

## 審議結果報告書

平成 21 年 6 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レミケード点滴静注用 100  
[一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 田辺製薬株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）  
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 21 年 5 月 21 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 ]	レミケード点滴静注用 100
[ 一 般 名 ]	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
[ 申 請 者 名 ]	田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）
[ 申 請 年 月 日 ]	平成 19 年 9 月 26 日
[ 剤 型 ・ 含 量 ]	1 バイアル（20 mL）中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
[ 申 請 区 分 ]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[ 特 記 事 項 ]	迅速審査（平成 20 年 10 月 14 日）
[ 審 査 担 当 部 ]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 21 年 5 月 21 日

[ 販 売 名 ]           レミケード点滴静注用 100  
[ 一 般 名 ]           インフリキシマブ ( 遺伝子組換え )  
[ 申 請 者 名 ]        田辺製薬株式会社 ( 現 田辺三菱製薬株式会社 )  
[ 申 請 年 月 日 ]     平成 19 年 9 月 26 日  
[ 審 査 結 果 ]

提出された資料から、関節リウマチ ( 関節の構造的損傷の防止を含む ) に対する本剤の有効性及び安全性、並びに効果不十分又は効果減弱例における増量時の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第 Ⅲ 相増量試験の成績から示されたと判断する。安全性については、投与量増量時及び投与間隔短縮時には感染症の発現リスクが増加する可能性があることから、患者の症状等を十分に観察した上でリスク・ベネフィットを慎重に判断し、投与量・投与間隔の変更後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。また、投与量増量時及び投与間隔短縮時の安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

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、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[ 効能・効果 ]        既存治療で効果不十分な下記疾患  
                          関節リウマチ ( 関節の構造的損傷の防止を含む )  
                          ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎  
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 ( 既存治療で効果不十分な場合に限る )  
                          中等度から重度の活動期にある患者  
                          外瘻を有する患者

( 下線部追加、波線部変更 )

[ 用法・用量 ]        < 関節リウマチ >  
通常、体重 1 kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。  
                          < クローン病 >  
通常、体重 1 kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2

週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重1 kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

(下線部追加)

なお、本剤投与時には1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

また、提出された国内第 相増量試験成績から、関節リウマチに係る効能追加承認時の承認条件「本剤を増量して投与した場合あるいは投与間隔を短縮した場合の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告するとともに、用法・用量の変更について検討すること。」の内容について確認できたものと判断する。

## 審査報告(1)

平成 21 年 4 月 10 日作成

### 申請品目

[販売名] レミケード点滴静注用 100  
[一般名] インフリキシマブ(遺伝子組換え)  
[申請者名] 田辺製薬株式会社(現 田辺三菱製薬株式会社)  
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日  
[剤型・含量] 1 バイアル(20 mL)中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤

[申請時効能・効果] 次の効果を目的とする関節リウマチの治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

症状の軽減

関節破壊の進展防止

身体機能障害の改善

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量] <関節リウマチ>  
通常、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、症状により 6 週投与後は体重 1 kg 当たり 10 mg までの増量や、4 週間までの投与間隔の短縮が可能である。増量や投与間隔の短縮は段階的に行うこと。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<クローン病>

中等度から重度の活動期にある患者

体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回点滴静注する。

外瘻を有する患者

体重 1 kg 当たり 5 mg を 3 回(初回、2 週後、6 週後)点滴静注する。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

(下線部今回追加)

なお、本剤投与時には 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

## ・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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

### 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インフリキシマブ（遺伝子組換え）は、米国セントコア社で創製されたヒト腫瘍壊死因子  $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）に特異的なマウス型モノクローナル抗体由来の可変領域とヒト IgG<sub>1</sub>、 $\kappa$  アイソタイプ抗体の定常領域を有するキメラ型の抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体である。

本剤は、本邦においては、2002年1月に「クローン病の治療」、2003年7月に「関節リウマチ」、2007年1月に「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」、2007年11月に「クローン病の維持療法」に係る効能・効果で承認され、海外においては関節リウマチ、クローン病等の炎症性疾患を対象に2008年8月現在90カ国で承認されている。

本邦における関節リウマチ（RA）の初回申請時には、本剤の用法・用量は、米国と同様に、3 mg/kg を0、2、6週、以後8週間隔で静脈内投与を行うことを通常用法・用量とし、効果不十分な場合には10mg/kgまでの増量や4週間隔までの投与間隔の短縮を可能とする旨の内容にて申請されたが、医薬品第一部会（2003年2月28日開催）において、日本人患者における10mg/kgまでの増量の必要性が十分に確認されていないこと等が指摘され、維持用量として3 mg/kgの8週間隔投与のみが承認され、「本剤を増量して投与した場合あるいは投与間隔を短縮した場合の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告するとともに、用法・用量の変更について検討すること。」との承認条件が付された。

当該承認条件に加え、RAに対する本邦での上市後、多くの患者が3 mg/kgの8週間隔投与に奏効するものの、一部に効果不十分や効果減弱となる患者が存在することが明らかになってきた現状を踏まえ、2005年9月より、3mg/kgの維持投与時と10mg/kgまでの増量時の有効性及び安全性を比較検討する臨床試験が追加実施された。その結果、日本人患者における増量の必要性が確認されたとして、今般、用法・用量の変更に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。また、当該増量試験において、「関節破壊の進展防止」及び「身体機能障害の改善」に係る効果も確認されたとして、RAの効能・効果にこれらの効果を追加するための一部変更承認申請も併せて行われた。

なお、今回の申請に際しては、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は提出されていない。本申請については、上記の医薬品第一部会における議論や関係学会の要望等に鑑みて、迅速に処理するよう厚生労働省から通知が発出されている（平成20年10月14日付薬食審査発第1014001号）。

## 2 臨床に関する資料

### （ ）臨床薬理の概要

#### < 提出された資料の概略 >

RA患者を対象として実施された国内第 相増量試験（TA-650-13試験）及び欧米において本剤の増量に係る承認取得時の根拠データとされた海外臨床試験（C0168T22試験<ATTRACT試験>及びC0168T41試験<START試験>）における本剤の薬物動態の検討結果が提出された。

血清中インフリキシマブ（以下、本薬）濃度及び抗インフリキシマブ抗体（ATI）は、ELISA 法により測定された（血清中本薬濃度の定量限界：0.10 µg/mL）。

（１）日本人患者を対象とした薬物動態

１）国内第 相増量試験（添付資料 5.3.3.2.1：TA-650-13 < 2005 年 9 月 ~ 2007 年 5 月 >）

メトトレキサート（MTX）効果不十分な日本人 RA 患者（327 例、20-74 歳、55.39 ± 10.07 kg）を対象に、MTX 併用下で本剤 3 mg/kg を 0、2 及び 6 週に持続静脈内投与し、10 週の症状改善を割付因子とした動的割付後、14 週以降は本剤 3 mg/kg、6 mg/kg 又は 10 mg/kg のいずれかの用量を 8 週間隔で 46 週まで投与した際の血清中本薬濃度推移が検討された（下表）。

表 増量試験における投与前、投与後 1 時間及び投与後 4 週間の血清中本薬濃度（µg/mL）

投与週	3 mg/kg 群			6 mg/kg 群			10 mg/kg 群		
	投与前	投与後 1 時間	投与後 4 週間	投与前	投与後 1 時間	投与後 4 週間	投与前	投与後 1 時間	投与後 4 週間
0 週		57.77±14.23 58.14 [0.00,97.96] (99)			58.86±11.74 58.52 [34.96,103.40] (104)			58.23±11.34 57.16 [33.25,94.27] (104)	
6 週	6.60±4.56 6.22 [0.00,17.62] (99)		6.08±4.89 5.52 [0.00,20.56] (99)	6.26±4.40 6.75 [0.00,17.21] (104)		6.19±4.62 6.37 [0.00,19.49] (104)	7.03±5.00 6.72 [0.00,21.16] (104)		6.90±5.76 5.89 [0.00,30.52] (103)
14 週	1.17±1.47 0.80 [0.00,7.04] (99)	60.82±13.60 60.35 [35.34,103.86] (99)	4.65±4.26 3.95 [0.00,15.33] (97)	1.97±8.83 0.79 [0.00,90.17] (104)	110.94±23.83 113.41 [0.55,186.77] (104)	10.36±7.29 10.24 [0.00,32.73] (104)	1.46±1.88 0.76 [0.00,10.95] (104)	188.70±39.61 186.12 [111.88,345.09] (104)	19.54±12.76 20.18 [0.00,57.33] (103)
22 週	0.85±0.98 0.50 [0.00,3.47] (95)		4.61±4.21 3.73 [0.00,17.26] (93)	2.18±2.30 1.81 [0.00,10.72] (101)		10.92±8.15 11.06 [0.00,32.96] (98)	4.73±4.78 3.13 [0.00,23.66] (103)		22.92±14.89 22.99 [0.00,69.61] (100)
30 週	0.76±0.99 0.31 [0.00,4.21] (93)	57.41±14.48 57.21 [0.00,84.22] (91)	4.36±3.99 3.30 [0.00,16.37] (91)	2.66±2.76 2.11 [0.00,11.60] (96)	114.73±26.15 113.61 [35.82,198.69] (95)	11.91±8.79 12.05 [0.00,41.55] (95)	6.17±6.57 3.88 [0.00,31.13] (98)	196.31±38.32 197.30 [71.96,281.09] (98)	23.39±14.93 24.54 [0.00,77.58] (98)
46 週	0.87±1.14 0.39 [0.00,4.87] (88)	60.29±15.91 59.03 [0.17,111.93] (87)	4.32±4.00 3.94 [0.00,16.43] (87)	3.07±3.18 2.57 [0.00,18.07] (94)	122.78±30.77 121.90 [0.00,197.92] (92)	12.18±8.19 13.11 [0.00,35.99] (92)	6.68±6.49 4.90 [0.00,33.19] (95)	203.44±46.90 206.43 [9.49,290.55] (95)	23.86±15.10 23.50 [0.00,72.14] (95)
54 週*	0.90±1.13 0.44 [0.00,4.01] (86)			2.88±2.80 2.28 [0.00,12.69] (91)			6.50±6.26 5.47 [0.00,31.79] (95)		

平均値 ± 標準偏差、中央値、[最小値、最大値]（例数）\*46 週投与後 8 週間。

全例に 3 mg/kg を初回投与したときの投与後 1 時間の血清中濃度（中央値）は 57.99 µg/mL であり、3 mg/kg 群の 14、30 及び 46 週投与終了 1 時間後の血清中濃度もほぼ同様の値であった。トラフの血清中濃度（中央値）は 14 週（全例）では 0.80 µg/mL であったが、54 週には 3 mg/kg 群では 0.44 µg/mL に低下し、6 mg/kg 及び 10 mg/kg 群ではそれぞれ 2.28 µg/mL 及び 5.47 µg/mL と投与量の増加に伴って上昇した。定量限界値未満（<0.10 µg/mL）の割合は、14 週（全例）では 29.2%であったのに対し、54 週には 3 mg/kg 群では 39.5%に上昇し、6 mg/kg 及び 10 mg/kg 群ではそれぞれ 24.2%及び 10.5%と投与量の増加に伴って低下した。

