ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.7.3 臨床的有効性

大正製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 8
2.7.3.1.2 試験方法の概観 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 3000-JA 試験 17
2.7.3.2.2 3001-JA 試験 20
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.3.1 試験対象集団 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.3.3 部分集団 71
2.7.3.4 効果の持続、耐薬性 75
2.7.3.5 用法及び用量の設定 76
2.7.3.6 付録（52 週時の結果） 77
2.7.3.7 参考文献 106

表

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験の主な選択基準 9
表 2.7.3-3 有効性評価に用いた臨床試験の前治療に関する除外基準 10
表 2.7.3-4 有効性評価に用いた臨床試験の主な併用治療 11
表 2.7.3-5 有効性評価に用いた臨床試験の評価項目 12
表 2.7.3-6 有効性評価項目の評価時点 12
表 2.7.3-7 有効性結果の要約、3000-JA 試験（24 週時*、LOCF） 19
表 2.7.3-8 有効性結果の要約、3001-JA 試験（24 週時、LOCF） 21
表 2.7.3-9 被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性 23
表 2.7.3-10 ACR20 改善率（1、16、24 週時） 26
表 2.7.3-11 ACR50 改善率（1、16、24 週時） 28
表 2.7.3-12 ACR70 改善率（1、16、24 週時） 30
表 2.7.3-13 ACR-N（1、16、24 週時） 32
表 2.7.3-14 最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3000-JA 試験） 33
表 2.7.3-15 最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3001-JA 試験） 34
表 2.7.3-16 mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（3000-JA 試験） 37
表 2.7.3-17 mTSS の変化量が構造的寛解の指標を達成、又は SDC 以下であった 被験者の割合（直線外挿法）（3000-JA 試験、24 週） 39

表 2.7.3-18 骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（3000-JA 試験、24 週時）..... 39
表 2.7.3-19 DAS28-CRP（24 週時、LOCF）..... 43
表 2.7.3-20 DAS28-CRP 寛解の達成率（24 週時、LOCF）..... 43
表 2.7.3-21 DAS28-ESR（24 週時、LOCF）..... 47
表 2.7.3-22 DAS28-ESR 寛解の達成率（24 週時、LOCF）..... 47
表 2.7.3-23 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF）..... 48
表 2.7.3-24 EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF）..... 49
表 2.7.3-25 SDAI（24 週時、LOCF）..... 52
表 2.7.3-26 SDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）..... 52
表 2.7.3-27 CDAI（24 週時、LOCF）..... 56
表 2.7.3-28 CDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）..... 56
表 2.7.3-29 Boolean 寛解達成率（24 週時、LOCF）..... 57
表 2.7.3-30 HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF）..... 60
表 2.7.3-31 HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF）..... 60
表 2.7.3-32 HAQ-DI 機能的寛解基準達成率（24 週時、LOCF）..... 61
表 2.7.3-33 hs-CRP 変化量（24 週時、LOCF）..... 64
表 2.7.3-34 ESR 変化量（24 週時、LOCF）..... 67
表 2.7.3-35 朝のこわばりの持続時間の変化量（24 週時、LOCF）..... 70
表 2.7.3-36 EQ-5D-5L（24 週時、LOCF）..... 71
表 2.7.3-37 性別、年齢、体重別の ACR20 改善率..... 72
表 2.7.3-38 ベースラインの疾患活動性別の ACR20 改善率..... 73
表 2.7.3-39 生物学的製剤、TNF 阻害薬の使用経験別の ACR20 改善率..... 74
表 2.7.3-40 ADA、NAb 評価別の ACR20 改善率..... 74
表 2.7.3-41 自己投与時の ACR20 改善率..... 75
表 2.7.3-42 有効性結果の要約、3000-JA 試験（52 週時、LOCF）..... 99
表 2.7.3-43 有効性結果の要約、3001-JA 試験（52 週時、LOCF）..... 100
表 2.7.3-44 EQ-5D-5L（52 週時、LOCF）..... 101
表 2.7.3-45 性別、年齢、体重別の ACR20 改善率（52 週時、LOCF）..... 102
表 2.7.3-46 ベースラインの疾患活動性別の ACR20 改善率（52 週時、LOCF）..... 103
表 2.7.3-47 生物学的製剤、TNF 阻害薬の使用経験別の ACR20 改善率（52 週時、LOCF）..... 104
表 2.7.3-48 ADA、NAb 評価別の ACR20 改善率（52 週時、LOCF）..... 105

図

図 2.7.3-1 Graphical Approach による閉手順 16
図 2.7.3-2 3000-JA 試験の ACR20 改善率の推移 25
図 2.7.3-3 3001-JA 試験の ACR20 改善率の推移 25
図 2.7.3-4 3000-JA 試験の ACR50 改善率の推移 27
図 2.7.3-5 3001-JA 試験の ACR50 改善率の推移 27
図 2.7.3-6 3000-JA 試験の ACR70 改善率の推移 29
図 2.7.3-7 3001-JA 試験の ACR70 改善率の推移 29
図 2.7.3-8 3000-JA 試験の ACR-N の推移 31
図 2.7.3-9 3001-JA 試験の ACR-N の推移 31
図 2.7.3-10 患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3000-JA 試験） 35
図 2.7.3-11 患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3001-JA 試験） 36
図 2.7.3-12 mTSS の累積確率プロット（3000-JA 試験） 38
図 2.7.3-13 DAS28-CRP の推移（3000-JA 試験） 41
図 2.7.3-14 DAS28-CRP の推移（3001-JA 試験） 42
図 2.7.3-15 DAS28-ESR の推移（3000-JA 試験） 45
図 2.7.3-16 DAS28-ESR の推移（3001-JA 試験） 46
図 2.7.3-17 3000-JA 試験の SDAI の推移 50
図 2.7.3-18 3001-JA 試験の SDAI の推移 51
図 2.7.3-19 3000-JA 試験の CDAI の推移 54
図 2.7.3-20 3001-JA 試験の CDAI の推移 55
図 2.7.3-21 3000-JA 試験の HAQ-DI の推移 58
図 2.7.3-22 3001-JA 試験の HAQ-DI の推移 59
図 2.7.3-23 3000-JA 試験の hs-CRP の推移 62
図 2.7.3-24 3001-JA 試験の hs-CRP の推移 63
図 2.7.3-25 3000-JA 試験の ESR の推移 65
図 2.7.3-26 3001-JA 試験の ESR の推移 66
図 2.7.3-27 3000-JA 試験の朝のこわばりの持続時間の推移 68
図 2.7.3-28 3001-JA 試験の朝のこわばりの持続時間の推移 69
図 2.7.3-29 3000-JA 試験の ACR20 改善率の推移（52 週） 77
図 2.7.3-30 3001-JA 試験の ACR20 改善率の推移（52 週） 77
図 2.7.3-31 3000-JA 試験の ACR50 改善率の推移（52 週） 78
図 2.7.3-32 3001-JA 試験の ACR50 改善率の推移（52 週） 78
図 2.7.3-33 3000-JA 試験の ACR70 改善率の推移（52 週） 79
図 2.7.3-34 3001-JA 試験の ACR70 改善率の推移（52 週） 79
図 2.7.3-35 3000-JA 試験の ACR-N の推移（52 週） 80
図 2.7.3-36 3001-JA 試験の ACR-N の推移（52 週） 80

図 2.7.3-37 患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3000-JA 試験、52 週）..... 81
図 2.7.3-38 患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3001-JA 試験、52 週）..... 82
図 2.7.3-39 DAS28-CRP の推移（3000-JA 試験、52 週）..... 83
図 2.7.3-40 DAS28-CRP の推移（3001-JA 試験、52 週）..... 84
図 2.7.3-41 DAS28-ESR の推移（3000-JA 試験、52 週）..... 85
図 2.7.3-42 DAS28-ESR の推移（3001-JA 試験、52 週）..... 86
図 2.7.3-43 3000-JA 試験の SDAI の推移（52 週）..... 87
図 2.7.3-44 3001-JA 試験の SDAI の推移（52 週）..... 88
図 2.7.3-45 3000-JA 試験の CDAI の推移（52 週）..... 89
図 2.7.3-46 3001-JA 試験の CDAI の推移（52 週）..... 90
図 2.7.3-47 3000-JA 試験の HAQ-DI の推移（52 週）..... 91
図 2.7.3-48 3001-JA 試験の HAQ-DI の推移（52 週）..... 92
図 2.7.3-49 3000-JA 試験の hs-CRP の推移（52 週）..... 93
図 2.7.3-50 3001-JA 試験の hs-CRP の推移（52 週）..... 94
図 2.7.3-51 3000-JA 試験の ESR の推移（52 週）..... 95
図 2.7.3-52 3001-JA 試験の ESR の推移（52 週）..... 96
図 2.7.3-53 3000-JA 試験の朝のこわばりの持続時間の推移（52 週）..... 97
図 2.7.3-54 3001-JA 試験の朝のこわばりの持続時間の推移（52 週）..... 98

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗オゾラリズマブ抗体）
CDAI	clinical disease activity index	（用語の定義参照）
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARDs	conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
DAS28	disease activity score 28	（用語の定義参照）
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EE	early escape	早期離脱
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5 levels	-
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HAQ-DI	health assessment questionnaire disability index	健康評価質問票-身体機能障害度
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
hs-CRP	high-sensitive CRP	高感度 CRP
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LOCF	last observation carried forward	（用語の定義参照）
mTSS	modified total sharp score	（用語の定義参照）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NAb	neutralizing ADA	中和抗体（抗オゾラリズマブ中和抗体）
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	observed case	（用語の定義参照）
PFS	prefilled syringes	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SD	standard deviation	標準偏差
SDAI	simplified disease activity index	（用語の定義参照）
SDC	smallest detectable change	最小検出可能変化量
SE	standard error	標準誤差
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール

試験略名一覧

試験略名	試験名（試験番号）
1000-US 試験	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy subjects（3242K1-1000-US）
1001-JA 試験	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy Japanese male subjects（3242K1-1001-JA）
2000-WW 試験	A seamless, phase 1/2, multiple ascending dose, proof of concept study of ATN-103 administered to subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate （3242K1-2000-WW）
2001-JA 試験	A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy of ATN-103 administered to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate （3242K1-2001-JA）
2003-WW 試験	An open-label extension study to assess the long term safety and tolerability of ATN-103 in subjects with rheumatoid arthritis（3242K1-2003-WW）
3000-JA 試験	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第 II／III 相臨床試験 （TS152-3000-JA）
3001-JA 試験	メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第 III 相臨床試験 （TS152-3001-JA）
3002-JA 試験	関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の継続長期試験（TS152-3002-JA）

用語の定義

用語	定義
ACR 20/50/70 改善率	ACR 改善基準で 20/50/70%臨床的改善を示した被験者の割合
ACR コアセット	ACR が作成した評価基準
ACR-N	ACR が作成した臨床的改善の指数
ATN-103	ワイス社におけるオゾラリズマブの開発コード
CDAI	圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者による VAS を用いた全般評価及び医師による VAS を用いた全般評価よりスコア化する疾患活動性の指標
DAS28	圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）及び患者による VAS を用いた全般評価、hs-CRP 又は ESR よりスコア化する疾患活動性の指標
LOCF	欠測データを直近の先行観測値で補完する方法
mTSS	単純 X 線写真を用いて関節破壊を評価する方法
OC	欠測データを補完せず実測値のみを用いる方法
SDAI	CDAI 及び hs-CRP よりスコア化する疾患活動性の指標
治療期 A	「来院 2（0 週）の治験薬投与以降、来院 12（24 週）の検査・観察終了までの期間」 ただし、EE 基準に該当する場合は、 「来院 2（0 週）の治験薬投与以降、EE 移行時（20 週）の検査・観察終了までの期間」 なお、上記の期間中に中止した場合は、事後検査の検査・観察終了までとした。
治療期 B	「来院 12（24 週）の検査・観察終了より後で、事後検査の検査・観察終了までの期間」 ただし、EE 基準に該当する場合は、 「EE 移行時（20 週）の検査・観察終了より後で、事後検査の検査・観察終了までの期間」

2.7.3　臨床的有効性

TS-152（以下、本剤）の RA に対する臨床的有効性は、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験［第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）］及び非盲検試験［第Ⅲ相試験（3001-JA）］の合計 2 試験で検討した。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

本剤の有効性評価に用いた臨床試験データパッケージ（評価資料）を表 2.7.3-1 に示した。

なお、国内で実施中の継続長期試験（3002-JA 試験、参考資料）にて、自己投与可能な市販用プレフィルドシリンジ（PFS）製剤を用いて、自己投与による有効性への影響を検討し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日でカットオフしたデータを用いた中間解析の成績を申請後に追加提出した。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験略名（識別コード）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	投与例数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）	治療期 A： MTX 併用下の有効性、用量設定、安全性、PK 治療期 B： 長期投与時の安全性、有効性、PK	治療期 A： 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同 治療期 B： 非盲検、多施設共同	治療期 A： 本剤 30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 16 週時点で圧痛関節数及び腫脹関節数の 0 週からの改善が 20%未満の場合（early escape；EE）、20 週で治療期 B に移行し、プラセボ投与例は本剤 30 mg 投与、本剤 30 mg 投与例は本剤 80 mg 投与に変更 治療期 B： 治療期 A で本剤 30 又は 80 mg 投与例は同用量を継続して 4 週間に 1 回皮下投与。プラセボ投与例は本剤 30 又は 80 mg に再割付けして 4 週間に 1 回皮下投与	381	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者（日本人）	治療期 A：24 週間 [a] 治療期 B：28 週間 [b]
第Ⅲ相試験（3001-JA）	MTX 非併用下の安全性、有効性、PK	無作為化、非盲検、多施設共同	本剤 30 又は 80 mg を 4 週間に 1 回皮下投与	140	MTX 非併用の関節リウマチ患者（日本人）	52 週間

a：EE の場合は 20 週間
b：EE の場合は 32 週間

2.7.3.1.2　試験方法の概観

2.7.3.1.2.1　対象患者

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の主な選択基準を表 2.7.3-2 に、主な除外基準を表 2.7.3-3 に示した。

両試験は、いずれも ACR の 2010 年改訂 RA 分類基準で診断された患者を対象とした。3000-JA 試験では、MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する RA 患者を対象とし、3001-JA 試験では、MTX 非併用の活動性 RA 患者を対象とした。いずれの試験も他剤治療中又は他剤治療歴のある活動性 RA 患者を対象にしており、申請ターゲット患者層と合致するものであった。

表 2.7.3-2　有効性評価に用いた臨床試験の主な選択基準

基準の種類	3000-JA 試験	3001-JA 試験
年齢	20 歳以上 75 歳以下の患者	20 歳以上の患者
診断（基準）	ACR の 2010 年改訂 RA 分類基準で診断された患者	
リウマチ重症度	来院 1（-4 週）及び来院 2（0 週）の関節評価で、以下の項目をいずれも満たす患者（ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている場合には評価対象関節から除く） ・68 関節評価で、圧痛関節数が 6 カ所以上 ・66 関節評価で、腫脹関節数が 6 カ所以上	来院 1（-4 週）及び来院 2（0 週）の関節評価で、以下の項目をいずれも満たす患者（ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている場合には評価対象関節から除く） ・68 関節評価で、圧痛関節数が 4 カ所以上 ・66 関節評価で、腫脹関節数が 4 カ所以上
	hs-CRP が 0.6 mg/dL（6 mg/L）以上、又は ESR が 28 mm/h 以上	hs-CRP が 0.4 mg/dL（4 mg/L）以上、又は ESR が 28 mm/h 以上
MTX 治療歴	12 週間以上前から MTX による治療を受けており、かつ、少なくとも 6 週間以上前から用量（6～16 mg/週）に変更がなく、治療を継続している患者	以下のいずれかに該当する患者 ・8 週間以上前から承認用量の範囲内で csDMARDs（MTX を含む）による治療を継続している ・安全性上の理由から csDMARDs（MTX を含む）を中止した

期間は投与開始時を起点とした。

表 2.7.3-3　有効性評価に用いた臨床試験の前治療に関する除外基準

基準の種類	3000-JA 試験	3001-JA 試験
csDMARDs	24 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・アザチオプリン、ミゾリビン、外用剤を除くシクロスポリン及びタクロリムス、レフルノミド、デノスマブ、テリパラチド 4 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・MTX を除く csDMARDs 又は上記以外の免疫抑制剤（外用剤を除く）	4 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・MTX
生物学的製剤 JAK 阻害薬	24 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・デノスマブ ・（3001-JA 試験のみ）他の治験用生物学的製剤 8 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・トシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル 4 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・エタネルセプト、JAK 阻害薬 12 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・上記以外の生物学的製剤	
ステロイド NSAIDs	2 週間以内に以下の治療を受けた患者 ・プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤） ・副腎皮質ステロイド剤及び NSAIDs の皮下、筋肉内又は静脈内投与 2 週間以内に以下の薬剤の新規投与開始、中止又は用法用量変更をした患者 ・プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下の副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤） ・点眼剤を除く NSAIDs	該当なし

期間は投与開始時を起点とした。

2.7.3.1.2.2　併用治療

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の主な併用治療を表 2.7.3-4 に示した。3000-JA 試験では MTX 併用下の本剤の有効性を評価するため MTX の併用を必須とし、それ以外の抗リウマチ剤の併用は禁止した。一方、3001-JA 試験では MTX 非併用下の本剤の有効性を評価するため MTX の併用を禁止とし、それ以外の csDMARDs は治験開始 8 週前から継続している場合は用量を変更せず併用し、その他の抗リウマチ剤の併用は禁止した。その他、設定した併用治療の制限に大きな差異はなく、有効性評価の比較が可能であった。

表 2.7.3-4　有効性評価に用いた臨床試験の主な併用治療

治療の種類	3000-JA 試験	3001-JA 試験
MTX	・併用必須（6～16 mg/週） ・治療期 A 中は用法用量の変更なく継続し治療期 A を通して 3 分の 2 以上投与 ・治療期 B 中は被験者の症状にあわせて用法用量を変更可能	使用禁止
MTX 以外の csDMARDs	使用禁止（外用剤は使用可）	8 週間以上前から継続している場合は、用量を変更しない（外用剤は併用制限しない）
生物学的製剤 JAK 阻害薬	以下禁止 ・トシリズマブ、サリルマブ ・インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル ・アバタセプト ・JAK 阻害薬 ・デノスマブ ・テリパラチド ・上記以外の生物学的製剤	以下禁止 ・トシリズマブ、サリルマブ ・インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル ・アバタセプト ・JAK 阻害薬 ・デノスマブ ・上記以外の生物学的製剤
ステロイド NSAIDs	治療期 A 中は禁止、治療期 B 中は有効性評価前日から当日の評価終了まで禁止 ・プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤） ・副腎皮質ステロイド剤及び NSAIDs の皮下、筋肉内又は静脈内投与 治療期 A 中は用法用量の変更なく継続し、治療期 B は用法用量を変更可能だが、有効性評価前日から当日の評価終了まで使用禁止 ・プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算 10 mg/日以下の副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤） ・点眼剤を除く NSAIDs	有効性評価前日から当日の評価終了まで使用禁止 ・副腎皮質ステロイド剤（注射剤・経口剤・坐剤） ・点眼剤を除く NSAIDs

期間は投与開始時を起点とした。
特に期間に指定がないものは、治験期間中禁止又は制限とした。

2.7.3.1.2.3　有効性評価項目

有効性評価に用いた各試験の評価項目を表 2.7.3-5 に、評価時点を表 2.7.3-6 に示した。3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、RA の臨床症状の改善及び身体機能の改善を評価するため、ACR 改

善率、DAS28、HAQ-DI などの有効性評価項目を共通して設定した。また、3000-JA 試験では関節の構造的損傷の防止効果を評価するため、mTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを設定した。

表 2.7.3-5　有効性評価に用いた臨床試験の評価項目

分類	項目	3000-JA 試験	3001-JA 試験
臨床症状	ACR20	◎（16 週時の改善率）	○
	ACR50、ACR70	○	○
	DAS28（CRP／ESR）	○	○
	ACR-N	○	○
	圧痛関節数（68 関節）及び 腫脹関節数（66 関節）	○	○
	患者による VAS を用いた疼痛評価	○	○
	医師による VAS を用いた全般評価	○	○
	患者による VAS を用いた全般評価	○	○
	朝のこわばりの持続時間	○	○
	EULAR 反応率（CRP／ESR）	○	○
	CDAI、SDAI	○	○
	Boolean 寛解	○	○
関節破壊	mTSS	◎（24 週時の変化量）	×
	骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア	○	×
身体機能	HAQ-DI	○	○
	EQ-5D-5L	○	○

◎：主要評価項目（主要評価時期）、○：評価項目、×：評価せず

表 2.7.3-6　有効性評価項目の評価時点

分類	項目	3000-JA 試験	3001-JA 試験
臨床症状	ACR20	1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週、事後検査	
	ACR50、ACR70		
	ACR-N		
	DAS28（CRP／ESR）	3 日、1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週、事後検査	1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週、事後検査
	圧痛関節数（68 関節）及び 腫脹関節数（66 関節）		
	患者による VAS を用いた疼痛評価		
	医師による VAS を用いた全般評価		
	患者による VAS を用いた全般評価		
	朝のこわばりの持続時間		
	EULAR 反応率（CRP／ESR）		
	CDAI、SDAI		
	Boolean 寛解		
関節破壊	mTSS の変化量	24 週	評価せず
	骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア		
身体機能	HAQ-DI	1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週、事後検査	
	EQ-5D-5L	12、24、52 週	

以下に有効性評価項目の算出方法を示す。

(1) ACR 改善率（ACR20、ACR50、ACR70）

下記の ACR 改善基準に従い、来院 2（0 週）から 20%以上の改善が認められた被験者の割合（%）を ACR20 改善率と定義した。同様に、50%以上及び 70%以上の改善が認められた被験者の割合を ACR50 及び ACR70 改善率とした。

圧痛関節数（68 関節）：X%以上の改善（X＝20、50 又は 70）
及び
腫脹関節数（66 関節）：X%以上の改善（X＝20、50 又は 70）

かつ、下記 5 項目のうち 3 項目以上で少なくとも X%以上の改善（X＝20、50 又は 70）

- 患者による VAS を用いた疼痛評価
- 患者による VAS を用いた全般評価
- 医師による VAS を用いた全般評価
- HAQ-DI
- hs-CRP

(2) DAS28（DAS28-CRP、DAS28-ESR）

CRP を用いる場合と ESR を用いる場合について、それぞれ下記の算出式で定義した。

DAS28-CRP = 0.56*sqrt (TJC28) + 0.28*sqrt (SJC28) + 0.36*ln (hs-CRP*10 + 1) + 0.014*GH + 0.96

DAS28-ESR = 0.56*sqrt (TJC28) + 0.28*sqrt (SJC28) + 0.70*ln ESR + 0.014*GH

hs-CRP＝高感度 C-反応性蛋白（mg/dL）
ESR＝赤血球沈降速度（mm/h）
TJC28＝28 関節評価による圧痛関節数
SJC28＝28 関節評価による腫脹関節数
GH＝患者による VAS を用いた全般評価（mm）
sqrt＝平方根
ln＝自然対数

(3) ACR-N

以下の 3 つのうちの最低値と定義する。ただし、負値となる場合は「0」とした。

圧痛関節数（68 関節）の来院 2（0 週）からの変化率（%）
腫脹関節数（66 関節）の来院 2（0 週）からの変化率（%）
下記 5 項目の来院 2（0 週）からの変化率（%）の中央値

- 患者による VAS を用いた疼痛評価

・患者による VAS を用いた全般評価
・医師による VAS を用いた全般評価
・HAQ-DI
・hs-CRP

(4)　EULAR 反応率（CRP／ESR）

下記の EULAR 改善基準に従い、「Good」、「Moderate」、「None」の反応に分類された被験者の割合と定義した。

<table>
<tr><td rowspan="2">評価時点の
DAS28
（CRP 又は ESR）</td><td colspan="3">DAS28 の来院 2（0 週）からの改善
［来院 2（0 週）の DAS28－各評価時点の DAS28］</td></tr>
<tr><td>＞1.2</td><td>0.6＜　≦1.2</td><td>≦0.6</td></tr>
<tr><td>≦3.2</td><td>Good</td><td rowspan="2">Moderate</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>3.2＜　≦5.1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>＞5.1</td><td colspan="2">None</td></tr>
</table>

DAS28 は DAS28-CRP 又は DAS28-ESR を用いる。

(5)　CDAI、SDAI

CDAI 及び SDAI について、それぞれ下記の算出式で定義した。

CDAI＝TJC28＋SJC28＋患者による VAS を用いた全般評価（cm）＋医師による VAS を用いた全般評価（cm）

SDAI＝TJC28＋SJC28＋患者による VAS を用いた全般評価（cm）＋医師による VAS を用いた全般評価（cm）＋hs-CRP

TJC28＝28 関節評価による圧痛関節数
SJC28＝28 関節評価による腫脹関節数
hs-CRP＝高感度 C-反応性蛋白（mg/dL）

(6)　Boolean 寛解

各評価時点で以下の全ての項目を満たした場合、寛解と定義した。

・圧痛関節数（28 関節評価）≦1
・腫脹関節数（28 関節評価）≦1
・hs-CRP≦1 mg/dL
・患者による VAS を用いた全般評価（0-100 mm）≦10 mm

2.7.3.1.2.4　統計解析

(1)　目標被験者数の設定根拠

3000-JA 試験では、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）及び第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）の結果を踏まえ、主要評価項目である ACR20 改善率（16 週時）を本剤 30 mg 群 66%、80 mg 群 66%及びプ

ラセボ群 40%と仮定した。プラセボ群に割り当てられる症例を少なくするため、実薬群（本剤 30 mg 群及び 80 mg 群）とプラセボ群の割付比を 2：2：1 とした。

上記条件で第 1 種の過誤確率両側 2.5%、検出力 90%とし症例数を算出の上、中止率 10%として症例数 370 例（本剤 30 mg 群 148 例、80 mg 群 148 例、プラセボ群 74 例）とした。

また、上記症例数での mTSS の検出力を同種同効薬（セルトリズマブ・ペゴル）の成績[1]を参考に算出したところ、99.89%であった。

3001-JA 試験では、RA 患者での MTX 非併用時の本剤の安全性検討及び長期安全性評価例数を考慮し設定した。

(2) 解析対象集団

3000-JA 試験

「FAS」を主要な解析対象集団とし、「PPS」を副次的な解析対象集団とした。なお、終了時解析では FAS を解析対象集団とした。FAS 及び PPS の定義は以下のとおりとした。

・FAS

治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性又は薬力学評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除外した。

・PPS

選択／除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書の規定を遵守し、主要評価項目の測定・観察値が利用可能な被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除外した。

3001-JA 試験

「FAS」を解析対象集団とした。FAS の定義は以下のとおりとした。

・FAS

治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性評価項目又は薬力学評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除外した。

(3) 有効性解析方法

3000-JA 試験

FAS 及び PPS を対象とし、主要評価項目について以下の集計・解析を行った。

ACR20 改善率（16 週時）について、TNF 阻害薬の使用経験［なし、あり（1 剤）、あり（2 剤以上）］を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いてプラセボ群と本剤群との群間差の信頼区間を算出し、さらに Cochran-Armitage 検定を用いて用量反応性を検討した。

mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（Δ mTSS、24 週時）について、ベースライン値及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析を用いて変化量及びプラセボ群と本剤群との群間差の信頼区間を算出し、さらにベースライン値及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量としたモデルと対比係数を用いて用量反応性を検討した。

主要評価項目の解析では、多重性の調整のため Bonferroni 型の多重調整法に基づく Graphical approach を適用し、前段階の検定結果に応じて、以降の各段階における有意水準を再分配した（図 2.7.3-1）。

＜検討した主要な仮説＞

本剤 30 mg 群、80 mg 群及びプラセボ群の治療期 A 主要評価時における ACR20 改善率の母比率をそれぞれ π_{AL}、π_{AH} 及び π_{AC} とし、Δ mTSS の母平均をそれぞれ μ_{ML}、μ_{MH} 及び μ_{MC} とした場合の帰無仮説と対立仮説を以下とした。

【本剤 30 mg 群とプラセボ群】

①帰無仮説　：　$\pi_{AL} = \pi_{AC}$

対立仮説　：　$\pi_{AL} \neq \pi_{AC}$

②帰無仮説　：　$\mu_{ML} = \mu_{MC}$

対立仮説　：　$\mu_{ML} \neq \mu_{MC}$

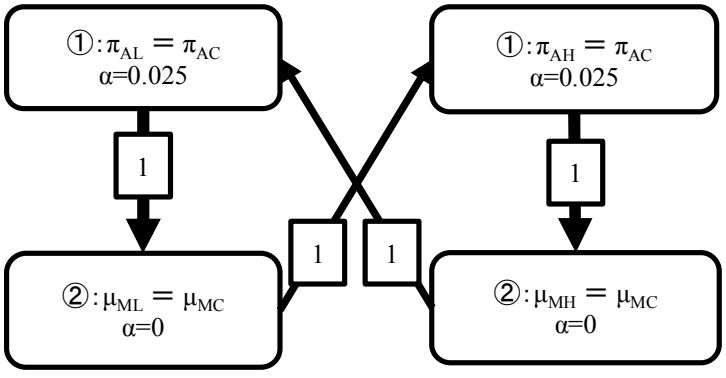
【本剤 80 mg 群とプラセボ群】

①帰無仮説　：　$\pi_{AH} = \pi_{AC}$

対立仮説　：　$\pi_{AH} \neq \pi_{AC}$

②帰無仮説　：　$\mu_{MH} = \mu_{MC}$

対立仮説　：　$\mu_{MH} \neq \mu_{MC}$



□内の数字は再分配される有意水準の重みを表す

図 2.7.3-1　Graphical Approach による閉手順

ACR20 改善率とΔmTSS は優先順位を付けた仮説構造とした。つまり、ACR20 改善率における 30 mg 群及び 80 mg 群の検証を第一優先とし、Bonferroni 型の多重調整法を適用して両比較の有意水準を 0.025 とした。その検証が確認された後、有意水準を再分配してΔmTSS における 30 mg 群及び 80 mg 群の検証を行うこととした。主要評価項目の副解析としてΔmTSS＜0.5 を達成した被験者の割合を設定した。なお、副次評価項目の解析については、多重性の調整を行わなかった。

