

2013 年度薬物治療塾 D コース 後期第 3 回勉強会要旨

開催日時：2013 年 7 月 14 日 13:10~16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：セルトリズマブ（商品名：シムジア皮下注 200mg シリンジ）

参考資料：

セルトリズマブ承認審査報告書(H24.12)、医薬品 IF(シムジア皮下注 200mg シリンジ 2013 年 3 月 第 3 版)、
文献 (Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29.)

①セルトリズマブ PK 特徴づけ

F	Ae(%)	fuB	CLtot	Vdz	B/P 比
76%	0	1	3.1ml/day/kg	65.98ml/kg	記載なし

F; 200mg 静脈内投与時、バイオアベイラビリティは76%であった。(審議結果報告書 p.31、IFp.48)

Ae; 本薬の Fab' フラグメントは蛋白質分解反応によりアミノ酸に分解され、最終的に尿素として尿中に排泄される (Webster R et al. Drug Metab Dispos. 35:9-16, 2007) と考えられる。PEG はほとんど代謝を受けずに腎臓を介して尿中排泄されると考えられる(審議結果報告書 p19)→Webster R et al. Drug Metab Dispos. 35:9-16, 2007(PMID: 17020954) table1 では PEG400 肝 25%未満、PEG1000 腎 86%肝 15%未満、PEG6000; 腎 96%、肝 4%

fuB ; 記載なし (モノクローナル抗体のため血漿蛋白と結合する可能性は低いと考えられる。)

CLtot; 1mg/kg 投与時 3.1±0.2 ml/day/kg (審議結果報告書 p.33)

Vdz; 1mg/kg 投与時 65.9±6.03 ml/kg (審議結果報告書 p.33)

B/P 比 ; 記載なし

【特徴づけ】

Ae; 上記記載より本薬は異化により分解されるため、肝代謝型として取り扱う。

fuB ≒ 1 > 0.2 上記記載より fuB ≒ 1 として考え、binding insensitive

CLtot = CL_H 60Kg 換算で 186ml/day ≒ 0.13ml/min

Vd 60Kg 換算で Vd = 3.9L < 2OL(ほぼ血液量と同じ)

B/P 比値の最小値 0.5 で考える:

Vd = 3.9 L / 0.5 = 7.8 L 最大で 7.8 L なので、Vd = Vp と考えて良い。

E_H = 0.13 / 0.5 / 1600 = 0.00016 最大値が 0.00016 であるので、capacity limited で有ることに間違いがない。

Kel = 3.1 / 65.98 ≒ 0.047 day⁻¹

T_{1/2} = 0.693 / 0.047 ≒ 14.7 day (審議結果報告書 p33(静脈内投与)の各投与量における半減期と類似している。)

また、コンパートメントモデル解析で、Ka = 0.419 day⁻¹ (t_{1/2} = 1.7 day) (審議結果報告書 p.36): 見かけの消失速度定数はセルトリズマブの固有の消失速度定数である。

【各パラメーターの決定因子】 (binding insensitive のため遊離形薬物の変化の方向や変化率は、総薬物濃度の変化の方向や変化率とほぼ同じであるので、特に遊離形薬物濃度を対象とした考察は省略できる。)

$$Vd=Vp$$

$$CL_{tot} = fuB \cdot CL_{intH}$$

$$CL_{SC} = fuB \cdot CL_{intH} / Fa$$

$$AUC_{SC} = Fa \cdot D / (fuB \cdot CL_{intH})$$

$$Kel = fuB \cdot CL_{intH} / Vp$$

抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性の場合: 抗体陽性例では抗体陰性例と比較し、CL/Fが2.9倍増加し、AUC τ は60%、Cmaxは46%、Cminは82%減少すると推定された。(審議結果報告書p.36)

【蓄積率】

$$\tau = n \cdot t / 2 \rightarrow 14(\text{day}) = n \cdot 14.7(\text{day}) \quad n = 0.95$$

$$\text{蓄積率 } 1 / [1 - (1/2)^n] = 1 / [1 - (1/2)^{0.95}] = 2.02 \text{ より蓄積性は約 2 倍}$$

