

衛研発第 2216 号

平成 15 年 2 月 13 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

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
[申請年月日] 平成 15 年 2 月 4 日
[剤型・含量] 1 バイアル（20mL）中にインフリキシマブとして 100mg 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
[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 15 年 2 月 13 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
[申請年月日] 平成 15 年 2 月 4 日
[審査結果]

提出された資料から関節リウマチに対する本剤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、国内外における用量反応性試験、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験等の成績から示されたと判断する。安全性については、本剤による重篤な副作用（結核等の感染症等）も発現しており、本剤の投与前には、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断すること、患者に対して本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、本剤投与後も注意深く患者の経過を観察する必要があると考える。また、市販後には一般的な市販後調査の他、感染症等に関する特別調査等を計画して十分に検討することが必要であると考ええる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、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。本件については、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[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り）
(下線部今回追加)
・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り）
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者

[用法・用量] ・関節リウマチ
通常、体重 1kg 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。
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。
なお、効果が不十分な場合、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増量は可能であるが、最大投与量は 1 回体重 1kg 当たり 10mg とすること。また、8 週間の間隔での投与の短縮は 4 週間とすること。

(下線部今回追加)

・クローン病の治療

中等度から重度の活動期にある患者

体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する。

外瘻を有する患者

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

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。

[承認条件]

1. 本剤の維持用量の適切性、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市販後に実施すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

審査報告（1）

平成 14 年 11 月 21 日作成

1. 品目の概要

[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
[申請年月日]	平成 13 年 6 月 29 日
[剤型・含量]	1 バイアル（20mL）中にインフリキシマブとして 100mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	<p>・ <u>次の効果を目的とする慢性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）</u></p> <p><u>症状の軽減、関節破壊の進展防止、身体機能障害の改善</u></p> <p>（下線部今回追加）</p> <p>・ 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）</p> <p>中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者</p>
[申請時用法・用量]	<p>・ <u>慢性関節リウマチ</u></p> <p><u>通常、体重 1kg 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。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。なお、効果が不十分な場合、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増量は可能であるが、1 回体重 1kg 当たり 10mg とすること。また、8 週間の間隔での投与の短縮は 4 週間とすること。</u></p> <p>（下線部今回追加）</p> <p>・ クローン病の治療</p> <p>中等度から重度の活動期にある患者</p> <p>体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する。</p> <p>外瘻を有する患者</p> <p>体重 1kg 当たり 5mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。</p> <p>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。</p>

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）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。

イ. 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遺伝子組換え技術を応用して創製された抗ヒト TNF α キメラ（マウス/ヒト）型モノクローナル抗体で、ヒト TNF α に特異的結合能を有するマウス型モノクローナル抗体（mA2）由来の変領域とヒト IgG_{1 κ} アイソタイプ抗体の定常領域を有しており、ヒト TNF α を中和することによって作用を発現すると考えられる。キメラ型抗体とすることでヒトにおける抗原性が低下し、1 回当たりの投与量や投与頻度の低減及び慢性疾患への長期間反復投与の可能性が期待された。

今般申請者は、米国での Rheumatoid Arthritis (RA) を対象とした第Ⅲ相試験と国内での第Ⅱ/Ⅲ相試験（ブリッジング試験）の結果を比較したところ、海外データの外挿が可能と判断し、海外臨床試験成績を利用して、RA の効能・効果を追加する一部変更承認申請を行った。なお、本剤については、既に本邦において「クローン病の治療」に対する効能・効果が 2002 年 1 月 17 日に承認されている。

2002 年 5 月現在、本剤は米国、欧州各国を含む世界 56 ヶ国において RA に対する効能・効果が承認されている。

なお、本申請は当初、新有効成分に係る事項として申請されていたが、審査の過程で「クローン病」に対する適応が承認されたことから、本申請に係る審査においては、ロ項（物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料）及びハ項（安定性に関する資料）に関する評価は実施していない。

ニ. 毒性に関する資料

本薬は、ヒト及びチンパンジー由来 TNF α に対する高い特異性を有し、イヌ由来 TNF α に対しては弱い交差反応性を示すものの、その他の動物であるマウス、ラット、ウサギ、ブタ、アカゲザル、カニクイザル、マーモセット及びヒヒなどの TNF α に対しては交差反応性を示さない（「クローン病」輸入承認申請時添付資料ホ-2 及び添付資料ホ-11～13）。

本薬の安全性試験のうち毒性試験については、「クローン病」申請時にチンパンジーを用いた反復投与毒性試験、ラットを用いた単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験、さらに、抗マウス TNF α 抗体をマウスに投与する生殖発生毒性試験等が実施された。

本申請では、TNF α の作用を抑制した際の毒性学的所見を検討するため、抗マウス TNF α キメラ（ラット/マウス）型モノクローナル抗体（cV1q）（以下、抗マウス TNF α 抗体）が作製

され、CD-1 系マウスに抗マウス TNF α 抗体を 10 及び 40 mg/kg の用量で 1 週間 1 回、6 ヶ月間 静脈内反復投与する毒性試験が実施された。

その結果、抗マウス TNF α 抗体投与に関連した変化は認められず、マウスにおける抗マウス TNF α 抗体投与による無毒性量は 40 mg/kg 以上と判断された。なお、投与期間終了時の血清中抗マウス TNF α 抗体濃度は、40 mg/kg 群で雌雄とも、ヒトの予定最高臨床用量 (10 mg/kg) における最高血中濃度 (168 μ g/mL: 添付資料へ-14 TA-650-P3-01) の 3.6 倍以上 (雄: 692.5 μ g/mL、雌: 619.7 μ g/mL) であった。また、投与期間終了時における血清中抗マウス TNF α 抗体に対する中和抗体 (抗 cV1q 抗体) 陽性率は、10 mg/kg 群で 21 % (7/33 例)、40 mg/kg 群で 8 % (2/25 例) であり、抗マウス TNF α 抗体に対する中和抗体の産生が示唆された。

