

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL
[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 24 年 7 月 4 日

[審議結果]

平成 25 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、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報告することとされた。

なお、本品目は再審査期間は 6 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された。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前																																
19	表 11	<p>表 11 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、50%及び 70%改善率 (ITT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC 群 (59 例)</th> <th>IV 群 (59 例)</th> <th>群間差 [95% 信頼区 間]^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>91.5 (54/59) [81.3, 97.2]</td> <td>83.1 (49/59) [71.0, 91.6]</td> <td>8.5 [-9.3, 26.9]</td> </tr> <tr> <td>ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>66.1 (39/59) [52.6, 77.9]</td> <td>62.7 (37/59) [49.1, 75.0]</td> <td>3.4 [-15.4, 22.0]</td> </tr> <tr> <td>ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>37.3 (22/59) [25.0, 50.9]</td> <td>30.5 (18/59) [19.2, 43.9]</td> <td>6.8 [-12.0, 25.3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>%(例数)、中止例はすべて無効例として扱う。 a) 正確な 95%信頼区間。</p>		SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	群間差 [95% 信頼区 間] ^{a)}	ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	91.5 (54/59) [81.3, 97.2]	83.1 (49/59) [71.0, 91.6]	8.5 [-9.3, 26.9]	ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	66.1 (39/59) [52.6, 77.9]	62.7 (37/59) [49.1, 75.0]	3.4 [-15.4, 22.0]	ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	37.3 (22/59) [25.0, 50.9]	30.5 (18/59) [19.2, 43.9]	6.8 [-12.0, 25.3]	<p>表 11 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、50%及び 70%改善率 (ITT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC 群 (59 例)</th> <th>IV 群 (59 例)</th> <th>群間差 [95% 信頼区 間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>91.5 (54/59) [81.3, 97.2]</td> <td>83.1 (49/59) [71.0, 91.6]</td> <td>8.5 [-9.3, 26.9]</td> </tr> <tr> <td>ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>66.1 (39/59) [52.6, 77.9]</td> <td>62.7 (37/59) [49.1, 75.0]</td> <td>3.4 [-15.4, 22.0]</td> </tr> <tr> <td>ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>37.3 (22/59) [25.0, 50.9]</td> <td>30.5 (18/59) [19.2, 43.9]</td> <td>6.8 [-12.0, 25.3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>%(例数)、中止例はすべて無効例。</p>		SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	群間差 [95% 信頼区 間]	ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	91.5 (54/59) [81.3, 97.2]	83.1 (49/59) [71.0, 91.6]	8.5 [-9.3, 26.9]	ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	66.1 (39/59) [52.6, 77.9]	62.7 (37/59) [49.1, 75.0]	3.4 [-15.4, 22.0]	ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	37.3 (22/59) [25.0, 50.9]	30.5 (18/59) [19.2, 43.9]	6.8 [-12.0, 25.3]
	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	群間差 [95% 信頼区 間] ^{a)}																																
ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	91.5 (54/59) [81.3, 97.2]	83.1 (49/59) [71.0, 91.6]	8.5 [-9.3, 26.9]																																
ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	66.1 (39/59) [52.6, 77.9]	62.7 (37/59) [49.1, 75.0]	3.4 [-15.4, 22.0]																																
ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	37.3 (22/59) [25.0, 50.9]	30.5 (18/59) [19.2, 43.9]	6.8 [-12.0, 25.3]																																
	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	群間差 [95% 信頼区 間]																																
ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	91.5 (54/59) [81.3, 97.2]	83.1 (49/59) [71.0, 91.6]	8.5 [-9.3, 26.9]																																
ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	66.1 (39/59) [52.6, 77.9]	62.7 (37/59) [49.1, 75.0]	3.4 [-15.4, 22.0]																																
ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	37.3 (22/59) [25.0, 50.9]	30.5 (18/59) [19.2, 43.9]	6.8 [-12.0, 25.3]																																

23	表 15	表 15 投与後 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%及び ACR70%改善率 (PPS)	表 15 投与後 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%及び ACR70%改善率 (PPS)																														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC 群 (693 例)</th> <th>IV 群 (678 例)</th> <th>群間差 [95%信 頼区 間]^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>76.0 (527/693) [72.9, 79.2]</td> <td>75.8 (514/678) [72.6, 79.0]</td> <td>0.3 [-4.2, 4.8]</td> </tr> <tr> <td>ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>51.5 (357/693) [47.8, 55.2]</td> <td>50.3 (341/678) [46.5, 54.1]</td> <td>1.4 [-3.9, 6.7]</td> </tr> <tr> <td>ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>26.4 (183/693) [23.1, 29.7]</td> <td>25.1 (170/678) [21.8, 28.3]</td> <td>1.4 [-3.2, 6.1]</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)、中止例はすべて無効例として扱う。 a) 割り付け因子の層を考慮した、最小リスクウェイト¹に基づく 95%信頼区間。 95%信頼区間は正規近似に基づく。</p>		SC 群 (693 例)	IV 群 (678 例)	群間差 [95%信 頼区 間] ^{a)}	ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	76.0 (527/693) [72.9, 79.2]	75.8 (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [-4.2, 4.8]	ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	51.5 (357/693) [47.8, 55.2]	50.3 (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [-3.9, 6.7]	ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	26.4 (183/693) [23.1, 29.7]	25.1 (170/678) [21.8, 28.3]	1.4 [-3.2, 6.1]	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC 群 (693 例)</th> <th>IV 群 (678 例)</th> <th>群間差 [95%信 頼区 間]^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>76.0 (527/693) [72.9, 79.2]</td> <td>75.8 (514/678) [72.6, 79.0]</td> <td>0.3 [-4.2, 4.8]</td> </tr> <tr> <td>ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>51.5 (357/693) [47.8, 55.2]</td> <td>50.3 (341/678) [46.5, 54.1]</td> <td>1.4 [-3.9, 6.7]</td> </tr> <tr> <td>ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]</td> <td>26.4 (183/693) [23.1, 29.7]</td> <td>25.1 (170/678) [21.8, 28.3]</td> <td>1.4 [-3.2, 6.1]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 割り付け因子の層を考慮した、最小リスクウェイト¹に基づく 95%信頼区間。 95%信頼区間は正規近似に基づく。</p>		SC 群 (693 例)	IV 群 (678 例)	群間差 [95%信 頼区 間] ^{a)}	ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	76.0 (527/693) [72.9, 79.2]	75.8 (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [-4.2, 4.8]	ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	51.5 (357/693) [47.8, 55.2]	50.3 (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [-3.9, 6.7]	ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	26.4 (183/693) [23.1, 29.7]
	SC 群 (693 例)	IV 群 (678 例)	群間差 [95%信 頼区 間] ^{a)}																														
ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	76.0 (527/693) [72.9, 79.2]	75.8 (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [-4.2, 4.8]																														
ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	51.5 (357/693) [47.8, 55.2]	50.3 (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [-3.9, 6.7]																														
ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	26.4 (183/693) [23.1, 29.7]	25.1 (170/678) [21.8, 28.3]	1.4 [-3.2, 6.1]																														
	SC 群 (693 例)	IV 群 (678 例)	群間差 [95%信 頼区 間] ^{a)}																														
ACR20% 改善率 [95%信 頼区間]	76.0 (527/693) [72.9, 79.2]	75.8 (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [-4.2, 4.8]																														
ACR50% 改善率 [95%信 頼区間]	51.5 (357/693) [47.8, 55.2]	50.3 (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [-3.9, 6.7]																														
ACR70% 改善率 [95%信 頼区間]	26.4 (183/693) [23.1, 29.7]	25.1 (170/678) [21.8, 28.3]	1.4 [-3.2, 6.1]																														

審査報告書

平成 25 年 4 月 15 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]	オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL
[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 24 年 7 月 4 日
[剤形・含量]	1 シリンジ 1 mL 中にアバタセプト（遺伝子組換え）125 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品、（5）新剤型医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 4 月 15 日

[販 売 名] オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL
[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 24 年 7 月 4 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分な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、本薬の点滴静注用製剤から本剤への切り替え時、並びに本剤の自己投与時の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL
[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 24 年 7 月 4 日
[剤形・含量]	1 シリンジ 1 mL 中にアバタセプト (遺伝子組換え) 125 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として 125 mg を週 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。

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 (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 (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、自己免疫疾患の治療薬として開発が進められており、本邦においては、オレンシア点滴静注用 250 mg が「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 2010 年 7 月に承認されている。

本申請は、本薬の皮下注製剤であるプレフィルドシリンジ (PFS) 製剤の追加に係るものである。医療機関で投与が行われる既承認の点滴静注用製剤 (バイアル製剤) に対し、本剤は自己投与も可能とし利便性の向上を図ることを目的として開発が行われた。本邦では 2009 年 12 月より RA を対象に臨床開発が開始され、今般、ICH E5 ガイドライン等に基づき、海外臨床試験成績も利用した上で、RA に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、海外において、本剤は、2013 年 3 月現在、米国 (2012 年 2 月承認)、欧州 (2012 年 10 月承認) 等 9 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は既承認の点滴静注用製剤と同一の有効成分を含有する皮下注製剤 (PFS 製剤) である。本申請においては、製剤に係る資料のほかに、原薬の製造方法の変更に係る資料及び製造方法変更後の原薬の安定性に係る資料が提出された。

(1) 原薬

本剤の原薬は点滴静注用製剤の原薬と同一であるが、開発の過程で、培養工程に用いる培地成分及び培養工程パラメータが変更された。当該変更の際、品質及び非臨床に係る試験により変更前後の原薬の同等性／同質性が評価されている。なお、当該変更内容については、点滴静注用製剤について承認事項一部変更承認申請がなされており、皮下注製剤申請中に承認されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ステンレス製針付きのガラス製シリンジ（1 mL 容器）に本薬 125 mg を含有する液剤を充填した PFS 製剤である。シリンジには、針刺し事故を防止する装置（UltraSafe Passive[®] ニードルガード）が装着されている。製剤には、精製白糖、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（以下、「ポロクサマー188」）、リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸一水素ナトリウムが添加剤として含まれる。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、リン酸塩緩衝液の調製、タンジェンシャルフローろ過、バルク溶液の調製、無菌ろ過、無菌充填、目視検査、装置組立、二次包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、無菌ろ過及び無菌充填工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤処方（pH 及び緩衝成分の比率）、含量及び剤形（バイアル製剤から PFS 製剤）の変更が行われた。これらの変更時には品質に係る試験により変更前後の製剤の同等性／同質性が評価されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー及び SDS-ポリアクリルアミド電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）：非還元及び還元）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、B7Ig 結合活性、定量法（総タンパク質含量）、シリンジの外観及びシリンジ機能試験が設定されている。

5) 製剤の安定性

実施された製剤の主な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表1 製剤の主な安定性試験の概略

		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3	5±3℃、暗所	36 ヶ月	ガラス製シリンジ
加速試験		3	25±2℃/60±5%RH、暗所	6 ヶ月	
苛酷試験	温度・湿度に対する安定性	1	40±2℃/75±5%RH、暗所	1 日	
	光に対する安定性試験	1	25±2℃、120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		ガラス製シリンジ及び紙箱包装品

長期保存試験では、脱アミド体含量及び高分子種含量の増加傾向が認められた。

加速試験では、ペプチドマップのプロファイルが標準物質と一致せず、また、脱アミド体及び高分子種含量、並びに IL-2 阻害活性の増加が認められた。苛酷試験（40±2℃/75±5%RH）では、高分子種含量の増加が認められた。

また、光安定性試験では、一次包装品（ガラス製シリンジ）で、酸化体及び高分子種含量の増加、SDS-PAGE における主要なバンド量の減少、並びに IL-2 阻害活性の上昇が認められたが、一次包装品を紙箱により遮光した場合は、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

製剤の有効期間は、申請時には、遮光下、凍結を避け 2～8℃で保存するとき 12 ヶ月とされていたが、審査の過程で一部の規格値が変更されたため、長期保存試験成績を踏まえて 24 ヶ月に変更された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 新添加剤について

製剤にはポロクサマー188 が含有されており、皮下投与における使用前例量を超えることから新添加剤に該当する。

1) 規格及び試験方法、並びに安定性について

機構は、ポロクサマー188 は医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、ポロクサマー188 の医薬品皮下投与製剤としての使用実績及び提出された毒性試験（単回投与、反復投与、遺伝毒性、生殖発生毒性試験）の成績等から、本剤での使用量において安全性上特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収に関する資料として、サルを用いた単回皮下投与試験成績が提出された。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）を吸着させたプレートを用いた酵素免疫吸着測定法

(ELISA 法) により測定された (定量下限 : 1.5 ng/mL)。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1)

雄性カニクイザル (7 例) に本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、 C_{max} : 105±24.5 µg/mL、AUC (INF) : 23500±4270 µg · h/mL、 T_{max} : 16±15 時間、 $t_{1/2}$: 144 時間 (調和平均) であった。

< 審査の概略 >

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(ii) 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請に際して、単回投与による局所刺激性試験及び免疫原性試験が実施された。なお、初回申請時に提出された非臨床試験成績により本薬の全身毒性は評価されていること、ヒトに皮下投与したときの AUC は点滴静脈内投与したときと比較して約 2 分の 1 と全身暴露量が増大しない¹ことから、皮下投与による反復投与毒性試験は実施されていない。

(1) 局所刺激性試験

製剤は開発途中に処方に変更され、変更前後の各製剤 (旧製剤及び新製剤) を使用したラット皮下投与試験、及びウサギを用いて誤投与時の局所刺激性を検討した試験が実施された。これらの試験成績から、本薬の局所刺激性に問題はないと判断されている。

1) ラット皮下投与試験 (4.2.3.6.1)

雄性 SD ラットに旧製剤 (pH 約 7.2) 0 (生理食塩水) 又は 125 mg/日 (1 mL) が単回皮下投与された。病理組織学的変化として、投与後 1 及び 4 日目において、本薬群で投与部位の急性又は亜急性炎症の発現頻度及び程度のわずかな増加が認められたが、皮膚及び臨床徴候を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

2) ラット皮下投与試験 (4.2.3.6.2)

雄性 SD ラットに新製剤 (pH 約 7.2) 0 (生理食塩水) 又は 125 mg/日 (1 mL) が単回皮下投与された。病理組織学的変化として、投与後 1 日目に本薬群で単核細胞浸潤が認められたが、対照 (生理食塩水) 群でも認められており、投与 24 時間後における単核細胞浸潤の程度は本薬投与部位と対照投与部位で軽微又は軽度の差であったことから、当該所見は本薬に関連した変化とは判断されておらず、毒性学的に意義はないと判断されている。また、投与後 4 日目に本薬群で毛幹周囲の異物肉芽腫が 1 例認められたが、投与手技によるものと判断されており、本薬に関連した変化とは判断されてい

¹ ヒトに本剤 125 mg (体重 60 kg のヒトで約 2 mg/kg) を週 1 回皮下投与したときの AUC は、本薬を点滴静脈内投与 (体重固定別用量約 10 mg/kg の月 1 回投与) したときの 1 週間当たりの AUC と比較して約 48%低下する (海外 IM101174 試験より算出)。

