シムジア皮下注 200mg シリンジ、
シムジア皮下注 200mg オートクリックス
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1. 緒言

セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、大腸菌（*E. coli*）により産生されたヒト腫瘍壊死因子（TNF）αに特異性を有する遺伝子組換えヒト化抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント（Fab'）にポリエチレングリコール（PEG）を結合させた構造的特徴を有し、関節リウマチやクローン病等の TNFα が関与する疾患に対する治療薬として英国セルテック社（現ユーシービー社）により創製された抗 TNFα 製剤である。

本薬では欧米での開発が先行している。本薬は、2007 年にスイス、2008 年に米国でクローン病での適応を取得した。これに続き、関節リウマチの適応に対しては、2009 年 5 月に米国、同年 10 月に欧州連合（EU）で適応を取得した。2013 年には関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、強直性脊椎炎／軸性脊椎関節炎[注1)]の適応についても米国及び EU で取得し、更に 2018 年には、米国及び EU にて乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）についての適応も取得した。

一方、本邦において本薬は「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）」の効能・効果にて 2012 年 12 月に承認された。その後、メトトレキサート（MTX）未治療の早期関節リウマチを対象とした試験結果をもとに適応拡大申請を行い、「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を効能・効果とする承認事項の一部変更が 2015 年 5 月に承認された。

今回の承認申請は、本邦でも乾癬領域での本薬の使用を可能にすべく、「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での適応を取得することを目的とした承認事項の一部変更承認申請である。表 1-1 に今回の一部変更承認申請の概要を示す。

表 1-1　今回の一部変更承認申請の概要

販売名	シムジア®皮下注 200mg シリンジ、シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
効能・効果	○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 （下線部追加）
用法・用量	〈関節リウマチ〉 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 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 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 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。 （下線部追加）

注1) 同様の臨床データパッケージに基づき、米国では強直性脊椎炎、EUでは軸性脊椎関節炎の適応で承認された。米国ではその後、軸性脊椎関節炎に係る新たな試験が実施され、2019年3月には軸性脊椎関節炎の適応も承認された。

2. 開発の経緯

今回の一部変更承認申請（乾癬への効能追加）に係る本薬開発に係る経緯図を図 2-1 に示す。

年					
欧米	第II相試験（尋常性乾癬）	プラセボ対照試験		C87040	
		C87040試験の被験者を対象とした再投与試験		C87044	
	第III相試験（関節症性乾癬）	プラセボ対照試験		PsA001	
	第III相試験（尋常性乾癬）	プラセボ対照試験	CIMPASI-1	PS0005	
			CIMPASI-2	PS0002	
		プラセボ及び実薬対照試験	CIMPACT	PS0003	
	関節症性乾癬に係る承認申請			欧州	
				米国	
	尋常性乾癬に係る承認申請			欧州	
				米国	
日本	過去の承認申請	初回承認申請（関節リウマチ）			
		一部変更承認申請（早期関節リウマチへの効能拡大）			
		剤型追加（オートクリックス）に係る承認申請			
	今回の承認申請に係る開発経緯	治験相談			
		第II/III相試験（乾癬）		PS0017	
		一部変更承認申請（乾癬への効能追加）			

図 2-1　今回の一部変更承認申請（乾癬への効能追加）に係る本薬開発の経緯図

2.1 品質に関する試験の経緯

本薬は、プレフィルドシリンジ製剤（販売名：シムジア®皮下注 200mg シリンジ）として、本邦では 2012 年 12 月に承認された後、新たな剤型として、オートインジェクター製剤（販売名：シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®）も 2018 年 8 月に承認された。

今回の承認申請は、「効能・効果」及び「用法・用量」に係る承認事項一部変更承認申請であり、原薬及び製剤に関する変更はない。

2.2 非臨床試験の経緯

非臨床試験に係る資料については、初回承認申請時に提出済みである。当該一部変更承認申請にあたり、新たに提出する非臨床試験に係る資料はない。

2.3 臨床開発の経緯

臨床開発の経緯については、CTD M2.5.1 項に示した。

1.6　外国における使用状況等に関する資料

セルトリズマブ ペゴル（本薬）の外国における承認状況を 1.6.1 項に示す。

また、外国における本薬の添付文書に関する情報として、欧州連合（EU）における製品特性概要を 1.6.2 項に、米国における添付文書を 1.6.3 項に、また、企業中核データシート（CCDS）を 1.6.4 項に示す。

1.6.1　本薬の外国における承認状況

本薬の外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

セルトリズマブ ペゴル（本薬）は、2007 年 9 月に、クローン病を適応として、スイスで初めて承認された。関節リウマチに対する適応については、2009 年 5 月に米国で、同年 10 月に EU で承認された。本薬は、2019 年 8 月現在、世界 60 ヵ国以上で承認又は販売されている。本薬の承認適応として、2019 年 8 月現在、クローン病、関節リウマチ、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、関節症性乾癬及び乾癬があるが、各国での承認取得状況は異なる。

本邦における今回の承認申請適応である乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）については、2018 年 5 月に米国、翌 6 月に EU で承認され、2019 年 8 月現在、40 ヵ国以上で承認されている。関節症性乾癬については、2013 年 9 月に米国、同年 11 月に EU で承認され、2019 年 8 月現在、50 ヵ国以上で承認されている。

表 1.6-1　外国における承認状況（2019 年 8 月現在）

承認国又は地域	販売名	各適応の承認年月（年/月）						剤形･含量
		関節リウマチ	クローン病	軸性脊椎関節炎	強直性脊椎炎	関節症性乾癬	乾癬	
スイス	Cimzia	2010/06	2007/09	2014/11	2014/11	2014/07		凍結乾燥注射剤[a] セルトリズマブペゴル 200 mg 凍結乾燥粉末 注射剤（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター[c]、カートリッジ[d]） セルトリズマブペゴル 200 mg 含有の注射液 1mL
米国	Cimzia	2009/05	2008/04	2019/03	2013/10	2013/09	2018/05	
カナダ	Cimzia	2009/08			2014/01	2014/01	2018/08	
欧州連合（EU）	Cimzia	2009/10		2013/10	2013/10	2013/11	2018/06	
ノルウェー	Cimzia	2009/10		2013/10	2013/10	2013/11	2018/06	
アイスランド	Cimzia	2009/11		2013/10	2013/10	2013/11	2018/06	
オーストラリア	Cimzia	2009/12			2014/05	2014/05	2019/05	
ロシア	Cimzia	2010/10	2010/10	2014/09	2014/09	2014/09	2018/12	
コロンビア	Cimzia	2011/01	2018/10	2015/12	2015/12	2015/11		
ブラジル	Cimzia	2011/05	2011/05	2016/05	2016/05	2016/05	2019/04	
ニュージーランド[b]	Cimzia	2011/09						
チリ	Cimzia	2011/12	2011/12	2014/01	2014/01	2014/01		
メキシコ	Cimzia	2012/06	2012/06	2015/09	2015/09	2015/09		
アルゼンチン	Cimzia	2012/06	2012/06	2013/12	2016/06	2013/12	2018/08	
レバノン	Cimzia	2012/08		2015/07	2015/07	2015/07	2019/06	
トルコ	Cimzia	2012/12	2015/07	2013/10	2013/10	2013/10	2018/06	
エクアドル	Cimzia	2013/01	2013/01	2014/09	2014/09	2014/09		
香港	Cimzia	2013/03		2014/04	2014/04	2014/04		
ドミニカ共和国[b]	Cimzia	2013/03	2013/03	2014/09	2014/09	2014/09		
マレーシア[b]	Cimzia	2013/05			2014/12	2014/12		
セルビア[b]	Cimzia	2013/06						
韓国[b]	Perstymab	2013/10						
シンガポール[b]	Cimzia	2013/11			2015/02	2015/02		
チュニジア	Cimzia	2014/02		2016/11	2016/11	2016/11		
パナマ[b]	Cimzia	2014/06						
クウェート	Cimzia	2014/07		2015/11	2015/11	2015/11		
ペルー	Cimzia	2014/07		2014/07	2014/07	2014/07		
イスラエル	Cimzia	2014/08	2017/09	2016/12	2016/12			
コスタリカ[b]	Cimzia	2014/09	2014/09	2015/07	2015/07	2015/07		
アラブ首長国連邦	Cimzia	2014/09		2016/09	2016/09	2016/09	2019/02	
エルサルバドル[b]	Cimzia	2014/08	2014/11	2014/08	2014/08	2014/08		
ホンジュラス[b]	Cimzia	2015/01	2015/01	2016/04	2016/04	2016/04		
カタール	Cimzia	2015/02		2016/02	2016/02	2016/02	2019/04	
バーレーン	Cimzia	2015/01		2016/06	2016/06	2016/06	2019/07	
ベネズエラ[b]	Cimzia	2015/06	2015/06					
ジャマイカ[b]	Cimzia	2015/07						
オマーン	Cimzia	2015/08		2017/01	2017/01	2017/01	2019/08	
台湾	Cimzia	2016/08			2017/08	2017/08	2018/11	
中国[b]	Cimzia	2019/07						
サウジアラビア[b]	Cimzia	2019/07		2019/07	2019/07			

a)　凍結乾燥注射剤は、クローン病の市販用製剤として、米国及びスイスで承認された。スイスでは、プレフィルドシリンジの承認に伴い、凍結乾燥注射剤の承認を取り下げた。その結果、2019 年 8 月現在、米国でのみ販売されている

b)　2019 年 8 月現在、販売されていない

c)　オートインジェクター製剤（オートクリックス®）は、2016 年 9 月に EU、ノルウェー及びアイスランドで、2016 年 11 月にオーストラリアで、2017 年 7 月にカナダで、2017 年 10 月にスイスで承認された

d)　専用のペン型注入器を用いるカートリッジ製剤は、2017 年 4 月に EU、ノルウェー及びアイスランドで承認された

1.6.2 欧州連合（EU）における製品特性概要

欧州連合（EU）における製品特性概要として、本薬プレフィルドシリンジ製剤の製品特性概要の原文を 1.6.2.1 項に、その和訳を 1.6.2.2 項に示す。

1.6.2.1 EU 製品特性概要 原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cimzia 200 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 200 mg certolizumab pegol in one ml.

Certolizumab pegol is a recombinant, humanised antibody Fab' fragment against tumour necrosis factor alpha (TNFα) expressed in *Escherichia coli* and conjugated to polyethylene glycol (PEG).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear to opalescent, colourless to yellow solution. The pH of the solution is approximately 4.7.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis
Cimzia, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for:

- the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients when the response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) including MTX, has been inadequate. Cimzia can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when continued treatment with MTX is inappropriate

- the treatment of severe, active and progressive RA in adults not previously treated with MTX or other DMARDs.

Cimzia has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with MTX.

Axial spondyloarthritis
Cimzia is indicated for the treatment of adult patients with severe active axial spondyloarthritis, comprising:

Ankylosing spondylitis (AS) (also known as radiographic axial spondyloarthritis)
Adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to, or are intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS (also known as non-radiographic axial spondyloarthritis)
Adults with severe active axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS but with objective signs of inflammation by elevated C-reactive protein (CRP) and /or magnetic resonance imaging (MRI), who have had an inadequate response to, or are intolerant to NSAIDs.

Psoriatic arthritis
Cimzia, in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults when the response to previous DMARD therapy has been inadequate.

Cimzia can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.

Plaque psoriasis
Cimzia is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

For details on therapeutic effects, see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Cimzia is indicated. Patients should be given the special reminder card.

Posology

Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, plaque psoriasis

Loading dose
The recommended starting dose of Cimzia for adult patients is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) at weeks 0, 2 and 4. For rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate.

Maintenance dose
Rheumatoid arthritis
After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with rheumatoid arthritis is 200 mg every 2 weeks. Once clinical response is confirmed, an alternative maintenance dosing of 400 mg every 4 weeks can be considered. MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate.

Axial spondyloarthritis
After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with axial spondyloarthritis is 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks.

Psoriatic arthritis
After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with psoriatic arthritis is 200 mg every 2 weeks. Once clinical response is confirmed, an alternative maintenance dosing of 400 mg every 4 weeks can be considered. MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate.

For the above indications, available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 12 weeks of treatment.

Plaque psoriasis
After the starting dose, the maintenance dose of Cimzia for adult patients with plaque psoriasis is 200 mg every 2 weeks. A dose of 400 mg every 2 weeks can be considered in patients with insufficient response (see section 5.1).

Available data in adults with plaque psoriasis suggest that a clinical response is usually achieved within 16 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 16 weeks of treatment. Some patients with an initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks.

Missed dose

Patients who miss a dose should be advised to inject the next dose of Cimzia as soon as they remember and then continue injecting subsequent doses as instructed.

Special populations
Paediatric population (< 18 years old)
The safety and efficacy of Cimzia in children and adolescents below age 18 years have not yet been established. No data are available.

Elderly patients (≥ 65 years old)
No dose adjustment is required. Population pharmacokinetic analyses showed no effect of age (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment
Cimzia has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made (see section 5.2).

Method of administration
The total content (1 ml) of the pre-filled syringe should be administered as a subcutaneous injection only. Suitable sites for injection would include the thigh or abdomen.

After proper training in injection technique, patients may self-inject using the pre-filled syringe if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary. The pre-filled syringe with needle guard should only be used by healthcare professionals. The physician should discuss with the patient which injection presentation option is the most appropriate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active tuberculosis or other severe infections such as sepsis or opportunistic infections (see section 4.4).

Moderate to severe heart failure (NYHA classes III/IV) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections
Patients must be monitored closely for signs and symptoms of infections including tuberculosis before, during and after treatment with Cimzia. Because the elimination of certolizumab pegol may take up to 5 months, monitoring should be continued throughout this period (see section 4.3).

Treatment with Cimzia must not be initiated in patients with a clinically important active infection, including chronic or localised infections, until the infection is controlled (see section 4.3).

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Cimzia should be monitored closely. Administration of Cimzia should be discontinued if a patient develops a new serious infection until the infection is controlled. Physicians should exercise caution when considering the use of Cimzia in patients with a history of recurring or opportunistic infection or with underlying conditions which may predispose patients to infections, including the use of concomitant immunosuppressive medications.

Patients with rheumatoid arthritis may not manifest typical symptoms of infection, including fever, due to their disease and concomitant medicinal products. Therefore, early detection of any infection, particularly atypical clinical presentations of a serious infection, is critical to minimise delays in diagnosis and initiation of treatment.

Serious infections, including sepsis and tuberculosis (including miliary, disseminated and extrapulmonary disease), and opportunistic infections (e.g. histoplasmosis, nocardia, candidiasis) have been reported in patients receiving Cimzia. Some of these events have been fatal.

Tuberculosis
Before initiation of therapy with Cimzia, all patients must be evaluated for both active or inactive (latent) tuberculosis infection. This evaluation should include a detailed medical history for patients with a personal history of tuberculosis, with possible previous exposure to others with active tuberculosis, and with previous and/or current use of immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests, e.g. tuberculin skin test and chest X-ray, should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct of these tests should be recorded in the patient's reminder card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed prior to or during treatment, Cimzia therapy must not be initiated and must be discontinued (see section 4.3).

If inactive (‘latent’) tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted. In all situations described below, the benefit/risk balance of Cimzia therapy should be very carefully considered.

If latent tuberculosis is diagnosed, appropriate anti-tuberculosis therapy must be started before initiating treatment with Cimzia and in accordance with local recommendations.
Use of anti-tuberculosis therapy should also be considered before the initiation of Cimzia in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and in patients who have significant risk factors for tuberculosis despite a negative test for latent tuberculosis. Biological tests for tuberculosis screening should be considered before starting Cimzia treatment if there is any potential latent tuberculosis infection, regardless of BCG vaccination.

Despite previous or concomitant prophylactic treatment for tuberculosis, cases of active tuberculosis have occurred in patients treated with TNF-antagonists including Cimzia. Some patients who have been successfully treated for active tuberculosis have redeveloped tuberculosis while being treated with Cimzia.

Patients should be instructed to seek medical advice if signs/symptoms (e.g. persistent cough, wasting/weight loss, low grade fever, listlessness) suggestive of a tuberculosis infection occur during or after therapy with Cimzia.

Hepatitis B virus (HBV) reactivation
Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including certolizumab pegol, who are chronic carriers of this virus (i.e., surface antigen positive). Some cases have had a fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Cimzia. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended.

Carriers of HBV who require treatment with Cimzia should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Cimzia should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

Malignancies and lymphoproliferative disorders
The potential role of TNF-antagonist therapy in the development of malignancies is not known. Caution should be exercised when considering TNF-antagonist therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop malignancy.

With the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukaemia or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded.

In clinical trials with Cimzia and other TNF-antagonists, more cases of lymphoma and other malignancies have been reported among patients receiving TNF-antagonists than in control patients receiving placebo (see section 4.8). In the post marketing setting, cases of leukaemia have been reported in patients treated with a TNF-antagonist. There is an increased background risk for lymphoma and leukaemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates the risk estimation.

No trials have been conducted that include patients with a history of malignancy, or that continue treatment in patients who develop malignancy, while receiving Cimzia.

Skin cancers
Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF-antagonists including certolizumab pegol (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended, particularly for patients with risk factors for skin cancer.

Paediatric malignancy
Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-antagonists (initiation of therapy ≤ 18 years of age) in the post marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-antagonists cannot be excluded.

Post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), have been reported in patients treated with TNF-antagonists. This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. The majority of reported TNF-antagonist cases occurred in adolescent and young adult males with Crohn's disease or ulcerative colitis. Almost all of these patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine and/or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF-antagonist at or prior to diagnosis. A risk for development of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Cimzia cannot be excluded.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
In an exploratory clinical trial evaluating the use of another TNF-antagonist, infliximab, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, mostly in the lung or head and neck, were reported in infliximab-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Therefore, caution should be exercised when using any TNF-antagonist in COPD patients, as well as in patients with increased risk for malignancy due to heavy smoking.

Congestive heart failure
Cimzia is contraindicated in moderate or severe heart failure (see section 4.3). In a clinical trial with another TNF-antagonist, worsening congestive heart failure and increased mortality due to congestive heart failure have been observed. Cases of congestive heart failure have also been reported in rheumatoid arthritis patients receiving Cimzia. Cimzia should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Treatment with Cimzia must be discontinued in patients who develop new or worsening symptoms of congestive heart failure.

Haematological reactions
Reports of pancytopaenia, including aplastic anaemia, have been rare with TNF-antagonists. Adverse reactions of the haematologic system, including medically significant cytopaenia (e.g. leukopaenia, pancytopaenia, thrombocytopaenia) have been reported with Cimzia (see section 4.8). All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias or infection (e.g., persistent fever, bruising, bleeding, pallor) while on Cimzia. Discontinuation

of Cimzia therapy should be considered in patients with confirmed significant haematological abnormalities.

Neurological events
Use of TNF-antagonists has been associated with rare cases of new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of demyelinating disease, including multiple sclerosis. In patients with pre-existing or recent onset of demyelinating disorders, the benefits and risks of TNF-antagonist treatment should be carefully considered before initiation of Cimzia therapy. Rare cases of neurological disorders, including seizure disorder, neuritis and peripheral neuropathy, have been reported in patients treated with Cimzia.

Hypersensitivity
Severe hypersensitivity reactions have been reported rarely following Cimzia administration. Some of these reactions occurred after the first administration of Cimzia. If severe reactions occur, administration of Cimzia should be discontinued immediately and appropriate therapy instituted.

There are limited data on the use of Cimzia in patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction towards another TNF-antagonist; in these patients caution is needed.

Latex-sensitivity
The needle shield inside the removable cap of the CIMZIA pre-filled syringe contains a derivative of natural rubber latex (see section 6.5). Contact with natural rubber latex may cause severe allergic reactions in individuals sensitive to latex. No antigenic latex protein has to date been detected in the removable needle cap of the Cimzia pre-filled syringe. Nevertheless, a potential risk of hypersensitivity reactions cannot be completely excluded in latex-sensitive individuals.

Immunosuppression
Since tumour necrosis factor (TNF) mediates inflammation and modulates cellular immune responses, the possibility exists for TNF-antagonists, including Cimzia, to cause immunosupression, affecting host defences against infections and malignancies.

Autoimmunity
Treatment with Cimzia may result in the formation of antinuclear antibodies (ANA) and, uncommonly, in the development of a lupus-like syndrome (see section 4.8). The impact of long-term treatment with Cimzia on the development of autoimmune diseases is unknown. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with Cimzia, treatment must be discontinued. Cimzia has not been studied specifically in a lupus population (see section 4.8).

Vaccinations
Patients treated with Cimzia may receive vaccinations, except for live vaccines. No data are available on the response to live vaccinations or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Cimzia. Live vaccines should not be administered concurrently with Cimzia.

In a placebo-controlled clinical trial in patients with rheumatoid arthritis, similar antibody response between Cimzia and placebo treatment were observed when the pneumococcal polysaccharide vaccine and influenza vaccine were administered concurrently with Cimzia. Patients receiving Cimzia and concomitant methotrexate had a lower humoral response compared with patients receiving Cimzia alone. The clinical significance of this is unknown.

Concomitant use with other biologics
Severe infections and neutropaenia were reported in clinical trials with concurrent use of anakinra (an interleukin-1 antagonist) or abatacept (a CD28 modulator) and another TNF-antagonist, etanercept, with no added benefit compared to TNF-antagonist therapy alone. Because of the nature of the adverse events seen with the combination of another TNF-antagonist with either abatacept or anakinra therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra or abatacept and other TNF-antagonists.

Therefore the use of certolizumab pegol in combination with anakinra or abatacept is not recommended (see section 4.5).

Surgery
There is limited safety experience with surgical procedures in patients treated with Cimzia. The 14-day half-life of certolizumab pegol should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Cimzia should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken.

Activated partial thromboplastin time (aPTT) assay
Interference with certain coagulation assays has been detected in patients treated with Cimzia. Cimzia may cause erroneously elevated aPTT assay results in patients without coagulation abnormalities. This effect has been observed with the PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test and Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tests from Diagnostica Stago, and the HemosIL APTT-SP liquid and HemosIL lyophilised silica tests from Instrumentation Laboratories. Other aPTT assays may be affected as well. There is no evidence that Cimzia therapy has an effect on coagulation *in vivo*. After patients receive Cimzia, careful attention should be given to interpretation of abnormal coagulation results. Interference with thrombin time (TT) and prothrombin time (PT) assays have not been observed.

Elderly patients
In the clinical trials, there was an apparently higher incidence of infections among subjects ≥ 65 years of age, compared to younger subjects, although experience is limited. Caution should be exercised when treating the elderly patients, and particular attention paid with respect to occurrence of infections.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant treatment with methotrexate, corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesics showed no effect on the pharmacokinetics of certolizumab pegol based on a population pharmacokinetics analysis.

The combination of certolizumab pegol and anakinra or abatacept is not recommended (see section 4.4).

Co-administration of Cimzia with methotrexate had no significant effect on the pharmacokinetics of methotrexate. In study-to-study comparison, the pharmacokinetics of certolizumab pegol appeared similar to those observed previously in healthy subjects.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
The use of adequate contraception should be considered for women of childbearing potential. For women planning pregnancy, continued contraception may be considered for 5 months after the last Cimzia dose due to its elimination rate (see section 5.2), but the need for treatment of the woman should also be taken into account (see below).

Pregnancy
Data from more than 500 prospectively collected pregnancies exposed to Cimzia with known pregnancy outcomes, including more than 400 pregnancies exposed during the first trimester, does not indicate a malformative effect of Cimzia. However, the available clinical experience is too limited to, with a reasonable certainty, conclude that there is no increased risk associated with Cimzia administration during pregnancy.

Animal studies using a rodent anti-rat TNFα did not reveal evidence of impaired fertility or harm to the foetus. However, these are insufficient with respect to human reproductive toxicity (see section 5.3). Due to its inhibition of TNFα, Cimzia administered during pregnancy could affect normal immune response in the newborn.

Cimzia should only be used during pregnancy if clinically needed.

Non-clinical studies suggest low or negligible level of placental transfer of a homologue Fab-fragment of certolizumab pegol (no Fc region) (see section 5.3).

In a clinical study 16 women were treated with certolizumab pegol (200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks) during pregnancy. Certolizumab pegol plasma concentrations measured in 14 infants at birth were Below the Limit of Quantification (BLQ) in 13 samples; one was 0.042 μg/ml with an infant/mother plasma ratio at birth of 0.09%. At Week 4 and Week 8, all infant concentrations were BLQ. The clinical significance of low levels certolizumab pegol for infants is unknown. It is recommended to wait a minimum of 5 months following the mother's last Cimzia administration during pregnancy before administration of live or live-attenuated vaccines (e.g. BCG vaccine), unless the benefit of the vaccination clearly outweighs the theoretical risk of administration of live or live-attenuated vaccines to the infants.

Breastfeeding
In a clinical study in 17 lactating women treated with Cimzia, minimal transfer of certolizumab pegol from plasma to breast milk was observed. The percentage of the maternal certolizumab pegol dose reaching an infant during a 24 hour period was estimated to 0.04% to 0.30 %. In addition, since certolizumab pegol is a protein that is degraded in the gastrointestinal tract after oral administration, the absolute bioavailability is expected to be very low in a breastfed infant.

Consequently, Cimzia can be used during breastfeeding.

Fertility
Effects on sperm motility measures and a trend of reduced sperm count in male rodents have been observed with no apparent effect on fertility (see section 5.3).

In a clinical trial to assess the effect of certolizumab pegol on semen quality parameters, 20 healthy male subjects were randomized to receive a single subcutaneous dose of 400 mg of certolizumab pegol or placebo. During the 14-week follow-up, no treatment effects of certolizumab pegol were seen on semen quality parameters compared to placebo.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cimzia may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness (including vertigo, vision disorder and fatigue) may occur following administration of Cimzia (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Rheumatoid arthritis
Cimzia was studied in 4,049 patients with rheumatoid arthritis in controlled and open label trials for up to 92 months.

In the placebo-controlled studies, patients receiving Cimzia had an approximately 4 times greater duration of exposure compared with the placebo group. This difference in exposure is primarily due to patients on placebo being more likely to withdraw early. In addition, Studies RA-I and RA-II had a mandatory withdrawal for non-responders at Week 16, the majority of whom were on placebo.

The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events during the controlled trials was 4.4% for patients treated with Cimzia and 2.7% for patients treated with placebo.

The most common adverse reactions belonged to the system organ classes Infections and infestations, reported in 14.4% of patients on Cimzia and 8.0% of patients on placebo, General disorders and administration site conditions, reported in 8.8% of patients on Cimzia and 7.4% of patients on placebo, and Skin and subcutaneous tissue disorders, reported in 7.0% of patients on Cimzia and 2.4% of patients on placebo.

Axial spondyloarthritis
Cimzia was studied in 325 patients with active axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis and non-radiopraphic axial spondyloarthritis) in the AS001 clinical study for up to 4 years, which includes a 24-week placebo-controlled phase followed by a 24-week dose-blind period and a 156-week open-label treatment period. Cimzia was also studied in 317 patients with non-radiographic axial spondyloarthritis in a placebo-controlled study for 52 weeks (AS0006). In both studies, the safety profile for these patients was consistent with the safety profile in rheumatoid arthritis and previous experience with Cimzia.

Psoriatic arthritis
Cimzia was studied in 409 patients with psoriatic arthritis in the PsA001 clinical study for up to 4 years which includes a 24-week placebo-controlled phase followed by a 24-week dose-blind period and a 168-week open-label treatment period. The safety profile for psoriatic arthritis patients treated with Cimzia was consistent with the safety profile in rheumatoid arthritis and previous experience with Cimzia.

Plaque psoriasis
Cimzia was studied in 1112 patients with psoriasis in controlled and open-label studies for up to 18 months. The safety profile of Cimzia 400 mg every 2 weeks and Cimzia 200 mg every 2 weeks were generally similar.

During controlled clinical trials through Week 16, the proportion of patients with serious adverse events was 3.5% for Cimzia and 3.7% for placebo.
The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events in the controlled clinical studies was 1.5% for patients treated with Cimzia and 1.4% for patients treated with placebo.

The most common adverse reactions reported through Week 16 belonged to the system organ classes Infections and infestations, reported in 6.1% of patients on Cimzia and 7% of patients on placebo, General disorders and administration site conditions, reported in 4.1% of patients on Cimzia and 2.3% of patients on placebo, and Skin and subcutaneous tissue disorders, reported in 3.5% of patients on Cimzia and 2.8% of patients on placebo.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions based primarily on experience from the placebo-controlled clinical trials and postmarketing cases at least possibly related to Cimzia are listed in Table 1 below, according to frequency and system organ class. Frequency categories are defined as follows: Very common (≥ 1/10); Common (≥ 1/100 to < 1/10); Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000); Very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions in clinical trials and postmarketing

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Common	bacterial infections (including abscess), viral infections (including herpes zoster, papillomavirus, influenza)
	Uncommon	sepsis (including multi-organ failure, septic shock), tuberculosis (including miliary, disseminated and extrapulmonary disease), fungal infections (includes opportunistic)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Uncommon	blood and lymphatic system malignancies (including lymphoma and leukaemia), solid organ tumours, non-melanoma skin cancers, pre-cancerous lesions (including oral leukoplakia, melanocytic nevus), benign tumours and cysts (including skin papilloma)
	Rare	gastrointestinal tumours, melanoma
	Not known	Merkel cell carcinoma*
Blood and the lymphatic system disorders	Common	eosinophilic disorders, leukopaenia (including neutropaenia, lymphopaenia)
	Uncommon	anaemia, lymphadenopathy, thrombocytopaenia, thrombocytosis
	Rare	pancytopaenia, splenomegaly, erythrocytosis, white blood cell morphology abnormal
Immune system disorders	Uncommon	vasculitides, lupus erythematosus, drug hypersensitivity (including anaphylactic shock), allergic disorders, auto-antibody positive
	Rare	angioneurotic oedema, sarcoidosis, serum sickness, panniculitis (including erythema nodosum), worsening of symptoms of dermatomyositis**
Endocrine disorders	Rare	thyroid disorders
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	electrolyte imbalance, dyslipidaemia, appetite disorders, weight change
	Rare	haemosiderosis
Psychiatric disorders	Uncommon	anxiety and mood disorders (including associated symptoms)
	Rare	suicide attempt, delirium, mental impairment
Nervous system disorders	Common	headaches (including migraine), sensory abnormalities
	Uncommon	peripheral neuropathies, dizziness, tremor
	Rare	seizure, cranial nerve inflammation, impaired coordination or balance
	Not known	multiple sclerosis*, Guillain-Barré syndrome*
Eye disorders	Uncommon	visual disorder (including decreased vision), eye and eyelid inflammation, lacrimation disorder
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	tinnitus, vertigo
Cardiac disorders	Uncommon	cardiomyopathies (including heart failure), ischaemic coronary artery disorders , arrhythmias (including atrial fibrillation), palpitations
	Rare	pericarditis, atrioventricular block

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Vascular disorders	Common	hypertension
	Uncommon	haemorrhage or bleeding (any site), hypercoagulation (including thrombophlebitis, pulmonary embolism), syncope, oedema (including peripheral, facial), ecchymoses (including haematoma, petechiae)
	Rare	cerebrovascular accident, arteriosclerosis, Raynaud's phenomenon, livedo reticularis, telangiectasia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	asthma and related symptoms, pleural effusion and symptoms, respiratory tract congestion and inflammation, cough
	Rare	interstitial lung disease, pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Common	nausea
	Uncommon	ascites, gastrointestinal ulceration and perforation, gastrointestinal tract inflammation (any site), stomatitis, dyspepsia, abdominal distension, oropharyngeal dryness
	Rare	odynophagia, hypermotility
Hepatobiliary disorders	Common	hepatitis (including hepatic enzyme increased)
	Uncommon	hepatopathy (including cirrhosis), cholestasis, blood bilirubin increased
	Rare	cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash
	Uncommon	alopecia, new onset or worsening of psoriasis (including palmoplantar pustular psoriasis) and related conditions, dermatitis and eczema, sweat gland disorder, skin ulcer, photosensitivity, acne, skin discolouration, dry skin, nail and nail bed disorders
	Rare	skin exfoliation and desquamation, bullous conditions, hair texture disorder, Stevens-Johnson syndrome**, erythema multiforme**, lichenoid reactions
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Uncommon	muscle disorders, blood creatine phosphokinase increased
Renal and urinary disorders	Uncommon	renal impairment, blood in urine, bladder and urethral symptoms
	Rare	nephropathy (including nephritis)
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	menstrual cycle and uterine bleeding disorders (including amenorrhea), breast disorders
	Rare	sexual dysfunction
General disorders and administration site conditions	Common	pyrexia, pain (any site), asthaenia, pruritus (any site), injection site reactions
	Uncommon	chills, influenza-like illness, altered temperature perception, night sweats, flushing
	Rare	fistula (any site)
Investigations	Uncommon	blood alkaline phosphatase increased, coagulation time prolonged
	Rare	blood uric acid increased
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	skin injuries, impaired healing

*These events have been related to the class of TNF-antagonists, but incidence with certolizumab pegol is not known.
**These events have been related to the class of TNF-antagonists.