審査センターは、長期反復投与毒性試験及びがん原性試験を実施しない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、マウス 6 ヶ月間反復投与毒性試験では、血清中抗マウス TNF α 抗体に対する中和抗体 (抗 cV1q 抗体) が産生され、キメラ (ラット/マウス) 型モノクローナル抗体の長期投与によって免疫反応が起こることが示され、本代替抗体を用いた長期間反復投与試験の結果から毒性的な評価を行ってもその意義は乏しいと考えること、遺伝毒性試験において本薬の遺伝毒性は示されなかった (「クローン病」輸入承認申請時添付資料ニ-7~9) こと、TNF α 遺伝子欠損マウス (12~18 ヶ月齢: 465 例) においても野生型マウスに比べて自然発生腫瘍の増加はなく、既知の発がん物質を TNF α 遺伝子欠損マウスに適用した発がん性試験においても、野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められない (参考資料ニ-①: Nonclinical Pharmacology and Toxicology cA2(infliximab), Centocor 社, 社内資料, 1998) ことから、抗 TNF α 抗体投与により腫瘍発生が促進される可能性は低いと考える。従って、本薬を用いて長期反復投与毒性試験及びがん原性試験を実施する意義は乏しいものと判断したと回答した。

審査センターは、本薬のようなヒト化モノクローナル抗体の発がん性を、動物を用いて検討することに限界があることは理解し、申請者から提示された資料から、本薬の発がん性を示唆する結果は得られておらず、現時点で問題はないと判断するが、本薬を長期間投与した場合の安全性については、臨床試験や市販後調査等で十分に検討する必要があると考える (ト項参照)。

ホ. 薬理作用に関する資料

本申請は、RA の効能追加に関する申請であり、作用機序及び一般薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。効力を裏付ける試験については、*in vitro* における膜結合型 TNF α の細胞殺傷作用、膜結合型 TNF α の E-セレクトリン発現誘導作用及び *in vivo* におけるヒト TNF α トランスジェニックマウスに対する作用について新たに試験が実施され、その他既承認時に提出された資料から説明された。

<効力を裏付ける試験>

(1) 膜結合型 TNF α の生物活性に対する中和作用 (*in vitro*) (添付資料ホ-1)

本薬は、膜結合型 TNF α を発現する K2 細胞による KYM 細胞 (TNF α 感受性のヒト横紋筋肉腫細胞株) 殺傷作用を濃度依存的に抑制したが (IC₅₀ 値: 0.2 μ g/mL)、陰性対照抗体 (cSF25: ヒト IgG₁モノクローナル抗体) では抑制効果が認められなかった。

本薬は、膜結合型 TNF α を発現する K2 細胞によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の E-セクレチン発現誘導作用を濃度依存的に抑制したが (IC₅₀ 値: 0.5 μ g/mL)、cSF25 では抑制効果がほとんど認められなかった。

以上から、本薬による膜結合型 TNF α の中和作用が示唆された。

(2) ヒト TNF α トランスジェニックマウスに対する作用 (添付資料ホ-2~5)

本薬は、げっ歯類慢性関節炎モデル動物の TNF α に交差反応性を示さないことから、病態モデルとして、ヒト TNF α トランスジェニック (Tg) マウスが用いられ、検討されている。

—用いられた Tg マウスの特徴—

Tg197 マウスは、ヒト TNF α 遺伝子の 3'非翻訳領域をヒト β グロビン遺伝子の 3'非翻訳領域で置換したヒト TNF α 遺伝子が導入されており、関節軟骨を含む種々の組織においてヒト TNF α の安定した発現がみられ、生後 3~4 週以降に多発性関節炎を発症する。Tg5453 マウスは、CD2 遺伝子の発現調節領域を含む変異ヒト TNF α 遺伝子 (N 末端 1~12 残基部分のコードンを欠く) が導入されており、リンパ組織及び関節において膜結合型ヒト TNF α の発現がみられ、生後 5 週以降に多発性関節炎を発症する。両マウスでは、病理組織学的に細胞浸潤を伴う関節滑膜の過形成、骨破壊が観察され、ヒト RA の関節病変と類似性があるとして、これらの Tg マウスが適当と判断された。

—試験結果—

1 週齢の Tg197 及び Tg5453 マウスに本薬 5 mg/kg あるいは SF25 (陰性対照抗体) が週に 2 回、8 週間腹腔内投与された。体重及び関節腫脹に対する作用として、Tg197 マウスでは、SF25 群は 4 週齢以降に関節幅の増大、6 週齢以降に体重増加抑制が認められたが、本薬群の体重と関節幅は non-Tg マウス (同腹の非 Tg マウス) とほぼ同様に推移した。Tg5453 マウスでは、SF25 群では non-Tg マウスと比べて、3 週齢以降の体重増加が抑制され、試験期間後半で関節幅が増大した。本薬群では SF25 群と比較して、7 週齢以降の体重増加抑制及び 5 週齢以降の足関節幅増加が有意に改善された。また、Tg197 マウスでは、本薬投与により SF25 群と比較して血清中ヒト TNF α 濃度、血清中マウス IL-6 濃度及び血清中 TNF α 活性 (L929 線維芽細胞に対する細胞障害活性を指標) の有意な低下が認められた。一方 Tg5453 マウスでは、本薬投与により SF25 群と比較して血清中ヒト TNF α 濃度は有意に低下したが、TNF α 活性は本薬群及び SF 群のいずれにおいても血清中に殆ど検出されなかった。なお、マウス IL-6 濃度に差は認められなかった (添付資料ホ-2)。

以上から申請者は、本薬がヒト TNF α の生物活性を抑制し、病態を改善することが示唆され、Tg5453 マウスでは、本薬投与の有無に係らず血清中にヒト TNF α 活性が殆ど検出されなかつ

たが、本薬による病態の改善は認められたことから、本薬は可溶性 TNF α 及び膜結合型 TNF α の生物活性を抑制し、これに起因する病態を軽減している可能性が示唆されたと考える旨を説明した。

3 週齢の Tg197 マウスに本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg あるいは生理食塩液を単回腹腔内投与したとき、関節炎スコア（4 段階評価 0：異常なし～3：手根関節あるいは足根関節の強直）の上昇が用量依存的に抑制される傾向がみられ、30 mg/kg 投与群では有意に低値であった（添付資料ホ-3）。

Tg197 マウスの多発性関節炎に対するマウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体（mA2）の治療効果について、関節炎スコアが少なくとも一つの肢でスコア 2（足(手)根と足(手)の変形）に達した無処置 Tg197 マウスに、mA2（10 mg/kg）あるいは生理食塩液を週 1 回 3 週間あるいは 6 週間腹腔内投与した時、生理食塩液を投与した群では、投与開始前に比べて殆どの関節炎パラメータ（滑膜炎症、パンヌス形成、関節骨辺縁部の骨びらん、構造上の変化及び破壊）が悪化した。mA2 投与群では関節炎パラメータの有意な改善が認められた。さらに、軟骨のプロテオグリカン含量は mA2 投与群で投与開始時点の状態に比べて回復していた（添付資料ホ-4）。

