

照)では、抗 KLH 抗体産生の低下は認められていないこと、本試験では KLH 抗原を単独で単回投与したことから、抗体産生誘導が十分ではなかったと考えられ、対照群においても 2/16 例で抗 KLH 抗体 (IgG 抗体) 産生が認められなかったことなどから、本薬投与との関連を完全に否定することはできないものの、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。休薬期間終了後に屠殺した 25 mg/kg 投与群の雄 1 例に真菌感染に伴う播種性ヒストプラズマ症が認められ、病理組織学的には肉芽腫性肝炎、組織球性回腸炎、肺胞出血及び糸球体症が認められ、肝臓、回腸及び肺に *Histoplasma capsulatum* 感染が確認された。当該症例では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、グロブリン及び K の増加、アルブミン及び A/G 比の減少などの血液生化学的検査値異常並びに脾腫などの所見も認められ、また剖検日の好中球数が投与前値に比べて減少した。末梢血リンパ球サブセット解析では、単球数及び NK 細胞数が投与前値に対して減少したが、リンパ球数には変化が認められず、また T 細胞依存性抗体産生試験では抗 KLH 抗体産生への影響は認められなかった。当該症例では、試験期間中に多形核白血球及び T 細胞数 (CD4+及び CD8+) に変化が認められず、感染の増悪を示唆する一般状態の悪化、体重及び摂餌量の減少、及び発熱等の症状も認められず、さらに 50 mg/kg 投与群及び 6 ヶ月間反復皮下投与試験 (本項 (2) の 1) 参照) では感染症が認められていないことなどから、本薬投与との関連性は完全に否定できないものの、その可能性は低いと判断されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系 (血圧、心拍数及び心電図)、中枢神経系 (一般状態観察及び直腸温) 及び呼吸器系 (呼吸数) への影響は、血圧を除いて認められなかったと判断されている。血圧については 25 mg/kg 投与群の雄で 13 週に対照群と比べて平均血圧の低下が認められたが、投与前値とほぼ同じ値であること、25 週では認められていないこと、50 mg/kg 投与群の雄では 13 週で対照群と比べて高値となる傾向が認められることなどから、本薬投与に関連しない偶発的な変化と判断されている。また、25 mg/kg 以上の投与群の雌で 25 週に対照群と比べて収縮期血圧の低下が認められたが、投与前値とほぼ同じ値であること、25 週と本薬の血中濃度がほぼ同等であった 13 週では血圧低下は認められていないことなどから、本薬投与に関連しない偶発的な変化と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念が低いと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬はがん原性試験に汎用されるマウス及びラットの TNF に対して中和活性が認められないこと、並びに本薬の類似抗体である抗マウス TNF α モノクローナル抗体 (cV1q) はマウスの TNF α に対して中和活性を示すものの、cV1q を用いたがん原性試験から得られる情報には限界があると考えられることから、本薬及び類似抗体を用いたがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の皮下投与による試験として、カニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験及びカニクイザルにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、補足的な試験

として、類似抗体である cV1q を用いたマウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。なお、カニクイザルを用いた受胎能試験は実施が困難であると考えられたため、実施されていない。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されず、分娩、胚・胎児発生及び出生児の発達への影響も示されなかった。なお、カニクイザルにおいて胎盤通過性 (4.2.3.5.2.1) 及び乳汁移行性 (4.2.3.5.3.1) が示されている (「(ii) 薬物動態試験成績の概要」(2) 及び (3) 参照)。

1) カニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、妊娠 20 日から 51 日まで、週 2 回皮下投与された。免疫学的検査として、母動物及び胎児の臍帯血を用いた血液学的検査 (白血球分画) 及び末梢血リンパ球サブセット解析並びに胎児のリンパ組織の免疫組織化学的検査も実施された。対照群で流産 1/12 例、50 mg/kg 投与群で流産 4/14 例が認められたが、50 mg/kg 投与群で認められた流産については、母動物の妊娠 19~20 日における血清中のサル絨毛性ゴナドトロピン (mCG) 濃度が低値 (0.03~0.07 ng/mL) であり、妊娠 100 日まで妊娠が継続したサルの mCG 濃度の背景データの値 (3.22~334.83 ng/mL) 及び mCG 濃度が 1 ng/mL 以上の場合に妊娠と判断するという報告 (Tarantal AF et al. *Early Pregnancy*. 3: 281-290, 1997) を踏まえると、いずれも本薬の投与開始前の妊娠 19~20 日には流産していたと考えられており、本薬投与に関連したものではないと判断されている。なお、本試験では各群 12 例の割付終了後の妊娠 25 日の検査で 50 mg/kg 投与群に流産が認められたことから 50 mg/kg 投与群に 2 例が追加された。また、母動物では 25 mg/kg 投与群の血液学的検査で白血球数及び白血球分画百分率の変化 (白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の増加及び単球比の減少) が認められたが、いずれも 50 mg/kg 投与群では認められていないこと、投与前からいずれの検査値についても高い値で推移した 1 例を除いて、いずれも投与前値又は対照群の範囲内であることなどから本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。末梢血リンパ球サブセット解析では、母動物の 25 mg/kg 投与群において、各リンパ球数 (CD3+、CD4+、CD20+ 及び CD45+ 細胞) の増加が認められたが、投与前値の範囲内で推移し、一定の増加傾向は認められなかったこと、50 mg/kg 投与群では認められなかったことなどから本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。胎児では、免疫学的検査も含めて、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児に対して 50 mg/kg と判断されている。

2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① カニクイザルにおける試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、妊娠 50 日から分娩後 33 日まで、週 2 回、皮下投与された。出生児については、免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析、KLH に対する抗体産生、破傷風トキソイド (TTX) に対する抗体産生及び遅延型過敏反応並びにリンパ組織の免疫組織化学的検査が実施された。母動物では、妊娠後期の胎児死亡 (流産又は死産) が、50 mg/kg 投与群で 3/12 例 (いずれも死産) 認められたが、対照群で 3/12 例 (流産 1 例及び死産 2 例) と発生頻度が同じであること及び試験実施施設の背景データ (21.3%) と同程度であることなどから、本薬投与に関連するものではないと判断されている。なお、死産児の剖検では異常は認められていない。F₁ 出生児については、25 mg/kg 投与群で生後 1 日に、50 mg/kg 投与群で生後 11 日に、それぞれ死亡が 1 例認められた。25 mg/kg 投与群の新生児の死亡例については、妊娠 140 日の出産であることから、サルで自然発生

が認められる早産の影響によるものであると考えられている。なお、早産については、試験実施施設における早産（妊娠 139～149 日）の発生頻度は 8/158 例（5.1%）であること、50 mg/kg 投与群では早産は認められていないことなどから、本薬投与による影響とは判断されていない。また、50 mg/kg 投与群の新生児の死亡例については、新生児に軽い瘦が認められ、また母動物に両側性の乳腺炎が認められたことから、餓死したものと考えられている。乳腺炎については、ヒト正常組織に対する本薬の交差反応試験（(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 参照）で 1/3 例の乳頭上皮（乳腺のマルピギー層など）に軽微から軽度な染色が認められたものの、50 mg/kg 投与群の乳汁中の本薬濃度は血中濃度の 0.002 倍とごく微量であること、反復投与毒性試験（本項 (2) 1)、2) 及び 3) 参照）では投与部位を除く皮膚表面に炎症性変化は認められなかったこと、細菌感染を疑わせる所見（乳頭部の外傷及び腋窩リンパ節腫脹など）が認められず、分娩後短期間で乳腺炎が認められていることを踏まえると、乳汁排泄の不良による非細菌性炎症のうっ滞性乳腺炎（新外科学大系、第 18 巻<乳房の外科> 東京：株式会社中山書店；1988 年 11 月 p.193-196）と考えられることなどから、本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。また、当該症例では小さな胸腺も認められたが、背景データの範囲内の所見であることから、本薬投与に関連しない変化であると判断されている。F₁ 出生児では 25 mg/kg 投与群において、血液生化学的検査で総コレステロール及び BUN の増加が認められ、50 mg/kg 投与群において、血液学的検査で好中球比の増加及びリンパ球比の減少が認められた。血液生化学的検査の変化については、いずれも背景データの範囲内の変化であること、50 mg/kg 投与群では認められていないことなどから、また血液学的検査の変化については、いずれも細胞数（絶対値）には変化が認められなかったこと及び背景データの範囲内の変化であったことなどから、それぞれ本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。F₁ 出生児の病理組織学的検査では、生後 180 日で対照群を含む 25 mg/kg 以上の投与群で軽微又は軽度の肝臓の髓外造血が認められ、用量依存的に程度がわずかに増強したが、生後 209～235 日では 25 mg/kg 投与群のみで認められ 50 mg/kg 投与群では認められなかったこと、血液学的検査で貧血を示唆する所見が認められなかったことなどから、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。また、25 mg/kg 以上の投与群で肝臓における軽微又は軽度の小肉芽腫が認められたが、対照群でも同様の所見が軽微に認められたことなどから毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。さらに、生後 209～235 日に 25 mg/kg の 1/5 例で軽微な脾臓の白脾髄のリンパ球減少が認められたが、脾臓の免疫組織化学的検査（CD3+及び CD20+細胞）及び第三者の病理組織専門家による評価の結果も踏まえた上で、本所見は偶発的なもので本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。その他、出生児に関しては免疫学的検査も含めて、本薬投与に関連した影響は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は、母動物及び出生児に対して 50 mg/kg と判断されている。

② 抗マウス TNF α モノクローナル抗体 cV1q を用いたマウスにおける試験（参考資料 4.2.3.5.3.2）

妊娠マウスに cV1q、0（溶媒：DPBS⁷及び 0.01%ポリソルベート 80）、10 及び 40 mg/kg が、妊娠 6、12 及び 18 日並びに分娩後 3、9 及び 15 日に静脈内投与された。出生児については、免疫学的検査として、ヒツジ赤血球（SRBC）に対する IgM 抗体産生（脾臓の抗体産生細胞数で評価）、抗 CD3 抗原刺激に対する脾臓細胞の増殖反応、フローサイトメトリー法による脾臓細胞の免疫フェノタイピング、NK 細胞活

⁷ Dulbecco リン酸緩衝生理食塩水 1×（Ca 及び Mg 不含）

性の測定なども実施された。母動物では分娩後に対照群で 1/23 例、10 mg/kg 投与群で 4/23 例及び 40 mg/kg 投与群で 3/23 例の死亡又は切迫屠殺が認められたが、剖検では cV1q 投与に関連すると考えられる変化は認められず、死因は特定されていない。これらの死亡又は切迫屠殺については、用量依存性が認められず、追加試験（本項（5）2）③参照）では再現性が認められなかったこと、cV1q はキメラ型抗体であり、マウスに対して免疫原性を有することから免疫応答を介して死亡した可能性も考えられたことから、cV1q の薬理作用に関連したものではないと判断されている。また、10 mg/kg 以上の投与群で分娩後に軟便又は液状便が認められたが、一過性で用量依存的な変化ではないことなどから、cV1q 投与に関連した変化ではないと判断されている。F₁ 出生児では、離乳後に 10 mg/kg 投与群で 3/50 例及び 40 mg/kg 投与群で 1/50 例の死亡が認められたが、対照群においても 1/49 例死亡が認められていること、用量依存性が認められないこと及び追加試験（本項（5）2）③参照）では cV1q 投与群の F₁ 出生児の離乳後死亡数は対照群よりも少なかったことなどから、cV1q 投与との関連はないと判断されている。40 mg/kg 投与群の雌で脾臓総細胞あたりの SRBC に対する IgM 抗体産生細胞数の軽度な低下が認められたが、比活性（脾臓細胞 10⁶ 個当たりの IgM 抗体産生細胞数）には対照群との差が認められなかったこと、雄では変化が認められていないこと、追加試験（本項（5）2）③参照）では変化が認められなかったことなどから、cV1q 投与に関連した変化ではないと判断されている。その他、F₁ 出生児に関しては免疫学的検査も含めて、cV1q 投与に関連した影響は認められなかった。F₂ 胎児に対しても cV1q 投与に関連した影響は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は母動物、F₁ 出生児及び F₂ 胎児に対して、いずれも 40 mg/kg と判断されている。