The additional following adverse reactions have been observed uncommonly with Cimzia in other indications: gastrointestinal stenosis and obstructions, general physical health deterioration, abortion spontaneous and azoospermia.

Description of selected adverse reactions

Infections
The incidence rate of new cases of infections in placebo-controlled clinical trials in rheumatoid arthritis was 1.03 per patient-year for all Cimzia-treated patients and 0.92 per patient-year for placebo-treated patients. The infections consisted primarily of upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and lower respiratory tract infections and herpes viral infections (see sections 4.3 and 4.4).

In the placebo-controlled clinical trials, there were more new cases of serious infection in the Cimzia treatment groups (0.07 per patient-year; all doses), compared with placebo (0.02 per patient-year). The most frequent serious infections included pneumonia, tuberculosis infections. Serious infections also included invasive opportunistic infections (e.g. pneumocystosis, fungal oesophagitis, nocardiosis and herpes zoster disseminated). There is no evidence of an increased risk of infections with continued exposure over time (see section 4.4).

The incidence rate of new cases of infections in placebo-controlled clinical trials in psoriasis was 1,37 per patient-year for all Cimzia-treated patients and 1.59 per patient-year for placebo-treated patients. The infections consisted primarily of upper respiratory tract infections and viral infections (including herpes infections). The incidence of serious infections was 0.02 per patient-year in Cimzia treated patients. No serious infections were reported in the placebo-treated patients. There is no evidence of an increased risk of infections with continued exposure over time.

Malignancies and lymphoproliferative disorders
Excluding non-melanoma of the skin, 121 malignancies including 5 cases of lymphoma were observed in the Cimzia RA clinical trials in which a total of 4,049 patients were treated, representing 9,277 patient-years. Cases of lymphoma occurred at an incidence rate of 0.05 per 100 patient-years and melanoma at an incidence rate of 0.08 per 100 patient-years with Cimzia in rheumatoid arthritis clinical trials (see section 4.4). One case of lymphoma was also observed in the Phase III psoriatic arthritis clinical trial.

Excluding non-melanoma skin cancer, 9 malignancies including 1 case of lymphoma were observed in the Cimzia psoriasis clinical trials in which a total of 1112 patients were treated, representing 1481 patient-years.

Autoimmunity
In the pivotal studies, for subjects who were ANA negative at baseline, 16.7% of those treated with Cimzia developed positive ANA titers, compared with 12.0% of subjects in the placebo group. For subjects who were anti-dsDNA antibody negative at baseline, 2.2% of those treated with Cimzia developed positive anti-dsDNA antibody titers, compared with 1.0% of subjects in the placebo group. In both placebo-controlled and open-label follow-up clinical trials for rheumatoid arthritis, cases of lupus-like syndrome were reported uncommonly. There have been rare reports of other immune-mediated conditions; the causal relationship to Cimzia is not known. The impact of long-term treatment with Cimzia on the development of autoimmune diseases is unknown.

Injection site reactions
In the placebo-controlled rheumatoid arthritis clinical trials, 5.8% of patients treated with Cimzia developed injection site reactions such as erythema, itching, haematoma, pain, swelling or bruising, compared to 4.8% of patients receiving placebo. Injection site pain was observed in 1.5% of patients treated with Cimzia with no cases leading to withdrawal.

Creatine phosphokinase elevations
The frequency of creatine phosphokinase (CPK) elevations was generally higher in patients with axSpA as compared to the RA population. The frequency was increased both in patients treated with placebo (2.8% vs 0.4% in axSpA and RA populations, respectively) as well as in patients treated with Cimzia (4.7% vs 0.8% in axSpA and RA populations, respectively). The CPK elevations in the axSpA study were mostly mild to moderate, transient in nature and of unknown clinical significance with no cases leading to withdrawal.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No dose-limiting toxicity was observed during clinical trials. Multiple doses of up to 800 mg subcutaneously and 20 mg/kg intravenously have been administered. In cases of overdose, it is recommended that patients are monitored closely for any adverse reactions or effect, and appropriate symptomatic treatment initiated immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immunosuppressants, tumour necrosis factor alpha (TNFα) inhibitors, ATC code: L04AB05

Mechanism of action

Cimzia has a high affinity for human TNFα and binds with a dissociation constant (KD) of 90 pM. TNFα is a key pro-inflammatory cytokine with a central role in inflammatory processes. Cimzia selectively neutralises TNFα (IC90 of 4 ng/ml for inhibition of human TNFα in the *in vitro* L929 murine fibrosarcoma cytotoxicity assay) but does not neutralise lymphotoxin α (TNFβ).

Cimzia was shown to neutralise membrane associated and soluble human TNFα in a dose-dependent manner. Incubation of monocytes with Cimzia resulted in a dose-dependent inhibition of lipopolysaccharide (LPS)-induced TNFα and IL1β production in human monocytes.

Cimzia does not contain a fragment crystallisable (Fc) region, which is normally present in a complete antibody, and therefore does not fix complement or cause antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity *in vitro*. It does not induce apoptosis *in vitro* in human peripheral blood-derived monocytes or lymphocytes, or neutrophil degranulation.

Clinical efficacy

Rheumatoid arthritis
The efficacy and safety of Cimzia have been assessed in 2 randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trials in patients ≥ 18 years of age with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria, RA-I (RAPID 1) and RA-II (RAPID 2). Patients had ≥ 9 swollen and tender joints each and had active RA for at least 6 months prior to baseline. Cimzia was administered subcutaneously in combination with oral MTX for a minimum of 6 months with stable doses of at least 10 mg weekly for 2 months in both trials. There is no experience with Cimzia in combination with DMARDs other than MTX.

The efficacy and safety of Cimzia was assessed in DMARD-naïve adult patients with active RA in a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial (C-EARLY). In the C-EARLY trial patients were ≥ 18 years of age and had ≥ 4 swollen and tender joints each and must have been diagnosed with moderate to severe active and progressive RA within 1 year (as defined by the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria). Patients had a mean time since diagnosis at baseline of 2.9 months and were DMARD naïve (including MTX). For both the Cimzia and placebo arms, MTX was initiated as of Week 0 (10 mg/week), titrated up to maximum tolerated dose by Week 8 (min 15 mg/week, max 25 mg/week allowed), and maintained throughout the study (average dose of MTX after Week 8 for placebo and Cimzia was 22.3 mg/week and 21.1 mg/week respectively).

Table 2 Clinical trial description

Study number	Patient numbers	Active dose regimen	Study objectives
RA-I (52 weeks)	982	400 mg (0,2,4 weeks) with MTX 200 mg or 400 mg every 2 weeks with MTX	Evaluation for treatment of signs and symptoms and inhibition of structural damage. Co-primary endpoints: ACR 20 at Week 24 and change from baseline in mTSS at Week 52
RA-II (24 weeks)	619	400 mg (0,2,4 weeks) with MTX 200 mg or 400 mg every 2 weeks with MTX	Evaluation for treatment of signs and symptoms and inhibition of structural damage. Primary endpoint: ACR 20 at Week 24.
C-EARLY (to 52 weeks)	879	400 mg (0,2,4 weeks) with MTX 200 mg every 2 weeks with MTX	Evaluation for treatment of signs and symptoms and inhibition of structural damage in DMARD naïve patients. Primary endpoint: proportion of subjects in sustained remission* at Week 52

mTSS: modified Total Sharp Score

*Sustained remission at Week 52 is defined as DAS28[ESR] <2.6 at both Week 40 and Week 52.

Signs and symptoms

The results of clinical trials RA-I and RA-II are shown in Table 3. Statistically significantly greater ACR 20 and ACR 50 responses were achieved from Week 1 and Week 2, respectively, in both clinical trials compared to placebo. Responses were maintained through Weeks 52 (RA-I) and 24 (RA-II). Of the 783 patients initially randomised to active treatment in RA-I, 508 completed 52 weeks of placebo-controlled treatment and entered the open-label extension study. Of these, 427 completed 2 years of open-label follow-up and thus had a total exposure to Cimzia of 148 weeks overall. The observed ACR 20 response rate at this timepoint was 91%.The reduction (RA-I) from Baseline in DAS28 (ESR) also was significantly greater ($p<0.001$) at Week 52 (RA-I) and Week 24 (RA-II) compared to placebo and maintained through 2 years in the open-label extension trial to RA-I.

Table 3 ACR response in clinical trials RA-I and RA-II

	Study RA-I Methotrexate combination (24 and 52 weeks)		**Study RA-II Methotrexate combination (24 weeks)**	
Response	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX every 2 weeks N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX every 2 weeks N=246
ACR 20				
Week 24	14%	59%**	9%	57%**
Week 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
Week 24	8%	37%**	3%	33%**
Week 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
Week 24	3%	21%**	1%	16%*
Week 52	4%	21%**	N/A	N/A
Major Clinical Response[a.]	1%	13%**		

Cimzia vs. placebo: *p≤0.01, ** p<0.001

[a.] Major clinical response is defined as achieving ACR 70 response at every assessment over a continuous 6-month period

Wald p-values are quoted for the comparison of treatments using logistic regression with factors for treatment and region.

Percentage response based upon number of subjects contributing data (n) to that endpoint and time point

which may differ from N

The C-EARLY trial met its primary and key secondary endpoints. The key results from the study are presented in table 4.

Table 4: C-EARLY trial: percent of patients in sustained remission and sustained low disease activity at Week 52

Response	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Sustained remission* (DAS28(ESR) <2.6 at both Week 40 and Week 52)	15.0 %	28.9%**
Sustained low disease activity (DAS28(ESR) ≤3.2 at both Week 40 and Week 52)	28.6 %	43.8%**

*Primary endpoint of C-EARLY trial (to Week 52)
Full analysis set, non-responder imputation for missing values.
**Cimzia+MTX vs placebo+MTX: p<0.001
p value was estimated from a logistic regression model with factors for treatment, region, and time since RA diagnosis at Baseline (≤4 months vs >4 months)

Patients in the Cimzia+MTX group had a greater reduction from baseline in DAS 28 (ESR) compared with the placebo+MTX group observed as early as Week 2 and continued through Week 52 (p<0.001 at each visit). Assessments on remission (DAS28(ESR) <2.6), Low Disease Activity (DAS28(ESR) ≤3.2) status, ACR50 and ACR 70 by visit demonstrated that Cimzia+MTX treatment led to faster and greater responses than PBO+MTX treatment. These results were maintained over 52 weeks of treatment in DMARD-naïve subjects.

Radiographic response
In RA-I, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in mTSS and its components, the erosion score and joint space narrowing (JSN) score, at Week 52, compared to baseline. Cimzia patients demonstrated significantly less radiographic progression than patients receiving placebo at Week 24 and Week 52 (see Table 5). In the placebo group, 52% of patients experienced no radiographic progression (mTSS ≤ 0.0) at Week 52 compared to 69% in the Cimzia 200 mg treatment group.

Table 5 Changes over 12 months in RA-I

	Placebo + MTX N=199 Mean (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX N=393 Mean (SD)**	**Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Mean Difference**
mTSS			
Week 52	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Erosion Score			
Week 52	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN Score			
Week 52	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

p-values were < 0.001 for both mTSS and erosion score and ≤ 0.01 for JSN score. An ANCOVA was fitted to the ranked change from baseline for each measure with region and treatment as factors and rank baseline as a covariate.

Of the 783 patients initially randomised to active treatment in RA-I, 508 completed 52 weeks of placebo-controlled treatment and entered the open-label extension study. Sustained inhibition of progression of structural damage was demonstrated in a subset of 449 of these patients who completed at least 2 years of treatment with Cimzia (RA-I and open-label extension study) and had evaluable data at the 2-year timepoint.

In C-EARLY, Cimzia+ MTX inhibited the radiographic progression compared to placebo+MTX at Week 52 (see Table 6). In the placebo+MTX group, 49.7% of patients experienced no radiographic progression (change in mTSS ≤0.5) at Week 52 compared to 70.3% in the Cimzia+MTX group (p<0.001).

Table 6 Radiographic change at Week 52 in trial C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Mean (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX** N = 528 Mean (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX** Difference*
mTSS Week 52	1.8 (4.3)	0.2 (3.2)**	-0.978 (-1.005, -0.500)
Erosion score Week 52	1.1 (3.0)	0.1 (2.1)**	-0.500 (-0.508, -0.366)
JSN score Week 52	0.7 (2.3)	0.1 (1.7)**	0.000 (0.000, 0.000)

Radiographic set with linear extrapolation.
* Hodges-Lehmann point estimate of shift and 95% asymptotic (Moses) confidence interval.
**Cimzia+MTX vs placebo+MTX p<0.001. p value was estimated from an ANCOVA model on the ranks with treatment, region, time since RA diagnosis at Baseline (≤4 months vs >4 months) as factors and Baseline rank as a covariate.

Physical function response and health-related outcomes
In RA-I and RA-II, Cimzia-treated patients reported significant improvements in physical function as assessed by the Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) and in tiredness (fatigue) as reported by the Fatigue Assessment Scale (FAS) from Week 1 through to the end of the studies compared to placebo. In both clinical trials, Cimzia-treated patients reported significantly greater improvements in the SF-36 Physical and Mental Component Summaries and all domain scores. Improvements in physical function and HRQoL were maintained through 2 years in the open-label extension to RA-I. Cimzia-treated patients reported statistically significant improvements in the Work Productivity Survey compared to placebo.

In C-EARLY, Cimzia+MTX-treated patients reported significant improvements at Week 52 compared to placebo+MTX in pain as assessed by the Patient Assessment of Arthritis Pain (PAAP) – 48,5 vs - 44,0 (least square mean) (p<0.05).

DoseFlex clinical trial
The efficacy and safety of 2 dose regimens (200 mg every 2 weeks and 400 mg every 4 weeks) of Cimzia versus placebo were assessed in an 18-week, open-label, run-in, and 16-week randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with active rheumatoid arthritis diagnosed according to the ACR criteria who had inadequate response to MTX.

Patients received loading doses of Cimzia 400 mg at weeks 0, 2, and 4 followed by Cimzia 200 mg every 2 weeks during the initial open label period. Responders (achieved ACR 20) at week 16 were randomised at week 18 to Cimzia 200 mg every 2 weeks, Cimzia 400 mg every 4 weeks, or placebo in combination with MTX for an additional 16 weeks (total trial length: 34 weeks). These 3 groups were well balanced with regards to clinical response following the active run-in period (ACR 20: 83-84% at week 18).

The primary endpoint of the study was the ACR 20 responder rate at week 34. The results at week 34 are shown in Table 7. Both Cimzia regimens showed sustained clinical response and were statistically significant compared to placebo at week 34. The ACR 20 endpoint was achieved for both Cimzia 200 mg every 2 weeks and 400 mg every 4 weeks.

Table 7 ACR response in DoseFlex clinical trial at week 34

Treatment regimen week 0 to 16	**Cimzia 400 mg + MTX at week 0, 2 and 4, followed by Cimzia 200 mg + MTX every 2 weeks**		
Randomised, double-blind treatment regimen week 18 to 34	**Placebo + MTX** **N=69**	**Cimzia 200 mg + MTX every 2 weeks** **N=70**	**Cimzia 400 mg + MTX every 4 weeks** **N=69**
ACR 20 p-value*	45% N/A	67% 0.009	65% 0.017
ACR 50 p-value*	30% N/A	50% 0.020	52% 0.010
ACR 70 p-value*	16% N/A	30% 0.052	38% 0.005

N/A: Not Applicable
*Wald p-values for Cimzia 200 mg vs. placebo and Cimzia 400 mg vs. placebo comparisons are estimated from a logistic regression model with factors for treatment

Axial spondyloarthritis (non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis subpopulations)
The efficacy and safety of Cimzia were assessed in one multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (AS001) in 325 patients ≥18 years of age with adult-onset active axial spondyloarthritis for at least 3 months as defined by the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for axial spondyloarthritis. The axial spondyloarthritis overall population included subpopulations with and without (non-radiographic axial spondyloarthritis [nr-axSpA]) radiographic evidence for ankylosing spondylitis (AS) (also known as radiographic axial spondyloarthritis). Patients had active disease as defined by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4, spinal pain ≥ 4 on a 0 to 10 Numerical Rating Scale (NRS) and increased CRP or current evidence of sacroiliitis on Magnetic Resonance Imaging (MRI). Patients must have been intolerant to or had an inadequate response to at least one NSAID. Overall, 16% of patients had prior TNF-antagonist exposure. Patients were treated with a loading dose of Cimzia 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 (for both treatment arms) or placebo followed by either 200 mg of Cimzia every 2 weeks or 400 mg of Cimzia every 4 weeks or placebo. 87.7% of patients received concomitant NSAIDs. The primary efficacy endpoint was the ASAS20 response rate at Week 12. The 24-week double-blind, placebo-controlled treatment period of the study was followed by a 24-week dose-blind treatment period, and a 156-week open-label treatment period . The maximum duration of the study was 204 weeks. All patients received Cimzia in both the dose-blind and open-label follow-up periods. A total of 199 subjects (61.2% of randomized subjects) completed the study through Week 204.

Key efficacy outcomes
In AS001 clinical trial, at Week 12 ASAS20 responses were achieved by 58% of patients receiving Cimzia 200 mg every 2 weeks and 64% of patients receiving Cimzia 400 mg every 4 weeks as compared to 38% of patients receiving placebo ($p<0.01$). In the overall population, the percentage of ASAS20 responders was clinically relevant and significantly higher for the Cimzia 200 mg every 2 weeks and Cimzia 400 mg every 4 weeks treatment groups compared to placebo group at every visit from Week 1 through Week 24 ($p\leq0.001$ at each visit). At Weeks 12 and 24, the percentage of subjects with an ASAS40 response was greater in the Cimzia-treated groups compared to placebo.

Similar results were achieved in both the ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis subpopulations. In women, ASAS20 responses were not statistically significantly different from placebo until after the Week 12 time point.

Improvements in ASAS5/6, Partial Remission and BASDAI-50 were statistically signficant at Week 12 and Week 24 and were sustained up to Week 48 in the overall popualtion as well as in the subpopulations. Key efficacy outcomes from the AS001 clinical trial are shown in Table -8. Among patients remaining in the study, improvements in all afore-mentioned key efficacy outcomes were maintained through Week 204 in the overall population as well as in the subpopulations.

Table 8 Key efficacy outcomes in AS001 clinical trial (percent of patients)

Parameters	Ankylosing spondylitis		Non-radiographic axial spondyloarthritits		Axial spondyloarthritis Overall Population	
	Placebo N=57	Cimzia all dosing regimens[a] N=121	Placebo N=50	Cimzia all dosing regimens[a] N=97	Placebo N=107	Cimzia all dosing regimens[a] N=218
ASAS20[b,c]						
Week 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Week 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40[c,d]						
Week 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Week 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6[c,d]						
Week 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Week 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Partial remission[c,d]						
Week 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Week 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50[c,d]						
Week 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Week 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

[a] Cimzia all dosing regimen = data from Cimzia 200 mg administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 plus Cimzia 400 mg administered every 4 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[b] Results are from the randomized set
[c] Wald p-values are quoted for the comparison of treatments using logistic regression with factors for treatment and region.
[d] Full Analysis Set
NA = not available
*$p \leq 0.05$, Cimzia vs placebo
**$p < 0.001$, Cimzia vs placebo

Spinal mobility
Spinal mobility was assessed in the double-blind, placebo-controlled period by using BASMI at several time points including Baseline, Week 12 and Week 24. Clinically meaningful and statistically significant differences in Cimzia-treated patients compared with placebo-treated patients were demonstrated at each post-baseline visit. The difference from placebo tended to be greater in nr-axSpA than in the AS subpopulation which may be due to less chronic structural damage in nr-axSpA patients.
The improvement in BASMI linear score achieved at Week 24 was maintained through Week 204 for patients who remained in the study.

Physical function response and health-related outcomes
In the AS001 clinical trial, Cimzia-treated patients reported significant improvements in physical function as assessed by the BASFI and in pain as assessed by the Total and Nocturnal Back Pain NRS scales as compared to placebo. Cimzia-treated patients reported significant improvements in tiredness (fatigue) as reported by the BASDAI-fatigue item and in health-related quality of life as measured by the ankylosing spondylitis QoL (ASQoL) and the SF-36 Physical and Mental Component Summaries and all domain scores as compared to placebo. Cimzia-treated patients reported significant improvements in axial spondyloarthritis-related productivity at work and within household, as reported by the Work Productivity Survey as compared to placebo. For patients remaining in the study, improvements in all afore-mentioned outcomes were largely maintained through Week 204.

Inhibition of inflammation in Magnetic Resonance Imaging (MRI)
In an imaging sub-study including 153 patients, signs of inflammation were assessed by MRI at week 12 and expressed as change from baseline in SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) score for sacroiliac joints and ASspiMRI-a score in the Berlin modifications for the spine. At week 12, significant inhibition of inflammatory signs in both sacroiliac joints and the spine was observed in the Cimzia-treated patients (all dose group), in the overall axial spondyloarthritis population as well as in the sub-populations of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis.
Among patients remaining in the study, who had both baseline values and week 204 values, inhibition of inflammatory signs in both the sacroiliac joints (n=72) and spine (n=82) was largely maintained through Week 204 in the overall axial spondyloarthritis population as well as in both the AS and the nr-axSpA subpopulations.

Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)

The efficacy and safety of Cimzia were assessed in a 52 weeks multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (AS0006) in 317 patients ≥18 years of age with adult-onset axial spondyloarthritis and back pain for at least 12 months. Patients had to fulfil ASAS criteria for nr- axSpA (not including family history and good response to NSAIDs), and have had objective signs of inflammation indicated by C-reactive protein (CRP) levels above the upper limit of normal and/or sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI), indicative of inflammatory disease [positive CRP (> ULN) and/or positive MRI], but without definitive radiographic evidence of structural damage on sacroiliac joints. Patients had active disease as defined by the BASDAI ≥4, and spinal pain ≥4 on a 0 to 10 NRS. Patients must have been intolerant to or had an inadequate response to at least two NSAIDs. Patients were treated with placebo or a loading dose of Cimzia 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 followed by 200 mg of Cimzia every 2 weeks. Utilization and dose adjustment of standard of care medication (SC) (e.g., NSAIDs, DMARDs, corticosteroids, analgesics) were permitted at any time. The primary efficacy variable was the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement (ASDAS-MI) response at Week 52. ASDAS-MI response was defined as an ASDAS reduction (improvement) ≥ 2.0 relative to baseline or as reaching the lowest possible score. ASAS 40 was a secondary endpoint.

At baseline, 37 % and 41% of patients had high disease activity (ASDAS ≥2.1, ≤3.5) and 62% and 58% of patient had very high disease activity (ASDAS >3.5) in the CIMZIA group and placebo group respectively.

Clinical response

Study AS0006, performed in subjects without radiographic signs of inflammation in the SI joints, confirmed the effect previously demonstrated in this subgroup in the AS001 study.

At Week 52, a statistically significant greater proportion of patients treated with Cimzia achieved ASDAS-MI response compared to patients treated with placebo. Cimzia-treated patients also had improvements compared to placebo in multiple components of axial spondyloarthritis disease activity, including CRP. At both Week 12 and 52, ASAS 40 responses were significantly greater than placebo. Key results are presented in Table 9.

Table 9: ASDAS-MI and ASAS 40 responses in AS0006 (percent of patients)

Parameters	**Placebo N= 158**	**Cimzia[a] 200 mg every 2 weeks N= 159**
ASDAS-MI Week 52	7%	47%*

ASAS 40 Week 12	11%	48%*
Week 52	16%	57%*

[a] Cimzia administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4

* p<0.001

All percents reflect the proportion of patients who responded in the full analysis set.

At Week 52, the percentage of patients achieving ASDAS inactive disease (ASDAS < 1.3) was 36.4 % for the Cimzia group compared to 11.8 % for the placebo group.

At Week 52, patients treated with Cimzia showed a clinical meaningful improvement in the MASES compared to placebo (LS mean change from baseline -2.4; -0.2 respectively).

Psoriatic arthritis

The efficacy and safety of Cimzia were assessed in a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled clinical trial (PsA001) in 409 patients ≥ 18 years of age with adult-onset active psoriatic arthritis for at least 6 months as defined by the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria. Patients had ≥ 3 swollen and tender joints and increased acute phase reactants. Patients also had active psoriatic skin lesions or a documented history of psoriasis and had failed 1 or more DMARDs. Previous treatment with one TNF-antagonist was allowed and 20% of patients had prior TNF-antagonist exposure. Patients received a loading dose of Cimzia 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 (for both treatment arms) or placebo followed by either Cimzia 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks or placebo every 2 weeks. Patients receiving concomitant NSAIDs and conventional DMARDs were 72.6% and 70.2% respectively. The two primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 20 response at Week 12 and change from baseline in modified Total Sharp Score (mTSS) at Week 24. Efficacy and safety of Cimzia in patients with PsA whose predominant symptoms were sacroiliitis or axial spondyloarthritis have not been separately analysed.

The 24-week double-blind placebo controlled treatment period of the study was followed by a 24-week dose-blind treatment period and an 168-week open-label treatment period . The maximum duration of the study was 216 weeks. All patients received Cimzia in both the dose-blind and open-label follow-up periods. A total of 264 subjects (64.5%) completed the study through Week 216.

ACR response

Cimzia-treated patients had a statistically significant higher ACR 20 response rate at Week 12 and Week 24 compared with placebo-treated patients (p<0.001). The percentage of ACR 20 responders was clinically relevant for the Cimzia 200 mg every 2 weeks and Cimzia 400 mg every 4 weeks treatment groups compared to placebo group at every visit after baseline through Week 24 (nominal p≤0.001 at each visit). Cimzia treated patients also had significant improvements in ACR 50 and 70 response rates. At week 12 and 24 improvements in parameters of peripheral activity characteristic of psoriatic arthritis (e.g. number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and enthesitis) were seen in the Cimzia-treated patients (nominal p-value p<0.01).

Key efficacy outcomes from the PsA001 clinical trial are shown in Table 10.

Table 10 Key efficacy outcomes in PsA001 clinical trial (percent of patients)

Response	**Placebo** **N=136**	**Cimzia[(a)]200 mg Q2W** **N=138**	**Cimzia[(b)] 400 mg Q4W** **N=135**
ACR20			
Week 12	24%	58%**	52%**
Week 24	24%	64%**	56%**

ACR50			
Week 12	11%	36%**	33%**
Week 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Week 12	3%	25%**	13%*
Week 24	4%	28%**	24%**
Response	**Placebo** **N=86**	**Cimzia[(a)]200 mg Q2W** **N=90**	**Cimzia[(b)] 400 mg Q4W** **N=76**
PASI 75 [(c)]			
Week 12	14%	47%***	47%***
Week 24	15%	62%***	61%***
Week 48	N/A	67%	62%

[(a)] Cimzia administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[(b)] Cimzia administered every 4 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[(c)] In subjects with at least 3% psoriasis BSA at Baseline
*p<0.01, Cimzia vs placebo
**p<0.001, Cimzia vs placebo
***p<0.001(nominal), Cimzia vs placebo
Results are from the randomized set.Treatment Difference: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (and corresponding 95% CI and p-value) are estimated using a standard two-sided Wald asymptotic standard errors test. Non-responder Imputation (NRI) is used for patients who escaped therapy or had missing data.

Among 273 patients initially randomised to Cimzia 200 mg every 2 weeks and Cimzia 400 mg every 4 weeks, 237 (86.8%) were still on this treatment at Week 48. Of the 138 patients randomised to Cimzia 200 mg every 2 weeks, 92, 68 and 48 had an ACR 20/50/70 response, at Week 48, respectively. Of the 135 patients randomised to Cimzia 400 mg every 4 weeks, 89, 62 and 41 patients had an ACR 20/50/70 response, respectively.

Among patients remaining in the study, ACR 20, 50 and 70 response rates were maintained through Week 216. This was also the case for the other parameters of peripheral activity (e.g. number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and enthesitis).

Radiographic response
In PsA001 clinical trial, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change in modified total Sharp score (mTSS) and its components, the Erosion Score (ES) and Joint Space Narrowing score (JSN) at Week 24, compared to baseline. The mTSS Score was modified for psoriatic arthritis by addition of hand distal interphalangeal joints. Cimzia treatment inhibited the radiographic progression compared with placebo treatment at Week 24 as measured by change from baseline in total mTSS Score (LS mean [±SE] score was 0.28 [±0.07] in the placebo group compared with 0.06 [±0.06] in the Cimzia all doses group; p=0.007). Inhibition of radiographic progression was maintained with Cimzia treatment up to Week 48 in the subset of patients at higher risk of radiographic progression (patients with a Baseline mTSS score of > 6). Inhibition of radiographic progression was further maintained up to Week 216 for the patients who remained in the study.

Physical function response and health-related outcomes
In PsA001 clinical trial, Cimzia-treated patients reported significant improvements in physical function as assessed by the Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI), in pain as assessed by the PAAP and in tiredness (fatigue) as reported by the Fatigue Assessment Scale (FAS) as compared to placebo. Cimzia-treated patients reported significant improvements in health-related quality of life as measured by the psoriatic arthritis QoL (PsAQoL) and the SF-36 Physical and Mental Components and in psoriatic arthritis-related productivity at work and within household, as reported by the Work Productivity Survey compared to placebo. Improvements in all afore-mentioned outcomes were maintained through Week 216.

Plaque psoriasis
The efficacy and safety of Cimzia were assessed in two placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) and one placebo- and active-controlled study (CIMPACT) in patients ≥18 years of age with moderate to severe chronic plaque psoriasis for at least 6 months. Patients had a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12, body surface area (BSA) involvement of ≥ 10%, Physician Global Assessment (PGA) of ≥ 3, and were candidates for systemic therapy and/or phototherapy and/or chemophototherapy. Patients who were 'primary' non-responders on any prior biologic therapy (defined as no response within the first 12 weeks of treatment) were excluded from the phase III studies (CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT). The efficacy and safety of Cimzia were evaluated versus etanercept in the CIMPACT study.

In studies CIMPASI-1 and CIMPASI-2 the co-primary efficacy endpoints were the proportion of patients achieving PASI 75 and PGA "clear" or "almost clear" (with at least a 2-point reduction from baseline) at Week 16. In the CIMPACT study, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving PASI 75 at Week 12. PASI75 and PGA at Week 16 were key secondary endpoints. PASI 90 at Week 16 was a key secondary endpoint in all 3 studies.