【人種差による影響】

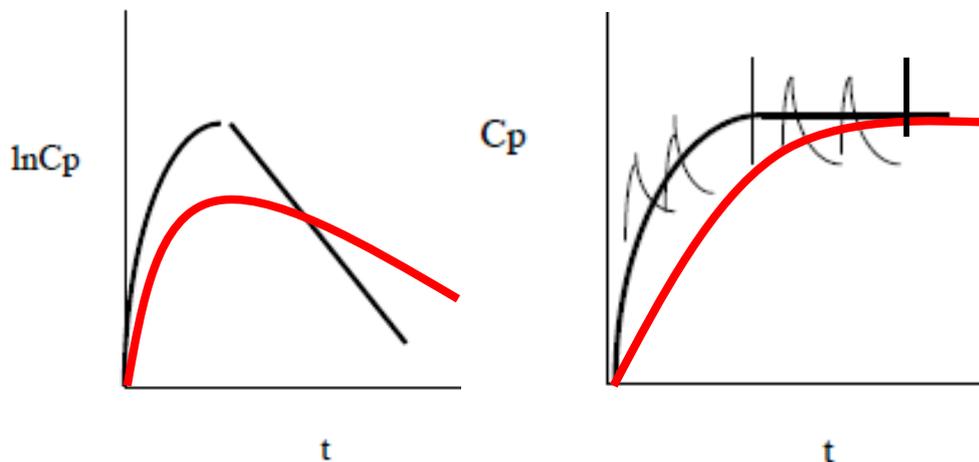
・同一体重(55kg)を想定した場合、本剤 200mg を2週間隔で皮下投与した時、日本人 RA 患者では外国人 RA 患者と比較して、AUC は14%、Cmax は 15%、Cmin は 13%高くなると推定されている。(審議結果報告書 p38)

機構は、「体重以外の要因が日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の薬物動態に影響を及ぼしている可能性も否定できないものの、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における血漿中濃度の差異は、本剤の有効性及び安全性に大きな影響は及ぼさない。」としている。

【病態変化に伴う影響の検討】

- ① Vp 上昇時(うつ血性心不全等による浮腫等; 禁忌)

	Vd	Cmax	CLtot	AUC	Kel
Cp	↑	↓	↔	↔	↓



定常状態の血中薬物濃度は変化させない。

本剤を含む抗 TNF 製剤の投与により、うつ血性心不全の悪化が認められている。現時点では本剤でのうつ血性心不全

患者を対象とした臨床試験は行われていないが、類薬の記載も考慮し、うつ血性心不全患者は禁忌とした。
(インタビューフォーム p.54 より)

【負荷投与における考察】

用法・用量; 1回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下注射する。

- 蓄積係数 \approx 2より維持量 200mg、2 週間隔であれば初回のみ 400mg 投与すれば初回投与時から、ほぼ、定常状態を維持できると予想される。

2, 4 週間後も 400mg を投与する必要はなかったのではないかと。却って 400 mg 投与によって血中濃度を上げており、維持量投与による定常状態に到達させるに必要な時間を長くしている。

CDP870-027 試験、CDP870-050 試験(審議結果報告書 p35-36)からも、200mg 群の投与後 2 週でのトラフ濃度は定常状態に到達していると予測される。

CDP870-027 試験の 200mg 群のトラフ濃度は投与後 2 週(22.360 μ g/mL) 12 週(17.412 μ g/mL)、24 週(17.038 μ g/mL) である。投与後 2 週時点では 400mg 負荷投与の血中濃度を反映し、12 週以降においては 200mg 投与の血中濃度を反映している。

- 臨床効果に関して(評価論文 Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29. Figure 1.より)

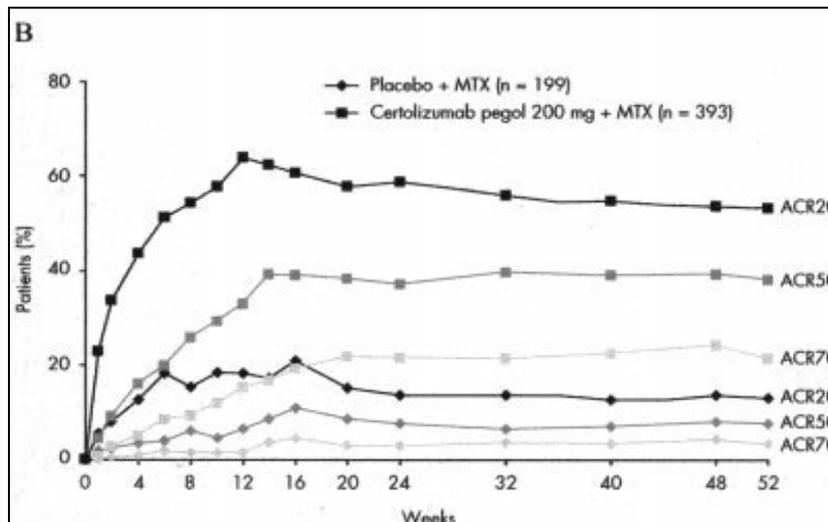


Figure 1. Efficacy of certolizumab pegol (CZP) 200 mg or 400 mg plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite MTX therapy, as determined by the American College of Rheumatology criteria for 20% improvement (ACR20), in the intent-to-treat population of 982 patients.

