

審議結果報告書

平成 22 年 5 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オレンシア点滴静注用250mg
[一 般 名] アバタセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 4 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
3. 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

審査報告書 (2)

平成 22 年 5 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] オレンシア点滴静注用 250 mg
 [一 般 名] アバタセプト（遺伝子組換え）
 [申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
 [申請年月日] 平成 20 年 9 月 18 日
 [審 査 結 果]

平成 22 年 5 月 14 日付で申請者より、申請資料のうち国内臨床試験における副次評価の 1 項目に単位の誤認識に伴う計算値の誤りがあったとの報告を受けたことに伴い、平成 22 年 4 月 8 日付の本品目の審査報告書を以下のように訂正する。なお、訂正による審査結果の変更はない。

記

・ 64 ページ、表 28 を以下のとおり訂正する。

＜訂正前＞

表28 IM101-071試験における投与開始6ヵ月後のACR改善率、DAS28（CRP）の要約及びHAQ改善率

		本剤群		プラセボ群 (N = 66)
		10 mg/kg (N = 61)	2 mg/kg (N = 67)	
ACR20%改善	改善例数 (%)	47 (77.0)	42 (62.7)	14 (21.2)
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	55.8 (41.4, 70.3)	41.5 (26.3, 56.7)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	< 0.001	N/A
ACR50%改善	改善例数 (%)	28 (45.9)	25 (37.3)	4 (6.1)
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	39.8 (26.1, 53.6)	31.3 (18.3, 44.2)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	< 0.001	N/A
ACR70%改善	改善例数 (%)	13 (21.3)	11 (16.4)	0
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	21.3 (11.0, 31.6)	16.4 (7.5, 25.3)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	0.002	N/A
DAS28 (CRP)	臨床的意義のある改善 (DAS28 が 1.2 以上減少) を認めた被験者数 (%)	53 (86.9)	44 (65.7)	19 (28.8)
HAQ 改善率	改善例数 (%)	37 (60.7)	33 (49.3)	16 (24.2)
	プラセボ群との改善率差 (%) の差	36.4 (20.4, 52.5)	25.0 (9.2, 40.8)	N/A

a : 点推定値 (95%信頼区間)、N/A : 該当なし。

＜訂正後＞

表28 IM101-071試験における投与開始6ヵ月後のACR改善率、DAS28（CRP）の要約及びHAQ改善率

		本剤群		プラセボ群 (N = 66)
		10 mg/kg (N = 61)	2 mg/kg (N = 67)	
ACR20%改善	改善例数 (%)	47 (77.0)	42 (62.7)	14 (21.2)
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	55.8 (41.4, 70.3)	41.5 (26.3, 56.7)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	< 0.001	N/A
ACR50%改善	改善例数 (%)	28 (45.9)	25 (37.3)	4 (6.1)
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	39.8 (26.1, 53.6)	31.3 (18.3, 44.2)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	< 0.001	N/A
ACR70%改善	改善例数 (%)	13 (21.3)	11 (16.4)	0
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	21.3 (11.0, 31.6)	16.4 (7.5, 25.3)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	0.002	N/A

表28 IM101-071試験における投与開始6ヵ月後のACR改善率、DAS28（CRP）の要約及びHAQ改善率

DAS28（CRP）	臨床的意義のある改善（DAS28が1.2以上減少）を認めた被験者数（%）	54 (88.5)	46 (68.7)	20 (30.3)
HAQ改善率	改善例数（%）	37 (60.7)	33 (49.3)	16 (24.2)
	プラセボ群との改善率差（%）の差	36.4 (20.4, 52.5)	25.0 (9.2, 40.8)	N/A

a：点推定値（95%信頼区間）、N/A：該当なし。

（下線部訂正）

また、55 ページ 上から 14 行目を次表のように訂正する。

訂正前	訂正後
(20■■年■■月カットオフ)	(20■■年■■月カットオフ)

（下線部訂正）

審査報告書

平成 22 年 4 月 8 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]	オレンシア点滴静注用 250 mg
[一 般 名]	アバタセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 18 日
[剤形・含量]	1 バイアル（バイアル容量 15 mL）中にアバタセプトとして 250 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	下記、図 1～図 3 参照
分子量：	約 92000
化学名：	
（日 本 名）	アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1～125 番目はヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4、及び 126～358 番目はヒト IgG1 に由来する改変型 Fc 領域からなり、131、137、140 及び 149 番目のアミノ酸残基が Ser に置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは 358 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 92,000）である。
（英 名）	Abatacept is a recombinant fusion protein composed of the extracellular domain of human T-lymphocyte-associated antigen 4 at positions 1-125 and modified Fc domain of human IgG1 at positions 126-358, and whose amino acid residues at positions 131, 137, 140 and 149 are substituted by Ser. Abatacept is produced in Chinese hamster ovary cells. Abatacept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 92,000) composed of 2 subunit molecules consisting of 358 amino acid residues each.
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

```

1  AMHVAQPAVV  LASSRGIASF  VCEYASPGKA  TEVRVTVLRQ  ADSQVTEVCA
51  ATYMMGNELT  FLDDSICTGT  SSGNQVNLT I  QGLRAMDTGL  YICKVELMYP
101 PYYLIGIGNG  TQIYVIDPEP  CPDSDQEPKS  SDKTHTSPPS  PAPELLGGSS
151 VFLFPPKPKD  TLMISRTPEV  TCVVVDVSHE  DPEVKFNWYV  DGVEVHNAKT
201 KPREEQYNST  YRVVSVLTVL  HQDWLNGKEY  KCKVSNKALP  APIEKTISKA
251 KGQPREPQVY  TLPPSRDEL T  KNQVSLTCLV  KGFYPSDIAV  EWESNGQPEN
301 NYKTTTPVLD  SDGSFFLYSK  LTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMH  EALHNHYTQK
351 SLSLSPGK

```

A1 - D125 : CTLA-4 の細胞外ドメイン
Q126 - K358 : ヒト IgG1 の改変 Fc ドメイン
S131, S137, S140, S149 : 改変アミノ酸残基
C121 : サブユニット間ジスルフィド結合
N77, N109, N208 : N-結合型糖鎖
S130, S140 : O-結合型糖鎖
A1 : 部分的プロセッシング
K358 : 部分的プロセッシング

図1 アバタセプト（遺伝子組換え）のアミノ酸配列



図2 N-結合型糖鎖

NeuAc-Hex-HexNAc Hex : ヘキソース
HexNAc : N-アセチルヘキソサミン

図3 O-結合型糖鎖

審査結果

平成 22 年 4 月 8 日

[販 売 名] オレンシア点滴静注用 250 mg
[一 般 名] アバタセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤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、本剤については、感染症等の重篤な副作用も報告されていることから、本剤の投与に際しては、患者の症状等を十分に観察した上で、リスク・ベネフィットを慎重に判断すること、患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に重篤な感染症、重篤な過敏症、自己免疫疾患等を重点的に検討する製造販売後調査を実施し、さらに感染症、悪性腫瘍等についてより長期的な検討が可能な調査を実施する必要があると考える。また、関節破壊の進展防止効果についても製造販売後に臨床試験において明確化すべきと考える。

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] 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
[用法・用量] 通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
100 kg を超える	1 g	4 バイアル

[承認条件] (1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
(2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

(3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

審査報告 (1)

平成 22 年 3 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オレンシア点滴静注用 250 mg		
[一 般 名]	アバタセプト (遺伝子組換え)		
[申 請 者 名]	ブリistol・マイヤーズ株式会社		
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 18 日		
[剤形・含量]	1 バイアル (バイアル容量 15 mL) 中にアバタセプトとして 250 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤		
[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]	通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。		
	患者の体重	投与量	バイアル数
	60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
	60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
	100 kg を超える	1 g	4 バイアル

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

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アバタセプト (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、Bristol-Myers Squibb 社 (米国) により作製された、ヒト cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (以下、「CTLA-4」) の細胞外ドメインの cDNA とヒト IgG1 の Fc ドメインの cDNA を融合させ、チャイニーズハムスター卵巣 (以下、「CHO」) 細胞への遺伝子導入により発現させた遺伝子組換え可溶性融合タンパクである。本薬は、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に特異的に結合することで、CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的に阻害し、T 細胞の活性化を抑制することから、自己免疫疾患に対する有用性が期待され、関節リウマチ (以下、「RA」) の治療薬として開発が進められた。

海外においては、本剤の臨床開発は 19 年より開始され、2005 年 12 月に RA の適応で、米国で承認されたのを始めとして、2010 年 3 月現在、本剤は RA の効能で 50 以上、また、若年性特発性関節炎の効能でも 20 以上の国と地域で承認されている。

本剤の本邦における RA に対する臨床開発は、2004 年 2 月より開始された。申請者は、国内第 II 相試験 (IM101-071) を ICH E5 ガイドラインに基づくブリッジング試験として実施し、海外臨床試験の外挿が可能と判断して、今般、RA を効能・効果とする製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本薬は、1～125番目のアミノ酸残基がCTLA-4に、126～358番目のアミノ酸残基がヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなる遺伝子組換え融合タンパク質で、131、137、140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。また、CHO細胞により産生される358アミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質（分子量約92,000）である。

1) 製造方法

① セルバンクシステムの構築

HTLV II 感染 T 細胞白血病 H38 細胞株の cDNA から CTLA-4 の細胞外ドメインをコードする DNA 断片をクローニングした後、その上流にオンコスタチン M 分泌シグナル配列を、その下流にヒト IgG1 の Fc 領域をコードする DNA 断片をそれぞれ連結し、CTLA-4 と Fc 領域の融合タンパク質(以下、「CTLA4Ig」)をコードする DNA 断片が作製された。次に、[redacted]ベクターの [redacted] [redacted]プロモーターの下流に CTLA4Ig をコードする DNA 断片、並びに [redacted] [redacted]をコードする DNA 断片及びこれを発現するための [redacted]プロモーターを含む DNA 断片を組み込むことにより、遺伝子発現構成体 [redacted]CTLA4Ig が構築された。

CHO-[redacted]細胞株に [redacted]CTLA4Ig を電気穿孔法により導入し、CTLA4Ig の産生量を指標にウシ胎児血清（以下、「FBS」）を含む培地で選択した後、メトトレキサート（以下、「MTX」）を用いて、細胞増殖能及びCTLA4Igの産生量を指標に初代細胞株（以下、「[redacted]」）が選択された。この [redacted]を動物由来成分を含まない既知組成培地（以下、「[redacted]培地」）に馴化し、細胞増殖能、CTLA4Igの産生量及びシアル酸含量を指標に製造用細胞株（以下、「[redacted]」）が選択された。この [redacted]から、研究用セルバンク（以下、「RCB」）が調製され、RCBからマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

② セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び培養終了後 [redacted]代まで継代培養した製造終了後セルバンク (end-of-production cell bank : 以下、「EPCB」) について、純度試験（表 1）及び特性解析（表 2）が実施されている。

表 1 セルバンクにおける純度試験の結果

試験項目	結果			
	MCB	WCB	EPCB	
	[redacted]29A-01	[redacted]30A-01、 [redacted]22A-01、 [redacted]88、[redacted]07、 [redacted]30、[redacted]50、 [redacted]49	ロット [redacted]44 (プロセス F)	
無菌試験（直接法）	適合	適合	適合	
静細菌／真菌活性試験（直接法）	静菌作用を認めず	NT	静菌作用を認めず	
マイコプラズマ否定試験（培養法、DNA 染色法）	陰性	陰性	陰性	
マイコプラズマ否定試験用被検物の安全性評価	NT	NT	マイコプラズマへの静菌作用を認めず、寒天・液体・Vero 細胞培養への妨害を認めず	
外来性ウ	<i>in vitro</i> ウイルス否定試験 ¹⁾	検出せず	検出せず	検出せず
	<i>in vivo</i> 不顕性ウイルス否定試験 被験動物：成熟マウス、モルモット、 乳飲みマウスに接種	外来性ウイルスの汚染を検出せず	外来性ウイルスの汚染を検出せず	外来性ウイルスの汚染を検出せず

表1 セルバンクにおける純度試験の結果

ウイルス試験	<i>in vivo</i> マウス抗体産生 (MAP) 試験		試験された16種ウイルスはすべて検出せず ²⁾	NT	試験された17種ウイルスはすべて検出せず ³⁾
	<i>in vivo</i> ハムスター抗体産生 (HAP) 試験 ⁴⁾		試験された5種ウイルスはすべて検出せず	NT	試験された5種ウイルスはすべて検出せず
	<i>in vitro</i> ウシウイルス否定試験		試験された5種ウイルスはすべて検出せず ⁵⁾	NT	試験された9種ウイルスはすべて検出せず ⁶⁾
	<i>in vitro</i> ブタウイルス否定試験		中にブタパルボウイルスを検出せず	NT	検出せず 指標細胞株: []
	マウス微小ウイルス (MMV) 否定試験		PCRで検出せず	NT	<i>in vitro</i> 試験で検出せず
感染性レトロウイルス試験	透過型電子顕微鏡解析	培養細胞	レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めず	NT	レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めず
		細胞上清	NT	NT	×/mL のレトロウイルス様粒子以外にウイルス様粒子を認めず
	拡張ミンク S ^L フォーカスアッセイ		陰性	NT	NT
	共培養による逆転写酵素活性及びミンク S ^L フォーカスアッセイ(ミンク細胞株、細胞株)		NT	NT	陰性
	逆転写酵素活性試験 (Mg ²⁺ 及びMn ²⁺ 依存性活性)		検出せず	NT	NT
	逆転写酵素及びDNA合成酵素活性試験		NT	NT	陰性

NT: 試験せず

細胞株: ブタ細胞

細胞株: ヒト細胞

¹⁾ 陽性対照ウイルス: パラインフルエンザ3型ウイルス、麻疹ウイルス、サルウイルス5型

指標細胞株: ヒト二倍体肺細胞 (MRC-5)、アフリカミドリザル腎細胞 (Vero)、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1)

²⁾ 対象ウイルス: リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス微小ウイルス、センダイウイルス、エクトメリア、マウスロタウイルス、レオウイルス3型、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウスアデノウイルス、ポリオマウイルス、ハンタウイルス、マウス胸腺ウイルス、マウス唾液腺ウイルス、Kウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス

³⁾ 対象ウイルス: ²⁾に加えて、マウスパルボウイルス

⁴⁾ 対象ウイルス: リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、サルウイルス5型、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス3型、センダイウイルス

⁵⁾ 対象ウイルス: ウシ下痢症ウイルス、ウシアデノウイルス5型、ウシパルボウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、ウシパラインフルエンザウイルス3型

⁶⁾ 対象ウイルス: ⁵⁾に加えて、ブルータングウイルス、ウシ呼吸器合胞体ウイルス、レオウイルス3型、狂犬病ウイルス

表2 セルバンクにおける特性解析の結果

試験項目 (試験方法)	結果		
	MCB	WCB	EPCB
	29A-01	22A-01、88、07、30、50、49	ロット44 (プロセス F)
DNA 塩基配列	想定される塩基配列と一致	想定される塩基配列と一致	想定される塩基配列と一致
遺伝子発現構成体の挿入部位 (サザンプロット法)	挿入されたことを示すバンドを検出	MCBのバンドパターンと一致	MCBのバンドパターンと一致
mRNAの発現 (ノーザンプロット法)	挿入されたことを示すバンドを検出	NT	MCBのバンドパターンと一致
DNAコピー数/細胞(サザンプロット法)	約コピー	NT	約コピー
培養細胞の同定と特性 (アイソザイム解析 ¹⁾)	ハムスター由来	ハムスター由来	ハムスター由来

NT: 実施せず

¹⁾ 対象アイソザイム: 酵素、酵素、酵素、

MCBは、緊急時に備えて、施設外の液体窒素フリーザーでも保管されている。MCBの保存中の安定性は、凍結保存後1年、3年、5年目それ以降は5年毎に、安定性試験(細胞増殖、顕微鏡観察)により確認するとされている。なお、現行のMCBがなくなるか、又は安定性試験に適合しなかった場合には、RCBより現行の作製方法に準じて調製され、新たに調製されたMCBに対し、現行の純度試験と特性解析が実施される。

WCBの更新は、現行の作製方法に準じて行なわれ、新たに調製されたWCBは液体窒素フリーザーに保管し、保管後 時間、 カ月目それ以降は 年毎に、細胞増殖試験（解凍後の生存細胞率、 の 生存細胞密度、 回連続培養後の生存細胞率、生存細胞密度及び培養期間）に適合することが確認される。また、WCBの製造時には細胞融解後に現行の純度試験と特性解析が実施されるとともに、小規模スケールで細胞増殖能が確認される。

③ 製造工程

本薬の製造工程は以下のとおりである。

細胞培養工程から 工程は、 (以下、「 」) で、 工程及び 工程は、 (以下、「 」) で実施される。

細胞培養工程	工程内管理試験
細胞融解：WCB パイアル 培地： 培地	融解後生存細胞率
サブ培養 培地： 培地	
サブ培養 1 装置： cm ² T フラスコ	生存細胞密度、 生存細胞数、 生存細胞率
サブ培養 2 装置： mL フラスコ又は L ボトル	生存細胞密度、 生存細胞密度、 生存細胞率
サブ培養 3,4 装置： L 又は L ボトル	生存細胞密度、 生存細胞密度、 生存細胞率
サブ培養 5 装置： L	生存細胞密度、 生存細胞率、 バイオバーデン
サブ培養 6,7 装置： L	生存細胞密度、 生存細胞率 (サブ培養 のみ) バイオバーデン
・サブ培養 ～ は の を ことがある。 ・サブ培養 ～ は の を ことがある。	
接種細胞培養 培地： 培地	
接種細胞培養 1 装置： kL バイオリアクター	(開始時) 生存細胞密度、生存細胞率 (培養中) (終了後) 生存細胞密度、生存細胞率、バイオバーデン、エンドトキシン、 濃度、 濃度、 濃度、 濃度、
接種細胞培養 2 装置： kL バイオリアクター	(開始時) 生存細胞密度、生存細胞率 (培養中) (終了後) 生存細胞密度、生存細胞率、バイオバーデン、エンドトキシン、 濃度、 濃度、 濃度、
生産培養 培地： 培地 添加培地： 培地 培地装置： kL バイオリアクター	(開始時) 生存細胞密度、生存細胞率、エンドトキシン (培養中) 、 生存細胞密度、 濃度 (ハーベスト前) バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、 <i>in vitro</i> 外来性ウイルス否定試験 (終了後) 生存細胞率、 、エンドトキシン、 濃度、 濃度、 濃度、 含量
ハーベスト工程 装置： 、 膜 (孔径 ～ μm、 ～ μm)、 の 製膜 (孔径 μm) pH 調整： mol/L 溶液	(ハーベスト容器中) 含量、バイオバーデン、エンドトキシン (pH 調整前後) pH
精製工程 イオン交換クロマトグラフィー 装置： カラム	(添加時) バイオバーデン、 (溶出時) (溶出後) 含量、 、 、 高分子種、HCP、バイオバーデン、エンドトキシン

疎水性相互作用クロマトグラフィー
装置：カラム

(溶出時) 終了時の吸光度
(溶出後) 高分子種、DNA、HCP、
バイオバーデン、エンドトキシン

濃縮
装置：限外ろ過膜 (排除分子量 kDa)

(濃縮後) 含量、高分子種、バイオバーデン、エンドトキシン

ウイルス不活化
(%、分、°C)
装置：貯蔵容器

(工程内)
(処理後) バイオバーデン、エンドトキシン

アフィニティークロマトグラフィー
装置：カラム
pH 調整：mol/L 緩衝液 (pH)

(溶出後) 含量、高分子種、DNA、HCP、
バイオバーデン、エンドトキシン
(pH 調整前後) pH

濃縮・ろ過 I
装置：限外ろ過膜 (排除分子量 kDa)

(ろ過後) アバタセプト濃度、バイオバーデン、エンドトキシン

ウイルスろ過
装置： (孔径 nm)

(ろ過後) アバタセプト濃度、バイオバーデン、エンドトキシン

イオン交換クロマトグラフィー
装置：カラム

(溶出後) 含量、高分子種、DNA、HCP、
バイオバーデン、エンドトキシン

濃縮・ろ過 II
装置：限外ろ過膜 (排除分子量 kDa)

(工程内)
(ろ過後) アバタセプト濃度、バイオバーデン、エンドトキシン

充てん、保管及び輸送工程

充てん
装置：製膜 (孔径 µm)
充てん容器：又は L PC 製ボトル
保管：2~8°C、日間以内

バイオバーデン、エンドトキシン

凍結・凍結保存
装置：°C フリーザー
保管：°C、最短時間、最長ヵ月

融解・混合/冷蔵保存
装置：恒温器 (°C)、融解用振とう器、
混合機
保管：2~8°C、充てん後 日以内

- すべての工程が重要工程とされており、重要中間体は設定されていない。
- 宿主細胞由来たん白質：HCP、宿主細胞由来 DNA：DNA、CHO 細胞由来たん白質：、ポリカーボネート：PC

原薬の製造工程に関するプロセスバリデーションが、実生産スケールで実施されている。

培養工程では、上記の工程内管理試験に加えて、培養及び培養の培養期間について検討がなされ、培養は時間未満、培養は時間以内、さらに生産培養工程で〜日間培養し、及びの含量を指標としてハーベストすることで、本薬の恒常的な生産が可能であるとされた。また、ハーベスト工程では、が確認され、ハーベスト工程の恒常性が担保されているとされた。

精製工程では、製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物の除去状況について評価がなされ、疎水性相互作用 (以下、「」) クロマトグラフィー工程では高分子種及び宿主細胞由来たん白質 (以下、「HCP」) が、アフィニティークロマトグラフィー工程では、宿主細胞由来 DNA (以下、「DNA」)、HCP 及び CHO 細胞由来たん白質 (以下、「たん白質」) が、イオン交換 (以下、「」) クロマトグラフィー工程では DNA 及び残留プロテイン A が再現性よく十分に除去されることが確認された。精製工程は連続的に行うように設定されているが、中間体の安定性試験結果に基づき、ハーベスト後中間体は°Cで日間又は°Cで日間、ウイルス不活化後中間体は°Cで日間、イオン交換 (以下、「」)、及びクロマトグラフィー並びにウイルスろ過後中間体は°Cで日間保存することが可能とされた。

また、**■**、**■**と**■**クロマトグラフィー工程の負荷量及び**■**クロマトグラフィー以外の工程の収量が確認され、工程収量の恒常性が認められた。更に、ウイルスろ過**■**及び**■**の**■**については、小規模及び実生産スケールでの検討並びに**■**前後での特性解析が行われ、それぞれ**■**回に限り**■**が可能であるとされた。各カラムの最大再使用回数については、小規模及び実生産スケールで検討された結果、**■**、**■**及び**■**カラムは**■**回、**■**カラムは**■**回まで、一貫した精製能力を有することが示された。

凍結・凍結保存工程及び融解・混合／冷蔵保存工程では、温度、期間及び混合速度が検討されるとともに、当該工程前後で品質が同等／同質であることが確認された。

④ 外来性感染性物質の安全性評価

i) 非ウイルス性感染物質

生物起源の原材料として、細胞培養工程では**■**及び遺伝子組換えヒトインスリンが、精製工程では**■**カラム樹脂にデキストランが、**■**カラムには遺伝子組換えプロテインAが使用されている。遺伝子組換えヒトインスリンは酵母で製造され、その精製工程で使用されているブタすい臓由来トリプシンは、健康な動物に由来し、製造工程で酸性加熱処理及び酸処理が行なわれており、生物由来原料基準に適合している。**■**、デキストラン及び遺伝子組換えプロテインAの製造工程で動物由来原材料は使用されていない。

ii) 外来性ウイルス等

セルバンクについて、純度試験が実施され、細菌、マイコプラズマ、感染性レトロウイルス及び外来性ウイルスの混入を認めないことが確認されている（表1）。また、培養工程では、ハーベスト前にマイコプラズマ否定試験及び*in vitro*外来性ウイルス否定試験が実施される。精製工程では、ウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのモデルウイルスも十分に除去されることが示された（表3）。

表3 ウイルスクリアランス試験結果

精製工程	ウイルス ¹⁾ クリアランス指数 (Log ₁₀)			
	A-MuLV	HSV-1	PPV	Reo-3
ウイルス不活化 (■ 処理) ³⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	NT	NT
■ クロマトグラフィー ²⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾
ウイルスろ過 ³⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾
■ クロマトグラフィー ³⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾	■ ⁴⁾
最小総ウイルスクリアランス指数 ⁵⁾	>15.86	>17.51	>12.70	>17.18

NT、試験せず

¹⁾ 両種指向性マウス白血病ウイルス：abelson murine leukemia virus、単純ヘルペスウイルス1型：herpes simplex virus type 1、豚パルボウイルス：porcine pseudorabies virus、レオウイルス3型：reo virus type 3

²⁾ 定量的PCR

³⁾ 感染性試験 (TCID₅₀)

⁴⁾ 再使用樹脂のクリアランス値

⁵⁾ 各クリアランス値の積算

⑤ 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の実生産製造工程（プロセスF）を構築する過程で製造方法が5回変更された（それぞれプロセスA、B、C、D、E）。海外第Ⅱ相臨床試験まではプロセスD製剤が、海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験ではプロセスE製剤が、国内第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験ではプロセスF製剤が使用された。

主な変更点は、以下のとおりである。

- ・プロセス B では、[] 工程が追加され、本薬の濃度が [] mg/mL から [] mg/mL に変更された。
- ・プロセス C では、生産培養が [] L から [] kL にスケールアップされ、それに伴い、ハーベスト方法が [] / [] から [] / [] に変更された。また、精製工程で、培養培地成分のウシ由来 [] を低減するために、[] カラム及び [] カラムが [] カラムに変更され、それに伴い工程の実施時期が変更された。
- ・プロセス D では、[] たん白質を低減するために、[] イオン交換（ [] : 以下、「 [] 」）カラム、[] カラム及び [] カラムが追加された。
- ・プロセス D まで MCB 調製用細胞株として用いられた [] の作製時には米国産 FBS が、MCB 及び WCB（以下、「セルバンク」）の調製及び製造工程の培地成分として米国産ウシ由来 Primatone が含まれていたことから、プロセス E では、感染性因子によるリスク低減のため、MCB 調製用種細胞株が [] から [] に（「1」製造方法 ①セルバンクシステムの構築」の項を参照）、セルバンクの調製及び製造工程の培地が Primatone を含む [] 培地から [] 培地に変更された。精製工程では、工程の最適化が行われ、プロセス D で追加された [] カラム及び [] カラムが廃止され、工程の実施時期が変更され、また第 [] 番目の [] イオン交換クロマトグラフィー工程の [] カラムが [] カラムに変更された。
- ・プロセス F では、[] から [] への製造施設の移転に伴い、生産培養のスケールが [] kL に変更され、それに伴い、ハーベスト方法が遠心分離及び [] に変更された。また、精製工程では濃縮・ [] 工程が追加された。

各プロセスで製造された原薬の同等性／同質性評価では、開発中に設定していた原薬の規格及び試験方法並びに各プロセスにおける製造工程由来不純物（ウシ由来 []、遺伝子組換えヒトインスリン、MTX、 [] 等）の残存量について確認された。

プロセス D、E 及び F 原薬の同等性／同質性については、プロセス E と F 原薬の []（以下、「 [] 」）含量がプロセス D 原薬よりわずかに増加したこと、及びプロセス E と F 原薬及び製剤の安定性にわずかに異なる傾向が認められたものの、カニクイザル及びヒトにおける薬物動態比較試験成績（プロセス D と E の比較： [] 試験、 [] 試験、プロセス E と F の比較： [] 試験、 [] 試験）を踏まえて、当該原薬の同等性／同質性が確認されたと説明されている（「3.非臨床」及び「4.臨床」の項を参照）。

2) 原薬の特性解析

① 構造・組成

特性解析として、以下の試験が行われた。

i) 一次構造

(i) アミノ酸組成

酸加水分解後、逆相液体クロマトグラフィー（以下、「RP LC」）により各アミノ酸を定量したところ、本薬のアミノ酸組成は cDNA 配列より推定された理論値と一致した。

(ii) ペプチドマップ

アミノ酸配列は、還元アルキル化後、RP LC で分離したトリプシン又は AspN 消化ペプチドのエレクトロスプレーイオン化-タンデム質量分析（以下、「ESI-MS/MS」）により、cDNA 配列より推定

されたアミノ酸配列と完全に一致することが確認されている。また、四重極飛行時間型質量分析（以下、「qTOF-MS」）により、Asn¹⁰⁹及びAsn¹⁹⁹が脱アミド化を受けやすいこと（ \square %以下）及びMet¹⁰⁹が酸化されやすいこと（ \square %以下）が確認された。

(iii) N末端及びC末端アミノ酸配列

N末端アミノ酸配列は、RP LCで分離したN末端ペプチドのエドマン分解により、cDNA配列より推定されたアミノ酸配列と同一であることが確認され、N末端アミノ酸残基としてMet²とともにAla¹（約 \square %）が認められた。

C末端アミノ酸配列は、RP LCで分離したC末端ペプチドのペプチドマップ及びESI-MS/MSにより、cDNA配列より推定されたアミノ酸配列と同一であることが確認され、C末端アミノ酸残基としてGly³⁵⁷とともにLys³⁵⁸（ \square ~ \square %）が認められた。

(iv) 単糖分析・糖鎖の結合位置とその構造

単糖分析により、本薬1モルあたりの単糖（マンノース、ガラクトース（以下、「Gal」）、フコース、*N*-アセチルグルコサミン、*N*-アセチルガラクトサミン（以下、「GalNAc」））、及びシアル酸（NeuAc、*N*-グリコリルノイラミン酸（以下、「NeuGc」））は、それぞれ \square ~ \square 、 \square ~ \square 、 \square ~ \square 、 \square ~ \square 及び \square ~ \square モルであることが確認された。なお、糖含量は本薬の質量の約 \square %を占めていた。

本薬のシアル酸含量に関して、マウス及びカニクイザルの薬物動態試験（シアル酸含量の異なる原薬を投与）より、本薬のシアル酸含量と薬物動態（AUC）の間には正の相関関係が、薬物動態（クリアランス）の間には負の相関関係が示された。また、生産培養工程の添加培地に添加する \square 量に相関して、本薬中の \square 含量が増加し、シアル酸の付加が亢進されることが示された。

N-結合型糖鎖は、RP LCで分離したトリプシン消化ペプチドのLC/MSにより、Asn⁷⁷、Asn¹⁰⁹及びAsn²⁰⁸に結合していることが確認された。

パルスアンペロメトリー検出器を用いた高pH陰イオン交換クロマトグラフィー（以下、「HPAEC-PAD」）により、*N*-グリコシダーゼ（PNGase F）で切り出した全*N*-結合型糖鎖を解析した結果、アシアロ、モノシアロ、ジシアロ及びトリシアロ糖鎖がそれぞれ \square ~ \square %、 \square ~ \square %、 \square ~ \square %及び \square ~ \square %存在することが確認された。また、各*N*-結合型糖鎖を解析した結果、i) Asn⁷⁷には二分岐から四分岐型の、モノ及びジシアル化された不均一な糖鎖、ii) Asn¹⁰⁹には主として二分岐型（わずかに三分岐型及び四分岐型）の、主としてモノシアル及びジシアル化（わずかにアシアル及びトリシアル化）された糖鎖、iii) Asn²⁰⁸には二分岐型のアシアロ糖鎖並びにわずかにモノシアル及びジシアル化された糖鎖が確認された。

全*N*-結合型糖鎖の多孔質黒鉛化炭素（porous graphitized carbon）-液体クロマトグラフィー及びqTOF-ESI-MSにより、HPAEC-PADで認められた*N*-結合型糖鎖と同様の糖鎖が認められ、各ピークに含まれる糖鎖構造及び分子量が確認された。

CTLA-4領域に存在する2つの*N*-結合型糖鎖については、CTLA-4の細胞外ドメインとCD80又はCD86との複合体の結晶構造解析により、*N*-結合型糖鎖の存在領域がCTLA-4とCD80又はCD86の結合界面から離れており、両者の認識に関与しないことが示されている（Schwartz et al, *Nature*, 410: 604-608, 2001、Stamper et al, *Nature*, 410: 608-611, 2001）。

O-結合型糖鎖は、RP LCで分離したトリプシン消化したペプチドのLC-MS/MS及びエドマン分解により、Ser¹³⁰及びSer¹⁴⁰に結合していることが確認された。さらに、電子移動解離 (Electron Transfer Dissociation) -MS/MSにより、[REDACTED]にわずかなO-結合型糖鎖が確認された。

