

抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）

I	緒言1
II	非臨床試験2
III	評価方法3
IV	臨床試験5
	1. 治験の実施5
	2. 第I相試験5
	3. 第II相試験（前期）7
	4. 第II相試験（後期）9
	5. 第III相試験10
	6. （長期安全性試験）11
	7. 第IV相試験（市販後調査）12
	8. （市販後臨床試験）13
V	生物学的製剤14
	[付録]15

I 緒言

関節リウマチは免疫機能異常状態を基礎とする慢性炎症性疾患であり、多発する関節炎と急速に進行する関節破壊などの関節症状を主症状とし、関節外症状として肺臓、腎臓、心臓、眼、皮下組織などにも炎症性障害が分布する関節局所優位の全身性疾患である。基礎的および臨床的研究の進歩により、関節リウマチの病因、病態は明らかにされつつあるが、未だに不十分である。そのため、関節リウマチは諸種の治療法に抵抗し、多くの例において関節炎症状は増悪、寛解を繰返して進行して、重症の関節障害、運動機能障害に陥る。

日本では、60～70万人の関節リウマチ患者が推定されており、40～50才の働き盛りの女性の発症が中心であるため、家族を含めての精神的、社会的問題そして国家レベルでの経済的損失も大きく、対策は重要となる。

関節リウマチの治療の目標は関節炎による疼痛の軽減、関節破壊の防止、関節機能の維持により、患者の身体的、精神的、社会的な生活の質の向上を図ることである。関節リウマチの治療の中心は薬物療法であり、抗リウマチ薬、非ステロイド抗炎症薬、ステロイド薬などがある。抗リウマチ薬は関節リウマチの免疫機能異常状態に起因する炎症をコントロールする薬剤であり、現状では免疫調節薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などが含まれる。

本ガイドラインは、抗リウマチ薬として開発される新医薬品の臨床的有用性を検討するため、臨床試験の計画、実施、評価法などについて標準的方法と手順を概説したものである。治験を科学的にかつ倫理的に行うために、本ガイドラインに準拠することにより治験の質的向上になることを望むものである。しかし、関節リウマチの臨床的、基礎的研究は、今後急速に進歩することが予想され、新しい検査法、治療法が導入される時点において、本ガイドラインも改訂されるべきである。今後の本ガイドラインの運用にあたっては柔軟に対応していくことが望まれる。

II 非臨床試験

非臨床試験は、①対象疾患に対して有効性のある医薬品のスクリーニング、②医薬品の特性、③ヒトに投与するに際しての安全性、④薬物相互作用、そして⑤適切な臨床試験デザイン などのために求められるものである。しかし、本ガイドラインが新しい抗リウマチ薬の臨床評価ガイドラインであることから、主に薬効に関する点に絞って記す。

1. 薬効薬理試験 (in vitro、in vivo)

抗リウマチ薬において行う標準的薬理試験を下記に示す。この中から被験薬の薬理作用の解明に必要と考えられる薬理試験を選択する。さらに、これ以外の薬理試験を併用することもできる。

1) 薬効を裏付ける作用機序の in vitro 試験

(1) 薬効を決定するための動物モデルを用いた試験につながる試験として行う。動物あるいはヒトからの細胞、組織を用いて薬効のある薬物をスクリーニングするために行う。それには適切な代替マーカーが選択される。

