



関節リウマチ患者を対象としたエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1] の 特定使用成績調査

持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室

漆田玲子／杉浦仁美／櫛谷千奈津／浅川佳代子

Specified Drug Use Results Survey of Etanercept (Genetical Recombination) [Etanercept Biosimilar 1] in Patients with Rheumatoid Arthritis

Reiko URUSHIDA / Hitomi SUGIURA / Chinatsu KUSHIYA / Kayoko ASAKAWA

Pharmacovigilance Department, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

● 要旨

エタネルセプト BS「MA」は、完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプターであるエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1] を有効成分とし、エンブレル®を先行バイオ医薬品とした国内初のバイオ後続品である。本邦において、関節リウマチ（RA）に対する治療薬として、2018年1月に製造販売承認を取得した。

今回、RA（関節の構造的損傷の防止を含む）患者に対する、日常診療下における本剤長期使用時（52週間）の安全性および有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査を実施した。

安全性解析対象症例は539例、うち有効性解析対象症例は538例であった。

副作用発現割合は11.87%（64/539例）で、承認時までのRA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下「臨床試験」）における副作用発現割合51.3%（96/187例）と比較して低値であった。本調査で複数例認められた副作用は、肝機能異常8例（1.48%）、発疹6例（1.11%）、咳嗽5例（0.93%）、上咽頭炎、薬疹、湿疹各3例（0.56%）、気管支炎、帯状疱疹、インフルエンザ、間質性肺疾患、上気道の炎症、口腔咽頭痛、蕁麻疹、注射部位そう痒感、注射部位反応、白血球数減少各2例（0.37%）で、いずれも承認時までのRA患者を対象とした臨床試験でも認められた副作用であった。

本調査では、本剤投与開始前の生物学的製剤の使用状況が本剤の安全性および有効性に影響を与えると推察されたため、前治療歴における生物学的製剤の使用状況別に抽出した患者集団について安全性および有効性を確認した。その結果、「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団における副作用発現割合は15.20%（31/204例）であり、RAの疾患活動性は、投与開始前のDAS28-4/ESRが 4.40 ± 1.131 、52週時 2.77 ± 1.362 、52週時までの変化量は -1.69 ± 1.299 で有意に低下した。「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団における副作用発現割合は7.42%（17/229例）であり、RAの疾患活動性は、投与開始前のDAS28-4/ESRが 2.51 ± 1.154 、52週時 2.45 ± 1.303 、52週時までの変化量は -0.04 ± 1.080 で、投与開始前のDAS28-4/ESRを維持した。「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団における副作用発現割合は27.59%（8/29例）であり、RAの疾患活動性は、投与開始前のDAS28-4/ESRが 3.61 ± 1.735 、52週時 2.94 ± 1.563 、52週時までの変化量は -0.53 ± 0.930 で、本剤投与後のDAS28-4/ESRは低下した。

本調査で安全性、有効性について臨床上一問題となる事象は認められず、本剤のRA治療におけるバイオ後続品としての有用性が示唆される結果であると考えられた。

キーワード：エタネルセプト、バイオ後続品、関節リウマチ、長期使用、特定使用成績調査

はじめに

関節リウマチ (RA) は、慢性炎症性疾患であり、関節破壊の進行に伴って関節の変形、身体機能の悪化をもたらす。そのため、QOL の大幅な低下をきたし多大な社会的経済的負荷の原因となる。RA のような慢性疾患では、継続的な通院や加療が必要であるため、生涯に要する患者の医療費負担は大きいことが知られている¹⁾。RA の治療目標は、生物学的製剤の高い治療効果により著しく変化しており、全ての患者において臨床的寛解、もしくは、少なくとも低疾患活動性を目指すことが世界的なコンセンサスとなっている。本邦においても、厚生労働省の研究班より、臨床的寛解の維持を目標とした RA の治療目標が提言されている²⁾。

腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor, 以下「TNF」) は、RA や乾癬といった疾患において、炎症反応の原因となる主なサイトカインの一つと考えられている。TNF 阻害薬は、RA 患者の臨床症状改善・関節破壊進行抑制・身体機能の改善が最も期待できる薬剤であり、本邦では 2003 年より RA の治療に導入され、現在、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、オゾラリズマブの 6 剤が使用可能である²⁾。近年 TNF 阻害薬に対するバイオ後続品 (バイオシミラー、BS) が開発され、その普及は患者の経済的負担軽減や医療保険財政改善に繋がること期待されている¹⁾。

エタネルセプト BS 「MA」 (以下「本剤」) は、チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 細胞を宿主とした遺伝子組換えにより製造された、完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプターであるエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] を有効成分とし、エンブレル[®]を先行バイオ医薬品とした国内初のバイオ後続品である。本邦において、既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) に対する治療薬として、2018 年 1 月にエタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、エタネルセプト BS 皮下注用 25 mg 「MA」、エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、エタネルセプト BS 皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、エタネルセプト BS 皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」の

承認を取得し、2019 年 8 月にエタネルセプト BS 皮下注 25 mg ペン 0.5 mL 「MA」の承認を取得した。また、エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、エタネルセプト BS 皮下注用 25 mg 「MA」については、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能又は効果も取得している。

今回、関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) 患者に対する、日常診療下における本剤長期使用時 (52 週間) の安全性および有効性を把握することを目的とし、2018 年 6 月～2022 年 5 月にかけて実施した特定使用成績調査の結果を報告する。

対象と方法

1. 調査対象および予定症例数

本剤の投与が新たに開始された RA (関節の構造的損傷の防止を含む) 患者を対象に、使用実態下における本剤長期使用時 (52 週間) の安全性および有効性の検討が可能な症例数として、520 例 (安全性解析対象症例) を目標 (予定) 症例数とした特定使用成績調査を中央登録方式により実施した。

2. 観察期間

原則として、本剤投与開始日から 52 週間を観察期間とし、投与 52 週までの間に投与を中止した場合は、その時点で調査終了とした。

3. 調査項目

患者背景として、性別、登録時の妊娠・授乳の有無 (女性のみ)、生年月日又は年齢、使用目的、本剤での治療経験、身長、体重、入院・外来区分、喫煙歴、既往歴 (結核以外)、アレルギー歴、 β -D-グルカン、KL-6、合併症、Steinbrocker の病期分類基準 / 機能分類、RA の罹病期間・手術歴・家族歴、RA に対する前治療薬・併用薬の使用状況、前治療薬の効果 (効果ありの場合は本剤を使用する理由) を調査した。

また、投与開始前の結核スクリーニングに関する事項として、結核既往の有無、結核患者との接触の有無、胸部 X 線 (又は胸部 CT) 検査、ツベルクリン反応検査、IFN- γ 遊離試験等の実施状況、抗結核薬の投与状況を調査した。