ESI-MS/MSにより、Ser¹³⁰及びSer¹⁴⁰の主要な糖型はそれぞれHexNAc-Hex-NeuAc及び[REDACTED]化されたHexNAc-Hex-NeuAcであることが確認された。さらに、マトリクス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型-質量分析 (以下、「MALDI-TOF-MS」) により、O-結合型糖鎖の単糖分析で[REDACTED]及び[REDACTED]が検出されたことを踏まえて、Ser¹⁴⁰の主要な糖鎖は[REDACTED]であるとされている。

ii) 物理的・化学的性質

(i) 分子量

MALDI-TOF-MS による主要なピークの平均分子量は [REDACTED] ± [REDACTED] Da であり、理論分子量と一致した。

(ii) 電気泳動パターン

等電点電気泳動 (以下、「IEF」) により、pI [REDACTED] ~ [REDACTED] の範囲に [REDACTED] ~ [REDACTED] 本のバンドが確認された。

SDS-PAGE (CBB染色) により、非還元条件ではメインバンドとして約100 kDaの単量体が、マイナーバンドとして非共有結合した約200 kDaの高分子種 (二量体)、約 [REDACTED] kDaのサブユニット及びわずかに約 [REDACTED] kDaの低分子種が認められた。また、還元条件ではメインバンドとしてサブユニットが、マイナーバンドとして高分子種 (二量体) 及び低分子種が認められた。

(iii) 液体クロマトグラフィーパターン

サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「SEC HPLC」) により、メインピークとして単量体 ([REDACTED] ~ [REDACTED]%)、マイナーピークとして高分子種 (二量体) ([REDACTED] ~ [REDACTED]%) 及びわずかに低分子種 (定量限界 ([REDACTED]%) 以下) が確認された。

iii) 高次構造

エルマン法により、本薬1モル中の遊離チオール基は [REDACTED] ~ [REDACTED] モルであることが確認された。

非還元又は還元後、酵素 (トリプシン、トリプシン/キモトリプシン又はトリプシン/エラスターゼ) 消化ペプチドを RP LC で分離し、還元条件により差のあるピークを ESI-MS/MS で解析した結果、4カ所のサブユニット内結合 (Cys²²-Cys⁹³, Cys⁴⁹-Cys⁶⁷, Cys¹⁷²-Cys²³², Cys²⁷⁸-Cys³³⁶) 及び1カ所のサブユニット間結合 (Cys¹²¹-Cys¹²¹) が確認された。

円偏光二色性分光法 (以下、「CD」) により、[REDACTED] ~ [REDACTED] nm 付近に極小をとることが確認された。なお、結晶構造解析により、CTLA-4 の細胞外ドメイン及びFcドメインは、β-シート構造に富むことが報告されていることから (Stamper et al, *Nature*, 410: 608-611, 2001、Deisenhofer et al, *Resolution Biochemistry*, 20: 2361-2370, 1981)、本薬は抗体分子ではないが、β-シート構造に富み、215~220 nm 付近に極小をとる抗体分子と類似の二次構造をとると考えられている。

iv) 生物学的性質

(i) 表面プラズモン共鳴法により、CD80 と IgG1 の Fc 領域の融合タンパク質 (以下、「B7Ig」)

に対する本薬の解離定数 K_D 、結合速度定数 k_a 及び解離速度定数 k_d は、それぞれ [REDACTED] ± [REDACTED] nM、[REDACTED] ± [REDACTED] × 10⁴ M⁻¹s⁻¹ 及び [REDACTED] ± [REDACTED] × 10³ s⁻¹ であることが確認された。

- (ii) IL-2 阻害活性 (EC_{50}) は、IL-2 プロモーター応答性のルシフェラーゼアッセイにより、 $\mu\text{g/mL}$ であることが確認された。
- (iii) 本薬の Fc 領域とヒト Fc 受容体及び補体との相互作用に関して、以下の検討から、本薬の Fc 介在型活性は検出されていない。
- CD80 及び CD86 を発現しているヒト細胞株 () : 以下、「」) を用いた補体依存性細胞傷害活性測定により、ウサギ、幼若ウサギ、モルモット又はヒトの補体存在下において、本薬は補体依存性細胞傷害活性を示さないことが確認された。
 - PM-LCL を用いた抗体依存性細胞傷害活性測定により、本薬は末梢血単核細胞 (PBMC) による抗体依存性細胞傷害活性を示さないことが確認された。
 - フローサイトメーター及び表面プラズモン共鳴法により、本薬は、免疫グロブリン受容体 (CD16、CD32、CD64) のうち、CD16 及び CD32 と結合せず、CD64 に結合することが示されたが、その結合は CTLA-4Fc (ヒンジ領域にアミノ酸置換のない本薬、Fc 介在型活性を示す) と比べて弱いことが確認された。
- (iv) 本薬の新生児Fc受容体 (以下、「FcRn」) への親和性は、表面プラズモン共鳴法により、ヒトIgG1と類似していることが確認されている。なお、本薬の最大結合能がヒトIgG1よりわずかに低くなったが、これは、本薬のCTLA-4の細胞外ドメインが、ヒトIgG1のFab領域 (FcRnとの結合に直接関与しない領域) に相当する部分であり、これがFc領域の立体構造に影響を及ぼしたためであると考えられている。

② 目的物質関連物質

N 末端 Ala 付加体、C 末端 Lys 付加体、Met 酸化体及び Asn 脱アミド体がペプチドマップにより、糖鎖分子種が単糖分析、糖鎖プロファイル及び IEF により、高分子種 (二量体) 及び低分子種が非還元・還元 SDS-PAGE (CBB 染色) 及び SEC HPLC により確認されている。なお、N 末端 Ala 付加体及び C 末端 Lys 付加体以外の分子種について限度値が設定されており、有効期間内では当該分子種は限度値以下に保たれている。

高分子種 (二量体) の特性解析より、IL-2 阻害活性及び B7I_g 結合活性は、単量体と比べて増加することが確認されたが、これは、高分子種と の の低下に伴う の増加に起因するものであるとされている。

低分子種として、 と 間で切断された分子種が確認されている。

③ 不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物 (DNA、HCP、MCP-1 様たん白質) 及び製造工程由来不純物 (MTX、遺伝子組換えヒトインスリン、プロテイン A、 、重金属) は、精製工程において、効率的に除去されていることが確認されており、さらに、宿主細胞由来不純物、プロテイン A 及び重金属は、原薬の規格及び試験方法として設定されている。

ii) 目的物質由来不純物

製造時及び設定された有効期間内では、目的物質由来不純物は認められていない。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（キャピラリー電気泳動（以下、「CE」））、単糖組成（アミノ単糖、中性単糖）及びシアル酸、糖鎖プロファイル、IEF、ペプチドマップ、pH、純度試験（重金属、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB 染色））、HCP、MCP-1 様たん白質、プロテイン A、DNA、遊離チオール）、エンドトキシン試験、微生物限度試験、B7Ig 結合活性、IL-2 阻害活性、並びに定量法（たん白質濃度）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬について実施した安定性試験の測定項目は、外観及び澄明性、色、IEF、ペプチドマップ、pH、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、B7Ig 結合活性、IL-2 阻害活性、たん白質濃度、バイオバーデン及びエンドトキシン試験である。

■で製造された原薬について、長期保存試験（凍結）（-40°C、36 ヶ月、3 ロット、■ L ポリカーボネート（以下、「PC」）ボトル）、長期保存試験（5°C、12 ヶ月、3 ロット、■ mL PC ボトル）及び加速試験（25°C/40%RH、3 ヶ月、3 ロット、■ mL PC ボトル）が実施された。長期保存試験の結果、5°C 保存した場合に高分子種が経時的にわずかに増加したことを除き、いずれも安定であったが、加速試験では、高分子種の増加傾向及び単量体の減少傾向を認めた。

BMS で製造された原薬について、苛酷試験（光安定性試験、凍結融解反復試験、強制劣化試験）及び追加試験（長期保存（凍結）後に 5 又は 25°C/40%RH 保存）が実施された。光安定性試験（1 ロット、■ mL PC ボトル）では、室内光下での試験（5°C・4 週又は 25°C/60%RH・1 週）の結果、いずれも安定であったが、曝光下での試験（25°C、8 日、120 万 lux・hr、200 W・h/m²（4 日間の積算照度））では、高分子種の増加傾向及び単量体の減少傾向が、非還元・還元 SDS-PAGE でマイナーバンドの増加、並びに IL-2 阻害活性の増加が認められた。なお、遮光した場合は安定であった。凍結融解反復試験（■°C⇄■°C（各■日間）サイクルを■サイクル、2 ロット、■ mL PC ボトル）ではいずれも安定であった。また、強制劣化試験（酸化、曝光、高温、低 pH、高 pH）では、主要な生成物として高分子種が認められた。追加試験（1 ロット）では、■°C で■ヵ月間保存した後、■°C・■ヵ月（■ L PC ボトル）又は■°C/■%RH・■ヵ月（■ mL PC ボトル）保存した結果、■°C で保存した場合に、■及び■ヵ月目に■の■が認められたことを除いて、いずれも安定であった。なお、当該■は、同様の条件で保存した原薬 20 ロットで認められなかったことから、試験ロットのみで認められた変化であったと説明されている。

なお、安定性試験の性状では、保存期間に依存しない■な■が認められたが、当該■は原薬の製造工程及び保存に使用される■であり、製剤化の無菌ろ過工程で除かれることから、本薬の品質に影響を及ぼすものではないとされている¹。

以上より、原薬の有効期間は、暗所で PC ボトルに保存するとき、■～■°C で■ヵ月間、2～8°C で■日間とされた。また、■°C から■°C への凍結融解の操作は■回まで可能とされた。

(2) 製剤

¹本薬の投与時にはインラインフィルターが使用される（「(2) 4) 製剤の安定性」の項を参照）。

1) 製剤設計

注射用アバタセプト 250 mg は、1 バイアル（バイアル容量 15 mL）あたり有効成分としてアバタセプト（遺伝子組換え）250 mg、等張化剤として塩化ナトリウム 14.6 mg、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム一水和物 17.2 mg、安定剤としてマルトース水和物 500 mg、pH 調節剤として塩酸又は水酸化ナトリウム（適量）を含有する凍結乾燥注射剤である。なお、表示量に対して 5%過量充てんされている。また、調製用 10 mL プラスチック製シリンジ（XXXXXXXXXX製）が一本添付される。

開発の過程において、製剤処方が 1 回変更されており、本薬の安定化に必要な最小のマルトース量の検討結果に基づき、アバタセプトとマルトース水和物の混合比が、海外第 II 相臨床試験製剤から 1:1 から 1:2 に変更された。また、1 バイアルあたりの本薬の含有量は、海外第 II 相臨床試験製剤から 50 mg（6%過量充てん）が 200 mg（7.5%過量充てん）に、さらに、第 III 相臨床試験製剤及び市販製剤では 250 mg（5%過量充てん）に変更された。

本薬の調製には、海外第 II 相臨床試験よりシリコーン油を塗布していない専用シリンジが使用されている。これは、開発初期に認められた本薬と一般に使用されているシリンジの滑沢油として用いられているシリコーン油との相互作用によると考えられる、本薬由来の微粒子の産生を防止することを目的としている。さらに、本薬の投与時には開発初期に認められた微粒子の生成に備えてインラインフィルターが使用される（「4）製剤の安定性」の項を参照）。

2) 製剤化工程

原薬（等張化剤と緩衝剤は添加済み）にマルトース水和物を加え、必要に応じて pH を調整し、注射用水で最終質量に調整したバルク溶液（溶液調製工程）を、XXXXXXXXXX製のプレろ過膜（孔径 0.45、0.22 μm ）及び 2 連のろ過膜（孔径 0.22 μm ）で無菌ろ過後（無菌ろ過工程）、15 mL 無色ガラスバイアルに充てんし、滅菌済みのブチル製ゴム栓を半打栓する（充てん工程）。このバイアルを凍結乾燥して全打栓し（凍結乾燥工程）、フリップオフ付アルミキャップで巻き締める（巻締め工程）。施栓後のバイアルは、ラベルを貼付し、調製専用シリンジとともに包装した後、2~8°C で保管される（表示、二次包装、試験、保管工程）。

製剤化工程における重要工程は、溶液調製工程、無菌ろ過工程、充てん工程及び凍結乾燥工程であり、工程内管理試験として、溶液調製工程では XXXX が、XXXXXXXXXX 及び XXXX が、無菌ろ過工程ではプレろ過前後のバイオバーデン及びエンドトキシン、無菌ろ過前後の膜完全性試験が、充てん工程では充てん開始時の無菌試験及び充てん質量が、巻締め工程後には CE、IEF 及び IL-2 阻害活性が設定されている。

各工程ではプロセスバリデーションが実施され、無菌性が維持された製剤が再現性良く製造されることが確認されている。

3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（溶状、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB 染色））、水分、エンドトキシン試験、無菌試験、

製剤均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、溶解時間、B7Ig 結合活性及び定量法（たん白質濃度）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤について実施した安定性試験の測定項目は、外観、CE、IEF、ペプチドマップ、pH、溶状、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、水分、エンドトキシン試験、無菌試験、質量偏差試験、不溶性微粒子試験、溶解時間、B7Ig 結合活性、IL-2 阻害活性、たん白質濃度である。

製原薬で製造された製剤について、長期保存試験（凍結）（ -20°C 、36 ヶ月、3 ロット）、長期保存試験（ 5°C 、36 ヶ月、3 ロット）、加速試験（ $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 、36 ヶ月、3 ロット）及び苛酷試験（ $30^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}$ 、12 ヶ月又は $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 、6 ヶ月、各 3 ロット）が実施された。長期保存試験の結果、いずれも安定であったが、加速試験では、高分子種の増加傾向、単量体の減少傾向及び IL-2 阻害活性の増加傾向が、 \blacksquare ヶ月目から非還元・還元 SDS-PAGE でマイナーバンドが、 \blacksquare ヶ月目からペプチドマップで新規ピークが認められた。苛酷試験では、 $30^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}$ で、高分子種の増加傾向、単量体の減少傾向及び IL-2 阻害活性の増加傾向が、 \blacksquare ヶ月目から非還元・還元 SDS-PAGE でマイナーバンドが、 \blacksquare ヶ月目からペプチドマップで新規ピークが認められ、また、 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ で、経時的に高分子種の増加及び単量体の減少が、 \blacksquare ヶ月目からペプチドマップで新規ピークが、 \blacksquare ヶ月目から非還元・還元 SDS-PAGE でマイナーバンドが、 \blacksquare ヶ月目から IL-2 阻害活性の増加傾向が認められた。

製原薬で製造された製剤について、苛酷試験（光安定性試験、凍結融解反復試験、強制劣化試験）が実施された。光安定性試験（ $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 、4 日間、1 ロット、120 万 $\text{lux}\cdot\text{hr}$ 、200 $\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ （4 日間の積算照度））では、高分子種の増加傾向及び単量体の減少傾向が、 \blacksquare 日目から非還元 SDS-PAGE でマイナーバンドが認められた。なお、遮光した場合は安定であった。凍結融解反復試験（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}\Leftrightarrow\blacksquare^{\circ}\text{C}$ /60%RH（各 \blacksquare 日間）サイクルを \blacksquare サイクル、1 ロット）では安定であった。強制劣化試験（酸化、曝光、高温、低 pH、高 pH）では、主要な生成物として高分子種が認められ、また、安定剤のマルトースに由来する糖化が認められたが、糖化は製剤の有効期間内では確認されていない。

以上より、製剤の有効期間は、暗所で保存するとき、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で 36 ヶ月と設定された。

本薬は溶解液（注射用水又は生理食塩液）で 25 mg/mL に、続いて生理食塩液で更に希釈されるが、本薬を調製した液の安定性及びフィルターと本薬調製液との適合性について、以下のとおり検討されている。

本剤（6 ロット、 5°C 、製造時及び \blacksquare ヶ月・ \blacksquare 年・ \blacksquare 年保存時）に、注射用水又は生理食塩液を加えて 25 mg/mL に溶解後、 5°C /暗所又は室温（ $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ ）/室内散光下（538~2153 lx）で 24 時間保存したとき、外観、IEF（注射用水のみ）、pH、溶状、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、溶解時間、不溶性微粒子、B7Ig 結合活性及びたん白質濃度に顕著な変化は認められなかった。また、25 mg/mL 調製液を静注用バック（ポリ塩化ビニル製バッグ又は非ポリ塩化ビニル製バッグ）に移して生理食塩液で最終濃度 1 又は 10 mg/mL に希釈後、 5°C /暗所又は室温/室内散光下で 24 時間保存したとき、pH、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、B7Ig 結合活性

及びたん白質濃度に顕著な変化は認められなかった。以上より、本薬の調製液をやむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24時間以内に使用することとされた。

本薬の調製液をたん白質製剤の投与に一般的に用いられているポリエーテルスルホン製のインラインフィルター（孔径0.2 μm、1.2 μm）でろ過したとき、SEC HPLC、B7Ig 結合活性及びたん白質濃度に変化は認められず、フィルターへの吸着がないことが確認された。また、1又は10 mg/mL 調製液入りのバッグを5℃/暗所又は室温/室内散光下で24時間保存し、フィルターでろ過したとき、不溶性微粒子が十分に除去されることが確認された。以上より、本剤は、無菌及びパイロジェンフリーで、タンパク質への結合性の低い0.2～1.2 μm インラインフィルターを通して投与することとされた。

(3) 標準物質

現行の標準物質は、本薬の製造方法に準じて製造した原薬（ロット番号 []）であり、 []℃で保存される。標準物質の適格性は、原薬の規格及び試験方法、特性解析（N末端アミノ酸配列、質量分析（ESI-MS）及びIL-2阻害活性（EC₅₀））並びに現行の標準物質との同等性評価（CE、糖鎖プロファイル、IEF、ペプチドマップ及び非還元・還元 SDS-PAGE（CBB染色））により確認される。標準物質の有効期間は []か月間であり、 []年の再試験期間が設定されている。

標準物質の更新の際には、有効期間及び残量を考慮して、更新時点の原薬の製造方法に準じて調製し、標準物質の適格性が確認された後に、切り換えられる。なお、保存期間中の安定性は、製造より []、 []か月後それ以降は []か月毎に、性状、糖鎖プロファイル、IEF、ペプチドマップ、pH、SEC HPLC、非還元・還元 SDS-PAGE（CBB染色）、遊離チオール、B7Ig 結合活性、IL-2阻害活性（EC₅₀）、定量法（たん白質濃度）及びN末端アミノ酸配列により確認される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、市販製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 免疫原性のある糖鎖の管理について

本薬には、免疫原性を有する NeuGc を含む N-結合型糖鎖が、CTLA-4 の細胞外ドメインに2つ、Fc 領域に1つ結合している。

機構は、① 原薬の特性解析（単糖分析、N-結合型糖鎖の構造解析）により、糖鎖構造及びその不均一性が解析されており、原薬の規格及び試験方法である単糖組成（アミノ単糖、中性単糖）、シアル酸及び糖鎖プロファイルにおいて、各単糖及びシアル酸の含量並びにアシアロ、モノシアロ、ジシアロ及びトリシアロ糖鎖の含量が設定され適切に管理されていること、② これまでに得られている投与実績からは、抗アバタセプト抗体又は抗 CTLA-4 抗体の発現は、海外臨床試験で約6.3%（252/3985例）、国内臨床試験では14.3%（33/231例）であるが、抗体発現と有害事象の発現状況との間に関連性は認められておらず、本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと説明されていることを踏まえて、免疫原性のある糖鎖の管理方法に特段の問題はないと判断した（「4. (ii) (4) 免疫原性」の項参照）。

(2) 製剤の規格及び試験方法について

機構は、欧米で製剤の規格に設定されている「確認試験 (CE)」、「IEF」及び「IL-2 阻害活性」が本邦で設定されていないことについて、本邦で市販される製剤の品質を担保するために、当該試験を製剤の規格及び試験方法に設定するよう求めた。

申請者は、① CE は、開発時に製剤中の本薬を確認する目的で設定されたが、ペプチドマップにより代替可能であり、欧米では製剤の規格及び試験方法から削除する申請を予定していること、② IEF は、製剤の規格及び試験方法の中で、電荷の異なる分子種の不均一性を評価可能な唯一の試験方法であるが、他の試験で不適合になった試料が IEF では適合となる等、本薬の変化を検出するという意味では劣っており、欧米では製剤の規格及び試験方法から削除する申請を予定していること、③ IL-2 阻害活性は、本剤の臨床効果が評価できる試験法であるが、その特性上げやすい傾向が認められることから、いずれも製剤の規格及び試験方法に設定しないと回答した。

なお、当該試験は、欧米向け製剤の出荷試験として実施していることから、製剤の製造工程における工程内管理試験として設定することで、本剤の品質を担保できると考える旨を併せて説明した。

機構は、当該試験が原薬の規格及び試験方法に設定されていること、製剤の製造工程における工程内管理試験として実施され、欧米向け製剤の規格値と同一の許容基準で管理されていること、さらに、輸送時のバリデーションにより、製造元から出荷された製剤が品質劣化を受けることなく保管及び輸送されることが確認されていることから、本邦向け製剤の品質が担保されると判断し、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、CD28 共刺激シグナルに対する作用、T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する作用、T 細胞依存性の抗体産生に対する作用、コラーゲン誘発関節炎モデルに対する作用、CTLA-4 の発現に対する影響、及び感染防御機構に対する影響が検討された。安全性薬理試験は実施されていないが、ICH ガイドラインに準拠し、カニクイザルを用いた 1 ヶ月及び 1 年間間歇静脈内投与毒性試験成績に基づいて、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された（「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) CD28 共刺激シグナルに対する作用

① CD80/CD86 及び Fc 受容体に対する結合性 (4.2.1.1-13)

ヒト B リンパ芽球腫細胞 Raji (CD80 及び CD86 発現) 及びマクロファージ由来細胞 U937 (CD32 及び CD64 発現) を用いて、CD80/CD86 及び Fc 受容体に対する本薬の結合性がフローサイトメトリーにより検討された。本薬は U937 及び Raji に、ヒト IgG1 は U937 に結合したことから、本薬は、

CTLA-4 細胞外ドメインを介して CD80/CD86 と結合し、ヒト IgG1 の Fc ドメインを介して Fc 受容体と結合することが示された。

② 補体依存性細胞傷害活性に対する作用 (4.2.1.1-11)

エプスタインバーウイルスにより形質転換した CD80/CD86 陽性ヒト B リンパ芽球細胞 (PM-LCL) を本薬、抗 CD80 抗体又は抗 CD86 抗体 (0.001~10 µg/mL) 存在下で培養後に、さらに補体を添加して培養したとき、陽性対照である抗 CD80 抗体又は抗 CD86 抗体では 0.01 µg/mL 以上の濃度で補体依存性細胞傷害活性の誘導が認められたが、本薬ではいずれの濃度においても細胞傷害活性の誘導は認められなかった。申請者は、本薬 IgG1 のヒンジドメインに変異を導入したことによると説明している。

2) T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する作用

① ナイーブ T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-3)

異なるドナーから調整したヒト末梢血 T 細胞及び T 細胞枯渇ヒト末梢血単核細胞 (以下、「E-PBMC」) を用いた混合リンパ球反応 (mixed lymphocyte reaction : 以下、「MLR」) を指標として、CD28 共刺激シグナルを介したヒトナイーブ T 細胞の増殖に対する本薬 (0~100 µg/mL) の作用が検討された。本薬は 3.16 µg/mL 以上の濃度でナイーブ T 細胞の増殖を有意に抑制し、3.16 µg/mL より濃度を上昇させても作用の増強はみられなかった。また、E-PBMC の代わりに PM-LCL を用いた試験では、0.316 µg/mL 以上の本薬濃度において有意な抑制が認められ、10 µg/mL で最大効果に達した。

別の試験において、ヒト末梢血 T 細胞と PM-LCL との MLR を指標として、ヒトナイーブ T 細胞の増殖に対する本薬 (0~100 µg/mL) の作用が検討され、本薬は 0.3 µg/mL 以上の濃度で T 細胞の増殖を有意に抑制し、3 µg/mL で最大効果に達した。また、T 細胞からのサイトカイン産生に対する本薬 (30 µg/mL) の作用が検討され、IL-2、IFN-γ 及び TNF-α の産生は刺激後 24 時間から 72 時間まで有意に抑制された。

② メモリー T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を本薬存在下で破傷風毒素により刺激することにより、ヒトメモリー T 細胞の増殖に対する本薬 (0~100 µg/mL) の作用が検討された。本薬は 0.41 µg/mL 以上の濃度でメモリー T 細胞の増殖を有意に抑制し、1.23 µg/mL 以上の濃度では 100 µg/mL と比較して有意差は認められなかった。

ヒト骨髓細胞から調整した T 細胞と同一ドナー由来 PBMC との MLR を指標として、破傷風毒素刺激によるヒトメモリー T 細胞の増殖に対する本薬 (30 µg/mL) の作用が検討され、本薬はヒトメモリー T 細胞の増殖を 60~80%抑制した。また、T 細胞からのサイトカイン産生に対する本薬 (30 µg/mL) の作用が検討され、本薬は IL-2 (刺激後 24、48 及び 96 時間)、IFN-γ (刺激後 48 及び 96 時間) 及び TNF-α (刺激後 96 時間) の産生を有意に抑制した。

申請者は、これらの試験成績 (4.2.1.1-1~3、4.2.3.7.7-1、2) を踏まえ、本薬は 10 µg/mL 以上の濃度で最大の臨床効果を示すと予測されることを説明している。

③ 単球・マクロファージに対する作用 (4.2.1.1-4、4.2.1.1-14)

ヒト単球を本薬 30 µg/mL 存在下でリポ多糖 (LPS) により刺激したとき、単球からの TNF-α 産生に対する本薬の影響は認められなかった。また、ヒト単球を本薬 30 µg/mL 単独、又は本薬 30 µg/mL 及び不溶性免疫複合体 (ヒト IgG とヤギ抗ヒト IgG 抗体との複合体) の存在下で培養したとき、本薬単独処理では TNF-α 産生はほとんど誘導されず、免疫複合体刺激による TNF-α 産生に対する本薬の影響は認められなかった。

3) T 細胞依存性の抗体産生に対する作用

① T 細胞依存性の抗体産生に対する作用 (4.2.1.1-10)

雌雄カニクイザル (各群 4~6 例) をマウス L6 モノクローナル抗体、キーホールリンペットヘモシアニン (以下、「KLH」) 又はバクテリオファージ φX174 で一次免疫後、本薬 (2 又は 8 mg/kg) を週 2 回、7 週間静脈内投与し、投与終了時に同一抗原で二次免疫を行ったとき、いずれの本薬用量においてもマウス L6 抗体に対する一次抗体及び二次抗体産生は対照群 (IgG 投与群) に比べ 99% 以上抑制された。KLH に対する一次抗体産生は 2 及び 8 mg/kg 投与群でそれぞれ 83 及び 86% 抑制されたが、二次抗体産生は 2 mg/kg 投与群では抑制されず、8 mg/kg 投与群で 87% 抑制された。バクテリオファージ φX174 に対しても一次抗体及び二次抗体産生の抑制が認められたが、その作用は有意ではなかった。

② 免疫寛容誘発に関する検討 (4.2.1.1-6)

雌雄カニクイザル (各群 4 例) を T 細胞依存性抗原であるヒツジ赤血球 (SRBC) で初回免疫後 (1 日目)、本薬 (1、2.9 又は 8.7 mg/kg) を 1、4、8、11、15 及び 18 日目に静脈内投与したとき、一次抗体産生は本薬の用量依存的に 71~98% 抑制された。また、血中から本薬が消失した 102 日目に二次免疫を行ったところ、二次抗体産生は 33~81% 抑制された。

申請者は、本薬 8.7 mg/kg における二次抗体産生が対照 (0 mg/kg) 群の一次抗体産生と同程度認められたことから、免疫寛容は誘導されなかったと考える旨を説明している。

4) コラーゲン誘発関節炎モデルに対する作用 (4.2.1.1-5)

コラーゲン誘発関節炎モデル (以下、「CIA」) ラットに対する本薬の予防的投与及び病態発症後投与による効果が検討された。コラーゲン投与日を 0 日目として、雌性 CIA ラット (各群 8 例) に本薬 1 mg/kg を -1、0、2、4、6、8 及び 10 日目に腹腔内投与したとき、ヒト IgG 投与群では 16 日目から足浮腫が認められたのに対し、本薬を予防的投与した群では足浮腫は認められず、16 日目以降も有意に抑制された。また、抗コラーゲン IgG 抗体産生、IFN-γ、TNF-α、IL-1α、IL-2 等のサイトカイン産生の抑制及び骨破壊の有意な抑制が認められた。一方、雌性 CIA ラット (各群 6 又は 7 例) に本薬 1 mg/kg を 10、12、14、16、18 及び 20 日目に腹腔内投与したとき、19 日目まで足浮腫の進行の遅延が認められたが、試験終了時 (27 日目) の足浮腫はヒト IgG 投与群と同程度であった。また、抗コラーゲン IgG 抗体価、サイトカイン (IL-2、IFN-γ 及び TNF-α) 産生及び骨破壊の有意な抑制は認められなかった。

5) CTLA-4 の発現に対する影響 (4.2.1.1-12)

ヒト末梢血 T 細胞及び PM-LCL の MLR を指標として、活性化 T 細胞表面における CTLA-4 発現に対する本薬 (30 µg/mL) の影響が検討された。本薬は活性化 (CD25 陽性) T 細胞数を減少させたが、CD25 陽性 T 細胞表面における CTLA-4 の発現は抑制しなかった。

6) 感染防御機構に及ぼす影響

① マウスサイトメガロウイルスに対する感染防御機構への影響 (4.2.1.1-9)

雌性マウス (各群 18 例) に本薬 200 µg/body を週 2 回、2 週間静脈内投与後、マウスサイトメガロウイルス (以下、「mCMV」) を接種したとき、mCMV 接種 5~7 日目に 2/18 例で感染症状が認められたが、8 日目までに全例が回復した。また、mCMV 接種 4 及び 21 日目にそれぞれ肝臓及び唾液腺のウイルス量がヒト IgG 投与群と比較して有意に増加したが、肺及び脾臓のウイルス量増加は認められなかった。

② カリニ肺炎に対する感染防御機構への影響 (4.2.1.1-9)

雌性マウス (10 例) に本薬 200 µg/body を週 2 回、カリニ真菌接種前に 3 週間、接種後に 4 週間静脈内投与したとき、無処置群 (5 例) と同様に、体重低下、感染症状及び死亡例は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、CIA ラットに対する病態発症後の本薬投与において治療効果が認められなかった理由について考察するよう求めた。

申請者は、CIA ラットにおいては、病態発症初期の主に免疫感作 (コラーゲン惹起時) と病態発症時にはナイーブ T 細胞が重要な役割を担い、より遅い時期にはメモリー/エフェクター T 細胞が関与しているとされており、ナイーブ T 細胞はメモリー T 細胞と比較して CD28 共刺激シグナルへの依存性が高いことから、病態発症初期に本薬を投与する方がより高い効果が得られる可能性があること、一方、病態発症後の本薬投与により治療効果が得られなかった理由として、メモリー T 細胞数が非常に多かった、あるいは病態が T 細胞ではなく炎症性細胞によりコントロールされていた等の可能性が考えられるが、明確な理由は不明であることを説明した。なお申請者は、公表文献では、関節炎発症後の CIA マウスにマウス CTLA4Ig を腹腔内投与した結果、臨床評価スコアの有意な低下、足浮腫の有意な抑制が認められ、CTLA4Ig の治療的効果が示されたとの報告 (Webb LMC et al, *Eur J Immunol*, 26: 2320-2328, 1996) があることを併せて説明した。

以上の申請資料及び申請者からの回答より、機構は、CD80/CD86 受容体を介した本薬の薬理作用は示されており、RA に対する本剤の効果は期待し得ると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いて本薬の静脈内及び皮下投与時の薬物動態が検討された。

マウス、ラット、ウサギ及びサル血清中及びラット乳汁中本薬濃度は、本薬に対するモノクローナル抗体 (clone 7F8) を吸着させたプレートを用いた ELISA 法 (定量下限: 血清 1.0~2.0 ng/mL、ラット乳汁 3.0 ng/mL) により測定された。抗アバタセプト抗体の測定には、本薬をプレートに固定した ELISA が用いられた。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) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1~3、4.2.2.7-1、5、6)