○ マクロファージに対する作用、線維芽細胞に対する作用、破骨細胞に対する作用などを検査する。

○ 生物学的製剤においてはCD4リンパ球などヒト組織由来細胞を用いたレセプターへの結合アッセイ、ヒトサイトカインに対する結合特異性などを検索する。

(2) 免疫系に対する作用をみる。リンパ球混合培養試験でT細胞増殖の抑制、T細胞のIL-2の産生に対する抑制作用などを検索する。

2) 薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験

(1) コラーゲン誘発関節炎モデルを用いた薬物の発症予防効果、及び発症後の炎症所見、免疫反応（抗コラーゲン抗体など）、関節破壊に対する治療効果を評価する。

(2) 自然発症関節炎動物モデル（MRL/lprマウスなど）を用いた自己免疫に対する薬物の抑制効果を評価する。

(3) ラットのアジュバント誘発関節炎における関節破壊を含む治療効果を検索する。

(4) Streptococcal cell wall 誘発関節炎モデル動物における治療効果を評価する。

(5) 実験的臓器移植モデルを用いて薬物の免疫抑制活性を評価する。

(6) 薬効に関連したトランスジェニック動物モデル（例えばTNF α トラン

スジェニックマウス) を用いて評価する。

(7) その他

3) 代謝物の薬理作用を検索し、それを加えた臨床用量の推定などを行う。

2. 薬物動態試験

- 1) 動物を用いての吸収、分布、代謝、排泄を明らかにする。ヒトに毒性が生じる可能性を知るために有用である。
- 2) ヒトにおける代謝酵素の解明とそれによる代謝性薬物相互作用を *in vitro* のシステムを用いて解析する。さらに可能であれば代謝酵素の人種差、個人差を検討する。
- 3) 関節リウマチで用いられる可能性の高い非ステロイド抗炎症薬を含む抗炎症鎮痛薬、ステロイド、疾患修飾 [性] 抗リウマチ薬及びその他の薬物との併用によって、薬物相互作用による有害反応の危険が増加する可能性を解明する。
- 4) 生物学的製剤においては動物、ヒトにおける薬効を低下させる抗薬物抗体の出現の有無とその影響の程度を検討する。

III 評価方法

1. 抗リウマチ薬の臨床試験における評価方法に関する基本的考え方

関節リウマチ治療における真のエンドポイントは QOL の長期維持や関節の構造的損傷の防止であるが長期間の観察を必要とするため、抗リウマチ薬の臨床評価には各種の代替マーカーが用いられることが多い。関節リウマチの活動性は、関節リウマチ炎症の程度を評価することによるプロセス指標と、関節リウマチ炎症の結果としての転帰を評価するアウトカム指標がある。当該薬剤の投与目的により、適切な代替マーカーを選択する必要がある。

2. 評価方法の選択

臨床開発される抗リウマチ薬の期待される薬効および投与目的を明確にし、それを客観的に評価しうる評価項目を選択することが最も重要である。FDA (アメリカ・食品医薬品局) が作成した関節リウマチに対して投与する薬剤の期待される薬効と推奨される評価項目を参考資料として

【付録 1】に掲載する。

3. 評価方法の概要

【付録 2】に掲載しているアメリカリウマチ学会 (ACR) コアセットに含まれる評価項目を基本とする。

これは、関節リウマチの臨床試験における治療の有効性の評価を目的として、以前に使用されてきた指標について臨床的变化に対する相関性、信頼性、包括性、転帰への予知能、感度の視点からその妥当性を検討し、基本的な項目を抽出したものである。現在まで多くの臨床試験に用いられ、

信頼性も高い。急性期反応物質の変化を示す赤沈値および血清 CRP 値が含まれていることで、非ステロイド抗炎症薬臨床試験より、抗リウマチ薬臨床試験に適した評価セットであると考えられる。

これらの評価項目を用いる場合には、特に医師の評価する項目においての標準化が望ましい。疼痛関節数、腫脹関節数、医師の全般的活動性評価に関しては、観察者間、施設間で大きな差ができる可能性があり、最終的な結果に大きな影響を及ぼす可能性が高い。これらの項目に関しては、臨床試験開始前に何らかの方法で標準化することが求められる。同様に、X線評価等は集中的な評価が必要である。

4. 治療効果の判定

主要評価項目、副次的評価項目の選択は治験デザインの設定において最も重要なものである。治験薬剤の薬効を考慮し、最も適切な項目を選択する必要がある。

1. ACR 改善基準【付録 3】
2. EULAR 改善基準【付録 4】
3. 寛解基準【付録 5】
4. QOL 指標【付録 6】

5. 試験デザインの決定に関する留意点

1) 全般的事項

試験デザインは、選考する試験で得られた情報並びに被験薬の評価に影響を与え得る要因に関する十分な分析と検討を行い、試験の目的並びに検証すべき仮説を踏まえて設定する。

2) 標準薬の設定

一般的に、医薬品の製造承認に関する取扱いが厳密化された昭和 42 年以降に承認又は再評価された薬で、精密かつ客観的な評価がなされている臨床試験のあるものが標準薬として選択されるべきである。個々の比較試験にあたって考慮すべき点は次の如くである。

- (1) わが国で広く用いられていること
- (2) 欧米の成績との比較が可能であること
- (3) 臨床での適応（例えば、重症度、病期、合併症、併用薬、投与方法）を考慮して選択すべきである。

