

シムジア皮下注 200mg シリンジ

1.8 添付文書(案)

*添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

2012年xx月作成（第1版）

TNFα 阻害薬

（ペグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab断片製剤）

シムジア®皮下注 200mg シリンジ

Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection

セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）製剤

規制区分：



処方せん医薬品

（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

貯 法：遮光、凍結を避け2～8℃で保存

使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号

承認番号	XXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	XXXX年XX月
販売開始	XXXX年XX月
国際誕生	2007年9月

【警 告】

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロンγ応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
- うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「その他の注意」の項参照）〕

【組成・性状】

販売名	シムジア皮下注 200 mg シリンジ
有効成分	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
成分・含量（1 シリンジ 1mL 中）	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え） 200 mg
添加物（1 シリンジ 1mL 中）	酢酸ナトリウム水和物 1.36 mg 塩化ナトリウム 7.31 mg
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
pH	pH 4.5～4.9
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1.5

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
- 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。（「副作用」の項参照）〕
- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。（「副作用」の項参照）〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。（「臨床成績」の項参照）
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。（「副作用」の項参照）
- (9) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (10) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

- (11) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。
- (12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

3. 副作用

<国内臨床試験>

国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例 528 例中 302 例（57.2%）において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎 66 例（12.5%）、上気道感染 38 例（7.2%）、咽頭炎 26 例（4.9%）、気管支炎 19 例（3.6%）、帯状疱疹 18 例（3.4%）、肝機能異常 16 例（3.0%）等であった。

<海外臨床試験>

海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例 1774 例中 687 例（38.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛 59 例（3.3%）、発疹 39 例（2.2%）、尿路感染 37 例（2.1%）等であった。

(1) 重大な副作用

1) 敗血症（頻度不明*）、肺炎（1.5%）等の重篤な感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症〔細菌、真菌（ニューモシスティス等）、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの〕があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核（頻度不明*）

結核〔肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む〕があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明*）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 脱髄疾患（頻度不明*）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）（頻度不明*）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）があらわれる

ことがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明*）

抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

7) 間質性肺炎（0.4%）

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

*：海外臨床試験又は海外市販後発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
抵抗機構	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（帯状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、片頭痛、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、睡眠障害、失神
血液			貧血、リンパ節症	リンパ球減少、好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴	耳鳴、回転性めまい
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害（心不全を含む）、心筋梗塞、狭心症を含む）、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症（心不全を含む）、心膜炎、凝固亢進（肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む）、低血圧、斑状出血（血腫、点状出血を含む）、脳血管発作、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器			喘息、気道の炎症、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
消化器		胃炎、歯周炎	口唇炎、口内炎、舌炎、腸炎、下痢、消化不良、便秘	悪心、嘔吐、食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、腹部膨満、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓		肝障害		肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡	汗腺障害、光線過敏症、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚剥脱・落屑、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色乾癬疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷
筋骨格系		関節炎		筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症（腎炎を含む）
生殖器官			月経周期及び子宮出血異常（無月経を含む）	乳房障害、無精子症、亀頭炎、陰分泌液、性機能不全
その他	注射部位反応	KL-6 増加	疼痛、発熱	出血（鼻、消化管、皮下等）、自己抗体陽性、サルコイドーシス、血清病、脂肪織炎、浮腫（末梢及び顔面を含む）、CK 増加、自然流産、無力症、瘰癧、悪寒、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP 増加、血中尿酸増加、治療不良、良性腫瘍又は嚢胞（皮膚乳頭腫を含む）、前癌病変（口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む）

*：海外臨床試験又は海外市販後自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与したクローン病患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。¹⁾〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

本剤の最大耐量は確立されていない。最高 800 mg の皮下投与及び 20 mg/kg の静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められていない。過量投与時には、有害事象又は副作用の有無を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路
皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与前
1) 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには 30 分程度必要である。
2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。
- (3) 投与时
1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への 2 本の注射は避けること。
2) 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。

9. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間まで、海外では 4 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (3) 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。
- (4) 海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。〔凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間（TT）及びプロトロンビン時間（PT）の測定への干渉は認められていない。〕本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。
- (5) ラット（5 日間反復静脈内投与毒性試験）とサル（28 日間反復静脈内投与毒性試験、13、26 及び 52 週間反復皮下投与毒性試験）における組織病理検査では、50 mg/kg/週以上の用量で、多くの器官（リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢）のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成（サルのみ）が認められた。これらの空胞形成は、PEG が取り込まれたことが原因と考えられるが、13 週間及び 26 週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに 50 mg/kg/週を投与したときの C_{max} 及び AUC は、ヒトに 400 mg を投与したときのそれぞれ 20.0 倍及び 13.9 倍であった。
- (6) 国内臨床試験において、二重盲検比較試験（24 週）及び継続長期試験（52 週）を通じた抗体発現率（全時点中抗体陽性が 1 回以上）は、メトトレキサート併用下では 8.2% 及びメトトレキサート非併用下では 29.9% であった。また、52 週の継続投与試験において 2 週間隔投与及び 4 週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では 2.4% 及び 4.7%、メトトレキサート非併用下では 11.4% 及び 10.8% であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない（「薬物動態」の項参照）。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

(日本人における成績)

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル 100 mg、400 mg 及び 800 mg を単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度と、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は 100 mg から 800 mg の用量範囲で線形性を示した。

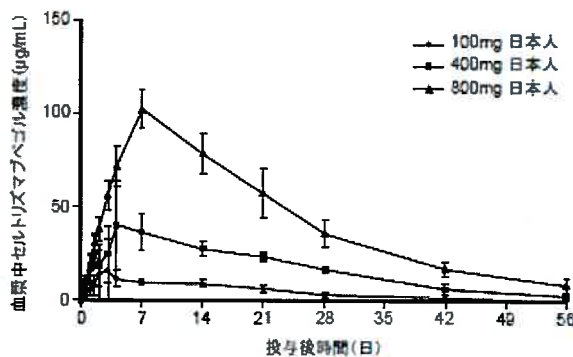


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (平均値±標準偏差)

表1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量 (mg)	C_{max} (μ g/mL)	t_{max} (day)	AUC_{0-t} (μ g·day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
100	18.4±15.8 (n=6)	5.4±4.6 (n=6)	229±81 (n=6)	295±81 (n=5)	11.1±3.7 (n=5)
400	46.3±13.1 (n=6)	4.8±1.7 (n=6)	949±121 (n=6)	991±116 (n=6)	10.7±3.1 (n=6)
800	102.3±10.3 (n=4)	7.1±0.0 (n=4)	2398±280 (n=4)	2569±360 (n=4)	13.2±3.0 (n=4)

(外国人における成績)

外国人の健康成人被験者にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ $49.5 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$ 及び $6.0 \pm 1.5 \text{ day}$ 、 $1127 \pm 160 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $1198 \pm 175 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 及び $13.0 \pm 2.6 \text{ day}$ であり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった。

(2) MTX 併用反復投与 (日本人における成績)

MTX 併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル 200 mg を 0、2、4 週時、その後 100 mg を 2 週間隔、及び 400 mg を 0、2、4 週時、その後 200 又は 400 mg を 2 週間隔で反復皮下投与した時、24 週における血漿中トラフ濃度は、100 mg 群で $11 \mu\text{g/mL}$ 、200 mg 群で $31 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg 群で $65 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、200 mg の維持投与量を 2 週間隔及び 400 mg の維持投与量を 4 週間隔で反復皮下投与した時、52 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ $31 \mu\text{g/mL}$ 及び $21 \mu\text{g/mL}$ であった。

(3) MTX 非併用反復投与 (日本人における成績)

MTX 非併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を 0、2、4 週時、その後 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与した時、24 週における血漿中トラフ濃度は $22 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、200 mg の維持投与量を 2 週間隔及び 400 mg の維持投与量を 4 週間隔で反復皮下投与した時、52 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ $21 \mu\text{g/mL}$ 及び $14 \mu\text{g/mL}$ であった。

2. 吸収 (外国人における成績)

外国人の健康成人にセルトリズマブ ペゴル 60 mg 及び 200 mg を単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は 88% 及び 76% であった。

3. 代謝・排泄 (外国人における成績)

セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分はペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。外国人の健康成人にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を単回皮下投与した時、尿中にはセルトリズマブ ペゴルから遊離した PEG が検出され、未変化体は検出されなかった。

外国人関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析から、セルトリズマブ ペゴルのクリアランスは体重 70 kg に比べて体重 40 kg では約 30% 減少、体重 120 kg では約 40% 増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例では陰性例に比べてクリアランスは約 3 倍増加し、定常状態における AUC_{∞} は約 60%、 C_{max} は約 50%、トラフ濃度は約 80% 減少すると予測された。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験³⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における 12 週時の ACR 改善基準における有効率 (ACR20、ACR50、ACR70) を下表に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg を 2 週間隔投与) における ACR20 はプラセボ群に比べ有意に改善した。

*: ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%/50%/70% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%/50%/70% 以上改善した症例の割合

表2 12 週時における ACR20、ACR50、ACR70
(国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

	プラセボ (+ MTX ^{a)})	本剤 + MTX		
		100 mg	200 mg	400 mg
ACR20	28.6 (22/77)	62.5 (45/72)	76.8 (63/82)	77.6 (66/85)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)}	-	4.17	8.29	8.68
[95%信頼区間]又は [97.5%信頼区間]	-	[2.10, 8.28] ^{c)}	[3.67, 18.72] ^{d)} p < 0.0001 ^{e)}	[3.85, 19.57] ^{e)} p < 0.0001 ^{e)}
ACR50	7.8 (6/77)	34.7 (25/72)	41.5 (34/82)	51.8 (44/85)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)}	-	6.29	8.38	12.70
[95%信頼区間]	-	[2.40, 16.51]	[3.27, 21.50]	[4.98, 32.37]
ACR70	0 (0/77)	13.9 (10/72)	20.7 (17/82)	23.9 (22/85)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)}	-	-	-	-
[95%信頼区間]	-	-	-	-
% (例数)				
a) MTX = メトトレキサート				
b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル				
c) 検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整 (有意水準: 両側 2.5%)				
d) 97.5%信頼区間				
e) 95%信頼区間				

24 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score: mTSS) で評価した結果を下表に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg を 2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表 3 24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量
(国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

	プラセボ (+ MTX ^{a)})	本剤 + MTX		
		100 mg	200 mg	400 mg
ベースライン	52.70 ± 57.27 (77)	54.80 ± 62.52 (70)	50.37 ± 53.36 (82)	49.93 ± 47.20 (84)
ベースラインからの 変化量	2.78 ± 5.15 (76)	1.05 ± 2.85 (70)	0.21 ± 2.01 (81)	0.65 ± 2.95 (84)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}		-1.74[-2.85, -0.62]	-2.57[-3.65, -1.49]	-2.12[-3.19, -1.05]
平均値±標準偏差(例数)				
a) MTX = メトトレキサート				
b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル				

(2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験⁴⁾

メトトレキサートを投与ができない活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサートを併用しないで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験結果より、12 週時の ACR20、ACR50、ACR70 を下表に示す。本剤 200 mg 投与群 (2 週間隔投与) における ACR20 はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表 4 12 週時における ACR20、ACR50、ACR70
(国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験)

	プラセボ	200 mg
ACR20	14.9 (17/114)	67.2 (78/116)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	-	11.71 [6.14, 22.31]
		p < 0.0001
ACR50	6.1 (7/114)	37.9 (44/116)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	-	9.34 [3.99, 21.89]
ACR70	0 (0/114)	19.0 (22/116)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	-	-
a) (例数)		
b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル		

24 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score : mTSS) で評価した結果を下表に示す。本剤 200mg 投与群 (2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表 5 24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量
(国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

	プラセボ	200 mg
ベースライン	46.13 ± 54.43 (114)	36.48 ± 51.33 (116)
ベースラインからの変化量	2.49 ± 5.52 (114)	0.44 ± 1.83 (114)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	-1.97 [-3.04, -0.90]
平均値±標準偏差(例数)		
a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル		

2. 海外臨床試験

(1) 第Ⅲ相二重盲検比較試験⁵⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (RAPID1、RAPID2) における 24 週時の ACR20、ACR50、ACR70 を下表に示す。いずれの試験においても、本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg を 2 週間隔投与) における ACR20 はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表 6 24 週時における ACR20、ACR50、ACR70 (海外臨床試験)

	プラセボ (+ MTX ^{a)})	本剤 + MTX	
		200 mg	400 mg
RAPID1			
ACR20	13.6 (27/198)	58.8 (228/388)	60.8 (236/388)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [97.5%信頼区間]	-	9.25 [5.49, 15.59]	10.07 [5.97, 16.99]
		p < 0.001 ^c	p < 0.001 ^c
ACR50	7.6 (15/198)	37.1 (144/388)	39.9 (155/388)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	7.59 [4.28, 13.44]	8.52 [4.81, 15.07]
ACR70	3.0 (6/198)	21.4 (83/388)	20.6 (80/388)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	9.25 [3.93, 21.75]	8.69 [3.69, 20.46]
RAPID2			
ACR20	8.7 (11/127)	57.3 (141/246)	57.6 (141/245)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [97.5%信頼区間]	-	14.43 [6.71, 31.02]	14.33 [6.67, 30.80]
		p < 0.001 ^c	p < 0.001 ^c
ACR50	3.1 (4/127)	32.5 (80/246)	33.1 (81/245)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	14.83 [5.29, 41.58]	15.30 [5.46, 42.92]
ACR70	0.8 (1/127)	15.9 (39/246)	10.6 (26/245)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	23.85 [3.23, 175.90]	15.46 [2.07, 115.42]
% (例数)			
a) MTX = メトトレキサート			
b) 投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル			
c) 検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整 (有意水準: 両側 2.5%)			

RAPID1 において、52 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score : mTSS) で評価した結果を下表に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg を 2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった。

表 7 52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量
(海外臨床試験・RAPID1)

	プラセボ (+ MTX ^{a)})	本剤 + MTX	
		200 mg	400 mg
ベースライン	39.0 ± 44.5 (199)	38.4 ± 49.4 (391)	38.3 ± 47.1 (389)
ベースラインからの変化量	2.8 ± 7.8 (181)	0.4 ± 5.7 (364)	0.2 ± 4.8 (363)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} 群間差 [97.5%信頼区間] ^{b)}	-	-0.5 [-1.5, 0.0]	-0.6 [-1.5, 0.0]
p 値 ^{c)}		p < 0.001	p < 0.001
平均値±標準偏差(例数)			
a) MTX = メトトレキサート			
b) Hodges-Lehmann の点推定値及び正確な信頼区間			
c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル			

(2) 第Ⅲb 相二重盲検比較試験⁶⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で、4 週間の初期治療 (本剤 400 mg の 2 週間隔投与) 後、本剤 200 mg を 2 週間隔投与し 16 週時において ACR20 を達成した症例を、18 週時に 3 群 (本剤 200 mg の 2 週間隔投与、本剤 400 mg の 4 週間隔投与又はプラセボ) に割り付け、34 週時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。34 週時における ACR20 は、プラセボ群 44.9% (31/69 例)、本剤 200 mg の 2 週間隔投与群 67.1% (47/70 例)、

