

## 審査報告書

平成 22 年 1 月 21 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]	① エンブレル皮下注用 25 mg、② 同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
[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 20 年 6 月 30 日
[剤型・含量]	① 1 バイアル中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 25 mg 含有する凍結乾燥注射剤、② 1 シリンジ（1.0 mL）中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 50 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品及び（7）剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査報告書

平成 22 年 1 月 21 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]	① エンブレル皮下注用 10 mg、② 同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL
[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 21 年 9 月 17 日
[剤型・含量]	① 1 バイアル中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 10 mg 含有する凍結乾燥注射剤、② 1 シリンジ（0.5 mL）中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 25 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品及び（10 の 2）その他の医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 22 年 1 月 21 日

[販 売 名]	① エンブレル皮下注用 25 mg、② 同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、③ 同皮下注用 10 mg、④ 同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL
[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]	①② 平成 20 年 6 月 30 日 ③④ 平成 21 年 9 月 17 日
[特記事項]	なし
[審査結果]	

提出された資料から、本剤週 1 回投与の関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、週 2 回投与と週 1 回投与の切り替え時の有効性及び安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	①②③④ 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） ①③ 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）
[用法・用量]	①③ 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、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 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*)
	②④ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 (下線部追加)

\* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 21 年 7 月 7 日）に伴い、追記された。

## 審査報告（1）

平成 21 年 12 月 10 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	① エンブレル皮下注用 25 mg、② 同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、③ 同皮下注用 10 mg、④ 同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL
[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]	①② 平成 20 年 6 月 30 日 ③④ 平成 21 年 9 月 17 日
[剤型・含量]	①③ 1 バイアル中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 25 mg 又は 10 mg 含有する凍結乾燥注射剤、②④ 1 シリンジ（1.0 mL 又は 0.5 mL）中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 50 mg 又は 25 mg 含有する注射剤
[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）
[申請時用法・用量]	①③ 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 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、 <u>又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</u> ②④ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、 <u>又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</u>

（下線部追加）

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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（以下、「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

エタネルセプト（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト IgG1 の Fc 領域にヒト腫瘍壞死因子（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。

本邦においては、本薬を有効成分とするエンブレル皮下注用 25 mg（以下、「25 mg 凍結乾燥(Lyo)製剤」）が 2005 年 1 月、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL（以下、「25 mg プレフィルドシリンジ(PFS)製剤」）が 2008 年 3 月、同皮下注用 10 mg（以下、「10 mg Lyo 製剤」）が 2009 年 7 月に「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・効果で承認されており、また、25 mg Lyo 製剤及び 10 mg Lyo 製剤については、2009 年 7 月に「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」の効能・効果も追加承認されている。

本邦における本剤の関節リウマチ（RA）に対する用法・用量は「10～25 mg の週 2 回皮下注射」であるが、週 2 回の皮下注射は患者にとって大きな負担であること、また、海外では RA に対する用法・用量として 25 mg の週 2 回投与に加えて、50 mg の週 1 回投与も承認されている（2009 年 2 月現在、欧米等 63 カ国で承認）ことなどの背景を踏まえ、本邦においても週 1 回投与の用法・用量の追加を企

図した開発が行われた。

本邦において、週 1 回投与に係る臨床開発は 20 [ ] 年より開始され、今般、国内臨床試験等から本剤 25～50 mg の週 1 回投与の有効性及び安全性が確認されたとして、エンブレル 25 mg Lyo 製剤、25 mg PFS 製剤、10 mg Lyo 製剤の用法・用量追加に係る承認事項一部変更承認申請、及び同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL（以下、「50 mg PFS 製剤」）の剤形追加に係る製造販売承認申請が行われた。

本申請は、新用量に係るものであり、「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. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

25 mg Lyo 製剤、25 mg PFS 製剤については、従来の原薬（A\* < [ ] >原薬）から、セルバンクシステム及び培養工程で使用するウシ血清を除いた原薬（SFP <serum free process> 原薬）へ製造方法が変更され、25 mg Lyo 製剤は 2009 年 5 月、25 mg PFS 製剤は 2009 年 7 月に当該変更に係る承認事項一部変更承認申請が承認されている。また 10 mg Lyo 製剤は SFP 原薬を用いて開発、承認されている。本申請において剤形追加された 50 mg PFS 製剤も SFP 原薬を用いて開発された。本申請においては、SFP 原薬の-25～-15°Cにおける 36 カ月までの長期保存試験（パイロットスケール 3 ロット）の結果があわせて提出され、経時的変化が認められなかったことから、原薬の有効期間は-25～-15°Cで 36 カ月に変更された。

#### (2) 製剤

##### 1) 50 mg PFS 製剤について

本申請では、既承認の 10 mg Lyo 製剤、25 mg Lyo 製剤、25 mg PFS 製剤に加え、本薬 50 mg を含有する PFS 製剤（50 mg PFS 製剤）が追加申請された。50 mg PFS 製剤は、25 mg PFS 製剤と同一の薬液 1 mL が 27G 固定注射針付きシリンジに充てんされており、薬液の処方、シリンジの原材料等は 25 mg PFS 製剤と同一である。

製剤の製造工程は、製剤バルク液の製造（[ ] 工程、[ ] 工程、ろ過工程）、無菌ろ過、充てん、保管、試験からなる。製剤バルク液の製造工程（[ ] 工程、ろ過工程）、無菌ろ過工程、充てん工程が重要工程とされ、工程内管理パラメータが設定されている。また、製剤バルク液が重要中間体とされ、工程内管理規格が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（1）（SDS-PAGE 銀染色 [非還元法]）、確認試験（2）（SDS-PAGE 銀染色 [還元法]）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質（1）[SDS-PAGE クマシ一染色]、類縁物質（2）[サイズ排除クロマトグラフィー]、類縁物質（3）[疎水クロマトグラフィー]）、採取容量、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、無菌、受容体結合活性（ELISA）、たん白質量（UV）、比活性（[ ] バイオアッセイ）が設定されている。なお、10 mg Lyo 製剤、25 mg Lyo 製剤、25 mg PFS 製剤の受容体結合活性及び比活性は、SFP 原薬への変更にあわせて試験方法が変更されており、50 mg PFS 製剤についても変更後の試験方法が適用されている。

50 mg PFS 製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて、長期保存試験（5±3°C、横倒し、遮光、24 カ月 <最長 36 カ月>）、加速試験（25±2°C、横倒し、遮光、9 カ月 <2