マウス及びラットに本薬を単回皮下投与又は静脈内投与、ウサギ及びサルに本薬を単回静脈内投与したとき、薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 マウス、ラット、ウサギ及びサルに本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	例数	投与経路	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	V _{ss} (L/kg)	CLT (mL/h/kg)	t _{1/2} (day)	BA (%)
マウス	14 ^a	8	s.c.	59	12	7153	-	-	3.2	85
	14 ^a	8	i.v.	281	0.05	8384	0.19	1.8	3.8	-
	0.33 ^b	6	i.v.	323	0.05	9490	3.4 mL	0.03 mL/h	2.8	-
	0.5 ^b	6	s.c.	96	24	15800	-	-	3.6	110
	1.6 ^b	6	s.c.	315	12	45200	-	-	5.2	98
	3.3 ^b	6	s.c.	726	9	73800	-	-	4.0	78
	3.6 ^c	3	i.v.	56.8	-	1594	0.11	2.0	0.8	-
	14 ^c	3	i.v.	290.3	-	8705	0.14	1.5	2.5	-
	29 ^c	3	i.v.	563.4	-	15322	0.16	2.0	2.9	-
	ラット	10	6	s.c.	26	48(24, 96)*	5536	-	-	3.1
80		6	s.c.	133	48(48, 48)*	35153	-	-	5.5	55.7
200		6	s.c.	263	36(24, 48)*	56900	-	-	7.0	41.1
10		6	i.v.	243	0.05	8857	0.15	1.2	2.7	-
80		6	i.v.	2162	0.05	63167	0.19	1.3	4.5	-
200		6	i.v.	4610	0.05	138608	0.24	1.5	7.1	-
ウサギ	10	4	i.v.	289	0.05	5940	0.13	1.7	2.4	-
サル	10	4	i.v.	372	-	13829	0.14	0.7	5.0	-
	33	4	i.v.	1086	-	46006	0.17	0.7	7.5	-

平均値、*: 中央値(最小値, 最大値)。C_{max}: 最高血清中濃度、T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、AUC: 血清中濃度曲線下面積、V_{ss}: 定常状態における分布容積、CLT: 全身クリアランス、t_{1/2}: 消失半減期、BA: バイオアベイラビリティ

マウス、ウサギでは雌のみで実施され、ラット、サルでは性差が認められなかったため雌雄の合算値として評価された。

マウス: a:4.2.2.2-1、b:4.2.2.2-2、c:4.2.2.7-1、ラット: 4.2.2.2-3、ウサギ: 4.2.2.7-5、サル: 4.2.2.7-6

C_{max} 及び AUC(INF)は用量の増加とともに増加したが、試験によって用量相関関係は異なっていた。いずれの動物種においても、t_{1/2}は用量の増加に伴い延長した。特に、マウスに約 3.6 mg/kg を静脈内投与した際の t_{1/2}は高用量群に比べ著しく小さかったが、この原因として、マウスを用いた反復投与試験により血清中本薬濃度が 1 µg/mL 未満に低下したときに抗体が産生することが確認されており (4.2.2.7-16)、本試験では抗アバタセプト抗体は測定していないものの、当該群の濃度は 1 µg/mL 付近であったことから、抗体の産生により本薬のクリアランスが増大したものと考察されている。

2) 反復投与試験 (4.2.2.2-3、4.2.2.7-13、14、17、18、19)

雌性マウス (36 例) に本薬 0.07 mg (約 3.6 mg/kg) 及び 0.29 mg (約 14 mg/kg) を、2 日に 1 回、3 日に 1 回又は 4 日に 1 回の投与間隔で計 7 回静脈内投与したとき、最終投与後の t_{1/2}は 0.07 mg 投与ではそれぞれ 2.7、2.5 及び 1.9 日と 4 日に 1 回投与で短く、0.29 mg 投与ではそれぞれ 5.7、4.7 及び 4.5 日と類似していた。AUC(INF)は 7~13 倍と投与量比以上に増加したことから、0.07 mg 投与群のクリアランスは 0.29 mg 投与群に比べて大きく、この原因は抗アバタセプト抗体の産生によ

るものと考察されている。また、マウス反復投与毒性試験等においても、反復投与時の薬物動態が検討され、週 1 回 26 週間反復投与したときの全身曝露量は、第 1 週目に比較して約 1.5~2.0 倍であった。

ラット（各群雌雄各 3 例）に本薬 10 mg/kg を 2 日に 1 回、計 7 回反復皮下及び静脈内投与したとき、最終投与後の C_{max} はそれぞれ 99.3 及び 414.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、試験 1 日目に比べそれぞれ約 3.8 及び 1.7 倍高かった。反復投与時の $AUC(0-T)$ はそれぞれ 4339.8 及び 9411.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、単回投与時に比べそれぞれ約 4.7 及び 3.1 倍高かった。また、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.0 及び 4.8 日であった。

サル（各群雌雄各 2 例）に本薬 1.0、2.9 及び 8.7 mg/kg を 1、4、8、11、15 及び 18 日に静脈内投与したとき、11 日目までに定常状態に達し、最終投与後の C_{max} 及び $AUC(0-T)$ は投与量にほぼ比例して増加した。 $t_{1/2}$ は、投与量に依存せず 3.8~6.7 日の範囲であった。

サル（各群雌雄各 3 例）に本薬 10、22.4 及び 50 mg/kg を 2 日に 1 回、計 15 回静脈内投与したとき、 C_{max} 及び $AUC(0-T)$ は投与量にほぼ比例して増加し、最終投与後の C_{max} は試験 1 日目のそれぞれ約 1.9、2.0 及び 1.6 倍であった。50 mg/kg 投与群の $t_{1/2}$ は 22.4 mg/kg 投与群の約 2 倍、10 mg/kg 投与群の約 6 倍であり、10 及び 22.4 mg/kg 投与群では抗アバタセプト抗体が検出されているため、この影響で消失が速くなったものと考察されている。抗体産生前（最終投与後 43 日以内）までの $t_{1/2}$ は、投与量に依存せず 8.2~11.7 日の範囲であった。

サル（各群雌雄各 5 例）に本薬 10、22 及び 50 mg/kg を週 1 回、52 週間静脈内投与したとき、 C_{max} 及び $AUC(0-T)$ は投与量にほぼ比例して増加し、試験 1 日目に対して試験 78 日目で 1.3~1.8 倍、試験 267 日目で 1.6~2.3 倍、試験 358 日目で 1.8~3.1 倍であった。最終投与後の $t_{1/2}$ は、投与量に依存せず 4~9 日の範囲であった。

3) 単回投与製剤比較試験 (4.2.2.7-7、4.2.2.7-9、4.2.2.7-11)

開発過程において本薬の製造工程が変更されたため、工程変更前後の本薬の薬物動態プロファイルの同等性/同質性を検討する目的でサルを用いた単回投与試験等が実施された。

サル（各群雌雄各 2 例）にプロセス A で製造した本薬の凍結乾燥製剤及び非臨床試験で用いた調整済み液剤 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、両投与群の V_{ss} (それぞれ 155.5 \pm 11.1 及び 131.4 \pm 14.9 mL/kg) に統計学的有意差が認められたものの、 C_{max} (336.3 \pm 77.3 及び 333.9 \pm 45.8 $\mu\text{g/mL}$) 及び $AUC(INF)$ (13173 \pm 2217 及び 16902 \pm 2868 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) に明らかな差異は認められず、両剤における本薬の薬物動態は類似していると判断されている。

雌性サル（各群 6 例）にプロセス D 製剤及びプロセス E 製剤 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 C_{max} 比及び $AUC(0-T)$ 比（プロセス E/プロセス D）の平均値[90%信頼区間]はそれぞれ 1.02[0.88, 1.18]及び 1.20[1.03, 1.38]であった。プロセス E 製剤の $AUC(0-T)$ はプロセス D 製剤に比べて高かったが、 $t_{1/2}$ 、CL 及び V_{ss} 値は類似しており、この差は生物学的に意義のあるものではないとされ、プロセス D 及びプロセス E で製造した本薬の薬物動態は類似していると判断されている。また、プロセス E 製剤群では、血清カリウム濃度の低下及び BUN の上昇がみられたが、血清カリウムについては施設背景値の範囲内であること、また BUN については血清クレアチニン濃度の上昇が認められないことから、毒性学的意義はないとされ、両製剤の安全性プロファイルは類似していると判断されている。

サル（各群雌雄9例）にプロセスE製剤及びプロセスF製剤10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、 C_{max} 比及びAUC(INF)比（プロセスF/プロセスE）の平均値[90%信頼区間]はそれぞれ1.05[0.98, 1.14]及び0.94[0.88, 0.99]であり、プロセスE及びプロセスFで製造した本薬は生物学的に同等と判断されている。また、いずれも投薬に関連した変化は認められず、両製剤の安全性プロファイルは類似していると判断されている。

(2) 分布

本薬は蛋白製剤であり、生体内で速やかに分解され、他の蛋白及びペプチドに取り込まれ再利用されると推測されるため、試験成績の解釈が困難であるとの理由から、放射性同位体を用いた組織分布試験は実施されなかった。なお、非標識体を用いた妊娠中又は授乳中動物における薬物動態試験及び胎盤通過を検討する試験が実施された。

1) 妊娠中又は授乳中動物における薬物動態（4.2.2.7-20、4.2.2.7-22）

妊娠中ラット（各群16例）に本薬45及び200 mg/kgを、妊娠6～15日に1日1回、静脈内投与したとき、最終投与後の C_{max} はそれぞれ1279及び4154 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC(TAU)は15009及び49281 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、授乳中ラット（各群16例）に本薬45及び200 mg/kgを、妊娠6～21日及び授乳3～12日に3日に1回、静脈内投与したとき、最終投与後の C_{max} はそれぞれ891及び3870 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC(TAU)は14983及び54646 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

妊娠ウサギ（5匹）に本薬200 mg/kgを、妊娠7～19日に3日1回、静脈内投与したとき、最終投与後の C_{max} は6330.4 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は0.05 h、AUC(TAU)は145680.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

2) 胎盤通過（4.2.2.2-4、4.2.2.7-21）

妊娠ラット（各群10例）に本薬10、45及び200 mg/kgを、妊娠6～15日に1日1回、静脈内投与したとき、妊娠20日における母動物血清中本薬濃度はそれぞれ 8.4 ± 7.4 、 26.7 ± 7.9 及び 81.0 ± 38.9 $\mu\text{g/mL}$ 、胎児血清中本薬濃度はそれぞれ 5.0 ± 2.4 、 14.7 ± 6.5 及び 33.1 ± 7.4 $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬が胎盤を通過することが示され、母動物血清中本薬濃度に対する胎児血清中本薬濃度比は、それぞれ0.60、0.55及び0.41であった。

妊娠ウサギ（各群5例）に本薬10、45及び200 mg/kgを、妊娠7～19日に3日に1回、静脈内投与したとき、妊娠19日における母動物血清中本薬濃度はそれぞれ 200.7 ± 27.8 、 989.7 ± 162.7 及び 7261.2 ± 3699.7 $\mu\text{g/mL}$ 、胎児血清中本薬濃度はそれぞれ 0.6 ± 0.7 、 1.1 ± 0.7 及び 4.3 ± 1.7 $\mu\text{g/mL}$ であり、母動物血清中本薬濃度に対する胎児血清中本薬濃度比は、それぞれ0.003、0.001及び0.001未満であった。

(3) 代謝及び排泄

本薬は内因性又は食事由来の蛋白と同一の分解経路によりアミノ酸へと代謝されると考えられること、また、放射性同位体を用いた排泄試験を実施してもその解釈は困難であり、ほとんどの蛋白製剤の排泄には腎排泄又は胆汁排泄等の非代謝的排泄経路は寄与しないと考えられることなどから、代謝及び排泄に関する検討は実施されなかった。なお、本薬の乳汁移行を検討する試験が実施された。

1) 乳汁移行 (4.2.2.5-1)

妊娠ラット (各群 10 例) に、本薬 10、45 及び 200 mg/kg を、妊娠 6 日から授乳 21 日までほぼ 3 日に 1 回、静脈内投与したとき、授乳 12 日目の母動物の血清中及び乳汁中に本薬が検出され、血清中本薬濃度に対する乳汁中本薬濃度比は、それぞれ 0.09、0.09 及び 0.08 であった。母動物の血清中及び乳汁中の本薬濃度は投与量にほぼ比例して増加した。また、分娩後 21 日目の F1 ラットの血清中にも本薬が検出された。

<審査の概略>

機構は、本薬の排泄試験を実施しなかった理由として、ほとんどの蛋白製剤の排泄には腎排泄等の非代謝的排泄経路は寄与しないと考えられたことが説明されているが、臨床において、日本人 RA 患者での母集団薬物動態 (PPK) 解析により本薬の曝露量と糸球体ろ過速度 (GFR) との関係が示唆されていることなども踏まえ、本薬の排泄に及ぼす腎臓の影響についてさらに考察するよう求めた。

申請者は、anakinra (IL-1 阻害薬、本邦未承認) のような比較的分子量の小さな生物製剤 (17.3 kD) では、腎臓が重要な排泄経路であることが示唆されている (Yang BB et al, *Clin Pharm Thera* 74: 85-94, 2003) が、本薬のような大きな分子量を有する蛋白製剤 (約 100 kD) の排泄には腎臓はほとんど寄与しないと考えられることを説明した。一方で、いくつかの蛋白製剤で受容体を介した取り込みや細胞内代謝による消失経路が報告されている (Tang L et al, *J Pharm Sci*, 93: 2184-2204, 2004) ことを踏まえると、その程度は不明であるものの、本薬も腎代謝を受けると考えられるが、本薬の腎代謝が腎機能低下による影響を受けた場合にも、全身に存在する蛋白分解酵素や肝細胞でのエンドサイトーシスなどの他経路を介して排泄されると推測され、腎機能低下患者において本薬が蓄積する可能性は低いと考える旨を説明した。また申請者は、日本人 RA 患者での PPK 解析において、GFR の低下に伴ってクリアランスの推定値が低下する傾向がみられたものの、外国人 RA 患者における PPK 解析では同様の傾向はみられておらず、日本人患者の曝露量推定値は外国人患者の曝露量推定値の範囲に含まれていたことを踏まえると、臨床試験に組み入れられた日本人患者の GFR 値である 35~118mL/min/1.73m² (軽度~中等度の腎機能障害を含む) の範囲においては、本薬の曝露量が増大して臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を了承するが、RA 患者では抗リウマチ薬による副作用も含め腎障害を合併するケースが多く、医療現場においては、より高度の腎障害を有する患者に本剤が投与されることが想定されることから、製造販売後調査において、腎機能と本剤の安全性との関係をさらに検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、新生児を用いた毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (免疫毒性試

験、毒性発現機序に関する試験、及び不純物の毒性試験)が実施された。その他の毒性試験の一部は GLP 非適用で実施されているため、参考資料として評価した。

なお、毒性試験で用いた動物のいずれにも抗アバタセプト抗体が産生されたが、そのほとんどは回復期間中に検出されており、いずれの試験においても投与期間中の本薬曝露量は維持されていたことが確認されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-2、4.2.3.2-1~2)

単回投与毒性については、カニクイザルを用いた静脈内 (0、10、33 及び 100 mg/kg) 投与試験が実施され、死亡及び一般状態の変化は認められず、概略の致死量は 100 mg/kg 以上と判断されている。また、げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、マウスにおける 6 ヶ月間間歇皮下投与試験 (4.2.3.2-1) 及びラットにおける 2 週間間歇皮下/静脈内投与試験 (4.2.3.2-2) の中で検討され、いずれの試験においても最高用量である 200 mg/kg の初回投与後に急性毒性の徴候は認められていない。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、マウス (6 ヶ月) における皮下投与試験、ラット (2 週) における皮下及び静脈内投与試験、カニクイザル (1 ヶ月、1 年) における静脈内投与試験が実施された。いずれの試験でも血清 IgG 量の減少が認められ、本薬の薬理作用に起因するものと考えられている。マウスでは、腎臓に慢性多巣性炎、尿管上皮細胞の細胞変性を伴う巨大核の発生率増加がみられている。マウス (6 ヶ月)、カニクイザル (1 年) における無毒性量 (マウス : 200 mg/kg、カニクイザル : 50 mg/kg) と、臨床用量 (10 mg/kg) を月 1 回投与したヒトでの曝露量 (AUC) 比は、マウスで 4.7 倍、カニクイザルで 9.5 倍と推定されている。なお、ラットにおける 3 ヶ月間間歇静脈内投与免疫毒性試験 (4.2.3.2-6) については、主として免疫系に対する毒性が評価されていることから、その他の毒性試験における免疫毒性試験として評価した。

1) マウスにおける 6 ヶ月間間歇皮下投与試験 (4.2.3.2-1)

雌雄マウスに本薬 0 (溶媒 : 4% マルトース、10 mM リン酸ナトリウム、20 mM 塩化ナトリウム)、20、65 及び 200 mg/kg を週 1 回、6 ヶ月間皮下投与した試験では、65 mg/kg 以上で、脾臓における B 細胞比率の低下、一過性の血清 IgG 量の減少、B 細胞及び T 細胞の幼若化反応の抑制が認められ、これらは本薬の薬理作用によるものと考えられている。65 mg/kg 以上で腎臓における軽度の慢性多巣性炎、及び尿管上皮細胞の細胞変性を伴う巨大核の発生率増加がみられたが、腎機能への影響及び腎障害を示唆する病理組織学的変化は認められなかったこと、4 ヶ月間の休薬により尿管上皮細胞の巨大核及び慢性多巣性炎については回復がみられていること、さらに電子顕微鏡検査により巨大核は加齢性病変の悪化によるものと判断されていることから、腎臓での所見について毒性学的意義は低いと考えられている。その他、65 mg/kg 以上で脾臓重量の増加及び胸腺重量の減少がみられたが、病理組織学的異常は認められなかった。また、乳腺組織における細胞増殖マーカー Ki67 抗原の発現に本薬投与による影響は認められず、発がん性の初期徴候はないと判断されている。無毒性量は、200 mg/kg と判断されている。

2) ラットにおける 2 週間間歇皮下/静脈内投与試験 (4.2.3.2-2)

雌雄ラットに本薬 0 (溶媒: 20% マルトース、100 mM リン酸ナトリウム、200 mM 塩化ナトリウム)、80 及び 200 mg/kg を 2 日に 1 回、2 週間皮下投与、又は本薬 0 (溶媒: 5% マルトース、25 mM リン酸ナトリウム、50 mM 塩化ナトリウム) 及び 200 mg/kg を 2 日に 1 回、2 週間静脈内投与した試験では、いずれの投与でも 200 mg/kg で血清 IgG 及び IgA 量の減少がみられ、薬理作用に起因する変化とされている。その他に本薬投与に関連した変化は認められず、無毒性量は 200 mg/kg と判断されている。

3) サルにおける 1 ヶ月間間歇静脈内投与試験 (4.2.3.2-3)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒: 25 mM リン酸ナトリウム、50 mM 塩化ナトリウム)、10、22.4 及び 50 mg/kg を 2 日に 1 回、1 ヶ月間静脈内投与した試験では、10 mg/kg 以上で薬理作用とされる血清 IgG 量の減少がみられ、休薬により回復傾向が認められている。その他に本薬投与に関連した変化はみられず、安全性薬理に関連した心血管系、神経系及び呼吸器系への影響も認められなかった。無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。

4) サルにおける 1 年間間歇静脈内投与試験 (4.2.3.2-5)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (生理食塩水)、10、22 及び 50 mg/kg を週 1 回、52 週間静脈内投与した試験では、50 mg/kg で一過性の血清 IgG 量の減少、全投与量の雌雄で脾臓及び下顎リンパ節における胚中心の活性低下を反映した萎縮がみられ、本薬の薬理作用に関連する変化とされている。13 週間の休薬により、全投与量で KLH の免疫による抗体産生が確認され、脾臓及び下顎リンパ節における病理組織学的変化に回復傾向がみられた。また、本薬投与前に実施したウイルス検査では、すべての動物にウイルス感染 (サルヘルペスウイルス<ヘルペス B ウイルス>、サルサイトメガロウイルス<RhCMV>、サルパポバウイルス<SV40>、又はサルリンホクリプトウイルス<RhLCV>) が確認されたが、本薬投与によりウイルスに起因する臨床徴候は認められなかった。なお、本薬投与に起因する心血管系、神経系及び呼吸器系への影響は認められなかった。無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1~3)

in vitro 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が示された。*in vivo* 遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬の免疫抑制作用により腫瘍発生率が上昇する懸念があることから、CD-1 マウスを用いたがん原性試験が実施され、20 mg/kg (ヒトに対する曝露量の 0.8 倍) 以上でリンパ腫、65 mg/kg (ヒト曝露量の 1.9 倍) 以上の雌で乳腺腺癌の発生増加が認められている。なお、非発がん量は求められていない。

1) マウスにおけるがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (生理食塩水)、0 (溶媒: 4% マルトース、10 mM リン酸ナトリウム、20 mM 塩化ナトリウム)、20、65 及び 200 mg/kg を週 1 回、84 週間 (雄) あるいは 88 週間 (雌) 皮下投与した試験では、20 mg/kg 以上でリンパ腫 (雄: 1/60、1/60、18/60、22/60 及び 17/60 例、雌: 4/60、7/60、27/60、35/60 及び 34/60 例<生理食塩水、溶媒、20 mg/kg、65 mg/kg 及び 200 mg/kg の順、以下同様>)、65 mg/kg 以上の雌で乳腺腺癌の発生率増加 (1/60、4/57、1/55、6/58 及び 8/58 例) が認められた。200 mg/kg の雄で血管腫の発生率増加 (雄: 0/60、0/60、0/60、1/60 及び 3/60 例) が認められたが、血管腫はマウスでよく観察される腫瘍で、発生率は試験施設背景値の正常範囲内であること、同一試験の溶媒対照群の雌における発生率 (3/60 例) と同程度であることから、本薬投与に起因するものでないと判断されている。非腫瘍性病変として、20 mg/kg 以上で腎尿管上皮に巨大核の発生率増加が認められた。

リンパ腫及び乳腺腫瘍の発生機序を検討するためにウイルス検査が実施され、CD-1 マウスのゲノム中に内在性のマウス白血病ウイルス (MLV) DNA が検出され、免疫組織化学検査及び電子顕微鏡検査ではマウス乳癌ウイルス (MMTV) が確認された。公表論文 (Maita K et al, *Toxicol Pathol*, 16: 340-349, 1988、Krueger GRF, *Hematopoietic system*, 264-275, Springer-Verlag, 1990、Medina D, *Methods in Cancer Research*, 3-53, Academic Press, 1973、Medina D, *The mouse in biomedical research*, 4: 373-396, Academic Press, 1982) を踏まえ、本薬投与によるリンパ腫及び乳腺腫瘍の発生率増加は、長期にわたる本薬の免疫抑制作用により、MLV 及び MMTV に対する免疫監視機構が低下したことに関連すると考察されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されなかったが、胎児で骨格異常の増加、F₁ 出生児で T 細胞依存性抗体産生の亢進及び慢性びまん性甲状腺炎が認められている。なお、ラット及びウサギにおいて胎盤通過性 (4.2.2.2-4、4.2.2.7-21)、並びにラットにおいて乳汁移行性 (4.2.2.5-1) が示されている (「(ii) 薬物動態試験成績」の項参照)。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄ラットに本薬 0 (溶媒: 5% デキストロース)、10、45 及び 200 mg/kg を、雄は交配前 2 週間から剖検 (雌の帝王切開終了後) まで、雌は交配前 2 週間から妊娠 7 日まで、3 日に 1 回、静脈内投与した試験では、一般症状、体重、摂餌量、交配及び生殖能、並びに初期胚発生に本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖毒性、胚・胎児の発生毒性について、いずれも 200 mg/kg (ヒトに対する曝露量比で 11 倍) と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスにおける試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠マウスに本薬 0 (溶媒: 生理食塩水)、10、55 及び 300 mg/kg を、妊娠 6~15 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した試験では、母動物には本薬投与による影響は認められなかった。胎児には、腎

出血 (0/95 例<0 mg/kg>、2/125 例<10 mg/kg>、1/137 例<55 mg/kg>及び 1/124 例<300 mg/kg>) が認められたが、用量依存性がみられず、いずれも一側性であることから、本薬投与による影響ではないと判断されている。いずれの投与群でも催奇形性は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性、胎児の発生毒性について、いずれも 300 mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ラットに本薬 0 (溶媒：5%デキストロース)、10、45 及び 200 mg/kg を、妊娠 6～15 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した試験では、母動物には本薬投与による影響は認められなかった。胎児には、骨格異常 (頭頂骨の不均一骨化<10 mg/kg 以上>、頸椎弓の不完全骨化<45 mg/kg 以上>) の発生頻度増加がみられたが、いずれも施設背景値の範囲内であること及びこれらの骨格異常が発育遅延に起因するとの報告 (Carney EW & Kimmel CA, *Birth Defects Research (Part B)*, 80: 473-496, 2007) から、毒性学的意義は低いと判断されている。いずれの投与群でも催奇形性は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性、胎児の発生毒性について、いずれも 200 mg/kg (ヒトに対する曝露量比で 30 倍) と判断されている。

③ ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギに本薬 0 (溶媒：生理食塩水)、10、45 及び 200 mg/kg を、妊娠 7～19 日まで 3 日に 1 回、静脈内投与した試験では、母動物及び胎児に本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性、胎児の発生毒性について、いずれも 200 mg/kg (ヒトに対する曝露量比で 29 倍) と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラットに本薬 0 (溶媒：5%デキストロース)、10、45 及び 200 mg/kg を、妊娠 6 日から分娩後 21 日まで、ほぼ 3 日に 1 回、静脈内投与した試験では、母動物に本薬投与による影響は認められなかった。F₁ 出生児では、200 mg/kg の雌ラットで KLH に対する T 細胞依存性抗体産生の亢進及び 1/10 例に慢性びまん性甲状腺炎が認められ、主にリンパ球及び形質細胞の重度な浸潤で、慢性リンパ形質細胞性甲状腺炎が疑われたことから、自己免疫によるものと判断されている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性、並びに F₁ 出生児 (雄) に対しては 200 mg/kg (ヒトに対する曝露量比で 11 倍)、F₁ 出生児 (雌) に対しては 45 mg/kg (ヒトに対する曝露量比で 3 倍) と判断されている。

なお、審査の過程において、機構は、ラット及びウサギで本薬の胎盤透過性が認められていること、ラットにおける出生前及び出生後の発生に係る試験で出生児に自己免疫様の所見が認められていることについて添付文書上で注意喚起するよう指示した。

4) 新生児を用いた試験

① 新生児ラットにおける 3 ヶ月間皮下/静脈内投与試験 (4.2.3.5.4-1)

雌雄新生児ラット (生後 4 日) に、本薬 0 (溶媒：生理食塩水)、20、65 及び 200 mg/kg を 3 日に 1 回、皮下又は静脈内投与 (生後 4～28 日は皮下投与、生後 31～94 日は静脈内投与) した試験

では、生後 34～161 日に死亡又は瀕死例 (0/107 例<0 mg/kg>、10/194 例<20 mg/kg>、5/194 例<65 mg/kg>、12/194 例<200 mg/kg>) が認められた。死亡/瀕死例の多くでは一般症状の変化 (体重減少、円背姿勢、軟便/液状便、呼吸困難等) が認められ、所見及び微生物検査等から、本薬の免疫抑制作用に起因する細菌感染が関与していると判断されている。20 mg/kg 以上で、免疫学的パラメータの変化 (血清 IgG 量の減少、KLH に対する T 細胞依存性抗体応答の低下、制御性 T 細胞数の減少、ヘルパー T 細胞数の増加等) が認められ、脾臓及びリンパ節で T 細胞領域の拡大及び B 細胞領域の縮小が認められた。この他、20 mg/kg 以上で、甲状腺及び膵島のリンパ球浸潤、ハーダー腺及び前立腺の炎症及び単核細胞浸潤の発生率増加が認められた。3 ヶ月間の休薬により、免疫学的パラメータ及びリンパ系器官の組織学的変化に回復傾向がみられたが、膵島及び甲状腺におけるリンパ球浸潤、並びにハーダー腺と前立腺における炎症及び単核細胞浸潤に回復傾向は認められず、新たに精嚢での炎症及び単核細胞浸潤が観察された。なお、病理組織学的特徴から、甲状腺及び膵島におけるリンパ球浸潤については自己免疫によるものであり、一方、ハーダー腺、前立腺及び精嚢における炎症及び単核細胞浸潤については、対照群で認められた所見と質的に類似していることから、正常状態でもみられる炎症性・浸潤性反応が本薬の免疫抑制作用により亢進したものと考察されている。無毒性量は、20 mg/kg 未満と判断されている。

② 新生児ラットにおける 3 ヶ月間皮下/静脈内投与免疫毒性試験 (4.2.3.5.4-2)

新生児ラットにおける 3 ヶ月間皮下/静脈内投与試験 (4.2.3.5.4-1) で認められた免疫系への影響が、生後 4 日の免疫系が未発達の段階で投与を開始したことに関連しているか否かを検討するため、より厳密に微生物管理された施設において再度試験が実施された。

雌雄新生児ラットに、生後 4 日より本薬 0 (溶媒：生理食塩水) 及び 65 mg/kg を、3 日に 1 回、皮下又は静脈内投与 (生後 4～28 日は皮下投与、生後 31～97 日は静脈内投与)、又は生後 28 日より本薬 20 及び 65 mg/kg を、3 日に 1 回、皮下又は静脈内投与 (生後 28 日は皮下投与、生後 31～97 日は静脈内投与) した試験が実施され、投与開始の日齢 (生後 4 日又は 28 日) によらず、65 mg/kg で尾に皮膚症状 (発疹、炎症等) が認められ、尾の病変の重篤化により各 1/10 例が切迫殺された。微生物検査により、尾の病変は薬理作用による免疫抑制に起因した日和見感染によるものと判断されている。また、投与開始日の日齢 (生後 4 日又は 28 日) によらず、新生児ラットにおける 3 ヶ月間皮下/静脈内投与試験 (4.2.3.5.4-1) と同様の免疫学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められた。無毒性量は、20 mg/kg 未満と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける単回静脈内、動脈内及び静脈周囲投与刺激性試験 (4.2.3.6-5)

雌性ウサギに本薬を静脈内 (5 mg/動物)、動脈内 (5 mg/動物) 又は静脈周囲 (2 mg/動物) に単回投与した局所刺激性試験では、対照 (生理食塩水) 群と比較して、静脈内及び動脈内投与で毒性的意義のある所見は認められず、静脈周囲投与で軽微な局所刺激性が示された。

(7) その他の毒性試験

免疫毒性試験、毒性発現機序に関する試験、及び不純物の毒性試験等が実施された。

1) 免疫毒性試験

新生児ラットにおける3ヵ月間皮下/静脈内投与試験(4.2.3.5.4-1~2)で、免疫系への影響(制御性T細胞数の減少、ヘルパーT細胞数の増加、リンパ系器官でのT細胞領域の拡大等)及び自己免疫様の炎症(甲状腺及び膵島におけるリンパ球浸潤)が認められたことから、成熟ラットを用いた免疫毒性試験が実施され、新生児ラットと同様の所見が認められた。また、結核菌慢性感染モデルマウスを用いた評価が実施され、本薬を投与しても結核菌の慢性感染に対する宿主の防御能は損なわれないと判断されている。

① ラットにおける3ヵ月間間歇静脈内投与免疫毒性試験(4.2.3.2-6)

雌雄ラットに本薬0(生理食塩水)、65及び200 mg/kgを3日に1回、3ヵ月間静脈内投与した試験では、65 mg/kg以上で血清IgG量の減少、ヘルパーT細胞数の増加、制御性T細胞数の減少、脾臓及びリンパ節でのT細胞領域の拡大、並びに甲状腺と膵島におけるリンパ球性炎等が認められた。

② 結核菌慢性感染モデルマウスにおける感染再燃試験(4.2.3.7.2-3)

結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)により慢性肉芽腫性感染症を発症した雌性C57BL/6マウスに、本薬0.5 mg/動物を週1回、16週間皮下投与、及び陽性対照として抗TNF- α (MP6-XT22)抗体0.5 mg/動物を週2回、腹腔内投与した試験では、抗TNF- α 抗体投与群では9週目までに全例が死亡し、体重減少、肺・リンパ節・脾臓における結核菌数の増加、肺・リンパ節におけるT細胞でIFN- γ の産生亢進、及び肺・脾臓に単核細胞浸潤の増加及び肉芽腫数の増加が認められた。一方、本薬投与群は試験終了時(16週間)まで生存し、体重、結核菌数、IFN- γ の産生、病理組織学的変化に投与による影響は認められなかった。

2) 毒性発現機序に関する試験(4.2.3.7.3-2)