本剤 400 mg の 4 週間隔投与群 65.2%（45/69 例）であり、本剤投与群（200 mg の 2 週間隔及び 400 mg の 4 週間隔）においてプラセボ投与群と比較して有意に臨床効果の維持が認められた（本剤 200 mg の 2 週間隔：p = 0.009、本剤 400 mg の 4 週間隔：p = 0.017）。

(3) 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）⁷⁾

海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発生率（95%信頼区間）は、本剤投与群の患者 4,650 例で 100 人年あたり 0.5（0.4、0.7）に対し、プラセボ投与群の患者 1,319 例で 100 人年あたり 0.6（0.1、1.7）であった。

関節リウマチ患者では、2,367 例で合計 3 例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約 2 倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者 2,657 例でリンパ腫 1 例、プラセボ投与群の患者 1,319 例でホジキンリンパ腫 1 例が発現した。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

【薬効薬理】

1. セルトリズマブ ペゴルは *in vitro* 試験において、以下の作用を示した。
 - ・遺伝子組換えヒト TNF α （rhTNF α ）に高い親和性（K_d 値：71.6～103 pM）で結合した。
 - ・rhTNF α の生物活性を中和（IC₅₀ 値：約 1～4 ng/mL）した。
 - ・膜結合型 rhTNF α に対しても結合及び中和作用がみられた。
 - ・LPS 刺激による TNF α 及び IL-1 β の産生を抑制した。
2. セルトリズマブ ペゴルは *in vivo* 試験において、ヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の進行を抑制した。⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN）
Certolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)
- 本 質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab' 断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約 20,000）が 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）断片 1 分子からなる修飾タンパク質。
- 分子式：H 鎖 C₁₀₈₁H₁₆₆₂N₂₈₄O₃₃₈S₁₀
L 鎖 C₁₀₃₆H₁₅₉₆N₂₇₂O₃₃₄S₆
- 分子量：約 90,000

販売
ロゴ

【承認条件】

適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

【包装】

シムジア皮下注 200mg シリンジ：200mg×1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Wolf, D., et al. : (American College of Rheumatology, Abstract, 2010)
- 2) 社内資料（海外第 I 相試験成績 PHA-024 試験）
- 3) 社内資料（国内第 II/III 相用量反応試験成績 CDP870-041 試験）
- 4) 社内資料（国内第 III 相二重盲検比較試験成績 RA0006 試験）
- 5) 社内資料（海外第 III 相二重盲検比較試験成績 RAPID1、RAPID2）
- 6) 社内資料（海外第 III b 相二重盲検比較試験成績 CDP870-077 試験）
- 7) 社内資料（海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度）
- 8) 社内資料（ヒト TNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用）

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号
TEL：0120-189-371

製造販売元
 ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿 8 丁目 17 番 1 号

Xnn-nnn/nn

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果は、国内の主要試験（第Ⅱ／Ⅲ相試験：CDP870-041 試験、第Ⅲ相試験：RA0006 試験）及び海外の主要試験（CDP870-050 試験及び CDP870-027 試験）の結果を基に、海外での効能・効果、並びに国内の同効薬（アダリムマブ・アバタセプト）の効能・効果を参考に設定した。

1.8.1.2.1 症状及び徴候の軽減（ACR-20%改善）

CDP870-041 試験では、MTX により十分な効果が得られなかった活動性 RA 患者を対象に、MTX 併用投与による CDP870 の 2 用量（200 mg 及び 400 mg）のプラセボに対する優越性を、第 12 週における ACR-20 改善率を主要評価項目、第 24 週における ACR-20 改善率を副次的評価項目として検証することを目的とし、プラセボ群、100 mg 群、200 mg 群及び 400 mg 群の 4 群を設定した。200 mg 群及び 400 mg 群は開始用量としてそれぞれ CDP870 400 mg を 0、2、4 週に投与し、その後維持用量として CDP870 200 mg 又は 400 mg を 2 週間ごとに 9 回（18 週間）、計 22 週間皮下投与後、24 週目に最終評価を実施した。100 mg 群は開始用量 200 mg、維持用量 100 mg とした。また海外の MTX 併用下の主要なプラセボ対照試験である CDP870-027 試験及び CDP870-050 試験では、CDP870 400 mg を 0、2、4 週目に皮下注射し、以後 200 mg または 400 mg を 2 週間隔で、それぞれ 52 週及び 24 週まで皮下注射する用法・用量とした。CDP870-027 試験の有効性の主要評価項目は、第 24 週における ACR-20 改善率及び第 52 週における mTSS のベースライン値からの変化量とし、CDP870-050 試験では、第 24 週の ACR-20 改善率として実施した。

国内において MTX 併用下で実施した CDP870-041 試験では、第 12 週における ACR-20 改善率は、プラセボ群 28.6% (22/77)、CDP870 200 mg 群 76.8% (63/82)、CDP870 400 mg 群 77.6% (66/85) であった。CDP870 200 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (97.5%CI) は 8.289 (3.670～18.723)、CDP870 400 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 8.684 (3.853～19.571) であり、両群共にプラセボ群に対する有意な ACR-20 改善が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ）。海外の主要試験（CDP870-050 試験及び CDP870-027 試験）においても第 24 週の ACR-20 改善率の結果は、プラセボ群より CDP870 200 mg 群及び 400 mg 群で高く、プラセボ群とのオッズ比も、1.0 より有意に大きかった（ $p < 0.001$ ）。

表 1.8.1-1 プラセボ対照 MTX 併用試験（Q2W）：国内外試験における第 24 週の

ACR-20 改善率の比較

	CDP870-041 試験 (FAS)				CDP870-050 試験 (ITT)			CDP870-027 試験 (ITT)		
	プラセボ + MTX (N=77)	CDP870 100 mg + MTX (N=72)	CDP870 200 mg + MTX (N=82)	CDP870 400 mg + MTX (N=85)	プラセボ + MTX (N=127)	CDP870 200 mg + MTX (N=246)	CDP870 400 mg + MTX (N=246)	プラセボ + MTX (N=199)	CDP870 200 mg + MTX (N=393)	CDP870 400 mg + MTX (N=390)
n	77	72	82	85	127	246	245	198	388	388
ACR-20 改善 例 (%)	19 (24.7%)	44 (61.1%)	60 (73.2%)	61 (71.8%)	11 (8.7%)	141 (57.3%)	141 (57.6%)	27 (13.6%)	228 (58.8%)	236 (60.8%)

	CDP870-041 試験 (FAS)				CDP870-050 試験 (ITT)			CDP870-027 試験 (ITT)		
プラセボ + MTX に対する オッズ比 (95% CI) ^{a)}		4.797 (2.377, 9.680)	8.325 (4.085, 16.969)	7.759 (3.849, 15.640)		14.4 (7.4, 28.2)	14.3 (7.3, 28.0)		9.2 (5.9, 14.6)	10.1 (6.4, 15.9)
p 値 ^{b)}		<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001

NRI を適用

a) オッズ比は、地域（CDP870-050 及び CDP870-027 試験のみ）及び投与群を因子としたロジスティック回帰分析で算出した。

b) p 値は、地域（CDP870-050 及び CDP870-027 試験のみ）及び投与群を因子としたロジスティック回帰分析で算出した。

RA0006 試験では、MTX の投与ができない活動性 RA 患者を対象に、MTX 非併用時の CDP870 の有効性について、12 週目における ACR-20 改善率を主要評価項目、第 24 週目における ACR-20 改善率を副次的評価項目としてプラセボに対する優越性を検証することを目的として、プラセボ群および CDP870 200mg 群の 2 群を設定した。200 mg 群は開始用量として CDP870 400 mg を 0、2、4 週に投与し、その後、維持用量として、CDP870 200 mg を 2 週間ごとに 9 回（18 週間）、計 22 週間皮下投与して、24 週目に最終評価を実施した。

第 12 週目における ACR-20 改善率は、プラセボ群 14.9%（17/114）、CDP870 200 mg 群 67.2%（78/116）であった。CDP870 200 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 11.709、オッズ比の 95%CI は 6.144～22.314 であり、有意な ACR-20 改善が認められた（ $p < 0.0001$ ）。また、第 24 週の ACR-20 改善率は、CDP870 200 mg 群でプラセボと比較して有意に高く、国内の MTX 併用下の 2 週間隔投与試験である CDP870-041 試験の 200 mg 群と同程度であった。

表 1.8.1-2 プラセボ対照 MTX 非併用試験 (Q2W) : 第 24 週の ACR-20 改善率

	RA0006 試験 (FAS)	
	プラセボ (N = 114)	CDP870 200 mg (N = 116)
n	114	116
ACR-20 改善例 (%)	13 (11.4%)	74 (63.8%)
プラセボ群に対するオッズ比 (95% CI) ^{a)}		13.689 (6.862, 27.307)
p 値 ^{b)}		<0.0001

NRI を適用

a) オッズ比は、投与群を因子としたロジスティック回帰分析で算出した。

b) p 値は、投与群を因子としたロジスティック回帰分析で算出した。

1.8.1.2.2 関節破壊の進行抑制効果（修正総シャープスコアのベースラインからの変化量）

関節破壊の進行は、van der Heijde による修正総シャープスコア（modified Total Sharp Score : mTSS）を用いて評価した。

CDP870-041 試験において、ベースライン時から第 24 週までの mTSS 変化量に基づいて、関節の X 線画像上の変化を解析した結果、MTX 併用下において CDP870 200 mg 群及び CDP870 400 mg 群では、プラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制された（それぞれ $p=0.0006$ 及び $p=0.003$ ）。この試験結果は、海外の主要試験結果と同様であった。海外の主要試験である CDP870-050 試験及び CDP870-027 試験の CDP870 群（MTX 併用下で CDP870 200 mg 群及び 400 mg 群）においても、プラセボ群と比べて 6 カ月後の X 線画像上の mTSS のベースライン値からの変化量が有意に低く、活動性 RA 患者における関節破壊の進行抑制に有効であった。

表 1.8.1-3 プラセボ対照 MTX 併用試験 (Q2W) : 国内外試験における mTSS のベースライン値
及びベースライン時からの変化量の比較

	CDP870-041 試験 (FAS)				CDP870-050 試験 (ITT)			CDP870-027 試験 (ITT)		
	プラセボ + MTX (N = 77)	CDP870 100 mg + MTX (N = 72)	CDP870 200 mg + MTX (N = 82)	CDP870 400 mg + MTX (N = 85)	プラセボ + MTX (N = 127)	CDP870 200 mg + MTX (N = 246)	CDP870 400 mg + MTX (N = 246)	プラセボ + MTX (N = 199)	CDP870 200 mg + MTX (N = 393)	CDP870 400 mg + MTX (N = 390)
第 24 週におけるベースライン時からの変化量										
n	76	70	81	84	112	214	222	180	353	355
平均値 (SD)	2.78 (5.15)	1.05 (2.85)	0.21 (2.01)	0.65 (2.95)	1.2 (4.1)	0.2 (2.7)	-0.4 (2.1)	1.3 (3.8)	0.2 (3.2)	0.2 (4.2)
中央値 (Q1/Q3)	0.75 (0.00 / 5.03)	0.00 (0.00 / 1.50)	0.00 (0.00 / 0.75)	0.00 (-0.50 / 1.00)	0.0 (0.0 / 1.5)	0.0 (-0.5 / 0.5)	0.0 (-1.0 / 0.0)	0.0 (0.0 / 2.0)	0.0 (-0.5 / 0.5)	0.0 (-0.5 / 0.5)
プラセボ + MTX 群との 差 (95% CI) a)		-0.50 (-1.50, 0.00)	-0.76 (-2.00, -0.25)	-0.75 (-1.50, 0.00)		-0.3 (-0.8, 0.0)	-0.7 (-1.0, 0.0)		-0.5 (-0.8, 0.0)	-0.5 (-0.7, 0.0)
p 値 ^{b)}		0.0624	0.0006	0.003		≤ 0.01	< 0.001		< 0.001	< 0.001

注：早期中止例のデータが入手できる場合には、線形外挿法を用いて第 24 週の値を推定した。

a) プラセボ + MTX 群に対する差は、Hodges-Lehmann 推定量とそのノンパラメトリックな 95% CI を用いて評価した。

b) mTSS 変化量に対する p 値を、投与群及び地域を因子、ランク化したベースライン値を共変量とし、ランクに基づいた ANCOVA を用いて算出した（地域を因子としたのは、CDP870-050 及び CDP870-027 試験のみ）。

RA0006 試験では、ベースライン時から第 24 週までの mTSS 変化量に基づいて、関節の X 線画像上の変化を解析した結果、MTX 非併用 CDP870 200 mg 群では、MTX 非併用プラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制された (p<0.0001)。

表 1.8.1-4 プラセボ対照 MTX 非併用試験 (Q2W) : 24 週時における mTSS のベースライン値
及びベースライン時からの変化量

	RA0006 試験 (FAS)	
	プラセボ (N = 114)	CDP870 200 mg (N = 116)
n	114	114
平均値 (SD)	2.49 (5.52)	0.44 (1.83)
中央値 (Q1/Q3)	0.74 (0.00 / 3.00)	0.00 (0.00 / 0.50)
プラセボ群との差 (95% CI) ^{a)}		-0.75 (-1.14, -0.22)
p 値 ^{b)}		< 0.0001

注：早期中止例のデータが入手できる場合には、線形外挿法を用いて第 24 週の値を推定した。

a) プラセボ群に対する差は、Hodges-Lehmann 推定量とそのノンパラメトリックな 95% CI を用いて評価した。

b) mTSS 変化量に対する p 値は、投与群を因子、ランク化したベースライン値を共変量としたランクに基づく ANCOVA を用い

で算出した。

以上、1 剤以上の DMARD（MTX を含む）で効果不十分であった日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用並びに MTX 非併用で臨床試験を実施し、症状及び徴候の軽減及び関節破壊進行抑制効果が認められたことを踏まえ、本剤の効能・効果（案）を上述のように設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、国内の主要試験（第Ⅱ／Ⅲ相試験：CDP870-041 試験、第Ⅲ相試験：RA0006 試験）、海外で実施した第Ⅲ相試験（CDP870-027 試験、CDP870-050 試験）の結果を基に、海外で承認された用法・用量を参考に設定した。なお、国内主要試験の用法・用量は、海外第Ⅲ相試験と同様の用法・用量として実施した。

1.8.2.2.1 海外における用量設定

海外の RA 患者を対象とした用量設定試験（CDP870-004）の結果から、CDP870 の 400 mg の 4 週間隔投与が有効であり、それを超えて用量を増加しても臨床上的利益は得られないことが示唆されたため、最初の第Ⅲ相試験（CDP870-011 及び CDP870-014）では、CDP870 の用法・用量として 400 mg の 4 週間隔投与を選択した。