B, Percentages of patients treated with certolizumab pegol 200 mg plus MTX versus placebo plus MTX who achieved an ACR20, ACR50, or ACR70 response over time. Responses to this dosage of certolizumab pegol were statistically significant compared with placebo (for the ACR20 response, $P < 0.001$ at weeks 1-52; for the ACR50 response, $P < 0.01$ at week 2 and $P < 0.001$ at weeks 4-52; and for the ACR70 response, $P < 0.05$ at week 4, $P < 0.01$ at weeks 6 and 8, and $P < 0.001$ at weeks 10-52).

効果の頭打ちは 12 週に訪れている。この結果によると過量な負荷投与時の血中濃度から 200mg の定常状態へ血中濃度が減少しても効果は減少しないことを示している。また、12 週以降の効果は維持量 200mg が示している。

以上より、セルトリズマブの血中濃度は、初回 400mg を負荷投与することにより初回投与からほぼ定常状態を維持できていると思われる。その条件で、薬自体の効果は約 12 週以降に一定値を示すことが認められている。

この用法では負荷投与で一度血中濃度を定常状態値より上げておいて、その後下げて定常状態値に持って行くように設定しているが、この用法を選択した理由が記載されておらず、不明確である。

②基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

対象論文： Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis (Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29.)

研究者（論文著者）は以下の項目について述べているか。

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

項目	総合評価	記載場所・評価理由・ 疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P. 3320 MTX単剤治療で不耐性の活動性RA患者を対象にMTX併用下でのセルトリズマブ2用量の有効性と安全性を評価する
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について明瞭に述べているか 定義が明確にされているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P. 3321 Co-primary end points： 24週におけるACR20の患者割合と 52週におけるmTSSのベースラインからの変化量 Major secondary end points： 24週におけるmTSS、24週、52週におけるHAQ DIのベースラインからの変化量 52週のACR20、24週と52週のACR50、70 Additional secondary end pointsもあり（P. 3221左下段） 定義 RAの診断、活動性RA、治療中に発生した有害事象、抗セルトリズマブ抗体陽性について記載あり
3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか 年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P. 3320 Patients および Table1 参照 Table. 1 に年齢、性別、罹患期間、疾患重症度の記載はあり。人種、体重不明 海外は日本より MTX の投与量が多い MTX：6ヶ月以上服用しベースライン2ヶ月以上前から10mg/週
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べているか（最低でもどの位の違いや変化が生じうる必要がある	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P. 3321 ①ACR20改善率:プラセボとの差が20%

薬物治療塾 D コース

<p>か特定しているか)</p>		<p>以上 ②mTSS:コントロール群と実薬群の差が 2.2sharp score 以上 と設定はあるが、その数値に臨床的に意味があるかについて記載はない</p>
<p>5. 目標症例数とその根拠が記載されているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>①590 例②950 例で、多い方に設定</p>
<p>6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか</p> <p>期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.3320 Protocol</p> <p>52 週間、第Ⅲ相試験、多施設(147 施設)、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照</p> <p>実薬群: 投与開始 3 回は 400mg/2 週、その後、維持量 200mg or 400mg/2 週 プラセボ群: プラセボ/2 週 (200mg : 400mg : プラセボ = 2:2:1)</p> <p>併用薬: MTX (entry 時と同量で維持) 経口ステロイド剤はベースライン前 4 週から 10mg 以下 (プレドニゾロン換算) で同じ用量 (試験期間まで) 非経口ステロイド剤は併用禁止</p> <p>Washout: 生物学的製剤 6 ヶ月 (エタネルセプト、アナキンラは 3 ヶ月)</p> <p>DMARDs(MTX 以外) 2 8 日、 レフルノミド 6 ヶ月</p> <p>剤型: 凍結乾燥、防腐剤なし プラセボ: 生食</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX の用量の上限記載がない • 評価として投与期間 52 週は妥当性か?
<p>7. 組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べているか</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P. 3320 の Patients</p> <p>18 歳以上、スクリーニング 6 ヶ月以上前より RA と診断され、かつ MTX10mg/週以上で維持されている活動性 RA 患者</p> <p>RA: ACR1987 基準で診断 活動性 RA: 9 カ所以上の圧痛関節数と 9 ヶ所以上の関節腫脹 (スクリーニングとベースライン時) かつ、ESR ≥ 30, CRP ≥ 1.5</p> <p>除外基準: 他の炎症性関節炎、非炎症性</p>