③ 抗マウス TNF α モノクローナル抗体 cV1q を用いたマウスにおける追加試験（参考資料 4.2.3.5.3.3）

cV1q を用いたマウスにおける試験（本項（5）2）②参照）で F₁ 出生児の T 細胞依存性抗原 SRBC に対する IgM 抗体産生への影響が示唆されたため、追加試験により、その再現性が確認された。妊娠マウスに cV1q、0（溶媒：DPBS 及び 0.01%ポリソルベート 80）、40 mg/kg 又は陰性対照抗体（cVamIgG2a）40 mg/kg が、サブセット 1 には妊娠期間（妊娠 6、12 及び 18 日）、サブセット 2 には妊娠期間及び分娩後（妊娠 6、12 及び 18 日並びに分娩後 3、9 及び 15 日）に、それぞれ静脈内投与された。出生児については、免疫学的検査として、SRBC に対する IgM 抗体産生（脾臓の抗体産生細胞数で評価）も実施された。母動物ではサブセット 1 の cV1q 投与群で分娩後に 1/10 例の死亡が認められたが、サブセット 2 では cV1q 投与群で死亡例は認められなかったことから、cV1q 投与に関連したものではないと判断されている。F₁ 出生児では cV1q 投与群において、サブセット 1 で 4 日生存率の減少、サブセット 2 で 4 日生存率及び離乳率の減少が認められたが、サブセット 1 の変化については、一腹平均出生児数が対照群に比べて多く、多産による影響が考えられたこと、サブセット 2 の変化については、cV1q を同じ期間投与した先行試験（本項（5）2）②参照）では増加傾向が認められていることなどから、いずれも cV1q 投与に関連した変化ではないと判断されている。F₁ 出生児の SRBC に対する IgM 抗体産生への影響は認められなかったことから、母動物への cV1q 投与は出生児の免疫機能の発達には影響しないと判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) カニクイザルにおける単回皮下及び静脈内投与による局所刺激性試験（4.2.3.6.1）

カニクイザルに、本薬 10 mg/kg (100 mg/mL)、又は陽性対照として静注用免疫グロブリン (IGIV) 3 mg/kg

が、単回、皮下又は静脈内投与された。本薬皮下投与群において、投与部位の経時的観察（投与 48 時間後まで）では、軽微の紅斑及び浮腫並びに軽度の熱感が認められたが、投与 48 時間後に生検された病理組織学的検査では所見は認められなかった。本薬を皮下投与した際の局所における忍容性は良好であると判断されている。

2) カニクイザルにおける 1 ヶ月反復皮下投与による局所刺激性試験 (4.2.3.6.2)

カニクイザルに、本薬 0 (溶媒: 0.001%ポリソルベート 80、0.01 mol/L リン酸ナトリウム及び 8.5%シロ糖)、10 mg/kg (100 mg/mL)、又は陽性対照として IGIV 3 mg/kg が、週 2 回、4 週間皮下投与された。投与部位の経時的観察では本薬投与に関連した変化は認められなかった。最終投与 48 時間後に生検された投与部位の病理組織学的検査では、本薬 10 mg/kg 投与群の 2/4 例に軽度な慢性炎症が認められ、そのうち 1 例には軽度な慢性血管炎も認められたが、IGIV 投与群でも 1/4 例に軽度の慢性炎症及び慢性血管炎が認められたことから、本薬に特異的な所見ではないと判断されている。

3) カニクイザルにおける 3 週間反復皮下投与による局所刺激性試験 (参考資料 4.2.3.6.3)

カニクイザルに、本薬 50 mg/kg (100 mg/mL) が、週 2 回、3 週間皮下投与された。投与部位の経時的観察（投与 48 時間まで）では軽微から軽度の浮腫並びに軽微の疼痛、熱感及び肥厚が認められた。なお、本試験では病理組織学的検査は実施されていない。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、本薬投与による発がん及び悪性腫瘍増悪のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、本薬及び類似抗体を用いたがん原性試験は実施していないが、カニクイザルを用いた本薬の 6 ヶ月間反復皮下投与及び 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (<提出された資料の概略> (2) 1) 及び 3) 参照) 並びに類似抗体 (cV1q) を用いたマウス 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (Centocor 社社内資料) では、投与に関連した増殖性病変は認められておらず、本薬のがん原性は示唆されていないこと、また、TNF α 又は TNF α 受容体 (TNF-R1、TNF-R2) 欠損マウスあるいは抗 TNF α 抗体を投与したマウスでは、種々の腫瘍の増殖が抑制されたとの報告 (Szlosarek P et al. *Eur J Cancer*. 42: 745-750, 2006、Scott KA et al. *Mol Cancer Ther*. 2: 445-451, 2003、Rao VP et al. *Cancer Res*. 66: 57-61, 2006) があること及び TNF α は発がんのプロモーション作用を有するとの報告 (Rao VP et al. *Cancer Res*. 66: 57-61, 2006) があることを踏まえると、TNF α の中和は腫瘍発生に対して抑制的に作用する可能性もあると考えられることを説明した。しかしながら、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤及び免疫抑制剤については、臨床においてリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性を否定できていないことを踏まえると、本薬についても悪性腫瘍の発現リスクを否定できないと考えるため、添付文書に本剤を含む抗 TNF 製剤では臨床においてリンパ腫などの悪性腫瘍の発現が報告されていることを記載し、悪性腫瘍の発現に対して注意喚起をする旨を説明した。

(2) 免疫抑制のリスクについて

機構は、カニクイザルにおける6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）3）参照）において、25 mg/kg 投与群のうち、休薬期間を設けた群の1/4例に認められた播種性ヒストプラズマ症と判断されている所見について、本薬の免疫抑制作用との関連性についてより詳細に検討し、さらにヒトにおける本薬投与による感染症のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、*H. capsulatum* は土壌中に存在し、哺乳類の肺に初感染した後に酵母系に形態を変えて細胞内に寄生する細胞内寄生真菌であり、TNF α は *H. capsulatum* の初感染及び二次感染に対する宿主抵抗性に重要と考えられているため（Deepe GS Jr. *Curr Opin Microbiol.* 3: 359-362, 2000）、本薬投与により日和見感染が生じた可能性を完全に否定することはできないが、本試験において、播種性ヒストプラズマ症が認められた個体では、① 試験期間中に宿主抵抗性に重要な多形核白血球数及びT細胞数（CD4+及びCD8+）への影響は認められず、剖検日の血液学的検査では好中球数が投与前値に対して減少した（ $2.90 \times 10^3 \rightarrow 1.29 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）ものの、試験期間中の対照群の1例でも同様の低値（最小値： $0.98 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）が認められていることから、特に低いとは考えられなかったこと、② 末梢血リンパ球サブセット検査では単球数及びNK細胞数が投与前値に対して減少したが、リンパ球数には変化が認められず、T細胞依存性抗体産生試験（抗KLH抗体）では高い抗体価を示し、液性免疫応答の抑制も認められなかったこと、③ 感染の増悪を示唆する一般状態の変化、体重及び摂餌量の減少、発熱等の症状も認められなかったことから、免疫抑制の兆候は認められていないと判断した旨を説明した。さらに、カニクイザルにおける1ヵ月又は6ヵ月反復投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）1）～3）参照）では合計84例のサルに本薬を投与したが、*H. capsulatum* 感染が認められたのは本試験の25 mg/kg 投与群のサル1例（1.2%）のみであったことから、本試験で認められた日和見感染と本薬投与との関連性は低いと考える旨を説明した。

一方、申請者は、TNF又はTNF-R1を欠損したマウス、あるいは抗げっ歯類TNF薬を投与したマウスでは宿主抵抗性の低下が認められ（Pasparakis M et al. *J. Exp. Med.* 184: 1397-1411, 1996、Lundberg P et al. *J Virol.* 81: 1451-1460, 2007、Körner H et al. *Int J.Parasitol.*2010;40:879-888、Pfeffer K et al. *Cell.* 73: 457-467, 1993、Rothe J et al. *Nature.* 364: 798-802, 1993、Colagiovanni DB et al. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 22: 627-651, 2000等）、TNF欠損マウスでは一部抗原に対するT細胞依存性抗体産生の低下が認められたとの報告（Pasparakis M et al. *J. Exp. Med.* 184: 1397-1411, 1996、Körner H et al. *Eur. J. Immunol.* 27: 2600-2609, 1997、Marino MW et al. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 94: 8093-8098, 1997）があることから、ヒトにおいても抗TNF製剤投与によって感染症の発現頻度が高くなるリスクはあると考えられること、さらに海外臨床試験（C0524T05、T06及びT11の3試験統合16週までのデータ）において本薬投与群では対照群に比べて重篤な感染症の増加が認められることを踏まえ、添付文書において重篤な感染症の発現について注意喚起をする旨を説明した。

（3）受胎能、胚・胎児発生及び出生後の発生への影響について

機構は、受胎能に関する試験が提出されていないことも踏まえ、本薬投与による受胎能、胚・胎児発生及び出生後の発生への影響について、類薬及びTNF欠損動物などの情報も提示した上で、考察するよう求めた。

申請者は、受胎能への影響については、本薬の類似抗体であるcV1qを用いたマウスにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験（Centocor社社内資料）では雌雄の受胎能への影響は認められていないこと、TNF又はTNF受容体（TNF-R1及びTNF-R2）欠損マウスは受胎能を有すること（Pasparakis M et al.