マウスにおけるがん原性試験(4.2.3.4.1-1)での乳腺腫瘍の発生頻度増加とMMTVとの関連性を明らかにするために、雌性CD-1マウスにMMTVを感染後、本薬0(生理食塩水)及び200 mg/kgを週1回、26週間皮下投与した試験が実施された。MMTVの感染によりMMTV抵抗性に重要とされるIgG2aの増加(Purdy A et al, *J Exp Med*, 197: 233-243, 2003)、及びMMTV感染を抑制するに十分な中和抗体の発現が*in vivo*バイオアッセイで確認され、その後の本薬投与によりMMTVに対する抗体応答の軽度な抑制が認められた。また、*in situ*ハイブリダイゼーション及びBrdU(5-bromo-2'-deoxyuridine)染色が実施され、ウイルス及び細胞の増殖、並びに腫瘍発生は認められなかったが、本薬の投与期間が腫瘍発生を評価するには短いこと、及び本試験条件下ではMMTVに対する抗体応答が完全に抑制されないことが影響したと考察されている。

3) 不純物の毒性試験(4.2.3.7.6-1~3)

マウス及びカニクイザルにおける単回静脈内投与毒性試験により、プロセスA又はB原薬に含まれる不純物、及びシリコンコーティングシリンジ内で本薬を溶解/保存する際に生成する凝集物について安全性評価が実施され、いずれの試験でも毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 自己免疫様の所見について

機構は、新生児ラットにおける3ヵ月間皮下/静脈内投与試験及びラットにおける3ヵ月間間歇静脈内投与免疫毒性試験で認められた自己免疫様の所見に関し、ヒトへの外挿性について考察するよう求めた。

申請者は、ラットにおいて自己免疫様の所見が発現した原因は不明であるが、甲状腺及び膵島のリンパ球浸潤が制御性T細胞数の減少とともに認められたことから、ラットにおける自己免疫疾患の発現には制御性T細胞の減少が関与していると考えられることを説明した。一方で、マウスでは、本薬6日間投与後に制御性T細胞数の減少がみられたとする報告がある（Tang AL et al, *J Immunol*, 181:1806-1813, 2008）ものの、6ヵ月間間歇皮下投与試験及び20ヵ月間投与したがん原性試験において自己免疫疾患を示唆する徴候は認められていないこと、カニクイザルでは、制御性T細胞に及ぼす影響は評価されていないものの、最長1年間の長期反復投与試験において自己免疫疾患を示唆する徴候は認められていないことなどを踏まえると、ラットにおける所見は、種特異的な感受性により発現した可能性も考えられること、さらに海外主要臨床試験（IM101-100、101、102、029、031）においては、自己免疫に関連した有害事象の発生率はプラセボ群（0.8%<8/989例>）と比較して本剤群（1.4%<28/1955例>）で高かったが、大部分はRA患者で一般的に認められる事象であり、海外臨床試験蓄積データ（5.3.5.3-7.2、5.3.5.3-7.3）における自己免疫疾患に関連した有害事象の発現率も曝露期間（最長8年間）とともに上昇する傾向は認められていないことも勘案すると、本薬の臨床使用によって自己免疫疾患の発症リスクが上昇する懸念は低いと考えられる旨を説明した。

(2) がん原性について

機構は、がん原性試験において、本薬投与により乳腺腫瘍及びリンパ腫の発生率の上昇が認められていることを踏まえ、ヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は、マウスにおけるがん原性試験では、本薬の薬理作用である免疫監視機構の機能低下により、MLV及びMMTVに起因した腫瘍の発生率が増加したと考えるが、MLVに相当するウイルスはヒトに存在しないこと、ヒトでMMTVに相当するとの報告があるヒト乳癌ウイルス（HMTV）は内在性レトロウイルスでないこと（Mant C & Cason J, *Rev Med Virol*, 2004; 14: 169-177, 2004）等を踏まえると、MLV及びMMTVによる腫瘍はマウス特有のものであり、ヒトとの関連はないと考えられることを説明した。一方、免疫抑制状態にあるRA患者では、免疫監視機構の機能低下の結果として腫瘍ウイルスが再活性化することが報告されていること（Park HB et al, *J Rheumatol*, 31: 2151-2155, 2004、Feng W et al, *J Nat Cancer Institute*, 96: 1691-1702, 2004）から、本薬のような免疫調節作用を有する薬剤の投与を受ける患者にとって、ウイルスによる悪性腫瘍は安全性上の潜在的懸念と考えられるが、ヒトにおける腫瘍ウイルスの活性化リスクを検討する上でより適切なモデルと考えられるカニクイザルを用いた1年間間歇静脈内投与試験においては、投与開始前に腫瘍ウイルスであるRhLCVの感染例が確認されたにもかかわらず、腫瘍性病変及び前がん病変は認められていないこと、さらに、本薬の国内外の臨床試験成績及び海外市販後データにおいても、症例数及び評価期間が十分とは言えないものの、現時点では悪性腫瘍の発生率上昇は認められていないこと

を勘案すると、本薬投与によりヒトで腫瘍発生を増加させる可能性は低いものと推測されると説明した。

(3) 腎毒性について

機構は、マウスを用いた反復投与毒性試験及びがん原性試験において、腎尿細管上皮細胞の巨大核の発現等が認められていることを踏まえ、ヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は、一部の腎毒性物質や発がん性物質については、げっ歯類の腎尿細管上皮細胞でみられる巨大核との関連が知られている (Richardson JA & Woodard JC, *ILSI Monograph on Pathology Animals, Urinary System*, Springer-Verlag, 189-192, 1986) が、マウスにおける6ヵ月間間歇皮下投与試験及びがん原性試験においては、腎機能への影響はみられず、ネフロン欠損や腫瘍形成等の腎障害を示唆する病理組織学的変化も認められていないこと、ラットに最長3ヵ月間、またカニクイザルに最長1年間投与した毒性試験では類似した所見が認められていないことなども踏まえると、本薬投与によりマウスでみられた所見の毒性学的意義は低いと考えられる旨を説明した。さらに、国内外臨床試験では、クレアチニン値に特記すべき変化は認められず、海外臨床試験累積データの二重盲検期における腎臓及び泌尿器障害の発現率は本薬群とプラセボ群で同程度であることなどからも、マウスでみられた所見がヒトで発現する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、毒性学的観点からは、以上の回答を概ね了承するものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、自己免疫疾患の発現及びがん原性の懸念は否定できず、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物学的同等性に関する評価資料として、健康成人を対象とした海外2試験(5.3.1.2-1:IM101-017、5.3.1.2-2:IM101-065)の結果が提出された。

ヒト血清中本薬濃度は、本薬に対するモノクローナル抗体(clone 7F8)を固相化したプレートを用いたELISA法(定量下限:1 ng/mL)及び電気化学発光免疫測定法(定量下限:1 µg/mL)により測定された。なお、ELISA法と電気化学発光免疫測定法のクロスバリデーションも実施されている。

(1) 生物学的同等性試験

1) プロセスD製剤とプロセスE製剤の生物学的同等性試験(IM101-017試験:5.3.1.2-1<20██年██月~20██年██月>)

外国人健康成人(プロセスD群15例、プロセスE群13例)を対象に、プロセスD製剤とプロセスE製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

プロセスD及びプロセスE製剤10 mg/kgを単回点滴静脈内投与したとき、血清中本薬濃度の C_{max} 、AUC(0-T)及びAUC(INF)の比(プロセスE/プロセスD)の平均値[90%信頼区間]は、それぞれ1.05

[0.93, 1.18]、1.02 [0.90, 1.14] 及び 1.02 [0.90, 1.15] であり、変更前後の製剤は生物学的に同等と判断されている。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、プロセス D 群 46.7% (7/15 例)、プロセス E 群 80.0% (12/15 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、頭痛 (D 群 2 例、E 群 5 例)、鼻咽頭炎 (D 群 1 例、E 群 2 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プロセス E 群 2 例 (穿孔性十二指腸潰瘍、上肢骨折) に認められ、穿孔性十二指腸潰瘍は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値異常変動は、プロセス D 群 1 例 (尿中白血球陽性) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) プロセス E 製剤とプロセス F 製剤の生物学的同等性試験 (IM101-065 試験: 5.3.1.2-2 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康成人 (プロセス E 群 17 例、プロセス F 群 20 例) を対象に、プロセス E 製剤とプロセス F 製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

プロセス E 製剤及びプロセス F 製剤 10 mg/kg を単回点滴静脈内投与したとき、血清中本薬濃度の C_{max} 、AUC(0-T) 及び AUC(INF) の比 (プロセス F/プロセス E) の平均値 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.992 [0.891, 1.104]、1.175 [1.053, 1.312] 及び 1.177 [1.043, 1.329] であった。プロセス F 群において AUC(INF) が他の被験者の中央値 (36710 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) よりも 90% 以上高かった 1 例 (70161 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) を除いて算出した場合には、 C_{max} 、AUC(0-T) 及び AUC(INF) の比の平均値 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.974 [0.878, 1.082]、1.145 [1.034, 1.267] 及び 1.141 [1.023, 1.273] であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、プロセス E 群 78.9% (15/19 例)、プロセス F 群 65.0% (13/20 例) に認められ、主な事象は悪心 (E 群 0 例、F 群 4 例)、鼻咽頭炎 (E 群 4 例、F 群 3 例)、頭痛 (E 群、F 群各 6 例)、咽喉頭疼痛 (E 群 4 例、F 群 1 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プロセス E 群 1 例 (骨髄炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値異常変動は、プロセス E 群 2 例 (ALT 増加) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以上の結果を踏まえ、臨床試験で用いられた製剤の変更はブリッジングの評価に影響するものではないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした第 I 相用量漸増試験 (5.3.3.2-1) 及び第 II 相試験 (5.3.5.1-1)、海外 RA 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (5.3.5.1-7、5.3.5.1-2、3)、母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1、2)、曝露-応答解析データ (5.3.4.2-1、2)、免疫反応に関する探索的試験 2 試験 (5.3.3.1-1、5.3.5.4-7) の成績が提出された。

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 \pm 標準偏差で示されている。

(1) RA 患者を対象とした試験成績

<国内臨床試験>

1) 日本人 RA 患者を対象とした国内第 I 相用量漸増試験 (5.3.3.2-1: IM101-034 試験<2004 年 2 月～2005 年 12 月>)

日本人 RA 患者 (21 例) を対象とした非盲検用量漸増試験において、本剤 2、8 及び 16 mg/kg を単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。C_{max} 及び AUC(INF) は投与量の増加に比例して増加することが示された。

表 5 日本人 RA 患者に本薬 2、8 及び 16 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC(INF) (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	CLT (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
2 (n=6)	36.41 (24)	4509.34 (36)	212.02 ± 76.03	1.25 [0.5, 2]	0.46 ± 0.15	0.11 ± 0.02
8 (n=7)	161.35 (14)	21329.99 (23)	226.85 ± 63.45	0.52 [0.5, 2]	0.38 ± 0.09	0.10 ± 0.02
16 (n=6)	318.01 (43)	46065.31 (44)	246.69 ± 107.13	2 [0.5, 2]	0.37 ± 0.16	0.12 ± 0.06

C_{max} 及び AUC(INF)は幾何平均値 (%CV)、t_{1/2}、CLT 及び V_{ss} は算術平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 [最小値, 最大値]。

単回投与を実施した同一被験者を対象に、本剤 2、8 及び 16 mg/kg を 1、15、29 及び 57 日目に反復点滴静脈内投与したときの最終投与後 (57 日目) の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、単回投与時と同様のプロファイルを示した。C_{max} 及び AUC(0-T)は投与量の増加に比例して増加した。累積係数 (AI) は 1.39～1.92 であり、反復投与による本薬の著しい蓄積は認められなかった。なお、57 日目の投与前及び 85 日目 (投与後 28 日目) の血清中本薬濃度は同程度であり、ほぼ定常状態に到達していると考えられた。

表 6 日本人 RA 患者に本薬 2、8 及び 16 mg/kg を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (57 日目)

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC(0-T) (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	CLT (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	AI
2 (n=6)	43.49 (21)	6714.75 (35)	305.10 ± 121.57	1.27 [0.5, 6]	0.32 ± 0.10	0.11 ± 0.03	1.39 ± 0.15*
8 (n=6)	187.54 (15)	27271.06 (37)	231.82 ± 56.89	1.25 [0.5, 2.17]	0.31 ± 0.10	0.09 ± 0.02	1.50 ± 0.86
16 (n=6)	454.42 (28)	69918.13 (18)	259.00 ± 99.28	2 [0.5, 2]	0.23 ± 0.04	0.08 ± 0.02	1.92 ± 0.77

C_{max} 及び AUC(0-T)は幾何平均値 (%CV)、t_{1/2}、CLT、V_{ss} は算術平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 [最小値, 最大値]、累積係数 (AI) = 57 日目の AUC(0-T) / 1 日目の AUC(0-T)。* : n=4。

2) MTX 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした国内第 II 相反復静脈内投与試験 (5.3.5.1-1: IM101-071 試験<2006 年 6 月～2007 年 11 月>)

日本人 RA 患者 (194 例、56.0±9.4 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 (ブリッジング試験) において、本剤 2 及び 10 mg/kg を 1、15、29 日目、以後 28 日間で 141 日目まで点滴静脈内投与したときの、各投与日の投与直前 (本薬トラフ濃度、以下「C_{min}」)、85 日目の投与終了時及び投与後 2～4 時間の 1 ポイント、92～105 日目の 1 ポイント及び 169 日目の血清中本薬濃度が測定された (薬物動態評価例数 128 例)。57 日目以降の血清中本薬濃度に大きな変動は認められず、定常状態時の C_{min} 平均値の範囲は 2 及び 10 mg/kg でそれぞれ 2.8～3.5 µg/mL 及び 18.2～22.6 µg/mL であり、海外第 II 相試験 (ブリッジ対象試験) における値 (4.4～6.7 µg/mL 及び 22.0～28.7 µg/mL) よりもやや低かった。

<海外臨床試験>

3) DMARDs に対し効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした海外第 II 相反復静脈内投与試験 (5.3.5.1-7: IM103-002 試験<19■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人 RA 患者（214 例、71.0±14.6 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、DMARDs 非併用下で本剤 0.5、2 及び 10 mg/kg を 1、15、29 及び 57 日目に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 外国人 RA 患者に本剤 0.5、2 及び 10 mg/kg を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（1 及び 57 日目）

投与量 (mg/kg)	投与 1 日目			投与 57 日目		
	C _{max} (µg/mL)	AUC(0-T) (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC(0-T) (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.5 (n=2)	13.7 (12)	1175 (15)	119.7 ± 18.4	7.5 (98)	1168 (-) ^a	161.4 ± 97.2
2.0 (n=3)	48.5 (20)	4453 (16)	126.3 ± 28.9	57.3 (29)	5020 (37)	191.1 ± 47.4 ^b
10.0 (n=3)	269.6 (40)	22745 (27)	129.8 ± 11.6	263.9 (25)	34732 (23)	255.3 ± 59.0

C_{max} 及び AUC(0-T)は幾何平均値 (%CV)、t_{1/2}は算術平均値 ± 標準偏差。a: n=1、b: n=2。

4) MTX 効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅱ相反復静脈内投与試験（5.3.5.1-2: IM101-100 試験<2000 年 12 月~2002 年 6 月>）

外国人 RA 患者（339 例、78.8±19.2 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（ブリッジ対象試験）において、MTX 併用下で本剤 2 及び 10 mg/kg を 1、15、30 日、以後 30 日間隔で点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、C_{max} 及び AUC(0-T)は投与量に比例して増加した。また、60 日目以降の C_{min} はほぼ一定であった（それぞれ 4.4~6.7 µg/mL 及び 22.0~28.7 µg/mL）。

表 8 外国人 RA 患者に本剤 2 及び 10 mg/kg を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC(0-T) (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CLT (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
2 (n=15)	54.9 (29)	9573.5 (30)	324.1 ± 141.8	0.23 ± 0.13	0.07 ± 0.04
10 (n=14)	284.2 (23)	47624.2 (31)	314.7 ± 127.6	0.22 ± 0.09	0.07 ± 0.03

C_{max} 及び AUC(0-T)は幾何平均値 (%CV)、t_{1/2}、CLT、V_{ss} は算術平均値 ± 標準偏差

5) エタネルセプト効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅱ相反復静脈内投与試験（5.3.5.1-3: IM101-101 試験<2001 年 2 月~2002 年 9 月>）

外国人 RA 患者（121 例、80.6±21.0 kg）を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、エタネルセプト（25 mg、週 2 回皮下投与）併用下で本剤 2 mg/kg を 1、15、30 日目、以後 30 日間隔で点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。また、定常状態時の C_{min} 平均値の範囲は 3.3~4.8 µg/mL であった。

表 9 外国人 RA 患者に本剤 2 mg/kg を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC(0-T) (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CLT (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
2(n=6)	71.5 (21%)	13708.4 (23%)	316.1 ± 87.4	0.15 ± 0.03	0.05 ± 0.01

C_{max} 及び AUC(0-T)は幾何平均値 (%CV)、t_{1/2}、CLT、V_{ss} は算術平均値 ± 標準偏差。

(2) 母集団薬物動態解析

1) 外国人 RA 患者における PPK 解析（5.3.3.5-1）

外国人 RA 患者を対象とした海外臨床試験（IM103-002、100、101、102、029、031）より得られた計 388 例 2148 測定点の血清中本薬濃度データを用いて、NONMEM（version V）により PPK 解析が実施された。0 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、CL、

V1、V2 に対する変動要因（体重、年齢、性別、病態、肝機能、腎機能、併用薬）が検討された結果、CL の変動要因として体重が選択された。

CL の母集団平均値は平均体重付近の 80 kg において 0.28 mL/h/kg (0.54 L/日) と推定され、Vss (V1 と V2 の和) の母集団平均値は 8.05 L と推定された。また、体重別固定用量における外国人 RA 患者の定常状態時の薬物動態パラメータの推定値は、AUC が 33747±9425 µg•h/mL、C_{max} が 248±53 µg/mL、C_{min} が 16.6±8.7 µg/mL であった。

2) 日本人 RA 患者における PPK 解析 (5.3.3.5-2.2)

日本人 RA 患者を対象とした国内臨床試験 (IM101-071、129) より得られた計 344 例 2535 測定点の血清中本薬濃度データを用いて、NONMEM (version VII) により PPK 解析が実施された。0 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、CL、V1、V2 に対する変動要因（体重、年齢、性別、病態、肝機能、腎機能、併用薬）が検討された結果、V1 及び V2 の変動要因として体重が選択され、CL の変動要因として体重及び GFR が選択された。

体重の中央値である 54.6kg、GFR が参照値である 90 mL/min/1.73 m² における Vss 及び CL の母集団平均値はそれぞれ 0.09 L/kg (4.82 L) 及び 0.264 mL/h/kg (0.346 L/日) と推定された。また、10 mg/kg 及び体重別固定用量における日本人 RA 患者の定常状態時の薬物動態パラメータの推定値は表 10 のとおりであり、いずれのパラメータも両投与方法で同程度であった。

表 10 10 mg/kg 又は体重別固定用量における日本 RA 患者の推定薬物動態パラメータ

投与量	AUC _{ss} (µg·h/mL)	C _{ss_max} (µg/mL)	C _{ss_min} (µg/mL)
10 mg/kg (n=61)	41005 ± 8410	225.44 ± 38.87	18.44 ± 7.33
体重別固定用量 (n=216)	48475 ± 12631	235.85 ± 43.18	24.11 ± 10.47

平均値 ± 標準偏差、体重別固定用量：60 kg 未満は 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下は 750 mg、100 kg を超えた場合は 1000 mg。

(3) 曝露-応答解析

1) 外国人 RA 患者における E-R 解析 (5.3.4.2-1)

外国人 RA 患者における本剤 6 ヶ月投与時の ACR20%改善率と定常状態時の C_{min} 推定値との関係の評価するため、ロジスティック回帰モデルによる E-R 解析が実施された。定常状態時の C_{min} は、PPK モデル (5.3.3.5-1) により推定され、ロジスティック回帰モデルは、海外臨床試験 (IM101-029、100、101、102) より得られた計 762 例 (プラセボ投与 457 例、2 mg/kg 投与 128 例、10 mg/kg 又は体重別固定用量投与 177 例) のデータから構築された。定常状態時の C_{min} 推定値に対する ACR20%改善率推定曲線は図 1 のとおりであった。本剤 6 ヶ月間投与による

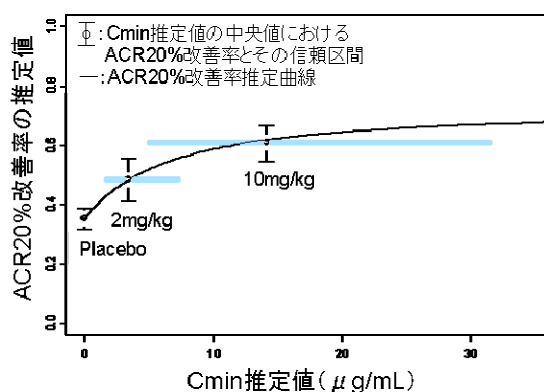


図 1 本剤投与後 6 ヶ月の定常状態時の C_{min} 推定値に対する ACR20%改善率推定曲線
白点を通る横棒：C_{min} 推定値の 5~95 パーセントイルの区間

ACR20%改善率の推定値は最大で0.73であった。また、10 mg/kg 投与時の C_{min} 推定値の5、50、及び95パーセンタイル（それぞれ5.0、14.1及び31.5 $\mu\text{g/mL}$ ）におけるACR20%改善率の推定値はそれぞれ0.52、0.62及び0.67であり、推定最大値（0.73）の約71%、85%及び92%に相当した。

2) 日本人 RA 患者における E-R 解析 (5.3.4.2-2)

日本人 RA 患者における本剤 6 ヶ月投与時の ACR20%改善率と C_{min} 実測値との関係の評価するため、ロジスティック回帰モデルによる E-R 解析が実施された。ロジスティック回帰モデルは、第 II 相試験 (IM101-071) 194 例（プラセボ投与 66 例、2 mg/kg 投与 67 例、10 mg/kg 投与 61 例）のデータから構築された。 C_{min} 実測値に対する ACR20%改善率推定曲線は図 2 のとおりであった。10 mg/kg 投与時の C_{min} の範囲 (4.09~55.22 $\mu\text{g/mL}$) における ACR20%改善率の推定値 (95%信頼区間) は 0.68 (0.47~0.83) から 0.82 (0.70~0.90) であり、 C_{min} の中央値 (20.41 $\mu\text{g/mL}$) では 0.77 (0.65~0.86) であった。なお、IM101-071 試験において 10 mg/kg 投与後 6 ヶ月に ACR20%改善に到達した被験者のうち、 C_{min} が最大の臨床効果を示すと予測される 10 $\mu\text{g/mL}$ を超えた被験者の割合は 91.5%であり、長期継続投与試験 (IM101-129) において C_{min} が 10 $\mu\text{g/mL}$ を超えた被験者が ACR20%改善に到達している確率は 92.2%であった。

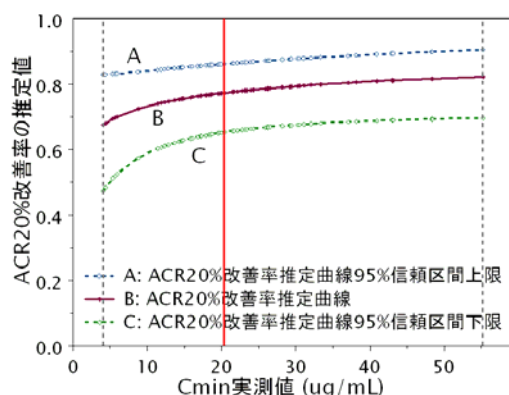


図 2 本剤投与後 6 ヶ月の 10 mg/kg 投与群の C_{min} 値に対する ACR20%改善率推定曲線

縦の実線： C_{min} の中央値、縦の点線： C_{min} の最大値と定量下限以上の最小値。

(4) 免疫原性 (5.3.5.3-1)

1) 海外臨床試験における免疫原性

外国人 RA 患者を対象とした海外二重盲検試験 7 試験²及び非盲検試験 7 試験³（計 3985 例）における抗体陽性率は 6.3%（252/3985 例）（抗アパタセプト抗体：4.6%<178/3868 例>、抗 CTLA4-T 抗体：2.1%<82/3985 例>）であった。本薬投与期間中及びフォローアップ期間中の抗体陽性率はそれぞれ 4.8%（187/3877 例）及び 5.5%（103/1888 例）であり、試験中止例において抗体陽性率が高い傾向が認められた。抗 CTLA4-T 抗体陽性と判定され中和抗体活性を評価した 48 例中、22 例で中和抗体活性が認められた。

抗体発現と安全性との関係を検討した結果、免疫原性陽性例（252 例）における安全性プロファイルは全体集団と類似していると考えられた。また、点滴静脈内投与直後（投与開始後 1 時間以内）の有害事象は 28 例に認められ、そのうちの 1 例にアナフィラキシー反応がみられたが、その他の事象は高血圧又は血圧上昇（9 例）、浮動性めまい（6 例）、腫脹、疼痛及び血管外漏出等の局所注射部位反応（5 例）、頭痛又は処置による頭痛（4 例）、悪心（2 例）、低血圧又は血圧低下（2 例）等で、典型的な過敏症反応を示すものではないと考えられ、抗体の発現と点滴静脈内投与に伴う有害事象の発現に明確な関連性は示唆されなかった。

抗体発現と有効性との関係については、抗体発現前後の有効性評価が可能な症例は限られている

²IM101-100、101、102、029、031、043、064 試験

³IM101-100LT、101LT、029LT、102LT、031LT、043LT、064LT 試験

ものの、抗体発現前に ACR20%改善を示していた被験者の 83% (55/66 例) が、抗体発現後も改善を維持しており、免疫原性と有効性との間に一貫した傾向は認められなかった。薬物動態については、PPK 解析により推定された免疫原性陽性例における CL 及び V1 は免疫原性陰性例と同程度であり、陽性例の C_{\min} (ほとんどが 5~20 $\mu\text{g/mL}$) は、陰性例の C_{\min} の 5~95 パーセンタイル (4~20 $\mu\text{g/mL}$) と同程度であった。

なお、中和抗体活性が認められた症例数は限られているため、中和抗体活性と有効性及び薬物動態との関係を十分に検討することは困難であった。

2) 国内臨床試験における免疫原性

日本人 RA 患者を対象とした国内臨床試験 (IM101-034、071、129 試験、計 231 例) における抗体陽性率は 14.3% (33/231 例、抗アバタセプト抗体: 3.5% < 8/231 例>、抗 CTLA4-T 抗体: 11.3% < 26/231 例>) であった。本薬投与期間中、フォローアップ期間中、投与中断を伴う治験内及び治験間の移行期間中の抗体陽性率は、それぞれ 3.0% (7/231 例)、26.3% (5/19 例)、17.5% (25/143 例) であり、試験中止後又は投与中断後の陽性率は投与期間中と比較して高かった。中和抗体活性を評価した 25 例中、8 例に中和抗体活性が認められた。

抗体陽性反応を示した被験者において、免疫原性と安全性との間に注目すべき傾向や関連性はみられなかった。また、IM101-129 試験の免疫原性陽性例の 69.2% (18/26 例) が 48 週目において ACR20%改善を示しており、免疫原性と有効性との間に明らかな関係は認められなかった。免疫原性陽性例の血清中本薬濃度はすべて陰性例の濃度範囲に含まれ、陽性例で血清中本薬濃度が著しく減少する傾向は認められなかった。

(5) 薬力学及び免疫反応に関する探索的試験

1) バイオマーカーの評価

海外第 II 相臨床試験 (IM101-100) の投与後 6 ヶ月及び 1 年時点、国内第 II 相臨床試験 (IM101-071) の投与後 6 ヶ月時点において、バイオマーカー (sIL-2R、RF、sICAM-1、E-セクレチン、IL-6 及び TNF- α) が探索的に評価され、国内外ともに TNF- α を除く 5 つのバイオマーカーにおいてベースラインからの改善が用量依存的に認められた。

2) 滑膜組織における免疫反応に対する本剤の影響 (5.3.5.4-7: IM101-015 試験 < 2003 年 12 月 ~ 2005 年 4 月 >)

外国人 RA 患者 (16 例) を対象に、本剤投与前後の滑膜組織マーカーを比較するため、非盲検非対照試験が実施された。本剤を体重別固定用量で 1、15、29、57、85 及び 113 日目に投与したとき、投与後 4 ヶ月時点の滑膜組織 (滑膜の下層) において、炎症性細胞浸潤の減少 (中央値で CD20⁺: 71%、CD79⁺: 100%、CD68⁺: 12%、ICAM: 21%)、IFN- γ の減少 (幾何平均値で 52%) が認められた。また、有効例の IL-1 β 、IL-6、MMP-1、MMP-3 及び RANK は、無効例と比較してより大きな減少が認められた。

3) 健康成人を対象とした破傷風トキソイド及び 23 価肺炎球菌ワクチン後の抗体反応に対する本剤の影響を評価する探索的試験 (5.3.3.1-1: IM101-049 < 2004 年 8 月 ~ 2005 年 1 月 >)

外国人健康成人男性（目標症例数 80 例<各群 20 例>）を対象に、破傷風トキソイド及び 23 価肺炎球菌ワクチン投与後の抗体反応に及ぼす本剤投与の影響を評価するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、A 群は Day 1 にワクチン投与（破傷風トキソイド又は 23 価肺炎球菌ワクチンそれぞれ 0.5 mL 筋肉内投与、以下同様）のみ、B 群は Day 1 にワクチン投与後、Day 14 に本剤投与（750 mg の単回点滴静脈内投与、以下同様）、C 群は Day 1 に本剤投与後、Day 14 にワクチン投与、D 群は Day 1 に本剤投与後、Day 56 にワクチン投与することとされた。

総投与症例数 80 例（各群 20 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

いずれの群においても破傷風トキソイド及び肺炎球菌ワクチン投与後に、ワクチン投与前の 2 倍以上の抗体価が得られたことから、本剤単回投与は健康被験者の免疫能を阻害しないと考えられたが、本剤投与 14 日後にワクチンを投与した C 群及び 56 日後にワクチンを投与した D 群においては、A 群に比べ抗体価は低かった。

本剤投与に伴う有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、B 群（本剤投与以降）47.4%（9/19 例）、C 群 35.0%（7/20 例）、D 群 65.0%（13/20 例）認められ、主な事象は頭痛（B 群 4 例、C 群 2 例、D 群 6 例）、注射部位疼痛（B 群 0 例、C 群 2 例、D 群 4 例）、ウイルス感染（B 群 1 例、C 群 1 例、D 群 4 例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、D 群の 1 例で本剤投与直後に全身性蕁麻疹が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが回復した。臨床検査値異常変動が数例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態の人種差について

機構は、国内 IM101-071 試験における本薬トラフ濃度は海外 IM101-100 試験と比較して低い傾向にあること等を踏まえ、本剤の薬物動態に対する人種差の影響について考察するよう求めた。

申請者は、国内 IM101-071 試験と海外 IM101-100 試験の比較において、定常状態のトラフ濃度は日本人でやや低い傾向が認められ、体重や GFR などの患者背景が異なることが 1 つの要因として考えられたが、両試験の有効性の用量反応関係は類似しており、日本人患者の ACR 改善率は外国人と比較して低い傾向はみられていないこと、いずれの試験においても用量依存的な有害事象は観察されていないことを踏まえれば、両試験間でみられたトラフ濃度の差は有効性及び安全性に影響しない範囲と考えられる旨を説明した。

また申請者は、両試験のデータ（日本人 128 例、外国人 164 例）を併合して PPK 解析を実施し、得られた最終 PPK モデル⁴（CL、V1、及び V2 の共変量として体重が選択され、CL の共変量として GFR が選択された）の CL に人種の効果を加えて評価したところ、民族間差の影響は少なく 11.3%（95%信頼区間：1.3～20.3%）と推定されたこと、さらに、体重別固定用量を投与したときの定常状態における AUC、C_{max} 及び C_{min} を推定したところ、中央値の民族間差はそれぞれ 6%、11%及び 14%であり、それぞれの分布範囲もほぼ重なっていたことから、臨床的に重要な民族間差ではないと考えることを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