最終投与後に 327 例全例で ATI が測定され、陽性例は 67 例（20.5%）、陰性例は 42 例（12.8%）であり、残る 218 例は本薬の残存により評価不能であった。各投与群の陽性例率は 3 mg/kg 群：27.3%、6 mg/kg 群：23.1%、10 mg/kg 群：12.5%であり、投与量の増加に伴って低下した。各投与群ともに陽性例、陰性例、評価不能例の順に血清中からの本薬の消失が速い傾向が認められた。

また申請者は、血清中トラフ濃度と症状軽減効果との関係を検討した結果（次図）、54 週のトラフ血清中濃度が 0.1 µg/mL 未満、0.1 ~ 1 µg/mL 未満、1 ~ 10 µg/mL 未満及び 10 µg/mL 以上の各部分集団

におけるアメリカリウマチ学会 (ACR) 基準 20% 改善率<sup>1</sup> はそれぞれ 62.1%、77.5%、95.1% 及び 95.5%、ACR 基準 50% 改善率はそれぞれ 45.5%、55.0%、76.9% 及び 81.8%、ACR 基準 70% 改善率はそれぞれ 25.8%、35.0%、53.1% 及び 63.6% であり、トラフの血清中濃度依存的に症状軽減効果が高くなる傾向が認められたことから、効果不十分や効果減弱となる症例には血清中濃度の低い症例が多く、増量により高い血清中濃度を維持させることが効果獲得又は効果維持に重要であることが示唆されたと説明した。

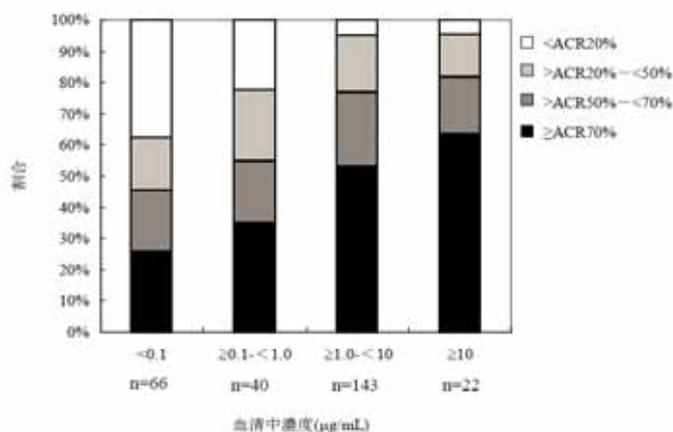


図 増量試験 (54 週) におけるトラフ濃度別の ACR 改善の分布

## (2) 外国人患者を対象とした薬物動態

### 1) 海外第 相試験 (ATTRACT 試験) (添付資料 5.3.3.2.2 : C0168T22 < 1997 年 3 月 ~ 2000 年 3 月 > )

MTX 効果不十分な外国人 RA 患者 (428 例、19-80 歳、 $75.3 \pm 19.2$  kg) を対象に、MTX 併用下で本剤 3 又は 10 mg/kg を 0、2 及び 6 週に投与し、その後、各用量を 4 週又は 8 週間隔で 102 週まで持続静脈内投与した際の血清中本薬濃度推移が検討された。

複数回投与時の血清中濃度は各投与群で類似した推移を示し、投与回数の増加に伴う血清中濃度の増加傾向はみられなかった。投与後 14 週から 54 週における 4 週間隔投与時のトラフの血清中濃度 (中央値) (3 mg/kg 群 <math>< 62 \sim 81</math> 例> :  $5.5 \sim 8.6$   $\mu\text{g/mL}$ 、10 mg/kg 群 <math>< 58 \sim 76</math> 例> :  $25.7 \sim 31.9$   $\mu\text{g/mL}$ ) は、8 週間隔投与時 (3 mg/kg 群 <math>< 57 \sim 78</math> 例> :  $0.5 \sim 1.3$   $\mu\text{g/mL}$ 、10 mg/kg 群 <math>< 67 \sim 84</math> 例> :  $5.0 \sim 6.2$   $\mu\text{g/mL}$ ) よりも高く、投与間隔を短縮することでより高い血清中濃度が維持された。

ATI が測定された 295 例のうち、陽性例は 25 例 (8.5%) であり、各群の陽性率は、3 mg/kg の 4 週間隔投与群 : 13.7%、3 mg/kg の 8 週間隔投与群 : 11.3%、10 mg/kg の 4 週間隔投与群 : 1.4%、10 mg/kg の 8 週間隔投与群 : 7.8% であった。

血清中トラフ濃度と症状軽減効果との関係を検討した結果、54 週のトラフ血清中濃度が  $0.1$   $\mu\text{g/mL}$  未満、 $0.1$  以上  $1.0$   $\mu\text{g/mL}$  以下、 $1.0$  超  $10.0$   $\mu\text{g/mL}$  以下及び  $10$   $\mu\text{g/mL}$  超の各部分集団における ACR 基準 20% 改善率はそれぞれ 46.4%、56.5%、65.6% 及び 75.3%、ACR 基準 50% 改善率は 21.4%、26.1%、46.9% 及び 49.5%、ACR 基準 70% 改善率は 10.7%、13.0%、24.0% 及び 28.9% であり、本試験においても国内増量試験と同様に、トラフの血清中濃度依存的に本剤の症状軽減効果が高くなる傾向が認められた。

### 2) 海外第 相試験 (START 試験) (添付資料 5.3.3.2.3 : C0168T41 < 2001 年 9 月 ~ 2003 年 11 月 > )

MTX 効果不十分な RA 患者 (1084 例、18-89 歳、 $73.1 \pm 17.6$  kg) を対象に、MTX 併用下で 0、2、6 及び 14 週に I 群にはプラセボ、II 群には本剤 3 mg/kg、III 群には本剤 10 mg/kg を持続静脈内投与

<sup>1</sup> 以下の ACR 改善基準のための評価項目のうち、投与開始日と比較して 1) 疼痛関節数の改善率、2) 腫脹関節数の改善率がいずれも 20% 以上の改善を示し、かつ 3) ~ 7) の評価項目のうち 3 項目以上で 20% 以上が改善した場合、ACR 基準 20% 改善を示したと定義された。1) 疼痛関節数、2) 腫脹関節数、3) 被験者による疼痛評価、4) 被験者による全般評価、5) 医師による全般評価、6) 被験者による日常生活動作の評価 (Health Assessment Questionnaire ; HAQ)、7) CRP。50% 改善率、70% 改善率も同様に算出。

し、その後、I群には本剤 3 mg/kg を 22、26、30、38 及び 46 週に投与、II群には本剤 3 mg/kg から 8 週間隔で漸増投与（22 週以降、増量基準<sup>2</sup>に従い 1.5 mg/kg ずつ最大 9 mg/kg まで漸増）、III群には本剤 10 mg/kg を 8 週間隔で投与した際の血清中本薬濃度推移が検討された（下表）。

表 START 試験における投与前及び投与後 1 時間における血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与週	I 群 3 mg/kg (363)		II 群 3-9 mg/kg (360)		III 群 10 mg/kg (361)	
	投与前	投与後 1 時間	投与前	投与後 1 時間	投与前	投与後 1 時間
0 週		0.3±3.4 0.1 [0.1,58.5] (330)		67.7±23.8 64.7 [0.1,251.0] (352)		206.1±56.7 199.1 [0.1,373.3] (352)
22 週	0.2±1.3 0.1 [0.1,15.7] (337)	65.7±26.9 63.0 [0.1,252.7] (327)	2.2±4.3 1.1 [0.1,46.3] (330)	73.2±27.6 67.8 [4.4,247.2] (321)	9.1±10.3 5.6 [0.1,78.4] (319)	214.2±57.8 209.0 [66.4,365.8] (318)
30 週	8.5±14.2 5.2 [0.1,204.8] (322)	73.6±27.8 71.2 [10.2,294.0] (316)	2.0±3.3 0.9 [0.1,35.4] (317)	80.4±36.6 73.4 [0.1,308.5] (311)	8.7±19.4 4.7 [0.1,314.2] (312)	220.4±64.1 217.9 [57.8,373.5] (308)
46 週	2.5±8.2 0.8 [0.1,120.8] (289)	71.1±24.7 68.4 [9.0,213.8] (289)	2.8±7.2 0.9 [0.1,87.2] (292)	91.5±50.7 77.8 [0.1,365.0] (287)	10.2±20.0 5.4 [0.1,208.0] (287)	230.8±66.1 232.9 [76.5,369.3] (277)

平均値 ± 標準偏差、中央値、[最小値, 最大値] (例数)

血清中濃度（中央値）は各群で同様に推移し、46 週投与前の血清中濃度（トラフ値）は I、II 及び III 群でそれぞれ 0.8、0.9 及び 5.4  $\mu\text{g/mL}$  であった。II 群の投与量ごとの血清中濃度は、3 mg/kg 維持群では 1  $\mu\text{g/mL}$  を超える濃度を維持していたが、4.5 mg/kg に増量された患者では、3 mg/kg 投与時に血清中濃度が低下していたと推察され、増量後も 3 mg/kg 維持群よりも低値を示した。

ATI が測定された 984 例のうち、陽性例は 182 例（18.5%）であり、各群の陽性率は I 群：22.2%、II 群：22.0%、III 群：11.4% であった。血清中本薬濃度は ATI 陽性例、陰性例、評価不能例の順に高かった。

## < 審査の概略 >

### (1) 効果不十分又は効果減弱と血清中本薬濃度との関係について

機構は、本剤投与後に効果不十分や効果減弱となる症例には血清中濃度の低い症例が多いとの考察の妥当性について、国内増量試験における ACR 基準 20%改善別のトラフ濃度推移等を示しながら、より詳細に説明するよう求めた。

申請者は、国内増量試験の投与後 14 週と 54 週における ACR 基準 20%改善別のトラフ濃度推移（中央値）を検討したところ、次図のとおり、3mg/kg 群で改善（14 週）非改善（54 週）となった症例ではトラフ濃度の低下により効果の減弱が生じ、一方、6mg/kg 群及び 10mg/kg 群で非改善（14 週）

改善（54 週）となった症例では増量によりトラフ濃度が上昇し、それに伴い効果が増強することが示されたこと、また、増量試験における投与後 54 週の ACR20%改善例と非改善例について、種々の背景因子を説明変数とし、有効性の低下の原因となり得る要因を 1 変量解析として  $\chi^2$  検定、及び多変量解析として logistic 回帰（Stepwise 法による変数選択）により探索したところ、 $\chi^2$  検定では 0 週のリウマトイド因子（RF）、0 週の抗 CCP 抗体、10 週の血清中濃度、ATI（陽性・非陽性）で有意になり（それぞれ  $p=0.007$ 、 $p=0.014$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ） logistic 回帰では 0 週の RF、10 週の血清中