ない。

3) ウサギ単回静脈内、動脈内、静脈周囲及び筋肉内投与試験 (4.2.3.6.3)

雌性 NZW ウサギの右側の静脈内 (62.5 mg/0.5 mL)、動脈内 (62.5 mg/0.5 mL)、静脈周囲 (25 mg/0.2 mL) 及び筋肉内 (31.25 mg/0.25 mL) に新製剤 (pH 約 7.2) が、左側同部位に同容量の生理食塩水が単回急速投与された。投与後 1 及び 4 日目において、本薬投与に関連した変化は認められず、本薬の静脈内、動脈内、静脈周囲及び筋肉内投与による血管刺激性及び組織傷害性に問題はないと判断されている。

(2) その他の毒性試験

初回申請時に実施された非臨床試験において、マウス、ラット及びサルいずれの動物種においても免疫原性 (抗本薬抗体<ADA>の産生) が認められ、幼若及び成熟ラットでは甲状腺及び膵島におけるリンパ球性炎症性細胞浸潤 (自己免疫様反応) が認められた。ADA は血清中本薬濃度が免疫抑制作用を示す濃度以下に低下した場合に産生されることが示唆されていること (初回申請時資料) から、薬理作用 (免疫抑制) がみられない低用量の本薬を投与することにより ADA の産生を誘導し、ADA に継続的に暴露された状態で免疫原性と自己免疫様反応の発現との関連を検討するため、ラットにおける 3 ヶ月間間歇皮下投与免疫毒性試験が実施された。

1) ラットにおける 3 ヶ月間間歇皮下投与免疫毒性試験 (4.2.3.7.2.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (生理食塩水) 又は 0.03 mg/kg が試験 1 及び 29 日目に皮下投与された。本試験においては、T 細胞依存性抗体応答を惹起するため、試験 1 日目の本薬投与前にキーホールリンペットヘモシアニン (KLH) 1 mg が投与され、最終投与日 (試験 29 日目) から 2 ヶ月後に剖検が実施された。本薬投与に関連した臨床徴候や血液学的検査値、免疫学的パラメータ (末梢血リンパ球サブセット及び KLH に対する T 細胞依存性抗体応答) の変化、器官重量の変化及び病理所見は認められず、リンパ球サブセット (特に CD4+ 及び制御性 T 細胞) 及び T 細胞依存性抗体応答に対する影響も認められなかったことから、本薬 0.03 mg/kg の皮下投与は薬理作用を示さない用量と判断されている。一方、抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA-4 抗体の産生は本薬群全例において認められたが、非リンパ性組織 (甲状腺及び膵島) のリンパ球性炎症性細胞浸潤を示唆する所見は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、薬理作用 (免疫抑制) を示さない低用量の本薬を投与することにより、初回申請時提出資料のラットの試験よりも高い抗体価での抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA-4 抗体産生反応が惹起されたにもかかわらず、非リンパ性組織 (甲状腺及び膵島) のリンパ球性炎症性細胞浸潤を示唆する所見は認められなかったことから、初回申請時に認められた自己免疫様反応は、免疫原性によるものではなく、ラットに特異的な本薬の作用によるものと考えられると考察している。

<審査の概略>

(1) 自己免疫様反応について

機構は、幼若及び成熟ラット毒性試験で甲状腺及び膵島に認められた自己免疫様反応について、ラットに特異的な本薬による作用と考える妥当性について、臨床試験における自己免疫様疾患の最新の発現状況も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットにおける3ヵ月間間歇皮下投与免疫毒性試験においてADAに継続的に暴露された状態での自己免疫様反応の発現の有無を検討した結果、甲状腺及び膵島に炎症等の変化は認められなかったことから、ラットで認められた自己免疫様反応は、本薬の免疫原性との関連はなく、ラットに特異的なアバタセプトの作用によるものであると考える。一方で、本薬の作用機序を踏まえれば、自己免疫疾患の発現リスクは否定できないと考えることから、臨床試験及び点滴静注用製剤の製造販売後安全性情報において、特に注目すべき有害事象として検討しており、現時点までに得られている自己免疫疾患の発現状況は以下のとおりである。

RAを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験(IM101100試験、IM101101試験、IM101029試験、IM101102試験、IM101031試験、IM101043試験、IM101015試験、IM101064試験)を併合した累積静脈内投与期間(11657.51人年、最長8年間)において、自己免疫疾患の有害事象は187例(4.5%)に認められ、100人年当たりの発現率は1.65であった。最も多く認められた事象は乾癬(67例、1.6%)であり、次いで血管炎(22例、0.5%)、シェーグレン症候群(22例、0.5%)であった。非常に重度(0.1%未満)又は重度(0.3%)の自己免疫疾患の有害事象は少なく、ほとんどが軽度又は中等度であった。RAを対象とした本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(IM101250試験)において、自己免疫疾患の発現例は認められなかった。海外第Ⅲ相試験(IM101063試験、IM101167試験、IM101173試験、IM101174試験及びIM101185試験)を併合した累積皮下投与期間(4329人年)において、自己免疫疾患の有害事象は61/1879例(3.2%)に認められ、100人年当たりの発現率は1.39であった。最も多く認められた事象は乾癬(15例、0.8%)であった。これらのうち非常に重度が1例(血管炎)、重度が4例(乾癬、血管炎、クローン病及び多発性硬化症)、重篤が5例(サルコイドーシス、多発性硬化症、ループス腎炎、乾癬及び血管炎)認められたが、その他は軽度又は中等度であった。点滴静注用製剤の製造販売後安全性情報において、推定使用患者182000人年に対し、100人年当たりの自己免疫疾患の発現率は0.2であった。国内の点滴静注用製剤の使用成績調査において、3985例の安全性解析対象のうち、自己免疫疾患に関する有害事象の報告例は17例(乾癬8例、関節リウマチ2例、甲状腺機能亢進、リウマチ性多発筋痛、潰瘍性大腸炎、甲状腺腫、全身性エリテマトーデス、リウマチ性血管炎及びDNA抗体陽性各1例)であった。

以上のとおり、これまでの臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、自己免疫疾患の発現例数は少なく、ほとんどが非重篤であった。また、乾癬の発現が最も多く認められたが、既往歴・合併症との関連が疑われる症例が散見され、その他の事象は発現例が限られていることを踏まえると、本薬の投与と医学的に重要な自己免疫疾患との発現との間に明らかな関連は示唆されていないと考える。なお、自己免疫疾患については、本薬による特に注目すべき有害事象として引き続きモニタリングする予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、臨床における自己免疫様疾患の発現については引き続き注視していく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、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1～2）、日本人 RA 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1.1）、外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.3.2.1.1、5.3.5.2.3.1～3）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2.1、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1.1、5.3.5.2.2.1～2、5.3.5.2.4.1）、母集団薬物動態解析（5.3.3.5.2、5.3.3.5.1.1～2）等の成績が提出された。

血清中本薬濃度は ELISA 法により測定された（定量下限：1 ng/mL）。抗本薬抗体として、抗アバタセプト抗体²及び抗 CTLA4-T 抗体³は ELISA 法（定量下限：0.1 ng/mL）、抗 CTLA4 抗体/抗 Ig 様抗体⁴及び抗 Ig 及び/又は結合領域抗体⁵は電気化学発光法（ECL 法）、中和抗体活性は ELISA 法又は ECL 法により測定された。製剤は開発途中に処方に変更され、海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験では旧製剤（目標 pH ■■■、バイアル又は PFS 製剤）が使用されたが、海外第Ⅱ相試験の長期継続投与期に新製剤（目標 pH 7.2、PFS 製剤）に切り替えられ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験では新製剤（目標 pH 7.2、PFS 製剤）が使用された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは幾何平均（CV%）で示している。

(1) 健康成人における検討

1) 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(5.3.3.1.1: IM101013 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人健康成人（48 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 50、75、100 又は 150 mg を単回皮下投与したとき（SC 群）、あるいは点滴静注用製剤 50 又は 75 mg を単回皮下投与（IV 群）したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。SC 群及び IV 群ともに C_{max} 及び AUC（INF）は用量依存的に増加した。

表 2 外国人健康成人に本剤又は点滴静注用製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	投与量(mg)/容量	C _{max} (µg/mL)	AUC(INF) (µg•h/mL)	t _{1/2} (day)	T _{max} (h)
本剤	50 mg / 1 mL	3.5 (32)	1489.7 (52)	11.3±3.3	96 [48, 168]
	50 mg / 0.5 mL	3.1 (34)	1346.2 (34)	11.3±1.1	96 [72, 168]
	75 mg / 1 mL	5.2 (19)	2030.2 (18)	12.7±1.1	48 [48, 168]
	75 mg / 0.75 mL	5.4 (28)	2019.4 (20)	11.7±2.5	96 [48, 96]
	100 mg / 1 mL	6.7 (13)	2624.8 (22)	14.7±2.0	96 [72, 168]
	150 mg / 1.5 mL	10.7 (21)	4270.3 (12)	11.2±1.6	96 [48, 168]
点滴静注用製剤	50 mg / 1 mL	3.3 (31)	1658.1 (33)	12.7±1.9	168 [168, 168]
	75 mg / 1 mL	5.9 (36)	2714.6 (40)	13.9±3.7	96 [48, 168]

C_{max}：最高血清中濃度、AUC(INF)：0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

C_{max}、AUC(INF)は幾何平均(CV%)、t_{1/2}は平均値±標準偏差、T_{max}は中央値[範囲]。

各群 5 例。ただし t_{1/2}は免疫原性が陽性であった患者のデータを除いたため各群 3～4 例。

(2) RA 患者における検討

1) 日本人 RA 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1.1.1、5.3.5.2.8.1: IM101250 試験<20■■年■■月～継続中(20■■年■■月■■日カットオフ)>)(ブリッジング試験)

MTX 効果不十分な日本人 RA 患者（118 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、MTX 併用下で、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量（60 kg 未満：500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下：750 mg、100 kg 超：1000 mg。以下同様）で点滴静脈内投与後に、

² アバタセプト分子全体に対する抗体。

³ アバタセプト分子の CTLA4 部位に対する抗体。

⁴ アバタセプト分子の CTLA4 部位及び Ig 様構造に対する抗体。

⁵ アバタセプト分子の Ig 構造及び/又は CTLA4 と Fc 領域の結合部位に対する抗体。

本剤 125 mg を投与 1 日目から週 1 回皮下投与したとき (SC 群)、又は体重別固定用量 (60 kg 未満 : 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、100 kg 超 : 1000 mg) の点滴静注用製剤を投与 1、15、29 日目、以降 28 日間隔で 141 日まで点滴静脈内投与したとき (IV 群) の薬物動態 (二重盲検期)、さらに、二重盲検期終了後に、両投与群の被験者を対象に非盲検下で本剤 125 mg を週 1 回、1 年間皮下投与したときの薬物動態 (長期継続投与期) が検討された。

二重盲検期の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、IV 群と比較して SC 群の C_{max} 及び AUC は低かった。投与 141 日目 (二重盲検期終了時) の血清中トラフ濃度 (C_{min}) は、SC 群で 30.63 (37) $\mu\text{g/mL}$ 、IV 群で 15.78 (52) $\mu\text{g/mL}$ であり、IV 群と比較して SC 群が高かった。投与 141 日目の体重別の C_{min} は、SC 群の 60 kg 未満で 32.66 (39) $\mu\text{g/mL}$ 、60 kg 以上 100 kg 以下で 27.11 (23) $\mu\text{g/mL}$ 、IV 群の 60 kg 未満で 16.31 (54) $\mu\text{g/mL}$ 、60 kg 以上 100 kg 以下で 14.20 (45) $\mu\text{g/mL}$ であった。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間] は 78.4 [68.1, 90.3] % であった。

長期継続投与期では、体重 50 kg 以下の被験者 41 例中 23 例に対して、本剤 125 mg の 2 週に 1 回皮下投与の検討が行われた。投与 533 日目 (長期継続投与期終了時) における C_{min} は、投与間隔を 2 週に 1 回に変更した被験者で 20.25 (35) $\mu\text{g/mL}$ 、週 1 回で継続投与した被験者で 37.35 (39) $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 3 日本人 RA 患者に本薬を反復皮下投与又は反復点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (二重盲検期)

投与群	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC(TAU) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
SC 群	28	42.58 (28)	5889.1 (30)
IV 群	29	277.37 (35)	33118.48 (31)

幾何平均(CV%)

AUC(TAU) : 1 投与間隔における血清中濃度曲線下面積

TAU : SC 群 7 日間、IV 群 28 日間

2) 外国人 RA 患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.3.2.1.1、5.3.5.2.3.1~3: IM101063 試験 <20 年 月 ~継続中 (20 年 月カットオフ) >)

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者 (68 例) 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、MTX 併用下で、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量で点滴静脈内投与後に、体重 60 kg 未満の被験者には本剤 75 又は 125 mg、体重 60 kg 以上 100 kg 以下の被験者には本剤 125 mg、体重 100 kg 超の被験者には本剤 125 mg 又は 200 mg を、それぞれ投与 1 日目から週 1 回、12 週間皮下投与したときの薬物動態 (二重盲検期) が検討された。さらに、二重盲検期終了後に、非盲検下で体重 60 kg 未満の被験者には本剤 75 mg、体重 60 kg 以上 100 kg 以下の被験者には本剤 125 mg、体重 100 kg 超の被験者には本剤 200 mg を週 1 回皮下投与 (体重別固定用量期) し、投与 533 日目以降は体重にかかわらず本剤 125 mg を週 1 回皮下投与したときの薬物動態 (固定用量期) が検討された。

二重盲検期の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。投与 85 日目 (二重盲検期終了時) の C_{min} は、体重 60 kg 未満に本剤 75 mg を投与した被験者で 23.62 (31.63) $\mu\text{g/mL}$ 、体重 60 kg 未満に本剤 125 mg を投与した被験者で 36.73 (31.64) $\mu\text{g/mL}$ 、体重 60 kg 以上 100 kg 以下に本剤 125 mg を投与した被験者で 24.93 (38.42) $\mu\text{g/mL}$ 、体重 100 kg 超に本剤 125 mg を投与した被験者で 13.01 (41.35) $\mu\text{g/mL}$ 、体重 100 kg 超に本剤 200 mg を投与した被験者で 27.53 (58.87) $\mu\text{g/mL}$ であった。

二重盲検期を完了した 63 例全例が、体重別固定用量期に移行し、投与 533 日目以降に固定用量期

に移行する際に、製剤が旧製剤 (pH \blacksquare) から新製剤 (pH7.2) に変更された。投与 533 日目 (体重別固定用量期終了時) の C_{min} は、体重 60 kg 未満の被験者で 23.7 (32) $\mu\text{g/mL}$ 、体重 60 kg 以上 100 kg 以下の被験者で 30.9 (33) $\mu\text{g/mL}$ 、体重 100 kg 超の被験者で 21.7 (52) $\mu\text{g/mL}$ であった。固定用量期 617 日目の C_{min} は、26.74 (45) $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 4 外国人 RA 患者に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ (二重盲検期)

