤な感染症のみ集計)：11.6% (8/69例)、20021626 試験 (長期)：本剤単独群 3.9% (4/103例) 及び本剤+MTX群 3.7% (11/294例)、RAを対象とした試験<sup>16</sup>では、16.0012 試験 (2年)：本剤 10mg群 75.0% (156/208例)、本剤 25mg群 79.7% (165/207例)、MTX群 80.6% (175/217例)、308-EU試験 (3年)：本剤群 58.7% (131/223例)、本剤/MTX併用群 66.7% (154/231例)、MTX群 64.5% (147/228例) であり、頻度の高い事象はJRAでは上気道感染、咽喉頭炎等、RAでは上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ症候群等であったこと、また、国内外のJRA及びRA臨床試験で報告された入院加療を要する又は抗菌薬の静脈内投与を要する医学的に重要な感染症の発現率、種類及び重症度は下表のとおりであったことを説明し、全体的な感染症及び医学的に重要な感染症の発現状況は、国内外にかかわらず、JRA患者とRA患者で類似していると考える旨を説明した。

表 国内臨床試験における医学的に重要な感染症

国内臨床試験						
試験番号	RA				JRA	
	202-JA				204	
用法・用量	10 mg BIW (N=50)		25 mg BIW (N=49)		0.4mg/kg BIW (N=22)	
医学的に重要な感染症の例数 (%)	2 (4.0%)		1 (2.0%)		3 (13.6%)	
事象名	重症度	n	重症度	n	重症度	n
膿瘍/蜂巣炎					III	1
虫垂炎					II	1
胃腸炎	III	1			II	1
肺炎					III	1
敗血症			IV	1		
扁桃炎	II	1				

206-JA 試験及び 208-JA 試験では医学的に重要な感染症の報告はなかった。

表 海外臨床試験における医学的に重要な感染症

海外臨床試験										
試験番号	RA						JRA			
	16.0012			308-EU			20021618		20021626	
試験期間	2年			3年			8年		7.6年	
用法・用量	10 mg BIW (N=208)		25 mg BIW (N=207)		25 mg BIW (N=223)		0.4 mg/kg BIW (N=58)		0.4 mg/kg BIW (N=103)	
医学的に重要な感染症の例数 (%)	5 (2.4%)		7 (3.4%)		19 (8.5%)		8 (13.8%)		4 (3.9%)	
事象名	重症度	n	重症度	n	重症度	n	重症度	n	重症度	n
腹部 (その他)					IV	1				
膿瘍/蜂巣炎	III	1	II	1	II	3	III	1		
虫垂炎							III	1		
菌血症	III	1								
血液培養陽性									III	1
気管支炎	II	1								
膀胱炎			II	2						

<sup>16</sup> 早期RA患者及び活動性RA患者を対象とする大規模な無作為化二重盲検並行群間比較試験として、それぞれ 16.0012 試験及び 308-EU試験が比較対象として選択されている。

海外臨床試験										
	RA					JRA				
試験番号	16.0012			308-EU		20021618		20021626		
試験期間	2年			3年		8年		7.6年		
用法・用量	10 mg BIW (N=208)		25 mg BIW (N=207)		25 mg BIW (N=223)		0.4 mg/kg BIW (N=58)		0.4 mg/kg BIW (N=103)	
医学的に重要な感染症の例数 (%)	5 (2.4%)		7 (3.4%)		19 (8.5%)		8 (13.8%)		4 (3.9%)	
胃腸炎							II	1		
胃腸管 (その他)					I, III	1,1				
帯状疱疹							I	1		
感染									II, III	1, 1
関節 (その他)					II	1				
縦隔炎					II	2				
その他					III	1				
耳炎					III	1				
肺炎	III	2	III, IV	2,1	II	4				
術後創感染					III	1	III	1		
敗血症			III	1			IV	1		
化膿性関節炎	III	1			II, III	2, 1				
副鼻腔炎					II	1				
皮膚感染							II	1		
皮膚 (その他)					III	1				
上気道感染					I	1				
ウイルス感染							III	1	III	1