CIMPASI-1 and CIMPASI-2 evaluated 234 patients and 227 patients respectively. In both studies patients were randomized to receive placebo or Cimzia 200 mg every 2 weeks (following a loading dose of Cimzia 400 mg at Weeks 0, 2 and 4) or Cimzia 400 mg every 2 weeks. At week 16, patients randomized to Cimzia who achieved a PASI 50 response continued to receive Cimzia up to Week 48 at the same randomized dose. Patients originally randomized to placebo that achieved a PASI 50 response but not a PASI 75 response at Week 16 received Cimzia 200 mg every 2 weeks (with a loading dose of Cimzia 400 mg at Weeks 16, 18, and 20). Patients with an inadequate response at Week 16 (PASI 50 non-responders) were eligible to receive Cimzia 400 mg every 2 weeks until Week 48 in an open label manner.

The CIMPACT study evaluated 559 patients. Patients were randomized to receive placebo, or Cimzia 200 mg every 2 weeks (following a loading dose of Cimzia 400 mg at Weeks 0, 2 and 4), or Cimzia 400 mg every 2 weeks up to Week 16, or etanercept 50 mg twice weekly, up to Week 12. Patients originally randomized to Cimzia who achieved a PASI75 response at Week 16 were re-randomized based on their original dosing schedule. Patients on Cimzia 200 mg every 2 weeks were re-randomized to Cimzia 200 mg every 2 weeks, Cimzia 400 mg every 4 weeks or placebo. Patient on Cimzia 400 mg every 2 weeks were re-randomized to Cimzia 400 mg every 2 weeks, Cimzia 200 mg every 2 weeks, or placebo. Patients were evaluated in a double-blind placebo-controlled manner through Week 48. All subjects who did not achieve a PASI 75 response at Week 16 entered an escape arm and received Cimzia 400 mg every 2 weeks.

Patients were predominantly men (64%) and Caucasian (94%), with a mean age of 45.7 years (18 to 80 years); of these, 7.2% were ≥ 65 years of age. Of the 850 patients randomized to receive placebo or Cimzia in these placebo-controlled studies, 29% of patients were naïve to prior systemic therapy for the treatment of psoriasis. 47% had received prior phototherapy or chemophototherapy, and 30% had received prior biologic therapy for the treatment of psoriasis. Of the 850 patients, 14% had received at least one TNF-antagonist, 13% had received an anti-IL-17, and 5% had received an anti-IL 12/ 23. Eighteen percent of patients reported a history of psoriatic arthritis at baseline. The mean PASI score at baseline was 20 and ranged from 12 to 69. The baseline PGA score ranged from moderate (70%) to severe (30%). Mean baseline BSA was 25% and ranged from 10% to 96%.

Clinical response at Week 16 and 48
The key results of CIMPASI-1 and CIMPASI-2 studies are presented in Table 11.

Table 11: Clinical response in studies CIMPASI-1 and CIMPASI-2 at Week 16 and Week 48

	Week 16			Week 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W [a] N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA clear or almost clear[b]	4.2%	47.0%*	57.9%*	52.7%	69.5%
PASI 75	6.5%	66.5%*	75.8%*	67.2%	87.1%
PASI 90	0.4%	35.8%*	43.6%*	42.8%	60.2%
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W [a] N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N= 91	Cimzia 400 mg Q2W N= 87
PGA clear or almost clear[b]	2.0%	66.8%*	71.6%*	72.6%	66.6%
PASI 75	11.6%	81.4%*	82.6%*	78.7%	81.3%
PASI 90	4.5%	52.6%*	55.4%*	59.6%	62.0%

[a] Cimzia 200 mg administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Week 0, 2, 4.
[b] PGA 5 category scale. Treatment success of "clear" (0) or "almost clear"(1) consisted of no signs of psoriasis or normal to pink coloration of lesions, no thickening of the plaque, and none to minimal focal scaling.
* Cimzia vs placebo: p< 0.0001.
Response rates and p-values for PASI and PGA were estimated based on a logistic regression model where missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method. Subject who escaped or withdrew (based on not achieving PASI 50 response) were treated as non-responders at Week 48.
Results are from the Randomized Set.

The key results of the CIMPACT trial are presented in Table 12.

Table 12: Clinical response in CIMPACT study at Week 12 and Week 16

	Week 12				Week 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W [a] N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61.3%*,§	66.7%*,§§	53.3%	3.8%	68.2%*	74.7%*
PASI 90	0.2%	31.2%*	34.0%*	27.1%	0.3%	39.8%*	49.1%*
PGA clear or almost clear [b]	1.9%	39.8%**	50.3%*	39.2%	3.4%	48.3%*	58.4%*

[a] Cimzia 200 mg administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Week 0, 2, 4.
[b] PGA 5 category scale. Treatment success of "clear" (0) or "almost clear"(1) consisted of no signs of psoriasis or normal to pink coloration of lesions, no thickening of the plaque, and none to minimal focal scaling.
* Cimzia vs placebo: p< 0.0001.
§ Cimzia 200 mg every 2 weeks versus etanercept 50 mg twice weekly demonstrated non-inferiority (difference between etanercept and Cimzia 200 mg every 2 weeks was 8.0%, 95% CI -2.9, 18.9, based on a pre-specified non-inferiority margin of 10%).
§§ Cimzia 400 mg every 2 weeks versus etanercept 50 mg twice weekly demonstrated superiority (p<0.05)
** Cimzia vs Placebo p < 0.001. Response rates and p-values based on a logistic regression model.

Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method. Results are from the Randomized Set.

In all 3 studies, the PASI 75 response rate was significantly greater for Cimzia compared to placebo starting at Week 4.

Both doses of Cimzia demonstrated efficacy compared to placebo regardless of age, gender, body weight, BMI, psoriasis disease duration, previous treatment with systemic therapies and previous treatment with biologics.

Maintenance of response
In an integrated analysis of CIMPASI-1 and CIMPASI-2, among patients who were PASI 75 responders at Week 16 and received Cimzia 400 mg every 2 weeks or Cimzia 200 mg every other week, the maintenance response rates at Week 48 were 98.0% and 87.5%, respectively. Among patients who were PGA clear or almost clear at Week 16 and received Cimzia 400 mg every 2 weeks or Cimzia 200 mg every 2 weeks, the maintenance response rate at Week 48 were 85.9% and 84.3% respectively. These response rates were based on a logistic regression model where missing data were imputed using multiple imputation (MCMC method).

In the CIMPACT study, among PASI 75 responders at Week 16 who received Cimzia 400 mg every 2 weeks and were re-randomized to either Cimzia 400 mg every 2 weeks, Cimzia 200 mg every 2 weeks, or placebo, there was a higher percentage of PASI 75 responders at Week 48 in the Cimzia groups as compared to placebo (98.0%, 80.0%, and 36.0%, respectively). Among PASI75 responders at Week 16 who received Cimzia 200 mg every 2 weeks and were re-randomized to either Cimzia 400 mg every 4 weeks, Cimzia 200 mg every 2 weeks, or placebo, there was also a higher percentage of PASI 75 responders at Week 48 in the Cimzia groups as compared to placebo (88.6%, 79.5%, and 45.5%, respectively). Non-responder imputation was used for missing data.

Quality of life / Patient reported outcomes

Statistically significant improvements at Week 16 (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) from baseline compared to placebo were demonstrated in the DLQI (Dermatology Life Quality Index). Mean decreases (improvements) in DLQI from baseline ranged from -8.9 to -11.1 with Cimzia 200 mg every 2 weeks, from -9.6 to -10.0 with Cimzia 400 mg every 2 weeks, versus -2.9 to -3.3 for placebo at Week 16.

In addition, at Week 16, Cimzia treatment was associated with a greater proportion of patients achieving a DLQI score of 0 or 1 (Cimzia 400 mg every 2 weeks, 45.5% and 50.6% respectively; Cimzia 200 mg every 2 weeks, 47.4% and 46.2% respectively, versus placebo, 5.9% and 8.2% respectively).

Cimzia-treated patients reported greater improvements compared to placebo in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-D.

Improvements in all afore mentioned outcomes were maintained through Week 48.

Immunogenicity

Rheumatoid arthritis
The overall percentage of patients with antibodies to Cimzia detectable on at least 1 occasion was 9.6% in RA placebo-controlled trials. Approximately one-third of antibody-positive patients had antibodies with neutralising activity *in vitro*. Patients treated with concomitant immunosuppressants (MTX) had a lower rate of antibody development than patients not taking immunosuppressants at baseline. Antibody formation was associated with lowered drug plasma concentration and in some patients, reduced efficacy.

In 2 long-term (up to 5 years of exposure) open-label studies, the overall percentage of patients with antibodies to Cimzia detectable on at least one occasion was 13% (8.4% of the overall patients had transient formation of antibodies and an additional 4.7% had persistent formation of antibodies to Cimzia). The overall percentage of patients that were antibody positive with a persistent reduction of drug plasma

concentration was estimated to be 9.1%. Similar to the placebo-controlled studies, antibody positivity was associated with reduced efficacy in some patients.

A pharmacodynamic model based on the Phase III trial data predicts that around 15% of the patients develop antibodies in 6 months at the recommended dose regimen (200 mg every 2 weeks following a loading dose) without MTX co-treatment. This number decreases with increasing doses of concomitant MTX treatment. These data are reasonably in agreement with observed data.

Axial spondyloarthritis
The overall percentage of patients with antibodies to Cimzia detectable on at least one occasion up to Week 24 was 4.4% in the AS001 phase III placebo controlled trial in patients with axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis subpopulations). Antibody formation was associated with lowered drug plasma concentration.

Over the course of the entire study (up to 192 weeks), the overall percentage of patients with antibodies to Cimzia detectable on at least one occasion was 9.6% (4.8% had transient formation and an additional 4.8% had persistent formation of antibodies to Cimzia). The overall percentage of patients that were antibody positive with a persistent reduction of drug plasma concentration was estimated to be 6.8%.

Psoriatic arthritis
The overall percentage of patients with antibodies to Cimzia detectable on at least one occasion up to Week 24 was 11.7% in the Phase III placebo-controlled trial in patients with psoriatic arthritis. Antibody formation was associated with lowered drug plasma concentration.

Over the course of the entire study (up to 4 years of exposure), the overall percentage of patients with antibodies to Cimzia detectable on at least one occasion was 17.3% (8.7% had transient formation and an additional 8.7% had persistent formation of antibodies to Cimzia). The overall percentage of patients that were antibody positive with a persistent reduction of drug plasma concentration was estimated to be 11.5%.

Plaque psoriasis
In the Phase III placebo- and active-controlled studies, the percentages of patients who were positive for antibodies to Cimzia on at least one occasion during treatment up to Week 48 were 8.3 % (22/265) and 19.2% (54/281) for the Cimzia 400 mg every 2 weeks and Cimzia 200 mg every 2 weeks respectively. In CIMPASI-1 and CIMPASI-2, sixty patients were antibody positive, 27 of these patients were evaluable for neutralizing antibodies and tested positive. Antibody positivity was associated with lowered drug plasma concentration and in some patients with reduced efficacy.

For all indications
The data above reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to Cimzia in an ELISA, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibodies in an assay may be influenced by several factors including sample handling, timing of sample collection, concomitant medicinal products, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Cimzia with the incidence of antibodies to other TNF-antagonists is not appropriate.

Non-radiographic AxSpA
In the placebo-controlled trial in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, using a more sensitive and drug tolerant assay than in previous trials, the overall incidence of patients who were antibody positive to certolizumab pegol was 97% (248/255 patients) after up to 52 weeks of treatment. Only the highest titers were associated with reduced certolizumab pegol plasma levels, however, no impact on efficacy was observed. About 22% (54/248) of the patients who were anti-certolizumab pegol antibody positive at any time, had antibodies that were classified as neutralizing.

5.2 Pharmacokinetic properties

Certolizumab pegol plasma concentrations were broadly dose-proportional. Pharmacokinetics observed in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis were consistent with those seen in healthy subjects.

Absorption
Following subcutaneous administration, peak plasma concentrations of certolizumab pegol were attained between 54 and 171 hours post-injection. Certolizumab pegol has a bioavailability (F) of approximately 80% (range 76% to 88%) following subcutaneous administration compared to intravenous administration.

Distribution
The apparent volume of distribution (V/F) was estimated at 8.01 l in a population pharmacokinetic analysis of patients with rheumatoid arthritis and at 4.71 l in a population pharmacokinetic analysis of patients with plaque psoriasis.

Biotransformation and elimination
PEGylation, the covalent attachment of PEG polymers to peptides, delays the elimination of these entities from the circulation by a variety of mechanisms, including decreased renal clearance, decreased proteolysis, and decreased immunogenicity. Accordingly, certolizumab pegol is an antibody Fab' fragment conjugated with PEG in order to extend the terminal plasma elimination half-life of the Fab' to a value comparable with a whole antibody product. The terminal elimination phase half-life ($t_{1/2}$) was approximately 14 days for all doses tested.

Clearance following subcutaneous dosing was estimated to be 21.0 ml/h in a rheumatoid arthritis population pharmacokinetic analysis, with an inter-subject variability of 30.8% (CV) and an inter-occasion variability of 22.0%. When assessed using the previous ELISA method, the presence of antibodies to certolizumab pegol resulted in an approximately three-fold increase in clearance. Compared with a 70 kg person, clearance is 29% lower and 38% higher, respectively, in individual RA patients weighing 40 kg and 120 kg. The clearance following subcutaneous dosing in patients with psoriasis was 14 ml/h with an inter-subject variability of 22.2% (CV).

The Fab' fragment comprises protein compounds and is expected to be degraded to peptides and amino acids by proteolysis. The de-conjugated PEG component is rapidly eliminated from plasma and is to an unknown extent excreted renally.

Special populations
Renal impairment
Specific clinical trials have not been performed to assess the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of certolizumab pegol or its PEG fraction. However, population pharmacokinetic analysis based on subjects with mild renal impairment showed no effect of creatinine clearance. There are insufficient data to provide a dosing recommendation in moderate and severe renal impairment. The pharmacokinetics of the PEG fraction of certolizumab pegol are expected to be dependent on renal function but have not been assessed in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
Specific clinical trials have not been performed to assess the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of certolizumab pegol.

Elderly patients (≥ 65 years old)
Specific clinical trials have not been performed in elderly patients subjects. However, no effect of age was observed in a population pharmacokinetic analysis in patients with rheumatoid arthritis in which 78 subjects (13.2% of the population) were aged 65 or greater and the oldest subject was aged 83 years. No effect of age was observed in a population pharmacokinetic analysis in adult patients with plaque psoriasis.

Gender
There was no effect of gender on the pharmacokinetics of certolizumab pegol. As clearance decreases with decreasing body weight, females may generally obtain somewhat higher systemic exposure of certolizumab pegol.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
On the basis of Phase II and Phase III clinical trial data in patients with rheumatoid arthritis, a population exposure-response relationship was established between average plasma concentration of certolizumab pegol during a dosing interval (C_{avg}) and efficacy (ACR 20 responder definition). The typical C_{avg} that produces half the maximum probability of ACR 20 response (EC50) was 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Similarly, on the basis of Phase III clinical trial data in patients with psoriasis, a population exposure-response relationship was established between plasma concentration of certolizumab pegol and PASI with an EC90 of 11.1 µg/ml.

5.3 Preclinical safety data

The pivotal non-clinical safety studies were conducted in the cynomolgus monkey. In rats and monkeys, at doses higher than those given to humans, histopathology revealed cellular vacuolation, present mainly in macrophages, in a number of organs (lymph nodes, injection sites, spleen, adrenal, uterine, cervix, choroid plexus of the brain, and in the epithelial cells of the choroid plexus). It is likely that this finding was caused by cellular uptake of the PEG moiety. *In vitro* functional studies of human vacuolated macrophages indicated all functions tested were retained. Studies in rats indicated that > 90% of the administered PEG was eliminated in 3 months following a single dose, with the urine being the main route of excretion.

Certolizumab pegol does not cross-react with rodent TNF. Therefore, reproductive toxicology studies have been performed with a homologous reagent recognising rat TNF. The value of these data to the evaluation of human risk may be limited. No adverse effects were seen on maternal well-being or female fertility, embryo-foetal and peri- and post-natal reproductive indices in rats using a rodent anti-rat TNFα PEGylated Fab' (cTN3 PF) following sustained TNFα suppression. In male rats, reduced sperm motility and a trend of reduced sperm count were observed.

Distribution studies have demonstrated that placental and milk transfer of cTN3 PF to the foetal and neonatal circulation is negligible. Certolizumab pegol does not bind to the human neonatal Fc receptor (FcRn). Data from a human closed-circuit placental transfer model *ex vivo* suggest low or negligible transfer to the foetal compartment. In addition, experiments of FcRn-mediated transcytosis in cells transfected with human FcRn showed negligible transfer (see section 4.6).

No mutagenic or clastogenic effects were demonstrated in preclinical studies. Carcinogenicity studies have not been performed with certolizumab pegol.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium acetate
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.
See also section 6.4 for shelf-life related to storage at room temperature up to a maximum of 25°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.
The pre-filled syringes may be stored at room temperature (up to 25°C) for a single period of maximum 10 days with protection from light. At the end of this period the pre-filled syringes **must be used or discarded**.

6.5 Nature and contents of container

One ml pre-filled syringe (type I glass) with a plunger stopper (bromobutyl rubber), containing 200 mg of certolizumab pegol. The needle shield is styrene butadiene rubber which contains a derivative of natural rubber latex (see section 4.4).

Pack size of 2 pre-filled syringes and 2 alcohol wipes.
Multipack containing 6 (3 packs of 2) pre-filled syringes and 6 (3 packs of 2) alcohol wipes.
Multipack containing 10 (5 packs of 2) pre-filled syringes and 10 (5 packs of 2) alcohol wipes.
Pack size of 2 pre-filled syringes with needle guard and 2 alcohol wipes (for use by healthcare professionals only).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Comprehensive instructions for the preparation and administration of Cimzia in a pre-filled syringe are given in the package leaflet.
This medicinal product is for single use only. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/544/001
EU/1/09/544/002
EU/1/09/544/003
EU/1/09/544/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 01 October 2009
Date of latest renewal: 16 May 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

1.6.2.2　EU 製品特性概要　和訳

1.　医薬品名

Cimzia 注射液 200 mg（プレフィルドシリンジ）

2.　定性的･定量的組成

1 mL プレフィルドシリンジ 1 本につき、セルトリズマブ ペゴル 200 mg を含有する。

セルトリズマブ ペゴルは、大腸菌により産生された遺伝子組換えヒト化抗腫瘍壊死因子アルファ（TNFα）抗体 Fab'フラグメントに、ポリエチレングリコール（PEG）を結合したものである。

添加剤一覧については、6.1 項を参照のこと。

3.　剤形

注射剤溶液（注射剤）

無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である。pH は約 4.7 である。

4.　臨床に関する事項

4.1　効能･効果

関節リウマチ

Cimzia は、メトトレキサート（MTX）との併用で以下に適応される：

- MTX を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）で効果不十分であった中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）を有する成人患者。MTX に対して忍容性がない又は MTX の投与を継続することが適切でない場合には、Cimzia を単剤で投与してもよい。
- MTX 又はその他の DMARDs の前治療のない重度で活動性の進行性関節リウマチ患者。

Cimzia は、MTX の併用投与により、関節破壊の進行を抑制することが X 線検査より確認されており、身体機能の改善も認められている。

軸性脊椎関節炎

Cimzia は、以下に挙げる重度の活動性軸性脊椎関節炎の成人患者の治療に使用する。

強直性脊椎炎（AS）（X 線所見のある軸性脊椎関節炎としても知られる）

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）で効果が不十分であるか、NSAID の忍容性が不良な、重度の活動性強直性脊椎炎の成人患者。

AS のX 線所見のない軸性脊椎関節炎（X線所見のない軸性脊椎関節炎としても知られる）

AS の X 線所見は認められないが、C 反応性蛋白（CRP）高値や核磁気共鳴画像法（MRI）による客観的炎症徴候が認められ、NSAIDs で効果が不十分であるか、NSAIDs に対して忍容性がない重度の活動性軸性脊椎関節炎の成人患者。

関節症性乾癬

Cimzia の MTX との併用投与は、活動性関節症性乾癬の成人患者で、DMARD 投与の効果が不十分であった場合に使用する。

メトトレキサートに対して忍容性がない場合、又はメトトレキサート投与の継続が適切でない場合、Cimzia を単剤で投与してもよい。

尋常性乾癬

Cimzia は、全身療法の対象となる中等度から重度の尋常性乾癬の成人患者の治療に使用する。

治療効果の詳細については、5.1 項を参照のこと。

4.2　用法･用量及び投与方法

本薬の治療は、Cimzia の適応症の診断と治療の経験がある専門医により、開始及び管理されること。患者には、専用の注意喚起カードを渡すこと。

用法･用量

関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、尋常性乾癬

初期用量

成人患者では、Cimzia の推奨初期用量として、400 mg（200 mg を 2 回皮下注）を 0、2、4 週に投与する。関節リウマチ及び関節症性乾癬に対しては、MTX との併用投与を、必要に応じて継続する。

維持用量

関節リウマチ

初期用量の投与後、成人関節リウマチ患者での Cimzia の推奨維持用量として、200 mg を 2 週間毎に投与する。臨床効果が確認されれば、400 mg を 4 週間毎の維持療法への切り替えを検討してよい。MTX との併用投与は、必要に応じて継続する。

軸性脊椎関節炎

初期用量の投与後、成人軸性脊椎関節炎患者での Cimzia の推奨維持用量として、200 mg を 2 週間毎又は 400 mg を 4 週間毎に投与する。

関節症性乾癬

初期用量の投与後、成人関節症性乾癬患者での Cimzia の推奨維持用量として、200 mg を 2 週間毎に投与する。臨床効果が確認されれば、400 mg を 4 週間毎の維持療法への切り替えを検討できる。MTX との併用投与は、必要に応じて継続する。

上記適応症について、これまでに得られているデータでは、通常投与後 12 週以内に臨床効果が得られている。このため、投与開始から 12 週以内に治療効果の徴候がみられない患者では、継続投与ついて、改めて慎重に考慮すること。

尋常性乾癬

初期用量の投与後、成人尋常性乾癬患者での Cimzia の推奨維持用量として、200 mg を 2 週間毎に投与する。効果不十分な患者には 400 mg を 2 週間毎に投与する方法を検討することができる（5.1 項を参照）。

成人尋常性乾癬について、これまでに得られているデータでは、通常、投与後 16 週以内に臨床効果が得られている。このため、投与開始から 16 週以内に治療効果の徴候がみられない患者では、継続投与について、改めて慎重に考慮すること。初期段階で部分奏功を示した患者では 16 週以降も継続して投与することで、その後改善がみられる可能性がある。

投与忘れ

投与を忘れた場合、忘れたことに気がついた時点で直ちに Cimzia の投与を行い、次回以降は、初めに指示されたとおり投与を継続する。

特殊な集団

小児（18 歳未満）

18 歳未満の小児及び青少年における有効性及び安全性は確立されていない。小児に関するデータはない。

高齢患者（65 歳以上）

用量調節の必要はない。母集団薬物動態解析の結果、年齢による影響は認められていない（5.2 項を参照）。

腎又は肝障害のある患者

これらの集団において Cimzia の試験は実施されておらず、推奨用量は設定できない（5.2 項を参照）。

投与方法

プレフィルドシリンジ 1 本の全用量（1 mL）を皮下投与する。投与は大腿部又は腹部に行うのが望ましい。

患者は注射方法について十分な訓練を受けた後、医師が妥当であると判断した場合は、必要に応じた医学的なフォローアップを受けながら、プレフィルドシリンジを使用して自己投与することができる。医師はどの剤形を使用するのが最も適切であるか患者と話し合うこと。

4.3　禁忌

原薬又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症

活動性結核又は敗血症、日和見感染など重度の感染症（4.4 項を参照）

中等度から重度の心不全（NYHA クラス III/IV）（4.4 項を参照）

4.4　特別な警告及び使用上の注意

感染症

Cimzia の投与前、投与中、投与後に、結核などの感染症の徴候及び症状の発現に留意し、十分な観察を行うこと。セルトリズマブ ペゴルの消失には 5 ヵ月程度要するため、この間も観察を継続すること（4.3 項を参照）。

慢性又は限局性感染などの臨床的に重大な活動性感染が認められる患者では、感染が沈静化するまでは Cimzia の投与を開始してはならない（4.3 項を参照）。

Cimzia の投与中に新たな感染症が発現した患者は、注意深く観察すること。Cimzia の投与中に新たに重篤な感染症が発現した患者では、感染症が沈静化するまでは Cimzia の投与を中止すること。感染症の再燃や日和見感染の既往歴がある又は感染症を起こしやすい基礎疾患を有する（免疫抑制剤の併用使用を含む）患者では、医師は、Cimzia の投与を慎重に検討すること。

関節リウマチ患者は、関節リウマチ又は併用薬の影響で、発熱を含む感染症の典型的な症状を発現しない場合がある。したがって、感染症の診断と治療開始の遅延を最小限にするために、感染症（特に、重篤な感染症の非典型的症状）の早期発見が不可欠である。

Cimzia の投与を受けた患者において、敗血症、結核（粟粒結核、播種性結核、肺外結核など）を含む重篤な感染症及び日和見感染（ヒストプラスマ症、ノカルジア症、カンジダ症など）の発現が報告されており、これらの事象のいくつかは致死的であった。

結核

Cimzia での治療を開始する前、すべての患者は、活動性及び非活動性（潜伏）の結核感染について評価を受けなければならない。この評価には、患者自身の結核の既往歴、過去に活動性結核患者との接触があったか否か、また過去及び現在の免疫抑制剤の使用状況などの詳細な病歴確認を含む。すべての患者に対して、ツベルクリン反応検査、胸部 X 線検査などの適切なスクリーニング検査を実施すること（地域毎の推奨方法を適用する）。これら検査の実施については、患者の「注意喚起カード」に記録することが推奨される。処方医は、特に重度の疾患又は免疫不全の患者では、偽陰性のツベルクリン反応検査結果のリスクに留意すること。

投与前又は投与中に、活動性結核と診断された場合は、Cimzia での治療を開始してはならない、又は中止しなければならない（4.3 項を参照）。

非活動性（潜伏）結核が疑われる場合には、結核治療の経験を有する医師に相談すること。以下に示したすべての状況で、Cimzia で治療することのベネフィットとリスクのバランスを極めて慎重に検討すること。

潜伏結核と診断された場合には、その地域における推奨方法に従い、Cimzia での治療開始に先立ち、適切な抗結核薬治療を開始しなければならない。

潜伏又は活動性結核の既往歴があり適切な治療の施行が確認できない患者、又は潜伏結核の検査結果が陰性であっても極めて重要な結核のリスク因子を有する患者では、Cimzia での治療を開始する前に、抗結核薬治療の実施を考慮すること。BCG ワクチン接種に関わらず、潜伏結核感染の可能性がある場合、Cimzia での治療を開始する前に、結核のスクリーニングとして生物学的検査を考慮すること。

結核に対する予防的治療の既往又は併用にも関わらず、Cimzia を含む TNF 阻害薬を投与した患者で、活動性結核が発現している。活動性結核に対する治療が成功した患者の一部では、Cimzia の投与中に結核が再発している。

Cimzia での治療中又は治療後に、結核感染を示唆する徴候･症状（持続する咳、消耗 / 体重減少、微熱、気力低下など）が現れた場合、医学的な助言を求めるよう患者に指示すること。

B 型肝炎ウイルス（HBV）の再燃

セルトリズマブ ペゴルを含む TNF 阻害薬の投与を受けた HBV の慢性キャリア（表面抗原陽性）患者において、HBV の再燃が認められており、致死的な転帰をたどる症例もあった。

Cimzia の投与を開始する前に、HBV 感染の検査を行うこと。HBV 感染の検査結果が陽性の患者については、B 型肝炎治療の経験を有する医師に相談すること。

HBV のキャリアで、Cimzia での治療が必要とされる患者では、治療中及び治療終了後数ヵ月間は活動性 HBV 感染の徴候・症状を厳密にモニタリングすること。HBV の再燃を防ぐために TNF 阻害薬での治療と併せて抗ウイルス療法を受けている HBV キャリア患者に関し、十分なデータは得られていない。HBV の再燃が認められた患者では、Cimzia の投与を中止し、適切な支持療法とあわせて有効な抗ウイルス療法を開始すること。

悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害

悪性腫瘍の発現における TNF 阻害薬治療の潜在的な役割は不明である。悪性腫瘍の既往歴がある患者に対する TNF 阻害薬の投与の開始、又は悪性腫瘍を発現した患者に対する TNF 阻害薬の投与の継続を検討する際には特に注意が必要である。

現在の知見では、TNF 阻害薬を投与した患者のリンパ腫、白血病、その他の悪性腫瘍の発現の潜在的なリスクを排除できない。

Cimzia 及び他の TNF 阻害薬の臨床試験において、プラセボ群よりも TNF 阻害薬投与群で多くのリンパ腫又は他の悪性腫瘍の発現が報告されている（4.8 項を参照）。市販後では、TNF 阻害薬の投与を受けた患者で白血病が発現した症例が報告されている。長期にわたる高活動性の炎症性疾患となる関節リウマチ患者では、リンパ腫及び白血病が増えるというリスク背景があるため、リスクの推定は難しい。

悪性腫瘍の既往歴を有する患者が含まれる、又は Cimzia を投与中に悪性腫瘍を発現した患者で Cimzia の投与を継続するなどの試験は実施されていない。

皮膚癌

メラノーマ及びメルケル細胞癌が、セルトリズマブ ペゴルを含む TNF 阻害薬を投与された患者で報告されている（4.8 項を参照）。特に皮膚癌のリスク因子を有する患者では、定期的な皮膚検査が推奨される。

小児の悪性腫瘍

市販後において、TNF 阻害薬が投与された小児、青少年及び若年成人（22 歳まで、初回投与は 18 歳以下）より、いくつかの致死的な症例を含む悪性腫瘍が報告されている。これらの報告のうち約半数はリンパ腫であった。それ以外の報告における悪性腫瘍は多様であり、通常、免疫抑制に伴って発現するまれな悪性腫瘍も含まれていた。TNF 阻害薬が投与された小児及び青少年での悪性腫瘍の発現リスクは排除できない。

市販後、肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）が、TNF 阻害薬を投与された患者で報告されている。このまれな T 細胞性リンパ腫は、非常に重篤な経過を辿り、通常致死的である。TNF 阻害薬投与患者で報告された症例の大多数は、青少年及び若年成人男性のクローン病又は潰瘍性大腸炎患者で発現した。これらの患者のほぼ全員が、診断時又は診断前に TNF 阻害薬と同時に、免疫抑制薬であるアザチオプリンや 6-メルカプトプリンの投与を受けていた。Cimzia 投与患者での肝脾 T 細胞リンパ腫発現リスクは、排除できない。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者でインフリキシマブ（TNF 阻害薬）投与の評価を行った探索的臨床試験において、インフリキシマブ投与群では、対照群に比べより多くの悪性腫瘍（主に、肺、頭頸部）の発現が報告された。すべての患者が大量喫煙歴を有してい

た。したがって、COPD 患者では、大量喫煙のため悪性腫瘍のリスクが増加している患者と同様に TNF 阻害薬を投与する場合には、注意が必要である。

うっ血性心不全

Cimzia は、中等度から重度の心不全患者には禁忌である（4.3 項を参照）。他の TNF 阻害薬の臨床試験において、うっ血性心不全の増悪及びうっ血性心不全による死亡率の増加が認められた。Cimzia の投与を受けている関節リウマチ患者でもうっ血性心不全の発現が報告されている。Cimzia は、軽度の心不全（NYHA クラス I/II）患者では注意して投与すること。うっ血性心不全の発現又は症状の増悪が認められた患者では、Cimzia の投与を中止すること。

