

審査報告書

平成 24 年 2 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①エンブレル皮下注用 25 mg、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、③同皮下注用 10 mg、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
[一 般 名]	エタネルセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	①③ 1 バイアル中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 10 又は 25 mg 含有する凍結乾燥注射剤、②④ 1 シリンジ（0.5 又は 1.0 mL）中にエタネルセプト（遺伝子組換え）を 25 又は 50 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 2 月 13 日

[販 売 名] ①エンブレル皮下注用 25 mg、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、③同皮下注用 10 mg、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL

[一 般 名] エタネルセプト（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 6 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の関節リウマチ患者における関節の構造的損傷の進展防止についての有効性は示され、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判断する。

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、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] ①③
既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（関節の構造的損傷の防止を含む）
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）
②④
既存治療で効果不十分な関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（関節の構造的損傷の防止を含む）
(取消線部削除、下線部追加)

[用法・用量] ①③
関節リウマチ
本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること）
②④
本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

また、提出された国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0881A1-315-JA 試験）成績から、本剤の承認条件「本剤 10 mg 及び 25 mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。」の内容について確認できたものとする。

審査報告 (1)

平成 24 年 1 月 5 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①エンブレル皮下注用 25 mg、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、③同皮下注用 10 mg、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
[一 般 名]	エタネルセプト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	①③ 1 バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) を 10 又は 25 mg 含有する凍結乾燥注射剤、②④ 1 シリンジ (0.5 又は 1.0 mL) 中にエタネルセプト (遺伝子組換え) を 25 又は 50 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	①③ <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> 関節リウマチ—(既存治療で効果不十分な場合に限る)— <u>(関節の構造的損傷の防止を含む)</u> 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎—(既存治療で効果不十分な場合に限る)— ②④ <u>既存治療で効果不十分な関節リウマチ—(既存治療で効果不十分な場合に限る)—(関節の構造的損傷の防止を含む)</u> (取消線部削除、下線部追加)
[申請時用法・用量]	①③ 関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 0.2~0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25 mg) を上限とすること) ②④ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

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。

なお、今回の申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

本邦においては、本薬を有効成分とするエンブレル皮下注用 25 mg が 2005 年 1 月、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL が 2008 年 3 月、同皮下注用 10 mg が 2009 年 7 月、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL が 2010 年 2 月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で、10～25 mg を週 2 回投与の用法・用量にて承認されており、関節リウマチ（RA）に対する 25～50 mg 週 1 回投与の用法・用量も 2010 年 2 月に承認されている。

海外においては、2011 年 12 月現在、RA の適応では 93 カ国で承認されており、RA に係る「関節の構造的損傷の防止」の効能・効果については、2000 年 6 月に米国で承認されたのを初めとして、2002 年 2 月に欧州で承認され、2011 年 12 月現在までに 69 カ国で承認されている。

本邦における RA の初回申請時においては、本剤の用法・用量は、欧米と同様に本剤 25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する旨の内容にて申請されたが、審査時には、国内ブリッジング試験において、本剤 10 mg と本剤 25 mg 週 2 回投与の間で主要評価項目とされた ACR20%反応率に大きな差異は認められず、日本人 RA 患者においては 10 mg も有効な用量であると考えられたこと、一方で、関節の構造的損傷の進展防止効果については、海外臨床試験では 25 mg のみで確認されていたとともに、発症後早期でメトトレキサート（MTX）未投与の RA 患者を対象に実施された海外 16.0012 試験では、25 mg の効果は 10 mg よりも大きかったことを踏まえると、関節の構造的損傷の進展防止効果では 25 mg が優る可能性もあること等から、本邦における承認用法・用量は 10～25 mg を 1 日 1 回、週 2 回投与とした上で、製造販売後に日本人 RA 患者を対象に 10 mg 週 2 回投与及び 25 mg 週 2 回投与における関節の構造的損傷の進展防止効果を検討し、当該用法・用量の妥当性をさらに確認する必要があると判断された。そのような背景のもと、本剤の RA に係る承認に際しては、「本剤 10 mg 及び 25 mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。」との承認条件が付された。

当該承認条件を踏まえ、本邦において、RA 患者を対象に関節の構造的損傷の進展防止効果を検討する臨床試験が 2011 年 1 月より開始され、今般、10 mg 及び 25 mg の両用量において関節の構造的損傷の進展防止効果が確認されたとして、RA の効能・効果に当該効果を追加するための承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした国内臨床試験（0881A1-315-JA 試験<5.3.5.1-1>）が提出され、参考資料として海外臨床試験（0881A1-308-EU/AU 試験<5.3.5.1-3>）が提出された。血清中本薬濃度は、酵素免疫測定法（ELISA 法）により測定された（定量下限：391 pg/mL）。なお、特

に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 0881A1-315-JA 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人 RA 患者 (550 例) を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 10 mg 又は 25 mg を週 2 回、52 週間皮下投与したときの血清中本薬濃度 (トラフ値) は表 1 のとおりであり、投与後 12 週以降、ほぼ一定に推移した。

表 1 日本人 RA 患者に本剤 10 mg 又は 25 mg を週 2 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度 (トラフ値)

	投与後 12 週	投与後 24 週	投与後 52 週
本剤 10 mg (ng/mL)	1012±405 (179)	1094±422 (171)	1097±432 (158)
本剤 25 mg (ng/mL)	2500±1041 (171)	2490±1015 (164)	2754±1664 (149)

平均値±標準偏差 (例数)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: 0881A1-308-EU/AU 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人 RA 患者 (682 例) を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 25 mg を週 2 回投与したときの投与後 24 週の血清中本薬濃度 (各群 50 例) は本剤 25 mg 群 1948±886 ng/mL、MTX+本剤 25 mg 群 2419±753 ng/mL であり、MTX 併用による血清中本薬濃度への影響は認められなかった。また、0881A1-315-JA 試験の血清中本薬濃度と比較して大きな差は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、今回提出された臨床薬理試験成績については、これまでに得られている知見と同様であり、特段の問題はないものと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (0881A1-315-JA 試験<5.3.5.1-1>) の成績が提出され、参考資料として、外国人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (16.0012 試験<5.3.5.1-2>及び 0881A1-308-EU/AU 試験<5.3.5.1-3>) の成績が提出された。

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 0881A1-315-JA 試験<20■年■月～20■年■月>)

少なくとも 1 剤の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) で効果不十分であった日本人活動性 RA 患者¹ (目標症例数 540 例<各群 180 例>) を対象に、本剤投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態成績については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 10 mg、25 mg は週 2 回皮下投与、対照薬であるメトトレキサート (MTX) は 12±2 時間の間隔で週 2～3 回の分割経口投与にて、ダブルダミー法により投与することとされた。MTX は、6 mg/週から投与開始し、投与後 8 週以降で疼痛又は腫脹関節を認める場合には 8 mg/週に増量、治験薬投与開始後に有害事象を認める場合には減量を考慮することとされた。投与期間は 52 週間と

¹ 罹病期間 10 年以内であり、スクリーニング時の総腫脹関節数及び総圧痛関節数が各 6 関節以上で、かつ以下の 3 つの基準 (ESR が 28 mm/h 以上、CRP が 2.0 mg/dL 以上、朝のこわばり感の継続時間が 45 分以上) のうちいずれかを満たし、血清リウマトイド因子 (RF) が陽性又は RF 陰性の場合は X 線検査において手、手首若しくは足前面部の少なくとも 1 ヲ所の骨びらん所見が認められる RA 患者。

