

表 28 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (104 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=160)	100 mg+プラセボ (n=157)	本剤+MTX	
			50 mg (n=293)	100 mg (n=312)
肺炎	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.7)	2 (0.6)
虫垂炎	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
肺結核	0	2 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
結核	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
膿瘍	0	0	0	2 (0.6)
子宮平滑筋腫	0	0	2 (0.7)	0
関節リウマチ	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
貧血	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 29 を参照。

皮下投与治験薬による副作用は、プラセボ+MTX 群 50.0% (80/160 例)、100 mg+プラセボ群 61.8% (97/157 例)、50 mg+MTX 群 55.6% (163/293 例)、100 mg+MTX 群 55.4% (173/312 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用 (104 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=160)	100 mg+プラセボ (n=157)	本剤+MTX	
			50 mg (n=293)	100 mg (n=312)
上気道感染	16 (10.0)	19 (12.1)	23 (7.8)	34 (10.9)
気管支炎	9 (5.6)	8 (5.1)	19 (6.5)	17 (5.4)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	4 (2.5)	13 (4.4)	8 (2.6)
尿路感染	0	3 (1.9)	10 (3.4)	9 (2.9)
咽頭炎	8 (5.0)	7 (4.5)	7 (2.4)	10 (3.2)
副鼻腔炎	3 (1.9)	3 (1.9)	10 (3.4)	7 (2.2)
悪心	5 (3.1)	4 (2.5)	11 (3.8)	7 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (5.0)	6 (3.8)	24 (8.2)	18 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.8)	5 (3.2)	18 (6.1)	10 (3.2)
注射部位紅斑	0	16 (10.2)	12 (4.1)	20 (6.4)
疲労	5 (3.1)	4 (2.5)	3 (1.0)	4 (1.3)
注射部位斑	0	5 (3.2)	2 (0.7)	5 (1.6)
咳嗽	6 (3.8)	7 (4.5)	9 (3.1)	13 (4.2)
発疹	3 (1.9)	8 (5.1)	5 (1.7)	6 (1.9)
頭痛	3 (1.9)	5 (3.2)	6 (2.0)	6 (1.9)

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 29 を参照。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5-1~3: C0524T06 試験<2005 年 12 月~継続中 (2009 年 3 月カットオフ)>)

MTX 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者<sup>30</sup> (目標症例数 400 例<本剤プラセボ+MTX (プラセボ+MTX) 群 120 例、本剤 100 mg+MTX プラセボ (100 mg+プラセボ) 群 120 例、本剤 50 mg+MTX (50 mg+MTX) 群 80 例、本剤 100 mg+MTX (100 mg+MTX) 群 80 例>) を対象に、MTX 併用又は非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。

本試験における投与群は、プラセボ+MTX 群、100 mg+プラセボ群、50 mg+MTX 群、100 mg+MTX 群の 4 群とされ、本剤プラセボ、50 mg 又は 100 mg は 4 週間隔で皮下投与することとされた。MTX の投与量はスクリーニング前から投与されていた一定量 (15~25 mg/週) を継続することとされた。なお、投与

<sup>30</sup> スクリーニング時及びベースラインの腫脹関節数及び圧痛関節数が各 4 関節以上で、かつ以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (スクリーニング時の CRP が 1.5 mg/dL 以上又はスクリーニング時若しくはベースラインの ESR が 28 mm/h 以上、スクリーニング時及びベースラインの朝のこわばりが 30 分以上、骨びらん、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たす RA 患者。

開始から 16 週の評価で圧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%未満の被験者を EE 登録例とし、プラセボの投与を受けている群は二重盲検下でプラセボから実薬に変更すること及び 50mg+MTX 群では本剤の投与量を増量することとされた（100mg+MTX 群は変更なし）。また、プラセボ+MTX 群の EE 非登録例は 24 週以降、50 mg+MTX を投与することとされた。二重盲検期は 52 週間とされ、52 週以降は長期投与期（104 週がカットオフデータ、治験薬投与期間は 252 週まで）に移行し、52 週のデータベース固定以降、担当医の判断で本剤 50mg から 100 mg への増量又は MTX の用量調節若しくは併用が可とされた。

総割り付け症例 444 例（プラセボ+MTX 群 133 例、100 mg+プラセボ群 133 例、50 mg+MTX 群 89 例、100 mg+MTX 群 89 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。16 週の評価で EE 例とされた被験者は 92 例（プラセボ+MTX 群 41 例、100 mg+プラセボ群 36 例、50 mg+MTX 群 15 例）であった。

主要評価項目（two coprimary endpoints）は、投与 14 週における ACR20%改善率及び投与 24 週における HAQ スコアのベースラインからの改善とされ、検定の多重性調整のため、①ACR20%改善率、②HAQ スコア改善の順に逐次的な解析（①で有意な結果が認められた場合にのみ、②の解析を検証的に実施する）することとされた。表 30 及び表 31 に示すとおり、各主要評価項目における検証的な解析は、閉手順に基づいており、併合群の結果が有意でかつ少なくとも一つの本剤用量群とプラセボ群との対比較が有意な場合にのみ、①の検証的な解析結果は有意であったと定義され、②の検証的な解析が実施可能とされた。①で有意な結果が認められなかった場合には、②の解析結果は、副次評価項目の解析として扱われるものとされた。主要評価項目である投与 14 週における ACR20%改善率は表 30 のとおりであり、本剤+MTX 併合群においてプラセボ+MTX と比べて有意な差が認められ、50 mg+MTX 群、100 mg+プラセボにおいてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 14 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 30 のとおりであった。

表 30 投与 14 週における ACR20%（主要評価項目）、50%、70%改善率

	プラセボ+MTX 群	100 mg+プラセボ群	本剤+MTX 群		
			50 mg 群	100 mg 群	併合群
ACR20%改善率	33.1 (44/133)	44.4 (59/133)	55.1 (49/89)	56.2 (50/89)	55.6 (99/178)
p 値*	-	0.059	0.001	<0.001	<0.001
ACR50%改善率	9.8 (13/133)	20.3 (27/133)	34.8 (31/89)	29.2 (26/89)	32.0 (57/178)
ACR70%改善率	3.8 (5/133)	7.5 (10/133)	13.5 (12/89)	9.0 (8/89)	11.2 (20/178)

% (例数)、\*: カイ二乗検定。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う。さらに、いずれかの用量群で有意差が認められた場合にのみ、100 mg+プラセボ群のプラセボ+MTX 群に対する優越性をカイ二乗検定により評価する（すべての比較は、閉手順により、多重性を調整）。

もう一つの主要評価項目である投与 24 週における HAQ スコアのベースラインからの改善は表 31 のとおりであり、本剤+MTX 併合群においてプラセボ+MTX と比べて有意な差が認められ、50 mg+MTX 群、100 mg+ MTX 群においてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。

表 31 投与 24 週における HAQ スコアのベースラインからの改善

	プラセボ+MTX 群*	100 mg +プラセボ群*	本剤+MTX 群		
			50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	133	133	89	89	178
平均値±標準偏差	0.1316±0.58374	0.2387±0.66295	0.4663±0.55255	0.4466±0.51569	0.4565±0.53302
中央値	0.1250	0.1250	0.3750	0.5000	0.4375
最小値, 最大値	-1.375, 2.125	-1.375, 2.375	-0.750, 2.125	-1.000, 1.625	-1.000, 2.125
p 値**	-	0.240	<0.001	<0.001	<0.001

\*: 各投与群における 16 週の評価による EE 例を含む。\*\*: 投与 14 週における ACR20%改善率において有意な結果が認められた場合にのみ、van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析を行う。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う。さらに、いずれかの用量群で有意差が認められた場合にのみ、100 mg+プラセボ群のプラセボ+MTX 群に対する優越性を van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析により評価する（すべての比較は、閉手順により、多重性を調整）。

主要な副次評価項目の一つである投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量は表 32 のとおりであり、いずれの本剤投与群においてもプラセボ+MTX 群との間に有意な差は認められなかった。

表 32 投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ+MTX 群*	100 mg +プラセボ群*	本剤+MTX 群		
			50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	133	133	89	89	178
平均値±標準偏差	0.55±2.354	0.27±1.598	0.60±2.740	0.23±1.342	0.41±2.159
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
最小値, 最大値	-2.5, 19.9	-4.0, 12.0	-4.0, 19.9	-2.5, 5.5	-4.0, 19.9
p 値**	-	0.361	0.953	0.293	0.551

\*: 各投与群における 16 週の評価による EE 例を含む。EE 例はベースラインと 16 週の評価から線形外挿された。\*\*: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析（多重性は考慮されていない）

16 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ+MTX 群 60.9% (81/133 例)、100 mg+プラセボ群 63.2% (84/133 例)、50 mg+MTX 群 68.5% (61/89 例)、100 mg+MTX 群 69.7% (62/89 例) に認められた。死亡例は 1 例（100 mg+プラセボ群の敗血症）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 2.3% (3/133 例)、100 mg+プラセボ群 3.8% (5/133 例)、50 mg+MTX 群 5.6% (5/89 例)、100 mg+MTX 群 9.0% (8/89 例) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は敗血症（100 mg+プラセボ群及び 100 mg+MTX 群で各 2 例）及び尿路感染（100 mg+MTX 群で 2 例）であった。皮下投与治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 4.5% (6/133 例)、100 mg+プラセボ群 3.0% (4/133 例)、50 mg+MTX 群 2.2% (2/89 例)、100 mg+MTX 群 3.4% (3/89 例) に認められた。