有効性評価項目の開始時及び各評価時期のデータが欠測又は不採用の場合、補完は行わず集計から除外した。ただし、主要評価時（16 週時又は 24 週時）のデータが欠測又は不採用の場合、mTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（24 週時）については直線外挿法（開始時以降に測定された 2 時点のデータから直線回帰で外挿）で補完し、さらに、感度分析として LOCF 法（最も遅い評価時期のものを採用）での補完も実施した。ACR20 改善率を含む他の評価項目（16 又は 24 週時）については LOCF 法で補完した。

なお、開鍵後に 24 週時（LOCF）の解析を追加で実施し、mTSS については、構造的寛解の指標として開鍵前に設定した mTSS の変化量が 0.5 未満（ΔmTSS＜0.5）を達成した被験者の割合に加え、変化量が 0.0 以下（ΔmTSS≦0.0）又は 0.5 以下（ΔmTSS≦0.5）を達成した被験者の割合、及び mTSS の変化量が SDC 以下（ΔmTSS≦SDC）であった被験者の割合について、追加解析を実施した。

終了時解析では FAS を対象とし、有効性評価項目について計量値データは投与群別に基本統計量を算出し、計数値データは頻度集計を行った。

有効性評価項目の開始時及び各評価時期のデータが欠測又は不採用の場合、補完は行わず集計から除外した。また、終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、LOCF 法（最も遅い評価時期のものを採用）で補完した。

3001-JA 試験

FAS を対象とし、有効性評価項目について、計量値データは投与群別に基本統計量を算出し、計数値データは頻度集計を行った。

3001-JA 試験では、有効性評価項目の開始時及び各評価時期のデータが欠測又は不採用の場合、補完は行わず集計から除外した。また、終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、LOCF 法（最も遅い評価時期のものを採用）で補完した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 3000-JA 試験

3000-JA 試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、MTX で効果不十分な RA 患者を対象に、本剤の有効性についてプラセボに対する優越性を検証するとともに、本剤の用量を設定することを目的とした。本試験は MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する RA 患者を対象とし、投与継続中の MTX については治療期 A 中に用法用量を変更せず期間中を通じて併用し、それ以外の抗リウマチ剤の併用は禁止した。RA 患者を TNF 阻害薬

の使用経験別に本剤 30 mg 群、80 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2：2：1 の比で無作為に割り付け、4 週間隔で投与した。本試験の投与期間は 52 週間とし、プラセボ群の患者は 24 週時に投与薬剤を本剤 30 mg 群又は 80 mg 群に 1：1 の比で再割り付けし、更に 28 週投与した。なお、16 週時の圧痛関節数及び腫脹関節数の 0 週からの改善が 20%未満の場合、20 週以降にプラセボ群の患者は本剤 30 mg 群に、本剤 30 mg 群の患者は 80 mg 群に二重盲検下で治療期 B に移行した（EE）。また、本剤 80 mg の患者は EE 基準に該当した場合でも用量の変更なく継続した。主要評価項目は 16 週時の ACR20 改善率及び 24 週時の Δ mTSS の 2 つとした。

主要評価項目について、最初に臨床的反応における有効性の確認として、16 週時の ACR20 改善率について、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のプラセボ群に対する仮説検定を有意水準 0.025 で実施した。16 週時の ACR20 改善率（LOCF）は、プラセボ群 37.3%、本剤 30 mg 群 79.6%、80 mg 群 75.3%であった。プラセボ群と本剤群との ACR20 改善率の差は、本剤 30 mg 群 42.1%、80 mg 群 37.9%であり、いずれの投与群もプラセボ群との統計学的な有意差が認められた。効果発現時期について、本剤のいずれの投与群でも投与 1 週後からプラセボ群との有意差がみられ、早期の効果発現が確認された。ACR20 改善率の仮説検証が成立したため、続いて関節の構造的損傷に対する防止効果の確認として、Δ mTSS に対する仮説検定にそれぞれ有意水準 0.025 が分配された。24 週時の Δ mTSS（直線外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.9±1.9、本剤 30 mg 群 0.6±2.3、80 mg 群 0.5±1.8 であった。プラセボ群と本剤群との Δ mTSS（最小二乗平均）の差（95%信頼区間）は、本剤 30 mg 群-0.3［-0.8 － 0.3］、80 mg 群-0.5［-1.0 － 0.1］であり、いずれの投与群ともプラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかった。一方、多重性の調整は実施していないものの、主要評価項目の副解析である構造的寛解（Δ mTSS＜0.5）を達成した被験者の割合では、プラセボ群と比べて本剤 30 mg 群及び 80 mg 群で有意に高い寛解率が認められ、関節の構造的損傷の防止に対する本剤の有効性が示唆された。

また、多重性は調整していないものの、投与開始 3 日目から、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれにおいても患者による VAS を用いた疼痛評価、圧痛関節数、腫脹関節数、hs-CRP、DAS28-CRP などにてプラセボに対して有意に改善し、その後も 1～12 週まで変化量は増加し、12 週以降 24 週まで効果は持続した。また、24 週時の臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6、DAS28-ESR＜2.6、CDAI≦2.8、SDAI≦3.3、Boolean 寛解）、機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）及び構造的寛解基準（Δ mTSS＜0.5）にて、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群はいずれもプラセボ群に対して有意に高い寛解達成率を示し、本剤の臨床的反応及び身体的機能に対する高い有効性が確認でき、関節の構造的損傷の防止に対する本剤の有効性が示唆された（表 2.7.3-7）。いずれの有効性評価項目も、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群は 24 週以降も 52 週まで改善を示し、効果は持続した。52 週時の有効性結果の要約を表 2.7.3-42 に示した。

表 2.7.3-7　有効性結果の要約、3000-JA 試験（24 週時*、LOCF）

評価項目		プラセボ群	30 mg 群	80 mg 群
ACR20 改善率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[a]	28/75(37.3) --	121/152(79.6) ＜0.001	116/154(75.3) ＜0.001
ACR50 改善率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[b]	9/75(12.0) --	85/152(55.9) ＜0.001	78/154(50.6) ＜0.001
ACR70 改善率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[b]	2/75(2.7) --	52/152(34.2) ＜0.001	43/154(27.9) ＜0.001
ACR-N	平均値±SD p 値(vs プラセボ)[c]	18.89±24.92 --	57.03±31.54 ＜0.001	49.02±30.52 ＜0.001
DAS28-CRP	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-0.76±1.27 --	-2.49±1.24 ＜0.001	-2.28±1.18 ＜0.001
DAS28-ESR	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-0.83±1.31 --	-2.71±1.33 ＜0.001	-2.37±1.24 ＜0.001
EULAR 反応率（CRP） (Good or Moderate response)	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	38/75(50.7) --	137/152(90.1) ＜0.001	141/154(91.6) ＜0.001
EULAR 反応率（ESR） (Good or Moderate response)	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	38/75(50.7) --	129/152(84.9) ＜0.001	133/154(86.4) ＜0.001
圧痛関節数	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-4.5±9.7 --	-11.9±8.6 ＜0.001	-10.5±7.6 ＜0.001
腫脹関節数	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-4.1±6.9 --	-9.8±6.2 ＜0.001	-9.2±6.6 ＜0.001
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-5.7±24.5 --	-29.8±27.3 ＜0.001	-27.5±26.8 ＜0.001
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-14.6±26.1 --	-40.2±23.4 ＜0.001	-38.7±23.2 ＜0.001
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-6.1±27.0 --	-31.3±29.4 ＜0.001	-28.4±27.0 ＜0.001
CDAI	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-8.80±13.25 --	-22.45±11.94 ＜0.001	-20.67±10.56 ＜0.001
SDAI	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-8.34±13.72 --	-23.63±12.64 ＜0.001	-21.55±11.04 ＜0.001
HAQ-DI	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-0.1±0.5 --	-0.6±0.6 ＜0.001	-0.5±0.5 ＜0.001
朝のこわばりの持続時間（min）	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-10.6±98.9 --	-56.3±92.9 ＜0.001	-61.8±143.6 ＜0.001
hs-CRP（mg/dL）	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	0.4574±3.0225 --	-1.1745±1.8114 ＜0.001	-0.7953±2.0916 ＜0.001
ESR（mm/h）	平均値±SD（変化量） p 値(vs プラセボ)[c]	-0.7±16.7 --	-17.8±18.6 ＜0.001	-15.8±18.7 ＜0.001
DAS28-CRP 寛解達成率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	10/75(13.3) --	85/152(55.9) ＜0.001	78/154(50.6) ＜0.001
DAS28-ESR 寛解達成率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	5/75(6.7) --	55/152(36.2) ＜0.001	42/154(27.3) ＜0.001

表 2.7.3-7　有効性結果の要約、3000-JA 試験（24 週時*、LOCF）（続き）

評価項目		プラセボ群	30 mg 群	80 mg 群
CDAI 寛解達成率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	5/75(6.7) --	38/152(25.0) 0.001	32/154(20.8) 0.006
SDAI 寛解達成率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	4/75(5.3) --	38/152(25.0) ＜0.001	36/154(23.4) 0.001
Boolean 寛解達成率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	4/75(5.3) --	36/152(23.7) 0.001	30/154(19.5) 0.005
HAQ-DI 機能的寛解達成率	例数（%） p 値(vs プラセボ)[d]	24/75(32.0) --	110/152(72.4) ＜0.001	96/154(62.3) ＜0.001

*:ACR20/50/70 改善率は 16 週時 LOCF、その他評価項目は 24 週時 LOCF
a: TNF 阻害薬使用歴の有無により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（多重性の調整有）
b: TNF 阻害薬使用歴の有無により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（多重性の調整無）
c: TNF 阻害薬使用歴の有無及びベースラインを共変量とした共分散分析（多重性の調整無）
d:カイ二乗検定（連続修正なし）（多重性の調整無）
平均値：調整を行っていない標本平均
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-5a、54a、56a、89a～100a、107a～116a、15.6-7a、8a から引用

2.7.3.2.2　3001-JA 試験

3001-JA 試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であり、MTX 非併用の RA 患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした。本試験は、csDMARDs（MTX を含む）治療中、又は安全性上の理由から csDMARDs（MTX を含む）を中止した活動性 RA 患者を対象とし、試験期間中は MTX の併用を禁止し、治験開始前から投与継続中の csDMARDs（MTX を除く）については用法用量を変更せず試験期間中を通じて併用し、それ以外の抗リウマチ剤の併用は禁止した。RA 患者を本剤 30 mg 群又は 80 mg 群のいずれかに 2:1 の比で無作為に割り付け、4 週間隔で投与した。投与期間は 52 週間とした。有効性評価項目は ACR 改善率などとした。

3001-JA 試験の 24 週時の有効性評価結果を表 2.7.3-8 に示した。いずれの有効性評価項目についても、ベースラインと比べて改善がみられた。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の有効性の比較について、一部の評価項目（患者による VAS を用いた疼痛評価、患者による VAS を用いた全般評価、朝のこわばりの持続時間、Boolean 寛解、HAQ-DI、EQ-5D-5L）にて 30 mg 群に比べて 80 mg 群でより改善が認められたが、その他の項目は両群で同程度の有効性を示した。いずれの有効性評価項目も、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群は 24 週以降も 52 週まで改善を示し、効果は持続した。52 週時の有効性結果の要約を表 2.7.3-43 に示した。

表 2.7.3-8　有効性結果の要約、3001-JA 試験（24 週時、LOCF）

評価項目		30 mg 群	80 mg 群
ACR20 改善率	例数（%）	63/94(67.0)	33/46(71.7)
ACR50 改善率	例数（%）	47/94(50.0)	22/46(47.8)
ACR70 改善率	例数（%）	24/94(25.5)	13/46(28.3)
ACR-N	平均値±SD	43.52±31.91	43.24±32.61
DAS28-CRP	平均値±SD（変化量）	-2.00±1.49	-2.12±1.38
DAS28-ESR	平均値±SD（変化量）	-2.00±1.50	-2.21±1.53
EULAR 反応率（CRP）(Good or Moderate response)	例数（%）	78/94(83.0)	37/46(80.4)
EULAR 反応率（ESR）(Good or Moderate response)	例数（%）	75/94(79.8)	37/46(80.4)
圧痛関節数	平均値±SD（変化量）	-10.2±8.8	-9.3±6.9
腫脹関節数	平均値±SD（変化量）	-7.2±6.3	-6.6±5.7
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	平均値±SD（変化量）	-22.9±27.3	-30.0±29.5
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±SD（変化量）	-35.7±24.2	-35.9±24.3
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±SD（変化量）	-24.7±29.8	-31.4±32.6
CDAI	平均値±SD（変化量）	-18.41±13.81	-18.16±11.30
SDAI	平均値±SD（変化量）	-19.36±15.00	-19.15±12.16
HAQ-DI	平均値±SD（変化量）	-0.4±0.6	-0.6±0.7
朝のこわばりの持続時間（min）	平均値±SD（変化量）	-35.2±74.6	-64.8±105.7
hs-CRP（mg/dL）	平均値±SD（変化量）	-0.8831±2.0574	-0.9884±1.5656
ESR（mm/h）	平均値±SD（変化量）	-10.8±19.8	-14.1±20.1
DAS28-CRP 寛解達成率	例数（%）	37/94（39.4）	19/46（41.3）
DAS28-ESR 寛解達成率	例数（%）	20/94（21.3）	11/46（23.9）
CDAI 寛解達成率	例数（%）	17/94（18.1）	8/46（17.4）
SDAI 寛解達成率	例数（%）	18/94（19.1）	9/46（19.6）
Boolean 寛解達成率	例数（%）	10/94（10.6）	9/46（19.6）
HAQ-DI 機能的寛解達成率	例数（%）	54/94（57.4）	23/46（50.0）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-3a～13a、15a～26a、15.6-1a、2a から引用

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

(1)　被験者の内訳

3000-JA 試験では 587 例から同意を取得し、このうち 192 例が治験薬初回割付け前に中止した。中止理由の内訳は、組入れ基準不適格 175 例、治験実施計画書違反 1 例、被験者による申し出 14 例、その他 2 例であった。治験薬初回割付け例は 395 例であり、そのうち 381 例（プラセボ群 75 例、本剤 30 mg 群 152 例、本剤 80 mg 群 154 例）が治療期 A に移行し、割付けに従って治験薬投与を開始した。治験薬投与を開始した 381 例のうち 29 例（プラセボ群 8 例、本剤 30 mg 群 11 例、本剤 80 mg 群 10 例）が治療期 A で中止した。治療期 A での中止理由の内訳は、対象疾患の悪化

1 例（プラセボ群）、治験実施計画書違反 2 例（本剤 80 mg 群）、有害事象 11 例（本剤 30 mg 群 5 例、本剤 80 mg 群 6 例）、被験者による申し出 11 例（プラセボ群 6 例、本剤 30 mg 群 3 例、本剤 80 mg 群 2 例）、追跡不能 1 例（本剤 30 mg 群）、その他 3 例（プラセボ群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例）であった。全体として、治療期 A の継続率は 92.4%であり、群間差はなかった。なお、EE 該当例はプラセボ群 21 例、本剤 30 mg 群 9 例、本剤 80 mg 群 11 例であった。

EE 該当例は治療期 B（20 週の治験薬投与以降）で、プラセボ群の被験者は P/30 mg 群に、30 mg 群の被験者は 30/80 mg 群に移行した。80 mg 群の EE 該当例は投与群の変更は行わなかった。治療期 A を完了したプラセボ群の被験者は、治療期 B（28 週以降）で P/30 mg 群又は P/80 mg 群に無作為に 1：1 で再割付された。

治験期間中に 46 例［プラセボ群（治療期 A でプラセボを投与され治療期 A 中に中止した被験者）8 例、P/30 mg 群 2 例、P/80 mg 群 1 例、30 mg 群 18 例、30/80 mg 群 2 例、80mg 群 15 例］が治験を中止した。中止理由の内訳は対象疾患の悪化 4 例、治験実施計画書違反 4 例、有害事象 19 例、被験者による申し出 15 例、追跡不能 1 例、その他 3 例であった。治験薬投与を開始した被験者における治験継続率は全体で 87.9%であった。

3001-JA 試験では 205 例から同意を取得し、このうち 63 例が治験薬割付け前に中止した。割付け前の中止理由の内訳は、組入れ基準不適格 61 例、治験実施計画書違反 1 例、被験者による申し出 1 例であった。治験薬割付け例は 142 例であり、このうち 2 例（本剤 30 mg 群 1 例、本剤 80 mg 群 1 例）は投与前に中止した。投与前の中止理由の内訳は、被験者による申し出 1 例（本剤 30 mg 群）、治験実施計画書違反 1 例（本剤 80 mg 群）であった。割付けに従って治験薬投与を開始した 140 例（本剤 30 mg 群 94 例、本剤 80 mg 群 46 例）のうち、18 例（本剤 30 mg 群 10 例、本剤 80 mg 群 8 例）が 24 週までに中止した。中止理由の内訳は、本剤 30 mg 群で対象疾患の悪化 5 例、治験実施計画書違反 1 例、有害事象 3 例、HBV-DNA 検出 1 例、本剤 80 mg 群で対象疾患の悪化 5 例、有害事象 3 例であった。治験薬投与を開始した被験者における 24 週までの治験継続率は、本剤 30 mg 群で 89.4%、本剤 80 mg 群で 82.6%であった。

治験期間中に中止した症例は 39 例（30 mg 群 26 例、80 mg 群 13 例）であり、中止理由の内訳は本剤 30 mg 群で対象疾患の悪化 7 例、治験実施計画書違反 1 例、有害事象 12 例、被験者による申し出 4 例、HBV-DNA 検出 1 例、その他 1 例、本剤 80 mg 群で対象疾患の悪化 6 例、有害事象 7 例であった。治験薬投与を開始した被験者における治験継続率は 30 mg 群 72.3%、80 mg 群 71.7%であった。

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

有効性評価に用いた各試験での被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3-9 に示した。両試験のベースラインの人口統計学的特徴及び他の基準値の特性に違いはなく、両試験間でほぼ同様であった。

3000-JA 試験では、治験薬の投与を受けた 381 例全例を FAS とした。PPS は 294 例であった。女性は 285 例（74.8%）、男性は 96 例（25.2%）であった。年齢の平均値は 55.0 歳、体重の平均値は 58.72 kg であった。投与群ごとの人口統計学的特性のベースライン値で有効性評価に影響の

ある偏りはみられなかった（2.7.6.4.1.2 表 2.7.6.4-5）。有効性評価指標のベースライン値は、圧痛関節数（68 関節）の平均値は 16.0 関節、腫脹関節数（66 関節）の平均値は 13.3 関節、患者による疼痛評価（VAS）の平均値は 51.2 mm、患者による全般評価（VAS）の平均値は 53.2 mm、医師による全般評価（VAS）の平均値は 60.3 mm、DAS28-CRP の平均値は 5.13、HAQ-DI スコアの平均値は 1.0233、hs-CRP の平均値は 1.4260 mg/dL、平均罹病期間は 7.4 年、MTX 併用量の平均値は 10.1 mg/week であった。投与群ごとの有効性評価指標のベースライン値で有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

3001-JA 試験では、治験薬の投与を受けた 140 例全例を FAS とした。女性は 111 例（79.3%）、男性は 29 例（20.7%）であった。年齢の平均値は 57.9 歳、体重の平均値は 59.51 kg であった。投与群ごとの人口統計学的特性のベースライン値で有効性評価に影響のある偏りはみられなかった（2.7.6.7.1.2 表 2.7.6.7-5）。有効性評価指標のベースライン値は、圧痛関節数（68 関節）の平均値は 15.7 関節、腫脹関節数（66 関節）の平均値は 11.9 関節、患者による疼痛評価（VAS）の平均値は 57.0 mm、患者による全般評価（VAS）の平均値は 59.4 mm、医師による全般評価（VAS）の平均値は 62.7 mm、DAS28-CRP の平均値は 5.29、HAQ-DI スコアの平均値は 1.0982、hs-CRP の平均値は 2.0635 mg/dL、平均罹病期間が 8.0 年であった。3000-JA 試験と同様に、投与群ごとの有効性評価指標のベースライン値で有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

表 2.7.3-9　被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	3000-JA 試験	**3001-JA 試験**
性別	女性：285 例（74.8%） 男性：96 例（25.2%）	女性：111 例（79.3%） 男性：29 例（20.7%）
年齢（歳）	55.0±11.2	57.9±12.6
体重（kg）	58.72±12.49	59.51±13.98
圧痛関節数（68 関節）	16.0±9.0	15.7±9.3
腫脹関節数（66 関節）	13.3±7.2	11.9±6.2
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	51.2±27.4	57.0±26.9
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	53.2±27.3	59.4±26.6
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	60.3±20.4	62.7±18.0
DAS28-CRP	5.13±0.98	5.29±1.01
HAQ-DI	1.0233±0.6470	1.0982±0.6962
hs-CRP（mg/dL）	1.4260±1.8985	2.0635±2.2432
罹病期間（年）	7.4±7.1	8.0±8.5
MTX 併用量（mg/week）	10.1±2.8	－

平均値±標準偏差
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-3a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-2a から引用

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

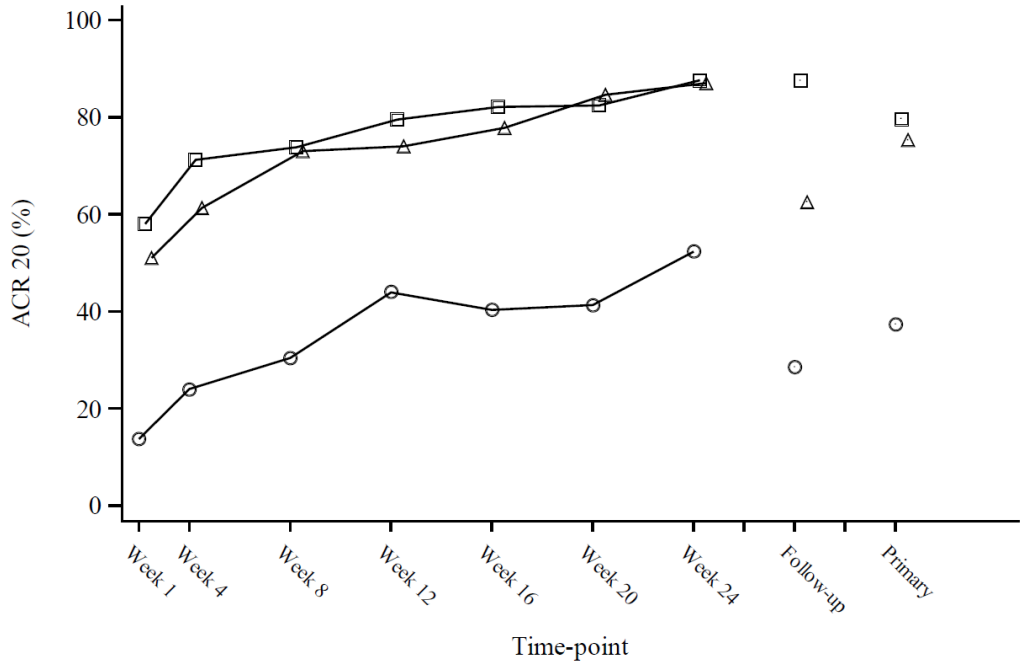
2.7.3.3.2.1　ACR20 改善率及び ACR コアセット

(1)　ACR20 改善率（3000-JA 試験　主要評価項目）

1、16 及び 24 週時の ACR20 改善率を表 2.7.3-10 に、24 週時までの ACR20 改善率の推移を図 2.7.3-2 及び図 2.7.3-3 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、プラセボ群 37.3%（28/75 例）、本剤 30 mg 群 79.6%（121/152 例）、80 mg 群 75.3%（116/154 例）であった。プラセボ群と本剤群との ACR20 改善率の差は、本剤 30 mg 群 42.1%、80 mg 群 37.9%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも $p<0.001$）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR20 改善率は同程度であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR20 改善率は、いずれの群でも 1 週時からプラセボ群との有意差が認められ（いずれも $p<0.001$）、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 92.3%（132/143 例）、80 mg 群 87.0%（134/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-29）。

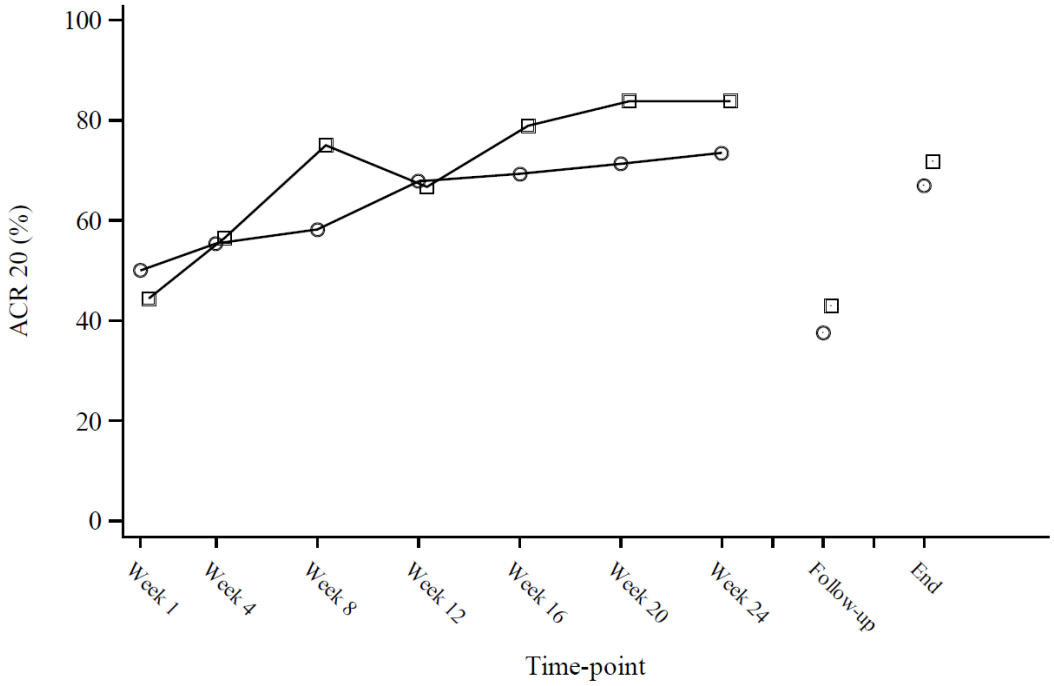
3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 69.3%（61/88 例）、80 mg 群 78.9%（30/38 例）であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR20 改善率は、いずれの群でも 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 72.3%（68/94 例）、80 mg 群 78.3%（36/46 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-30）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-2　3000-JA 試験の ACR20 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-1a から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-3　3001-JA 試験の ACR20 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-1a から引用

表 2.7.3-10　ACR20 改善率（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR20 改善率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時（OC）	プラセボ群	13.7%（10/73）	－	－
		本剤 30 mg 群	58.0%（87/150）	44.2%［31.6－54.0］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	51.0%（77/151）	37.4%［24.9－47.4］	p＜0.001
	16 週時（LOCF）	プラセボ群	37.3%（28/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	79.6%（121/152）	42.1%［28.7－53.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	75.3%（116/154）	37.9%［24.4－49.7］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	37.3%（28/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	79.6%（121/152）	42.1%［28.7－53.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	79.2%（122/154）	41.9%［28.5－53.5］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	50.0%（46/92）	－	－
		本剤 80 mg 群	44.4%（20/45）	－	－
	16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	69.3%（61/88）	－	－
		本剤 80 mg 群	78.9%（30/38）	－	－
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	67.0%（63/94）	－	－
		本剤 80 mg 群	71.7%（33/46）	－	－

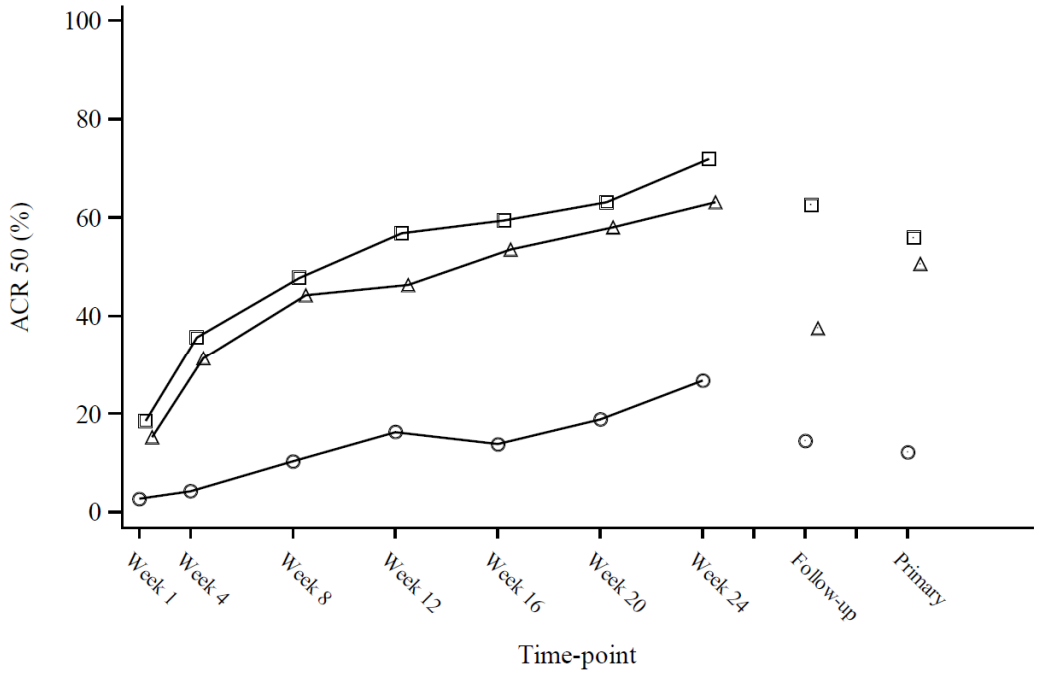
検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-5a、Table 15.2-85a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-3a から引用