以上から申請者は、抗 TNF α モノクローナル抗体は、関節炎発症抑制効果のみならず関節炎の治療効果も有することが示唆されたと説明した。

メトトレキサート（MTX）との併用効果について、4 週齢の Tg197 マウスを以下の 5 群に分け、7 週間腹腔内投与する試験が実施された（添付資料ホ-5）。

- ① 生理食塩液（2 週間間隔）＋生理食塩液（週 2 回投与）
- ② 生理食塩液（2 週間間隔）＋5 mg/kg MTX（週 2 回投与）
- ③ 10 mg/kg 本薬（2 週間間隔）＋生理食塩液（週 2 回投与）
- ④ 3 mg/kg 本薬（2 週間間隔）＋生理食塩液（週 2 回投与）
- ⑤ 3 mg/kg 本薬（2 週間間隔）＋5 mg/kg MTX（週 2 回投与）

関節炎スコアは、①群で約 8（実験終了時）に達し、②群ではスコアが改善しなかったが、③及び④群では改善効果が認められ（最終平均スコア：3 mg/kg で 6.8、10 mg/kg で 4.2）、⑤群でのスコアは 3.6 と最も低値であった。中和抗体であるマウス抗キメラ抗体（Mouse Anti-Chimeric Antibody<MACA>）陰性例は、本薬を投与した 3 群（③、④及び⑤群）中 1 例のみであり、MACA 産生の指標となる OD_{490-650 nm} 中央値は、⑤群で 1.347 と本薬単独群（③及び④群）での値（>3.0）と比べて低かった。

以上から、MTX と本薬の併用により、MTX 単独群と比べて関節炎の発症と MACA 産生が、より低く抑えられることが示唆された。

<作用機序>

新たな試験は実施されていない。

申請者は本薬の RA に対する作用機序について、以下のように説明した。

－TNF α の生理的意義－

TNF α は、活性化マクロファージを始め、NK細胞、好中球、活性化T/B細胞、内皮細胞、平滑筋細胞あるいはケラチノサイト等多くの種類の細胞で産生されるサイトカインの一種であり、TNF α が標的細胞の受容体に結合することで、種々の炎症性サイトカイン・メディエーター及び基質分解酵素が産生され、接着分子の発現が亢進する (Fiers W, *FEBS Lett*, 285: 199-212, 1991)。本薬は抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であり、TNF α の生物活性を中和することで、TNF α が関与する病態を緩和することができると考えられる。

－TNF α に対する阻害作用機序－

本薬は、ヒトTNF α と高い親和性を有する可変領域とヒトIgG_{1 κ} 鎖からなり、可溶性TNF α あるいは膜結合型TNF α の生物活性を中和すること、TNF α 及びTNF α 受容体との相互作用によりTNF α とその受容体の結合を阻害することに加え、受容体と複合体を形成したTNF α を解離させること、並びに膜結合型TNF α 発現細胞を補体依存性細胞傷害作用 (Complement-Dependent Cytotoxicity <CDC>)あるいは抗体依存性細胞媒介型細胞傷害作用 (Antibody-Dependent Cell-mediated cytotoxicity <ADCC>)により傷害することで、TNF α の作用を阻害すると考えられる。

－RAへの適応－

RA患者の関節では、多様な炎症性物質及び抗炎症性物質などの産生が認められており、炎症性物質と抗炎症性物質のバランスの不均衡が、RAの病態を形成し (Feldmann M et al, *Annu Rev Immunol*, 14: 397-440, 1996)、TNF α は炎症性サイトカイン活性化のカスケードを引き起こす中心的なメディエーターと考えられる (Eigler A et al, *Immunol Today*, 18: 487-492, 1997)。RAの関節病変局所ではTNF α に加えてマトリックスメタロプロテアーゼ及びカテプシンなどの基質分解酵素の発現がみられるが (Kaneko M, *Rheumatol*, 40: 247-255, 2001)、TNF α はこれらの発現誘導にも関与し、骨・軟骨の分解をきたすと報告されている (Kontinen YT et al, *Matrix Biol*, 18: 401-412, 1999、Lemaire R et al., *Br J Rheumatol*, 36: 735-743, 1997)。また、TNF α は、RA患者由来の滑膜細胞や活性化T細胞で発現し、破骨細胞の分化誘導作用を発揮するRANKL (ligand for the receptor activator of NF- κ B) / ODF (osteoclast differentiation factor) の産生誘導に関与し、協同して破骨細胞の分化を促進する等、骨吸収性の病態形成に密接に関与していると報告されている (Nakashima T et al, *Biochem Biophys Res Commun*, 275: 768-775, 2000、Lam J et al, *J Clin Invest*, 106: 1481-1488, 2000)。

従って、TNF α がRAの病態形成に関わるメディエーターの一つであり、本薬が可溶性TNF α 及び膜結合型TNF α の生物活性中和能、膜結合型TNF α 発現細胞の傷害作用、RAの病態モデルでの改善作用を有することから、本薬はRAに対して有効性を示すと考えられる。

審査センターは、本薬の治療効果についてTgマウスを用いて検討しているが、“少なくとも一つの肢でスコア2のマウス”を多発性関節炎マウスと定義していること、*in vivo*の試験で

あるにも係わらず例数が5例であること等本試験での検討結果から、本薬の治療効果が明確に示されたと判断できるかは疑問であると考えます。また、*in vivo*での治療効果に関する試験では、本薬（マウス/ヒトキメラ抗体）を反復投与した場合にはマウス抗本薬抗体の産生等の免疫反応が起こるため、mA2（マウス抗体）で試験を実施したと説明しているが、他の試験（クローン病承認申請時添付資料ホ-8）では本薬を反復投与しており、試験の妥当性が不明確であると考えます。さらに、他の抗リウマチ薬と比較した成績がなく効力が比較できないこと、実使用時の投与経路（静脈内投与）で実施された試験がないこと、及び用量の妥当性に関する説明についても十分な情報が提示されていないことから、本薬の薬理作用の検討にあたっては、より工夫すべき点があったとも考えます。