<sup>2</sup> 疼痛・腫脹関節数の合計が投与前から 20%以上改善しない場合、もしくは 22 週に効果があったもののその後 22 週で改善した関節数の半分以上が再燃した場合には増量を可とされた。

濃度、ATI (陽性・非陽性) 10 週の ACR-N 改善が選択され、有効性の低下の原因として「血清中濃度の低下」又は「血清中濃度の低下の原因となる ATI の産生」以外に意味のある要因は見出されなかったことなどから、本剤投与後に効果不十分や効果減弱を来す主な要因は血清中本薬濃度の低下であると考えられる旨を説明した。

機構は、以上の説明より、本剤の効果不十分、効果減弱は主に血清中本薬濃度の低下に起因し、増量によりトラフ濃度を維持することが効果維持に重要であるとの考え方に大きな問題はないと考える。しかしながら、本剤のトラフ濃度と ACR20%改善率等との関係を見ると、トラフ濃度が維持されていても十分な効果が得られない不応例も存在すると考えられ、増量に際し、血清中本薬濃度の確認を行うことは実質的に困難と考えられることを踏まえると、このような症例に増量が試みられるケースも想定されることから、増量後に改善が認められないにもかかわらず、高用量による投与が漫然と継続されることがないように注意喚起を図る必要があると考える。

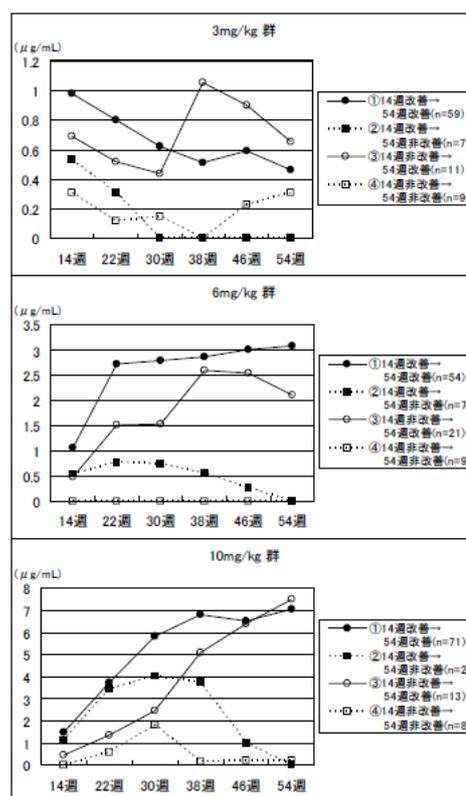


図 増量試験の 14 週と 54 週における ACR20% 基準改善別のトラフ濃度推移 (中央値)

## ( ) 有効性及び安全性試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性の評価資料として、RA 患者を対象とした国内第 III 相増量試験 (TA-650-13 試験)、海外第 I 相試験 (C0168T22 試験<ATTRACT 試験>)、海外第 III 相試験 (C0168T41 試験<START 試験>) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として海外第 III 相試験 (C0168T29 試験<ASPIRE 試験>) の成績が提出された。

### ( 1 ) 国内第 III 相増量試験 (添付資料 5.3.5.1.1 : TA-650-13<2005 年 9 月 ~ 2007 年 5 月>)

MTX 治療抵抗性を示し疾患活動性を有する<sup>3</sup>日本人 RA 患者 (目標症例数 300 例<各群 100 例>) を対象に、MTX 併用下の本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検期及び二重盲検期からなる多施設共同試験が実施された。

用法・用量は、非盲検期には本剤 3 mg/kg を 0、2 及び 6 週に投与し、施設と投与 10 週後の ACR 基準の改善を因子とした動的割付後、二重盲検期に移行し、14 週以降は本剤 3 mg/kg、6 mg/kg 又は 10 mg/kg のいずれかの用量を 8 週間隔で 46 週間投与することとされた。

非盲検期の総投与症例数 327 例全例が安全性解析対象とされ、二重盲検期の総投与症例数 307 例 (3 mg/kg 群 99 例、6 mg/kg 群 104 例、10mg/kg 群 104 例) 全例が FAS ( Full Analysis Set ) とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

<sup>3</sup> MTX 投与 (登録前 4 週間は 6 mg/週以上の一定量) にも関わらず腫脹及び疼痛関節数がそれぞれ 6 関節以上認められ、さらに登録 2 週間以内の検査で以下の 1) 又は 2) を満たす場合と定義。1) ESR : 28mm/h 以上、2) CRP : 2.0mg/dL 以上。

主要評価項目である投与 54 週後の ACR-N<sup>4</sup>改善 (平均値 ± 標準偏差) は、3 mg/kg 群 51.3 ± 32.1、6 mg/kg 群 53.8 ± 34.4、10 mg/kg 群 58.3 ± 31.3 であり、主要な解析である 10 mg/kg 群と 3 mg/kg 群の比較において、10 mg/kg 群は 3 mg/kg 群と比較して有意に高かった (p=0.024、投与群を要因、投与 10 週後の ACR-N 改善を共変量とした共分散分析、以下同様)。なお、副次的な解析である 3 mg/kg 群と 6 mg/kg 群、6 mg/kg 群と 10 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群と増量群 (6 mg/kg 群と 10 mg/kg 群を併合した群) の各投与群間の比較において、群間差とその 95%信頼区間はそれぞれ 2.9 [ -4.7, 10.4 ]、5.8 [ -1.6, 13.3 ] 及び 5.8 [ -0.8, 12.3 ] であった。

表 投与 54 週後の ACR-N 改善の投与群間の比較

	P 値*	最小二乗平均に基づく差の推定		
		点推定値	標準誤差	95%信頼区間
3 mg/kg 群に対する 10 mg/kg 群	0.024	8.7	3.8	[ 1.1, 16.2 ]

\* 投与群を要因、投与 10 週後の ACR-N 改善を共変量とした共分散分析

副次的評価項目である投与 54 週後の ACR 基準 20%、50%及び 70%改善率は下表のとおりであった。

表 投与 54 週後の ACR 基準 20%、50%、70%改善率

	3 mg/kg 群	6 mg/kg 群	10 mg/kg 群	増量群
ACR 基準 20%改善率	75.8% ( 75/99 )	78.8% ( 82/104 )	82.7% ( 86/104 )	80.8% ( 168/208 )
ACR 基準 50%改善率	60.6% ( 60/99 )	58.7% ( 61/104 )	66.3% ( 69/104 )	62.5% ( 130/208 )
ACR 基準 70%改善率	37.4% ( 37/99 )	42.3% ( 44/104 )	43.3% ( 45/104 )	42.8% ( 89/208 )

投与 54 週後の modified Sharp スコア<sup>5</sup>変化量は下表のとおりであり、投与 54 週後の関節破壊進行率<sup>6</sup>は、3 mg/kg 群 7.0% ( 6/86 例)、6 mg/kg 群 13.0% ( 12/92 例)、10 mg/kg 群 5.3% ( 5/95 例)、増量群 9.1% ( 17/187 例)、全体 8.4% ( 23/273 例) であった。

表 投与 54 週後の modified Sharp スコア変化量

	3 mg/kg 群	6 mg/kg 群	10 mg/kg 群	増量群	全体
評価例数	86	92	95	187	273
平均値 ± 標準偏差	0.29 ± 4.03	1.02 ± 4.32	0.10 ± 3.45	0.55 ± 3.92	0.47 ± 3.95
中央値	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00
四分位範囲	(-1.00, 1.00)	(-0.50, 1.64)	(-1.00, 0.81)	(-1.00, 1.25)	(-1.00, 1.00)
最小値, 最大値	(-8.50, 23.00)	(-15.10, 20.00)	(-7.03, 18.50)	(-15.10, 20.00)	(-15.10, 23.00)

また、投与54週後のHealth Assessment Questionnaire ( HAQ ) 変化量 ( 中央値 ) は、3 mg/kg群-0.375、6 mg/kg群-0.500、10 mg/kg群-0.563、増量群-0.500であった。

有害事象は、97.6% ( 319/327例) に認められ、非盲検期では74.0% ( 242/327例)、盲検期では3 mg/kg群98.0% ( 97/99例)、6 mg/kg群93.3% ( 97/104例)、10 mg/kg群97.1% ( 101/104例) に認められた。死亡例は安全性評価期間後に10 mg/kg群の1例 ( 急性膵炎/総胆管下部閉塞性障害/総胆管癌の疑い/消化

<sup>4</sup> 投与前と比べた「腫脹関節数の改善率」、「疼痛関節数の改善率」、「医師による全般評価、被験者による全般評価、被験者による疼痛評価、被験者による日常生活動作の評価 ( HAQ )、CRP のうち 3 番目に高い改善率」の最小値であり、最小値が負の場合には 0 として取り扱われた。ACR 基準 20%改善率は ACR-N 改善を 20%でカットし改善と非改善に分けた 2 値のデータであるのに対し、ACR-N 改善は改善度を連続変数で捉える点が異なる。

<sup>5</sup> 関節の X 線写真を用いて骨びらん、関節裂隙狭小化 ( JSN ) を点数で表し、その合計スコアにより関節破壊の程度を評価した ( スコア範囲 : びらんは 0 ~ 230、JSN は 0 ~ 160、合計は 0 ~ 390 )。点数評価は複数の独立した専門家が行い、その平均値とされた。

<sup>6</sup> スコアの変化量が評価者間の smallest detectable difference ( SDD ) を超えて増加した場合と定義。

管出血/十二指腸吻合部潰瘍)に認められ、急性膵炎/総胆管下部閉塞性障害/総胆管癌の疑いについては因果関係が否定されなかった。盲検期に認められた死亡例以外の重篤な有害事象は、3 mg/kg群7.1% (7/99例)(単径ヘルニア、舌の悪性新生物<病期不明>、レジオネラ菌性肺炎/敗血症、マロリー・ワイス症候群、骨髄炎、腸炎、心膜炎/心嚢液貯留/胸水/腹膜炎/腹水)、6 mg/kg群4.8% (5/104例)(クリプトコッカス症/穿孔性胃潰瘍、骨壊死、子宮癌、手根管症候群、扁桃炎)、10 mg/kg群7.7% (8/104例)(細菌性肺炎2例、乳癌、胃腸炎、尺骨骨折、腎盂腎炎、間質性肺疾患、腸炎各1例)であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。投与中止に至った有害事象は、盲検期に3 mg/kg群7.1% (7/99例)、6 mg/kg群8.7% (9/104例)、10 mg/kg群4.8% (5/104例)に認められた。

