

は、プラセボ、本剤 1 mg/kg 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与、単回投与後 4 週目の評価において改善が認められなかった症例あるいは改善は認められたものの 6 ヶ月以内に再燃した症例については再投与試験に移行した。再投与試験での用法・用量は、本剤 3 mg/kg、10 mg/kg 又は 20 mg/kg を無効例については 4 週間後に、再燃例については再燃時に、それぞれ単回静脈内投与と設定された。

総症例数 73 例（プラセボ群：24 例、1 mg/kg 投与群：25 例、10 mg/kg 投与群：24 例）全例が有効性及び安全性解析対象であった。また、再投与試験には 66 例（3 mg/kg 投与群：33 例、10 mg/kg 投与群：16 例、20 mg/kg 投与群：17 例）が移行した（当初 3 mg/kg 投与群のみが設定され、試験途中でプロトコル改訂により、10 mg/kg 投与群と 20 mg/kg 投与群が追加されたため、群間の症例数にばらつきが認められる）。

有効性について、主要評価項目である Paulus 基準 20 %以上改善率はプラセボ群に比して本剤群で有意に高かった（p 値は下表）。投与後 4 週以内のいずれかの時点で改善した症例数の割合は、以下のとおりであった。

	プラセボ	レミケード投与量		p 値 [*]
		1mg/kg	10mg/kg	
p 値 [*] (対プラセボ) (10mg/kg 対 1mg/kg)	25.0% (6/24) — —	68.0% (17/25) p<0.001	91.7% (22/24) p<0.001 p=0.024	p<0.001

*): 投与群、測定時期、およびこれらの交互作用項を説明変数としたモデルによる p 値

再投与試験での Paulus 基準 20 %以上改善率（投与後 4 週以内のいずれかの時点で改善した症例数の割合）は、3 mg/kg 投与群で 69.7 %（23/33）、10 mg/kg 投与群で 81.3 %（13/16）、20 mg/kg 投与群で 88.2 %（15/17）であり、二重盲検比較試験での改善率と同様であると考えられた。

安全性について、二重盲検比較試験における有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群で 45.8 %（11/24 例）、1 mg/kg 投与群で 60.0 %（15/25 例）、10 mg/kg 投与群で 50.0 %（12/24 例）で認められ、重篤な事象は 1 mg/kg 投与群で肺炎、胸膜炎及びリウマチ結節の 1 例、気管支炎及び心不全の 1 例の計 2 例、10 mg/kg 投与群で骨折及び乳房悪性腫瘍 1 例が報告され、1 mg/kg 投与群での気管支炎、肺炎について因果関係は否定できないと判定されたが、抗生剤投与により軽快した。因果関係が否定できない有害事象は、重篤なものも含め、プラセボ群で 8.3 %（2/24 例）、1 mg/kg 投与群で 24.0 %（6/25 例）、10 mg/kg 投与群で 20.8 %（5/24 例）で認められ、本剤群で主なものは高血圧 2 例（1 mg/kg 投与群及び 10 mg/kg 投与群で各 1 例）であった。

再投与試験では 53.0 %（35/66 例）で有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められ、重篤な事象として、発熱・紅斑性発疹 2 例、関節痛、筋肉痛、嘔気、嘔吐、発熱、頭痛、めまい及び傾眠 1 例、転倒 1 例、リウマチ様関節炎 1 例の計 5 例が報告され、傾眠、リウマチ様関節炎については因果関係が否定され、その他は因果関係が否定できないと判定され、infusion reaction

あるいはアナフィラキシー反応を疑わせる症例であったが、いずれの症例も回復した。因果関係が否定できない有害事象は重篤なものも含めて 27.3 % (18/66 例) で認められ、主な事象は、嘔気 7.6 %、筋肉痛 6.1 %、頭痛 6.1 %、嘔吐 6.1 %、発熱 4.5 % などであった。

抗核抗体陽性化は 19.6 % (10/51 例) で、抗 dsDNA 抗体陽性化は 5 例 (二重盲検比較試験で 3 例、再投与試験で 3 例、うち重複例 1 例) で認められた。中和抗体である HACA (Human Anti Chimeric Antibody) 陽性化率は二重盲検比較試験で 35.6 % (16/45 例) であり、また、二重盲検比較試験において HACA 陰性で再投与試験で陽性となった症例の割合は 42.9 % (21/49 例) であった。

以上より申請者は、DMARD 効果不十分な RA 患者において、本剤群ではプラセボ群よりも有意に高い改善率が得られ、10 mg/kg 投与群での改善率は 1 mg/kg 投与群よりも有意に高かった事を説明した。

2) MTX 投与症例を対象とした MTX 併用あるいは非併用下での複数回投与二重盲検試験 (添付資料ト-3 プロトコル番号 C0168T14)

MTX (メトトレキサート) 投与中の RA 患者 (目標症例: 各群 15 例計 105 例) を対象に MTX 併用、あるいは非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は本剤 1、3 及び 10 mg/kg を MTX (7.5 mg/週) の併用又は非併用下で 0、2、6、10、14 週に静脈内投与と設定され、本剤プラセボと MTX (7.5 mg/週) を併用する群 (プラセボ (MTX 単独) 投与群) も設定された。また、MTX は無作為化の 4 週間以上前から継続して本剤投与 26 週後まで経口投与された。なお、経口ステロイド薬はプレドニン換算で 7.5 mg/日以下、葉酸は 1 mg/日まで投与可能と設定された。

総症例数 101 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性について、主要性評価項目である投与後 26 週間までに Paulus 基準 20 % 以上改善を満した期間 (週) は以下のとおりであり、本剤 1 mg/kg・MTX 非併用群以外の全ての本剤群における期間は、プラセボ (MTX 単独) 投与群より有意に長かった。

		プラセボ	本剤					
			1mg/kg		3mg/kg		10mg/kg	
MTX		併用	併用	なし	併用	なし	併用	なし
例数		14	14	15	15	14	14	15
持続期間	中央値 (週)	0.0	16.5	2.6	16.5	17.2	>18.1	10.4
	p 値* (対プラセボ)	—	<0.001	0.126	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*): 投与群、施設及びこれらの交互作用を含め、施設をブロックとした分散分析による p 値:

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ (MTX 単独) 投与群で 57.1 % (8/14 例)、本剤 1 mg/kg+MTX 併用群で 85.7 % (12/14 例)、1 mg/kg+非併用群で 73.3 % (11/15 例)、3 mg/kg+MTX 併用群で 93.3 % (14/15 例)、3 mg/kg+非併用群で 92.9 % (13/14 例)、10 mg+MTX 併用群で 78.6 % (11/14 例)、10 mg+非併用群で 73.3 % (11/15 例) で認められ、重篤な事象は、本剤 3 mg/kg+MTX 併用群において、眼内炎の 1 例<転帰: 眼球摘出手術施行により不明>、呼吸

困難、多汗、頻脈、咳、胸膜炎及びうつ病 1 例<いずれも回復>の計 2 例が報告され、うつ病については因果関係が否定され、その他は因果関係が否定できないと判定された。また、試験期間終了後に 2 例の重篤な有害事象が認められ、1 例は、10 mg/kg+MTX 併用群で 3 回投与後に効果不十分で試験を中止し、最終投与の 15 週後に敗血症を伴う肺炎を発症して死亡した症例（症例番号 ）であり、もう 1 例は、3 mg/kg+MTX 併用群で、5 回の投与終了後 17 ヶ月目に高カルシウム血症と肋骨骨折を起こし、骨髄生検の結果、骨髄腫と診断された症例（症例番号 ）であり、詳細は不明であるがいずれの症例も本剤との因果関係は明確に否定されていない。

因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めて、プラセボ（MTX 単独）投与群で 28.6 %（4/14 例）、本剤 1 mg/kg+MTX 併用群で 50 %（7/14 例）、1 mg/kg+非併用で 53.3 %（8/15 例）、3 mg/kg+MTX 併用群で 73.3 %（11/15 例）、3 mg/kg+非併用群で 57.1 %（8/14 例）、10 mg+MTX 併用群で 42.9 %（6/14 例）、10 mg+非併用群で 53.3 %（8/15 例）で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	プラセボ	本剤					
		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
		MTX + (n = 14)	MTX - (n = 15)	MTX + (n = 15)	MTX - (n = 14)	MTX + (n = 14)	MTX - (n = 15)
因果関係が否定できない有害事象発現率 (%)	4 (28.6%)	7 (50.0%)	8 (53.3%)	11 (73.3%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	8 (53.3%)
頭痛	0 (0.0%)	2 (14.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	2 (13.3%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (6.7%)
咽頭炎	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
鼻炎	0 (0.0%)	2 (14.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
咳	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)
尿路感染	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脱毛 (症)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常感覚	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
嘔吐	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
消化不良	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
肝機能異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)
呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
さむけ	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MTX+ : MTX 併用群, MTX- : MTX 非併用群