現時点における関節リウマチに対する抗リウマチ薬の標準薬としてはメトトレキサートまたはサラゾスルファピリジンを用いることが推奨される。

3) 組み入れ症例の選択

- (1) アメリカリウマチ学会（ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年）を満たすことは必須である。
- (2) 一定以上の活動性を有する患者が推奨される。
- (3) 選択基準、除外基準は薬剤の特性を考慮して合理的に決定する。

4) 評価項目の選択

主要評価項目は ACR20%改善、副次評価項目を ACR50%改善、ACR70%改善とすることが推奨されるが、薬剤の有用性により ACR50%改善を主要評価項目にすることも考慮すべきである。また、EULAR 改善基準の DAS などの他の評価法も排除すべきでなく、妥当性があればこれら以外の方法も試みられてもよい。その場合には副次的評価項目には、ACR20%改善は必ず含むものとする。

IV 臨床試験

1. 治験の実施

1) 治療評価の時期の設定

治験期間の設定は、以下の項目を考慮の上決定されるべきである。

- (1) 予測される効果発現時期（一般に抗リウマチ薬は遅効性である）
- (2) 予測される副作用発現時期
- (3) プラセボ対照群に対する倫理的配慮

関節リウマチは進行性の疾患であり、さらに臨床治験では活動性の高い患者が組み入れられることになるので、長期間にわたりプラセボを投与し続けることには倫理的な問題がある。特に発病早期の関節リウマチを対象とした試験においては慎重な姿勢と十分な配慮が望まれる。

プラセボ単独で投与する群を設定する場合の治験期間は、一般的に 12 週間以内程度と考えられ、この期間内に十分な検討を行えるよう試験を計画すべきである。X線評価などを評価項目として設定する場合には 6 か月以上の試験期間が必要と考えられるので、別途考慮が必要である。

2) 被験者に対する試験終了後の対応

- (1) 試験参加者に発売までの実薬提供等の救済措置を講じることも考慮すべきである。
- (2) この期間の成績は長期成績として有効に活用する。

2. 第 I 相試験

1) 目的

第 I 相試験は、非臨床試験で得られた情報をもとに、治験薬をはじめてヒトに適用する臨床試験である。比較的限定された数の健康人志願者などを対象とし、治験薬のヒトにおける安全な投与量の検討を主な目的とする。また、この段階で治験薬の吸収、分布、代謝、排泄など薬物動態学的性質の検討も行われる。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

臨床薬理学に精通した者、および関節リウマチについて十分な知識と経験を有する医師とが協力して実施することが望ましい。また、被験者に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な措置のできる医療機関で行われなければならない。

3) 被験者

原則的に健康成人を対象とする。比較的少人数の健康人を対象とし、短期（1回投与および連続投与）の試験薬の投与を行う。試験期間中、被験者は入院またはそれに準じた状態におくものとする。薬剤の薬理作用の上で、健常人への投与が問題となる場合には、治療薬の毒性に対して感受性を高めるような異常（たとえば腎障害、肝障害）を持たない関節リウマチ患者も対象となる。

4) 試験デザイン

安全性の確認に最も重点をおく。また、試験薬の単回及び反復投与時の薬物動態の結果を理論的に考察し、有効性についても予備的に推論することが望ましい。

(1) 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量の1回投与から開始し、安全性を確認しながら、用量と必要ならば投与回数を漸次増大させる。これにより将来予測される用法・用量を検討する目的で、可能な限り血中薬物濃度がプラトー値に達するまでの期間、連続投与を行う。

(2) 安全性の確認

自覚症状および他覚的所見および検査所見について予想された異常（副作用）および予想されなかった異常（副作用）の観察を行う。

(3) 一般観察項目

体重、血圧、脈拍、呼吸数、体温、皮膚所見（発疹、浮腫、出血傾向など）、視力、眼底、心電図、神経症状など、試験薬に応じて必要な項目を追加する。

(4) 一般臨床検査

血液生化学的検査、一般血液検査、血清免疫学的検査、尿検査。

(5) その他、安全性評価に必要な項目

試験中に発生した異常検査所見を発見するためには、すべての検査を試験の開始前後に行い、必要があれば試験中にも実施する。さらに、試験終了から一定期間、経過観察の時期を設定する必要がある。

(6) 薬物動態の検討

薬物の吸収・分布・代謝・排泄について、可能な限りバイオアベイラビリティ、血中半減期、分布容積、消失経路、代謝産物などを検討し、後の試験の投与量及び投与方法の決定のための参考にする。