因果関係の否定できない有害事象(副作用)(臨床検査値異常変動を含む)は、全期間では90.2% (295/327例)、非盲検期では50.2% (164/327例)、盲検期では3 mg/kg群88.9% (88/99例)、6 mg/kg群82.7% (86/104例)、10 mg/kg群89.4% (93/104例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 国内第 相増量試験における主な副作用

	全期間	非盲検期	盲検期		
	全体	全体	3 mg/kg 群	6 mg/kg 群	10 mg/kg 群
総症例数	327	327	99	104	104
臨床検査	225 (68.8)	57 (17.4)	71 (71.7)	62 (59.6)	68 (65.4)
DNA 抗体陽性	193 (59.0)	16 (4.9)	65 (65.7)	58 (55.8)	54 (51.9)
抗核抗体陽性	59 (18.0)	2 (0.6)	25 (25.3)	15 (14.4)	17 (16.3)
ALT増加	23 (7.0)	15 (4.6)	0	3 (2.9)	6 (5.8)
感染症及び寄生虫症	161 (49.2)	74 (22.6)	37 (37.4)	39 (37.5)	48 (46.2)
鼻咽頭炎	79 (24.2)	30 (9.2)	20 (20.2)	23 (22.1)	22 (21.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	57 (17.4)	21 (6.4)	12 (12.1)	11(10.6)	19(18.3)
上気道の炎症	29 (8.9)	12 (3.7)	5 (5.1)	7 (6.7)	9 (8.7)
皮膚及び皮下組織障害	65 (19.9)	21 (6.4)	13 (13.1)	23 (22.1)	14 (13.5)
発疹	32 (9.8)	10 (3.1)	7 (7.1)	11 (10.6)	6 (5.8)
全身障害及び投与局所様態	41 (12.5)	14 (4.3)	7 (7.1)	12 (11.5)	11 (10.6)
発熱	22 (6.7)	9 (2.8)	4 (4.0)	6 (5.8)	4 (3.8)
肝胆系障害	18 (5.5)	10 (3.1)	6 (6.1)	3 (2.9)	3 (2.9)
肝機能異常	15 (4.6)	7 (2.1)	5 (5.1)	2 (1.9)	2 (1.9)

以上より申請者は、本剤3 mg/kgを0、2、6週投与後、効果不十分例に6 mg/kg又は10 mg/kgまで増量することにより効果が得られる可能性が示され、増量時の安全性プロファイルは3 mg/kg投与時と同様であると考える旨を説明した。また、関節X線所見、HAQの評価から、日本人患者に対する本剤の関節破壊の進展防止効果、身体機能障害の改善効果も示されたと考える旨を説明した。

## (2) 海外第 相試験 (ATTRACT 試験)(添付資料 5.3.5.1.2 : C0168T22<1997年3月~2000年3月>)

MTX治療抵抗性を示し活動性を有する<sup>7</sup>RA患者(目標症例数400例<各群80例>)を対象に、MTX併用下の本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ群(I群): プラセボを0、2、6週に投与後、10週以降4週間隔投与、3mg/kg8

<sup>7</sup> MTX投与(スクリーニング前4週間は12.5mg/週以上の一定量)にもかかわらず腫脹及び疼痛関節数がそれぞれ6関節以上認められ、以下の3項目のうち2項目以上満たす場合と定義。1. 朝のこわばり: 45分以上、2. ESR: 28mm/h以上、3. CRP: 2mg/dL以上。

週間隔群 (II 群): 3mg/kg を 0、2、6 週に投与後、14 週以降 8 週間隔投与、3mg/kg 4 週間隔群 (III 群): 3mg/kg を 0、2、6 週に投与後、10 週以降 4 週間隔投与、10mg/kg 8 週間隔群 (IV 群): 10mg/kg を 0、2、6 週に投与後、14 週以降 8 週間隔投与、10mg/kg 4 週間隔群 (V 群): 10mg/kg を 0、2、6 週に投与後、10 週以降 4 週間隔投与とされ、投与期間は 102 週間とされた<sup>8</sup>。

総投与症例数 428 例 (I 群 88 例、II 群 86 例、III 群 86 例、IV 群 87 例、V 群 81 例) 全例が安全性解析対象<sup>9</sup>及び有効性解析対象とされた。

主要評価項目<sup>10</sup>である投与 30 週後の ACR 基準 20%改善率は下表のとおりであり、いずれの用量群においてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。また、副次評価項目である投与 54 週後の ACR 基準 20%改善率は 30 週での結果と同様であり、改善が維持されることが示唆された。

表 投与 30 週後及び 54 週後の ACR 基準 20%改善率

	I 群 プラセボ群	本剤群				計
		II 群 3mg/kg 8 週間隔	III 群 3mg/kg 4 週間隔	IV 群 10mg/kg 8 週間隔	V 群 10mg/kg 4 週間隔	
症例数	88	86	86	87	81	340
30 週における 改善率	20.5% (18/88)	50.0% (43/86)	50.0% (43/86)	51.7% (45/87)	58.0% (47/81)	51.8% (176/340)
p 値*	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
54 週における 改善率	17.0% (15/88)	41.9% (36/86)	47.7% (41/86)	58.6% (51/87)	59.3% (48/81)	51.8% (176/340)

プロトコル上禁止されている治療や外科的な治療を実施した症例は改善症例から除外された

\* プラセボ群と本剤各群との比較 (χ<sup>2</sup>検定、多重性の調整は行われていない)

また、主要評価項目である投与 54 週後の van der Heijde modified Sharp スコア<sup>11</sup>の変化量は下表のとおりであり、いずれの用量群においてもプラセボ群と比較して有意に小さかった。

表 投与 54 週後の vdH modified Sharp スコア変化量

	I 群 プラセボ群	本剤群				計
		II 群 3 mg/kg 8 週間隔	III 群 3 mg/kg 4 週間隔	IV 群 10 mg/kg 8 週間隔	V 群 10 mg/kg 4 週間隔	
症例数	88	86	86	87	81	340
評価例数	64	71	71	77	66	285
平均値 ± 標準偏差	6.95 ± 10.30	1.29 ± 6.02	1.63 ± 8.48	0.16 ± 3.61	-0.71 ± 3.83	0.61 ± 5.86
中央値	4.00	0.50	0.09	0.50	- 0.50	0.00
四分位範囲	(0.50, 9.68)	(-1.50, 2.97)	(-2.50, 3.00)	(-1.50, 2.00)	(-3.00, 1.52)	(-1.82, 2.04)
最小値, 最大値	(-4.50, 61.03)	(-9.78, 37.00)	(-23.50, 32.42)	(-11.50, 12.00)	(-13.43, 8.49)	(-23.50, 37.00)
p 値*	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-

\* プラセボ群と本剤各群との比較 (対比を用いた分散分析、多重性の調整は行われていない)

有害事象は、I 群 (プラセボ) 94.2% (81/86 例)、II 群 92.0% (81/88 例)、III 群 91.9% (79/86 例)、IV 群 97.7% (85/87 例)、V 群 97.5% (79/81 例) に認められ、主な事象は次表のとおりであった。死亡例はプラセボ群 3 例、本剤群 5 例 (III 群 2 例、II 群、IV 群、V 群各 1 例) に認められ、本剤群で

<sup>8</sup> 本申請においては他試験の評価期間と合わせて 54 週時までのデータが記載されている。

<sup>9</sup> I 群の 2 例は薬剤調製ミスにより本剤 0.5mg/kg が 1 度だけ投与されたことから安全性評価については II 群で集計された。

<sup>10</sup> 主要評価項目である投与 30 週後の ACR 基準 20%改善率及び投与 54 週後の van der Heijde modified Sharp スコアの解析は、二つの治療期間 (投与 30 週後及び 54 週後) で行うことから、Bonferroni 法を用いて多重性を調整し、各期間における有意水準は 0.025 とされた。

<sup>11</sup> modified Sharp スコアと同様に算出されるが、足関節の JSN のスコアスケールが異なる。

の死因は、肺塞栓症、腹膜炎、不整脈、敗血症、結核/脳症各 1 例であり、敗血症と結核については因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、I 群 20.9% (18/86 例)、II 群 11.4% (10/88 例)、III 群 16.3% (14/86 例)、IV 群 19.5% (17/87 例)、V 群 19.8% (16/81 例) に認められ、本剤群の主な事象は、肺炎 5 例 (III 群、IV 群各 2 例、V 群 1 例)、関節リウマチ 4 例 (II 群 2 例、III 群 2 例)、関節痛 3 例 (II 群、IV 群、V 群各 1 例)、骨折 3 例 (II 群、III 群、IV 群各 1 例)、蜂巣炎 3 例 (III 群、IV 群、V 群各 1 例)、肺炎 3 例 (II 群 2 例、III 群 1 例) 等であった。

副作用は、I 群 44.2% (38/86 例)、II 群 62.5% (55/88 例)、III 群 61.6% (53/86 例)、IV 群 64.4% (56/87 例)、V 群 67.9% (55/81 例) に認められた。