本剤の投与状況として、本剤の 1 回投与量、週ごとの投与回数、投与方法 (医師の投与、自己投与)、休薬の有無、減量・休薬の理由、投与・休薬期間、

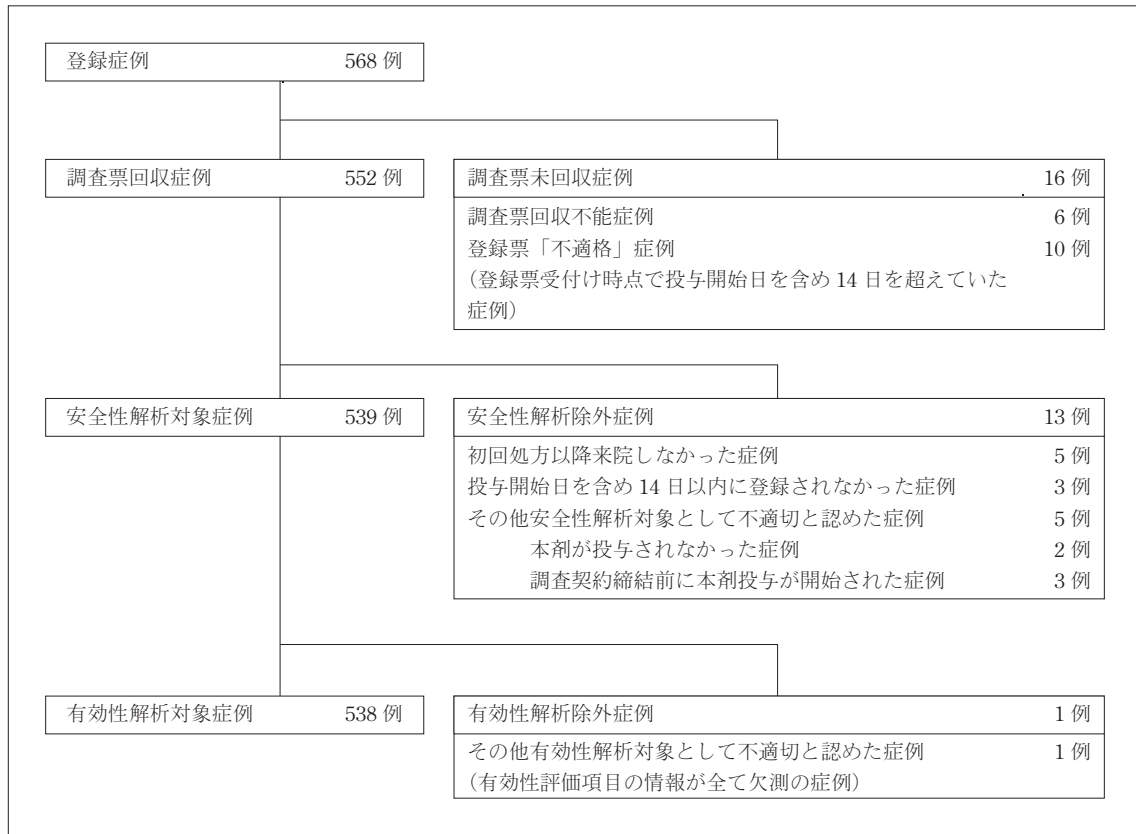


図 1 症例構成図

投与終了・中止状況，投与終了・中止理由，他の生物学的製剤（先行バイオ医薬品を含む）への切替え（切替えの有無，薬剤名），本剤投与期間中の妊娠・授乳の有無および出産（予定）日（女性のみ）を調査した。

安全性に関する事項として，有害事象の発現状況〔有害事象名，発現日，重症度，重篤性，処置，転帰情報，併用被疑薬，本剤との因果関係，有害事象に関連する臨床検査値，胸部 X 線（又は胸部 CT）検査の実施状況〕を調査した。また，重点調査事項として重篤な感染症（真菌感染症を含む日和見感染症，敗血症を含む），結核，脱髄疾患，重篤なアレルギー反応，重篤な血液障害，間質性肺炎，B 型肝炎の再活性化，抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群，肝機能障害，中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎，急性腎不全・ネフローゼ症候群，心不全を設定した。

有効性に関する事項として，28 関節の評価（圧痛関節数，腫脹関節数），担当医師による全般的活動性評価〔VAS (Visual Analogue Scale)〕，担当医

師による全般改善度評価，患者による全般的活動性評価（VAS），臨床検査値〔ESR（赤血球沈降速度），CRP（C-反応性蛋白）〕等を調査した。

4. 評価項目

安全性については，安全性解析対象症例における副作用（本剤との因果関係が否定されない有害事象）の発現状況を主たる解析項目とした。副作用の種類は ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J (ver.25.0) を用いて集計した。

有効性については，有効性解析対象症例のうち，本剤投与開始前，投与後 24 週時および 52 週時で，臨床経過項目から DAS28-4/ESR³⁾ を算出可能であった症例を評価可能症例とし，DAS28-4/ESR の推移（スコア，変化量），EULAR 反応基準³⁾ による改善度（「反応良好」と「中等度反応」の割合），RA の疾患活動性の推移を評価した。DAS28-4/ESR 値では，5.1 超を高度疾患活動性，3.2 超 5.1 以下を中等度疾患活動性，3.2 以下を低度疾患活動性とした。また，低度疾患活動性のうち 2.6 未満を寛解とした。

また，担当医師が本剤投与開始前からの症状経過

表1 患者背景

項目		症例数 (%)	項目		症例数 (%)
安全性解析対象症例		539 (100.0)	安全性解析対象症例		539 (100.0)
年齢 (歳)	15 以上 25 未満	8 (1.5)	アレルギー歴	無	434 (80.5)
	25 以上 35 未満	27 (5.0)		有	63 (11.7)
	35 以上 45 未満	70 (13.0)		不明	42 (7.8)
	45 以上 55 未満	125 (23.2)	本剤投与前の 関節リウマチの 病期分類 (Stage)	I	152 (28.2)
	55 以上 65 未満	105 (19.5)		II	186 (34.5)
	65 以上 75 未満	138 (25.6)		III	118 (21.9)
	75 以上 85 未満	58 (10.8)		IV	82 (15.2)
	85 以上	8 (1.5)		不明	1 (0.2)
	15 未満	0 (0.0)	本剤投与前の 関節リウマチの 機能分類 (Class)	I	193 (35.8)
	15 以上 65 未満	335 (62.2)		II	293 (54.4)
65 以上	204 (37.8)	III		50 (9.3)	
症例数	539	IV		2 (0.4)	
平均値 ± 標準偏差	57.6 ± 14.57	不明	不明	1 (0.2)	
中央値	59.0	関節リウマチの 罹病期間 (年)	3 未満	105 (19.5)	
最小値~最大値	19 ~ 90		3 以上 5 未満	55 (10.2)	
性別	男		91 (16.9)	5 以上 10 未満	111 (20.6)
	女		448 (83.1)	10 以上 15 未満	102 (18.9)
妊娠の有無 ^{注1)}	無		438 (97.8)	15 以上	120 (22.3)
	有		7 (1.6)	不明	46 (8.5)
	不明		3 (0.7)	症例数	493
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	50 (9.3)	平均値 ± 標準偏差	10.22 ± 9.08	
	18.5 以上 25.0 未満	230 (42.7)	中央値	8.00	
	25.0 以上	72 (13.4)	最小値~最大値	0.1 ~ 63.0	
	不明	187 (34.7)	関節リウマチの 手術歴	無	485 (90.0)
	症例数	352		有	53 (9.8)
平均値 ± 標準偏差	22.33 ± 4.13	不明		1 (0.2)	
入院・外来	入院	4 (0.7)	関節リウマチの 家族歴	無	468 (86.8)
	外来	534 (99.1)		有	48 (8.9)
	不明	1 (0.2)		不明	23 (4.3)
喫煙歴	無	309 (57.3)	関節リウマチの 治療歴	無	3 (0.6)
	有	98 (18.2)		有	536 (99.4)
	不明	132 (24.5)	関節リウマチの 治療歴 (生物学的製剤)	無	207 (38.4)
既往歴	無	401 (74.4)		有	331 (61.4)
	有	123 (22.8)		不明	1 (0.2)
	不明	15 (2.8)	関節リウマチの 治療歴 (MTX)	無	79 (14.7)
合併症	無	279 (51.8)		有	459 (85.2)
	有	253 (46.9)	不明	1 (0.2)	
	不明	7 (1.3)	関節リウマチの治療歴 (MTX 以外の DMARDs)	無	349 (64.7)
合併症 (肝臓疾患) ^{注2)}	無	503 (93.3)		有	190 (35.3)
	有	29 (5.4)		関節リウマチの治療歴 (ステロイド剤)	無
	不明	7 (1.3)	有		173 (32.1)
合併症 (腎臓疾患) ^{注2)}	無	511 (94.8)	関節リウマチの治療歴 (JAK 阻害剤)	無	523 (97.0)
	有	21 (3.9)		有	16 (3.0)
	不明	7 (1.3)	前治療薬の効果 ^{注3)}	効果なし (効果不十分を含む)	256 (47.8)
		効果あり		280 (52.2)	