ロットは 12 カ月 >)、苛酷試験 (温度 [40°C、横倒し、8 週])、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いて、長期保存試験 ( $5\pm3^\circ\text{C}$ 、横倒し、遮光、18 カ月<2 ロットは 24 カ月>)、加速試験 ( $25\pm2^\circ\text{C}$ 、横倒し、遮光、12 カ月) が実施された。また、A\* 原薬を使用した製剤を用いて光安定性試験 ( $5\pm3^\circ\text{C}$ 、120 万  $\text{lx}\cdot\text{hr}$  及び 200  $\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$  以上曝露) が実施された。これらの試験においては、規格及び試験方法として設定されている項目が測定項目とされた。また、パイロットスケールで製造された製剤を用いて実施された試験では [REDACTED] クロマトグラフィー及び [REDACTED] が、実生産スケールで製造された製剤を用いて実施された長期保存試験では [REDACTED] が、上記の測定項目以外にそれぞれ設定された。

長期保存試験においては、いずれの測定項目においても 24 カ月まで経時的変化は認められなかった。なお、パイロットスケールの 1 ロットで 6 カ月、24 カ月及び 30 カ月保存時に採取容量の規格からの逸脱が認められたが、製剤開発施設における手動充てん装置の充てん不良及び充てん量のバラツキによるものと説明されている。加速試験においては、類縁物質 (1) の低分子量成分の増加、類縁物質 (3) の切断体の増加による規格からの逸脱が 6 カ月保存時以降に認められ、苛酷試験 (温度) においては、類縁物質 (1) の低分子量成分の増加による規格からの逸脱が 4 週保存時以降に認められた。また、光安定性試験においては、類縁物質 (2) の高分子量成分の増加、類縁物質 (3) のミスフォールド体/凝集体の増加による規格からの逸脱が認められた。

製剤の貯法及び有効期間は、パイロットスケール製剤及び実生産スケール製剤の長期保存試験の結果に基づき、遮光下、 $2\sim8^\circ\text{C}$  で 24 カ月と設定された。

## 2) SFP 原薬を使用した 10 mg Lyo 製剤、25 mg Lyo 製剤、25 mg PFS 製剤の有効期間について

本申請においては、SFP 原薬を使用した 10 mg Lyo 製剤 (実生産スケール 3 ロット、24 カ月)、25 mg Lyo 製剤 (パイロットスケール 3 ロット、36 カ月)、25 mg PFS 製剤 (パイロットスケール 1 ロット、27 カ月及び実生産スケール 2 ロット、24 カ月) の長期保存試験の結果があわせて提出された。10 mg Lyo 製剤及び 25 mg Lyo 製剤の長期保存試験における測定項目は、性状、溶状、確認試験 (1) (SDS-PAGE 銀染色 [非還元法])、確認試験 (2) (SDS-PAGE 銀染色 [還元法])、浸透圧、pH、純度試験 (類縁物質 (1) [SDS-PAGE クマシー染色]、類縁物質 (2) [サイズ排除クロマトグラフィー]、類縁物質 (3) [疎水クロマトグラフィー])、水分、再溶解時間、不溶性微粒子試験、無菌、受容体結合活性 (ELISA)、たん白質量 (UV) 及び比活性 ([REDACTED] 細胞バイオアッセイ) であった。25 mg PFS 製剤の長期保存試験における測定項目は、性状、確認試験 (1) (SDS-PAGE 銀染色 [非還元法])、確認試験 (2) (SDS-PAGE 銀染色 [還元法])、浸透圧、pH、純度試験 (類縁物質 (1) [SDS-PAGE クマシー染色]、類縁物質 (2) [サイズ排除クロマトグラフィー]、類縁物質 (3) [疎水クロマトグラフィー])、採取容量、不溶性微粒子試験、無菌、受容体結合活性 (ELISA)、たん白質量 (UV)、比活性 ([REDACTED] 細胞バイオアッセイ) 及び [REDACTED] であった。なお、25 mg PFS 製剤 (パイロットスケール) の試験では、類縁物質 (1) [SDS-PAGE クマシー染色] の代わりに、[REDACTED] クロマトグラフィーが測定項目として設定されている。いずれの試験においても、測定項目に経時的変化が認められなかったことから、製剤の有効期間は、 $2\sim8^\circ\text{C}$  で、10 mg Lyo 製剤 24 カ月、25 mg Lyo 製剤 36 カ月、25 mg PFS 製剤 24 カ月に変更された。

### <審査の概略>

機構は、50 mg PFS 製剤について、提出された資料及び照会事項回答から、設定された規格及び試験方法、貯法及び有効期間を妥当と判断し、既承認の 25 mg PFS 製剤と品質の差異が認められないことを確認した。また、SFP 原薬の貯法及び有効期間、SFP 原薬を用いた 10 mg Lyo 製剤、25 mg Lyo 製剤

及び 25 mg PFS 製剤の貯法及び有効期間についても妥当と判断した。

### 3. 臨床に関する資料

#### ( i ) 生物薬剤学及び関連する臨床薬理試験の概要

##### <提出された資料の概略>

薬物動態に関する評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（0881A1-321-JA 試験及び 0881A1-3324-JA 試験）、外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（16.0036 試験）の成績が提出された。

本邦においては、現行の 25 mg 週 2 回投与（BIW）に対応する用法・用量として 50 mg の週 1 回投与（QW）、10 mg BIW に対応する用法・用量として 25 mg QW が検討され、海外第Ⅲ相試験（16.0036 試験）及び国内 0881A1-321-JA 試験において、25 mg BIW と 50 mg QW の薬物動態、国内 0881A1-3324-JA 試験において、10 mg BIW と 25 mg QW の薬物動態が比較検討された。なお、血清中本薬濃度及び抗エタネルセプト抗体は ELISA 法により測定され、血清中本薬濃度の定量下限値は 780 pg/mL（321-JA 試験）、781 pg/mL（3324-JA 試験）、625 pg/mL（16.0036 試験）であった。

##### <国内臨床試験>

###### (1) 日本人 RA 患者を対象とした試験

###### 1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1 : 0881A1-321-JA 試験<20■年■月～20■年■月>）

本剤 25 mg BIW で疾患活動性が安定している日本人 RA 患者（42 例、25～73 歳、 $54.98 \pm 9.39$  kg）を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 25 mg BIW を 4 週間反復皮下投与した後、本剤 50 mg QW に切替え 8 週間反復皮下投与したときの薬物動態が検討された（薬物動態評価対象：18 例）。本剤 25 mg BIW の 4 週目及び本剤 50 mg QW の 12 週目における血清中本薬濃度及び薬物動態パラメータは表 1 及び表 2 のとおりであり、定常状態の週あたりの曝露量は両投与期で同様であった。