また、単回投与時および反復投与時に薬物の血中濃度を測定し、線形性の有無や、プラトー値に達するまでの投与回数とそのレベルなど、薬物動態学的な特徴を明らかにする。

(7) 試験薬の特性による特殊検査

予想される作用機序を考慮し、必要とされる特殊検査を実施する。

5) 臨床評価

以上の試験の結果、自覚症状、他覚的所見の項目、および一般臨床検査値の異常変動の項目と程度など、安全性について確認する。

患者を対象とした場合には関節リウマチに関連する自他覚所見、炎症所見（赤血球沈降速度、CRP など）、および免疫学的所見（リウマトイド因子など）に関する検査を実施する。

3. 第 II 相試験（前期）

1) 目的

第 II 相前期試験は第 I 相試験で安全が確認された上で、治療薬を初めて関節リウマチ患者に（もしくは第 I 相に引き続き）投与する試験で、治療薬の相対的な安全性、有効性、用法・用量、用量反応性、関節の構造的損傷の程度や病期・病態による効果の違いなどを探索的に試験する。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

関節リウマチの診療経験豊富な臨床医が、臨床薬理学の知識を持つ者と協力して行うことが望ましい。また、被験者に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な措置のできる複数の医療機関で行われなければならない。

3) 被験者

対象

アメリカリウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準によって関節リウマチと診断された患者とする。選択基準としては、薬効を評価するのに十分な活動性を有する患者で、ACR 機能障害度によって、Class 1、2 または 3 に分類され、治験の目的、内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性等について十分説明をうけ、理解が得られた 20 歳以上、65 歳未満の患者が望ましい。

除外基準としては重篤な心血管系疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、消化器系疾患、甲状腺疾患、血液系疾患を合併している患者や、薬剤の性質上関節リウマチ以外の自己免疫疾患（慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群などを除く）を合併している患者、さらに悪性腫瘍の既往歴を有するか、または合併している患者などがあげられる。また、治験薬投与開始前 6 カ月（180 日）以内に滑膜切除術、関節形成術等の関節リウマチに対する外科的療法を実施した患者も除外対象となる。

その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者を対象から除外する。

4) 試験デザイン

(1) 投与期間

12 週を目処に治験薬剤の性質に応じ、適宜設定する。

(2) 用法・用量

治験薬の用法・用量の決定には第 I 相試験の成績を慎重に勘案し、安全かつ薬効の期待される最低用量および用法で開始する。可能な限り盲検下で検討することが望ましい。

(3) 基礎治療および併用薬

他の抗リウマチ薬、外科療法、血漿交換療法および他の開発中の治験薬との併用は行わない。前投薬のウォッシュアウトは一定期間行う

ことが推奨される。ただし、他の抗リウマチ薬の併用を前提とする抗リウマチ薬の開発では、安全性に留意し併用することができる。非ステロイド系抗炎症薬、プレドニゾン換算で10mg/日以下の用量のステロイド薬との併用は可とするが、その場合には治験期間中は用量および投与薬剤を変更しないという条件が必要であり、併用薬剤が評価に影響していないことを十分に検討する必要がある。なお、投与期間中は併用薬および併用療法を正確に記録しておく必要がある。

5) 臨床評価 (有効性、安全性)

生年月日、性別、体重、既往歴、合併症、前治療、罹病期間、薬剤アレルギーなどの患者背景を正確に記載する。また、生理学的検査(血圧、脈拍数など)、一般身体的所見、さらに副作用および薬効を判定するのに必要と考えられる一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査さらに免疫血清学的検査を適切に選択して実施する。なお、血液検査についてはCRP、リウマトイド因子など、関節リウマチの病態および活動性評価に加え、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、補体価、免疫複合体、細胞性免疫検査など、副作用に関連する検査を必要に応じて選択し、実施することも考慮する。

(1) 有効性の評価

a) 主要評価項目

アメリカリウマチ学会 (ACR) コアセット 20%改善を主要評価項目とする。ただし、必要に応じて EULAR 改善基準[付録4]及び寛解基準[付録5]や、その他妥当と思われる評価基準を用いることを否定するものではない。