血液学的反応

TNF 阻害薬において、まれに再生不良性貧血を含む汎血球減少症の報告がある。Cimzia では、医学的に重大な血球減少症（白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症など）を含む血液学系の副作用が報告されている（4.8 項を参照）。すべての患者に対し、Cimzia を投与中に血液疾患又は感染を示唆する徴候･症状（持続性の発熱、挫傷、出血、蒼白など）がみられた場合は、速やかに治療を受けるよう指示すること。重大な血液学的異常が確認された患者では、Cimzia での治療の中止を検討すること。

神経学的事象

TNF 阻害薬の投与はまれに多発性硬化症を含む脱髄疾患の臨床症状の新たな発現又は増悪を示す症例、及び／又は同疾患の X 線所見との関連が示唆されている。脱髄疾患が以前から存在する又は最近発現した患者では、Cimzia での治療を開始する前に、TNF 阻害薬投与のベネフィットとリスクを慎重に検討すること。まれではあるが、Cimzia の投与を受けた患者で、発作障害、神経炎、末梢性ニューロパシーなどの神経疾患が報告されている。

過敏症

Cimzia の投与に伴ってまれに重度の過敏症反応が発現したとの報告がある。これらの反応の一部は、Cimzia の初回投与後に発現した。重度の反応が生じた場合、速やかに Cimzia の投与を中止し適切な処置を行うこと。

他の TNF 阻害薬に対して重度の過敏症反応を発現した患者に Cimzia を投与した場合のデータは限られており、これらの患者には注意が必要である。

ラテックス過敏症

Cimzia プレフィルドシリンジの着脱式キャップの内側にある注射針シールドには天然ゴムラテックスの誘導体が含まれる（6.5 項を参照）。この注射針シールドは直接患者又は投与を行う者に接触することはない。ラテックスに過敏な人が天然ゴムラテックスに接触すると、重度のアレルギー反応を引き起こす可能性がある。Cimzia プレフィルドシリンジの着脱式キャップからは、これ

までに抗原となるラテックス蛋白は検出されていない。しかしながら、ラテックス過敏症の患者における過敏症反応の潜在的リスクは完全に否定できない。

免疫抑制

腫瘍壊死因子（TNF）は、炎症を媒介し、細胞性免疫反応を調節する機能があるため、Cimzia を含む TNF 阻害薬は、感染症や悪性腫瘍に対する宿主防御に影響を与える免疫抑制を引き起こす可能性がある。

自己免疫

Cimzia の投与では、抗核抗体（ANA）が形成され、まれにループス様症候群が発現する場合がある（4.8 項を参照）。Cimzia の長期投与が自己免疫疾患の発現に与える影響は不明である。Cimzia の投与に伴ってループス様症候群を示唆する症状が発現した場合には、Cimzia の投与を中止すること。Cimzia ではループス様症候群の患者集団を対象とした試験は、実施していない（4.8 項を参照）。

ワクチン接種

Cimzia の投与中に生ワクチン以外のワクチン接種は可能である。Cimzia の投与を受けている患者での生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる二次感染に関するデータはない。生ワクチンは、Cimzia と同時には接種しないこと。

関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、肺炎球菌ワクチン又はインフルエンザワクチンを本剤と併用投与した場合、本剤投与群とプラセボ群で抗体応答に差は認められなかった。しかしながら、本剤とメトトレキサートの併用投与では本剤単独投与と比較して液性応答は低かったが、この臨床的な意義は判明していない。

他の生物学的製剤との併用投与

Anakinra（インターロイキン-1 阻害薬）又はアバタセプト（CD28 モジュレーター）と、他の TNF 阻害薬（エタネルセプト）を併用した臨床試験において、TNF 阻害薬の単剤投与と比べ新たなベネフィットはなく、重度の感染症及び好中球減少症の発現が報告された。anakinra 又はアバタセプトとエタネルセプトとの併用投与で認められた有害事象の性質から、anakinra 又はアバタセプトと他の TNF 阻害薬との併用投与でも、同様の毒性が発現する可能性がある。このため、セルトリズマブ ペゴルと anakinra 又はアバタセプトとの併用投与は推奨されない（4.5 項を参照）。

手術

Cimzia の投与を受けている患者での外科的処置に関する安全性情報は限られている。外科的処置が計画されている場合には、セルトリズマブ ペゴルの半減期は 14 日であることを考慮すること。Cimzia での治療中に手術を行う必要がある場合には、感染症について厳密にモニタリングし、適切な処置を講じること。

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の測定

Cimzia の投与を受けている患者では、一部の凝固系検査が干渉を受けることが判明している。Cimzia は、凝固系に異常のない患者において、aPTT の延長を示す可能性がある。この影響は、Diagnostica Stago 社の PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test 及び Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate test、Instrumentation Laboratories 社の HemosIL APTT-SP liquid test 及び HemosIL lyophilised silica test で認められた。他の aPTT 測定法でも同様に影響を受ける可能性がある。Cimzia での治療が、*in vivo* で凝固系に影響を及ぼすというエビデンスはない。

Cimzia 投与後の患者では、凝固系検査値異常の解釈に注意が必要である。トロンビン時間（TT）及びプロトロンビン時間（PT）の測定検査に対する干渉は認められていない。

高齢患者

Cimzia の臨床試験において、65 歳以上の高齢者における感染症の発現頻度は、非高齢者と比較して明らかに高かったが、使用経験は限られている。したがって、高齢患者に投与する場合は注意が必要であり、感染症の発現に関しては、特段の注意を払うこと。

4.5　他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

母集団薬物動態解析の結果、メトトレキサート、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）及び鎮痛剤との併用投与は、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

セルトリズマブ ペゴルと anakinra 又はアバタセプトとの併用投与は推奨されない（4.4 項を参照）。

Cimzia とメトトレキサートの併用投与は、メトトレキサートの薬物動態に影響を与えなかった。試験間比較において、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は、健康被験者で観察された結果と同様であった。

4.6　生殖能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、適切な避妊を考慮すること。妊娠を計画している女性では、その消失速度を鑑み、Cimzia の最終投与から 5 ヵ月間は避妊の継続を考慮する可能性があるが（5.2 項を参照）、治療の必要性も考慮に入れるべきである（下記参照）。

妊婦

Cimzia に曝露された妊娠 500 例以上（妊娠初期に曝露された妊娠 400 例以上を含む）からプロスペクティブに収集された、妊娠後の転帰が既知であるデータからは、Cimzia の奇形への影響は示されていない。しかし、臨床経験が非常に限られているため、合理的確実性をもって妊娠中の Cimzia 投与に関連するリスクの増加はないと結論付けることはできない。

げっ歯類の抗ラット TNFα を用いた動物試験において、受胎能の低下、又は胎児への悪影響を示唆する所見はみられなかったが、これらはヒトの生殖毒性の評価には不十分である（5.3 項を参照）。Cimzia の TNFα 阻害作用により、妊娠中に投与された Cimzia が出生児の正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。

Cimzia は、妊娠中は臨床的に必要な場合にのみ使用すること。

動物試験において、セルトリズマブ ペゴルの相同 Fab フラグメント（Fc 領域を含まない）の胎盤通過は低いか無視できる程度であった（5.3 項を参照）。

臨床試験において、16 名の女性が妊娠中にセルトリズマブ ペゴル（200 mg を 2 週間毎又は 400 mg を 4 週間毎）の投与を受けた。乳児 14 例で出生時に測定した血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度は、13 例で定量限界未満（BLQ）であり、1 例は 0.042 µg/mL で出生時の乳児/母親の血漿比は 0.09%であった。第 4 週及び第 8 週時においては、すべての乳児の濃度が BLQ であった。乳児における低濃度のセルトリズマブ ペゴルの臨床的な影響は不明である。生ワクチン又は弱毒生ワクチン（BCG ワクチン等）の接種に先立ち、母親の妊娠中の Cimzia の最終投与から最低 5 ヵ月間は待つことが推奨される。ただし、ワクチン接種のベネフィットが乳児での生ワクチン又は弱毒生ワクチン接種における理論上のリスクを明らかに上回っている場合はこの限りではない。

授乳

Cimzia の投与を受けた授乳婦 17 例を対象とした臨床試験では、血漿から母乳へのセルトリズマブ ペゴルの最小限の移行が認められた。授乳後 24 時間に乳児に到達した母体のセルトリズマブ ペゴル用量の割合は、0.04%～0.30%と推定された。なお、セルトリズマブ ペゴルは経口投与後に消化管で分解される蛋白質であるため、授乳児における絶対バイオアベイラビリティは極めて低いと予想される。
したがって、授乳中に Cimzia は使用できる。

生殖能

げっ歯類（雄）において、精子運動性測定値に対する影響及び精子数の減少傾向が認められたが、生殖能に対する明らかな影響は認められなかった（5.3 項を参照）。

20 名の健康成人を対象にセルトリズマブ ペゴル 400 mg 又はプラセボを単回皮下投与し精子形成への影響を検討した。14 週間の観察の結果、セルトリズマブ ペゴルの精子形成への影響はプラセボと比較し認められなかった。

4.7　自動車の運転及び機械の操作への影響

Cimzia は、自動車の運転及び機械操作に対して、軽微な影響を与える可能性がある。Cimzia の投与に伴って、浮動性めまい（回転性めまい、視覚障害、疲労を含む）が起きることがある（4.8 項を参照）。

4.8　有害事象

安全性プロファイルの概要

関節リウマチ

Cimzia では、プラセボ対照試験及び非盲検試験（最長 92 ヵ月投与）にて、計 4,049 例の関節リウマチ患者を対象とした検討が行われた。

プラセボ対照試験において、Cimzia 群の曝露期間は、プラセボ群の約 4 倍であった。この曝露期間の違いは、主にプラセボの投与を受けた患者が早期に投与を中止する傾向があったことに起因している。また、RA-I 試験及び RA-II 試験では、第 16 週に非改善と判断された場合、投与中止が義務付けられており、投与中止となった患者の多くはプラセボ群の患者であった。

プラセボ対照試験で有害事象により投与を中止した患者の割合は、Cimzia 投与群で 4.4%、プラセボ群で 2.7%であった。

最もよくみられた副作用は、器官別大分類でみると、感染症および寄生虫症（Cimzia 群 14.4%、プラセボ群 8.0%）、全身障害および投与局所様態（Cimzia 群 8.8%、プラセボ群 7.4%）、皮膚および皮下組織障害（Cimzia 群 7.0%、プラセボ群 2.4%）であった。

軸性脊椎関節炎

325 名の活動性軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線所見のない軸性脊椎関節炎を含む）の患者を対象とした、24 週間プラセボ対照比較期間とそれに続く 24 週間用量盲検化期間及び 156 週間非盲検投与期間を含む、最長 4 年の「AS001 試験」において Cimzia を検討した。また、317 名の X 線所見のない軸性脊椎関節炎の患者を対象とした 52 週間のプラセボ対照試験（AS0006 試験）においても Cimzia を検討した。両試験におけるこれらの患者での安全性プロファイルは、関節リウマチ患者及びこれまでの Cimzia 投与での安全性プロファイルと一致した。

関節症性乾癬

409 名の関節症性乾癬患者を対象とした、24 週間プラセボ対照比較期間、その後の 24 週間用量盲検化期間及び 168 週間非盲検投与期間を含む、最長 4 年の「PsA001 試験」において Cimzia を検討した。

Cimzia を投与された関節症性乾癬患者での安全性プロファイルは、関節リウマチ患者及びこれまでの Cimzia 投与での安全性プロファイルと一致した。

尋常性乾癬

1,112 名の尋常性乾癬患者を対象とした、最長 18 ヵ月のプラセボ対照試験及び非盲検試験において Cimzia を検討した。Cimzia 400 mg を 2 週間毎に投与したとき及び Cimzia 200 mg を 2 週間毎に投与したときの安全性プロファイルは総じて同様であった。

プラセボ対照試験において、第 16 週までに重篤な有害事象があった患者の割合は、Cimzia 群で 3.5%、プラセボ群で 3.7%であった。

このプラセボ対照試験において、有害事象により投与を中止した患者の割合は、Cimzia群で1.5%、プラセボ群で1.4%であった。

第16週までに最もよくみられた副作用は器官別大分類別に、「感染症および寄生虫症」（Cimzia群6.1%、プラセボ群7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（Cimzia群4.1%、プラセボ群2.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（Cimzia群3.5%、プラセボ群2.8%）であった。

副作用一覧表

主にプラセボ対照試験及び市販後症例でみられた有害事象のうち、Cimziaとの関連があると考えられる副作用を発現頻度及び器官別大分類毎に以下の表1に示す。

なお、発現頻度は次のとおり定義した。
非常によくみられる（≥1/10）；よくみられる（≥1/100、<1/10）；ときにみられる（≥1/1,000、<1/100）；まれ（≥1/10,000、<1/1,000）；きわめてまれ（<1/10,000）；頻度不明（利用可能なデータからでは予測できない）。各発現頻度グループ内の副作用は、重篤度の高い順に示されている。

表1：臨床試験及び市販後に認められた副作用

器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	よくみられる	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（帯状疱疹、乳頭腫ウイルス、インフルエンザを含む）
	ときにみられる	敗血症（多臓器不全、敗血症性ショックを含む）、結核（粟粒結核、播種性結核、肺外結核を含む）、真菌感染（日和見感染を含む）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	ときにみられる	血液およびリンパ系悪性腫瘍（リンパ腫、白血病を含む）、実質臓器腫瘍、非黒色腫皮膚癌、前癌病変（口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む）、良性腫瘍、嚢胞（皮膚乳頭腫を含む）
	まれ	胃腸腫瘍、黒色腫
	頻度不明	メルケル細胞癌*
血液およびリンパ系障害	よくみられる	好酸球性障害、白血球減少症（好中球減少症、リンパ球減少症を含む）
	ときにみられる	貧血、リンパ節症、血小板減少症、血小板増加症
	まれ	汎血球減少症、脾腫、赤血球増加症、白血球形態異常
免疫系障害	ときにみられる	血管炎、ループス･エリテマトーデス、薬物過敏症（アナフィラキシーショックを含む）、アレルギー性障害、自己抗体陽性
	まれ	血管神経性浮腫、サルコイドーシス、血清病、脂肪織炎（結節性紅斑を含む）、皮膚筋炎の症状の増悪**
内分泌障害	まれ	甲状腺障害
代謝および栄養障害	ときにみられる	電解質失調、脂質異常症、食欲障害、体重変動
	まれ	ヘモジデリン沈着症
精神障害	ときにみられる	不安および気分障害（それに伴う症状を含む）
	まれ	自殺企図、譫妄、精神的機能障害
神経系障害	よくみられる	頭痛（片頭痛を含む）、感覚異常
	ときにみられる	末梢性ニューロパシー、浮動性めまい、振戦
	まれ	発作、脳神経炎、協調運動又は平衡障害

器官別大分類	発現頻度	副作用
	頻度不明	多発性硬化症*、ギラン･バレー症候群*
眼障害	ときにみられる	視覚障害（視力低下を含む）、眼及び眼瞼炎症、流涙障害
耳および迷路障害	ときにみられる	耳鳴、回転性めまい
心臓障害	ときにみられる	心筋症（心不全を含む）、虚血性冠動脈障害、不整脈（心房細動を含む）、動悸
	まれ	心膜炎、房室ブロック
血管障害	よくみられる	高血圧
	ときにみられる	出血（部位を問わず）、凝固亢進（血栓性静脈炎、肺塞栓症を含む）、失神、浮腫（末梢性、顔面を含む）、斑状出血（血腫、点状出血を含む）
	まれ	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、胸郭および縦隔障害	ときにみられる	喘息及び関連症状、胸水及び関連症状、気道うっ血及び炎症、咳嗽
	まれ	間質性肺疾患、肺臓炎
胃腸障害	よくみられる	悪心
	ときにみられる	腹水、消化管潰瘍及び穿孔、消化管炎症（部位を問わず）、口内炎、消化不良、腹部膨満、口腔咽頭乾燥
	まれ	嚥下痛、運動過剰
肝胆道系障害	よくみられる	肝炎（肝酵素上昇を含む）
	ときにみられる	肝障害（肝硬変を含む）、胆汁うっ滞、血中ビリルビン増加
	まれ	胆石症
皮膚および皮下組織障害	よくみられる	発疹
	ときにみられる	脱毛症、乾癬の発現又は悪化（掌蹠膿疱性乾癬を含む）及び関連症状、皮膚炎及び湿疹、汗腺障害、皮膚潰瘍、光線過敏、ざ瘡、皮膚変色、皮膚乾燥、爪及び爪床障害
	まれ	皮膚剥脱及び落屑、水疱形成、毛質障害、スティーブンス・ジョンソン症候群**、多形紅斑**、苔癬様皮膚反応
筋骨格系および結合組織障害	ときにみられる	筋障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加
腎および尿路障害	ときにみられる	腎機能障害、尿中血陽性、膀胱及び尿道の症状
	まれ	腎症（腎炎を含む）
生殖系および乳房障害	ときにみられる	月経周期及び子宮出血障害（無月経を含む）、乳房障害
	まれ	性機能不全
一般・全身障害および投与部位の状態	よくみられる	発熱、疼痛（部位を問わず）、無力症、そう痒症（部位を問わず）、注射部位反応
	ときにみられる	悪寒、インフルエンザ様症状、温度感覚の変化、寝汗、潮紅
	まれ	瘻孔（部位を問わず）
臨床検査	ときにみられる	血中アルカリホスファターゼ増加、凝固時間延長
	まれ	血中尿酸増加
傷害、中毒および処置合併症	ときにみられる	皮膚損傷、治癒不良

＊これらの事象は、TNF 阻害薬で認められた事象であるが、セルトリズマブ ペゴルでは発現していない。

＊＊これらの事象は、TNF 阻害薬で認められた事象である。

その他、以下に示す副作用が、Cimzia の投与により､その他の適応症において、「ときにみられる」の頻度で認められた。

胃腸管狭窄及び閉塞、全身健康状態低下、自然流産及び無精子症

特定の副作用

感染症

関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験における新たな感染症の発現頻度は、Cimzia 群で 1.03/患者･年、プラセボ群で 0.92/患者･年であった。主な感染症は、上気道感染、尿路感染、下気道感染、ヘルペスウイルス感染であった（4.3 項及び 4.4 項を参照）。

また、上記のプラセボ対照比較試験における新たな重篤な感染症の発現頻度は、プラセボ群（0.02/患者･年）と比べ、Cimzia 群（0.07/患者･年、すべての用量）の方が高かった。最も高頻度な重篤な感染症は、肺炎、結核感染であった。重篤な感染症としては、侵襲性日和見感染（ニューモシスティス症、真菌性食道炎、ノカルジア症、播種性帯状疱疹など）も認められた。曝露時間の経過に伴い、感染症のリスクが高くなるというエビデンスはない（4.4 項を参照）。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験における新たな感染症の発現頻度は、Cimzia 群で 1.37/患者･年、プラセボ群で 1.59/患者･年であった。主な感染症は、上気道感染及びウイルス感染（ヘルペスウイルス感染を含む）であった。重篤な感染症の発現頻度は Cimzia 群で 0.02/患者･年であった。プラセボ群では重篤な感染症はみられなかった。曝露時間の経過に伴い、感染症のリスクが高くなるというエビデンスはない。

悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害

非黒色腫皮膚癌を除く 121 例の悪性腫瘍（リンパ腫 5 例を含む）が、Cimzia の関節リウマチを対象とした臨床試験（4,049 例；9,277 患者･年に相当）で認められた。Cimzia の関節リウマチを対象とした臨床試験におけるリンパ腫の発現率は、0.05/100 患者･年、メラノーマは 0.08/100 患者･年であった（4.4 項を参照）。また、リンパ腫 1 例が、第 III 相関節症性乾癬臨床試験で認められた。

非黒色腫皮膚癌を除く 9 例の悪性腫瘍（リンパ腫 1 例を含む）が、Cimzia の乾癬を対象とした臨床試験（1,112 例；1,481 患者･年に相当）で認められた。

自己免疫

主要な試験では、ベースライン時に ANA 陰性であった被験者のうち、ANA 陽性となった被験者は、Cimzia 群で 16.7%、プラセボ群で 12.0%であった。また、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陰性であった被験者のうち、抗 dsDNA 抗体陽性となった被験者は、Cimzia 群で 2.2%、プラセボ群で 1.0%であった。関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験及び非盲検試験の両者において、ループス様症候群の発現頻度は「ときにみられる」であった。他の免疫系疾患の発現の報告はまれであった（Cimzia との因果関係は不明）。自己免疫疾患の発現に対し、Cimzia の長期投与が及ぼす影響は不明である。

注射部位反応

関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験において、プラセボ群の 4.8%に対し、Cimzia 群の 5.8%に注射部位反応（紅斑、そう痒、血腫、疼痛、腫脹、挫傷など）がみられた。注射部位疼痛は Cimzia 群の 1.5%に認められたが、投与中止に至った症例はなかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加の発現頻度は、一般的に軸性脊椎関節炎集団で関節リウマチ集団よりも高かった。軸性脊椎関節炎集団での発現頻度は、プラセボ群（軸性脊椎関節炎集団及び関節リウマチ集団でそれぞれ 2.8%及び 0.4%）及び Cimzia 群（軸性脊椎関節炎集団及び関節リウマチ集団でそれぞれ 4.7%及び 0.8%）のどちらでも関節リウマチ集団より高かった。軸性脊椎関節炎患者を対象とする試験での CPK 増加は、ほとんどが軽度から中等度で、一過性であり、臨床的意味が不明で、どの症例でも投与中止に至らなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本製品承認後は、副作用が疑われる事象を報告する必要がある。これにより、本製品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者には、付録 V に記載された全国の報告システムを通じて、あらゆる副作用が疑われる事象を報告するよう依頼する。

4.9　過量投与

臨床試験において、用量制限毒性は確認されていない。皮下投与では最高 800 mg まで、静脈内投与では 20 mg/kg までの反復投与が実施されている。過量投与時には、何らかの副作用又は影響がみられないか厳密にモニタリングし、速やかに適切な対症療法を開始すること。

5.　薬理に関する事項

5.1　薬理作用

薬物療法学的分類：免疫抑制剤、腫瘍壊死因子アルファ（TNFα）阻害薬、ATC コード：L04AB05

作用機序

Cimzia は、ヒト TNFα に対して親和性が高く、解離定数（KD）は 90 pM である。TNFα は、主要な炎症誘発性サイトカインであり、炎症プロセスで中心的な役割を果たす。Cimzia は、選択的に TNFα を中和する（*in vitro* L929 マウス線維芽細胞試験において、ヒト TNFα 阻害の IC_{90} は 4 ng/mL）が、リンホトキシン α（TNFβ）を中和しない。

Cimzia は、膜結合性及び可溶性ヒト TNFα を用量依存的に中和することが示された。単球と Cimzia をインキュベートした結果、リポポリサッカライド（LPS）刺激によるヒト単球での、TNFα 及び IL1β 産生が用量依存的に阻害された。

Cimzia は、抗体に通常存在する結晶性（Fc）領域を含んでいないため、*in vitro* で補体と結合せず、抗体依存性細胞傷害を生じない。また、*in vitro* で、ヒト末梢血由来の単球又はリンパ球のアポトーシスを誘導せず、また、好中球の脱顆粒を誘導しない。

臨床的有効性

関節リウマチ

Cimzia の有効性及び安全性は、米国リウマチ学会（ACR）の基準により活動性関節リウマチと診断された 18 歳以上の患者を対象とした、2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験［RA-I 試験（RAPID 1）及び RA-II 試験（RAPID 2）］で評価された。

被験者は、ベースライン時より前に少なくとも 6 ヵ月間は腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ 9 ヵ所以上みられた活動性関節リウマチ患者であった。

両試験において、Cimzia は経口 MTX を 10 mg/週以上の一定用量で 2 ヵ月間投与されている患者に対する併用にて 6 ヵ月以上皮下投与された。MTX 以外の DMARDs と Cimzia の併用投与は行われていない。

DMARD 未使用の活動性関節リウマチ成人患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検臨床試験（C-EARLY 試験）において、Cimzia の有効性及び安全性を評価した。C-EARLY 試験では、患者は 18 歳以上で、それぞれ 4 ヵ所以上の腫脹関節及び圧痛関節を有しており、1 年以内に中等度～重度の活動性及び進行性関節リウマチの診断を受けていなければならなかった［2010 年 ACR/欧州リウマチ学会（EULAR）分類基準による定義の通り］。ベースライン時の診断からの平均期間は 2.9 ヵ月間で、DMARD（MTX を含む）未使用であった。Cimzia 及びプラセボの両群で、第 0 週から MTX の投与（10 mg/週）を開始し、第 8 週まで最大忍容用量まで増量し（最小 15 mg/週、最大 25 mg/週まで可能）、試験を通して維持した（第 8 週以降のプラセボ及び Cimzia での MTX 平均用量はそれぞれ 22.3 mg/週及び 21.1 mg/週）。

表 2：臨床試験の概要

治験番号	被験者数	用量	試験の目的
RA-I (52 週)	982	400 mg (0、2、4 週) + MTX 200 mg 又は 400 mg を 2 週間毎 + MTX	関節リウマチにおける徴候及び症状の治療並びに関節破壊の進行抑制の評価 主要評価項目：第 24 週の ACR 20 及び第 52 週の mTSS のベースライン時からの変化量
RA-II (24 週)	619	400 mg (0、2、4 週) + MTX 200 mg 又は 400 mg を 2 週間毎 + MTX	関節リウマチにおける徴候及び症状の治療並びに関節破壊の進行抑制の評価 主要評価項目：第 24 週の ACR 20
C-EARLY (52 週)	879	400 mg (0、2、4 週) + MTX 200 mg を 2 週間毎+ MTX	DMARD 未使用患者における徴候及び症状の治療並びに関節破壊の進行抑制の評価 主要評価項目：第 52 週における寛解維持*の被験者の割合

mTSS：修正総シャープスコア
*第 52 週における寛解維持は、第 40 週及び第 52 週の両方における DAS28［ESR］2.6 未満と定義される。

症候

RA-I 試験及び RA-II 試験の結果を表 3 に示す。両試験ともに、プラセボに対する統計学的に有意な ACR 20 及び ACR 50 改善は、第 1 週及び第 2 週にそれぞれ得られ、その効果は、第 52 週（RA-I 試験）、第 24 週（RA-II 試験）でも維持されていた。RA-I 試験では、実薬群に無作為化された 783 例のうち、508 例が 52 週にわたるプラセボ対照試験を完了し、非盲検継続投与試験に移行した。このうち 427 例が 2 年間の非盲検継続投与試験を完了し、Cimzia の曝露期間は全体で 148 週間とな

った。この時点での ACR 20 改善率は 91%であった。DAS28（ESR）のベースラインからの減少についても同様に、第 52 週（RA-I 試験）及び第 24 週（RA-II 試験）で、プラセボに対し統計学的有意差が得られており（$p < 0.001$）、その効果は、RA-I 試験の非盲検継続投与試験の 2 年間を通しても維持されていた。

表 3：RA-I 試験及び RA-II 試験における ACR 改善

	RA-I 試験 メトトレキサート併用 （24 週及び 52 週）		**RA-II 試験 メトトレキサート併用 （24 週）**	
改善率	プラセボ＋MTX N=199	Cimzia 200 mg＋MTX 2 週間毎 N=393	プラセボ＋MTX N=127	Cimzia 200 mg＋MTX 2 週間毎 N=246
ACR 20 第 24 週 第 52 週	 14% 13%	 59%** 53%**	 9% N/A	 57%** N/A
ACR 50 第 24 週 第 52 週	 8% 8%	 37%** 38%**	 3% N/A	 33%** N/A
ACR 70 第 24 週 第 52 週	 3% 4%	 21%** 21%**	 1% N/A	 16%* N/A
著明な臨床効果 [a.]	1%	13%**		

Cimzia 対プラセボ　* $p \leq 0.01$、** $p < 0.001$

a　ACR 70 改善が 6 ヵ月以上継続して達成された場合を著明な臨床効果と定義した。
投与群と地域を因子とするロジスティック回帰分析を用いて、投与群の比較に関する Wald 統計量から p 値を求めた。

改善率の算出に用いた評価可能例数（n）は、N とは異なる場合がある。

C-EARLY 試験は主要及び重要な副次的評価項目を満たした。本試験の重要な結果を表 4 に示す。

表 4：C-EARLY 試験：第 52 週における寛解維持及び低疾患活動性維持の患者の割合

改善率	プラセボ＋MTX N=213	Cimzia 200 mg＋MTX N=655
寛解維持* ［第 40 週及び第 52 週の両方における DAS28（ESR）2.6 未満］	15.0%	28.9%**
低疾患活動性維持 ［第 40 週及び第 52 週の両方における DAS28（ESR）3.2 以下］	28.6%	43.8%**

*C-EARLY 試験の主要評価項目（最長 52 週）
最大の解析対象集団、欠測値についてはノンレスポンダーで補完。
**Cimzia+MTX 対プラセボ+MTX：$p<0.001$
p 値は、投与、地域、及び関節リウマチ診断からのベースライン時の期間（4 ヵ月以下対 4 ヵ月超）という因子を用いたロジスティック回帰モデルから推定した。

Cimzia+MTX 群の患者は、プラセボ+MTX 群と比較して、DAS 28（ESR）のベースラインからの低下が大きく、第 2 週と早期から確認され、第 52 週まで継続した（各来院時で $p<0.001$）。寛解［DAS28（ESR）2.6 未満］、低疾患活動性［DAS28（ESR）3.2 以下］の状態、来院別の ACR50 及

び ACR 70 評価から、Cimzia+MTX 投与はプラセボ+MTX 投与よりも早く大きな効果を示すことが確認された。これらの結果は DMARD 未使用被験者で 52 週の投与期間にわたり維持された。

X線画像上の改善

RA-I 試験では、関節破壊を X 線画像で評価し、第 52 週における mTSS 及びその構成要素である骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化（JSN）のベースラインからの変化量として表した。関節破壊の進行について、Cimzia 群は、X 線画像上で第 24 週、第 52 週とも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に少なかった（表 5 を参照）。プラセボ群では、第 52 週における X 線画像上で増悪が認められなかった被験者（mTSS が 0.0 以下）は 52%であったのに対し、Cimzia 200 mg 投与群では、69%であった。

表 5：RA-I 試験における投与 12 ヵ月後の変化量

	プラセボ + MTX N=199 平均値 (SD)	**Cimzia 200 mg + MTX N=393 平均値 (SD)**	**Cimzia 200 mg + MTX −プラセボ + MTX 平均値の差**
mTSS 第 52 週	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
骨びらんスコア 第 52 週	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN スコア 第 52 週	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

mTSS 及び骨びらんスコアの p 値は< 0.001、JSN スコアの p 値は≤ 0.01。地域及び投与群を因子とし、ランク化したベースライン値を共変量として、ベースラインからの変化のランクに対する共分散分析を行った。

RA-I 試験では、実薬群に無作為化された 783 例のうち、508 例が 52 週にわたるプラセボ対照試験を完了し、非盲検継続投与試験に移行した。また、2 年以上の Cimzia 投与（RA-I 試験及び非盲検継続投与試験）を完了し、2 年時のデータが評価可能な患者 449 例の部分集団において、関節破壊の進行抑制効果の維持が認められた。

C-EARLY 試験では、Cimzia+MTX は、第 52 週でプラセボ+MTX と比較して X 線上の進行を抑制した（表 6 を参照）。

プラセボ+MTX 群では、第 52 週における X 線画像上で増悪が認められなかった被験者（mTSS の変化が 0.5 以下）は 49.7%であったのに対し、Cimzia+MTX 群では、70.3%であった（p<0.001）。