(2)　ACR50 改善率

1、16 及び 24 週時の ACR50 改善率を表 2.7.3-11 に、24 週時までの ACR50 改善率の推移を図 2.7.3-4 及び図 2.7.3-5 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、プラセボ群 12.0%（9/75 例）、本剤 30 mg 群 55.9%（85/152 例）、80 mg 群 50.6%（78/154 例）であった。プラセボ群と本剤群との ACR50 改善率の差は、本剤 30 mg 群 43.9%、80 mg 群 38.6%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR50 改善率は同程度であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR50 改善率は、いずれの群でも 1 週時からプラセボ群との有意差が認められ（30 mg 群：p = 0.001、80 mg 群：p = 0.005）、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 79.7%（114/143 例）、80 mg 群 66.9%（103/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-31）。

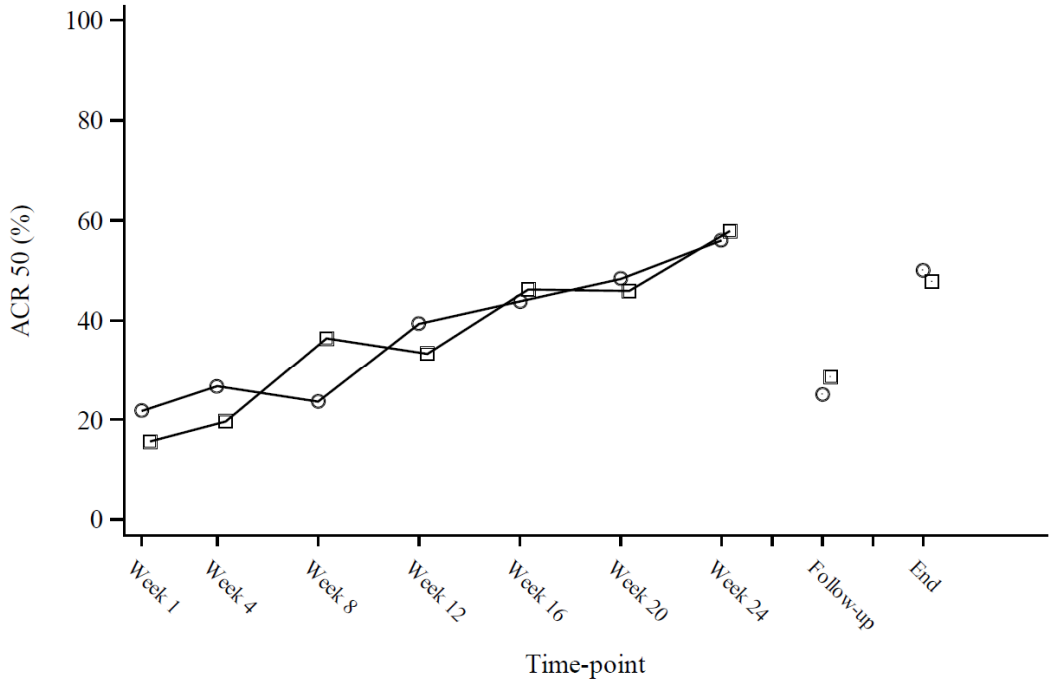
3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 43.8%（39/89 例）、80 mg 群 46.2%（18/39 例）であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR50 改善率は、いずれの群でも 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 51.1%（48/94 例）、80 mg 群 54.3%（25/46 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-32）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-4　3000-JA 試験の ACR50 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-26a から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-5　3001-JA 試験の ACR50 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-2a から引用

表 2.7.3-11　ACR50 改善率（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR50 改善率（例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時 （OC）	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	18.5%（28/151）	16.0%［6.0－23.3］	p = 0.001
		本剤 80 mg 群	15.2%（23/151）	12.6%［2.9－19.4］	p = 0.005
	16 週時 （LOCF）	プラセボ群	12.0%（9/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	55.9%（85/152）	43.9%［31.7－53.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	50.6%（78/154）	38.6%［26.5－48.3］	p＜0.001
	24 週時 （LOCF）	プラセボ群	16.0%（12/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	63.8%（97/152）	47.9%［34.7－57.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	53.9%（83/154）	38.0%［24.8－48.2］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時 （OC）	本剤 30 mg 群	21.7%（20/92）	－	－
		本剤 80 mg 群	15.6%（7/45）	－	－
	16 週時 （OC）	本剤 30 mg 群	43.8%（39/89）	－	－
		本剤 80 mg 群	46.2%（18/39）	－	－
	24 週時 （LOCF）	本剤 30 mg 群	50.0%（47/94）	－	－
		本剤 80 mg 群	47.8%（22/46）	－	－

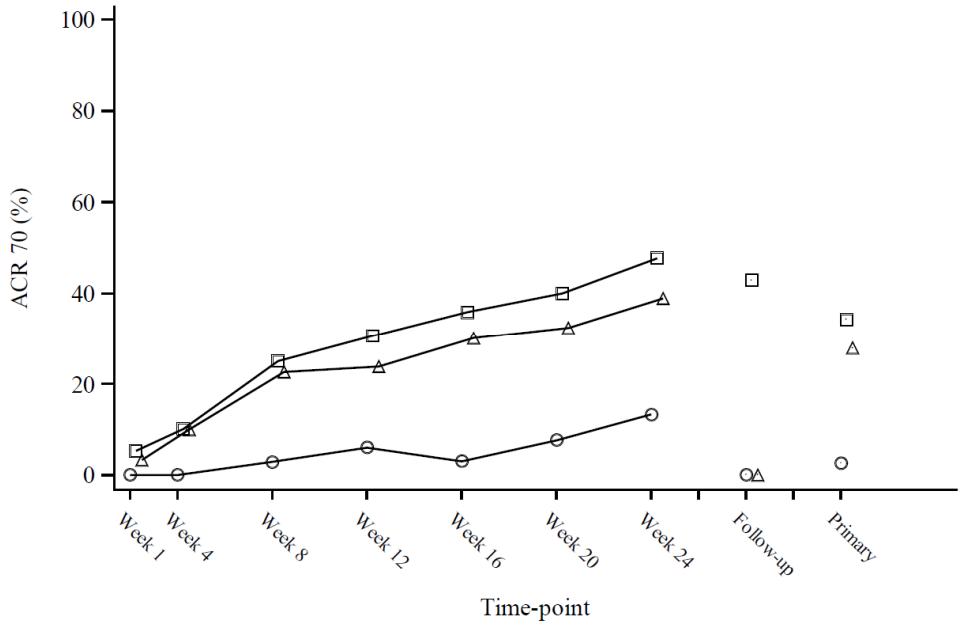
検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-54a、Table 15.2-107a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-4a から引用

(3)　ACR70 改善率

1、16 及び 24 週時の ACR70 改善率を表 2.7.3-12 に、24 週時までの ACR70 改善率の推移を図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、プラセボ群 2.7%（2/75 例）、本剤 30 mg 群 34.2%（52/152 例）、80 mg 群 27.9%（43/154 例）であった。プラセボ群と本剤群との ACR70 改善率の差は、本剤 30 mg 群 31.6%、80 mg 群 25.4%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR70 改善率は同程度であった。ACR70 改善率は、本剤 30 mg 群は 1 週時から（p = 0.044）、本剤 80 mg 群は 4 週時から（p = 0.004）プラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 60.8%（87/143 例）、80 mg 群 43.5%（67/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-33）。

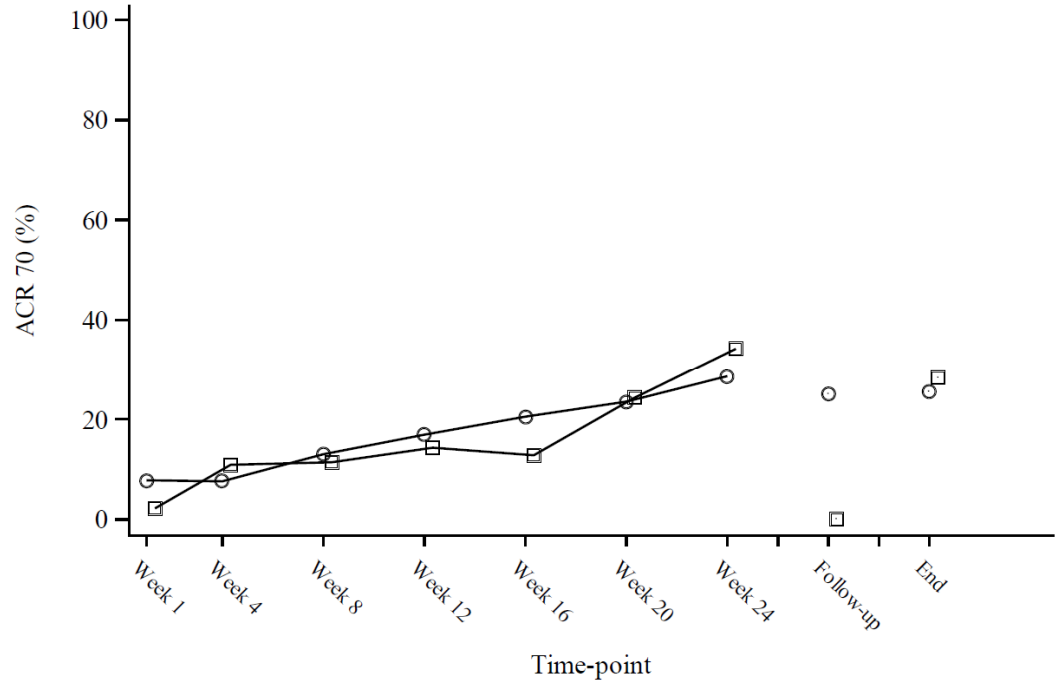
3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 20.5%（18/88 例）、80 mg 群 12.8%（5/39 例）であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR70 改善率は、いずれの群でも 1 週時から 24 週まで経時的に増加した。52 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 30.9%（29/94 例）、80 mg 群 37.0%（17/46 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-34）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-6　3000-JA 試験の ACR70 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-27a から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-7　3001-JA 試験の ACR70 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-3a から引用

表 2.7.3-12　ACR70 改善率（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR70 改善率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時（OC）	プラセボ群	0.0%（0/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	5.3%（8/152）	－	p = 0.044
		本剤 80 mg 群	3.3%（5/151）	－	p = 0.112
	16 週時（LOCF）	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	34.2%（52/152）	31.6%［20.7－39.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	27.9%（43/154）	25.4%［14.8－33.2］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	8.0%（6/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	44.7%（68/152）	36.8%［24.5－45.8］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	32.5%（50/154）	24.6%［12.8－33.5］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	7.8%（7/90）	－	－
		本剤 80 mg 群	2.2%（1/45）	－	－
	16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	20.5%（18/88）	－	－
		本剤 80 mg 群	12.8%（5/39）	－	－
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	25.5%（24/94）	－	－
		本剤 80 mg 群	28.3%（13/46）	－	－

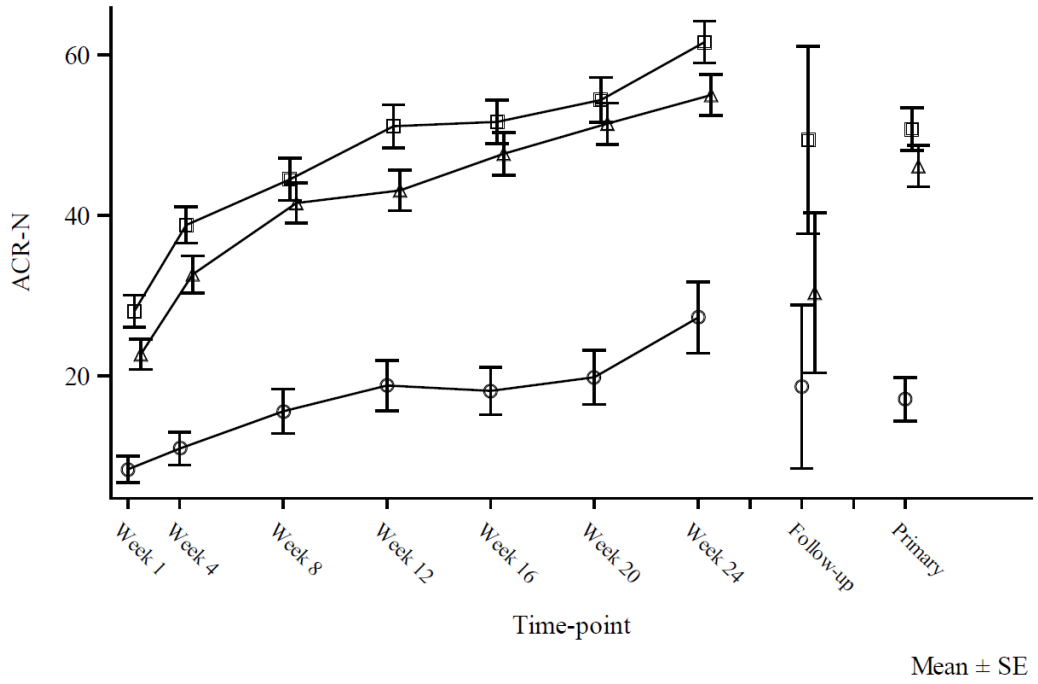
検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-56a、Table 15.2-108a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-5a から引用

(4)　ACR-N

1、16 及び 24 週時の ACR-N を表 2.7.3-13 に、24 週時までの ACR-N の推移を図 2.7.3-8 及び図 2.7.3-9 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR-N の平均値±標準偏差は、プラセボ群 17.05±21.88、本剤 30 mg 群 50.73±31.20、80 mg 群 46.12±30.65 であった。プラセボ群と本剤群との ACR-N の差は、本剤 30 mg 群 33.77、80 mg 群 29.02 であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められた（いずれも p＜0.001）。ACR-N は、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群ともに 1 週時からプラセボ群との有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR-N の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群 68.35±27.60、80 mg 群 59.59±29.66 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-35）。

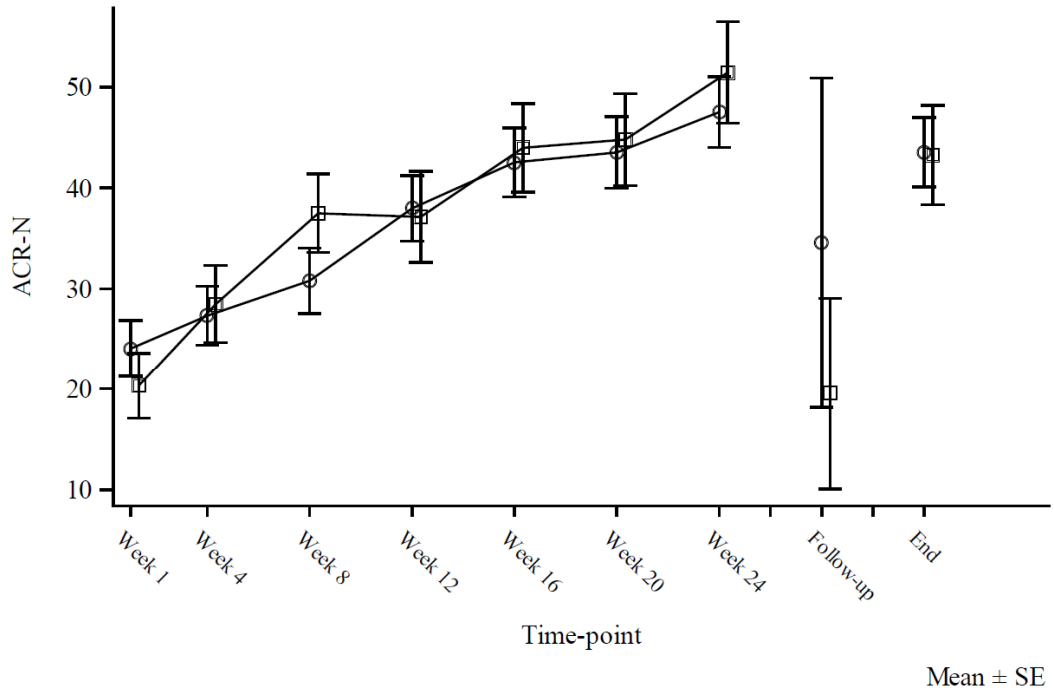
3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR-N の平均値±標準偏差は、本剤 30mg 群 42.52±30.65、80 mg 群 43.96±26.68 であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR-N は、いずれの群でも 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR-N の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群 47.70±33.80、80 mg 群 51.06±32.44 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した（図 2.7.3-36）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-8　3000-JA 試験の ACR-N の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-8a から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-9　3001-JA 試験の ACR-N の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-6a から引用

表 2.7.3-13　ACR-N（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR-N 平均値±SD	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時 （OC）	プラセボ群	8.34±13.14	－	－
		本剤 30 mg 群	28.04±23.46	19.67［13.27－26.07］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	22.68±22.37	14.33［7.95－20.71］	p＜0.001
	16 週時 （LOCF）	プラセボ群	17.05±21.88	－	－
		本剤 30 mg 群	50.73±31.20	33.77［25.05－42.48］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	46.12±30.65	29.02［20.34－37.69］	p＜0.001
	24 週時 （LOCF）	プラセボ群	18.89±24.92	－	－
		本剤 30 mg 群	57.03±31.54	38.20［29.32－47.09］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	49.02±30.52	30.09［21.25－38.93］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時 （OC）	本剤 30 mg 群	24.05±25.54	－	－
		本剤 80 mg 群	20.33±21.33	－	－
	16 週時 （OC）	本剤 30 mg 群	42.52±30.65	－	－
		本剤 80 mg 群	43.96±26.68	－	－
	24 週時 （LOCF）	本剤 30 mg 群	43.52±31.91	－	－
		本剤 80 mg 群	43.24±32.61	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-18a、Table 15.2-91a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-17a から引用

(5)　ACR コアセット

最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約を表 2.7.3-14 及び表 2.7.3-15 に、患者による VAS を用いた疼痛評価の推移を図 2.7.3-10、図 2.7.3-11、図 2.7.3-37 及び図 2.7.3-38 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、ACR コアセットのいずれの項目も、本剤 30 mg 群、80 mg 群ともに、最短の評価時点である投与 3 日目又は 1 週時からプラセボ群に対し有意な改善を示し、24 週まで効果は持続した。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の改善は同程度であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、ACR コアセットのいずれの項目においても、本剤 30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週時から改善が認められ、24 週まで効果は持続した。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

表 2.7.3-14　最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3000-JA 試験）

評価項目	時期	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 （95%信頼区間）	検定
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-3.6±15.2	－	－
		本剤 30 mg 群	-16.6±20.8	-13.5［-18.2－-8.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-13.2±21.0	-10.0［-14.7－-5.4］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-5.7±24.5	－	－
		本剤 30 mg 群	-29.8±27.3	-25.0［-30.8－-19.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-27.5±26.8	-22.6［-28.4－-16.8］	p＜0.001
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-3.4±14.8	－	－
		本剤 30 mg 群	-17.9±22.7	-14.5［-19.5－-9.5］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-13.3±21.4	-10.2［-15.2－-5.3］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-6.1±27.0	－	－
		本剤 30 mg 群	-31.3±29.4	-25.3［-31.4－-19.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-28.4±27.0	-23.1［-29.2－-17.0］	p＜0.001
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-7.1±17.4	－	－
		本剤 30 mg 群	-17.9±18.1	-8.9［-13.6－-4.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-16.9±18.6	-7.8［-12.5－-3.2］	p＝0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-14.6±26.1	－	－
		本剤 30 mg 群	-40.2±23.4	-22.7［-28.6－-16.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-38.7±23.2	-21.3［-27.1－-15.4］	p＜0.001
圧痛関節数（68 関節）	3 日目（OC）	プラセボ群	-2.2±6.2	－	－
		本剤 30 mg 群	-5.0±5.9	-2.6［-4.1－-1.0］	p＝0.001
		本剤 80 mg 群	-4.1±5.5	-1.8［-3.4－-0.3］	p＝0.018
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-4.5±9.7	－	－
		本剤 30 mg 群	-11.9±8.6	-6.8［-8.8－-4.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-10.5±7.6	-5.9［-7.8－-4.0］	p＜0.001
腫脹関節数（66 関節）	3 日目（OC）	プラセボ群	-1.8±4.1	－	－
		本剤 30 mg 群	-3.2±4.1	-1.3［-2.4－-0.2］	p＝0.024
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.7	-1.9［-3.0－-0.8］	p＝0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-4.1±6.9	－	－
		本剤 30 mg 群	-9.8±6.2	-5.4［-6.8－-3.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-9.2±6.6	-5.3［-6.7－-3.8］	p＜0.001
HAQ-DI	1 週時（OC）	プラセボ群	-0.1±0.3	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.3±0.4	-0.3［-0.4－-0.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.3±0.4	-0.2［-0.3－-0.1］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-0.1±0.5	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6±0.6	-0.5［-0.6－-0.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5±0.5	-0.4［-0.5－-0.3］	p＜0.001
hs-CRP (mg/dL)	3 日目（OC）	プラセボ群	0.1169±1.6316	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6608±1.1532	-0.6613［-0.9384－-0.3841］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5685±1.2807	-0.6746［-0.9517－-0.3976］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	0.4574±3.0225	－	－
		本剤 30 mg 群	-1.1745±1.8114	-1.4120［-1.8802－-0.9439］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.7953±2.0916	-1.2449［-1.7118－-0.7780］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-92a～96a、100a、Table 15.6-7a から引用

表 2.7.3-15　最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3001-JA 試験）

評価項目	時期	投与群	変化量 平均値±SD
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-19.4±24.5
		本剤 80 mg 群	-21.3±23.4
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-22.9±27.3
		本剤 80 mg 群	-30.0±29.5
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-20.9±26.5
		本剤 80 mg 群	-20.8±23.0
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-24.7±29.8
		本剤 80 mg 群	-31.4±32.6
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-26.5±22.7
		本剤 80 mg 群	-23.7±19.8
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-35.7±24.2
		本剤 80 mg 群	-35.9±24.3
圧痛関節数（68 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-6.0±7.6
		本剤 80 mg 群	-4.2±3.9
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-10.2±8.8
		本剤 80 mg 群	-9.3±6.9
腫脹関節数（66 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-4.9±5.0
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.0
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-7.2±6.3
		本剤 80 mg 群	-6.6±5.7
HAQ-DI	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-0.3±0.5
		本剤 80 mg 群	-0.4±0.5
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.4±0.6
		本剤 80 mg 群	-0.6±0.7
hs-CRP (mg/dL)	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-1.5471±1.6041
		本剤 80 mg 群	-1.6085±1.6997
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.8831±2.0574
		本剤 80 mg 群	-0.9884±1.5656

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-18a～22a、26a、Table 15.6-1a から引用

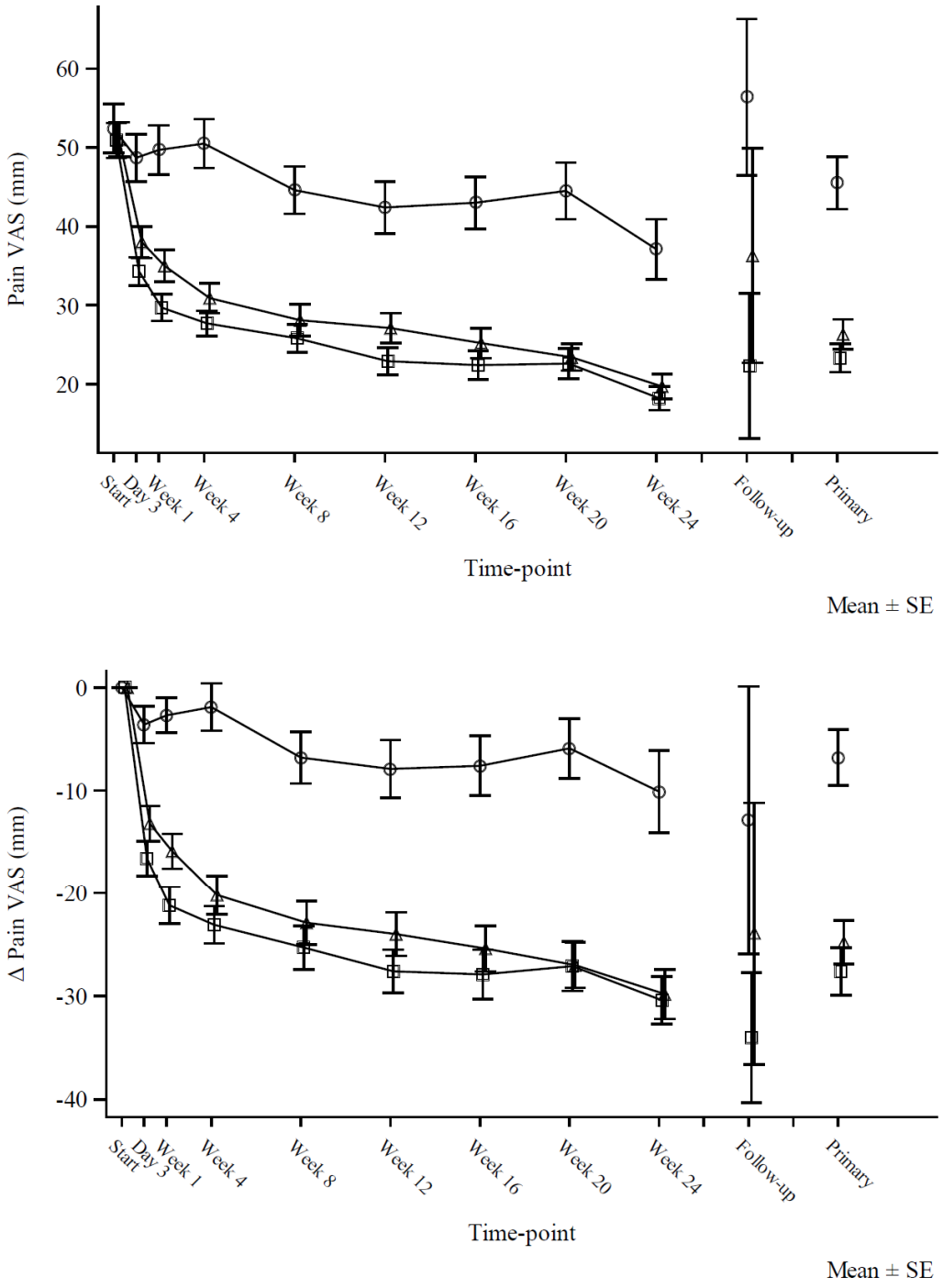


図 2.7.3-10 患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3000-JA 試験）

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-11a から引用

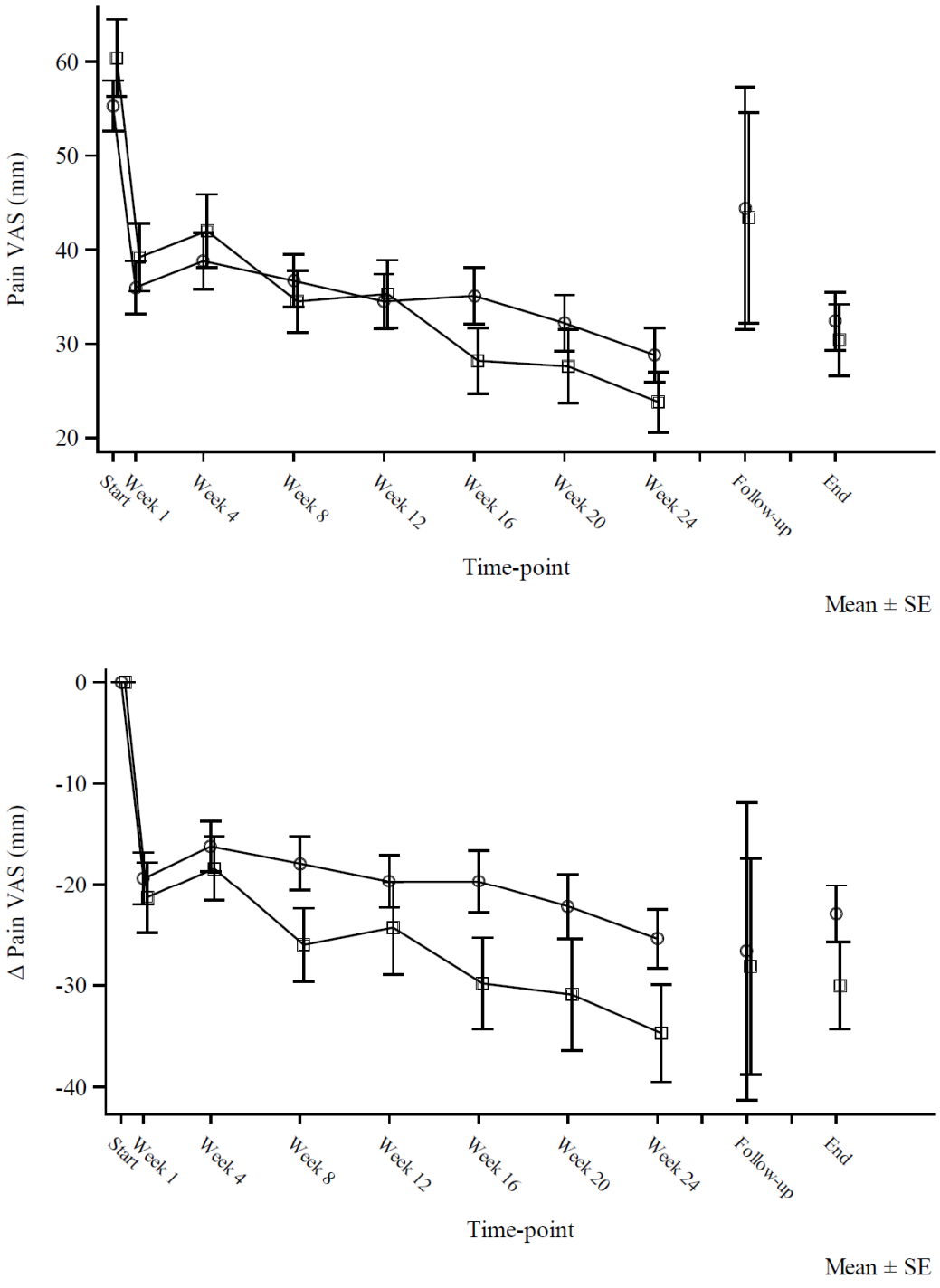


図 2.7.3-11　患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3001-JA 試験）

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-9a から引用

以上の結果より、MTX 併用及び MTX 非併用ともに、本剤 30 mg 及び 80 mg で、最短の評価時点である投与 3 日目又は 1 週時から RA 症状の改善が認められ、効果は 24 週まで持続した。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