された。

総投与症例550例（MTX群176例、本剤10 mg群192例、本剤25 mg群182例）全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与を1回以上受け、ベースライン及びベースライン後に1回以上の評価可能なX線所見のデータがある542例（MTX群171例、本剤10 mg群190例、本剤25 mg群181例）が、有効性の主たる解析対象集団であるrITT（radiographic intent-to-treat）とされた。

有効性の主要評価項目である投与後 52 週における mTSS（modified total Sharp score）のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群はいずれも MTX 群と比較して有意な差が認められた。副次評価項目である Erosion スコア、JSN（joint space narrowing）スコアのベースラインからの変化量は表 2 のとおりであった。また、本剤 10 mg 群と 25 mg 群間の比較については、mTSS 変化量が MTX 群に対して統計学的に有意となった場合で、かつ本剤 25 mg 群と本剤 10 mg 群の mTSS 変化量の平均値の差が 0.5²以下となった場合は、「本剤 10 mg は本剤 25 mg に劣ることはない」と解釈することと事前に規定されていたが、両群間の mTSS 変化量の平均値の差は 1.86 であったことから、明確な解釈を行うことができなかった。

表 2 0881A1-315-JA 試験における関節の構造的損傷の進展防止効果に関する評価項目のベースラインからの変化量（rITT 集団）

評価項目	評価日	MTX 群 (n=171)	本剤 10 mg 群 (n=190)	本剤 25 mg 群 (n=181)	MTX vs 25 mg	MTX vs 10 mg	10 mg vs 25 mg
mTSS	24 週	5.11±0.58	2.42±0.48	1.74±0.45	<0.0001	<0.0001	0.2248
	52 週	9.82±1.16	5.19±0.93	3.33±0.73	<0.0001	<0.0001	0.2634
Erosion スコア	24 週	2.90±0.33	1.25±0.29	1.12±0.30	<0.0001	<0.0001	0.7260
	52 週	5.43±0.64	2.75±0.57	2.03±0.48	<0.0001	<0.0001	0.5717
JSN スコア	24 週	2.21±0.34	1.18±0.23	0.62±0.20	<0.0001	0.0013	0.0186
	52 週	4.39±0.66	2.44±0.42	1.31±0.33	<0.0001	0.0006	0.1123

平均値±標準誤差。p 値は順位変換したデータで共分散分析モデルから算出。

副次評価項目である mITT（modified intent-to-treat）集団（治験薬を少なくとも 1 回以上受けた集団）における ACR 反応率は、表 3 のとおりであり、ACR20、ACR50 及び ACR70 反応率は、MTX 群と比較して本剤 25 mg 群及び 10 mg 群で有意に高く、両エタネルセプト投与群間に有意差は認められなかった。また、副次評価項目である数値化 ACR の曲線下面積（ACR-N AUC）の平均値は、投与後 24 及び 52 週それぞれで MTX 群では 530.75 及び 1471.01、本剤 10 mg 群では 880.35 及び 2259.87、本剤 25 mg 群では 906.18 及び 2329.21 であり、本剤 10 mg 群及び本剤 25 mg 群は MTX 群と比較して有意な差が認められた（p<0.0001）。

表 3 0881A1-315-JA 試験における ACR 反応率（mITT 集団、LOCF データ）

	評価日	MTX 群 (n=176)	本剤 10 mg 群 (n=192*)	本剤 25 mg 群 (n=182)	MTX vs 25 mg	MTX vs 10 mg	10 mg vs 25 mg
ACR20	12 週	48.3 (85)	70.2 (134)	77.5 (141)	<0.0001	<0.0001	0.0848
	24 週	56.3 (99)	77.0 (147)	77.5 (141)	<0.0001	<0.0001	0.7618
	52 週	62.5 (110)	75.9 (145)	78.6 (143)	0.0007	0.0035	0.4749
ACR50	12 週	23.9 (42)	47.4 (91)	42.3 (77)	0.0001	<0.0001	0.5680
	24 週	32.4 (57)	53.6 (103)	54.4 (99)	<0.0001	<0.0001	0.7236
	52 週	36.9 (65)	59.4 (114)	62.1 (113)	<0.0001	<0.0001	0.5512
ACR70	12 週	9.7 (17)	21.9 (42)	15.4 (28)	0.0841	0.0007	0.1957
	24 週	11.9 (21)	25.5 (49)	25.8 (47)	0.0005	0.0004	0.6294
	52 週	15.9 (28)	33.9 (65)	36.3 (66)	<0.0001	<0.0001	0.6160

% (例数)。p 値は併合した施設及び MTX 前治療の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から算出。*: ACR20 については、n=191。

² 海外 16.0012 試験において、1 年投与時点での mTSS 変化量について本剤 10 mg 群と本剤 25 mg 群の間に有意な差が認められ、そのときの mTSS 平均変化量の差が 0.56 であったことに基づき設定された。

感染症及び投与部位反応を除く有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX 群 71.0%（125/176 例）、本剤 10 mg 群 78.1%（150/192 例）、本剤 25 mg 群 70.3%（128/182 例）に認められた。感染症は、MTX 群 52.3%（92/176 例）、本剤 10 mg 群 55.2%（106/192 例）、本剤 25 mg 群 56.0%（102/182 例）に認められ、投与部位反応は、MTX 群 1.7%（3/176 例）、本剤 10 mg 群 20.8%（40/192 例）、本剤 25 mg 群 20.3%（37/182 例）に認められた。主な事象は表 4 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（感染症及び投与部位反応を除く）は、MTX 群 5.7%（10/176 例）、本剤 10 mg 群 4.2%（8/192 例）、本剤 25 mg 群 6.0%（11/182 例）に、重篤な感染症は、MTX 群 0.6%（1/176 例）、本剤 10 mg 群 1.0%（2/192 例）、本剤 25 mg 群 0%（0/182 例）に認められ、MTX 群の乳癌、前立腺癌、四肢痛各 1 例、本剤 10 mg 群の網膜剥離、尿路感染、肺炎各 1 例、本剤 25 mg 投与群の乳癌 2 例、発熱、亜急性甲状腺炎、流産、突発難聴各 1 例について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（感染症及び投与部位反応を除く）は、MTX 群 7 例、本剤 10 mg 群 14 例、本剤 25 mg 群 17 例に、投与中止に至った感染症は、MTX 群 0 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 25 mg 群 1 例に認められた。

表 4 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

基本語	MTX 群 (n=176)	本剤群	
		10 mg (n=192)	25 mg (n=182)
便秘	9 (5.1)	6 (3.1)	7 (3.8)
下痢	5 (2.8)	5 (2.6)	10 (5.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22 (12.5)	12 (6.3)	10 (5.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (10.2)	8 (4.2)	8 (4.4)
不眠症	9 (5.1)	9 (4.7)	2 (1.1)
そう痒症	3 (1.7)	12 (6.3)	5 (2.7)
発疹	8 (4.5)	10 (5.2)	10 (5.5)
鼻咽頭炎	43 (24.4)	45 (23.4)	37 (20.3)
咽頭炎	12 (6.8)	18 (9.4)	15 (8.2)
上気道感染	20 (11.4)	20 (10.4)	21 (11.5)
注射部位紅斑	2 (1.1)	29 (15.1)	18 (9.9)
注射部位腫脹	0	7 (3.7)	12 (6.6)

例数 (%)

因果関係を否定できない有害事象（感染症及び投与部位反応を除く）は、MTX 群 43.8%（77/176 例）、本剤 10 mg 群 41.7%（80/192 例）、本剤 25 mg 群 41.2%（75/182 例）に認められ、因果関係を否定できない感染症は、MTX 群 36.4%（64/176 例）、本剤 10 mg 群 37.0%（71/192 例）、本剤 25 mg 群 38.5%（70/182 例）に認められた。