表 ATTRACT 試験における主な有害事象

	プラセボ	本剤群				計
		3mg/kg 8 週群	3mg/kg 4 週群	10mg/kg 8 週群	10mg/kg 4 週群	
例数	86	88	86	87	81	342
呼吸器系障害	41 (47.7)	58 (65.9)	50 (58.1)	57 (65.5)	50 (61.7)	215 (62.9)
上気道感染	19 (22.1)	35 (39.8)	23 (26.7)	33 (37.9)	26 (32.1)	117 (34.2)
副鼻腔炎	5 (5.8)	17 (19.3)	10 (11.6)	17 (19.5)	15 (18.5)	59 (17.3)
咳嗽	6 (7.0)	10 (11.4)	9 (10.5)	17 (19.5)	14 (17.3)	50 (14.6)
咽頭炎	5 (5.8)	7 (8.0)	8 (9.3)	11 (12.6)	13 (16.0)	39 (11.4)
鼻炎	9 (10.5)	9 (10.2)	5 (5.8)	12 (13.8)	9 (11.1)	35 (10.2)
消化管障害	41 (47.7)	38 (43.2)	46 (53.5)	45 (51.7)	50 (61.7)	179 (52.3)
悪心	18 (20.9)	18 (20.5)	16 (18.6)	17 (19.5)	15 (18.5)	66 (19.3)
下痢	14 (16.3)	10 (11.4)	13 (15.1)	12 (13.8)	15 (18.5)	50 (14.6)
腹痛	8 (9.3)	7 (8.0)	14 (16.3)	10 (11.5)	10 (12.3)	41 (12.0)
潰瘍性口内炎	3 (3.5)	7 (8.0)	6 (7.0)	5 (5.7)	11 (13.6)	29 (8.5)
消化不良	6 (7.0)	6 (6.8)	6 (7.0)	4 (4.6)	10 (12.3)	26 (7.6)
皮膚・皮膚付属器障害	31 (36.0)	32 (36.4)	40 (46.5)	38 (43.7)	42 (51.9)	152 (44.4)
発疹	5 (5.8)	8 (9.1)	11 (12.8)	18 (20.7)	12 (14.8)	49 (14.3)
中枢・末梢神経系障害	30 (34.9)	31 (35.2)	35 (40.7)	39 (44.8)	38 (46.9)	143 (41.8)
頭痛	14 (16.3)	22 (25.0)	22 (25.6)	22 (25.3)	23 (28.4)	89 (26.0)
浮動性めまい	10 (11.6)	8 (9.1)	9 (10.5)	14 (16.1)	8 (9.9)	39 (11.4)
一般的全身障害	29 (33.7)	31 (35.2)	33 (38.4)	29 (33.3)	36 (44.4)	129 (37.7)
疲労	6 (7.0)	14 (15.9)	9 (10.5)	5 (5.7)	12 (14.8)	40 (11.7)
疼痛	9 (10.5)	8 (9.1)	7 (8.1)	12 (13.8)	9 (11.1)	36 (10.5)
抵抗機構障害	23 (26.7)	24 (27.3)	33 (38.4)	24 (27.6)	34 (42.0)	115 (33.6)
発熱	7 (8.1)	5 (5.7)	11 (12.8)	4 (4.6)	6 (7.4)	26 (7.6)
感染	4 (4.7)	4 (4.5)	2 (2.3)	6 (6.9)	9 (11.1)	21 (6.1)
モニリア症	1 (1.2)	3 (3.4)	6 (7.0)	2 (2.3)	9 (11.1)	20 (5.8)
筋・骨格系障害	23 (26.7)	27 (30.7)	30 (34.9)	31 (35.6)	26 (32.1)	114 (33.3)
背部痛	4 (4.7)	8 (9.1)	8 (9.3)	7 (8.0)	9 (11.1)	32 (9.4)
精神障害	10 (11.6)	14 (15.9)	15 (17.4)	15 (17.2)	13 (16.0)	57 (16.7)
泌尿器系障害	14 (16.3)	6 (6.8)	13 (15.1)	12 (13.8)	20 (24.7)	51 (14.9)
尿路感染	8 (9.3)	3 (3.4)	5 (5.8)	9 (10.3)	13 (16.0)	30 (8.8)
血管 (心臓外) 障害	7 (8.1)	15 (17.0)	8 (9.3)	13 (14.9)	9 (11.1)	45 (13.2)
眼・視覚障害	2 (2.3)	9 (10.2)	9 (10.5)	15 (17.2)	10 (12.3)	43 (12.6)
代謝・栄養障害	8 (9.3)	9 (10.2)	16 (18.6)	7 (8.0)	11 (13.6)	43 (12.6)
心・血管障害 (一般)	7 (8.1)	10 (11.4)	9 (10.5)	10 (11.5)	12 (14.8)	41 (12.0)
耳・聴覚障害	5 (5.8)	5 (5.7)	7 (8.1)	9 (10.3)	9 (11.1)	30 (8.8)
心拍数・心リズム障害	4 (4.7)	6 (6.8)	7 (8.1)	9 (10.3)	3 (3.7)	25 (7.3)

以上より申請者は、本剤 3 mg/kg 8 週間隔投与で効果不十分の場合には、10 mg/kg 4 週間隔までの増量が可能であることが示唆されたと説明した。

### (3) 海外第 相試験 (START 試験) (添付資料 5.3.3.2.3 : C0168T41<2001 年 9 月 ~ 2003 年 11 月>)

MTX 治療抵抗性を示し活動性を有する<sup>12</sup>RA 患者 (目標症例数 1000 例<I 群 334 例、II 群、III 群 333 例>) を対象に、MTX 併用下の本剤の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、I 群：プラセボを 0、2、6、14 週に投与後、本剤 3 mg/kg を 22、26、30、38、46 週に投与、II 群：本剤 3 mg/kg を 0、2、6、14 週に投与後、22 週以降 3 mg/kg から 8 週間隔で漸増投与 (増量基準<sup>13</sup>に従い 1.5 mg/kg ずつ最大 9 mg/kg まで漸増)、III 群：10 mg/kg を 0、2、6、14 週に投与後、22 週以降 8 週間隔投与とされ、投与期間は 46 週間とされた。

総投与症例数 1082 例 (I 群 361 例、II 群 360 例、III 群 361 例) 全例が安全性解析対象、信頼性に問題のあった 1 施設の症例を除外した 1064 例 (I 群 356 例、II 群 354 例、III 群 354 例) が有効性解析対象とされた。また投与 22 週まで経過した II 群 329 例のうち 54 週までに 1 回以上増量された症例は 100 例 (効果不十分例 53 例、効果減弱例 47 例) であった。

投与 22 週後の ACR 基準 20%改善率は、I 群 (プラセボ) 25.5% (87/341 例)、II 群 (本剤 3 mg/kg) 58.0% (199/343 例)、III 群 (本剤 10 mg/kg) 61.0% (205/336 例) であった。

主要評価項目である投与 22 週までに発現した重篤な感染症は、I 群 (プラセボ) 1.7% (6/361 例)、II 群 (本剤 3 mg/kg) 1.7% (6/360 例)、III 群 (本剤 10 mg/kg) 5.3% (19/361 例) であり、I 群 (プラセボ) と比較した相対リスクとその両側 95%信頼区間は、II 群 1.00 [ 0.32, 3.14 ]、III 群 3.29 [ 1.30, 8.35 ] であった。投与 54 週までに発現した重篤な感染症は、II 群 (本剤 3 ~ 9 mg/kg) 3.6% (13 例)、III 群 (本剤 10 mg/kg) 8.3% (30 例) であった。

投与 22 週までの有害事象は、I 群 (プラセボ) 66.2% (239/361 例)、II 群 69.7% (251/360 例)、III 群 72.3% (261/361 例) に認められた。また、投与 54 週までの有害事象は、II 群 (本剤 3 ~ 9 mg/kg) 85.0% (306/360 例)、III 群 (本剤 10 mg/kg) 86.4% (312/361 例) に認められ、I 群の投与 22 週以後 54 週まで (本剤 3 mg/kg 投与期間) には 72.8% (246/338 例) に認められた (次表)。死亡例は 9 例 (治験期間中に I 群 2 例<頸部亜脱臼の疑い、心停止各 1 例>、III 群 3 例<脳血管性損傷、敗血症性ショック、結核/うっ血性心不全各 1 例>、治験終了後に I 群 1 例<電解質異常によるリズム障害の疑い>、II 群 2 例<膵癌、結腸癌の肝転移各 1 例>、III 群 1 例<有棘細胞癌>) に認められ、敗血症性ショック、結核、電解質異常によるリズム障害の疑い、膵癌、有棘細胞癌については因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、22 週までに、I 群 (プラセボ) 7.5% (27/361 例)、II 群 (本剤 3 mg/kg) 7.8% (28/360 例)、III 群 (本剤 10 mg/kg) 7.8% (28/361 例) に認められ、本剤群の主な事象は、肺炎 6 例 (II 群 2 例、III 群 4 例)、結核感染 4 例 (II 群 1 例、III 群 3 例) 等であった。

投与 54 週までの副作用は、I 群 (プラセボ) 28.5% (103/361 例)、II 群 (本剤 3 mg/kg) 37.3% (126/338 例)、III 群 (本剤 3 ~ 9 mg/kg) 51.7% (186/360 例)、III 群 (本剤 10 mg/kg) 50.1% (181/361 例) に認められた。

<sup>12</sup> MTX 投与 (スクリーニング前 4 週間は 25 mg/週以下の一定量) を使用し、スクリーニング及び投与前で腫脹及び疼痛関節数がそれぞれ 6 以上。

<sup>13</sup> 疼痛・腫脹関節数の合計が投与前から 20%以上改善しない場合、もしくは 22 週に効果があったもののその後に 22 週で改善した関節数の半分以上が再燃した場合には増量を可とされた。

表 START 試験における 54 週までに発現した主な有害事象

	I 群 プラセボ	本剤群			
		I 群 3mg/kg	II 群 3-9mg/kg	III 群 10mg/kg	計
投与例数	361	338	360	361	1059
平均投与期間 (週)	21.1	22.5	42.1	41.3	35.6
呼吸器系障害	98 (27.1)	101 (29.9)	164 (45.6)	179 (49.6)	444 (41.9)
上気道感染	38 (10.5)	39 (11.5)	70 (19.4)	77 (21.3)	186 (17.6)
咽頭炎	12 (3.3)	15 (4.4)	28 (7.8)	40 (11.1)	83 (7.8)
消化管障害	70 (19.4)	76 (22.5)	108 (30.0)	131 (36.3)	315 (29.7)
悪心	29 (8.0)	25 (7.4)	34 (9.4)	37 (10.2)	96 (9.1)
皮膚・皮膚付属器障害	30 (8.3)	63 (18.6)	116 (32.2)	112 (31.0)	291 (27.5)
一般的全身障害	57 (15.8)	58 (17.2)	103 (28.6)	84 (23.3)	245 (23.1)
筋・骨格系障害	49 (13.6)	61 (18.0)	78 (21.7)	78 (21.6)	217 (20.5)
抵抗機構障害	31 (8.6%)	42 (12.4)	72 (20.0)	96 (26.6)	210 (19.8)
中枢・末梢神経系障害	49 (13.6)	39 (11.5)	86 (23.9)	75 (20.8)	200 (18.9)
頭痛	23 (6.4)	17 (5.0)	48 (13.3)	48 (13.3)	113 (10.7)
肝臓・胆管系障害	17 (4.7)	22 (6.5)	37 (10.3)	46 (12.7)	105 (9.9)
心・血管障害 (一般)	13 (3.6)	21 (6.2)	34 (9.4)	38 (10.5)	93 (8.8)

以上より申請者は、0 週から 22 週までの重篤な感染症発現率は本剤 3mg/kg と比較して本剤 10 mg/kg で高かったが、漸増投与例において重篤な感染症も含め有害事象の発現率の上昇はみられなかったこと、また、従前の試験成績と同様の有効性が認められており、本剤のリスク・ベネフィットが再確認されたことなどを説明した。

#### (4) 海外第 相試験 (ASPIRE 試験) (添付資料 5.3.5.1.4 : C0168T29<2000 年 7 月 ~ 2003 年 4 月>)

MTX 使用経験のない早期 RA 患者 (目標症例数 1050 例<本剤 3mg/kg 群 375 例、本剤 6mg/kg 群 375 例、プラセボ群 300 例>) を対象に、MTX 併用下の本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3mg/kg、6mg/kg 又はプラセボを 0、2、6、14 週に投与後、22 週以降は 8 週間隔で投与することとされ、投与期間は 46 週間とされた。