MTX 非併用の CDP870-011 試験では、他の TNF α 阻害薬で示されているような臨床的意義のある有効性が得られた。一方、MTX 併用の CDP870-014 試験では、ACR 改善率について、プラセボ群に対し CDP870 群の優越性は示されたが、最大効果には到達していない可能性が示唆された。他の TNF α 阻害薬で示されている、より高い ACR 改善率を MTX 併用下で得るために、投与間隔を 4 週から 2 週にして、投与回数を増加させることを考えた。すなわち、2 週間隔投与にすることにより、投与間における血漿中 CDP870 濃度のトラフに対するピークの比は減少し、 C_{min} は増加して、臨床上的有効性は更に改善すると想定した。CDP870 の 400 mg を 0、2、4 週に投与後、200 mg 又は 400 mg の 2 週間隔投与する用法・用量について、モデリング&シミュレーションを実施した。CDP870 400 mg 又は 800 mg の 4 週間隔投与と比較し、CDP870 200 mg 又は 400 mg の 2 週間隔投与では、定常状態下の C_{max} は減少し、 C_{min} は増加し、 AUC_{τ} は同程度であると予測された。

上記の結果を踏まえ、第Ⅲ相試験（CDP870-027 及び CDP870-050）では、200 mg 又は 400 mg の 2 週間隔投与法を実薬投与群として 2 群設定すると共に、より早期の効果発現のために、CDP870 の開始用量として両群とも 400mg の 0、2、4 週投与を行った。2 つの第Ⅲ相試験の結果から、2 週間隔投与において ACR-20 の改善率、更に関節破壊の進行抑制に対する頑健な有効性が示されると共に、200mg 群と 400mg 群の症状及び徴候（ACR-20 改善率）の改善はほぼ同程度であった。

POPPK/PD 解析（C87079）から、CDP870 400 mg（0、2、4 週）を開始用量とした 200mg の 2 週間隔投与では、開始用量を設けない 200mg の 2 週間隔投与に比べ、12 週の ACR-20 改善率は 9%高いというシミュレーション結果が得られた。本予測から、開始用量を設けることにより、ACR-20 改善率の発現を早めることが臨床上的利益となることが示唆された。また、維持用量としての CDP870 200 mg の 2 週間隔投与と 400mg の 4 週間隔投与の有効性にも差がないことが予測された。

以上の結果から、RA 患者における米国と欧州においては、CDP870 の 400mg（0、2、4 週）で開始し、維持用量として 200mg の 2 週間隔投与する用法・用量で承認されている。また、米国では、維持用量として 400mg の 4 週間隔投与も承認されている。

1.8.2.2.2 日本人における用量の設定根拠

第 I 相試験として実施した PHA-024 試験では、健康な日本人と白人とで CDP870 の薬物動態を比較し、両集団の PK プロファイルはほぼ同様であることが確認された。日本人と白人の薬物動態が類似していることから、本邦においても、米国での承認内容と同じ用法・用量を検討することとした。

2 週投与法の設定根拠

国内のブリッジング試験である CDP870-041 試験は、海外のブリッジング対象試験である CDP870-050 試験と同じ用法・用量（MTX 併用下に、開始用量 400 mg を 0、2 及び 4 週に投与した後、200 mg 又は 400 mg を 2 週間ごとに投与）を採用した。更に、より低用量での有効性及び安全性を検討するため、開始用量 200 mg を 0、2 及び 4 週に投与した後 CDP870 100 mg を 2 週間ごとに投与する群を追加した。国内の MTX 非併用下の RA0006 試験は、海外承認用量であり、国内でも至適用量と考えられた CDP870 200 mg（開始用量 400 mg を 0、2 及び 4 週に投与した後、200 mg を 2 週間ごとに投与）の単一用量とした。

MTX を併用した国内ブリッジング試験である CDP870-041 試験の有効性の結果、主要評価項目である第 12 週の ACR 改善率は 200mg 及び 400mg 群ともプラセボより有意に高く、更に第 24 週時点の ACR20 改善率は海外のブリッジング対象試験である CDP870-050 試験と同程度であった。また、CDP870-041 試験及び CDP870-050 試験で報告された有害事象の種類及び発現頻度は類似しており、重篤な有害事象においても、海外試験成績とほぼ同様な発現傾向を示した。

CDP870-041 試験における ACR-20 改善率は、プラセボ 群に比べて、CDP870 を 100 mg、200 mg 及び 400 mg で 2 週間ごとに投与した群で高く、200 mg 群の有効性は、400 mg 群と同程度であった。これに対し、100 mg 群の有効性は、200 mg 及び 400 mg よりも低かった。プラセボ群とのオッズ比も、200 mg 群と 400 mg 群は同程度であるため、用量反応曲線は CDP870 200 mg を 2 週間ごとの投与でプラトーに達することが示された。ACR-20 改善率は経時的に一定で、その結果は ACR-50 及び ACR-70 改善率、ACR コアセットの各項目のベースライン時からの変化量、DAS28 (ESR)、EULAR 反応率等、複数の評価項目によっても効果の維持が裏付けられた。第 24 週の mTSS から、CDP870 200 又は 400 mg 群では、プラセボ群よりも関節破壊の進行を有意に抑制し、CDP870 100 mg 群はプラセボに比べて有意差は示さなかった。また、各投与群間の用量で安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった。

国内のプラセボ対照 MTX 非併用試験（RA0006 試験）においても ACR-20 改善率は、プラセボ群に比べて、CDP870 200 mg を 2 週間ごとに投与した群で有意に高く（ $p < 0.0001$ ）、200 mg 群の ACR-20 改善率は、CDP870-041 試験の MTX と併用した 200 mg 群と同程度であった。また、第 24 週目の mTSS から、CDP870 200mg 群では、プラセボ群よりも関節破壊の進行を有意に抑制した。

MTX 併用及び非併用試験の結果は、CDP870-041 試験の結果と併せて、日本人における至適用量を海外と同様の 200 mg とすることの妥当性を支持するものであった。

4 週投与法の設定根拠

4 週間ごとの投与でも効果が維持されることを検証するために、国内非盲検継続投与試験（MTX 併用：CDP870-071、MTX 非併用：RA0007 試験）と海外第 IIIb 相試験（CDP870-077 試験）を実施した。

国内非盲検継続投与試験の CDP870-071 及び RA0007 試験では、それぞれ先行する二重盲検試験（CDP870-041 試験及び RA0006 試験）の ACR-20 改善例を、継続投与試験の初回投与開始前に、CDP870 200 mg の 2 週間隔又は 400 mg の 4 週間隔の 2 群に無作為に割り付けた。

CDP870-071 試験及び RA0007 試験において、CDP870 200 mg を 2 週ごとに投与した群並びに CDP870 400 mg を 4 週ごとに投与した群で、継続投与試験の第 24 週（すなわち投与開始から第 52 週）までの臨床効果は維持された。両用法・用量群で同程度の ACR 改善率が 52 週まで一定であった。また他の複数の評価項目でも、両群で同程度の効果の持続が示された。これらの試験の mTSS から、CDP870 群では、関節破壊の進行抑制が継続投与試験の第 24 週（すなわち投与開始から第 52 週）まで維持され、MTX 併用下で関節破壊の進行抑制が第 52 週まで維持された海外のプラセボ対照試験（CDP870-027 試験）と同程度の結果であった。更に、これら 2 つの用法・用量群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

MTX を併用した海外のプラセボ対照二重盲検試験（CDP870-077 試験）では、CDP870 を非盲検で投与（0、2 及び 4 週に 400 mg を投与した後、200 mg を 2 週間ごとに投与）した後、第 16 週の ACR-20 改善例をプラセボ、CDP870 200 mg の 2 週間隔又は 400 mg の 4 週間隔の 3 群に無作為に割り付けた。

CDP870-077 試験では、CDP870 200 mg を 2 週ごとに投与した群と CDP870 400 mg を 4 週ごとに投与した群の臨床効果の持続性について、プラセボ群との ACR-20 改善率のオッズ比で比較検討した結果、両用法・用量共に、有効性の持続を示すオッズ比（オッズ比が 1.0 より有意に大きく、95% CI に 1.0 を含まない）が得られた。なお、この比較は、第 34 週の ACR-20 改善率（CDP870-077 試験では、臨床維持効果を得るために非盲検下で 16 週間実薬投与後に二重盲検を行い、第 34 週時に ACR-20 改善率を評価した）に基づいた。また、CDP870 200 mg を 2 週ごとに投与した群と 400 mg を 4 週ごとに投与した群の安全性プロファイルには、臨床的に意味のある差異は認められなかった。

以上、MTX の併用の有無にかかわらず、CDP870 を 2 週間ごとに投与する用法・用量は、本邦での活動性 RA の徴候及び症状の改善並びに関節破壊の進行抑制に有効であり、臨床効果が得られた後の用法・用量として、200mg を 2 週間ごとの投与に加え、維持療法として、400 mg を 4 週間ごとに投与する用法・用量も選択可能であることが示された。

PHA-001 試験、並びに国内の MTX 併用の CDP870-041 試験及び非併用の RA0006 試験の比較から、抗 CDP870 抗体陰性の場合、MTX は CDP870 の薬物動態に影響を与えないと考えられた。POPPK 解析では、MTX、副腎皮質ステロイド剤又は NSAID と併用しても、CDP870 のクリアランスは変化しなかった。したがって、CDP870 と他剤との併用において、CDP870 及び他剤の用法・用量を調節する必要はないと考えられた。

以上の結果より、用法・用量（案）は、「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

【警 告】

1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 感染症
 - (1)重篤な感染症敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - (2)結核播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。
3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

設定根拠：

本剤の臨床試験結果に基づき、CCDS（Company Core Data Sheet: 企業中核データシート、以下同じ）及び類薬の添付文書の記載等を参考に設定した。

1. 臨床試験において重篤な感染症、敗血症の悪化等、本項に示す重篤な副作用が報告されていることから、本項目を設定した。
2. 本剤が TNF を抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性がある。また海外臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから設定した。結核に関しては、投与前に可能な限り既感染の有無を確認し、適切な処置を行うことの必要性を注意喚起した。
3. 本剤と中枢神経系の脱髄性疾患の関連性は明らかではないが、海外臨床試験においてこれら疾患の新たな発現や増悪が稀に報告されていること、及び他の TNF 阻害薬における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから設定した。
4. 本剤による治療は、他の治療法等を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
5. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「その他の注意」の項参照）〕

設定根拠：

本剤の臨床試験結果に基づき、CCDS 及び類薬の添付文書の記載等を参考に設定した。

- 1～2. 警告 2 に記載したように、これらの患者の症状を悪化させる可能性があることから設定した。
3. 本剤の成分に対して過敏症のある場合は、患者に対してアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、薬物療法の一般原則として設定した。
4. 海外臨床試験において報告されているため、類薬の記載を踏まえて禁忌として設定した。
5. 他の抗 TNF 阻害薬における臨床試験において、うつ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから設定した。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
2. 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

設定根拠：

1. 本剤は、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物学的製剤を除く）により適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与される薬剤である。「既存治療で効果不十分な場合」を具体的に説明するために設定した。
2. 「重要な基本的注意」の項参照

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

設定根拠：

本剤の臨床試験結果に基づき、CCDS、海外添付文書及び類薬の添付文書の記載等を参考に設定した。

1. 自己投与は、医師が適切と判断した患者においてのみ行うことを明記した。なお、国内で自己投与試験を実施した。
2. 海外添付文書（欧州）を参考に設定した。
海外臨床試験（CDP870-050 及び CDP870-027 試験）データから、CDP870 200mg 投与における ACR-20 改善率は第 12 週までに、それぞれ 62.7% 及び 63.8% と最大に達した後、第 24 週及び第 52 週の試験終了まで一定であった。
また国内試験において、CDP870-041 試験では、本剤の用法・用量の範囲である CDP870 400 mg + MTX 群は第 12 週で 77.6% まで速やかに増加し、第 24 週まで同程度の改善率が維持された。RA0006 試験結果においても、同様に第 12 週で 67.2% まで速やかに増加し、第 24 週まで安定した改善率が維持された。
この結果は海外臨床試験結果とも類似していることから、本邦における添付文書中にも欧州の SmPC に記載している治療方法に関する検討が必要と考え記載した。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）]

- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。（「副作用」の項参照）〕
- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。（「副作用」の項参照）〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

設定根拠：

本剤の臨床試験結果及び海外市販後報告に基づき、CCDS 及び類薬の添付文書の記載等を参考に設定した。

- (1)～(2) 警告 2 に記載したように、本剤が TNF を抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性があること、臨床試験及び海外市販後報告において感染症の発現が報告されていることから設定した。また、海外市販後報告において結核の発現が報告されているので、既感染者に対する注意喚起を設定した。
- (3) 本剤を含む TNF 阻害薬の海外の臨床試験及び海外市販後報告において、まれに脱髄疾患（多発性硬化症を含む）の臨床症状・画像診断上の発現もしくは悪化が報告されている。そのため、脱髄疾患を既に有する患者及びこれらの疑いのある患者や家族歴のある患者においても発症に対する注意が必要であるため設定した。
- (4) 本剤と重篤な血液障害の関連性は明らかではないが、海外臨床試験において再生不良性貧血、汎血球減少症を含む血液疾患がまれに報告されていることから設定した。
- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるため設定した。
- (6) 高齢者の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。（「臨床成績」の項参照）
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性がある

ので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。（「副作用」の項参照）
- (9) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (10) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- (11) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。
- (12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

設定根拠：

本剤の臨床試験結果に基づき、CCDS 及び海外添付文書及び類薬の添付文書の記載等を参考に設定した。

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため、本剤の投与において、活動性感染症の発現・進展については明らかでないが、十分注意する必要があると考えられるため設定した。
- (2) 一般に、関節リウマチを含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されており、悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、投与に際して注意喚起が必要であると判断し設定した。なお、海外において本剤を投与した際の悪性腫瘍発現頻度について、「臨床成績」の項に詳細を記載した。
- (3) 海外において、本剤の投与に関連した結核が報告されている。そのため、本剤の治療開始前に、活動性もしくは非活動性の結核感染が評価し、原則として本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与する患者について具体的に記載した。なお、活動性の結核と診断された場合、本剤の治療は開始しない。また、本剤に

よる治療開始後、結核感染を示唆する徴候・症状（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）が現れた場合、医学的等バイスを求めるよう指示することとしている。

- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため、本項に記載した。
- (5) 本剤投与中の生ワクチン接種による二次感染に関するデータは得られていない。しかし、本剤投与が宿主の防御機構に影響を与える可能性があるため、生ワクチンによる二次感染を予防するため記載した。
- (6) 慎重投与の項参照
- (7) 海外臨床試験では、血管神経性浮腫等のアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、本剤を中止し、適切な処置を行うことが必要である。これらに対する注意喚起の必要性から本項を設定した。
- (8) 海外において、本剤を含めた TNF 阻害薬により、ループス様症候群の発現が報告されている。本剤投与後ループス様症状を思わせる徴候が見られ、更に二本鎖 DNA (dsDNA) に対する抗体価が陽性になった場合には、投与を続けるべきではないと考えられることから記載した。
- (9) 海外において、本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤による乾癬の発現又は悪化が報告されている。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、適切な処置を行う必要があることから設定した。
- (10) (11) 自己投与時の状況をふまえ、注意事項を設定した。
- (12) 海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では、併用による効果の増強は示されておらず、かつ、抗 TNF 製剤単独による治療と比較して感染症の発現率も高かったとの結果が得られていることから、類薬の添付文書の記載等を参考に設定した。