表 1 日本人 RA 患者に本剤 25 mg BIW（4 週時）又は 50 mg QW（12 週時）反復皮下投与時の血清中本薬濃度

	0 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
25 mg BIW (ng/mL)	2420.6±651.4 (18)	2660.7±954.1 (18)	3096.2±942.2 (18)	2499.1±717.3 (18)	2870.9±980.0 (18)	3111.6±1142.2 (18)	2932.3±891.0 (18)	2581.8±830.9 (18)
50 mg QW (ng/mL)	1362.0±574.6 (17)	2479.5±969.7 (17)	3587.1±1317.2 (17)	3316.4±1239.4 (17)	2812.8±992.5 (17)	2357.9±808.6 (17)	1896.7±674.7 (17)	1573.6±575.0 (17)

平均値±標準偏差（例数）

表 2 日本人 RA 患者に本剤 25 mg BIW 又は 50 mg QW 皮下投与時の薬物動態パラメータ

	25 mg BIW (18 例)	50 mg QW (17 例)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	3.51±1.05	3.70±1.31
t <sub>max</sub> (h)	78.7±45.6	55.0±11.3
AUC <sub>τAU</sub> (μg·h/mL)	472.1±136.8	430.1±146.2

AUC<sub>τAU</sub>：定常状態における 1 週間の血清中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>：最高血清中濃度、t<sub>max</sub>：最高血清中濃度到達時間。平均値±標準偏差。

## 2) 国内第III相試験 (5.3.5.1-2 : 0881A1-3324-JA)

試験<20■年■月～20■年■月>)

疾患活動性を有する日本人 RA 患者(95 例、21～74 歳、 $52.15 \pm 9.00$  kg) を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 10 mg BIW 又は 25 mg QW を 12 週間皮下投与したときの薬物動態が検討された(薬物動態評価対象：83 例)。海外臨床試験成績より構築された母集団薬物動態モデル<sup>1</sup>を用いて、本剤 10 mg BIW 又は 25 mg QW の定常状態における血清中本薬濃度を予測し、その 90% 信頼区間を算出したところ、10 mg BIW に比べ 25 mg QW では週あたりの投与量がやや多いが、投与量

差に起因する血清中濃度の分布範囲の違いは小さいものであり、また、いずれの投与群においても血清中本薬濃度の実測値の大部分が予測された 90% 信頼区間の範囲内にあった(図 1)。

### <海外臨床試験>

#### (2) 外国人 RA 患者を対象とした試験

##### 1) 海外第III相試験 (5.3.5.1-1 : 16.0036 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人 RA 患者(420 例、20～90 歳、 $78.6 \pm 21.8$  kg) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 25 mg BIW 又は 50 mg QW を 16 週間反復皮下投与したときの本剤の薬物動態が検討された(薬物動態評価対象：44 例)。本剤投与 1 週目及び 8 週目(主要評価週)の血清中本薬濃度は表 3、薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、週あたりの曝露量は両投与群で同様であった。

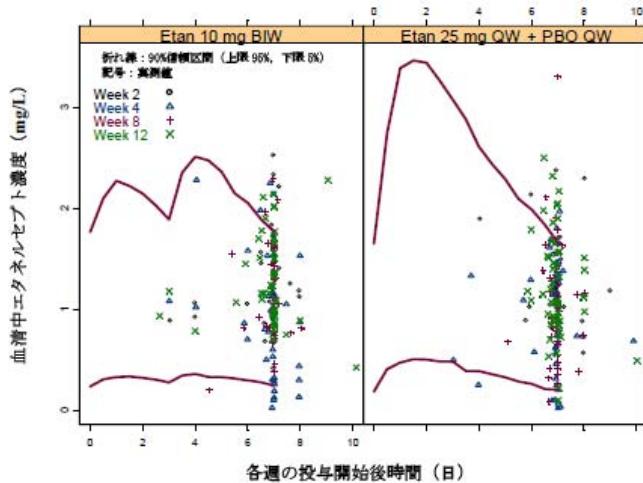


図 1 3324-JA 試験における血清中本薬濃度と母集団薬物動態解析による予測値

表 3 外国人 RA 患者に本剤 25 mg BIW 又は 50 mg QW を皮下投与時の血清中本薬濃度

<1 週目>	0 時間	2 日目	3 日目	4 日目	7 日目
25 mg BIW (ng/mL)	0.7±2.0 (18)	2136.4±993.1 (17)	2083.5±850.0 (18)	2038.7±695.0 (18)	1816.9±1425.5 (18)
50 mg QW (ng/mL)	11.7±30.3 (26)	2582.7±1096.6 (25)	2582.8±1039.8 (26)	2364.1±796.1 (25)	1405.2±464.8 (26)

<8 週目>	49 日目	50 日目	52 日目	54 日目	56 日目
25 mg BIW (ng/mL)	1228.4±565.2 (16)	2244.6±1124.0 (16)	2324.2±1089.7 (16)	2049.1±1031.4 (14)	1104.5±501.2 (16)
50 mg QW (ng/mL)	1071.5±503.8 (20)	2133.9±1604.7 (19)	2191.8±1450.2 (18)	1680.5±868.6 (21)	1112.3±575.5 (23)

平均値±標準偏差 (例数)

<sup>1</sup> 外国人健康成人、RA 患者、強直性脊椎炎患者及び乾癬患者に本剤を投与した薬物動態データから 2-コンパートモデルに基づき構築された。

表4 外国人 RA 患者に本剤 25 mg BIW 又は 50 mg QW を皮下投与時の 1 週目及び 8 週目の薬物動態パラメータ

<1 週目>	25 mg BIW (18例)	50 mg QW (26例)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	2.646±1.233	2.716±1.068
t <sub>max</sub> (h)	91.1±52.2	63.6±16.3
AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	294.5±137.0	313.2±115.0

<8 週目>	25 mg BIW (16例)	50 mg QW (21例)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	2.609±1.218	2.401±1.526
t <sub>max</sub> (h) *	61.8±28.8	53±35
AUC <sub>week8</sub> (μg·h/mL)	316.5±135.5	296.7±166.2

AUC<sub>last</sub> : 1 週目の最終濃度定量時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>week8</sub> : 8 週目の血清中濃度-時間曲線下面積