皮下投与治験薬による副作用は、プラセボ+MTX 群 42.1% (56/133 例)、100 mg+プラセボ群 35.3% (47/133 例)、50 mg+MTX 群 43.8% (39/89 例)、100 mg+MTX 群 42.7% (38/89 例) に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (16 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=133)	100 mg+プラセボ (n=133)	本剤+MTX	
			50 mg (n=89)	100 mg (n=89)
上気道感染	6 (4.5)	6 (4.5)	5 (5.6)	3 (3.4)
気管支炎	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
鼻咽頭炎	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0
尿路感染	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (3.4)	2 (2.2)
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (3.4)
インフルエンザ	0	3 (2.3)	0	1 (1.1)
疲労	3 (2.3)	0	0	1 (1.1)
注射部位紅斑	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (2.2)	3 (3.4)
咳嗽	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (3.4)	2 (2.2)
発疹	4 (3.0)	5 (3.8)	4 (4.5)	2 (2.2)
頭痛	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (3.4)	2 (2.2)

例数 (%)

104 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) <sup>31</sup>は、プラセボ+MTX 群 68.7% (92/134 例)、100 mg+プラセボ群 82.6% (109/132 例)、50 mg+MTX 群 85.4% (181/212 例)、100 mg+MTX 群 64.4% (154/239 例) に認められた。死亡例は 4 例 (100 mg+プラセボ群の複雑性呼吸窮迫、敗血症、劇症肝不全各 1 例、100 mg+プラセボ→100 mg+MTX 群の循環機能不全 1 例) 認められ、複雑性呼吸窮迫以外の事象については治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 4.5% (6/134 例)、100 mg+プラセボ群 19.7% (26/132 例)、50 mg+MTX 群 15.6% (33/212 例)、100 mg+MTX 群 17.2% (41/239 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上発現した重篤な有害事象は表 34 のとおりであった。皮下投与治験薬の中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 6.0% (8/134 例)、100 mg+プラセボ群 9.8% (13/132 例)、50 mg+MTX 群 6.6% (14/212 例)、100 mg+MTX 群 6.3% (15/239 例) に認められた。

表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (104 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=134)	100 mg+プラセボ (n=132)	本剤+MTX	
			50 mg (n=212)	100 mg (n=239)
蜂巣炎	0	0	1 (0.5)	2 (0.8)
敗血症	0	2 (1.5)	0	3 (1.3)
気管支炎	0	0	0	2 (0.8)
肺炎	0	2 (1.5)	2 (0.9)	0
尿路感染	1 (0.7)	0	0	2 (0.8)
関節リウマチ	0	1 (0.8)	3 (1.4)	3 (1.3)
関節痛	0	2 (1.5)	0	0
乳癌	0	0	1 (0.5)	2 (0.8)
扁平上皮癌	0	2 (1.5)	3 (1.4)	0
基底細胞癌	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.4)
肺障害	0	0	0	2 (0.8)
肺塞栓症	0	0	0	2 (0.8)
胆石症	0	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.3)
発熱	0	2 (1.5)	0	0

例数 (%)、各群の有害事象の集計については脚注 31 を参照。

皮下投与治験薬による副作用は、プラセボ+MTX 群 47.8% (64/134 例)、100 mg+プラセボ群 59.8% (79/132 例)、50 mg+MTX 群 64.2% (136/212 例)、100 mg+MTX 群 46.9% (112/239 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

<sup>31</sup> 各事象は、それぞれの発現時点で被験者が実際に経験した投与方法に基づき集計された。また、そのため同一被験者が複数の投与群で集計される場合がある。



表 35 いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用（104 週まで）

基本語	プラセボ+MTX (n=134)	100 mg+プラセボ (n=132)	本剤+MTX	
			50 mg (n=212)	100 mg (n=239)
上気道感染	7 (5.2)	13 (9.8)	21 (9.9)	23 (9.6)
気管支炎	2 (1.5)	9 (6.8)	16 (7.5)	11 (4.6)
鼻咽頭炎	4 (3.0)	7 (5.3)	10 (4.7)	7 (2.9)
咽頭炎	2 (1.5)	4 (3.0)	12 (5.7)	9 (3.8)
尿路感染	3 (2.2)	2 (1.5)	8 (3.8)	10 (4.2)
副鼻腔炎	0	7 (5.3)	6 (2.8)	6 (2.5)
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.9)	8 (3.3)
帯状疱疹	0	5 (3.8)	5 (2.4)	3 (1.3)
下痢	3 (2.2)	3 (2.3)	8 (3.8)	7 (2.9)
悪心	2 (1.5)	4 (3.0)	4 (1.9)	6 (2.5)
関節リウマチ	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (1.4)	6 (2.5)
咳嗽	4 (3.0)	6 (4.5)	12 (5.7)	8 (3.3)
注射部位紅斑	4 (3.0)	11 (8.3)	6 (2.8)	8 (3.3)
注射部位そう痒感	0	6 (4.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
発疹	5 (3.7)	8 (6.1)	8 (3.8)	6 (2.5)
湿疹	0	4 (3.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
頭痛	3 (2.2)	6 (4.5)	10 (4.7)	10 (4.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	2 (1.5)	7 (3.3)	4 (1.7)
高血圧	2 (1.5)	5 (3.8)	3 (1.4)	7 (2.9)
高コレステロール血症	0	4 (3.0)	2 (0.9)	0

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 31 を参照。

## < 審査の概略 >

### (1) 有効性について

#### 1) MTX 併用投与について

##### ① 関節痛等の症状に対する軽減効果について

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、MTX 併用下での本剤の有効性については示されているものと判断する。

##### ② 関節の構造的損傷の抑制効果について

機構は、国内 JNS012-JPN-03 試験と比較的類似した条件で実施された海外 C0524T06 試験では、本剤の関節の構造的損傷の抑制効果は示されていないことから、国内試験成績と矛盾するものではないか説明するよう求めた。

申請者は、JNS012-JPN-03 試験のプラセボ+MTX 群における 24 週の TSS の変化量の中央値及び平均値はそれぞれ 0.25 及び 2.51 であったのに対し、C0524T06 試験ではそれぞれ 0.00 及び 0.55 であったことから、C0524T06 試験には関節の構造的損傷の進展が小さい被験者集団が組み入れられたことが、両試験の成績に違いが生じた原因であると考えられること、また、関節の構造的損傷の進展は、腫脹関節数、CRP 及び ESR 等に反映される疾患活動性と相関性が高いとされていること (Smolen JS et al. *Arthritis Rheum.* 54: 702-710, 2006、Plant MJ et al. *Arthritis Rheum.* 43: 1473-1477, 2000、Jansen LM et al. *Ann Rheum Dis.* 60: 924-927, 2001、Lindqvist E et al. *Ann Rheum Dis.* 64: 196-201, 2005) を踏まえると、C0524T06 試験における TSS の変化量が小さかった原因は、被験者集団の CRP 及び ESR が JNS012-JPN-03 試験と比べて低かったこと (表 36) によると推察され、関節の構造的損傷の抑制効果を評価するのに適さない被験者集団であったと考える旨を説明した。

表 36 プラセボ+MTX 群における、ベースラインの疾患活動性及び TSS のベースラインからの変化量の比較

試験名 (例数)	C0524T06 (133 例)	JNS012-JPN-03 (88 例)
圧痛関節数 (0-68)	24.9±14.70	13.2±7.83
腫脹関節数 (0-66)	14.8±9.35	11.4±6.58
CRP (mg/dL)	1.53±1.937	2.159±2.4369
ESR (mm/hr)	36.2±21.90	45.6±29.23
DAS28 (CRP)	5.377±0.9806	4.967±0.8964
DAS28 (ESR)	5.934±1.0449	5.595±0.9924
TSS 変化量 (24 週)	0.55±2.354	2.51±5.523

平均値±標準偏差

機構は、C0524T06 試験の被験者集団における DAS28、腫脹関節数等はむしろ JNS012-JPN-03 試験よりも高値であり必ずしも疾患活動性が低い集団とは言えないと思われ、本試験において TSS 変化量が小さかったことと CRP 及び ESR が低値であったこととの関係は明らかではないと考えるが、C0524T06 試験のプラセボ+MTX 群、50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群の 24 週評価時点における SDC を超えた症例の割合はそれぞれ 4.1%、5.8%及び 3.6%とプラセボ群と本剤投与群と同様に低く、TSS 変化量が 0 以下の症例の割合もそれぞれ 66.4%、66.3%及び 69.0%と全般に高かったことも踏まえると、当該試験の被験者集団は関節の構造的損傷の進展が小さく評価に適さない集団であったとの申請者の説明については理解でき、プラセボ+MTX 群との有意差は認められていないものの、本剤の有効性を否定するものではないと考える。一方、国内 JNS012-JPN-03 試験においては、プラセボ+MTX 群の TSS 変化量は C0524T06 試験と比べて明らかに大きく、関節の構造的損傷が進展した状態にある患者集団が組み入れられていたと推察されること、また、副次評価ではあるものの、二重盲検下 24 週での評価において 50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群ともにプラセボ+MTX 群と比較して TSS 変化量の有意な減少が認められていることから、MTX 併用下での本剤の関節の構造的損傷抑制効果は期待できると考えて大きな問題はないと判断する。