体重	例数	投与 1 日目の負荷投与 / 投与量(mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC(TAU) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
60 kg 未満	7	IV 500 mg / SC 75 mg	26.3 (29.5)	4066 (22.2)
60 kg 未満	3~4	IV 500 mg / SC 125 mg	34.9 (46.6)	6699 (20.7)
60 kg 以上 100 kg 以下	23~26	IV 750 mg / SC 125 mg	31.9 (42.8)	4607 (38.6)
100 kg 超	3~5	IV 1000 mg / SC 125 mg	14.7 (44.3)	2555 (30.1)
100 kg 超	5	IV 1000 mg / SC 200 mg	41.7 (41.2)	5849 (40.5)

幾何平均(CV%)、TAU : 7 日間

3) 外国人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2.1~4: IM101174 試験 <20 \blacksquare 年 \blacksquare 月~継続中 (20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日カットオフ>) (ブリッジング対象試験)

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者 (1457 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、MTX 併用下で、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量で点滴静脈内投与後に、本剤 125 mg を投与 1 日目から週 1 回皮下投与 (自己投与) したとき (SC 群)、又は体重別固定用量の点滴静注用製剤を投与 1、15、29 日目、以降 28 日間隔で 6 ヶ月間、点滴静脈内投与したとき (IV 群) の薬物動態 (二重盲検期)、さらに、二重盲検期終了後に、両投与群の被験者を対象に非盲検下で本剤 125 mg を週 1 回、1 年間皮下投与したときの薬物動態 (長期継続投与期) が検討された。

二重盲検期の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、IV 群と比較して SC 群の C_{max} 及び AUC は低かった。投与 169 日目 (二重盲検期終了時) の C_{min} は、SC 群で 28.70 (48) $\mu\text{g/mL}$ 、IV 群で 18.19 (56) $\mu\text{g/mL}$ であり、IV 群と比較して SC 群が高かった。投与 169 日目の体重別の C_{min} は、SC 群の 60 kg 未満で 35.50 (40) $\mu\text{g/mL}$ 、60 kg 以上 100 kg 以下で 27.57 (48) $\mu\text{g/mL}$ 、100 kg 超で 17.99 (44) $\mu\text{g/mL}$ であり、IV 群の 60 kg 未満で 15.89 (58) $\mu\text{g/mL}$ 、60 kg 以上 100 kg 以下で 19.24 (56) $\mu\text{g/mL}$ 、100 kg 超で 17.14 (46) $\mu\text{g/mL}$ であった。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ[90%信頼区間]は 78.6[64.7, 95.6]% であった。

投与 533 日目 (長期継続投与期終了時) の C_{min} は 26.29 (22) $\mu\text{g/mL}$ であった。投与 449 日目 (長期継続投与期) の体重別の C_{min} は、60 kg 未満で 42.42 (25) $\mu\text{g/mL}$ 、60 kg 以上 100 kg 以下で 29.37 (52) $\mu\text{g/mL}$ 、100 kg 超で 15.90 (47) $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 5 外国人 RA 患者に本薬を反復皮下投与又は反復点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (二重盲検期)

投与群	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	AUC(TAU) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^{a)}
SC 群	40.39 (63)	5182.4 (49)
IV 群	222.35 (31)	39587.08 (37)

SC 群 39 例、IV 群 C_{max} 30 例、AUC(TAU) 33 例

TAU : SC 群 7 日間、IV 群 28 日間。

a) 投与 113~120 日目 (IV 群) 及び投与 113~141 日目 (SC 群) の幾何平均(CV%)

4) 外国人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3: IM101167 試験 <20 \blacksquare 年 \blacksquare 月~継続中 (20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日カットオフ>)

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者 (167 例) を対象とした無作為化並行群間比較試験において、MTX 併用下で、本剤皮下投与により有効性が認められた被験者に、本剤皮下投与を 12 週間中断又は継続したときの薬物動態が検討された。1 期 (導入期) では、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量 (体重 60kg 未満 : 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、100 kg 超 : 1000 mg) で点滴静脈内投与し、その後、本剤 125 mg を週 1 回、12 週間皮下投与することと設定された。2 期 (投与中断期) では、1 期終了後に改善 (DAS28-CRP スコアがベースライン時から 0.6 以上の減少) が認められた被験者に、プラセボ (本剤中断群) 又は本剤 125 mg (本剤継続群) を 12 週間皮下投与することと設定され、3 期 (再開期) では、2 期で本剤中断群に組み入れられた被験者に対して、点滴静注用製剤又はプラセボ負荷投与後に本剤 125 mg を 12 週間投与することと設定された。

投与 85 日目 (1 期終了時) の C_{min} は 27.57 (40) $\mu\text{g/mL}$ であった。投与 169 日目 (2 期終了時) の C_{min} は、本剤継続群で 34.27(29) $\mu\text{g/mL}$ 、本剤中断群で 0.42(253) $\mu\text{g/mL}$ であった。投与 253 日目 (3 期終了時) の C_{min} は、本剤継続群で 28.28 (33) $\mu\text{g/mL}$ 、2 期の本剤中断群で、点滴静注用製剤を負荷投与した被験者では 26.49 (36) $\mu\text{g/mL}$ 、プラセボを負荷投与した被験者では 23.71 (41) $\mu\text{g/mL}$ であった。

(3) 母集団薬物動態解析

1) 外国人 RA 患者における検討 (5.3.3.5.1.1~2)

外国人 RA 患者に本剤を皮下投与した海外臨床試験 (IM101063、IM1011167、IM101173、IM101174 及び IM101185) 及び点滴静注用製剤の海外臨床試験 (IM103002、IM101100、IM101101、IM101102、IM101029、IM101031) より得られた計 2244 例 10382 測定点の血清中本薬濃度データを用いて、NONMEM (version VI) により母集団薬物動態解析が実施された。0 次吸収 (点滴静脈内投与) 又は 1 次吸収 (皮下投与) 及び 1 次消失過程と複合残差誤差モデルを含む 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、CL に対して有意な共変量としてベースラインの体重及び年齢、性別、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の併用、アルブミン、糸球体ろ過速度、腫脹関節数、Vc 及び Vp に対して有意な共変量としてベースラインの体重、F に対して有意な共変量として皮下注製剤の種類 (pH の相違) が選択された。体重及び皮下注製剤の種類以外の共変量については、臨床上問題となるような影響は与えないと考えられた。

外国人 RA 患者に皮下投与 (SC 群) 又は点滴静脈内投与 (IV 群) したときの薬物動態パラメータの推定値及び測定値は表 6 のとおりであった。SC 群では、IV 群と比較して C_{max} 及び AUC(TAU) は低かったが、 C_{min} は高く、CL、 V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は同様であった。

表 6 外国人 RA 患者に本薬を皮下投与又は点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータの推定値 (IM101174 試験)

投与経路	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (TAU) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
SC	48.1 [9.8, 132.4]	5875.5 [1261.0, 13068.4]	32.5 [6.6, 113.8]	14.3 [9.19, 24.5]	0.28 [0.03, 0.58]	0.11 [0.02, 0.17]
IV	231.6 [123.1, 458.9]	41981.5 [18315.6, 88991.5]	22.3 [1.2, 80.6]	14.2 [4.69, 79.1]	0.29 [0.11, 0.71]	0.11 [0.03, 0.36]

TAU : SC 群 7 日間、IV 群 28 日間。平均値[範囲]

2) 日本人 RA 患者における検討 (5.3.3.5.2)

日本人 RA 患者を対象とした国内臨床試験 (IM101250) 及び外国人 RA 患者のデータセット (IM101063、IM1011167、IM101173、IM101174、IM101185、IM103002、IM101100、IM101101、IM101102、IM101029、IM101031) より得られた計 2361 例 11315 測定点の血清中本薬濃度データを用いて、

NONMEM (version VII) により母集団薬物動態解析が実施された。外国人 RA 患者より得られた基本モデル (5.3.3.5.1.1~2) を用いて、CL に対して有意な共変量としてベースラインの体重及び年齢、性別、NSAID の併用、アルブミン、糸球体ろ過速度、腫脹関節数、Vc 及び Vp に対して有意な共変量としてベースラインの体重、F に対して有意な共変量として皮下注製剤の種類 (pH の相違) が選択された。なお、人種 (日本人) については、有意な共変量として選択されなかった。

日本人 RA 患者に皮下投与 (SC 群) 又は点滴静注内投与 (IV 群) したときの薬物動態パラメータの推定値及び測定値は表 7 のとおりであり、外国人 RA 患者における推定値とほぼ同様であった。

表 7 日本人 RA 患者に本薬を皮下投与又は点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータの推定値 (IM101250 試験)

投与群	C _{max} (µg/mL)	AUC (TAU) (µg·h/mL)	C _{min} (µg/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
SC 群	44.3 [21.9, 69.9]	6148.6 [3163.7, 10362.4]	35.1 [15.1, 62.9]	13.2 [10.1, 17.3]	0.31 [0.18, 0.51]	0.11 [0.07, 0.17]
IV 群	294.9 [120.4, 531.8]	34688.4 [17284.9, 66590.3]	16.4 [5.0, 36.8]	12.4 [7.99, 19.3]	0.35 [0.20, 0.60]	0.12 [0.07, 0.30]

TAU: SC 群 7 日間、IV 群 28 日間。平均値[範囲]

(4) 暴露-応答 (E-R) 解析

1) 外国人 RA 患者における E-R 解析 (5.3.3.5.1.1)

本剤の海外臨床試験 (IM101174) 及び点滴静注用製剤の海外臨床試験 (IM101102 及び IM101100) より得られた計 1958 例のデータを用いて、阻害型 Emax モデルによる E-R 解析が実施された。母集団薬物動態モデルより推定した定常状態の C_{min}、C_{max}、C_{avg} と DAS28-CRP スコアとの関連を検討したところ、DAS28-CRP スコアを予測するパラメータとして C_{min} が選択された。構築されたモデルより、DAS28-CRP スコアは、C_{min} の推定値の増加に伴い減少し、C_{min} が 5~10 µg/mL の範囲で最も顕著に減少し、10 µg/mL 以上の範囲では飽和することが示された。

2) 日本人 RA 患者における E-R 解析 (5.3.3.5.2)

本剤の国内外臨床試験 (IM101250、IM101174) 及び点滴静注用製剤の海外臨床試験 (IM101071、IM101102、IM101100) より得られた計 2269 例のデータを用いて、阻害型 Emax モデルによる E-R 解析が実施された。母集団薬物動態モデルより推定した定常状態の C_{min}、C_{max}、C_{avg} と DAS28-CRP スコアとの関連を検討したところ、DAS28-CRP スコアを予測するパラメータとして C_{min} が選択された。外国人における解析と同様に、DAS28-CRP スコアは、C_{min} の推定値の増加に伴い減少し、C_{min} が 5~10 µg/mL の範囲で最も顕著に減少し、10 µg/mL 以上の範囲では DAS28-CRP スコアは飽和することが示された。人種差 (日本人) の影響について、統計学的に有意であり、外国人 RA 患者と比べて、日本人 RA 患者で最大効果の点推定値が 37%高いものの、C_{min} と DAS28-CRP スコアの関連は同様であり、臨床上問題となる影響はないと考えられた。

(5) 免疫原性

1) 海外臨床試験における免疫原性 (5.3.5.3.2.2)

外国人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (IM101167、IM101173、IM101174、IM101185 試験) (計 1758 例) 併合データにおける抗本薬抗体の陽性率は 9.8% (172/1758 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体: 6.9%<121/1758 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体: 4.1%<72/1758 例>) であり、本剤投与期中及び本剤投与終了後の抗体陽性率はそれぞれ 8.8% (154/1749 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体: 5.9%<103/1749 例>、

抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：4.0%<70/1749 例>) 及び 11.1% (22/198 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：10.6%<21/198 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：1.0%<2/198 例>) であった。抗 CTLA4-T 抗体陽性と判定され中和抗体活性の評価対象⁶とされた 31 例中、11 例において中和抗体活性が認められた。上記 4 試験の中で IV 群が設定された IM101174 試験における SC 群及び IV 群別の本剤投与期中の抗本薬抗体の陽性率は、SC 群 2.3% (16/684 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：0.6%<4/684 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：1.8%<12/684 例>)、IV 群 2.0% (13/660 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：0.9%<6/660 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：1.1%<7/660 例>) であった。本剤投与終了後の抗本薬抗体の陽性率は、SC 群 0% (0/9 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：0%<0/9 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：0%<0/9 例>)、IV 群 60% (3/5 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：60%<3/5 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：0%<0/5 例>) であった。抗 CTLA-4/Ig 様抗体陽性と判定され中和抗体活性の評価対象となった SC 群 0% (0/4 例)、IV 群 33.3% (3/9 例) において中和抗体活性が認められた。また、IM101167 試験では本剤皮下投与を 12 週間中断又は継続したときの免疫原性が検討され、2 期 (投与中断期) 終了時の抗本薬抗体の陽性率は、本剤中断群 8.1% (6/74 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：5.4%<4/74 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：2.7%<2/74 例>)、本剤継続群 0% (0/38 例) であったが、3 期 (再開期) 終了時の抗本薬抗体の陽性率は、2 期本剤中断群 0% (0/74 例)、2 期本剤継続群 0% (0/39 例) であった。

抗体発現と安全性との関係を検討した結果、皮下投与に伴う注射部位反応の発現率は免疫原性陽性例で 1.7% (3/172 例) (注射部位血腫 2 例、注射部位腫脹/注射部位のそう痒症 1 例)、免疫原性陰性例で 3.3% (52/1586 例)、皮下投与に伴う全身性の有害事象の発現率は免疫原性陽性例で 11.0% (19/172 例)、免疫原性陰性例で 11.8% (187/1586 例)、自己免疫疾患の有害事象の発現率は免疫原性陽性例で 3.5% (6/172 例) (乾癬 3 例、血管炎、皮膚筋炎、潰瘍性大腸炎各 1 例)、免疫原性陰性例で 3.4% (54/1586 例) であり、免疫原性陽性例の安全性プロファイルは免疫原性陰性例と類似していると考えられた。

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ものの、免疫原性陽性例の多くが ACR 改善率等の有効性評価項目で改善を示しており、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、免疫原性陽性例の CL 及び C_{min} の分布は免疫原性陰性例と同程度であり、免疫原性が暴露量に及ぼす影響はないと考えられた。

2) 国内臨床試験における免疫原性 (5.3.5.2.8.1)