表 6：C-EARLY 試験における第 52 週の X 線上の変化

	プラセボ + MTX N=163 平均値 (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=528 平均値 (SD)	Cimzia 200 mg + MTX −プラセボ + MTX 差*
mTSS 第 52 週	1.8 (4.3)	0.2 (3.2)**	-0.978 (-1.005, -0.500)
骨びらんスコア 第 52 週	1.1 (3.0)	0.1 (2.1)**	-0.500 (-0.508, -0.366)
JSN スコア 第 52 週	0.7 (2.3)	0.1 (1.7)**	0.000 (0.000, 0.000)

線形外挿による X 線セット

* Hodges-Lehmann 点推定の変化及び 95%漸近（Moses）信頼区間

** Cimzia+MTX 対プラセボ+MTX p<0.001。p 値は投与、地域、関節リウマチ診断からのベースライン時の期間（4 ヵ月以下対 4 ヵ月超）を因子とし、ベースライン時のランクを共変量としたランク付け ANCOVA モデルから推定した

身体機能の改善及び健康関連指数

RA-I 試験及び RA-II 試験において、Cimzia 群は、第 1 週から試験終了時を通じて、プラセボ群と比較して、健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で評価される身体機能、疲労評価スケール（FAS）で評価される疲労に対し、有意な改善を示した。また、両試験において、Cimzia 群は、SF-36 の身体的健康サマリー及び精神的健康サマリー、並びにすべてのドメインスコアにおいて、有意に高い改善を示した。身体機能と HRQoL の改善は、RA-I 試験の非盲検継続投与試験の 2 年間を通じて維持された。Cimzia 群は、労働生産性調査でもプラセボ群と比較し統計学的に有意な改善を示した。

C-EARLY 試験では、Cimzia+MTX 投与患者は、第 52 週でプラセボ+MTX と比較して、患者による関節炎疼痛評価（PAAP）で評価した疼痛の有意な改善を報告した［-48.5 対-44.0（最小二乗平均）、p<0.05］。

DoseFlex 試験

MTX で効果不十分な、ACR の基準に従い診断された活動性関節リウマチの成人患者を対象とし、18 週間の非盲検導入期間及びそれに続く 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、Cimzia の 2 用量（2 週間毎に 200 mg 及び 4 週間毎に 400 mg）の有効性及び安全性を、プラセボと比較して評価した。

最初の非盲検期間中、患者は、0、2 及び 4 週に Cimzia を初期用量 400 mg で投与され、次いで、Cimzia 200 mg を 2 週間毎に投与された。第 16 週の改善例（ACR 20 改善達成患者）を、第 18 週に MTX 併用下で Cimzia 200 mg を 2 週間毎、Cimzia 400 mg を 4 週間毎又はプラセボの投与群に無作為に割り付け、さらに 16 週間投与を行った（試験期間：計 34 週間）。これら 3 群間で、実薬を投与した導入期間後の臨床効果は同等であった（第 18 週の ACR 20 改善：83%～84%）。

本試験の主要評価項目は、第 34 週の ACR 20 改善率であった。第 34 週の結果を表 7 に示した。Cimzia の 2 用量群のいずれでも、持続的な臨床効果が認められ、第 34 週にはプラセボ群との差が統計学的に有意であった。ACR 20 改善は、Cimzia 200 mg の 2 週間毎及び 400 mg の 4 週間毎の両投与群で達成された。

表 7：DoseFlex 試験 第 34 週の ACR 改善率

0～16 週の投与量	**0、2 及び 4 週に Cimzia 400 mg + MTX、その後 2 週間毎に Cimzia 200 mg + MTX**		
第 18～34 週の無作為化二重盲検投与量	**プラセボ + MTX** **N=69**	**Cimzia 200 mg + MTX 2 週間毎** **N=70**	**Cimzia 400 mg + MTX 4 週間毎** **N=69**
ACR 20 p 値*	45% N/A	67% 0.009	65% 0.017
ACR 50 p 値*	30% N/A	50% 0.020	52% 0.010
ACR 70 p 値*	16% N/A	30% 0.052	38% 0.005

N/A：該当なし
*投与群を因子とするロジスティック回帰モデルを用いて、Cimzia 200 mg 群対プラセボ群及び Cimzia 400 mg 群対プラセボ群の比較に関する Wald 統計量から p 値を求めた。

軸性脊椎関節炎（X 線所見のない軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎の部分集団）

Cimzia の有効性及び安全性は、Assessment of Spondyloarthritis International Society（ASAS）の軸性脊椎関節炎の分類基準に定義された成人発症型活動性軸性脊椎関節炎に 3 ヵ月以上罹患している 18 歳以上の患者 325 例を対象とする多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（AS001 試験）で評価された。軸性脊椎関節炎患者の全体集団には、強直性脊椎炎（AS）（X 線所見のある軸性脊椎関節炎としても知られる）の X 線所見のある部分集団及び同 X 線所見のない部分集団［X 線所見のない軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］が含まれた。患者は、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）4 以上、0～10 の数値的評価スケール（NRS）で 4 以上の脊椎痛及び CRP 増加、又は磁気共鳴画像（MRI）上の仙腸骨炎所見として定義される活動性疾患を有した。患者は、1 つ以上の NSAID に対し忍容性の欠如又は効果が不十分である必要があった。全患者の 16%が、以前に TNF 阻害薬の投与を受けていた。患者は、0、2 及び 4 週に初期用量として Cimzia 400 mg（両治療群とも）又はプラセボを投与され、次いで、Cimzia 200 mg を 2 週間毎又は Cimzia 400 mg を 4 週間毎、あるいはプラセボの投与を受けた。87.7%の患者で、NSAIDs が併用された。主要有効性評価項目は、第 12 週の ASAS20 改善率であった。

本試験の 24 週間二重盲検、プラセボ対照投与期間の後に、24 週間用量盲検化投与期間、及び 156 週間非盲検投与期間を実施した。本試験の最長期間は 204 週間であった。用量盲検化及び非盲検追跡調査期間の両方で、すべての患者に Cimzia を投与した。合計 199 名の被験者（無作為割付けした被験者の 61.2%）が本試験を第 204 週で完了した。

主な有効性の指標

AS001 試験では、第 12 週の ASAS20 改善率が、プラセボ群では 38%であったのに対し、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群では 58%、Cimzia 400 mg 4 週毎投与群では 64%であった（$p < 0.01$）。全体集団において、ASAS20 改善率は臨床的な意義が認められ、第 1 週から第 24 週までの全来院時で、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群及び Cimzia 400 mg 4 週毎投与群は、プラセボ群と比較して ASAS20 改善率が有意に高かった（各来院で $p \leq 0.001$）。第 12 週及び第 24 週の ASAS40 改善率は、Cimzia 群でプラセボ群と比較して高かった。

強直性脊椎炎及びX線所見のない軸性脊椎関節炎の部分集団においても、同様な結果が得られた。女性では、第12週まで、ASAS20改善率のプラセボ群との統計学的有意差は認められなかった。

全体集団及び部分集団のいずれでも、ASAS5/6、部分寛解及びBASDAI-50の改善は、第12週及び第24週に統計学的に有意となり、その効果は第48週まで維持された。AS001試験での主な有効性指数を表8に示した。

本試験に残った患者では、前述のすべての重要な有効性アウトカムにおける改善が、全体集団並びに部分集団で第204週まで維持された。

表8：AS001試験の主な有効性指数（患者の%）

パラメータ	強直性脊椎炎		X線所見のない軸性脊椎関節炎		軸性脊椎関節炎の全体集団	
	プラセボ N=57	Cimzia 全用量[a] N=121	プラセボ N=50	Cimzia 全用量[a] N=97	プラセボ N=107	Cimzia 全用量[a] N=218
ASAS20[b,c]						
第12週	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
第24週	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40[c,d]						
第12週	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
第24週	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6[c,d]						
第12週	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
第24週	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
部分寛解[c,d]						
第12週	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
第24週	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50[c,d]						
第12週	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
第24週	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

[a] Cimziaの全用量＝0、2及び4週の初期用量400 mgの後にCimzia 200 mgを2週間毎に投与したときのデータ＋0、2及び4週の初期用量400 mgの後にCimzia 400 mgを4週間毎に投与したときのデータ
[b] 無作為割り付け患者集団の結果
[c] 投与群と地域を因子とするロジスティック回帰分析を用いて、投与群の比較に関するWald統計量からp値を求めた
[d] 最大の解析対象集団
NA=データなし
*$p \leq 0.05$、Cimzia対プラセボ
**$p < 0.001$、Cimzia対プラセボ

脊椎の可動性

二重盲検、プラセボ対照期間中、ベースライン、第12週及び第24週を含む複数の時点で、BASMIを使用して、脊椎の可動性を評価した。ベースライン後の各来院において、Cimzia群とプラセボ群との間に、臨床的に意味があり統計学的に有意な差が示された。プラセボ群との差は、AS部分集団よりもnr-axSpA部分集団で大きい傾向が認められたが、これは、nr-axSpA患者では慢性の関節破壊が少ないためと考えられる。

本試験に残った患者では、第24週に達成されたBASMI線形スコアの改善は第204週まで維持された。

身体機能の改善及び健康関連指数

AS001 試験において、プラセボ群と比較して Cimzia 群では、BASFI により評価した身体機能及び全背部痛及び夜間背部痛の NRS スケールにより評価した疼痛が有意に改善した。プラセボ群と比較して Cimzia 群では、BASDAI の疲労項目で報告された疲労、並びに強直性脊椎炎 QOL（ASQoL）、SF-36 の身体的健康サマリー・精神的健康サマリー及びすべてのドメインスコアで評価された健康に関する生活の質が有意に改善した。プラセボ群と比較して Cimzia 群では、労働生産性調査により報告された職場及び家庭での軸性脊椎関節炎に関係する生産性が有意に改善した。本試験に残った患者では、前述のすべてのアウトカムにおける改善が、第 204 週までほぼ維持された。

磁気共鳴画像（MRI）上の炎症の抑制

患者 153 例を対象とした画像診断による部分患者集団試験では、第 12 週に MRI により炎症の徴候を評価し、仙腸関節の SPARCC（Spondyloarthritis Research Consortium of Canada）スコア及び脊椎の Berlin 修正版 ASspiMRI-a スコアのベースラインからの変化量を報告した。Cimzia 群（全用量群）、軸性脊椎関節炎全体集団、強直性脊椎炎部分集団、及び X 線所見のない軸性脊椎関節炎部分集団において、仙腸関節と脊椎両方の炎症性徴候の有意な抑制が第 12 週に観察された。ベースライン値と第 204 週の値の両方がある、本試験に残った患者では、仙腸関節（n=72）及び脊椎（n=82）の両方における炎症徴候の抑制が、軸性脊椎関節炎集団全体並びに AS 部分集団及び nr-axSpA 部分集団で、第 204 週までほぼ維持された。

X 線所見のない軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）

Cimzia の有効性及び安全性は、成人発症型軸性脊椎関節炎及び背部痛に 12 ヵ月以上罹患している 18 歳以上の患者 317 例を対象とする 52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（AS0006 試験）で評価された。患者は nr-axSpA の ASAS 基準（家族歴及び NSAID に対する良好反応を含まない）を満たさなければならなかった。また、基準値上限を超える C 反応性蛋白（CRP）値及び／又は磁気共鳴画像（MRI）上の仙腸骨炎によって示される客観的な炎症徴候（炎症性疾患［CRP 陽性（＞ULN）及び／又は MRI 陽性］を示すが、仙腸関節上の関節破壊の明確な X 線画像上のエビデンスはない）を有する必要があった。患者は、BASDAI 4 以上及び 0～10 の NRS で 4 以上の脊椎痛として定義される活動性疾患を有した。患者は、2 つ以上の NSAIDs に対し忍容性がない又は効果が不十分でなければならなかった。患者は、0、2 及び 4 週にプラセボ又は Cimzia 400 mg の初期用量の投与を受け、次いで、Cimzia 200 mg を 2 週毎の投与を受けた。標準治療薬（SC）（例、NSAIDs、DMARDs、コルチコステロイド、鎮痛剤）の使用及び用量調整は、いずれの時点でも可能とした。主要有効性評価項目は、第 52 週の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）スコア改善率であった。ASDAS-MI 改善率は、ベースラインと比較して 2.0 以上の ASDAS の減少（改善）又は最低スコアへの到達と定義した。ASAS 40 は副次的評価項目とした。

ベースライン時に Cimzia 群及びプラセボ群のそれぞれ 37%及び 41%の患者で高疾患活動性（ASDAS >=2.1、<=3.5）を示し、62%及び 58%の患者で非常に高い疾患活動性（ASDAS >3.5）を示した。

臨床効果

仙腸関節に炎症徴候のX線所見のない被験者を対象に実施したAS0006試験では、AS001試験のこの部分集団でこれまでに示されていた有効性が確認された。

第52週のASDAS-MI改善率は、Cimzia群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。CRPを含む軸性脊椎関節炎の疾患活動性の複数の構成要因についても、プラセボと比べてCimzia投与群で改善がみられた。第12週および第52週のいずれにおいても、ASAS40改善率はプラセボよりも有意に高かった。重要な結果を表9に示す。

表9： AS0006試験のASDAS-MI及びASAS 40改善率（患者の%）

パラメータ	**プラセボ** **N= 158**	**Cimzia[a] 200 mg 2週毎投与群** **N= 159**
ASDAS-MI 第52週	 7%	 47%*
ASAS 40 第12週 第52週	 11% 16%	 48%* 57%*

[a] 0、2及び4週の初期用量Cimzia 400 mgの後にCimziaを2週間毎に投与

* p<0.001

表中の数値は最大の解析対象集団における改善率（被験者の割合）

第52週のASDAS非活動性疾患（ASDAS <1.3）の改善率はCimzia群で36.4%に対し、プラセボ群では11.8%であった。

第52週に、Cimzia群はプラセボ群と比較してMASESで臨床的に有意義な改善を示した（ベースラインからの最小二乗平均の変化量はそれぞれ-2.4及び-0.2）。

関節症性乾癬

Cimziaの有効性及び安全性は、関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）の基準に定義された成人発症型活動性関節症性乾癬に6ヵ月間以上罹患している18歳以上の患者409例を対象とする多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験（PsA001）で評価された。患者は、腫脹関節及び圧痛関節を3ヵ所以上有し、急性期反応物質の増加を示していた。また患者は、活動性乾癬性皮膚病変又は記録された乾癬の既往を有し、1つ以上のDMARDsによる治療が無効であった。また、以前に1剤までならTNF阻害薬を投与されていてもよいこととした。患者の20%が以前にTNF阻害薬の投与を受けていた。患者は、0、2及び4週に初期用量としてCimzia 400 mg（両投与群とも）を投与されるか、あるいはプラセボを投与され、次いで、Cimzia 200 mgを2週間毎又はCimzia 400 mgを4週間毎に投与されるか、あるいはプラセボを2週間毎に投与された。NSAIDs及び既存のDMARDsを併用した患者は、それぞれ72.6%及び70.2%であった。主要評価項目は、第12週でのACR20改善率及び第24週での修正総シャープスコア（mTSS）のベースラインからの変化量の2つであった。PsA患者を対象としたCimziaの有効性と安全性の解析では、主症状が仙腸骨炎である患者と軸性脊椎関節炎である患者とを分けて解析しなかった。

本試験の24週間二重盲検プラセボ対照投与期間の後に、24週間用量盲検化投与期間及び168週間非盲検投与期間を実施した。本試験の最長期間は216週間であった。用量盲検化及び非盲検追跡調

査期間の両方で、すべての患者に Cimzia を投与した。全 264 例（64.5%）が 216 週間の試験期間を完了した。

ACR 改善

プラセボ群と比較して Cimzia 群では、第 12 週及び第 24 週の ACR20 改善率が統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。プラセボ群と比較して Cimzia 200 mg 2 週毎投与群及び Cimzia 400 mg 4 週毎投与群では、ベースライン後第 24 週までのすべての来院時に、臨床的に意味のある ACR20 改善率が得られた（各来院時の名目上の p 値 ≤ 0.001）。Cimzia 群は、ACR 50 及び 70 改善率の有意な改善も示した。第 12 週及び第 24 週時、Cimzia 群では、関節症性乾癬に特有な末梢活動性のパラメータ（腫脹関節数、疼痛/圧痛関節数、指炎及び腱付着部炎など）の改善が認められた（名目上の p 値 < 0.01）。

PsA001 臨床試験の主な有効性指数を表 10 に示した。

表 10：PsA001 試験の主な有効性指数（改善率%）

改善	プラセボ N=136	Cimzia[(a)]200 mg 2 週毎投与群 N=138	Cimzia[(b)]400 mg 4 週毎投与群 N=135
ACR20			
第 12 週	24%	58%**	52%**
第 24 週	24%	64%**	56%**
ACR50			
第 12 週	11%	36%**	33%**
第 24 週	13%	44%**	40%**
ACR70			
第 12 週	3%	25%**	13%*
第 24 週	4%	28%**	24%**
改善	**プラセボ N=86**	**Cimzia[(a)]200 mg 2 週毎投与群 N=90**	**Cimzia[(b)]400 mg 4 週毎投与群 N=76**
PASI 75[(c)]			
第 12 週	14%	47%***	47%***
第 24 週	15%	62%***	61%***
第 48 週	N/A	67%	62%

[(a)] 0、2 及び 4 週の初期用量 Cimzia 400 mg の後に Cimzia を 2 週間毎に投与
[(b)] 0、2 及び 4 週の初期用量 Cimzia 400 mg の後に Cimzia を 4 週間毎に投与
[(c)] ベースライン時の乾癬体表面積が 3%以上の被験者
*p < 0.01、Cimzia 対プラセボ
**p < 0.001、Cimzia 対プラセボ
***p < 0.001（名目）、Cimzia 対プラセボ
結果は、無作為割り付け被験者集団から得た。Cimzia 200 mg 対プラセボ及び Cimzia 400 mg 対プラセボの治療群間差（及び対応する 95%CI、p 値）は、標準的な両側 Wald 漸近検定を用いて推定した。投与を受けなかった患者及び欠測値には、Non-responder Imputation（NRI）法を適用した。

最初に Cimzia 200 mg 2 週毎投与群及び Cimzia 400 mg 4 週毎投与群に無作為割付けした患者 273 名のうち、237 名（86.8%）は第 48 週にこの投与を継続していた。Cimzia 200 mg 2 週毎投与群に無作為割付けした患者 138 名のうち、ACR 20/50/70 の改善を示したのはそれぞれ 92 名、68 名及び 48 名

であった。また、Cimzia 400 mg 4 週毎投与群に無作為割付けした患者 135 名のうち、ACR 20/50/70 の改善を示したのはそれぞれ 89 名、62 名及び 41 名であった。

本試験に残った患者のうち、ACR 20、50 及び 70 改善率は第 216 週まで維持された。これは末梢活動性のその他のパラメータ（例：腫脹関節数、疼痛/圧痛関節数、指炎及び腱付着部炎）の場合でも同様であった。

X線画像上の改善

PsA001 試験では、関節破壊の進行の抑制をX線画像で評価し、第 24 週における修正総シャープスコア（mTSS）とその構成要素、骨びらんスコア（ES）、及び関節裂隙狭小化（JSN）スコアのベースラインからの変化量を報告した。mTSS スコアは、手の遠位指節間関節を追加することにより関節症性乾癬用に修正した。プラセボ群と比較して Cimzia 群では、ベースラインから第 24 週にかけての mTSS の変化量で評価した X 線画像上の進行が抑制された［最小二乗平均（±SE）スコアは、プラセボ群で 0.28（±0.07）であったのに対し、全 Cimzia 投与群では 0.06（±0.06）、p = 0.007］。Cimzia 投与により、X 線画像上の進行の抑制は、X 線画像上の進行のリスクが高い部分集団（ベースライン mTSS スコアが 6 を超える患者）でも第 48 週まで維持された。本試験に残った患者では、X 線上の進行の抑制がさらに第 216 週まで維持された。

身体機能の改善及び健康関連指数

PsA001 試験において、プラセボ群と比較して Cimzia 群は、健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で評価される身体機能、患者による関節炎の疼痛の評価（PAAP）で評価される疼痛、及び疲労評価スケール（FAS）で評価される疲労に関して、有意な改善を示した。プラセボ群と比較して Cimzia 群では、関節症性乾癬 QOL（PsAQoL）、SF-36 の身体的健康・精神的健康、及び労働生産性調査により報告された職場及び家庭での関節症性乾癬に関する生産性により評価された健康に関する生活の質が有意に改善した。前述のすべての評価項目における改善が、第 216 週まで維持された。

尋常性乾癬

Cimzia の有効性及び安全性は、中等度から重度の慢性尋常性乾癬に 6 ヵ月間以上罹患している 18 歳以上の患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験）並びにプラセボ及び実薬対照試験（CIMPACT 試験）で評価された。対象集団は、乾癬範囲及び重症度指標（PASI）スコアが 12 以上、罹患した体表面積（BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（PGA）が 3 以上で、全身療法及び/又は光線療法及び/又は光化学療法対象となる患者であった。過去に生物学的製剤による治療に対して一次無効（治療開始から 12 週間以内に反応がない）であった患者は、これらの第 III 相臨床試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）から除外された。CIMPACT 試験では、同時にエタネルセプトに対する Cimzia の有効性及び安全性を評価した。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、第 16 週の PASI75 改善率及び PGA 改善率（「消失」又は「ほぼ消失」かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合）を複合主要有効性評価項目とした。CIMPACT 試験では、第 12 週の PASI75 改善率を有効性の主要評価項目とし、第 16

週の PASI75 改善率及び PGA 改善率を主な副次評価項目とした。3 試験共に、第 16 週の PASI90 改善率を主な副次評価項目とした。

CIMPASI-1 試験では患者 234 例、CIMPASI-2 試験では患者 227 例を評価した。両試験共に、プラセボ群、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群（0、2 及び 4 週は初期用量として Cimzia 400 mg を投与）又は Cimzia 400 mg 2 週毎投与群に患者を無作為に割り付けた。第 16 週に PASI50 改善を達成していた Cimzia 群の患者は、同じ用量で Cimzia の投与を最長第 48 週まで継続した。プラセボ群については、第 16 週に PASI50 改善を達成していたものの PASI75 改善を達成していなかった患者に、Cimzia 200 mg 2 週毎投与を行った（16、18 及び 20 週は初期用量として Cimzia 400 mg を投与）。第 16 週に効果不十分であった患者（PASI50 非改善例）は、非盲検下で 48 週まで Cimzia 400 mg 2 週毎投与を受けられるものとした。

CIMPACT 試験では患者 559 例を評価した。プラセボ群、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群（0、2 及び 4 週は初期用量として Cimzia 400 mg を投与）、Cimzia 400 mg 2 週毎投与群（第 16 週まで）、又はエタネルセプト 50mg 週 2 回投与群（第 12 週まで）に患者を無作為に割り付けた。当初 Cimzia に割り付けられ、第 16 週に PASI75 改善を達成していた患者には、元の投与スケジュールに基づいて再度無作為割付を行った。再度の無作為割付けでは、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群の患者を Cimzia 200 mg 2 週毎投与群、Cimzia 400 mg 4 週毎投与群又はプラセボ群に割り付け、Cimzia 400 mg 2 週毎投与群の患者を Cimzia 400 mg 2 週毎投与群、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群又はプラセボ群に割り付けた。患者の評価は二重盲検プラセボ対照法にて第 48 週まで実施した。第 16 週に PASI75 改善を達成していなかった患者はすべて二重盲検下での治療を中止し、Cimzia 400 mg 2 週毎投与を受けた。

患者は主に男性（64%）及び白人（94%）で、平均年齢は 45.7 歳（18 歳から 80 歳）であり、このうち 7.2%は 65 歳以上であった。これらのプラセボ対照試験においてプラセボ群又は Cimzia 群に割り付けた 850 例のうち、29%が乾癬に対する全身治療の経験がなく、47%が乾癬に対する光線療法又は光化学療法の治療歴があり、30%が乾癬に対する生物学的製剤の治療歴があった。850 例のうち 14%が 1 剤以上の TNF 阻害薬、13%が抗 IL-17 抗体、5%が抗 IL-12/23 抗体による治療歴があった。ベースライン時に関節症性乾癬の病歴を有する患者の割合は 18%であった。ベースライン時の平均 PASI スコアは 20 で、その範囲は 12 から 69 であった。ベースライン時の PGA スコアは、中等度が 70%、重度が 30%であった。ベースライン時の平均 BSA は 25%で、その範囲は 10%から 96%であった。

第16 週及び第48 週の臨床効果

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の主な結果を表 11 に示す。

表 11：CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験における第 16 週及び第 48 週の臨床効果

	第 16 週			第 48 週	
CIMPASI-1 試験					
	プラセボ N=51	Cimzia 200 mg 2 週毎投与群 a) N=95	Cimzia 400 mg 2 週毎投与群 N=88	Cimzia 200 mg 2 週毎投与群 N=95	Cimzia 400 mg 2 週毎投与群 N=88
PGA 消失又はほぼ消失 b)	4.2%	47.0%*	57.9%*	52.7%	69.5%
PASI 75	6.5%	66.5%*	75.8%*	67.2%	87.1%
PASI 90	0.4%	35.8%*	43.6%*	42.8%	60.2%
CIMPASI-2 試験					
	プラセボ N=49	Cimzia 200 mg 2 週毎投与群 a) N=91	Cimzia 400 mg 2 週毎投与群 N=87	Cimzia 200 mg 2 週毎投与群 N= 91	Cimzia 400 mg 2 週毎投与群 N= 87
PGA 消失又はほぼ消失 b)	2.0%	66.8%*	71.6%*	72.6%	66.6%
PASI 75	11.6%	81.4%*	82.6%*	78.7%	81.3%
PASI 90	4.5%	52.6%*	55.4%*	59.6%	62.0%

a) 0、2 及び 4 週時の初期用量 Cimzia 400 mg の後に Cimzia 200 mg を 2 週間毎に投与
b) PGA の 5 段階尺度で、「消失」（0）又は「ほぼ消失」（1）は治療奏功を表し、「消失」（0）は乾癬の徴候が認められない状態、「ほぼ消失」（1）は病変部の色が正常色からピンク色であり、プラークの肥厚がみられず、局所の鱗屑が全くないか最小限の状態をいう。
* Cimzia 対プラセボ p< 0.0001
PASI 改善率及び PGA 改善率、並びにそれぞれの p 値は、欠測値を MCMC 法に基づいて多重補完したロジスティック回帰モデルから推定した。投与中止例（PASI50 非改善例に基づく）は第 48 週においてノンレスポンダーとした。結果は無作為割付け例を対象とした解析から得た。

CIMPACT 試験の主な結果を表 12 に示す。

表 12：CIMPACT 試験における第 12 週及び第 16 週の臨床効果

	第 12 週				第 16 週		
	プラセボ N=57	Cimzia 200 mg 2 週毎投与群 a) N=165	Cimzia 400 mg 2 週毎投与群 N=167	エタネルセプト 50 mg 週 2 回 N=170	プラセボ N=57	Cimzia 200 mg 2 週毎投与群 N=165	Cimzia 400 mg 2 週毎投与群 N=167
PASI 75	5%	61.3%*,§	66.7%*,§§	53.3%	3.8%	68.2%*	74.7%*
PASI 90	0.2%	31.2%*	34.0%*	27.1%	0.3%	39.8%*	49.1%*
PGA 消失又はほぼ消失 b)	1.9%	39.8%**	50.3%*	39.2%	3.4%	48.3%*	58.4%*

a) 0、2 及び 4 週時の初期用量 Cimzia 400 mg の後に Cimzia 200 mg を 2 週間毎に投与
b) PGA の 5 段階尺度で、「消失」（0）又は「ほぼ消失」（1）は治療奏功を表し、「消失」（0）は乾癬の徴候が認められない状態、「ほぼ消失」（1）は病変部の色が正常色からピンク色であり、プラークの肥厚がみられず、局所の鱗屑が全くないか最小限の状態をいう。
* Cimzia 対プラセボ p< 0.0001
§ Cimzia 200 mg 2 週毎投与群はエタネルセプト 50 mg 週 2 回投与群に対し非劣性を示した。非劣性限界値を 10%と予め設定したときのエタネルセプト投与群及び Cimzia 200 mg 2 週毎投与群の群間差は 8.0%、95% CI は-2.9 から 18.9 であった。
§§ Cimzia 400 mg 2 週毎投与群はエタネルセプト 50 mg 週 2 回投与群に対し優越性を示した（p 値<0.05）。
** Cimzia 対プラセボ p< 0.001。改善率及び p 値は、ロジスティック回帰モデルに基づいて求めた。欠測値は MCMC 法に基づいて多重補完した。結果は無作為割付け例を対象とした解析から得た。

3 試験すべてにおいて、投与開始後 4 週以降の Cimzia 群 の PASI 75 改善率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

Cimzia のいずれの用量についても、年齢、性別、体重、BMI、乾癬罹患期間、全身療法による前治療及び生物学的製剤による前治療にかかわらず、プラセボとの比較で有効性が確認された。

効果の維持

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の併合解析の結果、第 16 週に PASI75 改善例と判定された Cimzia 400 mg を 2 週毎投与又は Cimzia 200 mg を 2 週毎投与を受けた患者における第 48 週の維持改善率は、それぞれ 98.0%、87.5%であった。第 16 週に PGA が「消失」又は「ほぼ消失」と判定されて Cimzia 400 mg を 2 週毎投与又は Cimzia 200 mg を 2 週毎投与を受けた患者における第 48 週の維持改善率は、それぞれ 85.9%、84.3%であった。これらの改善率は、欠測値を多重補完した（MCMC 法）ロジスティック回帰モデルに基づいて算出した。

CIMPACT 試験では、Cimzia 400 mg 2 週毎投与の第 16 週に PASI75 改善例と判定されて再無作為割付けにより Cimzia 400 mg 2 週毎投与群、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群又はプラセボ群に割り付けられた被験者における第 48 週の PASI75 改善率は Cimzia 群がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 98.0%、80.0%、36.0%）。Cimzia 200 mg 2 週毎投与の第 16 週に PASI75 改善例と判定されて再無作為割付けにより Cimzia 400 mg 4 週毎投与群、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群又はプラセボ群に割り付けられた被験者における、第 48 週の PASI75 改善率は Cimzia 群がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 88.6%、79.5%、45.5%）。欠測値の補完には NRI 法を用いた。

生活の質（QOL）/患者報告アウトカム

第 16 週（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験）における皮膚疾患患者の QOL 評価（DLQI）では、プラセボに対し、統計学的に有意なベースラインからの改善がみられた。第 16 週の DLQI におけるベースラインからの平均減少値（改善値）は、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群で-8.9 から -11.1、Cimzia 400 mg 2 週毎投与群で-9.6 から -10.0、プラセボ群で-2.9 から-3.3 であった。

さらに、第 16 週に DLQI スコアの 0 又は 1 を達成した患者の割合は Cimzia 群で高かった（Cimzia 400 mg 2 週毎投与群で それぞれ 45.5%及び 50.6%、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群でそれぞれ 47.4%及び 46.2%、プラセボ群ではそれぞれ 5.9% 及び 8.2%）。

不安・抑うつ尺度―抑うつ下位尺度（HADS-D）において、Cimzia 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が報告されている。

上述したすべてのアウトカムの改善は第 48 週まで維持された。

<u>免疫原性</u>

<u>関節リウマチ</u>

関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験において、Cimzia に対する抗体が 1 回以上検出された患者の割合は全体で 9.6%であった。抗体陽性例の約 3 分の 1 が、*in vitro* で中和活性を示す抗体を有していた。免疫抑制剤（MTX）を併用投与した患者では、ベースライン時に免疫抑制剤を服用していなかった患者に比べて、抗体の発現頻度は低かった。抗体形成は薬物血漿中濃度の低値と関連性があり、一部の患者では効果が減弱した。

2 件の長期（最長 5 年の曝露）非盲検試験では、少なくとも 1 回 Cimzia に対する抗体が検出可能であった患者の全体的な割合は 13%であった（全患者の 8.4%が Cimzia に対する一過性の抗体の形成を示し、さらに 4.7%が継続的な形成を示した）。抗体陽性及び薬物血漿中濃度の継続的な低下を示した患者の全体的な割合は 9.1%と推定された。プラセボ対照比較試験と同様、抗体陽性は一部の患者で有効性の低下と関連した。