抗核抗体及び抗 ds-DNA 抗体の陽性化は、プラセボ群で 11.1 %（1/9 例）及び 0 %、本剤群で 43.8 %（28/64 例）及び 8.1 %（7/86 例）であり、抗 ds-DNA 抗体の陽性化については 1 例を除いて正常化した。また、中和抗体である HACA（Human Anti Chimeric Antibody）陽性化率は、以下のとおりであり、MTX 併用例で 12.5 %（3/24 例）、非併用例で 33.3 %（12/36 例）で、MTX 非併用群で HACA 陽性化率は高く、HACA の産生による血中濃度の低下及び有効率の低

下との関連が示唆された。

	本剤					
	1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
	MTX + (n = 14)	MTX - (n = 15)	MTX + (n = 15)	MTX - (n = 14)	MTX + (n = 14)	MTX - (n = 15)
評価例数	13	14	9	12	2	10
HACA 陽性	2 (15.4%)	8 (57.1%)	1 (11.1%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)

以上より申請者は、本剤と MTX を併用投与した場合の方が有効率が高く、安全性に特に問題はなく、HACA 陽性化率も低かったことから、本剤と MTX 併用投与による有効性等が確認されたと考える旨を説明した。

3) MTX 投与症例を対象とした、MTX 併用下での単回投与二重盲検試験及び再投与試験（添付資料ト-4 プロトコル番号 C0168T15/T17）

MTX 投与中の RA 患者（目標症例数：各群 7 例計 28 例）を対象に、MTX 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検比較試験（C0168T15）及び非盲検での再投与試験（C0168T17）が実施された。用法・用量は MTX (10 mg/週) 併用下でプラセボ又は本剤 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg を単回静脈内投与と設定され、再投与試験は二重盲検比較試験を完了した患者について、単回投与後 12 週目から、本剤 10 mg/kg を 8 週毎に 28 週まで 3 回静脈内投与と設定された。なお、葉酸については必ず併用し、経口ステロイド薬についてはプレドニン換算で 7.5 mg/日以下まで投与可能と設定された。なお、無作為化にあたっては施設を層とした割付が行われている。

総症例数 28 例（各群 7 例）全例が有効性及び安全性解析対象であった。また、再投与試験には 23 例（プラセボ群：4 例、5 mg/kg 群：6 例、10 mg/kg 群：7 例、20 mg/kg 群：6 例）が移行した。

有効性について主要評価項目である ACR 基準 20 %以上改善率（投与後 12 週以内のいずれかの時点で改善した症例数の割合）は、以下のとおりであり、本剤群での改善率はプラセボ群よりも高く、投与後 1 週から改善が認められ 12 週まで持続した。

	プラセボ群	本剤群		
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
投与後 12 週以内のいずれかの時点で改善した症例数の割合	14.3% (1/7)	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	85.7% (6/7)

再投与試験における ACR 基準 20 %以上改善率（初回投与後 16 週から 40 週までの週別改善率）は、ほぼ 50~60 %で推移し、改善率は再試験終了後 12 週まで維持することが確認された。

安全性について、二重盲検比較試験における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 71.4 % (5/7 例)、本剤 5 mg/kg 群で 100 % (7/7 例)、10 mg/kg 群で 85.7 % (6/7 例)、20 mg/kg で 100 % (7/7 例) で認められ、重篤な有害事象はプラセボ群で滑液包炎 1 例のみが認められ、因果関係は否定できないと判定された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤な

ものも含めて、プラセボ群で28.6% (2/7例)、本剤5 mg/kg群で100% (7/7例)、10 mg/kg群で42.9% (3/7例)、20 mg/kgで57.1% (4/7例)で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	プラセボ群	本剤群		
	プラセボ n=7	5mg/kg n=7	10mg/kg n=7	20mg/kg n=7
因果関係が否定できない有害事象発現率	2(28.6%)	7(100%)	3(42.9%)	4(57.1%)
頭痛	1(14.3%)	2(28.6%)	0(0.0%)	2(2.8%)
めまい	0(0.0%)	2(28.6%)	1(14.3)	0(0.0%)
嘔気	0(0.0%)	2(28.6%)	0(0.0%)	1(14.3%)
蕁麻疹	0(0.0%)	0(0.0%)	1(14.3)	1(14.3%)
下痢	0(0.0%)	2(28.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)

また上記以外では、投与時反応が4症例 (5 mg/kg : 2例、20 mg/kg : 2例)で認められた。

再投与試験では、100% (23/23例)で有害事象 (臨床検査値異常を含む)が認められ、重篤な事象は認められなかった。なお、試験期間終了後に2例の重篤な症例が報告され、1例は5 mg群で、1回目投与4日後に重度のフレグモーネ (蜂巣炎、蜂窩織炎) (注射部)が発現し3回目投与4.5ヵ月後に黒色腫が認められ除去手術が行われた症例 (因果関係:フレグモーネについては「明らかに関連あり」、黒色腫については「可能性あり」、転帰:回復)で、もう1例は20 mg群で、本剤投与3ヵ月後に血管痙攣性障害、血管炎、グリオグロブリン血症、心内膜炎及び凝固性の亢進状態と診断された症例 (因果関係:「可能性あり」、転帰:不明)の計2症例が報告された。また、左足の血管炎性発疹1例と重度のめまい (ショックの疑い) 1例の計2例については、投与が中止された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めて78.3% (18/23例)で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	n=23
因果関係が否定できない有害事象発現率	18(78.3%)
発熱	6(26.1%)
頭痛	4(17.4%)
下痢	4(17.4%)
そう痒症	3(13.0%)
蕁麻疹	3(13.0%)
めまい	3(13.0%)
潮紅 (フラッシング)	3(13.0%)
嘔気	3(13.0%)
筋肉痛	2(8.7%)
体重増加	2(8.7%)
疲労	2(8.7%)
さむけ	2(8.7%)
紅斑	2(8.7%)

また上記以外では、投与時反応が9例で認められた。

抗核抗体陽性化は、二重盲検試験では認められず、再投与試験では31.3% (5/16例)で認められた。また抗ds-DNA抗体陽性化は、全期間を通し、16.0% (4/25例)で認められ、血管性発疹により投与が中止された1症例については抗ds-DNA抗体の発現と関連するかもしれない

と判定された。HACA 陽性化は、評価可能な 10 例中 5 例で認められた。

以上より申請者は、本剤のプラセボに対する有効性が確認され、本剤 10 mg/kg を 8 週毎に投与することにより、初回単回投与の効果が維持され、忍容性は良好であったと考えることを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 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-54 週] (添付資料ト-6 プロトコル番号 C0168T22)

MTX に効果不十分 (MTX 12.5 mg/週以上の投与で活動性を示す) な RA 患者 (目標症例数各群 80 例計 400 例) を対象に、MTX 併用下で、本剤を連続投与した時の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は I ~ V 群いずれも葉酸を必ず併用し 0、2、6 週に各群の用量を投与した後、I 群はプラセボを 4 週ごと、II 群は本剤 3 mg/kg を 8 週ごと、III 群は本剤 3 mg/kg を 4 週ごと、IV 群は本剤 10 mg/kg を 8 週ごと、V 群は本剤 10 mg/kg を 4 週ごとに投与、投与期間は 54 週間と設定された。なお、無作為化にあたっては施設を層とした割付が行われている。

総症例数 428 例 (I 群 : 88 例、II 群 : 86 例、III 群 : 86 例、IV 群 : 87 例、V 群 : 81 例) 全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性について主要評価項目の投与後 30 週での ACR 基準 20 %以上改善率は、以下のとおりであり、本剤の全群での改善率はプラセボ群に比して有意に優れていた。

	プラセボ群	本剤群				計	p 値
		3mg/kg 8 週間隔	3mg/kg 4 週間隔	10mg/kg 8 週間隔	10mg/kg 4 週間隔		
症例数	88	86	86	87	81	340	<0.001
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*) (対プラセボ)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