2.7.3.3.2.2　関節の構造的損傷の防止効果（mTSS）

(1)　24 週時の mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（3000-JA 試験　主要評価項目）

3000-JA 試験における 24 週時のΔmTSS（直線外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.9±1.9、本剤 30 mg 群 0.6±2.3、80 mg 群 0.5±1.8 であった（表 2.7.3-16）。また、24 週時のΔ mTSS［最小二乗平均（95%信頼区間）］はプラセボ群 0.8［0.3 – 1.3］、本剤 30 mg 群 0.6［0.2 – 0.9］、80 mg 群 0.4［0.0 – 0.8］であった。プラセボ群と本剤群とのΔmTSS の差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は本剤 30 mg 群-0.3［-0.8 – 0.3］、80 mg 群-0.5［-1.0 – 0.1］であり、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれもプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった。また、LOCF で補完した場合も同様の結果であった。

Δmtss の累積確率プロットを図 2.7.3-12 に示した。プラセボ群と比べて本剤 30 mg 群及び 80 mg 群はΔmTSS が小さい症例が多かった。

表 2.7.3-16　mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（3000-JA 試験）

時期	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
24 週時 （直線外挿法）	プラセボ群	0.9±1.9	－	－
	本剤 30 mg 群	0.6±2.3	-0.3［-0.8 – 0.3］	p = 0.359
	本剤 80 mg 群	0.5±1.8	-0.5［-1.0 – 0.1］	p = 0.117
24 週時 （LOCF）	プラセボ群	0.8±1.6	－	－
	本剤 30 mg 群	0.6±2.1	-0.2［-0.7 – 0.3］	p = 0.477
	本剤 80 mg 群	0.4±1.8	-0.4［-0.9 – 0.2］	p = 0.168

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-9a から引用

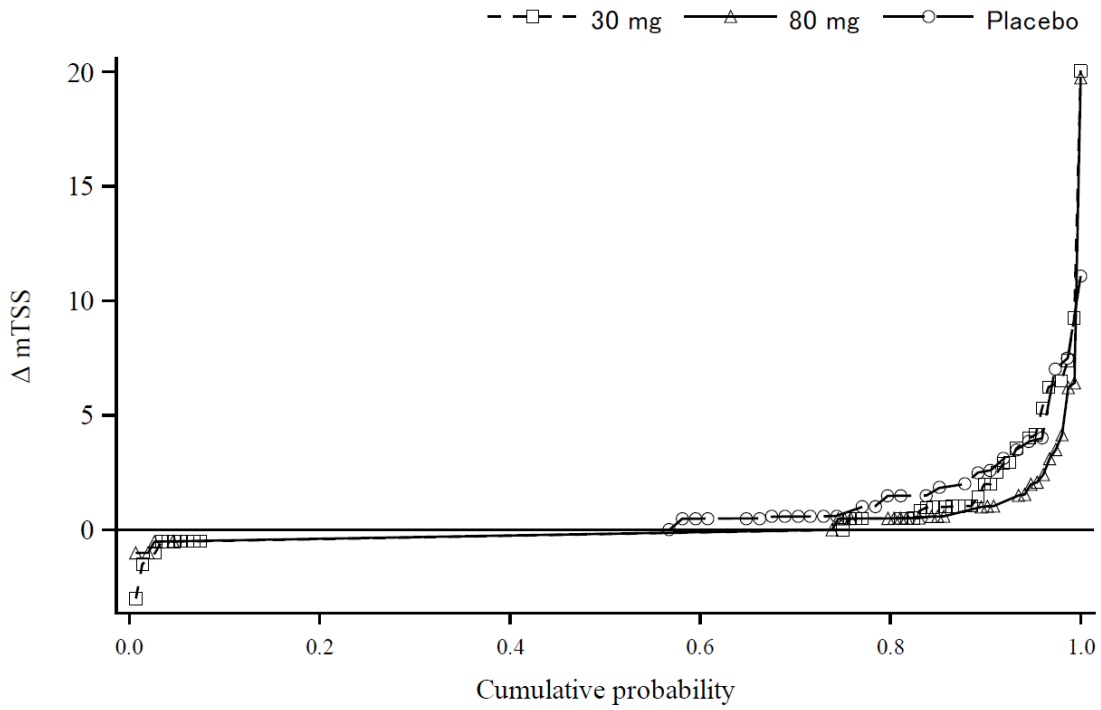


図 2.7.3-12　mTSS の累積確率プロット（3000-JA 試験）

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-5a から引用

(2)　構造的寛解（mTSS 変化量≦0.5、他）の達成率

24 週時の評価で構造的寛解の指標を達成（ΔmTSS＜0.5、≦0.0、≦0.5）、及び mTSS の変化量が SDC 以下（ΔmTSS≦SDC）であった被験者の割合を表 2.7.3-17 に示した。

ΔmTSS＜0.5 を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 60.0%（45/75 例）、本剤 30 mg 群で 75.0%（114/152 例）、80 mg 群で 75.3%（116/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボ群に対して有意に増加した（30 mg 群 p = 0.020、80 mg 群 p = 0.017）。さらに、開鍵後に行った追加解析で検討した評価（ΔmTSS≦0.0 又は≦0.5 を達成した被験者の割合）においても、いずれの投与群もプラセボ群に対して有意に増加した。また、同様に追加解析で検討した評価（ΔmTSS≦SDC であった被験者の割合）では、SDC は 1.0 であり、本剤 80 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に増加した。

以上の結果より、本剤 30 mg 及び 80 mg の関節の構造的損傷の防止効果が確認された。

表 2.7.3-17　mTSS の変化量が構造的寛解の指標を達成、又は SDC 以下であった被験者の割合（直線外挿法）（3000-JA 試験、24 週）

指標	投与群	被験者の割合（例数）	検定
ΔmTSS＜0.5	プラセボ群	60.0%（45/75）	－
	本剤 30 mg 群	75.0%（114/152）	p = 0.020
	本剤 80 mg 群	75.3%（116/154）	p = 0.017
ΔmTSS≦0.0	プラセボ群	56.0%（42/75）	－
	本剤 30 mg 群	73.0%（111/152）	p = 0.010
	本剤 80 mg 群	73.4%（113/154）	p = 0.008
ΔmTSS≦0.5	プラセボ群	64.0%（48/75）	－
	本剤 30 mg 群	78.9%（120/152）	p = 0.016
	本剤 80 mg 群	79.2%（122/154）	p = 0.013
ΔmTSS≦SDC	プラセボ群	76.0%（57/75）	－
	本剤 30 mg 群	83.6%（127/152）	p = 0.172
	本剤 80 mg 群	89.0%（137/154）	p = 0.011

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-11a、86a～88a から引用

(3)　骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア

3000-JA 試験での 24 週時の骨びらんスコアの治験薬投与開始時からの変化量（直線外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.5±0.9、本剤 30 mg 群 0.3±1.2、80 mg 群 0.3±1.1 であった。プラセボ群と本剤群との骨びらんスコアの変化量（最小二乗平均）の差（95%信頼区間）は本剤 30 mg 群-0.2［-0.5 – 0.2］、80 mg 群-0.2［-0.5 – 0.1］であり、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれもプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3-18）。

3000-JA 試験での 24 週時の関節裂隙狭小化スコアの治験薬投与開始時からの変化量（直接外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.4±1.3、本剤 30 mg 群 0.3±1.3、80 mg 群 0.1±0.8 であった。プラセボ群と本剤群との関節裂隙狭小化スコアの変化量（最小二乗平均）の差（95%信頼区間）は本剤 30 mg 群-0.1［-0.4 – 0.2］、80 mg 群-0.3［-0.6 – 0.1］であり、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれもプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3-18）。

表 2.7.3-18　骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（3000-JA 試験、24 週時）

評価項目	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均（95%信頼区間）	検定
骨びらんスコア	プラセボ群	0.5±0.9	－	－
	本剤 30 mg 群	0.3±1.2	-0.2［-0.5 – 0.2］	p = 0.341
	本剤 80 mg 群	0.3±1.1	-0.2［-0.5 – 0.1］	p = 0.233
関節裂隙狭小化スコア	プラセボ群	0.4±1.3	－	－
	本剤 30 mg 群	0.3±1.3	-0.1［-0.4 – 0.2］	p = 0.488
	本剤 80 mg 群	0.1±0.8	-0.3［-0.6 – 0.1］	p = 0.102

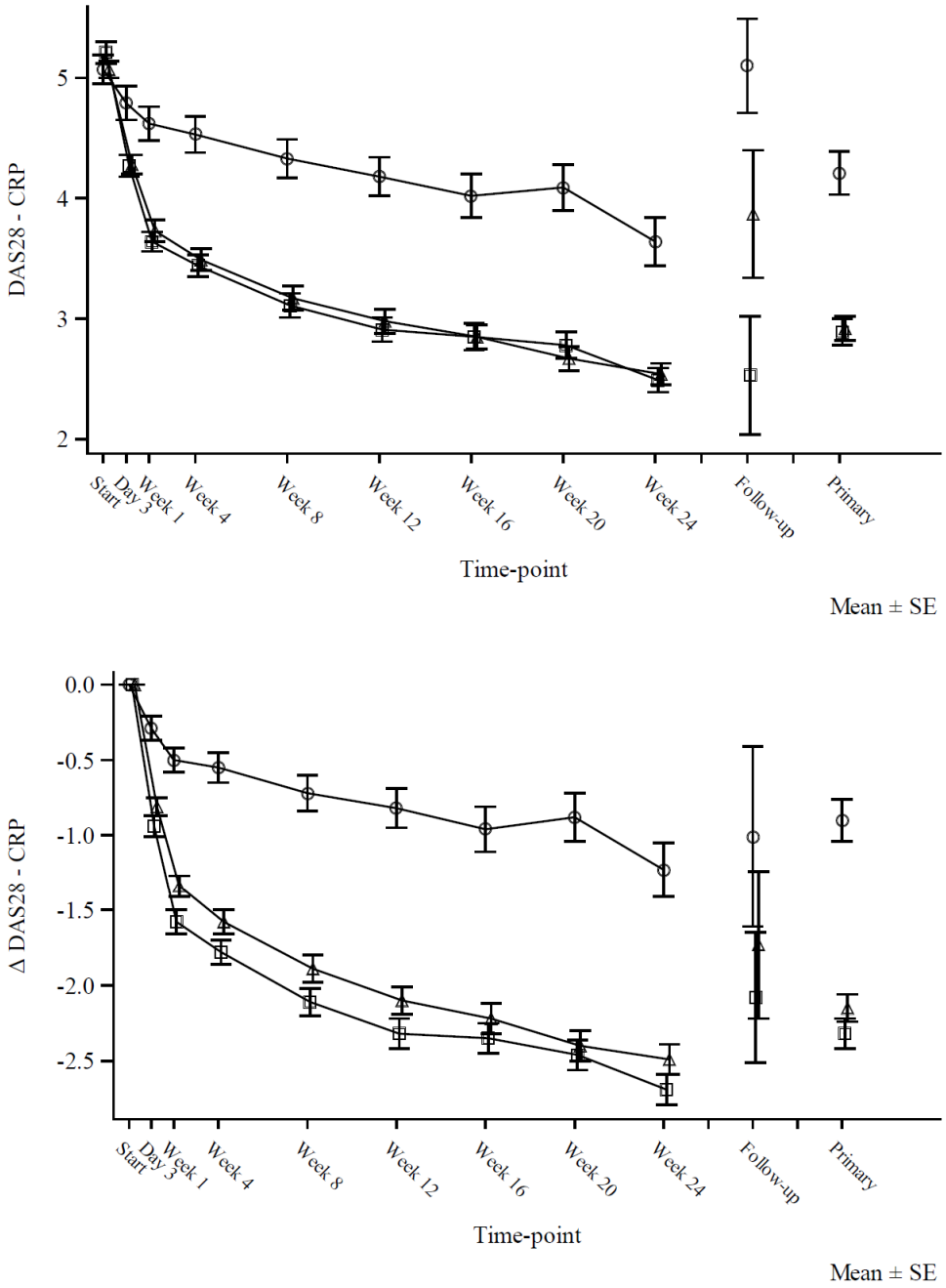
検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-50a、52a から引用

2.7.3.3.2.3 DAS28-CRP

(1) 治験薬投与開始時からの DAS28-CRP 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-0.76±1.27、本剤 30 mg 群で-2.49±1.24、本剤 80 mg 群で-2.28±1.18 であった（表 2.7.3-19）。24 週時の DAS28-CRP 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、プラセボ群で-0.82［-1.12－-0.52］、本剤 30 mg 群で-2.50［-2.72－-2.28］、本剤 80 mg 群で-2.34［-2.56－-2.12］であった。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の DAS28-CRP 変化量は同程度であった。いずれの投与群も投与 3 日目からプラセボ群に対し有意な改善を示し（いずれの群も $p<0.001$）、24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-13）。52 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.92±1.28、80 mg 群で-2.66±1.18 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-39）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.00±1.49、本剤 80 mg 群で-2.12±1.38 であった（表 2.7.3-19）。いずれの投与群も 1 週時から改善を示し 24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-14）。52 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.25±1.58、80 mg 群で-2.36±1.48 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-40）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-13　DAS28-CRP の推移（3000-JA 試験）

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-6a から引用

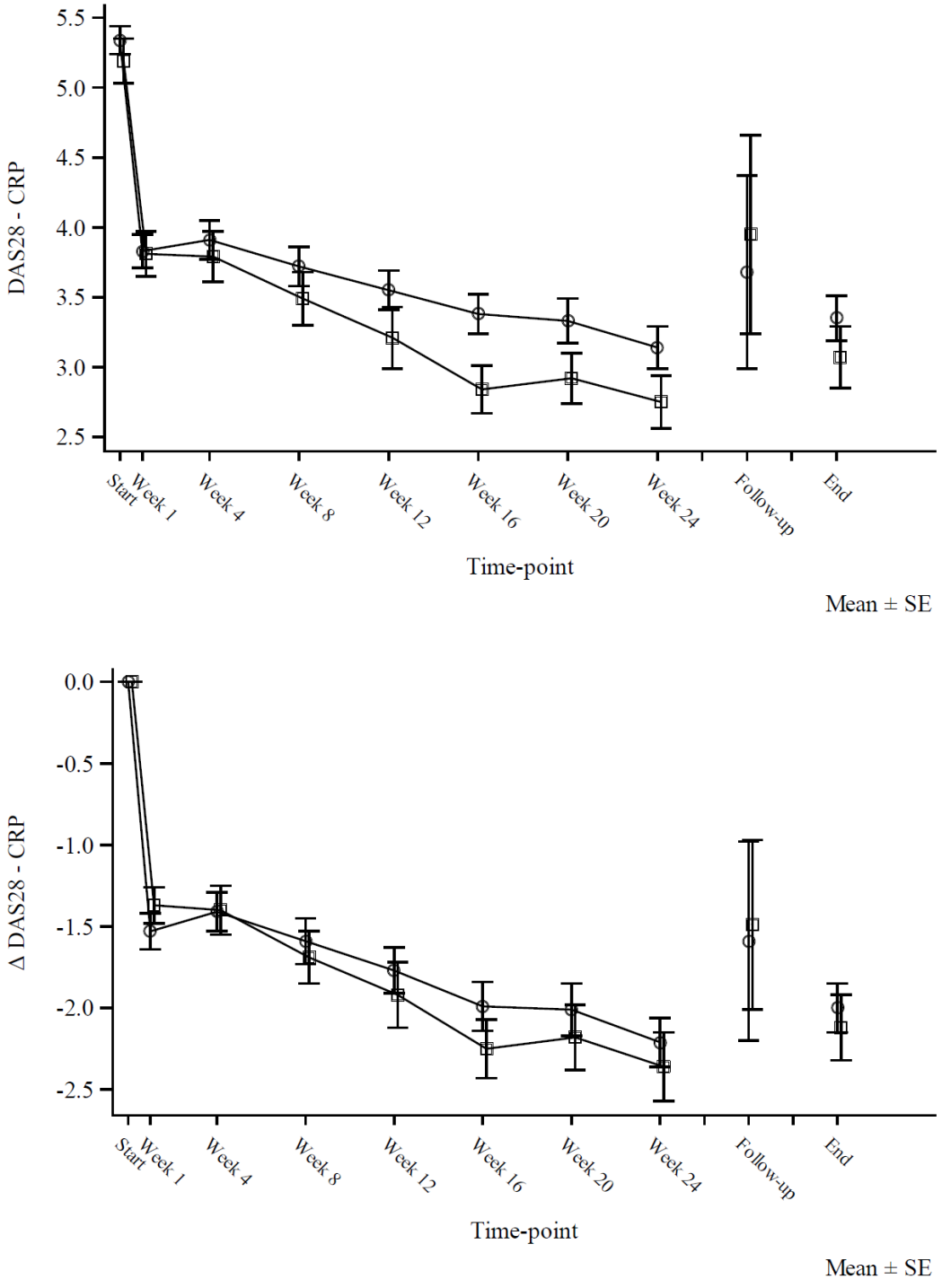


図 2.7.3-14　DAS28-CRP の推移（3001-JA 試験）

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-4a から引用

表 2.7.3-19　DAS28-CRP（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	ベースライン 平均値±SD	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.07±1.00	-0.76±1.27	－	－
	本剤 30 mg 群	5.21±1.05	-2.49±1.24	-1.68［-2.02－-1.35］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	5.07±0.90	-2.28±1.18	-1.52［-1.86－-1.19］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	5.34±0.99	-2.00±1.49	－	－
	本剤 80 mg 群	5.19±1.06	-2.12±1.38	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-89a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-15a から引用

(2)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）における 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は、プラセボ群 13.3%（10/75 例）、本剤 30 mg 群 55.9%（85/152 例）、80 mg 群 50.6%（78/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められ（いずれの群も p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の臨床的寛解達成率は同程度であった（表 2.7.3-20）。52 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 69.9%（100/143 例）、80 mg 群 64.3%（99/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は本剤 30 mg 群で 39.4%（37/94 例）、本剤 80 mg 群で 41.3%（19/46 例）であり、いずれの投与群でも改善が認められた（表 2.7.3-20）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 44.7%（42/94 例）、80 mg 群で 58.7%（27/46 例）であった。

表 2.7.3-20　DAS28-CRP 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	13.3%（10/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	55.9%（85/152）	42.6%［30.2－52.3］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	50.6%（78/154）	37.3%［25.0－47.1］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	39.4%（37/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	41.3%（19/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-109a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-6a から引用

2.7.3.3.2.4　DAS28-ESR

(1)　治験薬投与開始時からの DAS28-ESR 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の DAS28-ESR 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-0.83±1.31、本剤 30 mg 群で-2.71±1.33、本剤 80 mg 群で-2.37±1.24 であり、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の DAS28-ESR 変化量は同程度であった（表 2.7.3-21）。いずれの投与群も投与 3 日目からプラセボ群に対し有意な改善を示し（いずれの群も p＜0.001）、24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-15）。52 週時の DAS28-ESR 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤

30 mg 群で-3.12±1.34、80 mg 群で-2.78±1.27 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-41）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の DAS28-ESR の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.00±1.50、本剤 80 mg 群で-2.21±1.53 であった（表 2.7.3-21）。いずれの投与群も、1 週時から改善を示し 24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-16）。52 週時の DAS28-ESR 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.15±1.61、80 mg 群で-2.34±1.45 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-42）。

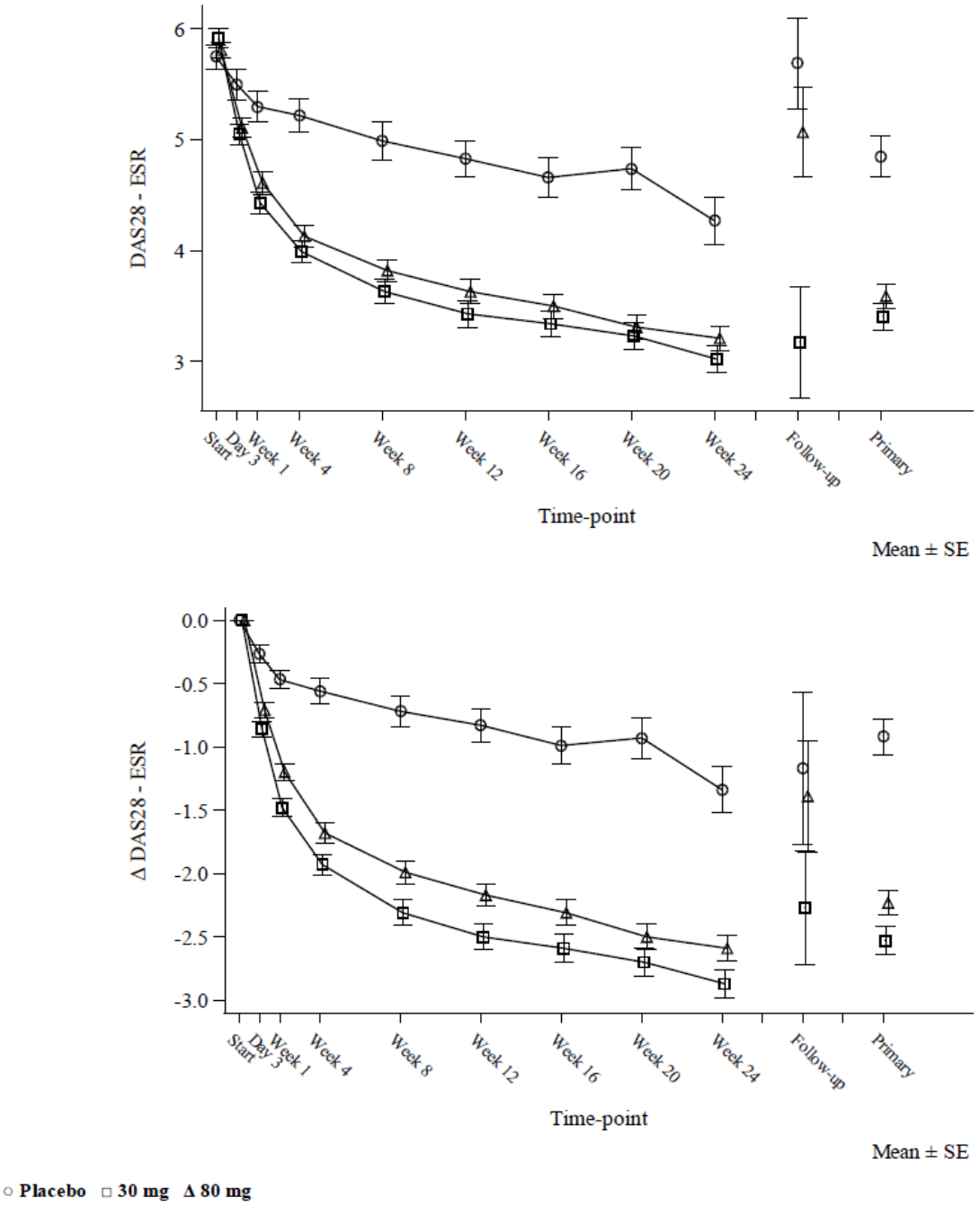


図 2.7.3-15　DAS28-ESR の推移（3000-JA 試験）

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-7a から引用

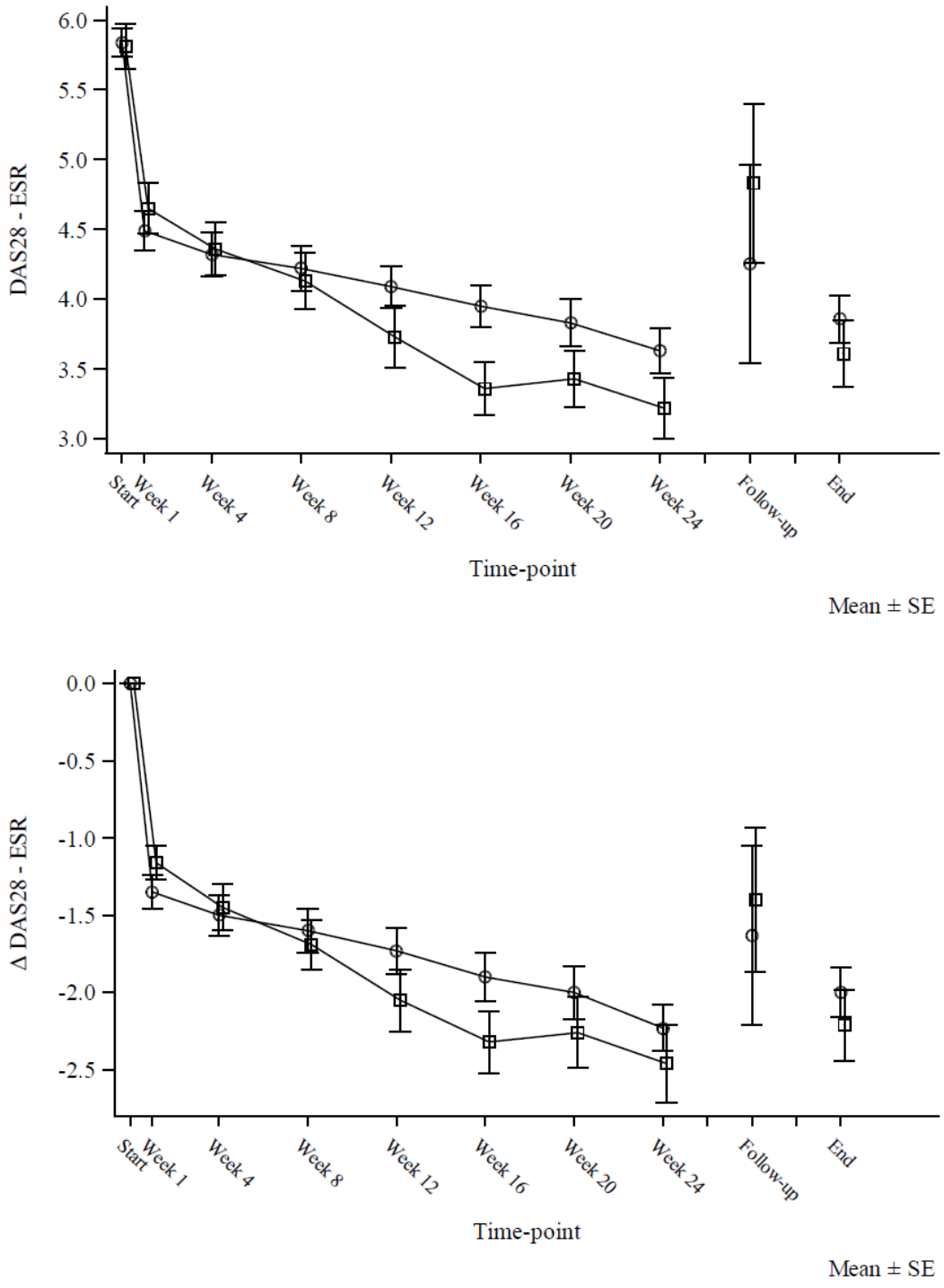


図 2.7.3-16　DAS28-ESR の推移（3001-JA 試験）

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-5a から引用

表 2.7.3-21　DAS28-ESR（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	ベースライン 平均値±SD	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.75±0.99	-0.83±1.31	－	－
	本剤 30 mg 群	5.92±1.05	-2.71±1.33	-1.84［-2.20－-1.48］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	5.81±0.89	-2.37±1.24	-1.53［-1.89－-1.17］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	5.84±0.97	-2.00±1.50	－	－
	本剤 80 mg 群	5.81±1.05	-2.21±1.53	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-90a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-16a から引用

(2)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）における 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-ESR＜2.6）を達成した被験者の割合は、プラセボ群 6.7%（5/75 例）、30 mg 群 36.2%（55/152 例）、80 mg 群 27.3%（42/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められ（いずれの群も p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の臨床的寛解達成率は同程度であった（表 2.7.3-22）。52 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-ESR＜2.6）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 47.6%（68/143 例）、80 mg 群 42.2%（65/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-ESR＜2.6）を達成した被験者の割合は本剤 30 mg 群で 21.3%（20/94 例）、本剤 80 mg 群で 23.9%（11/46 例）であり、いずれの投与群でも改善が見られた（表 2.7.3-22）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 27.7%（26/94 例）、80 mg 群で 30.4%（14/46 例）であった。

表 2.7.3-22　DAS28-ESR 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	6.7%（5/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	36.2%（55/152）	29.5%［18.7－38.3］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	27.3%（42/154）	20.6%［10.3－29.0］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	21.3%（20/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	23.9%（11/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-110a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-7a から引用

2.7.3.3.2.5　EULAR 反応（CRP）

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）の EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、プラセボ群で 50.7%、30 mg 群で 90.1%、80 mg 群で 91.6%であった。プラセボ群との差は、本剤 30 mg 群で 39.5%、80 mg 群で 40.9%であり、本剤のいずれの群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の達成率は同程度であった（表 2.7.3-23）。有効性の発現は早く、本剤のいずれの群でも EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合に投与 3 日目からプラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の EULAR 反応（CRP）が Good 又

は Moderate であった被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 95.1%、80 mg 群で 96.1%であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）の EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 83.0%、80 mg 群で 80.4%であった（表 2.7.3-23）。本剤 30 mg 群、80 mg 群の有効性は同程度であった。有効性の発現は早く、本剤のいずれの群でも EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合に投与 1 週時から効果が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 84.0%、80 mg 群で 87.0%であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