2) 海外第Ⅲ相試験（参考資料 5.3.5.1-2: 16.0012 試験<19■■年■■月～20■■年■■月>）

活動性を有し、MTX 投与経験のない外国人早期 RA 患者³（目標症例数 600 例<各群 200 例>）を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検期及び非盲検期からなる実薬対照無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検期では本剤 10 mg、25 mg は週 2 回皮下投与、対照薬である MTX は週 1 回経口投与にて、ダブルダミー法により投与することとされ、投与期間は 1 年間とされた。MTX は、7.5 mg/

³ 罹病期間 3 年以内であり、スクリーニング時又は DMARD ウォッシュアウト開始時（初回治験薬投与開始 4 週間以上前）の総腫脹関節数及び総圧痛関節数がそれぞれ 10 及び 12 関節以上で、かつ以下の 3 つの基準（ESR が 28 mm/h 以上、CRP が 2.0 mg/dL 以上又は朝のこわばり感の継続時間が 45 分以上）のうちいずれかを満たし、RF が陽性又は RF 陰性の場合は手、手首及び前肢の X 線に 3 ヶ所以上の骨びらん所見が認められる RA 患者。

週から投与開始し、投与後4週に効果不十分であった場合には15 mg/週に増量し、さらに効果不十分であった場合には投与後8週に20 mg/週に増量することとされた。また、増量した被験者において、血清アミノトランスフェラーゼ濃度が正常範囲上限の2.5倍以上までの上昇を認める場合には5 mg/週への減量が1回のみ可とされた。二重盲検期の後、非盲検期では、本剤10 mg又は25 mgを週2回皮下投与することとされ、投与期間は1年間とされた。

総投与症例632例（MTX群217例、本剤10 mg群208例、本剤25 mg群207例）全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団であるITT（intent-to-treat）とされた。また、ベースライン及びベースライン後1回以上のX線所見のデータがある616例（MTX群213例、本剤10 mg群199例、本剤25 mg群204例）が関節評価の主たる解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目の一つである投与後12ヵ月におけるmTSSのベースラインからの変化量は表5のとおりであり、本剤25 mg群はMTX群及び本剤10 mg群と比較して有意な差が認められた。また、副次評価項目であるErosionスコア、JSNスコアのベースラインからの変化量は表5のとおりであった。

表5 16.0012試験における関節の構造的損傷の進展防止効果に関する評価項目のベースラインからの変化量（LOCFデータ）

評価項目	評価日	MTX 群 (n=213)	本剤 10 mg 群 (n=199)	本剤 25 mg 群 (n=204)	MTX vs 25 mg	MTX vs 10 mg	10 mg vs 25 mg
mTSS	6 ヶ月	1.07±0.18	0.76±0.15	0.48±0.11	0.002	0.050	0.246
	12 ヶ月	1.74±0.30	1.44±0.30	0.77±0.18	<0.001	0.066	0.015
	24 ヶ月	3.16±0.59	2.54±0.49	1.33±0.30	0.001	0.326	0.032
Erosion スコア	6 ヶ月	0.71±0.12	0.43±0.10	0.27±0.07	0.002	0.037	0.376
	12 ヶ月	1.10±0.18	0.77±0.17	0.37±0.10	<0.001	0.046	0.037
	24 ヶ月	1.86±0.33	1.44±0.31	0.66±0.17	0.001	0.222	0.027
JSN スコア	6 ヶ月	0.36±0.09	0.33±0.09	0.20±0.07	0.269	0.386	0.808
	12 ヶ月	0.64±0.16	0.67±0.17	0.40±0.11	0.125	0.743	0.214
	24 ヶ月	1.31±0.33	1.10±0.25	0.67±0.18	0.123	0.847	0.163

平均値±標準誤差。LOCF=last observation carried forward。罹病期間で層別した van Elteren 検定。

もう一つの主要評価項目である投与後6ヵ月におけるACR-N AUCの平均値（%・年）⁴は、MTX群11.4、本剤10 mg群13.1、本剤25 mg群15.6であり、本剤10 mg群及び本剤25 mg群はMTX群と比較して有意な差が認められた（いずれもp<0.05）。

二重盲検期（1年間）における感染症及び投与部位反応を除く有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX群95%（207/217例）、本剤10 mg群90%（187/208例）、本剤25 mg群89%（184/207例）に認められた。感染症は、MTX群72%（157/217例）、本剤10 mg群61%（127/208例）、本剤25 mg群67%（138/207例）に認められ、投与部位反応は、MTX群7%（16/217例）、本剤10 mg群30%（63/208例）、本剤25 mg群37%（77/207例）に認められた。主な事象は表6のとおりであった。死亡例は、本剤10 mg群1例（肺癌/肺塞栓症）、本剤25 mg群2例（解離性大動脈瘤、肺癌各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、MTX群18例、本剤10 mg群9例、本剤25 mg群15例に認められ、そのうち、重篤な感染症は、MTX群6例、本剤10 mg群5例、本剤25 mg群5例に認められた。いずれかの群で2例以上に発現した事象は、狭心症（MTX群2例、本剤10 mg群1例）、メトトレキサート肺炎（MTX群3例）、肺炎（MTX群3例、本剤10 mg群1例、本剤25 mg群3例）、心筋梗塞（本剤10 mg群2例）であった。投与中止に至った有害事象は、MTX群21例、本剤10 mg群9例、本剤25 mg群10例に認められた。

⁴ 評価週時点までの合計面積（AUC）を52週で割った換算値。

表6 二重盲検期（1年間）においていずれかの群で5%以上に認められた有害事象

基本語	MTX 群 (n=217)	本剤群	
		10 mg (n=208)	25 mg (n=207)
頭痛	59 (27.2)	52 (25.0)	46 (22.2)
悪心	62 (28.6)	29 (13.9)	35 (16.9)
発疹	50 (23.0)	33 (15.9)	25 (12.1)
鼻炎	30 (13.8)	36 (17.3)	31 (15.0)
下痢	27 (12.4)	26 (12.5)	30 (14.5)
注射部位出血	21 (9.7)	30 (14.4)	29 (14.0)
無力症	27 (12.4)	19 (9.1)	27 (13.0)
消化不良	21 (9.7)	21 (10.1)	25 (12.1)
腹痛	22 (10.1)	23 (11.1)	20 (9.7)
浮動性めまい	23 (10.6)	10 (4.8)	24 (11.6)
斑状出血	22 (10.1)	17 (8.2)	18 (8.7)
口腔内潰瘍	30 (13.8)	13 (6.3)	10 (4.8)
脱毛症	25 (11.5)	14 (6.7)	12 (5.8)
疼痛	20 (9.2)	13 (6.3)	15 (7.2)
背部痛	12 (5.5)	12 (5.8)	22 (10.6)
事故による外傷	16 (7.4)	13 (6.3)	14 (6.8)
咽頭炎	19 (8.8)	14 (6.7)	10 (4.8)
高血圧	11 (5.1)	15 (7.2)	16 (7.7)
末梢性浮腫	8 (3.7)	19 (9.1)	12 (5.8)
不眠症	15 (6.9)	11 (5.3)	12 (5.8)
筋肉痛	17 (7.8)	17 (8.2)	4 (1.9)
嘔吐	17 (7.8)	7 (3.4)	13 (6.3)
咳嗽増加	13 (6.0)	7 (3.4)	15 (7.2)
うつ病	10 (4.6)	9 (4.3)	12 (5.8)
便秘	9 (4.1)	9 (4.3)	12 (5.8)
副鼻腔炎	7 (3.2)	11 (5.3)	11 (5.3)
そう痒症	8 (3.7)	6 (2.9)	12 (5.8)
体重増加	8 (3.7)	11 (5.3)	6 (2.9)
胸痛	11 (5.1)	7 (3.4)	5 (2.4)
鼻出血	15 (6.9)	2 (1.0)	5 (2.4)
上気道感染（感冒）	84 (38.7)	57 (27.4)	72 (34.8)
副鼻腔炎	36 (16.6)	28 (13.5)	21 (10.1)
皮膚感染	22 (10.1)	22 (10.6)	28 (13.5)
インフルエンザ症候群	25 (11.5)	20 (9.6)	26 (12.6)
膀胱炎	19 (8.8)	19 (9.1)	16 (7.7)
気管支炎	18 (8.3)	14 (6.7)	12 (5.8)
膣炎 ^a	20 (12.3)	10 (6.5)	9 (5.8)
咽頭炎	12 (5.5)	12 (5.8)	6 (2.9)
胃腸	11 (5.1)	8 (3.8)	8 (3.9)