また申請者は、1998年11月2日（国際誕生日）から2008年2月2日までに米国ワイス社の安全性調査システムデータベースに集積された市販後安全性データに基づく検討<sup>17</sup>の結果（この間の推定曝露患者約149万患者・年）、RA及びJRAにおけるMedDRA高位グループ用語（HLGT）別の感染症の事象数及びその割合（感染の事象総数に対する百分率）は次表のとおりであり、両群の分布は概ね類似していたこと、またRA及びJRAにおいて多く報告された感染症の比較は次表のとおりであり、重篤、非重篤な事象ともに両群で同様であったことなどから、自発報告のため情報が十分でない場合もあること、JRAの症例数が少ないこと等より結果の解釈は慎重に行う必要があるものの、市販後安全性データにおいても、RAとJRAで大きな相違は示唆されておらず、JRA患者に特化した感染症対策を講じる必要はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では上記の回答を了解するものの、JRA患者におけるデータは臨床試験、海外市販後ともに少ないため、今後とも情報を集積した上で、感染症の発現プロファイルを慎重に検討していく必要があると考える。また、感染症はTNF阻害剤において最も注意を要する事象であり重篤な場合には致死的な転帰をとる可能性があることから、症状をわかりやすく説明した患者及び保護者向け資材等も作成し、感染症に係る注意を周知徹底するとともに、JRA患者特有の重篤な感染症が認められる場合に備え、医療現場への速やかな情報提供が可能な体制を構築することも重要と考える。

<sup>17</sup> 日本の市販後調査結果は集計方法が異なるため、当該集計には含まれていない。

表 海外市販後に自発報告された MedDRA 高位グループ用語によるすべての感染症の要約

HLGT	重篤な事象 <sup>a</sup>		非重篤な事象 <sup>a</sup>	
	RA	JRA (18歳未満)	RA	JRA (18歳未満)
感染関連事項	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
細菌感染症	730 (23)	20 (21)	102 (6)	4 (7)
クラミジア感染症	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外部寄生生物感染症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
真菌感染症	103 (3)	4 (4)	82 (4)	3 (5)
蠕虫感染症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症 - 不特定の病原体	2100 (65)	60 (62)	1469 (80)	35 (64)
マイコバクテリア感染症	139 (4)	4 (4)	3 (<1)	0 (0)
マイコプラズマ感染症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
原虫感染症	6 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リケッチア感染症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス感染症	138 (4)	9 (9)	188 (10)	13 (24)
総計	3222 (100)	97 (100)	1846 (100)	55 (100)

件数 (%)

a. 感染部位及び原因菌の両方が提示された報告書では、それぞれについてのコードが記載されている。従って、累計は個々の感染エピソード数の集計値ではない。

表 海外市販後の自発報告において多く報告された感染症

重篤な事象 <sup>a</sup>		非重篤な事象 <sup>a</sup>	
RA	JRA (18歳未満)	RA	JRA (18歳未満)
肺炎 (n=541)	肺炎 (n=8)	上気道感染 (n=193)	上気道感染 (n=8)
敗血症 (n=356)	敗血症 (n=7)	副鼻腔炎 (n=187)	带状疱疹 (n=4)
化膿性関節炎 (n=198)	感染 (n=5)	带状疱疹 (n=114)	鼻咽頭炎、咽頭炎、呼吸器感染、水痘、ウイルス感染 (各 n=3)

a. 感染部位及び原因菌の両方が提示された報告書では、それぞれについてのコードが記載されている。従って、累計は個々の感染エピソード数の集計値ではない。

## ② 感染症以外の有害事象について

機構は、非感染性有害事象の発現状況についても、JRA 患者と RA 患者で比較し、安全性プロファイルに相違がないか説明するよう求めた。

申請者は、JRA を対象とした国内臨床試験における非感染性有害事象の発現率は、206-JA 試験：0.2 mg/kg 群 100% (6/6 例)、0.4 mg/kg 群 83.3% (5/6 例)、204、208-JA 及び 207-JA 試験：各 100%、RA を対象とした 202-JA 試験では 10mg 群 68.0% (34/50 例)、25mg 群 67.3% (33/49 例) であり、JRA において高かったが、頻度の高い事象は、JRA、RA とともに注射部位反応、頭痛等、また、重症度の高い事象は、JRA ではグレード 4 の事象が 0 件、グレード 3 が 11 件 (白内障 2 件、貧血、ぶどう膜炎、下痢、鼠径ヘルニア、状態悪化、ヘモグロビン減少、関節拘縮、異常感及び背部痛各 1 件)、RA では、グレード 4 が 1 件 (異物誤嚥)、グレード 3 が 4 件 (紫斑、椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症及び血中乳酸脱水素酵素増各 1 件) であり、JRA と RA で大きな相違はないと考えることを説明した。一方、海外臨床試験における非感染性有害事象の発現率は、JRA を対象とした 16.0016 試験の part2 及び 20021626 試験ではそれぞれ 52.0% 及び 25.2% であったのに対し、RA を対象とした 16.0012 試験及び 308-EU 試験ではそれぞれ 96.1% 及び 92.8% と、JRA で低く、頻度の高い事象は、