表 2.7.3-23　EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	Good impression 達成率 [a]（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	50.7%（38/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	90.1%（137/152）	39.5%［27.0－51.2］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	91.6%（141/154）	40.9%［28.6－52.5］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	83.0%（78/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	80.4%（37/46）	－	－

a Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-111a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-8a から引用

2.7.3.3.2.6　EULAR 反応（ESR）

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）の EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、プラセボ群で 50.7%、本剤 30 mg 群で 84.9%、80 mg 群で 86.4%であった。プラセボ群との差は、本剤 30 mg 群で 34.2%、80 mg 群で 35.7%であり、本剤のいずれの群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（いずれも p＜0.001）。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の達成率は同程度であった（表 2.7.3-24）。有効性の発現は早く、本剤のいずれの群でも EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合に投与 3 日目からプラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 90.9%、80 mg 群で 90.9%であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）の EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 79.8%、80 mg 群で 80.4%であった（表 2.7.3-24）。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の有効性は同程度であった。有効性の発現は早く、本剤のいずれの群でも EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合に投与 1 週時から効果が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 77.7%、80 mg 群で 84.8%であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

表 2.7.3-24　EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	Good impression 達成率 [a]（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	50.7%（38/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	84.9%（129/152）	34.2%［21.4－46.3］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	86.4%（133/154）	35.7%［23.0－47.7］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	79.8%（75/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	80.4%（37/46）	－	－

a Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-112a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-9a から引用

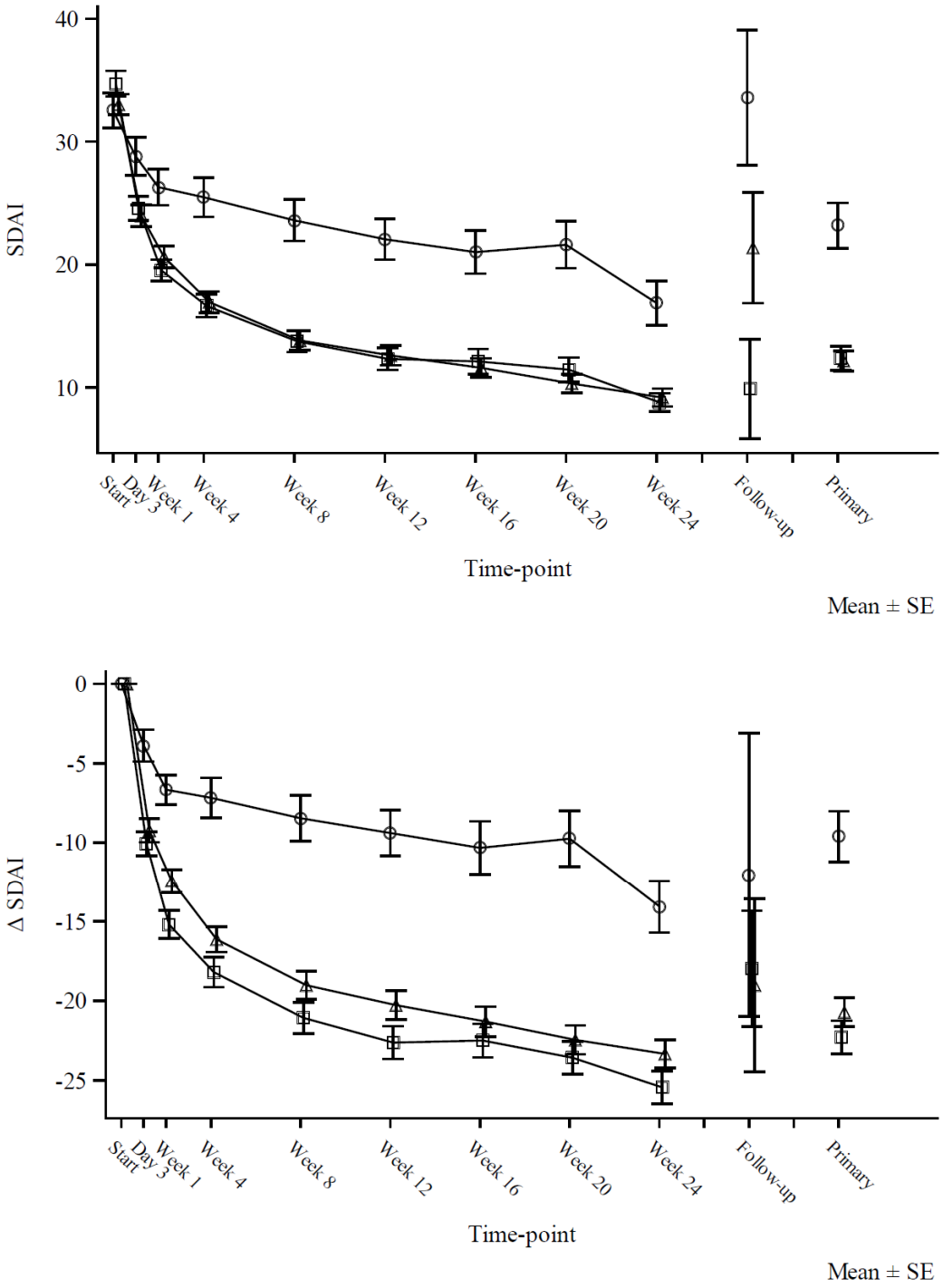
2.7.3.3.2.7　SDAI

(1)　治験薬投与開始時からの SDAI 変化量

24 週時（LOCF）の SDAI 変化量を表 2.7.3-25 に、24 週時までの SDAI の推移を図 2.7.3-17 及び図 2.7.3-18 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-8.34±13.72、本剤 30 mg 群で-23.63±12.64、本剤 80 mg 群で-21.55±11.04 であった（表 2.7.3-25）。24 週時の SDAI 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、プラセボ群で-9.43［-12.17－-6.68］、本剤 30 mg 群で-23.65［-25.68－-21.61］、本剤 80 mg 群で-22.37［-24.39－-20.35］であり、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の SDAI 変化量は同程度であった。いずれの投与群も投与 3 日目からプラセボ群に対し有意な改善を示し（いずれの群も p＜0.001）、24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-17）。52 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-27.01±12.84、80 mg 群で-24.60±10.53 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-43）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-19.36±15.00、本剤 80 mg 群-19.15±12.16 であった（表 2.7.3-25）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-18）。52 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-21.41±15.74、80 mg 群-20.04±13.35 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-44）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-17　3000-JA 試験の SDAI の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-16a から引用

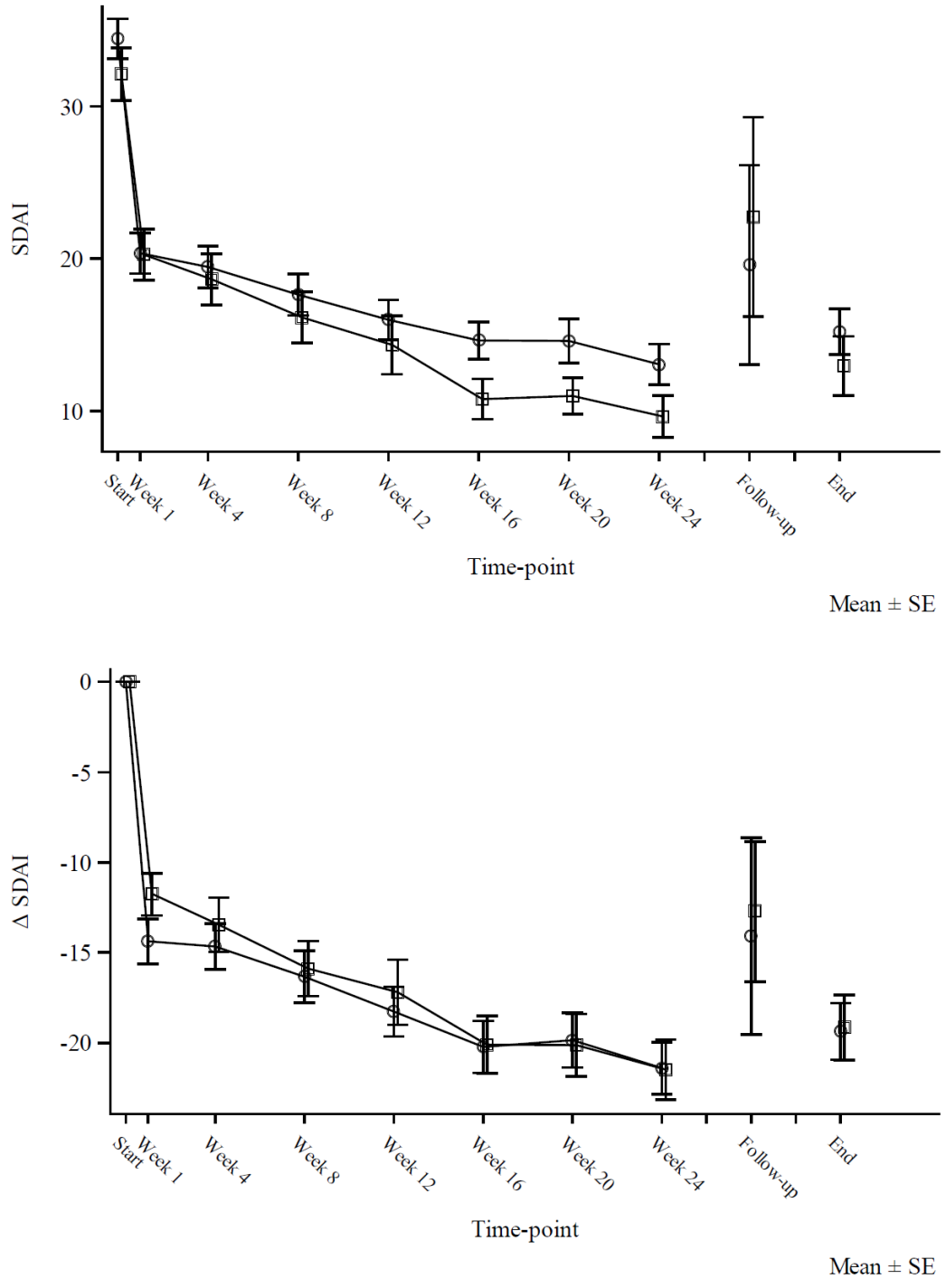


図 2.7.3-18　3001-JA 試験の SDAI の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-14a から引用

表 2.7.3-25　SDAI（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-8.34±13.72	－	－
	本剤 30 mg 群	-23.63±12.64	-14.22［-17.30－-11.15］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-21.55±11.04	-12.94［-16.01－-9.87］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-19.36±15.00	－	－
	本剤 80 mg 群	-19.15±12.16	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-99a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-25a から引用

(2)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 5.3%（4/75 例）、本剤 30 mg 群で 25.0%（38/152 例）、80 mg 群で 23.4%（36/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められ（30 mg 群 p＜0.001、80 mg 群 p = 0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の臨床的寛解達成率は同程度であった（表 2.7.3-26）。52 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 38.5%（55/143 例）、80 mg 群で 37.0%（57/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）で 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、30 mg 群で 19.1%（18/94 例）、80 mg 群で 19.6%（9/46 例）であった（表 2.7.3-26）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 20.2%（19/94 例）、80 mg 群で 21.7%（10/46 例）であった。

表 2.7.3-26　SDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.3%（4/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	25.0%（38/152）	19.7%［9.9－27.8］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	23.4%（36/154）	18.0%［8.4－26.0］	p = 0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	19.1%（18/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	19.6%（9/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-114a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-11a から引用

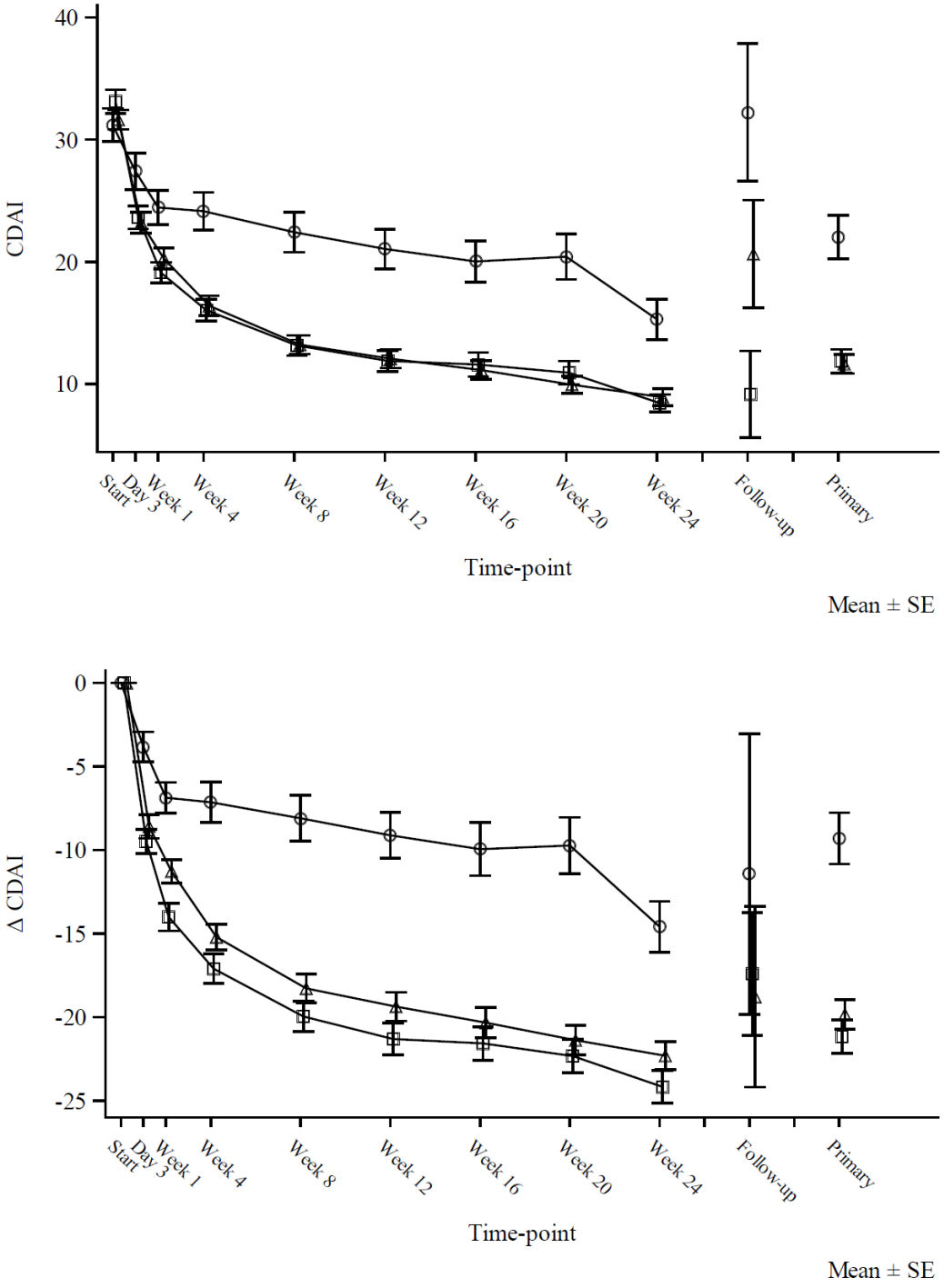
2.7.3.3.2.8　CDAI

(1)　治験薬投与開始時からの CDAI 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の CDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-8.80±13.25、本剤 30 mg 群で-22.45±11.94、本剤 80 mg 群で-20.67±10.56 であった。24 週時の CDAI 変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、本剤 30 mg 群で-12.71［-15.63－-9.80］、本剤 80 mg 群で-11.64［-14.55－-8.73］であり、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の CDAI 変化量は同程度であった（表 2.7.3-27）。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群は投与 3 日目からプラセボ群に対し有意な改善を示し、24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-19）。52 週時

の CDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-25.92±11.75、80 mg 群で-23.59±10.02 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-45）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の CDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-18.41±13.81、本剤 80 mg 群-18.16±11.30 であった（表 2.7.3-27）。本剤 30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週時から改善が認められ、24 週まで効果は持続した（図 2.7.3-20）。52 週時の CDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-20.39±14.67、80 mg 群-18.81±12.49 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-46）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-19　3000-JA 試験の CDAI の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-15a から引用

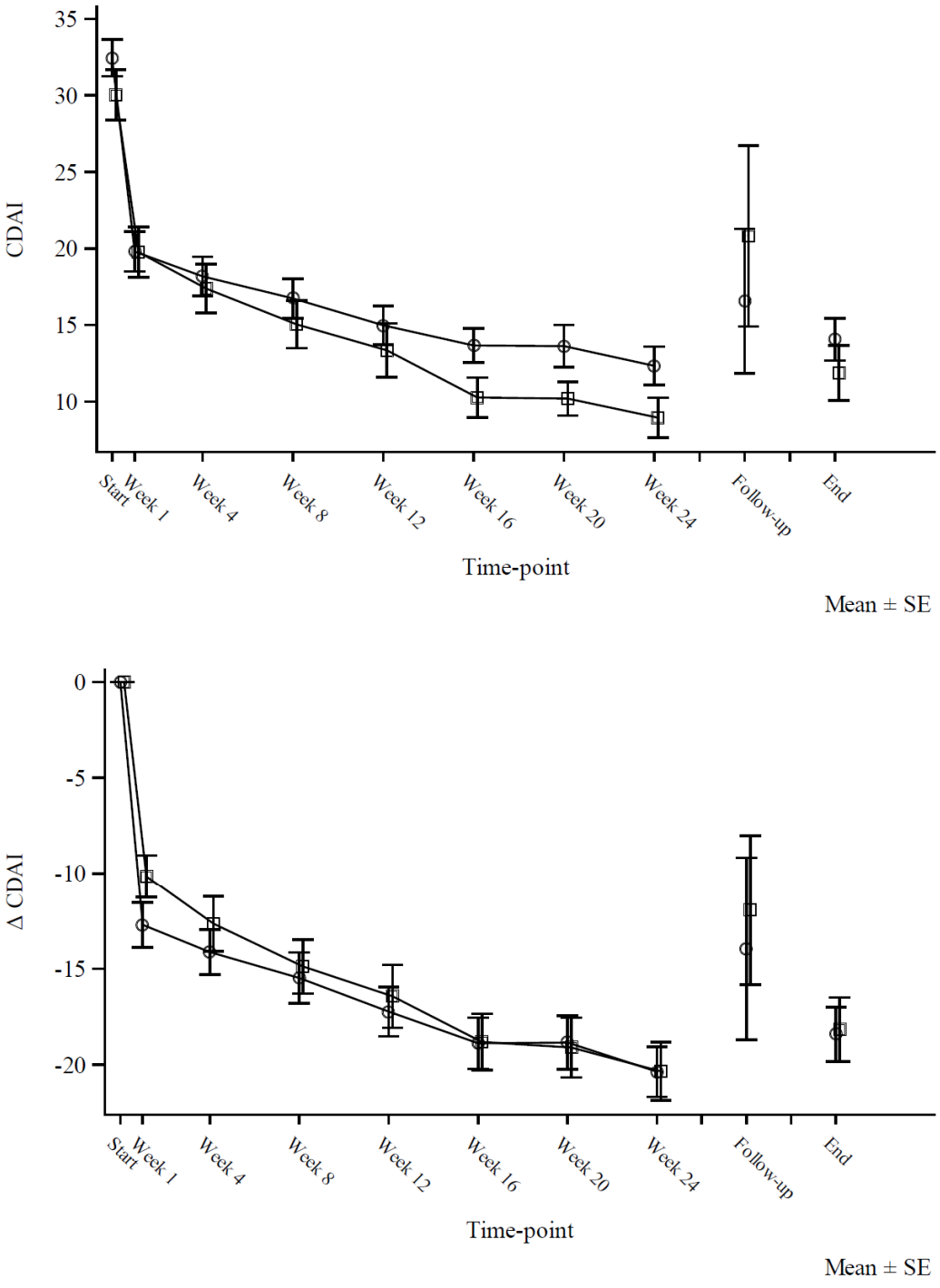


図 2.7.3-20　3001-JA 試験の CDAI の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-13a から引用

表 2.7.3-27　CDAI（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-8.80±13.25	－	－
	本剤 30 mg 群	-22.45±11.94	-12.71［-15.63－-9.80］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-20.67±10.56	-11.64［-14.55－-8.73］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-18.41±13.81	－	－
	本剤 80 mg 群	-18.16±11.30	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-98a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-24a から引用

(2)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（CDAI≦2.8）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 6.7%（5/75 例）、本剤 30 mg 群で 25.0%（38/152 例）、本剤 80 mg 群で 20.8%（32/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められた（30 mg 群 p = 0.001、80 mg 群 p = 0.006）（表 2.7.3-28）。52 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（CDAI≦2.8）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 38.5%（55/143 例）、80 mg 群で 35.1%（54/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）で 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（CDAI≦2.8）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 18.1%（17/94 例）、本剤 80 mg 群で 17.4%（8/46 例）であった（表 2.7.3-28）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 19.1%（18/94 例）、80 mg 群で 21.7%（10/46 例）であった。

表 2.7.3-28　CDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	6.7%（5/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	25.0%（38/152）	18.3%［8.2－26.7］	p = 0.001
	本剤 80 mg 群	20.8%（32/154）	14.1%［4.3－22.1］	p = 0.006
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	18.1%（17/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	17.4%（8/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-113a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-10a から引用

2.7.3.3.2.9　Boolean 寛解

(1)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において 24 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 5.3%（4/75 例）、本剤 30 mg 群で 23.7%（36/152 例）、本剤 80 mg 群で 19.5%（30/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められた（30 mg 群 p = 0.001、80 mg 群 p = 0.005）（表 2.7.3-29）。52 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 35.0%（50/143 例）、80 mg 群で 29.9%（46/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）で 24 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 10.6%（10/94 例）、本剤 80 mg 群で 19.6%（9/46 例）であった（表 2.7.3-29）。52 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 17.0%（16/94 例）、80 mg 群で 15.2%（7/46 例）であった。

表 2.7.3-29　Boolean 寛解達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.3%（4/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	23.7%（36/152）	18.4%［8.6－26.4］	p = 0.001
	本剤 80 mg 群	19.5%（30/154）	14.1%［4.8－21.8］	p = 0.005
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	10.6%（10/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	19.6%（9/46）	－	－

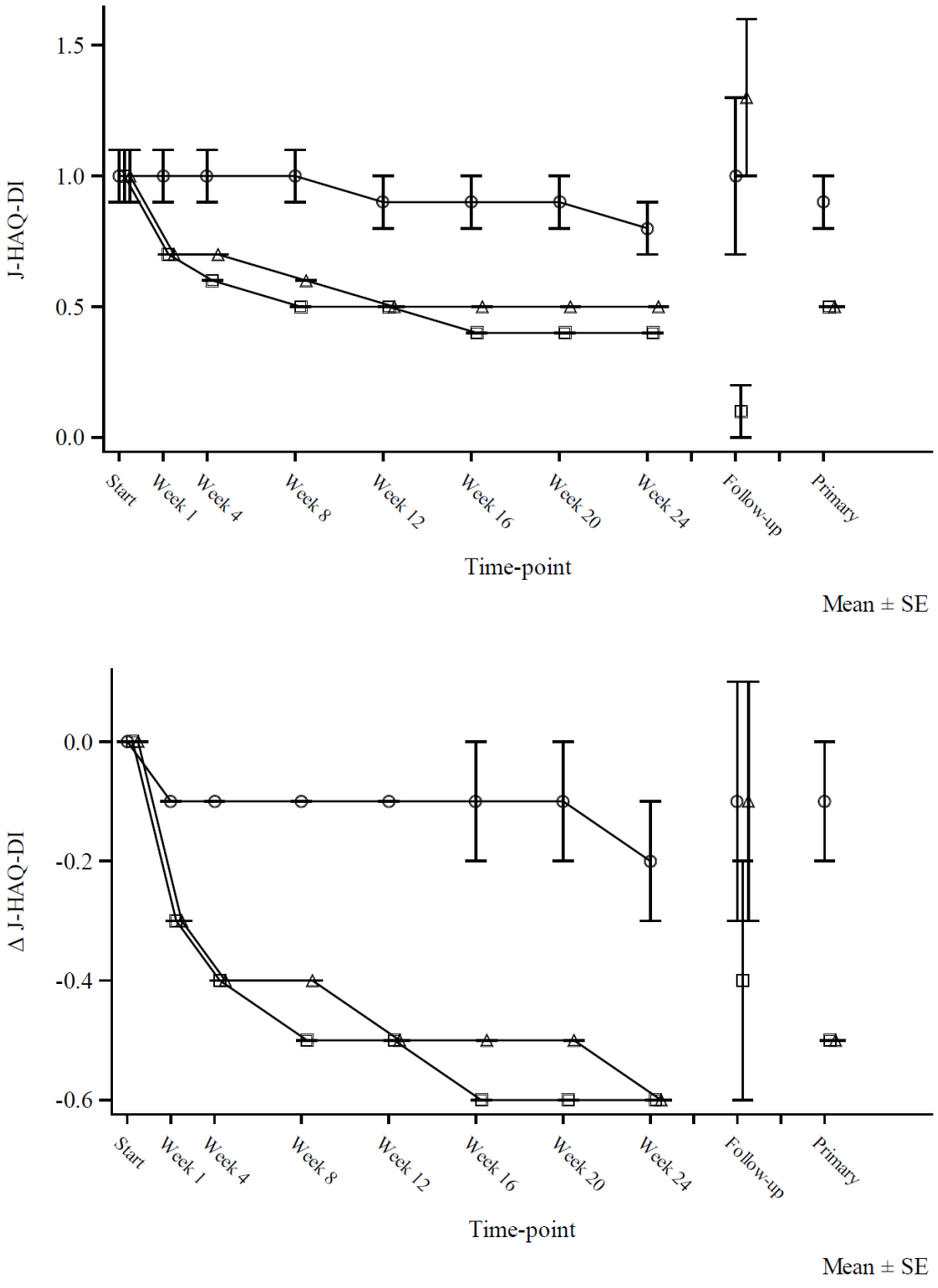
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-115a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-12a から引用

2.7.3.3.2.10　HAQ-DI

(1)　治験薬投与開始時からの HAQ-DI 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-0.1±0.5、本剤 30 mg 群で-0.6±0.6、本剤 80 mg 群で-0.5±0.5 であった（表 2.7.3-30）。24 週時の HAQ-DI 変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、本剤 30 mg 群で-0.5［-0.6－-0.4］、本剤 80 mg 群で-0.4［-0.5－-0.3］であった。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の HAQ-DI 変化量は同程度であった。いずれの投与群も 1 週時からプラセボ群に対し有意な改善を示し（いずれの群も $p<0.001$）、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-21）。52 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-0.6±0.6、80 mg 群で-0.6±0.6 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-47）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-0.4±0.6、本剤 80 mg 群で-0.6±0.7 であった（表 2.7.3-30）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-22）。52 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-0.4±0.7、80 mg 群で-0.6±0.7 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-48）。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.3-21　3000-JA 試験の HAQ-DI の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-17a から引用

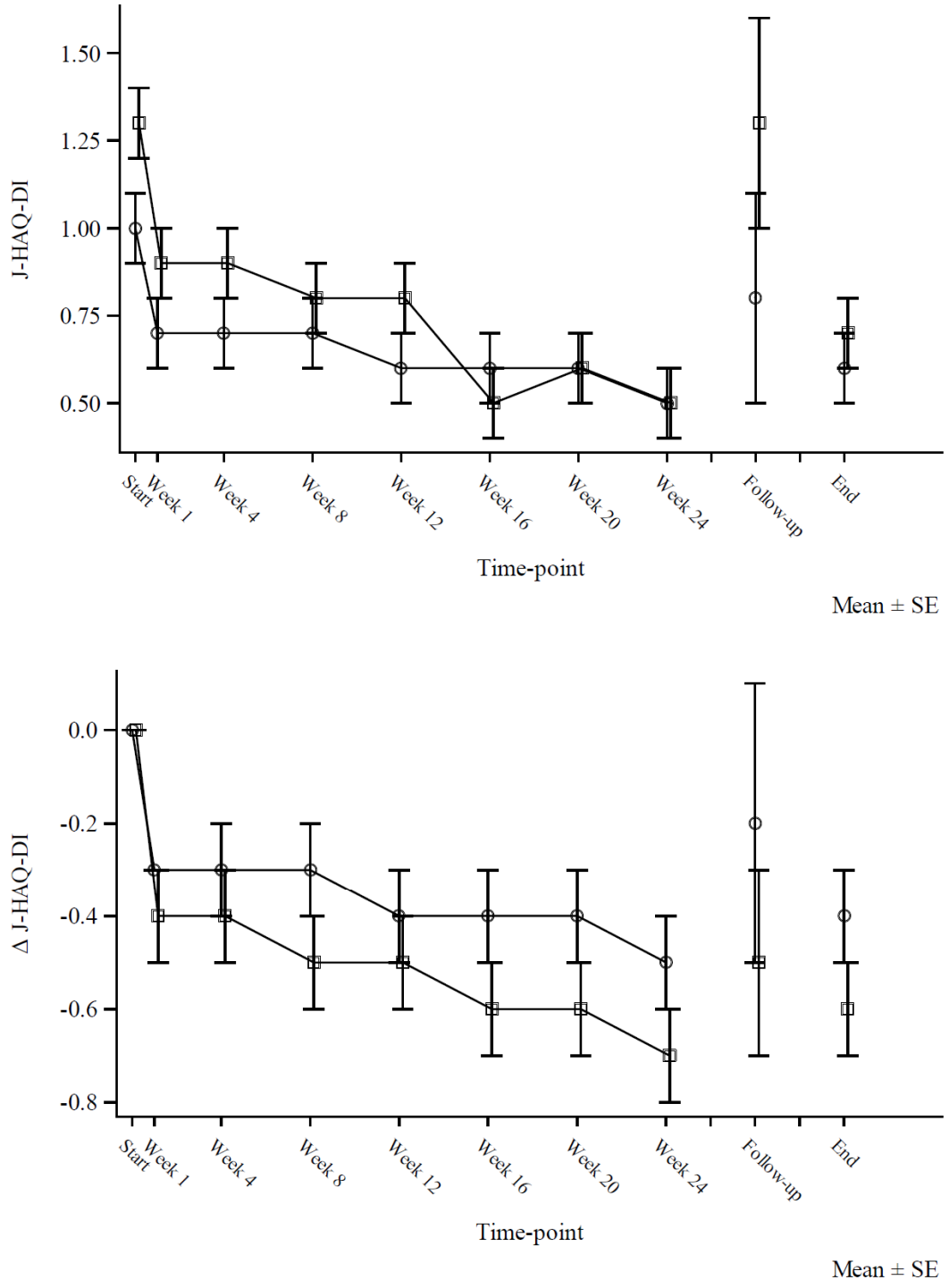


図 2.7.3-22　3001-JA 試験の HAQ-DI の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-15a から引用