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

*) : χ^2 検定

また、この試験は 54 週まで継続され、投与後 54 週での ACR 基準 20 %以上改善率は、I 群 17.0 % (15/88 例)、II 群 41.9 % (36/86 例)、III 群 47.7 % (41/86 例)、IV 群 58.6 % (51/87 例)、V 群 59.3 % (48/81 例) であり、30 週での結果と同様であり、改善の維持が示唆された。

また、X 線スコアは、以下のとおりに推移し、本剤群での変化はプラセボ群よりも有意に低く、関節破壊の進展防止効果が示唆された。

薬剤群	I群 プラセボ群	本剤群				p 値
		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	<0.001
評価例数	64	71	71	77	66	
平均±SD	6.95±10.30	1.29±6.02	1.63±8.48	0.16±3.16	-0.71±3.83	
中央値	4.00	0.50	0.09	0.50	-0.50	
範囲	-4.50~61.03	-9.78~37.00	-23.50~ 32.42	-11.50~12.00	-13.43~8.49	
IQ 範囲	0.50~9.68	-1.50~2.97	-2.50~3.00	-1.50~2.00	-3.00~1.52	
p 値*) (対プラセボ)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

*) 分散分析による

安全性について有害事象（臨床検査値異常を含む）は、I群（プラセボ）で94.2%（81/86例）、II群で92.0%（81/88例）、III群で91.9%（79/86例）、IV群で97.7%（85/87例）、V群で97.5%（79/81例）で認められた（なお、プラセボ群に割り付けられ薬剤調整ミスにより本剤0.5 mg/kgを1度だけ投与された2例についてはII群として集計された）。重篤な有害事象はI群（プラセボ）で20.9%（18/86例）、II群で11.4%（10/88例）、III群で16.3%（14/86例）、IV群で19.5%（17/87例）、V群で19.8%（16/81例）で認められ、死亡例はプラセボ群で3例、本剤群で5例報告され、本剤群での死因は、肺塞栓症1例、腹膜炎1例、不整脈1例、敗血症1例（本症例の直接の死因は心不全及び呼吸不全と考えられた）、結核及び脳症1例であり、敗血症と結核については因果関係が「おそらくあり」と判定された。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は、I群（プラセボ）で4.7%（4/86例）、II群で1.1%（1/88例）、III群で7.0%（6/86例）、IV群で1.1%（1/87例）、V群で6.2%（5/81例）で認められ、本剤群での内訳は以下のとおりであった。

群	事象名	転帰
II群 3mg/kg 8週間隔	皮膚潰瘍形成	不明
III群 3mg/kg 4週間隔	体重減少、咳、多汗	いずれも回復
	結核菌感染	死亡
	リンパ節症、肺炎、下痢、嘔吐、細菌感染、真菌感染（症）	死亡により不明
	敗血症、関節炎	回復
	上位運動ニューロン障害	死亡により不明
	脳梗塞	不明
	下腿深在性血栓性静脈炎	回復
	腎盂腎炎	回復
IV群 10mg/kg 8週間隔	炎症	不明 その後「多分関連なし」と判定された。
	貧血、錯乱、肺浸潤、腎不全、フグモネ(蜂巣炎、蜂窩織炎)(注射部)	回復
V群 10mg/kg 4週間隔	腎盂腎炎	死亡により不明
	リンパ腫	
	敗血症	回復

	上気道感染	回復
	腱障害	回復
	扁平上皮細胞癌、悪性黒色腫	回復

また、因果関係が否定できない有害事象は、重篤なものも含めて、I群（プラセボ）で44.2%（38/86例）、II群で65.2%（55/88例）、III群で61.6%（53/86例）、IV群で64.4%（56/87例）、V群で67.9%（55/81例）で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	I群 プラセボ n=86	本剤群			
		II群 3mg/kg 8週間隔 n=88	III群 3mg/kg 4週間隔 n=86	IV群 10mg/kg 8週間隔 n=87	V群 10mg/kg 4週間隔 n=81
因果関係が否定できない有害事象発現率	38(44.2%)	55(62.5%)	53(61.6%)	56(64.4%)	55(67.9%)
頭痛	5(5.8%)	13(14.8%)	12(14.0%)	13(14.9%)	9(11.1%)
嘔気	6(7.0%)	7(8.0%)	10(11.6%)	8(9.2%)	8(9.9%)
上気道感染	4(4.7%)	6(6.8%)	6(7.0%)	8(9.2%)	10(12.3%)
めまい	2(2.3%)	7(8.0%)	4(4.7%)	10(11.5%)	5(6.2%)
発疹	1(1.2%)	3(3.4%)	3(3.5%)	11(12.6%)	8(9.9%)
疲労	3(3.5%)	7(8.0%)	5(5.8%)	4(4.6%)	5(6.2%)
下痢	3(3.5%)	4(4.5%)	6(7.0%)	4(4.6%)	4(4.9%)
咳	0(0.0%)	3(3.4%)	3(3.5%)	5(5.7%)	5(6.2%)
潰瘍性口内炎	1(1.2%)	4(4.5%)	4(4.7%)	1(1.1%)	5(6.2%)
そう痒症	0(0.0%)	2(2.3%)	5(5.8%)	4(4.6%)	2(2.5%)
蕁麻疹	0(0.0%)	2(2.3%)	2(2.3%)	5(5.7%)	3(3.7%)
腹痛	3(3.5%)	2(2.3%)	3(3.5%)	4(4.6%)	3(3.7%)
発熱	1(1.2%)	1(1.1%)	8(9.3%)	1(1.1%)	2(2.5%)
体重増加	2(2.3%)	3(3.4%)	4(4.7%)	3(3.4%)	2(2.5%)
潮紅（フラッシング）	1(1.2%)	3(3.4%)	2(2.3%)	4(4.6%)	3(3.7%)
多汗	0(0.0%)	1(1.1%)	4(4.7%)	3(3.4%)	3(3.7%)
鼻炎	1(1.2%)	3(3.4%)	1(1.2%)	5(5.7%)	2(2.5%)
高血圧	2(2.3%)	3(3.4%)	4(4.7%)	0(0.0%)	3(3.7%)
咽頭炎	0(0.0%)	0(0.0%)	3(3.5%)	1(1.1%)	5(6.2%)
胸痛	0(0.0%)	1(1.1%)	1(1.2%)	5(5.7%)	2(2.5%)
嘔吐	1(1.2%)	1(1.1%)	2(2.3%)	4(4.6%)	2(2.5%)
疼痛	1(1.2%)	4(4.5%)	0(0.0%)	2(2.3%)	2(2.5%)
感染	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.3%)	4(4.9%)

悪性腫瘍については悪性リンパ腫、乳がん、扁平上皮癌再発後の悪性黒色腫、基底細胞癌各1例の計4例を認め、54週以降に直腸腺癌1例が報告された。

また、I群（プラセボ）及び本剤群（II～Vの全群での集計）において、投与時反応は11.6%（10/86例）及び21.6%（74/342例）で、抗核抗体陽性化（投与開始前に陰性で試験中のいずれかの時点で陽性を示した症の割合）は、26.1%（18/69例）及び61.5%（168/273例）で、ds-DNA抗体陽性化（投与開始前に陰性で試験中のいずれかの時点で陽性を示した症例の割合）は、0.0%（0/84例）及び9.7%（33/341例）であった。なお、抗核抗体陽性例のうち1例でループス様症状が認められた。

HACA陽性化は、評価可能例について検討され、プラセボ群で陽性例は認められず、本剤群では30週までで11.1%（3/27例）に、54週以降では6.1%（2/33例）で認められた。

以上より申請者は、MTXに効果不十分なRA患者において、本剤3mg/kg 8週毎投与の低用

量群において、安全性が高く、関節破壊の進展防止効果、臨床症状改善等の有効性が認められたこと、10 mg/kg 8 週毎投与まで増量すると、より高い有効性が見られたが、関節破壊の進展防止効果におけるより高い有効性は認められなかったこと、感染症の発現率は低用量群で低いことから、本剤は 3 mg/kg 8 週間隔から投与を開始するべきであり、効果不十分な場合には投与間隔を 4 週間にする、あるいは用量を 10 mg/kg まで増量することが可能と考える旨を説明した。

2) 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] (添付資料ト-7 プロトコル番号 C0168T22)