注1: 割合 (%) の分母は女性とする。

注2: 「無」に該当する症例は合併症「無」の症例を含む。

注3: 割合 (%) の分母は関節リウマチの治療歴「有」の536例とする。

表2 本剤投与継続・中止状況と中止理由の内訳

項目		症例数 (%)
安全性解析対象症例		539 (100.0)
投与終了・中止状況	「投与52週時」以降も継続中	378 (70.1)
	投与終了・中止	161 (29.9)
投与終了・中止理由 ^(注1)	症状改善	4 (2.5)
	有害事象発現	30 (18.6)
	効果不十分	63 (39.1)
	患者希望 (有害事象を除く)	30 (18.6)
	途中から来院せず	10 (6.2)
	転院	21 (13.0)
	その他	14 (8.7)

注1: 割合 (%) の分母は「投与終了・中止状況」が「投与終了・中止」の161例とする。

投与終了・中止理由は重複して集計する。

を含めて総合的に評価し、「著効」, 「有効」, 「無効」, 「判定不能」の区分に従って判定した全般改善度について, 「著効」および「有効」と判定された症例を有効症例とし, 有効割合を評価した。各評価時点における欠測値はLOCF法で補完した。

5. 解析方法

DAS28-4/ESRの投与開始前からの推移 (スコア, 変化量) では, 対応のある t 検定 (投与開始前との比較) を用い, 有意水準を両側5%とした。

6. 省令の順守

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成16年12月20日付厚生労働省令第171号)」に則り実施した。

結 果

1. 症例構成

本調査の症例構成図を図1に示す。本調査において, 568例が登録され, 552例の調査票を回収した。そのうち, 初回処方以降来院のなかった症例5例, 投与開始日を含め14日以内に登録されなかった症例3例, 本剤が投与されなかった症例2例, 調査契約締結前に本剤投与が開始された症例3例の計13例を除いた539例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例539例の患者背景を表1に示す。また, 安全性解析対象症例539例のうち有効性評価項目の情報が全て欠測の症例1例を有効性評価不能症例として除いた538例を有効性解析対象症例とした。

表3 本剤投与開始時の1回投与量・投与回数

		1回投与量	
		25 mg	50 mg
症例数		193	346
投与回数	2回/週	23	0
	1回/5日	3	0
	1回/週	126	305
	1回/10日	7	3
	1回/2週	26	25
	1回/3週	6	2
	1回/4週	2	9
1回/6週	0	2	

2. 本剤の投与状況

安全性解析対象症例539例のうち, 378例 (70.1%) が本調査の観察期間である「本剤投与52週時」以降も本剤の投与を継続した。「本剤投与52週時」より前で中止した症例は161例 (29.9%) であった。本剤投与継続・中止状況と中止理由の内訳を表2に示す。

安全性解析対象症例539例における本剤投与期間の平均値±標準偏差は299.7±113.0日であった (中央値364.0日, 最小値~最大値は1~364日)。また, 投与中止した症例161例における本剤投与期間の平均値±標準偏差は148.7±101.0日であった (中央値133日, 最小値~最大値1~359日)。

安全性解析対象症例539例における本剤投与開始時の「1回投与量」および「投与回数」は,

表4 本剤の使用理由 (前治療薬の効果ありの症例)

項 目		症例数 (%)
本剤を使用する理由 ^{注1)}	患者希望	222 (79.3)
	副作用の軽減	3 (1.1)
	その他	62 (22.1)
	薬剤費軽減	45 (16.1)
	妊娠希望	4 (1.4)
	効果期待	4 (1.4)
	先行バイオ医薬品からの切替え	4 (1.4)
	副作用予防	2 (0.7)
	医師判断	2 (0.7)
JAK 阻害剤治験薬からの切替え	1 (0.4)	

注1：割合 (%) の分母は前治療薬の効果「効果あり」の280例とする。
本剤を使用する理由は重複して集計する。

表5 関節リウマチに対する治療歴における生物学的製剤の種類

項 目		症例数 (%)
安全性解析対象症例		539 (100.0)
関節リウマチの治療歴 (生物学的製剤)	無	207 (38.4)
	有	331 (61.4)
	アダリムマブ	26 (4.8)
	アバタセプト	24 (4.5)
	インフリキシマブ	18 (3.3)
	インフリキシマブ後続1	2 (0.4)
	エタネルセプト ^{注1)}	284 (52.7)
	エタネルセプト後続2	1 (0.2)
	ゴリムマブ	25 (4.6)
	サリルマブ	2 (0.4)
	セルトリズマブ ペゴル	11 (2.0)
	トシリズマブ	37 (6.9)
	他社治験薬	2 (0.4)
	不明	1 (0.2)

注1：本剤の先行バイオ医薬品
生物学的製剤の種類は重複して集計する。

「50 mg 1回 / 週」投与が305例と最も多く、次いで「25 mg 1回 / 週」が126例であった (表3)。

本調査において、前治療にて効果が認められていた患者で本剤投与を開始する症例について、本剤の使用理由の情報を収集した。安全性解析対象症例539例中、前治療薬の効果「効果あり」280例における本剤を使用する理由を表4に示す。本剤を使用する理由は、患者希望79.3% (222/280例)、副作用の軽減1.1% (3/280例)、その他22.1% (62/280例)であった。その他の内訳として、薬剤

費軽減16.1% (45/280例)が報告された。

本調査では、表1で示したとおり、安全性解析対象症例539例のうち61.4% (331/539例)が本剤投与開始前に生物学的製剤の治療歴を有する症例であり、本剤投与前に先行バイオ医薬品による治療歴がある症例は52.7% (284/539例)であった (表5)。本剤投与開始前の生物学的製剤の使用状況は、本剤の安全性および有効性に影響を与えると推察されるため、RAに対する治療歴「有」の症例から、表6に示した①～③の生物学的製剤の使用状況に

表6 関節リウマチに対する治療歴（生物学的製剤の使用状況）の分類

分類		生物学的製剤の使用状況 (以下の全てを満たす)	該当する症例数	
			安全性 解析対象	有効性 解析対象
①	前治療に生物学的製剤の使用なし	・前治療歴に生物学的製剤の使用なし	204例	203例
②	先行バイオ医薬品からの切替え	・前治療歴に生物学的製剤の使用あり ・生物学的製剤は先行バイオ医薬品のみ、かつ、本剤開始の直前 [※] に使用あり	229例	229例
③	他の生物学的製剤からの切替え	・前治療歴に生物学的製剤の使用あり ・生物学的製剤は先行バイオ医薬品以外の生物学的製剤のみ、かつ、本剤開始の直前 [※] に使用あり	29例	29例

※ 本剤開始の直前：本剤開始前3カ月以内

該当する患者を抽出した集団についても安全性および有効性を確認した。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

本調査における副作用発現状況を表7に示す。安全性解析対象症例539例中、64例(11.87%)に97件の副作用が認められた。そのうち、複数例認められた副作用は、肝機能異常8例(1.48%)、発疹6例(1.11%)、咳嗽5例(0.93%)、上咽頭炎、薬疹、湿疹各3例(0.56%)、気管支炎、带状疱疹、インフルエンザ、間質性肺疾患、上気道の炎症、口腔咽頭痛、蕁麻疹、注射部位そう痒感、注射部位反応、白血球数減少各2例(0.37%)であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる事象であった。