総投与症例数 1040 例 (3mg/kg 群 371 例、6mg/kg 群 375 例、プラセボ群 294 例) 全例が安全性解析対象とされ、信頼性に問題のあった 2 施設の症例を除いた 1004 例 (3mg/kg 群 359 例、6mg/kg 群 363 例、プラセボ群 282 例) が有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 54 週後の ACR-N 改善 (平均値 ± 標準偏差) は、3 mg/kg 群 37.3 ± 52.8、6 mg/kg 群 42.0 ± 47.3、プラセボ群 24.8 ± 59.7 であった。

有害事象は、3mg/kg 群 95.2% (354/372 例)、6mg/kg 群 92.3% (348/377 例)、プラセボ群 84.9% (247/291 例) に認められた (次表)。死亡例は 4 例 (3mg/kg 群 1 例<心突然死>、6mg/kg 群 1 例<膵管細胞癌>、プラセボ群 2 例<呼吸不全、上部消化管大出血各 1 例>) に認められ、膵管細胞癌については因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、3mg/kg 群 14.0% (52/372 例)、6mg/kg 群 13.5% (51/377 例)、プラセボ群 11.0% (32/291 例) に認められ、本剤群の主な事象は、肺炎 19 例 (3mg/kg 群 8 例、6mg/kg 群 11 例)、発熱 5 例 (6mg/kg 群 5 例)、心筋梗塞 5 例 (3mg/kg 群 1 例、6mg/kg 群 4 例)、喘息 4 例 (3mg/kg 群、6mg/kg 群各 2 例)、結核感染 4 例 (3mg/kg 群 3 例、6mg/kg 群 1 例)、注入に伴う症状 4 例 (3mg/kg 群、6mg/kg 群各 2 例) 等であった。

副作用は、3mg/kg 群 48.1% (179/372 例)、6mg/kg 群 45.9% (173/377 例)、プラセボ群 29.9% (87/291

例)に認められた。

表 ASPIRE 試験における主な有害事象

	プラセボ群	3mg/kg 群	6mg/kg 群
投与例数	291	372	370
呼吸器系障害	124 (42.6)	194 (52.2)	212 (56.2)
上気道感染	60 (20.6)	94 (25.3)	106 (28.1)
副鼻腔炎	24 (8.2)	46 (12.4)	38 (10.1)
咽頭炎	17 (5.8)	33 (8.9)	40 (10.6)
消化管障害	117 (40.2)	176 (47.3)	174 (46.2)
悪心	53 (18.2)	73 (19.6)	65 (17.2)
皮膚・皮膚付属器障害	61 (21.0)	113 (30.4)	104 (27.6)
一般的全身障害	54 (18.6)	116 (31.2)	84 (22.3)
中枢・末梢神経系障害	62 (21.3)	93 (25.0)	86 (22.8)
頭痛	31 (10.7)	43 (11.6)	42 (11.1)
筋・骨格系障害	73 (25.1)	79 (21.2)	82 (21.8)
抵抗機構障害	46 (15.8)	73 (19.6)	83 (22.0)
肝臓・胆管系障害	33 (11.3)	51 (13.7)	61 (16.2)
精神障害	38 (13.1)	34 (9.1)	45 (11.9)
血管(心臓外)障害	18 (6.2)	22 (5.9)	40 (10.6)

以上より申請者は、MTX 使用経験のない早期 RA 患者に本剤を 6mg/kg まで投与した場合にもこれまで得られている本剤の安全性プロファイルから変化は認められず、忍容性が確認された旨を説明した。

#### < 審査の概略 >

##### (1) 増量について

##### 1) 国内増量試験について

機構は、国内増量試験の主要評価項目である投与 54 週時における本剤 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の ACR-N はそれぞれ 51.3%及び 58.3%であり、群間に有意差は認められたものの、数値的な差は小さかったことを踏まえ、臨床的に意義のある増量効果が示されたと判断し得るのか説明するよう求めた。

申請者は、本試験の目的は既承認用法・用量である 3mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な患者に対する用法・用量を検討することであり、本来であれば「本剤 3 mg/kg 8 週間隔投与で効果不十分且つ本剤の増量により効果が高まる患者」のみを対象とした試験デザインとすべきであるが、本剤 3 mg/kg 8 週間隔投与での効果は一般に高く、効果減弱を来す時期も症例によりさまざまであること等を踏まえると、対象症例の確保には長期かつ膨大な例数が必要になると想定され、当該試験の実施は困難と考えられたことから、米国で増量及び投与間隔の短縮が可能な用法・用量が承認される根拠となった ATTRACT 試験を参考に、本剤を投与される全症例を対象に増量時の有効性及び安全性を検討する試験を計画したこと、また、当該デザインでは本剤 3 mg/kg で効果が十分な患者、本剤に反応しない患者等の増量の必要のない患者も含めた集団での検討となり、群間差が過小評価されると予想されたことから、より鋭敏な指標である ACR-N 改善を主要評価項目として設定し、さらに 3 mg/kg で効果不十分な患者が各用量群に均等に分布されるよう、0、2 及び 6 週時に全例に 3 mg/kg を投与後に、10 週の症状改善を割付因子とした動的割付けを行ったことを説明した。その上で申請者は、増量の必要のない患者を含めた集団での検討であるにもかかわらず、54 週の ACR-N 改善について本剤 3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群で統計的に有意な差 ( $p=0.024$ 、投与群を要因、投与 10 週後の ACR-N 改善

を共変量とした共分散分析)が認められ、ACR-N 改善の経時的推移についても、22 週以降 10 mg/kg 群は 3 mg/kg 群よりも常に高い推移を示したこと、さらに 10 週時点で ACR 基準 20%改善に達しなかった効果不十分例における経時的な ACR 基準 20%改善率を検討したところ、54 週時の ACR 基準 20%改善率は 3 mg/kg 維持群では 37.5%であったのに対し、6 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群ではそれぞれ 61.5%及び 61.5%となり、増量後は速やかに効果が得られることが示されたこと(右図) また、10 週時点で ACR 基準 70%改善に達した症例においても、右図のように、3 mg/kg 維持群では効果が減弱する症例が認められたのに対し、6mg/kg 群及び 10 mg/kg 群では高い効果が維持されることが示唆されたことなどから、本試験において効果不十分例や効果減弱例に対する増量意義が示されたと考える旨を説明した。

機構は、ACR-N、DAS28、ACR 基準改善率等において 6 mg/kg 群と 10 mg/kg 群で大きな相違は認められないこと、54 週時点におけるトラフ濃度別の ACR 基準改善の分布(「臨床薬理の資料の概略」の項参照)ではトラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されていればほぼ同様の有効性が得られることが示唆されており、54 週時点における 6 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のトラフ濃度(中央値)はそれぞれ 2.28 及び 5.47 µg/mL であったことを踏まえ、日本人 RA 患者における 10 mg/kg までの増量の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、前述のとおり、増量試験の試験デザインから、3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群の増量効果の差は過小評価されていると考えられ、中間用量である 6 mg/kg 群と 10 mg/kg 群の差はさらに小さくなったが、54 週時点における ACR-N 改善において 10 mg/kg 群では 3 mg/kg 群に比べ有意差が認められたのに対し、6 mg/kg 群では有意差は認められておらず、10 mg/kg 群ではより高い効果が得られると考えられること、6 mg/kg 群でもトラフ濃度(中央値)は一定以上の値で維持されるものの、54 週時点で血清中本薬濃度が定量下限未満であった症例の割合は 6 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 24.2%及び 10.5%であり、10 mg/kg までの増量によりトラフ濃度が低下する症例の割合をさらに減少させることが期待されること、さらに 54 週時点でのトラフ濃度別の関節破壊進行率(SDD を超えて増加した症例の割合)は、0.1 µg/mL 未満群:13.8%(9/65 例)、0.1~1 µg/mL 未満群:10.0%(4/40 例)、1~10 µg/mL 未満群:7.0%(10/143 例)、10 µg/mL 以上群:0%(0/22 例)とトラフ濃度依存的な減少傾向がみられており、関節破壊の抑制においてもトラフ濃度を高く維持することが確実な効果の発現に寄与することが示唆されていること等を踏まえると、日本人 RA 患者においても本剤 10

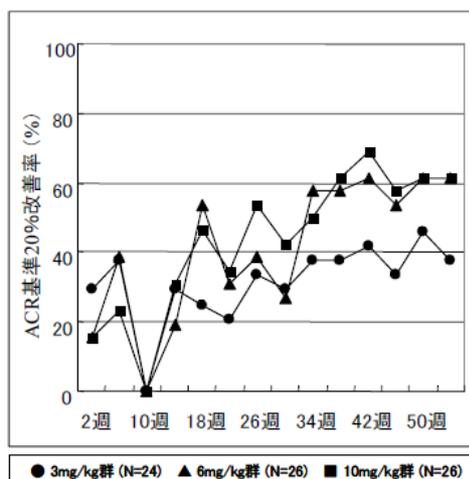


図 10 週の ACR 基準 20%改善別の ACR 基準 20%改善率(増量試験)

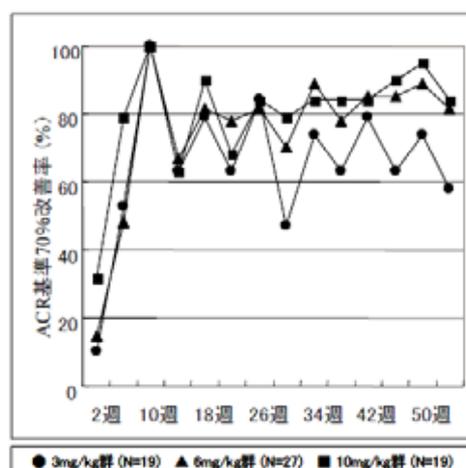


図 10 週の ACR 基準 70%改善別の ACR 基準 70%改善率(増量試験)

mg/kg までの増量の妥当性は示されていると考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承し、国内増量試験成績に基づき、本剤 3 mg/kg で効果不十分な患者に対する 8 週間隔投与での本剤 10 mg/kg までの増量意義は示されたものと判断した。

## 2) 投与間隔短縮の妥当性について

機構は、本剤の増量（トラフ濃度の維持）方法として、投与量の増量とともに投与間隔の短縮も予定されているが、国内試験において投与間隔の短縮は検討されていないことから、日本人 RA 患者に対して本剤を 4 週間隔で投与した場合の血清中濃度のシミュレーション結果等も示しながら、日本人患者における投与間隔短縮時の有効性及び安全性を担保可能と考える根拠について説明するよう求めた。

申請者は、増量試験で得られた血清中本薬濃度データをもとに母集団薬物動態解析を実施し、本剤 3 mg/kg を 0、2 及び 6 週に投与後に、10 週以降 3、6 又は 10mg/kg を 4 週間隔で投与した時の血清中濃度のシミュレーションを実施した結果、トラフ濃度（中央値）は、3 mg/kg : 4.82 ~ 4.92 µg/mL、6 mg/kg : 12.76 ~ 13.93 µg/mL、10 mg/kg : 21.46 ~ 24.32 µg/mL と推定され、ATTRACT 試験で得られた血清中本薬濃度の範囲内であったことから、日本人患者においても、投与間隔短縮時に海外と同様の有効性及び安全性が得られると考える旨を説明した。