前項の第Ⅲ相臨床試験 (ATTRACT-54 週: 添付資料ト-6 プロトコル番号 C0168T22) に参加した被験者のうち、新たに同意を取得した症例 259 例を対象に、54 週評価に引き続き 102 週までの本剤の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検比較試験が継続して実施された。

総症例数 259 例 (I 群 (プラセボ): 28 例、II 群: 55 例、III 群: 57 例、IV 群: 64 例、V 群: 55 例) 全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性について、主要評価項目である HAQ (Health Assessment Questionnaire) スコアは以下のとおりであり、本剤群での変化はプラセボ群に比して有意に大きく、身体機能障害の改善効果が示唆されたが、用量群間で差は認められなかった (なお、HAQ については前試験での症例数も含めて判定されており、開始時の評価欠測 1 例を除く 339 例が評価対象であった)。

薬剤群	I 群 (プラセボ)	本剤群					計	p 値*)
		II 群 3mg/kg 8 週毎	III 群 3mg/kg 4 週毎	IV 群 10mg/kg 8 週毎	V 群 10mg/kg 4 週毎			
症例数	88	86	86	87	81	340	<0.001	
評価例数	88	86	85	87	81	339		
平均±SD	0.3±0.4	0.4±0.3	0.5±0.5	0.5±0.5	0.4±0.4	0.5±0.4		
中央値	0.1	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4		
範囲	(0.0,1.6)	(0.0,1.5)	(0.0,1.7)	(0.0,1.7)	(0.0,2.2)	(0.0,2.2)		
p 値*) (対プラセボ)		0.006	<0.001	<0.001	0.002			

*) 分散分析による

X 線スコアは以下のとおりであり、本剤群での変化はプラセボ群に比して有意に低く、関節破壊の進展防止効果が示唆された。

薬剤群	I 群 (プラセボ)	本剤群					計	p 値*)
		II 群 3mg/kg 8 週毎	III 群 3mg/kg 4 週毎	IV 群 10mg/kg 8 週毎	V 群 10mg/kg 4 週毎			
症例数	88	86	86	87	81	340	<0.001	
評価例数	50	58	66	69	66	259		
平均±SD	12.59±20.05	1.02±7.13	1.03±11.65	1.14±4.92	-0.42±6.10	0.69±7.85		
中央値	4.25	0.43	0.50	1.00	0.00	0.50		
範囲	-10.50 ~74.44	-20.95 ~27.28	-37.00 ~63.23	-14.62 ~16.81	-23.91 ~25.11	-37.00 ~63.23		
IQ 範囲	0.50~17.50	-1.50~3.67	-2.95~3.05	-0.50~3.73	-3.08~1.93	-2.00~3.00		
p 値*) (対プラセボ)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			

*) 分散分析による

また、102週におけるACR基準20%以上改善率は、I群（プラセボ）で15.9%（14/88例）、II、III、IV及びV群で、それぞれ41.9%（36/86例）、39.5%（34/86例）、48.3%（42/87例）及び39.5%（32/81例）であり、本剤群はプラセボ群に比して有意に優れていた（ $p < 0.001$; χ^2 検定）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、I群（プラセボ）で94.2%（81/86例）、II群で96.6%（85/88例）、III群で95.3%（82/86例）、IV群で98.9%（86/87例）及びV群で100%（81/81例）で認められ、54週以降での死亡例は3例（I群心肺停止1例、II群2例＜腹部大動脈瘤、破裂性1例、敗血症1例）で、いずれも因果関係は否定された。

重篤な有害事象はI群（プラセボ）で32.6%（28/86例）、II群で33.0%（29/88例）、III群で23.3%（20/86例）、IV群で28.7%（25/87例）及びV群で32.1%（26/81例）で認められ、54週以降に認められた因果関係が否定出来ない重篤な事象は、I群（プラセボ）で4.7%（4/86例）、II群で6.8%（6/88例）、III群で1.2%（1/86例）、IV群で3.4%（3/87例）、V群で0%（0/81例）であり、本剤群での内訳は以下のとおりであった。

投与群 (MTX併用)	有害事象名	転帰
II群 3mg/kg 8週間隔	胸膜炎、肺炎	いずれも回復
	低血圧、めまい	いずれも回復
	脳梗塞	未回復
	脱水症、高血糖、汎血球減少症、敗血症	いずれも回復
	尿路敗血症	回復
	眼の黒色腫	不明
	胸痛	回復
III群 3mg/kg 4週間隔	フレグモーネ（蜂巣炎、蜂窩織炎） （注射部）	回復
IV群 10mg/kg 8週間隔	副鼻腔炎	回復
	痙攣	回復
	憩室炎	回復

また、因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めてI群（プラセボ）で47.7%（41/86例）、II群で77.3%（68/88例）、III群で69.8%（60/86例）、IV群で70.1%（61/87例）及びV群で74.1%（60/81例）で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	I群 プラセボ群	本剤群			
		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	86	88	86	87	81
副作用発現率 (%)	41 (47.7%)	68 (77.3%)	60 (69.8%)	61 (70.1%)	60 (74.1%)
頭痛	6 (7.0%)	13 (14.8%)	15 (17.4%)	16 (18.4%)	10 (12.3%)
上気道感染	8 (9.3%)	11 (12.5%)	9 (10.5%)	11 (12.6%)	15 (18.5%)
嘔気	6 (7.0%)	7 (8.0%)	11 (12.8%)	9 (10.3%)	8 (9.9%)
めまい	2 (2.3%)	7 (8.0%)	5 (5.8%)	11 (12.6%)	7 (8.6%)
発疹	1 (1.2%)	4 (4.5%)	4 (4.7%)	13 (14.9%)	8 (9.9%)

咳	0 (0.0%)	4 (4.5%)	3 (3.5%)	9 (10.3%)	6 (7.4%)
疲労	3 (3.5%)	7 (8.0%)	6 (7.0%)	3 (3.4%)	5 (6.2%)
鼻炎	1 (1.2%)	4 (4.5%)	2 (2.3%)	9 (10.3%)	4 (4.9%)
気管支炎	3 (3.5%)	6 (6.8%)	5 (5.8%)	4 (4.6%)	4 (4.9%)
潰瘍性口内炎	2 (2.3%)	5 (5.7%)	5 (5.8%)	3 (3.4%)	6 (7.4%)
そう痒 (症)	1 (1.2%)	4 (4.5%)	7 (8.1%)	4 (4.6%)	4 (4.9%)
下痢	3 (3.5%)	4 (4.5%)	7 (8.1%)	3 (3.4%)	4 (4.9%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	4 (4.5%)	6 (7.0%)	5 (5.7%)	3 (3.7%)
発熱	2 (2.3%)	3 (3.4%)	9 (10.5%)	3 (3.4%)	3 (3.7%)
潮紅 (フラッシング)	1 (1.2%)	3 (3.4%)	5 (5.8%)	4 (4.6%)	5 (6.2%)
腹痛	3 (3.5%)	2 (2.3%)	4 (4.7%)	6 (6.9%)	4 (4.9%)
咽頭炎	2 (2.3%)	1 (1.1%)	4 (4.7%)	2 (2.3%)	6 (7.4%)
胸痛	0 (0.0%)	3 (3.4%)	2 (2.3%)	5 (5.7%)	2 (2.5%)
高血圧	2 (2.3%)	4 (4.5%)	4 (4.7%)	1 (1.1%)	3 (3.7%)
多汗	0 (0.0%)	1 (1.1%)	4 (4.7%)	4 (4.6%)	3 (3.7%)
体重増加	2 (2.3%)	3 (3.4%)	4 (4.7%)	3 (3.4%)	2 (2.5%)
副鼻腔炎	1 (1.2%)	5 (5.7%)	1 (1.2%)	4 (4.6%)	1 (1.2%)
嘔吐	1 (1.2%)	1 (1.1%)	3 (3.5%)	5 (5.7%)	2 (2.5%)

悪性腫瘍は新たにプラセボ群 1 例 (扁平上皮細胞癌)、本剤群 4 例 (悪性黒色腫、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌 2 例) を認めたが、悪性黒色腫以外は「おそらく関連なし」と判定された。

I 群 (プラセボ) 及び本剤群 (II~V の全群での集計) において、投与時反応は 10.5% (9/86 例) 及び 25.1% (86/342 例) で、抗核抗体陽性化 (投与開始前に陰性で試験中のいずれかの時点で陽性を示した症例の割合) は、33.3% (23/69 例) 及び 78.0% (213/273 例) で、ds-DNA 抗体陽性化 (投与開始前に陰性で試験中のいずれかの時点で陽性を示した症例の割合) は、0.0% (0/84 例) 及び 15.0% (51/340 例) であった。