\*8 週目の初回投与からの時間。 平均値±標準偏差。

16 週評価日又は治験中止時において抗エタネルセプト抗体が測定され、陽性例は 3.4% (14/409 例) (25 mg BIW 群 : 3.4%<5/147 例>、50 mg QW 群 : 3.3%<7/210 例>、プラセボ群 : 3.9%<2/52 例>) であり、抗エタネルセプト抗体陽性例において中和抗体の產生は認められなかった。なお、8 週目の薬物動態解析対象者に抗体陽性例は認められなかった。

## ＜審査の概略＞

### (1) BIW 及び QW における本薬の薬物動態と有効性、安全性との関係について

機構は、25 mg BIW に対する週 1 回の投与量として 2 倍量の 50 mg が選択されているのに対し、10 mg BIW に対する週 1 回投与量として 20 mg ではなく 25 mg を選択した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、①本薬の薬物動態は 25 mg BIW までの用法・用量で線形性が成立しており、10 mg BIW に対しては 20 mg QW の AUC (曝露量) が同等と考えられるが、被験者間及び被験者内の曝露量の変動の大きさを考慮すると、25 mg QW においても 10 mg BIW に対し臨床的に意味のある差を生ずる可能性は低いと考えられ、母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにおいても、10 mg BIW と 25 mg QW の予測血清中濃度の 90% 信頼区間はかなりの部分で重なりあっていたこと、②海外臨床試験 (300-EU 試験) において 10 mg BIW と 25 mg QW の有効性及び安全性は同様であったこと (初回承認時資料)、③さらに、20 mg QW とした場合には、25 mg Lyo 製剤又は 25 mg PFS 製剤から一部を投与することになり投与過誤が懸念されることも考慮し、10 mg BIW に対応する用法・用量として 25 mg QW を選択したと説明した。

機構は、321-JA 試験において、50 mg QW では 25 mg BIW と比較してトラフ値の低下が認められることから、週 1 回投与におけるトラフ値の低下が有効性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、外国人 RA 患者を対象とした海外臨床試験 (300-EU 試験) における ACR 反応率とトラフ値との関係から、トラフ値が 1000 ng/mL を超える場合に高い有効性が得られると考えられることを説明した上で、321-JA 試験 (25 mg BIW 期<4 週目 day7>: 2582±831 ng/mL、50 mg QW 期 <12 週目 day7>: 1574±575 ng/mL) 及び 16.0036 試験 (25 mg BIW 群<8 週目 day7>: 1105±501 ng/mL、50 mg QW 群<8 週目 day7>: 1112±576 ng/mL) のいずれにおいても、50 mg QW のトラフ値の平均値は 25 mg BIW と同様に 1000 ng/mL を超えていること、また、3324-JA 試験では、前述のとおり、母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、10 mg BIW の推定血清中本薬濃度の 90% 信頼区間は 25 mg QW にほとんど含まれていたことを踏まえると、25 mg BIW から 50 mg QW 又は 10 mg BIW から 25 mg QW への

切替えにより有効性が低下する可能性は低いと考える旨を説明した。

さらに機構は、QW では BIW と比較して  $C_{max}$  が上昇すると考えられることを踏まえ、週 1 回投与とすることによる安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、321-JA 試験、3324-JA 試験及び 16.0036 試験で血清中本薬濃度が測定されたすべての被験者の血清中濃度-時間プロファイルをプロットし、有害事象の有無により 2 群に分類したところ、PK データが得られた被験者数は限られているため慎重な解釈が必要ではあるものの、有害事象の有無で血清中本薬濃度の分布に明らかな違いは認められなかつたことから、 $C_{max}$  を含む血清中本薬濃度と有害事象の発現に相関はないと考えられる旨を説明した。

機構は、50 mg QW については、25 mg BIW と同様の AUC が認められること、多くの症例のトラフ値は高い有効性が得られると予測される 1000 ng/mL を超えること、及び  $C_{max}$  の上昇による安全性への影響は示唆されていないことを踏まえれば、25 mg BIW との相互の切り替え時に、薬物動態の変化による臨床上大きな影響が生じる可能性は低いと考える。一方、25 mg QW については、3324-JA 試験における血清中本薬濃度の実測値及び母集団薬物動態モデルによるシミュレーション結果を踏まえれば、申請者の主張のように 10 mg BIW と比較し有効性が低下する可能性は低いと考えるが、300-EU 試験における投与後 3 カ月時点の血清中本薬濃度は、25 mg QW ( $1292 \pm 809$  ng/mL) と比較して 10 mg BIW ( $924 \pm 374$  ng/mL) で低い傾向が認められており、10 mg BIW 群では約半数の症例の血清中本薬濃度が 1000 ng/mL 以下であることを踏まえると、個別の患者においては 25 mg QW から 10 mg BIW への切り替え時には有効性が低下する場合も否定できないと考えられることから、そのような観点からも臨床試験成績に基づきさらに検討する必要があると考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」参照）。

## （ii）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、日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験（0881A1-321-JA 試験<5.3.5.2>及び 0881A1-3324-JA 試験<5.3.5.1-2>）及び外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（16.0036 試験<5.3.5.1-1>）の成績が提出された。

なお、本剤は RA の初回申請時にブリッジングコンセプトに基づいて承認されており、日本人 RA 患者における本剤 50 mg QW 又は 25 mg QW 投与時の有効性・安全性は、海外臨床試験成績から推定可能と考えられたことから、本邦における 25 mg BIW と 50 mg QW 及び 10 mg BIW と 25 mg QW の比較は、統計学的検出力を伴った非劣性の検証ではなく、類似性による確認が行われた。また、海外臨床試験（16.0036 試験）において 50 mg QW と 25 mg BIW の非劣性が検証されていることから、50 mg QW を検討する国内臨床試験（321-JA 試験）は、25 mg BIW から 50 mg QW に切替える非盲検非対照試験として実施され、一方、10 mg BIW は本邦のみの用法・用量であることから、25 mg QW を検討する国内臨床試験（3324-JA 試験）は、二重盲検並行群間比較試験として実施された。

## (1) 海外第III相試験 (5.3.5.1-1 : 16.0036 試験<20■年■月～20■年■月>)

1剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)で効果不十分な外国人活動性RA患者<sup>2</sup>(目標症例数400例<50 mg QW群200例、25 mg BIW群150例、プラセボ群50例>)を対象に、本剤50 mg QWの有効性及び安全性の検討並びに本剤25 mg BIWに対する非劣性の検証を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、50 mg QW群には、本剤50 mg及びプラセボをそれぞれ週1回、25 mg BIW群には本剤25 mgを週2回皮下注射することとされ、投与期間は16週間とされた。また、プラセボ群には、プラセボを週2回8週間皮下注射した後、本剤25 mgを週2回8週間皮下注射することとされた。