3. 副作用

<国内臨床試験>

国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例 528 例中 302 例（57.2%）において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎 66 例（12.5%）、上気道感染 38 例（7.2%）、咽頭炎 26 例（4.9%）、気管支炎 19 例（3.6%）、帯状疱疹 18 例（3.4%）、肝機能異常 16 例（3.0%）等であった。

設定根拠：国内臨床試験結果に基づいて記載した。

<海外臨床試験>

海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例 1774 例中 687 例（38.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛 59 例（3.3%）、発疹 39 例（2.2%）、尿路感染 37 例（2.1%）等であった。

設定根拠：海外臨床試験結果に基づいて記載した。

(1) 重大な副作用

1) 敗血症（頻度不明*）、肺炎（1.5%）等の重篤な感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症〔細菌、真菌（ニューモシスティス等）、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの〕があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核（頻度不明*）

結核〔肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む〕があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明*）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 脱髄疾患（頻度不明*）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）（頻度不明*）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明*）

抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

7) 間質性肺炎（0.4%）

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

*：海外臨床試験又は海外市販後自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

設定根拠：本剤の臨床試験結果に基づき、CCDS 及び類薬の添付文書の記載を参考に設定した。

頻度は国内臨床試験結果に基づいて示し、国内臨床試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
抵抗機構	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（帯状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、片頭痛、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、睡眠障害、失神
血液			貧血、リンパ節症	リンパ球減少、好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴	耳鳴、回転性めまい
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害（心筋梗塞、狭心症を含む）、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症（心不全を含む）、心膜炎、凝固亢進（肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む）、低血圧、斑状出血（血腫、点状出血を含む）、脳血管発作、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器			喘息、気道の炎症、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎	口唇炎、口内炎、舌炎、腸炎、下痢、消化不良、便秘	悪心、嘔吐、食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、腹部膨満、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓		肝障害		肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）	爪の障害	脱毛症、そう痒、さ瘡	汗腺障害、光線過敏症、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚剥脱・落屑、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色批癩疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷
筋骨格系		関節炎		筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症（腎炎を含む）
生殖器			月経周期及び子宮出血異常（無月経を含む）	乳房障害、無精子症、龟头炎、陰分泌物、性機能不全
その他	注射部位反応	KL-6 増加	疼痛、発熱	出血（鼻、消化管、皮下等）、自己抗体陽性、サルコイドーシス、血清病、脂肪織炎、浮腫（末梢及び顔面を含む）、CK 増加、自然流産、無力症、嚔孔、悪寒、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP 増加、血中尿酸増加、治癒不良、良性腫瘍又は嚢胞（皮膚乳頭腫を含む）、前癌病変（口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む）

*：海外臨床試験又は海外市販後自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

設定根拠：本剤の臨床試験結果に基づき、CCDS を参考に記載した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

設定根拠：国内臨床試験では、高齢者（65 歳以上）について十分検討されていないことから、本剤の CCDS 及び類薬の添付文書の記載を参考に設定した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与したクローン病患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。¹⁾]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。]

設定根拠：本剤の非臨床試験結果に基づき、CCDS の記載を参考に設定した。

本剤における PEG 化抗マウス TNF α モノクローナル抗体の Fab' フラグメントを用いたラット生殖発生毒性試験のトキシコキネティクス試験の結果及び臨床試験結果¹⁾ から設定した。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

設定根拠：小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。

7. 過量投与

本剤の最大耐量は確率されていない。最高 800 mg の皮下投与及び 20 mg/kg の静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められていない。過量投与時には、副作用の有無を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

設定根拠：本剤の CCDS の記載を参考に設定した。

8. 適用上の注意**(1) 投与経路**

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。通常、室温に戻るには 30 分程度必要である。
- 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

(3) 投与时

- 1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への 2 本の注射は避けること。
- 2) 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。

設定根拠：

- (1) 本剤は皮下注射剤であるため設定した。
- (2) 本剤の CCDS の記載を参考に設定した。
- (3) 国内臨床試験においては、上腕、側腹壁又は大腿上部外側から注射部位を選択し投与されたため、

注射部位について記載した。また、国内外の臨床試験において注射部位での局所反応が認められていることから設定した。

9. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (3) 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。
- (4) 海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。[凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間（TT）及びプロトロンビン時間（PT）の測定への干渉は認められていない。] 本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうかは明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。
- (5) ラット（5日間反復静脈内投与毒性試験）とサル（28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験）における組織病理検査では、50 mg/kg/週以上の用量で、多くの器官（リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢）のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成（サルのみ）が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに50 mg/kg/週を投与したときのC_{max}及びAUCは、ヒトに400 mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。
- (6) 国内臨床試験において、二重盲検比較試験（24週）及び継続長期試験（52週）を通じた抗体発現率（全時点中抗体陽性が1回以上）は、メトトレキサート併用下では8.2%及びメトトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない（「薬物動態」の項参照）。

設定根拠：

- (1) 本剤の臨床試験における安全性評価の確認状況について記載した。
- (2) 本剤の非臨床試験の実施状況について記載した。
- (3) 禁忌5.に記載したように、他の抗TNF療法における臨床試験において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから設定した。
- (4) 本剤のCCDSの記載を参考に設定した。
海外臨床試験において、一部のaPTT測定キットを用いて測定すると、aPTT延長がみられたことから、その後実施した*in vitro*試験において、本剤に含まれるPEGが一部の測定キットにおいて干渉を起こすことが示されたため設定した。国内で流通している凝固検査キットへの干渉についても確認試験を実施中であり、試験結果は上市時に適切な媒体を通じて情報提供する予定である。
- (5) 本剤の非臨床試験の成績に基づき記載した。
- (6) 本剤の国内臨床試験の成績に基づき記載した。

シムジア皮下注 200mg シリンジ

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称 (JAN)

20██年██月██日付で WHO Recommended International Nonproprietary Names (r-INN) に基づき医薬品一般的名称の届出を行った。2007 年 11 月 26 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2008 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号により通知された。

[JAN]

日本名：セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)

英 名：Certolizumab Pegol (Genetical Recombination)

[化学名]

日本名：セルトリズマブ ペゴルは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール (平均分子量：約 20,000) が 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 断片 1 分子からなる修飾タンパク質 (分子量：約 90,000) である。

英 名：Certolizumab Pegol is a humanized monoclonal antibody Fab' fragment analogue composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human TNF α monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, and the Cys residue at position 227 in the H-chain is covalently attached to maleimide derivative including a lysine attached to two methoxypolyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 20,000 each). Certolizumab Pegol (molecular weight: ca. 90,000) is a pegylated protein whose protein moiety is composed of an L-chain (κ -chain) consisting of 214 amino acid residues and an H-chain (γ 1-chain) fragment consisting of 229 amino acid residues.

1.9.2 国際一般名 (INN)

本薬は、WHO Recommended International Nonproprietary Names [Recommended INN (2004), List 52, p.248; WHO Drug Information, Vol.18 No.3] : certolizumab pegol として収載されている。

シムジア皮下注 200mg シリンジ

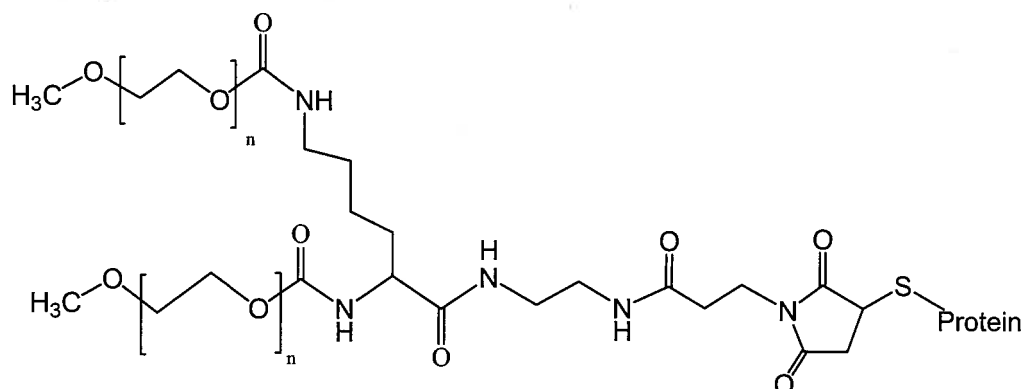
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	セルトリズマブ ペゴルは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNFαモノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約 20,000）が 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片 1 分子からなる修飾タンパク質（分子量：約 90,000）である。						
構造式	別紙のとおり						
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）						
用法・用量	通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	シムジア皮下注 200mg シリンジ 1 シリンジ（1mL）中セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）200 mg 含有						
毒性	急性	概略の致死量(mg/kg) サル 静脈内投与 >400					
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
		サル	28 日	静脈内	50, 100, 400	400	400 mg/kg/週で、毒性学的に意義のある所見はなし。
		サル	13 週	皮下	10, 100	10	100 mg/kg/週で、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化。
		慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)
	サル		26 週	皮下	10, 100	10	100 mg/kg/週で、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化。
	サル	52 週	皮下	50, 100	<50	50 及び 100 mg/kg/週で、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化。	
副作用	副作用発現率；302/528＝57.2 %			臨床検査値異常発現率；25/528＝4.7 %			
	副作用の種類 例数			臨床検査値異常の種類 例数			
	鼻咽喉炎 66			細胞マーカー増加 15			
	上気道感染 38			肝機能検査値異常 2			
	咽喉炎 26			尿中アルブミン陽性 2 等			
	気管支炎 19						
	帯状疱疹 18						
	肝機能異常 16 等						
会社	ユーシービージャパン株式会社 製剤：製造販売						

別 紙

セルトリズマブ ペゴルの構造：



セルトリズマブ ペゴルの Fab'のアミノ酸配列：

L鎖：

¹ DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TNVAWYQQKP GKAPKALIYS
⁵¹ ASFLYSGVPY RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPLTFGQ
¹⁰¹ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
¹⁵¹ DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
²⁰¹ LSSPVTKSFN RGEC

H鎖：

¹ EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYVFT DYGMNWVRQA PGKGLEWMGW
⁵¹ INTYIGETPY ADSVKGRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCARGY
¹⁰¹ RSYAMDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
¹⁵¹ FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
²⁰¹ CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCAA

L鎖 C214－H鎖 C221：ジスルフィド結合

H鎖 C227：PEG化部位

シムジア皮下注 200mg シリンジ

1.12 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

第3部（品質に関する文書）

3.2.S 原薬

CTD No.	試験名	表題・施設・研究者
3.2.S	—	Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection 3.2.S 原薬 UCB SA 【社内資料】 [20■年■月]

3.2.P 製剤

CTD No.	試験名	表題・施設・研究者
3.2.P	—	Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection 3.2.P 製剤 UCB SA 【社内資料】 [20■年■月]

3.2.A その他

CTD No.	試験名	表題・施設・研究者
3.2.A	—	Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection 3.2.A その他 UCB SA 【社内資料】 [20■年■月]

3.2.R 各極の要求事項

CTD No.	試験名	表題・施設・研究者
3.2.R	—	Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection 3.2.R 各極の要求事項 UCB SA 【社内資料】 [20■年■月]

3.3 参考文献

No.	著者・表題・出典
1	Atlung T, Christensen BB, Hansen FG. Role of the Rom Protein Copy Number Control of Plasmid pBR322 at Different Growth Rates in Escherichia coli K-12. Plasmid 1999;41:110-119
2	Chung CT, Niemela SL, Miller RH. One-step preparation of competent Escherichia coli: Transformation and storage of bacterial cells in the same solution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989;86:2172-2175
3	Robinson NE, Robinson AB. Molecular clocks. PNAS 2001;98(3):944-949
4	Robinson NE, Robinson AB. Deamidation of human proteins. PNAS 2001;98(22):12409-12413
5	Wrobel B, Wegrzyn G. Replication Regulation of ColE1-like Plasmids in Amino Acid-Starved Escherichia coli. Plasmid 1998;39:48-62

第4部（非臨床試験報告書）

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.1.1.1	40001479	Biacore analysis of the affinity of CDP870 for human TNF α . Celltech R&D Ltd [REDACTED] [作成日：20[REDACTED]]
4.2.1.1.2	40001508	Biacore analysis of the affinity of binding of CDP870 and other anti-TNF α reagents to human TNF α . UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.3	40001507	Biacore analysis of the affinity of binding of CDP870 to recombinant cynomolgus monkey TNF α . UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.4	40001582	Biacore analysis of the affinity of binding of CDP870, etanercept and TNF receptors to TNF α from different species. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.5	40000904	<i>In vitro</i> bio-assay evaluation and analysis of CDP870 with respect to neutralization of human and non-human TNF α . Celltech Therapeutics Ltd [REDACTED] [作成日：19[REDACTED]]
4.2.1.1.6	40001506	Neutralisation of recombinant TNF from cynomolgus monkey, mouse and rat by CDP870. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.7	40001532	Comparison of the ability of CDP870 and other commercially available anti-TNF treatments to neutralise soluble TNF α <i>in vitro</i> . UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.8	40001581	Neutralisation of soluble TNF α from human and cynomolgus monkey by CDP870. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.9	40001505	Binding to and neutralisation of membrane TNF α by CDP870 and other anti-TNF molecules. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.10	40001145	Neutralising activity of CDP870 and HTNF40 against recombinant human TNF and lymphotoxin. Celltech R&D Ltd [REDACTED] [作成日：20[REDACTED]]
4.2.1.1.11	40001372	Comparison of CDP870 neutralisation potency from liquid and lyophilised formulations using an <i>in vivo</i> bioassay in mice. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.1.1.12	40000902	Prevention of chronic inflammatory polyarthritis in Tg197 huTNF transgenic mice by hTNF40.4 and CDP870. [REDACTED] et al. [試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月]