HACA 陽性化は、評価可能例について検討され、プラセボ群で陽性例は認められず、本剤群では 8.5% (25/295 例) であった。

以上より申請者は、本剤を 102 週まで投与した場合にも有効性が維持され、身体機能障害の改善も認められ、安全性も特に問題はないと考える旨を説明した。

(4) 臨床薬理試験

1) TNF 抑制作用の検討 (添付資料ト-5 プロトコル番号 C0168T18)

RA 患者 10 例を対象に、同位体ラベルした顆粒球の関節への移行に対する本剤の効果、液剤及び凍結乾燥剤の薬物動態等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 を液剤又は凍結乾燥剤を生理食塩液に希釈して 2 時間以上かけて静脈内単回投与と設定された (製剤はフィルター処理後生理食塩水 300 ml に希釈) (薬物動態についてはへ項参照)。

総症例数 10 例 (液剤: 5 例、凍結乾燥剤: 5 例) 全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性について、投与 4 週後の Paulus 基準 20% 及び 50% 以上改善率は、液剤群でいずれも

80% (4/5)、凍結乾燥剤群でいずれも40% (2/5)であった。

また、¹¹¹In でラベルした自己顆粒球を用いて静注後3~4時間後又は24時間後の膝関節への移行量を本剤投与前後で測定したところ下記のようにあり、全体的に活動性膝関節で高く、本剤投与2週間後には移行量が減少する傾向にあるが、統計学的な有意差は認められなかった。

		本剤投与前			投与2週間後		
		活動性膝関節	非活動性膝関節	全膝関節	活動性膝関節	非活動性膝関節	全膝関節
3~4時間 投与後	評価数	14	6	20	14	5	19
	中央値	4.158	2.621	3.642	2.272	1.726	2.167
	(最小値, 最大値)	(0.938, 17.058)	(0.841, 11.014)	(0.841, 17.058)	(0.772, 11.771)	(1.199, 7.327)	(0.772, 11.771)
24時間 投与後	評価数	14	6	20	14	6	20
	中央値	5.537	1.206	3.865	1.807	0.577	1.704
	(最小値, 最大値)	(0.823, 26.958)	(0.000, 6.379)	(0.000, 26.958)	(0.111, 17.246)	(0.177, 3.701)	(0.111, 17.246)

投与前の膝関節評価指数における総合評価が0~3の時非活動性、4~6の時活動性

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、液剤で20.0% (1/5例)、凍結乾燥剤で60.0% (3/5例)に認められたが、重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は液剤で0% (0/5例)、凍結乾燥剤で60.0% (3/5例)であり、斑状丘疹性皮疹、尿路感染、上気道感染等が認められた。

<国内試験成績>

1) 悪性関節リウマチに対するレミケードの第II相試験（添付資料ト-8 プロトコル番号 TA-650-II-(MRA)-1)

悪性関節リウマチ (Malignant Rheumatoid Arthritis<MRA>) 患者2例を対象に本剤単回投与時の臨床効果等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は本剤1、5又は10 mg/kgを単回静脈内投与と設定された(実際には1及び5 mg/kgが各1例に投与され、10 mg/kgについては治験期間中に対象となる患者が存在せず投与された症例はなかった)。

有効性について、総合全般改善度は1 mg/kg投与例で著明改善(1週目)→不変(4週目)、5 mg/kg投与例で改善(1週目)→不変(4週目)へと推移した。

2例において有害事象(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。

以上から申請者は、本剤はMRA患者に速やかに効果を発現し、投与後2週間程度は効果が持続する事が示唆されたと説明した。

2) DMARD 効果不十分例を対象とした第II相試験（添付資料ト-9 プロトコル番号 TA-650-P2-03)

DMARDに効果不十分なRA患者(目標症例数各群30例計120例)を対象に、本剤の有効性及び安全性、薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は本剤1、3、5又は7 mg/kgを0、2及び6週に同一用量を静脈内投与と設定され、低用量から順次症例が割り付けられた。また、経口の副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾン換算で7.5 mg/日以下)は併

用可能、MTX などの DMARD は併用禁止と設定された。なお、治験実施当時欧米で本剤は MTX 併用を前提としており、本邦でも MTX の RA に対する適応が承認されたことから、本邦での開発方針が MTX 併用下での検討に変更され、7 mg/kg については実施されず本試験は終了した。

(薬物動態はへ項参照)

総症例数 91 例 (1 mg/kg 群 : 30 例、3 mg/kg 群 : 31 例、5 mg/kg 群 : 30 例) のうち、前治療薬違反 1 例を除く 90 例 (各群 30 例) が FAS (Full Analysis Set) 解析対象であり、さらに主要評価未実施 5 例、併用薬違反 1 例及び治験薬投与日のずれ 1 例の計 7 例を除く 83 例 (1 mg/kg 群 : 27 例、3 mg/kg 群 : 27 例、5 mg/kg 群 : 29 例) が PPS (Per Protocol Set) 解析対象であった。

有効性について、主要有効性評価項目である 10 週又は中止時点での ACR 基準 20 % 以上改善率 (PPS) は下記のとおりであり、用量の増加に伴い改善率は増加したが、用量群間で統計学的な有意差は認められなかった。

	改善率(%)	Bartholomew の検定(片側)			差の 95%信頼区間		
		χ^2 値	P 値		差の推定値	下側点	上側点
1 mg/kg	33.3%(9/27)	2.83	0.0864	1mg/kg vs 3mg/kg	7.4	-18.3	33.1
3 mg/kg	40.7%(11/27)			1mg/kg vs 5mg/kg	21.8	-3.5	47.2
5 mg/kg	55.2%(16/29)			3mg/kg vs 5mg/kg	14.4	-11.5	40.3

有害事象 (随伴症状) は、1 mg/kg 群で 66.7 % (20/30 例)、3 mg/kg 群で 71.0 % (22/31 例)、5 mg/kg 群で 73.3 % (22/30 例) で認められ、重篤な事象は 1 mg/kg 群で脳梗塞 1 例、発熱 1 例、3 mg/kg 群で胃癌 1 例 (死亡)、詳細不明の感染性関節炎 1 例、嘔気、嘔吐及び発熱 1 例、10 mg/kg 群で発熱 1 例の計 6 例が認められ、脳梗塞と胃がんの 2 症例についてはもともとリスクファクターを有していたこと等から因果関係は否定されたが、他の事象は関連性が「多分あり」と判定された (転帰 : 胃癌で死亡した症例以外は、全て軽快又は回復)。

因果関係が否定できない有害事象 (随伴症状) は、重篤な事象も含めて 1 mg/kg 群で 33.3 % (10/30 例)、3 mg/kg 群で 29.0 % (9/31 例)、5 mg/kg 群で 53.3 % (16/30 例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

因果関係が否定できない 有害事象発現率	1mg/kg	3mg/kg	5mg/kg
	33.3 % (10/30 例)	29.0 % (9/31 例)	53.3 % (16/30 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
頭痛	0(0.0%)	3(9.7%)	4(13.3%)
顔面のほてり	0(0.0%)	2(6.5%)	3(10.0%)
発熱	1(3.3%)	2(6.5%)	2(6.7%)
発疹	1(3.3%)	2(6.5%)	2(6.7%)
皮疹	0(0.0%)	1(3.2%)	2(6.7%)
過敏症状	3(10.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
めまい感	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.7%)
感冒	1(3.3%)	0(0.0%)	1(3.3%)
尿路感染	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.3%)
ほてり	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.3%)
動悸	1(3.3%)	0(0.0%)	1(3.3%)
発赤	1(3.3%)	0(0.0%)	1(3.3%)