総投与症例数420例(50 mg QW群214例、25 mg BIW群153例、プラセボ群53例)全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目である50 mg QW群及びプラセボ群の8週評価日のACR20反応率<sup>3</sup>(%)は、それぞれ50%(107/214例)及び19%(10/53例)であり、プラセボ群に比して50 mg QW群で有意な改善が認められた( $p<0.0001$ 、Chochran-Mantel-HenszelのANOVA統計量のp値)。また、副次評価項目である50 mg QW群及び25 mg BIW群の8週評価日のACR20反応率(%)は、表5のとおりであり、群間差の片側95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値(本試験におけるプラセボ群(19%)と本剤25 mg BIW群(49%)の差の1/2(-15%)と設定された)を上回ったことから、50 mg QW群の25 mg BIW群に対する非劣性が示された。なお、事後的な解析における群間差の両側95%信頼区間は[-9.4, 11.4]であり、同様に-15%を上回った。

表5 8週評価日におけるACR20、50及び70反応率(%)

	プラセボ	25 mg BIW	50 mg QW	25 mg BIWと50 mg QWの群間差[片側95%信頼区間]
ACR20反応率	19%(10/53例)	49%(75/153例)	50%(107/214例)	1%[-7.7, ∞]
ACR50反応率	6%(3/53例)	18%(28/153例)	18%(38/214例)	-0.5%[-7.2, ∞]
ACR70反応率	2%(1/53例)	5%(7/153例)	2%(5/214例)	-2.2%[-5.5, ∞]

8週までに発現した有害事象(臨床検査値異常変動を除く)は、50 mg QW群65.9%(141/214例)、25 mg BIW群67.3%(103/153例)、プラセボ群60.4%(32/53例)であった。

16週までに発現した有害事象(臨床検査値異常変動を除く)は、50 mg QW群76.6%(164/214例)、25 mg BIW群78.4%(120/153例)であり、主な事象は表6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50 mg QW群4例5件(尿閉、ヘルニア、気管支炎各1例1件、胃腸炎1例2件)、25 mg BIW群8例8件(背部痛、前立腺癌、錯乱、胃潰瘍、胆嚢炎、肺炎、尿路感染、気管支炎各1例1件)に認められ、50 mg QW群の胃腸炎1件及び気管支炎、25 mg BIW群の錯乱、肺炎及び気管支炎は因果関係が否定されなかつたが、25 mg BIW群の前立腺癌以外は、転帰は回復であった。治療中止に至った有害事象は、50 mg QW群7例(体重増加、頭痛、下痢、恶心、静脈炎、光線過敏、注射部位反応)、25 mg BIW群3例(錯乱、臍モニリア症、気管支炎)、プラセボ群4例(肺障害、心不全、咳嗽増加、倦怠感)に認められた。因果関係を否定できない有害事象(副作用)は、50 mg QW群

<sup>2</sup>スクリーニング時又はDMARDを中止する前に、腫脹関節数が6以上及び圧痛/疼痛関節数が6以上である活動性RA患者

<sup>3</sup>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. MHAQ、5. CRP又はESRの5項目のうち3項目以上で20%以上の改善が認められた場合ACR基準20%改善と定義。50%及び70%改善も同様に定義。

43.5% (93/214 例)、25 mg BIW 群 47.7% (73/153 例) に認められた。

16 週までに認められた臨床検査値異常変動（グレード 3 以上）は、50 mg QW 群 1.9% (4/214 例：リンパ球数低値 3 例、好中球数低値、白血球数低値各 1 例)、25 mg BIW 群 0.7% (1/153 例：好中球数低値 1 例) プラセボ群 0% (0/53 例) であった。

表 6 16.0036 試験において 16 週までに認められた発現率 3%以上の有害事象

	25 mg BIW (153 例)	50 mg QW (214 例)
無力症	9.2 (14)	3.3 (7)
インフルエンザ症候群	3.3 (5)	1.4 (3)
頭痛	14.4 (22)	15.0 (32)
注射部位出血	3.9 (6)	3.7 (8)
感染	0.7 (1)	3.3 (7)
注射部位反応	19.0 (29)	18.7 (40)
事故による外傷	6.5 (10)	1.4 (3)
疼痛	3.3 (5)	6.5 (14)
腹痛	4.6 (7)	4.2 (9)
下痢	7.2 (11)	8.4 (18)
消化不良	2.0 (3)	4.2 (9)
悪心	15.7 (24)	7.5 (16)
嘔吐	5.2 (8)	2.3 (5)
末梢性浮腫	2.0 (3)	3.7 (8)
筋痛	0.7 (1)	3.3 (7)
浮動性めまい	3.3 (5)	3.7 (8)
不眠症	3.9 (6)	2.3 (5)
錯覚	3.3 (5)	0.9 (2)
咳嗽増加	5.2 (8)	3.7 (8)
副鼻腔炎	5.9 (9)	5.6 (12)
咽喉刺激感	1.3 (2)	3.3 (7)
上気道感染	12.4 (19)	8.4 (18)
そう痒症	3.3 (5)	1.9 (4)
発疹	4.6 (7)	8.9 (19)

% (例数)

以上より申請者は、本剤 50 mg QW の有効性及び 25 mg BIW に対する非劣性が示され、安全性も 50 mg QW と 25 mg BIW で同様であったことを説明した。

## (2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2 : 0881A1-321-JA 試験<20■年■月～20■年■月>)

本剤 25 mg BIW で疾患活動性が安定している日本人 RA 患者<sup>4</sup> (目標症例数 40 例) を対象に、50 mg QW の有効性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 25 mg を週 2 回、4 週間皮下注射した後、本剤 50 mg を週 1 回、8 週間皮下注射することとされた。

総投与症例数 42 例全例が安全性解析対象とされ、50 mg QW に移行した 41 例が Modified Intent-to-treat (mITT) 集団とされ、主な有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である DAS28<sup>5</sup>-4ESR 値の 4 週評価日 (25 mg BIW 期) と 12 週評価日 (50 mg QW 期) の差 (平均値±標準偏差) 及びその両側 95% 信頼区間は -0.10±0.48 [-0.25, 0.06] であり、事前に規定した類似性評価の基準である -0.47～0.47 (日本人 RA 患者を対象とした 202-JA 試験における