機構は、6 mg/kg 及び 10 mg/kg の 4 週間隔投与時の血清中本薬濃度のシミュレーション値は、増量試験の最大用量である 10 mg/kg の 8 週間隔投与時の実測値（30 週以降の中央値 3.88 ~ 5.47 µg/mL）を上回っていることから、当該用法・用量の妥当性についてさらに詳細に説明するよう求めた。

申請者は、上記のシミュレーションに用いた血清中本薬濃度データには、効果の低い症例のみでなく、トラフ濃度が維持され効果の高い症例のデータも含まれていたことから、実際に増量又は投与間隔短縮の対象となる効果の不十分な症例（14 週に 6 mg/kg 又は 10 mg/kg を投与し、18 週又は 22 週に ACR20%非改善であった症例）を選択し、再度 4 週間隔でのトラフ濃度のシミュレーションを実施したところ、6 mg/kg の 4 週間隔投与については、中央値 5.11 ~ 7.30 µg/mL、最大値 21.71 ~ 31.37 µg/mL となり、10 mg/kg の 8 週間隔投与のトラフ実測値（30 週以降の中央値 3.88 ~ 5.47 µg/mL、最大値 31.13 ~ 33.19 µg/mL）と同程度であったこと、また、増量試験における投与後 14 週から最終評価までの平均トラフ濃度を算出し、0.1 µg/mL 未満（検出限界未満）、0.1 ~ 1.53 µg/mL（中央値以下）、1.53 ~ 3.67 µg/mL（四分位範囲 Q3 以下）、3.67 µg/mL 超の各部分集団における重篤な有害事象、感染症及び重篤な感染症の発現率を比較したところ、下表のとおり、トラフ濃度依存的に発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、効果の不十分な患者に対する 6 mg/kg の 4 週間隔投与時の安全性は担保可能であり、増量時の用法・用量として設定する根拠は示されたと考える旨を説明した。

表 平均トラフ濃度別の有害事象発現率

平均トラフ濃度	0.1 µg/mL 未満	0.1 ~ 1.53 µg/mL 以下	1.53 ~ 3.67 µg/mL 以下	3.67 µg/mL 超
例数	57	97	77	76
重篤な有害事象	3.5 (2/57)	9.3 (9/97)	5.2 (4/77)	7.9 (6/76)
感染症	49.1 (28/57)	63.9 (62/97)	55.8 (43/77)	61.8 (47/76)
重篤な感染症	0	5.2 (5/97)	1.3 (1/77)	5.3 (4/76)

%(例数)

一方、10 mg/kg の 4 週間隔投与のシミュレーションでは、中央値 10.75 ~ 13.57 µg/mL、最大値 58.44

~ 74.58 µg/mL となり、効果の不十分な症例を対象とした場合にも 10 mg/kg の 8 週間隔投与時の実測値を大きく上回ったことから、増量試験成績に基づき安全性を担保する根拠を示すことは困難であり、10 mg/kg の 4 週間隔投与については用法・用量に含めないこととし、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意の項に、「関節リウマチにおいて、4 週間隔での 1 回当たりの投与量は体重 1kg 当たり 6 mg を超えない」旨の記載を追記すると回答した。

機構は、日本人患者において本剤の投与間隔を短縮した際の成績は得られていないものの、実際の投与対象に近似すると考えられる効果不十分な症例データに基づく血清中濃度のシミュレーション結果を踏まえれば、6 mg/kg の 4 週までの投与間隔の短縮においては、有効性及び安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えられ、当該用法・用量の設定は許容し得ると判断するが、投与期間短縮時の有効性及び安全性については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。なお、「4 週間隔での 1 回当たりの投与量は体重 1kg 当たり 6 mg を超えない」旨の記載は、以下のように、用法・用量の項に明記すべきと考える。

#### [ 用法・用量 ]

通常、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。初回投与、2 週後、6 週後の投与を行った後は、症状により、投与間隔の短縮や投与量の増量が可能である。これら投与間隔の短縮や投与量の増量は段階的に行う。なお、最短の投与間隔は 4 週間、1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は 8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

### 3) 増量と投与間隔短縮の使い分け等について

機構は、投与量の増量と投与間隔短縮での増量効果の相違等を考察した上で、両用法・用量の使い分け、具体的な増量方法等について説明するよう求めた。

申請者は、効果不十分例に対して投与量の増量又は投与間隔を短縮した場合のトラフ濃度(中央値)のシミュレーション結果は、3 mg/kg 8 週間隔投与を 6 mg/kg 8 週間隔投与に増量した場合 0.50 ~ 0.64 µg/mL、6 mg/kg 8 週間隔投与を 10 mg/kg 8 週間隔投与に増量した場合 0.57 ~ 1.13 µg/mL、3 mg/kg 8 週間隔投与を 3 mg/kg 4 週間隔投与に短縮した場合 3.35 ~ 4.15 µg/mL、6 mg/kg 8 週間隔投与を 6 mg/kg 4 週間隔投与に短縮した場合 5.08 ~ 7.19 µg/mL であり、投与間隔短縮時のトラフ濃度は投与量増量時に比べ高く推移すると推定され、投与間隔短縮時にはより多くの症例で効果が得られる可能性があると考えられること、一方、医療現場では、投与後 8 週以内に再燃して来院するような患者に対しては投与間隔の短縮が選択され、頻回の来院ができない患者で効果が持続しない場合には投与量の増量が選択されるなど、患者の状態や来院都合などに応じて増量方法が判断されると想定され、投与量の増量と投与間隔短縮の使い分けについてトラフ濃度等を踏まえた一律の基準を設けることは困難であり、実際に欧米においても一律の基準は設けられていないことを説明した。

また申請者は、申請用法・用法の記載のとおり、投与量の増量又は投与間隔の短縮は段階的に行うことを想定しており、増量の初段階で全く効果が得られない場合には不応例と判断され、さらなる増量は行われないと考えられ、増量意義のない症例に高曝露での投与が行われる可能性はないと考える

旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、投与量の増量又は投与間隔の短縮は段階的に行うことを医療現場に周知徹底するとともに、各用量での増量及び投与間隔短縮時のトラフ濃度等を添付文書等で情報提供することが適切と考える。

## (2) 関節破壊の進展防止効果について

機構は、関節破壊の進展防止効果については、プラセボ又は実薬を対照とした比較試験は実施されておらず、増量試験において副次的に有効性が検討されたのみであることから、当該試験成績に基づき、関節破壊の進展防止効果が検証されたとする根拠を説明するよう求めた。

申請者は、本剤が関節破壊の進展防止効果を有することは国内外の論文により多数示され専門医に広く認知されており、一方、プラセボもしくは MTX 等の DMARD においても関節破壊が進展することが明らかにされている現況では、これらの対照薬を設置した治験の実施は倫理的に困難であると考えられたこと、また、本剤については欧米での RA を対象とした 2 試験 (ATTRACT 試験、ASPIRE 試験) 及び関節症性乾癬を対象とした 1 試験 (IMPACT-2 試験) で関節破壊の進展防止効果が検証され、いずれの試験においても本剤群の Sharp スコア変化量の中央値は 0 であったこと、同様に、増量試験における本剤全体群の Sharp スコア変化量の中央値も 0 であり、1 年にわたり関節破壊をほとんど進行させなかったことが示されたことから、当該試験成績に基づき本剤の関節破壊の進展防止効果を主張することは妥当であると判断し、今般の申請に至った旨を説明した。

機構は、Sharp スコア変化量の中央値が 0 であったことを有効性の根拠としているが、増量試験における対象患者が関節破壊の進行状態にある集団であったことを担保し得るのか、科学的根拠に基づき詳細に説明するよう求めた。

申請者は、Van der Heijde らのグループは生物学的製剤使用前の患者の total Sharp スコア値 (X) を罹病期間 (Y) で割ることにより年間推定スコア変化量 (Yearly Progression<X/Y>) を算出し、関節破壊の進行を推測する手法を提唱しており、Yearly Progression の値と実際に複数の臨床試験で観察されたプラセボ群の Sharp スコア変化量は同程度であることが示されているため、臨床試験の被験者集団としての関節破壊の進行には線形性があり、Yearly Progression をプラセボ群が設定された場合と同程度の関節破壊進行を示す指標として用いることが可能と考えられることを報告していること (Strand V et al., *Arthritis Rheum* 61, ii64-ii66, 2002) 実際に ATTRACT 試験の患者全体における Yearly Progression (7.2) は、プラセボ群の 54 週での Sharp スコア変化量の実測値 (平均 6.95) と近似しており、また、プラセボ群の 102 週での Sharp スコア変化量は 12.59 であり、試験期間中関節破壊がほぼ直線的に進行していたことを説明した上で、増量試験に参加した被験者の本剤投与前の Yearly Progression を算出したところ、本剤全体群では中央値 6.15、平均値 8.75 であったことから、当該集団は関節破壊が進行した被験者集団であったことが示唆されたと説明した。

さらに申請者は ACR 基準又は DAS28 により疾患活動性が制御不十分であると評価された患者では、関節破壊がより進行することが報告されていること (Strand V et al., *Arthritis Rheum*, 48:21-34, 2003、van Gestel AM et al., *J Rheumatol*, 26:705-11, 1999) を踏まえると、MTX による治療を受けてもなお中等度から重度の活動性を有していた増量試験における被験者集団が、関節破壊が進行していなかった集団であるとは考え難く、本試験と同様に MTX 効果不十分な患者を対象に実施された複数の臨床試

験のプラセボ群において、関節破壊の進行が確認されていること、関節破壊の進行が確認されている ATTRACT 試験のプラセボ群と増量試験の被験者群の患者背景を比較したところ、関節破壊の進行に影響を及ぼす因子として報告されている ESR、RF、ベースラインの X 線スコア等 ( Syversen SW et al. *Ann Rheum Dis*, 67: 212–217, 2008, Lindqvist E et al., *Ann Rheum Dis*, 62:611–616, 2003 ) の分布に大きな相違は認められなかったこと、また、増量試験に参加した被験者のうち、試験前 ( 試験開始時の 3 ヶ月前から 2 年半前 ) の両手足の X 線が存在し、入手可能であった 35 例 ( 15 施設 ) について、3 名の独立した読影者<sup>14</sup>により盲検下で試験前の X 線評価を行い、54 週あたりの Sharp スコア変化量を算出したところ、中央値 9.07、平均値 13.32 であり、一部の症例における事後的な検討ではあるものの、試験前の関節破壊が実際に進行状態にあったことが示され、当該 35 例と全体集団 307 例の患者背景に大きな相違は認められなかったことなどを勘案すると、増量試験では関節破壊が進行状態にあった被験者集団が対象とされていたことを担保し得ると考える旨を説明した。