薬物治療塾 D コース

		関節炎、結核の既往、活動性、潜在性の結核、脱随疾患、医師判断で感染症のリスク高い患者、等
8、ブラインド（患者、介入者、評価者、データ解析者）の方法等について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	二重盲検、プラセボ対照と記載 X線による関節の評価は中央機関で実施、評価者はブラインド
9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supported by UCB Inc.
方法		
10、データの収集及び測定方法について述べているか 測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か 後ろ向き試験・・・データの収集源（電子カルテ、各種データベース）は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.3321 efficacy and safty evaluations に記載 評価時期:1,2週時後、2週毎(16週まで)4週毎(52週まで) X線：0,24,52週、中止時 X線の読影者の均一化について記載あり 画像以外の ACR コアセット等の評価者の質の均一化には特に記載なし mTSS の構造的損傷の進行予防としての評価の妥当性（近年、使用されている評価方法ではあるが、中止例の補完方法等、妥当か？）
11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか 指標例)死亡率：粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。腎機能：体重補正後の腎機能か？ 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か？	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	各種スコア評価の記載はあり その他の副次評価項目が多いがその評価項目の必要性について特に記載ない 有害事象：100 人年あたりの発症率（P.3324 プラセボ群に比べ実薬群のほうが投与期間が長い）
12、 α 値を特定しているか：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Co-primary endpoints は $\alpha=0.025$ （多重性の検定のため） 他は $\alpha=0.05$
13、統計的検出率（power）について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	$1-\beta=0.9$
14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。 統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連（間隔、順序、分類尺度） それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか（マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	24 週における ACR20: ロジスティック回帰分析 有効性：ITT 解析 安全性：safety population（1 回以上投与） per-protocol population 解析：重大なプ

薬物治療塾 D コース

<p>検定)。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析) :</p>		<p>ロトコール逸脱が1つ以上ある症例は除外</p>
<p>結果</p>		
<p>15, 研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>3322 ページ treatment efficacy 主要評価項目 24 週における ACR20 : Fig.1A 52 週における mTSS のベースラインからの変化量 : Fig.2A (±SE で記載) (24 週でも有意差は出たと記載あり) 治療の有効性 (ACR20,50,70 と DAS28)、X 線での評価、身体機能評価の順に述べられている</p>
<p>16, 主要評価項目「全て」について、絶対的 (望ましいなら相対的) 変化や差異などとして結果を報告しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>%での記載が多い(相対的)</p>
<p>17, 信頼区間の上限値と下限値を報告しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>患者背景のところ以外の結果について信頼区間の記載ない</p>
<p>18, 解析で得られる P 値全てを報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P 値が絶対値ではない P<0.001 位の値になると、正確な数字にあまり意味はないので Y と解釈してよいという意見あり</p>
<p>19, 平均値 (中央値) を報告する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も報告しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table1 は記載あり 年齢のレンジが必要</p>
<p>20, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (ドロップアウト、脱落者) についてその理由と人数を述べているか</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P3322 RESULT 各群 1 例ずつ追跡できず 52W までの完遂率 200 mg : 255/393(64.9%) 400 mg : 274/390(70.3%) Placebo : 43/199(21.6%) 16W 時で placebo は 62.8%が有効性の欠如の理由で脱落 (200m g : 21.1%、400mg : 17.4%が脱落) 有効性の欠如以外の脱落理由がない (審議結果報告書 P.56 には記載あり)</p>
<p>21, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (ドロップアウト、脱落者) の人数は結果に影響を与えていないか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>脱落の詳細な理由が不明 欠測値に対する補完方法が規定されて</p>