しかしながら、本薬がモノクローナル抗体製剤であり、RAの一般的な実験動物モデルで交叉性を示さないこと、用いられたトランスジェニックマウスでの病理組織学的所見が、ヒトRA病変と類似性を示すと申請者が説明していること等から、本薬のRAに対する薬理作用を提出された資料から評価することは可能であると判断しました。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体〔非臨床薬物動態試験ではインフリキシマブ、臨床薬物動態試験では製剤（液剤：100mg/vial、凍結乾燥製剤：100及び250mg/vial）〕及び³⁵S標識体が使用された。インフリキシマブ（未変化体）濃度の測定には、ウサギ抗インフリキシマブポリクローナル抗体またはマウス抗インフリキシマブモノクローナル抗体が用いられた。

（1）非臨床薬物動態試験成績（添付資料へ-1～7）

チンパンジー及びヒト型TNF α 遺伝子を導入したマウス（Tg197マウス）における血清中濃度、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

本薬30 mg/kgをチンパンジーに単回又は1日1回3日間反復静脈内投与したとき、投与5分後の血清中未変化体濃度は、単回投与時で825 μ g/mL、3回投与後は初回投与時の1.56倍であり、消失半減期はそれぞれ139.7時間及び170.6時間であった。本薬15 mg/kgを1日1回4～5日間反復静脈内投与したとき、初回及び5回投与時の投与5分後の血清中未変化体濃度は443 μ g/mL及び1461 μ g/mL、最終投与時の消失半減期は144.7時間であった。Tg197マウス及び同系統野生型マウスに本薬10 mg/kgを腹腔内投与したとき、血清中未変化体のC_{max}は129.7 μ g/mL及び188.6 μ g/mL、消失半減期は78.5時間及び266.2時間であった。Tg197マウスでは消失が速やかであったが、これは本薬が産生されたヒト型TNF α と免疫複合体を形成することによると考えられた。

Tg197マウス及び同系統野生型マウスに³⁵S標識体10 mg/kgを静脈内投与したとき、組織内放射能は心臓、肺、脾臓で高かった。C3H/HeNマウスに本薬1.2 mg/kgを静脈内投与後30～60分に¹²⁵I標識TNF α を静脈内投与したとき、本薬は速やかに¹²⁵I標識TNF α と反応しインフリ

キシマブ-TNF α 複合体を形成した。血液中では投与後300分の時点でも複合体の解離は認められず、複合体の組織内放射能濃度は、血液、肝臓、脾臓で高かった。

Tg197マウスに ^{35}S 標識体の約10mg/kgを静脈内投与したとき、血清中には主に未変化体が検出され、複合体は投与後3日目でTNF α 換算量として約2ng/mLであった。本薬の定常領域はヒト免疫グロブリンG₁と同じであり、同様の経路で代謝されるものと推測された。

Tg197マウスに ^{35}S 標識体の約10mg/kgを静脈内投与後14日までに、投与放射能は、尿及び糞中にそれぞれ11.5%及び12.2%回収された。

(2) 臨床薬物動態試験成績

ヒトにおける本薬の薬物動態は、RA患者を対象に国内(添付資料へ-13 TA-650-P2-03、添付資料へ-14 TA-650-P3-01)及び海外(添付資料へ-15~19: C0168T09、C0168T14、C0168T15/17、C0168T18、C0168T22及び添付資料へ①)において検討された。なお、未変化体の測定においてC0168T09(添付資料へ-15)ではウサギ抗インフリキシマブポリクローナル抗体が用いられたが、それ以外の試験ではマウス抗インフリキシマブモノクローナル抗体が用いられた。

<国内試験成績>

1) DMARD 効果不十分例を対象とした第II相試験(添付資料へ-13 プロトコル番号 TA-650-P2-03)

DMARDで効果不十分なRA患者を対象に、0、2及び6週に本剤同一用量(1、3、5、又は7mg/kg: なお、7mg/kgは開発計画の変更により未実施(ト項参照))を2時間程度で持続静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態が検討された。各群登録順に10例目までの症例について、各回投与時点の投与直前と投与終了後の血清中濃度が測定された。初回(0週)投与後の血清中未変化体濃度のC_{max}、AUC_{0-14day}及び消失半減期(平均値 \pm SD)は、1mg/kg群(n=10)で21.9 \pm 6.8 $\mu\text{g/mL}$ 、3022 \pm 1127 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び135.4 \pm 39.4時間、3mg/kg群(n=10)で58.1 \pm 6.8 $\mu\text{g/mL}$ 、8899 \pm 1984 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び171.1 \pm 49.6時間、5mg/kg群(n=10)で90.4 \pm 12.6 $\mu\text{g/mL}$ 、14310 \pm 1981 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び175.2 \pm 41.3時間であった。1mg/kg群のみ初回投与時の値(135.4 \pm 39.4時間)と比較して、3回目投与時には消失半減期が短縮した(46.3 \pm 40.3時間)(HACA産生については後述)。

2) MTX 効果不十分例を対象としたMTX併用下での第II/III相試験(添付資料へ-14 プロトコル番号 TA-650-P3-01)

MTXで効果不十分なRA患者を対象に、MTX併用下における本剤のプラセボに対する優越性の検証を目的として、二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、MTX併用下(6mg/週以上)に本剤3又は10mg/kgを0、2及び6週に持続静脈内投与と設定された。血清中未変化体濃度は、各回投与時の投与終了1時間後、投与直前及び最終投与(6週)以降の各評価日に測定され、3mg/kg群(n=49)では、初回 \rightarrow 2週 \rightarrow 6週の投与終了1時間値(平均値 \pm SD)は

47.9±11.3 μg/mL→63.2±14.7 μg/mL→55.1±17.1 μg/mL、2 及び 6 週の投与直前値（トラフ値：平均値±SD）は 11.5±4.1 μg/mL 及び 5.6±4.1 μg/mL、10 及び 14 週の値は 4.6±4.3 μg/mL 及び 0.8±1.1 μg/mL であり、10 mg/kg 投与群（n=51）では、投与終了 1 時間値がそれぞれ 168.4±48.6 μg/mL（初回）→207.9±62.8 μg/mL（2 週）→201.8±65.8 μg/mL（6 週）、トラフ値が 35.6±15.2 μg/mL（2 週）及び 22.3±13.7 μg/mL（6 週）であり、その後は 19.9±12.5 μg/mL（10 週）及び 5.4±5.8 μg/mL（14 週）であった。