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.1.1.13	40000901	Effects of CDP870 in the conscious rabbit pyrexia model. Celltech Therapeutics Ltd [REDACTED] [作成日: 19[REDACTED]]
4.2.1.1.14	40001396	Analytical characterization of liquid/lyophilized formulations. [REDACTED] [作成日: 20[REDACTED]]
4.2.1.1.15	40001533	Effect of CDP870 and other commercially available anti-TNF therapies on LPS-induced cytokine production by the human cell line mono mac 6. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.16	40001552	Effect of CDP870 and other commercially available anti-TNF therapies on LPS-induced cytokine production by human peripheral blood monocytes. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.17	40001502	Complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by CDP870 and other commercially available anti-TNF treatments. UCB-Celltech [REDACTED] [作成日: 20[REDACTED]]
4.2.1.1.18	40001503	Effects of CDP870 and other anti-TNF products on apoptosis of T cells and monocytes. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.19	40001504	Degranulation of neutrophils following anti-TNF binding. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.20	40001391	Effect of CDP870 in the rabbit pyrexia model. [REDACTED] et al. [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.21	40001435 [参考資料]	Pre-study validation of an ELISA for the quantification of rhTNFα in rabbit lithium heparin plasma. [REDACTED] [作成日: 20[REDACTED]]
4.2.1.1.22	40001591	Biacore analysis of the affinity of binding of CDP870 from the first and second generation manufacturing processes to TNFα. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.23	40001596	Biacore analysis of the ability of CDP870 from the first and second generation manufacturing processes to compete with human TNF receptor 1 for TNFα binding. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.24	40001592	Potency comparison of first and second generation manufacturing process CDP870 in an in vivo bioassay in mice. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]
4.2.1.1.25	40001520 [参考資料]	Binding studies using biacore technology to evaluate CDP870 molecular forms with anti-CDP870 antibodies and TNFα. [REDACTED] [作成日: 20[REDACTED]]

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.1.3.1	40000903	Cross-reactivity study of CDP870, polyethylene glycol-conjugated human monoclonal Fab antibody with normal human tissues. [redacted] et al. [試験期間：19[redacted]～19[redacted]]
4.2.1.3.2	40001254	CDP870 - Blood compatibility study. [redacted] [試験期間：20[redacted]～20[redacted]]

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.1.1	40001476	Pre-study validation of an ELISA for the quantification of CDP870 in cynomolgus monkey lithium heparin plasma. [redacted] [試験期間：20[redacted]～20[redacted]]
4.2.2.1.2a	40001266	Validation of ELISA for the quantitation of CDP870 in clinical samples. Celltech Therapeutics [redacted] [試験期間：19[redacted]～19[redacted]]
4.2.2.1.2b	40001266 (Stability)	Validation of ELISA for the quantitation of CDP870 in clinical samples (stability). Celltech Therapeutics [redacted] [試験期間：19[redacted]～19[redacted]]
4.2.2.1.3	40001523 [参考資料]	Validation report for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the quantitation of CDP870 in human. [redacted] et al. [作成日：20[redacted]]
4.2.2.1.4	40001525	Validation of Pharmacia's ELISA for the quantitation of CDP870 in human potassium EDTA plasma. [redacted] [作成日：20[redacted]]
4.2.2.1.5	40001537	Partial pre-study validation of an ELISA for the quantification of CDP870 in human lithium heparin plasma. [redacted] [試験期間：20[redacted]～20[redacted]]
4.2.2.1.6	40001087 [参考資料]	Evaluation of the suitability of the Packard multiprobe liquid handling system for primary sample handling in the CDP870 plasma concentration assay (GLP-SOP-TP-20) and antibodies to CDP870 assay (GLP-SOP-TO-19). Celltech Chrioscience Ltd [redacted] [試験期間：20[redacted]～20[redacted]]
4.2.2.1.7	40001538 [参考資料]	Additional validation of the ELISA for the quantification of CDP870 for the use of 1% normal human plasma in standards and IACS. UCB-Celltech [redacted] [試験期間：20[redacted]～20[redacted]]

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.1.8	40001524 [参考資料]	Cross-site comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of CDP870 in non-clinical and clinical samples. [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.
4.2.2.1.9	40001526 [参考資料]	Cross-validation (inter-laboratory comparison) of Pharmacia's ELISA for the quantitation of CDP870 in human potassium EDTA plasma. [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.
4.2.2.1.10	40001473 [参考資料]	Cross-site comparison of ELISA assays for the quantification of CDP870 in clinical samples. [試験期間：20■■■■～20■■■■] Celltech R&D Ltd ■■■■ et al.
4.2.2.1.11	40001517 [参考資料]	Cross site validation of a proposed enzyme-linked immunosorbent ELISA for the determination of CDP870 which uses a detection antibody to PEG in non-clinical and clinical samples (P01132). [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.
4.2.2.1.12	40001265	Validation of ELISA for the detection of antibodies to CDP870. [試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月] Celltech Therapeutics ■■■■
4.2.2.1.13	40001527 [参考資料]	Validation report for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of anti-CDP870 antibody. [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.
4.2.2.1.14	40001529	Validation of Pharmacia's ELISA for the detection of antibodies to CDP870 in human potassium EDTA plasma. [作成日：20■■■■] ■■■■
4.2.2.1.15	40001528 [参考資料]	Cross-site comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of anti-CDP870 antibody in clinical samples. [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.
4.2.2.1.16	40001384 [参考資料]	Cross-site comparison of ELISA assays for the detection of antibodies to CDP870 in clinical samples. [試験期間：20■■■■～20■■■■] Celltech R&D Ltd ■■■■ et al.
4.2.2.1.17	40001485 [参考資料]	Evaluation of the performance characteristics of an analytical method for the determination of anti-CDP870 antibody titers in human plasma using a double antigen sandwich ELISA. [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.
4.2.2.1.18	40001445	Validation of ELISA for epitope mapping of antibodies to CDP870. [試験期間：20■■■■～20■■■■] Celltech R&D Ltd ■■■■
4.2.2.1.19	40001516 [参考資料]	Epitope mapping using samples from antibody positive rheumatoid arthritis patients receiving CDP870 therapy. [作成日：20■■■■] ■■■■ et al.

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.1.20	40001530	Validation of the ELISA for the quantitative determination of human interleukin 6 (IL-6) in anti-CDP870 antibody positive human EDTA/lithium heparin plasma (by hela cells in response to tumor necrosis factor α (TNF α) stimulation). [作成日: 2011.11.11] [試験期間: 2011.11.11 ~ 2011.11.11] [研究者] et al.
4.2.2.1.21	40001587	Validation report for the sample preparation by ultrafiltration and analysis by NMR of high molecular weight PEG in rat urine. UCB-Celltech [] [試験期間: 2011.11.11 ~ 2011.11.11]
4.2.2.1.22	40001536	Four part stability assessment of CDP870 in human potassium EDTA plasma. [] [] [試験期間: 2011.11.11 ~ 2011.11.11]
4.2.2.1.23	40001215	To investigate the stability of CDP870 and antibodies to CDP870 in human whole blood and plasma samples at various temperatures up to 48 hours. Celltech R&D Ltd [] [試験期間: 2011.11.11 ~ 2011.11.11]

4.2.2.2 吸收

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.2.1a	40000824	HTNF 40 and derivatives single intravenous dose pharmacokinetic study in male cynomolgus monkeys. [試験期間：1996.10. [] ~ 19 [] [] []]
4.2.2.2.1b	40000825	HTNF 40 and derivatives single intravenous dose pharmacokinetic study in male cynomolgus monkeys pharmacokinetics and immunogenicity. Celltech Therapeutics Ltd [] [試験期間：19 [] [] ~ 19 [] 年 [] 月]
4.2.2.2.2a	40000998	CDP870 : Single dose subcutaneous pharmacokinetic study in the monkey. [] [] [試験期間：19 [] [] ~ 20 [] []]
4.2.2.2.2b	40001080	Analysis of samples from CDP870 : single dose subcutaneous pharmacokinetic study in the monkey. Celltech Chiroscience Ltd [] [試験期間：19 [] [] ~ 20 [] []]
4.2.2.2.3	40001733	Further non-compartmental pharmacokinetic analysis of certlizmab pegol in the plasma of cynomorgus monkey UCB [] [試験期間：20 [] [] ~ 20 [] []]
4.2.2.2.4	40001393	Pharmacokinetic comparability of CDP870 stages 1, 2 and 3 materials following single subcutaneous administration to male cynomolgus monkey. [] [] [試験期間：20 [] [] ~ 20 [] []]
4.2.2.2.5	40001590	A re-evaluation of CDP870 exposure in primates. UCB [] [試験期間：20 [] 年 [] 月 ~ 20 [] 年 [] 月]

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.2.6	40000881 [参考資料]	The pharmacokinetics of ¹²⁵ I labelled CDP870 in rats. Celltech Therapeutics Ltd [REDACTED] et al. [作成日：19[REDACTED]]
4.2.2.2.7	40001360 [参考資料]	Pharmacokinetics of CDP870 in male and female rats following intravenous or subcutaneous administration. [REDACTED] et al. [作成日：20[REDACTED]]
4.2.2.2.8	40001512	The pharmacokinetics of total polyethylene glycol (PEG)-related substances in rat plasma after intravenous administration of CDP870. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.2.2.9	40001359 [参考資料]	Pharmacokinetics of CDP870 in male and female rats following multiple subcutaneous dose administration. [REDACTED] et al. [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.3.1	40000836	The biodistribution of ¹²⁵ I labelled CDP870 in rats. Celltech Therapeutics Ltd [REDACTED] et al. [作成日：19[REDACTED]]
4.2.2.3.2	40001588	The distribution of polyethylene glycol (PEG) -containing substances in rat tissues after sub-cutaneous administration of 100mg/kg CDP870 or cTN3 PF to female Lewis rats. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.2.3.3	JIM. 2009;348:36-41 [参考資料]	Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certizimab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. UCB [REDACTED] et al. [作成日：20[REDACTED]]

4.2.2.5 排泄

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.5.1	40001513	The excretion of polyethylene glycol (PEG)-containing substances in rat urine after intravenous administration of CDP870. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
4.2.2.5.2	40001589	The excretion of polyethylene glycol (PEG)-containing substances in rat urine and feces after sub-cutaneous administration of 400mg/kg CDP870 to female Lewis rats. UCB-Celltech [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.2.7.1	40000941	Characterisation of the antibody response to CDP870 : supplementary research report. Celltech R&D Ltd [REDACTED] [作成日：19[REDACTED]]

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.1.1a	40000922	CDP870 single dose intravenous tolerance/toxicity study in the monkey followed by a 28 day observation period. [試験期間：19■■■■～19■■■■]
4.2.3.1.1b	40000966	Analysis of samples from the single dose intravenous tolerance/toxicity study of CDP870 in the monkey followed by a 28 day observation period. Celltech R&D Ltd [試験期間：19■■■■～19■■■■]

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.2.1a	40001074	CDP870 : 28 day toxicity study by intermittent intravenous administration in the monkey, followed by a 28 day treatment-free period. [試験期間 : 1998. . . ~ 20. . .]
4.2.3.2.1b	40001020	Analysis of samples from CDP870 : 28 day toxicity study by intermittent intravenous administration in the monkey, followed by 28 day treatment-free period. Celltech Therapeutics Limited [試験期間 : 19. . . 年 月 ~ 19. . .]
4.2.3.2.2a	40001545	CDP870 - 13 and 26 week subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkey followed by 13 week treatment-free periods after 13 and 26 weeks of treatment. et al. [試験期間 : 19. . . ~ 20. . .]
4.2.3.2.2b	40001586	Amendment of study 40001545 : CDP870 - 13 and 26 week subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkey followed by 13 week treatment-free periods after 13 and 26 weeks of treatment. [作成日 : 20. . .]
4.2.3.2.2c	40001077	Analysis of samples from CDP870 - 13 and 26 week subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkey followed by 13 week treatment-free period after 13 and 26 weeks of treatment. Celltech Chiroscience [試験期間 : 19. . . ~ 20. . .]
4.2.3.2.3	RRLE06E1024	52-week study with a recovery period in cynomolgus monkeys to examine the effects of CDP870 on haematological and morphological parameters following repeat subcutaneous dosing. et al. [試験期間 : 20. . . ~ 20. . .]

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.3.1.1	40000945	CDP870 : Reverse mutation in four histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> and one tryptophan-requiring strain of <i>Escherichia coli</i> . [試験期間 : 19[] [] [] ~ 19[] [] []]
4.2.3.3.1.2	40000980	CDP870 : Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes. [試験期間 : 19[] [] [] ~ 19[] [] []]

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.3.2.1	40000982	CDP870 : Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice. [試験期間 : 19■■■■～19■■■■]

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.5.1.1	40001308	Anti-rat TNF α monoclonal antibody equivalent to CDP870 - fertility study by the intravenous route in the rat (Segment I).
		試験期間：20 年 月 日 ~ 20 年 月 日

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.5.2.1a	40001271	Anti-rat TNF α monoclonal antibody equivalent to CDP870- embryo toxicity study by the intravenous route in the rat (Segment II). [試験期間：20 年 月～20 年 月]
4.2.3.5.2.1b	40001119	Analysis of samples from the study: anti-rat TNF, monoclonal antibody equivalent to CDP870 - embryo toxicity study by the intravenous route in the rat (Segment II). Celltech R&D Ltd [試験期間：20 年 月～20 年 月]

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.5.3.1	40001534	Anti rat TNF α monoclonal antibody (cTN3 PF) equivalent to CDP870 - pre and post-natal development study by the intravenous route in the rat (Segment III). [試験期間: 20■■■■～20■■■■]

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.6.1a	40000999	CDP870 : Single dose subcutaneous local tolerance study in the rat followed by a 1-, 7-, 14-, or 28-day observation period. [試験期間: 19■■■■～20■■■■]
4.2.3.6.1b	40001081	Analysis of samples from CDP870 : single dose subcutaneous local tolerance study in the rat followed by a 1-, 7-, 14- or 28-day observation period. Celltech Therapeutics Ltd [■■■■] [試験期間: 19■■■■～20■■■■]
4.2.3.6.2	40001362	PHA-738144: Single dose subcutaneous local tolerance study of PHA-738144 in the rat followed by a 2, 8, 15 and 29 day observation period. [試験期間: 20■■■■～20■■■■]
4.2.3.6.3	RRLE06F1407	CDP870 2nd generation. Acute subcutaneous local tolerance study in rats comparing CDP870 1G and CDP870 2G. UCB [■■■■] et al. [試験期間: 20■■■■～20■■■■]

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.7.3.1	40001583 [参考資料]	The effect of membrane TNF α expression on uptake of CDP870 by cells. UCB-Celltech [■■■■] [試験期間: 20■■■■～20■■■■]
4.2.3.7.3.2	40001498 [参考資料]	The effect of uptake of PEG and Fab' PEG on cytokine release and cell activation in monocyte/macrophages <i>in vitro</i> . UCB-Celltech [■■■■] [試験期間: 20■■■■～20■■■■]
4.2.3.7.3.3	40001499 [参考資料]	The effect of uptake of PEG and Fab' PEG on phagocytosis by macrophage <i>in vitro</i> . UCB-Celltech [■■■■] [試験期間: 20■■■■～20■■■■]
4.2.3.7.3.4	40001500 [参考資料]	The effect of uptake of PEG and Fab' PEG on antigen presentation by cells <i>in vitro</i> . UCB-Celltech [■■■■] [試験期間: 20■■■■～20■■■■]
4.2.3.7.3.5	40001558 [参考資料]	Assessment of changes in activated partial thromboplastin time (APTT) after <i>ex vivo</i> addition of CDP870 in cynomolgus monkey. [■■■■] [■■■■] et al. [試験期間: 20■■年■■月～20■■年■■月]