J.Exp.Med. 184: 1397-1411, 1996、Marino MW et al. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 94: 8093-8098, 1997、Erickson SL et al. *Nature.* 372: 560-563, 1994、Pfeffer K et al. *Cell.* 73: 457-467, 1993、Rothe J et al. *Nature.* 364: 798-802, 1993)、本薬のカニクイザルにおける反復投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）1）～3）参照）では病理組織学的検査で生殖器への影響は認められなかったこと及び本薬の組織交差反応性試験では、ヒト生殖器の組織標本に本薬の結合は認められなかったことから、本薬投与による TNF α 阻害によって、受胎能に有害な影響が生じる懸念は低いと考える旨を説明した。また、① 胚・胎児発生への影響については、本薬及び類似抗体 cV1q を用いた毒性試験（＜提出された資料の概略＞（5）1）及び2）参照）では催奇形性は認められていないこと、② 次世代の免疫機能の発達への影響については、サルを用いた試験（＜提出された資料の概略＞（5）2）①参照）では出生児の免疫機能に影響は認められず、cV1q を用いたマウスにおける試験の初回試験（＜提出された資料の概略＞（5）2）②参照）で出生児の雌で SRBC に対する T 細胞依存性抗体産生の低下が認められたものの、追加試験（＜提出された資料の概略＞（5）2）③参照）では認められず、本薬投与に関連した変化ではないと考えられること、③ カニクイザルにおける試験（＜提出された資料の概略＞（5）2）①参照）では、新生児の本薬の血中濃度は生後 15 日から 30 日の間に半減し、乳汁への移行は母動物の血中濃度と比べて約 0.002 倍と微量であったことから、次世代への影響は小さいと考えられること、④ ヒトにおいても抗 TNF 製剤の投与に関連した発生異常は認められていないとの報告があり（Vinet E et al. *Arthritis Rheum.* 61: 587-592, 2009）、本薬の海外臨床試験（C0524T05、C0524T11 及び C0524T24 試験）の妊娠報告においても発生異常を示唆する兆候は認められていないことなどから、本薬投与によって次世代への影響が生じる懸念は低いと考える旨を説明した。ただし、本薬は免疫抑制作用を有するため、ヒトの胎生期及び発達期における本薬の曝露と将来の腫瘍発現又は腫瘍悪性化などの影響を完全に否定することはできないことから、添付文書に妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること及び動物試験（サル）で本薬の乳汁中への移行が認められたことを記載し、注意喚起する旨を説明した。

機構は、毒性学的観点からは、以上の回答を概ね了承するものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした第 I 相臨床試験（5.3.3.2.1、5.3.3.2.2、5.3.3.2.4）及び第 II/III 相臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.7、5.3.5.1.2、5.3.5.1.8）、外国人 RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験（5.3.5.1.4-1～3、5.3.5.1.5-1～3）、母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1）、健康成人を対象とした民族差についての検討（5.3.3.1.1）が提出された。

血清中本薬濃度は競合的 ECLIA 法（定量下限：300 ng/mL）及びサンドイッチ ECLIA 法（定量下限：200 ng/mL < ██████████ 社製電気化学発光検出器使用>、定量下限：39.05 ng/mL < ██████████ 社製電気化学発光検出器使用>）により測定された。抗ゴリムマブ抗体は酵素免疫測定法（EIA 法）により測定され、その中和能は遊離 TNF の存在下における WEHI 細胞の生存細胞数により測定された。なお、測定

値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における薬物動態

1) 単回皮下投与試験 (5.3.3.1.1: C0524T23 試験<2006年9月～2007年2月>)

日本人及び外国人(白人)の健康成人男性(51例、68.04±8.07 kg)を対象とした部分ランダム化単盲検試験において、本剤 50 及び 100 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。なお、本試験では外国人の体重が日本人の体重の±20%になるよう組み入れられた。血清中本薬濃度推移は日本人と外国人で大きな違いは認められず、日本人及び外国人ともに 50 mg から 100 mg の用量の増加に伴い C_{max} 及び AUC_{∞} が増加した。本試験期間中、抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

表 12 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

人種	投与量 (mg)	体重 (kg)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{49\text{day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F ($\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$)	Vz/F (mL/kg)
日本人	50	65.25	2.82 ± 0.97	49.64 ± 12.17	53.25 ± 13.06	5.50 (3.00-10.07)	11.92 ± 2.32	15.21 ± 3.88	256.73 ± 60.94
	100	65.08	6.72 ± 2.35	112.54 ± 29.61	121.63 ± 33.89	3.50 (2.00-7.01)	12.56 ± 2.41	13.41 ± 3.74	237.00 ± 57.98
外国人	50	70.29	2.48 ± 0.77	44.49 ± 15.04	47.69 ± 17.49	4.00 (3.00-7.00)	11.06 ± 2.69	18.78 ± 12.90	262.16 ± 81.98
	100	70.92	7.21 ± 2.31	118.61 ± 39.09	129.72 ± 47.12	4.00 (2.00-7.00)	13.28 ± 2.31	12.04 ± 3.12	224.18 ± 48.62

平均値±標準偏差、体重は平均値、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)

(2) RA 患者における薬物動態

<国内臨床試験>

1) 単回皮下投与試験 (5.3.3.2.1: JNS012-JPN-01 試験<2006年6月～2007年10月>)

日本人 RA 患者(29例、51.71±7.42 kg)を対象とした非盲検試験において、本剤 0.6、1.0 及び 3.0 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、いずれの被験者も抗ゴリムマブ抗体は陰性であった。

表 13 日本人 RA 患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F ($\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$)	Vz/F (mL/kg)
0.6	1.81 ± 0.91	23.65 ± 12.05	26.80 ± 12.44	2.99 (0.33-7.00)	8.02 ± 1.52	30.03 ± 19.32	343.29 ± 228.70
1.0	2.44 ± 0.92	38.65 ± 14.61	47.78 ± 15.07	4.99 (1.96-7.00)	9.84 ± 1.77	22.75 ± 6.72	326.44 ± 126.71
3.0	6.85 ± 3.87	86.03 ± 42.59	93.41 ± 48.25	4.04 (1.00-6.01)	10.10 ± 2.59	40.82 ± 21.48	534.19 ± 169.56

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)

2) 反復皮下投与試験 (5.3.3.2.2、5.3.3.2.4: JNS012-JPN-02 試験<2006年10月～2010年2月>)

JNS012-JPN-01 試験(16週間の観察終了後)の継続投与試験において、日本人 RA 患者(29例、51.71±7.42 kg)に本剤 0.6、1.0 及び 3.0 mg/kg⁸(1回の投与量の上限は 200 mg)を4週間隔で反復皮下投与したとき、免疫原性を評価した28例において、抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

3) MTX 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相反復皮下投与試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.7: JNS012-JPN-03 試験<2008年5月～継続中(2010年3月カットオフ)>)

MTX 効果不十分な日本人 RA 患者(261例、50.5±11.24 歳、54.69±9.86 kg)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX(1週平均投与量の中央値 8.00 mg)併用下で本剤 50

⁸ 投与 20 週以降は臨床症状に基づき増量及び減量が可能とされた。

及び 100 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）⁹は投与 12 週目でそれぞれ 0.72 及び 1.28 µg/mL、投与 16 週目でそれぞれ 0.73 及び 1.16 µg/mL、投与 24 週目でそれぞれ 0.98 及び 1.42 µg/mL、投与 52 週目でそれぞれ 0.84 及び 1.34 µg/mL であり、血清中本薬濃度は用量の増加にほぼ比例して上昇し、投与 12 週目にほぼ定常状態に達していると考えられた。9 例と限られていたものの、50 mg+MTX 群において、Early Escape (EE) 例¹⁰（投与 16 週より 100 mg に増量）の投与 16 週まで（EE 登録前）の血清中本薬濃度は、非 EE 例（50 mg 継続投与）と比較して低値（0.45～0.82 倍）であった。また、免疫原性を評価した 201 例において、投与 52 週まで抗ゴリムマブ抗体陽性例は認められなかった。なお、本試験及び海外 C0524T06 試験において RA 患者に本剤を MTX 併用下で反復皮下投与したときの薬物動態を比較したところ、日本人 RA 患者における投与 24 週及び 52 週のトラフ値（中央値）は、外国人 RA 患者と比較してそれぞれ 1.60～1.69 倍及び 1.34～1.38 倍高かったが、体重差が±20%以内になるよう被験者を組み入れた C0524T23 試験では、日本人と外国人で血清中本薬濃度推移に大きな違いは認められなかったこと等から、当該差異は日本人と外国人との体重差に起因するものと考察されている。

4) DMARDs 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相反復皮下投与試験（5.3.5.1.2、5.3.5.1.8: JNS012-JPN-04 試験<2008 年 5 月～継続中（2010 年 7 月カットオフ）>）

DMARDs 効果不十分な日本人 RA 患者（308 例、52.3±11.41 歳、54.79±10.92 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 非併用下で本剤 50 及び 100 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）¹¹は投与 12 週目でそれぞれ 0.52 及び 1.17 µg/mL、投与 16 週目でそれぞれ 0.46 及び 1.04 µg/mL、投与 24 週目でそれぞれ 0.43 及び 0.99 µg/mL、投与 52 週でそれぞれ 0.51 及び 1.25 µg/mL であり、血清中本薬濃度は用量の増加にほぼ比例して上昇し、投与 12 週目にほぼ定常状態に達していると考えられた。また、50 mg 群及び 100 mg 群における投与 52 週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率は、それぞれ 4.0%（4/101 例）及び 3.9%（4/102 例）であり、プラセボ群（16 週以降本剤 50 mg 投与）3.3%（3/92 例）も含めて併合した本剤群全体では 3.7%（11/295 例）であった。抗体価は 1:40～1:20480 であった。これらの被験者の血清中本薬濃度（中央値）は抗ゴリムマブ抗体陰性被験者と比較して低値であった。

<海外臨床試験>

5) MTX 未治療の外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4-1～3: C0524T05 試験<2005 年 12 月～継続中（2009 年 5 月カットオフ）>）

MTX 未治療の外国人 RA 患者（637 例、49.5±12.28 歳、71.92±18.58 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下で本剤 50 及び 100 mg を 4 週間隔で反復投与したとき、血清中本薬濃度¹²のトラフ値（中央値）¹³は投与 12 週目でそれぞれ 0.29 及び 0.65 µg/mL、投与

⁹ 50 mg+MTX 群：62～86 例、100 mg+MTX 群：69～87 例

¹⁰ 投与 14 週評価で圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が 20%未満の被験者は Early Escape (EE) 登録され、投与 16 週直前までは本剤 50 mg、16 週以降は 100 mg が皮下投与された。

¹¹ 50 mg 群：84～101 例、100 mg 群：92～102 例

¹² 投与 52 週までは ECLIA (Bio Veris) により、投与 76 週及び 104 週においては ECLIA (Meso Scale Discovery) により測定された。

¹³ 投与 12 週目（50 mg+MTX 群：112 例、100 mg+MTX 群：149 例）、投与 24 週目（50 mg+MTX 群：100 例、100 mg+MTX 群：119 例）、投与 52 週目（50 mg+MTX 群：86 例、100 mg+MTX 群：119 例）、投与 104 週目（50 mg+MTX 群：51 例、100 mg+MTX 群：81 例）

24週目でそれぞれ0.37及び0.89 µg/mL、投与52週目でそれぞれ0.59及び1.20 µg/mL、投与104週目でそれぞれ0.71及び1.14 µg/mLであり、血清中本薬濃度は用量の増加にほぼ比例して上昇し、投与12週目にほぼ定常状態に達していると考えられた。また、100 mg+MTX群の血清中本薬濃度のトラフ値は、100 mg+プラセボ群と比較して高値であり、MTXの併用により本剤のクリアランスが低下することが示唆された。

また、投与24週、52週及び104週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率はそれぞれ6.3% (20/315例) (100 mg+プラセボ群：13.5% (14/104例)、50 mg+MTX群：3.7% (4/107例)、100 mg+MTX群：1.9% (2/104例))、6.5% (31/478例) 及び7.1% (42/588例) であった。

6) MTX効果不十分な外国人RA患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.5-1~3: C0524T06試験<2005年12月~継続中(2009年3月カットオフ)>)

MTX効果不十分な外国人RA患者(444例、50.4±11.4歳、72.87±17.88kg)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX併用下で本剤50及び100mgを4週間隔で反復投与したとき、血清中本薬濃度¹⁴のトラフ値(中央値)¹⁵は投与12週目でそれぞれ0.59及び0.91 µg/mL、投与24週目でそれぞれ0.58及び0.89 µg/mL、投与52週目でそれぞれ0.61及び1.00 µg/mL、投与104週目でそれぞれ0.93及び1.50 µg/mLであり、血清中本薬濃度は用量の増加にほぼ比例して上昇し、投与12週目にほぼ定常状態に達していると考えられた。また、C0524T05試験と同様に100 mg+MTX群の血清中本薬濃度のトラフ値は、100 mg+プラセボ群と比較して概ね高値であった。また、50 mg+MTX群及び100 mg+プラセボ群において、EE例¹⁶(投与16週より100 mgに増量及びMTX併用)の投与16週まで(EE登録前)の血清中本薬濃度は、非EE例(50 mg継続投与及びMTX非併用下で本剤100 mg投与)と比較してほぼ低値を示した。