## 2) 本剤単独投与について

機構は、DMARD 効果不十分例を対象とした国内 JNS012-JPN-04 試験において、ACR 改善率についてプラセボ群 (MTX を含む DMARD 非併用) に対する本剤単剤群の有効性は示されていることから、MTX 等に不耐容の患者に対する本剤単独投与での有用性はあると考える。しかしながら、① JNS012-JPN-04 試験における ACR 改善率は、MTX 併用下で実施された JNS012-JPN-03 試験と比較し全般的に小さく、本剤単独投与の有効性は MTX 併用投与よりも小さいことが示唆されていること、② MTX 効果不十分例を対象とした海外 C0524T06 試験において、100 mg+プラセボ群については、主要評価項目である ACR20% 改善率及び HAQ スコアのベースラインからの変化量に関してプラセボ+MTX 群と比較して有意な差は認められず、MTX 投与に比べ本剤単独投与は有効性において明らかに優れるという結果は得られていないこと、③ さらに関節の構造的損傷抑制効果についても、JNS012-JPN-04 試験では 24 週の評価においてプラセボ群 (ただし 16 週以降プラセボ群は本剤 50mg 投与に変更されている) と比べ本剤単独投与群の明らかな有効性は示されておらず、海外 C0524T05 及び T06 試験においても本剤 100 mg+プラセボ群とプラセボ+MTX 群との間で差はみられていないことを総合的に勘案すると、MTX の使用可能な患者に対して本剤単独投与を行う臨床的意義は高くはないと考えることから、本剤の適用対象の判断に資するよう、本剤単独投与時及び MTX 併用投与時の ACR 改善率、関節の構造的損傷抑制効果等の情報を医療現場に

適切に提供することが重要と考える。

## (2) 用法・用量について

申請者は、国内 JNS012-JPN-03 及び 04 試験の結果から、本剤の通常用量は 50 mg とすることが妥当であると考え、ACR20%改善率及び TSS 変化量について RA の疾患活動性を示す指標の一つである CRP を用いた部分集団解析（表 37）を実施したところ、疾患活動性が高いと考えられる患者（ベースラインの CRP $\geq$ 1.5mg/dL）に対して、MTX 併用下（JNS012-JPN-03 試験）では関節の構造的損傷抑制効果の点から、また、本剤単独投与下（JNS012-JPN-04 試験）では症状及び徴候の軽減及び関節の構造的損傷抑制効果の点から、本剤 100 mg の投与が必要であることが示唆されたため、本剤の申請用法・用量は「通常、成人には本剤 50mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、疾患活動性が高い場合には、1 回 100mg を使用することができる」とすることが妥当と判断した旨を説明している。

表 37 国内試験における投与 14 週の ACR20%改善率及び投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量 (CRP で区分した部分集団解析、FAS)

	CRP	JNS012-JPN-03 試験			JNS012-JPN-04 試験		
		プラセボ +MTX	本剤+MTX		プラセボ	50mg	100 mg
			50mg	100 mg			
ACR20% 改善率	CRP<1.5 mg/dL % (例数) p 値*	29.2 (14/48) -	71.2 (37/52) <0.0001	77.0 (47/61) <0.0001	26.0 (13/50) -	58.6 (34/58) 0.0007	56.9 (29/51) 0.0017
	CRP $\geq$ 1.5 mg/dL % (例数) p 値*	25.0 (10/40) -	73.5 (25/34) <0.0001	69.2 (18/26) 0.0004	12.7 (7/55) -	39.5 (17/43) 0.0022	60.8 (31/51) <0.0001
	全体 % (例数) p 値*	27.3 (24/88) -	72.1 (62/86) <0.0001	74.7 (65/87) <0.0001	19.0 (20/105) -	50.5 (51/101) <0.0001	58.8 (60/102) <0.0001
TSS のベース ラインからの 変化量	CRP<1.5 mg/dL 症例数 平均値 中央値 [最小値, 最大値] p 値**	48 1.76 0.00 [-1.5, 19.5] -	52 -0.04 0.00 [-6.3, 5.5] 0.0156	61 -0.02 0.00 [-3.5, 7.0] 0.0015	50 1.41 0.50 [-2.5, 11.0] -	58 0.80 0.00 [-1.5, 11.0] 0.1597	51 0.73 0.00 [-2.5, 13.0] 0.0651
	CRP $\geq$ 1.5 mg/dL 症例数 平均値 中央値 [最小値, 最大値] p 値**	40 3.41 1.00 [-8.5, 33.5] -	34 2.71 1.00 [-4.5, 22.5] 0.7642	26 1.15 0.00 [-2.0, 19.0] 0.0290	55 3.64 1.50 [-2.0, 29.8] -	43 3.31 1.00 [-1.8, 23.0] 0.8748	51 3.54 0.50 [-2.5, 102.5] 0.0295
	全体 症例数 平均値 中央値 [最小値, 最大値] p 値**	88 2.51 0.25 [-8.5, 33.5] -	86 1.05 0.00 [-6.3, 22.5] 0.0363	87 0.33 0.00 [-3.5, 19.0] <0.0001	105 2.58 1.00 [-2.5, 29.8] -	101 1.87 0.50 [-1.8, 23.0] 0.1802	102 2.13 0.00 [-2.5, 102.5] 0.0043

\*: カイ二乗検定、\*\*: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析

機構は、国内 JNS012-JPN-03 及び 04 試験の TSS 変化量について、CRP のみでなく、疾患活動性の指標として DAS28 等を用いた部分集団解析結果についても提示するとともに、海外 C0524T05 試験成績においても同様の傾向が認められるか説明するよう求めた。

申請者は、国内 JNS012-JPN-03 及び 04 試験の TSS 変化量について、ベースラインの DAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) を用いた部分集団解析を実施した場合にも、表 38 のとおり、CRP による部分集団解析と同様の傾向が示され、また、臨床的に意義が高いと考えられる TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合においても、疾患活動性が高度の被験者層において、MTX 併用の有無にかかわらず 100 mg 群では 50 mg 群と

比べて優る傾向が示されていることを説明した。さらに、血清中本薬濃度とTSS変化量との関係について検討した結果（「(i) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4)」参照)、血清中本薬濃度の上昇に伴いTSS変化量が高値を示した被験者が減少する傾向が認められ、その傾向は疾患活動性の高い被験者層で顕著であったこと、また、血清中本薬濃度が低値の場合、疾患活動性の高い被験者層の方がTSS変化量が高値を示した被験者が多かったことなどから、疾患活動性の高い患者ではTNFの中和のために疾患活動性の低い患者よりも多くの本薬を必要とするものと推察される旨を併せて説明した。一方、海外C0524T05試験においては、CRP、DAS28等を用いたTSS変化量の部分集団解析の結果（表39）では、国内JNS012-JPN-03の結果と同様に、疾患活動性が高度の被験者層において50 mg+MTX群に比べ100 mg+MTX群でより強い抑制傾向が示されたものの、TSS変化量が0以下であった被験者の割合や血清中本薬濃度とTSS変化量との関係については、国内JNS012-JPN-03と同様の傾向は認められなかった旨を説明した。

機構は、MTX 併用下での本剤の用法・用量については、以下のように考える。

国内 JNS012-JPN-03 試験において、主要評価である ACR20%改善率は 50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群で同様であったこと、また、二重盲検下 24 週までの TSS 変化量において、50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群ともに関節の構造的損傷抑制効果を期待し得る成績が示されていることなどを踏まえると、MTX 併用下での本剤の通常用量を 50 mg とすることについては妥当と考える。また、JNS012-JPN-03 試験の全体集団における 24 週の TSS 変化量の平均値は 50 mg+MTX 群(1.05)に比べ、100 mg+MTX 群(0.33)で小さく、TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合はプラセボ+MTX 群:50.0%、50 mg+MTX 群:59.3%、100 mg+MTX 群:70.1%、また SDC を超えた症例の割合はプラセボ+MTX 群:21.6%、50 mg+MTX 群:16.3%、100 mg+MTX 群:5.7%であり、TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合、SDC を超えた症例の割合ともに 100 mg+MTX 群のみプラセボ群に対して有意差（それぞれ  $p=0.0066$  及び  $0.0023$ ）が認められていることを踏まえると、部分集団解析によらずとも、関節の構造的損傷の進展抑制における 50 mg+MTX に対する 100 mg+MTX の一定の優位性は示されていると考えられることから、関節の構造的損傷の進展が特に速い患者等の一部の患者層に対して 100 mg+MTX を投与する意義があると考えることについても同意する。

しかしながら、疾患活動性が高度の被験者層で、関節の構造的損傷抑制効果において 50 mg+MTX に対する 100 mg+MTX の優位性が示されたとする申請者の主張については、国内試験の部分集団解析結果に基づけば一定の合理性が示唆されていることは理解するものの、少数例での部分集団解析の結果からその妥当性を結論付けることは困難であること、さらに海外 C0524T06 試験のように疾患活動性がある程度高い集団においても MTX 治療下において関節の構造的損傷の進展がほとんどみられない場合もあり、疾患活動性の高い患者が、100 mg+MTX 投与によるベネフィットが得られる患者であると特定することはできないと考える。したがって、申請用法・用量に含まれる「なお、疾患活動性が高い場合には、1 回 100 mg を使用することができる」の規定については適切ではないと考える。