日本人 RA 患者を対象とした第 II/III 相試験 (IM101250 試験、長期継続投与期) における抗本薬抗体の陽性率は SC 群 16.1% (9/56 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：12.5%<7/56 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：5.4%<3/56 例>)、IV 群⁷10.7% (6/56 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：7.1%<4/56 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：5.4%<3/56 例>) であった。本剤投与期中の抗体陽性率は、SC 群 3.6% (2/56 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：0%<0/56 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：3.6%<2/56 例>)、IV 群 3.6% (2/56 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：1.8%<1/56 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：1.8%<1/56 例>)、本剤投与終了後の抗体陽性率は、SC 群 20.0% (9/45 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：15.6%<7/45 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：6.7%<3/45 例>)、IV 群 10.3% (4/39 例) (抗 CTLA-4/Ig 様抗体：7.7%<3/39 例>、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体：5.1%<2/39 例>) であった。抗 CTLA4-T 抗体陽性と判定され中和抗体

⁶ 血清中本薬濃度が 1 µg/mL 以下の検体。

⁷ 二重盲検期での投与群。

活性の評価対象⁸とされた9例中、1例において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関連は認められなかった。また、免疫原性陽性例の多くが ACR 改善率等の有効性評価項目で改善を示しており、免疫原性と有効性との間に明らかな関連は認められなかった。免疫原性陽性例の C_{min} はいずれも免疫原性陽性を示す前後で同程度であった。

<審査の概略>

(1) 臨床薬理学的観点に基づく、用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

点滴静注用製剤の申請時データより、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、T 細胞の増殖及びサイトカイン反応によって測定される T 細胞の抑制は、本薬の濃度が 10 µg/mL 以上のとき最大であったことから、本薬は 10 µg/mL 以上の濃度で最大薬理作用を示すと予測されたこと、RA 患者に点滴静注用製剤を投与したときの E-R 解析結果において、C_{min} 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 µg/mL）における投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率は、それぞれ 52%、62%及び 67%であり、C_{min} が 10 µg/mL を超えると ACR20%改善率は飽和し、ほぼ最大の有効性が得られることが示唆されたこと（初回申請 CTD M2.7.2.3）から、本薬の皮下投与においても点滴静脈内投与時の C_{min} を下回らないよう、C_{min} を 10 µg/mL 以上に維持することを目標とすることが適切と考えた。また、皮下投与後の C_{min} を目標濃度である 10 µg/mL 以上に即時に到達させるため、負荷投与として、投与 1 日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量（60 kg 未満：500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下：750 mg、100 kg 超：1000 mg）で点滴静脈内投与することが適切と考えた。

点滴静注用製剤の負荷投与後に本剤を週 1 回皮下投与したときの C_{min} の中央値が約 10~30 µg/mL となる用量及び投与方法を検討するため、外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（IM101013 試験）のデータを用いてシミュレーションを行った結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 海外 IM101013 試験のデータを用いた本薬の皮下投与量を決定するためのシミュレーション結果

体重	皮下投与量 (/週)	静脈内投与量 (負荷投与)	C _{min} 中央値 [95%信頼区間]
60 kg 未満	75 mg	500 mg	16.6 [9.3, 28.9]
60 kg 未満	125 mg	500 mg	27.8 [16.0, 46.1]
60 kg 以上 100 kg 以下	125 mg	750 mg	17.6 [9.5, 32.3]
100 kg 超	125 mg	1000 mg	10.9 [5.2, 20.1]
100 kg 超	200 mg	1000 mg	18.3 [7.8, 33.5]

当該シミュレーション結果に基づき、RA 患者を対象とした海外第 II 相試験（IM101063 試験）において、点滴静注用製剤の負荷投与後、体重別固定用量（60 kg 未満：75 mg、60 kg 以上 100 kg 以下：125 mg、100 kg 超：200 mg）での本剤の週 1 回皮下投与、又は本剤 125 mg の固定用量での週 1 回皮下投与の、2 つの投与方法を検討した結果、いずれの投与方法においても 10 µg/mL 以上の C_{min} がおおむね達成された。本剤 125 mg の固定用量での週 1 回皮下投与では、C_{min} が点滴静注用製剤の体重別固定用量投与時を上回る可能性が示唆されたが、点滴静注用製剤の臨床試験成績に基づき、C_{min} 別（20 µg/mL 以下、20 µg/mL 超）に有害事象の発現率を検討したところ、感染症及び寄生虫症を含む有害事象の発現率及び重篤な有害事象の発現率に C_{min} との関連は認められなかった（表 9）。

⁸ 血清中本薬濃度が 1 µg/mL 以下の検体。

表9 いずれかの群で5%以上認められた有害事象
(点滴静注用製剤、海外第Ⅲ相試験<IM101-100、101、102、029及び031試験>)

	20 µg/mL 以下 (297 例)	20 µg/mL 超 (83 例)
有害事象	287 (96.6)	79 (95.2)
感染症及び寄生虫症	287 (79.1)	67 (80.7)
新生物 (良性及び悪性腫瘍)	30 (10.1)	8 (9.6)
重篤な有害事象	117 (39.4)	24 (28.9)
感染症及び寄生虫症	33 (11.1)	0
新生物 (良性及び悪性腫瘍)	1 (0.3)	3 (3.6)

以上を踏まえ、海外第Ⅲ相試験 (IM101174 試験) における本剤の用法・用量を、点滴静注用製剤の負荷投与後、本剤 125 mg を週 1 回皮下投与することと設定した結果、定常状態の C_{min} は SC 群で 29.14 (48) µg/mL、IV 群で 18.83 (56) µg/mL であり、SC 群の C_{min} は IV 群を下回ることなく 10 µg/mL 以上で維持され、有効性についても IV 群に対する SC 群の非劣性が検証されたこと、さらに、安全性についても SC 群と IV 群で同程度であることが確認されたことから、当該用法・用量を設定する妥当性が示された。

点滴静注用製剤の薬物動態プロファイルは日本人と外国人で類似しており、平均暴露量の差は 20% 以内であったこと、点滴静注用製剤を投与したときの E-R 解析により、日本人 RA 患者においても定常状態の C_{min} が 10 µg/mL 以上でほぼ最大の ACR20%改善率が得られることが示唆されていること、さらに点滴静注用製剤の国内臨床試験成績に基づき、 C_{min} 別 (10 µg/mL 以下、10~20 µg/mL、20~30 µg/mL、30 µg/mL 超) に有害事象の発現率を検討した場合にも、有害事象の発現と C_{min} との関連は認められなかった (表 10) ことから、日本人 RA 患者においても外国人 RA 患者と同様に「点滴静注用製剤の負荷投与後、本剤 125 mg を週 1 回皮下投与する」との用法・用量を設定することが可能であると考えた。

表 10 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (点滴静注用製剤、国内 IM101-071 試験)

	10 µg/mL 以下 (6 例)	10 µg/mL 超 20 µg/mL 以下 (24 例)	20 µg/mL 超 30 µg/mL 以下 (18 例)	30 µg/mL 超 (13 例)
全有害事象	6 (100.0)	17 (70.8)	13 (72.2)	8 (61.5)
感染症及び寄生虫症	2 (33.3)	9 (37.5)	6 (33.3)	2 (15.4)
重篤な有害事象	1 (16.7)	2 (8.3)	0	2 (15.4)
感染症及び寄生虫症	0	0	0	1 (7.7)
ドライアイ	0	2 (8.3)	0	0
口内炎	0	1 (4.2)	4 (22.2)	0
鼻咽頭炎	2 (33.3)	5 (20.8)	4 (22.2)	2 (15.4)
上気道の炎症	1 (16.7)	3 (12.5)	0	1 (7.7)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IM101250 試験) において当該用法・用量を検討した結果、定常状態の C_{min} は SC 群で 33.35 (32) µg/mL、IV 群で 14.98 (41) µg/mL であり、SC 群の C_{min} は IV 群を下回ることなく 10 µg/mL 以上で維持され、有効性及び安全性も SC 群と IV 群で同程度であることが確認されたことから、当該用法・用量は日本人 RA 患者に対しても適切であると判断した。

機構は、母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションより、日本人 RA 患者では外国人 RA 患者と比較して定常状態の血清中本薬濃度が高くなる傾向が認められること (図 1) から、この分布の差の要因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人 RA 患者は外国人 RA 患者と比較して C_{min} 、 C_{max} 及び C_{avg} がいずれも高いことが予想された要因として、国内第 II/III 相試験 (IM101250 試験) の平均体重は 55.1 kg、海外第 III 相試験 (IM101174 試験) の平均体重は 71.8 kg であったことから、日本人 RA 患者では低体重の被験者の割合が外国人 RA 患者よりも高かったことが考えられる。母集団薬物動態解析の結果より本薬の CL は体重の増加に伴い増加することが示されていることから、本薬を固定用量で投与した場合、低体重の被験者ほど暴露量は高くなり、高体重の被験者では暴露量は低くなることが予測される。さらに、体重別 (60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 以下、100 kg 超) で日本人と外国人 RA 患者の暴露量の推定値を比較したところ、図 2 のとおり、中央値及びその分布範囲は類似していたことから、日本人と外国人 RA 患者の薬物動態に臨床的に意義のある差はないと考える。

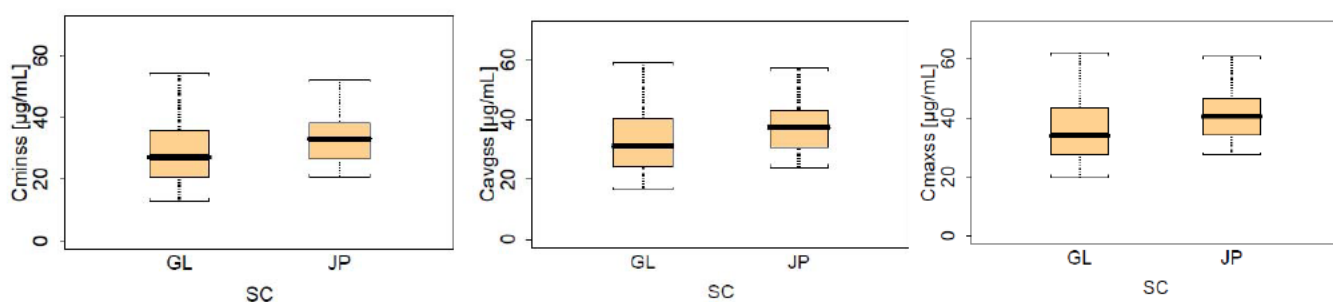


図 1 外国人 RA 患者と日本人 RA 患者の血清中本薬濃度の比較 (左: C_{min} 、中央: C_{avg} 、右: C_{max})
GL: 海外 IM101174 試験、JP: 国内 IM101250 試験

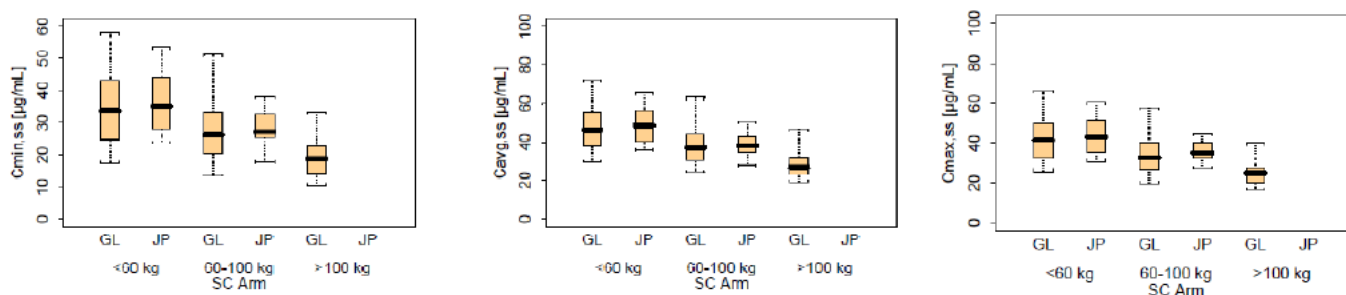


図 2 外国人 RA 患者と日本人 RA 患者の体重別の血清中本薬濃度の比較 (左: C_{min} 、中央: C_{avg} 、右: C_{max})
GL: 海外 IM101174 試験、JP: 国内 IM101250 試験

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人 RA 患者における本剤の用量設定試験は実施されていないが、海外第 III 相試験 (IM101174 試験) と同様に国内第 II/III 相試験 (IM101250 試験) においても、SC 群の定常状態の C_{min} は IV 群を下回ることなく、目標濃度とされた 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上で維持されていること、また抗本薬抗体の陽性率について本剤投与時と点滴静注用製剤投与時並びに日本人 RA 患者と外国人 RA 患者で大きな相違はなく、現時点において免疫原性による有効性及び安全性に対する明らかな影響は示唆されていないことも踏まえ、薬物動態の観点からは、日本人 RA 患者においても外国人と同様の用法・用量を適用することは可能と判断した。また、本申請は ICH E5 ガイドライン等に基づき海外臨床試験成績を活用するものであるが、海外臨床試験成績を日本人に外挿する上で大きな問題となるような薬物動態の民族間差は認められないと判断した。

(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>

本剤と点滴静注用製剤との有効性及び安全性を検討した試験成績として、日本人 RA 患者を対象とした、ブリッジング試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1.1) の成績が提出された。また、外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績として、ブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2.1~4)、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3) 等の成績が提出された。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1.1、5.3.5.2.8.1: IM101250 試験<20■■年■■月~継続中(20■■年■■月■■日カットオフ>) (ブリッジング試験)

MTX 効果不十分な日本人 RA 患者⁹ (目標症例数 110 例<各群 55 例>) を対象に、MTX 併用下において、本剤の有効性、薬物動態、安全性及び免疫原性を検討するため、点滴静注用製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態及び免疫原性については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

二重盲検期における用法・用量は、一定用量 (6~8 mg/週) の MTX 併用下で、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量 (60 kg 未満: 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下: 750 mg、100 kg 超: 1000 mg) で点滴静脈内投与し、その後、本剤 125 mg を投与 1 日目から週 1 回皮下投与すること (SC 群)、又は体重別固定用量の点滴静注用製剤を投与 1、15、29 日目、以後 28 日間隔で点滴静脈内投与すること (IV 群) と設定され、二重盲検期の投与期間は 6 ヶ月間と設定された。二重盲検期終了後は、二重盲検期を完了した両投与群の被験者を対象に、非盲検下で本剤 125 mg を週 1 回皮下投与することと設定され、非盲検期の投与期間は 1 年間と設定された (長期継続投与期)。また、長期継続投与期においては、スクリーニング時の体重が 50 kg 以下の被験者に対して、12 週間隔の来院時に治験責任医師等の判断により本剤の投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回へ変更すること、及び本剤の投与間隔を 2 週に 1 回に変更後、治験責任医師等の判断により週 1 回に戻すことが可能と設定された。

無作為化された 118 例 (SC 群 59 例、IV 群 59 例) 全例が安全性解析対象集団及び ITT (Intent to Treat) 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、SC 群 3.4% (2/59 例)、IV 群 5.1% (3/59 例) に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。二重盲検期完了例 113 例 (SC 群 57 例、IV 群 56 例) のうち、有害事象により長期継続投与期へ移行しなかった 1 例を除く 112 例 (SC 群 56 例、IV 群 56 例) が長期継続投与期に移行した。