また、併合した本剤群全体(プラセボ群の16週EE例を除く)において、投与24週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率は2.1% (5/236例)であった。陽性であった5例は本剤100 mgに割り付けられた被験者であった(100 mg+プラセボ(非EE)群2.9% (2/70例)、100 mg+プラセボ→100 mg+MTX (EE)群で10.3% (3/29例))。本剤+MTX群に割り付けられた被験者においては投与24週まで抗ゴリムマブ抗体陽性は認められなかった。また、投与52週及び104週までの抗ゴリムマブ抗体陽性率は4.0% (14/428例) 及び6.3% (27/428例) であった。

(3) 母集団薬物動態解析

1) 外国人RA患者を対象とした臨床試験成績を用いた母集団薬物動態(PPK)解析(5.3.3.5.1)

外国人RA患者を対象とした第Ⅲ相試験(C0524T05及びT06試験)より得られた計594例3411測定点の血清中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル(NONMEM)によりPPK解析が実施された。

1次吸収過程を有する1-コンパートメントモデルを基本モデルとして構築された最終モデルより、CL/F及びVd/Fに対する変動要因が検討された結果、CL/Fに対して統計学的に有意(p≤0.005)な共変量とし

¹⁴ 投与52週まではECLIA (Bio Veris) により、投与76週及び104週においてはECLIA (Meso Scale Discovery) により測定された。

¹⁵ 投与12週目(50 mg+MTX群：48例、100 mg+MTX群：84例)、投与24週目(50 mg+MTX群：49例、100 mg+MTX群：74例)、投与52週目(50 mg+MTX群：42例、100 mg+MTX群：63例)、投与104週目(50 mg+MTX群：36例、100 mg+MTX群：42例)

¹⁶ 投与14週評価でEE登録され、投与16週直前まで本剤50 mgを投与していた群は16週以降100 mgに変更、投与16週直前までプラセボを投与していた群は16週以降MTX併用に変更された。

てベースライン時の体重、MTX 併用の有無、抗ゴリムマブ抗体陽性/陰性及びベースライン時の CRP が選択され、Vd/F に対して統計学的に有意な共変量としてベースライン時の体重が選択された。

最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータは、体重 70 kg の被験者において、CL/F 1.91L/day、Vd/F 26.7 L 及び k_a 0.668 day⁻¹ であり、個体間変動 (CV%) はそれぞれ 41.7%、48.9%及び 86.3%であった。MTX 併用患者では CL/F が 17.1%減少し、1.58 L/day であった。また、 $t_{1/2}$ は、MTX 併用及び非併用でそれぞれ 11.7 及び 9.7 日であった。

また、体重の影響について、体重 100 kg 超の被験者での CL/F の推定値は体重 100 kg 以下の被験者と比較して 24.4%高値を示した (それぞれ 2.09 L/day 及び 1.68 L/day <中央値>)。

CL/F に対する抗ゴリムマブ抗体の影響について、共変量解析を実施した結果、PPK 解析対象症例数が非常に少なかった (16 例) もの、抗ゴリムマブ抗体陽性の RA 患者では陰性の RA 患者と比較して CL/F が 29%高値を示した。

(4) RA 患者における血清中本薬濃度と有効性との相関 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.7、5.3.5.1.2、5.3.5.1.8、5.3.5.1.4-1~3、5.3.5.1.5-1~3、5.3.5.1.6)

国内 JNS012-JPN-03 試験において、MTX 併用下で本剤 50 又は 100 mg を反復皮下投与したときの投与 24 週目における血清中本薬濃度 (トラフ値) を併合し、四分位別に ACR20%、50%及び 70%改善を達成した被験者の割合 (それぞれ ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率) を比較した結果は図 1 のとおりであり、血清中本薬濃度が 0.55 µg/mL (第 1 四分位値) 未満及び 0.55 µg/mL 以上 0.98 µg/mL (中央値) 未満の被験者群における ACR20%、50%及び 70%改善率は、他の被験者群と比較して低値を示した。同様に、国内 JNS012-JPN-04 試験において、MTX 非併用下で本剤 50 又は 100 mg を反復皮下投与したときの投与 16 週目における血清中本薬濃度 (トラフ値) を併合し、四分位別に ACR20%、50%及び 70%改善率を比較した結果は図 2 のとおりであり、血清中本薬濃度が 0.33 µg/mL (第 1 四分位値) 未満の被験者群における ACR20%、50%及び 70%改善率は、他の被験者群と比較して低値を示した。

外国人 RA 患者を対象とした海外第 III 相試験 (C0524T05、T06 及び T11 試験) において、本剤 50 及び 100 mg 群を MTX 併用及び非併用別に併合し、14 週及び 24 週 (T05 試験は 24 週のみ) のそれぞれについて、血清中本薬濃度 (トラフ値) の四分位別の ACR20%及び ACR50%改善率を比較したところ、C0524T06 試験の 14 週の MTX 併用群において血清中本薬濃度が第 3 四分位値以上の群に ACR20%改善がみられた被験者の割合が他の群より高い傾向がみられた以外、全体として、血清中本薬濃度と ACR20%改善又は ACR50%改善がみられた被験者の割合との間に明らかな相関は認められなかった。申請者は、海外臨床試験において、国内臨床試験と同様の結果が得られなかった原因として、サブグループの例数が比較的少

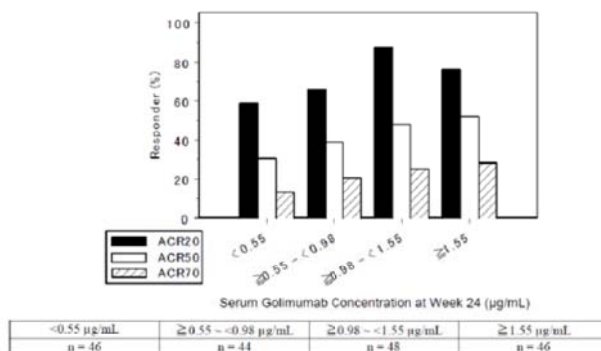


図 1 MTX 併用下での血清中本薬濃度別の ACR20%、50% 及び 70%改善率 ; 24 週目 (JNS012-JPN-03 試験)

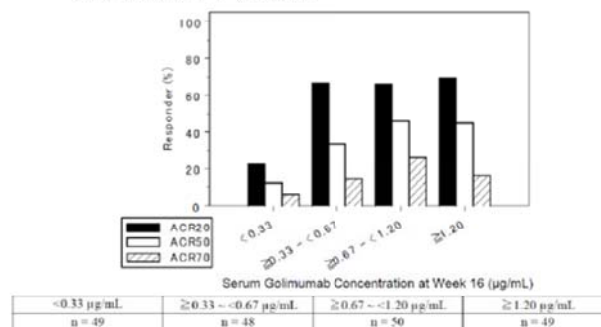


図 2 MTX 非併用下での血清中本薬濃度別の ACR20%、50% 及び 70%改善率 ; 16 週目 (JNS012-JPN-04 試験)

数例であったこと、本剤による効果が国内臨床試験と比較して小さかったこと、ばらつきが影響している可能性が考えられたものの、結論は見い出せなかったと説明している。

血清中本薬濃度と関節破壊進展抑制効果との関連性について検討するため、国内 JNS012-JPN-03 及び JPN-04 試験のそれぞれにおいて、投与 52 週目における血清中本薬濃度（トラフ値）を併合し、四分位別に 24 週及び 52 週における van der Heijde modified Sharp スコア (vdH-S スコア) の総シャープスコア (TSS) のベースラインからの変化量が 0 以下並びに最小検出可能変化量 (SDC) 超であった被験者の割合を比較したところ、各試験とも 24 週及び 52 週のいずれにおいても TSS スコアのベースラインからの変化量が 0 以下並びに SDC 超であった被験者の割合は、血清中本薬濃度の上昇に伴い、それぞれ増加並びに減少する傾向が認められた。また、各被験者の 52 週における血清中本薬濃度と TSS スコアのベースラインからの変化量との関係を疾患活動性別 (CRP 1.5 mg/dL 以上又は未満、DAS28 5.1 超又は以下) に検討したところ、いずれの試験においても、TSS スコア変化量が高値を示した被験者は血清中本薬濃度の上昇に伴い減少する傾向が認められ、その傾向はベースラインの疾患活動性が高い群 (CRP 1.5 mg/dL 以上又は DAS28 5.1 超) で顕著であった。また、海外 C0524T05 及び T06 試験においては、52 週の血清中本薬濃度と TSS スコアのベースラインからの変化量との間に明確な関係を見出すまでには至らなかった。この原因としては 52 週における TSS スコアのベースラインからの変化量の個体間のばらつきが大きく、また、絶対値が比較的小さかったためと考察されている。

<審査の概略>

(1) 薬物動態に対する CRP 値の影響について

機構は、国内臨床試験成績の CRP 値 (1.5 mg/dL 未満、1.5 mg/dL 以上) による部分集団解析結果に基づき、本剤の申請用法・用量には、通常用量に加え、「疾患活動性が高い場合は、1 回 100mg を使用することができる」が付されていることから、CRP 値に基づき本剤の用量調節を行うことの妥当性について、薬物動態の観点からも説明するよう求めた。

申請者は、国内外試験について CRP 1.5 mg/dL 未満及び CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者で各測定時点 (4 週毎) の血清中本薬濃度 (中央値) を比較したところ、① JNS012-JPN-03 試験では CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~24 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、本剤 50 mg+MTX 群で 19~35%、100 mg+MTX 群で 17~44%低値を示したこと、② JNS012-JPN-04 試験では CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~16 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、50 mg 単剤群で 30~63%、100 mg 単剤群で 26~44%低値を示したこと、③ 海外 C0524T05 試験では、50 mg+MTX 群及び 100 mg+MTX 群の 16 週以降の血清中本薬濃度は各部分集団間でほとんど差は認められなかったものの、CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~24 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、100 mg 単剤群で 53~84%、50 mg+MTX 群で 3~63%、100 mg+MTX 群で 2~41%低値を示したこと、④ C0524T06 試験では、100 mg+MTX 群では各部分集団間で差は認められなかったものの、CRP 1.5 mg/dL 以上の被験者の 0~16 週までの血清中本薬濃度は、CRP 1.5 mg/dL 未満の被験者と比較して、100 mg 単剤群で 40~53%、50 mg+MTX 群で 24~34%低値を示したことから、CRP が高値の被験者において血清中本薬濃度が低値を示す傾向があると考える旨を説明した。なお、PPK 解析結果からはベースライン時の CRP と CL/F の相関は弱く、CL/F に及ぼす CRP の影響は臨床的に重要ではないことが示唆されたが、CRP 値のばらつき等の影響により、PPK 解析の最終モデルでは CL/F に対する CRP の影響

が過小評価された可能性もあると考えられることを併せて説明した。さらに申請者は、国内臨床試験においては血清中本薬濃度と有効性が関連することが示唆されていること（＜提出された資料の概略＞（4）参照）も踏まえると、薬物動態の観点からも CRP 等の疾患活動性にに基づき本剤の用量を調節することは妥当と考える旨を説明した。