一方で、関節の構造的損傷の進展が速い患者を特定する因子については現時点では十分な解明には至っておらず、用法・用量において明示することは困難と考えることから、当該用量に係る規定は「なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる」等とし、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値、年齢等を考慮して RA の診断・治療に精通した医師により 100 mg 投与の適否が慎重に判断

されることが適切ではないかと考える。

表 38 国内試験における投与 24 週の TSS のベースラインからの変化量及び TSS の変化量が 0 であった被験者の割合 (DAS28 (CRP) による部分集団解析)

	DAS28 (CRP)	JNS012-JPN-03 試験			JNS012-JPN-04 試験		
		プラセボ +MTX	本剤+MTX		プラセボ	50 mg	100 mg
			50 mg	100 mg			
TSS のベースラインからの変化量	>3.2 =<5.1 症例数 平均値 中央値 [最小値, 最大値] p 値*	49 1.03 0 [-1.5, 11.0] -	51 0.18 0 [-3.5, 5.5] 0.1285	55 0.03 0 [-3.5, 6.2] 0.0123	43 1.62 0 [-2.5, 11.5] -	40 0.73 0 [-1.5, 11.0] 0.434	43 0.6 0 [-2.5, 13.0] 0.126
	>5.1 症例数 平均値 中央値 [最小値, 最大値] p 値*	38 4.48 1.5 [-8.5, 33.5] -	33 2.45 0.5 [-6.3, 22.5] 0.1981	31 0.86 0 [-2.0, 19.0] 0.0015	61 3.3 1.5 [-2.0, 29.8] -	59 2.72 1 [-1.8, 23.0] 0.2667	59 3.24 0.5 [-2.5, 102.5] 0.0167
TSS の変化量が 0 であった被験者の割合	>3.2 =<5.1 % (例数) p 値**	61.2 (30/49) -	66.7 (34/51) 0.5709	72.7 (40/55) 0.2119	53.5 (23/43) -	52.5 (21/40) 0.9292	60.5 (26/43) 0.5135
	>5.1 % (例数) p 値**	34.2 (13/38) -	45.5 (15/33) 0.3336	64.5 (20/31) 0.0122	26.2 (16/61) -	35.6 (21/59) 0.2668	47.5 (28/59) 0.0158

ベースラインの DAS (CRP) は、ヨーロッパリウマチ学会診断基準に基づき、疾患活動性が軽度 (=<3.2)、中等度 (>3.2 =<5.1)、高度 (>5.1) に区分された。なお、疾患活動性が軽度に区分された被験者は、各群で 2 例以下であったことから、表での記載は省略した。

\*: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析、\*\*: カイ二乗検定。

表 39 海外 C0524T05 試験における投与 52 週の TSS のベースラインからの変化量及び TSS の変化量が 0 であった被験者の割合 (DAS28 (CRP) による部分集団解析)

	DAS28 (CRP)	プラセボ +MTX	100 mg +プラセボ	本剤+MTX	
				50 mg	100 mg
				TSS のベースラインからの変化量	>3.2 =<5.1 症例数 平均値±標準偏差 中央値 [最小値, 最大値] p 値*
>5.1 症例数 平均値±標準偏差 中央値 [最小値, 最大値] p 値*	109 1.79±5.313 0.00 [-9.0, 35.0] -	111 1.61±7.271 0.00 [-8.0, 59.0] 0.190	114 1.01±6.130 0.00 [-12.4, 56.9] 0.007		110 0.26±1.760 0.00 [-8.5, 6.5] 0.043
TSS の変化量が 0 であった被験者の割合	>3.2 =<5.1 % (例数) p 値**	68.0 (34/50) -	73.9 (34/46) 0.524	74.4 (32/43) 0.497	73.9 (34/46) 0.524
	>5.1 % (例数) p 値**	52.3 (57/109) -	58.6 (65/111) 0.350	72.8 (83/114) 0.002	60.0 (66/110) 0.250

ベースラインの DAS (CRP) は、ヨーロッパリウマチ学会診断基準に基づき、疾患活動性が軽度 (=<3.2)、中等度 (>3.2 =<5.1)、高度 (>5.1) に区分された。なお、疾患活動性が軽度に区分された被験者は、各群で 2 例以下であったことから、表での記載は省略した。

\*: van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析、\*\*: カイ二乗検定。

また、本剤の単独投与時の用法・用量については、機構は以下のように考える。

本剤単独投与で実施された国内 JNS012-JPN-04 試験においては、全体集団での解析の結果、主要評価である 14 週の ACR20%改善率について 100 mg 群に比べ 50 mg 群で劣る傾向がみられること、また、24 週までの TSS 変化量について、50 mg 群では有効性を期待し得る成績は得られていないことを踏まえると、MTX 不耐容の患者においても 50 mg の単独投与によるベネフィットは高くはないと考えられる。一方、100 mg 群においては、24 週までの TSS 変化量について、事前に計画された解析ではプラセボ群に対

する有意差は認められないものの、外れ値の影響を考慮した追加解析では有意差が示されており（＜提出された資料の概略＞（2）4）参照。なお、機構は外れ値を除外した解析等により、事前に計画された解析結果が、外れ値の影響を強く受けたものであることを確認している）、また、TSS 変化量が 0 以下であった被験者の割合についても 100mg 群（52.9%）のみプラセボ群（38.1%）に対する有意差（ $p=0.0320$ ）が示されていることも踏まえると、当該用量においては関節の構造的損傷抑制効果が示唆されていると考えられ、50 mg の単独投与に比べその臨床的意義は高いと思われることから、本剤の単独投与時の用量は 1 回 100 mg とすることが適切ではないかと考える。

以上より、機構は用法・用量の記載を下記のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断することとしたい。

#### メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。

#### メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

### （3） 効能・効果について

機構は、本剤の中心的用法と想定される MTX 併用下において、関節の構造的損傷抑制効果を支持するデータが得られていることを踏まえると、本剤の効能・効果は申請のとおり「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」とすることで特段の問題はないと考える。

### （4） 安全性について

#### 1) 本剤と既承認の抗 TNF 製剤との安全性プロファイルの相違

機構は、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象（特に重篤な感染症、結核、アレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心不全、悪性腫瘍、注射部位反応等）の発現傾向について、既承認の抗 TNF 製剤と比較し本剤で異なる傾向が認められないか、国内外臨床試験及び最新の海外市販後データに基づいて、比較検討するよう求めた。

申請者は、本剤並びにインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの国内外臨床試験、国内外市販後安全性報告等に基づき、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 4 試験併合 [JNS012-JPN-01、JNS012-JPN-02（最終報告）、JNS012-JPN-03（52 週カットオフデータ）、JNS012-JPN-04（52 週カットオフデータ）の本剤を投与した安全性評価例 581 例]、海外第Ⅲ相臨床試験 [C0524T06 及び C0524T05（いずれも 104 週カットオフデータ）の本剤+MTX 投与の安全性評価例 387 例及び 537 例] 及び海外市販後自発報告追加集計（2009 年 4 月 7 日～2010 年 10 月 6 日、評価例数推定 48128 例）が用いられた。また、既承認の抗 TNF 製剤については、公開資料の承認申請資料、審査報告書及び RA に係る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 7678 例、エタネルセプト：全例調査の文献報告（Koike T et al. *J Rheumatol.* 36: 898-906, 2009）、アダリムマブ：2008 年 6 月 18 日～2009 年 12 月末日までの国内

製造販売後全例調査 3084 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 40 のとおりであった。

表 40 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

		国内臨床試験 本剤 N=581			海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387			海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537			海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)  評価例数推定 N=48128
		プラセボ対照期間 <sup>a</sup>		継続投 与期間 <sup>b</sup>	プラセボ対照期間 (0~24 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 <sup>e</sup> n=178	本剤 <sup>f</sup> n=387	プラセボ n=159	本剤 <sup>e</sup> n=318	本剤 <sup>f</sup> n=537	
重篤な感 染症 <sup>d</sup>	有害 事象	1 (0.5)	2 (0.5)	11 (2.0)	1 (0.8)	7 (3.9)	21 (5.4)	6 (3.8)	13 (4.1)	36 (6.7)	-
	副作 用	1 (0.5)	2 (0.5)	10 (1.8)	-	-	-	-	-	-	55 件
主な事象名 (重篤な有害 事象)											
胃腸炎		0	0	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
急性副鼻腔炎		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎		0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (1.1)	3 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 件
帯状疱疹		1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	2 件
感染		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	3 件
インフルエン ザ		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
髄膜炎		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.4)	0
尿路感染		0	0	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 件
ニューモシス ティスジロヴ ェシ肺炎		0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎		0	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (1.3)	2 (0.6)	7 (1.3)	10 件
敗血症		0	0	0	0	2 (1.1)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	4 件
上気道感染		0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	0
気管支炎		0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	1 (0.2)	2 件
虫垂炎		0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
肺結核		0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.6)	0
結核		0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.6)	2 件
膿瘍		0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.4)	3 件