例数（%）、a：分母は女性の人数で算出。

本剤10 mg又は25 mg群における治験期間（2年間）を通しての感染症及び投与部位反応を除く有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤10 mg群96%（199/208例）、本剤25 mg群96%（199/207例）に認められた。感染症は、本剤10 mg群75%（156/208例）、本剤25 mg群80%（165/207例）に認められ、投与部位反応は、本剤10 mg群32%（66/208例）、本剤25 mg群39%（81/207例）に認められた。主な事象は表7のとおりであった。死亡例は、上記の3例に認められた。重篤な有害事象は、本剤10 mg群18例、本剤25 mg群25例に認められ、そのうち、重篤な感染症は、本剤10 mg群7例、本剤25 mg群6例に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤10 mg群11例、本剤25 mg群15例に認められた。

表 7 治験期間（2年間）を通して本剤 10 mg 又は 25 mg 群のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

基本語	本剤群	
	10 mg (n=208)	25 mg (n=207)
発疹	40 (19)	37 (18)
消化不良	33 (16)	31 (15)
無力症	25 (12)	33 (16)
頭痛	56 (27)	51 (25)
悪心	30 (14)	42 (20)
事故による外傷	24 (12)	23 (11)
腹痛	26 (13)	26 (13)
下痢	28 (14)	35 (17)
鼻炎	41 (20)	37 (18)
浮動性めまい	15 (7)	30 (15)
疼痛	17 (8)	22 (11)
背部痛	17 (8)	25 (12)
筋肉痛	19 (9)	12 (6)
注射部位出血	31 (15)	32 (16)
高血圧	23 (11)	18 (9)
うつ病	12 (6)	18 (9)
末梢性浮腫	23 (11)	14 (7)
斑状出血	19 (9)	23 (11)
錯感覚	12 (6)	16 (8)
嘔吐	7 (3)	20 (10)
便秘	14 (7)	14 (7)
口腔内潰瘍	14 (7)	10 (5)
不眠症	15 (7)	13 (6)
副鼻腔炎	12 (6)	16 (8)
咳嗽増加	8 (4)	19 (9)
口内乾燥	13 (6)	8 (4)
咽喉刺激感	14 (7)	10 (5)
体重増加	12 (6)	8 (4)
そう痒症	7 (3)	12 (6)
脱毛症	14 (7)	12 (6)
上気道感染（感冒）	85 (41)	88 (43)
副鼻腔炎	40 (19)	38 (18)
皮膚感染	30 (14)	38 (18)
インフルエンザ症候群	33 (16)	38 (18)
気管支炎	24 (12)	22 (11)
膀胱炎	23 (11)	26 (13)
胃腸	11 (5)	14 (7)
咽頭炎	14 (7)	14 (7)
膣炎 ^a	18 (12)	11 (7)
耳炎	10 (5)	10 (5)
歯肉/歯科	10 (5)	9 (4)

例数（%）、a：分母は女性の人数で算出。

3) 海外第Ⅲ相試験（参考資料5.3.5.1-3: 0881A1-308-EU/AU試験<20■年■月～20■年■月>）

MTX 以外の DMARD 1 剤以上で効果不十分であった外国人活動性 RA 患者⁵（目標症例数 615 例<各群 205 例>）を対象に、本剤単独投与時及び MTX 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本試験は 2 期より構成され、52 週までの第 1 期終了時点为本試験の主要評価とされた。53 週以降の第 2 期は二重盲検延長試験とされ、治験責任医師及び被験者は盲検下であったが、治験依頼者は非盲検とされた。

用法・用量は、本剤 25 mg 週 2 回皮下投与（本剤 25 mg 群）、MTX 週 1 回（朝及び夕の 2 回に分割）経口投与（MTX 群）あるいはそれらの併用（MTX＋本剤 25 mg 群）のいずれかを、ダブルダミー法に

⁵ 罹病期間 6 ヶ月以上 20 年以内であり、スクリーニング時及びベースライン検査時の腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ 10 及び 12 関節以上で、かつ以下の 3 つの基準（ESR が 28 mm/h 以上、CRP が 2.0 mg/dL 以上又は朝のこわばり感の継続時間が 45 分以上）のうちいずれかを満たす RA 患者。なお、スクリーニング検査前半年以内に MTX の投与歴を有する患者、及び過去に MTX の治療を受け MTX に関連した有害事象が見られた、又は有効性が認められなかった患者は除外された。

より投与することとされた。MTXは、7.5 mg/週から投与開始し、投与後4週に効果不十分であった場合には15 mg/週に増量し、さらに効果不十分であった場合には投与後8週に20 mg/週まで増量することとされた。本剤の投与期間は最長3年間とされた。

総投与症例682例（MTX群228例、本剤25 mg群223例、MTX+本剤25 mg群231例）全例が安全性及び有効性の主たる解析対象集団であるITT⁶とされた。また、ベースライン及びベースライン後に1回以上の評価可能なX線所見のデータがある638例（MTX群210例、本剤25 mg群211例、MTX+本剤25 mg群217例）が関節評価の主たる解析対象集団であるrITTとされた。

有効性の主要評価項目の一つである投与後12ヵ月におけるTSS（total Sharp score）のベースラインからの変化量は表8のとおりであり、本剤25 mg群及びMTX+本剤25 mg群はMTX群と比較して有意な差が認められた。また、副次評価項目であるErosionスコア、JSNスコアのベースラインからの変化量は表8のとおりであった。

表 8 0881A1-308-EU/AU 試験における関節の構造的損傷の進展防止効果に関する評価項目のベースラインからの変化量(rITT 集団)

評価項目	評価日	MTX 群 (n=210)	本剤 25 mg 群 (n=211)	MTX+本剤 25 mg 群 (n=217)	MTX vs 25 mg	MTX vs MTX + 25 mg	25 mg vs MTX+25 mg
TSS	12 ヲ月	1.94 (0.78, 3.11)	0.21 (-0.22, 0.65)	-0.47 (-0.86, -0.08)	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	24 ヲ月	3.91 (1.86, 5.96)	0.86 (0.02, 1.70)	-0.25 (-0.91, 0.40)	< 0.05	< 0.01	< 0.01
	36 ヲ月	5.95 (2.96, 8.94)	1.61 (0.41, 2.81)	-0.14 (-1.07, 0.78)	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Erosion スコア	12 ヲ月	1.15 (0.41, 1.88)	-0.04 (-0.35, 0.28)	-0.38 (-0.61, -0.15)	< 0.05	< 0.01	≥ 0.05
	24 ヲ月	2.18 (0.95, 3.41)	0.10 (-0.50, 0.69)	-0.59 (-0.91, -0.28)	< 0.05	< 0.01	< 0.05
	36 ヲ月	3.25 (1.50, 5.01)	0.39 (-0.44, 1.22)	-0.67 (-1.05, -0.28)	< 0.05	< 0.01	< 0.05
JSN スコア	12 ヲ月	0.80 (0.29, 1.31)	0.25 (0.03, 0.46)	-0.09 (-0.36, 0.18)	≥ 0.05	< 0.01	< 0.01
	24 ヲ月	1.73 (0.77, 2.69)	0.77 (0.33, 1.20)	0.34 (-0.16, 0.84)	≥ 0.05	< 0.01	< 0.01
	36 ヲ月	2.70 (1.26, 4.13)	1.22 (0.59, 1.84)	0.53 (-0.21, 1.26)	≥ 0.05	< 0.01	< 0.01