第 III 相臨床試験のデータに基づく薬力学モデルによると、MTX 非併用下で Cimzia の推奨用量（初期用量を投与後、2 週間毎に 200 mg を投与）を 6 ヵ月継続した場合、患者の 15%に抗体が発現すると予測される。この値は、併用する MTX の投与量の増量により減少する。これらのデータは、実測値と整合していた。

軸性脊椎関節炎

軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎及び X 線所見のない軸性脊椎関節炎の部分集団）を対象とする AS001 第 III 相プラセボ対照試験では、Cimzia に対する抗体が第 24 週までに 1 回以上検出された患者の全患者に対する割合は 4.4%であった。抗体形成は薬物血漿中濃度の低値と関連性があった。

試験全体の期間中（最長 192 週間）、少なくとも 1 回 Cimzia に対する抗体が検出可能であった患者の全体的な割合は 9.6%であった（4.8%が Cimzia に対する一過性の抗体の形成を示し、さらに 4.8%が継続的な形成を示した）。抗体陽性及び薬剤血漿中濃度の継続的な低下を示した患者の全体的な割合は 6.8%と推定された。

関節症性乾癬

関節症性乾癬患者を対象とする第 III 相プラセボ対照試験では、Cimzia に対する抗体が第 24 週までに 1 回以上検出された全患者の割合は 11.7%であった。抗体形成は薬物血漿中濃度の低値と関連性があった。

試験全体の期間中（最長 4 年間の曝露）、少なくとも 1 回 Cimzia に対する抗体が検出可能であった患者の全体的な割合は 17.3%であった（8.7%が Cimzia に対する一過性の抗体の形成を示し、さらに 8.7%が継続的な形成を示した）。抗体陽性及び薬剤血漿中濃度の継続的な低下を示した患者の全体的な割合は 11.5%と推定された。

尋常性乾癬

第 III 相プラセボ及び実薬対照試験において、Cimzia に対する抗体が第 48 週までに 1 回以上検出された患者の割合は Cimzia 400 mg 2 週毎投与群で 8.3 %（265 例中 22 例）、Cimzia 200 mg 2 週毎投与群で 19.2%（281 例中 54 例）であった。CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、60 例が抗体陽性であった。このうち 27 例が中和抗体評価可能例であり、抗体陽性となった。抗体陽性は血漿中薬物濃度の低値及び一部の患者における有効性の低下と関連した。

すべての適応

上記のデータは ELISA で検査結果が Cimzia に対する抗体陽性と判断された患者の割合を反映し、検査の感度及び特異度に強く依存する。さらに、検査で認められた抗体発生頻度はサンプルの取り扱い、サンプル収集のタイミング、併用薬、及び基礎疾患を含む複数の因子により影響される可能性がある。これらの理由から、Cimzia に対する抗体の発生率とその他の TNF 阻害薬に対する抗体の発生率との比較は適切ではない。

X 線所見のない軸性脊椎関節炎

過去の試験よりも高感度で薬剤耐性のある試験法を用いた X 線所見のない軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照試験では、投与から 52 週間後までに、セルトリズマブ ペゴルに抗体陽性を示した全体での患者の発現率は 97%（255 例中 248 例）であった。最大の力価のみがセルトリズマブ ペゴル血漿中濃度の低下と関連していたが、有効性への影響は認められなかった。抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性患者の約 22%（248 例中 54 例）が、いずれの時点でも中和活性を示す抗体を有していた。

5.2 薬物動態

セルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度は、概して用量に比例しており、関節リウマチ患者及び乾癬患者で観察される薬物動態は、健康被験者で観察される薬物動態と一致していた。

吸収

皮下投与後のセルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度は 54～171 時間で最高値に達した。セルトリズマブ ペゴル皮下投与のバイオアベイラビリテイー（F）は、静脈内投与と比較したとき約 80%（範囲：76%～88%）である。

分布

見かけの分布容積（V/F）は、関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析で 8.01 L と推定され、尋常性乾癬を有する患者における母集団薬物動態解析では 4.71 L と推定された。

生体内変化及び排泄

PEG 化（ペプチドと PEG ポリマーの共有結合）は、腎クリアランスの低下、蛋白分解の低下及び免疫原性の低下など様々な機序により、これらの分子の血液循環からの排泄を遅延させる。したがって、セルトリズマブ ペゴルでは、抗体の Fab'フラグメントを PEG と結合することにより、Fab'の終末相血漿中半減期（$t_{1/2}$）を、完全な抗体製剤と同程度に延長した。$t_{1/2}$は、試験を行ったすべての用量で約 14 日であった。

皮下投与後のクリアランスは、関節リウマチ母集団薬物動態解析では、21.0 mL/h と推定され、被験者間変動（CV）は 30.8%、被験者内変動は 22.0%であった。過去の ELISA 法を使用して評価したとき、セルトリズマブ ペゴルに対する抗体が存在する場合、クリアランスは約 3 倍に増加した。体重 40 kg 又は 120 kg の関節リウマチ患者のクリアランスは、70 kg の患者と比較すると、40 kg では 29%低く、120 kg では 38%高かった。乾癬患者における皮下投与後のクリアランスは 14 mL/h と推定され、被験者間変動（CV）は 22.2%であった。

蛋白質から成る Fab'フラグメントは、蛋白分解によってペプチドとアミノ酸に分解されると予想される。遊離した PEG 部分は、血漿から迅速に消失し、程度は不明であるが腎臓から排泄される。

特殊な集団

腎機能障害

腎機能障害がセルトリズマブ ペゴル又はPEG部分の薬物動態に及ぼす影響を評価するための特別な臨床試験は、実施されていない。しかし、軽度の腎機能障害を有する被験者の母集団薬物動態解析では、クレアチニンクリアランスへの影響は示されなかった。中等度及び重度の腎機能障害患者に対する推奨用量を提示するための十分なデータはない。セルトリズマブ ペゴルのPEG部分の薬物動態は腎機能に依存すると考えられるが、腎機能障害を有する患者で評価は実施されていない。

肝機能障害

肝機能障害がセルトリズマブ ペゴルの薬物動態に及ぼす影響を評価するための特別な臨床試験は、実施されていない。

高齢患者（65歳以上）

高齢患者を対象とした特別な臨床試験は、実施されていない。しかしながら、65歳以上の関節リウマチ患者78例（解析対象集団の13.2%、最年長は83歳）を含む母集団薬物動態解析では、年齢の影響は認められなかった。成人尋常性乾癬の母集団薬物動態解析でも年齢の影響は認められなかった。

性別

性別はセルトリズマブ ペゴルの薬物動態に対して影響を与えなかった。体重の減少でクリアランスも減少することから、女性においてセルトリズマブ ペゴルの全身曝露量は、一般的に高くなる可能性がある。

薬物動態学的/薬力学的関係

関節リウマチ患者における第II相及び第III相臨床試験のデータを基に、投与間隔のセルトリズマブ ペゴルの平均血漿中濃度（C_{avg}）と有効性（ACR 20改善と定義）における母集団での曝露量-改善関係を調べた。その結果、最大ACR 20改善効果の50%を達成するC_{avg}（EC_{50}）は17 μg/mL（95%信頼区間：10～23 μg/mL）であった。同様に、乾癬患者における第III相臨床試験のデータに基づいたセルトリズマブ ペゴルの平均血漿中濃度とPASIにおける母集団での曝露量-改善関係において、EC_{90}は11.1 μg/mLであった。

5.3　非臨床安全性試験

カニクイザルを用いて主要な非臨床安全性試験を実施した。ヒトにおける用量よりも高い用量で行ったラット及びサルでの病理組織学的評価では、多くの器官（リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸部、脳の脈絡叢及び脈絡叢の上皮細胞内）に細胞（主にマクロファージ）の空胞化が認められた。これは、PEG成分が細胞内に取り込まれたことによる可能性が高い。*In vitro*

で空胞化したヒトのマクロファージの機能検査を行ったところ、検査された機能はすべて保持されていた。ラットを用いた試験では単回投与された PEG の 90%超が、3 ヵ月以内に主な排泄経路である尿から排泄された。

セルトリズマブ ペゴルは、げっ歯類の TNF と交差反応しないため、反応する同種のラット TNF を使い、生殖発生毒性試験を実施した。しかし、このデータでヒトにおけるセルトリズマブ ペゴルのリスクを評価するには限界がある。TNFα 活性を持続的に抑制した後、げっ歯類の PEG 化抗ラット TNFα Fab'（cTN3 PF）を用いて実施した試験では、妊娠ラットの健康状態、雌ラットの受胎能、胚及び胎児発生、周産期及び出生後の生殖指数に対して影響を及ぼさなかった。雄ラットでは、精子の運動性の減少、精子数の減少傾向が認められた。

分布試験の結果、cTN3 PF の乳汁への移行及び胎盤通過により胎児又は新生児の血流中に移行する量は無視できる程度であった。セルトリズマブ ペゴルは、ヒト新生児 Fc 受容体（FcRn）に結合しない。*ex vivo* のヒト閉回路胎盤通過モデルにおいても胎児側濃度は測定下限値近傍かそれ以下であった。更に、ヒト FcRn 導入細胞における FcRn 依存性細胞透過は無視できる程度であった。（4.6 項を参照）。

非臨床試験では、遺伝毒性又は染色体異常などの影響はなかった。セルトリズマブ ペゴルでは、がん原性試験は実施されていない。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

酢酸ナトリウム
塩化ナトリウム
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤は、他の医薬品と混合しないこと。

6.3 有効期間

2 年
室温（最高 25℃ まで）での保管に関する有効期間については 6.4 項を参照のこと。

6.4 保管上の注意

冷蔵で保管（2℃～8℃）
凍結不可
プレフィルドシリンジは光が当たらないよう、外箱に入れて保管すること。
プレフィルドシリンジは、1 回に限り、一定期間（最長 10 日間）、遮光のもと室温（25℃ まで）で保管してもよい。当該プレフィルドシリンジについては、この期間終了時に**使用するか、使用しない場合には廃棄すること**。

6.5 容器の性質及び内容物

セルトリズマブ ペゴル 200 mg 含有のプレフィルドシリンジ 1 mL（Type I ガラス、ブロモチブル製ゴム栓付）。注射針シールドは、天然ゴムラテックスの誘導体を含むスチレンブタジエンゴムである（4.4 項を参照）。

1 パック：プレフィルドシリンジ 2 本とアルコールスワブ 2 枚入り。
マルチパック；プレフィルドシリンジ 6 本（2 本ずつ 3 パック）とアルコールスワブ 6 枚（2 枚ずつ 3 パック）入り。
マルチパック；プレフィルドシリンジ 10 本（2 本ずつ 5 パック）とアルコールスワブ 10 枚（2 枚ずつ 5 パック）入り。
1 パック：ニードルガード付きプレフィルドシリンジ 2 本とアルコールスワブ 2 枚入り（医療従事者専用）

すべてのパックサイズを発売するとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

プレフィルドシリンジの Cimzia の調製及び投与に関する包括的な説明は添付文書に記載されている。

本製品は、繰り返し使用できない。

未使用又は使用後の本製品を処分する時は、各地域の規則に従うこと。

7. 販売権者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

8. 販売承認番号

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

9. 初回承認日 / 承認変更日

初回承認日：2009 年 10 月 1 日

最新更新日：2014 年 5 月 16 日

10. 改訂日

{MM/YYYY}

本製品についての詳細情報は欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu に記載している。

1.6.3 米国における添付文書

米国における添付文書の原文を 1.6.3.1 項に、その和訳を 1.6.3.2 項に示す。

1.6.3.1 米国における添付文書 原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CIMZIA® safely and effectively. See full prescribing information for CIMZIA.

CIMZIA (certolizumab pegol) for injection, for subcutaneous use
CIMZIA (certolizumab pegol) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2008

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Increased risk of serious infections leading to hospitalization or death including tuberculosis (TB), bacterial sepsis, invasive fungal infections (such as histoplasmosis), and infections due to other opportunistic pathogens (5.1).**
- **CIMZIA should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis (5.1).**
- **Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting CIMZIA (5.1).**
- **Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative (5.1)**
- **Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers, of which CIMZIA is a member (5.2). CIMZIA is not indicated for use in pediatric patients. (8.4)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.5)	03/2019
Indications and Usage (1.6)	05/2018
Dosage and Administration (2.5)	03/2019
Dosage and Administration (2.6)	05/2018
Dosage and Administration (2.7)	02/2019
Contraindications (4)	05/2018
Warnings and Precautions (5.4)	02/2019

----------INDICATIONS AND USAGE----------
CIMZIA is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for:

- Reducing signs and symptoms of Crohn's disease and maintaining clinical response in adult patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy (1.1)
- Treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (1.2)
- Treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. (1.3)
- Treatment of adults with active ankylosing spondylitis (1.4)
- Treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation (1.5)
- Treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy (1.6)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
CIMZIA is administered by subcutaneous injection. The recommended initial dose of CIMZIA is 400 mg (given as two subcutaneous injections of 200 mg) (2).

Crohn's Disease (2.1)

- 400 mg initially and at Weeks 2 and 4. If response occurs, follow with 400 mg every four weeks

Rheumatoid Arthritis (2.2)

- 400 mg initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week; for maintenance dosing, 400 mg every 4 weeks can be considered

Psoriatic Arthritis (2.3)

- 400 mg initially and at week 2 and 4, followed by 200 mg every other week; for maintenance dosing, 400 mg every 4 weeks can be considered.

Ankylosing Spondylitis (2.4)

- 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week or 400 mg every 4 weeks.

Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (2.5)

- 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week or 400 mg every 4 weeks.

Plaque Psoriasis (2.6, 14.6)

- 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) every other week. For some patients (with body weight ≤ 90 kg), a dose of 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week may be considered.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- For injection: 200 mg lyophilized powder in a single-dose vial (3)
- Injection: 200 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Serious hypersensitivity reaction to certolizumab pegol or to any of the excipients. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Serious Infections: CIMZIA should not be initiated in patients with an active infection. Monitor for infection during and after treatment; discontinue if a serious infection develops. If invasive fungal infection develops in patients who reside or travel to regions where mycoses are endemic, consider empiric antifungal therapy. (5.1)
- Malignancies: Cases of lymphoma and other malignancies have been observed among patients receiving TNF blockers, including CIMZIA. (5.2)
- Heart Failure: Monitor patients for new onset or worsening congestive heart failure. (5.3)
- Hypersensitivity Reactions: Discontinue CIMZIA and institute appropriate therapy if anaphylaxis or other serious hypersensitivity reactions occur. (5.4)
- Hepatitis B Virus Reactivation: Test for HBV infection before starting CIMZIA. Monitor HBV carriers during and several months after therapy. If reactivation occurs, stop CIMZIA and begin anti-viral therapy (5.5)
- Neurologic Reactions: Exacerbation or new onset demyelinating disease may occur; use caution in patients with pre-existing or recent-onset demyelinating disorders. (5.6)
- Hematological Reactions (including leukopenia, pancytopenia and thrombocytopenia): Use with caution in patients who have ongoing, or a history of, significant hematologic abnormalities. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms develop; consider discontinuing CIMZIA in patients with confirmed abnormalities. (5.7)
- Use with Anakinra, Abatacept, Rituximab and Natalizumab: Increased risk of serious infections; concomitant use is not recommended. (5.8, 7.1)
- Autoimmunity: Discontinue CIMZIA if lupus-like syndrome develops. (5.9)
- Live vaccines: Avoid use with CIMZIA (5.10, 7.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥7%): upper respiratory tract infection, rash, and urinary tract infection (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 1-866-822-0068 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Laboratory Tests: May cause erroneously elevated aPTT results. (7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Crohn's Disease
1.2 Rheumatoid Arthritis
1.3 Psoriatic Arthritis
1.4 Ankylosing Spondylitis
1.5 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis
1.6 Plaque Psoriasis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Crohn's Disease
2.2 Rheumatoid Arthritis
2.3 Psoriatic Arthritis
2.4 Ankylosing Spondylitis
2.5 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis
2.6 Plaque Psoriasis
2.7 Preparation and Administration of CIMZIA Using the Lyophilized Powder for Injection
2.8 Preparation and Administration of CIMZIA Using the Prefilled Syringe
2.9 Monitoring to Assess Safety
2.10 Concomitant Medications
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Serious Infections
5.2 Malignancies
5.3 Heart Failure
5.4 Hypersensitivity Reactions
5.5 Hepatitis B Virus Reactivation
5.6 Neurologic Reactions
5.7 Hematological Reactions
5.8 Use with Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (Biological DMARDs)
5.9 Autoimmunity
5.10 Immunizations
5.11 Immunosuppression
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Use with Anakinra, Abatacept, Rituximab and Natalizumab
7.2 Live Vaccines
7.3 Laboratory Tests
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Crohn's Disease
14.2 Rheumatoid Arthritis
14.3 Psoriatic Arthritis
14.4 Ankylosing Spondylitis
14.5 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis
14.6 Plaque Psoriasis
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with CIMZIA are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)].* Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

CIMZIA should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis, including reactivation of latent tuberculosis. Patients with tuberculosis have frequently presented with disseminated or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before CIMZIA use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to CIMZIA use.**
- **Invasive fungal infections, including histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, and pneumocystosis. Patients with histoplasmosis or other invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized disease. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. Empiric anti-fungal therapy should be considered in patients at risk for invasive fungal infections who develop severe systemic illness.**
- **Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens, including Legionella and Listeria.**

The risks and benefits of treatment with CIMZIA should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with CIMZIA, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy. *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)].*

MALIGNANCY

Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers, of which CIMZIA is a member *[see Warnings and Precautions (5.2)].* CIMZIA is not indicated for use in pediatric patients.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Crohn's Disease

CIMZIA is indicated for reducing signs and symptoms of Crohn's disease and maintaining clinical response in adult patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy.

1.2 Rheumatoid Arthritis

CIMZIA is indicated for the treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA).

1.3 Psoriatic Arthritis

CIMZIA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis (PsA).

1.4 Ankylosing Spondylitis

CIMZIA is indicated for the treatment of adults with active ankylosing spondylitis (AS). *[see Clinical Studies (14.4)]*

1.5 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

CIMZIA is indicated for the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) with objective signs of inflammation *[see Clinical Studies (14.5)]*.

1.6 Plaque Psoriasis

CIMZIA is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis (PsO) who are candidates for systemic therapy or phototherapy *[see Clinical Studies (14.6)]*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

CIMZIA is administered by subcutaneous injection**.** Injection sites should be rotated and injections should not be given into areas where the skin is tender, bruised, red or hard. When a 400 mg dose is needed (given as two subcutaneous injections of 200 mg), injections should occur at separate sites in the thigh or abdomen.

The solution should be carefully inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be a clear colorless to yellow liquid, essentially free from particulates and should not be used if cloudy or if foreign particulate matter is present. CIMZIA does not contain preservatives; therefore, unused portions of drug remaining in the syringe or vial should be discarded.

2.1 Crohn's Disease

The recommended initial adult dose of CIMZIA is 400 mg (given as two subcutaneous injections of 200 mg) initially, and at Weeks 2 and 4. In patients who obtain a clinical response, the recommended maintenance regimen is 400 mg every four weeks.

2.2 Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of CIMZIA for adult patients with rheumatoid arthritis is 400 mg (given as two subcutaneous injections of 200 mg) initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week. For maintenance dosing, CIMZIA 400 mg every 4 weeks can be considered *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2.3 Psoriatic Arthritis

The recommended dose of CIMZIA for adult patients with psoriatic arthritis is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at week 2 and 4, followed by 200 mg every other week. For maintenance dosing, CIMZIA 400 mg every 4 weeks can be considered *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2.4 Ankylosing Spondylitis

The recommended dose of CIMZIA for adult patients with ankylosing spondylitis is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks.

2.5 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

The recommended dose of CIMZIA for adult patients with non-radiographic axial spondyloarthritis is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks.

2.6 Plaque Psoriasis

The recommended dose of CIMZIA for adults with moderate-to-severe plaque psoriasis is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) every other week.

For some patients (with body weight ≤ 90 kg), CIMZIA 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week can be considered *[see Clinical Studies (14.6)]*.

2.7 Preparation and Administration of CIMZIA Using the Lyophilized Powder for Injection

CIMZIA Lyophilized powder should be prepared and administered by a health care professional. CIMZIA is provided in a package that contains everything required to reconstitute and inject the drug *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*. Step-by-step preparation and administration instructions are provided below.

Preparation and Storage

a. If refrigerated, remove CIMZIA from the refrigerator and allow the vial(s) to sit at room temperature for 30 minutes before reconstituting. Do not warm the vial in any other way. Use appropriate aseptic technique when preparing and administering CIMZIA.
b. Reconstitute the vial(s) of CIMZIA with 1 mL of Sterile Water for Injection, USP using the 20-gauge needle provided. The sterile water for injection should be directed at the vial wall rather than directly on CIMZIA.
c. Gently swirl each vial of CIMZIA for about one minute without shaking, assuring that all of the powder comes in contact with the Sterile Water for Injection. The swirling should be as gentle as possible in order to avoid creating a foaming effect.
d. Continue swirling every 5 minutes as long as non-dissolved particles are observed. Full reconstitution may take as long as 30 minutes. The final reconstituted solution contains 200 mg/mL and should be clear to opalescent, colorless to pale yellow liquid essentially free from particulates.
e. Once reconstituted, CIMZIA can be stored in the vials for up to 24 hours between 2° to 8° C (36° to 46° F) prior to injection. Do not freeze.

Administration

a. Prior to injecting, reconstituted CIMZIA should be at room temperature but do not leave reconstituted CIMZIA at room temperature for more than two hours prior to administration.
b. Withdraw the reconstituted solution into a separate syringe for each vial using a new 20-gauge needle for each vial so that each syringe contains 1 mL of CIMZIA (200 mg of certolizumab pegol).
c. Replace the 20-gauge needle(s) on the syringes with a 23-gauge(s) for administration.
d. Inject the full contents of the syringe(s) subcutaneously, by pinching the skin of the thigh or abdomen. Where a 400 mg dose is required, two injections are required, therefore, separate sites should be used for each 200 mg injection.

2.8 Preparation and Administration of CIMZIA Using the Prefilled Syringe

After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with the CIMZIA Prefilled Syringe if a physician determines that it is appropriate.

- If refrigerated, remove the prefilled syringe from the carton and let it warm to room temperature.
- Inspect the liquid in the prefilled syringe. It should be clear and colorless to yellow and free from particulates. Discard the syringe if cloudy, discolored or contains particulates.
- Suitable sites for injection include the thigh or abdomen at least 2 inches away from the navel.

Inject at least 1 inch from the previous site.
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red or hard, or where there are scars or stretch marks.

The needle shield inside the removable cap of the CIMZIA prefilled syringe contains a derivative of natural rubber latex which may cause allergic reactions and should be handled with caution by latex-sensitive individuals *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

2.9 Monitoring to Assess Safety

Before initiation of therapy with CIMZIA, all patients must be evaluated for both active and inactive (latent) tuberculosis infection. The possibility of undetected latent tuberculosis should be considered in patients who have immigrated from or traveled to countries with a high prevalence of tuberculosis or had close contact with a person with active tuberculosis. Appropriate screening tests (e.g. tuberculin skin test and chest x-ray) should be performed in all patients.

2.10 Concomitant Medications

CIMZIA may be used as monotherapy or concomitantly with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

The use of CIMZIA in combination with biological DMARDs or other tumor necrosis factor (TNF) blocker therapy is not recommended.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 200 mg of white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution

Injection: 200 mg/mL clear to opalescent, colorless to pale yellow solution in a single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

CIMZIA is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity reaction to certolizumab pegol or to any of the excipients. Reactions have included angioedema, anaphylaxis, serum sickness, and urticaria *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Serious Infections

[see Boxed Warning]

Patients treated with CIMZIA are at an increased risk for developing serious infections involving various organ systems and sites that may lead to hospitalization or death.

Opportunistic infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, parasitic, or other opportunistic pathogens including aspergillosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionellosis, listeriosis, pneumocystosis and tuberculosis have been reported with TNF blockers. Patients have frequently presented with disseminated rather than localized disease.

Treatment with CIMZIA should not be initiated in patients with an active infection, including clinically important localized infections. Patients greater than 65 years of age, patients with co-morbid conditions, and/or patients taking concomitant immunosuppressants (e.g. corticosteroids or methotrexate) may be at a greater risk of infection. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating therapy in patients:

- with chronic or recurrent infection

- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis
- with underlying conditions that may predispose them to infection

Tuberculosis

Cases of reactivation of tuberculosis or new tuberculosis infections have been observed in patients receiving CIMZIA, including patients who have previously or concomitantly received treatment for latent or active tuberculosis. Reports included cases of pulmonary and extrapulmonary (i.e., disseminated) tuberculosis. Evaluate patients for tuberculosis risk factors and test for latent infection prior to initiating CIMZIA and periodically during therapy.

Treatment of latent tuberculosis infection prior to therapy with TNF-blocking agents has been shown to reduce the risk of tuberculosis reactivation during therapy. Prior to initiating CIMZIA, assess if treatment for latent tuberculosis is needed; and consider an induration of 5 mm or greater a positive tuberculin skin test result, even for patients previously vaccinated with Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of CIMZIA in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Despite previous or concomitant treatment for latent tuberculosis, cases of active tuberculosis have occurred in patients treated with CIMZIA. Some patients who have been successfully treated for active tuberculosis have redeveloped tuberculosis while being treated with CIMZIA. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision of whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Strongly consider tuberculosis in patients who develop a new infection during CIMZIA treatment, especially in patients who have previously or recently traveled to countries with a high prevalence of tuberculosis, or who have had close contact with a person with active tuberculosis.

Monitoring

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with CIMZIA, including the development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy. Tests for latent tuberculosis infection may also be falsely negative while on therapy with CIMZIA.

CIMZIA should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with CIMZIA should be closely monitored, undergo a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, and appropriate antimicrobial therapy should be initiated.

Invasive Fungal Infections

For patients who reside or travel in regions where mycoses are endemic, invasive fungal infection should be suspected if they develop a serious systemic illness. Appropriate empiric antifungal therapy should be considered while a diagnostic workup is being performed. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. When feasible, the decision to administer empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the diagnosis and treatment of invasive fungal infections and should take into account both the risk for severe fungal infection and risks of antifungal therapy.

5.2 Malignancies

In the controlled portions of clinical studies of some TNF blockers, more cases of malignancies have been observed among patients receiving TNF blockers compared to control patients. During controlled and open-labeled portions of CIMZIA studies of Crohn's disease and other diseases, malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) were observed at a rate (95% confidence interval) of 0.5 (0.4, 0.7) per 100 patient-years among 4,650 CIMZIA-treated patients versus a rate of 0.6 (0.1, 1.7) per 100 patient-years among 1,319 placebo-treated patients. During CIMZIA studies of psoriasis, malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) were observed corresponding to an incidence rate of 0.5 (0.2, 1.0) per 100 subject-years among a total of 995 subjects who received CIMZIA. The size of the control group and limited duration of the controlled portions of the studies precludes the ability to draw firm conclusions.

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents, and young adults who received treatment with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age), of which CIMZIA is a member. Approximately half the cases were lymphomas, including Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression and malignancies that are not usually observed in children and adolescents. The malignancies occurred after a median of 30 months of therapy (range 1 to 84 months). Most of the patients were receiving concomitant immunosuppressants. These cases were reported post-marketing and are derived from a variety of sources including registries and spontaneous post-marketing reports. CIMZIA is not indicated for use in pediatric patients.

In the controlled portions of clinical trials of all the TNF blockers, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving TNF blockers compared to control patients. In controlled studies of CIMZIA for Crohn's disease and other investigational uses, there was one case of lymphoma among 2,657 Cimzia-treated patients and one case of Hodgkin's lymphoma among 1,319 placebo-treated patients.

In the CIMZIA RA clinical trials (placebo-controlled and open label) a total of three cases of lymphoma were observed among 2,367 patients. This is approximately 2-fold higher than expected in the general population. Patients with RA, particularly those with highly active disease, are at a higher risk for the development of lymphoma. In the CIMZIA PsO clinical trials (placebo-controlled and open label) there was one case of Hodgkin's lymphoma.

Rates in clinical studies for CIMZIA cannot be compared to the rates of clinical trials of other TNF blockers and may not predict the rates observed when CIMZIA is used in a broader patient population. Patients with Crohn's disease that require chronic exposure to immunosuppressant therapies may be at higher risk than the general population for the development of lymphoma, even in the absence of TNF blocker therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The potential role of TNF blocker therapy in the development of malignancies in adults is not known.

Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma that has a very aggressive disease course and is usually fatal, have been reported in patients treated with TNF blockers, including CIMZIA. The majority of reported TNF blocker cases occurred in adolescent and young adult males with Crohn's disease or ulcerative colitis. Almost all of these patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine and/or 6-mercaptopurine (6-MP) concomitantly with a TNF blocker at or prior to diagnosis. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to use of a TNF blocker or a TNF blocker in combination with these other

immunosuppressants. The potential risk of using a TNF blocker in combination with azathioprine or 6-MP should be carefully considered.

Cases of acute and chronic leukemia have been reported in association with post-marketing TNF-blocker use in RA and other indications. Even in the absence of TNF-blocker therapy, patients with RA may be at a higher risk (approximately 2-fold) than the general population for the development of leukemia.

Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF blockers, including CIMZIA. Periodic skin examinations are recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

5.3 Heart Failure

Cases of worsening congestive heart failure (CHF) and new onset CHF have been reported with TNF blockers, including CIMZIA. CIMZIA has not been formally studied in patients with CHF; however, in clinical studies in patients with CHF with another TNF blocker, worsening congestive heart failure (CHF) and increased mortality due to CHF were observed. Exercise caution in patients with heart failure and monitor them carefully [see *Adverse Reactions (6.1)]*.

5.4 Hypersensitivity Reactions

The following symptoms that could be compatible with hypersensitivity reactions have been reported rarely following CIMZIA administration to patients: angioedema, anaphylaxis, dyspnea, hypotension, rash, serum sickness, and urticaria. Some of these reactions occurred after the first administration of CIMZIA. If such reactions occur, discontinue further administration of CIMZIA and institute appropriate therapy. There are no data on the risks of using CIMZIA in patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction towards another TNF blocker; in these patients caution is needed *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The needle shield inside the removable cap of the CIMZIA prefilled syringe contains a derivative of natural rubber latex which may cause an allergic reaction in individuals sensitive to latex.

5.5 Hepatitis B Virus Reactivation

Use of TNF blockers, including CIMZIA, has been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients who are chronic carriers of this virus. In some instances, HBV reactivation occurring in conjunction with TNF blocker therapy has been fatal. The majority of reports have occurred in patients concomitantly receiving other medications that suppress the immune system, which may also contribute to HBV reactivation.

Test patients for HBV infection before initiating treatment with CIMZIA. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended. Adequate data are not available on the safety or efficacy of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF blocker therapy to prevent HBV reactivation. Patients who are carriers of HBV and require treatment with CIMZIA should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy.

In patients who develop HBV reactivation, discontinue CIMZIA and initiate effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment. The safety of resuming TNF blocker therapy after HBV reactivation is controlled is not known. Therefore, exercise caution when considering resumption of CIMZIA therapy in this situation and monitor patients closely.