<海外試験成績>

1) DMARD 効果不十分例を対象とした第Ⅱ相二重盲検試験及び再投与試験（添付資料～15 プロトコル番号 C0168T09）

DMARD で効果不十分例な RA 患者を対象に、二重盲検試験法によりプラセボ、本剤（液剤）1 又は 10 mg/kg が単回静脈内投与され、その後非盲検試験により 3、10 及び 20 mg/kg の単回持続静脈内投与が実施され、これら試験で本剤初回投与時の血清中未変化体濃度が測定された。血清中未変化体の消失半減期（平均値）は、1 mg/kg 群（n=25）、3 mg/kg 群（n=14）、10 mg/kg 群（n=29）及び 20 mg/kg 群（n=3）でそれぞれ 144、218、218 及び 174 時間であった（本剤初回投与時のデータのみを集計し、再投与試験で対象となった患者は単回投与時にプラセボの投与を受けていた患者のみであり、再投与試験では当初 3 mg/kg 群のみが設定されていたため、群間の例数に偏りが生じている）。未変化体は、1 mg/kg 群では投与後 2 週まで、3 及び 20 mg/kg 群では投与後 4 週まで、10 mg/kg 群では投与後 8 週まで血清中に検出された。各投与量における定常状態分布容積（平均値）は 3.5～4.7 L であり、本薬は主に血清コンパートメントに分布すると考えられた。

2) MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用あるいは非併用下での第Ⅱ相二重盲検試験（添付資料～16 プロトコル番号 C0168T14）

MTX で効果不十分な RA 患者を対象に、MTX 併用下（7.5 mg/週）又は非併用下、本剤（液剤）1、3 又は 10 mg/kg を 0、2、6、10 及び 14 週に計 5 回持続静脈内投与したとき、MTX 非併用の 1 mg/kg 群（n=15）において、投与 2 回目以降の投与後 2 及び 4 週における血清中濃度の消失は速やかであったが、MTX 併用の 1 mg/kg 群（n=14）では複数回投与しても一定の血清中濃度を維持した。MTX 併用の各投与量群におけるトラフ値と投与後 1 時間値の濃度差は、5 回の投与で同程度であった。

3) MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅱ相試験及び再投与試験（添付資料～17 プロトコル番号 C0168T15/17）

MTX で効果不十分な RA 患者を対象に、MTX 併用下（10 mg/週）で、プラセボ、本剤（液剤）5、10 及び 20 mg/kg が単回静脈内投与され、その後非盲検試験により 12、20 及び 28 週に 3 回、本剤 10 mg/kg の持続静脈内投与が実施された。単回静脈内投与時の血清中未変化体の消

失半減期(メジアン)は191~296時間(各群7例)であった。非盲検試験において、本剤10 mg/kg投与後8週の血清中未変化体濃度(n=18, メジアン)は、12、20及び28週でそれぞれ8.5、7.9及び9.9 µg/mLであった。

4) 臨床薬理試験(添付資料へ18 プロトコル番号 C0168T18)

RA患者に本剤の液剤あるいは凍結乾燥製剤を10 mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、血清中未変化体のC_{max}、AUC及び消失半減期(メジアン)は、液剤で221.0 µg/mL、52426 µg·h/mL及び186時間、凍結乾燥製剤で168.0 µg/mL、49056 µg·h/mL及び278時間であった。

5) MTX効果不十分例を対象としたMTX併用下での第Ⅲ相試験[ATTRACT-102週](添付資料へ19 プロトコル番号 C0168T22)

MTXで効果不十分なRA患者にMTX併用下(12.5 mg/週以上)において、本剤(凍結乾燥製剤)3又は10 mg/kgが0、2及び6週に計3回持続静脈内投与後4及び8週間隔で2年間投与された。初回投与時の投与1時間後の血清中未変化体濃度(メジアン)は、3 mg/kg群(n=172)で68.5 µg/mL、10 mg/kg群(n=168)で217.4 µg/mLであった。投与後24時間までの尿中に未変化体は検出されなかった。2年間投与時の血清中未変化体のC_{max}(メジアン)は3 mg/kg及び10 mg/kg群でそれぞれ68.1~94.6 µg/mL及び189.8~271.0 µg/mLであった。14週以降はトラフ値は一定であると考えられた。

血清中未変化体濃度は、日本人では外国人より低値であり、日本人の外国人に対する血清中濃度比は、各回投与後1時間値及び評価時点トラフ値について0.7~0.8であると申請者は推定した(添付資料へ14、19の試験成績の比較による)。

(3) 中和抗体(HACA)反応

血清中HACAの測定を実施した試験でのHACA陽性率は下記のとおりであった。なお、HACAの評価ができなかった理由として、投与ミス、投与後の検体が無い場合及び血清インフリキシマブによる妨害が示されている。また、HACAについては、評価可能であった患者数に対するHACA陽性率を算出する方法と、C0168T22試験から採用された測定した全患者数に対するHACA陽性率を算出する方法の2法により集計が行われている。

日本人において、評価可能例におけるHACA陽性率は、添付資料へ13(TA-650-P2-03)では、1、3及び5 mg/kg群で、それぞれ52.9%(9/17例、評価期間10週)、62.5%(5/8例、同)及び40.9%(9/22例、評価期間18週)であり、1 mg/kg群では、1:40以上の力価を示す患者数が陽性例で77.8%(7/9例)と多かった。また添付資料へ14(TA-650-P3-01)では、14週までにおいてHACA陽性の患者は3 mg/kg群の1例のみであった。また参考として14週以降での陽性例も含めた場合に、評価可能例におけるHACA陽性率は、3及び10 mg/kg群でそれぞれ

5.6% (2/36例) 及び 21.1% (4/19例) であった。

外国人において評価可能例における HACA 陽性率は、添付資料へ-15 (C0168T09) では、1 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 41.7% (10/24例) 及び 28.6% (6/21例) であった。添付資料へ-16 (C0168T14) では、非併用群の 1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 57.1% (8/14例)、25.0% (3/12例) 及び 10.0% (1/10例)、併用群ではそれぞれ 15.4% (2/13例)、11.1% (1/9例) 及び 0% (0/2例) であった。添付資料へ-17 (C0168T15/17) の二重盲検試験では、25.0% (2/8例：5 及び 20 mg/kg 投与群で各 1例)、非盲検試験では、44.4% (4/9例) であった。添付資料へ-18 (C0168T18) では全て陰性であった。添付資料へ-19 (C0168T22) では、HACA 陽性患者は 8.5% (25/295例) であり、18例が力価 1:10~1:40、7例が 1:80~1:10240 であった。