臨床検査値異常は1 mg/kg 群で70.0% (21/30例)、3 mg/kg 群で74.2% (23/31例)、5 mg/kg 群で70.0% (21/30例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、1 mg/kg 群で43.3% (13/30例)、3 mg/kg 群で51.6% (16/31例)、5 mg/kg 群で60.0% (18/30例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	1mg/kg (30例)		3mg/kg (31例)		5mg/kg (30例)		計 (91例)	
発現例数	13		16		18		47	
発現率 (%)	43.3		51.6		60.0		51.6	
	例数	発現率%	例数	発現率%	例数	発現率%	例数	発現率%
LDH 上昇	3	10.0	3	9.7	5	16.7	11	12.1
白血球数増加	2	6.7	7	22.6	1	3.3	10	11.0
ALP 上昇	2	6.7	4	12.9	3	10.0	9	9.9
尿検査異常 NOS	2	6.7	1	3.2	5	16.7	8	8.8
血尿陽性	2	6.7	1	3.2	4	13.3	7	7.7
リンパ球数減少	2	6.7	3	9.7	1	3.3	6	6.6
好中球数減少	0	0.0	4	12.9	2	6.7	6	6.6
γ-GTP 上昇	3	10.0	0	0.0	2	6.7	5	5.5
AST(GOT)上昇	2	6.7	0	0.0	2	6.7	4	4.4
ALT(GPT)上昇	2	6.7	0	0.0	2	6.7	4	4.4
リンパ球数増加	0	0.0	3	9.7	1	3.3	4	4.4
血小板数増加	2	6.7	0	0.0	1	3.3	3	3.3
血小板数減少	1	3.3	2	6.5	0	0.0	3	3.3
好酸球数減少	0	0.0	1	3.2	2	6.7	3	3.3
好酸球数増加	1	3.3	0	0.0	2	6.7	3	3.3
好中球数増加	2	6.7	2	6.5	1	3.3	5	5.5
白血球数減少	1	3.3	1	3.2	1	3.3	3	3.3
総コレステロール上昇	1	3.3	1	3.2	1	3.3	3	3.3

また、因果関係が否定できない投与時反応は1 mg/kg 群で20.0% (6/30例)、3 mg/kg 群12.9% (4/31例)、5 mg/kg 群で30.0% (9/30例) であり、抗DNA抗体については5 mg/kg 群についてのみ測定され、陽性率は33.3% (10/30例) であった。

HACAは、10週時で31例について測定可能であり、陽性率は54.8% (17/31例) (1 mg/kg 群: 52.9% (9/17例)、3 mg/kg 群: 62.5% (5/8例)、5 mg/kg 群: 50.0% (3/6例)) であり、18週では5 mg/kg 群のみ測定され陽性率は40.9% (9/22) であった。

以上より申請者は、ACR20%以上改善率で本剤の効果が確認され、安全性についても特に問題は無いと考える旨を説明した。

3) 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 (添付資料ト-10 プロトコル番号 TA-650-P3-01)

MTXで効果不十分(6 mg/週以上の投与で活動性を示す)なRA患者(目標症例数各群50例計150例)を対象に、MTX 併用下での本剤のプラセボに対する優越性を検証するため、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ、本剤3又は10 mg/kg 群を0、2及び6週の計3回静脈内投与と設定された。全投与群でMTX(6.0 mg/週以上)が併用され、その他、副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾン換算10 mg以下の一定量)、非ステロイド系消炎鎮痛剤、葉酸製剤については併用可能と設定された。なお、無作為化にあたっては、

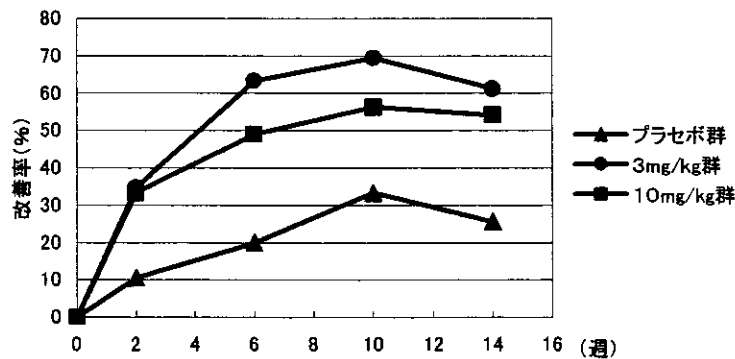
施設、疼痛関節数、腫脹関節数を要因とする動的割付が行われている。

総症例数 151 例（プラセボ群：50 例、3 mg/kg 群：49 例、10 mg/kg 群：52 例）のうち、未投薬 4 例を除く 147 例（プラセボ群：47 例、3 mg/kg 群：49 例、10 mg/kg 群：51 例）が FAS 解析対象であり、さらに併用薬違反 3 例、臨床検査禁止項目実施 2 例等 8 例を除く 139 例（プラセボ群：44 例、3 mg/kg 群：47 例、10 mg/kg 群：48 例）が PPS 解析対象であった。

有効性について主要評価項目である投与 14 週又は中止時の ACR 基準 20 %以上改善率は以下のとおりであり、本剤群での改善率はプラセボ群よりも有意に優れていた。

薬剤群	ACR 基準 20%改善率	ロジスティック回帰分析				
		対比	p 値	オッズ比		
				推定値	下側	上側
プラセボ群	23.4 % (11/47)					
3mg/kg 群	61.2 % (30/49)	実薬群-プラセボ群	0.000	4.362	1.992	9.550
10mg/kg 群	52.9 % (27/51)	10mg/kg 群-3mg/kg 群	0.404	0.713	0.322	1.578

また、改善率の経時推移は以下のとおりであった。



有害事象（随伴症状）は、プラセボ群で 63.8 % (30/47 例)、3 mg/kg 群で 73.5 % (36/49 例)、10 mg/kg 群で 64.7 % (33/51 例) で認められ、本剤群で重篤な事象は全て 10 mg/kg 群で認められ、内訳は帯状疱疹 1 例、細菌性肺炎 NOS 1 例、肺炎 2 例（うち 1 例は死亡）、肺水腫及び間質性肺炎 1 例（死亡）の計 5 例であった。肺水腫については合併症（低アルブミン血症）に起因するものと考えられ因果関係は否定されたが、その他の重篤な事象について因果関係は否定されていない（転帰：死亡症例以外は全て回復）。

因果関係が否定できない有害事象（随伴症状）は、重篤な事象も含めて、プラセボ群で 51.1 % (24/47 例)、3 mg/kg 群で 49.0 % (24/49 例)、10 mg/kg 群で 51.0 % (26/51 例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	プラセボ群	3mg/kg 群	10mg/kg 群
	51.1 % (24/47 例)	49.0 % (24/49 例)	51.0 % (26/51 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発熱	7(14.9)	6(12.2)	6(11.8)
咳嗽	2(4.3)	2(4.1)	6(11.8)

感冒	2(4.3)	4(8.2)	3(5.9)
発疹	0(0.0)	3(6.1)	2(3.9)
下痢	0(0.0)	1(2.0)	3(5.9)
痰	2(4.3)	1(2.0)	3(5.9)
頭痛	2(4.3)	2(4.1)	2(3.9)
咽頭痛	2(4.3)	2(4.1)	1(2.0)
肺炎	0(0.0)	1(2.0)	2(3.9)
そう痒	0(0.0)	2(4.1)	1(2.0)
尿路感染	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
白癬	0(0.0)	2(4.1)	0(0.0)
顔面のほてり	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
鼻汁	2(4.3)	1(2.0)	1(2.0)
耳閉感	1(2.1)	2(4.1)	0(0.0)
ふらふら感	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
頭部不快感	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
頭重感	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
頻尿	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
悪寒	1(2.1)	1(2.0)	1(2.0)

臨床検査値異常はプラセボ群で 87.2 % (41/47 例)、3 mg/kg 群で 85.7 % (42/49 例)、10 mg/kg 群で 94.1 % (48/51 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で 63.8 % (30/47 例)、3 mg/kg 群で 71.4 % (35/49 例)、10 mg/kg 群で 78.4 % (40/51 例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	プラセボ群 (47 例)		3mg/kg 群 (49 例)		10mg/kg 群 (51 例)	
発現例数	30		35		40	
発現率 (%)	63.8		71.4		78.4	
	例数	発現率%	例数	発現率%	例数	発現率%
ALT(GPT)上昇	9	19.1	12	24.5	13	25.5
尿検査異常 NOS	2	4.3	10	20.4	12	23.5
AST(GOT)上昇	9	19.1	10	20.4	11	21.6
LDH 上昇	7	14.9	8	16.3	7	13.7
血尿陽性	2	4.3	9	18.4	2	3.9
白血球数増加	6	12.8	4	8.2	6	11.8
ALP 上昇	5	10.6	5	10.2	3	5.9
総コレステロール上昇	1	2.1	6	12.2	2	3.9
GGPT 上昇	4	8.5	4	8.2	3	5.9
BUN 上昇	3	6.4	4	8.2	3	5.9
リンパ球数減少	4	8.5	4	8.2	2	3.9
尿蛋白陽性	1	2.1	3	6.1	4	7.8
尿糖陽性	1	2.1	0	0.0	3	5.9
血清カリウム値低下	0	0.0	0	0.0	3	5.9