<sup>4</sup> 本剤 25 mg 週 2 回を 6 カ月以上継続投与中であり疾患活動性が軽度 (DAS28-4ER 値が 2.6 以上 4.0 以下) で安定 (投与開始前 4 カ月間の DAS28-4ER 値変化量が 0.6 以下) している患者

<sup>5</sup> 観察対象関節 28 関節における疼痛 (圧痛又は運動痛) 関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC) ならびに、ESR、患者による全般評価 (GH) を用いて以下の計算式より算出。DAS28=0.56×TJC+0.28×SJC+0.7InESR+0.014×GH

8週評価日のプラセボ群と25 mg BIW群のDAS28-4ESR値変化量の差の1/3として設定された)の範囲内であった。

感染症及び投与部位反応を除く有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は25 mg BIW期9.5%(4/42例)、50 mg QW期31.7%(13/41例)に認められ、感染症は、25 mg BIW期9.5%(4/42例)、50 mg QW期19.5%(8/41例)、投与部位反応は、25 mg BIW期0%(0/42例)、50 mg QW期2.4%(1/41例)に認められた。主な有害事象は表7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、50 mg QW期で2.4%(1/41例2件)(尿管結石/腎盂腎炎)に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は、50 mg QW期で2例(尿管結石/腎盂腎炎、咽頭炎各1例)に認められた。感染症を除く副作用は25 mg BIW期2.4%(1/42例)、50 mg QW期12.2%(5/41例)に認められ、因果関係を否定できない感染症は25 mg BIW期2.4%(1/42例)、50 mg QW期17.1%(7/41例)に認められた。

表7 321-JA試験における発現率3%以上の有害事象

	25 mg BIW期	50 mg QW期
鼻咽頭炎	0	7.3(3)
咽頭炎	2.4(1)	7.3(3)
注射部位反応	0	2.4(1)
口内炎	0	4.9(2)
浮動性めまい	0	7.3(3)
高血圧	0	4.9(2)

% (例数)

以上より申請者は、本剤25 mg BIWから50 mg QWに切替え後も有効性が維持され、50 mg QWの忍容性は良好であったことを説明した。

### (3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : 0881A1-3324-JA 試験<20■年■月～20■年■月>)

1剤以上のDMARDsで効果不十分な日本人活動性RA患者<sup>6</sup>(目標症例数80例<各群40例>)を対象に、本剤25 mg QW及び10 mg BIWの有効性及び安全性を検討するため、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、25 mg QW群には、本剤25 mg及びプラセボをそれぞれ週1回、10 mg BIW群には、本剤10 mg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95例(25 mg QW群48例、10 mg BIW群47例)全例がmITT集団とされ、安全性解析対象及び主な有効性解析対象とされた。

主要評価項目であるベースライン値(0週評価日)から治験薬投与終了時点(12週評価日)のDAS28-4ESR値の変化量は表8のとおりであり、群間差-0.18は、事前に設定した類似性評価の基準である-0.6～0.6(EULARにおいて、DAS28値の変化量が0.6を超える場合、臨床的に意義のある変化量とされていることにに基づき設定された)の範囲内であった。また、副次評価項目であるACR反応率は表8のとおりであった。

<sup>6</sup> 腫脹関節数が6以上及び圧痛関節数が6以上である患者

表8 12週評価日におけるDAS28-4ESRの変化量、ACR20、50及び70反応率

	10 mg BIW	25 mg QW	群間差〔両側95%信頼区間〕
DAS28-4ESRの変化量	2.07±1.21	2.25±1.15	-0.18 [-0.66, 0.30]
ACR20反応率	70.2 % (33/47)	85.4 % (41/48)	-15.2 [-31.7, 1.2]
ACR50反応率	29.8 % (14/47)	45.8 % (22/48)	-16.0 [-35.3, 3.2]
ACR70反応率	8.5 % (4/47)	20.8 % (10/48)	-12.3 [-26.3, 1.7]

DAS28-4ESRの変化量は、平均値±標準偏差。

感染症及び投与部位反応を除く有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、10 mg BIW群48.9% (23/47例)、25mg QW群52.1% (25/48例)に認められ、感染症は、10 mg BIW群25.5% (12/47例)、25mg QW群10.4% (5/48例)、投与部位反応は、10 mg BIW群10.6% (5/47例)、25mg QW群16.7% (8/48例)に認められた。主な有害事象は表9のとおりであった。死亡例は認められなかつた。重篤な有害事象は、10 mg BIW群2例(帯状疱疹、蜂巣炎)に認められ、いずれも因果関係ありとされたが、転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は、10 mg BIW群1例(蜂巣炎)に認められた。感染症を除く副作用は、10 mg BIW群17.0% (8/47例)、25mg QW群22.9% (11/48例)に認められ、因果関係を否定できない感染症は10 mg BIW群21.3% (10/47例)、25mg QW群8.3% (4/48例)に認められた。

表9 3224-JA試験における発現率3%以上の有害事象

	10 mg BIW (47例)	25 mg QW (48例)	合計 (95例)
肝障害	8.5 (4)	4.2(2)	6.3(6)
ALT増加	0	8.3 (4)	4.2(4)
AST増加	0	8.3 (4)	4.2(4)
発疹	4.3 (2)	2.1(1)	3.2(3)
蕁麻疹	2.1 (1)	4.2(2)	3.2(3)
頭痛	2.1 (1)	4.2(2)	3.2(3)
上気道の炎症	4.3 (2)	2.1(1)	3.2(3)
鼻咽頭炎	6.4 (3)	0	3.2(3)
咽頭炎	4.3 (2)	2.1(1)	3.2(3)
注射部位紅斑	8.5 (4)	12.5(6)	10.5(10)

% (例数)

以上より申請者は、本剤10 mg BIWと25 mg QWの有効性及び安全性プロファイルの類似性が示されたことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、日本人RA患者における50 mg QWの有効性については、海外第III相試験において25 mg BIWとの非劣性が示されていること、国内第III相試験においても25 mg BIWから50 mg QWへの切り替えにより疾患活動性に大きな変化は認められていないことから、25 mg BIWとの類似性が示されていると判断する。