平均値（95%信頼区間）。施設、MTX 前治療の有無、ベースライン値及び投与群を共変量とした共分散分析。

もう一つの主要評価項目である投与後24週におけるACR-N AUCの平均値（%・年）⁷は、MTX群12.2、本剤25 mg群14.7、MTX+本剤25 mg群18.3であり、MTX+本剤25 mg群はMTX群及び本剤25 mg群と比較して有意な差が認められた（いずれもp<0.01）。

治験期間（3年間）を通しての有害事象（感染症を除く）は、MTX群88.2%（201/228例）、本剤25 mg群92.4%（206/223例）、MTX+本剤25 mg群90.9%（210/231例）に認められた。感染症は、MTX群78.1%（178/228例）、本剤25 mg群74.0%（165/223例）、MTX+本剤25 mg群80.5%（186/231例）に認められた。主な事象は表9のとおりであった。死亡例は、MTX群に1例（単関節炎/肺塞栓症/敗血症症候群/血栓性静脈炎1例）、本剤25 mg群に2例（心不全/急性肺水腫/心室性不整脈1例、胆管炎/胆道性敗血症/心不全1例）、MTX+本剤25 mg群に2例（気管支肺炎1例、心停止1例）認められ、MTX群の1例と本剤25 mg群の心不全/急性肺水腫/心室性不整脈の1例では因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象（感染症を除く）は、MTX群18.9%（43/228例）、本剤25 mg群22.9%（51/223例）、MTX+本剤25 mg群23.4%（54/231例）に認められ、重篤な感染症は、MTX群8.3%（19/228例）、本剤25 mg群6.7%（15/223例）、MTX+本剤25 mg群7.4%（17/231例）に認められた。投与中止に至った有害事象（感染症を除く）は、MTX群22.8%（52/228例）、本剤25 mg群17.5%（39/223例）、MTX+本剤25 mg群15.2%（35/231例）に認められ、投与中止に至った感染症は、MTX群4.8%（11/228例）、本剤25 mg群4.5%（10/223例）、MTX+本剤25 mg群7.4%（17/231例）に認められた。

⁶ 治験薬投与を1回以上受け、ベースライン及び1回以上の投与後の主要有効性評価があり、投与後2週間以内に中止していない症例。

⁷ 評価週時点までの合計面積（AUC）を52週で割った換算値。

表9 治験期間（3年間）を通していずれかの群で5%以上に認められた有害事象

	MTX 群 (n=228)	本剤25 mg 群 (n=223)	MTX+本剤 25mg 群 (n=231)
腹痛	53 (23.2)	43 (19.3)	53 (22.9)
事故による外傷	49 (21.5)	40 (17.9)	44 (19.0)
無力症	26 (11.4)	26 (11.7)	30 (13.0)
背部痛	34 (14.9)	41 (18.4)	41 (17.7)
発熱	9 (3.9)	12 (5.4)	20 (8.7)
頭痛	40 (17.5)	42 (18.8)	42 (18.2)
注射部位出血	15 (6.6)	17 (7.6)	16 (6.9)
注射部位反応	7 (3.1)	49 (22.0)	26 (11.3)
疼痛	23 (10.1)	25 (11.2)	26 (11.3)
高血圧	15 (6.6)	38 (17.0)	26 (11.3)
アフタ性口内炎	12 (5.3)	1 (0.4)	4 (1.7)
便秘	7 (3.1)	13 (5.8)	12 (5.2)
下痢	27 (11.8)	29 (13.0)	31 (13.4)
口内乾燥	4 (1.8)	6 (2.7)	13 (5.6)
消化不良	24 (10.5)	17 (7.6)	25 (10.8)
悪心	92 (40.4)	30 (13.5)	77 (33.3)
嘔吐	38 (16.7)	12 (5.4)	26 (11.3)
貧血	12 (5.3)	16 (7.2)	10 (4.3)
末梢性浮腫	11 (4.8)	20 (9.0)	19 (8.2)
血清 GOT 増加	19 (8.3)	5 (2.2)	18 (7.8)
血清 GPT 増加	21 (9.2)	6 (2.7)	20 (8.7)
関節痛	26 (11.4)	34 (15.2)	26 (11.3)
関節障害	7 (3.1)	12 (5.4)	12 (5.2)
筋肉痛	7 (3.1)	13 (5.8)	6 (2.6)
関節リウマチ	22 (9.6)	32 (14.3)	20 (8.7)
腱鞘炎	19 (8.3)	6 (2.7)	4 (1.7)
うつ病	12 (5.3)	20 (9.0)	10 (4.3)
浮動性めまい	25 (11.0)	18 (8.1)	15 (6.5)
錯感覚	9 (3.9)	14 (6.3)	9 (3.9)
回転性めまい	12 (5.3)	11 (4.9)	8 (3.5)
咳嗽増加	25 (11.0)	19 (8.5)	39 (16.9)
呼吸困難	8 (3.5)	11 (4.9)	13 (5.6)
咽頭炎	13 (5.7)	4 (1.8)	8 (3.5)
鼻炎	11 (4.8)	9 (4.0)	13 (5.6)
音声変調	4 (1.8)	5 (2.2)	12 (5.2)
脱毛症	12 (5.3)	7 (3.1)	15 (6.5)
そう痒症	11 (4.8)	16 (7.2)	15 (6.5)
発疹	24 (10.5)	19 (8.5)	32 (13.9)
皮膚障害	10 (4.4)	6 (2.7)	12 (5.2)
発汗	7 (3.1)	8 (3.6)	14 (6.1)
膀胱炎	22 (9.6)	19 (8.5)	25 (10.8)
気管支炎	34 (14.9)	25 (11.2)	28 (12.1)
蜂巣炎/膿瘍	9 (3.9)	7 (3.1)	12 (5.2)
感染性下痢	20 (8.8)	9 (4.0)	12 (5.2)
歯肉感染/歯科感染	15 (6.6)	16 (7.2)	26 (11.3)
口唇	19 (8.3)	14 (6.3)	28 (12.1)
咽頭炎/喉頭炎	38 (16.7)	37 (16.6)	43 (18.6)
副鼻腔炎	15 (6.6)	12 (5.4)	16 (6.9)
上気道感染	86 (37.7)	75 (33.6)	105 (45.5)
結膜炎	8 (3.5)	13 (5.8)	10 (4.3)
インフルエンザ症候群	46 (20.2)	37 (16.6)	46 (19.9)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 関節の構造的損傷の進展防止効果及び効能・効果について

機構は、国内0881A1-315-JA試験の実施期間が4年（登録期間は3年）と長期にわたったことから、治療環境及び治療到達目標、患者背景等に違いが生じ、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性