機構は、国内試験においては CRP が高値の患者で血清中本薬濃度が低値を示す傾向は得られているものの、海外試験においてはその傾向にばらつきがあること、血清中本薬濃度と有効性との関連についても、海外試験においては一定の傾向が認められていないことを踏まえると、国内試験で認められた CRP 値と血清中本薬濃度及び血清中本薬濃度と有効性との関係が必然的なものとは結論できないと考える。なお、CRP 値等による用量調節の妥当性についてはその臨床的意義等を踏まえてさらに検討することとしたい（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

(2) 抗ゴリムマブ抗体について

申請者は、抗ゴリムマブ抗体の発現状況、薬物動態及び有効性との関係等について、以下のように説明している。

JNS012-JPN-04 試験における 52 週までの抗ゴリムマブ抗体発現率は 50 mg 群及び 16 週以降に本剤 50 mg を投与したプラセボ群で 3.6% (7/193 例)、100 mg 群で 3.9% (4/102 例) であり、MTX 併用下で実施された JNS012-JPN-03 試験では 52 週までに抗ゴリムマブ抗体の発現は認められなかった。海外 C0524T05 試験における 104 週までの抗ゴリムマブ抗体発現率は、100 mg+プラセボ群で 9.2% (6/65 例)、50 mg+MTX 群で 5.9% (13/219 例)、100 mg+MTX 群で 7.7% (18/235 例) であり、C0524T06 試験では、100 mg+プラセボ群で 6.7% (3/45 例)、50 mg+MTX 群で 5.4% (8/148 例)、100 mg+MTX 群で 7.6% (13/171 例) であった。国内外試験ともに用量間で大きな相違は認められず、MTX 併用により抗体発現率が低下することが示唆された。また、C0524T05 及び T06 試験においては、投与期間が長期になるにつれて抗体発現率が若干上昇した。なお、日本人の抗体発現率は外国人に比べて若干低かったが、いずれの試験においても抗体発現率は低く、人種間差を結論付けることはできなかった。

国内外ともに、抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者群の血清中本薬濃度は、陰性の被験者群と比べて低値を示した。海外試験（C0524T05、T06 及び T11 試験）の併合集計より、抗体ゴリムマブ発現と有効性との関係を検討したところ、24 週に ACR20%改善がみられた被験者の割合は、抗体陽性群では 45.2% (14/31 例)、抗体陰性群では 55.5% (400/721 例) であり、陽性群で低い傾向が認められたが、いずれの試験においても抗体発現率が低く、十分な検討には至らなかった。また、海外第Ⅱ相試験（C0524T02 試験）において、抗ゴリムマブ抗体陽性被験者 19 例中 17 例で中和能が評価され、17 例中 8 例 (47.1%) で中和能が認められた。残る 9 例で中和能が認められなかったのは、抗体価が低く、中和能を検出できなかったためと考えられた。海外第Ⅲ相試験（C0524T05 試験及び C0524T06 試験）では、投与 52 週までに評価可能であった抗体陽性被験者の 100% (30/30 例) 及び 94.1% (16/17 例) で中和能が認められた。

海外試験（C0524T05、T06 及び T11 試験）の 104 週までの併合集計より、抗体ゴリムマブ発現と安全性との関係を検討したところ、全有害事象発現率は抗体陽性群で 89.5% (85/95 例)、抗体陰性群で 90.1% (1205/1338 例)、重篤な有害事象の発現率は抗体陽性群で 21.1% (20/95 例)、抗体陰性群で 19.3% (258/1338 例) と同程度であり、個々の事象についても陽性群で特に多く認められた事象はなかった。また、抗体

発現と注射部位反応やアナフィラキシー症状等のアレルギー反応との間にも明らかな関連は認められなかった。

機構は、以上の検討結果を踏まえると、現時点において抗ゴリムマブ抗体の発現に伴う臨床上的大きな問題は示唆されていないと考えるが、抗体発現と有効性及び薬物動態との関係については十分な検討がなされておらず、抗体陽性例のうち中和能を示した症例の割合は高い傾向がみられていることも踏まえると、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者における抗体発現及び中和能等については、さらに検討を行う必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした第 I 相試験 (JNS012-JPN-01<5.3.3.2.1>、JNS012-JPN-02<5.3.3.2.2、5.3.3.2.4>) 及び国内第 II/III 相試験 (JNS012-JPN-03<5.3.5.1.1、5.3.5.1.7>、JNS012-JPN-04 <5.3.5.1.2、5.3.5.1.8>) の成績、外国人 RA 患者を対象とした第 III 相試験 (C0524T05<5.3.5.1.4-1~3>、C0524T06 <5.3.5.1.5-1~3>) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、日本人及び外国人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (C0524T23<5.3.3.1.1>) の成績が提出された。なお、薬物動態に関しては、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

<提出された資料の概略>

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1: C0524T23 試験<2006 年 9 月~2007 年 2 月>)

日本人及び外国人 (白人) 健康成人男性 (目標症例数 48 例<各群 12 例>) を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、部分的ランダム化単盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与することとされ、観察期間は 50 日間とされた。

総投与症例数 51 例 (日本人 50 mg 群 12 例、外国人 50 mg 群 14 例、日本人 100 mg 群 12 例、外国人 100 mg 群 13 例) 全例が安全性解析対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、日本人 50 mg 群 33.3% (4/12 例)、外国人 50 mg 群 35.7% (5/14 例)、日本人 100 mg 群 66.7% (8/12 例)、外国人 100 mg 群 46.2% (6/13 例) に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用¹⁷は、日本人 50 mg 群 8.3% (1/12 例) (上腹部痛/口腔咽頭痛/頭痛 1 例)、外国人 50 mg 群 0% (0/14 例)、日本人 100 mg 群 8.3% (1/12 例) (血管穿刺部位そう痒感 1 例)、外国人 100 mg 群 15.4% (2/13 例) (頭痛、頭痛/顎痛各 1 例) に認められた。

(2) 日本人患者を対象とした試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1: JNS012-JPN-01 試験<2006 年 6 月~2007 年 10 月>)

日本人 RA 患者 (目標症例数 27 例<各群 9 例>) を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

¹⁷ 有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの (治験薬との因果関係が「関連なし」以外と評価された場合)

用法・用量は、本剤 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg を単回皮下投与することとされ、観察期間は 16 週間とされた。

総投与症例 29 例 (0.6 mg/kg 群 9 例、1.0 mg/kg 群 11 例、3.0 mg/kg 群 9 例) 全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である PPS (Per Protocol Set) とされた。

いずれかの評価時期に有効性の評価項目の一つである ACR20%改善に達した被験者の割合は、0.6 mg/kg 群 88.9% (8/9 例)、1.0 mg/kg 群 81.8% (9/11 例)、3.0 mg/kg 群 77.8% (7/9 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、0.6 mg/kg 群 100.0% (9/9 例)、1.0 mg/kg 群 90.9% (10/11 例)、3.0 mg/kg 群 88.9% (8/9 例) に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、0.6 mg/kg 群 100.0% (9/9 例)、1.0 mg/kg 群 90.9% (10/11 例)、3.0 mg/kg 群 77.8% (7/9 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上発現が認められた事象は、鼻咽頭炎 [1.0 mg/kg 群 18.2% (2/11 例)、3.0 mg/kg 群 11.1% (1/9 例)]、肝機能障害 [0.6 mg/kg 群 11.1% (1/9 例)、3.0 mg/kg 群 33.3% (3/9 例)]、そう痒症 [3.0 mg/kg 群 33.3% (3/9 例)]、注射部位反応 [0.6 mg/kg 群 44.4% (4/9 例)、1.0 mg/kg 群 45.5% (5/11 例)、3.0 mg/kg 群 33.3% (3/9 例)]、尿中血陽性 [0.6 mg/kg 群 33.3% (3/9 例)] であった。

本試験の結果、本剤 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg の単回皮下投与時の薬物動態パラメータは、海外第Ⅲ相試験で本剤 50 mg 又は 100 mg を反復皮下投与したときのデータを用いて実施した PPK 解析による薬物動態パラメータのばらつきはほぼ範囲内にあり、有効性も示唆されたこと、また、海外第Ⅰ相試験 (C0524T23 試験) において、本剤 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与したときの薬物動態は日本人と白人で類似していたことなどから、これ以降の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の用法・用量は、海外第Ⅲ相試験と同様に本剤 50 mg 及び 100 mg の 4 週毎の皮下投与とされた。

2) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.2、5.3.3.2.4: JNS012-JPN-02 試験<2006年10月~2010年2月>)

JNS012-JPN-01 試験を完了した日本人 RA 患者を対象に、本剤を継続投与した時の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照継続投与試験が実施された。

用法・用量は、JNS012-JPN-01 試験 (0.6 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群、3.0 mg/kg 群) での用量と同一用量を 4 週間隔で皮下投与することとされた。ただし、1 回の投与量の上限は 200 mg とされた。また、投与 20 週後以降は、規定¹⁸に従って増量及び減量が可とされ、一度減量した後の再増量及び治験薬投与中止後の再投与は認めないこととされた。治験薬投与期間は最長 152 週間であった。

総投与症例 29 例 (初回投与量ごとの内訳 : 0.6 mg/kg 群 9 例、1.0 mg/kg 群 11 例、3.0 mg/kg 群 9 例) 全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である PPS とされた。投与完了又は投与中止まで初回投与量を維持した被験者は 23 例 (0.6 mg/kg 群 4 例、1.0 mg/kg 群 10 例、3.0 mg/kg 群 9 例) であり、投与 20 週後以降に投与量を増量した被験者は 6 例であった。29 例中 10 例 (初回投与量ごとの内訳 : 0.6 mg/kg 群 3 例<有害事象等による医師の判断 2 例、併用薬違反 1 例>、1.0 mg/kg 群 3 例<同意撤回 1 例、有害事象等による医師の判断 2 例>、3.0 mg/kg 群 4 例<同意撤回 1 例、本症状悪化 2 例、重篤な感染症等の発現 1 例

¹⁸ ACR20%改善に達しておらず、安全性に問題のない場合は 1 回につき 1 段階 (例: 0.6 mg/kg→1.0 mg/kg) 増量することとされた。なお、3.0 mg/kg を投与されている被験者の増量は不可とされた。また、少なくとも ACR20%改善以上の効果が認められるが、同一用量での継続投与が不適當な場合は、1 段階減量して投与を継続又は中止することとされた。

>) が本治験を中止した。

有効性の評価項目の一つである ACR20%改善率は、投与 20 週では 0.6 mg/kg 群 75.0% (6/8 例)、1.0 mg/kg 群 80.0% (8/10 例)、3.0 mg/kg 群 87.5% (7/8 例) であり、投与 104 週では全体で 95.0% (19/20 例)、投与 156 週 (最終投与 4 週後) では全体で 100.0% (3/3 例) であった。

本治験の治験薬投与開始以降における有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、29 例全例に認められた。死亡例は 1 例 (髄膜炎、治験薬投与開始 114 日目<最終投与量 3.0 mg/kg>に発現し、翌日に治験が中止され、投与開始 378 日目<投与終了 286 日後>に髄膜炎により死亡) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は 4 例 (急性副鼻腔炎、関節リウマチ、腹圧性尿失禁、大腿骨頸部骨折各 1 例) に認められた。急性副鼻腔炎は前述の死亡例に発現し、治験薬との因果関係は否定されず、髄膜炎により死亡したため転帰は未回復とされた。投与中止に至った有害事象は 7 例に認められ、急性副鼻腔炎/髄膜炎、肝機能異常、脂肪肝、皮膚血管炎、湿疹各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかったが、急性副鼻腔炎/髄膜炎以外の転帰は回復又は軽快であった。