主要評価項目である二重盲検期の投与後 6 ヶ月 (169 日目) における ACR20%改善率は、SC 群 91.5% (54/59 例) 及び IV 群 83.1% (49/59 例) であり、表 11 のとおり、群間差 [95%信頼区間] は 8.5 [-9.3, 26.9]% であった。また、副次評価項目である投与後 6 ヶ月の ACR50%、ACR70%改善率は表 11 のとおりであった。

⁹ 米国リウマチ協会の診断基準で RA と診断され、MTX (6~8 mg/週) が治験薬投与開始 12 週以上前から投与されており、かつ治験薬投与開始前 28 日間以上同一用量で投与されている RA 患者。なお、治験開始前に MTX 単剤で治療中の場合には、腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上、CRP 0.8 mg/dL 以上の疾患活動性を有する患者と設定され、MTX 及びその他の DMARD を併用している場合には、スクリーニング時に腫脹関節数 6 関節以上、疼痛関節数 8 関節以上であり、かつ、DMARD のウォッシュアウト終了後に腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上、CRP 0.8 mg/dL 以上の疾患活動性を有する患者と設定された。

表 11 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、50%及び 70%改善率 (ITT)

	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	群間差 [95%信頼区間]
ACR20%改善率 [95%信頼区間]	91.5 (54/59) [81.3, 97.2]	83.1 (49/59) [71.0, 91.6]	8.5 [-9.3, 26.9]
ACR50%改善率 [95%信頼区間]	66.1 (39/59) [52.6, 77.9]	62.7 (37/59) [49.1, 75.0]	3.4 [-15.4, 22.0]
ACR70%改善率 [95%信頼区間]	37.3 (22/59) [25.0, 50.9]	30.5 (18/59) [19.2, 43.9]	6.8 [-12.0, 25.3]

% (例数)、中止例はすべて無効例。

長期継続投与期終了時 (533 日目) の ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率は表 12 のとおりであった。

表 12 長期継続投与期終了時 (533 日目) の ACR20%、50%及び 70%改善率
(長期継続投与期に移行した総投与例)

	SC 群 (皮下投与継続群、56 例)	IV 群 (皮下投与移行群、56 例)
ACR20%改善率[95%信頼区間]	94.2 (49/52) [84.1, 98.8]	96.1 (49/51) [86.5, 99.5]
ACR50%改善率[95%信頼区間]	78.8 (41/52) [65.3, 88.9]	90.2 (46/51) [78.6, 96.7]
ACR70%改善率[95%信頼区間]	57.7 (30/52) [43.2, 71.3]	60.8 (31/51) [46.1, 74.2]

% (例数)

長期継続投与期において、1 回 (12 週間/回) 以上、本剤の投与間隔を 2 週に 1 回へ変更した被験者数は、体重 50 kg 以下の被験者 41 例中 23 例 (56.1%) であった。これらの被験者のうち、投与間隔変更前後で DAS28-CRP スコアの臨床的に意義のある上昇と考えられる 0.6 以上の上昇 (悪化) が認められた被験者の割合は、2 週に 1 回投与へ変更した被験者で 43.5% (10/23 例)、週 1 回で継続投与した被験者で 16.7% (3/18 例) であった。

安全性について、投与 6 ヶ月までの有害事象は、SC 群で 76.3% (45/59 例)、IV 群で 83.1% (49/59 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、SC 群で 6.8% (4/59 例)、IV 群で 5.1% (3/59 例) に認められ、その内訳は表 14 のとおりであった。中止に至った有害事象は、SC 群で 5.1% (3/59 例、真菌感染、クリプトコッカス性肺炎、胃癌、間質性肺疾患各 1 件)、IV 群で 5.1% (3/59 例、節外周辺帯 B 細胞リンパ腫、器質化肺炎、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加各 1 例) に認められた。

副作用は SC 群で 52.5% (31/59 例)、IV 群で 59.3% (35/59 例) に認められた。

表 13 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（二重盲検期）

事象名	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)
鼻咽頭炎	9 (15.3)	16 (27.1)
口内炎	7 (11.9)	8 (13.6)
咽頭炎	1 (1.7)	6 (10.2)
口腔咽頭痛	5 (8.5)	1 (1.7)
便秘	4 (6.8)	0
高血圧	1 (1.7)	4 (6.8)
下痢	0	4 (6.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.8)
歯周炎	0	4 (6.8)
胃炎	3 (5.1)	1 (1.7)
発疹	2 (3.4)	3 (5.1)
上気道の炎症	1 (1.7)	3 (5.1)
上気道感染	2 (3.4)	2 (3.4)
頭痛	2 (3.4)	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	2 (3.4)
肝酵素上昇	1 (1.7)	2 (3.4)
膀胱炎	2 (3.4)	0
痔核	2 (3.4)	0
嘔吐	2 (3.4)	0
接触性皮膚炎	2 (3.4)	0
口唇炎	0	2 (3.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)
ざ瘡	0	2 (3.4)
浮動性めまい	0	2 (3.4)

例数 (%)

表 14 重篤な有害事象（二重盲検期）

事象名	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)
肺炎	0	1 (1.7)
クリプトコッカス性肺炎	1 (1.7)	0
節外周辺帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)	0	1 (1.7)
胃癌	1 (1.7)	0
間質性肺疾患	1 (1.7)	0
器質化肺炎	0	1 (1.7)
急性胆管炎	1 (1.7)	0

例数 (%)

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1:IM101013 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人（目標症例数 48 例<各群 6 例>）を対象に、本剤の単回皮下投与時の薬物動態、免疫原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（薬物動態及び免疫原性については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 50、75、100 mg/1mL (A、B、C 群)、150 mg/1.5mL (D 群)、50 mg/0.5 mL (E 群) 又は 75 mg/0.75 mL (F 群)、あるいは点滴静注用製剤の 50 又は 75 mg/1 mL (G、H 群) のいずれかを単回皮下投与することと設定された。各群には実薬 5 例及びプラセボ 1 例が割り付けられた。

総投与症例 48 例（各群 6 例）全例が安全性解析集団とされた。

有害事象は、実薬投与例では A 群 20.0% (1/5 例)、B 群 80.0% (4/5 例)、C 群 80.0% (4/5 例)、D 群 60.0% (3/5 例)、E 群 100% (5/5 例)、F 群 100% (5/5 例)、G 群 40.0% (2/5 例)、H 群 60.0% (3/5 例) に認められ、プラセボ投与例では 87.5% (7/8 例) に認められた。主な事象は、注射部位紅斑（実

薬投与例：B群1例、D群2例、E群3例、F群3例、H群3例、プラセボ投与例：2例)、注射部位腫脹(実薬投与例：B群2例、C群1例、D群3例、E群2例、プラセボ投与例：2例)等であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、実薬投与例ではA群20.0%(1/5例)、B群80.0%(4/5例)、C群60.0%(3/5例)、D群60.0%(3/5例)、E群80.0%(4/5例)、F群100%(5/5例)、G群20.0%(1/5例)、H群60.0%(3/5例)に認められ、プラセボ投与例では75.0%(6/8例)に認められた。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.2.1.1: IM101063 試験<20 年 月～継続中、(20 年 月 日カットオフ)>)

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者¹⁰ (目標症例数 48~72 例) を対象に、本剤を皮下投与したときの薬物動態、安全性及び免疫原性を検討するため、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 (薬物動態及び免疫原性については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

二重盲検期における用法・用量は、投与1日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量 (60 kg 未満 : 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、100 kg 超 : 1000 mg) で点滴静脈内投与され、その後、体重 60 kg 未満の被験者には本剤 75 mg (1 群) 又は 125 mg (2 群)、体重 60 kg 以上 100 kg 以下の被験者には本剤 125 mg (3 群)、体重 100 kg 超の被験者には本剤 125 mg (4 群) 又は本剤 200 mg (5 群) を、それぞれ投与1日目から週1回皮下投与することと設定され、投与期間は12週間と設定された。1~5群には本剤及びプラセボが3:1の割合になるように本剤4~29例及びプラセボ2~9例が割り付けられた。二重盲検期終了後は、長期継続投与期の初回投与 (負荷投与) として、盲検下で、二重盲検期の本剤投与例にはプラセボを、プラセボ投与例には点滴静注用製剤を体重別固定用量で点滴静脈内投与後、非盲検下で、体重 60 kg 未満の被験者には本剤 75 mg、体重 60 kg 以上 100 kg 以下の被験者には本剤 125 mg、体重 100 kg 超の被験者には本剤 200 mg を週1回皮下投与することと設定され (体重別固定用量期)、投与 533 日目以降は体重にかかわらず本剤 125 mg を週1回皮下投与することと設定された (固定用量期)。非盲検下での投与期間は、本剤が市販されるまで、又は治験依頼者が治験終了を決定するまで継続することと設定された。

総投与症例 68 例 (本剤投与例 51 例<1 群 7 例、2 群 4 例、3 群 29 例、4 群 6 例、5 群 5 例>、プラセボ投与例 17 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、本剤投与例の 2 群 1 例 (有害事象)、3 群 3 例 (コンプライアンス不良 2 名、追跡不能 1 名) 及び 4 群 1 例 (有害事象) に認められた。

有害事象は、本剤投与例では 1 群 71.4% (5/7 例)、2 群 75.0% (3/4 例)、3 群 72.4% (21/29 例)、4 群 100.0% (6/6 例)、5 群 100.0% (5/5 例) に認められ、プラセボ投与例では 64.7% (11/17 例) に認められた。主な事象は、頭痛 (本剤投与例 : 3 群 1 例、4 群 3 例、5 群 2 例、プラセボ投与例 : 3 例)、尿路感染 (本剤投与例 : 1 群 1 例、3 群 4 例) 等であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤投与例の 2 群 1 例 (創傷感染)、3 群 1 例 (過量投与) 及び 5 群 1 例 (拡張機能障害/胸部不快感/呼吸困難/慢性閉塞性肺疾患/睡眠時無呼吸症候群) に認められ、いずれも因果関係は否定された。中止に至った有害事象は本剤投与例の 2 群 1 例 (創傷感染) 及び 4 群 1 例 (頭痛/腹部不快感/嘔吐/痲皮) に認められた。副作用は、本剤投与例では 2 群 25.0% (1/4 例)、3 群 41.4% (12/29 例)、4

¹⁰ 治験薬投与開始前3ヵ月以上 MTX 又は MTX に加えて1種類の経口 DMARD が併用され、かつ治験薬投与開始前28日以上一定用量で投与されており、腫脹関節数6関節以上、圧痛関節8関節以上の RA 患者。

群 50.0% (3/6 例)、5 群 20.0% (1/5 例) に認められ、プラセボ投与例では 23.5% (4/17 例) に認められた。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2.1~4、5.3.5.2.1.1~2: IM101174 試験<20 年 月~継続中 (20 年 月 日カットオフ>) (ブリッジング対象試験)

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者¹¹ (目標症例数 1440 例<各群 720 例¹²) を対象に、MTX 併用下において、本剤の有効性及び安全性を検討するため、点滴静注用製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

二重盲検期における用法・用量は、一定用量 (15 mg/週) の MTX 併用下で、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量 (体重 60 kg 未満 : 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、100 kg 超 : 1000 mg) で点滴静脈内投与し、その後、本剤 125 mg を週 1 回皮下投与 (自己投与) すること (SC 群)、又は体重別固定用量の点滴静注用製剤を 1、15、29 日目、以後 28 日間隔で点滴静脈内投与すること (IV 群) と設定され、二重盲検期の投与期間は 6 ヶ月間と設定された。二重盲検期終了後は、二重盲検期を完了した両群の被験者を対象に、非盲検下で本剤 125 mg の週 1 回皮下投与することと設定され、非盲検期の投与期間は、本剤が市販されるまで、又は治験依頼者が治験終了を決定するまで継続することと設定された (長期継続投与期)。

体重により層化 (60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 以下、100 kg 超) され、SC 群及び IV 群に 1 : 1 の割合で割付けられた 1464 例のうち、総投与症例 1457 例 (SC 群 736 例、IV 群 721 例) 全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団のうち、事前に規定された重大な治験実施計画書逸脱が認められた被験者を除く PPS (Per-Protocol Set) の 1371 例 (SC 群 693 例、IV 群 678 例) が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期完了例 1369 例 (SC 群 693 例、IV 群 676 例) 及び抗 TNF 製剤効果不十分例を対象としたサブスタディ¹³からの移行例 15 例のうち、長期継続投与期へ移行しなかった 12 例を除く 1372 例が長期継続投与期に移行した。

本試験は、点滴静注用製剤に対する本剤の非劣性を検証することを目的として実施され、本剤の有効性が点滴静注用製剤の 70% の治療効果を保持するため、非劣性マージンは -7.5% と設定された。

主要評価項目である二重盲検期の投与後 6 ヶ月 (169 日目) における ACR20% 改善率は、SC 群 76.0% (527/693 例) 及び IV 群 75.8% (514/678 例) であり、表 15 のとおり、群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン -7.5% を上回ったことから、IV 群に対する SC 群の非劣性が検証された。また、副次評価項目である投与後 6 ヶ月の ACR50%、ACR70% 改善率は表 15 のとおりであった。

¹¹ 米国リウマチ協会の診断基準で RA と診断され、MTX (15 mg/週以上) が治験薬投与開始 3 ヶ月以上前から投与されており、かつ治験薬投与開始前 28 日以上同一用量で投与されている (MTX の忍容性に問題がある場合は 10 mg/週以上で参加可能とされた)、罹病期間 1 年以上の RA 患者。なお、治験開始前に MTX 単剤で治療中の場合には、腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上及び CRP 0.8 mg/dL 以上を有する患者と設定され、MTX 及びその他の DMARD を併用している場合には、スクリーニング時に腫脹関節数 6 関節以上、疼痛関節数 8 関節以上であり、かつ、DMARD のウォッシュアウト終了後に腫脹関節数 10 関節以上、疼痛関節数 12 関節以上、CRP 0.8 mg/dL 以上の疾患活動性を有する患者と設定された。

¹² プロトコル立案当初は、点滴静注用製剤の第Ⅱ相試験 (IM101100) 及び海外第Ⅲ相試験 (IM101102) で認められた治療効果 (MTX 効果不十分例を対象に MTX 併用下で投与後 6 ヶ月時の ACR20% 改善率におけるプラセボ群との群間差 25.6% 及び 28.2%) に基づき設定された、期待される最小の治療効果 (25%) の 50% を保持するため、非劣性マージンは -12.5% と設定されたが、試験開始後、点滴静注用製剤の治療効果の 70% を保持できるよう、非劣性マージンは -7.5% と変更された。それに伴い、2 : 1 の割り付け比率の目標症例数 780 例 (SC 群 520 例、IV 群 260 例) が設定されていたが、1 : 1 の割り付け比率に変更され、目標症例数は 1440 例 (各群 720 例) と変更された。

¹³ 本試験においては、抗 TNF 製剤に対して効果不十分な RA 患者を対象に、本剤の免疫原性、安全性及び有効性を評価するため、サブスタディが計画されていた。目標症例数は 210 名であったが、無作為化された症例が 18 例のみであったため、本試験の登録終了と同時にサブスタディの登録も終了された。