重篤な副作用は、安全性解析対象症例539例中、12例(2.23%)に17件認められた。その内訳は、間質性肺疾患が2例(0.37%)、心房細動、心不全、慢性副鼻腔炎、死亡(詳細不明)、顔面麻痺、胃潰瘍、胃腸出血、リンパ節症、混合性結合組織病、くも膜下出血、皮下組織膿瘍、大腸ポリープ、浸潤性乳管癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各1例(0.19%)であった。これらの重篤な副作用のうち、顔面麻痺は回復したが後遺症(舌のしびれが未回復)が残り、大腸ポリープは本剤中止後も未回復、リンパ節症の転帰は不明であった。死亡(詳細不明)を除いたその他の重篤な副作用の転帰は、本剤を休薬または中止した後、いずれも軽快または回復であった。

また、「関節リウマチに対する治療歴（生物学的製剤の使用状況）の分類」（表6）による患者集団における副作用発現割合は、「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団で15.20% (31/204例)、「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団で7.42% (17/229例)、「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団で27.59% (8/29例)であった。安全性解析対象症例全体における副作用発現割合11.87% (64/539例)に比し、「前治療に生物学的製剤の使用なし」および「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団において副作用の発現割合が高く、「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団では、全体よりも副作用発現割合が低かった。

副作用の発現時期を確認する目的で、「関節リウマチに対する治療歴（生物学的製剤の使用状況）の分類」（表6）による患者集団について、投与開始後「12週未満」、「12週以上24週未満」、「24週以上36週未満」、「36週以上52週未満」、「52週以上」における初発副作用発現状況を検討した（表8）。

「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団における発現時期別初発副作用発現割合は、それぞれ8.82% (18/204例)、4.86% (9/185例)、3.66% (6/164例)、2.63% (4/152例)、0.00% (0/136例)で、投与開始後「12週未満」の初発副作用発現割合が最も高く、投与開始からの期間が長くなるほど初発副作用発現割合は徐々に低下する傾向が認められた。

「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団にお

表7 副作用発現状況

	調査症例全体	前治療に生物学的製剤の使用なし	先行バイオ医薬品からの切替え	他の生物学的製剤からの切替え
安全性解析対象症例数	539	204	229	29
副作用等の発現症例数	64	31	17	8
副作用等の発現割合	11.87%	15.20%	7.42%	27.59%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数〔発現割合(%)〕			
感染症および寄生虫症	16 (2.97)	9 (4.41)	4 (1.75)	2 (6.90)
気管支炎	2 (0.37)	1 (0.49)	1 (0.44)	0 (0.00)
蜂巣炎	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
慢性副鼻腔炎	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
毛包炎	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
単純ヘルペス	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	2 (0.37)	2 (0.98)	0 (0.00)	0 (0.00)
インフルエンザ	2 (0.37)	2 (0.98)	0 (0.00)	0 (0.00)
限局性感染	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
上咽頭炎	3 (0.56)	2 (0.98)	1 (0.44)	0 (0.00)
爪囲炎	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
咽頭炎	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮下組織膿瘍	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
浸潤性乳管癌	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
血液およびリンパ系障害	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
* リンパ節症	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
食欲減退	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
神経系障害	4 (0.74)	2 (0.98)	1 (0.44)	1 (3.45)
* 顔面麻痺	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
* くも膜下出血	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
* 脳室周囲白質軟化症 ^{注1)}	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
* 結膜嚢胞	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
* 心房細動	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
心不全	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.04)	6 (2.94)	1 (0.44)	3 (10.34)
咳嗽	5 (0.93)	3 (1.47)	0 (0.00)	1 (3.45)
間質性肺疾患	2 (0.37)	2 (0.98)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸水	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
湿性咳嗽	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
上気道の炎症	2 (0.37)	1 (0.49)	0 (0.00)	1 (3.45)
口腔咽頭痛	2 (0.37)	1 (0.49)	1 (0.44)	0 (0.00)

MedDRA/J version (25.0)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

注1 : 脳室周囲白質軟化症、胎児発育不全、先天性サイトメガロウイルス感染は本剤使用患者が出産した出生児に発現した副作用である。

表7 副作用発現状況 (つづき)

	調査症例全体	前治療に生物学的製剤の使用なし	先行バイオ医薬品からの切替え	他の生物学的製剤からの切替え
安全性解析対象症例数	539	204	229	29
副作用等の発現症例数	64	31	17	8
副作用等の発現割合	11.87%	15.20%	7.42%	27.59%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数〔発現割合 (%)〕			
胃腸障害	4 (0.74)	2 (0.98)	2 (0.87)	0 (0.00)
* 胃潰瘍	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
* 胃腸出血	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
口内炎	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
* 大腸ポリープ	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
* 唾液腺嚢胞	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
肝胆道系障害	9 (1.67)	7 (3.43)	1 (0.44)	1 (3.45)
肝機能異常	8 (1.48)	6 (2.94)	1 (0.44)	1 (3.45)
肝障害	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	15 (2.78)	5 (2.45)	3 (1.31)	3 (10.34)
薬疹	3 (0.56)	1 (0.49)	0 (0.00)	1 (3.45)
湿疹	3 (0.56)	2 (0.98)	0 (0.00)	1 (3.45)
痒疹	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
発疹	6 (1.11)	2 (0.98)	2 (0.87)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.37)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.37)	1 (0.49)	1 (0.44)	0 (0.00)
関節痛	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
* 混合性結合組織病	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	2 (0.37)	1 (0.49)	1 (0.44)	0 (0.00)
* 排尿困難	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
腎機能障害	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
* 胎児発育不全 ^{注1)}	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
先天性サイトメガロウイルス感染 ^{注1)}	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.48)	2 (0.98)	3 (1.31)	1 (3.45)
* 死亡	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬効欠如 ^{注2)}	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
注射部位紅斑	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
注射部位浮腫	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
注射部位そう痒感	2 (0.37)	0 (0.00)	2 (0.87)	0 (0.00)
注射部位発疹	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
注射部位反応	2 (0.37)	0 (0.00)	1 (0.44)	0 (0.00)
口渇	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.45)
臨床検査	3 (0.56)	3 (1.47)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	2 (0.37)	2 (0.98)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数増加	1 (0.19)	1 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)

MedDRA/J version (25.0)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

注1 : 脳室周囲白質軟化症, 胎児発育不全, 先天性サイトメガロウイルス感染は本剤使用患者が出産した出生児に発現した副作用である。

注2 : 薬効欠如の医師による報告事象名はリウマチ再燃 (二次無効) であった。

表8 初発の発現時期別副作用の発現状況

	初発副作用の 発現時期	全 体	12 週未満	12 週以上 24 週未満	24 週以上 36 週未満	36 週以上 52 週未満	52 週以上
前治療に 生物学的製剤の 使用なし	症例数	204	204	185	164	152	136
	副作用発現症例数	31	18	9	6	4	0
	副作用発現割合	15.20%	8.82%	4.86%	3.66%	2.63%	0.00%
先行バイオ 医薬品からの 切替え	症例数	229	229	209	200	194	182
	副作用発現症例数	17	10	2	4	2	0
	副作用発現割合	7.42%	4.37%	0.96%	2.00%	1.03%	0.00%
他の生物学的 製剤からの 切替え	症例数	29	29	22	21	16	14
	副作用発現症例数	8	7	1	2	0	0
	副作用発現割合	27.59%	24.14%	4.55%	9.52%	0.00%	0.00%

ける発現時期別初発副作用発現割合は、それぞれ 4.37% (10/229 例), 0.96% (2/209 例), 2.00% (4/200 例), 1.03% (2/194 例), 0.00% (0/182 例) であった。

また、「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団における発現時期別初発副作用発現割合は、それぞれ 24.14% (7/29 例), 4.55% (1/22 例), 9.52% (2/21 例), 0.00% (0/16 例), 0.00% (0/14 例) であった。