例数 (%)、「-」はデータなし。a: JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の統合。b: JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の統合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c: プラセボ対照期間の発現事象も含む。d: SOC「感染症および寄生虫症」に分類された重篤な事象。e: 本剤+MTX に割り付けられた被験者。f: 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

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%、発熱 1.6%、腹痛 1.0%、悪心 1.0%等)、海外臨床試験: 4.0% (226/5706 例、肺炎 0.9%、膿瘍 0.6%、結核 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%、ニューモシスティス肺炎 (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: 6.1% (8/132 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)、帯状疱疹 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) 等であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：11.8% (45/382 例、肺炎 2.1%、気管支炎 1.8%、蜂巣炎 1.6%、帯状疱疹 1.3%等)、海外臨床試験 7.1% (86/1214 例、肺炎 1.0%、蜂巣炎 0.4%、気管支炎 0.2%、帯状疱疹 0.2%等)、国内製造販売後全例調査：2.4% (75/3084 例)、海外市販後自発報告：0.57% (2196/382942 例、肺炎 0.2%、帯状疱疹 0.04%、蜂巣炎 0.04%、気管支炎 0.03%等) 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、既承認の抗 TNF 製剤と比べて同程度または低い傾向にあると考えられる。

## 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及び主な発現事象は表 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結核の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581			海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387			海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537			海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)  評価例数推定 N=48128
		プラセボ対照期間 <sup>a</sup>		継続投 与期間 <sup>b</sup>	プラセボ対照期間 (0~24 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 <sup>d</sup> n=178	本剤 <sup>e</sup> n=387	プラセボ n=159	本剤 <sup>d</sup> n=318	本剤 <sup>e</sup> n=537	
結核	有害 事象	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	9 (1.7)	-
	副作 用	0	0	0	-	-	2 (0.5)	-	1 (0.3)	-	2 件
事象名 (有害事象)		0	0	0	0	0	結核性胸 膜炎 結核性腹 膜炎 (各 1 例)	0	骨結核 <sup>f</sup> (1 例)	肺結核 (4 例) 結核 (3 例) 結核性腹 膜炎 結核性胸 膜炎 (各 1 例)	結核 (2 件)

例数 (%)、「-」はデータなし。a: JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の併合。b: JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c: プラセボ対照期間の発現事象も含む。d: 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e: 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。f: 0~104 週では事象名「結核」で集計。

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) であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験：0%、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) であった。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、播腫性結核 3 例、リンパ節結核 1 例、結核 3 例)、海外市販後自発報告では 0.07% (256/382942 例、肺結核 160 例、肺外結核 96 例) であった。

機構は、本剤の海外臨床試験における結核発現率は、他の抗 TNF 製剤での臨床試験成績と比べ高い傾向が認められていることから、本剤の結核発現リスクの高さを示唆するものではないか考察するよう求めた。



申請者は、本剤の海外 C0524T05 及び T06 試験は、いずれも欧州東部、ラテンアメリカ、アジアを含むグローバルスタディであり、2 試験で 104 週までに認められた活動性結核 13 例<sup>32</sup>の内訳は、アジア 8 例（フィリピン 5 例、台湾、タイ及びシンガポール各 1 例）、チリ 2 例、ポーランド、ウクライナ及びベルギー各 1 例であり、ベルギーでの 1 例を除き、いずれも結核の発現率が高い国の被験者であったこと、一方、北米、欧州を中心に被験者登録が行われた RA 対象の C0524T11 試験、PsA 対象の C0524T08 試験においては約 2 年間の観察において活動性結核の発現は認められず、AS 対象の C0524T09 試験においては活動性結核が韓国で 1 例認められたのみであることを説明した。

さらに申請者は、他の抗 TNF 製剤の臨床試験では、例えばアダリムマブの PREMIER 試験はオーストラリア、欧州及び北米（Breedveld FC et al. *Arthritis Rheum.* 54: 26-37, 2006）、エタネルセプトの ERA 試験は北米のみ（Bathon JM et al. *N Engl J Med.* 343: 1586-1593, 2000）など、いずれも結核発現率が比較的低い地域から被験者登録が行われていること、本剤における RA 対象の第 II 相臨床試験並びに RA、PsA 及び AS 対象の第 III 相臨床試験と、アダリムマブの完了又は進行中の臨床試験とで追跡期間 100 人年あたりの発現率を比較した場合には、それぞれ 0.23/100 人年（本剤米国添付文書, 2010）及び約 0.26/100 人年（HUMIRA<sup>®</sup>米国添付文書, 2010）であり類似していたこと、また国内臨床試験では結核の発現は認められず、海外市販後自発報告も 2 例のみであることなども踏まえると、本剤の海外 C0524T05 及び T06 試験では結核の発現率が高かったものの、試験実施国の結核発現率の程度が影響を及ぼした可能性が高く、本剤による結核の発現リスクは既承認の抗 TNF 製剤と同程度であると考えを説明した。

機構は、海外 2 試験における結核発現率が比較的高かった一因として臨床試験実施国間における結核発現率の地域差があった可能性は否定しないが、本剤と既承認の抗 TNF 製剤との作用の違いが結核発現リスクの差異に影響した可能性もあると考えられることから、本剤使用中における結核の発現に関しては、引き続き情報収集が必要であると考え。

## 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 別の免疫系障害の発現状況及び主な発現事象は表 42 のとおりであった。

<sup>32</sup> 104 週までに治験担当医師が感染症と判断しなかった 1 例及び非重篤な 1 例を含む。

表 42 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系障害の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581			海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387			海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537			海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)  評価例数推定 N=48128
		プラセボ対照期間 <sup>a</sup>		継続投 与期間 <sup>b</sup>	プラセボ対照期間 (0~24 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 <sup>d</sup> n=178	本剤 <sup>e</sup> n=387	プラセボ n=159	本剤 <sup>d</sup> n=318	本剤 <sup>e</sup> n=537	
SOC 「免 疫系 障害」	有害 事象	1 (0.5)	0	8 (1.4)	4 (3.0)	1 (0.6)	4 (1.0)	0	5 (1.6)	8 (1.5)	-
	副作 用	1 (0.5)	0	4 (0.7)	-	-	0	-	-	-	1 件
事象名 (有害事象)		季節性ア レルギー (1 例)	0	季節性ア レルギー (8 例)	薬物過敏 症 複合アレ ルギー 季節性ア レルギー 血清病 (各1 例)	季節性ア レルギー (1 例)	季節性ア レルギー (3 例) 薬物過敏 症 (1 例)	0	季節性アレ ルギー (2 例) 動物アレ ルギー 薬物過敏症 過敏症 (各1 例)	過敏症 (4 例) 季節性ア レルギー (2 例) 動物アレ ルギー 薬物過敏 症 (各1 例)	アナフィラキ ン ー反応 (1 件)

例数 (%)、 「-」 はデータなし。 a : JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の併合。 b : JNS012-JPN-01 試験、 JNS012-JPN-02 試験、 JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。 c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。 d : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。 e : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

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% (31/5706 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、重篤なアレルギー反応の報告は認められなかった。アダリムマブにおける重篤なアレルギー反応は、国内臨床試験 : 0.3% (1/382 例、アレルギー性皮膚炎)、海外臨床試験 : 0%、海外市販後自発報告 : 0.10% (386/382942 例) であった。

以上より、本剤による重篤なアレルギー反応の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度と考えられる。

### ③ 間質性肺疾患

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疾患の発現率及び発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 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疾患の発現状況

		国内臨床試験 本剤 N=581			海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387			海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537			海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)  評価例数推定 N=48128
		プラセボ対照期間 <sup>a</sup>		継続投 与期間 <sup>b</sup>	プラセボ対照期間 (0~24 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 <sup>d</sup> n=178	本剤 <sup>e</sup> n=387	プラセボ n=159	本剤 <sup>d</sup> n=318	本剤 <sup>e</sup> n=537	
間質 性肺 疾患	有害 事象	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	-
	副作 用	0	0	1 (0.2)	-	-	0	-	1 (0.3)	1 (0.2)	0

例数 (%)、 「-」 はデータなし。 a : JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の併合。 b : JNS012-JPN-01 試験、 JNS012-JPN-02 試験、 JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。 c : プラセボ対照期間の発現事象も含む。 d : 本剤+MTX に割り付けられた被験者。 e : 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

一方、インフリキシマブにおける重篤な間質性肺疾患の発現率は、国内臨床試験：0.3%（1/381 例）、国内製造販売後全例調査：0.4%（28/7678 例）であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験において 1.4%（2/145 例）、国内製造販売後全例調査：0.6%（44/7091 例）であった。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）、海外市販後自発報告：0.02%（62/382942 例）であった。

以上より、本剤による間質性肺疾患の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度又は低い傾向にあると考えられる。

#### ④ ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス

本剤でのループス様症候群及び全身性エリテマトーデスの発現は、国内臨床試験及び海外臨床試験では認められず、海外市販後自発報告ではループス様症候群 1 件の報告があった。