表 15 投与後 6 ヶ月時の ACR20%（主要評価項目）、ACR50%及び ACR70%改善率（PPS）

	SC 群 (693 例)	IV 群 (678 例)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
ACR20%改善率 [95%信頼区間]	76.0 (527/693) [72.9, 79.2]	75.8 (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [-4.2, 4.8]
ACR50%改善率 [95%信頼区間]	51.5 (357/693) [47.8, 55.2]	50.3 (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [-3.9, 6.7]
ACR70%改善率 [95%信頼区間]	26.4 (183/693) [23.1, 29.7]	25.1 (170/678) [21.8, 28.3]	1.4 [-3.2, 6.1]

a) 割り付け因子の層を考慮した、最小リスクウェイト¹⁴に基づく 95%信頼区間。
95%信頼区間は正規近似に基づく。

長期継続投与開始 52 週時（533 日目）の ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率は表 16 のとおりであった。

表 16 長期継続投与開始 52 週時（533 日目）の ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率（長期継続投与期へ移行した総投与例）

	SC 群 (皮下投与継続群、691 例)	IV 群 (皮下投与移行群、673 例)
ACR20%改善率 [95%信頼区間]	82.5 (517/627) [79.5, 85.4]	82.3 (510/620) [79.3, 85.3]
ACR50%改善率 [95%信頼区間]	58.3 (366/628) [54.4, 62.1]	57.6 (357/620) [53.7, 61.5]
ACR70%改善率 [95%信頼区間]	35.6 (223/626) [31.9, 39.4]	34.7 (215/619) [31.0, 38.5]

% (例数)

安全性について、投与 6 ヶ月までの有害事象は、SC 群で 67.0% (493/736 例)、IV 群で 65.2% (470/721 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。死亡例は、SC 群で 2 例（ブドウ球菌性敗血症、不明各 1 例）、IV 群で 5 例（肺炎 2 例、くも膜下出血、転移性胆嚢癌、腸梗塞各 1 例）に認められ、SC 群のブドウ球菌性敗血症、IV 群の肺炎、くも膜下出血各 1 例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、SC 群で 4.2% (31/736 例)、IV 群で 4.9% (35/721 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。中止に至った有害事象は、SC 群で 2.0% (15/736 例)、IV 群で 3.5% (25/721 例) に認められ、このうち最も多く認められた事象は、肺炎（SC 群 0 例、IV 群 0.4% < 3/721 例 >）であった。

副作用は SC 群で 27.7% (204/736 例)、IV 群で 29.1% (210/721 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（二重盲検期）

事象名	SC 群 (736 例)	IV 群 (721 例)
頭痛	44 (6.0)	55 (7.6)
鼻咽頭炎	41 (5.6)	42 (5.8)
下痢	30 (4.1)	41 (5.7)
悪心	39 (5.3)	22 (3.1)
上気道感染	35 (4.8)	37 (5.1)
気管支炎	25 (3.4)	29 (4.0)
高血圧	28 (3.8)	26 (3.6)
背部痛	24 (3.3)	23 (3.2)
咳嗽	15 (2.0)	28 (3.9)
副鼻腔炎	25 (3.4)	6 (0.8)

例数 (%)

¹⁴ Mehrotra DV et al. *Statistics in Medicine*. 19: 811-825, 2000.

表 18 いずれかの群で 2 例以上認められた重篤な有害事象（二重盲検期）

事象名	SC 群 (736 例)	IV 群 (721 例)
肺炎	1 (0.1)	3 (0.4)
心筋梗塞	3 (0.4)	0
腹痛	2 (0.3)	1 (0.1)
頭痛	1 (0.1)	2 (0.3)
尿路感染	0	2 (0.3)
胸痛	0	2 (0.3)
悪心	0	2 (0.3)
関節リウマチ 例数 (%)	2 (0.3)	0

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3: IM101167 試験<20██年██月～継続中(20██年██月██日カットオフ)>)

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者¹⁵（目標症例数 105 例）を対象に、MTX 併用下において、本剤皮下投与により有効性が認められた被験者に、本剤皮下投与を 12 週間中断又は継続したとき（2 期）の安全性及び免疫原性を検討することを主目的とした、3 期からなる無作為化並行群間比較試験が実施された（免疫原性については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、1 期（導入期）では、非盲検下で、一定用量（10 mg/週以上）の MTX 併用下、投与 1 日目に、負荷投与として点滴静注用製剤を体重別固定用量（体重 60kg 未満：500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下：750 mg、100 kg 超：1000 mg）で点滴静脈内投与し、その後、本剤 125 mg を週 1 回皮下投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。2 期（投与中断期）では、1 期終了時に改善（DAS28-CRP スコアがベースライン時から 0.6 以上の減少）が認められた被験者が、本剤中断群又は本剤継続群に 2:1 で無作為に割り付けられ、本剤中断群ではプラセボ、本剤継続群では本剤 125 mg を二重盲検下で週 1 回皮下投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。3 期（再開期）では、2 期で本剤中断群に割り付けられた被験者は、盲検下でプラセボ負荷投与群又は本剤負荷投与群に 1:1 で無作為に再割り付けられ、プラセボ負荷投与群ではプラセボ、本剤負荷投与群では点滴静注用製剤を二重盲検下で単回点滴静脈内投与した後、両群の全被験者に非盲検下で本剤 125 mg を週 1 回皮下投与することと設定され、2 期で本剤継続群に割り付けられた被験者には盲検下でプラセボを単回点滴静脈内投与した後、非盲検下で本剤 125 mg を週 1 回皮下投与すること（本剤継続群）と設定された。3 期の投与期間は 12 週間と設定された。なお、1 期でノンレスポonder（DAS28-CRP スコアの減少がベースライン時から 0.6 未満）と判定された被験者は非盲検下で本剤 125 mg を週 1 回皮下投与する長期継続投与期へ移行することとされ、12 週間の継続投与でも臨床的な改善が認められなかった場合は中止することと設定された。また、2 期に再燃¹⁶した被験者は、2 期の完了前に 3 期へ移行することとされ、3 期終了後は、3 期を完了した全被験者が長期継続投与期へ移行することと設定された。

1 期の総投与症例 167 例全例が安全性解析対象集団とされ、1 期を完了した 157 例のうち、2 期に移行した 120 例（本剤群 40 例、プラセボ群 80 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

¹⁵ 米国リウマチ協会の診断基準で RA と診断され、MTX（10 mg/週以上）が治験薬投与開始 3 ヶ月以上前から投与されており、かつ治験薬投与開始前 28 日間以上同一用量で投与されている RA 患者。なお、スクリーニング時に DAS28-CRP が 3.2 以上 5.1 以下の患者と設定された。

¹⁶ ①試験 78 日目と比較して腫脹関節数及び疼痛関節数が 2 倍以上、②試験 78 日目と比較して DAS28-CRP が 1.2 以上増加、③治験責任医師の判断、のいずれか 2 つ以上に該当した場合。

中止例は2期の本剤継続群で2.5% (1/40例)、本剤中断群で3.8% (3/80例)、3期のプラセボ負荷投与群¹⁷で4.5% (2/44例)に認められた。また、3期を完了した113例及び1期でノンレスポンスと判定された37例が長期継続期に移行した。

有効性の評価項目である各期終了時におけるベースライン(1期)からのDAS28-CRPスコア変化量は表19のとおりであり、2期終了時の変化量は、本剤中断群は本剤継続群と比較して小さかったが、3期終了時の変化量は両投与群で同程度であった。

表19 各期終了時の1期ベースラインからのDAS28-CRPスコア変化量(3期に治療を受けたすべての対象者)

	2期本剤継続群 (40例)	2期本剤中断群 (79例)		
1期(導入期)	本剤+負荷投与			
1期終了時	-1.97±0.11 (40)	-1.88±0.11 (77)		
2期(投与中断期)	本剤	プラセボ		
2期終了時	-2.03±0.18 (38)	-1.49±0.14 (75)		
3期(再開期)	本剤	本剤	本剤+負荷投与	合計
3期終了時	-2.22±0.14 (39)	-2.56±0.18 (32)	-2.14±0.15 (42)	-2.32±0.12 (74)

平均値±標準誤差(例数)

安全性について、有害事象は、1期では49.1% (82/167例)に認められ、最も多く認められた事象は上気道感染7.2% (12/167例)であった。2期では本剤継続群で32.5% (13/40例)、本剤中断群で36.3% (29/80例)に認められ、主な事象は表20のとおりであった。3期では本剤継続群で37.5% (15/40例)、本剤負荷投与群で48.6% (17/35例)、プラセボ負荷投与群で36.4% (16/44例)に認められ、最も多く認められた事象は尿路感染(本剤継続群7.5%<3/40例>、プラセボ負荷投与群2.3%<1/44例>)であった。死亡例は、1期で1例(肺塞栓症)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、1期では3例(疲労、胆石症、蜂巣炎/肺塞栓症各1例)、2期では本剤中断群で2例(直腸裂/裂傷/骨盤骨折、骨関節炎各1例)、3期ではプラセボ負荷投与群で1例(背部痛/尿閉/良性前立腺肥大症)に認められた。中止に至った有害事象は、1期で1例(蜂巣炎)に認められた。

副作用は、1期では17.4% (29/167名)、2期では本剤継続群で5.0% (2/40例)、本剤中断群で11.3% (9/80例)、3期では本剤継続群で2.5% (1/40例)、本剤負荷投与群で11.4% (4/35例)、プラセボ負荷投与群で9.1% (4/44例)に認められた。

¹⁷ 本剤負荷投与例は35例、プラセボ負荷投与例は44例であった。

表 20 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (2 期)

事象名	本剤継続群 (40 例)	本剤中断群 (80 例)
腔感染	2 (5.0)	0
気管支炎	1 (2.5)	2 (2.5)
胃炎	1 (2.5)	2 (2.5)
悪心	2 (5.0)	0
副鼻腔炎	0	2 (2.5)
副鼻腔うっ血	0	2 (2.5)
高血圧	0	2 (2.5)
発熱	0	2 (2.5)
尿路感染	1 (2.5)	1 (1.3)
線維筋痛	1 (2.5)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (2.5)	1 (1.3)
脱毛症	1 (2.5)	1 (1.3)
C-反応性蛋白異常	1 (2.5)	1 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (2.5)	0
咽頭炎	1 (2.5)	0
上気道感染	1 (2.5)	0
痔核	1 (2.5)	0
筋拘縮	1 (2.5)	0
筋痙縮	1 (2.5)	0
後鼻漏	1 (2.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.5)	0
囊下白内障	1 (2.5)	0
結膜炎	1 (2.5)	0
排尿困難	1 (2.5)	0
心室性期外収縮	1 (2.5)	0

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、海外第Ⅲ相試験 (IM101174 試験) の成績を外挿し、日本人 RA 患者における本剤の有効性を評価することについて、以下のように説明している。

点滴静注用製剤の開発において、国内第Ⅱ相試験 (IM101-071 試験) をブリッジング試験、海外第Ⅱ相試験 (IM101-100 試験) をブリッジング対象試験として実施した結果、両試験における用量反応関係は類似しており、安全性についても大きな差異は認められなかったことから、点滴静注用製剤についてブリッジングは成立している (点滴静注用製剤承認申請時の審査報告書参照)。本申請においてもブリッジングにより海外臨床試験成績を活用することとし、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IM101250 試験) をブリッジング試験と位置付け、Ⅳ に対する SC の非劣性の検証を目的とした海外第Ⅲ相試験 (IM101174 試験) とほぼ類似する試験デザインで計画・実施し、ブリッジングが成立した場合には、海外第Ⅲ相試験 (IM101174 試験) の成績を日本人に外挿して本邦における申請データパッケージを構築する計画とした。ブリッジング成立要件は、海外第Ⅲ相試験 (IM101174 試験) において、投与後 6 ヶ月の ACR20%改善率について Ⅳ 群に対する SC 群の非劣性が検証され、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IM101250 試験) において、投与後 6 ヶ月の ACR20%改善率が Ⅳ 群と SC 群で類似していることと設定し、さらに、RA 患者に点滴静注用製剤を投与したときの E-R 解析結果において、本薬は 10 µg/mL 以上の濃度ではほぼ最大の臨床的有効性が得られると予測され、点滴静注用製剤の薬物動態は国内外で類似していたことから、海外第Ⅲ相試験 (IM101174 試験) 及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IM101250 試験) において、Ⅳ 群に対する SC 群の C_{min} の幾何平均比が 1 を下回らないこともブリッジングの成立条件のひとつと設定した (「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）における ACR 改善率は表 21 のとおりであり、主要評価項目である投与後 6 ヶ月の ACR20%改善率について、SC 群と IV 群の群間差の 95%信頼区間の下限值（-4.2%）は、事前に設定した非劣性マージンである -7.5%を上回ったことから、非劣性が検証され、IV 群に対する SC 群の C_{min} の幾何平均比は 1 を上回った（「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）における ACR 改善率は表 21 のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）においても投与後 6 ヶ月の ACR20%改善率は SC 群と IV 群で類似しており、IV 群に対する SC 群の C_{min} の幾何平均比は 1 を上回った（「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。以上のとおり、ブリッジング成立要件は満たしており、さらに安全性についても両試験ともに SC 群と IV 群で明らかな違いは認められなかったこと（「(2) 安全性について」の項参照）から、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）の成績を日本人に外挿することは妥当であると考ええる。

表 21 国内 IM101250 試験及び海外 IM101174 試験における投与後 6 ヶ月の ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率の比較

	国内 IM101250 試験			海外 IM101174 試験		
	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	群間差 [95%信頼区間]	SC 群 (693 例)	IV 群 (678 例)	群間差 [95%信頼区間]
ACR20%改善率 [95%信頼区間]	91.5% (54/59) [81.3, 97.2]	83.1% (49/59) [71.0, 91.6]	8.5 [-9.3, 26.9]	76.0% (527/693) [72.9, 79.2]	75.8% (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [-4.2, 4.8]
ACR50%改善率 [95%信頼区間]	66.1% (39/59) [52.6, 77.9]	62.7% (37/59) [49.1, 75.0]	3.4 [-15.4, 22.0]	51.5% (357/693) [47.8, 55.2]	50.3% (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [-3.9, 6.7]
ACR70%改善率 [95%信頼区間]	37.3% (22/59) [25.0, 50.9]	30.5% (18/59) [19.2, 43.9]	6.8 [-12.0, 25.3]	26.4% (183/693) [23.1, 29.7]	25.1% (170/678) [21.8, 28.3]	1.4 [-3.2, 6.1]