一方、3324-JA試験では、主要評価項目であるDAS28-4ESR値の変化量については10 mg BIW群と25 mg QW群の類似性が示されているものの、副次評価項目であるACR反応率及びACRコンポーネントでは25 mg QW群に比べ10 mg BIW群で劣る傾向がみられていること、また、ベースラインの疾患特性に群間で偏りが認められており、被験者による全般評価、被験者による痛みの程度(VAS)は10 mg BIW群に比べ25 mg QW群で有意に高く(それぞれp=0.007、p=0.024)、前治療にNSAIDsを用いた被

験者数は 25 mg QW 群で有意に多かった ( $p=0.026$ ) ことも踏まえ、10 mg BIW と 25 mg QW の有効性が類似していると解釈し得るか（特に 25 mg QW から 10 mg BIW への切り替え時に有効性が減弱する可能性がないか）説明するよう求めた。

申請者は、3324-JA 試験では、主要評価項目である DAS28-4ESR について、ベースラインからの変化量の群間差はすべての評価日で事前に規定した類似性評価の基準の-0.6~0.6 の範囲内にあったこと、副次評価項目である ACR 反応率や各 ACR コンポーネントについては、25 mg QW 群で高い改善傾向が認められるものの、本試験の被験者数はこれらの類似性を解析する上で十分なサンプルサイズではなく、いずれの評価日においてもほとんどの評価項目で群間差の 95% 信頼区間に 0 が含まれていたことを踏まえれば、群間の有効性に意義のある違いはないと考えられること、また、12 週評価日の DAS28-4ESR、ACR 反応率等について、群間で偏りがみられた、ベースラインの「被験者による全般評価」及び「被験者による痛みの程度 (VAS)」、スクリーニング時の「NSAIDs の前治療」を共変量とした共分散分析又はロジスティック回帰分析による調整解析を追加実施した結果、調整前後で大きな相違はなく、ベースラインの疾患特性の偏りは試験結果に影響を及ぼしていないと考えられる旨を説明した。

また、申請者は、海外 300-EU 試験における 10 mg BIW 群と 25 mg QW 群の有効性は表 10 のとおり同様であったこと、本邦における本剤の製造販売後調査において、10 mg BIW が投与された患者は 22 例であり、25 mg QW の症例数 975 例と比較して少數ではあったが、両用法・用量の有効性は類似していたこと（投与 24 週における DAS28-4ESR 変化量：10 mg BIW -1.36±1.59、25 mg QW-1.69±1.10）からも、10 mg BIW と 25 mg QW で臨床応答が異なる可能性は低いと考える旨を併せて説明した。

表 10 海外 300-EU 試験における 12 週評価日の疼痛関節数及び腫脹関節数の減少率、ACR20、50 及び 70 反応率

	10 mg BIW	25 mg QW
<主要評価項目>		
疼痛関節数の減少率	50 %	53 %
腫脹関節数の減少率	51 %	55 %
<副次評価項目>		
ACR20 反応率	63 % (67/106)	59 % (64/109)
ACR50 反応率	28 % (30/106)	26 % (28/109)
ACR70 反応率	9 % (10/106)	10 % (11/109)

機構は、3324-JA 試験において、10mg BIW の ACR 反応率等が 25mg QW に比べ劣る傾向がみられた原因是明らかではないものの、海外 300-EU 試験では、主要評価項目である疼痛及び腫脹関節数の変化率、副次評価項目である ACR 反応率、ACR コンポーネント等のいずれの項目においても 10 mg BIW と 25 mg QW で同様の結果が得られていること、これまでの知見から本剤に対する臨床応答は国内外 RA 患者で類似していると考えられることを勘案し、日本人 RA 患者における 10 mg BIW と 25 mg QW の有効性に臨床上問題となる差異が生じる可能性は低いと判断した。ただし、国内臨床試験において 25 mg QW が検討された症例数は限られていること、週 2 回投与による患者の負担を考慮すれば 25 mg QW から 10 mg BIW への切替え例は少ないと想定されるものの、前述のとおり、10 mg BIW への切替えにより血清中本薬濃度が低下し有効性が低下する症例の存在も否定はできないと考えられることから、製造販売後調査において、10 mg BIW と 25 mg QW を相互に切り替えた際の有効性をさらに確認すべきであると考える。

## (2) 安全性について

### 1) 週2回投与及び週1回投与における安全性について

機構は、国内外臨床試験について、有害事象及び副作用の発現率やその種類に加え（資料の概略参照）、重症度、転帰、発現時期等も確認した上で、10 mg BIW と 25 mg QW、25 mg BIW と 50 mg QW の間で、安全性プロファイルに大きな相違は認められないと判断した。一方、国内外ともに、週1回投与による長期投与時の安全性を検討した試験成績は得られていないことから、市販後安全性データ等に基づき、週1回投与と週2回投与による長期的な安全性を比較検討するよう求めた。

申請者は、海外市販後に本剤 50 mg QW 又は 25 mg BIW を 6 カ月以上投与された患者から報告された有害事象の器官別大分類（SOC）別報告率（21851 件、1998 年 11 月 2 日～2009 年 2 月 2 日）は表 11 のとおりであり、報告率の差が最も大きかった SOC は、重篤な有害事象では「感染および寄生虫症」（25 mg BIW 21.82%、50 mg QW 15.75%）、非重篤な有害事象では「全身障害および投与局所反応」（25 mg BIW 19.93%、50 mg QW 24.86%）であり、全般的に有害事象の分布は両投与群で類似しており、報告された有害事象の傾向に、50 mg QW と 25 mg BIW の間で大きな差異は認められなかつたことを説明した。なお、50 mg QW で「全身障害および投与局所反応」の報告が多かつた理由は、北米と欧州で 50 mg PFS 製剤が上市された当初、注射部位反応の報告が増加したことによると考えられるが、その後いずれの地域においても報告数は減少していることを併せて説明した。