副次的評価として ACR コアセット 50%改善および 70%改善、疼痛関節数、腫脹関節数、被験者による痛みの程度および全般評価、被験者による身体機能の評価(HAQ など) および QOL の評価、医師による全般評価、急性期反応物質の評価などを実施する。また、主要評価項目に EULAR 改善基準などを用いた場合には、ACR コアセット 20%改善を副次的評価項目に加える。

b) 客観的評価

検査成績および臨床症状から患者を層別化し、レスポンドーの特徴を解析する。24 週以上投与した症例では、治験開始前と終了後に骨 X 線写真(手など)を撮影し、関節の構造的損傷を客観的に評価することも考慮する。

また、検査成績および臨床症状から患者を層別(部分集団)化し、レスポンドーの特徴を解析する。

(2) 安全性に対する評価

a) 有害事象

治験期間中に観察されるすべての好ましくない兆候または症状は、治験薬との因果関係の有無の如何にかかわらず「有害事象」として扱い、症例報告書にその内容、程度、発現時期及び消失時期、治験薬の服薬状況、処置の有無、経過などを記載するとともに、治験薬との因果関係を判定する。これらの有害な症状のうち、

治験薬との因果関係が否定できないものを「副作用」として取り扱う。

治験薬の種類によっては、治験薬投与終了後にも一定の期間経過観察を必要とする場合もある。

b) 副作用

副作用と思われる症状が発現又は臨床検査異常がみられた場合には治験責任医師の判断により、当該被験者についての治験薬投与の継続又は中止を決定し、その内容(症状、発現日、程度、処置、持続時間、経過、転帰)の詳細を治験薬との因果関係とともに記載する。

副作用は、原則として症状又は臨床検査値異常変動が消失するまで経過観察を行う。

c) 重篤な有害事象発現時の処置

有害事象が重篤な場合に、治験責任医師は直ちに適切な処置を行うとともに、所属医療機関の長、および治験依頼者に連絡する。さらに、速やかに文書による報告を行う。

d) 長期投与時の安全性の確認

一旦投与が開始されると長期継続投与が予測される薬剤なので、引き続き後期第 II 相試験の症例も含めて 48 週以上投与を行った 100 症例以上で安全性および認容性の確認を行うことが望ましい。

4. 第 II 相試験(後期)

1) 目的

後期第 II 相試験の主な目的は、関節リウマチ患者を対象として、用量反応関係を明らかにし、第 III 相比較試験のための用法・用量を決定することにある。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

前期第 II 相試験に準ずる。

3) 被験者

原則として、前期第 II 相試験の結果から臨床効果が期待される患者群を選ぶことが望ましい。

治験に参加する医療機関数及び被験者数は、被験薬の評価に影響を与える要因に関する検討並びに統計学的な考察に基づき計画した試験から評価可能な成績を得るために必要な数を算出する。

4) 試験デザイン

(1) 投与期間

前期第 II 相試験の結果を参照し、治験薬剤の性質に応じ、適宜設定する。

(2) 用法・用量

臨床推奨用量の決定にあたっては、通常、無作為に割り付けた複数用量での群間比較試験が行われる。この場合、プラセボに加え、少なくとも実薬を 3 用量群で解析することが推奨される。

- (3) 基礎治療および併用薬
前期第 II 相試験に準じる。
- 5) 臨床評価 (有効性、安全性)
 - (1) 被験者背景、生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査など。
 - (2) 有効性の評価
主要評価項目、副次的評価項目、骨 X 線検査、患者の層別(部分集団)化とレスポonderの解析など。
 - (3) 安全性に対する評価
有害事象、副作用、重篤な有害事象発現時の処置、長期投与時の安全性の確認など。

以上、5) (1)-(3)は、第 II 相試験(前期)に準じる。ただし、骨 X 線検査(手など)による関節の構造的損傷の評価は、24 週以上投与した症例を対象に、試験開始前と終了後に客観的に評価する。

5. 第 III 相試験

1) 目的

抗リウマチ薬の薬効評価の中で、第 II 相 (前期・後期) によって有効性と安全性が確認され、臨床用量が推定された薬物について、その有効性と安全性を固定用量で確認することを目的とする。通常は、プラセボまたは標準薬を用いた二重盲検比較試験で関節リウマチ炎症に対する効果と安全性を検証する。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