表 2.7.3-30　HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-0.1±0.5	－	－
	本剤 30 mg 群	-0.6±0.6	-0.5［-0.6－-0.4］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-0.5±0.5	-0.4［-0.5－-0.3］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-0.4±0.6	－	－
	本剤 80 mg 群	-0.6±0.7	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-100a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-26a から引用

(2)　臨床的に意味のある HAQ-DI 改善

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 81.3%（61/75 例）、本剤 30 mg 群で 98.0%（149/152 例）、本剤 80 mg 群で 96.1%（148/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められ（いずれの群も p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の HAQ-DI 改善の達成率は同程度であった（表 2.7.3-31）。52 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 97.9%（140/143 例）、80 mg 群で 96.1%（148/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 89.4%（84/94 例）、本剤 80 mg 群で 93.5%（43/46 例）であった（表 2.7.3-31）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 90.4%（85/94 例）、80 mg 群で 93.5%（43/46 例）であった。

表 2.7.3-31　HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	HAQ-DI 改善基準 達成率（例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	81.3%（61/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	98.0%（149/152）	16.7%［8.6－27.0］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	96.1%（148/154）	14.8%［6.4－25.2］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	89.4%（84/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	93.5%（43/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-117a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-14a から引用

(3)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において 24 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 32.0%（24/75 例）、本剤 30 mg 群で 72.4%（110/152 例）、本剤 80 mg 群で 62.3%（96/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボとの有意差が認められ（いずれの群も p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の機能的寛解達成率は同程度であった（表 2.7.3-32）。52 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 75.5%（108/143 例）、80 mg 群で 65.6%（101/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）で 24 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 57.4%（54/94 例）、本剤 80 mg 群で 50.0%（23/46 例）であった（表 2.7.3-32）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 61.7%（58/94 例）、80 mg 群で 58.7%（27/46 例）であった。

表 2.7.3-32　HAQ-DI 機能的寛解基準達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	機能的寛解基準達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	32.0%（24/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	72.4%（110/152）	40.4%［26.8－51.8］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	62.3%（96/154）	30.3%［16.6－42.3］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	57.4%（54/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	50.0%（23/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-116a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-13a から引用

2.7.3.3.2.11　hs-CRP 及び ESR

(1)　hs-CRP

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）の hs-CRP 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 0.4574±3.0225 mg/dL、本剤 30 mg 群で-1.1745±1.8114 mg/dL、本剤 80 mg 群で-0.7953±2.0916 mg/dL であった。プラセボ群との差は、本剤 30 mg 群で-1.4120 mg/dL、本剤 80 mg 群で-1.2449 mg/dL であり、本剤のいずれの群でもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の hs-CRP 変化量は同程度であった（表 2.7.3-33）。有効性の発現は早く、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群ともに投与 3 日目からプラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-23）。52 週時の hs-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-1.0850±2.3130 mg/dL、80 mg 群で-0.9112±2.1319 mg/dL であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-49）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）の hs-CRP 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 30 mg 群で-0.8831±2.0574 mg/dL、本剤 80 mg 群で-0.9884±1.5656 mg/dL であった（表 2.7.3-33）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-24）。52 週時の hs-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-1.0797±1.9890 mg/dL、80 mg 群で-1.2317±1.8703 mg/dL であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-50）。

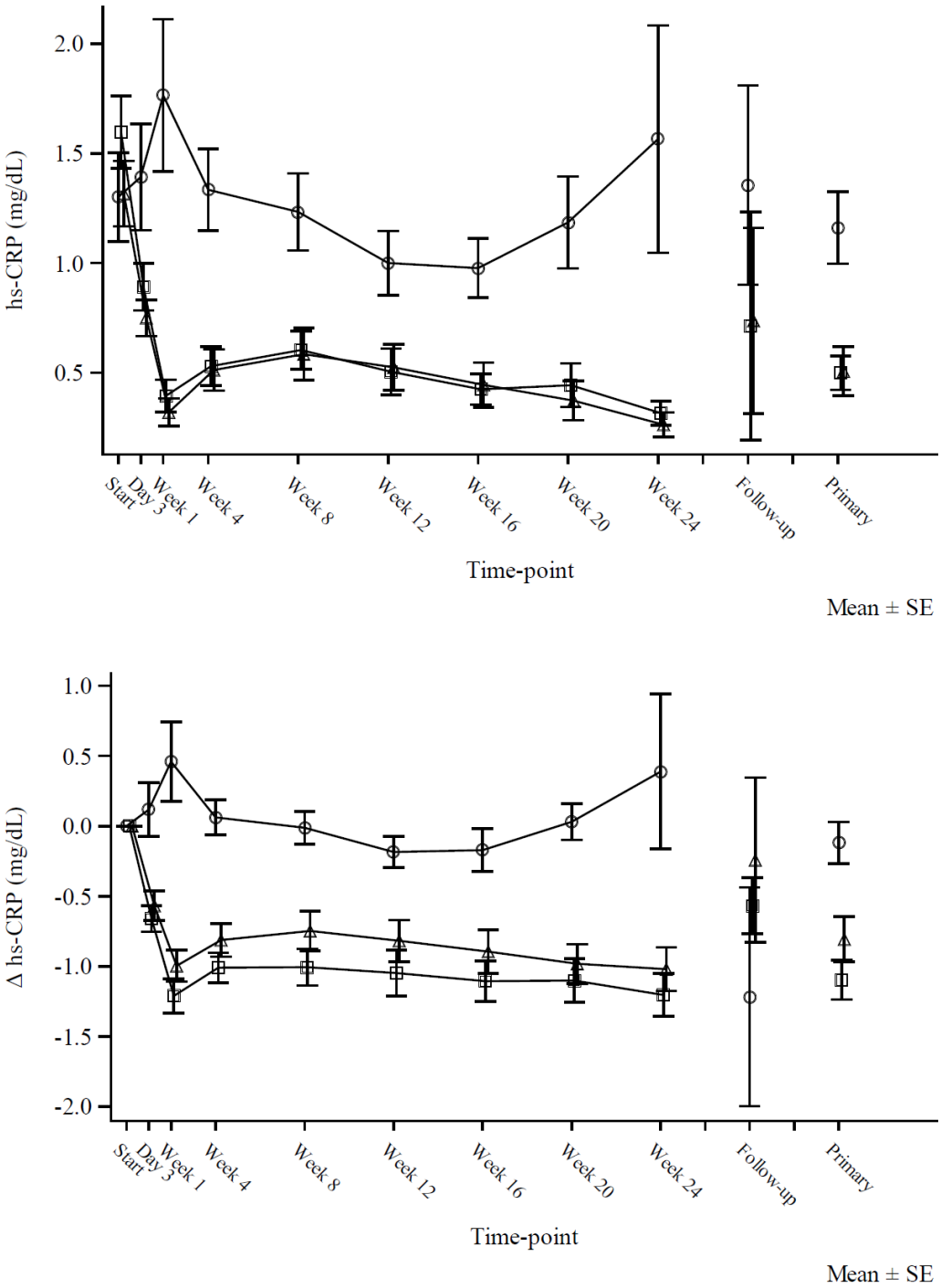
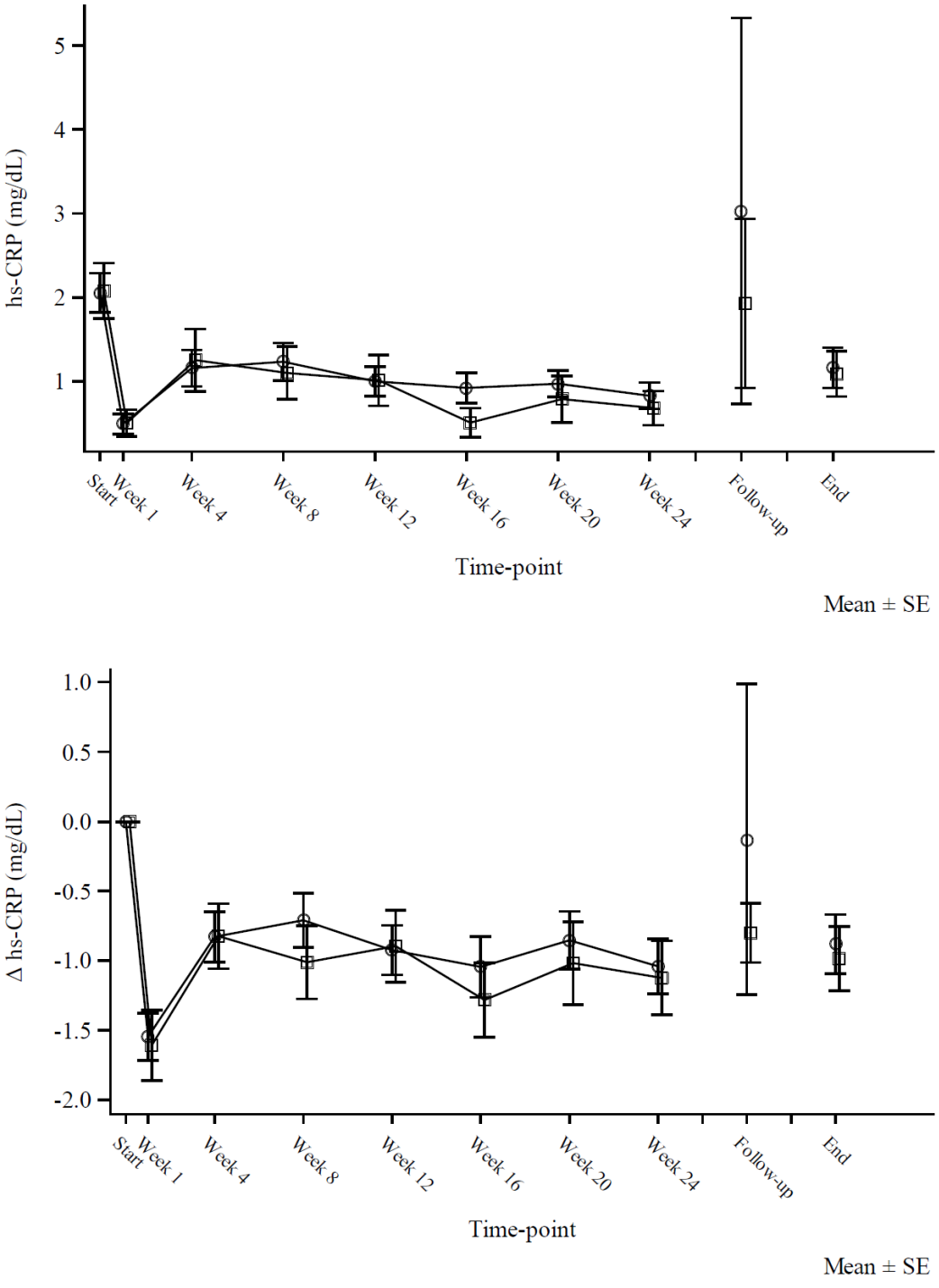


図 2.7.3-23　3000-JA 試験の hs-CRP の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.6-1a から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-24　3001-JA 試験の hs-CRP の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.6-1a から引用

表 2.7.3-33　hs-CRP 変化量（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量（mg/dL） 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	0.4574±3.0225	－	－
	本剤 30 mg 群	-1.1745±1.8114	-1.4120［-1.8802－-0.9439］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-0.7953±2.0916	-1.2449［-1.7118－-0.7780］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-0.8831±2.0574	－	－
	本剤 80 mg 群	-0.9884±1.5656	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.6-7a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.6-1a から引用

(2)　ESR

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）の ESR 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-0.7±16.7 mm/h、本剤 30 mg 群で-17.8±18.6 mm/h、本剤 80 mg 群で-15.8±18.7 mm/h であった。プラセボ群との差は、本剤 30 mg 群で-15.3 mm/h、本剤 80 mg 群で-14.0 mm/h であり、本剤のいずれの群でもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ESR 変化量は同程度であった（表 2.7.3-34）。有効性の発現は早く、本剤 30 mg 群では投与 3 日目から、本剤 80 mg 群では 1 週時からプラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-25）。52 週時の ESR 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-19.9±22.2 mm/h、80 mg 群で-16.3±20.5 mm/h であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-51）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）の ESR 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 30 mg 群で-10.8±19.8 mm/h、本剤 80 mg 群で-14.1±20.1 mm/h であった（表 2.7.3-34）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-26）。52 週時の ESR 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-10.0±19.1 mm/h、80 mg 群で-16.9±18.7 mm/h であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-52）。

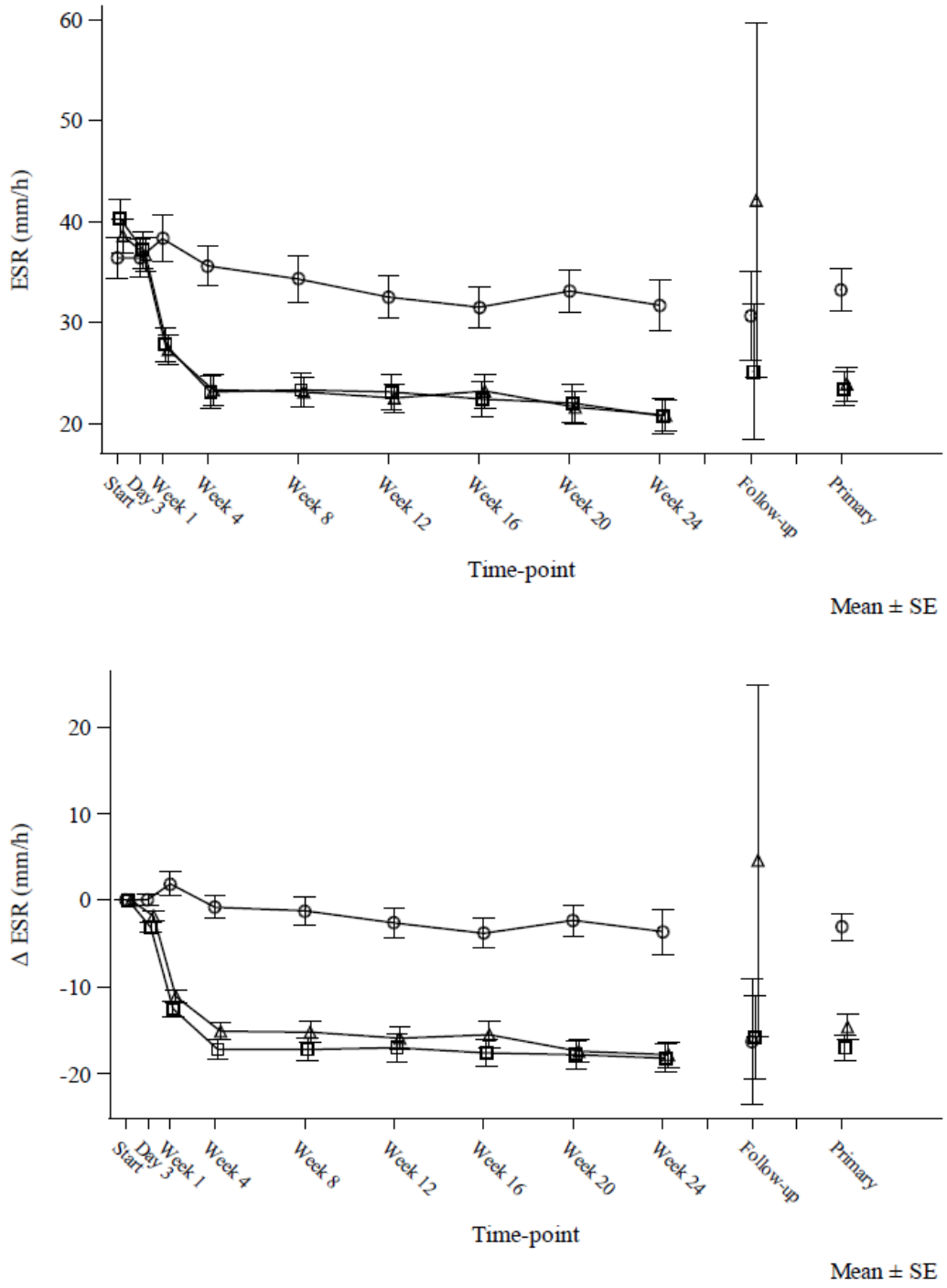


図 2.7.3-25　3000-JA 試験の ESR の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.6-2a から引用

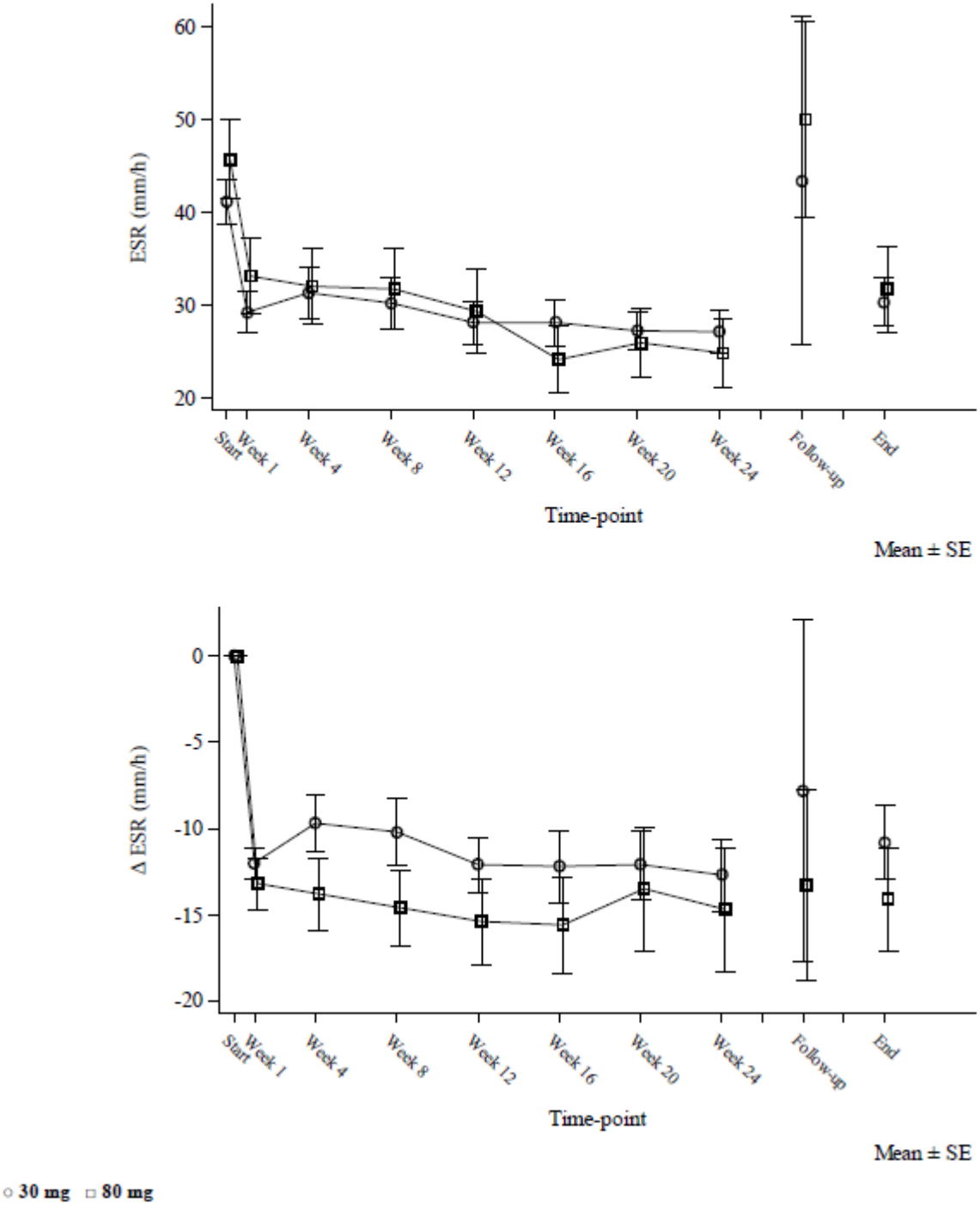


図 2.7.3-26　3001-JA 試験の ESR の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.6-2a から引用

表 2.7.3-34　ESR 変化量（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量（mm/h） 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-0.7±16.7	－	－
	本剤 30 mg 群	-17.8±18.6	-15.3［-19.8－-10.9］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-15.8±18.7	-14.0［-18.4－-9.6］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-10.8±19.8	－	－
	本剤 80 mg 群	-14.1±20.1	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.6-8a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.6-2a から引用

2.7.3.3.2.12　朝のこわばりの持続時間

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）の朝のこわばりの持続時間の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-10.6±98.9 min、本剤 30 mg 群で-56.3±92.9 min、本剤 80 mg 群で-61.8±143.6 min であった。プラセボ群との差は、本剤 30 mg 群で-38.4 min、本剤 80 mg 群で-34.1 min であり、本剤のいずれの群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少し（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の朝のこわばりの持続時間の変化量は同程度であった（表 2.7.3-35）。有効性の発現は早く、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群ともに投与 3 日目からプラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続したものの、有意差が認められない時点もあった（図 2.7.3-27）。52 週時の朝のこわばりの持続時間の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-59.3±96.7 min、80 mg 群で-70.9±152.7 min であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-53）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）の朝のこわばりの持続時間の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 30 mg 群で-35.2±74.6 min、本剤 80 mg 群で-64.8 ±105.7 min であった（表 2.7.3-35）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.7.3-28）。52 週時の朝のこわばりの持続時間の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-38.2±69.0 min、80 mg 群で-54.6±102.8 min であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した（図 2.7.3-54）。

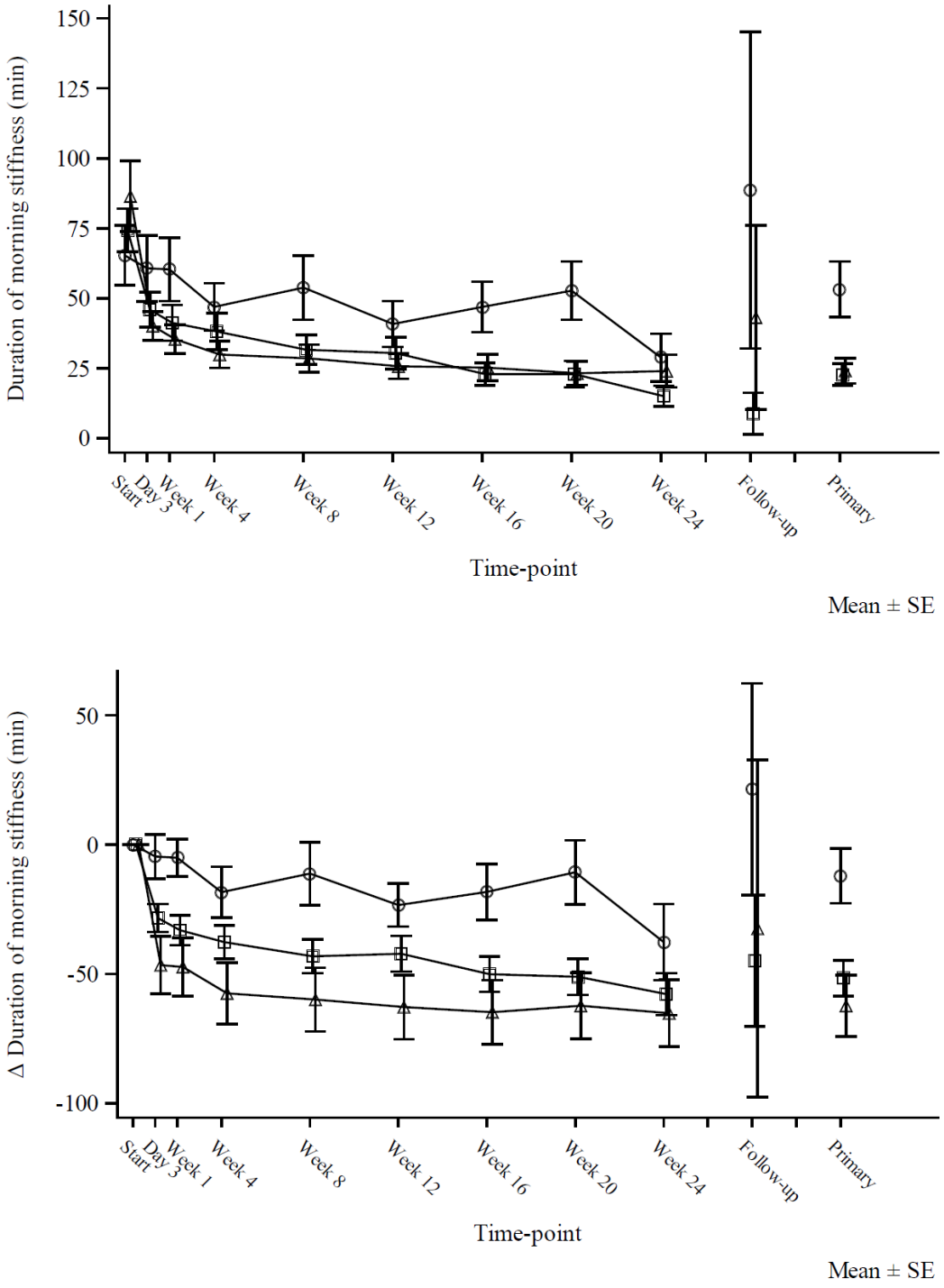


図 2.7.3-27　3000-JA 試験の朝のこわばりの持続時間の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-14a から引用

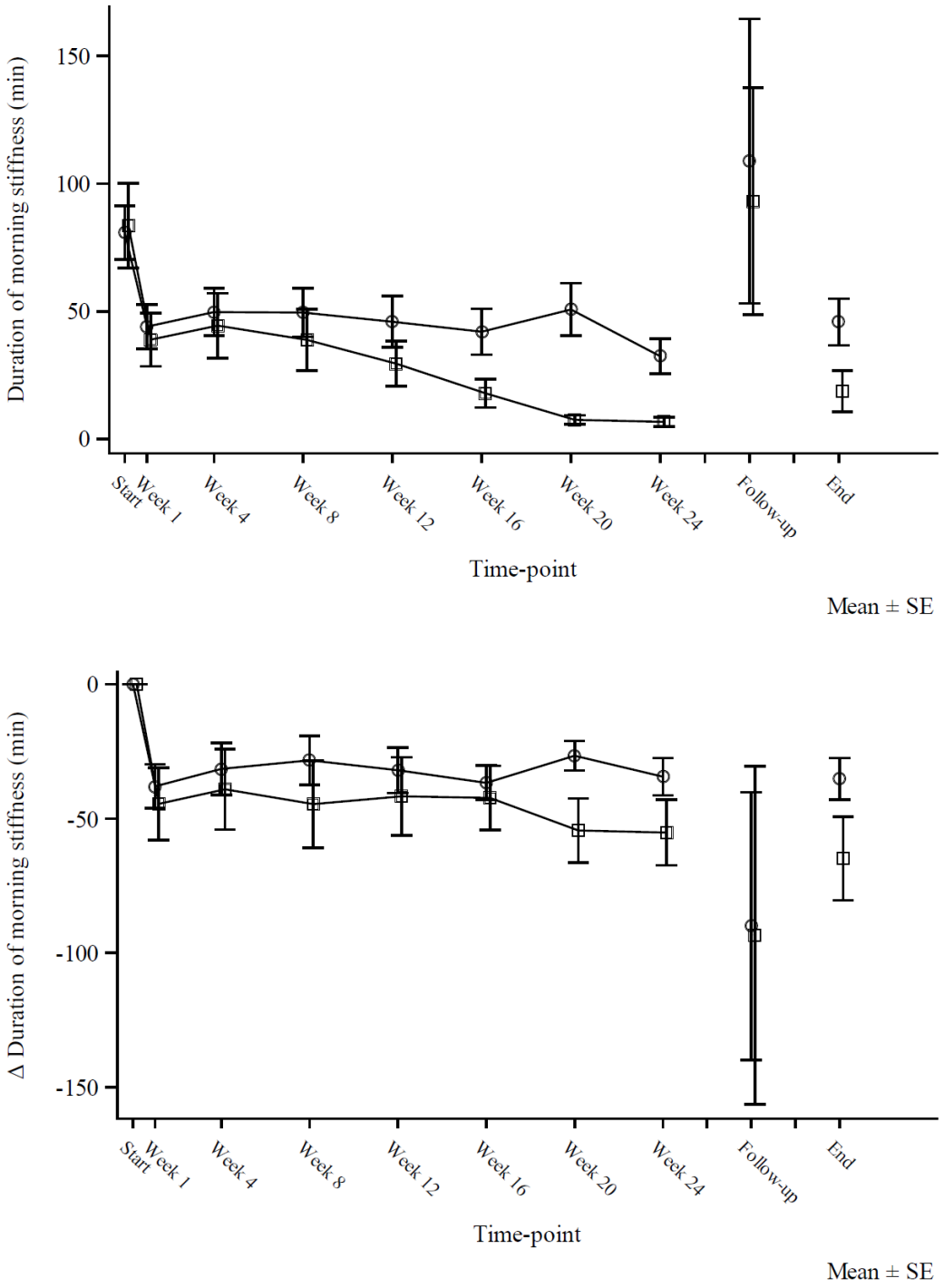


図 2.7.3-28　3001-JA 試験の朝のこわばりの持続時間の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-12a から引用