国内 IM101250 試験：ITT、海外 IM101174 試験：PPS

機構は、ブリッジング試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）において、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）と比較して ACR 改善率が高い傾向（表 21）が認められたことから、両試験間の患者背景の差異の影響について、考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）のベースライン時の患者背景が有効性に影響を及ぼした可能性について検討したところ、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）に組み入れられた被験者のベースライン時の平均体重（71.8kg）は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）の平均体重（55.1kg）よりも高く、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）では体重 60 kg 超の被験者は 28.8%で、100 kg 超の被験者はいなかった。一方、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）では、体重 60 kg 超の被験者は 67.4%で、100 kg 超の被験者は 7.5%であった。本剤の体重別の有効性は表 22 のとおりであり、100 kg 超の高体重の被験者で有効性が低い傾向が認められていることから、平均体重が低い国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）で有効性が高く認められた可能性がある。なお、RA 患者では脂肪組織由来のメディエーターにより疾患が重度になりやすく、また、これが治療効果の低下に対して影響を及ぼすことが推測されており（Klassen R et al. *Arthritis & Rheumatism*. 63: 359-364, 2011）、脂肪由来のメディエーター又はアディポカインの分泌を通じた免疫調節作用が、高体重患者における本剤の有効性の低下の一因である可能性があると考ええる。また、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）において、平均罹病期間（7.7 年）が国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）（6.4 年）よりも若干長く、DAS28-CRP 平均スコア（6.24）が国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）（5.79）よりも若干高かった

こと、さらに、試験期間中に併用された MTX の用量¹⁸は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）では 7.3 mg/週、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）では 16.4 mg/週であったことから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）では、RA 治療薬に対する治療抵抗性が低い被験者が多く組み入れられた可能性がある。しかしながら、平均罹病期間及び DAS28-CRP スコアのベースライン値別の部分集団解析結果は表 22 のとおりであり、平均罹病期間及び DAS28-CRP スコアのベースライン値にかかわらず有効性は同程度であり、他の因子についても表 22 のとおり、各部分集団で異なる傾向は認められなかった。以上より、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）における、ベースライン時の平均体重、罹病期間、DAS28-CRP スコア及び併用された MTX の用量の患者背景の違いが、両試験の有効性の差異の要因となった可能性はあるものの、部分集団解析結果からはこれらの因子が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 22 国内 IM101250 試験及び海外 IM101174 試験における ACR20%改善率の部分集団解析

		国内 IM101250 試験		海外 IM101174 試験	
		SC 群(59 例)	IV 群(59 例)	SC 群(693 例)	IV 群(678 例)
体重	60 kg 未満	92.5 (37/40) [79.6, 98.4]	84.1 (37/44) [69.9, 93.4]	81.5 (141/173) [75.7, 87.3]	82.1 (138/168) [76.4, 87.9]
	60 kg 以上 100 kg 以下	89.5 (17/19) [66.9, 98.7]	80.0 (12/15) [51.9, 95.7]	75.4 (349/463) [71.5, 79.3]	74.9 (347/463) [71.0, 78.9]
	100 kg 超	-	-	64.9 (37/57) [52.5, 77.3]	61.7 (29/47) [47.8, 75.6]
年齢	65 歳未満	97.7 (42/43) [87.7, 99.9]	78.9 (30/38) [62.7, 90.4]	78.3 (472/603) [75.0, 81.6]	76.0 (456/600) [72.6, 79.4]
	65 歳以上 75 歳未満	75.0 (12/16) [47.6, 92.7]	90.5 (19/21) [69.6, 98.8]	61.1 (55/90) [51.0, 71.2]	74.4 (58/78) [64.7, 84.0]
	75 歳以上	66.7 (2/3) [9.4, 99.2]	100.0 (1/1) [2.5, 100.0]	46.2 (6/13) [19.1, 73.3]	50.0 (7/14) [23.8, 76.2]
性別	男性	85.7 (18/21) [63.7, 97.0]	72.7 (8/11) [39.0, 94.0]	70.0 (77/110) [61.4, 78.6]	72.9 (97/133) [65.4, 80.5]
	女性	94.7 (36/38) [82.3, 99.4]	85.4 (41/48) [72.2, 93.9]	77.2 (450/583) [73.8, 80.6]	76.5 (417/545) [73.0, 80.1]
RA 罹病期間	2 年以下	92.0 (23/25) [74.0, 99.0]	86.7 (26/30) [69.3, 96.2]	77.7 (178/229) [72.3, 83.1]	76.7 (158/206) [70.9, 82.5]
	2 年超 5 年以下	85.7 (6/7) [42.1, 99.6]	81.8 (9/11) [48.2, 97.7]	79.9 (115/144) [73.3, 86.4]	77.1 (111/144) [70.2, 83.9]
	5 年超 10 年以下	90.0 (9/10) [55.5, 99.7]	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]	74.6 (100/134) [67.3, 82.0]	77.0 (117/152) [70.3, 83.7]
	10 年以上	94.1 (16/17) [71.3, 99.9]	75.0 (9/12) [42.8, 94.5]	72.0 (134/186) [65.6, 78.5]	72.7 (128/176) [66.1, 79.3]
DAS28-CRP スコア のベースライン値	5.1 超	95.1 (39/41) [83.5, 99.4]	81.3 (39/48) [67.4, 91.1]	76.7 (483/630) [73.4, 80.0]	75.8 (470/620) [72.4, 79.2]
	5.1 以下	83.3 (15/18) [58.6, 96.4]	90.9 (10/11) [58.7, 99.8]	71.7 (43/60) [60.3, 83.1]	75.9 (44/58) [64.8, 86.9]
RF のベースライン	陰性	87.5 (7/8) [47.3, 99.7]	87.5 (7/8) [47.3, 99.7]	59.8 (61/102) [50.3, 69.3]	61.5 (56/91) [51.5, 71.5]
	陽性	92.2 (47/51) [81.1, 97.8]	82.4 (42/51) [69.1, 91.6]	78.8 (456/579) [75.4, 82.1]	77.9 (450/578) [74.5, 81.2]

% (例数)、[95%信頼区間]

国内 IM101250 試験：ITT、海外 IM101174 試験：PPS

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）における ACR20%改善率は外国人 RA 患者よりも日本人 RA 患者で高く、両試験集団ではベースライン時の平均体重、罹病期間、DAS28-CRP スコア及び併用された MTX の用量に異なる傾向が認められたが、国内外試験のいずれの部分集団においても、評価例数が少なく、結果解釈については留意すべきと考えるものの、

¹⁸ 併用可能な MTX の用量は、試験開始時の各地域における承認用量に基づき、国内 IM101250 試験では 6~8 mg/週、海外 IM101174 試験では 15 mg/週以上と設定された。

IV 群と SC 群で ACR20%改善率が大きく異なる傾向は認められなかったこと、外国人 RA 患者に比べ日本人 RA 患者で ACR 改善率が高い傾向を示すことは、点滴静注用製剤の国内第 II 相試験 (IM101-071 試験) 及び海外第 II 相試験 (IM101-100 試験) においても認められており (点滴静注用製剤承認申請時の審査報告書参照)、他の RA 治療薬においても同様に認められていることを勘案すると、海外第 III 相試験 (IM101174 試験) の成績を外挿し、日本人 RA 患者における本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

また、ブリッジング試験である国内第 II/III 相試験 (IM101250 試験) 及びブリッジング対象試験である海外第 III 相試験 (IM101174 試験) における定常状態の C_{min} はいずれも 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上に維持され、IV 群に対する SC 群の C_{min} の幾何平均比は 1 を上回っており、薬物動態の観点から、日本人 RA 患者において外国人と同様の用法・用量を適用することは可能と考えられること (「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、海外第 III 相試験 (IM101174 試験) において、点滴静注用製剤に対する本剤の非劣性は検証され、国内第 II/III 相試験 (IM101250 試験) において SC 群の有効性は IV 群に劣る傾向は認められていないことから、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における関節痛等の症状に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

(2) 安全性について

申請者は、本剤と既承認の点滴静注用製剤の安全性プロファイルの異同について、以下のように説明している。

国内第 II/III 相試験 (IM101250 試験) 及び海外第 III 相試験 (IM101174 試験) における有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、死亡、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、中止に至った重篤な有害事象、副作用及び重篤な副作用の発現率は、国内外試験ともに SC 群と IV 群と同程度であった。

表 23 国内 IM101250 試験及び海外 IM101174 試験における有害事象の概要 (二重盲検期)

	国内 IM101250 試験		海外 IM101174 試験	
	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	SC 群 (736 例)	IV 群 (721 例)
死亡	0	0	2 (0.3)	5 (0.7)
有害事象	45 (76.3)	49 (83.1)	493 (67.0)	470 (65.2)
重篤な有害事象	4 (6.8)	3 (5.1)	31 (4.2)	35 (4.9)
中止に至った有害事象	3 (5.1)	3 (5.1)	15 (2.0)	25 (3.5)
副作用	31 (52.5)	35 (59.3)	204 (27.7)	210 (29.1)

例数 (%)

また、点滴静注用製剤において認められた感染症、重篤な感染症、悪性新生物、自己免疫疾患、結核、アナフィラキシー反応、心不全、脱髄疾患、乾癬、間質性肺疾患及び肝胆道系障害、並びに、皮下投与に伴う有害事象等の発現状況は表 24 のとおりであり、国内外試験ともに SC 群と IV 群で大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは点滴静注用製剤とほぼ同様であると考えられる。

表 24 国内 IM101250 試験及び海外 IM101174 試験における主要な有害事象（二重盲検期）

	国内 IM101250 試験		海外 IM101174 試験	
	SC 群 (59 例)	IV 群 (59 例)	SC 群 (736 例)	IV 群 (721 例)
感染症および寄生虫症	20 (33.9)	29 (49.2)	234 (31.8)	221 (30.7)
重篤な感染症	1 (1.7)	1 (1.7)	5 (0.7)	10 (1.4)
悪性新生物	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (0.4)	5 (0.7)
自己免疫疾患	0	0	7 (1.0)	6 (0.8)
結核	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心不全	0	0	0	0
脱髄疾患	0	0	0	0
乾癬	0	0	2 (0.3)	4 (0.6)
間質性肺疾患	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (1.7)	0	8 (1.1)	7 (1.0)
皮下投与に伴う全身性の有害事象 ^{a)}	1 (1.7)	4 (6.8)	56 (7.6)	56 (7.8)
皮下投与に伴う注射部位反応	0	0	19 (2.6)	18 (2.5)

例数 (%)

a) 本剤皮下投与後 24 時間以内に発現した事象（過敏症反応等）。

機構は、本剤は点滴静注用製剤と異なり体重による用量の調節が行われなことから、暴露量が高くなると考えられる低体重の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、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）について、体重 40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、60kg 以上 100kg 以下の有害事象の発現率を表 25 に示した。40 kg 未満の被験者数は 4 例と非常に少なく、40 kg 未満の患者での安全性は結論づけられなかったが、有害事象、重篤な有害事象等の発現率について、低体重の患者で発現率が上昇する明らかな傾向は認められなかった。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）において最も高い発現率が認められた MedDRA 器官別大分類（SOC）は「感染症及び寄生虫症」であったが、当該事象を含めた主要な有害事象の発現状況についても体重による影響は認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）における体重 40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、60kg 以上 100kg 以下及び 100kg 超の患者の有害事象の発現率は表 26 のとおりであり、低体重の患者で発現率が上昇する明らかな傾向は認められなかった。

表 25 国内 IM101250 試験の体重別の安全性（二重盲検期）

	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上 100 kg 以下	
	SC 群 (1 例)	IV 群 (3 例)	SC 群 (16 例)	IV 群 (21 例)	SC 群 (23 例)	IV 群 (20 例)	SC 群 (19 例)	IV 群 (15 例)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象	0	3(100.0)	13(81.3)	19(90.5)	18(78.3)	16(80.0)	14(73.7)	11(73.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	3(13.0)	1(5.0)	1(5.3)	2(13.3)
中止に至った有害事象	0	0	0	1(4.8)	2(8.7)	0	1(5.3)	2(13.3)
副作用	0	3(100.0)	8(50.0)	12(57.1)	15(65.2)	12(60.0)	8(42.1)	8(53.3)
主要な有害事象								
感染症および寄生虫症	0	3(100.0)	5(31.3)	11(52.4)	10(43.5)	8(40.0)	5(26.3)	7(46.7)
悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1(5.3)	1(6.7)
自己免疫疾患	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下投与に伴う全身性有害事象	0	0	1(6.3)	3(14.3)	0	0	0	1(6.7)
皮下投与に伴う注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

表 26 海外 IM101174 試験の体重別の安全性（二重盲検期）

	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上 100 kg 以下		100 kg 超	
	SC 群 (4 例)	IV 群 (2 例)	SC 群 (40 例)	IV 群 (42 例)	SC 群 (142 例)	IV 群 (135 例)	SC 群 (492 例)	IV 群 (489 例)	SC 群 (58 例)	IV 群 (53 例)
死亡	0	0	0	1(2.4)	0	2(1.5)	1(0.2)	2(0.4)	1(1.7)	0
有害事象	4(100.0)	2(100.0)	27(67.5)	23(54.8)	92(64.8)	94(69.6)	325(66.1)	310(63.4)	45(77.6)	41(77.4)
重篤な有害事象	2(50.0)	0	4(10.0)	3(7.1)	3(2.1)	8(5.9)	19(3.9)	21(4.3)	3(5.2)	3(5.7)
副作用	3(75.0)	1(50.0)	13(32.5)	10(23.8)	42(29.6)	39(28.9)	130(26.4)	137(28.0)	16(27.6)	23(43.4)
中止に至った有害事象	0	0	1(2.5)	2(4.8)	1(0.7)	7(5.2)	12(2.4)	14(2.9)	1(1.7)	2(3.8)
主要な有害事象										
感染症および寄生虫症	1(25.0)	1(50.0)	8(20.0)	12(28.6)	49(34.5)	50(37.0)	150(30.5)	135(27.6)	26(44.8)	23(43.4)
悪性新生物	0	0	0	1(2.4)	0	1(0.7)	3(0.6)	3(0.6)	0	0
自己免疫疾患	0	0	1(2.5)	0	0	3(2.2)	5(1.0)	3(0.6)	1(1.7)	0
皮下投与に伴う 全身性の有害事象	2(50.0)	0	2(5.0)	0	11(7.7)	11(8.1)	37(7.5)	39(8.0)	4(6.9)	6(11.3)
皮下投与に伴う 注射部位反応	0	0	3(7.5)	1(2.4)	4(2.8)	0	10(2.0)	12(2.5)	2(3.4)	5(9.4)

例数 (%)

機構は、現時点では低体重患者における安全性も含め、本剤と既承認の点滴静注用製剤の安全性プロファイルに大きな違いは示唆されていないと考えるが、国内臨床試験において収集された日本人 RA 患者の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

1) 負荷投与について

機構は、ブリッジング試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）及びブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）ではいずれも負荷投与として点滴静注用製剤の投与が行われている一方で、申請用法・用量においては負荷投与が規定されず、用法及び用量に関連する使用上の注意において、「本剤の初回投与前に、負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤を投与すること（アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書参照）。ただし、点滴静注用製剤の投与ができない場合は、負荷投与なしで本剤を投与することも可能である。」旨を記載する予定とされていることから、負荷投与を行わない場合にも本剤の有効性を担保可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