審査センターは主に以下の点について検討した。

(1) 血清中未変化体の消失及び中和抗体 (HACA) 産生との関連について

未変化体の消失に関連して、低用量 (1 mg/kg) のみで観察される投与回数増加に伴う消失半減期の減少及び MTX 併用の影響について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内試験 (添付資料へ-13 TA-650-P2-03) において、血清中未変化体の消失半減期は、1 mg/kg 投与群のみ初回投与時の 136.8 時間から 3 回投与時には 26.4 時間に減少し、海外試験 (添付資料へ-16 C0168T14) でも MTX 非併用の 1 mg/kg 投与群では投与回数の増加に伴い、未変化体の消失は速くなった。トラフ値はいずれの試験でも定量限界未満となった。評価可能例における HACA 陽性率は、国内試験で 52.9% (9/17例)、海外試験で 57.1% (8/14例) と高かった [測定された全例における HACA 陽性率はそれぞれ 30.0% (9/30例)、57.1% (8/14例)]。本薬の投与量の上昇に伴い HACA 陽性率は減少傾向を示したが、これは抗原量が多いほど免疫寛容が生じること、本薬が TNF α を高度に発現した活性化 T 細胞に結合することにより、本薬を免疫原として認識する作用が低下することによると考える (免疫学イラストレイテッド (原書第 3 版)、多田富雄他訳、南江堂, pp139-148, 1995、Goodin DS et al, *Neurology*, 58(2): 169-78, 2002)。

海外試験 (添付資料へ-16 C0168T14) において、MTX 併用の有無で Cmax には大きな違いは認められなかった。トラフ値は、1 mg/kg、3 mg/kg 及び 10 mg/kg 各投与量において、MTX 併用で 2.2 μ g/mL、10.2 μ g/mL 及び 48.9 μ g/mL、MTX 非併用で 0.1 μ g/mL 未満、5.8 μ g/mL 及び 30.2 μ g/mL であり、MTX 非併用で低く、また、本薬の低用量ほど顕著であった。評価可能例における HACA 陽性率は、1、3 及び 10 mg/kg において、MTX 併用で 15.4% (2/13例)、11.1% (1/9例) 及び 0% (0/2例)、非併用で 57.1% (8/14例)、25.0% (3/12例) 及び 10.0% (1/10例) であり、MTX 併用では、HACA 産生が抑制され血清中濃度が維持されるものとする。

また、審査センターは、①HACA 陽性の割合の試験間差、②HACA 陽性の有無と薬物動態パラメータの関係、③HACA 力価と薬物動態パラメータの関係、④HACA 陽性率あるいは力価における日本人と外国人の相違について、それぞれ申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ①HACA の集計は、試験によって集計方法が異なっており、血清中の本薬が消失した症例数（評価可能であった患者数）に対する HACA 陽性率あるいは C0168T22 試験（添付資料へ-19）以降採用された測定した全患者数に対する HACA 陽性率が用いられている。各臨床試験において測定された全例における HACA 陽性率を検討すると、投与量による免疫原性の違いや併用薬剤の影響を受ける可能性はあるが、申請用法である MTX 併用群の HACA 陽性率は 6.2～17.4 %であり（参考：MTX 非併用群 25.6～43.9 %）、各試験間に大きな差はないと考える。
- ②本薬の薬物動態パラメータを算出した国内外試験（添付資料へ-13 TA-650-P2-03、添付資料へ-15 C0168T09 及び添付資料へ-17 C0168T15/17）において、HACA 陽性患者では、陰性患者と比較して、Cmax 及び AUC が小さく、消失半減期の短縮傾向がみられ、Cmax 及び AUC は 0～40 %及び 0～30 %低下し、消失半減期は 1～4 倍速くなった。また、その程度は低用量及び投与回数の増加により顕著であった。
- ③HACA を検討した試験のうち、HACA 陽性率が高かった MTX 非併用試験（TA-650-P2-03 及び C0168T09）において、力価が 1:80 以下の場合には力価と消失半減期との間に相関はみられなかった。一方、力価が非常に高く 1:1280 及び 1:5120 を示した患者の消失半減期は 27 時間及び 13 時間であった。
- ④MTX 併用群の測定された全例における HACA 陽性率は、日本人で 6.2 %、外国人で 7.0～17.4 %（参考：MTX 非併用群では日本人 25.6 %、外国人 27.9～43.9 %）、HACA 力価が 1:80 までの患者は、日本人で 100 %、外国人で 66.6～100 %であり（参考：MTX 非併用群では日本人 91.3 %、外国人 58.4～100 %）、HACA 陽性率及び産生された力価に日本人と外国人において大きな相違はないものとする。

従って、HACA 陽性患者では陰性患者に比べて消失半減期が 1～4 倍速く、低用量のみで投与回数増加に伴い消失半減期が短縮される現象は、産生された HACA が本薬と結合して複合体を形成することによると考える。

審査センターは、以上の回答について了承するとともに、これらの検討及び HACA 陽性例では投与時反応が増加する可能性があること（下記「（3）日本人と外国人の薬物動態の比較について」参照）を踏まえ、HACA について適切に情報提供するよう求め、添付文書の記載が改められた（ト項参照）。

（2）薬物動態に影響を与える要因（HACA 以外）について

本薬の薬物動態に影響を与える要因については、海外第Ⅱ相 2 試験でのみ検討されていたことから、薬物動態を評価した国内外の他の試験での検討も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の第Ⅲ相試験である C0168T22 試験（添付資料へ-19）及び TA-650-P3-01 試験（添付資料へ-14）を中心に検討し、以下のように説明した。

性別に関しては、C0168T22 試験では、投与 1 時間値は女性が男性より有意に高く、各時点のトラフ値についても女性が高い傾向にあった。TA-650-P3-01 試験では、投与 1 時間値には有意差はみられなかったが、トラフ値は女性が男性よりやや高い傾向がみられた。本薬は体内では主に血漿分画に分布するが、体重当たりの血漿量の男女差により、血清中濃度は女性が男性より高くなる可能性が考えられる。肥満度 (BMI) の影響は試験に共通して C_{max} に認められ、肥満度は分布容積に影響すると考えられる。海外 C0168T14 試験 (添付資料へ-16) において評価した MTX 併用による影響は、トラフ値にみられ、MTX 非併用では MTX 併用に比べ低値を示し、特に本薬の低用量 (1 mg/kg) でその差が大きかった。年齢、MTX 以外の併用薬物、正常範囲内での肝及び腎機能、副腎皮質ホルモン及び NSAID の有無は、血清中本薬濃度に影響しないと考えられた。