また、因果関係が否定できない投与時反応は、プラセボ群で 21.3 % (10/47 例)、3 mg/kg 群で 24.5 % (12/49)、10 mg/kg 群で 21.6 % (11/51 例) に認められた。抗核抗体及び抗 ds-DNA 抗体 (IgM 抗体) の陽性化は、プラセボ群で 2.1 % (1/47 例) 及び 10.6 % (5/47)、3 mg/kg 群で 0 % (0/49 例) 及び 49.0 % (24/49 例)、10 mg/kg 群で 5.9 % (3/51 例) 及び 49.0 % (25/51 例) に発現した。

HACA は 14 週時で 25 例について評価され、陽性率は 3 mg/kg 群で 5.6 % (1/18 例)、5

mg/kg 群で 0 % (0/7 例) であり、14 週以降では、3 mg/kg 群で 5.6 % (2/36 例)、5 mg/kg 群で 21.1 % (4/19 例) であった。

以上より申請者は MTX で効果不十分な RA 患者においてプラセボに対する優越性から本剤の有効性が示され、安全性上も大きな問題はないが、重篤な事象については 10 mg/kg で多く認められたことを説明した。

4) 慢性関節リウマチを対象とした長期試験 (添付資料ト-11 プロトコル番号 TA-650-P3-03)

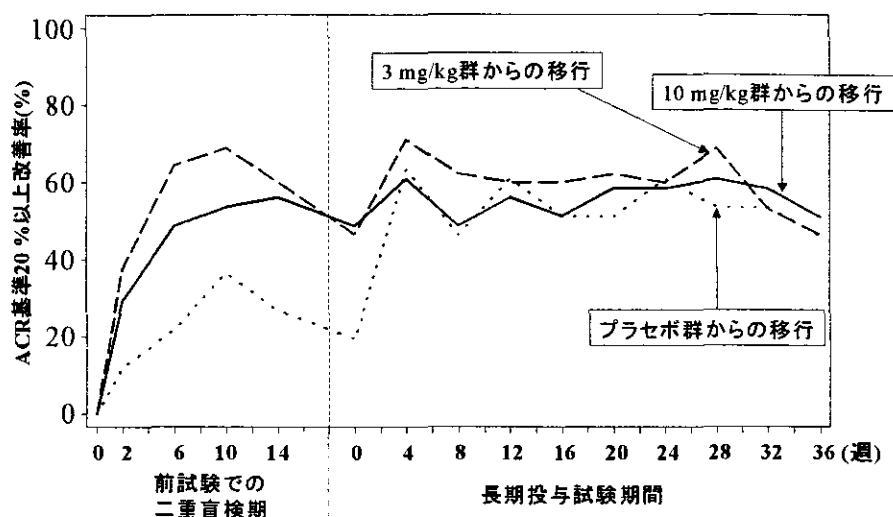
申請当初は提出されておらず、継続中であった長期投与試験の結果が審査の過程で提出された。その結果は下記のようなものであった。

RA 患者 (目標最低症例数 70 例) を対象に本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、前項のプラセボ対照二重盲検比較試験 (添付資料ト-10 プロトコル番号 TA-650-P3-01) に引き続いて、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 3 mg/kg を 8 週間隔で 0、8、16、24 週の計 4 回投与し 36 週間で評価された。

前試験での FAS 解析対象者 147 例のうち 130 例が本試験へ移行した。130 例のうち 1 例は未投薬であり、5 mg を超える新たな経口副腎皮質ホルモン剤の使用 1 例、投与後の有効性評価なし 1 例の計 2 例を除く 127 例 (プラセボ群からの移行: 41 例、3 mg/kg 群からの移行: 45 例、10 mg/kg 群からの移行: 41 例) が FAS 解析対象であった。

有効性について、LOCF (Last Observation Carried Forward) 適用による ACR 基準 20 % 以上改善率は、以下のとおりであり、前試験で 3 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群から移行した群での改善率は 36 週まで維持され、プラセボ群から移行した群での改善率は、本試験期間で上昇した。

		プラセボからの移行群 n=41 (全期間同数)			3mg/kg からの移行群 n=45 (全期間同数)			10mg/kg からの移行群 n=41 (全期間同数)		
		改善	%	95% 信頼区間	改善	%	95% 信頼区間	改善	%	95% 信頼区間
二重盲検期 (前試験)	2 週	5	12.2	(4.1, 26.2)	17	37.8	(23.8, 53.5)	12	29.3	(16.1, 45.5)
	6 週	9	22.0	(10.6, 37.6)	29	64.4	(48.8, 78.1)	20	48.8	(32.9, 64.9)
	10 週	15	36.6	(22.1, 53.1)	31	68.9	(53.4, 81.8)	22	53.7	(37.4, 69.3)
	14 週	11	26.8	(14.2, 42.9)	27	60.0	(44.3, 74.3)	23	56.1	(39.7, 71.5)
長期投与 試験期間	0 週	8	19.5	(8.8, 34.9)	21	46.7	(31.7, 62.1)	20	48.8	(32.9, 64.9)
	4 週	26	63.4	(46.9, 77.9)	32	71.1	(55.7, 83.6)	25	61.0	(44.5, 75.8)
	8 週	19	46.3	(30.7, 62.6)	28	62.2	(46.5, 76.2)	20	48.8	(32.9, 64.9)
	12 週	25	61.0	(44.5, 75.8)	27	60.0	(44.3, 74.3)	23	56.1	(39.7, 71.5)
	16 週	21	51.2	(35.1, 67.1)	27	60.0	(44.3, 74.3)	21	51.2	(35.1, 67.1)
	20 週	21	51.2	(35.1, 67.1)	28	62.2	(46.5, 76.2)	24	58.5	(42.1, 73.7)
	24 週	25	61.0	(44.5, 75.8)	27	60.0	(44.3, 74.3)	24	58.5	(42.1, 73.7)
	28 週	22	53.7	(37.4, 69.3)	31	68.9	(53.4, 81.8)	25	61.0	(44.5, 75.8)
	32 週	22	53.7	(37.4, 69.3)	24	53.3	(37.9, 68.3)	24	58.5	(42.1, 73.7)
36 週	19	46.3	(30.7, 62.6)	21	46.7	(31.7, 62.1)	21	51.2	(35.1, 67.1)	



有害事象（随伴症状）は、プラセボからの移行群で78.0%（32/41例）、3 mg/kgからの移行群で84.4%（38/45例）、10 mg/kgからの移行群で86.0%（37/43例）で認められ、重篤な有害事象は、プラセボからの移行群で6例（副鼻腔炎1例、带状疱疹1例、尿閉、尿路感染、下痢、発熱、嘔気、ふらふら感、腹水、胸水、血清ナトリウム値低下及び酸素分圧低下1例、甲状腺腫及び乳頭様甲状腺癌1例、気管支炎1例、ポリープ1例）、3 mg/kgからの移行群で2例（一過性難聴1例、肺炎1例）、10 mg/kgからの移行群で7例（ニューモシスティスカリニ肺炎及び蜂巣織炎1例、血栓性静脈炎1例、めまい感及び嘔吐1例、細菌性腸炎1例、肺炎1例、大腿骨骨折1例、下肢の関節痛、イレウス及び下肢動脈血栓症1例）が報告され、プラセボからの移行群で1例（ポリープ）、10 mg/kgからの移行群で4例（血栓性静脈炎1例、めまい感及び嘔吐1例、細菌性腸炎1例、大腿骨骨折1例）については因果関係が否定され、その他の事象について因果関係は否定されていないが、いずれの事象も軽快又は消失した。なお、プラセボからの移行群で尿閉、尿路感染、下痢、発熱、嘔気、ふらふら感、腹水、胸水、ナトリウム減少及び酸素分圧低下を認めた1症例は、本長期投与試験で本剤3 mg/kgを2回投与し、その17～24日後に尿路感染、下痢、嘔気、嘔吐等が発現し入院した症例で、バルーンカテーテル留置、薬物治療などにより軽快し、入院87日後にすべての事象が消失して退院している。