*: 年月を「治験1年目」に置き換えた。

について説明するよう求めた。

申請者は、0881A1-315-JA試験における被験者背景及び有効性評価について、被験者の投与開始時期（20■年■月■日以前＜1年目＞、20■年＜2年目＞及び20■年＜3年目＞）による層別解析を実施したところ、罹病期間（平均値）は1年目、2年目及び3年目の順（以下同順）で2.3年、3.1年及び3.7年であり、1年目で罹病期間が短い傾向がみられたが、これは治験1年目*の治験実施計画改訂時に組入れ基準の罹病期間を5年以内から10年以内に変更したことが影響していると考えられること、MTXの前治療ありの患者の割合は55.6%、67.1%及び70.4%であり、治験後期ではMTXの前治療ありの患者の割合が高かったことを説明した。また、ベースラインの疾患特性（平均値）については、CRP（22.8、23.9及び18.2 mg/L）、ESR（44.4、44.2及び38.3 mm/h）、リウマトイド因子陽性（85.6%、73.7%及び70.4%）及び朝のこわばりの持続時間（243.5、187.4及び206.3分）で治験後期での値が低い傾向がみられ、治験後期に登録された被験者の疾患活動性がやや低い可能性が考えられたが、これらのパラメータについて各投与群間で偏りはみられなかったこと、また、投与開始時期別のmTSSのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）については、1年目（MTX群10.50±2.35、本剤10 mg群4.65±1.64、本剤25 mg群4.52±1.64、以下同順）、2年目（10.22±1.55、5.31±1.54及び2.88±0.99）及び3年目（8.31±2.34、5.60±1.70及び2.35±0.70）で結果に違いは認められなかったことから、治験薬投与開始時期が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本剤の現行の用法・用量は、10～25 mgを1日1回、週2回投与又は25～50 mgを1日1回、週1回投与であるが、国内0881A1-315-JA試験は本剤10及び25 mgの週2回投与のみで実施されていることから、本剤25～50 mg週1回投与時においても、本剤10～25 mg週2回投与時と同様の関節の構造的損傷の進展防止効果が期待できると考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、現在までに、本剤25～50 mg週1回投与時の関節の構造的損傷の進展防止効果に関して、日本人RA患者を対象とした試験は実施されていないが、MTX投与歴がなく、中等度～重度の活動性を有する早期（発症後3～24ヵ月）RA患者を対象として、本剤50 mg週1回投与とMTXの併用療法の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（The Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis：COMET試験）において、投与後52週におけるmTSSのベースラインからの変化量（平均値＜95%信頼区間＞）は、本剤50 mg週1回投与＋MTX併用投与群で0.27（-0.13～0.68）、MTX単独投与群で2.44（1.45～3.43）であり、本剤50 mg週1回とMTXの併用投与の関節の構造的損傷の進展防止効果が、MTX単独投与と比較して有意に優れる結果が示されていることを説明した。また、海外第Ⅲ相試験（16.0036試験）において、ACR20反応率について本剤50 mg週1回投与の本剤25 mg週2回投与に対する非劣性が示されていること、本剤25 mg週2回投与を受けている日本人RA患者を対象に、50 mg週1回投与に変更した場合の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内321-JA試験では、定常状態でのAUC及び有効性の主要評価項目であるDAS-28-4/ESRについて、本剤25 mg週2回投与と50 mg週1回投与で同等であったこと等も踏まえると、本剤週1回投与時においても、本剤週2回投与時と同様に関節の構造的損傷の進展防止効果が期待できると考えられることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、0881A1-315-JA試験において、10 mg及び25 mgのいずれの用量においても関節の構造的損傷の進展防止効果が示されたと判断した。

また、本剤25～50 mg週1回投与時の関節の構造的損傷の進展防止効果に関しては、海外では本剤25 mg週2回とMTXの併用投与（0881A1-308-EU/AU試験）及び本剤50 mg週1回とMTXの併用投与

(COMET試験)のいずれにおいても関節の構造的損傷の進展防止効果が示され、用法間で類似した結果が得られていること、さらに国内外試験において10~25 mgの週2回投与及び25~50 mgの週1回投与でACR反応率、DAS-28等に基づく臨床効果は同様であることが確認されており、有効性維持に重要と考えられる血清中本薬濃度のトラフ値にも用法間で大きな差異は認められていないこと(用法・用量追加に係る承認事項一部変更承認申請時の審査報告書参照)も踏まえると、本剤25~50 mg週1回投与時及び本剤10~25 mg週2回投与時の関節の構造的損傷の進展防止効果に臨床上問題となる差異が生じる可能性は低いと考えられる。

なお、現状の臨床現場においては、本剤は主にMTXとの併用で投与されているのに対し、0881A1-315-JA試験は本剤単独投与にて実施されているが、0881A1-308-EU/AU試験において、本剤25 mgとMTX併用時のmTSS変化量は本剤25mg単独投与時よりも有意に小さかったこと、さらに本剤のみでなく、抗TNF製剤はMTXとの併用により関節の構造的損傷の進展防止効果が高まり、構造的寛解の達成率も高まることが明らかにされている(Kuriya et al, *Ann Rheum Dis.* 69: 1298-1304, 2010)ことを踏まえると、日本人RA患者においても本剤とMTXの併用時には、本剤単独投与時に比べより高い関節の構造的損傷の進展防止効果が期待できるものと考えられる。

以上を踏まえ、機構は、本剤のRAに係る効能・効果に「関節の構造的損傷の防止を含む」を付すことについて特段の問題はないと判断した。

(2) 用法・用量について

本申請において、本剤の用法・用量の変更はなく、現行の「10~25 mgを1日1回、週に2回、又は25~50 mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。」のままとすることが予定されている。機構は、本剤の用法・用量を現行どおりとすることの妥当性について、0881A1-315-JA試験成績に基づき本剤10 mgと25 mgのリスク・ベネフィットバランスを比較した上で、また、両用量の適切な使い分けにも言及しながら、詳細に説明するよう求めた。

申請者は、0881A1-315-JA試験の結果より、本剤10 mgと本剤25 mgはいずれもMTXと比較して有意な臨床効果及び関節の構造的損傷の進展防止効果を示す一方で、安全性は用量間で大きな相違はなく、これまでに得られている安全性情報と同様であったことを踏まえると、現行の承認用法・用量が支持されたと考える旨を説明した。

その上で申請者は、今般得られた試験成績及び臨床現場での使用の現状等を総合的に勘案し、本剤の高用量(25 mg週2回投与又は50 mg週1回投与)及び低用量(10 mg週2回投与又は25 mg週1回投与)の使い分けについては以下のように考える旨を説明した。

0881A1-315-JA試験では、本剤の用量群間の差を検出し得る十分な検出力を有していなかったため、投与後52週におけるmTSSのベースラインからの平均変化量について、本剤10 mg群(5.19)及び25 mg群(3.33)間で有意差は認められなかったものの、両投与群間のmTSS平均変化量の差(1.86)はあらかじめ規定した非劣性の基準0.5を上回ったこと、さらに表10のとおり、投与後24週及び52週におけるmTSS変化量、Erosionスコア、JSNスコア、関節破壊の進展が認められなかった被験者の割合(mTSS変化量<0、mTSS変化量<0.5)等、関節破壊の進展に係るいずれの評価項目においても、本剤25 mg群の改善効果は10 mg群に対し数値上一貫して上回り、mTSS変化量がsmallest detectable difference (SDD)以下の被験者の割合については群間に有意差が認められたことから、本剤25 mg

の関節の構造的損傷の進展防止効果は10 mgよりも高いことが示唆された。

表 10 0881A1-315-JA 試験における関節破壊の進展に係る評価項目 (rITT 集団)