審査センターは、以上について了承した。

(3) 日本人と外国人の薬物動態の比較について

国内 (添付資料へ-14 TA-650-P3-01) 及び海外 (添付資料へ-19 C0168T22) での 3 及び 10 mg/kg における各測定時点において、日本人の血清中薬物濃度は外国人と比較して低値であるが、血清中濃度の差が有効性及び安全性に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外試験成績 (添付資料へ-19 C0168T22、添付資料へ-16 C0168T14 及び添付資料へ-14 TA-650-P3-01) に基づき以下のように回答した。

有効性に関して、海外試験では、血中濃度 (C0168T14 試験では初回投与後 14 週のトラフ値、C0168T22 試験では初回投与後 30、54 週のトラフ値) がより高い症例群ほど、ACR 基準及び Paulus 基準において高い改善率を示す傾向がみられたが、血中濃度が低いあるいは定量限界未満であっても効果の発現が認められた症例があった。国内試験では血中濃度 (初回投与後 14 週のトラフ値) による ACR 基準改善率の大きな違いは認められなかった。また国内外の試験で本剤群での改善率 (ACR 基準又は Paulus 基準) は、血中濃度に関わらずプラセボ群よりも高く、また、申請用法・用量 (MTX 併用下、3 mg/kg) における改善率は、国内と海外で差は認められない。本剤は可溶性 TNF α あるいは膜結合型 TNF α の生物活性を中和するとともに膜結合型 TNF α 発現細胞を傷害することで TNF α の作用を阻害すること、TNF α は炎症性サイトカイン活性化のカスケードを引き起こす中心的メディエーターであり、本剤によりこれらのカスケードが阻害されて効果が持続すると考えられること等 (Fiers W, *FEBS Lett*, 285: 199-212, 1991、Feldmann M et al, *Annu Rev Immunol*, 14: 397-440, 1996、Eigler A et al, *Immunol Today*, 18: 487-492, 1997) から、申請用法・用量において、日本人の血清中未変化体濃度が外国人の 0.7~0.8 であったことは有効性に大きな影響を与えないと考える。

安全性に関して、本薬の血中濃度が低い場合には、HACA 陽性率及び力価が高くなる可能性が示唆され、HACA 陽性化に伴う投与時反応の発現が考えられる。一方、投与時反応により投与を中止した症例は HACA 陽性者で多かったが、いずれの症例も投与中止後に症状の消失が確認されたこと、HACA 発現の有無に関わらず投与時反応として認められた事象は概ね共通して

おり、重篤な事象もわずかであったことから、投与時反応の内容及び重篤度に HACA 発現の有無で大きな違いはないと考える。投与時反応については、HACA 発現の有無にかかわらず適切な治療や緊急処置が行えるよう十分な体制のもとで、本薬投与中から終了後も十分な観察を行う必要があると考える。

審査センターは、投与時反応の発現率は HACA 陽性例が多いこと（海外：HACA 陽性 42.5 % (37/87 例)、陽性以外 18.8 % (88/468 例)、国内：HACA 陽性 42.0 % (34/81 例)、陽性以外 34.0 % (82/241 例))、また投与時反応のために投与を途中で中止した症例も HACA 陽性例で多く見られており（海外：HACA 陽性 27.0 % (10/37 例)、陽性以外 5.6 % (5/88 例)、国内：HACA 陽性 35.2 % (12/34 例)、陽性以外 1.2 % (1/82 例))、結果として投与時反応により投与を中止した症例の大半は HACA 陽性例となっていること等を踏まえ、「HACA 発現の有無に関わらず投与時反応として認められた事象は概ね共通しており、重篤な事象もわずかであったことから、投与時反応の内容及び重篤度に HACA 発現の有無で大きな違いはないと考える」との主張については不適切であると考え。日本人における薬物動態が十分な症例数で検討されたとは言えないが、申請用法・用量においては、本薬の薬物動態に中和抗体 (HACA) の極端な影響がみられる可能性は低いと考えられ、血中濃度と効果の関連で、検討した試験成績において明確な関係は認められなかったとする申請者の説明、及び安全性の観点で、中和抗体 (HACA) に関連した投与時反応の情報を具体的に提供すると申請者の回答については、本薬の作用発現までの機序の考察等を踏まえると了承できるものと判断した（ト項参照）。

以上の検討を踏まえ、審査センターは、日本人における薬物動態情報及び薬物動態に影響を与える要因とその程度について、添付文書に具体的に記載するよう指示し、添付文書の記載が改められた。また、審査センターは、本申請と関連のある動物における試験成績、本薬及び中和抗体測定法についてもその概略を適切に情報提供するよう指示し、資料概要の記載が改められた。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された試験の概要>

(Complete clinical data package について)