⁴国内第Ⅱ相及びⅢ相試験を併合した PPK 解析（5.3.3.5-2）と同様のモデルによって構成された。

(2) 抗体発現に関連する因子について

機構は、抗アバタセプト抗体及び抗CTLA4-T抗体の発現に、MTXの併用、投与期間、本薬濃度等が及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、国内臨床試験ではほぼすべての症例がMTXを併用していたため、その影響を検討することはできなかったが、海外臨床試験においては、MTXの併用例での抗体陽性率は2.3%であったのに対し非併用例では1.4%であり、MTXの併用は免疫原性の陽性率に影響しないと考えられたこと、また、海外長期継続投与試験の統合成績に基づき、投与期間5年間の1年毎の免疫原性陽性率(100人・年 [95%信頼区間]) を検討したところ、1年目：0.86[0.58, 1.24]、2年目：1.60[1.14, 2.19]、3年目：2.45[1.80, 3.25]、4年目：1.94[1.32, 2.75]、5年目：2.38[1.70, 3.24]と明らかな傾向はみられず、投与期間についても免疫原性に影響しないと考えられたことを説明した。また、本薬の血中濃度による影響については、免疫原性陽性例と陰性例の薬物動態は類似していたことから、本薬投与期間中の血清中本薬濃度は免疫原性の陽性率に影響しないと考えられるが、投与を中止した場合や投与中断期間が比較的長い場合には免疫原性の陽性率が上昇する傾向がみられ、全般に、半減期 ($t_{1/2}$) の約4~5倍の期間にわたり投与を中止した後に発現率が上昇していることから、血清中本薬濃度が1 µg/mL付近の比較的low濃度の時に抗体陽性率が高くなる可能性が考えられることを説明した。なお申請者は、現時点では症例数が限られているものの、休薬期間中に免疫原性を示した患者への本剤の再投与により、重篤な有害事象や投与直後の有害事象が増加する傾向は認められていないことを併せて説明した。

機構は、提出された資料及び以上の回答より、現時点においては、抗アバタセプト抗体又は抗CTLA4-T 抗体の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、中和抗体活性と有効性及び薬物動態との関係については十分な検討がなされておらず、抗体陽性で中和抗体活性が評価可能であった症例のうち中和抗体活性を示した症例の割合は比較的高い(40%以上) 傾向がみられていることも踏まえると、製造販売後調査の中で、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者では抗体並びに中和抗体活性を測定するなど、さらに検討を行う必要があると考える。また、アナフィラキシーなど重篤なアレルギー反応を発現した症例についても、可能な限り抗体検査を実施し、抗体発現との関係を検討すべきと考える。

(iii) 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、国内第I相試験(5.3.3.2-1: IM101-034)、国内第II相試験(5.3.5.1-1: IM101-071)及び国内第III相長期投与試験(5.3.5.2-1: IM101-129)、海外第II相試験(5.3.5.1-2: IM101-100、5.3.5.1-3: IM101-101等)、海外第III相試験(5.3.5.1-4: IM101-102、5.3.5.1-5: IM101-029、5.3.5.1-6: IM101-031等)、海外長期継続投与試験(5.3.5.2-2: IM101-100LT、5.3.5.2-3: IM101-101LT、5.3.5.2-4: IM101-102LT、5.3.5.2-5: IM101-029LT、5.3.5.2-6: IM101-031LT)の成績が提出された。

<Complete clinical data package について>

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。

申請者は、① 本剤の薬物動態に日本人と外国人で類似性が認められたこと、② 国内 IM101-071 試験及び海外 IM101-100 試験において、6 ヶ月後の ACR20%、50%及び 70%改善率の用量反応性が類似していたこと、③ IM101-071 試験及び IM101-100 試験で認められた有害事象の発現状況は概ね同様であったことなどから、海外臨床試験成績の日本人 RA 患者への外挿は可能と判断しており、本申請における臨床データパッケージは図 3 のように構成されている。

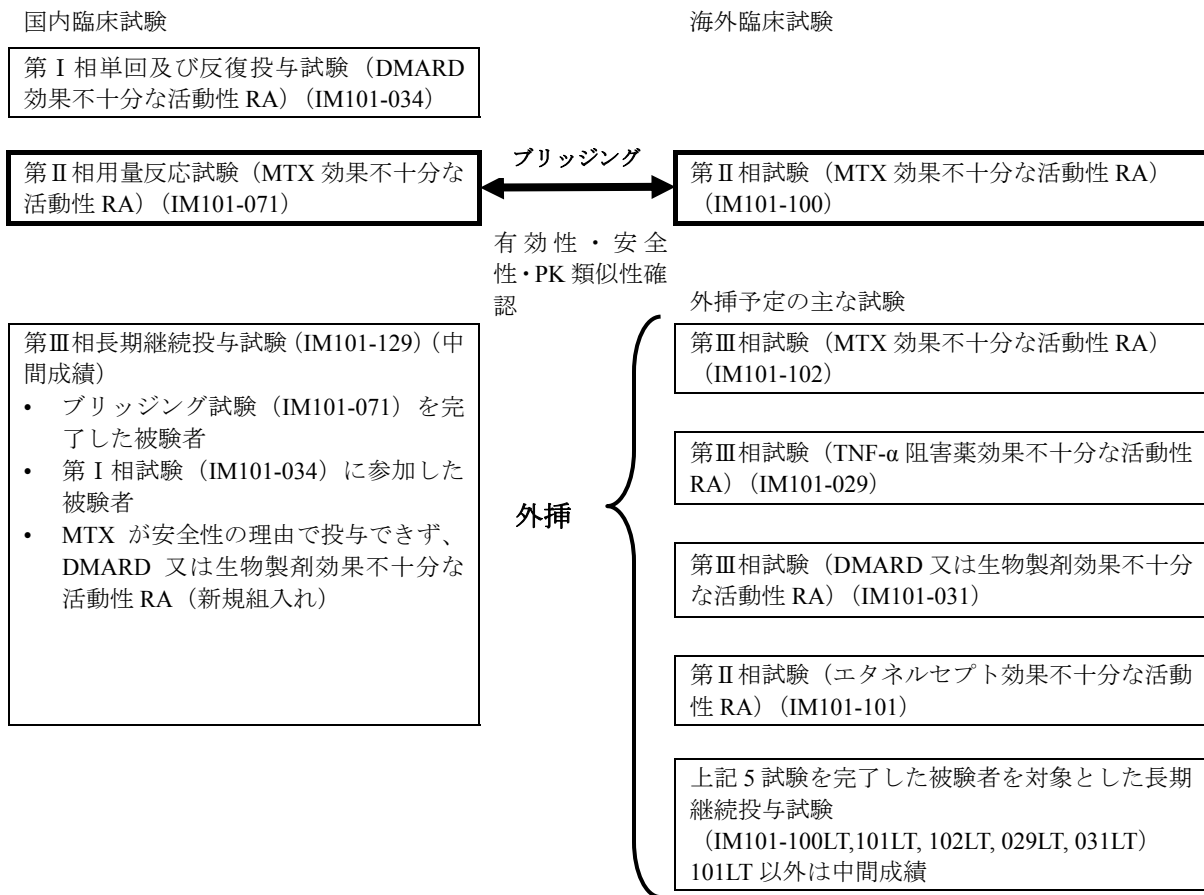


図 3 臨床データパッケージ

<提出された資料の概略>

(1) 国内における主な臨床試験成績

1) 日本人 RA 患者を対象とした第 I 相用量漸増試験 (5.3.3.2-1: IM101-034<2004 年 2 月～2005 年 12 月>)

DMARD 又は免疫抑制剤が投与され疾患活動性を有する日本人 RA 患者⁵ (目標症例数 21 例 <各群 7 例>) を対象に、本剤の単回及び反復静脈内投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された。(薬物動態に関しては「(ii) 臨床薬理試験」の項参照)

⁵ 疼痛関節数 6 関節以上、腫脹関節数 3 関節以上、赤血球沈降速度 28 mm/h 以上又は CRP 1.0 mg/dL 以上の患者

用法・用量は、単回投与期には、本剤 2 mg/kg (ステップ 1)、8 mg/kg (ステップ 2) 又は 16 mg/kg (ステップ 3) を点滴静脈内投与することとされた。ステップ 1 から開始し、全例で 57 日目までの安全性・忍容性評価が終了し、問題がないことを確認した後に、次ステップの単回投与期、また、同一被験者に対する同用量での反復投与期に移行することとされた。反復投与期には、各用量を 1、15、29 及び 57 日目に投与することとされ、127 日目まで安全性評価を行うこととされた。

総投与症例数 21 例 (2 mg/kg 群 8 例 <単回・反復 4 例、単回のみ 2 例、反復のみ 2 例⁶>、8 mg/kg 群 7 例 <単回・反復 6 例、単回のみ 1 例>、16 mg/kg 群 6 例 <単回・反復 6 例>) 全例が安全性解析対象とされた。

有効性の評価項目の一つである反復投与 85 日後の ACR20%改善率は、2 mg/kg 群 16.7% (1/6 例)、8 mg/kg 群 33.3% (2/6 例)、16 mg/kg 群 50.0% (3/6 例) であった。

有害事象は、単回投与期 17/19 例 (2 mg/kg 群 5/6 例、8 mg/kg 群 6/7 例、16 mg/kg 群 6/6 例)、反復投与期 18/18 例に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、2 mg/kg 群の反復投与期に皮下血腫 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、単回投与期 16/19 例 (2 mg/kg 群 4/6 例、8 mg/kg 群 6/7 例、16 mg/kg 群 6/6 例)、反復投与期 18/18 例に認められた。単回投与期に発現した主な事象は、鼻咽頭炎 (2 mg/kg 群 1 例、8 mg/kg 群 2 例、16 mg/kg 群 0 例、以下同順)、血圧上昇 (0 例、2 例、2 例)、心拍数増加 (0 例、0 例、2 例)、感覚鈍麻 (0 例、2 例、0 例)、白血球数増加 (1 例、2 例、3 例)、リンパ球数減少 (2 例、2 例、1 例)、尿中白血球陽性 (0 例、4 例、2 例)、血中コレステロール増加 (0 例、1 例、3 例)、尿中蛋白陽性 (0 例、0 例、2 例) 等であった。反復投与期に発現した主な事象は、口内炎 (1 例、0 例、2 例)、鼻咽頭炎 (3 例、0 例、0 例)、最高血圧上昇 (3 例、2 例、2 例)、血圧上昇 (2 例、2 例、0 例)、最低血圧上昇 (0 例、2 例、0 例)、尿中白血球陽性 (3 例、1 例、1 例)、血中コレステロール増加 (0 例、1 例、3 例) 等であった。

以上より申請者は、日本人 RA 患者に対し本剤を 16 mg/kg まで単回及び反復静脈内投与したときの忍容性が確認されたことを説明した。

2) MTX 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.1-1: IM101-071 <2006 年 6 月~2007 年 11 月>) (ブリッジング試験)

MTX で効果不十分な RA 患者⁷ (目標症例数 1 群 60 例、計 180 例) を対象に、MTX 併用下での本剤の用量反応性を検討するため、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、本剤 2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、29 日目、以後 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 141 日とされた。なお、一定用量 (6~8 mg/週) の MTX を併用することとされた。

総投与症例数 194 例 (2 mg/kg 群 67 例、10 mg/kg 群 61 例、プラセボ群 66 例) 全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は投与 169 日後の ACR20%改善率とされ、Cochran-Armitage の傾向検定により有意な用量反応性が認められた場合には、逐次検定法により本剤 10 mg/kg 群とプラセボ群、

⁶ 単回投与期間終了後、病態悪化により 2 例が治験を中止したため、反復投与期に 2 例が追加された。

⁷ MTX (6~8 mg/週) が 12 週間以上投与され、腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上、CRP 1 mg/dL 以上の患者

次いで本剤 2 mg/kg 群とプラセボ群の群間比較を行うこととされた。その結果、有意な用量反応性 (p<0.001、Cochran-Armitage の傾向検定) が認められ、また、表 11 のとおり、本剤 10 mg/kg 群、2 mg/kg 群の ACR20%改善率はいずれもプラセボ群と比べて有意に高かった。副次評価項目である ACR50%及び 70%改善率は表 11 のとおりであった。

表 11 投与開始 169 日目の ACR20%、50%及び 70%改善率

	本剤群		プラセボ群 (66 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	
	10 mg/kg 群 (61 例)	2 mg/kg 群 (67 例)		10 mg/kg 群	2 mg/kg 群
ACR20%改善率	77.0 (47 例)	62.7 (42 例)	21.2 (14 例)	55.8 [41.4, 70.3] p<0.001*	41.5 [26.3, 56.7] p<0.001*
ACR50%改善率	45.9 (28 例)	37.3 (25 例)	6.1 (4 例)	39.8 [26.1, 53.6] p<0.001*	31.3 [18.3, 44.2] p<0.001*
ACR70%改善率	21.3 (13 例)	16.4 (11 例)	0 (0 例)	21.3 [11.0, 31.6] p<0.001*	16.4 [7.5, 25.3] P=0.002*

% (例数)。*:カイ二乗検定。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、2 mg/kg群73.1% (49/67例)、10 mg/kg群72.1% (44/61例)、プラセボ群62.1% (41/66例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、2 mg/kg群3.0% (2/67例) (尿管結石、胆石症)、10 mg/kg群8.2% (5/61例) (関節炎、赤芽球癆/パルボウイルス感染/上気道の炎症、脊椎圧迫骨折、腹痛/嘔吐、脊椎圧迫骨折/骨粗鬆症各1例)、プラセボ群9.1% (6/66例) (関節リウマチ2例、ヴェルネ症候群、腓骨骨折/脛骨骨折、急性心筋梗塞、浮動性めまい各1例) に認められ、10 mg/kg群の赤芽球癆/パルボウイルス感染/上気道の炎症、腹痛/嘔吐、プラセボ群の心筋梗塞は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群3.0% (2/66例) (ヴェルネ症候群、急性心筋梗塞) に認められた。

副作用 (臨床検査値異常変動を除く) は、2 mg/kg 群 59.7% (40/67 例)、10 mg/kg 群 49.2% (30/61 例)、プラセボ群 34.8% (23/66 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用

基本語	本剤群		プラセボ群 (n=66)
	10 mg/kg (N=61)	2 mg/kg (N=67)	
鼻咽頭炎	9 (14.8)	14 (20.9)	4 (6.1)
発熱	1 (1.6)	0	3 (4.5)
膀胱炎	0	3 (4.5)	0
血圧上昇	1 (1.6)	3 (4.5)	0
頭痛	2 (3.3)	4 (6.0)	2 (3.0)
上気道の炎症	4 (6.6)	3 (4.5)	2 (3.0)
口内炎	2 (3.3)	2 (3.0)	1 (1.5)
下痢	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.0)
浮動性めまい	2 (3.3)	2 (3.0)	0
異常感	1 (1.6)	2 (3.0)	0
湿疹	2 (3.3)	0	1 (1.5)
足部白癬	0	2 (3.0)	1 (1.5)
咳嗽	0	2 (3.0)	1 (1.5)
咽喉頭疼痛	0	2 (3.0)	1 (1.5)
血圧低下	0	1 (1.5)	2 (3.0)
体重減少	2 (3.3)	0	0
舌炎	0	2 (3.0)	0
潮紅	0	2 (3.0)	0
高血圧	0	2 (3.0)	0

例数 (%)

臨床検査値異常変動は、2 mg/kg 群 37.3% (25/67 例)、10 mg/kg 群 34.4% (21/61 例)、プラセボ群 31.8% (21/66 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない異常変動は、2 mg/kg 群 22.4% (15/67 例)、10 mg/kg 群 23.0% (14/61 例)、プラセボ群 19.7% (13/66 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で 2%以上に治験薬と関連した臨床検査値異常変動

基本語	本剤群		プラセボ群 (n=66)
	10 mg/kg (N=61)	2 mg/kg (N=67)	
ALT 増加	6 (9.8)	5 (7.5)	1 (1.5)
AST 増加	3 (4.9)	2 (3.0)	1 (1.5)
リンパ球数減少	1 (1.6)	3 (4.5)	6 (9.1)
白血球数増加	3 (4.9)	4 (6.0)	3 (4.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (3.0)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	2 (3.0)
尿中白血球陽性	0	0	2 (3.0)

例数 (%)

以上より申請者は、主要評価項目である投与 169 日後のプラセボ、本剤 2 及び 10 mg/kg 群の ACR20%改善率において有意な用量反応性が認められ、本剤 2 及び 10 mg/kg の忍容性はいずれも良好であったことなどから、日本人 RA 患者に対する臨床用量として 10 mg/kg が妥当と考えられたこと、また、本試験及び海外第 II 相用量反応試験 IM101-100 における本剤の用量反応性は類似していると考えられたことを説明した。

(2) 海外における主な臨床試験成績

1) MTX 効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.1-2: IM101-100<2000 年 12 月～2002 年 6 月>) (ブリッジ対象試験)

MTX で効果不十分な活動性 RA 患者⁸ (目標症例数 321 例<各群 107 例>) を対象に、MTX 併用下での本剤 2 用量の有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、30 日、以後 30 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 1 年間とされた。なお、投与 180 日目までは一定用量 (10～30 mg/週) の MTX を併用することとされ、181 日目以後は MTX の用量調節 (30 mg/週以下) が可とされた。

総投与症例数 339 例 (2 mg/kg 群 105 例、10 mg/kg 群 115 例、プラセボ群 119 例) 全例が ITT (Intent to Treat) とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要評価項目である投与開始 6 ヶ月後の ACR20%改善率は表 14 のとおりであり、本剤 10 mg/kg 群の改善率はプラセボ群と比較して有意に高かったが、2 mg/kg 群とプラセボ群との間には有意差は認められなかった⁹。副次的評価項目の 1 つである 6 ヶ月後の ACR50%及び 70%改善率は表 14 のとおりであり、本剤 2 mg/kg 群、10 mg/kg 群の改善率は、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

⁸ MTX (10～30 mg/週) を 6 ヶ月以上投与され、腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上、CRP1.0mg/dL 以上の患者

⁹ ACR20%改善率については、まず 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較し、有意差が認められた場合にのみ 2 mg/kg 群とプラセボ群を比較することとされた。

表 14 投与開始 6 ヶ月後の ACR20%、50%及び 70%改善率

	本剤群		プラセボ群 (119 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	
	10 mg/kg 群 (115 例)	2 mg/kg 群 (105 例)		10 mg/kg 群	2 mg/kg 群
ACR20%改善率	60.9 (70 例)	41.9 (44 例)	35.3 (42 例)	25.6 [12.8, 38.4] p<0.001*	6.6 [-6.2, 19.4] p=0.31*
ACR50%改善率	36.5 (42 例)	22.9 (24 例)	11.8 (14 例)	24.8 [13.8, 35.7] p<0.001*	11.1 [1.2, 20.9] p=0.027*
ACR70%改善率	16.5 (19 例)	10.5 (11 例)	1.7 (2 例)	14.8 [7.5, 22.2] p<0.001*	8.8 [2.7, 14.9] p=0.005*

% (例数)。*:カイ二乗検定。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、2 mg/kg 群 99.0%（104/105 例）、10 mg/kg 群 90.4%（104/115 例）、プラセボ群 94.1%（112/119 例）に認められた。死亡例は、2 mg/kg 群 1 例（うっ血性心不全、腎不全、肝不全を含む複合要因）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、2 mg/kg 群 18.1%（19/105 例）、10 mg/kg 群 12.2%（14/115 例）、プラセボ群 16.0%（19/119 例）に認められ、本剤群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は胸痛（2 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 1 例、プラセボ群 0 例）であった。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は、2 mg/kg 群 4.8%（5/105 例）、10 mg/kg 群 1.7%（2/115 例）、プラセボ群 1.7%（2/119 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群 9.5%（10/105 例）、10 mg/kg 群 5.2%（6/115 例）及びプラセボ群 9.2%（11/119 例）に認められ、本剤群で 2 例以上に発現した事象は胸痛（2 mg/kg 群 2 例）であった。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、2 mg/kg 群 47.6%（50/105 例）、10 mg/kg 群 48.7%（56/115 例）、プラセボ群 48.7%（58/119 例）に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用

基本語	本剤群		プラセボ群 (n=119)
	10 mg/kg (N=115)	2 mg/kg (N=105)	
鼻咽頭炎	7 (6.1)	3 (2.9)	4 (3.4)
悪心	6 (5.2)	6 (5.7)	7 (5.9)
頭痛	6 (5.2)	6 (5.7)	8 (6.7)
咳嗽	6 (5.2)	2 (1.9)	3 (2.5)
上気道感染	5 (4.3)	2 (1.9)	1 (0.8)
気管支炎	5 (4.3)	2 (1.9)	3 (2.5)
潮紅	4 (3.5)	2 (1.9)	1 (0.8)
下痢	3 (2.6)	1 (1.0)	2 (1.7)
消化不良	3 (2.6)	3 (2.9)	2 (1.7)
疲労	3 (2.6)	1 (1.0)	4 (3.4)
咽喉頭疼痛	3 (2.6)	1 (1.0)	3 (2.5)
インフルエンザ	3 (2.6)	2 (1.9)	4 (3.4)
嘔吐	2 (1.7)	3 (2.9)	3 (2.5)
副鼻腔炎	2 (1.7)	3 (2.9)	4 (3.4)
発疹	2 (1.7)	1 (1.0)	3 (2.5)
高血圧	1 (0.9)	4 (3.8)	3 (2.5)
関節リウマチ*	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (2.5)
脱毛症	0	3 (2.9)	1 (0.8)

例数 (%)

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値（2 mg/kg 群 5.8% <6/105 例>、10 mg/kg 群 10.4% <12/115 例>、プラセボ群 11.8% <14/119 例>）、クレアチニン高値（2 mg/kg 群 2.9% <3/105 例>、10 mg/kg 群 3.5% <4/115 例>、プラセボ群 3.4% <4/119 例>）であった。

以上より申請者は、MTX で効果不十分な RA 患者において、主要評価項目である 6 ヶ月後の ACR20%改善率は本剤 10 mg/kg 群ではプラセボ群に比べ有意な改善を示したのに対し、本剤 2 mg/kg 群では改善傾向を示したものの有意差には至らなかったこと、安全性については、本剤 2 mg/kg 及び 10 mg/kg を 1 年間投与したときの忍容性はいずれも良好であったことを説明した。また、以上の成績及び 10 mg/kg 群における血清中トラフ濃度が最大臨床効果を示すと予測される濃度域（10 µg/mL）に達していたことなどを踏まえ、本剤の推奨用量として 10 mg/kg が妥当であると考えた旨を説明した。

2) エタネルセプト効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした試験 (5.3.5.1-3: IM101-101<2001 年 2 月～2002 年 9 月>)

エタネルセプトで効果不十分な活動性 RA 患者¹⁰（目標症例数 141 例 <本剤群 94 例、プラセボ群 47 例>）を対象に、エタネルセプト併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 2 mg/kg 又はプラセボを 1、15、30 日、以後 30 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 12 ヶ月とされた。なお、投与 180 日まではエタネルセプト（25 mg、週 2 回皮下投与）を併用することとされ、180 日目の時点で腫脹関節数及び疼痛関節数が 50%以上減少した症例では、エタネルセプトの投与を中止することとされた。

総投与症例数 121 例（本剤群 85 例、プラセボ群 36 例）全例が ITT とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 6 ヶ月後の Modified ACR20%改善率¹¹は、本剤群 48.2%（41/85 例）、プラセボ群 30.6%（11/36 例）であり、群間に有意差は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤群 92.9%（79/85 例）、プラセボ群 88.9%（32/36 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 16.5%（14/85 例）、プラセボ群 2.8%（1/36 例）に認められ、2 例以上に発現した事象は蜂巣炎（本剤群 2 例、プラセボ群 0 例）であった。本剤群の 5 例 5 件（蜂巣炎、軟部組織感染、複雑部分発作、非定型胸痛、血管炎、各 1 例 1 件）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群で 11.8%（10/85 例）、プラセボ群で 2.8%（1/36 例）に認められ、2 例以上に発現した事象は気管支炎（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。

副作用は、本剤群 62.4%（53/85 例）、プラセボ群 47.2%（17/36 例）に認められ、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は表 16 のとおりであった。

¹⁰ エタネルセプト（25 mg、週 2 回皮下投与）を 3 ヶ月以上投与され、腫脹関節数 8 関節以上、疼痛関節数 10 関節以上（エタネルセプト単独療法）、腫脹関節数 6 関節以上、疼痛関節数 8 関節以上（エタネルセプトと DMARD の併用）の患者（CRP は規定されていない）

¹¹ 疼痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が 20%以上、かつ残り 4 つの ACR コアセット（患者による疼痛評価、身体機能評価、患者による疾患活動性の全般評価及び医師による疾患活動性の全般評価）のうち、2 つが 20%以上改善した場合。本試験のスクリーニング時（エタネルセプト投与中）において多くの患者で CRP が低値を示したため、ACR コアセットより CRP の項目が除外され主要評価項目とされた。

表 16 いずれかの投与群で3%以上に発現した副作用（1年間）

	本剤群 (N = 85)	プラセボ群 (N = 36)
頭痛	11 (12.9)	1 (2.8)
浮動性めまい	9 (10.6)	0
悪心	7 (8.2)	1 (2.8)
疲労	7 (8.2)	3 (8.3)
下痢	6 (7.1)	1 (2.8)
血圧低下	6 (7.1)	1 (2.8)
血圧上昇	6 (7.1)	2 (5.6)
気管支炎	5 (5.9)	1 (2.8)
上気道感染	5 (5.9)	2 (5.6)
発疹	5 (5.9)	2 (5.6)
咽頭炎	3 (3.5)	0
関節リウマチ ^a	3 (3.5)	1 (2.8)
副鼻腔炎	2 (2.4)	2 (5.6)
そう痒症	1 (1.2)	2 (5.6)

例数 (%), a:「関節炎の悪化」を含み、その他の RA 以外の事象は含まない。

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値（本剤群 5.9% <5/85 例>、プラセボ群 2.8% <1/36 例>）、血清カリウム高値（本剤群 5.9% <5/85 例>、プラセボ群 0%）、ALT 高値（本剤群 3.5% <3/85 例>、プラセボ群 0%）であった。

以上より申請者は、エタネルセプトで効果不十分な RA 患者において、エタネルセプトの併用下では、本剤 2 mg/kg 群とプラセボ群間で主要評価項目である 6 ヶ月後の Modified ACR20%改善率に有意差は認められなかったこと、また、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象等の発現が、プラセボ群と比較して本剤群で高かったことを説明した。

なお申請者は、本試験を含む海外主要試験（IM101-100、101、102、029 及び 031）において、本剤と TNF 阻害薬の併用投与を受けた患者（205 例）では、感染症（63.9%）及び重篤な感染症（4.4%）の発現率が TNF 阻害薬のみの投与を受けた患者（136 例）での発現率（それぞれ 44.9%及び 1.5%）と比べて高く、本剤と TNF 阻害薬の併用による効果の増強は確認されなかったことから、本剤と TNF 阻害薬の併用は行わない旨を添付文書で注意喚起すると併せて説明した。

3) MTX 効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: IM101-102<2002 年 11 月～2004 年 6 月>）

MTX で効果不十分な活動性 RA 患者¹²（目標症例数 540 例 <本剤群 360 例、プラセボ群 180 例>）を対象に、MTX 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 500 mg（体重 60 kg 未満）、750 mg（体重 60 kg 以上 100 kg 未満）、1000 mg（体重 100 kg 以上）又はプラセボを 1、15、29 日目、以後 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 12 ヶ月とされた（第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験では、投与を簡略化し誤投与を防ぐため、被験者の体重にかかわらず、投与量が概ね 10 mg/kg±25%となるよう設定された体重別固定用量が用いられた）。なお、投与 169 日目までは一定用量（10～30 mg/週）の MTX を併用することとされ、170 日目以後は MTX の用量調節及び DMARD の追加が可とされた。

¹² 15 mg/週以上の MTX を 3 ヶ月以上投与され、腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上、CRP1.0 mg/dL 以上（MTX 単独療法）、腫脹関節数 6 関節以上、疼痛関節数 8 関節以上（CRP の規定なし）（MTX と DMARD の併用）の患者

総投与症例数 652 例（本剤群 433 例、プラセボ群 219 例）全例が ITT とされ、安全性の解析対象とされ、治験実施計画書不遵守により治験依頼者の判断で治験中止した医療機関（1 ヶ所）の症例（本剤群 9 例、プラセボ群 5 例）を除外した 638 例（本剤群 424 例、プラセボ群 214 例）が有効性の解析対象とされた。

試験の主目的は 3 つ設定されており、閉手順に基づき 1 つ目の主要評価項目から順に逐次比較が行われた。1 つ目の主要評価項目である、RA の症候及び症状を評価した投与 6 ヶ月後の ACR20% 改善率は表 17 のとおりであり、本剤群の改善率はプラセボ群と比較して有意に高かった。副次的評価項目である ACR50%及び 70%改善率は表 17 のとおりであった。

表 17 投与開始 6 ヶ月後の ACR20%、50%及び 70%改善率

	本剤群 (424 例)	プラセボ群 (214 例)	群間差 [95%信頼区間]	P 値*
ACR20%改善率	67.9 (288 例)	39.7 (85 例)	28.2 [19.8, 36.7]	< 0.001
ACR50%改善率	39.9 (169 例)	16.8 (36 例)	23.0 [15.0, 31.1]	< 0.001
ACR70%改善率	19.8 (84 例)	6.5 (14 例)	13.3 [7.0, 19.5]	< 0.001

*: 連続修正したカイ二乗検定

2 つ目の主要評価項目である、身体機能の評価した 12 ヶ月後の臨床的に意義のある HAQ-DI（HAQ-DI が投与開始前から 0.3 ポイント以上減少）を示した被験者の割合は、本剤群 63.7% (270/424 例)、プラセボ群 39.3% (84/214 例) であり、本剤群が有意に高かった ($p < 0.001$ 、連続修正したカイ二乗検定)。

3 つ目の主要評価項目である、関節の構造的損傷の防止を評価した投与 12 ヶ月後の Genant-modified Sharp score による関節びらんスコアは表 18 のとおりであり、投与開始前からの変化量はプラセボ群に比べて本剤群で有意に小さかった。

表 18 投与開始 12 ヶ月後の Genant-modified Sharp score による関節びらんスコア

	本剤群 (424 例)	プラセボ群 (214 例)	P 値*
評価例数	391	195	0.029
ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差	0.63±1.77	1.14±2.81	
中央値（四分位範囲）	0.00 (0.00, 1.02)	0.27 (0.00, 1.27)	

*: ベースラインからの変化量の順位を結果変数、治療を主効果、ベースライン値の順位を共変量とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤群 87.3% (378/433 例)、プラセボ群 84.0% (184/219 例) に認められた。死亡例は、敗血症が本剤群及びプラセボ群各 1 例に認められ、本剤群については因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、表 19 のとおり、本剤群 15.0% (65/433 例)、プラセボ群 11.9% (26/219 例) に認められ、本剤群 3.5% (15/433 例)（肺炎 2 例等）、プラセボ群 0.5% (1/219 例)（蜂巣炎/四肢膿瘍）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 4.2% (18/433 例)、プラセボ群 1.8% (4/219 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は過敏症（本剤群 2 例、プラセボ群 0 例）であった。

表 19 いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象

	本剤群 (N = 433)	プラセボ群 (N = 219)
関節リウマチ	11 (2.5)	6 (2.7)
関節炎	2 (0.5)	1 (0.5)
無腐性骨壊死	2 (0.5)	0
肺炎	4 (0.9)	1 (0.5)
気管支肺炎	2 (0.5)	0
憩室炎	2 (0.5)	0
尿路感染	2 (0.5)	0
基底細胞癌	2 (0.5)	0
血管偽動脈瘤	2 (0.5)	0
臍ヘルニア	2 (0.5)	0
リウマトイド結節	2 (0.5)	0
脱水	2 (0.5)	0
限局性骨関節炎	1 (0.2)	2 (0.9)

例数 (%)

副作用は、本剤群 49.4% (214/433 例)、プラセボ群 47.5% (104/219 例) に認められ、いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用

	本剤群 (N = 433)	プラセボ群 (N = 219)
頭痛	41 (9.5)	12 (5.5)
悪心	29 (6.7)	11 (5.0)
浮動性めまい	19 (4.4)	10 (4.6)
上気道感染	18 (4.2)	4 (1.8)
鼻咽頭炎	15 (3.5)	6 (2.7)
疲労	14 (3.2)	7 (3.2)
下痢	12 (2.8)	8 (3.7)
傾眠	12 (2.8)	7 (3.2)
インフルエンザ	11 (2.5)	3 (1.4)
尿路感染	10 (2.3)	3 (1.4)
発疹	10 (2.3)	1 (0.5)
高血圧	9 (2.1)	1 (0.5)
無力症	5 (1.2)	5 (2.3)
悪寒	4 (0.9)	7 (3.2)

例数 (%)