本治験の治験薬投与開始以降における副作用は 96.6% (28/29 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

表 14 全体で 3 例以上に発現した副作用

基本語	0.6 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=10)	3.0 mg/kg (n=9)	全体 (n=29)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	6 (60.0)	3 (33.3)	12 (41.4)
上気道感染	0	3 (30.0)	3 (33.3)	6 (20.7)
咽頭炎	0	1 (10.0)	2 (22.2)	3 (10.3)
頭痛	1 (25.0)	1 (10.0)	0	4 (13.8)
齲歯	0	3 (30.0)	0	4 (13.8)
口内炎	0	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.3)
肝機能異常	1 (25.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	8 (27.6)
そう痒症	0	0	1 (11.1)	3 (10.3)
注射部位反応	0	4 (40.0)	3 (33.3)	11 (37.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (11.1)	3 (10.3)
尿中血陽性	2 (50.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.8)

例数 (%), 投与量を変更した被験者は各用量群の集計には含まれない。

3) 国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1.1, 5.3.5.1.7: JNS012-JPN-03 試験<2008 年 5 月~継続中 (2010 年 3 月カットオフ) >)

MTX 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者¹⁹ (目標症例数 255 例<各群 85 例>) を対象に、MTX 併用下で本剤を投与したとき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行われた。

用法・用量は、プラセボ、本剤 50 mg 又は 100 mg を 4 週間隔で皮下投与することとされた。14 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の初回投与直前値からの改善が 20%未満の被験者については Early Escape (EE) 例とし、二重盲検下でプラセボから本剤への変更又は本剤の投与量を増量することとされた (本剤 100 mg+MTX 群は変更なし)。24 週のデータベース固定以降は盲検を解除し、プラセボ+MTX 群は本剤 50 mg+MTX を投与することとされた。52 週以降 100 mg+MTX 群は担当医の判断により本剤の 50 mg

¹⁹ 登録時及び初回投与直前の腫脹関節数及び圧痛関節数が各 4 関節以上で、かつ登録時に以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (CRP が 1.5 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/h 以上、朝のこわばり時間が 30 分以上、骨びらん、抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たし、初回投与 3 ヶ月以上前から MTX 治療 (6 mg/週以上) を受けており、初回投与前 4 週間以上同一用量の MTX (6~8 mg/週) 治療を受けている RA 患者。

への減量が可とされた（減量後の再増量は不可）。併用必須薬の MTX は 52 週まで一定用量（6～8mg/週、治験前と同一用量を継続）を投与することとされ、52 週以降に用量調節が可とされた。また、投与期間は 156 週まで又は本剤の製造販売承認取得時までのいずれか短い期間とされた。

総投与症例 261 例（初回投与量ごとの内訳：プラセボ+MTX 群 88 例、50mg+MTX 群 86 例、100 mg+MTX 群 87 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS（Full Analysis Set）とされた。投与 14 週の評価で EE 例とされた被験者は、プラセボ+MTX 群 88 例中 28 例、50 mg+MTX 群 86 例中 9 例、100 mg+MTX 群 87 例中 3 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 14 週における ACR20%改善率は表 15 のとおりプラセボ+MTX 群 27.3%（24/88 例）、50 mg+MTX 群 72.1%（62/86 例）、100 mg+MTX 群 74.7%（65/87 例）であり、いずれの本剤+MTX 群においてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 14 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 15 のとおりであった。

表 15 投与 14 週における ACR20%（主要評価項目）、50%、70%改善率

	プラセボ+MTX 群	本剤+MTX 群		
		50 mg 群	100 mg 群	併合群
ACR20%改善率	27.3 (24/88)	72.1 (62/86)	74.7 (65/87)	73.4 (127/173)
p 値*	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ACR50%改善率	9.1 (8/88)	43.0 (37/86)	37.9 (33/87)	40.5 (70/173)
ACR70%改善率	2.3 (2/88)	22.1 (19/86)	13.8 (12/87)	17.9 (31/173)

% (例数)、*: カイ二乗検定。本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較で有意な場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う（閉手順により、多重性を調整）。

副次的評価項目の一つである投与 24 週における vdH-S スコアの総シャープスコア（TSS）のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、いずれもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた。

表 16 投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ+MTX 群*	本剤+MTX 群		
		50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	88	86	87	173
平均値±標準偏差	2.51±5.523	1.05±3.705	0.33±2.655	0.69±3.230
中央値	0.25	0.00	0.00	0.00
最小値, 最大値	-8.5, 33.5	-6.3, 22.5	-3.5, 19.0	-6.3, 22.5
最小二乗平均[95%信頼区間]	2.51 [1.64, 3.38]	1.04 [0.16, 1.92]	0.33 [-0.54, 1.21]	0.68 [0.06, 1.31]
最小二乗平均の差[95%信頼区間]	-	-1.47 [-2.71, -0.23]	-2.18 [-3.42, -0.94]	-1.83 [-2.90, -0.76]
p 値**	-	0.0203	0.0006	0.0009

*: 各投与群における EE 例を含む。**: 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析（多重性は考慮されていない）

16 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む。）は、プラセボ+MTX 群 72.7%（64/88 例）、50 mg+MTX 群 75.6%（65/86 例）、100 mg+MTX 群 77.0%（67/87 例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 1.1%（1/88 例）（椎間板突出 1 例）、50 mg+MTX 群 1.2%（1/86 例）（イレウス 1 例）、100 mg+MTX 群 2.3%（2/87 例）（帯状疱疹/腱断裂、大動脈解離各 1 例）に認められ、50 mg+MTX 群のイレウスと 100 mg+MTX 群の帯状疱疹については治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 1.1%（1/88 例）、50 mg+MTX 群 3.5%（3/86 例）、100 mg+MTX 群 6.9%（6/87 例）に認められ、50 mg+MTX 群の肝機能検査異常、胃腸粘膜障害、肺感染各 1 例、100 mg+MTX 群の鼻咽頭炎/毛包炎/急性副鼻腔炎、血圧上昇/発疹、肝機能検査異常、手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例については治験薬との因果関係が否定

されなかったが、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

副作用は、プラセボ+MTX 群 60.2% (53/88 例)、50 mg+MTX 群 69.8% (60/86 例)、100 mg+MTX 群 63.2% (55/87 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (16 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=88)	本剤+MTX	
		50 mg (n=86)	100 mg (n=87)
鼻咽頭炎	16 (18.2)	18 (20.9)	14 (16.1)
胃腸炎	4 (4.5)	1 (1.2)	4 (4.6)
咽頭炎	2 (2.3)	3 (3.5)	2 (2.3)
気管支炎	1 (1.1)	4 (4.7)	0
口腔ヘルペス	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.1)
頭痛	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)
上気道の炎症	7 (8.0)	5 (5.8)	12 (13.8)
肝機能異常	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)
湿疹	2 (2.3)	3 (3.5)	1 (1.1)
注射部位紅斑	3 (3.4)	5 (5.8)	7 (8.0)
肝機能検査異常	0	5 (5.8)	5 (5.7)
アラニン・アミノ トランスフェラ ーゼ増加	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.4)

例数 (%)

52 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、プラセボ+MTX 群²⁰78.4% (69/88 例)、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群²¹78.6% (44/56 例)、50 mg+MTX 群²²88.4% (76/86 例)、100 mg+MTX 群²³96.6% (84/87 例)、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群²⁴85.7% (24/28 例)、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群²⁴88.9% (8/9 例) に認められた。死亡例の報告は認められなかった。その他の重篤な有害事象 (表 18) は、プラセボ+MTX 群 1.1% (1/88 例)、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 8.9% (5/56 例)、50 mg+MTX 群 9.3% (8/86 例)、100 mg+MTX 群 6.9% (6/87 例)、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 3.6% (1/28 例)、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群 11.1% (1/9 例) に認められ、プラセボ+MTX 群の小脳梗塞、胃十二指腸潰瘍、胃腸炎各 1 例、50 mg+MTX 群の結腸癌、骨新生物、感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、尿路感染、子宮付属器腫瘍、発熱、イレウス/多発性関節炎/肝障害各 1 例、100 mg+MTX 群の帯状疱疹 2 例、腸炎、器質化肺炎各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は軽快又は回復であった (骨新生物については後遺症あり)。投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 1 例、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 1 例、50 mg+MTX 群 8 例、100 mg+MTX 群 11 例、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 0 例、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群 1 例に認められた。

²⁰ 非 EE 例の 0~24 週まで、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 例の 0~16 週までの有害事象及び 14 週の EE 判定前に中止した 4 例の有害事象を合算して集計。

²¹ 非 EE 例の 24~52 週までの有害事象を集計。

²² 非 EE 例の 0~52 週まで、EE (50 mg→100 mg) 例の 0~16 週までの有害事象を合算して集計。

²³ 非 EE 例及び EE 例の 0~52 週までの有害事象を合算して集計。

²⁴ それぞれ EE 登録後の 16~52 週までに新たに発現した有害事象を集計。

表 18 重篤な有害事象 (52 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=88)	プラセボ+MTX→50 mg+MTX		本剤+MTX		
		EE (n=28)	Crossover (n=56)	50 mg (n=86)	EE (50 mg→100 mg) (n=9)	100 mg (n=87)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	2 (2.3)
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0	0	0
感染	0	0	0	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (1.8)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (1.2)	0	0
ニューモシステイ スジロヴェシ肺炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
骨新生物	0	0	0	1 (1.2)	0	0
結腸癌	0	0	0	1 (1.2)	0	0
副腎機能不全	0	0	1 (1.8)	0	0	0
小脳梗塞	0	0	1 (1.8)	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	0	0	1 (1.1)
器質化肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.1)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.1)
胃十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.8)	0	0	0
イレウス	0	0	0	1 (1.2)	0	0
肝障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0
関節痛	0	0	1 (1.8)	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0
関節リウマチ	0	0	0	1 (1.2)	0	0
椎間板突出	1 (1.1)	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症	0	1 (3.6)	0	0	0	0
子宮付属器腫瘍	0	0	0	1 (1.2)	0	0
発熱	0	0	0	1 (1.2)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.1)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (1.1)
靭帯損傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 20~24 を参照。