評価項目	評価日	MTX 群 (n=171)	本剤 10 mg 群 (n=190)	本剤 25 mg 群 (n=181)	MTX vs 25 mg	MTX vs 10 mg	10 mg vs 25 mg
mTSS 変化量 ^a	24 週	5.11±0.58	2.42±0.48	1.74±0.45	<0.0001	<0.0001	0.2248
	52 週	9.82±1.16	5.19±0.93	3.33±0.73	<0.0001	<0.0001	0.2634
Erosion スコア ^a	24 週	2.90±0.33	1.25±0.29	1.12±0.30	<0.0001	<0.0001	0.7260
	52 週	5.43±0.64	2.75±0.57	2.03±0.48	<0.0001	<0.0001	0.5717
JSN スコア ^a	24 週	2.21±0.34	1.18±0.23	0.62±0.20	<0.0001	0.0013	0.0186
	52 週	4.39±0.66	2.44±0.42	1.31±0.33	<0.0001	0.0006	0.1123
mTSS 変化量≤0 であった被験者の割合 ^b	24 週	42/171 (24.6)	82/190 (43.2)	86/181 (47.5)	<0.0001	<0.0001	0.2921
	52 週	39/171 (22.8)	79/190 (41.6)	79/181 (43.6)	0.0001	0.0003	0.5918
mTSS 変化量 ≤0.5 であった被 験者の割合 ^b	24 週	51/171 (29.8)	96/190 (50.5)	99/181 (54.7)	<0.0001	<0.0001	0.2683
	52 週	44/171 (25.7)	86/190 (45.3)	89/181 (49.2)	<0.0001	0.0002	0.3022
mTSS 変化量 ≤SDD であった 被験者の割合 ^b	24 週	140/171 (81.9)	176/190 (92.6)	168/181 (92.8)	0.0065	0.0014	0.8674
	52 週	140/171 (81.9)	169/190 (88.9)	171/181 (94.5)	0.0010	0.0285	0.0433

a: 平均値±標準誤差、p 値は順位変換したデータで共分散分析モデルから算出。

b: 例数 (%)、p 値は施設及び前治療での MTX の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から算出。

また、層別解析の結果からは、高疾患活動性を示唆する因子であるベースラインの圧痛／疼痛関節数>22及びCRP>3.0 mg/dLで規定された被験者の部分集団において、投与後24週及び52週における、本剤25 mg群のmTSSの平均変化量は10 mg群に比べ有意に小さかった（ベースラインの圧痛／疼痛関節数>22: p = 0.0275<投与後24週>、CRP>3.0 mg/dL: p = 0.0324<投与後24週>及びp = 0.0345<投与後52週>）ことから、高疾患活動性の患者においては、本剤25 mg投与によるより高い関節の構造的損傷の進展防止効果が期待できる可能性があると考えられる。

また、臨床症状に係る項目についても、本剤25 mg群の改善効果は、10 mg群と比較して数値上一貫して高く、投与後52週のEULAR改善基準（Good response）を達成した被験者の割合、圧痛／疼痛関節数及び医師による全般評価の改善率において、表11のとおり、両群間に有意差が認められたこと、さらにACR/EULARより提示された寛解の新基準（2011 ACR/EULAR Definitions of Remission、臨床転帰をより良好なものとするため、従来の基準よりも厳密に定義されている）であるIndex-based definition⁸及びBoolean-based definition⁹に基づき、投与後52週において寛解を達成した被験者の割合に関して検討したところ、表11のとおり、Index-based definitionよりも厳しい基準であるBoolean-based definitionにおいて、本剤10 mg群に比較して25 mg群で寛解を達成した被験者の割合が有意に高かったことから、本剤25 mg投与は、関節の構造的損傷の進展防止に加え、臨床的予後の改善においても本剤10 mg投与に優る可能性があると考えられる。

⁸ 圧痛関節数（28 関節）＋腫脹関節数（28 関節）＋患者による全般的評価（0～10 cm の VAS <visual analogue scale>）＋医師による全般的評価（0～10 cm の VAS）＋CRP（mg/dL）で算出される総合的疾患活動性指標（SDAI スコア）が 3.3 以下であること。

⁹ 圧痛関節数≤1、腫脹関節数≤1、CRP≤1mg/dL、患者による全般的評価≤1（0～10 cm の VAS）の全てを満たすこと。

表 11 0881A1-315-JA 試験の投与後 52 週における臨床症状に係る評価項目 (mITT 集団、LOCF データ)

評価項目	MTX 群 (n=176)	本剤 10 mg 群 (n=192)	本剤 25 mg 群 (n=182)	MTX vs 25 mg	MTX vs 10 mg	10 mg vs 25 mg
EULAR 改善基準 (Good response) ^a	52/175 (29.7)	84/190 (44.2)	91/182 (50.0)	< 0.0001	0.0009	0.0371
圧痛/疼痛関節数 ^b	6.85 (57.15)	5.55 (67.58)	4.25 (74.22)	< 0.0001	0.0790	0.0168
医師による全般評価 ^b	3.62 (41.81)	2.55 (57.71)	2.13 (64.90)	< 0.0001	< 0.0001	0.0453
Index-based definition ^a	19/176 (10.8)	30/191 (15.7)	40/182 (22.0)	0.0014	0.1460	0.1102
Boolean-based definition ^a	14/176 (8.0)	20/192 (10.4)	34/182 (18.7)	0.0007	0.3648	0.0179

a: 例数 (%), p 値は施設と MTX の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から算出。

b: 平均変化量 (%変化率), p 値はベースライン値、施設、前治療での MTX の使用の有無、治療群を共変量とした共分散分析モデルから算出。

一方、製造販売後全例調査（以下、「全例調査」）の最終成績及び特定使用成績調査の中間成績（2011年2月2日データカットオフ）に基づいて、本剤低用量及び高用量の使い分けの目安に関して検討を行った結果、全例調査において、ベースラインの疾患活動性の指標である DAS28-4/ESR（平均値±標準偏差）は、低用量群 5.262±1.299（856例）、高用量群 5.948±1.171（5577例）、特定使用成績調査におけるベースラインの DAS28-4/ESR は低用量群 4.98±1.18（131例）、高用量群 5.59±1.24（395例）であり、いずれの調査においても低用量群で疾患活動性の低い患者が多く登録される傾向がみられた。

また、低用量群に登録された患者の割合が高用量群と比較して高かった患者背景因子は、全例調査においては 65 歳以上の高齢者（低用量投与群 38.2%、高用量投与群 30.0%、以下同順）、外来（95.3%、82.2%）、抗結核薬の併用あり（46.9%、27.2%）、自己投与なし（76.3%、33.7%）等、特定使用成績調査においては 65 歳以上の高齢者（37.9%、28.6%）、外来（90.2%、71.9%）、前治療の効果あり（5.3%、1.0%）、合併症あり（64.4%、53.6%）、自己投与なし（40.2%、18.3%）、アレルギー歴あり（18.9%、9.3%）等であったことから、実際の臨床現場では有害事象及び副作用発現のリスクが増加する可能性がある因子を有する患者あるいは高用量による治療で一定の有効性が認められた患者等に対して、医師の臨床的な判断により低用量が用いられている可能性があることが示唆された。

以上を踏まえると、臨床的寛解（又は低疾患活動性）に導入後、それを維持することにより、将来的な関節の構造的損傷及び機能障害の発現あるいは悪化を防ぐという RA 治療の目標を達成するためには、高用量を用いることが本剤の臨床的有用性を最大化すると考えられる。一方、低用量の使用については、従来どおり、患者の状態等に基づき医師の裁量で臨床的に判断することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