JRA、RA ともに注射部位反応、頭痛等、また、重症度の高い事象は、JRA ではグレード 4 が 2 件（無顆粒球症、組織球症）、グレード 3 が 15 件（人格障害、不安、関節リウマチ、貧血、頭痛、特発性骨折、虫垂炎、ウイルス感染、ニューロパシー、皮膚の新生物、肺炎、乳房痛、血小板の減少症、リンパ節症、便秘）、RA ではグレード 4 が 14 件（心筋梗塞 4 件、肺塞栓症、脳血管発作、血管形成異常、肺癌、頭痛、心不全、頭蓋内動脈瘤、くも膜下出血、心室性不整脈、肺水腫各 1 件）、グレード 3 が 166 件（高血圧 32 件、背部痛 9 件、関節リウマチ 9 件、事故による外傷 4 件、無力症 4 件、頭痛 4 件、冠動脈疾患 4 件、関節痛 4 件等）であり、海外臨床試験においても両疾患間に顕著な相違は認められないと考える旨を説明した。

さらに申請者は、1998 年 11 月 2 日から 2008 年 2 月 2 日までの市販後安全性データに基づく検討において、RA 及び JRA で報告された重篤な事象及び非重篤な事象を MedDRA の器官別大分類（SOC）を用いてそれぞれ分類した結果、重篤及び非重篤な事象ともに 2 群間の分布は概ね類似しており、重篤な事象のうち最も割合の高かった SOC は両群ともに感染症であったこと、また、JRA では RA に比べ、眼の障害、全身障害及び投与局所様態、精神障害、皮膚及び皮下組織、重篤な神経系障害の割合が高かったが、主な発現事象（PT）である発熱（全身障害及び投与局所様態）、発疹（皮膚及び皮下組織）、痙攣発作及びてんかん（神経系障害）は小児期に一般的に多く、発熱、発疹、ぶどう膜炎（眼の障害）は JRA に随伴する事象であることなどを踏まえると、これらの相違は患者の年齢又は JRA の疾患自体に起因する可能性があると考えられること、また、RA 及び JRA において報告数の多い有害事象の比較は下表のとおりであり、注射部位反応以外は RA と JRA で異なっていたが、上記と同様に、年齢又は疾患自体に起因するものと考えられることなどを説明し、現時点において、JRA 患者における安全性上の問題は示唆されていないと考える旨を説明した。

表 海外市販後の自発報告において多く報告された有害事象

重篤な事象		非重篤な事象	
RA	JRA (18 歳未満)	RA	JRA (18 歳未満)
肺炎 (n=577)	発熱 (n=17)	注射部位反応 (n=2510)	注射部位反応 (n=153)
敗血症 (n=356)	ぶどう膜炎/虹彩毛様体炎/虹彩炎 (n=15)	関節リウマチ (n=641)	若年性関節炎 (n=16)
心筋梗塞/急性心筋梗塞 (n=244)	痙攣 (n=9)	発疹 (n=573)	頭痛/偏頭痛 (n=13)

機構は、感染症の検討と同様、現時点では JRA の症例数が少なく、JRA 患者における本剤の安全性プロファイルを結論付けることは困難であるものの、現時点で得られているデータからは、JRA 患者において臨床大きな問題となる新たな事象は示唆されていないものとする。しかしながら、国内臨床試験における有害事象の発現率は RA に比べ JRA で高い傾向があること、本剤が虹彩毛様体炎等の JRA の関節外症状に与える影響は不明確であること、JRA 患者から報告された海外市販後安全性情報として TNF 阻害剤の重要な副作

用である脱髄性疾患に分類される視神経炎（4例）が散見されること等から、RAにおいて知られている副作用の発現に留意することは言うまでもなく、JRA患者特有の有害事象の発現にも十分に留意し、注意深く患者の状態を観察することが重要であると考え。また、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、未知の事象も含め JRA患者の安全性プロファイルをさらに把握できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