「先行バイオ医薬品からの切替え」および「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団では投与開始後「12 週未満」の初発副作用発現割合が最も高く、「12 週以上 24 週未満」で低下するが、「24 週以上 36 週未満」で上昇し、その後「36 週以上 52 週未満」以降は低下する傾向で、投与開始からの期間が長くなることで初発副作用発現割合が上昇することはなかった。

なお、いずれの患者集団においても、本剤の長期投与 (52 週間) において投与開始からの期間が長くなることで副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、本剤投与 24 週以降で初めて発現した副作用で複数例認められた事象はなかった。

2) 重点調査事項

本調査では重篤な感染症 (真菌感染症を含む日和見感染症, 敗血症を含む), 結核, 脱髄疾患, 重篤なアレルギー反応, 重篤な血液障害, 間質性肺炎, B 型肝炎の再活性化, 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群, 肝機能障害, 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑, 抗好中球細

胞質抗体陽性血管炎, 急性腎不全・ネフローゼ症候群, 心不全を重点調査事項として設定し, 副作用発現状況を検討した。その結果, 重篤な感染症, 間質性肺炎, 肝機能障害, 急性腎不全・ネフローゼ症候群, 心不全が認められ, それ以外の重点調査事項に該当する副作用は認められなかった。

① 重篤な感染症

重篤な感染症は 3 例 (0.56%) に認められ, 内訳は慢性副鼻腔炎, 皮下組織膿瘍, ニューモシチス・イロベチ肺炎各 1 例 (0.19%) であった。重症度は重度または中等度であった。本剤は休薬または中止しており, 転帰は軽快または回復であった。

② 間質性肺炎

間質性肺炎は, 間質性肺疾患が 2 例 (0.37%) に認められ, いずれも重篤, 重症度は中等度であった。2 例とも本剤を中止し, 転帰は軽快であった。

③ 肝機能障害

肝機能障害は 9 例 (1.67%) に認められ, 内訳は肝機能異常 8 例 (1.48%), 肝障害 1 例 (0.19%) であった。肝機能異常はいずれも非重篤, 重症度は軽度であり本剤投与を継続して回復もしくは軽快した。また, 肝障害は非重篤, 重症度は中等度であり本剤を減量して継続し軽快した。

④ 急性腎不全・ネフローゼ症候群

急性腎不全・ネフローゼ症候群は, 腎機能障害が 1 例 (0.19%) に認められ, 非重篤, 重症度は軽度であった。本剤は継続し, 転帰は未回復であった。

⑤ 心不全

心不全は 1 例 (0.19%) に認められた。重篤, 重症度は中等度であり, 本剤を中止し軽快した。

3) 特定の背景を有する患者における安全性

特定の背景を有する患者として小児（15歳未満）、高齢者（65歳以上）、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者について副作用発現状況を検討した。本調査において小児の患者は収集されなかった。

安全性解析対象症例539例中、高齢者（65歳以上）の患者が204例（37.85%）収集され、そのうち21例（10.29%）に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は、湿疹、発疹各2例（0.98%）、蜂巣炎、慢性副鼻腔炎、単純ヘルペス、上咽頭炎、皮下組織膿瘍、リンパ節症、顔面麻痺、くも膜下出血、心房細動、心不全、咳嗽、間質性肺疾患、胃潰瘍、胃腸出血、口内炎、大腸ポリープ、薬疹、蕁麻疹、排尿困難、腎機能障害、注射部位そう痒感、注射部位発疹各1例（0.49%）であった。

女性の安全性解析対象症例448例中、妊娠時の薬物曝露症例は7例（1.56%）収集され、副作用は1例（14.29%）において出産した出生児に、胎児発育不全、脳室周囲白質軟化症（報告事象名は脳室周囲の嚢胞性病変）、先天性サイトメガロウイルス感染（報告事象名は症候性先天性サイトメガロウイルス感染症）が認められた。調査症例である母親は、本剤投与開始後約3カ月の時点で妊娠8週と診断され、妊娠診断後も本剤投与継続し、妊娠中期に入り本剤投与を中止した。本剤中止約3カ月後に出産した。

安全性解析対象症例539例中、肝機能障害を有する患者が29例（5.38%）収集され、そのうち6例（20.69%）に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は、リンパ節症、顔面麻痺、肝機能異常、発疹、死亡（詳細不明）、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位発疹各1例（3.45%）であった。肝機能異常は、報告事象名は肝機能障害悪化で、脂肪肝を合併していた患者に本剤投与開始から29日目に肝機能障害を発現し、本剤投与を継続し転帰は軽快であった。

安全性解析対象症例539例中、腎機能障害を有する患者が21例（3.90%）収集され、そのうち6例（28.57%）に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は、顔面麻痺、胃潰瘍、胃腸出血、大腸ポリープ、発疹、蕁麻疹、腎機能障害、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位発疹各1例（4.76

%）であった。腎機能障害は本剤開始時に腎機能検査異常を合併していた症例に、本剤投与開始から245日目に発現した副作用であり、非重篤、重症度は軽度であった。本剤投与を継続しており、クレアチニン値は投与開始前0.85 mg/dL、本剤投与中の最悪値が1.62 mg/dLの上昇であり、副作用発現後約5.5カ月の転帰は未回復であった。

4. 有効性

1) DAS28-4/ESRによる評価

① DAS28-4/ESRの推移

有効性解析対象症例538例中、DAS28-4/ESRによる評価が可能であった症例におけるDAS28-4/ESRスコア（平均値±標準偏差、以下同じ）および投与開始前からの変化量（平均値±標準偏差、以下同じ）の推移を表9に示す。

有効性解析対象症例全体では、投与開始前のDAS28-4/ESRは 3.54 ± 1.526 であり、24週時、52週時におけるDAS28-4/ESRおよび変化量はそれぞれ 2.71 ± 1.258 , -0.90 ± 1.321 ($p < 0.001$), 2.67 ± 1.352 , -0.84 ± 1.409 ($p < 0.001$)であった。

「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団では、投与開始前のDAS28-4/ESRは 4.40 ± 1.131 であり、24週時、52週時におけるDAS28-4/ESRおよび変化量はそれぞれ 2.72 ± 1.206 , -1.71 ± 1.193 ($p < 0.001$), 2.77 ± 1.362 , -1.69 ± 1.299 ($p < 0.001$)と、DAS28-4/ESRは有意に低下した。

一方、「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団では、DAS28-4/ESRは、24週時、52週時いずれも投与開始前と比較して有意な低下は認められなかった。これらの症例では、投与開始前のDAS28-4/ESRは 2.51 ± 1.154 であり、24週時、52週時におけるDAS28-4/ESR、変化量はそれぞれ 2.51 ± 1.233 , -0.09 ± 0.955 ($p = 0.407$), 2.45 ± 1.303 , -0.04 ± 1.080 ($p = 0.691$)と、DAS28-4/ESRに有意な変化はなかったものの、投与開始前のDAS28-4/ESRを維持した。

「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団では、DAS28-4/ESRは、24週時、52週時のいずれも投与開始前と比較して有意な低下は認められなかった。これらの症例では、投与開始前のDAS28-4/ESRが 3.61 ± 1.735 であり、24週時、52週時におけるDAS28-4/ESRおよび変化量はそれぞれ3.14

表9 DAS28-4/ESRの推移(スコア, 変化量)