副作用は、プラセボ+MTX 群 64.8% (57/88 例)、Crossover (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 62.5% (35/56 例)、50 mg+MTX 群 83.7% (72/86 例)、100 mg+MTX 群 88.5% (77/87 例)、EE (プラセボ+MTX→50 mg+MTX) 群 71.4% (20/28 例)、EE (50 mg+MTX→100 mg+MTX) 群 88.9% (8/9 例) に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (52 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=88)	プラセボ+MTX→50 mg+MTX		本剤+MTX		
		EE (n=28)	Crossover (n=56)	50 mg (n=86)	EE (50 mg→100 mg) (n=9)	100 mg (n=87)
鼻咽頭炎	20 (22.7)	5 (17.9)	6 (10.7)	28 (32.6)	0	27 (31.0)
咽頭炎	3 (3.4)	0	5 (8.9)	6 (7.0)	0	6 (6.9)
胃腸炎	4 (4.5)	0	3 (5.4)	1 (1.2)	0	6 (6.9)
気管支炎	1 (1.1)	0	2 (3.6)	6 (7.0)	0	1 (1.1)
膀胱炎	2 (2.3)	0	1 (1.8)	4 (4.7)	0	2 (2.3)
帯状疱疹	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	0	0	5 (5.7)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	0	1 (1.8)	3 (3.5)	1 (11.1)	2 (2.3)
毛包炎	0	0	0	0	0	3 (3.4)
浮動性めまい	2 (2.3)	1 (3.6)	1 (1.8)	4 (4.7)	0	2 (2.3)
頭痛	3 (3.4)	2 (7.1)	0	3 (3.5)	0	3 (3.4)
耳鳴	0	0	0	3 (3.5)	0	0
上気道の炎症	8 (9.1)	4 (14.3)	0	12 (14.0)	1 (11.1)	16 (18.4)
咳嗽	0	0	0	3 (3.5)	0	2 (2.3)
便秘	1 (1.1)	1 (3.6)	1 (1.8)	2 (2.3)	0	3 (3.4)
齲歯	2 (2.3)	0	2 (3.6)	5 (5.8)	0	1 (1.1)
肝機能異常	4 (4.5)	0	2 (3.6)	2 (2.3)	0	4 (4.6)
湿疹	2 (2.3)	1 (3.6)	0	5 (5.8)	0	2 (2.3)
発疹	1 (1.1)	1 (3.6)	1 (1.8)	0	0	4 (4.6)
紅斑	0	0	0	3 (3.5)	0	0
注射部位紅斑	4 (4.5)	2 (7.1)	3 (5.4)	8 (9.3)	1 (11.1)	11 (12.6)
発熱	1 (1.1)	0	0	3 (3.5)	0	1 (1.1)
肝機能検査異常	0	0	0	7 (8.1)	0	6 (6.9)
アラニン・アミノ トランスフェラ ーゼ増加	2 (2.3)	1 (3.6)	0	2 (2.3)	0	4 (4.6)
白血球数減少	0	0	2 (3.6)	2 (2.3)	0	4 (4.6)

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 20~24 を参照。

4) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2, 5.3.5.1.8: JNS012-JPN-04 試験<2008年5月~継続中(2010年7月カットオフ)>)

疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者²⁵ (目標症例数 300 例<各群 100 例>) を対象に、本剤を単剤で投与したとき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行われた。

用法・用量は、プラセボ、本剤 50 mg 又は 100 mg を 4 週間隔で皮下投与することとされた。16 週のデータベース固定以降は盲検を解除し、プラセボ群は本剤 50 mg を投与することとされた。また、52 週以降、100 mg 群は担当医の判断により本剤 50 mg への減量が可とされた (減量後の再増量は不可)。投与期間は初回投与から 120 週まで又は本剤の製造販売承認取得時までのいずれか短い期間とされた。

総投与症例 308 例 (プラセボ群 105 例、50mg 群 101 例、100 mg 群 102 例) 全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である投与 14 週における ACR20%改善率は表 20 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 14 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 20 のとおりであった。

²⁵ 登録時及び初回投与直前の腫脹関節数及び圧痛関節数が各 6 関節以上で、かつ登録時に以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (CRP が 2.0 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/h 以上、朝のこわばり時間が 30 分以上、骨びらん、抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たす RA 患者。

表 20 投与 14 週における ACR20% (主要評価項目)、50%、70%改善率

	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群
ACR20%改善率	19.0 (20/105)	50.5 (51/101)	58.8 (60/102)
p 値*	-	<0.0001	<0.0001
ACR50%改善率	5.7 (6/105)	28.7 (29/101)	32.4 (33/102)
ACR70%改善率	1.0 (1/105)	12.9 (13/101)	11.8 (12/102)

% (例数)、*: カイ二乗検定。100 mg 群とプラセボ群との対比較で有意な場合にのみ、50 mg 群で対比較を行う (閉手順により、多重性を調整)。

副次評価項目の一つである投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、いずれもプラセボ群と比べて有意な差は認められなかった。なお、当初想定していない極端な悪化 (TSS のベースラインからの変化量 102.5) を示す症例が 1 例存在したため、追加解析として外れ値の影響を受けにくい解析手法であり、海外 C0524T05 及び C0524T06 試験でも用いられた van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析により同様の解析を行ったところ、50 mg 群ではプラセボ群と比べて有意な差は認められなかったが (p=0.1802)、100 mg 群においては有意な差が認められた (p=0.0043)。

表 21 投与 24 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ群*	50 mg 群	100 mg 群
被験者数	105	101	102
平均値±標準偏差	2.58±4.690	1.87±4.092	2.13±10.423
中央値	1.00	0.50	0.00
最小値, 最大値	-2.5, 29.8	-1.8, 23.0	-2.5, 102.5
最小二乗平均[95%信頼区間]	2.56 [1.21, 3.91]	1.91 [0.53, 3.29]	2.13 [0.75, 3.50]
最小二乗平均の差[95%信頼区間]	-	-0.65 [-2.58, 1.28]	-0.43 [-2.36, 1.49]
p 値**	-	0.5091	0.6573

*: 16 週以降は本剤 50 mg が投与された。

** : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (多重性は考慮されていない)

16 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、プラセボ群 64.8% (68/105 例)、50 mg 群 62.4% (63/101 例)、100 mg 群 60.8% (62/102 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1.9% (2/105 例) (帯状疱疹、器質化肺炎各 1 例)、50 mg 群 1.0% (1/101 例) (陰嚢水腫 1 例)、100 mg 群 2.0% (2/102 例) (蜂巣炎、一過性脳虚血発作各 1 例) に認められ、プラセボ群の帯状疱疹、器質化肺炎、100 mg 群の蜂巣炎は治験薬との因果関係が否定されなかったが、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、プラセボ群 2.9% (3/105 例) (帯状疱疹、非定型マイコバクテリア感染、肝機能検査異常各 1 例)、50 mg 群 2.0% (2/101 例) (白内障、肝障害各 1 例)、100 mg 群 1.0% (1/102 例) (一過性脳虚血発作 1 例) に認められ、50 mg 群の白内障、100 mg 群の一過性脳虚血発作以外の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用はプラセボ群 51.4% (54/105 例)、50 mg 群 55.4% (56/101 例)、100 mg 群 52.0% (53/102 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (16 週まで)

基本語	プラセボ (n=105)	50 mg (n=101)	100 mg (n=102)
鼻咽頭炎	14 (13.3)	13 (12.9)	15 (14.7)
咽頭炎	0	4 (4.0)	2 (2.0)
胃腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)
頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)
高血圧	0	0	3 (2.9)
上気道の炎症	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)
湿疹	5 (4.8)	3 (3.0)	2 (2.0)
発疹	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (3.9)
紅斑	1 (1.0)	4 (4.0)	0
注射部位紅斑	4 (3.8)	7 (6.9)	6 (5.9)
リンパ球数減少	3 (2.9)	0	0

例数 (%)

52 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、プラセボ群²⁶ 68.6% (72/105 例)、プラセボ→50 mg 群²⁷ 75.0% (69/92 例)、50 mg 群 85.1% (86/101 例)、100 mg 群 85.3% (87/102 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象 (表 23) は、プラセボ群 2.9% (3/105 例)、プラセボ→50 mg 群 7.6% (7/92 例)、50 mg 群 5.9% (6/101 例)、100 mg 群 5.9% (6/102 例) に認められ、プラセボ群の細菌性関節炎、帯状疱疹、器質化肺炎各 1 例、プラセボ→50 mg 群の結腸ポリープ、蜂巣炎各 1 例、50 mg 群の腎盂腎炎、発作性頻脈、胃腸炎、歯髄炎/椎間板突出各 1 例、100 mg 群の乳癌、蜂巣炎、器質化肺炎、頭蓋内動脈瘤各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.9% (3/105 例)、プラセボ→50 mg 群 3.3% (3/92 例)、50 mg 群 5.0% (5/101 例)、100 mg 群 2.9% (3/102 例) に認められ、プラセボ群の帯状疱疹、非定型マイコバクテリア感染、肝機能検査異常各 1 例、プラセボ→50 mg 群の乾癬 1 例、50 mg 群の腎盂腎炎、肝障害各 1 例、100 mg 群の乳癌、気管支肺炎各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 23 重篤な有害事象 (52 週まで)

基本語	プラセボ (n=105)	プラセボ→50 mg (n=92)	50 mg (n=101)	100 mg (n=102)
蜂巣炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.0)
胃腸炎	0	0	1 (1.0)	0
帯状疱疹	1 (1.0)	0	0	0
歯髄炎	0	0	1 (1.0)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (1.0)	0
歯感染	0	0	0	1 (1.0)
細菌性関節炎	1 (1.0)	0	0	0
乳癌	0	0	0	1 (1.0)
卵巣新生物	0	0	1 (1.0)	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	1 (1.0)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (1.0)
白内障	0	2 (2.2)	0	0
緑内障	0	1 (1.1)	0	0
発作性頻脈	0	0	1 (1.0)	0
器質化肺炎	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
結腸ポリープ	0	2 (2.2)	0	0
関節リウマチ	0	2 (2.2)	1 (1.0)	0
椎間板突出	0	0	1 (1.0)	0
足変形	0	1 (1.1)	0	0
陰嚢水腫	0	0	1 (1.0)	0

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 26~27 を参照。

²⁶ 治験薬投与開始時にプラセボ群に割り当てられた症例で 0 から 16 週までに発現した事象が集計された。

²⁷ 治験薬投与開始時にプラセボ群に割り当てられ、その後本薬 50mg が投与された症例で 16 から 52 週までに新たに発現した事象が集計された。

副作用はプラセボ群 52.4% (55/105 例)、プラセボ→50 mg 群 63.0% (58/92 例)、50 mg 群 77.2% (78/101 例)、100 mg 群 78.4% (80/102 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (52 週まで)

基本語	プラセボ (n=105)	プラセボ→50 mg (n=92)	50 mg (n=101)	100 mg (n=102)
鼻咽頭炎	14 (13.3)	7 (7.6)	24 (23.8)	21 (20.6)
胃腸炎	1 (1.0)	2 (2.2)	5 (5.0)	4 (3.9)
咽頭炎	0	2 (2.2)	5 (5.0)	4 (3.9)
毛包炎	0	1 (1.1)	3 (3.0)	1 (1.0)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (2.0)	6 (5.9)
動悸	0	3 (3.3)	1 (1.0)	1 (1.0)
高血圧	0	2 (2.2)	2 (2.0)	4 (3.9)
上気道の炎症	2 (1.9)	4 (4.3)	8 (7.9)	11 (10.8)
齦歯	0	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (2.9)
下痢	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (6.9)	1 (1.0)
便秘	1 (1.0)	3 (3.3)	2 (2.0)	2 (2.0)
菌肉炎	0	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (2.9)
口内炎	0	0	2 (2.0)	3 (2.9)
上腹部痛	0	0	2 (2.0)	3 (2.9)
胃炎	0	1 (1.1)	2 (2.0)	3 (2.9)
腸炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (2.9)
肝機能異常	0	0	0	3 (2.9)
湿疹	5 (4.8)	1 (1.1)	5 (5.0)	7 (6.9)
発疹	1 (1.0)	4 (4.3)	3 (3.0)	5 (4.9)
紅斑	1 (1.0)	0	5 (5.0)	0
過角化	0	0	0	3 (2.9)
注射部位紅斑	4 (3.8)	4 (4.3)	11 (10.9)	14 (13.7)
注射部位硬結	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)
肝機能検査異常	2 (1.9)	4 (4.3)	1 (1.0)	4 (3.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.2)	3 (3.0)	3 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	1 (1.1)	0	3 (2.9)
リンパ球数減少	3 (2.9)	0	2 (2.0)	0
白血球数減少	0	1 (1.1)	0	3 (2.9)