5.6 Neurologic Reactions

Use of TNF blockers, of which CIMZIA is a member, has been associated with rare cases of new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disease, including multiple sclerosis, and with peripheral demyelinating disease, including Guillain-Barré syndrome. Exercise caution in considering the use of CIMZIA in patients with pre-

existing or recent-onset central or peripheral nervous system demyelinating disorders. Rare cases of neurological disorders, including seizure disorder, optic neuritis, and peripheral neuropathy have been reported in patients treated with CIMZIA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.7 Hematological Reactions

Rare reports of pancytopenia, including aplastic anemia, have been reported with TNF blockers. Adverse reactions of the hematologic system, including medically significant cytopenia (e.g., leukopenia, pancytopenia, thrombocytopenia) have been infrequently reported with CIMZIA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The causal relationship of these events to CIMZIA remains unclear.

Although no high risk group has been identified, exercise caution in patients being treated with CIMZIA who have ongoing, or a history of, significant hematologic abnormalities. Advise all patients to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias or infection (e.g., persistent fever, bruising, bleeding, pallor) while on CIMZIA. Consider discontinuation of CIMZIA therapy in patients with confirmed significant hematologic abnormalities.

5.8 Use with Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (Biological DMARDs)

Serious infections were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra (an interleukin-1 antagonist) and another TNF blocker, etanercept, with no added benefit compared to etanercept alone. A higher risk of serious infections was also observed in combination use of TNF blockers with abatacept and rituximab. Because of the nature of the adverse events seen with this combination therapy, similar toxicities may also result from the use of CIMZIA in this combination. Therefore, the use of CIMZIA in combination with other biological DMARDs is not recommended *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.9 Autoimmunity

Treatment with CIMZIA may result in the formation of autoantibodies and rarely, in the development of a lupus-like syndrome. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with CIMZIA, discontinue treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.10 Immunizations

Patients treated with CIMZIA may receive vaccinations, except for live or live attenuated vaccines. No data are available on the response to live vaccinations or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving CIMZIA.

In a placebo-controlled clinical trial of patients with rheumatoid arthritis, no difference was detected in antibody response to vaccine between CIMZIA and placebo treatment groups when the pneumococcal polysaccharide vaccine and influenza vaccine were administered concurrently with CIMZIA. Similar proportions of patients developed protective levels of anti-vaccine antibodies between CIMZIA and placebo treatment groups; however patients receiving CIMZIA and concomitant methotrexate had a lower humoral response compared with patients receiving CIMZIA alone. The clinical significance of this is unknown.

5.11 Immunosuppression

Since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses, the possibility exists for TNF blockers, including CIMZIA, to affect host defenses against infections and malignancies. The impact of treatment with CIMZIA on the development and course of malignancies, as well as active and/or chronic infections, is not fully understood *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*. The safety and efficacy of CIMZIA in patients with immunosuppression has not been formally evaluated.

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious adverse reactions were:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

- Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Heart Failure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying and controlled conditions, adverse reaction rates observed in clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug, and may not predict the rates observed in a broader patient population in clinical practice.

In premarketing controlled trials of all patient populations combined the most common adverse reactions (≥ 8%) were upper respiratory infections (18%), rash (9%) and urinary tract infections (8%).

Adverse Reactions Most Commonly Leading to Discontinuation of Treatment in Premarketing Controlled Trials

The proportion of patients with Crohn's disease who discontinued treatment due to adverse reactions in the controlled clinical studies was 8% for CIMZIA and 7% for placebo. The most common adverse reactions leading to the discontinuation of CIMZIA (for at least 2 patients and with a higher incidence than placebo) were abdominal pain (0.4% CIMZIA, 0.2% placebo), diarrhea (0.4% CIMZIA, 0% placebo), and intestinal obstruction (0.4% CIMZIA, 0% placebo).

The proportion of patients with rheumatoid arthritis who discontinued treatment due to adverse reactions in the controlled clinical studies was 5% for CIMZIA and 2.5% for placebo. The most common adverse reactions leading to discontinuation of CIMZIA were tuberculosis infections (0.5%); and pyrexia, urticaria, pneumonia, and rash (0.3%).

Controlled Studies with Crohn's Disease

The data described below reflect exposure to CIMZIA at 400 mg subcutaneous dosing in studies of patients with Crohn's disease. In the safety population in controlled studies, a total of 620 patients with Crohn's disease received CIMZIA at a dose of 400 mg, and 614 subjects received placebo (including subjects randomized to placebo in Study CD2 following open label dosing of CIMZIA at Weeks 0, 2, 4). In controlled and uncontrolled studies, 1,564 patients received CIMZIA at some dose level, of whom 1,350 patients received 400 mg CIMZIA. Approximately 55% of subjects were female, 45% were male, and 94% were Caucasian. The majority of patients in the active group were between the ages of 18 and 64.

During controlled clinical studies, the proportion of patients with serious adverse reactions was 10% for CIMZIA and 9% for placebo. The most common adverse reactions (occurring in ≥ 5% of CIMZIA-treated patients, and with a higher incidence compared to placebo) in controlled clinical studies with CIMZIA were upper respiratory infections (e.g. nasopharyngitis, laryngitis, viral infection) in 20% of CIMZIA-treated patients and 13% of placebo-treated patients, urinary tract infections (e.g. bladder infection, bacteriuria, cystitis) in 7% of CIMZIA-treated patients and in 6% of placebo-treated patients, and arthralgia (6% CIMZIA, 4% placebo).

Other Adverse Reactions

The most commonly occurring adverse reactions in controlled trials of Crohn's disease were described above. Other serious or significant adverse reactions reported in controlled and uncontrolled studies in Crohn's disease and other diseases, occurring in patients receiving CIMZIA at doses of 400 mg or other doses include:

Blood and lymphatic system disorders: Anemia, leukopenia, lymphadenopathy, pancytopenia, and thrombophilia.

Cardiac disorders: Angina pectoris, arrhythmias, atrial fibrillation, cardiac failure, hypertensive heart disease, myocardial infarction, myocardial ischemia, pericardial effusion, pericarditis, stroke and transient ischemic attack.

Eye disorders: Optic neuritis, retinal hemorrhage, and uveitis.

General disorders and administration site conditions: Bleeding and injection site reactions.

Hepatobiliary disorders: Elevated liver enzymes and hepatitis.

Immune system disorders: Alopecia totalis.

Psychiatric disorders: Anxiety, bipolar disorder, and suicide attempt.

Renal and urinary disorders: Nephrotic syndrome and renal failure.

Reproductive system and breast disorders: Menstrual disorder.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Dermatitis, erythema nodosum, and urticaria.

Vascular disorders: Thrombophlebitis, vasculitis.

Controlled Studies with Rheumatoid Arthritis

CIMZIA was studied primarily in placebo-controlled trials and in long-term follow-up studies. The data described below reflect the exposure to CIMZIA in 2,367 RA patients, including 2,030 exposed for at least 6 months, 1,663 exposed for at least one year and 282 for at least 2 years; and 1,774 in adequate and well-controlled studies. In placebo-controlled studies, the population had a median age of 53 years at entry; approximately 80% were females, 93% were Caucasian and all patients were suffering from active rheumatoid arthritis, with a median disease duration of 6.2 years. Most patients received the recommended dose of CIMZIA or higher.

Table 1 summarizes the reactions reported at a rate of at least 3% in patients treated with CIMZIA 200 mg every other week compared to placebo (saline formulation), given concomitantly with methotrexate.

Table 1: Adverse Reactions Reported by ≥3% of Patients Treated with CIMZIA Dosed Every Other Week during Placebo-Controlled Period of Rheumatoid Arthritis Studies, with Concomitant Methotrexate.

Adverse Reaction (Preferred Term)	Placebo+ MTX[#] (%) N =324	CIMZIA 200 mg EOW + MTX(%) N =640
Upper respiratory tract infection	2	6
Headache	4	5
Hypertension	2	5
Nasopharyngitis	1	5
Back pain	1	4
Pyrexia	2	3
Pharyngitis	1	3
Rash	1	3
Acute bronchitis	1	3
Fatigue	2	3

[#]EOW = Every other Week, MTX = Methotrexate.

Hypertensive adverse reactions were observed more frequently in patients receiving CIMZIA than in controls. These adverse reactions occurred more frequently among patients with a baseline history of hypertension and among patients receiving concomitant corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Patients receiving CIMZIA 400 mg as monotherapy every 4 weeks in rheumatoid arthritis controlled clinical trials had similar adverse reactions to those patients receiving CIMZIA 200 mg every other week.

Other Adverse Reactions

Other infrequent adverse reactions (occurring in less than 3% of RA patients) were similar to those seen in Crohn's disease patients.

Psoriatic Arthritis Clinical Study

CIMZIA has been studied in 409 patients with psoriatic arthritis (PsA) in a placebo-controlled trial. The safety profile for patients with PsA treated with CIMZIA was similar to the safety profile seen in patients with RA and previous experience with CIMZIA.

Ankylosing Spondylitis Clinical Study

CIMZIA has been studied in 325 patients with axial spondyloarthritis of whom the majority had ankylosing spondylitis (AS) in a placebo-controlled study (AS-1). The safety profile for patients in study AS-1 treated with CIMZIA was similar to the safety profile seen in patients with RA.

Non-radiographic Axial Spondyloarthritis Clinical Study

CIMZIA has been studied in 317 patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA-1). The safety profile for patients with nr-axSpA treated with CIMZIA was similar to the safety profile seen in patients with RA and previous experience with CIMZIA.

Plaque Psoriasis Clinical Studies

In clinical studies, a total of 1112 subjects with plaque psoriasis were treated with CIMZIA. Of these, 779 subjects were exposed for at least 12 months, 551 for 18 months, and 66 for 24 months.

Data from three placebo-controlled studies (Studies PS-1, PS-2, and PS-3) in 1020 subjects (mean age 46 years, 66% males, 94% white) were pooled to evaluate the safety of CIMZIA [see Clinical Studies (14)].

Placebo-Controlled Period (Week 0-16)
In the placebo-controlled period of Studies PS-1, PS-2 and PS-3 in the 400 mg group, adverse events occurred in 63.5% of subjects in the CIMZIA group compared to 61.8% of subjects in the placebo group. The rates of serious adverse events were 4.7% in the CIMZIA group and 4.5% in the placebo group. Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% and at a higher rate in the CIMZIA group than in the placebo group.

Table 2: Adverse Reactions Occurring in ≥1% of Subjects in the CIMZIA Group and More Frequently than in the Placebo Group in the Plaque Psoriasis Studies PS-1, PS-2, and PS-3.

Adverse Reactions	Cimzia 400 mg every other week n (%) N=342	Cimzia 200 mg [5] every other week n (%) N=350	Placebo n (%) N=157
Upper respiratory tract infections[1]	75 (21.9)	68 (19.4)	33 (21.0)
Headache[2]	13 (3.8)	10 (2.9)	4 (2.5)
Injection site reactions[3]	11 (3.2)	6 (1.7)	1 (0.6)
Cough	11 (3.2)	4 (1.1)	3 (1.9)
Herpes infections[4]	5 (1.5)	5 (1.4)	2 (1.3)

1: Upper respiratory tract infection cluster includes upper respiratory tract infection, pharyngitis bacterial, pharyngitis streptococcal, upper respiratory tract infection bacterial, viral upper respiratory tract infection, viral pharyngitis, viral sinusitis, and nasopharyngitis.
2: Headache includes headache and tension headache.
3: Injection site reactions cluster includes injection site reaction, injection site erythema, injection site bruising, injection site discoloration, injection site pain, and injection site swelling.
4: Herpes infections cluster includes oral herpes, herpes dermatitis, herpes zoster, and herpes simplex.
5: Subjects received 400 mg of CIMZIA at Weeks 0, 2, and 4, followed by 200 mg every other week.

Elevated Liver Enzymes
Elevated liver enzymes were reported more frequently in the CIMZIA-treated subjects (4.3% in the 200 mg group and 2.3% in the 400 mg group) than in the placebo-treated subjects (2.5%). Of CIMZIA-treated subjects who had elevation of liver enzymes, two subjects were discontinued from the trial. In controlled Phase 3 studies of CIMZIA in adults with PsO with a controlled period duration ranging from 0 to 16 weeks, AST and/or ALT elevations ≥5 x ULN occurred in 0.9% of CIMZIA 200 mg or CIMZIA 400 mg arms and none in placebo arm.

Psoriasis-Related Adverse Events
In controlled clinical studies in psoriasis, change of plaque psoriasis into a different psoriasis sub-types (including erythrodermic, pustular and guttate), was observed in <1% of Cimzia treated subjects.

Adverse Reactions of Special Interest Across Indications
Infections
The incidence of infections in controlled studies in Crohn's disease was 38% for CIMZIA-treated patients and 30% for placebo-treated patients. The infections consisted primarily of upper respiratory infections (20% for CIMZIA, 13% for placebo). The incidence of serious infections during the controlled

clinical studies was 3% per patient-year for CIMZIA-treated patients and 1% for placebo-treated patients. Serious infections observed included bacterial and viral infections, pneumonia, and pyelonephritis.

The incidence of new cases of infections in controlled clinical studies in rheumatoid arthritis was 0.91 per patient-year for all CIMZIA-treated patients and 0.72 per patient-year for placebo-treated patients. The infections consisted primarily of upper respiratory tract infections, herpes infections, urinary tract infections, and lower respiratory tract infections. In the controlled rheumatoid arthritis studies, there were more new cases of serious infection adverse reactions in the CIMZIA treatment groups, compared to the placebo groups (0.06 per patient-year for all CIMZIA doses vs. 0.02 per patient-year for placebo). Rates of serious infections in the 200 mg every other week dose group were 0.06 per patient-year and in the 400 mg every 4 weeks dose group were 0.04 per patient-year. Serious infections included tuberculosis, pneumonia, cellulitis, and pyelonephritis. In the placebo group, no serious infection occurred in more than one subject. There is no evidence of increased risk of infections with continued exposure over time *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

In controlled clinical studies in psoriasis, the incidence rates of infections were similar in the CIMZIA and placebo groups. The infections consisted primarily of upper respiratory tract infections and viral infections (including herpes infections). Serious adverse events of infection occurred in CIMZIA-treated patients during the placebo-controlled periods of the pivotal studies (pneumonia, abdominal abscess, and hematoma infection) and Phase 2 study (urinary tract infection, gastroenteritis, and disseminated tuberculosis).

Tuberculosis and Opportunistic Infections

In completed and ongoing global clinical studies in all indications including 5,118 CIMZIA-treated patients, the overall rate of tuberculosis is approximately 0.61 per 100 patient-years across all indications.

The majority of cases occurred in countries with high endemic rates of TB. Reports include cases of disseminated (miliary, lymphatic, and peritoneal) as well as pulmonary TB. The median time to onset of TB for all patients exposed to CIMZIA across all indications was 345 days. In the studies with CIMZIA in RA, there were 36 cases of TB among 2,367 exposed patients, including some fatal cases. Rare cases of opportunistic infections have also been reported in these clinical trials. In Phase 2 and Phase 3 studies with CIMZIA in plaque psoriasis, there were 2 cases of TB among 1112 exposed patients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Malignancies

In clinical studies of CIMZIA, the overall incidence rate of malignancies was similar for CIMZIA-treated and control patients. For some TNF blockers, more cases of malignancies have been observed among patients receiving those TNF blockers compared to control patients *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Heart Failure

In placebo-controlled and open-label studies, cases of new or worsening heart failure have been reported for CIMZIA-treated patients. The majority of these cases were mild to moderate and occurred during the first year of exposure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Hypersensitivity Reactions

The following symptoms that could be compatible with hypersensitivity reactions have been reported rarely following CIMZIA administration to patients: angioedema, allergic dermatitis, dizziness (postural), dyspnea, hot flush, hypotension, injection site reactions, malaise, pyrexia, rash, serum sickness, and (vasovagal) syncope *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Autoantibodies

In clinical studies in Crohn’s disease, 4% of patients treated with CIMZIA and 2% of patients treated with placebo that had negative baseline ANA titers developed positive titers during the studies.

One of the 1,564 Crohn's disease patients treated with CIMZIA developed symptoms of a lupus-like syndrome.

In clinical trials of TNF blockers, including CIMZIA, in patients with RA, some patients have developed ANA. Four patients out of 2,367 patients treated with CIMZIA in RA clinical studies developed clinical signs suggestive of a lupus-like syndrome. The impact of long-term treatment with CIMZIA on the development of autoimmune diseases is unknown *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to certolizumab pegol in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Patients with Crohn's disease were tested at multiple time points for antibodies to certolizumab pegol during Studies CD1 and CD2. In patients continuously exposed to CIMZIA, the overall percentage of patients who were antibody positive to CIMZIA on at least one occasion was 8%; approximately 6% were neutralizing *in vitro*. No apparent correlation of antibody development to adverse events or efficacy was observed. Patients treated with concomitant immunosuppressants had a lower rate of antibody development than patients not taking immunosuppressants at baseline (3% and 11%, respectively). The following adverse events were reported in Crohn's disease patients who were antibody-positive (N = 100) at an incidence at least 3% higher compared to antibody-negative patients (N = 1,242): abdominal pain, arthralgia, edema peripheral, erythema nodosum, injection site erythema, injection site pain, pain in extremity, and upper respiratory tract infection.

In two long-term (up to 7 years of exposure), open-label Crohn's disease studies, overall 23% (207/903) of patients developed antibodies against certolizumab pegol on at least one occasion. Of the 207 patients who were antibody positive, 152 (73%) had a persistent reduction of drug plasma concentration, which represents 17% (152/903) of the study population. The data from these two studies do not suggest an association between the development of antibodies and adverse events.

The overall percentage of patients with antibodies to certolizumab pegol detectable on at least one occasion was 7% (105 of 1,509) in the rheumatoid arthritis placebo-controlled trials. Approximately one third (3%, 39 of 1,509) of these patients had antibodies with neutralizing activity *in vitro*. Patients treated with concomitant immunosuppressants (MTX) had a lower rate of antibody development than patients not taking immunosuppressants at baseline. Patients treated with concomitant immunosuppressant therapy (MTX) in RA-I, RA-II, RA-III had a lower rate of neutralizing antibody formation overall than patients treated with CIMZIA monotherapy in RA-IV (2% vs. 8%). Both the loading dose of 400 mg every other week at Weeks 0, 2 and 4 and concomitant use of MTX were associated with reduced immunogenicity.

Antibody formation was associated with lowered drug plasma concentration and reduced efficacy. In patients receiving the recommended CIMZIA dosage of 200 mg every other week with concomitant MTX, the ACR20 response was lower among antibody positive patients than among antibody-negative patients (Study RA-I, 48% versus 60%; Study RA-II 35% versus 59%, respectively). In Study RA-III, too few patients developed antibodies to allow for meaningful analysis of ACR20 response by antibody status. In Study RA-IV (monotherapy), the ACR20 response was 33% versus 56%, antibody-positive versus antibody-negative status, respectively *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No association was seen between antibody development and the development of adverse events.

Approximately 8 % (22/265) and 19% (54/281) of subjects with psoriasis who received CIMZIA 400 mg every 2 weeks and CIMZIA 200 mg every 2 weeks for 48 weeks, respectively, developed antibodies to certolizumab pegol. Of the subjects who developed antibodies to certolizumab pegol, 45% (27/60) had antibodies that were classified as neutralizing. Antibody formation was associated with lowered drug plasma concentration and reduced efficacy.

A more sensitive and drug tolerant electrochemiluminesence (ECL)-based bridging assay was used for the first time in the nr-axSpA-1 study, resulting in a greater proportion of samples having measurable antibodies to certolizumab pegol and thus a greater incidence of patients being classed as antibody positive. In the placebo-controlled trial in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, after up to 52 weeks of treatment, the overall incidence of patients who were antibody positive to certolizumab pegol was 97% (248/255 patients). Of these antibody positive patients, higher titers were associated with reduced certolizumab pegol plasma levels.

The data above reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to certolizumab pegol in an ELISA or ECL-based bridging assay, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of CIMZIA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to estimate reliably their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Vascular disorder: systemic vasculitis has been identified during post-approval use of TNF blockers.

Skin: case of severe skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, new or worsening psoriasis (all sub-types including pustular and palmoplantar), and lichenoid skin reaction have been identified during post-approval use of TNF blockers.

Immune System Disorders: sarcoidosis

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): Melanoma, Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Use with Anakinra, Abatacept, Rituximab, and Natalizumab

An increased risk of serious infections has been seen in clinical studies of other TNF-blocking agents used in combination with anakinra or abatacept, with no added benefit. Formal drug interaction studies have not been performed with rituximab or natalizumab. Because of the nature of the adverse events seen with these combinations with TNF blocker therapy, similar toxicities may also result from the use of CIMZIA in these combinations. There is not enough information to assess the safety and efficacy of such combination therapy. Therefore, the use of CIMZIA in combination with anakinra, abatacept, rituximab, or natalizumab is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

7.2 Live Vaccines

Avoid use of live (including attenuated) vaccines concurrently with CIMZIA *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

7.3 Laboratory Tests

Interference with certain coagulation assays has been detected in patients treated with CIMZIA. Certolizumab pegol may cause erroneously elevated activated partial thromboplastin time (aPTT) assay results in patients without coagulation abnormalities. This effect has been observed with the PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test and Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate tests from Diagnostica Stago, and the HemosIL APTT-SP liquid and HemosIL lyophilized silica tests from Instrumentation Laboratories. Other aPTT assays may be affected as well. Interference with thrombin time (TT) and prothrombin time (PT) assays has not been observed. There is no evidence that CIMZIA therapy has an effect on *in vivo* coagulation.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to CIMZIA during pregnancy. For more information, healthcare providers or patients can contact:

MotherToBaby Pregnancy Studies conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). The OTIS AutoImmune Diseases Study at 1-877-311-8972 or visit http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/

Risk Summary

Limited data from the ongoing pregnancy registry on use of CIMZIA in pregnant women are not sufficient to inform a risk of major birth defects or other adverse pregnancy outcomes. However, certolizumab pegol plasma concentrations obtained from two studies of CIMZIA use during the third trimester of pregnancy demonstrated that placental transfer of certolizumab pegol was negligible in most infants at birth, and low in other infants at birth *(see Data)*. There are risks to the mother and fetus associated with active rheumatoid arthritis or Crohn's disease. The theoretical risks of administration of live or live-attenuated vaccines to the infants exposed *in utero* to CIMZIA should be weighed against the benefits of vaccinations *(see Clinical Considerations)*. No adverse developmental effects were observed in animal reproduction studies during which pregnant rats were administered intravenously a rodent anti-murine TNFα pegylated Fab' fragment (cTN3 PF) similar to certolizumab pegol during organogenesis at up to 2.4 times the recommended human dose of 400 mg every four weeks.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or Crohn's disease is correlated with maternal disease activity and that active disease increases the risk of adverse pregnancy outcomes, including fetal loss, preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) and small for gestational age birth.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Due to its inhibition of TNFα, CIMZIA administered during pregnancy could affect immune responses in the *in utero*-exposed newborn and infant. The clinical significance of BLQ or low levels is unknown for *in utero*-exposed infants. Additional data available from one exposed infant suggest that CIMZIA may be

eliminated at a slower rate in infants than in adults *(see Data).* The safety of administering live or live-attenuated vaccines in exposed infants is unknown.

Data

Human Data

A limited number of pregnancies have been reported in the ongoing pregnancy exposure registry. Due to the small number of CIMZIA-exposed pregnancies with known outcomes (n=54), no meaningful comparisons between the exposed group and control groups may be conducted to determine an association with CIMZIA and major birth defects or adverse pregnancy outcomes.

A multicenter clinical study was conducted in 16 women treated with CIMZIA at a maintenance dose of 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks during the third trimester of pregnancy for rheumatological diseases or Crohn's disease. The last dose of CIMZIA was given on average 11 days prior to delivery (range 1 to 27 days). Certolizumab pegol plasma concentrations were measured in samples from mothers and infants using an assay that can measure certolizumab pegol concentrations at or above 0.032 mcg/mL. Certolizumab pegol plasma concentrations measured in the mothers at delivery (range: 4.96 to 49.4 mcg/mL) were consistent with non-pregnant women's plasma concentrations in Study RA-I *[see Clinical Studies (14.2)]*. Certolizumab pegol plasma concentrations were not measurable in 13 out of 15 infants at birth. The concentration of certolizumab pegol in one infant was 0.0422 mcg/mL at birth (infant/mother plasma ratio of 0.09%). In a second infant, delivered by emergency Caesarean section, the concentration was 0.485 mcg/mL (infant/mother plasma ratio of 4.49%). At Week 4 and Week 8, all 15 infants had no measurable concentrations. Among 16 exposed infants, one serious adverse reaction was reported in a neonate who was treated empirically with intravenous antibiotics due to an increased white blood cell count; blood cultures were negative. The certolizumab pegol plasma concentrations for this infant were not measurable at birth, Week 4, or Week 8.

In another clinical study conducted in 10 pregnant women with Crohn´s disease treated with CIMZIA (400 mg every 4 weeks for every mother), certolizumab pegol concentrations were measured in maternal blood as well as in cord and infant blood at the day of birth with an assay that can measure concentrations at or above 0.41 mcg/mL. The last dose of CIMZIA was given on average 19 days prior to delivery (range 5 to 42 days). Plasma certolizumab pegol concentrations ranged from not measurable to 1.66 mcg/mL in cord blood and 1.58 mcg/mL in infant blood; and ranged from 1.87 to 59.57 mcg/mL in maternal blood. Plasma certolizumab pegol concentrations were lower (by at least 75%) in the infants than in mothers suggesting low placental transfer of certolizumab pegol. In one infant, the plasma certolizumab pegol concentration declined from 1.02 to 0.84 mcg/mL over 4 weeks suggesting that certolizumab pegol may be eliminated at a slower rate in infants than adults.

Animal Data

Because certolizumab pegol does not cross-react with mouse or rat TNFα, reproduction studies were performed in rats using a rodent anti-murine TNFα pegylated Fab' fragment (cTN3 PF) similar to certolizumab pegol. Animal reproduction studies have been performed in rats during organogenesis at intravenous doses up to 100 mg/kg (about 2.4 times the recommended human dose of 400 mg, based on the surface area) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to cTN3 PF.

8.2 Lactation

Risk Summary

In a multicenter clinical study of 17 lactating women treated with CIMZIA at 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks, minimal certolizumab pegol concentrations were observed in breast milk. No serious adverse reactions were noted in the 17 infants in the study. There are no data on the effects on milk production. In a separate study, certolizumab pegol concentrations were not detected in the plasma of 9 breastfed infants at 4 weeks post-partum *(see Data).* The developmental and health

benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CIMZIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from CIMZIA or from the underlying maternal condition.

Data

A multicenter clinical study designed to evaluate breast milk was conducted in 17 lactating women who were at least 6 weeks post-partum and had received at least 3 consecutive doses of CIMZIA 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks for rheumatological disease or Crohn's disease. The effects of certolizumab pegol on milk production were not studied. The concentration of certolizumab pegol in breast milk was not measurable in 77 (56 %) of the 137 samples taken over the dosing periods using an assay that can measure certolizumab pegol concentrations at or above 0.032 mcg/mL. The median of the estimated average daily infant doses was 0.0035 mg/kg/day (range: 0 to 0.01 mg/kg/day). The percentage of the maternal dose (200 mg CIMZIA dosed once every 2 weeks), that reaches an infant ranged from 0.56% to 4.25% based on samples with measurable certolizumab pegol concentration. No serious adverse reactions were noted in the 17 breastfed infants in the study.

In a separate study, plasma certolizumab pegol concentrations were collected 4 weeks after birth in 9 breastfed infants whose mothers had been currently taking CIMZIA (regardless of being exclusively breastfed or not). Certolizumab pegol in infant plasma was not measurable i.e., below 0.032 mcg/mL.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Due to its inhibition of TNFα, CIMZIA administered during pregnancy could affect immune responses in the *in utero*-exposed newborn and infant *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of CIMZIA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Population pharmacokinetic analyses of patients enrolled in CIMZIA clinical studies concluded that there was no apparent difference in drug concentration regardless of age. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, use caution when treating the elderly with CIMZIA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

10 OVERDOSAGE

The maximum tolerated dose of certolizumab pegol has not been established. Doses of up to 800 mg subcutaneous and 20 mg/kg intravenous have been administered without evidence of dose-limiting toxicities. In cases of overdosage, it is recommended that patients be monitored closely for any adverse reactions or effects, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

11 DESCRIPTION

Certolizumab pegol is a TNF blocker. CIMZIA is a recombinant, humanized antibody Fab' fragment, with specificity for human tumor necrosis factor alpha (TNFα), conjugated to an approximately 40kDa polyethylene glycol (PEG2MAL40K). The Fab' fragment is manufactured in *E. coli* and is subsequently subjected to purification and conjugation to PEG2MAL40K, to generate certolizumab pegol. The Fab' fragment is composed of a light chain with 214 amino acids and a heavy chain with 229 amino acids. The molecular weight of certolizumab pegol is approximately 91 kiloDaltons.

CIMZIA (certolizumab pegol) for injection is supplied as a sterile white, lyophilized powder in a single-dose vial for subcutaneous use. After reconstitution of the lyophilized powder with 1 mL Sterile Water for Injection, USP, the final concentration is 200 mg/mL with a deliverable volume of 1 mL (200

mg) and a pH of approximately 5.2. Each single-dose vial provides 200 mg certolizumab pegol, lactic acid (0.9 mg), polysorbate (0.1 mg), and sucrose (100 mg).

CIMZIA (certolizumab pegol) injection is supplied as a sterile, clear to opalescent, colorless to pale yellow solution that may contain particulates in a single-dose prefilled syringe for subcutaneous use. Each prefilled syringe delivers 1 mL of solution containing 200 mg certolizumab pegol, sodium acetate (1.36 mg), sodium chloride (7.31 mg), and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Certolizumab pegol binds to human TNFα with a KD of 90pM. TNFα is a key pro-inflammatory cytokine with a central role in inflammatory processes. Certolizumab pegol selectively neutralizes TNFα (IC_{90} of 4 ng/mL for inhibition of human TNFα in the *in vitro* L929 murine fibrosarcoma cytotoxicity assay) but does not neutralize lymphotoxin α (TNFβ). Certolizumab pegol cross-reacts poorly with TNF from rodents and rabbits, therefore *in vivo* efficacy was evaluated using animal models in which human TNFα was the physiologically active molecule.

Certolizumab pegol was shown to neutralize membrane-associated and soluble human TNFα in a dose-dependent manner. Incubation of monocytes with certolizumab pegol resulted in a dose-dependent inhibition of LPS-induced TNFα and IL-1β production in human monocytes.

Certolizumab pegol does not contain a fragment crystallizable (Fc) region, which is normally present in a complete antibody, and therefore does not fix complement or cause antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity *in vitro*. It does not induce apoptosis *in vitro* in human peripheral blood-derived monocytes or lymphocytes, nor does certolizumab pegol induce neutrophil degranulation.

A tissue reactivity study was carried out *ex vivo* to evaluate potential cross-reactivity of certolizumab pegol with cryosections of normal human tissues. Certolizumab pegol showed no reactivity with a designated standard panel of normal human tissues.

12.2 Pharmacodynamics

Biological activities ascribed to TNFα include the upregulation of cellular adhesion molecules and chemokines, upregulation of major histocompatibility complex (MHC) class I and class II molecules, and direct leukocyte activation. TNFα stimulates the production of downstream inflammatory mediators, including interleukin-1, prostaglandins, platelet activating factor, and nitric oxide. Elevated levels of TNFα have been implicated in the pathology of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Certolizumab pegol binds to TNFα, inhibiting its role as a key mediator of inflammation. TNFα is strongly expressed in the bowel wall in areas involved by Crohn's disease and fecal concentrations of TNFα in patients with Crohn's disease have been shown to reflect clinical severity of the disease. After treatment with certolizumab pegol, patients with Crohn's disease demonstrated a decrease in the levels of C-reactive protein (CRP). Increased TNFα levels are found in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients and play an important role in the joint destruction that is a hallmark of this disease.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

A total of 126 healthy subjects received doses of up to 800 mg certolizumab pegol subcutaneously (sc) and up to 10 mg/kg intravenously (IV) in four pharmacokinetic studies. Data from these studies demonstrate that single intravenous and subcutaneous doses of certolizumab pegol have predictable dose-related plasma concentrations with a linear relationship between the dose administered and the maximum plasma concentration (C_{max}), and the Area Under the certolizumab pegol plasma concentration versus time Curve (AUC). A mean C_{max} of approximately 43 to 49 mcg/mL occurred at

Week 5 during the initial loading dose period using the recommended dose regimen for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (400 mg sc at Weeks 0, 2 and 4 followed by 200 mg every other week).