			投与開始前	24週時 (LOCF)	52週時 (LOCF)
有効性 解析対象 症例全体	スコア	症例数	249	218	270
		平均値±標準偏差	3.54±1.526	2.71±1.258	2.67±1.352
		中央値	3.56	2.50	2.37
		最小値～最大値	0.0～7.6	-0.8～8.5	-0.6～8.5
	変化量	症例数	—	189	220
		平均値±標準偏差	—	-0.90±1.321	-0.84±1.409
		中央値	—	-0.64	-0.57
		最小値～最大値	—	-5.7～6.0	-5.6～6.0
		検定結果	p<0.001	p<0.001	
前治療に 生物学的製剤の 使用なし	スコア	症例数	106	93	106
		平均値±標準偏差	4.40±1.131	2.72±1.206	2.77±1.362
		中央値	4.38	2.68	2.60
		最小値～最大値	2.0～7.6	-0.8～5.6	-0.6～7.7
	変化量	症例数	—	81	91
		平均値±標準偏差	—	-1.71±1.193	-1.69±1.299
		中央値	—	-1.83	-1.61
		最小値～最大値	—	-5.7～0.4	-5.6～0.9
		検定結果	p<0.001	p<0.001	
先行バイオ 医薬品からの 切替え	スコア	症例数	99	85	113
		平均値±標準偏差	2.51±1.154	2.51±1.233	2.45±1.303
		中央値	2.34	2.32	2.16
		最小値～最大値	0.0～5.4	0.6～8.5	0.0～8.5
	変化量	症例数	—	76	93
		平均値±標準偏差	—	-0.09±0.955	-0.04±1.080
		中央値	—	-0.07	-0.08
		最小値～最大値	—	-2.2～6.0	-2.2～6.0
		検定結果	p=0.407	p=0.691	
他の生物学的 製剤からの 切替え	スコア	症例数	13	13	15
		平均値±標準偏差	3.61±1.735	3.14±1.615	2.94±1.563
		中央値	3.63	3.15	2.83
		最小値～最大値	0.8～6.7	0.5～6.4	0.5～6.4
	変化量	症例数	—	11	11
		平均値±標準偏差	—	-0.45±0.887	-0.53±0.930
		中央値	—	-0.34	-0.34
		最小値～最大値	—	-1.8～1.0	-2.2～1.0
		検定結果	p=0.121	p=0.090	

±1.615, -0.45±0.887 (p=0.121), 2.94±1.563, -0.53±0.930 (p=0.090) と, DAS28-4/ESR に有意な変化はなかったものの, 本剤投与後の DAS28-4/ESR は低下した。

② EULAR 反応基準による改善度

EULAR 反応基準 (DAS28-4/ESR) による改善度の推移を表 10 に示す。

有効性解析対象症例全体における 24 週時, 52 週

時の DAS28-4/ESR の改善割合 (95%信頼区間) は, 50.3% (42.92～57.60%), 49.1% (42.31～55.90%) であった。

「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団では, 24 週時, 52 週時の DAS28-4/ESR の改善割合 (95%信頼区間) は, 79.0% (68.54～87.27%), 75.8% (65.72～84.19%) であった。

一方, 「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集

表 10 EULAR 反応基準 (DAS28-4/ESR) による改善度

		24 週時 (LOCF)	52 週時 (LOCF)
有効性 解析対象 症例全体	症例数	189	220
	DAS28-4/ESR の改善度	症例数 (%)	症例数 (%)
	反応良好	59 (31.2)	69 (31.4)
	中等度反応	36 (19.0)	39 (17.7)
	反応なし	94 (49.7)	112 (50.9)
	改善*	95 (50.3)	108 (49.1)
改善割合の 95%信頼区間		42.92 ~ 57.60	42.31 ~ 55.90
前治療に 生物学的製剤の 使用なし	症例数	81	91
	DAS28-4/ESR の改善度	症例数 (%)	症例数 (%)
	反応良好	45 (55.6)	51 (56.0)
	中等度反応	19 (23.5)	18 (19.8)
	反応なし	17 (21.0)	22 (24.2)
	改善*	64 (79.0)	69 (75.8)
改善割合の 95%信頼区間		68.54 ~ 87.27	65.72 ~ 84.19
先行バイオ 医薬品からの 切替え	症例数	76	93
	DAS28-4/ESR の改善度	症例数 (%)	症例数 (%)
	反応良好	6 (7.9)	10 (10.8)
	中等度反応	10 (13.2)	13 (14.0)
	反応なし	60 (78.9)	70 (75.3)
	改善*	16 (21.1)	23 (24.7)
改善割合の 95%信頼区間		12.54 ~ 31.92	16.37 ~ 34.76
他の生物学的 製剤からの 切替え	症例数	11	11
	DAS28-4/ESR の改善度	症例数 (%)	症例数 (%)
	反応良好	3 (27.3)	3 (27.3)
	中等度反応	1 (9.1)	1 (9.1)
	反応なし	7 (63.6)	7 (63.6)
	改善*	4 (36.4)	4 (36.4)
改善割合の 95%信頼区間		10.93 ~ 69.21	10.93 ~ 69.21

※ 改善 = 「反応良好」 + 「中等度反応」

団では、24 週時、52 週時の DAS28-4/ESR の改善割合 (95%信頼区間) は、21.1% (12.54 ~ 31.92%)、24.7% (16.37 ~ 34.76%) であった。

また、「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団では、24 週時、52 週時の DAS28-4/ESR の改善割合 (95%信頼区間) は、36.4% (10.93 ~ 69.21%)、36.4% (10.93 ~ 69.21%) であった。

③ RA の疾患活動性 (DAS28-4/ESR) の推移

DAS28-4/ESR による疾患活動性の推移を表 11 に示す。

有効性解析対象症例全体では、低度疾患活動性の割合は投与開始前 41.0% (102/249 例)、24 週時 70.6% (154/218 例)、52 週時 70.0% (189/270 例) であった。また、寛解の割合は投与開始前 30.1% (75/249 例)、24 週時 52.8% (115/218 例)、52 週時 55.6% (150/270 例) であった。

「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団では、低度疾患活動性の割合は投与開始前 13.2% (14/106 例)、24 週時 72.0% (67/93 例)、52 週時 67.0% (71/106 例) であった。また、寛解の割合

表 11 関節リウマチの疾患活動性 (DAS28-4/ESR) の推移

		投与開始前	24 週時 (LOCF)	52 週時 (LOCF)
有効性 解析対象 症例全体	症例数	249	218	270
	疾患活動性※	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
	高度疾患活動性	41 (16.5)	10 (4.6)	13 (4.8)
	中等度疾患活動性	106 (42.6)	54 (24.8)	68 (25.2)
	低度疾患活動性 〔寛解〕	102 (41.0) 〔 75 (30.1)〕	154 (70.6) 〔115 (52.8)〕	189 (70.0) 〔150 (55.6)〕
前治療に 生物学的製剤の 使用なし	症例数	106	93	106
	疾患活動性※	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
	高度疾患活動性	28 (26.4)	5 (5.4)	5 (4.7)
	中等度疾患活動性	64 (60.4)	21 (22.6)	30 (28.3)
	低度疾患活動性 〔寛解〕	14 (13.2) 〔 5 (4.7)〕	67 (72.0) 〔 45 (48.4)〕	71 (67.0) 〔 53 (50.0)〕
先行バイオ 医薬品からの 切替え	症例数	99	85	113
	疾患活動性※	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
	高度疾患活動性	3 (3.0)	3 (3.5)	5 (4.4)
	中等度疾患活動性	24 (24.2)	16 (18.8)	21 (18.6)
	低度疾患活動性 〔寛解〕	72 (72.7) 〔 57 (57.6)〕	66 (77.6) 〔 54 (63.5)〕	87 (77.0) 〔 72 (63.7)〕
他の生物学的 製剤からの 切替え	症例数	13	13	15
	疾患活動性※	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
	高度疾患活動性	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (6.7)
	中等度疾患活動性	4 (30.8)	5 (38.5)	5 (33.3)
	低度疾患活動性 〔寛解〕	6 (46.2) 〔 4 (30.8)〕	7 (53.8) 〔 5 (38.5)〕	9 (60.0) 〔 7 (46.7)〕