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.7.3.6	RXCE08B2602 [参考資料]	CIMZIA coagulation test expert report UCB [作成日：20■■■■]
4.2.3.7.3.7	NCD2245 [参考資料]	Cimzia Japan: Electron microscopical investigation of histology tissue samples from cynomolgus monkey toxicity studies. ■■■■ ■■■■ [作成日：20■■■■]

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
4.2.3.7.7.1	40000905 [参考資料]	CDP870 : Single dose intravenous range finding toxicity study in the rat. ■■■■ ■■■■ [試験期間：19■■■■～19■■■■]
4.2.3.7.7.2a	40000934 [参考資料]	CDP870 : 5 day intravenous range-finding toxicity study in the rat. ■■■■ ■■■■ [試験期間：19■■■■～19■■■■]
4.2.3.7.7.2b	40000932 [参考資料]	Analysis of samples from CDP870 : 5 day intravenous range-finding toxicity study in the rat. Celltech Therapeutics Ltd ■■■■ [試験期間：19■■■■～19■■■■]
4.2.3.7.7.3	40001000 [参考資料]	CDP870 : 5 day intravenous study in the rat for blood sampling and haematology investigations. ■■■■ ■■■■ [試験期間：19■■■■～19■■■■]

4.3 参考文献

CTD No.	CTD第2部 記載箇所	著者・表題・出典
4.3.1	2.4-1)	Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. Annu Rev Immunol 1992; 10: 411-52. 【公表文献】
4.3.2	2.4-2)	Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344: 1105-10. 【公表文献】
4.3.3	2.4-3)	Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. Lancet 1999; 354: 1932-9. 【公表文献】
4.3.4	2.4-4)	Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:478-86 【公表文献】
4.3.5	2.4-5)	Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis Ann Rev Med 2000;51:207-29. 【公表文献】
4.3.6	2.4-6)	Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. EMBO J 1991; 10: 4025-31. 【公表文献】
4.3.7	2.4-7)	D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazson M, et al. Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumour necrosis factor- α antibodies. J Intern Med 2004; 255: 409-18. 【公表文献】
4.3.8	2.4-8)	Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Effect of adalimumab on neutrophil function in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7: R250-5. 【公表文献】
4.3.9	2.4-9)	Hartmann P, Franzen C, Rubbert A, Rogowski J, Kailus M, Salzberger B. Blockade of TNF does not alter oxygen burst and phagocytosis of human neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. Immunobiology 2005; 209: 669-79. 【公表文献】
4.3.10	2.4-10)	4.2.2.3.3を参照
4.3.11	2.4-11)	EPARs (European Public Assessment Reports) for authorised medicinal products for human use: Remicade. Available from: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/remicade/remicade.htm 【公表文献】
4.3.12	2.4-12)	EPARs for authorized medicinal products for human use: Humira. Available from: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm 【公表文献】

CTD No.	CTD第2部 記載箇所	著者・表題・出典
4.3.13	2.4-13)	EPARs for authorized medicinal products for human use: Enbrel. Available from: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/enbrel/enbrel.htm 【公表文献】
4.3.14	2.4-14)	Webster R, Didier E, Harris P, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos 2007; 35: 9-16. 【公表文献】
4.3.15	2.4-15)	UCB Celltech社報告書40001594. Literature review on the fate of PEG following sc administration. 【社内資料】 [作成: 20 年 月]
4.3.16	2.4-16)	Viau AT, Abuchowski A, Greenspan S, Davis FF. Safety evaluation of free radical scavengers PEG-catalase and PEG-superoxide dismutase. J Free Radic Biol Med 1986; 2: 283-8. 【公表文献】
4.3.17	2.4-17)	Conover C, Lejeune L, Linberg R, Shum K, Shorr RGL. Transitional vacuole formation following a bolus infusion of PEG-hemoglobin in the rat. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 1996; 24: 599-611. 【公表文献】
4.3.18	2.4-18)	Conover CD, Malatesta P, Lejeune L, Chang CL, Shorr RGL. The effects of hemodilution with polyethylene glycol bovine hemoglobin (PEG-Hb) in a conscious porcine model. J Investig Med 1996; 44: 238-46. 【公表文献】
4.3.19	2.4-19)	Conover CD, Linberg R, Gilbert CW, Shum KL, Shorr RGL. Effect of polyethylene glycol conjugated bovine hemoglobin in both top-load and exchange transfusion rat models. Artif Organs 1997; 21: 1066-75. 【公表文献】
4.3.20	2.4-20)	UCB Celltech社報告書40001555. Polyethylene glycol: A toxicological review of PEG and PEGylated polypeptides. 【社内資料】 [作成: 20 年 月]
4.3.21	2.4-21)	4.2.3.7.3.2を参照
4.3.22	2.4-22)	4.2.3.7.3.3を参照
4.3.23	2.4-23)	4.2.3.7.3.4を参照
4.3.24	2.4-24)	Bakaltcheva I, Ganong JP, Holtz BL, Peat RA, Reid T. Effects of high-molecular-weight cryoprotectants on platelets and the coagulation system. Cryobiology 2000; 40: 283-93. 【公表文献】
4.3.25	2.4-25)	「レミケード点滴静注用100、インフリキシマブ(遺伝子組換え)に関する報告書」、衛研発2216、2003年2月13日 p.7 (一次情報源: Centocor社の社内資料 Nonclinical pharmacology and toxicology cA2 (infliximab) 1998) 【公表文献】
4.3.26	2.4-26)	Waterston A et al. TNF and cancer: good or bad? Cancer Therapy 2004; 2: 131-148 【公表文献】
4.3.27	2.4-27)	Wang X et al. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? Acta Pharmacol. Sin. 2008; 29: 1275-1288 【公表文献】

CTD No.	CTD第2部 記載箇所	著者・表題・出典
4.3.28	2.4-28)	Suganuma M et al. Essential role of tumor necrosis factor α (TNF α) in tumor promotion as revealed by TNF- α -deficient mice. Cancer Research 1999; 59: 4516-4518 【公表文献】
4.3.29	2.4-29)	Moore RJ et al. Mice deficient in tumor necrosis factor- α are resistant to skin carcinogenesis. Nature Medicine. 1999; 5: 828-831 【公表文献】
4.3.30	2.4-30)	Fujiki H et al. Tumor necrosis factor- α , a new tumor promoter, engendered by biochemical studies of okadaic acid. J Biochem 1994; 115: 1-5 【公表文献】
4.3.31	2.4-31)	Fujiki H et al. A new concept of tumor promotion by tumor necrosis factor- α , and cancer preventive agents (-)-epigallocatechin gallate and green tea – a review. Cancer Detection and Prevention 2000; 24: 91-99 【公表文献】
4.3.32	2.4-32)	Okuda M, Yamamoto Y. Usefulness of synthetic phospholipid in measurement of activated partial thromboplastin time: a new preparation procedure to reduce batch difference. Clin Lab Haematol 2004; 26: 215-23. 【公表文献】
4.3.33	2.4-33)	UCB Celltech社報告書40001478. Effects of cTN3 Fab' PEG on murine collagen arthritis. 【社内資料】 [試験期間: 20■■■■~20■■■■]
4.3.34	2.4-34)	UCB Celltech社報告書40001518. Dose-effects of cTN3 Fab' PEG on murine collagen II arthritis. 【社内資料】 [試験期間: 20■■■■~20■■■■]
4.3.35	2.4-35)	UCB Celltech社報告書40001277. Development report for the production of cTN3 PF (cTN3 PEG-Fab'), testing of cross-reactivity with mouse and rat TNF α using a Biacore assay, and neutralisation of rat TNF α using a cell-based bioassay. 【社内資料】 [作成日: 20■■■■]
4.3.36	2.4-36)	レミケード申請資料 レミケード点滴静注用100(インフリキシマブ(遺伝子組換え))に関する資料 451-452ページ 田辺製薬 【公表文献】
4.3.37	2.4-37)	Food and Drug Administration (FDA). (1998). Etanercept: Summary Basis for Approval, Nonclinical Pharmacology and Toxicology Review of BLA 98-0286. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm088697.pdf . 【公表文献】
4.3.38	2.4-38)	ヒュミラ申請資料 ヒュミラ皮下注シリンジ0.8mL(アダリムマブ)第2部CTDの概要 2.6.6毒性試験の概要文 2.6.7毒性試験概要表 13及び49ページ アボットジャパン株式会社 【公表文献】

CTD No.	CTD第2部 記載箇所	著者・表題・出典
4.3.39	2.4-39)	Pasparakis M. et al. Immune and inflammatory responses in TNF α -deficient mice: a critical requirement for TNF α in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. J. Exp. Med. 1996; 184: 1397-1411 【公表文献】
4.3.40	2.4-40)	Marino M.W. et al., Characterisation of tumor necrosis factor-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 1997; 94: 8093-8098 【公表文献】
4.3.41	2.4-41)	Ghetie V, Ward ES. Multiple roles for the major histocompatibility complex class I- related receptor FcRn. Annu Rev Immunol 2000; 18: 739-66. 【公表文献】
4.3.42	2.4-42)	Working PK, Newmann MS, Johnson J, Cornacoff JB. Safety of poly (ethylene glycol) and poly(ethylene glycol) derivatives. In: Harris JM, Zallpsky S, Eds. Poly (ethylene glycol): Chemistry and biological applications. ACS Symposium Series 680, Oxford University Press, 1998. p45-57. 【公表文献】
4.3.43	2.6.1-1)	4.3.2を参照
4.3.44	2.6.1-2)	4.3.3を参照
4.3.45	2.6.1-3)	4.3.4を参照
4.3.46	2.6.1-4)	4.3.5を参照
4.3.47	2.6.2-1)	4.3.6を参照
4.3.48	2.6.2-2)	UCB Celltech社報告書40001373 Version 2. Comparison of liquid and lyophilized CDP870 preparations. Potency in an <i>in vivo</i> bioassay in mice using formulation buffer as diluent. 【社内資料】 [試験期間：20■■■■]
4.3.49	2.6.2-3)	UCB Celltech社報告書40001556. Analysis of samples positive for antibodies to infliximab in the anti-CDP870 assay to test for cross-reactivity. 【社内資料】 [試験期間：20■■■■]
4.3.50	2.6.2-4)	UCB Celltech社報告書40001584. The role of Fc and bivalent binding in the effect of anti-TNF agents on cell apoptosis and neutrophil degranulation. 【社内資料】 [試験期間：20■■■■～20■■■■]
4.3.51	2.6.4-1)	4.3.14を参照
4.3.52	2.6.4-2)	4.3.15を参照
4.3.53	2.6.6-1)	4.3.28を参照
4.3.54	2.6.6-2)	4.3.29を参照
4.3.55	2.6.6-3)	4.3.30を参照
4.3.56	2.6.6-4)	4.3.31を参照
4.3.57	2.6.6-5)	4.3.26を参照
4.3.58	2.6.6-6)	4.3.27を参照
4.3.59	2.6.6-7)	7)「エンブレル皮下注用25mgに関する審査報告書」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、2004年11月5日 【公表文献】
4.3.60	2.6.6-8)	4.3.25を参照

CTD No.	CTD第2部 記載箇所	著者・表題・出典
4.3.61	2.6.6-9)	Warren MA , Shoemaker SF, Shealy DJ, Bshara W, Ip MM. Tumor necrosis factor deficiency inhibits mammary tumorigenesis and a tumor necrosis factor neutralizing antibody decreases mammary tumor growth in neu/erbB2 transgenic mice. Mol. Cancer Ther. 2009;8:2655-2663 【公表文献】
4.3.62	2.6.6-10)	Oshima M , Oshima H, Matsunaga A, Taketo MM. Hyperplastic gastric tumors with spasmodic polypeptide-expressing metaplasia caused by tumor necrosis factor- α -dependent inflammation in cyclooxygenase-2/microsomal prostaglandin E synthase-1 transgenic mice. Cancer Res. 2005;65:9147-9151 【公表文献】
4.3.63	2.6.6-11)	Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, et al. Blocking TNF- α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. J. Clin. Invest. 2008;118:560-570 【公表文献】
4.3.64	2.6.6-12)	Knight B, Yeoh GCT, Husk KL, Ly T, Abraham LJ, Yu C, et al. Impaired preneoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice. J. Exp. Med. 2000;192:1809-1818 【公表文献】
4.3.65	2.6.6-13)	Naylor MS , Stamp GWH, Foulkes WD, Eccles D, Balkwill FR. Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. J. Clin. Invest. 1993;91:2194-2206 【公表文献】
4.3.66	2.6.6-14)	4.3.35を参照
4.3.67	2.6.6-15)	4.3.42を参照
4.3.68	2.6.6-16)	UCB Celltech社報告書40001599 Peer review of CDP870 safety studies. 【社内資料】 [作成日 : 20■■■■]
4.3.69	2.6.6-17)	4.3.20を参照
4.3.70	2.6.6-18)	4.3.16を参照
4.3.71	2.6.6-19)	4.3.17を参照
4.3.72	2.6.6-20)	4.3.18を参照
4.3.73	2.6.6-21)	4.3.19を参照
4.3.74	2.6.6-22)	Chatman LA, Morton D, Johnson TO, Anway SD. A strategy for risk management of drug-induced phospholipidosis. Toxicol. Pathol. 2009; 37: 997-1005 【公表文献】
4.3.75	2.6.6-23)	UCB Celltech社報告書40001497. The uptake and clearance of PEG and Fab' PEG by monocyte/macrophages <i>in vitro</i> . 【社内資料】 [試験期間 : 20■■■■~20■■■■]
4.3.76	2.6.6-24)	UCB Celltech社報告書40001510. Development of a method for detection, identification and quantification of PEG and Fab' PEG in biofluids and cells by SDS-PAGE 【社内資料】 [試験期間 : 20■■■■~20■■■■]
4.3.77	2.6.6-25)	4.2.3.7.3.2を参照
4.3.78	2.6.6-26)	4.2.3.7.3.3を参照
4.3.79	2.6.6-27)	4.2.3.7.3.4を参照

CTD No.	CTD第2部 記載箇所	著者・表題・出典
4.3.80	2.6.6-28)	UCB Celltech社報告書40001521. Comparison of the effects of a control Fab' PEG and CDP870 on macrophages <i>in vitro</i> . 【社内資料】 [試験期間：20■■■■～20■■■■]
4.3.81	2.6.6-29)	4.3.11を参照
4.3.82	2.6.6-30)	4.3.13を参照
4.3.83	2.6.6-31)	4.3.24を参照
4.3.84	2.6.6-32)	4.3.33を参照
4.3.85	2.6.6-33)	4.3.34を参照
4.3.86	2.6.6-34)	4.3.14を参照