#### （4）自己注射について

機構は、国内臨床試験における投与部位反応の発現率は海外臨床試験と比較し高い傾向が認められることから、国内外の各臨床試験について、投与実施者別での投与部位反応の発現率、重症度等を検討し、日本人 JRA 患者における自己注射（被験者本人又は保護者による投与）の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、国内試験<sup>18</sup>ではいずれも治験薬の投与開始から2ないし4週時までは医療機関において医師又は医師の指導・監督下で被験者本人又は保護者が投与を行い、医師が問題ないと判断した場合に自己注射への移行が可能とされ、全例が自己注射へ移行したことを説明した上で、国内外臨床試験（国内試験：JRA；204、206-JA、208-JA、207-JA、RA；313-JA、海外試験：JRA；16.0016）における投与部位反応の発現率は下表のとおりであり、国内204試験（12週評価）及び208-JA試験（12週評価）における投与部位反応発現率は、海外16.0016試験（part1、90日評価）と比較して高く、当該国内2試験では被験者本人による自己投与に起因した注射部位反応が保護者による投与と比較して高かったが、いずれの事象も重症度はグレード1又は2で特別な治療を施すことなく回復していること、また、本剤投与開始初期における注射部位反応の発現率は高かったが、投与継続により減少しており、海外JRA患者及び国内RA患者においても同様の傾向が観察されていることから、国内でのJRA患者における自己注射について、安全性に重大な問題はないと考える旨を説明した。

表 投与者別投与部位反応発現率に関する国内外臨床試験の比較

試験名	用量	院内	院外	
			本人	保護者**
204（12週）	0.4 mg/kg	13.6%（3/22例）	46.2%（6/13例）	25.0%（5/20例）
204（長期）	0.4 mg/kg	13.6%（3/22例）	61.5%（8/13例）	50.0%（10/20例）
206-JA（12週）	0.2 mg/kg		0.0%（0/3例）	0.0%（0/4例）
206-JA（12週）	0.4 mg/kg		0.0%（0/4例）	0.0%（0/5例）
208-JA（12週）	0.2 mg/kg	0.0%（0/13例）	66.7%（6/9例）	33.3%（2/6例）
207-JA（長期）	0.2 mg/kg	0.0%（0/6例）	28.6%（4/14例）	40.0%（4/10例）
207-JA（長期）	0.4 mg/kg	0.0%（0/6例）	0.0%（0/10例）	9.1%（1/11例）
16.0016（90日）	0.4 mg/kg		39.1%（27/69例）*	
16.0016（210日）	0.4 mg/kg		4.0%（1/25例）*	
313-JA（長期）	25 mg	19.0%（11/58例）	12.5%（7/56例）	8.3%（1/12例）

\* 投与者に関する情報は収集されていない。

\*\* 313-JA試験では本人以外

<sup>18</sup> 204試験からの継続試験である206-JA試験を除く。

機構は、RA 患者及び海外市販後の JRA 患者における自己投与時の投与過誤の発現状況等も踏まえながら、国内製造販売後の JRA 患者の自己注射に係る安全性対策について説明するよう求めた。

申請者は、1998 年 2 月から 2008 年 2 月までに米国ワイス社の安全性調査システムデータベースに集積された投薬過誤に関連する事象は 438 件（JRA、RA 以外の疾患を含む）、そのうち小児患者は 56 件（投与者：本人 1 例、家族又は医療従事者各 3 例、不明 47 例）であり、詳細な情報が不明な報告が多いものの、成人患者ではその多くは薬剤誤投与/投薬過誤に分類されたのに対し、小児患者では過量投与/偶発的過量投与が 56 件中 23 件を占めていたことから、小児患者においては、本剤の推奨用量は体重により変動するため、RA に比べ不適切な用量が投与される可能性が高いことは否定できないが、投薬過誤の報告数は少なく、海外市販後において小児患者の自己注射に大きな問題は認められていないと考える旨を説明した。また申請者は、国内における RA の製造販売後調査では患者の半数以上が自己注射を実施しており、その有効性及び安全性は通院による医師投与と同等以上であったことから、本剤の自己注射に係る適正使用教育が医療関係者、患者及び保護者に十分になされれば安全性の確保は可能と考える旨を説明し、JRA 患者での自己注射の導入に際しては、① 本剤投与開始時は必ず医師の監督下で投与を行い、有効性及び安全性に問題がなく、患者又は保護者が自己注射を希望し、且つ本剤の適正使用、薬液調整、注射手技、器具の廃棄等の十分な教育・訓練が実施された上で、医師が自己注射を妥当と判断した場合に限ること、② 医師・看護師を対象とした説明会又は自己注射教育関連資材（患者指導のための手引き）等により、専用器具を用いた注射手技を含む本剤の適正使用情報を提供すること、③ 10 mg 凍結乾燥製剤の追加開発、薬液投与量調整のための目盛り入り自己注射用シリンジの開発等により利便性の向上を図ること、④ 自己注射関連資材（自己注射ガイドブック）等の作成により患者教育用資材を充実させることなどの対策を講じることを説明した。