負荷投与の利点は、目標とする C_{min} 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に即時に到達させ、定常状態に短期間で到達させることであり、母集団薬物動態モデルを用いて、日本人 RA 患者に対して点滴静注用製剤の負荷投与を行った場合と行わなかった場合の本薬の C_{min} のシミュレーションを実施したところ、図 3 のとおり、負荷投与を行わなかった場合には投与初期の C_{min} が負荷投与を行った場合に比べて低いことが予想されたが、投与開始後 2 週間で、負荷投与の有無にかかわらず全被験者で目標 C_{min} である 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えることが推定された。

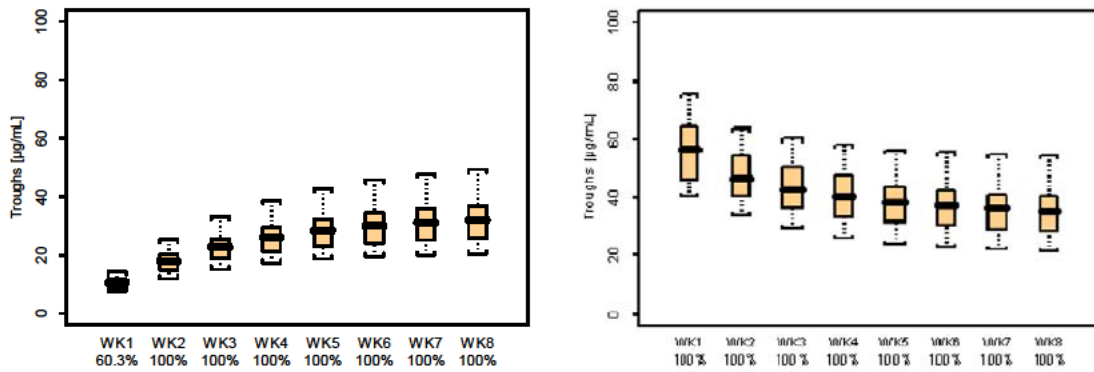


図3 日本人RA患者で推定された負荷投与なし(左)又は負荷投与あり(右)で週1回125mg皮下投与したときのC_{min}の経時推移

さらに、負荷投与なしで本剤を皮下投与した海外IM101173試験¹⁹においても、表27に示すように、C_{min}は初回投与後15日目には10 µg/mLを上回っていた。以上より、負荷投与を実施しない場合には、C_{min}が定常状態に到達するのに投与後6~8週間を要するものの、負荷投与の有無にかかわらず、一定以上の有効性が期待できるC_{min}が得られると予測された。

表27 海外IM101173試験におけるC_{min}(試験前期)

投与開始後	15日目	29日目	43日目	57日目	85日目	113日目
本剤単剤皮下投与群	11.2 (44) (41例)	15.6 (48) (45例)	18.1 (47) (38例)	21.7 (47) (38例)	20.4 (41) (39例)	23.7 (52) (37例)
本剤皮下投与+MTX群	13.7 (30) (40例)	19.4 (30) (49例)	23.4 (32) (41例)	24.4 (28) (48例)	28.8 (37) (47例)	28.5 (35) (46例)

幾何平均 (CV%)

負荷投与ありで実施した海外第Ⅲ相試験(IM101167、第1期)及び負荷投与なしで実施した海外第Ⅲ相試験(IM101173試験)に基づき、負荷投与の有無による有効性を比較したところ、投与後85日目におけるベースラインからのDAS28-CRPスコアの平均変化率は、負荷投与を行った海外第Ⅲ相試験(IM101167試験)では-31.59%、負荷投与を行わなかった海外第Ⅲ相試験(IM101173試験)では-27.8%であり、負荷投与の有無にかかわらず同程度の改善が認められた。

また、海外第Ⅲ相試験(IM101167試験)では、第2期(投与中断期)で本剤皮下投与を中断した被験者(本剤中断群)を、第3期(再開期)において二重盲検下でプラセボ又は本薬負荷投与群に1:1で再割付することにより負荷投与の有無別のC_{min}及び有効性を検討した。投与後197日目(投与再開28日後)のC_{min}は本剤負荷投与群で34.26 µg/mL、プラセボ負荷投与群で21.14 µg/mLであり、プラセボ負荷投与群のC_{min}は本剤負荷投与群に比べ低かったが、プラセボ負荷投与群においても目標とするC_{min} 10 µg/mLを上回った(「(i)生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。投与後197日目(投与再開28日後)のベースラインからのDAS28-CRPスコア変化量の第3期開始時(169日目)からの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤負荷投与群で-0.56±0.98、プラセボ負荷投与群で-0.50±1.04と、負荷投与の有無にかかわらず同様の値であり、ベースラインからのDAS28-CRPスコア変化量は第3期終了時(253日目)まで両投与群で同様の推移を示した。

¹⁹ MTXを治験薬投与開始前4週以上一定用量(10mg/週以上)で投与されているRA患者(本剤皮下投与+MTX群)、もしくはMTX投与歴がなく1剤以上のDMARDに対して効果不十分なRA患者、あるいはMTX投与を効果不十分又は忍容性不良のために中止したRA患者(本剤単剤皮下投与群)を対象に、本剤の免疫原性、トランプ濃度及び安全性を評価した試験。用法・用量は、本剤125mgを週1回、MTX併用もしくは非併用下で皮下投与すること設定され、投与期間は4ヶ月と設定された。総投与症例は100例(本剤皮下投与+MTX群51例、本剤単剤皮下投与群49例)であった。

以上より、負荷投与を行わなかった場合においても、定常状態 C_{\min} に到達するまでに時間を要するものの、負荷投与した場合と同程度の有効性が得られると考えられ、透析治療中の患者や腎障害等により水分負荷が制限されている場合、高齢で血管が細い等の身体的理由により点滴静注用製剤による負荷投与が難しいと主治医が判断した場合等、点滴静注用製剤の負荷投与ができない場合も想定されることから、そのような場合においては、負荷投与なしで本剤を投与することも許容可能と考える。

機構は、負荷投与の有無別で本剤の有効性を直接比較した試験成績は得られていないものの、海外試験では負荷投与を行わない場合においても速やかに $10 \mu\text{g/mL}$ 以上の C_{\min} が得られることが示され、負荷投与の有無で有効性に大きな相違はないことが示唆されていること、さらに、体格の小さい日本人ではより高い C_{\min} が得られる傾向があることも踏まえれば、負荷投与を行わない条件下でも一定の有効性が期待できることは予測可能であることから、患者の状態を勘案し、点滴静注用製剤の投与が困難な場合に負荷投与を行わないことは許容可能であると考ええる。

また、用法・用量並びに用法及び用量に関連する使用上の注意については、以下のように変更することが適切と考える。

[用法・用量] 通常、成人には投与初日にはアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静脈内注射（負荷投与）及び本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。

[用法・用量に関連する使用上の注意] 負荷投与の用法・用量は、アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること。

なお、本剤の有効性は負荷投与を行う用法・用量において検証されており、忍容性も許容可能であることから、現時点では、当該用法・用量を通常の用法・用量と設定することが妥当と考えるが、負荷投与を行わない場合においても $10 \mu\text{g/mL}$ 以上の C_{\min} に速やかに到達することが示唆されていることを踏まえると、負荷投与の有無にかかわらず同様の有効性が得られる可能性があると考えられることから、負荷投与の必要性については製造販売後にさらに検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

(4) 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性、安全性について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）成績より、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）の長期継続投与期において、本剤の自己投与が可能と判断され、自己投与を 1 回以上行った被験者は、長期継続投与期へ移行した 112 例中 105 例であった。長期継続投与期における ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率は表 28 のとおりであり、自己投与導入後も有効性が維持されていることが確認された。

表 28 国内 IM1011250 試験の長期継続投与期（自己投与開始後 52 週まで）の ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率

	ACR20%改善率 % (例数) [95%信頼区間]		ACR50%改善率 % (例数) [95%信頼区間]		ACR70%改善率 % (例数) [95%信頼区間]	
	SC 群 (56 例)	IV 群 (56 例)	SC 群 (56 例)	IV 群 (56 例)	SC 群 (56 例)	IV 群 (56 例)
169 日目 (0 週目)	94.6 (53/56) [85.1, 98.9]	87.5 (49/56) [75.9, 94.8]	67.9 (38/56) [54.0, 79.7]	66.1 (37/56) [52.2, 78.2]	39.3 (22/56) [26.5, 53.2]	32.1 (18/56) [20.3, 46.0]
533 日目 (52 週目)	94.2 (49/52) [84.1, 98.8]	96.1 (49/51) [86.5, 99.5]	78.8 (41/52) [65.3, 88.9]	90.2 (46/51) [78.6, 96.7]	57.7 (30/52) [43.2, 71.3]	60.8 (31/51) [46.1, 74.2]

投与群は二重盲検期での投与群

また、全例が医療機関で投与を受けた二重盲検期の有害事象の発現率は SC 群 76.3% (45/59 例)、IV 群 83.1% (49/59 例) であったのに対し、被験者の多くで自己投与が実施された長期継続投与期の有害事象の発現率は SC 群 87.5% (49/56 例)、IV 群 85.7% (48/56 例) であり²⁰、明らかな相違は認められなかった。自己投与を行った被験者 105 例中、注射部位反応が認められたのは 1 例（注射部位出血）であり、自己投与に伴う問題は認められなかった。

機構は、本剤の投与間隔（週 1 回皮下投与）は関節リウマチの効能・効果を有する他の皮下注製剤の中でも短いことから、本剤の自己投与時のアドヒアランスについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現製剤の注射液濃度は 125 mg/mL であり、さらに濃縮した場合には注射液の粘性が増し、注射時の痛みの増強や注射部位反応の原因となる可能性が考えられ、注射容量（1 mL）を多くすることも同様に注射時の不具合の原因となると考えられること等から、投与間隔については週 1 回が妥当であると判断した。被験者の多くが自己投与を実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）の長期継続投与期（全 112 例、本剤投与回数全 52 回）において、未投与回数の平均値±標準偏差は SC 群で 0.5±1.1 回、IV 群で 0.4±1.3 回²¹、二重盲検期から自己投与を実施した海外第Ⅲ相試験（IM101174 試験）において、二重盲検期（全 736 例、本剤投与回数全 24 回）の未投与回数の平均値は SC 群で 0.2±0.6 回、IV 群で 0.3±0.7 回であり、両試験における服薬遵守率は高かったことから、自己投与による週 1 回投与のアドヒアランスは良好と考える。

機構は、本剤の製造販売後の自己投与に係る医療従事者への指導及び患者に対する教育内容について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

自己投与の適用については、自己投与への移行を希望する患者のみを対象とし、医師による患者の十分な教育期間を設け、患者が自己投与に必要な一連の操作を確実に実施できることを確認した上で自己投与へ移行することを計画している。また、自己投与への移行後も十分な観察を行うとともに、患者希望や医師により自己投与の継続が困難と判断される場合には、医療機関における投与への再変更を検討することを医師に対して依頼する予定であり、さらに自己投与時の病状の急変や副作用への対応のためコールセンターを設ける予定である。また、自己投与に関する説明資料として、医療機関

²⁰ 二重盲検期での投与群。

²¹ 二重盲検期での投与群。

向けには①自己投与確認チェックシート、②自己投与導入用下敷き、③医療従事者用 Web サイト等、患者向けには①自己投与解説 DVD、②自己投与ガイドブック、③薬剤説明冊子、④投薬手帳、⑤患者用 Web サイト等を作成する予定である。なお、市販予定製剤は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101250 試験）で使用したフレンジ付 PFS に、針刺し事故を防止する機能を付加したニードルガード付 PFS（セーフティシリンジ）を予定している。

機構は、本剤の自己投与に関して、安全性及び有効性について特段の問題は示唆されていないと考えるが、現時点で自己投与時の安全性及び有効性情報は限られていることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、自己投与移行時の管理体制については、類薬の状況も参考に十分に整備しておく必要があると考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤について、点滴静注用製剤と比較して臨床上大きな問題となる安全性の差異は認められていないと考えるものの、臨床試験における本剤の投与症例は限られていることから、製造販売後調査において点滴静注用製剤と本剤の切り替え時、自己投与時の安全性及び有効性等についてさらに情報を収集して検討する必要があると考える。また、本剤の適正使用の推進のため、本剤に関する十分な知識と RA 治療の経験をもつ医師に本剤の使用を限定する等、現在、点滴静注用製剤で実施している製造販売後の安全対策と同様の対応をとる必要があると考える。

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（5.3.5.1.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、医師による適切な指導のもと患者による自己投与も可能になる製剤であり利便性の向上が期待され、臨床的意義はあると考える。安全性については、既承認の点滴静注用製剤と同様のプロファイルであると考えられるが、製造販売後調査において点滴静注用製剤から本剤への切り替え時、自己投与時の安全性及び有効性等についてさらに検討し、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、本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL
[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 24 年 7 月 4 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

本剤の用法・用量について、国内第 II/III 相試験 (IM101250 試験) 及び海外第 III 相試験 (IM101174 試験) において負荷投与を行う用法・用量で有効性が確認されており、忍容性も許容可能であることが示されていることから、現時点では、負荷投与を行う用法・用量を通常の用法・用量と設定することが妥当と考える一方、海外臨床試験において負荷投与を行わない場合でも速やかに 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上の C_{\min} が得られることが示され、負荷投与の有無で有効性に大きな相違はないことが示唆されていること等を踏まえ、点滴静注用製剤の投与が困難な場合には負荷投与を行わないことも許容可能とすること、また、負荷投与の必要性については製造販売後にさらに検討する必要があるとの機構の判断は、専門委員からも支持された。

機構は、点滴静注から皮下投与へ移行する場合の負荷投与の要否について説明するよう求めた。

申請者は、点滴静注から皮下投与に移行する際には、点滴静注用製剤の用法・用量に従った反復投与により、本薬の C_{\min} は定常状態に到達していると考えられ、週 1 回の皮下投与に切り替えることにより皮下投与時の定常状態の C_{\min} に速やかに到達すると考えられることから、点滴静注から皮下投与に移行する際には負荷投与は不要と考えることを説明し、その旨を用法・用量に関連する使用上の注意において情報提供することを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を下記のように整備することが適切と判断した。

[用法・用量] 通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 負荷投与の用法・用量は、アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 点滴静注から皮下注射に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに本剤の初回皮下注射を行うこと。

(2) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験において収集された日本人 RA 患者の安全性情報は限られていることから、使用実態下における本剤の安全性及び有効性についてさらに検討するとともに、点滴静注用製剤から本剤への切り替え時、自己投与時の安全性及び有効性等についても検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を 24 週間、登録予定症例数を 370 例とする製造販売後調査を実施し、点滴静注用製剤からの切り替え症例における安全性及び有効性、自己投与実施症例における安全性及び有効性等について検討すること、本剤の安全性及び有効性について点滴静注用製剤の製造販売後調査の結果とも比較検討すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、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、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 6 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、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。