例数 (%), 各群の有害事象の集計については脚注 26~27 を参照。

(3) 外国人患者を対象とした試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4-1~3: C0524T05 試験<2005年12月~継続中(2009年5月カットオフ)>)

MTX 治療経験のない活動性 RA 患者²⁸ (目標症例数 600 例<各群 150 例>) を対象に、MTX 併用下又は非併用下で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。

海外第Ⅲ相試験の用法・用量は、第Ⅱ相試験である C0524T02 試験において、RA 患者を対象に MTX 併用下で本剤 50 mg 又は 100 mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与し、16 週の ACR20%改善率等を評価した結果、用量反応性は認められなかったが、50 mg/4 週+MTX 群と比較して他の投与群ではより高い CRP 抑制効果が認められたこと、また、50 mg/4 週+MTX 群の CRP 抑制効果はインフリキシマブの最小用量である 3 mg/kg の 8 週間隔静脈内投与時と同程度であったことから、本剤において治療効果が得られ

²⁸ スクリーニング時及びベースラインの腫脹関節数及び圧痛関節数が各 4 関節以上で、かつ以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上 (スクリーニング時の CRP が 1.5 mg/dL 以上又はスクリーニング時若しくはベースラインの ESR が 28 mm/h 以上、スクリーニング時及びベースラインの朝のこわばりが 30 分以上、骨びらん、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF 因子が陽性) を満たす RA 患者。

る最小用量は 50 mg/4 週であると推測され、50 mg 及び 100 mg の 4 週毎の皮下投与と設定された。

本試験における投与群は、本剤プラセボ+MTX (プラセボ+MTX) 群、本剤 100 mg+MTX プラセボ (100 mg+プラセボ) 群、本剤 50 mg+MTX (50 mg+MTX) 群、本剤 100 mg+MTX (100 mg+MTX) 群の 4 群とされ、本剤プラセボ、50 mg 又は 100 mg は 4 週ごとに皮下投与することとされた。MTX は 10 mg/週から開始し、投与 8 週までに 20 mg/週に増量後は 52 週のデータベース固定まで 20 mg/週を維持することとされた。なお、投与 28 週の評価で圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が 20%未満の被験者を EE 登録例とし、プラセボの投与を受けている群は二重盲検下でプラセボから実薬に変更すること及び 50mg+MTX 群は本剤の投与量を増量することとされた (100mg+MTX 群は変更なし)。二重盲検期は 52 週間とされ、52 週以降は長期投与期 (104 週がカットオフデータ、治験薬投与期間は 252 週まで) に移行し、プラセボ+MTX 群の EE 非登録例は 52 週時の評価で圧痛関節又は腫脹関節を認めた場合、本剤 50 mg+MTX を投与することとされ、52 週のデータベース固定以降、担当医の判断で本剤 50 mg から 100 mg への増量又は MTX の用量調節もしくは併用が可とされた。

総割り付け症例 637 例 (プラセボ+MTX 群 160 例、100 mg+プラセボ群 159 例、50 mg+MTX 群 159 例、100 mg+MTX 群 159 例) 全例が ITT (Intention to Treat) とされ、有効性の解析対象とされた。治験薬を投与されなかった 3 例 (100 mg+プラセボ群 2 例、50 mg+MTX 群 1 例) を除く 634 例が安全性解析対象とされた。28 週の評価で EE 例とされた被験者は 70 例 (プラセボ+MTX 群 28 例、100 mg+プラセボ群 22 例、50 mg+MTX 群 20 例) であった。

主要評価項目 (two coprimary endpoints) は、投与 24 週における ACR50%改善率及び投与 52 週における TSS のベースラインからの変化量とされ、検定の多重性調整のため、①ACR50%改善率、②TSS 変化量の順に逐次的な解析 (①で有意な結果が認められた場合にのみ、②の解析を検証的に実施する) を行うこととされた。表 25 及び表 26 に示すとおり、各主要評価項目における検証的な解析は、閉手順に基づいており、併合群の結果が有意でかつ少なくとも一つの本剤用量群とプラセボ群との対比較が有意な場合にのみ、①の検証的な解析結果は有意であったと定義され、②の検証的な解析が実施可能とされた。①で有意な結果が認められなかった場合には、②の解析結果は、副次評価項目の解析として扱われるものとされた。主要評価項目である投与 24 週における ACR50%改善率は表 25 のとおりであり、本剤+MTX 併合群 38.4% (122/318 例) とプラセボ+MTX 群 29.4% (47/160 例) との間に有意な差は認められなかった。また、副次評価項目である投与 24 週の ACR20%、ACR70%改善率は表 25 のとおりであった。

表 25 投与 24 週における ACR20%、50% (主要評価項目)、70%改善率

	プラセボ+MTX 群	100 mg+プラセボ群	本剤+MTX 群		
			50 mg 群	100 mg 群	併合群
ACR20%改善率	49.4 (79/160)	51.6 (82/159)	61.6 (98/159)	61.6 (98/159)	61.6 (196/318)
ACR50%改善率	29.4 (47/160)	32.7 (52/159)	40.3 (64/159)	36.5 (58/159)	38.4 (122/318)
p 値*	-	0.521	0.042	0.177	0.053
ACR70%改善率	15.6 (25/160)	13.8 (22/159)	23.9 (38/159)	18.2 (29/159)	21.1 (67/318)

% (例数)、*: スクリーニング時の CRP (1.5 mg/dL 未満, 1.5 mg/dL 以上) を層別因子とする CMH 検定。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う。さらに、いずれかの用量群で有意差が認められた場合にのみ、100 mg+プラセボ群のプラセボ+MTX 群に対する非劣性 (非劣性マージン-10%) を評価し、非劣性が検証された場合にのみ、優越性を評価する (すべての比較は、閉手順により、多重性を調整)。

もう一つの主要評価項目である投与 52 週における TSS のベースラインからの変化量は表 26 のとおりであり、本剤+MTX 併合群においてプラセボ+MTX と比べて有意な差が認められた (①の結果が有意ではなかったため、副次評価項目の解析とみなし、検証的な解釈はされていない)。また、50 mg+MTX 群、

100 mg+MTX 群においてもプラセボ+MTX 群と比べて有意な差が認められた (①の結果が有意ではなかったため、副次評価項目の解析とみなし、検証的な解釈はされていない)。

表 26 投与 52 週における TSS のベースラインからの変化量

	プラセボ+MTX 群*	100 mg +プラセボ群*	本剤+MTX 群		
			50 mg 群*	100 mg 群	併合群*
被験者数	160	159	159	159	318
平均値±標準偏差	1.37±4.555	1.25±6.155	0.74±5.233	0.07±1.833	0.41±3.929
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
最小値, 最大値	-9.0, 35.0	-8.0, 59.0	-12.4, 56.9	-8.5, 6.5	-12.4, 56.9
p 値**	-	0.266	0.015	0.025	0.006

*: 各投与群における EE 例を含む。**: 投与 24 週における ACR50%改善率において有意な結果が得られた場合にのみ、スクリーニング時の CRP (1.5 mg/dL 未満, 1.5 mg/dL 以上) をモデル因子とする van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析を行う。最初に本剤+MTX 併合群とプラセボ+MTX 群との比較を行い、有意差が認められた場合にのみ、本剤+MTX の各用量群とプラセボ+MTX 群との対比較を行う (閉手順により、多重性を調整)。

24 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) は、プラセボ+MTX 群 72.5% (116/160 例)、100 mg+プラセボ群 68.2% (107/157 例)、50 mg+MTX 群 81.6% (129/158 例)、100 mg+MTX 群 76.1% (121/159 例) に認められた。死亡例は 2 例 (50 mg+MTX 群の低血糖昏睡 1 例、100 mg+MTX 群の心肺停止 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 6.9% (11/160 例)、100 mg+プラセボ群 3.2% (5/157 例)、50 mg+MTX 群 6.3% (10/158 例)、100 mg+MTX 群 6.3% (10/159 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、肺炎 (100 mg+MTX 群で 2 例) 及び貧血 (100 mg+プラセボ群で 2 例) であった。皮下投与治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 1.3% (2/160 例)、100 mg+プラセボ群 0.6% (1/157 例)、50 mg+MTX 群 3.8% (6/158 例)、100 mg+MTX 群 4.4% (7/159 例) に認められた。

皮下投与治験薬による副作用はプラセボ+MTX 群 40.0% (64/160 例)、100 mg+プラセボ群 40.8% (64/157 例)、50 mg+MTX 群 48.1% (76/158 例)、100 mg+MTX 群 45.9% (73/159 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (24 週まで)

基本語	プラセボ+MTX (n=160)	100 mg+プラセボ (n=157)	本剤+MTX	
			50 mg (n=158)	100 mg (n=159)
悪心	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.2)	5 (3.1)
下痢	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (1.9)	0
上気道感染	9 (5.6)	7 (4.5)	8 (5.1)	13 (8.2)
鼻咽頭炎	0	2 (1.3)	5 (3.2)	0
インフルエンザ	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)
気管支炎	6 (3.8)	2 (1.3)	0	2 (1.3)
咽頭炎	3 (1.9)	3 (1.9)	0	1 (0.6)
注射部位紅斑	0	11 (7.0)	8 (5.1)	9 (5.7)
疲労	3 (1.9)	4 (2.5)	0	2 (1.3)
発熱	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)
注射部位疼痛	1 (0.6)	0	2 (1.3)	3 (1.9)
注射部位そう痒感	1 (0.6)	3 (1.9)	0	2 (1.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.1)	4 (2.5)	9 (5.7)	6 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.9)	4 (2.5)	4 (2.5)	5 (3.1)
体重増加	0	0	1 (0.6)	3 (1.9)
頭痛	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.5)
浮動性めまい	0	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)
発疹	3 (1.9)	5 (3.2)	3 (1.9)	5 (3.1)
脱毛症	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)
そう痒症	1 (0.6)	4 (2.5)	0	1 (0.6)
咳嗽	4 (2.5)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)
不眠症	0	0	1 (0.6)	3 (1.9)
高血圧	0	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)
ほてり	0	3 (1.9)	0	0

例数 (%)

104 週までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む。) ²⁹は、プラセボ+MTX 群 83.8% (134/160 例)、100 mg+プラセボ群 85.4% (134/157 例)、50 mg+MTX 群 83.6% (245/293 例)、100 mg+MTX 群 76.9% (240/312 例) に認められた。死亡例は 8 例 (100 mg+プラセボ群の突然死、心停止各 1 例、50 mg+MTX 群の低血糖昏睡、敗血症性ショック、悪性新生物各 1 例、100 mg+MTX 群の心肺停止、トラマドールの過量投与各 1 例、プラセボ+MTX→50 mg+MTX 群の肺の悪性新生物 1 例) 認められ、突然死、心停止、敗血症性ショック、悪性新生物、肺の悪性新生物については治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ+MTX 群 13.8% (22/160 例)、100 mg+プラセボ群 12.1% (19/157 例)、50 mg+MTX 群 13.7% (40/293 例)、100 mg+MTX 群 15.4% (48/312 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、表 28 のとおりであった。皮下投与治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ+MTX 群 3.1% (5/160 例)、100 mg+プラセボ群 10.2% (16/157 例)、50 mg+MTX 群 7.8% (23/293 例)、100 mg+MTX 群 9.6% (30/312 例) に認められた。

²⁹ 各事象は、それぞれの発現時点で被験者が実際に経験した投与方法に基づき集計された。また、そのため同一被験者が複数の投与群で集計される場合がある。