薬物治療塾 D コース

		おり、結果に影響は与えているが、実際使用する場合としての判断はできるとの意見もあり
22, 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table.3 に記載 治療中に発生した有害事象: 初回投与から最終投与後 12 週までの事象 100 人年あたりの発症率で記載 プラセボに比べて高血圧、悪性腫瘍、感染症関連の有害事象は比率高い (ただし、高血圧の定義づけはないこと、感染症は鼻咽頭炎が多い) 400mg 群は 200mg 群に比べ感染症が多い
ディスカッション/結論		
23, 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり (なし) が、実臨床的な差としても有用 (無用) であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.3327 最後の段落 RA の症状と構造的損傷の改善は有意差があったから、臨床的に意味のある改善だと結論している 200mg と 400mg の投与量の違いで臨床的に意味のある差を示せなかったと記載 ・ACR20 が臨床的にどの程度重要か ・脱落例の多いことは影響しないのか?
24, 結果の一般化についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.3327 左側下から ACR 改善率が MTX 併用時の他の TNF 製剤と同等である P.3328 最終段落 MTX では不耐性の活動性 RA 患者において本薬と MTX 併用療法は有効な治療オプションとして考慮できるとしている
25, 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・米国での MTX の用量と比べて、本試験の MTX の量が少ないが、セルトリズマブの臨床的効果には影響しないと考察している ・結核の報告症例は地域性が原因としている ・脱落例が多かった ・2 用量での臨床的な差を見ることがで

<p>26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>きなかった</p> <p>P.3328 最終段落</p> <p>総合的に、本薬とMTX併用は安全性が容認でき有効性も速く、持続性があり、病態の進行を抑制する…有効な治療オプションと結論づけている</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目的に記載の2用量の違いについて考察していない ・動物において炎症性の組織でより分布しやすい等の記載あり⇒PEGylationのメリットについて語っている ・1週目より効果を発現(⇒負荷投与によるものではないか?) ・他の試験結果も述べているが、他剤の臨床試験の引用はしていない ・他の試験の結果についても言及しているが、ディスカッションの一環としての引用と見なすことも出来る
---	---	--

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果> 24週時のACR20%改善率(200mg)

	改善しない	改善した	
介入群 200mg	a:162	b:231	(a + b):393
対照群 placebo	c:172	d:27	(c + d):199
	(a + c):334	(b + d):258	

<結果の評価>

<p>介入群の発生率(ACR20%改善しない率) : $a/(a + b) = 41.2\% = EER$ 対照群の発生率 : $c/(c + d) = 86.4\% = CER$ RR (相対リスク) = $EER/CER = 0.477$ $RR < 1$: 介入群の方が効果大 $RR > 1$: 介入群の方が効果が劣る (害がある) RRR(相対リスク減少率) = $1 - RR = 0.523$ ARR(絶対リスク減少率) = $CER - EER = 0.452$ NNT(治療必要数) = $1/ARR = 2$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す) ②NNTは必ず追跡期間を併記(追跡期間により結果が変わるため) 52週の追跡期間で、2人治療すれば1人のACR20%の改善が期待できる</p> <p style="text-align: center;">NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる</p>
--

<試験結果> 24週時のACR20%改善率(400mg)

	改善しない	改善した	
介入群 400mg	a:153	b:237	(a + b):390
対照群 placebo	c:172	d:27	(c + d):199
	(a + c): 325	(b + d): 264	

<結果の評価>

介入群の発生率(ACR20%改善しない率) : $a/(a+b)=39.2\%=EER$
 対照群の発生率 : $c/(c+d)=86.4\%=CER$
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.453$
 $RR < 1$: 介入群の方が効果大 $RR > 1$: 介入群の方が効果が劣る (害がある)
 RRR (相対リスク減少率) = $1-RR=0.547$
 ARR (絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.472$
 NNT (治療必要数) = $1/ARR=2$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)
 ⑨ NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)
 52 週の追跡期間で、2 人治療すれば 1 人の ACR20%の改善が期待できる

$NNT2$ 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

③医薬品の採用検討:承認審報告書、検討論文をもとに

<承認審査の評価>

1、審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。)

- DMARDsで効果不十分な RA 患者に対する生物学的製剤の選択肢の一つ
- 自己注製剤としての選択肢の追加

2、その位置づけをふまえ、審査医薬品を評価するために承認審査報告書に引用されている試験の種類は十分か

- 国内・海外 PⅢ試験にてセルトリズマブ単剤、MTX+セルトリズマブのプラセボに対する有効性が検討
- 国内試験(RA0075 試験)にて自己注射による安全性と有効性が検討
- 他の生物学的製剤との比較試験のデータは示されず