前期第 II 相試験に準ずる。

3) 被験者

対象

アメリカリウマチ学会の 1987 年改定分類基準を満足する関節リウマチ患者を対象とする。年齢は 65 歳未満が一般的だが、臨床実態を考慮して、薬物によっては 70~75 歳までの患者を含む計画も可能であろう。また、臨床評価法に記載のある、さまざまな炎症所見で規定された一定の疾患活動性を有する症例にすべきである。薬物によっては、従来薬の抗リウマチ薬に対する効果不十分例を対象とすべき薬物も考えられるが、その薬物の想定される位置付けから判断するのが適当である。

除外基準などは前期第 II 相試験に準ずる。また、治験に参加する医療機関数及び被験者数は、被験薬の評価に影響を与える要因に関する十分な検討並びに統計学的な考察を踏まえ、試験デザイン、目的並びに検証すべき仮説に応じて設定する。

4) 試験デザイン

(1) 投与期間

試験期間は薬物の性質を考慮して決定されるべきだが、通常 12 週間程度、必要に応じて 6 か月までの試験で関節リウマチ炎症 (機能評価も含む) の改善および安全性を確認することが最低限必要である。

(2) 用法・用量

後期第Ⅱ相試験までに有効性と安全性が確認された臨床用量および用法から被検薬の固定用量・用法を決定し、本試験を計画する。

(3) 対照薬

既に、第Ⅱ相後期試験においてプラセボを対照とした臨床試験が行われている場合、第Ⅲ相試験では標準薬を対照薬として選択することが有用である。対照薬としては、メトトレキサート (MTX) およびサラゾスルファピリジン (SASP) など、現状での世界の標準的抗リウマチ薬を選択するのが一般的ではあるが、試験薬によって他の対照薬も可能である。MTX や SASP を対照薬とする場合の問題点としては、添付文書上の臨床用量が、いずれも世界の標準的用量の約半分であることである。しかし、この点はわが国の承認用量範囲内で試験を行わざるを得ない。また、これらの薬物は、安全性を考慮して用量を漸増するのが一般的なので、試験計画ではその点も考慮する。また、MTX は、副作用予防の目的で葉酸の併用が行われることも多いので、試験計画にはこのことも反映すべきである。また、第Ⅲ相試験においても、対照薬との比較試験で無効同等である可能性が排除できないなど、結果の解釈が困難になるおそれがある場合などにはプラセボも含めた比較試験の実施を検討することが適切である。

(4) 基礎治療および併用薬

前期第Ⅱ相試験に準じる。

5) 臨床評価 (有効性、安全性)

被験者背景、生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査などの情報については、前期第Ⅱ相試験に準じて記載する。

(1) 有効性の評価

主要評価項目、副次的評価項目、患者の層別化とレスポンスの解析など、前期第Ⅱ相試験に準じる。なお、6か月以上の試験では、骨 X 線検査など【付録 1】による関節の構造的損傷の評価を行う。

(2) 安全性に対する評価

有害事象、副作用、重篤な有害事象発現時の処置、長期投与時の安全性の確認など、前期第Ⅱ相試験に準じる。

6. 第Ⅲ相試験 (長期安全性試験)

1) 目的

関節リウマチは、長期治療が一般的であるが、検証的な第Ⅲ相比較試験では、長期の安全性について十分な検討を行えないため、原則として、1年間以上の長期第Ⅲ相試験を実施すべきである。なお、本来抗リウマチ薬で期待される効果は、関節の構造的損傷の防止に対する効果であり、このような効果が期待できる場合には、長期第Ⅲ相試験の中で、安全性の検討とともに、関節の構造的損傷の防止に対する効果についても可能な限り検討することが望ましい。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

3) 被験者

対象

アメリカリウマチ学会の1987年改訂分類基準を満足する関節リウマチ患者を対象とする。年齢は、臨床での実態を反映することを目的とするため特に上限を設けないが、薬物によっては考慮されるべきである。一般に対象症例数は、被験薬の特性、一定の発現率の有害事象を発見する確率、および試験の実施可能性を考慮して設定されることが多いが、1年間以上観察できた症例が100例以上は必要である。また、医療機関ごとの症例数は10例以上を目標とするが、必須ではない。

4) 試験デザイン

原則的にオープン試験であるが、関節の構造的損傷の防止に対する効果を検証する場合には、無作為化割付による比較試験とすべきであり、必要に応じて盲検化も検討すべきである。