一方、インフリキシマブ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率は、国内臨床試験：全身性エリテマトーデス 0.3%（1/381 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）であった。エタネルセプトでは、自己免疫疾患としての発現率は、国内臨床試験 0%、海外臨床試験：0.84%（16/1903 例）、国内製造販売後全例調査：ループス様症候群が 0.01%（1/7091 例）であった。アダリムマブでは、ループス様症候群の発現率が、国内臨床試験：0.3%（1/382 例）、海外臨床試験：0.3%（4/1214 例）、海外市販後自発報告：0.01%（51/382942 例）であった。

以上より、本剤による自己免疫疾患（ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス）の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度又は低い傾向にあると考えられる。

#### ⑤ 脱髄性疾患

本剤での脱髄性疾患の発現率は、国内臨床試験及び海外 C0524T06 試験では認められず、海外 C0524T05 試験のプラセボ対照期間を含む長期投与期間で本剤群 0.2%（1/537 例）であり、海外市販後自発報告で報告はなかった。

一方、インフリキシマブにおける脱髄性疾患の発現率は、国内臨床試験：0%、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）であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験及び国内製造販売後全例調査では認められなかった。アダリムマブでは、国内外臨床試験：0%、海外市販後自発報告：中枢性脱髄性疾患 0.02%（65/382942 例）、末梢性脱髄性疾患 0.003%（11/382942 例）であった。

以上より、本剤による脱髄性疾患の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度であると考えられる。

#### ⑥ 心不全

本剤での心不全の発現率は、国内臨床試験及び海外 C0524T06 試験では認められず、海外 C0524T05 試験のプラセボ対照期間でプラセボ群 0%、本剤群 0.3%（1/318 例、うっ血性心不全）、プラセボ対照期間を含む長期投与期間で 0.2%（1/537 例、プラセボ対照期間での発現例）であり、海外市販後自発報告では 3 件（うっ血性心不全 2 件、心不全 1 件）の報告があった。

一方、インフリキマブにおける心不全の発現率は、国内臨床試験:0%、海外臨床試験:心不全0.1%(7/5706例)、左心不全0.02%(1/5706例)であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験:0.69%(1/145例)、海外臨床試験:0.21%(4/1903例)、国内製造販売後全例調査:0.03%(2/7091例)であった。アダリムマブでは、国内臨床試験:0.8%(3/382例)、海外臨床試験:0.3%(4/1214例)、海外市販後自発報告:0.05%(191/382942例)であった。

以上より、本剤による心不全の発現率は、既承認の抗TNF製剤と比較し同程度又は低い傾向にあると考えられる。

## ⑦ 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44のとおりであった。

表44 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

		国内臨床試験 本剤 N=581			海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387			海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537			海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)  評価例数推定 N=48128
		プラセボ対照期間 <sup>a</sup>		継続投 与期間 <sup>b</sup>	プラセボ対照期間 (0~24週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	
		プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 <sup>d</sup> n=178	本剤 <sup>e</sup> n=387	プラセボ n=159	本剤 <sup>d</sup> n=318	本剤 <sup>e</sup> n=537	
悪性 腫瘍	有害 事象	0	0	2 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.6)	13 (3.4)	2 (1.3)	3 (0.9)	12 (2.2)	-
	副作 用	0	0	2 (0.4)	-	-	10 (2.6)	-	-	9 (1.7)	9件
事象名 (有害事象)		0	0	乳癌 結腸癌 (各1例)	基底細胞 癌 (1例)	乳癌 (1 例)	リンパ腫 (1例) リンパ腫 を除く悪 性腫瘍 (12例)	乳癌 口唇の悪 性新生 物、病気 不明 (各1 例)	ホジキン病 乳房の上皮 内癌 基底細胞癌 (各1例)	ホジキン 病 (1例) リンパ腫 を除く悪 性腫瘍 (11例)	B細胞性リンパ 腫 リンパ腫 リンパ増殖性障 害 菌状息肉症 (各1 件) リンパ腫を除く 悪性腫瘍 (5件)

例数(%)、「-」はデータなし。a: JNS012-JPN-03 試験 (0~24週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16週) で有害事象発現時用量別被験者の併合。b: JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験 (24~52週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52週) の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c: プラセボ対照期間の発現事象も含む。d: 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e: 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

さらに、本剤の海外第II/III相臨床試験(海外4試験<C0524T06、C0524T05、C0524T11及びC0524T02試験>併合)におけるプラセボ対照期間中の、追跡期間100人年あたりの悪性腫瘍発現率[95%信頼区間]は、リンパ腫:プラセボ群0.00[0.00,1.25]、50mg群0.00[0.00,1.29]、100mg群0.47[0.06,1.68]、非黒色腫皮膚癌(基底細胞癌及び扁平上皮癌):プラセボ群1.25[0.26,3.66]、50mg群0.43[0.01,2.41]、100mg群0.70[0.14,2.04]、リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍:プラセボ群0.83[0.10,3.00]、50mg群0.43[0.01,2.40]、100mg群0.23[0.01,1.30]、すべての悪性腫瘍:プラセボ群2.09[0.68,4.88]、50mg群0.86[0.10,3.12]、100mg群1.40[0.51,3.05]であった。

一方、インフリキシマブにおける悪性腫瘍の発現率は、国内臨床試験(追跡期間を含む):3.4%(13/381例)、海外臨床試験(追跡期間を含む):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)であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験:1.4%

(2/145 例)、海外臨床試験：1.16% (22/1903 例)、国内製造販売後調査：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、リンパ腫を除く悪性腫瘍 3 例)、海外臨床試験：2.1% (26/1214 例、悪性リンパ腫 1 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 25 例)、海外市販後自発報告：0.2% (773/382942 例、悪性リンパ腫 113 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 660 例) であった。

また、リンパ腫について、本剤と他の抗 TNF 製剤で追跡期間 100 人年あたりの発現率を比較した結果及び観察例数を SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) データベースによる米国の一般成人での予測数と比較した結果は、表 45 のとおりであった。

以上より、本剤による悪性腫瘍の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度であると考えられる。なお、本剤群でのリンパ腫の発現率は他の抗 TNF 製剤と同様に米国の一般集団から予測されるものよりも高かったことについては、RA 患者ではリンパ腫の発現率が高いとされていること、また MTX をはじめとする免疫抑制療法が関与している可能性もあり、本剤投与との関連性は明らかではないと考えるが、他の抗 TNF 製剤と同様に本剤投与後には悪性リンパ腫等に対する十分な観察が必要と考える。

表 45 本剤と他の抗 TNF 製剤での追跡期間 100 人年あたりのリンパ腫の発現率及び SEER データベースによる米国の一般成人でのリンパ腫予測数

リンパ腫	プラセボ	本剤 (第 II 相及び第 III 相: RA <sup>a</sup> , AS <sup>b</sup> , PsA <sup>c</sup> )			インフリキシマブ <sup>d</sup>	アダリムマブ	エタネルセプト <sup>d</sup>
		50 mg	100 mg	併合			
100 人年あたりの発生率 [95%信頼区間]	0.00 [0.00, 0.84]	0.00 [0.00, 0.14]	0.19 [0.07, 0.42]	0.11 [0.04, 0.25]	-	約 0.11	-
観察例数	0	0	6	6	9	-	5
予測例数	0.09	0.56	0.82	1.38	1.79	-	0.914

a: C0524T02 試験 (2009 年 8 月 7 日まで)、C0524T06 試験 (2009 年 8 月 10 日まで)、C0524T05 試験 (2009 年 8 月 7 日まで)、C0524T11 試験 (2009 年 8 月 12 日まで)、b: C0524T09 試験 (2009 年 8 月 13 日まで)、c: C0524T08 試験 (2009 年 8 月 12 日まで)、d: RA 患者対象試験

## ⑧ 注射部位反応

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注射部位反応の発現率及び発現状況は表 46 のとおりであった。

表 46 国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における注射部位反応の発現状況

主な事象名 (有害事象)	国内臨床試験 本剤 N=581			海外 C0524T06 試験 本剤+MTX N=387			海外 C0524T05 試験 本剤+MTX N=537			海外市販後自 発報告 本剤 (重篤な副作用)
	プラセボ対照期間 <sup>a</sup>		継続投 与期間 <sup>b</sup>	プラセボ対照期間 (0~24 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	プラセボ対照期間 (0~52 週)		長期投 与期間 <sup>c</sup> (0~104 週)	
	プラセボ n=193	本剤 n=404	本剤 n=562	プラセボ n=133	本剤 <sup>d</sup> n=178	本剤 <sup>e</sup> n=387	プラセボ n=159	本剤 <sup>d</sup> n=318	本剤 <sup>e</sup> n=537	評価例数推定 N=48128
注射部位紅斑	8 (4.1)	29 (7.2)	36 (6.4)	4 (3.0)	5 (2.8)	14 (3.6)	0	22 (6.9)	31 (5.8)	0
注射部位反応	0	0	18 (3.2)	0	0	0	0	0	0	
注射部位血腫	2 (1.0)	6 (1.5)	11 (2.0)	0	0	4 (1.0)	0	1 (0.3)	3 (0.6)	
注射部位硬結	1 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.4)	
注射部位そう 痒感	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.5)	0	0	3 (0.8)	1 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.9)	
注射部位腫脹	0	2 (0.5)	5 (0.9)	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	
注射部位蕁 麻疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	
注射部位熱感	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	
注射部位刺激 感	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.8)	0	3 (0.9)	3 (0.6)	
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	
注射部位斑	0	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.9)	7 (1.3)	
注射部位疼痛	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	1 (0.6)	7 (2.2)	9 (1.7)	
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	
注射部位丘疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	4 (0.7)	