3、承認審査時の、機構と申請者間の有効性・安全性評価において問題と思われる点はなかったか。

(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等)

- 生物学的製剤の選択肢が多くある中、新たに選択肢を増やす臨床的意義について十分に議論がされていない
- 薬物動態的に考察をすると、負荷量として2回も投与を行った理由が十分に議論されていない
- 200 mg/2週間の投与と400 mg/4週間の投与が同等であることから、400 mg/4週間の投与での承認にする議論が行われなかったのか

<実臨床・自施設における治療薬の適応>

臨床試験: 今回採用論文や承認審査報告書に記載されているものについて

1. 実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か

参考: 患者背景(人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など)、治療背景(マンパワー、技術、設備)、疾患的背景など

- 臨床試験で使用されているMTXの量が実臨床より多く、併用した場合に同等の効果があるか不明
- 外国人と日本人の体重による血中濃度の違いが報告されているが、実臨床で本当に問題とならないのか

2. 実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか(予測の可能性、対処法など)、また臨床試験では問題とされなかった副作用で注意しなければならないものはないか。

- 感染症(既存の生物学的製剤と同程度): 重篤な感染症、結核、日和見感染、B型肝炎などに注意が必要
- 悪性腫瘍(既存の生物学的製剤と同程度)

3. 既存治療薬との治療費の比較(薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討)

一般名	アダリムマブ	アバタセプト	インフリキシマブ	エタネルセプト	ゴリムマブ	セルトリスマブ・ベゴル	トシリズマブ	トシリズマブ
先発品名	ヒュミラ	オレンシア	レミケード	エンブレル	シンボニー	シムジア	アクテムラ	アクテムラ
主な規格	40mg皮下注用	250mg点滴静注用	100mg点滴静注用	25mg皮下注用	50mg皮下注用	200mg皮下注用	400mg点滴静注用	162mg皮下注用
2012年薬価	71097円	53467円	100539円	15309円	142184円	71297円	88094円	38056円/38200円
種別	TNF α 阻害	T細胞共刺激シグナル阻害	TNF α 阻害	TNF α 受容体融合蛋白	TNF α 阻害	TNF α 阻害	抗IL-6受容体抗体	抗IL-6受容体抗体
薬価収載年月	2008年6月	2010年9月	2002年4月	2005年3月	2011年9月	2013年2月	2005年6月	2013年5月
用法・用量(維持量)	2週ごとに40mg	体重60kg未満は500mg、60-100kgは750mg、100kg超は1gを4週ごとに投与	8週ごとに3mg/kg	週2回25mg	4週ごとに50mg	2週ごとに200mg、症状安定後には4週ごとに400mg	4週ごとに8mg/kg	2週ごとに162mg
1日当たり薬剤費	5078円	3819円(*1)	3591円(*2)	4429円	5078円	5093円	3146円(*3)	2718円/2729円
1か月(4週)当たりの薬剤費	142194円	106934円	50269.5円	61236円	142184円	142594円	88094円	76112円/76400円
備考			3mg/kgで開始、2週目、6週目に投与し、以後は8週ごと、10mg/kgまでの増量、4週ごとまでの増量可	週2回10~25mgまたは週1回25~50mg		1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後2集会に1回200mg		シリンジ/オートインジェクター

注 *1: 体重60kg未満の場合 *2: 体重66kg未満の場合 *3: 体重50kg以下の場合

日経メディカルオンライン

- 1ヶ月当たりの薬剤費では他の薬剤と比較して高い傾向にある
- 自己注が認められているエンブレルと比較して2倍程度高額である

4. 新しい治療法を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。

Benefit

- 治療の選択肢が増える
- 自己注製剤であるため、点滴製剤と比較して患者の拘束時間がないこと、病院も調製時間がかからないこと

Risk

- 自己注の製剤のため、自己管理でありコンプライアンスの重要性が高くなる
- 選択肢が多くなり、治療選択が複雑になる
- 長期投与を考えると悪性腫瘍のリスクが高い可能性がある

5. 新しい治療法を自施設で採用するか。その理由について。

- 生物学的製剤は現在すでに複数の種類があり、他と比べても大きな差がない本薬剤を追加する必要はないと思われる→非採用
- 他の皮下注製剤として投与間隔が長いいためメリットが大きい→採用