機構は、本剤の在宅自己注射は RA において既に認められており、医療現場において患者への教育・訓練等について既に相当の実績があることから、JRA 患者に対しても RA 患者での経験を踏まえた対応が可能であると考え、小児又は保護者が中心の投与形態はリウマチ性疾患においては初めてであること、体重換算による投与であり過量又は過少投与が起り得ること等から、製造販売後調査においてその安全性を十分に確認する必要があると考える。

#### （5）MTX との併用について

機構は、RA において本剤と MTX の併用が疼痛の軽減及び骨関節破壊の遅延効果をより高めることが認識されていること（D.van der Heijde et al. *Arthritis Rheum*;56:3928）、本邦において 2008 年に MTX の JRA に係る効能・効果が承認されたことを踏まえ、JRA 治療においても本剤と MTX が併用される可能性が高いと想定されること、一方、JRA の国内外臨床試験は主に本剤単独投与により実施されていることから、JRA 患者における両剤併用時

の安全性について詳細に考察するよう求めた。

申請者は、① 多関節発症型及び全身発症型のJRA患者に本剤 0.8mg/kg/週を 36 ヶ月間投与した際の安全性をMTXを対照に検討した海外での第IV相非盲検登録試験(20021626 試験)において、本剤/MTX併用、本剤単独及びMTX単独投与を受けたそれぞれ 294、103 及び 197 例について有害事象の発現状況を比較検討した結果、全有害事象、感染症等の発現率、発現事象の種類等に大きな相違はみられず、安全性プロファイルは類似していたこと(資料の概略参照)、② 本邦でのRAを対象とした製造販売後使用成績調査(全例調査)において、安全性評価対象症例 13894 例中 20 歳未満の症例は 76 例(JRAと診断された 8 例を含む)、そのうちMTX併用例は 62 例含まれており、これらの症例におけるMTX併用有無別<sup>19</sup>の副作用発現率を比較した結果、併用例 19.4% (12/62 例<JRA2/7 例>)、非併用例 14.3% (2/14 例<JRA0/1 例>)と大きな相違はなく、いずれも重篤な事象は認められなかったこと、③ JRAにおける本剤とMTXの併用療法に関する公表文献を検索した結果、レトロスペクティブ診療録調査(全 31 例、MTX併用例 26 例、試験期間 12 ヶ月)(Haapasaari J et al *Clin Exp Rheumatol.*; 20: 867-870, 2002)及び小規模観察研究(全 7 例、MTX併用例 7 例、試験期間 24 ヶ月以上)(Schmeling H et al, *Ann Rheum Dis*; 60: 410-412, 2001)に関する報告が確認され、各研究で発現した有害事象はそれぞれ 5 件(再発性蕁麻疹様反応 2 件、薬効欠如 2 件、入院 1 件)及び 3 件(注射部位そう痒紅斑 2 件、薬効欠如 1 件)とされ、いずれにおいても本剤とMTXの併用療法の忍容性は良好であると結論付けられていることなどを説明し、これらの結果から本剤とMTXの併用時の忍容性は許容できるものと考えられるが、現時点ではJRA患者における両剤併用時の安全性及び有効性を担保し得る十分な成績は得られていないことから、RA患者と同様に、添付文書に「本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない」旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、RA患者において現在までに国内外で得られている本剤とMTXとの併用療法の安全性プロファイルに特段の問題は認められていないことも勘案し、上記の回答を了承するが、本邦のRAを対象とした全例調査では実際にJRA患者において8例中7例がMTXを併用していたこと等からも、医療現場では少なからず両剤の併用療法が試みられるものと予想され、製造販売後調査においてMTXとの併用実態及びその安全性を詳細に検討する必要があると考える。