例数 (%) a: JNS012-JPN-03 試験 (0~24 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (0~16 週) で有害事象発現時用量別被験者の併合。b: JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験 (24~52 週) 及び JNS012-JPN-04 試験 (16~52 週) の本剤投与被験者の併合。最終観察時に発現した有害事象を含む。c: プラセボ対照期間の発現事象も含む。d: 本剤+MTX に割り付けられた被験者。e: 有害事象発現時に本剤+MTX を投与していた被験者。

皮下注射のエタネルセプトにおける注射部位反応の発現率は、国内臨床試験：34.8% (46/132 例)、国内製造販売後調査：5.3% (377/7091 例) であった。皮下注射のアダリムマブでは、国内臨床試験：31.7% (84/265 例)、海外臨床試験：19.4% (126/648 例、注射部位紅斑 5.9%、注射部位刺激感 4.0%、注射部位疼痛 4.0%、注射部位反応 3.9%、注射部位出血 2.6%) であった。

以上より、本剤の皮下注射による注射部位反応の発現率は、既承認の皮下注射の抗 TNF 製剤と比較し低い傾向にあると考えられる。

機構は、提出された資料及び以上の回答を踏まえれば、安全性プロファイルは既存の抗 TNF 製剤と類似していると考えられ、現時点で本剤特有の安全性の懸念はなく、添付文書においては他の抗 TNF 製剤と同様の注意喚起を行うことで問題ないと考える。しかしながら、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象は多くは製造販売後に集積されており、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。

## 2) 用量間で発現に不均衡がみられた有害事象について

機構は、海外臨床試験では、結核、リンパ腫などの重要な有害事象において、本剤 50 mg に比べて 100 mg で発現例数が多い傾向がみられていることから、RA 以外の疾患を対象とした臨床試験成績等も含めて、これらの発現状況の詳細を説明するよう求めた。

申請者は、海外における RA 対象の第Ⅱ相臨床試験並びに RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅲ相臨床試験の併合集計の結果では、結核、リンパ腫及び脱髄性疾患の発現率が、50 mg 群 (50 mg+MTX 群含む) よりも 100 mg 群 (100 mg+MTX 群含む) で高かったことを説明し、その詳細について以下のように回答した。

#### ① 結核

RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験の 100/104 週までに、本剤の投与を受けた 2359 例のうち、14 例 (0.6%) に結核が認められ、3 例は 50 mg 投与期間中に、11 例は 100 mg 投与期間中に発現した。追跡期間 (平均 1.6 年) の 100 人年あたりの発現率 [95%信頼区間] は、プラセボ群の 0.00 [0.00, 0.85] に対し、50 mg 群では 0.18 [0.04, 0.52]、100 mg 群では 0.56 [0.29, 0.98] であった。

#### ② リンパ腫

2009 年 8 月までに、RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた 2363 例のうち、6 例にリンパ腫が認められ、いずれも 100 mg 投与期間中に発現した。追跡期間 (中央値 2.5 年) の 100 人年あたりの発現率 [95%信頼区間] は、プラセボ群の 0.00 [0.00, 0.84] に対し、50 mg 群では 0.00 [0.00, 0.14]、100 mg 群では 0.19 [0.07, 0.42] であった。

#### ③ 脱髄性疾患

2010 年 1 月までに、RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた 2363 例のうち、5 例に脱髄性疾患が認められ、いずれも 100 mg 投与期間中に発現した。追跡期間 (平均 2.6 年) の 100 人年あたりの発現率 [95%信頼区間] は、プラセボ群の 0.00 [0.00, 0.84] に対し、50 mg 群では 0.00 [0.00, 0.12]、100 mg 群では 0.14 [0.04, 0.32] であった。

申請者は、これらの結果は臨床試験のデザインの相違や投与群によって追跡期間が異なること、またリンパ腫及び脱髄性疾患では発現例数が少ないことが影響した可能性もあると考えられること、さらに、これら以外の重要な有害事象には明確な投与群間の差は認められていないことから、他の抗 TNF 製剤と同様に、用量にかかわらず、有害事象に対する十分な観察が必要であると考え、本剤の用量による安全性に明確な相違はないと考える旨を説明した。なお、申請者は、結核、リンパ腫及び脱髄性疾患の発現率が 50 mg 群よりも 100 mg 群で高かったことについては、添付文書に記載し、注意喚起する予定である旨を併せて説明した。

機構は、本剤の国内外臨床試験において、全有害事象、比較的好くみられる有害事象、重篤な有害事象等にも、投与量の違いによる大きな相違は認められていないことも確認した上で、上記の回答を了承したが、これらの発現状況については用量との関係も含め引き続き慎重に検討し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

#### (5) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、既承認の抗 TNF 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、本剤、インフリキシマブ、エタネルセプト及びアダリムマブの有効性及び安全性を直接比較した試験は行われていないことから、本剤とこれら薬剤との使い分けを厳密に評価することは困難であるが、国内外で実施された各薬剤の臨床試験成績の数値上の比較からは、RA に対する本剤の有効性は、既承認の抗 TNF 製剤と大きな相違はないと考えられること、安全性に関しても、本剤に特有の有害事象

や、特に注意を要する有害事象は認められておらず、他の抗 TNF 製剤と類似していると考えられることから、RA 治療における本剤の位置づけは既承認の抗 TNF 製剤と同様と考える旨を説明した。

さらに、既承認の抗 TNF 製剤の使用経験がある RA 患者を対象に実施した海外 C0524T11 試験において、前治療の抗 TNF 製剤が効果不十分であった患者に対しても、本剤の有効性が得られる可能性が示されたこと（表 47）、また、本剤は皮下投与される既承認の抗 TNF 製剤（エタネルセプト、アダリムマブ）と比較し 4 週に 1 回と投与間隔が長く利便性に優れると考えられることから、既に 3 剤の抗 TNF 製剤が承認されている現状においても、本剤は有益な治療手段になると考える旨を説明した。

表 47 海外 C0524T11 試験において、前治療の抗 TNF 製剤を効果不十分により中止した被験者の ACR20%改善率

	プラセボ	本剤		
		50 mg	100 mg	併合
ACR20%改善率	18.1 (17/94)	35.4 (29/82)	42.5 (37/87)	39.1 (66/169)
p 値*	-	0.009	<0.001	<0.001

% (例数)、\*: ベースライン時の MTX 使用の有無により層別した CMH 検定。最初に本剤併合群とプラセボ群との比較を行い、有意差が認められた場合のみ、本剤各用量群とプラセボ群との対比較を行う（閉手順により、多重性を調整）。

機構は、他の生物製剤に忍容性不良の患者に対する本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、抗 TNF 製剤による治療を受けたことがある患者 461 例が組み入れられた海外 C0524T11 試験の結果によると、抗 TNF 製剤を中止した理由（忍容性不良、効果不十分、その他）が忍容性不良であった被験者において 24 週までに認められた有害事象の発現率は、プラセボ群 83.3%（20/24 例）、50 mg 群 60.6%（20/33 例）、100 mg 群 88.6%（31/35 例）、併合本剤群で 76.9%（50/65 例）であり、本試験（24 週）全体での結果（プラセボ群 72.3%<112/155 例>、50 mg 群 66.4%<101/152 例>、100 mg 群 78.3%<119/152 例>、併合本剤群 74.3%<226/304 例>）と概ね同様の結果であったこと、また、併合本剤群で発現率の高かった SOC の発現率をプラセボ群と比較すると、筋骨格系及び結合組織障害（プラセボ群 37.5%<9/24 例>、併合本剤群 35.4%<23/65 例>、感染症及び寄生虫症（プラセボ群 50.0%<12 例>、併合本剤群 30.8%<20 例>）であり、明らかな群間差は認められなかったこと、さらに、重篤な有害事象の発現率（プラセボ群 8.3%<2 例>、50 mg 群 9.1%<3 例>、100 mg 群 5.7%<2 例>）、中止に至った有害事象の発現率（プラセボ群 4.2%<1 例>、50 mg 群 0%、100 mg 群 2.9%<1 例>）についても、プラセボ群も含めた投与群間で大きな差が認められなかったことなどから、他の抗 TNF 製剤に忍容性不良であった被験者に対する本剤の安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

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、本剤を他の抗 TNF 製剤と同様の位置づけとみなすことに異論はなく、投与間隔が 4 週に 1 回と比較的長い点においては、患者の利便性への寄与も期待し得ると考える。しかしながら、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、海外臨床試験では本剤は既承認の抗 TNF 製剤が効果不十分であった患者に対しても有効性を示し得ることが示唆されており、当該患者に対する治療選択肢となることが期待されるが、本邦では同様のデータは得られておらず、製造販売後調査等において検討し、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、本剤の安全性プロファイルは既承認の抗 TNF 製剤と同様であることを踏まえると、特に忍容性の問題で既存の抗 TNF 製剤から本剤に切り替える際には、発現した有害事象、その回復状況等を十分に確認の上、本剤投与の可否を慎重に検討することが重要であり、現時点では、