表 2.7.3-35　朝のこわばりの持続時間の変化量（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量（min） 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-10.6±98.9	－	－
	本剤 30 mg 群	-56.3±92.9	-38.4［-55.3－-21.5］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-61.8±143.6	-34.1［-51.0－-17.2］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-35.2±74.6	－	－
	本剤 80 mg 群	-64.8±105.7	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-97a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-23a から引用

2.7.3.3.2.13　EQ-5D-5L

3000-JA 試験において、24 週時（LOCF）の EQ-5D-5L の各項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み及び EQ-VAS）の変化量は本剤 30 mg 群、本剤 80 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意に改善が認められ、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の各項目の変化量は同程度であった（表 2.7.3-36）。また、52 週時も同様であった（表 2.7.3-44）。

3001-JA 試験での 24 週時（LOCF）の EQ-5D-5L の各項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み及び EQ-VAS）の変化量は、本剤 30 mg 群、80 mg 群ともに 3000-JA 試験と同程度であった（表 2.7.3-36）。また、52 週時も同様であった（表 2.7.3-44）。

表 2.7.3-36　EQ-5D-5L（24 週時、LOCF）

試験名	項目	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	移動の程度	プラセボ群	0.0±1.0	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.5±0.9	-0.5［-0.7－-0.3］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5±0.8	-0.5［-0.7－-0.3］	p＜0.001
	身の回りの管理	プラセボ群	0.1±0.9	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6±0.8	-0.6［-0.7－-0.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5±0.8	-0.6［-0.7－-0.4］	p＜0.001
	普段の活動	プラセボ群	-0.1±0.9	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.7±0.9	-0.6［-0.8－-0.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.6±0.8	-0.5［-0.7－-0.3］	p＜0.001
	痛み／不快感	プラセボ群	-0.1±1.0	－	－
		本剤 30 mg 群	-1.0±1.0	-0.9［-1.1－-0.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.9±0.9	-0.8［-1.0－-0.6］	p＜0.001
	不安／ふさぎ込み	プラセボ群	-0.1±0.7	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.2±0.8	-0.2［-0.4－-0.1］	p＝0.006
		本剤 80 mg 群	-0.3±0.7	-0.2［-0.4－-0.1］	p＝0.004
	EQ-VAS	プラセボ群	4.4±29.6	－	－
		本剤 30 mg 群	19.4±30.6	16.6［10.1－23.1］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	18.9±30.5	16.7［10.2－23.2］	p＜0.001
3001-JA 試験	移動の程度	本剤 30 mg 群	-0.3±0.9	－	－
		本剤 80 mg 群	-0.5±1.0	－	－
	身の回りの管理	本剤 30 mg 群	-0.4±0.8	－	－
		本剤 80 mg 群	-0.7±1.2	－	－
	普段の活動	本剤 30 mg 群	-0.4±0.8	－	－
		本剤 80 mg 群	-0.7±1.1	－	－
	痛み／不快感	本剤 30 mg 群	-0.6±1.0	－	－
		本剤 80 mg 群	-1.1±1.0	－	－
	不安／ふさぎ込み	本剤 30 mg 群	-0.2±0.9	－	－
		本剤 80 mg 群	-0.3±1.1	－	－
	EQ-VAS	本剤 30 mg 群	14.9±34.4	－	－
		本剤 80 mg 群	18.3±34.3	－	－

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-101a～106a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-27a～32a から引用

2.7.3.3.3　部分集団

(1)　性別、年齢、体重

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）の ACR20 改善率について性別、年齢、体重による部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても本剤 30 mg 群、80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群に対して高い有効性を示し、各部分集団による違いや用量間の違いは認められなかった（表 2.7.3-37）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、各部分集団による違いは認められなかった（表 2.7.3-45）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）の 24 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様の結果であった（表 2.7.3-37）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様に、各部分集団による違いは認められなかった（表 2.7.3-45）。

表 2.7.3-37　性別、年齢、体重別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	性別	女性	35.7%（20/56）	77.9%（81/104）	74.4%（90/121）
		男性	44.4%（8/18）	87.0%（40/46）	83.9%（26/31）
	年齢（歳）	＜65	34.5%（19/55）	77.1%（91/118）	78.3%（90/115）
		≧65	47.4%（9/19）	93.8%（30/32）	70.3%（26/37）
	体重（kg）	＜40	0.0%（0/4）	100.0%（5/5）	100.0%（4/4）
		40≦、＜50	25.0%（4/16）	77.8%（21/27）	77.5%（31/40）
		50≦、＜60	37.0%（10/27）	69.8%（37/53）	68.5%（37/54）
		60≦、＜70	41.2%（7/17）	87.9%（29/33）	81.5%（22/27）
		70≦	70.0%（7/10）	90.6%（29/32）	81.5%（22/27）
3001-JA 試験 24 週時（LOCF）	性別	女性	－	66.7%（46/69）	69.2%（27/39）
		男性	－	73.9%（17/23）	100.0%（6/6）
	年齢（歳）	＜65	－	66.7%（38/57）	74.1%（20/27）
		65≦	－	71.4%（25/35）	72.2%（13/18）
	体重（kg）	＜40	－	0.0%（0/1）	0.0%（0/0）
		40≦、＜50	－	59.3%（16/27）	100.0%（10/10）
		50≦、＜60	－	85.7%（24/28）	47.4%（9/19）
		60≦、＜70	－	66.7%（12/18）	90.9%（10/11）
		70≦	－	61.1%（11/18）	80.0%（4/5）

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-78a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-35a から引用

(2)　ベースラインの疾患活動性

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）の ACR20 改善率についてベースラインの疾患活動性（hs-CRP、DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI、SDAI）による部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても本剤 30 mg 群､80 mg 群のいずれもプラセボ群に対して高い有効性を示し、各部分集団による違いや用量間の違いは認められなかった（表 2.7.3-38）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、各部分集団による違いは認められなかった（表 2.7.3-46）。

3001-JA 試験（MTX 非併用）の 24 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様の結果であった（表 2.7.3-38）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様に、各部分集団による違いは認められなかった（表 2.7.3-46）。

表 2.7.3-38　ベースラインの疾患活動性別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	hs-CRP (mg/dL)	＜1.0	50.0%（23/46）	85.7%（72/84）	78.5%（73/93）
		1.0≦	19.2%（5/26）	74.2%（49/66）	74.1%（43/58）
	DAS28-CRP	＜3.2	100.0%（1/1）	100.0%（1/1）	0.0%（0/0）
		3.2≦、≦5.1	40.6%（13/32）	81.9%（59/72）	78.3%（65/83）
		5.1＜	36.8%（14/38）	79.2%（61/77）	75.0%（51/68）
	DAS28-ESR	＜3.2	100.0%（1/1）	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		3.2 ≦、≦5.1	36.8%（7/19）	84.4%（27/32）	72.0%（18/25）
		5.1＜	37.7%（20/53）	82.7%（91/110）	78.0%（96/123）
	CDAI	≦10.0	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		10.0＜、≦22.0	64.7%（11/17）	80.8%（21/26）	76.0%（19/25）
		22.0＜	30.4%（17/56）	80.5%（99/123）	75.8%（94/124）
	SDAI	≦11.0	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		11.0＜、≦26.0	52.2%（12/23）	81.0%（34/42）	76.2%（32/42）
		26.0＜	33.3%（16/48）	80.4%（86/107）	76.4%（81/106）
3001-JA 試験 24 週時（LOCF）	hs-CRP (mg/dL)	＜1.0	－	71.4%（25/35）	80.0%（16/20）
		1.0≦	－	67.9%（38/56）	68.0%（17/25）
	DAS28-CRP	＜3.2	－	0.0%（0/0）	66.7%（2/3）
		3.2≦、≦5.1	－	81.6%（31/38）	70.6%（12/17）
		5.1＜	－	60.4%（32/53）	76.0%（19/25）
	DAS28-ESR	＜3.2	－	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		3.2≦、≦5.1	－	77.3%（17/22）	75.0%（9/12）
		5.1＜	－	67.7%（44/65）	71.0%（22/31）
	CDAI	≦10.0	－	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		10.0＜、≦22.0	－	77.8%（14/18）	66.7%（8/12）
		22.0＜	－	66.2%（49/74）	75.8%（25/33）
	SDAI	≦11.0	－	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		11.0＜、≦26.0	－	78.3%（18/23）	68.8%（11/16）
		26.0＜	－	66.2%（45/68）	75.9%（22/29）

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-78a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-35a から引用

(3)　生物学的製剤の使用経験、TNF 阻害薬の使用経験

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）の ACR20 改善率について生物学的製剤の使用経験別、TNF 阻害薬の使用経験別の部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても本剤 30 mg 群、80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群に対して高い有効性を示した（表 2.7.3-39）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、各部分集団による違いは認められなかった（表 2.7.3-47）。本剤は生物学的製剤や TNF 阻害薬の使用経験にかかわらず有効であることが示された。

表 2.7.3-39　生物学的製剤、TNF 阻害薬の使用経験別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	生物学的製剤の使用経験	なし	37.8%（17/45）	76.8%（73/95）	73.9%（68/92）
		あり	37.9%（11/29）	87.3%（48/55）	80.0%（48/60）
	TNF 阻害薬の使用経験	なし	35.8%（19/53）	77.1%（81/105）	74.8%（80/107）
		あり（1 剤）	42.9%（6/14）	86.7%（26/30）	77.4%（24/31）
		あり（2 剤≦）	42.9%（3/7）	93.3%（14/15）	85.7%（12/14）

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-78a から引用

(4)　ADA、NAb 評価別の部分集団解析の結果

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）及び 3001-JA 試験（MTX 非併用）の 24 週時（LOCF）の ACR20 改善率について、ADA 評価別の部分集団解析の結果、3000-JA 試験、3001-JA 試験のいずれの試験も本剤 30 mg 群、80 mg 群にて ADA 発現による有効性評価への大きな影響は認められなかった（表 2.7.3-40）。また、NAb 評価別の部分集団解析の結果、本剤 30 mg 群の NAb 陽性例では有効性の減弱傾向が認められたが、本剤 80 mg 群の NAb 陽性例では有効性評価への影響は認められなかった（表 2.7.3-40）。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の 52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様に、ADA 発現による有効性評価への大きな影響は認められなかった（表 2.7.3-48）。3000-JA 試験の 52 週時（LOCF）では、30 mg 群、80 mg 群のいずれも NAb による有効性評価への影響は認められなかった。3001-JA 試験の 52 週時（LOCF）では、30 mg 群の ACR20 改善率は NAb 陰性例と NAb 陽性例で同程度であったが、その他の有効性評価では NAb 陰性例と比較して NAb 陽性例で有効性の減弱が認められた［3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-36b～41b 参照］。80 mg 群は NAb 陽性例が 1 例のみで、有効性評価への影響は不明であった（表 2.7.3-48）。

表 2.7.3-40　ADA、NAb 評価別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	ADA	陰性	21.2%（7/33）	88.9%（40/45）	76.9%（30/39）
		BL-陽性	48.7%（19/39）	74.2%（46/62）	82.8%（48/58）
		TB/TI 陽性	100.0%（2/2）	81.4%（35/43）	67.5%（27/40）
	NAb	陰性	38.4%（28/73）	81.8%（121/148）	76.7%（102/133）
		陽性	0.0%（0/1）	0.0%（0/2）	75.0%（3/4）
3001-JA 試験 24 週時（LOCF）	ADA	陰性	－	54.5%（6/11）	92.3%（12/13）
		BL-陽性	－	75.6%（31/41）	62.5%（10/16）
		TB/TI 陽性	－	65.0%（26/40）	68.8%（11/16）
	NAb	陰性	－	74.3%（55/74）	72.7%（32/44）
		陽性	－	44.4%（8/18）	100.0%（1/1）

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-78a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-35a から引用

(5)　自己投与

3002-JA 試験では、治験薬を市販用 PFS 製剤へ切替え後、治験責任医師又は治験分担医師が 12 週間以上の自己投与が可能と判断し、本人から文書にて自己投与実施の同意が得られた被験者を対象に、自己投与による治験薬投与を可能とした。

自己投与を実施した被験者は 57 例であり、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日でカットオフしたデータを用いて、3002-JA 試験の中間解析を行い、自己投与後 12 週間の有効性を検討した。自己投与開始時及び自己投与後 12 週の ACR20 改善率を表 2.7.3-41 に示す。

自己投与開始時（OC）の ACR20 改善率は 94.4%（51/54 例）、自己投与後 12 週（OC）の ACR20 改善率は 96.3%（52/54 例）であり、自己投与開始時と自己投与後 12 週の有効性は同程度で、自己投与下においても自己投与開始前の有効性が維持された。

表 2.7.3-41　自己投与時の ACR20 改善率

試験名	時期	ACR20 改善率（例数）
3002-JA 試験 中間解析時	自己投与開始時（OC）	94.4%（51/54）
	自己投与後 12 週（OC）	96.3%（52/54）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-30a から引用

2.7.3.4　効果の持続、耐薬性

3000-JA 試験（MTX 併用）における 24 週時点の試験継続率（治療期 A 完了例/FAS 解析対象例数）は、プラセボ群で 89.3%（67/75 例）、本剤 30 mg 群で 92.8%（141/152 例）、本剤 80 mg 群で 93.5%（144/154 例）、52 週までの試験継続率は本剤 30 mg 群で 87.4%（125/143 例）、本剤 80 mg 群で 90.3%（139/154 例）であった。3001-JA 試験（MTX 非併用）における 24 週時点の試験継続率（24 週完了例/FAS 解析対象例数）は、本剤 30 mg 群で 89.4%（84/94 例）、本剤 80 mg 群で 82.6%（38/46 例）、52 週までの試験継続率は本剤 30 mg 群で 72.3%（68/94 例）、本剤 80 mg 群で 71.7%（33/46 例）であった。いずれの試験も 24 週時点、52 週時点ともに試験継続率は高かった。

3000-JA 試験（MTX 併用）における ACR20 改善率の経時的推移は、投与後早期（1 週時）からプラセボ群に対して本剤群で有意な改善が認められ、24 週まで持続した。臨床的寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）の経時的推移でも、投与後早期（30 mg 群は 1 週時、80 mg 群は 4 週時）からプラセボ群に対して本剤 30 mg 群及び 80 mg 群で有意な改善が認められ、24 週まで持続した。また、機能的寛解達成率（HAQ-DI≦0.5）の経時的推移では、投与後早期（1 週時）からプラセボ群に対して本剤群で有意な改善が認められ、24 週まで持続した。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の 52 週時の有効性はいずれも良好であり、効果は 24 週以降も、52 週まで持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）における ACR20 改善率の経時的推移は、投与後早期（1 週時）から改善が認められ、24 週まで持続した。臨床的寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）及び機能的寛解達成率（HAQ-DI≦0.5）の経時的推移でも、投与後早期（1 週時）から改善が認められ、24 週まで持続した。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の 52 週時の有効性はいずれも良好であり、効果は 24 週以降も、52 週まで持続した。

以上より、本剤はMTX併用の有無にかかわらず、RAに対する臨床症状改善効果及び身体機能改善効果を投与後早期から認め、24週まで持続し、耐薬性は認められなかった。24週以降も52週まで効果は持続し、耐薬性は認められなかった。

2.7.3.5 用法及び用量の設定

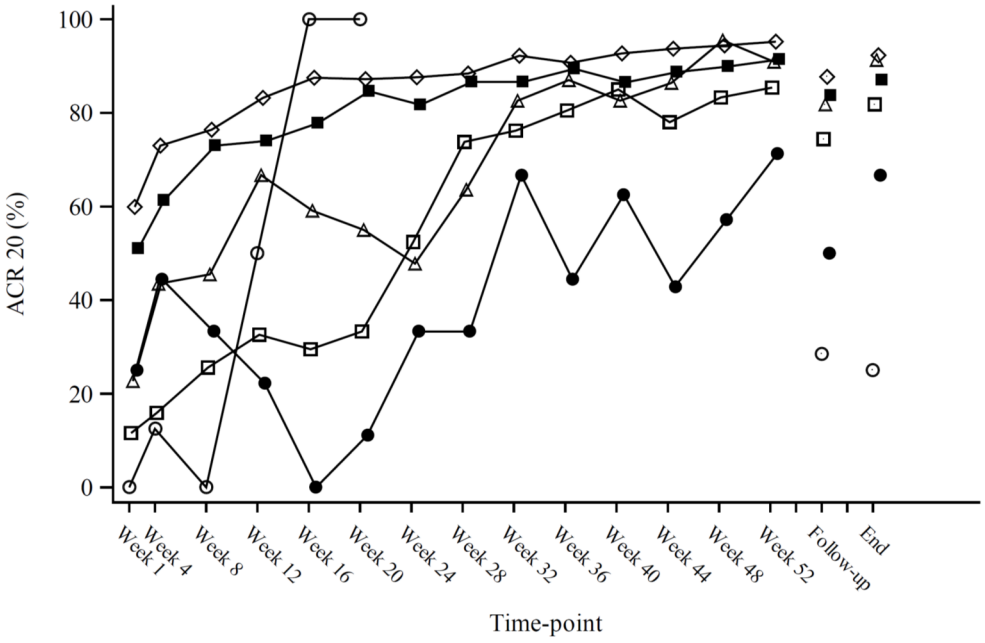
MTX併用下の3000-JA試験において、本剤は30、80 mgいずれの用量においても、主要評価項目であるACR20改善率をはじめ、その他の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する副次評価項目について、プラセボ群と比較し有意な改善効果を示した。臨床的寛解の指標であるDAS28-CRP寛解（DAS28-CRP＜2.6）の達成率や、SDAI寛解（SDAI≦3.3）及びBoolean寛解を達成した被験者の割合についても治療開始後から経時的に増加し、24週時点では30 mg群と80 mg群でほぼ同程度の寛解達成率であり、30 mg群でプラトーに達していた。

MTX非併用下の3001-JA試験においても同様に、臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する指標について改善効果が認められた。3001-JA試験において、患者の主観による指標である患者によるVASを用いた疼痛評価や朝のこわばり持続時間、Boolean寛解率などでは80 mg群で改善が高い傾向を示したが、その他の臨床症状の指標や、疾患活動性を表す指標において有効性に用量間の差はなく、30 mg群及び80 mg群のいずれも効果を示した。また、各種寛解指標の達成率についても、24週時点では30 mg群と80 mg群でほぼ同程度であり、効果は30 mgでプラトーに達していた。この結果から、本剤はMTXの併用有無にかかわらず、30 mgの投与で臨床症状の改善効果を示すと考えられた。また、3000-JA試験及び3001-JA試験の52週までの有効性結果より、30 mg群及び80 mg群のいずれも本剤の効果は52週まで持続したことから、24週の結果で設定した本剤の用法・用量は適切であると考えられた。

関節の構造的損傷の防止の観点では、3000-JA試験におけるΔmTSSにおいて、本剤30 mg群、80 mg群ともにプラセボ群に対する有意差は認められなかったが、30 mg群の最小二乗平均は0.6、80 mg群は0.4と、いずれもプラセボ群の0.8より小さかった。一方、構造的寛解（ΔmTSS＜0.5）を達成した被験者の割合は、プラセボ群が60.0%に対し、本剤30 mg群は75.0%、80 mg群は75.3%であり、30 mg群と80 mg群の寛解達成率は同程度、かつ30 mg群でプラトーに達していた。この結果から、30 mgの投与により関節の構造的損傷の防止効果が得られることが示唆された。MTX非併用下における臨床症状の改善や疾患活動性の低下作用、SDAI寛解やBoolean寛解の達成率からも、本剤はMTX非併用下でも30 mgの投与で関節の構造的損傷の防止効果が期待できると考えられた。

また、これらの結果はいずれもQ4W時の結果であり、有効性の面では、用法は4週に1回の投与で問題ないと考えられた。

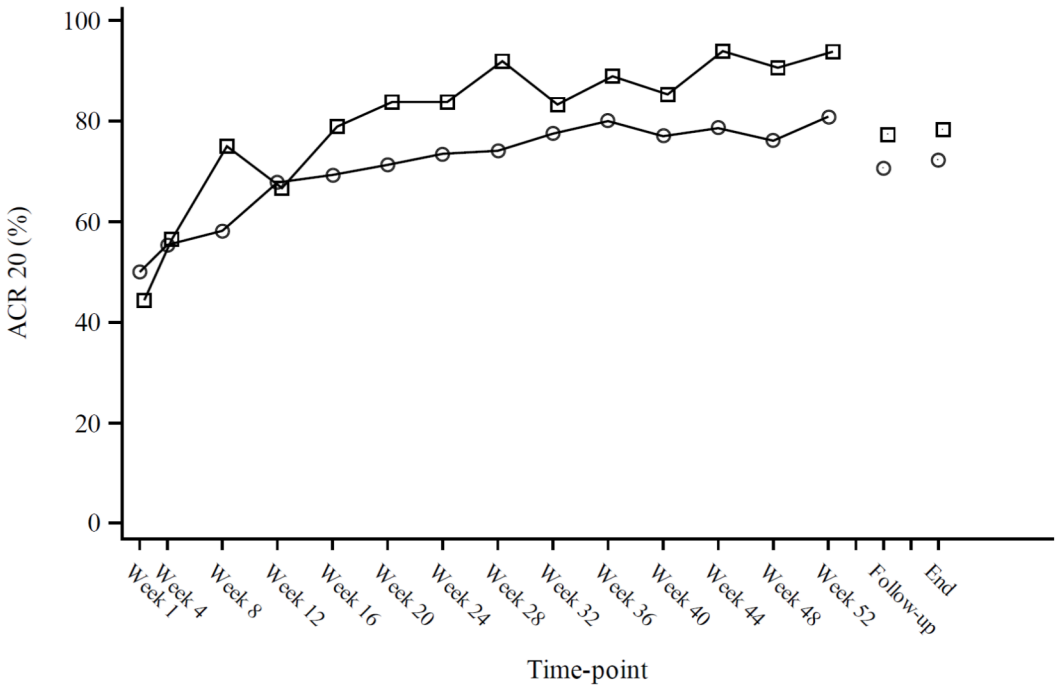
2.7.3.6 付録（52 週時の結果）



○ Placebo □ P / 30 Δ P / 80 ◇ 30 mg ● 30 / 80 ■ 80 mg

図 2.7.3-29 3000-JA 試験の ACR20 改善率の推移（52 週）

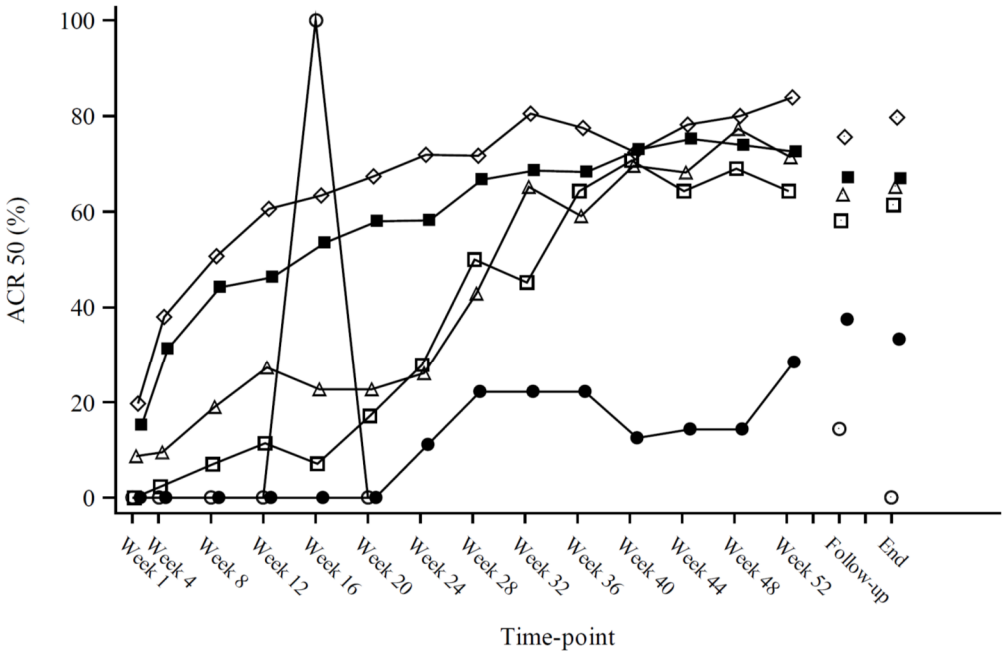
3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-1b から引用



○ 30 mg □ 80 mg

図 2.7.3-30 3001-JA 試験の ACR20 改善率の推移（52 週）

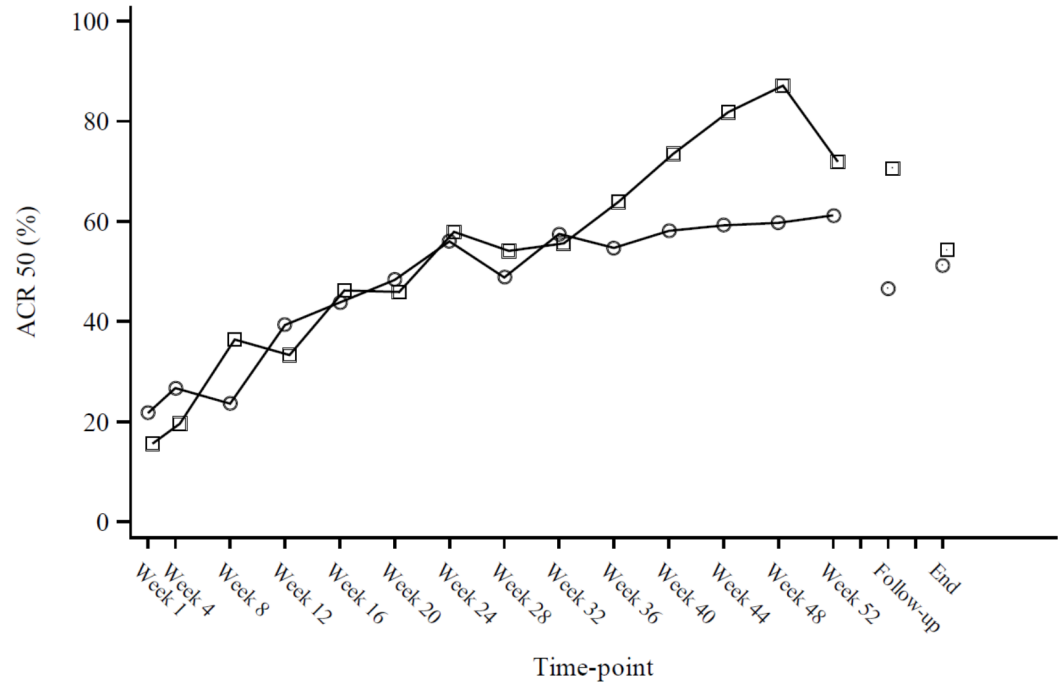
3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-1b から引用



○ Placebo □ P / 30 Δ P / 80 ◇ 30 mg ● 30 / 80 ■ 80 mg

図 2.7.3-31　3000-JA 試験の ACR50 改善率の推移（52 週）

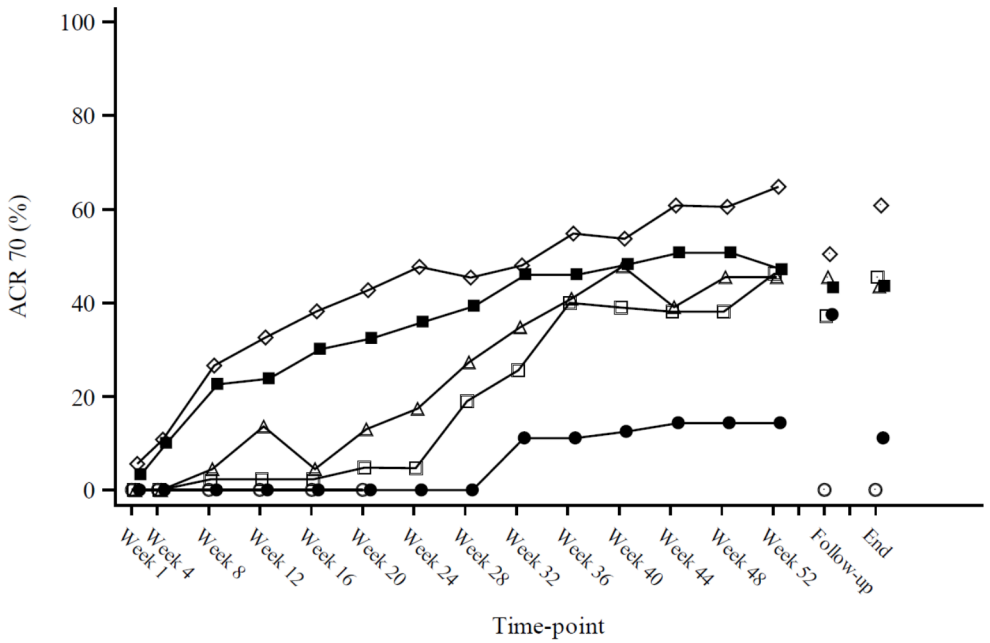
3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-2b から引用