※ 疾患活動性：

高度疾患活動性；DAS28-4/ESR > 5.1

中等度疾患活動性；3.2 < DAS28-4/ESR ≤ 5.1

低度疾患活動性；DAS28-4/ESR ≤ 3.2

寛解；DAS28-4/ESR < 2.6

は投与開始前 4.7% (5/106 例), 24 週時 48.4% (45/93 例), 52 週時 50.0% (53/106 例) であった。

一方、「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団では、低度疾患活動性の割合は投与開始前 72.7% (72/99 例), 24 週時 77.6% (66/85 例), 52 週時 77.0% (87/113 例) であった。また、寛解の割合は投与開始前 57.6% (57/99 例), 24 週時 63.5% (54/85 例), 52 週時 63.7% (72/113 例) であった。

「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団では、低度疾患活動性の割合は投与開始前 46.2% (6/13 例), 24 週時 53.8% (7/13 例), 52 週時 60.0%

(9/15 例) であった。また、寛解の割合は投与開始前 30.8% (4/13 例), 24 週時 38.5% (5/13 例), 52 週時 46.7% (7/15 例) であった。

2) 担当医師による全般改善度評価

担当医師による全般改善度の推移を表 12 に示す。各評価時点で評価可能であった症例の 24 週時, 52 週時における全般改善度 (主治医判定) の「有効」以上の割合はそれぞれ, 有効性解析対象症例全体で 85.0% (407/479 例), 83.6% (445/532 例), 「前治療に生物学的製剤の使用なし」患者集団で 87.7% (164/187 例), 85.6% (172/201 例), 「先行

表 12 全般改善度 (主治医判定)

		52 週時 (LOCF)	24 週時 (LOCF)
有効性 解析対象 症例全体	症例数	479	532
	全般改善度 (主治医判定)	症例数 (%)	症例数 (%)
	著 効	134 (28.0)	143 (26.9)
	有 効	273 (57.0)	302 (56.8)
	無 効	49 (10.2)	61 (11.5)
	判定不能	23 (4.8)	26 (4.9)
	「有効」以上*	407 (85.0)	445 (83.6)
「有効」以上割合の95%信頼区間		81.4 ~ 88.0	80.2 ~ 86.7
前治療に 生物学的製剤の 使用なし	症例数	187	201
	全般改善度 (主治医判定)	症例数 (%)	症例数 (%)
	著 効	64 (34.2)	65 (32.3)
	有 効	100 (53.5)	107 (53.2)
	無 効	18 (9.6)	24 (11.9)
	判定不能	5 (2.7)	5 (2.5)
	「有効」以上*	164 (87.7)	172 (85.6)
「有効」以上割合の95%信頼区間		82.1 ~ 92.0	79.9 ~ 90.1
先行バイオ 医薬品からの 切替え	症例数	204	228
	全般改善度 (主治医判定)	症例数 (%)	症例数 (%)
	著 効	51 (25.0)	52 (22.8)
	有 効	135 (66.2)	151 (66.2)
	無 効	12 (5.9)	16 (7.0)
	判定不能	6 (2.9)	9 (3.9)
	「有効」以上*	186 (91.2)	203 (89.0)
「有効」以上割合の95%信頼区間		86.4 ~ 94.7	84.2 ~ 92.8
他の生物学的 製剤からの 切替え	症例数	25	29
	全般改善度 (主治医判定)	症例数 (%)	症例数 (%)
	著 効	5 (20.0)	6 (20.7)
	有 効	11 (44.0)	14 (48.3)
	無 効	5 (20.0)	5 (17.2)
	判定不能	4 (16.0)	4 (13.8)
	「有効」以上*	16 (64.0)	20 (69.0)
「有効」以上割合の95%信頼区間		42.5 ~ 82.0	49.2 ~ 84.7

※「有効」以上の割合 (%) の母数には「判定不能」症例を含む。

「バイオ医薬品からの切替え」患者集団で 91.2% (186/204 例), 89.0% (203/228 例), 「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団で 64.0% (16/25 例), 69.0% (20/29 例) であった。

考 察

本剤は承認時, RA 患者を対象とした臨床試験に

において先行バイオ医薬品との有効性の同等性が示され, また, 安全性プロファイルに先行バイオ医薬品との大きな差異は認められなかった。しかしながら, 本剤の投与経験は限られていたことから, 臨床使用実態下における本剤の安全性および有効性に係る情報を収集, 把握することを目的として本調査を実施した。

本剤はバイオ後続品であることから、本調査では本剤投与開始前に生物学的製剤での治療経験を有する患者がある程度の割合で存在することが想定されたため、前治療において効果が認められていた患者で、本剤投与を開始する症例について、本剤の使用理由の情報を収集した。その結果、安全性解析対象症例 539 例中、約半数の 280 例が「前治療薬の効果あり」で本剤を投与開始した症例であり、そのうち 87.5% (245/280 例) が前治療薬に先行バイオ医薬品の使用歴がある患者であった。前治療において効果が認められていた患者における本剤の使用理由は、患者希望が 79.3% (222/280 例) と最も多かった。また、本調査においては、16.1% (45/280 例) の患者が前治療歴に生物学的製剤を使用し薬剤費軽減を目的に本剤の使用を開始している症例であった。本調査において、先行バイオ医薬品あるいは他の生物学的製剤の治療歴がある患者で本剤へ切替える患者が一定数いることが確認できた。

安全性解析対象症例 539 例中、64 例 (11.87%) に 97 件の副作用が認められた。承認時までの RA 患者を対象とした臨床試験における副作用発現割合は 51.3% (96/187 例)⁴⁾ で、これと比較して本調査における副作用発現割合は低値であった。本調査で複数例認められた副作用はいずれも承認時までの RA 患者を対象とした臨床試験でも認められた副作用であり、本調査において発現割合が上回る副作用は認められなかった。

重篤な副作用は、安全性解析対象症例 539 例中、12 例 (2.23%) 17 件認められ、そのうち、複数例認められた重篤な副作用は、間質性肺疾患 0.37% (2 例) で、承認時までの RA 患者を対象とした臨床試験における重篤な副作用の発現割合 7.0% (13/187 例) および重篤な間質性肺疾患の発現割合 1.6% (3/187 例)⁴⁾ を上回らなかった。

一方、「関節リウマチに対する治療歴 (生物学的製剤の使用状況) の分類」(表 6) による患者集団における副作用発現割合は、「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団で 15.20% (31/204 例)、「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団で 7.42% (17/229 例)、「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団で 27.59% (8/29 例) で、前治療薬に先行バイオ医薬品を使用し本剤に切替えた症例は、本剤投与開始前から本剤の成分 (エタネルセプト) に曝

露されていることから、本剤開始後に発現した副作用発現割合が低かったと考えられた。なお、いずれの患者集団においても、本剤の長期投与 (52 週間) において投与開始からの期間が長くなることで副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

先行バイオ医薬品の製造販売後調査における副作用発現状況は、使用成績調査 (全例調査、観察期間 24 週間) では副作用発現割合 26.61% (3,721/13,983 例)、重篤な副作用の発現割合は 4.6% (639/13,983 例) で、重篤な間質性肺疾患の発現割合は 0.5% (73 例)、また、長期使用に関する特定使用成績調査 (観察期間 3 年間) において発現時期が 1 年以内の副作用発現割合は 27.26% (184/675 例) と報告されている⁵⁾。先行バイオ医薬品との副作用発現状況の直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は、先行バイオ医薬品の副作用発現割合を上回るものではないと推察され、重篤な副作用の発現状況も含め、特筆すべきリスクは認められなかった。

重点調査事項 (重篤な感染症 (真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む)、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B 型肝炎の再活性化、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎不全・ネフローゼ症候群、心不全) について特筆すべき傾向は認められなかった。