当該患者での安全性情報は非常に限られていることから、製造販売後調査等においてさらに情報を集積することも必要と考える。

#### (6) 製造販売後の安全対策について

機構は、国内における他の抗 TNF 製剤の使用経験が蓄積されてきているものの、本剤は海外においても長期の使用経験が少なく、他の抗 TNF 製剤と同様に発現が懸念される重篤な感染症、悪性腫瘍等についてはさらに情報収集が必要と考えられることから、使用成績調査及び悪性腫瘍の発現等についても適切にフォローする長期特定使用成績調査等を実施することが適切と考える。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、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）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、治験薬管理の不備（貯蔵中の温度逸脱）、原資料と症例報告書の不整合（疼痛関節数の誤記）、被験者選定の不備（除外基準に抵触する被験者の登録）、治験実施計画書からの逸脱（薬物動態評価のための採血時刻）が認められた。治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書の不整合に関し適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められた。以上のような改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、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。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な関節リウマチ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、関節リウマチに対して新たな抗 TNF 製剤による治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。「用法・用量」の記載についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考え

られるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には感染症、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、得られた情報等を逐次医師、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、本申請を承認して差し支えないものとする。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 4 月 12 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
〔一般名〕	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 6 月 29 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 用法・用量について

メトトレキサート (MTX) 併用下での通常用量は 1 回 50 mg とし、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用可能とすること、単独投与での通常用量は 1 回 100 mg とすることが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、用法・用量を以下のように変更するとともに、MTX 併用下での本剤 100 mg の適応対象がより明確になるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、MTX 併用下での 100 mg 投与は、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すべきである旨を記載することが適切と判断した。

〔用法・用量〕	メトトレキサートを併用する場合
	通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。
〔用法・用量〕	メトトレキサートを併用しない場合
	通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

#### (2) 用量間で発現に不均衡がみられた有害事象について

申請者は、海外における関節リウマチ (RA) 対象の第 II 相臨床試験並びに RA、乾癬性関節炎 (PsA) 及び強直性脊椎炎 (AS) 対象の第 III 相臨床試験の併合集計結果について、最新の情報に基づき再度精査した結果、結核、リンパ腫及び脱髄性疾患と同様に（審査報告 (1) p.69 参照）、重篤な感染症、日和見感染症についても、50 mg 群及び 100 mg 群間で統計学的な有意差は認められていないものの、以下のように有害事象の発現率に不均衡の傾向がみられたことから、これらについても添付文書において注意喚起を行う旨を説明した。

## 1) 重篤な感染症

RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験（160 週まで）において、100 人年当たりの重篤な感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間 2313 人年で 3.03（57 例、70 件）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 3401 人年で 5.09（117 例、173 件）と高かった。

RA 対象の第Ⅲ相臨床試験（160 週まで）での重篤な感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 5.5%（43/788 例）及び 9.4%（100/1062 例）であった。100 人年当たりの発現率 [95%信頼区間] は、50 mg 群が追跡期間 1285 人年で 4.20 [3.16, 5.48]、100 mg 群が追跡期間 2316 人年で 6.52 [5.52, 7.65] であった。

PsA 対象の第Ⅲ相臨床試験（160 週まで）での重篤な感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.6%（4/248 例）及び 2.4%（6/248 例）であった。100 人年当たりの発現率 [95%信頼区間] は、50 mg 群が追跡期間 483 人年で 0.83 [0.23, 2.12]、100 mg 群が追跡期間 562 人年で 1.25 [0.50, 2.57] であった。

AS 対象の第Ⅲ相臨床試験（160 週まで）での重篤な感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 3.3%（7/213 例）及び 5.2%（10/191 例）であった。100 人年当たりの発現率 [95%信頼区間] は、50 mg 群が追跡期間 476 人年で 1.68 [0.73, 3.31]、100 mg 群が追跡期間 446 人年で 3.14 [1.72, 5.27] であった。

## 2) 日和見感染症

RA、PsA 及び AS 対象の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験（160 週まで）において、100 人年当たりの日和見感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間 2313 人年で 0.13（3 例、3 件）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 3401 人年で 0.24（8 例、8 件）と高かった。

RA 対象の第Ⅲ相臨床試験（160 週まで）での日和見感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.3%（2/788 例）及び 0.5%（5/1062 例）であった。100 人年当たりの日和見感染症の発現率 [95%信頼区間] は、50 mg 群が追跡期間 1285 人年で 0.16 [0.02, 0.56]、100 mg 群が追跡期間 2316 人年で 0.22 [0.07, 0.50] であった。

PsA 対象の第Ⅲ相臨床試験（160 週まで）での日和見感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0%（0/248 例）及び 0.8%（2/248 例）であった。100 人年当たりの日和見感染症の発現率 [95%信頼区間] は、50 mg 群が追跡期間 483 人年で 0 [0, 0.62]、100 mg 群が追跡期間 562 人年で 0.36 [0.04, 1.29] であった。

AS 対象の第Ⅲ相臨床試験（160 週まで）での日和見感染症の発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.5%（1/213 例）及び 0%（0/191 例）であった。100 人年当たりの日和見感染症の発現率 [95%信頼区間] は、50 mg 群が追跡期間 476 人年で 0.21 [0.01, 1.17]、100 mg 群が追跡期間 446 人年で 0 [0, 0.67] であった。

申請者は、上記の結果については、結核、リンパ腫及び脱髄性疾患に係る考察と同様に、100 mg 投与 被験者での追跡期間が長いこと、また、日和見感染症については、発現例数が少ないことが影響した可能性もあると考えられ、100 mg 投与時も含め本剤のベネフィットはリスクを上まわるとの考えに変わりはないが、これらの感染症に対しては、結核等と同様に本剤投与中は十分な観察を行い、適切な処置が

できる準備をしておくことが重要と考えることを併せて説明した。

機構は、現時点では重篤な感染症、日和見感染症ともに用量間で大きな不均衡は認められていないことも踏まえ上記の説明を了承するが、特に結核、日和見感染等を含む重篤な感染症の用量間での発現状況については、患者ごとの 100 mg 投与の妥当性を判断する上で重要な情報になると考えることから、今後とも十分に注視していく必要があり、製造販売後調査等において引き続き慎重に検討し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

### (3) 製造販売後調査等について

機構は、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象等について、さらに検討が可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。また、調査に際しては、本年 2 月に MTX の最大用量の増量 (16 mg/週まで) が追加承認されたことから、本調査において高用量の MTX と併用した際の安全性についても十分な検討を行えるよう、さらに、本剤の投与間隔は 4 週間と比較的長いことから、特に投与初期の有害事象が見逃されることがないように考慮した計画とすることを求めた。

申請者は、悪性腫瘍、感染症 (結核を含む)、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心臓障害、血液障害 (汎血球減少症等)、肝障害を重点調査項目とし、観察期間を 24 週とする使用成績調査を実施し、用量別 (50 mg、100 mg) の有効性及び安全性、本剤単独投与時の有効性及び安全性、MTX の用量 (8 mg/週以下、8 mg 週超) 別の安全性及び有効性、他の生物製剤からの切替え前後の有効性及び安全性等について検討すること、また、投与初期の有害事象も適確に収集できるよう、初回投与から 4 週間後までの間についても調査項目を設定することなどを説明した。さらに、観察期間を 52 週間とする長期特定使用成績調査を別途実施し、本剤を長期に投与した場合の使用実態下での安全性及び有効性を検討すること、また、本剤初回投与 3 年後までの悪性腫瘍の発現状況についても追跡調査を実施することなどを説明した。

機構は、特に投与初期の有害事象への対応については、患者に対しても感染症等の徴候がみられた場合には速やかに受診するよう、十分に注意喚起しておくことも重要と考える。

なお、既承認の抗 TNF 製剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ) については、治験において重篤な感染症等が発現していたことに鑑み、情報を早期に偏りなく収集し、当該副作用等による保健衛生上の危害の発生を防止する対策に繋げるとの観点から、全例調査の実施を承認条件としてきたが、既承認の抗 TNF 製剤における RA についての全例調査はいずれも終了しており、当該調査結果等から抗 TNF 製剤の使用に際し必要な安全対策も概ね明らかになっていること、本剤の安全性プロファイルは既承認の抗 TNF 製剤と類似していると考えられ、現時点で本剤特有の安全性上の問題は示唆されていないこと、さらに、本剤の使用に際しては、他の抗 TNF 製剤と同様に、特に呼吸器感染症等の副作用に対して適切な処置が可能な施設又は他施設との連携により処置可能な施設、既存の生物製剤による RA 治療を既に実施している医師が在籍する施設等に限定して納入する制限がなされることを勘案すると、本剤について承認条件として全例調査を義務付ける必要性は低いものと機構は判断した。

一方、長期投与時の安全性については、既承認の抗 TNF 製剤も含め、十分な情報が集積されているとは言えないことから、既承認の抗 TNF 製剤と同様に、長期投与時の安全性及び有効性データを適切に収

集可能な製造販売後調査の実施を承認条件として付すことが適切と機構は判断した。

### 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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]	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
[用法・用量]	メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。 メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。
[承認条件]	適切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、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。