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値 (本剤群 10.4 % <45/433 例>、プラセボ群 15.2% <33/217 例>)、クレアチニン高値 (本剤群 5.3% <23/433 例>、プラセボ群 6.9% <15/217 例>)、白血球数低値 (本剤群 3.5% <15/433 例>、プラセボ群 1.8% <4/217 例>)、好中球低値 (本剤群 2.3% <10/433 例>、プラセボ群 1.4% <3/217 例>)、ALT 高値 (本剤群 1.6% <7/433 例>、プラセボ群 2.3% <5/217 例>) であった。

以上より申請者は、MTX で効果不十分な RA 患者において、RA の症候及び症状、身体機能、関節の構造的損傷に対する本剤の有効性が示されたこと、本剤 1 年間投与の忍容性は概ね良好であったことを説明した。

4) TNF- α 阻害薬で効果不十分な外国人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5: IM101-029< 2002 年 12 月～2004 年 6 月>)

TNF- α 阻害薬を 3 ヶ月間以上投与し、スクリーニング時も継続中 (current user) 又は既に中止 (prior user) しており、効果不十分と判断された活動性 RA 患者¹³ (目標症例数 384 例<本剤群 256 例、プラセボ群 128 例>) を対象に、DMARD 又は anakinra (IL-1 阻害薬、本邦未承認) 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) 又はプラセボを 1、15、29 日目、以後 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 6 ヶ月とされた。なお、エタネルセプトの current user は 28 日間、インフリキシマブの current user は 60 日間の休薬期間が設定され、すべての被験者は試験期間を通して一定用量の DMARD 又は anakinra を併用することとされた。

総投与症例数 391 例 (本剤群 258 例、プラセボ群 133 例) 全例が ITT とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

試験の主目的は 2 つ設定されており、閉手順に基づき 1 つ目の主要評価項目から順に逐次比較が行われた。1 つ目の主要評価項目である、RA の症候及び症状を評価した投与 6 ヶ月後の ACR20% 改善率は表 21 のとおりであり、本剤群の改善率はプラセボ群と比較して有意に高かった。副次的評価項目の 1 つである投与 6 ヶ月後の ACR50%及び 70%改善率は表 21 のとおりであった。

表 21 6 ヶ月後の ACR20%、50%及び 70%改善率

	本剤群 (256 例)	プラセボ群 (133 例)	群間差 [95%信頼区間]	P 値*
ACR20%改善率	50.4 (129 例)	19.5 (26 例)	30.8 [20.6, 41.1]	< 0.001
ACR50%改善率	20.3 (52 例)	3.8 (5 例)	16.6 [8.6, 24.5]	< 0.001
ACR70%改善率	10.2 (26 例)	1.5 (2 例)	8.7 [2.7, 14.6]	0.003

% (例数)。

*: 投与開始前の TNF- α 阻害薬の使用状況 (current user、prior user) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

身体機能を評価する 2 つ目の主要評価項目である、投与 6 ヶ月後の臨床的に意義のある HAQ-DI (HAQ-DI が投与開始前から 0.3 ポイント以上減少) を示した被験者の割合は、本剤群 47.3% (121/256 例)、プラセボ群 23.3% (31/133 例) であり、本剤群が有意に高かった ($p < 0.001$ 、投与開始前の TNF- α 阻害薬の使用状況 (current user、prior user) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、本剤群 79.5% (205/258 例)、プラセボ群 71.4% (95/133 例) に認められた。死亡例は、本剤群 1 例 (心筋梗塞/うっ血性心不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 10.5% (27/258 例)、プラセボ群 11.3% (15/133 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は関節リウマチ (本剤群 5 例、プラセボ群 2 例)、うっ血性心不全 (本剤群 2 例、プラセボ群 1 例) であった。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は、本剤群 2.7% (7/258 例)、プラセボ群 0.8% (1/133 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.5% (9/258 例)、プラセボ群 3.0% (4/133 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象はうっ血性心不全 (本剤群 2 例) であった。

¹³ Prior user についてはスクリーニング時、current user については投与第 1 日目 (休薬期間後) に、腫脹関節数 10 以上、疼痛関節数 12 以上、CRP > 1.3 mg/dL の患者

副作用は、本剤群41.5% (107/258例)、プラセボ群29.3% (39/133例) に認められ、いずれかの群で2%以上に発現した事象は表22のとおりであった。

表22 いずれかの投与群で2%以上に発現した副作用

	本剤群 (N = 258)	プラセボ群 (N = 133)
頭痛	21 (8.1)	2 (1.5)
浮動性めまい	9 (3.5)	2 (1.5)
悪心	9 (3.5)	1 (0.8)
上気道感染	6 (2.3)	4 (3.0)
気管支炎	6 (2.3)	3 (2.3)
鼻咽頭炎	6 (2.3)	2 (1.5)
疲労	3 (1.2)	4 (3.0)
インフルエンザ	0	3 (2.3)

例数 (%)

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値(本剤群 7.0 % <18/258 例>、プラセボ群 10.7% <14/133 例>)、クレアチニン高値(本剤群 4.3% <11/258 例>、プラセボ群 3.8% <5/133 例>)であった。

以上より申請者は、TNF- α 阻害薬で効果不十分な RA 患者において、RA の症候及び症状、身体機能に対する本剤の有効性が示され、安全性プロファイルは許容可能であったと考えることを説明した。

5) 外国人 RA 患者を対象とした生物製剤を含む DMARD と本剤の併用試験 (添付資料 5.3.5.1-6: IM101-031<2002 年 12 月~2004 年 6 月>)

合併症の有無を問わない活動性 RA 患者¹⁴ (目標症例数 1333 例<本剤群 1000 例、プラセボ群 333 例>)を対象に、本剤と生物製剤を含む DMARD を 1 剤以上併用したときの安全性を検討するため、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、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) 又はプラセボを 1、15、29 日目、以後 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 12 ヶ月とされた。なお、組み入れ時に投与されていた生物製剤及び DMARD は本剤投与 85 日目までは一定用量で併用することとされ、86 日以後は用量調節及び他の生物製剤、DMARD の追加も可とされた。投与 1 日目には、生物製剤を含む DMARD は各群ともに約 97%の被験者で併用されており、MTX の併用が最多で 75~78%、生物製剤の併用は、TNF 阻害薬が約 9%、anakinra が約 2%であった。

総投与症例数 1441 例 (本剤群 959 例、プラセボ群 482 例¹⁵) 全例が ITT とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、本剤群90.3% (866/959例)、プラセボ群86.5% (417/482 例) に認められた。死亡例は、本剤群5例 (高血圧性心疾患、冠状動脈粥状硬化症/心筋虚血、心不全、心停止、突然死)、プラセボ群4例 (心筋梗塞、脳血管発作、心臓関連死、ニューモシスティ

¹⁴ 生物製剤を含む DMARD1 剤以上を 3 ヶ月以上前から投与されている患者で、スクリーニング時及び投与 1 日目の患者の全般評価 (VAS) が 20mm 以上の患者。糖尿病、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患等の合併症を有していても症状が安定してれば参加可能とされた。

¹⁵ 本試験では本剤群とプラセボ群は 3:1 に割り付けられる予定であったが、二重盲検期間完了後の開鍵後に 2:1 に割り付けられていた誤りが判明した。本試験の症例数は本剤群の 0.2%の有害事象の発現率の検出力 (87%) に基づき設定されたが、実際の本剤群の被験者数に基づく検出力は 85%であったことから、実質的な影響はないとされた。

スカリニ肺炎)に認められ、ニューモシスティスカリニ肺炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤群12.8% (123/959例)、プラセボ群12.2% (59/482例)に認められ、3例以上に発現した事象は表23のとおりであった。因果関係が否定されない重篤な有害事象は、本剤群2.4% (23/959例)、プラセボ群2.7% (13/482例)に認められ、いずれかの群で2例以上に発現した事象は肺炎(本剤群3例、プラセボ群3例)であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群5.4% (52/959例)、プラセボ群4.1% (20/482例)に認められ、いずれかの群で0.3%以上に発現した事象は肺炎(本剤群0.3%<3/959例>、プラセボ群0%)、無力症(本剤群0.3%<3/959例>、プラセボ群0%)であった。

表23 いずれかの投与群で3例以上に発現した重篤な有害事象

	本剤群 (N = 959)	プラセボ群 (N = 482)
関節リウマチ	31 (3.2)	19 (3.9)
関節障害	1 (0.1)	3 (0.6)
肺炎	4 (0.4)	3 (0.6)
気管支炎	3 (0.3)	0
基底細胞癌	5 (0.5)	3 (0.6)
胃腸出血	0	3 (0.6)
胸痛	4 (0.4)	3 (0.6)
深部静脈血栓症	3 (0.3)	1 (0.2)
胆石症	2 (0.5)	3 (0.6)

例数 (%)

副作用は、本剤群55.7% (534/959例)、プラセボ群49.6% (239/482例)に認められ、いずれかの群で2%以上に発現した事象は表24のとおりであった。

表24 いずれかの投与群で2%以上に発現した副作用

	本剤群 (N = 959)	プラセボ群 (N = 482)
頭痛	111 (11.6)	37 (7.7)
悪心	60 (6.3)	30 (6.2)
上気道感染	57 (5.9)	27 (5.6)
浮動性めまい	49 (5.1)	22 (4.6)
下痢	43 (4.5)	17 (3.5)
疲労	41 (4.3)	14 (2.9)
副鼻腔炎	35 (3.6)	14 (2.9)
鼻咽頭炎	30 (3.1)	7 (1.5)
咳嗽	29 (3.0)	6 (1.2)
傾眠	25 (2.6)	12 (2.5)
尿路感染	25 (2.6)	8 (1.7)
発疹	23 (2.4)	9 (1.9)
高血圧	23 (2.4)	6 (1.2)
無力症	20 (2.1)	6 (1.2)
発熱	18 (1.9)	10 (2.1)
嘔吐	15 (1.6)	10 (2.1)
筋痛	13 (1.4)	10 (2.1)
末梢性浮腫	9 (0.9)	10 (2.1)

例数 (%)

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値(本剤群 7.3% <70/958例>、プラセボ群 11.9% <57/481例>)、クレアチニン高値(本剤群 4.3% <41/958例>、プラセボ群 6.1% <29/481例>)、ヘモグロビン低値(本剤群 1.3% <12/958例>、プラセボ群 2.9% <14/481例>)、白血球数低値(本剤群 2.5% <24/958例>)、

例>、プラセボ群 2.5% <12/481 例>）、ヘマトクリット低値（本剤群 0.9% <9/958 例>、プラセボ群 2.5% <12/481 例>）であった。

なお、生物製剤を併用したサブグループにおいて、有害事象の発現率（本剤群 95.1%<98/103 例>、プラセボ群 89.1%<57/64 例>）、重篤な有害事象による中止例（本剤群 4.9%<5/103 例>、プラセボ群 3.1%<2/64 例>）及び重篤な感染症の発現率（本剤群 5.8%<6/103 例>、プラセボ群 1.6%<1/64 例>）は、プラセボ群に比べ本剤群で高かった。

以上より申請者は、合併症の有無を問わない活動性 RA 患者に対して、本剤と生物製剤を含む DMARD を併用投与した際の忍容性が示されたと考える旨を説明した。

また申請者は、本試験において慢性閉塞性肺疾患のある患者における副作用発現率が、本剤群 51.4%（19/37 例）、プラセボ群 47.1%（8/17 例）と本剤群で高かったことから、添付文書の慎重投与の項に「慢性閉塞性肺疾患のある患者」を規定する予定である旨を併せて説明した。

(3) 国内外における長期継続投与試験

1) 日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（5.3.5.2-1.2: IM101-129<20 年 月～継続中（20 年 月カットオフ）>）

IM101-034 又は IM101-071 試験を完了し、投与継続を希望する RA 患者、並びに新規組み入れた MTX が安全性上の理由により投与できず、MTX 以外の DMARDs 又は生物製剤で効果不十分な RA 患者¹⁶（目標症例数 180 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され、48 週時まで（20 年 月カットオフ）の中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 500 mg（体重 60 kg 未満）、750 mg（体重 60 kg 以上 100 kg 未満）、1000 mg（体重 100 kg 以上）を 0、2、4 週、以降 4 週間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は本剤が承認されるまでとされた。なお、投与継続例は DMARD を含む併用薬の調整が可とされ、一方、新規組み入れ例は 12 週目まで DMARD の併用が禁止された。

総投与症例数 217 例（IM101-034 試験参加例 13 例、IM101-071 試験参加例 178 例、新規組入れ例 26 例）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は 19 例であり、主な中止理由は被験者からの申し出 9 例、有害事象、効果不十分各 5 例であった。IM101-034 又は IM101-071 試験を含む全試験期間を通じて本剤が投与された期間（平均値±標準偏差）は、11.5±1.7 ヶ月であった。

有効性の評価項目の 1 つである ACR20%、50%及び 70%改善率の推移は、表 25 のとおりであった。

表 25 ACR20%、50%及び 70%改善率の推移

	ACR20%	ACR50%	ACR70%
12 週目	50.2% (108/215 例)	19.1% (41/215 例)	6.0% (13/215 例)
24 週目	62.7% (133/212 例)	28.3% (60/212 例)	11.8% (25/212 例)
36 週目	64.9% (135/208 例)	31.3% (65/208 例)	12.5% (26/208 例)
48 週目	65.7% (132/201 例)	40.3% (81/201 例)	16.4% (33/201 例)

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、89.9%（195/217 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、14.3%（31 例）に認められ、2 例以上に発現した事象は、脊椎圧

¹⁶腫脹関節数 6 関節以上、疼痛関節数 8 関節以上の RA 患者

迫骨折 1.4% (3 例)、蜂巣炎、大腿骨骨折、関節破壊、骨関節炎各 0.9% (各 2 例) であった。因果関係が否定されない重篤な有害事象は、6.5% (14 例) に認められ、発現した事象は蜂巣炎 2 例、胃腸炎、細菌性関節炎、発熱、急性副鼻腔炎、骨髄炎、敗血症/咽頭膿瘍/脳梗塞/脳炎、B 細胞性リンパ腫、胃癌、炎症性腸疾患、ウイルス性胃腸炎、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は、2.3% (5 例) に認められた。

副作用 (臨床検査値異常変動を除く) は、73.3% (159/217 例) に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎 24.9% (54 例)、血圧上昇 9.2% (20 例)、上気道の炎症 8.3% (18 例)、口内炎 7.4% (16 例)、高血圧 5.1% (11 例) 胃腸炎 4.1% (9 例)、気管支炎、咽頭炎各 3.2% (各 7 例) であった。

臨床検査値異常変動は、54.8% (119/217 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動は 39.2% (85 例) に認められ、主な事象は、リンパ球数減少 11.5% (25 例)、白血球数増加 10.1% (22 例)、ALT 増加 6.5% (14 例)、尿中白血球陽性 6.0% (13 例) であった。

以上より申請者は、日本人 RA 患者に本剤を 48 週間投与した時の忍容性及び安全性が確認され、有効性についても 48 週まで RA の症候及び症状等の改善が維持されたことを説明した。

2) 海外 IM101-100 試験から継続された第 II 相長期投与試験 (5.3.5.2-2: IM101-100LT < 20 年 月 ~ 継続中 (20 年 月 カットオフ) >)

IM101-100 試験を完了し、投与継続を希望した RA 患者を対象に、MTX 併用下での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され、20 年 月 カットオフの中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) を 30 日間隔で点滴静脈内投与することとされた¹⁷。なお、MTX (30mg/週以下) を含む併用薬の調整、生物製剤を除く DMARD 1 剤の追加は可とされた。

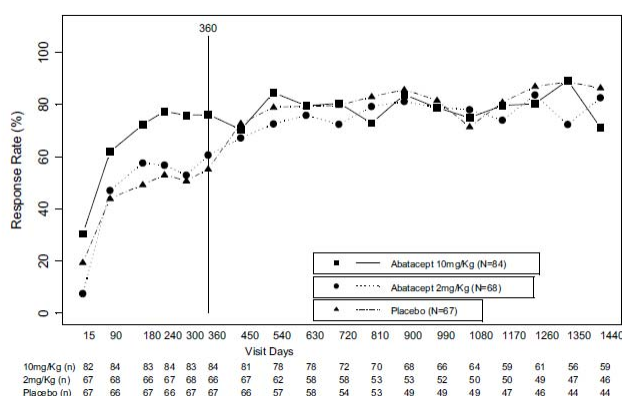
総投与症例数 219 例全例が安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は 70 例であり、主な中止理由は有害事象 26 例、効果不十分 21 例、同意の撤回 13 例等であった。IM101-100 試験を含む全試験期間を通じて本剤が投与された期間

(平均値±標準偏差) は、38.8±13.8 カ月であった。

有効性の評価項目の 1 つである ACR20% 改善率の推移は図 4 のようであった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、95.4% (209/219 例) に認められた。死亡例は、3 例 (胸膜転移を伴った肺腺癌、重度の呼吸困難、心肺不全) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な

有害事象は、39.3% (86 例) に認められ、主な事象は、関節リウマチ 5.0% (11 例)、基底細胞癌 1.8% (4 例)、骨関節炎、呼吸困難、心筋梗塞、股関節形成、胆石症各 1.4% (各 3 例) であった。



¹⁷ 被験者のうち 63 例に対しては、IM101-100 試験の 12 カ月の投与を完了後、長期投与試験の用量が決定されるまでの期間 (1~5 カ月)、本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg が投与されていた症例は、当該用量のまま、プラセボが投与されていた症例は、プラセボ又は本剤 2mg/kg に 1:1 で再割り付けされた上で、二重盲検下での投与が継続された。

図 4 ACR20% 改善率の推移 (二重盲検試験期間+長期継続投与試験期間)

因果関係が否定されない重篤な有害事象は、9.6% (21 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は細菌性関節炎、基底細胞癌、胸膜炎、心膜炎各 2 例であった。投与中止に至った有害事象は、10.5% (23 例) に認められた。

副作用は、本剤群 53.4% (117/219 例) に認められ、2%以上に発現した事象は、気管支炎 6.8% (15 例)、鼻咽頭炎 5.9% (13 例)、上気道感染 5.5% (12 例)、副鼻腔炎 5.0% (11 例)、尿路感染 4.1% (9 例)、帯状疱疹 3.2% (7 例)、単純ヘルペス 2.7% (6 例)、鼻炎 2.3% (5 例)、咳嗽 3.2% (7 例)、疲労 2.3% (5 例)、高血圧 3.7% (8 例)、頭痛 2.7% (6 例) であった。

臨床検査値の主な異常変動は、リンパ球低値 19.4% (42/217 例)、白血球数高値 13.9% (30/216 例)、好酸球高値 6.9% (15/217 例)、尿素窒素高値 6.5% (14/217 例)、ヘモグロビン低値 6.0% (13/216 例)、ALT 高値 3.7% (8/217 例)、クレアチニン高値 3.2% (7/217 例)、ヘマトクリット低値 2.8% (6/216 例) であった。

3) 海外 IM101-101 試験から継続された第Ⅱ相長期投与試験 (5.3.5.2-3: IM101-101LT<2002 年 2 月~2007 年 2 月>)

IM101-101 試験を完了し、投与継続を希望した RA 患者を対象に、エタネルセプト併用下での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された。

用法・用量は、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) を 30 日間隔で点滴静脈内投与することとされ、投与期間は 4 年間とされた。なお、エタネルセプトを含む併用薬の調整、原則 1 剤の DMARD の追加は可とされていたが、2005 年 6 月以降、エタネルセプトの併用は全被験者で中止された。

総投与症例数 80 例全例が安全性の解析対象とされた。治験中止例は 50 例であり、主な中止理由は効果不十分 17 例、同意の撤回 15 例、有害事象 10 例等であった。IM101-101 試験を含む全試験期間を通じて本剤が投与された期間 (平均値±標準偏差) は、47.6±18.2 ヲ月であった。

有効性の評価項目の 1 つである投与 360、720、1080、1440 及び 1800 日目 (IM101-101 試験からの通算) の Modified ACR20%改善率は、IM101-101 試験で本剤 2 mg/kg を投与された被験者ではそれぞれ 65.5、92.3、84.8、89.7 及び 86.4%、プラセボを投与された被験者ではそれぞれ 50.0、75.0、58.8、66.7 及び 62.5%であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、98.8% (79/80 例) に認められた。死亡例は 2 例 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫/肝脾腫大、混合乏突起星細胞腫) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、41.3% (33 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、関節リウマチ 7.5% (6 例)、骨関節炎 3.8% (3 例)、心房細動 2.5% (2 例) であった。因果関係が否定されない重篤な有害事象は、7.5% (6 例) に認められ、細菌性関節炎、肝脾肥大、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、子宮頸部癌、混合乏突起星細胞腫各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は、12.5% (10 例) に認められた。

副作用は、本剤群 76.3% (61/80 例) に認められ、3%以上に発現した事象は、上気道感染 18.8% (15 例)、副鼻腔炎 15.0% (12 例)、気管支炎 12.5% (10 例)、悪心 8.8% (7 例)、尿路感染、血圧上昇各 7.5% (各 6 例)、血圧低下、拡張期血圧低下、頭痛各 6.3% (各 5 例)、発疹 5.0% (4 例)、肺炎、鼻炎、腹部不快感、下痢、疲労、喘息各 3.8% (各 3 例) であった。

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値13.8% (11/80例)、好酸球数高値10.0% (8/80例) 等であった。

4) 海外 IM101-102 試験から継続された第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2-4: IM101-102LT<20 年 月～継続中 (20 年 月カットオフ) >)

IM101-102 試験を完了し、投与継続を希望した RA 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験へ移行が実施され、20 年 月カットオフの中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) を 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされた。なお、DMARD 及びその他の併用薬の調整が可とされた。

総投与症例数 539 例全例が安全性の解析対象とされた。治験中止例は 51 例であり、主な中止理由は有害事象 19 例、同意の撤回 12 例、効果不十分 11 例等であった。IM101-102 試験を含む全試験期間を通じて本剤が投与された期間 (平均値±標準偏差) は、22.7±6.1 カ月であった。

有効性の評価項目の 1 つである投与 365、449、533、617 及び 729 日目 (IM101-102 試験からの通算) の ACR20%改善率は、IM101-102 試験で本剤を投与された被験者ではそれぞれ 81.9、81.1、80.9、81.6 及び 80.3%、プラセボを投与された被験者ではそれぞれ 53.8、77.5、81.3、80.0 及び 78.1% であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、87.2% (470/539 例) に認められた。死亡例は、2 例 (大葉性肺炎、心筋虚血/処置後合併症) に認められ、大葉性肺炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、17.8% (96 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、関節リウマチ 3.5% (19 例)、骨関節炎 1.5% (8 例)、急性気管支炎、胸痛各 0.6% (各 3 例)、蜂巣炎、大葉性肺炎、肺炎、術後感染、基底細胞癌、子宮平滑筋腫、処置後合併症、一過性脳虚血発作、乳房腫瘍、貧血各 0.4% (各 2 例) であった。因果関係が否定されない重篤な有害事象は、4.8% (26 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は大葉性肺炎、術後感染 (各 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は、3.7% (20 例) に認められた。

副作用は、36.9% (199/539 例) に認められ、2%以上に発現した事象は、上気道感染 5.0% (27 例)、鼻咽頭炎 3.5% (19 例)、尿路感染 3.2% (17 例)、気管支炎 2.0% (11 例)、下痢 2.2% (12 例)、頭痛 2.4% (13 例) であった。

臨床検査値の主な異常変動は、クレアチニン高値11.0% (59/536例)、白血球数高値7.5% (40/536例)、白血球数低値3.4% (18/536例) であった。

5) 海外 IM101-029 試験から継続された長期投与試験 (5.3.5.2-5: IM101-029LT<20 年 月～継続中 (20 年 月カットオフ) >)

IM101-029 試験を完了し、投与継続を希望した RA 患者を対象に、DMARD 又は anakinra 併用下での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され、20 年 月カットオフの中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) を 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされた。なお、DMARD、Anakinra を含む併用薬の調整は可とされた。

総投与症例数 317 例全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。治験中止例は 74 例であり、主な中止理由は効果不十分 42 例、有害事象 18 例等であった。IM101-029 試験を含む全試験期間を通じて本剤が投与された期間 (平均値±標準偏差) は、19.4±5.7 カ月であった。

有効性の評価項目の 1 つである投与 169、365、449 及び 533 日目 (IM101-029 試験からの通算) の ACR20%改善率は、IM101-029 試験で本剤を投与された被験者ではそれぞれ 59.4、59.9、58.5 及び 56.7%、プラセボを投与された被験者ではそれぞれ 26.3、63.6、63.6 及び 59.6%であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、90.5% (287/317 例) に認められた。死亡例は 1 例 (呼吸不全) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。(また、IM101-029 試験の最終投与 56 日以後に胆管癌による死亡が 1 例に認められた。) 重篤な有害事象は、26.5% (84/317 例) に認められ、3 例以上に発現した事象は、関節リウマチ 7.3% (23 例)、骨関節炎、肺炎各 1.9% (6 例)、関節炎、大葉性肺炎、股関節部骨折、胸痛、肥満各 0.9% (各 3 例) であった。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は、4.4% (14 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は肺炎 1.6% (5 例) であった。投与中止に至った有害事象は、5.0% (16 例) に認められた。

副作用 (臨床検査値異常変動を除く) は、45.1% (143/317 例) に認められ、2%以上に発現した事象は、上気道感染 8.2% (26 例)、頭痛 6.0% (19 例)、副鼻腔炎 5.0% (16 例)、気管支炎 4.4% (14 例)、尿路感染 4.4% (14 例)、鼻咽頭炎 4.1% (13 例)、浮動性めまい 3.5% (11 例)、悪心、疲労各 2.5% (各 8 例) であった。

臨床検査値の主な異常変動は、血清クレアチニン高値 13.0% (41/315 例)、白血球数高値 12.4% (39/315 例)、AST 高値 2.5% (8/315 例)、ALT 高値 2.2% (7/315 例)、ヘマトクリット低値 2.2% (7/315 例) であった。

6) 海外 IM101-031 試験から継続された長期投与試験 (5.3.5.2-6: IM101-031LT<20 年 月～継続中 (20 年 月カットオフ) >)

IM101-031 試験を完了し、投与継続を希望した RA 患者を対象に、生物製剤を含む DMARD 併用下での本剤の長期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、20 年 月カットオフの中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 500 mg (体重 60 kg 未満)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 未満)、1000 mg (体重 100 kg 以上) を 28 日間隔で点滴静脈内投与することとされた。なお、DMARD、生物製剤を含む併用薬の調整は可とされた。

総投与症例数 1184 全例が安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は 113 例であり、主な中止理由は有害事象 39 例、同意の撤回 30 例、効果不十分 29 例等であった。IM101-031 試験を含む全試験期間を通じて本剤が投与された期間 (平均値±標準偏差) は、21.5±6.2 カ月であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、86.0% (1018/1184 例) に認められた。死亡例は、6 例 (心停止、肺小細胞癌、殺人の被害者、敗血症性ショック、うっ血性心不全・縫合関連合併症、胃癌) に認められ、敗血症性ショックと胃癌は治験薬との因果関係が否定されなかった。(また、最終投与 56 日以降にも胆石症、脳血管発作、死亡、白血球減少症/死亡の 4 例の死亡例が認められ、

白血球減少症/死亡については因果関係が否定されなかった。) 重篤な有害事象は、14.6% (173/1184 例) に認められ、3 例以上に発現した事象は関節リウマチ 1.9% (23 例)、骨関節炎 0.6% (7 例)、腹痛 0.4% (5 例)、関節炎、滑膜炎、肺炎各 0.3% (4 例)、憩室炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、消化不良、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、胆嚢炎、胆石症、胸痛各 0.3% (3 例) であった。因果関係の否定できない重篤な有害事象は、3.6% (43 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は肺炎 0.3% (3 例)、急性腎盂腎炎、過量投与各 0.2% (各 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は、3.2% (38 例) に認められた。

副作用(臨床検査値異常変動を除く)は、41.2% (488/1184 例) に認められ、2%以上に発現した事象は、上気道感染 5.9% (70 例)、気管支炎 3.4% (40 例)、頭痛 3.0% (36 例)、鼻咽頭炎、副鼻腔炎各 2.4% (各 28 例)、浮動性めまい 2.3% (27 例)、高血圧 2.2% (26 例) であった。

臨床検査値の主な異常変動は、白血球数高値 7.6% (90/1184 例)、血清クレアチニン高値 7.1% (84/1183 例)、白血球数低値 3.8% (45/1184 例)、ALT 高値 2.1% (25/1183 例) であった。

<審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について

機構は、国内 IM101-071 試験における本剤 2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の有効性(投与 6 ヶ月後の ACR20%改善率)は海外 IM101-100 試験と比較して高いことから、国内外の患者背景の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、両試験における治験薬投与開始前の MTX の投与量は、国内外の承認用量の差異を反映して国内試験の方が明らかに低かったこと(海外: 15~16 mg/週、国内: 7 mg/週<平均値、以下同様>)、また、治験薬投与開始前の RA の病態を比較した場合には、罹病期間、身体機能及び CRP に大きな差はなかったが、疼痛関節数(海外: 28.2~30.8、国内: 21.0~21.8)及び腫脹関節数(海外: 20.2~21.8、国内: 16.6~17.6)はいずれも国内試験でやや低かったことから、これらの相違が何らかの影響を及ぼした可能性は否定できないことを説明した。しかしながら、海外試験の ACR20%改善率について、MTX の用量別(15 mg/週未満、15 mg/週以上)のサブグループ解析を実施した結果、15 mg/週未満では、本剤 10 mg/kg 群 58.7% (27/46 例)、2 mg/kg 群 44.4% (16/36 例)、プラセボ群 27.0% (10/37 例)、15 mg/週以上では、本剤 10 mg/kg 群 62.3% (43/69 例)、2 mg/kg 群 40.6% (28/69 例)、プラセボ群 39.0% (32/82 例)とグループ間で大きな相違がなかったこと(国内試験については用量範囲が 6~8mg/週と狭いため実施せず)、また、国内試験における疼痛関節数別のサブグループ解析では、疼痛関節数が 15 以下のグループで 25 以上のグループに比べ ACR20%改善率が若干高い傾向がみられたものの、腫脹関節数別のサブグループ解析では両試験ともにグループ間で大きな相違はなかったことなどから、両試験間で本剤の有効性に大きな影響を及ぼすような患者背景の相違はなく、海外臨床試験成績を日本人に外挿する上で大きな問題はないと考える旨を説明した。

機構は、国内試験の対象患者においては、海外に比較し MTX の投与量が低く、疼痛関節・腫脹関節数が少なかったものの、承認申請資料・照会事項回答等から、これらの点が本剤の有効性に与える影響は大きくないと考える。また、ACR20%改善率に差はみられたものの、用量反応関係は類似し

ており、国内外試験成績に本質的な違いはないと考えられること、RA領域におけるブリッジングが可能であることは類薬でも概ね示されていることなども考慮し、本剤の海外試験成績を日本人RA患者に外挿して評価することは可能であると判断した。

(2) 有効性、臨床的位置づけ等について

1) 臨床的位置づけについて

機構は、RA 治療における本邦既承認の他の生物製剤に対する本剤の臨床的位置づけについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、①本剤と既承認の生物製剤（TNF 阻害薬であるインフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプト、IL-6 阻害薬であるトシリズマブ）の国内で実施された用量反応試験における ACR 改善率を比較した結果は表 26 のとおりであり、それぞれの臨床試験における薬剤の投与方法、投与期間、MTX 併用の有無、被験者の組み入れ基準等が異なることから解釈には注意が必要であるものの、薬剤間で有効性に大きな違いはないと考えられること、また、②海外で実施された MTX で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤（10 mg/kg 相当の体重別固定用量）とインフリキシマブ（3 mg/kg）の有効性及び安全性をプラセボと比較した無作為化二重盲検試験（IM101-043 試験）の結果では、投与 1 年後の重篤な有害事象（本剤群 9.6%<15/156 例>、インフリキシマブ群 18.2%<30/165 例>）、重篤な感染症（本剤群 1.9%<3/156 例>、インフリキシマブ群 8.5%<14/165 例>）等の発現率はインフリキシマブ群に比べて本剤群でやや低く、特定の有害事象が本剤群で多く発現する傾向も認められなかったこと、有効性については、事後解析の結果ではあるものの、投与 6 ヶ月後の ACR20%改善率は、本剤群 66.7%、インフリキシマブ群 59.4%、プラセボ群 41.8%と、本剤群とインフリキシマブ群で同程度であったことなどから、本剤は既存の抗リウマチ薬で効果不十分な RA 患者に対する第一選択薬の 1 つとして、少なくとも既存の生物製剤と同等の位置づけで使用可能と考える旨を説明した。