第5部（臨床試験報告書）

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No.	試験名	表題・施設・研究者
5.3.1.1.1	CDP870-003試験 RRCE06A1606 [評価資料]	A double-blind, double-dummy, ascending dosage group, phase I study of CDP870 (anti-TNF fab'-peg conjugate) comparing intravenous and subcutaneous routes of administration in healthy male volunteers. Celltech Therapeutics Ltd. [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：19[REDACTED]～19[REDACTED]]
	40001075 RRLE06A2402	Analysis of samples from clinical study CDP870-003: a double-blind, double-dummy, ascending dosage group phase I study of CDP870 comparing intravenous and subcutaneous routes of administration in healthy male volunteers (Medeval study number ME0497). Celltech Chiroscience Ltd. 総括報告書（外国試験） [試験期間：19[REDACTED]～20[REDACTED]]

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	試験名	表題・施設・研究者
5.3.1.2.1	CDP870-038試験 RXCE07K0815 [参考資料]	Open label randomized, parallel group, single dose, comparative bioavailability study of certolizumab pegol given as a 400 mg single subcutaneous injection of either the reconstituted lyophilized formulation or a solution formulation in healthy male volunteers. UCB Pharma SA, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月]
5.3.1.2.2	RA0003試験 RRCE08G0302 [評価資料]	An open label, randomized, parallel group, single dose, bioavailability comparison study of 3 certolizumab pegol solution formulations, given as a 400 mg single dose (two 200 mg subcutaneous injections of either a reconstituted lyophilized formulation, a liquid formulation, or a prefilled syringe) to healthy volunteers. UCB Pharma SA, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
5.3.1.2.3	CDP870-056試験 RRCE08D0401 [参考資料]	Open label, parallel group, single dose, comparative bioavailability study of certolizumab pegol given as subcutaneous injections of either first generation or second generation in healthy male volunteers. UCB Pharma SA, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.1.4.1	40001726 [参考資料]	Validation report for the quantitative assay for high molecular weight PEG in human plasma by ¹ H NMR. UCB Antibody Centre of Excellence, [REDACTED] [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.1.1	CDP870-001試験 RRCE06A1604 [参考資料]	CDP870-001 : A placebo controlled, double blind, ascending single dose study investigating the tolerability and pharmacokinetics of intravenously administered CDP870 in healthy male volunteers. Celltech Therapeutics Ltd. [REDACTED] 総括報告書 (外国試験) [試験期間 : 19[REDACTED]~19[REDACTED]]

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.2.1	CDP870-002試験 RRCE06A1602 [参考資料]	CDP870-002 : A phase II double-blind, placebo-controlled, ascending dosage group (1, 5, 20 mg/kg), multi-centre study of the anti-TNF FAB'-PEG conjugate CDP870 administered intravenously to patients with active rheumatoid arthritis, with 8 week follow-up and option for second dose in open fashion. Celltech Chiroscience Ltd. 総括報告書 (外国試験) [試験期間 : 19[REDACTED]~19[REDACTED]]
	40001070 RRLE06A1801	Analysis of samples from clinical study CDP870-002: a phase II double-blind, placebo-controlled, ascending dose study of CDP870 in patients with active rheumatoid arthritis. Celltech Chiroscience Ltd. 総括報告書 (外国試験) [試験期間 : 19[REDACTED]~20[REDACTED]]

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.3.1	PHA-024試験 RRCE06A1003 RXCE06A1004 [評価資料]	Assessment of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of subcutaneous CDP870 after administration of single escalating doses to Caucasian and Japanese healthy volunteers. [REDACTED] 総括報告書 (外国試験) [試験期間 : 20[REDACTED]~20[REDACTED]]

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.4.1	PHA-001試験 RRCE06A1311 [評価資料]	The pharmacokinetics of CDP-870 in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. [REDACTED] 総括報告書 (外国試験) [試験期間 : 20[REDACTED]~20[REDACTED]]

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.5.1	C87068 [参考資料]	Retrospective population pharmacokinetic analysis of certolizumab pegol in adult Rheumatoid Arthritis subjects. UCB Pharma SA, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [作成日：20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.3.5.2	C87079 [参考資料]	Retrospective population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of certolizumab pegol in adult Rheumatoid Arthritis subjects. UCB Pharma SA, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [作成日：20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.3.5.3	40001553 [参考資料]	Population PK simulations of CDP870 to support a bi-weekly dosage schedule. [REDACTED] and UCB-Celltech R&D, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [作成日：20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.3.5.4	CL0153 [参考資料]	Retrospective population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of certolizumab pegol in adult rheumatoid arthritis Japanese subjects. UCB Pharma SA, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [作成日：20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]

5.3.3.6 PKモデリング試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.6.1	40001554 [参考資料]	Modelling of CDP870 to support phase III programme. UCB Pharma / Celltech R&D, [REDACTED] and [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [作成日：20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.1.1	CDP870-004試験 RRCE06A1607 RXCE07J1805 [評価資料]	A Phase II Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Panel Study to Compare the Efficacy and Safety of Subcutaneous (SC) 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, and 800 mg CDP-870 Versus Placebo Administered at 0, 4, and 8 Weeks With Assessments to Week 12 in the Treatment of the Signs and Symptoms of Patients With Rheumatoid Arthritis and Further Open Dosing With SC 400 mg CDP-870 4-Weekly With Three Safety Follow-Up Visits. Celltech R&D and [REDACTED] [REDACTED] and [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：20[REDACTED]～20[REDACTED]]
5.3.5.1.2	CDP870-011試験 RRCE06C1440 RXCE07J1804 [評価資料]	Efficacy and Safety of CDP870 400 mg Subcutaneously versus Placebo in the Treatment of the Signs and Symptoms of Patients with Rheumatoid Arthritis who Have Previously Failed at Least One DMARD. UCB Pharma, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：2003.6.13～2004.7.12]
5.3.5.1.3	CDP870-014試験 RRCE06C1441 [評価資料]	Efficacy and Safety of CDP870 400 mg Subcutaneously in Combination with Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in the Treatment of the Signs and Symptoms of Patients with Rheumatoid Arthritis who are Partial Responders to Methotrexate. UCB Pharma, [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：2002.10.23～2004.1.12]
5.3.5.1.4	CDP870-027試験 RRCE06D1020 RXCE08B2030 [評価資料]	A Phase III multicenter, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate. UCB Inc., [REDACTED] and [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：2005.2.18～2006.9.12]
5.3.5.1.5	CDP870-050試験 RRCE06D1018 [評価資料]	A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate. UCB Inc., [REDACTED] and [REDACTED] 総括報告書（外国試験） [試験期間：2005.6.30～2006.9.19]
5.3.5.1.6	CDP870-077試験 [評価資料]	A Phase IIIb, open-label, run-in and double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the safety and efficacy of certolizumab pegol administered concomitantly with stable-dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. UCB Pharma SA 総括報告書（外国試験） [試験期間：2008.1.2～2011.3.1]

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.1.7	CDP870-041試験 (OPC275-08-001) [評価資料]	CDP870 のMTX 併用時の有効性検証試験 メトトレキサート(以下, MTX)により十分な効果が得られなかった活動性関節リウマチ患者を対象に, MTX との併用投与によるCDP870 の有効性を検証し, 副次的に日本人における反応性, 薬物動態及び安全性を検討する多施設共同, 無作為化, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間比較試験 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 2008.11.19~2010.8.18]
5.3.5.1.8	RA0006試験 (OPC275-08-003) [評価資料]	CDP870 のMTX 非併用時の有効性検証試験 メトトレキサート(以下, MTX)の投与ができない活動性関節リウマチ患者を対象に, MTX 非併用時のCDP870 の有効性を検証し, 薬物動態及び安全性を検討する, 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 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 2008.11.19~2010.9.16]
5.3.5.1.9	CDP870-094試験 [参考資料]	A Phase IIIb, multicenter study with a 12-week double-blind, placebo-controlled, randomized period followed by an open-label, extension phase to evaluate the safety and efficacy of certolizumab pegol administered to patients with active rheumatoid arthritis UCB Pharma SA 総括報告書(外国試験) [試験期間: 20[REDACTED]~20[REDACTED]]

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.2.1	CDP870-015試験 [参考資料]	A phase III, multicenter, open-label long-term study to assess the safety and tolerability of CDP870 400mg subcutaneously every 4 weeks, in patients with rheumatoid arthritis. UCB 総括報告書(外国試験) [試験期間: 2003.3.12~2007.8.31]
5.3.5.2.2	CDP870-028試験 [参考資料]	A Phase III multi-centre, open-label, follow-on study to CDP870-027, to assess the efficacy and safety of lyophilised CDP870 an engineered human anti-TNF PEG conjugate, dosed subcutaneously at 400mg every 2 weeks as additional medication to methotrexate, in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis. UCB 総括報告書(外国試験) [試験期間: 2005.6.21~2007.8.31]
5.3.5.2.3	CDP870-051試験 [参考資料]	A Phase III multi-center, open-label, follow-up study, to assess the safety and efficacy of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate, in the treatment of signs and symptoms and in the prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who participated in study CDP870-050. UCB Inc. 総括報告書(外国試験) [試験期間: 2005.12.6~2007.8.31]

5.3.5.2.4	CDP870-071試験 (OPC275-08-002) [評価資料]	CDP870のMTX併用時の長期継続投与試験 活動性関節リウマチ患者を対象としたCDP870のメトトレキサート(以下, MTX)併用時の有効性検証試験(以下, 275-08-001試験)からの移行例を対象に, CDP870とMTXを長期間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する多施設共同, 非盲検, 長期安全性試験(24週中間解析結果) 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 2009.4.1~20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.5.2.5	RA0007試験 (OPC275-08-004) [評価資料]	CDP870のMTX非併用時の長期継続投与試験 活動性関節リウマチ患者を対象としたCDP870のメトトレキサート(以下, MTX)非併用時の有効性検証試験(以下, 275-08-003試験)からの移行例を対象に, MTX非併用でCDP870を長期間投与した際の安全性及び有効性を検討する多施設共同, 非盲検, 長期安全性試験(24週中間解析結果) 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 2009.3.25~20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.5.2.6	CDP870-071試験 (OPC275-08-002) [評価資料]	CDP870のMTX併用時の長期継続投与試験 活動性関節リウマチ患者を対象としたCDP870のメトトレキサート(以下, MTX)併用時の有効性検証試験(以下, 275-08-001試験)からの移行例を対象に, CDP870とMTXを長期間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する多施設共同, 非盲検, 長期安全性試験(52週中間解析結果) 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 2009.4.1~20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.5.2.7	RA0007試験 (OPC275-08-004) [評価資料]	CDP870のMTX非併用時の長期継続投与試験 活動性関節リウマチ患者を対象としたCDP870のメトトレキサート(以下, MTX)非併用時の有効性検証試験(以下, 275-08-003試験)からの移行例を対象に, MTX非併用でCDP870を長期間投与した際の安全性及び有効性を検討する多施設共同, 非盲検, 長期安全性試験(52週中間解析結果) 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 2009.3.25~20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]
5.3.5.2.8	RA0075試験 (OPC275-10-001) [参考資料]	CDP870の自己注射による長期継続投与試験 活動性関節リウマチ患者を対象としたCDP870のMTX併用時又は非併用時の長期継続投与試験(275-08-002又は275-08-004試験)に参加中の被験者を対象に, CDP870の200 mgを2週間に1回, 24週間以上自己注射した際の安全性及び有効性を検討する多施設共同, 非盲検, 長期安全性試験 大塚製薬株式会社, ユーシービージャパン株式会社, [REDACTED] 総括報告書(国内試験) [試験期間: 20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]~20[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED]]

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.3.1	—	MAA Integrated Summary of Safety: Narrative Table - RA
5.3.5.3.2	—	MAA Integrated Summary of Safety: Narratives - RA
5.3.5.3.3	—	MAA Integrated Summary of Safety: TFLs and RA safety listings (initial and follow-up)
5.3.5.3.4	—	MAA Integrated Summary of Efficacy: TFLs
5.3.5.3.5	—	New additional global Integrated Summary of Safety TFLs for Japan Submission
5.3.5.3.6	—	死亡例及び重篤な有害事象を発現した症例一覧表(国内及び海外臨床試験) 【社内資料】
5.3.5.3.7	—	Japan Submission Integrated Summary of Safety: TFLs
5.3.5.3.8	—	Summary of Clinical Safety in Japanese Crohn's Disease Studies with Certolizumab Pegol UCB Pharma SA 総括報告書(外国試験) [作成日: 20■■■■]
5.3.5.3.9	RRCE07H0202	Risk of Tuberculosis with Certolizumab Pegol and other TNF-Alpha Antagonists UCB Pharma SA, ■■■■■ and ■■■■■ et al. 総括報告書(外国試験) [作成日: 20■■■■]
5.3.5.3.10	RXCE08G2806	Mortality in Certolizumab Pegol Rheumatoid Arthritis Studies UCB Pharma SA, ■■■■■ and ■■■■■ et al. 総括報告書(外国試験) [作成日: 20■■■■]
5.3.5.3.11	RRCE07H0203	Epidemiologic Analysis of Malignancies in Rheumatoid Arthritis (RA) with Certolizumab Pegol Excluding Non-Melanoma of Skin – (NMSC) UCB Pharma SA, ■■■■■ and ■■■■■ et al. 総括報告書(外国試験) [作成日: 20■■■■]
5.3.5.3.12	40001600	Report on immunogenicity of certolizumab pegol (CZP) Version 2 UCB, ■■■■■ 総括報告書(外国試験) [作成日: 20■■年■■月]
5.3.5.3.13	RXCE08B2602	4.2.3.7.3.6を参照
5.3.5.3.14	—	CDP870 KL-6 に関する報告書 大塚製薬株式会社, ■■■■■ [作成日: 20■■■■]
5.3.5.3.15	—	Statistical Methodology UCB 【社内資料】
5.3.5.3.16	RRCE07A3107	Risk of Tuberculosis with Certolizumab Pegol and other TNF-Alpha Antagonists ■■■■■ 20■■ - Updated 20 March 2007 UCB 【社内資料】

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.4.1	RRCE08A3107 [参考資料]	Validation of the Rheumatoid Arthritis specific Work Productivity Survey and impact of Certolizumab Pegol on productivity within and outside the home in the RAPID studies. UCB Pharma SA, [redacted] and [redacted] et al. 総括報告書（外国試験） [作成日：20[redacted].[redacted].[redacted]]
5.3.5.4.2	RRCE08A2804 [参考資料]	Rheumatoid Arthritis Patient-Reported Outcome Endpoint Review Dossier for EMEA: A review of patient-reported outcome endpoint measures used in the certolizumab pegol development program. UCB Pharma SA, [redacted] and [redacted] et al. 総括報告書（外国試験） [作成日：20[redacted].[redacted].[redacted]]