表 11 本薬 25 mg BIW 又は 50 mg QW を 6 カ月以上投与された患者から自発的に報告され、医学的に確認された有害事象

器官別大分類(SOC)	25 mg BIW		50 mg QW	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
血液およびリンパ節系障害	2.93 (231)	1.85 (105)	2.28 (78)	1.57 (76)
心臓障害	7.13 (563)	1.02 (58)	4.38 (150)	0.39 (19)
先天性、家族性および遺伝性障害	0.2 (16)	0.04 (2)	0.47 (16)	0.08 (4)
耳および迷路障害	0.14 (11)	0.65 (37)	0.2 (7)	0.64 (31)
内分泌障害	0.19 (15)	0.26 (15)	0.73 (25)	0.02 (1)
眼障害	1.69 (133)	3.36 (191)	2.19 (75)	2.13 (103)
胃腸障害	5.13 (405)	5.59 (318)	5.29 (181)	6.50 (315)
全身障害および投与局所様態	6.35 (501)	19.93 (1134)	6.34 (217)	24.86 (1205)
肝胆道系障害	1.41 (111)	0.42 (24)	1.49 (51)	0.23 (11)
免疫系障害	0.58 (46)	0.53 (30)	0.82 (28)	0.33 (16)
感染症および寄生虫症	21.82 (1722)	14.29 (813)	15.75 (539)	10.79 (523)
傷害、中毒および処置合併症	3.45 (272)	4.27 (243)	5.35 (183)	4.60 (223)
臨床検査	3.41 (269)	7.08 (403)	3.71 (127)	5.18 (251)
代謝および栄養障害	1.14 (90)	1.23 (70)	1.78 (61)	1.09 (53)
筋骨格系および結合組織障害	5.51 (435)	12.94 (736)	5.93 (203)	16.48 (799)
良性、悪性および詳細不明の新生物	12.21 (964)	0.60 (34)	12.77 (437)	0.45 (22)
神経系障害	7.73 (610)	5.47 (311)	8.74 (299)	6.00 (291)
妊娠、産褥および周産期の状態	0.33 (26)	0.21 (12)	0.99 (34)	0.04 (2)
精神障害	0.80 (63)	1.46 (83)	1.69 (58)	1.75 (85)
腎および尿路障害	2.23 (176)	1.05 (60)	2.07 (71)	0.58 (28)
生殖系および乳房障害	0.56 (44)	0.98 (56)	0.79 (27)	0.74 (36)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6.56 (518)	4.38 (249)	5.11 (175)	4.79 (232)
皮膚および皮下組織障害	2.15 (170)	9.93 (565)	1.52 (52)	8.97 (435)
社会環境	0.03 (2)	0.04 (2)	(0)	0.14 (7)
外科および内科処置	3.22 (254)	0.53 (30)	6.92 (237)	0.64 (31)
血管障害	3.1 (245)	1.90 (108)	2.69 (92)	0.99 (48)
合計	100 (7892)	100 (5689)	100 (3423)	100 (4847)

% (例数)

機構は、申請者の回答を了承し、現時点では 50 mg QW 及び 25 mg QW の安全性について、週 2 回投与に比して大きな違いはないと考えるが、週 1 回投与と 2 回投与では、本剤と併用薬の使用間隔なども異なることから、使用実態下における安全性について製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

## 2) 製造販売後の安全対策について

機構は、週 1 回投与が承認された場合にも、患者の希望又は状態に合わせ治療方法の選択の幅を広げることが可能となるよう、週 2 回投与も存続させることを申請者は予定しているが、両投与法の併存により、50 mg を週 2 回投与するといった投与過誤が生じることが懸念されることから、海外での状況も踏まえ、投与過誤を防止するための方策について説明するよう求めた。

申請者は、海外市販後に収集された有害事象報告（1998 年 11 月 2 日～2009 年 2 月 2 日）について、MedDRA の高位語（HLT）で「過量投与」、「誤投与」、「偶発的曝露による投薬過誤」及び「投与過誤 NEC」に該当する事象を検索したところ、274 件の事象が該当し、これらの報告のほとんどは用法・用量又は製剤に関連する過誤又は過量投与の記載がなく、詳細は不明であったが、用法・用量の変更又は製剤の変更（凍結乾燥製剤からプレフィルドシリンジへの変更など）による過量投与又は投与過誤も含まれており、異なる用法・用量が承認されていることにより投与過誤が生じる可能性があることが示された旨を説明した。また、本邦においては、50 mg QW のみならず 25 mg QW も設定予定であるなど、用法・用量の選択肢が海外よりも多いことを踏まえ、医療関係者及び患者に対して投与過誤を防止するための種々の対策を講じるべきと考えており、①現行の 25 mg Lyo 製剤と 10 mg Lyo 製剤と同様に、50 mg PFS 製剤については包装形態やシリンジレベルを 25 mg PFS 製剤と明確に識別可能とすること、②医療関係者への対応として、投与過誤についての注意喚起を含めた印刷物を作成し、本剤を使用中の施設に十分な情報提供を行うとともに、週 2 回投与で自己注射を行っている患者が週 1 回に変更する際には、対象患者に当該変更に関する十分な教育を行うよう医療関係者に依頼し、保険薬局に対しても同様の服薬指導を依頼すること、③患者への対応として、週 2 回の自己注射から週 1 回に変更する患者を対象に、用法・用量の変更についての注意喚起を目的とした印刷物を作成し、情報提供を行うこと等を予定していると説明した。

機構は、上記の回答を了承するが、製造販売後調査等において投与過誤に係る情報も収集し、これらの対策の実効性について検討する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を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

### 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（5.3.5.1-2、5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（薬物動態評価の

ため治験薬投与前に行う採血が投与後に実施されたこと)、原資料と症例報告書の不整合(一部のVAS値、有害事象に対する併用薬の未記載等)が認められた。治験依頼者において、上記の事例に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤 25～50 mg の週 1 回皮下注射による関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。週 1 回投与により患者の負担の軽減が可能になると考えられ、臨床的意義があると考える。安全性については、週 2 回投与と比較して現時点で特に大きな問題は認められないと考えるが、製造販売後調査等においてさらに検討が必要であり、また、当該用法・用量の追加により、複数の用法・用量が混在することになることから、投与過誤を生じないよう十分な対策を講じ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、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 22 年 1 月 20 日作成

### I. 申請品目

[販売名]	① エンブレル皮下注用 25 mg、② 同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、③ 同皮下注用 10 mg、④ 同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL
[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]	①② 平成 20 年 6 月 30 日 ③④ 平成 21 年 9 月 17 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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）製造販売後調査等について

専門協議では、審査報告（1）に記載した週 1 回投与の有効性及び安全性等に係る機構の判断は支持された。専門協議での検討も踏まえ、機構は、その利便性から週 1 回投与が本剤の今後の中心的な用法になると予想されることも考慮し、10mg BIW と 25mg QW 並びに 25mg BIW と 50 mg QW を相互に切り替えた際の使用実態下での有効性及び安全性をさらに検討するべく製造販売後調査を実施し、得られた情報等について、速やかに臨床現場に提供すべきであると判断した。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL は、劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	①②③④ 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） ①③ 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）
[用法・用量]	①③ 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、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 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\*）

②④ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

（下線部追加）

---

\* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 21 年 7 月 7 日）に伴い、追記された。