0881A1-315-JA 試験では、実施可能性の観点から mTSS 変化量に関する本剤 10 mg 及び本剤 25 mg 群間の差を検出可能な症例数設計は行われておらず、本試験結果に基づいて本剤 10 mg 投与及び 25 mg 投与の有効性の差異について結論することは困難であるが、試験成績を総合的に判断すると、本剤 25 mg の関節の構造的損傷の進展防止効果は、本剤 10 mg に比べより優ることが示唆されていると考えられる。また、臨床症状の改善効果についても、ACR/EULAR により従来よりも厳密な基準として提示された寛解の新基準において、本剤 10 mg に比べ本剤 25 mg の寛解達成率が優ることが示唆されたことも踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤 25 mg 投与は本剤 10 mg 投与と比較して関節の構造的損傷の完全な防止及び寛解の達成が目標とされる現在の RA の治療戦略に沿うものであると考えられる。一方で、本剤 10 mg においても、臨床症状の改善及び関節の構造的損傷の防止のいずれについても一定の効果が示されていること、安全性については用量間で大きな相違は認められてい

いものの、本剤を含む抗TNF製剤の長期安全性等については未知の点が多く、投与に際しては総暴露量を可能な限り低減することも考慮すべきと考えられること、さらにRA患者は病態あるいは合併症等により多様な背景を有しており、治療目標は個々の患者によって異なると考えられること等を踏まえ、10 mgが適正用量となる患者も想定され、10 mgの医療上の必要性もあると考えられる。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量については、医師の判断により患者の症状等に応じて適切な用量が選択されるよう、今般新たに得られた関節の構造的損傷の進展防止効果等について適切に情報提供した上で、現行どおり「10～25 mgを1日1回、週に2回、又は25～50 mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。」とすることで特段の問題はないと判断した。

なお、海外16.0012試験においては、0881A1-315-JA試験とは異なり、本剤10 mg群とMTX（7.5～20 mg）群の間でmTSS変化量に有意差は示されていない。条件の異なる試験間での比較であること、両試験集団ではベースライン時のmTSSの平均値（0881A1-315-JA試験41.98～45.17、16.0012試験11.2～12.9）及び推定年換算進行度の中央値（0881A1-315-JA試験14.89～16.39、16.0012試験9.0～10.39）が大きく異なっていたこと等を踏まえ、当該結果が日本人患者にも当てはまるかは不明であるものの、本邦でのRA治療におけるMTXの最高用量が0881A1-315-JA試験実施時の8 mg/週から16 mg/週に引き上げられたことも踏まえ、低用量での本剤単独投与による関節の構造的損傷の進展防止効果は高用量のMTX投与時と大きく異ならない可能性も否定できないと考えられる。本剤の単独投与の対象患者はMTXが投与禁忌の場合等限定的であると推察されるものの、当該試験成績についても臨床現場に対し適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、国内0881A1-315-JA試験並びに海外16.0012試験及び0881A1-308-EU/AU試験で示された安全性プロファイルは従来の知見と同様であり、本剤の安全性に新たな問題は認められないと判断した。一方、本剤は主にMTXとの併用により使用されることが考えられることから、本邦におけるMTXの最高投与量が16 mg/週まで増量されたことを踏まえ、本剤と併用されるMTXの用量が、本剤の安全性に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、本邦における全例調査の最終結果及び特定使用成績調査の中間結果を基に、本剤と併用されたMTXの投与量（被験者毎の最高投与量）別に有害事象発現状況を検討した結果、表12及び表13のとおり、いずれの調査においてもMTX用量の違いによる大きな差異は認められなかったことから、現在の国内承認用量（6～16 mg/週）の範囲内でMTXを併用する場合、併用されるMTXの用量が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低く、本剤の有害事象発現率及び重篤性とMTXの用量との関係性も低いと考える旨を説明した。

表12 全例調査において合計で1%以上発現した有害事象（MTX投与量別）

	MTX 併用なし (n=6127)	MTX≤6 mg (n=4218)	MTX6 mg<～ ≤12 mg (n=3321)	MTX12 mg<～ ≤16 mg (n=213)	MTX16 mg< (n=15)	合計 (n=13894)
有害事象	2225 (36.3)	1136 (26.9)	926 (27.9)	47 (22.1)	2 (13.3)	4336 (31.2)
副作用	1923 (31.4)	974 (23.1)	776 (23.4)	39 (18.3)	2 (13.3)	3714 (26.7)
重篤な有害事象	550 (9.0)	166 (3.9)	134 (4.0)	6 (2.8)	1 (6.7)	857 (6.2)
重篤な副作用	416 (6.8)	121 (2.9)	92 (2.8)	6 (2.8)	1 (6.7)	636 (4.6)
感染症	651 (10.6)	345 (8.2)	314 (9.5)	15 (7.0)	2 (13.3)	1327 (9.6)
重篤な感染症	220 (3.6)	70 (1.7)	52 (1.6)	4 (1.9)	1 (6.7)	347 (2.5)

例数（%）、本剤については低用量投与群及び高用量投与群の合計。

表13 特定使用成績調査において合計で1%以上発現した有害事象（MTX投与量別）

	MTX 併用なし (n=215)	MTX≤6 mg (n=194)	MTX6 mg<~ ≤12 mg (n=252)	MTX12 mg<~ ≤16 mg (n=9)	MTX16 mg< (n=1)	合計 (n=671)
有害事象	89 (41.4)	70 (36.1)	105 (41.7)	3 (33.3)	0	267 (39.8)
副作用	80 (37.2)	57 (29.4)	86 (34.1)	1 (11.1)	0	224 (33.4)
重篤な有害事象	25 (11.6)	14 (7.2)	14 (5.6)	0	0	53 (7.9)
重篤な副作用	19 (8.8)	10 (5.2)	7 (2.8)	0	0	36 (5.4)
感染症	37 (17.2)	22 (11.3)	33 (13.1)	1 (11.1)	0	93 (13.9)
重篤な感染症	12 (5.6)	5 (2.6)	3 (1.2)	0	0	20 (3.0)

例数（%）、本剤については低用量投与群及び高用量投与群の合計。

機構は、上記の回答を概ね了承するが、全例調査及び特定使用成績調査の中間結果において 16 mg/週近くまで増量した症例数は少ないこと、また、本剤と MTX に共通する重要な副作用として感染症があり、MTX の用量依存的な副作用として感染症発現に関与し得る骨髄抑制が認められること等を踏まえると、高用量の MTX 併用下においては副作用の発現率及び重篤性が高まる可能性も否定できないと考えることから、今後、特に高用量 MTX 併用下における本剤の安全性に関して積極的に情報収集を行い、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の関節リウマチ患者における関節の構造的損傷の進展防止についての有効性は示され、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。

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と考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 2 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①エンブレル皮下注用 25 mg、②同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、③同皮下注用 10 mg、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL

[一 般 名] エタネルセプト (遺伝子組換え)

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 6 月 27 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) 本剤の効能・効果及び用法・用量について

国内 0881A1-315-JA 試験等の成績に基づき、効能・効果に「関節の構造的損傷の防止を含む」を追加すること、用法・用量は、医師の判断により患者の症状等に応じて適切な用量が選択されるよう、現行どおり「10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。」とすることで特段の問題はないとの機構の判断については、専門委員から支持された。

(2) 製造販売後調査について

機構は、提示された臨床試験成績等における本剤の安全性プロファイルは、従来の知見と大きな相違はなく、新たに安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられたことから、RA 患者を対象とした新たな使用成績調査等の製造販売後調査は不要であると判断した。

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守 (保管温度を逸脱し使用可否が確認されていない治験薬の投与)、説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基

づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。本申請に係る再審査期間は、初回承認時の残余期間（平成 25 年 1 月 18 日まで）とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

①③

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（関節の構造的損傷の防止を含む）

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

②④

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）（関節の構造的損傷の防止を含む）

（取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

①③

関節リウマチ

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

②④

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

また、提出された国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0881A1-315-JA 試験）成績から、本剤の承認条件「本剤 10 mg 及び 25 mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。」の内容について確認できたものとする。