(1) 投与期間

原則的には1年間以上の試験とする。

(2) 用法・用量

後期第Ⅱ相試験までに有効性と安全性が確認された臨床用量および用法から被験薬の固定用量・用法を決定し、本試験を計画する。

(3) 対照薬

原則的にオープン試験であるため対照薬は不要だが、関節の構造的損傷の防止に対する効果を第Ⅲ相試験で検証する場合は対照薬を置く必要がある。その場合、1年以上にわたるプラセボの使用は倫理的に容認されがたいため、メトトレキサートまたはサラゾスルファピリジンなど、その時点での世界の標準的抗リウマチ薬を選択するのが一般的である。

(4) 基礎治療および併用薬

前期第Ⅱ相試験に準じる。

5) 臨床評価（有効性、安全性）

被験者背景、生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査などの情報については、前期第Ⅱ相試験に準じて記載する。

(1) 有効性の評価

主要評価項目、副次的評価項目、患者の層別化とレスポンスの解析など、前期第Ⅱ相試験に準じる。なお、1年以上の試験であるため、骨X線検査など【付録1】による関節の構造的損傷の評価を行う。

(2) 安全性に対する評価

有害事象、副作用、重篤な有害事象発現時の処置、長期投与時の安全性の確認など、前期第Ⅱ相試験に準じる。

7. 第Ⅳ相試験（市販後調査）

1) 目的

抗リウマチ薬の評価は、第Ⅲ相までの比較的短期・小規模の臨床試験のみでは限界がある。特に、安全性の評価は長期の観察が必要であるため、承認後においても市販後調査で有効性と安全性の情報を継続して収集する必要がある。

抗リウマチ薬は免疫抑制作用を有するものが多い。当然、悪性腫瘍の合併などの副作用が懸念されることから、市販後調査などで検討すべきものである。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

市販後調査は臨床実態で行う調査のため、特に制限を設けない。

3) 被験者

対象

臨床実態における調査のため、添付文書範囲内の使用であれば制限は要さない。

4) 試験デザイン

(1) 投与期間

原則的には12週以上の調査とするが、悪性腫瘍の合併などの調査に関しては数年間の経過観察を要することもある。

(2) 用法・用量

臨床実態の調査とする。

(3) 対照薬

特にない。

(4) 基礎治療および併用薬

臨床実態の調査とする。

5) 臨床評価（有効性、安全性）

被験者背景、生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査などの情報については、臨床実態で可能な範囲の調査とする。

(1) 有効性の評価

厳密な調査は必要としない。

(2) 安全性に対する評価

有害事象、副作用、重篤な有害事象発現時の処置などを調査する。

8. 第Ⅳ相試験（市販後臨床試験）

1) 目的

例えば、併用療法の有用性などを含めた新たな臨床的な問題点を解決するためには、積極的に市販後臨床試験を計画すべきである。また、関節の構造的損傷の防止に対する効果については、第Ⅲ相までの時点で十分に証明できなかった場合には、市販後臨床試験の中で検討し、その効果を検証する必要がある。

2) 治験責任医師及び治験実施医療機関

第Ⅲ相臨床試験に準じる。

3) 被験者

対象

第Ⅲ相試験に準じる。

4) 試験デザイン

(1) 投与期間

試験の目的に合わせた期間とする。

(2) 用法・用量

承認用量とする。

(3) 対照薬

第Ⅲ相試験に準じる。

(4) 基礎治療および併用薬

第Ⅲ相試験に準じる。

5) 臨床評価（有効性、安全性）

被験者背景、生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査などの情報については、第Ⅲ相試験に準じて記載する。

(1) 有効性の評価

主要評価項目、副次的評価項目、患者の層別化とレスポンスの解析など、第Ⅲ相試験に準じる。なお、6か月以上の試験では、骨 X 線検査など【付録 1】による関節の構造的損傷の評価を行う。

(2) 安全性に対する評価

有害事象、副作用、重篤な有害事象発現時の処置、長期投与時の安全性の確認など、第Ⅲ相臨床試験に準じる。

V 生物学的製剤

【付録 7】に掲載している生物学的製剤については、抗リウマチ薬のガイドラインのみならず、生物学的製剤のガイドラインにも従う必要がある。しかし、評価法などの臨床試験の進め方については、生物学的製剤であっても、今まで述べてきた抗リウマチ薬の臨床試験と大きく変わるものではない。なお、生物学的製剤の第 I 相試験については、健常人を対象に実施すべきか否かに関しては議論のあるところであり、製剤の性質を十分考慮して個々に決定すべき事項である。