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。

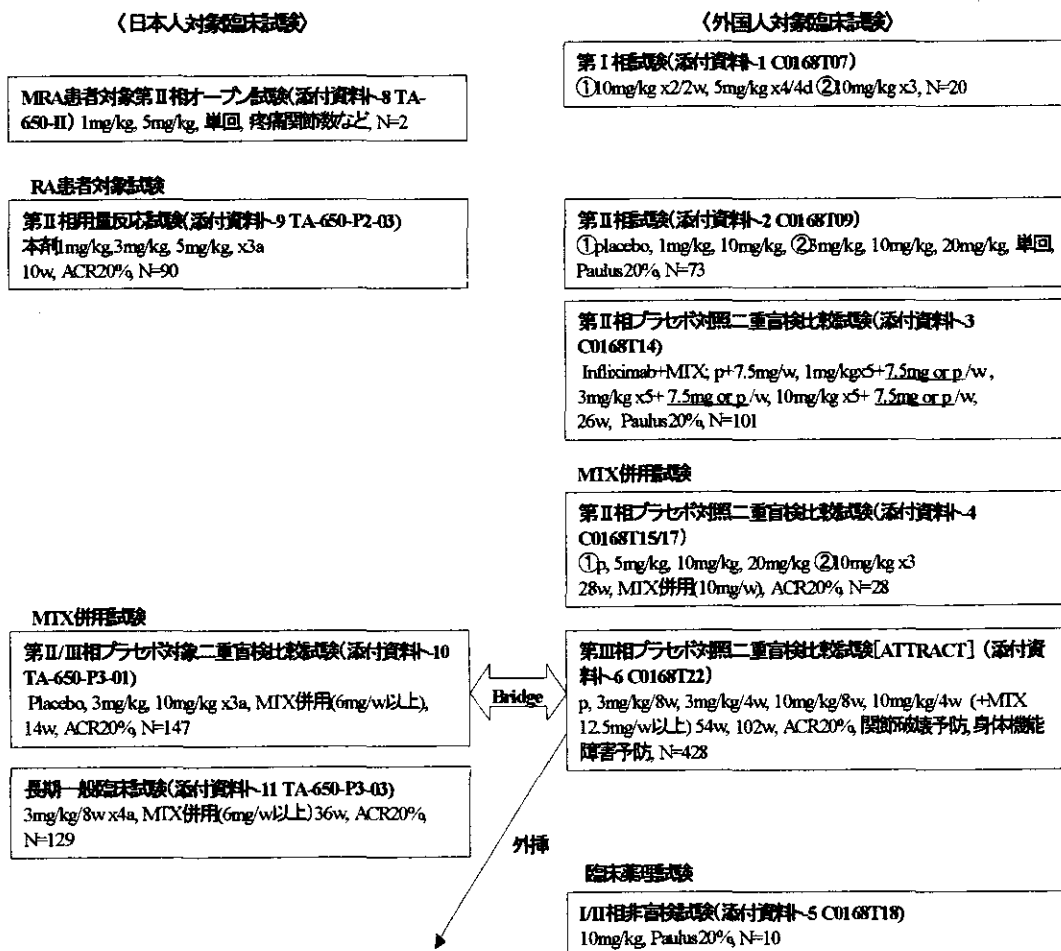
海外の臨床試験成績の外挿可能性について、申請者は、

- ①本邦と海外で、RA の定義、診断基準、治療法等に相違はみられなかったこと
- ②本邦と海外での用量反応試験（国内：添付資料ト-10<プロトコル番号 TA-650-P3-01>、海外：添付資料ト-6<C0168T22>、添付資料ト-3<C0168T14>）において、薬物動態及び ACR 基準 20 %以上改善率*) は類似していたこと
- ③本剤投与に起因する副作用は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられたこと

などから、本剤の外国臨床データを日本人に外挿することは妥当と考えることを説明した。

*) : ACR 基準 20 %以上改善率: American College of Rheumatology (米国リウマチ学会) が定めた基準で、疼痛関節数及び腫脹関節数が 20 %以上改善し、かつ 1.患者による疼痛評価、2.患者による全般評価、3.医師による全般評価、4.HAQ (Health Assessment Questionnaire)、5.CRP (C-Reactive Protein) 又は ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) の 5 項目のうち 3 項目で 20 %以上改善が認められた場合に ACR 基準 20 %以上改善と判定する。

審査センターは今回の申請における臨床成績の構成は以下のものであると考えており、ブリッジングコンセプト成立の可否も含め、本剤の有効性及び安全性について検討した。有効性については、主に国内外で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の成績を比較検討した。また、安全性については、感染症、悪性腫瘍等について検討した。特に本剤投与に伴う粟粒結核を含む重篤な感染症による死亡例が海外市販後あるいは国内の他効能 (クローン病) に対する使用において多数認められていることから、RA に対して本剤を使用するにあたってはリスク・ベネフィットに基づく慎重な判断が必要と考える。



提出された臨床試験成績の概要は以下のようであった。

(提出された臨床試験の概要)

<海外試験成績>

(1) 第Ⅰ相試験 (添付資料ト-1 プロトコル番号 C0168T07)

RA 患者 20 例を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 10 mg/kg を 2 回投与 (初日及び 14 日後) 又は本剤 5 mg/kg を 4 回投与 (初日、4 日、8 日、12 日後)、再燃した場合には本剤 10 mg/kg をさらに 3 回投与 (初日、2 回目以降は 2 週間以上あけて投与) と設定された。(薬物動態についてはへ項参照)

総症例数 20 例 (5 mg/kg 投与群 : 5 例、10 mg/kg 投与群 : 15 例) 全例が有効性及び安全性の解析対象であり、8 例 (各群 4 例ずつ) が再燃時の再投与患者であった。

有効性について、IDA (index of disease activity : 朝のこわばり時間、VAS による痛みの程度、握力、Ritchie Articular Index、ヘモグロビン値及び赤沈値の 6 項目の値の組み合わせにより 1~4 の 4 段階で評価) (中央値) は、5 mg/kg 投与群で 2.8 (投与前) → 2.2 (投与 1 週後) → 1.8 (投与 8 週後)、10 mg/kg 投与群で 3.2 (投与前) → 2.0 (投与 1 週後) → 1.7 (投与 8 週後) と推移し、改善が認められた。疼痛関節数、腫脹関節数、CRP を指標とした場合においても同様に改善が認められた。また、再燃時に再投与を受けた 8 例においては、再投与後に IDA、疼痛関節数、腫脹関節数及び CRP の改善が再び認められた。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、5 mg/kg 投与群で 40.0 % (2/5 例)、10 mg/kg 投与群で 53.3 % (8/15 例)、再投与群で 100.0 % (8/8 例) で認められ、試験期間中に重篤な事象は認められなかった。なお、投与終了後 18 カ月に鎖骨上リンパ節の非ホジキンリンパ腫 (NHL B cell type) を発症し死亡に至った 1 例 (症例番号) が報告され、合併していた鎖骨上リンパ節腫大を伴うリンパ節症との関連性も示唆されたが、本剤との因果関係は明確に否定されていない。因果関係が否定出来ない有害事象は 5 mg 投与群で 40.0 % (2/5 例)、10 mg/kg 投与群で 33.3 % (5/15 例)、再投与群で 100.0 % (8/8 例) で認められ、主な事象は 5 mg 投与群で免疫グロブリン増加 1 件、抗 DNA 抗体陽性 1 件、10 mg 群で尿路感染 2 件、抗 DNA 抗体陽性 1 件、再投与群で抗核因子試験陽性 2 件、尿路感染 1 件などであった。

以上より申請者は、RA 患者に対して本剤 5 mg/kg あるいは 10 mg/kg の複数回投与における有効性、忍容性が確認され第Ⅱ相への移行は可能であると考えたことを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) DMARD 効果不十分例を対象とした単回投与二重盲検試験、及び再投与試験 (添付資料ト-2 プロトコル番号 C0168T09)

DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) で効果不十分な RA 患者 (目標症例 : 各群 24 例計 72 例) を対象に、単回投与時あるいは再投与時の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検比較試験及び非盲検による再投与試験が実施された。二重盲検比較試験の用法・用量