○ 30 mg □ 80 mg

図 2.7.3-32　3001-JA 試験の ACR50 改善率の推移（52 週）

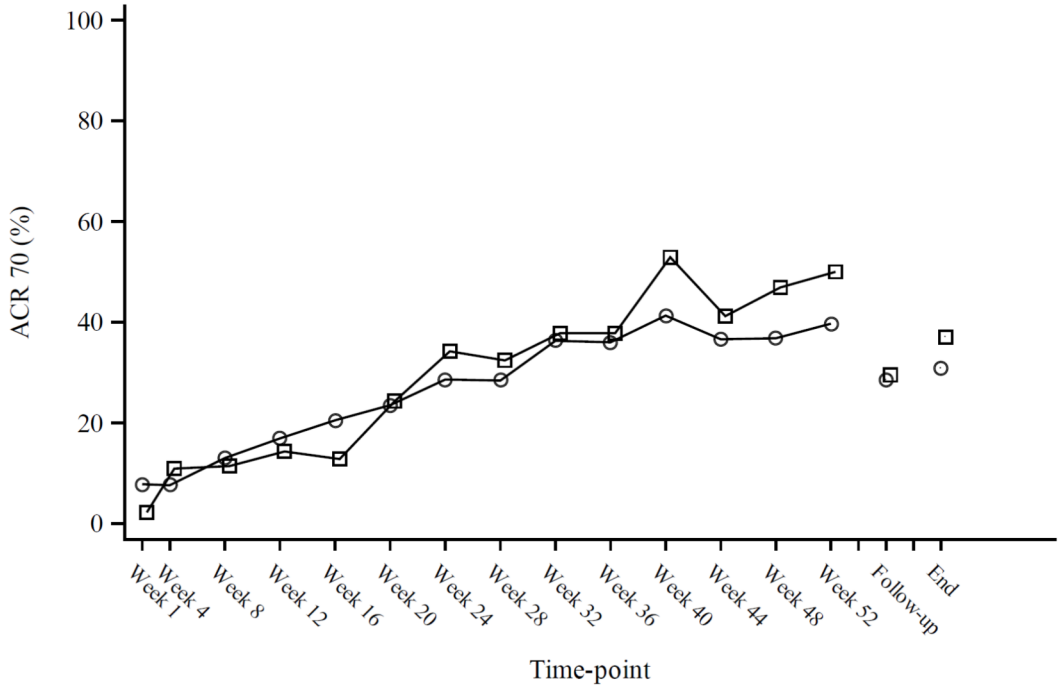
3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-2b から引用



○ Placebo □ P / 30 Δ P / 80 ◇ 30 mg ● 30 / 80 ■ 80 mg

図 2.7.3-33　3000-JA 試験の ACR70 改善率の推移（52 週）

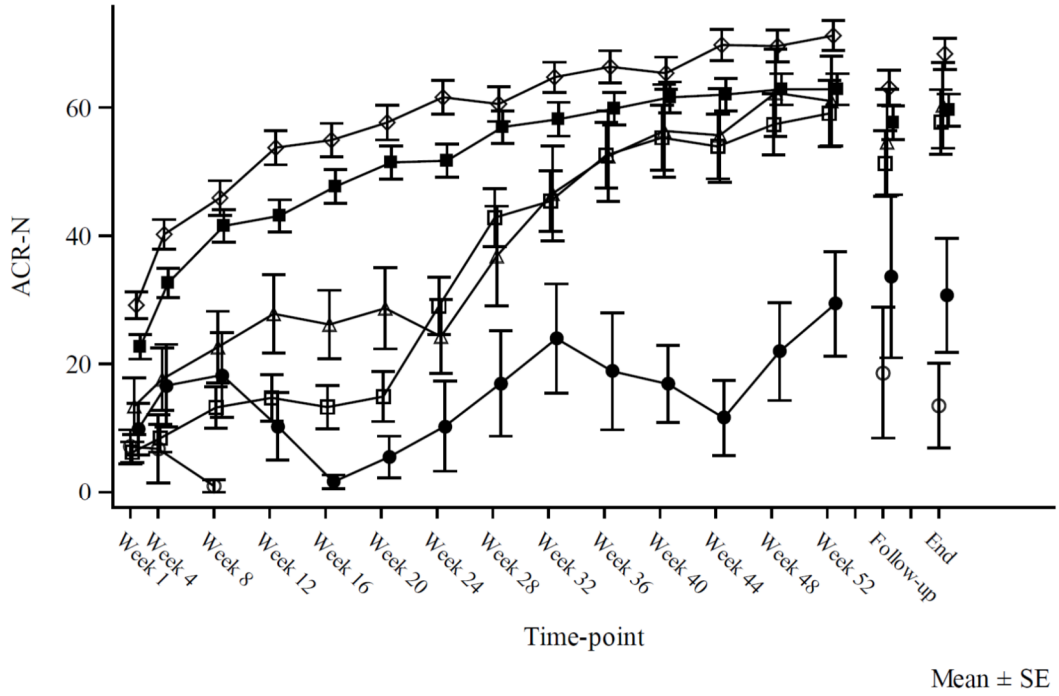
3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-3b から引用



○ 30 mg □ 80 mg

図 2.7.3-34　3001-JA 試験の ACR70 改善率の推移（52 週）

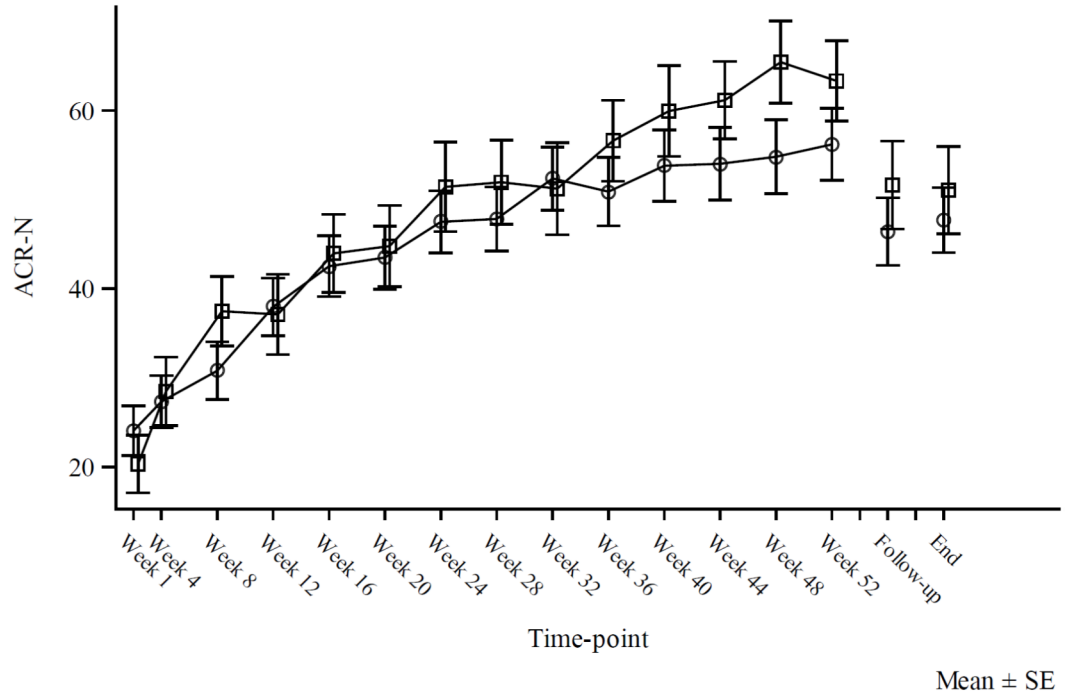
3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-3b から引用



○ **Placebo** □ **P / 30** Δ **P / 80** ◇ **30 mg** ● **30 / 80** ■ **80 mg**

図 2.7.3-35　3000-JA 試験の ACR-N の推移（52 週）

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-6b から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-36　3001-JA 試験の ACR-N の推移（52 週）

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-6b から引用

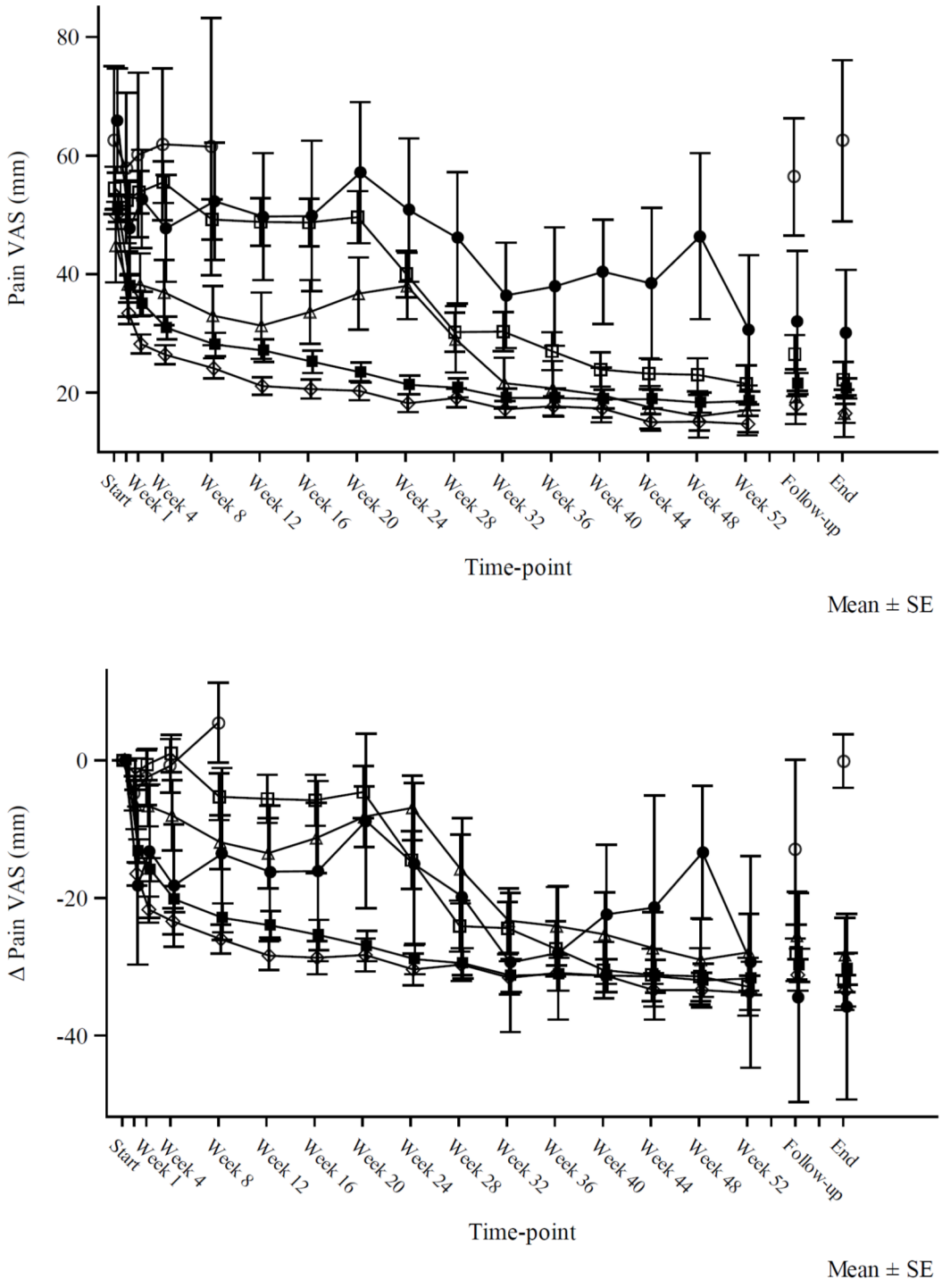


図 2.7.3-37 患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3000-JA 試験、52 週）

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-9b から引用

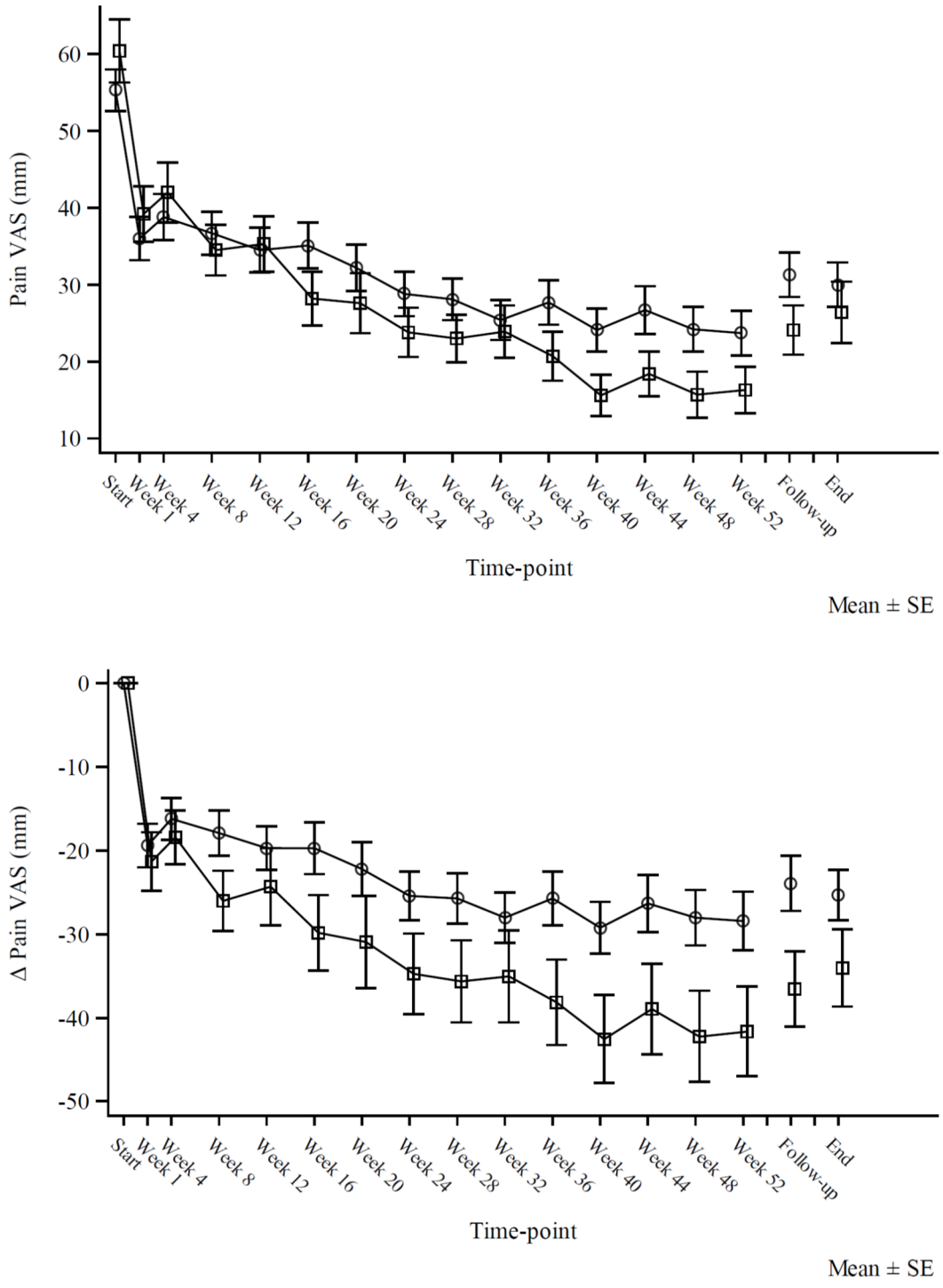


図 2.7.3-38　患者による VAS を用いた疼痛評価の推移（3001-JA 試験、52 週）

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-9b から引用

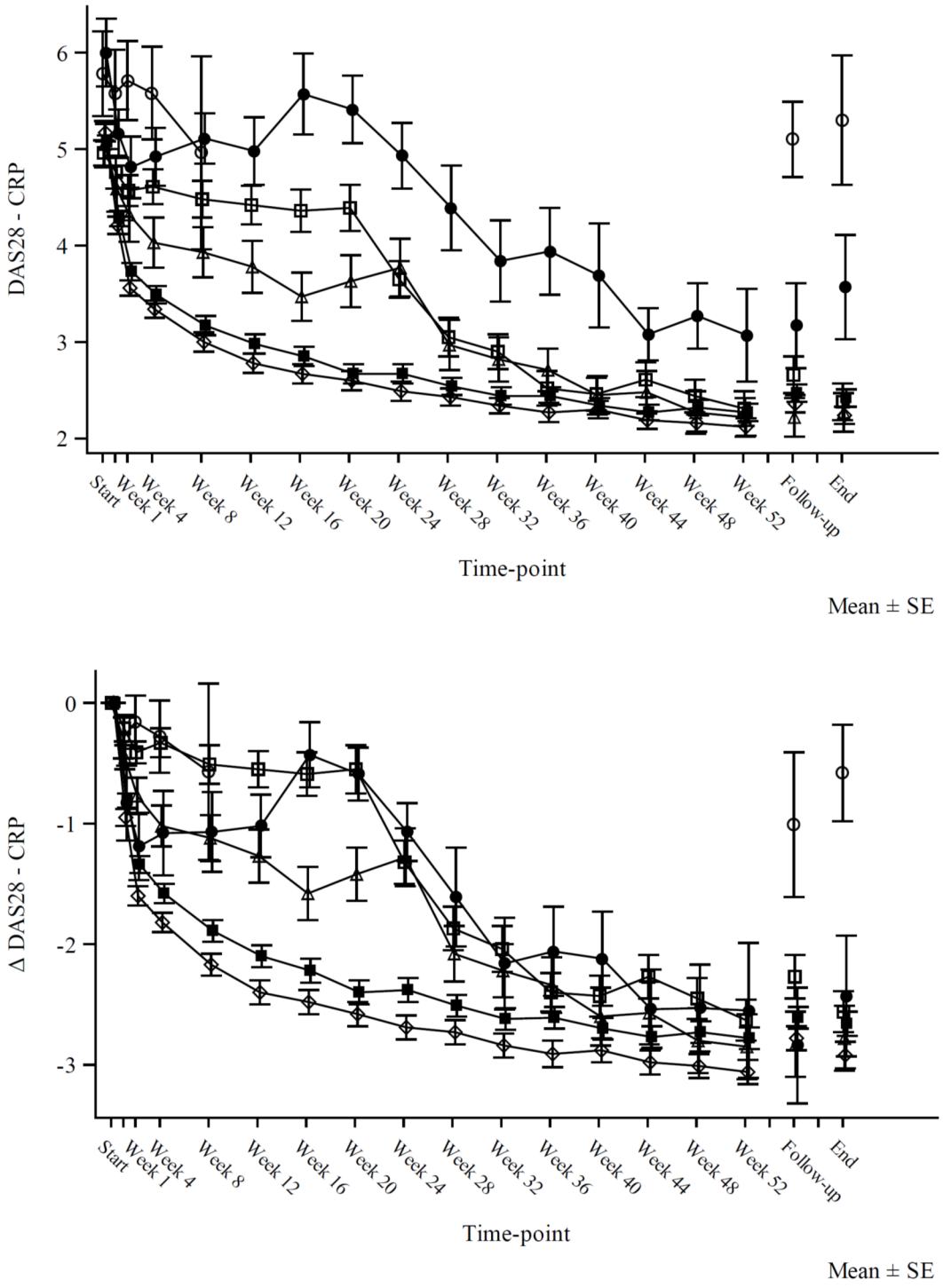
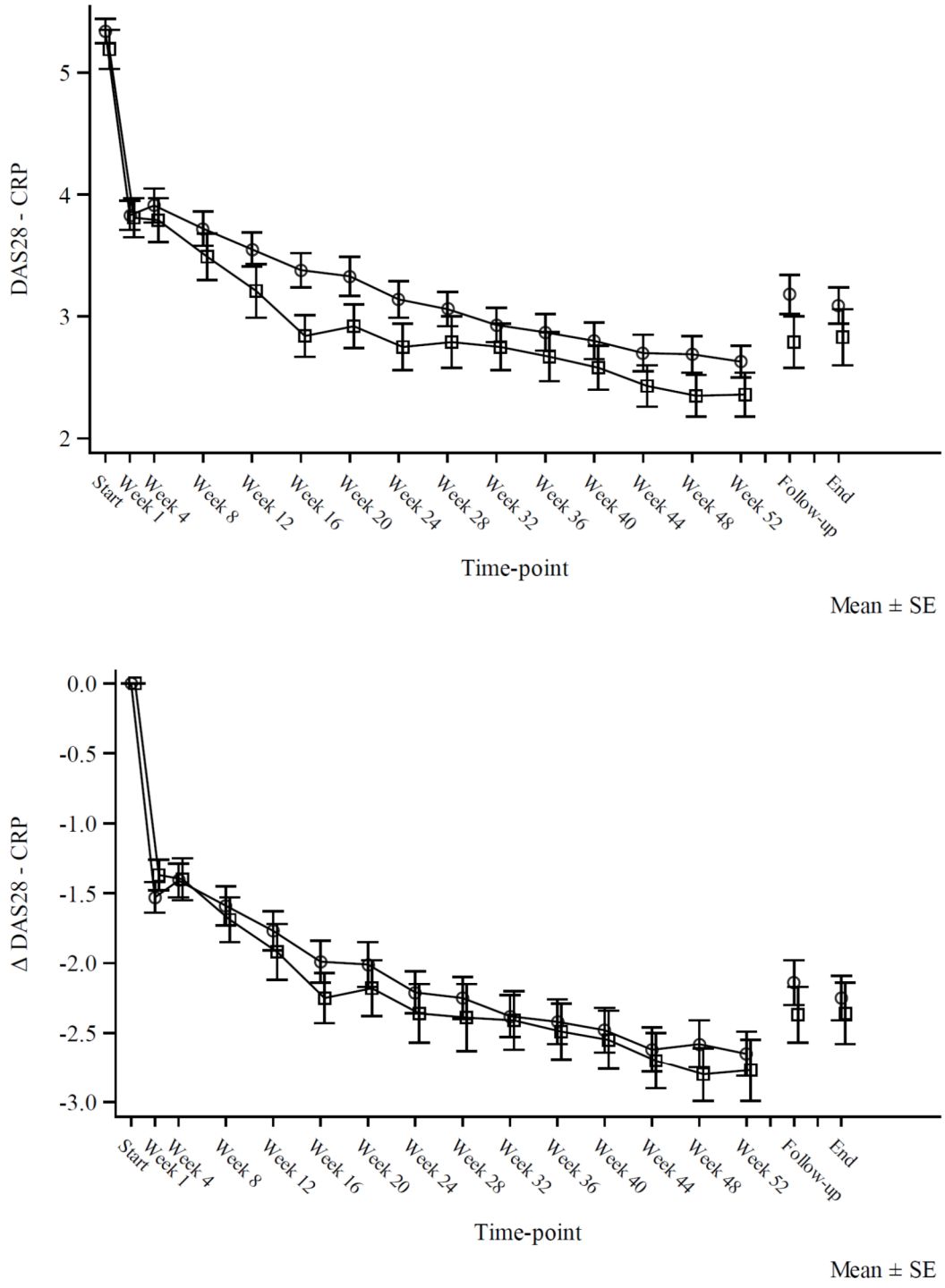


図 2.7.3-39　DAS28-CRP の推移（3000-JA 試験、52 週）

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-4b から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.3-40　DAS28-CRP の推移（3001-JA 試験、52 週）

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-4b から引用

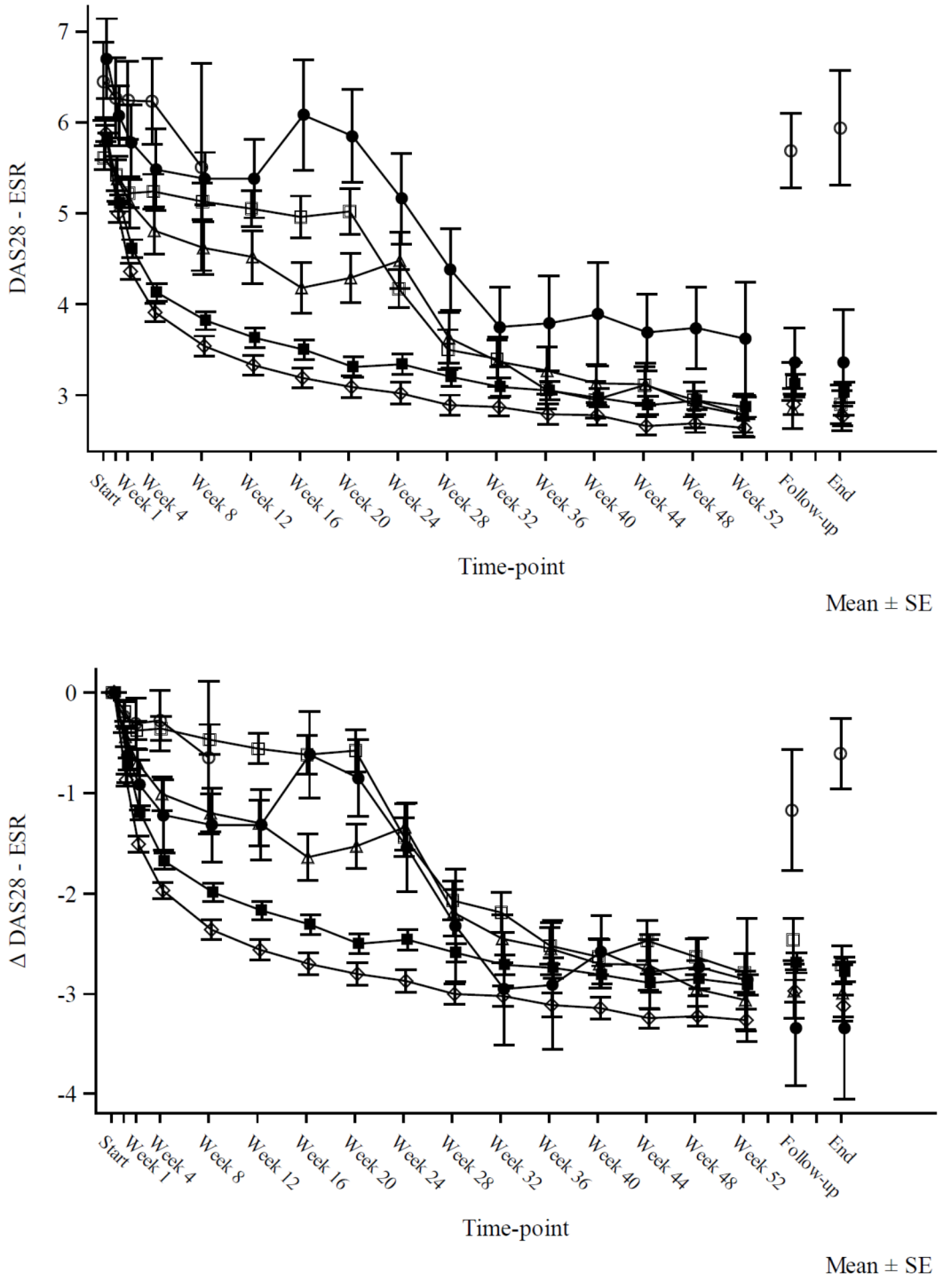


図 2.7.3-41 DAS28-ESR の推移（3000-JA 試験、52 週）

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-5b から引用

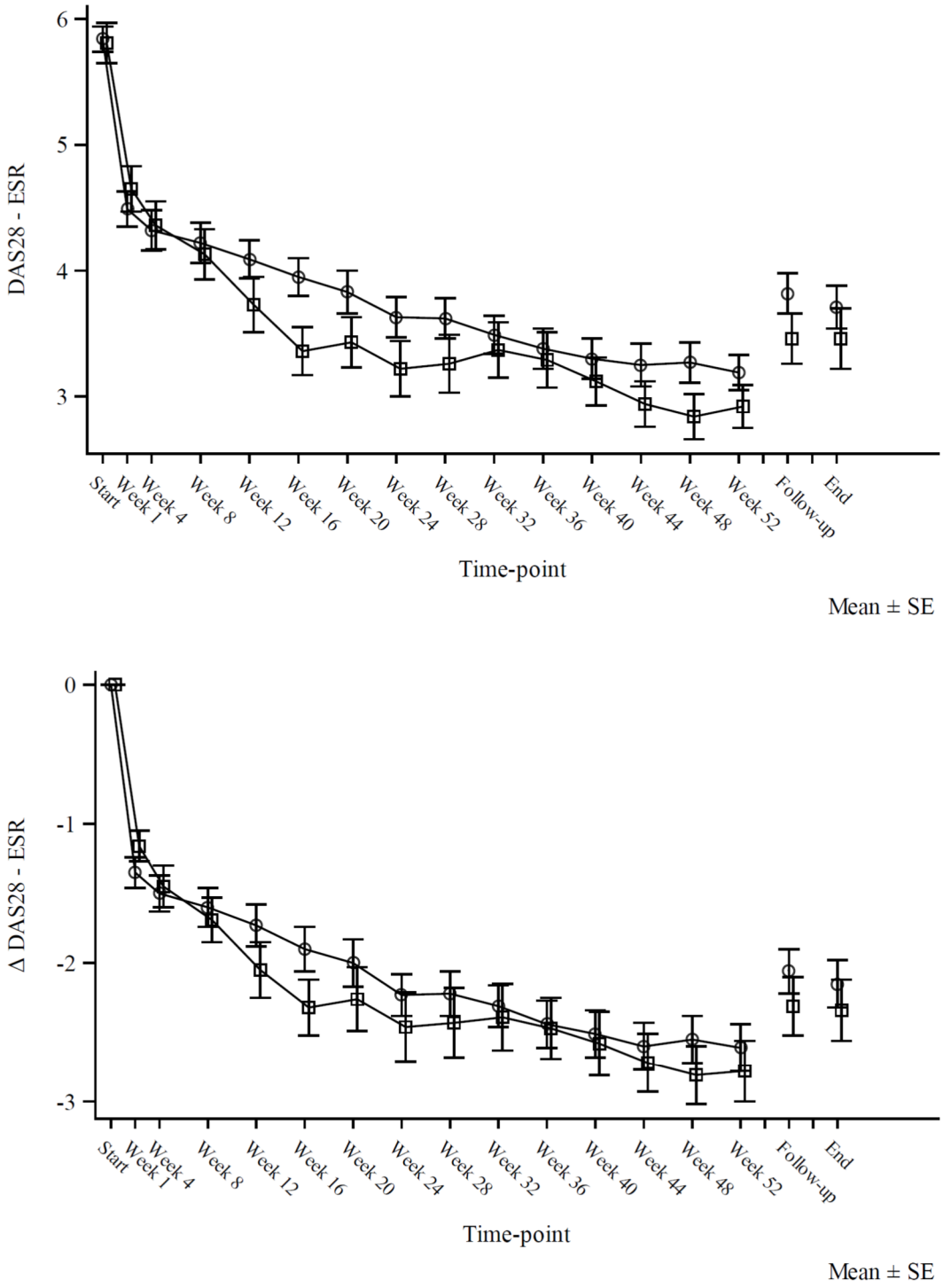


図 2.7.3-42 DAS28-ESR の推移（3001-JA 試験、52 週）

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-5b から引用