因果関係が否定できない有害事象（随伴症状）は、重篤な事象も含めて、プラセボからの移行群で56.1%（23/41例）、3 mg/kgからの移行群で62.2%（28/45例）、10 mg/kgからの移行群で62.8%（27/43例）に認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	プラセボからの移行群 n=41	3mg/kgからの移行群 n=45	10mg/kgからの移行群 n=43	実薬群（3又は10 mg/kgからの移行群） n=88	全群合計 n=129
発現例数 (%)	23 (56.1)	28 (62.2)	27 (62.8)	55 (62.5)	78 (60.5)
発現件数	72	71	73	144	216

	プラセボからの 移行群 n=41	3mg/kgからの 移行群 n=45	10mg/kgからの 移行群 n=43	実薬群 (3又は10mg/kg からの移行群) n=88	全群合計 n=129
発現例数 (%)	23 (56.1)	28 (62.2)	27 (62.8)	55 (62.5)	78 (60.5)
発現件数	72	71	73	144	216
発熱	5(12.2)	6(13.3)	10(23.3)	16(18.2)	21(16.3)
感冒	6(14.6)	7(15.6)	5(11.6)	12(13.6)	18(14.0)
咳嗽	4(9.8)	7(15.6)	5(11.6)	12(13.6)	16(12.4)
痰	2(4.9)	4(8.9)	3(7.0)	7(8.0)	9(7.0)
下痢	4(9.8)	1(2.2)	3(7.0)	4(4.5)	8(6.2)
鼻汁	3(7.3)	3(6.7)	2(4.7)	5(5.7)	8(6.2)
咽頭痛	3(7.3)	2(4.4)	2(4.7)	4(4.5)	7(5.4)
頭痛	2(4.9)	2(4.4)	1(2.3)	3(3.4)	5(3.9)
発疹	2(4.9)	2(4.4)	0(0.0)	2(2.3)	4(3.1)
皮疹	2(4.9)	2(4.4)	0(0.0)	2(2.3)	4(3.1)
嘔気	2(4.9)	0(0.0)	1(2.3)	1(1.1)	3(2.3)
嘔吐	1(2.4)	0(0.0)	2(4.7)	2(2.3)	3(2.3)
带状疱疹	2(4.9)	0(0.0)	1(2.3)	1(1.1)	3(2.3)
蕁麻疹	0(0.0)	1(2.2)	2(4.7)	3(3.4)	3(2.3)

臨床検査値異常はプラセボからの移行群で92.7%(38/41例)、3mg/kgからの移行群で88.9%(40/45例)、10mg/kgからの移行群で97.7%(42/43例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、プラセボからの移行群で80.5%(33/41例)、3mg/kgからの移行群で62.2%(28/45例)、10mg/kgからの移行群で69.8%(30/43例)で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	プラセボからの 移行群 n=41	3mg/kgからの 移行群 n=45	10mg/kgからの 移行群 n=43	実薬群 (3又は10mg/kg からの移行群) n=88	全群合計 n=129
発現例数(%)	33 (80.5)	28 (62.2)	30 (69.8)	58 (65.9)	91 (70.5)
発現件数	95	78	104	182	277
AST(GOT)上昇	8(19.5)	6(13.3)	8(18.6)	14(15.9)	22(17.1)
LDH上昇	11(26.8)	7(15.6)	9(20.9)	16(18.2)	27(20.9)
尿検査異常 NOS	7(17.1)	10(22.2)	10(23.3)	20(22.7)	27(20.9)
ALT(GPT)上昇	9(22.0)	8(17.8)	8(18.6)	16(18.2)	25(19.4)
γ-GTP上昇	7(17.1)	5(11.1)	9(20.9)	14(15.9)	21(16.3)
白血球数増加	7(17.1)	3(6.7)	9(20.9)	12(13.6)	19(14.7)
血尿陽性	5(12.2)	6(13.3)	4(9.3)	10(11.4)	15(11.6)
尿蛋白陽性	4(9.8)	4(8.9)	5(11.6)	9(10.2)	13(10.1)
BUN上昇	4(9.8)	5(11.1)	3(7.0)	8(9.1)	12(9.3)
血小板数増加	3(7.3)	3(6.7)	5(11.6)	8(9.1)	11(8.5)
ALP上昇	3(7.3)	4(8.9)	3(7.0)	7(8.0)	10(7.8)
総コレステロール上昇	5(12.2)	2(4.4)	3(7.0)	5(5.7)	10(7.8)
リンパ球数減少	1(2.4)	4(8.9)	4(9.3)	8(9.1)	9(7.0)
顆粒球数増加	4(9.8)	0(0.0)	2(4.7)	2(2.3)	6(4.7)
白血球数減少	3(7.3)	1(2.2)	1(2.3)	2(2.3)	5(3.9)
血小板数減少	1(2.4)	2(4.4)	1(2.3)	3(3.4)	4(3.1)
尿酸増加	1(2.4)	1(2.2)	2(4.7)	3(3.4)	4(3.1)
血清クレアチニン値低下	1(2.4)	1(2.2)	2(4.7)	3(3.4)	4(3.1)
総ビリルビン上昇	1(2.4)	0(0.0)	2(4.7)	2(2.3)	3(2.3)
CRP増加	1(2.4)	1(2.2)	1(2.3)	2(2.3)	3(2.3)
尿糖陽性	1(2.4)	1(2.2)	1(2.3)	2(2.3)	3(2.3)

また、因果関係が否定できない投与時反応はプラセボからの移行群で 17.1 % (7/41 例)、3 mg/kg からの移行群で 26.7 % (12/45 例)、10 mg/kg からの移行群で 25.6 % (11/43 例)であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の改善の維持が示唆され、安全性上も大きな問題はないと考えることを説明した。

(審査センターにおける審査の概要)

(1) 本剤の臨床上的位置付けについて

審査センターは、本剤の臨床的位置付けについて臨床試験の結果及び最近の文献をもとに申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、米国の RA 治療ガイドライン (Guideline for the management of Rheumatoid Arthritis, 2002 update, *Arthritis Rheum*, 46(2): 328-346, 2002) によると、基本的な治療法として、RA の活動性が高い場合や予後を考えて場合には、MTX の単独治療あるいは多剤併用療法が実施されること、MTX が禁忌あるいは 25 mg/kg まで増量しても効果が不十分あるいは忍容性に問題がある場合には、生物製剤あるいは他の DMARD による治療が実施されること、生物製剤としては本剤及び enbrel(エタネルセプト)が抗 TNF α 治療薬として記載されていることを説明した。

また申請者は、提出した海外臨床試験成績の結果から、本剤は MTX 併用下での有効性等が示され、米国では、MTX 効果不十分な場合に MTX 併用を前提として、RA の症状軽減、関節破壊の進展防止、及び身体機能障害の改善に対する適応で承認されたことを述べ、最近の文献では、本剤を DMARD の第一選択と位置付けているものもあるが (Kremer JM, *Ann Intern Med*, 134(8): 695-706, 2001)、治療費が高いという経済的理由、あるいは長期使用に対する有効性及び安全性が確立されていないなどの理由から、本剤の使用は MTX を含む DMARD で効果不十分な患者に対する治療方法として位置付ける報告が一般的であること (Lee DM, *Lancet*, 358(9285): 903-911, 2001、Pisetsky DS et al, *J Am Med Assoc*, 286(22): 2787-2790, 2001、Kalden JR, *J Rheumatol*, 28(suppl), 62: 27-35, 2001、Cate SJ, *Can Pharm J*, 133(10): 29-31, 2001、Case JP, *Am J Ther*, 8(3): 163-179, 2001) を説明した。

一方申請者は、本邦での RA 治療 (参考: 厚生省長期慢性疾患総合研究事業リウマチ班, *慢性関節リウマチの診察・治療マニュアル*, 日本リウマチ財団, 1997) は、海外と基本的に同様であるが、MTX の使用経験は海外に比べ浅く、MTX は DMARD の 1 種と位置付けられ、使用開始時期が海外に比べて遅いと考えられること (なお、MTX については 1999 年に承認されているため日本のガイドラインに MTX に関する記載はない)、本剤は国内で MTX 効果不十分な RA 患者を対象に MTX 併用下での有効性等を検討しており、第一選択ではなく、他の DMARD で効果不十分な RA 患者に対して使用されるものと考えられる旨を説明した。

審査センターは、RA 治療の目標は、関節破壊を防止し、症状をコントロールすることであり、また、関節破壊による身体機能低下の防止と疼痛の軽減も重要な目標であると考えられる。