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.6.1	ARVE08B2905	Periodic Safety Update Report Certolizumab Pegol 07 September 2007 - 06 March 2008 Additional Period: From 01 January 2007 to 06 September 2007 UCB Pharma SA, [redacted] 【社内資料】
5.3.6.2	e08110020ch	Periodic Safety Update Report CERTOLIZUMAB PEGOL 07-Mar-2008 - 06-Sep-2008 UCB Pharma SA 【社内資料】
5.3.6.3	e09110090	Periodic Safety Update Report CERTOLIZUMAB PEGOL From 07-Sep-2008 to 06-Sep-2009 UCB Pharma SA 【社内資料】
5.3.6.4	e10030046	Periodic Safety Update Report Nr.1 CIMZIA (CERTOLIZUMAB PEGOL) From 07-Sep-2009 to 06-Mar-2010 UCB Pharma SA 【社内資料】
5.3.6.5	e10090019	Periodic Safety Update Report CERTOLIZUMAB PEGOL From 07-Mar-2010 to 06-Sep-2010 UCB Pharma SA 【社内資料】
5.3.6.6	e11020024 VI.0	Periodic Safety Update Report Nr. 3 CERTOLIZUMAB PEGOL UCB Pharma SA 【社内資料】

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題・施設・研究者
5.3.7.1	症例一覧表(国内プラセボ対照比較試験) 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表(国内試験、外国試験) 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表(国内試験、外国試験) 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値異常変動症例一覧表(国内試験、外国試験) 【社内資料】
5.3.7.5	臨床検査値変動図 【社内資料】

第5部（臨床試験報告書）

5.4 参考文献

2.2、2.5項

No.	著者・表題・出典
5.4.1.1	居村茂明. 疫学と患者実態 厚生省長期慢性疾患総合研究事業平成9年度研究報告書
5.4.1.2	リウマチ・アレルギー対策委員会報告書 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会;平成17年10月
5.4.1.3	石黒直樹. 関節リウマチ患者の予後予測—生命予後, 関節機能予後, 治療反応性と予後—. 日本臨床. 2007;65(7):1189-94.
5.4.1.4	財団法人日本リウマチ財団. 関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン 2004
5.4.1.5	竹内 勤. リウマチ薬物治療の現状および問題点. 日薬理誌. 2007;129:182-5.
5.4.1.6	Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet. 1994;344:1105-10.
5.4.1.7	Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annu. Rev. Med. 2000;51:207-29.
5.4.1.8	Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. Lancet 1999;354:1932-39.
5.4.1.9	Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;130:478-86.
5.4.1.10	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 申請資料概要 平成20年4月 Available from: http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html .
5.4.1.11	シンボニー皮下注50mgシリンジ 申請資料概要 平成23年7月 Available from: http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html .
5.4.1.12	治験相談記録（平成■■年■■月■■日）
5.4.1.13	治験相談記録（平成■■年■■月■■日）
5.4.1.14	Food and Drug Administration Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations. US Dept. of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Revision 1, Mar 2003. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf
5.4.1.15	Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. Semin Arthritis & Rheum. 2005;34(Suppl 1):19-22.
5.4.1.16	Sandborn WJ. State-of-the-Art: Immunosuppression and biologic therapy. Dig Dis. 2010;28:536-42.

No.	著者・表題・出典
5.4.1.17	van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol 2000;27:261-3.
5.4.1.18	Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum. 1988;31(3):315-24.
5.4.1.19	Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: Experience from the TEMPO study. Arthritis & Rheum. 2005;52(1):49-60.
5.4.1.20	Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? J Rheumatol. 1999;26:2529-33.
5.4.1.21	Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis & Rheum 2003 Jan;48(1):54-8.
5.4.1.22	Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum 2000;43(1):14-21.
5.4.1.23	Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. Scand J Rheumatol 2004;33:221-7.
5.4.1.24	Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol 1998;25(6):1072-7.
5.4.1.25	Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum 1994;37(4):481-94.
5.4.1.26	Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part IV. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf .
5.4.1.27	Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part V. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf .
5.4.1.28	Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon W.M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. Arthritis & Rheum 2002;46:2287-93.
5.4.1.29	Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. Ann Rheum Dis 2007 Mar;66(3):308-12.
5.4.1.30	Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; for British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2006;54:2368-76.

No.	著者・表題・出典
5.4.1.31	Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. <i>Arthritis & Rheum</i> 2007;56(4):1125-33.
5.4.1.32	Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. <i>Arthritis & Rheum</i> 2007;56(9):2886-95.
5.4.1.33	Setoguchi S, Solomon DH, et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum</i> 2006;54(9):2757-64.
5.4.1.34	Askling J, For�� CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1414-20.
5.4.1.35	Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. <i>Arthritis & Rheum</i> 2007;56(5):1433-9.
5.4.1.36	Askling J, For�� CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1421-6.
5.4.1.37	Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al., Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum</i> 2006;54:692-701.
5.4.1.38	Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biological agents. <i>Curr Opin Rheum</i> 2006;18:96-100.
5.4.1.39	Evaluation and monitoring of anti-TNF α drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring. Report Winter 2008.
5.4.1.40	Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. <i>J Arthritis Rheum</i> . 2007;56:13-20.
5.4.1.41	Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. <i>Lancet</i> 2002;359:1173-7.
5.4.1.42	Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis - Does combination therapy improve outcomes? <i>J Rheum</i> 2002;29(suppl 66):20-6.
5.4.1.43	Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:627-33.
5.4.1.44	Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF- α antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British society of rheumatology biologics registry. <i>Rheumatology</i> 2007;46:1345-54.
5.4.1.45	Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor- α inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. <i>Pharmacoeconomics</i> 2006;24(12):1221-32.

No.	著者・表題・出典
5.4.1.46	Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69:964-75.
5.4.1.47	Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. J Immunol Methods. 2009;348:36-4
5.4.1.48	Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1323-32.
5.4.1.49	Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: A multiple-treatment Bayesian metaanalysis. J Rheumatol 2011;38:835-45.
5.4.1.50	Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. Arthritis & Rheum 2007;56:3226-35.
5.4.1.51	Miyasaka N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Mod Rheumatol. 2008;18:252-62.
5.4.1.52	エタネルセプトのインタビューフォーム（2010年10月）. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

2. 7. 2項

No.	著者・表題・出典
5.4.2.1 (5.4.1.15と同一)	Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. <i>Semin Arthritis & Rheum.</i> 2005;34(5 Suppl 1):19-22.
5.4.2.2 (5.4.1.16と同一)	Sandborn WJ. State-of-the-Art: Immunosuppression and biologic therapy. <i>Dig Dis.</i> 2010;28:536-42.
5.4.2.3	European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. Doc. Ref. CHMP/EWP/89249/2004. London, 24 January 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003029.pdf

2. 7. 3項

No.	著者・表題・出典
5.4.3.1	Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. <i>Arthritis & Rheum.</i> 1993;36(6):729-40.
5.4.3.2 (5.4.1.19と同一)	Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Vanverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2005;52(1):49-60.
5.4.3.3	Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum.</i> 1989;32(5):531-7.
5.4.3.4	Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Whlie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. <i>Arthritis & Rheum.</i> 1995;38:38-43.
5.4.3.5	Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. <i>Arthritis & Rheum.</i> 1998;41(9):1571-82.
5.4.3.6	Hulsmans HMI, Jacobs JWJ, van der Heijde DMFM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JWJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2000;43(9):1927-40.
5.4.3.7	日本リウマチ学会, 日本リウマチ財団, リウマチ病学テキスト. 初版. 東京: 診断と治療社; 2010
5.4.3.8	Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: a systematic review. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2006;36(3):182-8.
5.4.3.9 (5.4.1.2と同一)	リウマチ・アレルギー対策委員会報告書. 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会; 平成17年10月.
5.4.3.10	森美賀子, 山本一彦. 関節リウマチの疾患感受性遺伝子. <i>Medical Practice.</i> 2007;24(10):1719-1723
5.4.3.11	Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2007;19:49-54.
5.4.3.12	高地雄太. 関節リウマチのゲノム解析. <i>医学のあゆみ.</i> 2009;230(9):585-90

No.	著者・表題・出典
5.4.3.13	Del Rincon I, Battafarano DF, Arroyo RA, Murphy FT, Fischbach M, Escalante A. Ethnic variation in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis: role of HLA-DRAB1 alleles. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2003;49(2):200-8.
5.4.3.14 (5.4.1.18と同一)	Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum.</i> 1988;31(3):315-24.
5.4.3.15	玉井慎美, 川上純. 治療開始：いつから治療をするか？どの薬剤を開始するか？. <i>医学のあゆみ.</i> 2010;234(1):9-13.
5.4.3.16	Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2010;62(9):2569-81.
5.4.3.17	Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010;69:1589-95.
5.4.3.18	American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2002;46(2):328-46.
5.4.3.19 (5.4.1.10と同一)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 申請資料概要 平成20年4月. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html .
5.4.3.20	オレンシア点滴静注用250mg 申請資料概要 平成22年7月. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html .
5.4.3.21	Landewe RB and van der Heijde DM. Radiographic progression depicted by probability plots: presenting data with optimal use of individual values. <i>Arthritis & Rheum</i> 2004;50(3):699-706.
5.4.3.22	Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2003;30:2350-5.
5.4.3.23	Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2007;56(11):3575-82.
5.4.3.24	Van der Helm-van Mil AHM, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008;67:769-74.
5.4.3.25	Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum.</i> 2009;60(7):1906-14.
5.4.3.26	Food and Drug Administration. Guidance for industry Clinical development programs for drugs, devices and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center Devices and Radiological Health, 02/1999. Available from http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071579.pdf

2. 7. 4項

No.	著者・表題・出典
5.4.4.1 (5.4.1.20と同一)	Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? J Rheumatol. 1999;26:2529-33.
5.4.4.2 (5.4.1.21と同一)	Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis & Rheum 2003 Jan;48(1):54-8.
5.4.4.3 (5.4.1.22と同一)	Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum 2000;43(1):14-21.
5.4.4.4 (5.4.1.23と同一)	Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. Scand J Rheumatol 2004;33:221-7.
5.4.4.5 (5.4.1.24と同一)	Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol 1998;25(6):1072-7.
5.4.4.6 (5.4.1.25と同一)	Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum 1994;37(4):481-94.
5.4.4.7 (5.4.1.26と同一)	Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part IV. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf .
5.4.4.8 (5.4.1.27と同一)	Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part V. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf .
5.4.4.9	Cobb S, Anderson F, Bayer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1953;249(14):553-6.
5.4.4.10	Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2001;27(2):269-81.
5.4.4.11	Kroot EJA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo MLL, van t Hof MA, van de Putte LBA, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. Ann Rheum Dis 2000;59:954-8.
5.4.4.12	Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980's. Ann Rheum Dis 1999;58:11-14.
5.4.4.13	Wolfe F, Michaud K, Gefellar O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum 2003;48(6):1530-42.
5.4.4.14	Coste J, Jouglu E. Mortality from rheumatoid arthritis in France, 1970-1990. Int J Epidemiology 1994;23:545-552.
5.4.4.15	Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. Arthritis Care Res 1995 Dec;8(4):229-241.
5.4.4.16	Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously - predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. J Rheumatol 1986;13(5):841-5.

No.	著者・表題・出典
5.4.4.17	Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29(9):1851-7.
5.4.4.18	Farragher LTM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DPM. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2007;66:486-92.
5.4.4.19	Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids: a population-based cohort study. J Rheumatol 2006;33:1740-6.
5.4.4.20	Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, Gaborek P. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:670-75.
5.4.4.21	Mokri B, Atkinson JLD, Piepgras DG. Absent headache despite CSF volume depletion (intracranial hypotension). Neurology. 2000 Dec 12;55(11):1722-4.
5.4.4.22	Haeney M. Infection determinants at extremes of age. Journal of Antimicrob Chemother 1994;34(SupplA):1-9.
5.4.4.23	Castle SC, Uyemura K, Fulop T, Makinodan T. Host resistance and immune responses in advanced age. Clin Geriatr Med 2007;23:463-79.
5.4.4.24	Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1996;15(5):195-200.
5.4.4.25	Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burneister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis; an analysis of serious adverse events. Am J Med. 1994 (Feb);96(2):115-23.
5.4.4.26	Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis & Rheum 2006 Feb;54(2):628-34.
5.4.4.27	Keane J, Gershon S, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α - neutralizing agent. N Eng J Med 2001;345(15):1098-104.
5.4.4.28	Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? J Rheumatol 2005;74(Suppl):35-9.
5.4.4.29	Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. Infect Dis Clin North Am 2006 ;20(4):931-61.
5.4.4.30	Wallis RS, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. Clin Infect Dis 2005;41:S194-8.
5.4.4.31	Wallis RS. Contribution of new infection to tuberculosis during TNF blockade. Annual Meeting of IDSA, 2006, Toronto. Abstract LB-34.
5.4.4.32	Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis & Rheum 2002;46(3):625-31.

No.	著者・表題・出典
5.4.4.33 (5.4.1.29と同一)	Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007 Mar;66(3):308-12.
5.4.4.34	Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. <i>Arthritis & Rheum</i> 2007;56(4):1125-33.
5.4.4.35 (5.4.1.30と同一)	Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. <i>Arthritis & Rheum</i> 2006;54(8):2368-76.
5.4.4.36	Blumberg HM, Leonard MK, Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. <i>JAMA</i> 2005;293(22):2776-84.
5.4.4.37 (5.4.1.32と同一)	Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. <i>Arthritis & Rheum</i> 2007;56(9):2886-95.
5.4.4.38 (5.4.1.35と同一)	Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. <i>Arthritis & Rheum</i> 2007;56(5):1433-9.
5.4.4.39 (5.4.1.34と同一)	Askling J, For��d CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1414-20.
5.4.4.40 (5.4.1.36と同一)	Askling J, For��d CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1421-6.
5.4.4.41 (5.4.1.33と同一)	Setoguchi S, Solomon DH, et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheum</i> 2006;54(9):2757-64.
5.4.4.42	Etanercept [package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; 2011. Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a002b40c-097d-47a5-957f-7a7b1807af7f
5.4.4.43	Infliximab [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biologics; 2011. Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a0a046c1-056d-45a9-bfd9-13b47c24f257
5.4.4.44	Adalimumab [package insert]. North Chicago, IL: Abbott; 2011. Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=608d4f0d-b19f-46d3-749a-7159aa5f933d
5.4.4.45	Imperato AK, Bingham III CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2004;22(Suppl35):S108-S114.
5.4.4.46 (5.4.1.38と同一)	Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biological agents. <i>Curr Opin Rheum</i> 2006;18:96-100.
5.4.4.47	Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. <i>Heart</i> 2004;90:464-70.
5.4.4.48	Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. <i>Int J Cardiol</i> 2002;86:123-30.

No.	著者・表題・出典
5.4.4.49	Winfield H, Lain E, Horn T, Hoskyn J. Eosinophilic cellulitislike reaction to subcutaneous etanercept injection. Arch Dermatol 2006 Feb;142(2):218-20.
5.4.4.50	Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, Skendros P, Papadopoulos P. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. Ann Rheum Dis 2006 Jun;65(6):839-40.
5.4.4.51	van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, de Vet RHC, Sattar N, Dijkmans BAC, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Semin Arthritis & Rheum. 2011 Jun 10.
5.4.4.52	Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. A.N.E 1997 April;2(2)177-194.
5.4.4.53	Fridericia LS. The length of the systole in electrocardiograms with normal subjects and with heart patients. Acta med Scandinav 1920;62:469-86.

提出すべき資料がない項目リスト

第4部 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.2.4	代謝
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.4	がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.3	In vitro-in vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書