表 26 国内試験における本剤と既承認の生物製剤の有効性の比較

薬剤	本剤			インフリキシマブ			エタネルセプト		
試験（期間）	IM101-071 (6 ヶ月)			TA-650-P3-01 (14 週)			202-JA (3 ヶ月)		
併用薬	MTX 併用			MTX 併用			単剤		
投与群	プラセボ 66 例	2 mg/kg 67 例	10 mg/kg 61 例	プラセボ 47 例	3 mg/kg 49 例	10 mg/kg 51 例	プラセボ 48 例	10 mg 50 例	25 mg 49 例
ACR20%	21.2 (14)	62.7 (42)	77.0(47)	23.4 (11)	61.2 (30)	52.9 (27)	6.3 (3)	64.0 (32)	65.3 (32)
ACR50%	6.1 (4)	37.3 (25)	45.9 (28)	8.5 (4)	30.6 (15)	35.3 (18)	0 (0)	32.0 (16)	26.5 (13)
ACR70%	0 (0)	16.4 (11)	21.3 (13)	-	-	-	0 (0)	12.0 (6)	10.2 (5)

薬剤	アダリムマブ			トシリズマブ		
試験（期間）	M02-575(6 ヶ月)			MRA009JP (3 ヶ月)		
併用薬	単剤			単剤		
投与群	プラセボ 87 例	40 mg/kg 91 例	80 mg/kg 87 例	プラセボ 53 例	4 mg/kg 54 例	8 mg/kg 55 例
ACR20%	13.8 (12)	44.0 (40)	50.6 (44)	11.3 (6)	57.4 (31)	78.2 (43)
ACR50%	5.7 (5)	24.2 (22)	32.2 (28)	1.9 (1)	25.9 (14)	40.0 (22)
ACR70%	1.1 (1)	12.1 (11)	14.9 (13)	0 (0)	20.4 (11)	16.4 (9)

%（例数）。 : アバタセプトの推奨用量、他の薬剤は承認用量

また申請者は、TNF 阻害薬や IL-6 阻害薬はサイトカインあるいはその受容体を標的として作用するのに対し、本薬は CD28 共刺激シグナルを介して T 細胞に作用し、TNF- α 、IL-2、IFN- γ 等のサイトカイン産生を抑制的に調節する薬剤であり、既存薬とは作用機序が異なること、海外 IM101-029 試験では、TNF 阻害薬（エタネルセプト及び／又はインフリキシマブ）で効果不十分な活動性 RA 患者に対しても本剤が有効であることが示されていることから、既存の生物製剤で効果不十分な RA 患者における治療薬としても本剤は有用であるとする旨を説明した。

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性・安全性プロファイルを踏まえれば、本剤を他の生物製剤と同様に、既存の抗リウマチ薬で効果不十分な RA 患者を対象とする生物製剤として位置づけることに異論はないが、海外も含め本剤の使用経験は浅く、今後、安全性情報を十分に集積した上で、その特性及び臨床的位置づけをさらに明らかにしていく必要があると考える。また、本剤は新規の作用機序を有し、海外では TNF 阻害薬不応例に対する有効性も示されていることから、他の生物製剤不応例に対しても有用性が期待できると考えられるが、本邦では同様のデータは得られておらず、また IL-6 阻害薬不応例に対する有効性データは国内外ともに得られていないことから、製造販売後調査において検討し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。一方、本剤不応例に対する他の生物製剤の使用も医療現場においては想定されるが、現時点では当該データは海外においても得られていない。当該データも、生物製剤の使い分けを明確にする上で重要なデータになると思われるため、今後の検討課題と考える。

2) 本剤単独投与時の有効性・安全性について

機構は、本剤のほとんどの臨床試験は DMARD（主に MTX）併用下で実施されているが、MTX 等が安全性の理由により投与できない患者では本剤単剤での使用も想定されることから、本剤単独投与時の有効性及び安全性について、MTX 等の併用時と比較しながら考察するよう求めた。

申請者は、本剤単独投与と MTX の併用投与について直接比較検討した試験成績はないため、それぞれの投与法のリスク・ベネフィットを正確に評価することは困難であるが、海外で実施された、1 剤以上の DMARD 又はエタネルセプトで効果不十分な活動性 RA 患者を対象に本剤単独投与時の有効性・安全性を探索的に検討した IM103-002 試験、MTX 効果不十分な活動性 RA 患者を対象に MTX 併用下で本剤の有効性・安全性を検討した IM101-100 試験の結果を比較したところ、10 mg/kg 投与群における投与 3 ヶ月後の ACR20%、50% 及び 70% 改善率は、表 27 のとおりであり、ACR50% 及び 70% 改善率は、MTX 併用下でやや高かったが ACR20% 改善率は両試験で同様であったこと、安全性については、有害事象発現率は両試験間で同様であり、器官別大分類（SOC）別の発現率にも一定の傾向は認められず、安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられたこと、さらに MTX 併用の有無による抗体発現率の相違も示唆されていないことなどから、DMARD 不耐用例に対する本剤の単独投与は有用と考える旨を説明した。また、国内長期投与試験（IM101-129 試験）では、MTX が安全性上の理由により投与できず、MTX 以外の DMARD 又は生物製剤に対して効果不十分な患者も一部組み入れて本剤単独投与時の有効性・安全性を検討しており、当該症例と本試験に組み入れられた先行試験からの継続投与例（MTX を含む DMARD 併用例）での投与 12 週後の ACR20%、50% 及び 70% 改善率を比較したところ、本剤単独投与例ではそれぞれ 58.3%（14/24 例）、29.2%（7/24 例）及び 8.3%（2/24 例）、DMARD 併用例ではそれぞれ 49.2%（94/191 例）、17.8%（34/191 例）及び 5.8%

(11/191例)であったこと、また安全性については、投与48週後までの重篤な有害事象の発現率がDMARD併用例(12.0%<23/191例>)に比べ本剤単独例(30.8%<8/26例>)で高い傾向がみられたが、発現した事象の種類はDMARD併用例と大きな相違はなく、いずれも回復又は軽快しており、本剤単独例においても忍容性に問題はないと考える旨を説明した。

表27 IM103-002試験及びIM101-100試験における3ヵ月後のACR改善率の比較

		IM103-002 試験 (単独投与)		IM101-100 試験 (MTX 併用投与)	
		本剤 10 mg/kg 群 (N = 32)	プラセボ群 (N = 32)	本剤 10 mg/kg 群 (N = 115)	プラセボ群 (N = 119)
ACR20%改善	% (例数)	53.1 (17)	31.3 (10)	53.9 (62)	35.3 (42)
	改善率 (%) の群間差 ^a	21.9 (-1.7, 45.5)		18.6 (5.9, 31.4)	
	P 値	NA		0.004	
ACR50%改善	% (例数)	15.6 (5)	6.3 (2)	24.3 (28)	12.6 (15)
	改善率 (%) の群間差 ^a	9.4 (-5.7, 24.5)		11.7 (18, 21.7)	
	P 値	NA		0.02	
ACR70%改善	% (例数)	6.3 (2)	0	8.7 (10)	0.8 (1)
	改善率 (%) の群間差 ^a	6.3 (-2.1, 14.6)		7.9 (2.4, 13.3)	
	P 値	NA		0.005	

a : 点推定 (95%信頼区間)

機構は、以上の回答より、MTX 等が不耐用の患者に対する本剤単独投与での有用性は期待できるものと考えますが、現時点ではデータが限られていることから、製造販売後調査において当該患者に対する本剤単独投与時の有効性及び安全性を引き続き慎重に検討し、医療現場に情報提供する必要があると考える。また、添付文書においても、本剤単剤での使用経験は限られている旨を記載し、注意喚起することが適切と考える。

3) 関節の構造的損傷の抑制効果について

機構は、本申請における臨床試験成績から、日本人 RA 患者における関節痛等の症状の軽減に対する本剤の有効性は示されていると判断する。一方、関節の構造的損傷の抑制効果については、外国人患者における本剤の有効性は確認されているものの、日本人患者での検討はなされていない。関節の構造的損傷の抑制効果と症状軽減効果とは必ずしも相関しないことを踏まえると、外国人患者の成績に基づき日本人患者における当該効果を適切に評価することは困難であること、関節の構造的損傷の抑制は症状の軽減と同様に RA 治療の最終目的の1つであり、国内における使用実態に即した状況で当該効果を検討することは意義があると考え、また、生物製剤の中における本剤の位置づけを見極める上でも重要なデータになると考えられることから、日本人患者における本剤の構造的損傷の抑制効果についても、承認後の製造販売後臨床試験で確認すべきであると考え。

(3) 用法・用量について

1) 2 mg/kg の有用性について

機構は、国内 IM101-071 試験では、本剤 10 mg/kg のみならず、2 mg/kg 群においても ACR 改善率等の有意な改善効果が示されていることを踏まえ、日本人 RA 患者に対する本剤 2 mg/kg の臨床用量としての必要性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、① 国内IM101-071試験において、主要評価項目である投与6ヵ月後のACR20%改善率は2 mg/kg群では62.7%であり、プラセボ群の21.2%と比較して有意に高かったものの、10 mg/kg群では77.0%とさらに高い改善率が得られており、海外IM101-100試験と同様の用量反応性が検証されていること、② 国内IM101-071試験では、副次評価項目である投与6ヵ月後のACR50%改善率、ACR70%改善率、DAS28及びHAQにおいても2 mg/kg群はプラセボ群に比べ有意な改善を示したが、表28のとおり、いずれの項目においても10 mg/kg群が2 mg/kg群よりも一貫して高い改善率を示したこと、③ 長期投与試験IM101-129に移行した2 mg/kg群の被験者では、10 mg/kgに増量後にACR改善率が上昇する傾向がみられていること（6ヵ月間後のACR20%、50%及び70%改善率は、それぞれ81.0%<51/63例>、50.8%<32/63例>及び25.4%<16/63例>）、④ IM101-071試験における自他覚的所見の有害事象発現率は10 mg/kg群72.1%、2 mg/kg群73.1%、副作用発現率は10 mg/kg群49.2%、2 mg/kg群59.7%であり、重篤な有害事象の発現率は10 mg/kg群8.2%、2 mg/kg群3.0%と10 mg/kg群でやや高かったが、重篤な有害事象による投与中止や死亡例は両群ともに認められず、10 mg/kg群と2 mg/kg群の安全性プロファイルはほぼ同様と考えられることなどを説明し、本剤2 mg/kgは、安全性で10 mg/kgより明らかに優ることはなく、有効性では10 mg/kgより劣る傾向があることから、日本人における推奨用量は、より多くの患者へのベネフィットが期待できる10 mg/kgが適切と考える旨を説明した。

表28 IM101-071試験における投与開始6ヵ月後のACR改善率、DAS28（CRP）の要約及びHAQ改善率

		本剤群		プラセボ群 (N = 66)
		10 mg/kg (N = 61)	2 mg/kg (N = 67)	
ACR20%改善	改善例数 (%)	47 (77.0)	42 (62.7)	14 (21.2)
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	55.8 (41.4, 70.3)	41.5 (26.3, 56.7)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	< 0.001	N/A
ACR50%改善	改善例数 (%)	28 (45.9)	25 (37.3)	4 (6.1)
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	39.8 (26.1, 53.6)	31.3 (18.3, 44.2)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	< 0.001	N/A
ACR70%改善	改善例数 (%)	13 (21.3)	11 (16.4)	0
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^a	21.3 (11.0, 31.6)	16.4 (7.5, 25.3)	N/A
	P 値 (プラセボ群との比較)	< 0.001	0.002	N/A
DAS28 (CRP)	臨床的意義のある改善 (DAS28 が 1.2 以上減少) を認めた被験者数 (%)	53 (86.9)	44 (65.7)	19 (28.8)
HAQ 改善率	改善例数 (%)	37 (60.7)	33 (49.3)	16 (24.2)
	プラセボ群との改善率差 (%) の差	36.4 (20.4, 52.5)	25.0 (9.2, 40.8)	N/A

a: 点推定値 (95%信頼区間)、N/A: 該当なし。

機構は、以上の回答より、2 mg/kgのリスク・ベネフィットバランスは10 mg/kgよりも劣ると考えられること、また、IM101-071試験における2 mg/kg群の血清中トラフ濃度の平均値は4~7 µg/mLであり、多くの症例が最大の臨床効果が得られると予測される10 µg/mLまでには達していないことも勘案し、日本人における推奨用量に2 mg/kgを含めず、10 mg/kg相当の体重別固定用量のみとすることは妥当であると判断した。一方、2 mg/kg群と10 mg/kg群の用量反応関係を踏まえれば、10 mg/kgよりも低用量においても十分な有効性の得られる患者が存在する可能性があり、医療現場においては高齢者等に対してより低用量の投与が試みられることも想定されることから、製造販売後調査において、投与量の実態を把握の上、低用量が投与された患者の有効性及び安全性を検討し、医療現場に情報提供することが適切と考える。

2) 体重別固定用量の妥当性について

機構は、本剤の用量を体重あたりの用量とせず、「体重 60 kg 未満：500 mg、60～100 kg：750 mg、100 kg 超：1000mg」の体重別固定用量とすることの妥当性について、本邦において想定される RA 患者の体重範囲、また各体重層において推定される血清中トラフ濃度範囲等を提示した上で説明するよう求めた。また、患者の体重が上記範囲から大きく外れる場合の対応についても説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（IM101-071）及長期継続投与試験（IM101-129）に組み入れられた日本人 RA 患者の体重範囲を踏まえると、35～90 kg が本邦において想定される大多数の RA 患者の体重範囲と考えられることを説明した。その上で、日本人 RA 患者の PPK 解析から得られたパラメータを用いて、当該体重範囲を 10 kg 毎で区分し、各層で体重別固定用量を投与したときの推定トラフ濃度の分布を比較した結果、体重あたりの投与量が高くなる 30～40 kg 及び 60～70 kg の層においてはトラフ濃度の分布範囲がわずかに高いものの、全症例の 84%が最大の臨床効果が得られると予測される 10 µg/mL 以上のトラフ濃度を示し、最も症例数の多い 40～60 kg のトラフ濃度範囲に他の体重範囲のほとんどのトラフ濃度が含まれていたこと、また、IM101-071 試験の 10 mg/kg 投与群のトラフ濃度実測値の中央値（範囲）は 20（4～55）µg/mL であったのに対し、IM101-129 試験において体重別固定用量で投与したときのトラフ濃度実測値も同程度で 24（3～67）µg/mL あったことから、体重別固定用量を投与したときの有効性は 10 mg/kg 投与時と同程度と考えられ、体重別固定用量を設定することは妥当であるとする旨を説明した。

また、体重あたりの投与量が 10 ± 2.5 mg/kg よりも高くなる場合（体重 40 kg 未満）については、日本人 RA 患者における第Ⅰ相試験において 16 mg/kg（体重約 31 kg の患者に 500 mg を投与するときの投与量に相当）までの忍容性が確認されており、さらに長期継続投与試験には 40 kg 未満の症例が 3 例含まれていたが、当該症例の有効性及び安全性は他の体重層の症例と同様であったこと、体重あたりの投与量が 10 ± 2.5 mg/kg よりも低くなる場合（体重 133 kg 以上）については、国内試験では投与経験はないが、外国人 RA 患者を対象として本剤を体重別固定用量で投与した第Ⅲ相試験（IM101-102、029 及び 031）成績に基づき、全症例の体重範囲（33～160 kg）を 10 kg 毎に区分して層別解析を実施した結果では、ACR20%改善率、HAQ スコア、重篤な有害事象の発現率及び SOC 別の有害事象発現率のいずれについても各層間に明らかな相違はないことが確認されていることから、体重が上記範囲から外れる場合についても特別な対応は予定していないことを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、本邦では高齢の女性 RA 患者など、体重が 40 kg 未満の患者が比較的多いと考えられ、40 kg 未満での投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において、体重が設定範囲から大きくはずれる患者、特に 40 kg 未満の患者での安全性・有効性についてさらに検討する必要があると考える。

(4) 安全性について

本剤の海外主要試験（IM101-100、101、102、029 及び 031）とその長期継続投与試験及び国内臨床試験における有害事象発現状況については、表 29 及び表 30 のように要約されている。

表 29 海外主要試験とその長期継続投与試験における有害事象発現状況

	海外主要試験		長期継続投与試験
	本剤群 (N = 1955)	プラセボ群 (N = 989)	本剤 (N = 2340)
死亡	9 (0.5)	7 (0.7)	42 (1.8)
重篤な有害事象	273 (14.0)	124 (12.5)	843 (36.0)
重篤な有害事象による中止	55 (2.8)	16 (1.6)	139 (5.9)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	61 (3.1)	17 (1.7)	225 (9.6)
すべての有害事象	1737 (88.8)	842 (85.1)	2225 (95.1)
有害事象による中止	113 (5.8)	39 (3.9)	209 (8.9)
治験薬と関連のある有害事象	1020 (52.2)	456 (46.1)	1389 (59.4)

例数 (%)

表 30 国内臨床試験における有害事象発現状況

	試験 IM101-071 (6 ヶ月)			試験 IM101-129 (1 年)
	本剤群		プラセボ群 (N = 66)	本剤 体重別固定用量 (N = 217)
	10 mg/kg (N = 61)	2 mg/kg (N = 67)		
自他覚的有害事象による死亡	0	0	0	0
重篤な自他覚的有害事象	5 (8.2)	2 (3.0)	6 (9.1)	31 (14.3)
重篤な自他覚的有害事象による中止	0	0	2 (3.0)	5 (2.3)
治験薬と関連のある重篤な自他覚的有害事象	2 (3.3)	0	1 (1.5)	14 (6.5)
すべての自他覚的有害事象	44 (72.1)	49 (73.1)	41 (62.1)	195 (89.9)
自他覚的有害事象による中止	0	0	2 (3.0)	5 (2.3)
治験薬と関連のある自他覚的有害事象	30 (49.2)	40 (59.7)	23 (34.8)	159 (73.3)

例数 (%)

海外主要試験における死亡例数は、本剤群とプラセボ群で同様であり、いずれも心血管疾患によるものが多かった。重篤な有害事象の発現率は、本剤群でやや高かったが、主な事象は関節リウマチ、肺炎、胸痛、基底細胞癌、骨関節炎及びうっ血性心不全で、両投与群で発現率は同様であった。全有害事象のうち、本剤群の発現率がプラセボ群よりも 2%以上高かったものは、頭痛、鼻咽頭炎、浮動性めまい、消化不良、高血圧であった。また、長期継続投与試験における死因は主要試験と類似しており、心血管系に起因するものが 17 例、悪性腫瘍によるものが 11 例、感染症によるものが 7 例等であった。重篤な有害事象は、主要試験と同様に、SOC で「筋骨格筋系及び結合組織障害」、「感染症及び寄生虫症」、「良性、悪性及び詳細不明の新生物」及び「心臓障害」に分類されるものが多かった。

国内臨床試験では死亡例は認められず、プラセボ群に比べ本剤群で重篤な有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。第Ⅱ相試験 (IM101-071) では、「感染症及び寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現率が高く、この傾向は長期継続投与試験 (IM101-129) でも同様であった。

1) 本剤と既存の生物製剤との安全性プロファイルの相違

機構は、RA に対する既承認の生物製剤において留意すべき重要な有害事象とされている重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患 (ループス様症候群等)、脱髄性疾患、血球減少、心不全、悪性腫瘍等について、本剤における発現傾向を類薬での発現率等と参照しながら説明し、現行の添付文書 (案) において十分な注意喚起がなされているか説明するよう求めた。

申請者は、本剤並びにインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブの国内外臨床試験、国内外市販後報告等に基づき、各事象の発現状況を比較し、以下のように説明した。

なお、本回答にあたっては、本剤については、国内臨床試験成績 (IM101-071 及び IM101-129<20 年 月カットオフ>、海外主要試験 (IM101-100、101、102、029 及び 031) の統合解析結果 (本剤群 1955 例、プラセボ群 989 例)、海外臨床累積データ (4149 例) 及び海外の市販後安全性報告 (2005 年 12 月 23 日<国際誕生日>~2008 年 12 月 22 日に集積された自発報告及び第IV相市販後臨床調査、重篤なアレルギー反応、ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス、乾癬については同期間中に集積された第 I ~ III 相臨床試験成績も含む) が用いられた。また、既承認の生物製剤については、公開情報である審査報告書、国内製造販売後全例調査 (インフリキシマブ : 2006 年 2 月時点の国内製造販売後全例調査<RA 患者 7678 例>、エタネルセプト : 全例調査の文献報告 Postmarketing Surveillance of the Safety and Effectiveness of Etanercept in Japan<Journal of Rheumatology 2009,36(5),898-906>、アダリムマブ : 2009 年 11 月時点の国内市販直後調査<RA 患者 1531 例>、トシリズマブ 2009 年 11 月時点の国内製造販売後全例調査<RA 患者 8509 例>) が用いられた。

①感染症について

i) 重篤な感染症

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における重篤な感染症の発現状況及び主な発現事象は表 31 のとおりであった。

表 31 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における重篤な感染症の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日~2008年12月22日)*
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187 人・年†
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
重篤な感染症	1 (0.8%)	0	8 (3.7%)	58 (3.0%)	19 (1.9%)	320 (7.7%)	125 件
主な事象	パルボウイルス感染	0	蜂巣炎 (2 例) 急性副鼻腔炎 胃腸炎 ウイルス性胃腸炎 骨髄炎 敗血症 細菌性関節炎 咽頭膿疱 (以上 1 例)	肺炎 (0.5%) 蜂巣炎 (0.3%) 尿路感染 気管支炎 憩室炎 限局性感染 急性腎盂腎炎 (以上 0.2%)	肺炎 (0.5%) 敗血症 (0.3%) 蜂巣炎 (0.2%)	肺炎 (1.3%) 尿路感染 (0.5%) 蜂巣炎 (0.5%) 気管支炎 (以上 0.4%) 胃腸炎 大葉性肺炎 急性腎盂腎炎 (以上 0.3%)	肺炎 (24 件) 敗血症 (14 件) 気管支炎 帯状疱疹 腎盂腎炎 ブドウ球菌感染 尿路感染 (以上 4 件) 細菌感染 蜂巣炎 憩室炎 尿路性敗血症 (以上 3 件)

* : 自発報告及び第IV相市販後臨床調査

† : 国際誕生日から 2008 年第 3 四半期の全世界の販売量から推定される曝露者数 (以下、同様)

一方、インフリキシマブにおける重篤な感染症の発現率は、国内臨床試験 : 8.4% (32/381 例、肺炎 1.6%等)、海外臨床試験 : 4.0% (226/5706 例、肺炎 0.9%、膿瘍 0.6%、結核感染 0.3%、敗血症 0.3%等)、国内製造販売後全例調査 : 3.4% (264/7678 例、細菌性肺炎 1.3%、ニューモシステイス肺炎 (疑

い) 0.5%、結核 0.3%等)であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験：6.8% (9/132 例)、海外臨床試験：11.6% (83/714 例)、国内製造販売後全例調査：肺炎 0.8% (59/7091 例)、敗血症 0.3% (20/7091 例)、带状疱疹 0.2% (17/7091 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.2% (15/7091 例)、尿路感染 0.2% (13/7091 例) 等、アダリムマブでは、国内臨床試験：11.8% (45/382 例)、海外臨床試験 7.1% (86/1214 例) であった。

また、トシリズマブでは、国内臨床試験：9.0% (39/431 例、肺炎 2.3%、带状疱疹 1.9%、蜂巣炎 0.9% 等)、国内製造販売後全例調査：3.5% (301/8509 例) であった。

以上より、本剤による重篤な感染症の発現頻度は TNF 阻害薬及び IL-6 阻害薬と比べて低い傾向にあると考えられたが、本薬の作用機序を考慮すると、重篤な感染症は特に注意を要する重要な有害事象と考えられることから、添付文書には、他の薬剤と同様に重篤な感染症のリスクについて「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に記載し、重篤な感染症の患者を「禁忌」、さらに感染症の患者又は感染症が疑われる患者、易感染性の状態にある患者を「慎重投与」とする予定である。

機構は、現時点においては添付文書の重篤な感染症に係る注意喚起は妥当なものと考えているが、製造販売後調査等において収集される感染症発現例のデータを十分に精査した上で、さらなる注意喚起の必要性を今後とも検討する必要があると考える。なお、非臨床試験において、CD4 陽性 T 細胞に依存性が高い単純ヘルペスウイルスに対する感染防御機構に本薬が影響を及ぼす可能性が示唆されている (Edelmann KH et al, *J Virol*, 75:612-621, 2001)。海外主要試験におけるヘルペス感染の発現率は、単純ヘルペスでは本剤群 1.9%、プラセボ群 1.0%、带状疱疹では本剤群 1.5%、プラセボ群 1.6% 等であり、本剤群で重篤な事象の発現率が高まる傾向もみられておらず、現時点では当該事象に特化した注意喚起の必要性は低いと考えるが、今後とも、その発現傾向を注視していく必要があると考える。

ii) 結核

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における結核の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における結核の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日)*
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
結核	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (0.1%)	7 (0.2%)	推定曝露患者数 32187 人・年 2 件

*：自発報告及び第IV相市販後臨床調査

一方、インフリキシマブにおける結核の発現率は、国内臨床試験：0.5% (2/381 例)、海外臨床試験：0.3% (17/5706 例、このうち肺外結核 8 例)、国内製造販売後全例調査：0.3% (22/7678 例、このうち肺外結核 13 例、結核 (疑い) 4 例)、エタネルセプトでは、国内臨床試験：0 例、国内製造販売後全例調査：0.1% (10/7091 例、肺結核 8 例、肺外結核 2 例)、アダリムマブでは、国内臨

床試験：0.5% (2/382 例)、海外臨床試験：0.7% (9/1214 例、播種性結核 3 例、リンパ節結核 1 例、結核 3 例) であった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験：1.2% (3/241 例)、国内製造販売後全例調査：0.05% (4/8209 例) であった。

以上より、本剤による結核の発現頻度は TNF 阻害薬及び IL-6 阻害薬と比べて低い傾向にあると考えられた。TNF 阻害薬の添付文書では結核を「警告」、「禁忌」の項でも注意喚起しているが、本剤ではトシリズマブと同様に結核について特化せず、感染症に係る「警告」、「禁忌」に含めて注意喚起したいと考えている。しかしながら、「結核の既感染者」では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、他剤と同様に「慎重投与」とし、「重要な基本的注意」の項に本剤投与に先立って結核感染の有無を確認する旨を記載する予定である。

機構は、海外臨床試験では陈旧性結核に対し厳格な除外基準（3 年以内に活動性結核に罹患した患者及びツベルクリン反応検査陽性で予防的薬療法を受けていない患者を除外）が設定されていたにもかかわらず結核の発現が認められていることから、海外臨床試験における発現例 7 例の詳細を示すとともに、本薬が TNF- α に及ぼす影響等についても説明し、結核に係る注意喚起（案）の妥当性についてさらに説明するよう求めた。

申請者は、海外臨床試験における結核発現例に関する要約は、表 33 のとおりであり、7 例中 4 例は肺外結核で、これは TNF 阻害薬投与で観察された特徴と同様であったこと、播種性結核の症例はなく、細菌学的に確定診断が得られたのは 1 例のみであったこと、また、1 年ごとの発現率を算出した結果、本薬の曝露期間とともに発現率が上昇する傾向はみられなかったことを説明した。

表 33 海外累積データにみられた結核症例一覧

被験者番号	年齢	性別	DMARD	事象名 (PT)	培養又はスメアによる結核症の確認	発現日
IM101-102-147-9	39	女性	MTX	肺結核	未確認	投与 580 日目
IM101-102-164-17	55	女性	MTX	結核	未確認	投与 54 日目
IM101-031-105-6	47	女性	MTX	骨結核	未確認	投与 799 日目
IM101-102-94-1	64	男性	MTX	肺結核	確認、培養	投与 1331 日目
IM101-031-91-16	53	女性	MTX	リンパ節結核	未確認	投与 1556 日目
IM101-031-91-23	63	女性	スルファサラジン	肺結核	未確認	投与 1741 日目
IM101-043-13-6	71	男性	MTX	潜伏結核	未確認	投与 523 日目

さらに申請者は、結核菌に対する免疫応答では、T 細胞からではなく感染マクロファージから TNF- α が産生され、産生された TNF- α は、マクロファージ自身の貪食作用を増強し、結核菌を分解するとともに、肉芽の形成と維持においても重要な役割を果たすとされていることから、非臨床試験において、本薬がマクロファージの TNF- α 産生に及ぼす影響について検討したところ、本薬は結核菌の細胞壁構成成分であるリポ多糖刺激による単球（マクロファージ）での TNF- α 産生を阻害せず (4.2.1.1-4)、免疫複合体を介した TNF- α 産生にも競合しない (4.2.1.1-14) ことが示されていること、また、毒性試験では、本薬は結核菌感染モデルマウスにおいて、結核感染に対する宿主防御能に大きな影響を及ぼさないことが示唆されていることも踏まえると、本剤による結核発現リスクは TNF 阻害薬よりも低いと考えられるが、症例数は少ないものの、海外臨床試験において結核発現例が認められており、結核発症への関与を完全には否定できないことから、上記のような注意喚起を行うことが妥当と判断した旨を説明した。

機構は、現時点においては結核に係る注意喚起案は妥当なものとするが、本邦では欧米に比較し結核罹患率が高いことから、製造販売後にも、本剤投与前の結核のスクリーニング検査を徹底するとともに、結核の発現傾向を注視していく必要があると考える。

②重篤なアレルギー反応

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における SOC 別の免疫性障害の発現状況及び主な発現事象は表 34 のとおりであった。

表 34 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における免疫性障害の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日) [‡]
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
免疫性障害 SOC	0	0	5 (2.3%)	43 (2.2%)	13 (1.3%)	192 (4.6%)	重篤なアレルギー反応として 48 件
主な事象	0	0	季節性アレルギー (5 例)	季節性アレルギー (1.0%) 過敏症 (0.6%) 薬剤過敏症 (0.2%)	薬剤過敏症 (0.6%) 季節性アレルギー 過敏症 (以上 0.3%)	季節性アレルギー (2.2%) 過敏症 (1.5%) 薬剤過敏症 (0.7%) 重篤な有害事象: アナフィラキシー反応 (2 例、<0.1%) アナフィラキシーショック 結節性多発動脈炎 (以上 1 例、<0.1%)	過敏症 (23 件) 季節性アレルギー 血清病 IV型過敏症 (以上 1 件) 重篤な有害事象: アナフィラキシー反応 (23 件) 過敏症 (17 件) アナフィラキシーショック (4 件) アナフィラキシー様反応 薬剤過敏症 I 型過敏症 (以上 1 件)

‡ : 自発報告、第IV相市販後臨床調査及び第I～III相臨床試験成績

一方、インフリキシマブにおける重篤な投与時反応としての発現率は、国内臨床試験：0.5% (2/381 例、アナフィラキシー様反応及び肺水腫各 1 例)、海外臨床試験：0.5% (31/2711 例)、国内製造販売後全例調査：0.4% (30/7678 例) であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験における重篤なアレルギー反応の発現例はなかった。アダリムマブでは、海外臨床試験における重篤なアレルギー反応の発現例はなく、国内臨床試験で 0.3% (1/305 例、アレルギー性皮膚炎) に認められた。また、トシリズマブでは、国内臨床試験における免疫性障害としての発現率は 3.9% (17/431 例、アナフィラキシーショック 0.2% <1/431 例>、アナフィラキシー様反応 0.5% <2/431 例>等) であり、国内製造販売後全例調査では重篤なアナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応等が 0.1% (10/8509 例) に認められた。

以上より、本薬による重篤なアレルギー反応の発現頻度は TNF 阻害薬及び IL-6 阻害薬と同程度又は低い傾向にあると考えられた。添付文書には、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に重篤なアレルギー反応に係る注意喚起を含める予定である。

機構は、本剤投与に伴う重篤なアレルギー反応に係る注意喚起については、現時点では妥当なものと考えているが、海外市販後にはアナフィラキシー反応等の発現が比較的多く見受けられることから、その発現傾向に留意し、さらなる注意喚起の必要性を引き続き検討すべきと考える。また、本剤投与時には、アナフィラキシー等に対する迅速な対処が可能となるよう薬物治療及び緊急処置を実施できる体制を整備した上で、患者の状態を十分に観察することが重要と考える（抗アバタセプト抗体とアレルギー反応との関連性については、臨床薬理試験の項を参照）。