#### (6) 本剤の使用医師について

機構は、本剤は専門医の診断を踏まえた上での使用が重要と考えるが、国内の小児リウマチ専門医の実数及び地域偏在を考慮し、JRA患者に対する本剤の使用を専門医に限定する必要性及びその実施可能性について説明するよう求めた。

申請者は、JRAの診断及び治療には専門的な知識と経験が必要であるものの、小児リウマチ専門医は2009年2月現在、約40名程度であり、その所在は限られた地域であるため、

<sup>19</sup> MTX併用率は81.6% (62/76 例、JRAでは7/8 例)であった。

全国から専門医のもとへ JRA 患者が訪れている実態があること、一方で本剤は週 2 回投与であることを考慮すると患者の通院による負担は大きいことから、本剤の導入及び初期治療は専門医が行い、有効性・安全性を確認した上で患者の居住地域の主治医又は生物学的製剤を用いた治療に十分な経験を持つ医師が治療連携を円滑に行いつつ本剤による治療を継続することが現実的な対応であると考えを説明した。

機構は、小児リウマチ専門医は全国的に不足しており、地域的遍在も存在することから専門医のみの診療では医師、患者双方に大きな負担が生じる可能性について認識しており、本来であれば専門医が一貫して治療にあたる状況が望ましいものの、現状を鑑みれば、病型及び病勢の評価時及び本剤の導入時には専門医が関与し、安定が得られた場合には各地域の医師が引き続き診療する形態をとることはやむを得ないものと考えるが、このような場合にあっても、専門医から JRA の診断等に関する適切な指導を受けることが必要であると考え。従って、(2) 効能・効果についての項で述べた本剤の使用医師の限定に係る添付文書の記載については、「JRA の治療経験のある医師が使用する」旨を「警告」の項に記載することが適切と判断する。なお、本剤の適正使用に当たっては、使用医師に対する適切な専門的トレーニングの内容とその実効性の担保が重要な要件となることから、関連学会等の協力のもと、トレーニング方法、小児リウマチ専門医との連携方法等を含む、使用医師への支援体制を早急に整備する必要があると考える。また、関節炎増悪の場合に JRA の悪化であるのか化膿性関節炎等の副作用であるのか等、専門医の判断が必要となる場合も予想されることから、本剤の導入時や初期治療のみならず、常に密な連携を保つ必要があると考える。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1、5.3.5.2) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の一部の報告について、治験の継続の適否に関する治験審査委員会の意見を聴取していなかったこと、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与量違反）が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査することに支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 機構の総合評価

提出された資料から、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する本剤の有効性は示されていると判断する。「効能・効果」の記載についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、若年性特発性関節炎患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の若年性特発性関節炎に係る効能追加を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 21 年 4 月 9 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

### 1. 自己注射について

機構は、JRA 患者に対しては体重当たりの用量が設定されており、自己注射に際し、過量又は過少投与が懸念されることから、これを予防する対策について説明を求めた。

申請者は、受診日毎に医師が決定した投与量をバイアルからの薬液の吸引量を含めて患者手帳に毎回記載し、患者又は保護者はこれに基づき次の来院日まで同一投与量で自己注射を行うこととすること、また、次の来院日までに急激な体重の変化がみられた場合は、必ず医師に連絡し、患者又は保護者が自らの判断で投与量を変更することがないよう患者向け資材において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、上記の回答を了承するが、製造販売後調査において自己注射時の投与過誤の情報を収集し、これらの予防対策の実効性について検討する必要があると考える。

### 2. 製造販売後調査等の実施について

機構は、本申請については臨床試験において検討された症例数が少なく、感染症等の重篤な副作用が発現する可能性が考えられることから、未知の事象も含め JRA 患者の安全性プロファイルをさらに把握できるよう、製造販売後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、全例調査を実施すると回答し、感染症を重点調査項目とすること、JRA の病型分類別に有効性及び安全性を検討すること、増・減量時、MTX 併用時等の有効性及び安全性データを収集すること、自己注射時の投与過誤等に関する情報を収集することなどを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付し、効能・効果を下記のように整備した上で、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本効能に係る再審査期間

は4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な  
場合に限る）

（下線部追加）

[用法・用量] 関節リウマチ  
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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
本剤を日本薬局方注射用水 1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

（下線部追加）

[承認条件] 関節リウマチ  
(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（下線部追加）