特定の背景を有する患者 (妊産婦) における安全性の検討において、本剤の投与患者が出産した出生児に、胎児発育不全、脳室周囲白質軟化症 (報告事象名は脳室周囲の嚢胞性病変)、先天性サイトメガロウイルス感染 (報告事象名は症候性先天性サイトメガロウイルス感染症) が認められた。先天性サイトメガロウイルス感染は、症候性の場合には、胎児発育遅延にともなう低出生体重、肝脾腫、脳室内石灰化、脳室拡大、肝機能異常、血小板減少、網膜炎、けいれんなどの症状を伴う⁶⁾ ことが知られており、出生時に認められた所見は一連の事象と考えられるが、本症例はサイトメガロウイルス感染時期が不明であったことから、本剤との因果関係を否定できないため副作用と判断した。本剤投与による感染症発現のリスクおよび妊婦への投与時の胎盤通過性

および児における感染症発現のリスクについて、現行の「使用上の注意」にて注意喚起を行っているが、妊婦への投与にあたっては、今後も治療上の有益性の判断や投与後の十分な観察を行うことにより、適正に使用する必要があると考えられた。

以上、本剤のRA患者を対象とした特定使用成績調査において、副作用の発現状況、重点調査事項、特定の背景を有する患者への投与等の観点から本剤の安全性について検討した結果、臨床上、新たな懸念となる事項は認められなかった。

有効性評価について、「関節リウマチに対する治療歴（生物学的製剤の使用状況）の分類」（表6）による患者集団における検討では、「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団203例のうちDAS28-4/ESRによる評価が可能であった症例におけるDAS28-4/ESRは投与開始前と比較して本剤投与後24週時、52週時で有意に低下した。疾患活動性（DAS28-4/ESR）の推移については、低度疾患活動性の割合は投与開始前13.2%、24週時72.0%、52週時67.0%、寛解の割合は投与開始前4.7%、24週時48.4%、52週時50.0%であった。EULAR反応基準によるDAS28-4/ESRの改善割合は、24週時79.0%、52週時75.8%であった。DAS28-4/ESRの平均値は、投与開始前 4.40 ± 1.131 から24週時 2.72 ± 1.206 、52週時 2.77 ± 1.362 と有意に低下し、本剤投与後のDAS28-4/ESRにおいて本剤の有効性は示されたものと考えられた。なお、先行バイオ医薬品との直接の比較は困難であるが、先行バイオ医薬品の製造販売後調査（長期使用に関する特定使用成績調査）におけるEULAR反応基準による改善割合は、6カ月後で84.2%（448/532例）、1年後で82.7%（467/565例）と報告されている⁵⁾。本調査におけるEULAR反応基準による改善割合は52週時で76%程度であったが、この患者集団では投与開始前のDAS28-4/ESR値は、高度疾患活動性（DAS28-4/ESR > 5.1）、中等度疾患活動性（ $3.2 < \text{DAS28-4/ESR} \leq 5.1$ ）、低度疾患活動性（DAS28-4/ESR ≤ 3.2 ）に該当する症例がそれぞれ26.4%（28/106例）、60.4%（64/106例）、13.2%（14/106例）で、中等度疾患活動性または低度疾患活動性の症例が73.6%であり、DAS28-4/ESRの変化量が小さい症例が多かったことが、投与開始前からの変化量をもとに評

価する指標であるEULAR反応基準による改善割合に影響したと考えられた。

「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団229例のうちDAS28-4/ESRによる評価が可能であった症例におけるDAS28-4/ESRは投与開始前と比較して24週時、52週時ともに有意な変化はなかったものの、投与開始前のDAS28-4/ESRを維持した。疾患活動性（DAS28-4/ESR）の推移については、低度疾患活動性の割合は投与開始前72.7%、24週時77.6%、52週時77.0%、寛解の割合は投与開始前57.6%、24週時63.5%、52週時63.7%であった。EULAR反応基準によるDAS28-4/ESRの改善割合は、24週時21.1%、52週時24.7%であった。この患者集団では72.7%（72/99例）が投与開始前に低度疾患活動性（DAS28-4/ESR平均値1.96）であり、投与開始前にRAの疾患活動性が低くDAS28-4/ESRの変化量が小さい症例が多かったことが影響していたと考えられるが、DAS28-4/ESR平均値は投与開始前の値を維持しており、先行バイオ医薬品から本剤へ切替えた場合でも疾患活動性が悪化することはなかった。

「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団29例のうちDAS28-4/ESRによる評価が可能であった症例におけるDAS28-4/ESRは、投与開始前と比較して24週時、52週時ともに有意な変化はなかったものの、本剤投与後のDAS28-4/ESRは低下した。疾患活動性（DAS28-4/ESR）の推移については、低度疾患活動性の割合は投与開始前46.2%、24週時53.8%、52週時60.0%であった。また、寛解の割合は投与開始前30.8%、24週時38.5%、52週時46.7%であった。EULAR反応基準によるDAS28-4/ESRの改善割合は、24週時36.4%、52週時36.4%であった。有意な改善はなかったものの、DAS28-4/ESRの平均値は投与開始前よりも低下しており、他の生物学的製剤から本剤へ切替えた場合で疾患活動性が悪化することはなかった。

全般改善度（主治医判定）の「有効」以上の割合は、「前治療に生物学的製剤の使用なし」および「先行バイオ医薬品からの切替え」患者集団では24週時、52週時のいずれも80%以上の改善割合であった。一方、「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団では24週時64.0%、52週時69.0%で、「前治療に生物学的製剤の使用なし」または「先行

バイオ医薬品からの切替え」患者集団と比較すると低い傾向が見られた。理由は不明であるが、この患者集団では、判定不能の症例数の割合が他の患者集団よりも多かった（24週時 16.0%（4/25例）、52週時 13.8%（4/29例））ことも影響していると考えられた。

「前治療に生物学的製剤の使用なし」の患者集団では有意な改善が認められたこと、「先行バイオ医薬品からの切替え」および「他の生物学的製剤からの切替え」患者集団では、有意な改善は認められなかったが、先行バイオ医薬品または他の生物学的製剤から本剤に切替えた場合でも疾患活動性が悪化することはなく、維持されたことから、本剤の有効性に特段の懸念はないと判断した。

以上、本剤のRA患者を対象とした特定使用成績調査の結果から、本剤の安全性および有効性に関して臨床上的懸念となる事項は認められず、本剤のRA治療薬におけるバイオ後続品としての有用性が示唆される結果であると考えられた。

利益相反

本調査は持田製薬株式会社より委託を受けたあゆみ製薬株式会社が実施した。論文作成は持田製薬株式会社が実施したものであり、漆田玲子、杉浦仁美、櫛谷千奈津、浅川佳代子は持田製薬株式会社の社員である。

謝辞

本調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただき

ました全国の調査担当医師の先生方に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会 編：関節リウマチ診療ガイドライン2020，第4章4 関節リウマチ治療における医療経済評価。診断と治療社，東京，2021.
- 2) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対するTNF阻害薬使用の手引き（2023年3月22日改訂版）。https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline_tnf_230323.pdf（2023年7月10日閲覧）
- 3) Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* **35**: 745-757, 2009.
- 4) Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* **77**: 488-494, 2018.
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：エンブレル®皮下注用10 mg / 25 mg，エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL / 50 mg シリンジ1.0 mL 再審査報告書（2017年8月8日）。https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171019001/671450000_21700AMY00005_A100_2.pdf（2023年7月10日閲覧）
- 6) 小児慢性特定疾病情報センター：90 先天性サイトメガロウイルス感染症（バージョン1.0，更新日：2017年3月17日）https://www.shouman.jp/disease/details/11_32_090/#details_related（2023年7月10日閲覧）