機構は、増量試験における X 線評価の信頼性、精度等について、さらに説明を求めた。

申請者は、増量試験の X 線評価は 2 名の読影者により独立して実施されており、読影者間で Sharp スコア変化量に 10 以上の乖離があった症例については再読影が行われる規定とされていたが、本試験で再読影に該当した症例は 5 例 ( 1.5% ) と少なかったこと、また、読影者内のばらつきを確認するため、総症例数の 10% ( 33 例 ) を無作為に抽出し、全体の読影終了後に再読影を実施した結果、各関節における 30 週又は 54 週のスコア変化量が初回及び再読影時で異なっていた割合は、両読影者の合計で 5.3% ( 299/5676 関節 ) ( 読影者 1 : 3.9% < 110/2838 関節 >、読影者 2 : 6.7% < 189/2838 関節 > ) と少なかったことなどから、増量試験では信頼性の高い X 線評価データが得られていると考える旨を説明した。

機構は、関節破壊の抑制効果の検証に際しては、プラセボ又は実薬対照試験の実施が原則であると考え、本剤については外国人患者を対象に当該効果に係る複数のエビデンスが得られており、国内増量試験においても結果的に本剤全体群の Sharp スコア変化量の中央値は 0 であり、X 線評価の信頼性にも特段の問題は認められず、被験者集団の関節破壊は試験期間中ほとんど進行していなかったものと判断できること、また、被験者集団の試験前の関節破壊の進行状況は確認されていないものの、本試験と同様に MTX 効果不十分例を対象とした複数の臨床試験において、プラセボ投与時には関節破壊が進行することが確認されており、本試験においても、事後的にはあるが一部患者で試験前の Sharp スコア変化量が進行状態にあったことが示されたこと、さらに本試験の被験者集団における年間推定スコア変化量 ( Yearly Progression ) は他の試験成績と同程度であったこと等も考慮すれば、少なくとも被験者集団における関節破壊は試験前には進行していたと判断して大きな問題はないと考えられることから、当該試験成績に基づき、本剤投与により関節破壊の進行が抑制されたものと評価可能と判断した。

なお、機構の判断の妥当性については専門協議においてさらに確認することとしたい。

### ( 3 ) 安全性について

機構は、海外 START 試験において用量の増加に伴い重篤な感染症の発現率が上昇することが示唆

<sup>14</sup> 増量試験の読影者とは異なる、手足の関節 X 線の読影経験を有し、増量試験に参加した患者を直接評価していない 3 名の読影者による評価。

されていることを踏まえ、本剤の増量に際して、さらなる安全対策を講じる必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、START 試験における投与 22 週までの重篤な感染症発現率は 3 mg/kg 群 1.7%( 6/360 例 )、10 mg/kg 群 5.3% ( 19/361 例 ) であり、10mg/kg 群で有意に高かったものの、22 週以降の発現率は、プラセボ 3 mg/kg 群 3.6%( 12/338 例 )、3 ~ 9mg/kg 群 2.1%( 7/334 例 )、10 ~ 10 mg/kg 群 3.6%( 12/329 例 )と、各群で大きな相違は認められなかったこと、国内増量試験では START 試験の結果も踏まえ、本剤 3mg/kg の導入期 ( 0、2、6 週 ) 後、14 週以降に増量する投与スケジュールとした結果、各群の時期別感染症発現率は下表のとおりであり、用量の増加に伴い上昇する傾向は認められなかったこと、重篤な感染症発現率も 3 mg/kg 群 3.0%( 3/99 例 )、6 mg/kg 群 1.9%( 2/104 例 )、10 mg/kg 群 4.8%( 5/104 例 ) と各群で大きな相違は認められなかったこと、また、用法・用量 ( 案 ) においても本剤の増量は本剤 3mg/kg の導入期以降に可能としていることなどから、本剤の感染症発現について従来どおり十分な注意が必要であることには変わりはないものの、増量に際して新たな注意喚起等の必要はないと考える旨を説明した。

表 時期別感染症発現率 ( 増量試験 )

	3 mg/kg 群		6 mg/kg 群		10 mg/kg 群	
	発現率	例数/10 人年	発現率	例数/10 人年	発現率	例数/10 人年
0~14 週	29.3 (29/99)	10.92	44.2 (46/104)	16.44	34.6 (36/104)	12.85
14~30 週	31.3 (31/99)	10.63	30.8 (32/104)	10.51	39.4 (41/104)	13.23
30~54 週	41.8 (38/99)	9.14	41.7 (40/96)	9.12	41.8 (41/98)	9.09

% ( 例数 )

機構は、本剤の用量増加に伴い悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、海外における RA を対象とした試験における用量別の悪性腫瘍の発現率は次表のとおりであり、用量依存的な発現率の上昇は認められなかったことを説明した。また、TNF 阻害剤における悪性腫瘍の発現について用量の観点から言及している文献として Bongartz らの報告 ( Bongartz T et al., JAMA 295:2275-85, 2006 ) があり、当該文献では抗 TNF 抗体 ( 本剤とアダリムマブ ) の無作為化プラセボ対照二重盲検試験をメタアナリシスした結果として、抗 TNF 抗体の悪性腫瘍の発現に関するオッズ比 ( 対プラセボ ) とその両側 95% 信頼区間は高用量群<sup>15</sup>で 4.3 [ 1.6, 11.8 ]、低用量群<sup>16</sup>1.4 [ 0.3, 5.7 ]、低用量群に対する高用量群のオッズ比は 3.4 [ 1.4, 8.2 ] であり、用量依存的に発現率が高まるとしているものの、著者自身が述べているように、本報告は、悪性腫瘍の発現例数が少ない上に、患者背景や投与期間の異なる症例を補正せずに解析していること等の問題点を有していること、また、この文献に関する反論として、FDA の指示のもと投与期間で調整した集計に基づいて、米国立衛生研究所の SEER データベースから推定した米国一般集団の悪性腫瘍発現例数と実薬投与例での発現例数を比較した場合には、抗 TNF 抗体の相対リスクとその両側 95% 信頼区間は、本剤で 1.0 [ 0.67, 1.43 ]、アダリムマブで 0.97 [ 0.77, 1.20 ] と、一般集団におけるリスクと同程度であることが示されたとする報告もあることなどを勘案すると、現時点では、本剤増量による悪性腫瘍発現リスクの増大の可能性は高くはないと考える旨を説明した。

<sup>15</sup> 本剤 : 6mg/kg 8 週間隔投与以上、アダリムマブ : 40mg 2 週間隔投与以上と定義。

<sup>16</sup> 本剤 : 3mg/kg 4 週間隔投与以下、アダリムマブ : 20mg/週以下と定義。

表 海外臨床試験及び追跡調査で報告された悪性腫瘍の用量別発現率

	プラセボ	プラセボ 3 mg/kg	3 mg/kg	本剤増量			
				6 mg/kg	10 mg/kg	漸増	増量
投与例数	377	361	710	377	448	110	935
悪性リンパ腫	0	0	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
非黒色腫性皮膚癌	5 (1.3)	4 (1.1)	4 (0.6)	3 (0.8)	5 (1.1)	3 (2.7)	11 (1.2)
固形癌	8 (2.1)	2 (0.6)	13 (1.8)	9 (2.4)	5 (1.1)	2 (1.8)	16 (1.7)
計	12 (3.2)	6 (1.7)	20 (2.8)	13 (3.4)	11 (2.5)	5 (4.5)	29 (3.1)

例数 (%)

機構は、TNF 阻害剤では致死性の感染症を発現する可能性があることを考慮すると、安易な増量を防ぐ上でも、海外臨床試験において高用量では重篤な感染症の発現率が上昇した旨を添付文書に記載し、注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後調査において、使用実態下での増量時の安全性をさらに確認する必要があると考える。

なお、本剤と悪性腫瘍発現との関連性については、用量との関係も含め、他の TNF 阻害剤の情報についても注視しながら、引き続き大規模かつ長期的な検討を行う必要があると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、今般、効能・効果の追加申請がなされた「関節破壊の進展防止」及び「身体機能障害の改善」のうち、「関節破壊の進展防止」については、RA 治療の最終目的には関節痛等の症状の軽減のみならず関節破壊の防止も含まれていること、一方で、MTX 等の DMARDs による治療で症状の改善はみられる場合にも関節破壊が進展することが示されており、症状の改善と関節破壊の進展抑制は必ずしも相関しないことを勘案すると、既存の効能・効果である「関節リウマチ」に当該効果を付記することは妥当と考える。一方、「身体機能障害の改善」については、関節症状の軽減等に伴いその改善が得られる一連の効果と考えられることから、既存の効能・効果である「関節リウマチ」に包含されており、別途、当該効果を付す必要性はないものと判断する。

なお、「関節破壊の進展防止」を付記した効能・効果については、類薬であるトシリズマブを参照し、下記のとおりとすることが適切であると考ええる。

#### [ 効能・効果 ]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

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

##### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

##### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1、5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査

が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（同意取得後の実施が規定されていたツベルクリン反応検査が同意取得に先立って実施された事例）が認められた。治験依頼者においては、重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び治験実施医療機関の長に入手後速やかに通知されていなかった事例が認められたが、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

#### ・総合評価

提出された資料から、申請に係る投与量の増量及び投与間隔の短縮の有効性は示されていると判断する。また、本剤の関節破壊の進展防止に対する一定の有効性は示されていると判断する。効能・効果、用法・用量の記載については、整備が必要と考える。安全性については、投与量増量時及び投与間隔短縮時における重篤な感染症の発現等を製造販売後調査の中で、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告(2)

平成 21 年 5 月 21 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(機構)で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。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、効能・効果について

機構は、用法・用量に、投与間隔短縮時の 1 回当たりの投与量の上限が体重 1kg 当たり 6 mg であることを明記するよう対応を求めたところ、申請者は用法・用量の記載を下記のように整備すると回答し、機構はこれを了承した。

#### [用法・用量]

通常、体重 1 kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

(下線部今回追加)

また、国内増量試験成績に基づき、関節の構造的損傷の防止効果についても評価可能とする機構の判断は、専門委員より支持された。

### 2. 製造販売後調査について

機構は、関節リウマチに対する投与量増量時、投与間隔短縮時の安全性及び有効性について検討可能な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、増量又は投与間隔短縮後 6 ヶ月の観察が可能な調査を実施する旨を回答し、調査に際しては、増量及び投与間隔短縮それぞれの症例数を確保できるよう調査全体の症例数を設定すること、重篤な感染症を重点調査項目とし、重篤な感染症を発現した症例については可能な限り血中本薬濃度との関連も検討すること、用法・用量変更前後の有効性・安全性の推移を検討すること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

### 3. 全例調査終了後の本剤の安全性について

機構は、本剤の関節リウマチにおける安全性プロファイルについて、全例調査の承認条件解除後の



ること。」の内容について確認できたものと判断する。