③心不全

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における心不全の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における心不全の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日)
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
心不全	0	0	0	うっ血性心不全 (5例、0.3%) 心不全 (2例、0.1%) 重篤な有害事象： うっ血性心不全 (4例、0.2%) 心不全 (1例、<0.1%)	うっ血性心不全 (6例、0.6%) 心不全 (1例、0.1%) 重篤な有害事象： うっ血性心不全 (5例、0.5%) 心不全 (1例、0.1%)	うっ血性心不全 (26例、0.6%) 心不全 (9例、0.2%) 重篤な有害事象： うっ血性心不全 (17例、0.4%) 心不全 (5例、0.1%)	重篤な有害事象： うっ血性心不全 (4件) 心不全 (3件)

*：自発報告及び第IV相市販後臨床調査

以上より、国内臨床試験では心不全の発現がないこと、海外主要試験での発現はプラセボ群より低かったことから、心不全の発現に本薬の投与は関与しないものと考えられた。TNF 阻害薬では、中等度から重度の心不全患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群に比べ心不全の悪化や死亡が増加したとの報告があることを踏まえ、うっ血性心不全の患者への投与は「禁忌」とされているが、本剤の添付文書ではうっ血性心不全に係る注意喚起の必要性はないものと判断した。

機構は、海外臨床試験において、本剤群で心臓障害による中止例、死亡例が比較的多く認められていることを踏まえ、本剤による心臓障害の発現リスクについて考察し、上記の添付文書案の妥当性についてさらに説明するよう求めた。

申請者は、海外主要試験において、再調査により新たに心血管系に起因すると考えられた症例を加え、心臓障害に分類される死亡例が本剤群7/1995例（胸痛/死亡、うっ血性心不全、高血圧性心疾患、冠状動脈粥状硬化症/心筋虚血、死亡、突然死、第3度熱傷/心停止）、プラセボ群3/989例（うっ血性心不全、心筋梗塞、脳血管発作/心停止）に認められ、心臓障害により投与を中止した症例の発現率も、本剤群0.7%（13/1995例）、プラセボ群0.3%（3/989例）と、本剤群で高かったものの、心臓障害の発現率は、本剤群5.9%（115/1995例）、プラセボ群6.3%（62/989例）と両群間で差はな

く、重篤な心臓障害の発現率は、本剤群0.9%（18/1955例）、プラセボ群1.8%（18/989例）と本剤群が下回り、本剤群で特定の事象の発現率が高い傾向もみられていないことを説明した。

また、合併症（うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、喘息）を有するRA患者（本剤群959例、プラセボ群482例）を含めて本剤の安全性を評価したIM101-031試験において、うっ血性心不全を合併していた18例（本剤群9例、プラセボ群9例）における心臓障害の発現は、本剤群22.2%（2/9例）、プラセボ群66.7%（6/9例）、糖尿病を合併していた症例においても、本剤群6.2%（4/65例）、プラセボ群16.1%（5/31例）であり、本剤投与が心臓障害の発生を高めるような傾向は示唆されなかったこと、さらに、毒性試験においても脂質や血糖等の検査値異常を含め心血管系への影響は認められなかったことから、本薬が心臓障害の発現リスクを増加させる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承し、現時点ではうっ血性心不全も含め心臓障害に係る注意喚起の必要はないと考えるが、国内外臨床試験の実施期間は心臓障害に対する影響を評価するには必ずしも十分とは言えず、また、高度の心疾患患者における本剤の投与経験は少なく、当該患者において本剤を安全に投与可能とする根拠は乏しいと考えることから、製造販売後調査等において、本剤の心臓障害に及ぼす影響を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

④悪性腫瘍

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における悪性腫瘍の発現状況及び主な発現事象は表 36 のとおりであった。

表 36 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における悪性腫瘍の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日)*
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
悪性新生物	0	0	2 (1.0%)	27 (1.4%)	11 (1.1%)	162 (3.9%)	45件 (自発報告37件)
主な事象	0	0	胃癌 B細胞リンパ腫 (以上1例)	基底細胞癌 (0.6%) 皮膚有棘細胞癌 (0.2%) 肺癌 (0.2%)	基底細胞癌 (0.4%) 乳癌(0.2%) 子宮内膜癌 (0.2%)	基底細胞癌 (1.4%) 扁平上皮癌 (0.5%) 皮膚有棘細胞癌 (0.4%) 乳癌 (0.3%)	肺癌 (5件)、 乳癌 皮膚癌 (以上4件) 膀胱癌 悪性黒色腫 扁平上皮癌 (以上3件) 肝癌 リンパ腫 甲状腺癌 詳細不明の悪性 新生物 (以上2件)

*：自発報告及び第IV相市販後臨床調査

また、海外臨床試験累積データにおける黒色腫以外の皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現例数を米国一般集団における発現率（米国 National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results）から

求めた発現例数の予測値と比較した結果は表 37 のとおりであった。海外臨床試験累積データのリンパ腫及び肺癌の SIR（標準化罹患比）は米国一般集団の予測値よりも高かったが、RA 患者における悪性腫瘍の発現頻度は一般集団よりも高いとされており、最近のメタアナリシスによれば、RA 患者におけるリンパ腫及び肺癌の発現頻度を一般集団と比較した場合の SIR [95%信頼区間] は、それぞれ 2.08 [1.80, 2.39] 及び 1.63 [1.43, 1.87] と報告されていること（Smitten A et al. *Arthritis Res Ther*, 10:R45, 2008）等を考慮すれば、本剤による発現リスクの上昇は示唆されていないと考えられた。

表 37 悪性新生物の発現例数及び SIR：海外臨床試験累積データと米国一般集団との比較

悪性新生物	発現例数		SIR (95%信頼区間) ^a
	海外臨床試験累積データ (観察値)	米国一般集団 (予測値) ^a	
合計 ^b	82	85.7	0.96 (0.76, 1.19)
肺癌	18	11.1	1.62 (0.96, 2.56)
リンパ腫	8	3.5	2.31 (0.99, 4.54)
乳癌	12	22.1	0.54 (0.28, 0.95)
結腸/直腸癌	3	8.1	0.37 (0.07, 1.09)

a：発現例数の予測値及び SIR は年齢、性別及び曝露期間で補正した。b：黒色腫以外の皮膚癌を除く

一方、インフリキシマブにおける悪性新生物の発現率は、国内臨床試験（追跡期間含む）：3.4%（13/381 例）、海外臨床試験（追跡期間含む）：1.8%（107/5706 例）、国内製造販売後全例調査：0.1%（10/7678 例、悪性リンパ腫 5 例、その他の悪性腫瘍 5 例）、エタネルセプトでは、国内臨床試験：1.4%（2/145 例、胃癌、下咽頭癌各 1 例）、海外臨床試験：皮膚メラノーマ 0.2%（1/454 例）、乳癌 0.2%（1/454 例）、国内製造販売後全例調査：0.2%（14/7091 例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：1.3%（5/382 例、悪性リンパ腫 2 例、リンパ腫以外の悪性腫瘍 3 例）、海外臨床試験：2.1%（26/1214 例、リンパ腫 1 例、リンパ腫以外の悪性腫瘍 25 例）であった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験：2.1%（9/431 例、大腸癌 2 例、ホジキン病、乳癌、乳房の上皮癌、結腸癌、胃癌、膀胱癌、リンパ腫各 1 例）、国内製造販売後全例調査：0.3%（28/8509 例）（良性新生物を含む）であった。

以上より、本剤の悪性腫瘍の発現頻度は他の生物製剤と同程度と考えられ、悪性腫瘍の発現が本剤に起因するかは明らかではないが、他剤と同様に添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項において注意喚起する予定である。

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、他の生物製剤と同様、本剤投与により悪性腫瘍に対する宿主防御機構が影響を受ける可能性は否定できず、本剤と悪性腫瘍発現との関連性については、引き続き大規模かつ長期的な検討を行う必要があると考える。

⑤脱髄疾患

本剤の国内臨床試験、海外主要試験及び海外市販後安全性報告において脱髄性疾患は認められず、海外臨床累積データにおいて<0.1%（1/4149 例）に認められた。

一方、インフリキシマブでは、国内臨床試験：0 例、海外臨床試験：0.04%（2/5706 例）、国内製造販売後全例調査：0.003%（3/7678 例）、海外市販後情報（1998 年 8 月 24 日～2003 年 2 月 23

日、推計患者数：RA240926 例、クローン病 179253 例、その他の炎症性疾患 12469 例の計 432647 例)での報告例は 143 例であった。アダリムマブでは、国内外臨床試験での発現はなく、海外市販後情報（2002 年 12 月 31 日～2007 年 6 月 30 日、推計患者数 382942 例）での報告例は、中枢性脱髄性疾患 65 例及び末梢性脱髄性疾患 11 例であった。エタネルセプト及びトシリズマブでは、国内臨床試験及び国内製造販売後全例調査において報告は認められなかった。

以上より、本剤における脱髄性疾患の報告は 1 例のみであることから、添付文書中への注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

⑥ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告におけるループス様症候群及び全身性エリテマトーデスの発現状況及び主な発現事象は表 38 のとおりであった。

表 38 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告におけるループス様症候群及び全身性エリテマトーデスの発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005 年 12 月 23 日～2008 年 12 月 22 日) †
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187 人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス	0	0	0	2 (0.1%)	0	6 (0.1%)	6 件
主な事象				ループス様症候群 (1 例) 全身性エリテマトーデス (1 例)		ループス様症候群 (1 例) 全身性エリテマトーデス (5 例)	ループス様症候群 (1 件) 全身性エリテマトーデス (5 件)

†：自発報告、第IV相市販後臨床調査及び第I～III相臨床試験成績

一方、インフリキシマブにおけるループス様症候群の発現率は、国内臨床試験：0.3% (1/384 例)、海外臨床試験：0.3% (17/5706 例)、国内製造販売後全例調査：0.04% (3/7678 例)、エタネルセプトでは、国内臨床試験：0 例、海外臨床試験：円板状エリテマトーデス 0.2% (1/454 例)、国内製造販売後全例調査：0.01% (1/7091 例)、アダリムマブでは、国内臨床試験：0.3% (1/382 例)、海外臨床試験：0.3% (4/1214 例)であった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験及び国内製造販売後全例調査において報告は認められなかった。

以上より、本剤におけるループス様症候群は国内臨床試験で認められておらず、海外主要試験の発現頻度は TNF 阻害薬と比べて低い傾向にあると考えられた。TNF 阻害薬では、抗 dsDNA 抗体陽性化がプラセボ群に比較して高く、抗 dsDNA 抗体に伴ってループス様症候群が発現したことが報告されており、添付文書中の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に注意喚起がなされているが、本剤の ANA (抗核抗体) 又は抗 dsDNA 抗体陽性化率は国内外臨床試験においてプラセボ群と比較して低かった (2.7.4.3.2.4) ことから、本剤の添付文書ではループス様症候群に係る注意喚起の必要性はないと判断した。

機構は、本剤では ANA 又は抗 dsDNA 抗体陽性化率の上昇が認められていないことも踏まえ、現時点では申請者の回答を了承するが、海外臨床試験及び市販後データでは少数ではあるものの報告例が認められていることから、その発現傾向に留意し、さらなる注意喚起の必要性を引き続き検討すべきと考える。

⑦乾癬

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における乾癬の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における乾癬の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日) [‡]
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187 人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
乾癬	0	0	0	10 [*] (0.5%) (滴状乾癬 1 例含む) (重症 1 例)	0	68 (1.6%) (滴状乾癬 1 例含む)	22 件

[‡]：自発報告、第IV相市販後臨床調査及び第I～III相臨床試験成績

一方、インフリキシマブにおける乾癬の発現率は、海外臨床試験：0.1% (1/771 例)、エタネルセプトでは、国内臨床試験：0.7% (1/145 例)、海外臨床試験：0.7% (3/454 例)、アダリムマブでは、国内市販後直後調査：乾癬様皮膚炎 1/2001 例であった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験：0 例、国内製造販売後全例調査：0.04% (3/8509 例) であった。

以上より、本剤における乾癬の発現頻度は他の製剤と同様に低い傾向にあり、添付文書での注意喚起の必要はないものと考えられた。

機構は、本剤の海外臨床試験では乾癬の発現例が比較的多く認められていることから、発現例について、乾癬の合併症・既往歴等のリスクファクターの有無を検討し、乾癬の発現と本剤との関連性について考察するよう求めた。

申請者は、海外臨床試験累積データにおける乾癬発現例 68 例のうち、9 例は乾癬の既往があり、試験中も合併していたこと、また、13 例は TNF 阻害薬の投与歴があり、さらに乾癬病変の悪化に関連するとされる抗マラリア薬の使用又は新規の NSAIDs の追加使用について調査したところ、抗マラリア薬を併用していた被験者は 6 例で、NSAIDs については過半数以上の被験者が事象の発現以前から併用していたが、これらの薬剤の使用と乾癬の発現又は悪化との関連性は明らかにできず、リスクファクターとして共通する要因は特定できなかったことを説明した。また申請者は、本剤と乾癬発現との関連は現時点では不明であるが、TNF 阻害薬においても乾癬の発現が報告されており (M J Harrison, W G et al. *Ann Rheum Dis*, 68:209-215, 2009 等)、本剤と TNF 阻害薬では同様の潜在的な作用機序が乾癬の発現に関与している可能性もある旨を説明した。

機構は、海外臨床試験において乾癬の発現は本剤群のみに認められており、さらに乾癬の既往歴・合併症のない症例においても発現していることを踏まえると、本剤との関連性は否定できないと考える。また、TNF 阻害薬については、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのいずれの薬剤においても乾癬の報告が集積されたことに伴い、最近、添付文書の重要な基本的注意の項に乾癬に係る注意を追加記載しており、本剤においても同様の注意喚起が必要と考える。

⑧間質性肺炎

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における間質性肺炎の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における間質性肺炎の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日)*
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
間質性肺炎	1 (0.8%) 非重篤	0	2 (0.9%) 重篤例として1例	2 (0.1%) 非重篤	0	12 (0.3%) 重篤例として2例	重篤な間質性肺疾患として5件

*：自発報告及び第IV相市販後臨床調査

一方、インフリキシマブにおける重篤な間質性肺炎の発現率は、国内臨床試験：0.3% (1/381 例)、海外臨床試験：0.02% (1/5706 例)、国内市販後全例調査：0.4% (28/7678 例)、エタネルセプトでは、国内臨床試験：2.1% (3/145 例)、国内製造販売後全例調査：0.6% (44/7091 例)、アダリムマブでは、国内臨床試験：1.0% (4/382 例)、海外臨床試験：0.2% (2/1214 例)であった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験：0.2% (1/431 例)、国内製造販売後全例調査：0.4% (33/8509 例)であった。

以上より、他の生物製剤では、添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に間質性肺炎に関する記載がなされているものの、本剤における海外臨床試験での発現頻度は低く、国内外での重篤例が少なかったことから、添付文書への注意喚起は必要ないと考えられた。

機構は、本剤投与後の間質性肺炎の発現頻度は他剤と大きな違いはないと考えられ、本剤についても他剤と同様に注意喚起を行うことが適切と考える。また、レフルノミドでは間質性肺炎が日本人特有の副作用として発現していることも踏まえ、製造販売後調査等において、本剤と間質性肺炎との関連を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

⑨血球障害

本剤の国内臨床試験及び海外主要試験では汎血球減少症及び重篤な血球減少は認められず、海外長期継続投与試験において汎血球減少症が0.2% (4/2340 例)に認められ、重篤例は2例 (<0.1%)であった。海外市販後安全性報告では汎血球減少症1件が認められた。

一方、インフリキシマブにおける汎血球減少症の発現率は、国内臨床試験：0.3% (1/381 例)、海外臨床試験：0.04% (2/5706 例)であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験での汎血球減

少症の発現例はなかった。アダリムマブでは、国内臨床試験及び海外臨床試験で汎血球減少症は認められていないが、海外市販後情報（推計患者数 382942 例）で 20 例の報告があった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験において血球減少症は認められていないが、国内製造販売後全例調査では主な血球減少として白血球減少症 0.3%（25/8509 例）、好中球減少症 0.2%（18/8509 例）、血小板減少症 0.1%（12/8509 例）、汎血球減少症 0.04%（3/8509 例）が認められた。

以上より、本剤において重篤な血球減少は国内臨床試験で認められておらず、海外臨床試験では汎血球減少症 2 例（<0.1%）のみであり、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬の発現頻度と比較して低い傾向にあると考えられた。アダリムマブでは「重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者」を慎重投与とし、重大な副作用の項にも記載されており、インフリキシマブでは重大な副作用の項に「白血球減少、好中球減少（頻度不明）」が記載されているものの、本剤の添付文書では注意喚起を記載する必要はないと考えられた。

機構は、以上の回答を了承した。

⑩肝障害

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における肝胆道系障害に関する主な事象の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における肝胆道系障害に関する主な事象の発現状況

	国内試験			海外試験			海外市販後報告 (2005年12月23日～2008年12月22日)*
	IM101-071 試験		長期継続試験 本剤 N=217	二重盲検比較試験		累積データ 本剤 N=4149	推定曝露患者数 32187人・年
	本剤 N=128	プラセボ N=66		本剤 N=1955	プラセボ N=989		
肝胆道系障害 SOC	2 (1.6%)	0	14 (6.5%)	25 (1.3%)	15 (1.5%)	177 (4.3%)	125 件
主な事象	胆管結石 胆石症 (以上 1 例)	—	胆石症 (5 例) 脂肪肝 胆のうポリープ (以上 3 例)	胆石症 (17 例) 胆道仙痛 肝腫大 肝肥大 肝嚢胞 (以上 2 例) 重篤な有害事象 7 例 (0.4%)	胆石症 (7 例) 胆道仙痛 (2 例) 重篤な有害事象 3 例 (0.3%)	胆石症 (1.7%) 脂肪肝 (0.7%) 胆嚢炎 (0.4%) 胆道仙痛 (0.3%) 重篤な有害事象 64 例 (1.5%)	肝癌 肝不全 (以上 2 件) 劇症肝炎 肝細胞融解性肝炎 肝炎 肝障害 (以上 1 件) いずれも重篤

*：自発報告及び第IV相市販後臨床調査

一方、インフリキシマブの肝胆道系障害の発現率は、国内臨床試験：1.6%（2/129 例）、海外臨床試験：6.5%（36/555 例）、エタネルセプトでは、海外臨床試験：胆道痛、肝障害、各 0.2%（1/454 例）、国内製造販売後全例調査：肝機能障害 2.4%（167/7091 例）、アダリムマブでは、国内市販後直後調査：0.4%（9/2001 例）であった。また、トシリズマブでは、国内臨床試験：4.6%（20/431、脂肪肝 2.1%<9/431 例>、肝機能障害 0.9%<4/431 例>等）、国内製造販売後全例調査：3.9%（328/8509 例、肝機能異常 3.2%<270/8509 例>、肝障害 0.6%<47/8509 例>等）であった。

以上より、インフリキシマブでは重大な副作用の項に、トシリズマブでは重大な基本的注意及びその他の注意の項に肝障害に係る注意喚起が記載されているものの、本剤の肝胆道系障害の有害事象発現頻度は海外主要試験においてプラセボ群と同様であり、肝毒性を示唆する重篤な臨床検査異常が発現していないことから、本剤の添付文書中に注意喚起の必要はないと考えられた。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、提出された資料及び以上の回答を踏まえ、上記のうち、脱随疾患、ループス様症候群、血球障害及び肝障害については、現時点では、添付文書における注意喚起の必要性は低いと判断するが、本剤も他の生物製剤と同様に免疫機能に影響を及ぼし、TNF- α や IL-6 も抑制することを踏まえると、他剤と同様の副作用が発現する可能性は否定できず、製造販売後調査においても、他の生物製剤で知られている重要な副作用の発現状況についても慎重に検討する必要があると考える。また、現時点では、他の生物製剤と比べて本剤の使用経験は少ないことから、今後、特に長期投与時の情報を十分に集積した上で、本剤の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考える。また、本剤の適正使用が徹底されるよう、関連学会の協力の下、他の生物製剤と同様に本剤の使用ガイドラインが作成されることが望ましいと考える。

2) 高齢者における安全性について

機構は、本剤の高齢者における安全性について、説明を求めた。

申請者は、① 海外主要試験及び国内第Ⅱ相試験 (IM101-071) における年齢別サブグループ解析の結果、海外主要試験における有害事象発現率は、本剤群：65 歳以上 89.5%、65 歳未満 88.7%、プラセボ群：65 歳以上 89.2%、65 歳未満 84.4%、重篤な有害事象の発現率は、本剤群：65 歳以上 25.1%、65 歳未満 11.8%、プラセボ群：65 歳以上 16.9%、65 歳未満 11.8%、国内 IM101-071 試験における有害事象発現率は本剤 10 mg/kg 群：65 歳以上 55.6%、65 歳未満 75.0%、プラセボ群：65 歳以上 84.6%、65 歳未満 56.6%、重篤な有害事象の発現率は、本剤 10 mg/kg 群：65 歳以上 22.2%、65 歳未満 5.8%、プラセボ群：65 歳以上 30.8%、65 歳未満 3.8%であり、国内外ともに重篤な有害事象の発現率が本剤群、プラセボ群のいずれにおいても高齢者で高かったこと、② 国内臨床試験においては高齢者の症例数が少なく詳細な分析は困難であったが、海外主要試験において、65 歳以上の高齢者で発現した重篤な有害事象を SOC 別に検討したところ、「感染症及び寄生虫症」(本剤群 5.6%、プラセボ群 2.7%) 及び「良性、悪性及び詳細不明の新生物」(本剤群 6.2%、プラセボ群 2.7%) の発現率が、プラセボ群よりも本剤群で高かったことなどを説明し、高齢者では生理機能の低下によりこれらの事象の発現リスクが高まる傾向にあると考えられたことから、添付文書の「慎重投与」の項に高齢者を規定し、注意喚起する予定である旨を併せて回答した。

機構は、最新の海外市販後安全性情報に基づき、高齢者の安全性プロファイルに新たな傾向がみられていないか説明するよう求めた。

申請者は、2005 年 12 月 23 日～2008 年 12 月 22 日までに集積され、医療専門家によって確認された有害事象について、高齢者 (65～74 歳、75 歳以上) 及び非高齢者における報告頻度 (100 人・年) を比較したところ、死亡例数 (65 歳未満 0.07、65～74 歳 0.05、75 歳以上 0.01、以下同順)、重篤な有害事象件数 (2.49、1.03、0.42)、重篤な感染症件数 (0.57、0.17、0.07)、重篤な新生物件数 (0.12、0.06、0.05) 等と、現時点において高齢者における報告頻度が高まる傾向はみられてお

らず、これまでの市販後調査データにおいて安全性プロファイルに影響する新たな所見はみられていないことを説明した。なお申請者は、高齢者における安全性については、国内製造販売後調査や現在進行中の海外臨床試験成績を反映予定の海外臨床試験累積データに加え、生物製剤が登録されている海外データベース¹⁸を用いた疫学調査等により、今後さらに検討を行う計画である旨を併せて説明した。

機構は、製造販売後においては、種々の合併症を有する高齢者が本剤の投与対象となることが予想され、一般的な生理機能の低下のみならず、これらの合併症も感染症等の発現のリスクファクターとなる可能性も考えられることから、高齢者に対しては、リスク・ベネフィットバランスを十分勘案した上で本剤の投与の是非を判断し、投与後には慎重に経過を観察することが重要と考える。また、今後得られる追加検討データについては海外での調査結果も含め、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

3) 他の生物製剤の投与歴を有する患者での安全性について

機構は、生物製剤を既に投与された経験を有する患者では、未投与の患者と比べ本剤投与後の忍容性が低い可能性も考えられることから、当該患者における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、① 生物製剤の投与歴の有無による安全性を直接比較した試験は実施していないが、TNF阻害薬で効果不十分な患者を対象とした海外IM101-029試験とMTXで効果不十分な患者を対象とした海外IM101-102試験の安全性プロファイルを比較したところ、本剤の投与期間がIM101-029試験では6ヵ月、IM101-102試験では1年間と異なることに留意する必要があるものの、IM101-029試験における有害事象発現率は本剤群79.5%、プラセボ群71.4%、重篤な有害事象発現率は本剤群10.5%、プラセボ群11.3%、IM101-102試験における有害事象発現率は本剤群87.3%、プラセボ群84.0%、重篤な有害事象発現率は本剤群15.0%、プラセボ群11.9%等と、本剤群とプラセボ群の関係は両試験間ではほぼ同様であり、IM101-029試験で発現率が高かった有害事象は、IM101-102試験でも高い割合で認められたこと、さらに、② TNF阻害薬からの切り替え例の安全性を広く収集する目的で、TNF阻害薬のウォッシュアウト期間を設けず実施した海外第Ⅲ相非盲検試験(IM101-064)¹⁹においては、組み入れ時点でTNF阻害薬の投与歴のある患者群（登録日までの2ヵ月以内にTNF阻害薬を投与されていない患者）とTNF阻害薬を投与中の患者群で有害事象のプロファイルに大きな相違は認められなかったことから、TNF阻害薬の投与歴の有無や投与歴の違いによる本剤の安全性への影響は少ないと考えられる旨を説明した。なお、添付文書には、本剤とTNF阻害薬により重篤な感染症の発現率が上昇する傾向がみられたこと（資料の概略参照）を踏まえ、本剤とTNF阻害薬との併用は行わないよう注意喚起するとともに、TNF阻害薬から本剤に切り替える際にも、感染症の兆候について患者の状態を十分に観察するよう注意喚起する予定である旨を併せて説明した。

¹⁸ 米国 National Databank of Rheumatic Diseases、Anti-Rheumatic Therapy in Sweden registry、カナダ British Columbia RA cohort (IM101-213)、欧州 Anti-Rheumatic Therapy in Sweden registry (ARTIS; IM101-125)、Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy registry in Germany (RABBIT; IM101-127)、Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM; IM101-212)

¹⁹ 過去に TNF 阻害薬を承認用量で 3 ヶ月以上投与されたが効果不十分であった患者もしくは安全性又は忍容性の理由から TNF 阻害薬の投与が中止された RA 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した試験。TNF 阻害薬の投与歴のある患者 449 例、投与中の患者 597 例、計 1046 例に本剤が投与された。上記は投与開始 6 ヶ月までの成績に基づく。

機構は、本剤の作用機序は他の生物製剤と異なることを踏まえると、本剤は生物製剤から切り替えて使用されるケースが多いと予想されることから、切り替え時の安全性については、引き続き十分に検討する必要があると、これらの薬剤は類似した安全性プロファイルを有することを考慮すると、特に忍容性不良の理由により切り替えられる患者の安全性については慎重に検討すべきと考える。また、本剤の臨床試験においては、IL-6阻害薬からの切り替え時の情報は得られていないが、IL-6阻害薬もTNF阻害薬と同様に免疫機能に影響を及ぼす薬剤であることを踏まえると、添付文書には、TNF阻害薬と同様にIL-6阻害薬との併用や切り替えに係る注意喚起も記載することが適切と考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

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

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（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1.1、5.3.5.2-1.2）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逸脱（評価対象関節の評価の一部未実施）、原資料（胸部X線フィルム及び乳腺エコー画像の一部）が保存されていないこと、原資料と症例報告書との不整合（疼痛関節数等）が認められた。治験依頼者において、上記原資料と症例報告書との不整合に関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ことが認められた。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、既存治療で効果不十分の RA に対する本剤の有効性は示され、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。本剤は新規の作用機序を有する生物製剤であり、新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考え。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には感染症、悪性腫瘍等の発現をフォローできる長期特定使用成績調査等を実施し、得られた情報を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて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 4 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オレンシア点滴静注用 250 mg
[一 般 名]	アバタセプト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 18 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用量について

国内IM101-071試験では、本剤2 mg/kg群においてもACR改善率等の有意な改善効果が示されているものの、2 mg/kgのリスク・ベネフィットバランスは10 mg/kgよりも劣ると考えられること、また、2 mg/kg投与時の血清中トラフ濃度も勘案し、日本人における推奨用量に2 mg/kgを含めず、10 mg/kg相当の体重別固定用量のみとする機構の判断は専門委員より支持された。

なお、専門協議においては、高齢者では重篤な感染症等の発現リスクが高まる恐れがあり、特に慎重な対応が必要であることから、高齢者への投与時には患者の状態に応じて減量等が考慮されるよう注意喚起すべきとの指摘がなされ、機構は、添付文書の使用上の注意「高齢者への投与」の項に、高齢者では適宜減量も考慮する旨を記載することが適切と判断した。

(2) 国内長期投与試験の最新状況について

機構は、継続実施中の国内長期継続投与試験 (IM101-129) の最新状況について説明を求めた。

申請者は、投与 72 週時まで (最後の被験者の観察日 20■■年■■月■■日) の中間報告の概要を追加提出し、以下のとおり説明した。

総投与症例数 217 例全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされ、投与 72 週までの治験中止例は 26 例であった。全試験期間を通じて本剤が投与された期間 (平均値) は 16.5 ヶ月であった。

有効性の評価項目の 1 つである ACR20%、50%及び 70%改善率は、投与 72 週目でそれぞれ 71.2% (136/191 例)、46.1% (88/191 例) 及び 18.8% (36/191 例) であり、投与 48 週後と同程度で維持された。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、93.5% (203/217 例) に認められた。死亡例は認めら

れず、重篤な有害事象は、18.0% (39/217 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、脊椎圧迫骨折、骨関節炎各 1.4% (各 3 例)、蜂巣炎、大腿骨骨折、関節脱臼、関節破壊、脳梗塞、間質性肺疾患各 0.9% (各 2 例) であった。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、82.9% (180/217 例) に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎 34.6% (75 例)、血圧上昇 11.5% (25 例)、上気道の炎症、口内炎各 9.2% (各 20 例)、高血圧 6.0% (13 例)、咽頭炎 5.5% (12 例)、齲歯、気管支炎各 4.6% (各 10 例) であった。

臨床検査値異常変動は、60.4% (131/217 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動は 45.2% (98/217 例) に認められ、主な事象は、白血球数増加 16.6% (36 例)、リンパ球数減少 15.2% (33 例)、ALT 増加 11.5% (25 例)、尿中白血球陽性 9.2% (20 例) であり、すべて軽度又は中程度であった。

以上より申請者は、本剤投与 72 週目までの忍容性が認められ、有効性も維持されたことを説明した。

機構は、以上の説明を了承するが、長期投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査で引き続き検討する必要があると考える。

(3) 製造販売後調査等について

本剤については、重篤な感染症等の発現が認められることから、既存の生物製剤における安全対策を踏まえて、適正使用に係る情報の医療機関への周知徹底、副作用情報の把握の徹底等を目的に、製造販売後に一定の症例数に達するまでは投与症例全例を対象とした使用成績調査、さらに感染症、悪性腫瘍等の発現をフォローできる長期特定使用成績調査を実施すべきと判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、全例調査においては、① 本剤の投与に際し注意すべき事象である重篤な感染症、重篤な過敏症、自己免疫疾患、悪性腫瘍を重点調査項目とし、さらに類薬における副作用も踏まえ、脱髄性疾患、乾癬、結核、血液検査異常、肝胆道系障害、心臓障害、間質性肺炎についても追加して調査することとし、各症例について 6 ヶ月以上の観察を行うこと、② 単独投与時の安全性及び有効性、高齢者、低体重患者等における投与実態、安全性及び有効性、他の生物製剤からの切り替え時の安全性等についても情報を収集すること、③ 3000 例の情報を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは調査を継続すること、また、全例調査を終了した症例を組み入れて観察期間を 3 年間とする長期特定使用成績調査を別途実施し、感染症、悪性腫瘍等の発現について長期的な情報収集を行うことなどを説明した。

また機構は、製造販売後に本剤投与時の関節の構造的損傷の抑制効果を検討する臨床試験についても実施すべきと判断し、具体的な試験計画案について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MTX 効果不十分な活動性関節リウマチ患者 300 例を対象に、MTX 併用下で本剤 10 mg/kg 相当の体重別固定用量を投与するプラセボ対照無作為化二重盲検試験を実施し、投与開始 1 年後の Genant-modified Sharp score により関節の構造的損傷の抑制効果を評価する予定であることを説明した。

機構は、これらの調査及び臨床試験を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）												
[用法・用量]	通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。 <table><tr><td>患者の体重</td><td>投与量</td><td>バイアル数</td></tr><tr><td>60 kg 未満</td><td>500 mg</td><td>2 バイアル</td></tr><tr><td>60 kg 以上 100 kg 以下</td><td>750 mg</td><td>3 バイアル</td></tr><tr><td>100 kg を超える</td><td>1 g</td><td>4 バイアル</td></tr></table>	患者の体重	投与量	バイアル数	60 kg 未満	500 mg	2 バイアル	60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル	100 kg を超える	1 g	4 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数											
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル											
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル											
100 kg を超える	1 g	4 バイアル											
[承認条件]	(1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 (2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。 (3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。												