Certolizumab pegol plasma concentrations were broadly dose-proportional and pharmacokinetics observed in patients with rheumatoid arthritis, Crohn's disease, and plaque psoriasis were consistent with those seen in healthy subjects.

Following subcutaneous administration, peak plasma concentrations of certolizumab pegol were attained between 54 and 171 hours post-injection. Certolizumab pegol has bioavailability (F) of approximately 80% (ranging from 76% to 88%) following subcutaneous administration compared to intravenous administration.

Distribution

The steady state volume of distribution (Vss) was estimated as 4.7 to 8 L in the population pharmacokinetic analysis for patients with Crohn's disease, patients with rheumatoid arthritis, and adult patients with plaque psoriasis.

Metabolism

The metabolism of certolizumab pegol has not been studied in human subjects. Data from animals indicate that once cleaved from the Fab' fragment the PEG moiety is mainly excreted in urine without further metabolism.

Elimination

PEGylation, the covalent attachment of PEG polymers to peptides, delays the metabolism and elimination of these entities from the circulation by a variety of mechanisms, including decreased renal clearance, proteolysis, and immunogenicity. Accordingly, certolizumab pegol is an antibody Fab' fragment conjugated with PEG in order to extend the terminal plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) of the Fab'. The terminal elimination phase half-life ($t_{1/2}$) was approximately 14 days for all doses tested. The clearance following IV administration to healthy subjects ranged from 9.21 mL/h to 14.38 mL/h. The clearance following sc dosing was estimated 17 mL/h in the Crohn's disease population PK analysis with an inter-subject variability of 38% (CV) and an inter-occasion variability of 16%. Similarly, the clearance following sc dosing was estimated as 21.0 mL/h in the RA population PK analysis, with an inter-subject variability of 30.8% (%CV) and inter-occasion variability 22.0%. The clearance following subcutaneous dosing in patients with plaque psoriasis was 14 mL/h with an inter-subject variability of 22.2% (CV). The route of elimination of certolizumab pegol has not been studied in human subjects. Studies in animals indicate that the major route of elimination of the PEG component is via urinary excretion.

Specific Populations

Population pharmacokinetic analysis was conducted on data from patients with rheumatoid arthritis and patients with Crohn's disease, to evaluate the effect of age, race, gender, methotrexate use, concomitant medication, creatinine clearance and presence of anti-certolizumab antibodies on pharmacokinetics of certolizumab pegol. A population pharmacokinetic analysis was also conducted on data from patients with plaque psoriasis to evaluate the effect of age, gender, body weight, and presence of anti-certolizumab pegol antibodies. Only bodyweight and presence of anti-certolizumab antibodies significantly affected certolizumab pegol pharmacokinetics. Pharmacokinetic exposure was inversely related to body weight but pharmacodynamic exposure-response analysis showed that no additional therapeutic benefit would be expected from a weight-adjusted dose regimen. When assessed using the previous ELISA method, the presence of anti-certolizumab antibodies was associated with a $\geq$ 3 to 4 fold increase in clearance.

Geriatric Patients: Pharmacokinetics of certolizumab pegol was not different in elderly compared to young adults.

Racial or Ethnic Groups: A specific clinical study showed no difference in pharmacokinetics between Caucasian and Japanese subjects.

Male and Female Patients: Pharmacokinetics of certolizumab pegol was similar in male and female subjects.

Patients with Renal Impairment: Specific clinical studies have not been performed to assess the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of CIMZIA. The pharmacokinetics of the PEG (polyethylene glycol) fraction of certolizumab pegol is expected to be dependent on renal function but has not been assessed in renal impairment. There are insufficient data to provide a dosing recommendation in moderate and severe renal impairment.

Drug Interaction Studies

Methotrexate pharmacokinetics is not altered by concomitant administration with CIMZIA in patients with rheumatoid arthritis. The effect of methotrexate on CIMZIA pharmacokinetics was not studied. However, methotrexate-treated patients have lower incidence of antibodies to CIMZIA. Thus, therapeutic plasma levels are more likely to be sustained when CIMZIA is administered with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.
Formal drug-drug interaction studies have not been conducted with CIMZIA upon concomitant administration with corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics or immunosuppressants.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Long-term animal studies of CIMZIA have not been conducted to assess its carcinogenic potential. Certolizumab pegol was not genotoxic in the Ames test, the human peripheral blood lymphocytes chromosomal aberration assay, or the mouse bone marrow micronucleus assay.

Since certolizumab pegol does not cross-react with mouse or rat TNFα, reproduction studies were performed in rats using a rodent anti-murine TNFα pegylated Fab fragment (cTN3 PF), similar to certolizumab pegol. The cTN3 PF had no effects on the fertility and general reproductive performance of male and female rats at intravenous doses up 100 mg/kg, administered twice weekly.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Crohn's Disease

The efficacy and safety of CIMZIA were assessed in two double-blind, randomized, placebo-controlled studies in patients aged 18 years and older with moderately to severely active Crohn's disease, as defined by a Crohn's Disease Activity Index (CDAI[1]) of 220 to 450 points, inclusive. CIMZIA was administered subcutaneously at a dose of 400 mg in both studies. Stable concomitant medications for Crohn's disease were permitted.

Study CD1

Study CD1 was a randomized placebo-controlled study in 662 patients with active Crohn's disease. CIMZIA or placebo was administered at Weeks 0, 2, and 4 and then every four weeks to Week 24. Assessments were done at Weeks 6 and 26. Clinical response was defined as at least a 100-point reduction in CDAI score compared to baseline, and clinical remission was defined as an absolute CDAI score of 150 points or lower.

The results for Study CD1 are provided in Table 3. At Week 6, the proportion of clinical responders was statistically significantly greater for CIMZIA-treated patients compared to controls. The

difference in clinical remission rates was not statistically significant at Week 6. The difference in the proportion of patients who were in clinical response at both Weeks 6 and 26 was also statistically significant, demonstrating maintenance of clinical response.

Table 3: Study CD1 – Clinical Response and Remission, Overall Study Population

Timepoint	% Response or Remission (95% CI)	
	Placebo (N = 328)	**CIMZIA 400 mg (N = 331)**
Week 6		
Clinical Response[#]	**27%** (22%, 32%)	**35%** (30%, 40%)*
Clinical Remission[#]	**17%** (13%, 22%)	**22%** (17%, 26%)
Week 26		
Clinical Response	**27%** (22%, 31%)	**37%** (32%, 42%)*
Clinical Remission	**18%** (14%, 22%)	**29%** (25%, 34%)*
Both Weeks 6 & 26		
Clinical Response	**16%** (12%, 20%)	**23%** (18%, 28%)*
Clinical Remission	**10%** (7%, 13%)	**14%** (11%, 18%)

* p-value < 0.05 logistic regression test
[#] Clinical response is defined as decrease in CDAI of at least 100 points, and clinical remission is defined as CDAI ≤ 150 points

Study CD2

Study CD2 was a randomized treatment-withdrawal study in patients with active Crohn's disease. All patients who entered the study were dosed initially with CIMZIA 400 mg at Weeks 0, 2, and 4 and then assessed for clinical response at Week 6 (as defined by at least a 100-point reduction in CDAI score). At Week 6, a group of 428 clinical responders was randomized to receive either CIMZIA 400 mg or placebo, every four weeks starting at Week 8, as maintenance therapy through Week 24. Non-responders at Week 6 were withdrawn from the study. Final evaluation was based on the CDAI score at Week 26. Patients who withdrew or who received rescue therapy were considered not to be in clinical response. Three randomized responders received no study injections, and were excluded from the ITT analysis.

The results for clinical response and remission are shown in Table 4. At Week 26, a statistically significantly greater proportion of Week 6 responders were in clinical response and in clinical remission in the CIMZIA-treated group compared to the group treated with placebo.

Table 4: ---Study CD2 - Clinical Response and Clinical Remission

	% Response or Remission (95% CI)	
	CIMZIA 400 mg x3 + Placebo N = 210	**CIMZIA 400 mg N = 215**
Week 26		
Clinical Response[#]	**36%** (30%, 43%)	**63%** (56%, 69%)*
Clinical Remission[#]	**29%** (22%, 35%)	**48%** (41%, 55%)*

* p < 0.05
[#] Clinical response is defined as decrease in CDAI of at least 100 points, and clinical remission is defined as CDAI ≤ 150 points

Baseline use of immunosuppressants or corticosteroids had no impact on the clinical response to CIMZIA.

14.2 Rheumatoid Arthritis

The efficacy and safety of CIMZIA were assessed in four randomized, placebo-controlled, double-blind studies (RA-I, RA-II, RA-III, and RA-IV) in patients ≥ 18 years of age with moderately to severely active rheumatoid arthritis diagnosed according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had ≥ 9 swollen and tender joints and had active RA for at least 6 months prior to baseline. CIMZIA was administered subcutaneously in combination with MTX at stable doses of at least 10 mg weekly in Studies RA-I, RA-II, and RA-III. CIMZIA was administered as monotherapy in Study RA-IV.

Study RA-I and Study RA-II evaluated patients who had received MTX for at least 6 months prior to study medication, but had an incomplete response to MTX alone. Patients were treated with a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 (for both treatment arms) or placebo followed by either 200 mg or 400 mg of CIMZIA or placebo every other week, in combination with MTX for 52 weeks in Study RA-I and for 24 weeks in Study RA-II. Patients were evaluated for signs and symptoms and structural damage using the ACR20 response at Week 24 (RA-I and RA-II) and modified Total Sharp Score (mTSS) at Week 52 (RA-I). The open-label extension follow-up study enrolled 846 patients who received 400 mg of CIMZIA every other week.

Study RA-III evaluated 247 patients who had active disease despite receiving MTX for at least 6 months prior to study enrollment. Patients received 400 mg of CIMZIA every four weeks for 24 weeks without a prior loading dose. Patients were evaluated for signs and symptoms of RA using the ACR20 at Week 24.

Study RA-IV (monotherapy) evaluated 220 patients who had failed at least one DMARD use prior to receiving CIMZIA. Patients were treated with CIMZIA 400 mg or placebo every 4 weeks for 24 weeks. Patients were evaluated for signs and symptoms of active RA using the ACR20 at Week 24.

Clinical Response

The percent of CIMZIA-treated patients achieving ACR20, 50, and 70 responses in Studies RA-I and RA-IV are shown in Table 5. CIMZIA-treated patients had higher ACR20, 50 and 70 response rates at 6 months compared to placebo-treated patients. The results in study RA-II (619 patients) were similar to the results in RA-I at Week 24. The results in study RA-III (247 patients) were similar to those seen in study RA-IV. Over the one-year Study RA-I, 13% of CIMZIA-treated patients achieved a major clinical response, defined as achieving an ACR70 response over a continuous 6-month period, compared to 1% of placebo-treated patients.

Table 5: ACR Responses in Studies RA-I, and RA-IV (Percent of Patients)

Response	Study RA-I Methotrexate Combination (24 and 52 weeks)			Study RA-IV Monotherapy (24 weeks)		
	Placebo + MTX N=199	CIMZIA[a] 200 mg + MTX q 2 weeks N=393	CIMZIA[a] 200 mg + MTX - Placebo + MTX (95% CI)[d]	Placebo N=109	CIMZIA[b] 400 mg q 4 weeks N=111	CIMZIA[b] 400 mg - Placebo (95% CI)[d]
ACR20						
Week 24	14%	59%	45% (38%, 52%)	9%	46%	36% (25%, 47%)
Week 52	13%	53%	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR50						
Week 24	8%	37%	30% (24%, 36%)	4%	23%	19% (10%, 28%)
Week 52	8%	38%	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR70						
Week 24	3%	21%	18% (14%, 23%)	0%	6%	6% (1%, 10%)
Week 52	4%	21%	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
Major Clinical Response[c]	1%	13%	12% (8%, 15%)			

[a] CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[b] CIMZIA administered every 4 weeks not preceded by a loading dose regimen
[c] Major clinical response is defined as achieving ACR70 response over a continuous 6-month period
[d] 95% Confidence Intervals constructed using the large sample approximation to the Normal Distribution.

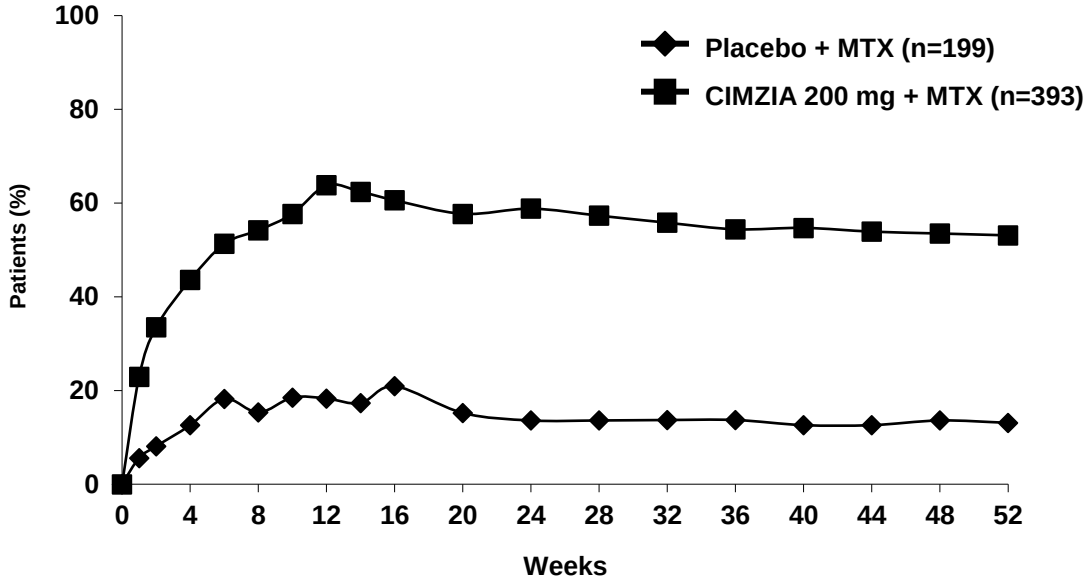
Table 6: Components of ACR Response in Studies RA-I and RA-IV

Parameter+	Study RA-I				Study RA-IV			
	Placebo + MTX N=199		CIMZIA(a) 200 mg + MTX q 2 weeks N=393		Placebo N=109		CIMZIA(b) 400 mg q 4 weeks Monotherapy N=111	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
Number of tender joints (0-68)	28	27	29	9	28 (12.5)	24 (15.4)	30 (13.7)	16 (15.8)
Number of swollen joints (0-66)	20	19	20	4	20 (9.3)	16 (12.5)	21 (10.1)	12 (11.2)
Physician global assessment(c)	66	56	65	25	4 (0.6)	3 (1.0)	4 (0.7)	3 (1.1)
Patient global assessment(c)	67	60	64	32	3 (0.8)	3 (1.0)	3 (0.8)	3 (1.0)
Pain(c)(d)	65	60	65	32	55 (20.8)	60 (26.7)	58 (21.9)	39 (29.6)
Disability index (HAQ)(e)	1.75	1.63	1.75	1.00	1.55 (0.65)	1.62 (0.68)	1.43 (0.63)	1.04 (0.74)
CRP (mg/L)	16.0	14.0	16.0	4.0	11.3	13.5	11.6	6.4

(a) CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
(b) CIMZIA administered every 4 weeks not preceded by a loading dose regimen
(c) Study RA-I - Visual Analog Scale: 0 = best, 100 = worst. Study RA-IV - Five Point Scale: 1 = best, 5 = worst
(d) Patient Assessment of Arthritis Pain**.** Visual Analog Scale: 0 = best, 100 = worst
(e) Health Assessment Questionnaire Disability Index; 0 = best, 3 = worst, measures the patient's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity
All values are last observation carried forward.
+For Study RA-I, median is presented. For Study RA-IV, mean (SD) is presented except for CRP which presents geometric mean

The percent of patients achieving ACR20 responses by visit for Study RA-I is shown in Figure 1. Among patients receiving CIMZIA, clinical responses were seen in some patients within one to two weeks after initiation of therapy.

Figure 1 Study RA-I ACR20 Response Over 52 Weeks*



*The same patients may not have responded at each time point

Radiographic Response

In Study RA-I, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the Erosion Score (ES) and Joint Space Narrowing (JSN) score, at Week 52, compared to baseline. CIMZIA inhibited the progression of structural damage compared to placebo plus MTX after 12 months of treatment as shown in Table 7. In the placebo group, 52% of patients experienced no radiographic progression (mTSS ≤0.0) at Week 52 compared to 69% in the CIMZIA 200 mg every other week treatment group. Study RA-II showed similar results at Week 24.

Table 7: Radiographic Changes at 6 and 12 months in Study RA-I

	Placebo + MTX N=199 Mean (SD)	CIMZIA 200 mg + MTX N=393 Mean (SD)	CIMZIA 200 mg + MTX – Placebo + MTX Mean Difference
mTSS			
Baseline	40 (45)	38 (49)	--
Week 24	1.3 (3.8)	0.2 (3.2)	-1.1
Week 52	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
Erosion Score			
Baseline	14 (21)	15 (24)	--
Week 24	0.7 (2.1)	0.0 (1.5)	-0.7
Week 52	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN Score			
Baseline	25 (27)	24 (28)	--
Week 24	0.7 (2.4)	0.2 (2.5)	-0.5
Week 52	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

An ANCOVA was fitted to the ranked change from baseline for each measure with region and treatment as factors and rank baseline as a covariate.

Physical Function Response

In studies RA-I, RA-II, RA-III, and RA-IV, CIMZIA-treated patients achieved greater improvements from baseline than placebo-treated patients in physical function as assessed by the Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) at Week 24 (RA-II, RA-III and RA-IV) and at Week 52 (RA-I).

14.3 Psoriatic Arthritis

The efficacy and safety of CIMZIA were assessed in a multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled trial (PsA001) in 409 patients aged 18 years and older with active psoriatic arthritis despite DMARD therapy. Patients in this study had ≥ 3 swollen and tender joints and adult-onset PsA of at least 6 months' duration as defined by the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria, and increased acute phase reactants. Patients had failed one or more DMARDs. Previous treatment with one anti-TNF biologic therapy was allowed, and 20% of patients had prior anti-TNF biologic exposure. Patients receiving concomitant NSAIDs and conventional DMARDs were 73% and 70 % respectively.

Patients received a loading dose of CIMZIA 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 (for both treatment arms) or placebo followed by either CIMZIA 200 mg every other week or CIMZIA 400 mg every 4 weeks or placebo every other week. Patients were evaluated for signs and symptoms and structural damage using the ACR20 response at Week 12 and modified Total Sharp Score (mTSS) at Week 24.

Clinical Response

The percentage of CIMZIA-treated patients achieving ACR20, 50 and 70 responses in study PsA001 are shown in Table 8. ACR20 response rates at weeks 12 and 24 were higher for each CIMZIA dose group relative to placebo (95% confidence intervals for CIMZIA 200 mg minus placebo at weeks 12 and 24 of (23%, 45%) and (30%, 51%), respectively and 95% confidence intervals for CIMZIA 400 mg

minus placebo at weeks 12 and 24 of (17%, 39%) and (22%, 44%), respectively). The results of the components of the ACR response criteria are shown in Table 9.

Patients with enthesitis at baseline were evaluated for mean improvement in Leeds Enthesitis Index (LEI). CIMZIA-treated patients receiving either 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks showed a reduction in enthesitis of 1.8 and 1.7, respectively as compared with a reduction in placebo-treated patients of 0.9 at week 12. Similar results were observed for this endpoint at week 24. Treatment with CIMZIA resulted in improvement in skin manifestations in patients with PsA.

Table 8: ACR Responses in Study PsA001 (Percent of Patients)

Response[c]	**Placebo N=136**	**CIMZIA[a] 200 mg Q2W N=138**	**CIMZIA[b] 400 mg Q4W N=135**
ACR20			
Week 12	24%	58%	52%
Week 24	24%	64%	56%
ACR50			
Week 12	11%	36%	33%
Week 24	13%	44%	40%
ACR70			
Week 12	3%	25%	13%
Week 24	4%	28%	24%

[a] CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[b] CIMZIA administered every 4 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[c] Results are from the randomized set. Non-responder Imputation (NRI) is used for patients who escaped therapy or had missing data.

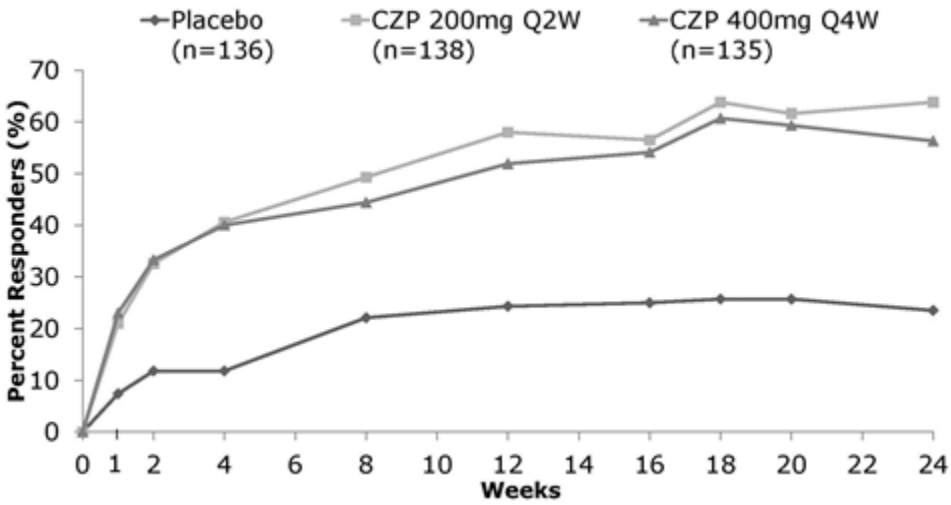
Table 9: Components of ACR Response in Study PsA001

Parameter	Placebo[c] N=136		CIMZIA[a] 200 mg Q2W N=138		CIMZIA[b] 400 mg Q4W N=135	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
Number of tender joints (0-68)[d]	20	17	22	11	20	11
Number of swollen joints (0-66)[d]	10	9	11	4	11	5
Physician global assessment[d, e]	59	44	57	25	58	29
Patient global assessment[d, e]	57	50	60	33	60	40
Pain[d, f]	60	50	60	33	61	39
Disability index (HAQ)[d, g]	1.30	1.15	1.33	0.87	1.29	0.90
CRP (mg/L)	18.56	14.75	15.36	5.67	13.71	6.34

[a] CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[b] CIMZIA administered every 4 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[c] Results are from the entire placebo group
[d] Last Observation Carried Forward is used for missing data, early withdrawals or placebo escape
[e] Patient and Physician Global Assessment of Disease Activity, VAS 0=best 100= worst
[f] The Patient Assessment of Arthritis Pain, VAS 0=no pain and 100= most severe pain
[g] The HAQ-DI, 4 point scale 0=without difficulty and 3=unable to do
All values presented represent the mean
Results are from the randomized set (either with imputation or observed case)

The percent of patients achieving ACR20 responses by visit for PsA001 is shown in Figure 2.

Figure 2: Study PsA001-ACR20 Response Over 24 Weeks*



Randomized Set. Non-responder imputation used for patients with missing data or those who escaped therapy.
*The same patients may not have responded at each time point.

Radiographic Response

In study PsA001, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change in modified total Sharp score (mTSS) and its components, the Erosion Score (ES) and Joint Space Narrowing score (JSN) at week 24, compared to baseline. The mTSS score was modified for psoriatic arthritis by addition of hand distal interphalangeal (DIP) joints.

Patients treated with CIMZIA 200 mg every other week demonstrated greater reduction in radiographic progression compared with placebo-treated patients at Week 24 as measured by change from baseline in total modified mTSS Score (estimated mean score was 0.18 in the placebo group compared with -0.02 in the CIMZIA 200 mg group; 95% CI for the difference was (-0.38, -0.04)). Patients treated with CIMZIA 400 mg every four weeks did not demonstrate greater inhibition of radiographic progression compared with placebo-treated patients at Week 24.

Physical Function Response

In Study PsA001, CIMZIA-treated patients showed improvement in physical function as assessed by the Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) at Week 24 as compared to placebo (estimated mean change from baseline was 0.19 in the placebo group compared with 0.54 in the CIMZIA 200 mg group; 95% CI for the difference was (-0.47, -0.22) and 0.46 in the CIMZIA 400 mg group; 95% CI for the difference was (-0.39, -0.14)).

14.4 Ankylosing Spondylitis

The efficacy and safety of CIMZIA were assessed in one multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (AS-1) in 325 patients ≥18 years of age with adult-onset active axial spondyloarthritis for at least 3 months. The majority of patients in the study had active AS.

Patients had active disease as defined by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, and spinal pain ≥4 on a 0 to 10 Numerical Rating Scale (NRS). Patients must have been intolerant to or had an inadequate response to at least one NSAID. Patients were treated with a loading dose of CIMZIA 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 (for both treatment arms) or placebo followed by either 200

mg of CIMZIA every 2 weeks or 400 mg of CIMZIA every 4 weeks or placebo. Concomitant NSAIDs were received by 91% of the AS patients. The primary efficacy variable was the proportion of patients achieving an ASAS20 response at Week 12.

Clinical Response

In study AS-1, at Week 12, a greater proportion of AS patients treated with CIMZIA 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks achieved ASAS 20 response compared to AS patients treated with placebo (Table 10). Responses were similar in patients receiving CIMZIA 200 mg every 2 weeks and CIMZIA 400 mg every 4 weeks. The results of the components of the ASAS response criteria and other measures of disease activity are shown in Table 11.

Table 10: ASAS Responses in AS patients at Weeks 12 and 24 in study AS-1

Parameters	**Placebo N=57**	**CIMZIA[a] 200 mg every 2 weeks N=65**	**CIMZIA[b] 400 mg every 4 weeks N=56**
ASAS20			
Week 12	37%	57%	64%
Week 24	33%	68%	70%
ASAS40			
Week 12	19%	40%	50%
Week 24	16%	48%	59%

[a]CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[b] CIMZIA administered every 4 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
All percents reflect the proportion of patients who responded in the full analysis set

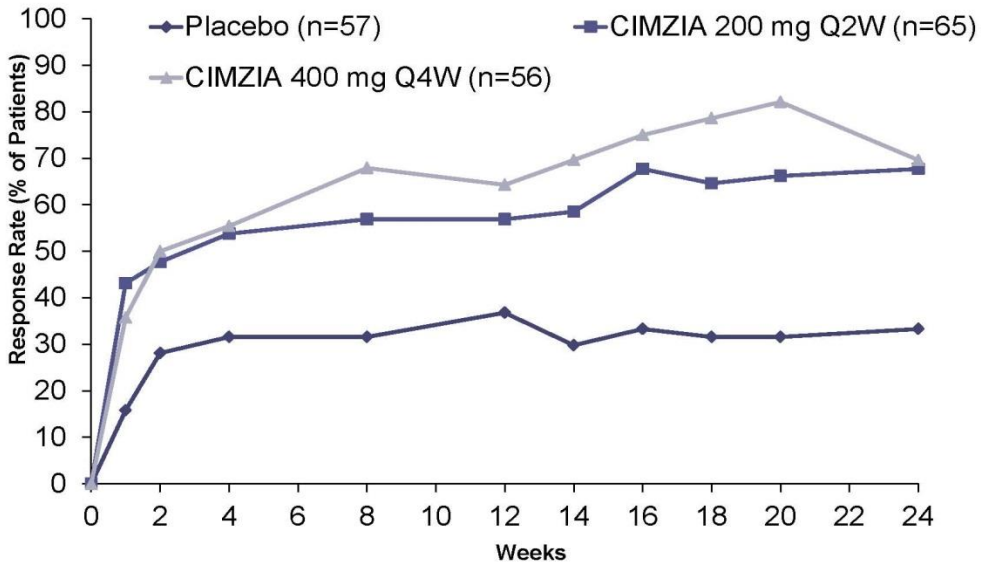
Table 11: Components of the ASAS response criteria and other measures of disease activity in AS patients at baseline and Week 12 in study AS-1

	Placebo N=57		**CIMZIA[a] 200 mg every 2 weeks N=65**		**CIMZIA[b] 400 mg every 4 weeks N=56**	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
ASAS20 response criteria						
-Patient Global Assessment (0-10)	6.9	5.6	7.3	4.2	6.8	3.8
-Total spinal pain (0-10)	7.3	5.8	7.0	4.3	6.9	4.0
-BASFI (0-10)[c]	6.0	5.2	5.6	3.8	5.7	3.8
-Inflammation (0-10)	6.7	5.5	6.7	3.8	6.4	3.4
BASDAI (0-10)[d]	6.4	5.4	6.5	4.0	6.2	3.7
BASMI [e]	4.8	4.4	4.2	3.6	4.3	3.9

[a]CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[b]CIMZIA administered every 4 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2 and 4
[c]BASFI is Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
[d]BASDAI is Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[e]BASMI is Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
All values presented represent the mean in the full analysis set

The percent of AS patients achieving ASAS20 responses by visit for Study AS001 is shown in Figure 3. Among patients receiving CIMZIA, clinical responses were seen in some AS patients within one to two weeks after initiation of therapy.

Figure 3: Study AS-1: ASAS20 response over 24 weeks in AS patients *



*The same patients may not have responded at each time point.

14.5 Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

The efficacy and safety of CIMZIA were assessed in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (nr-axSpA-1) (NCT02552212) in 317 subjects ≥18 years of age with adult-onset active axial spondyloarthritis for at least 12 months. Patients must have had objective signs of inflammation indicated by C-reactive protein (CRP) levels above the upper limit of normal and/or sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI), indicative of inflammatory disease [positive CRP (> ULN) and/or positive MRI], but without definitive radiographic evidence of structural damage on sacroiliac joints. Patients had active disease as defined by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, and spinal pain ≥4 on a 0 to 10 Numerical Rating Scale (NRS). Patients must have been intolerant to or had an inadequate response to at least two NSAIDs. Patients were treated with a loading dose of CIMZIA 400 mg at Weeks 0, 2 and 4 or placebo followed by 200 mg of CIMZIA every 2 weeks or placebo. Utilization and dose adjustment of concomitant medications (including NSAIDs, DMARDs, corticosteroids, opioids) were permitted at any time. Patients were allowed to transition to use of open-label CIMZIA at any time at the discretion of the investigator. However, no patients transitioned before Week 12. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement (ASDAS-MI) response at Week 52. The ASDAS is a composite weighted scoring system that assesses disease activity, including patient-reported outcomes and CRP levels. A response in ASDAS-Major Improvement (MI) is indicated by a change from baseline of ≥2.0 in the ASDAS and/or reaching the lowest possible ASDAS value.

Clinical Response

In study nr-axSpA-1, at Week 52, a greater proportion of nr-axSpA patients treated with CIMZIA had ASDAS-MI response compared to patients treated with placebo. At both Weeks 12 and 52, ASAS40 responses were greater for patients treated with CIMZIA compared to patients treated with placebo (Table 12). The components of the ASDAS-MI and ASAS response criteria are shown in Table 13.

Table 12: Clinical Responses in nr-axSpA patients at Weeks 12 and 52 in study nr-axSpA-1

Parameters	**Placebo N=158**	**CIMZIA[(a)] 200 mg every 2 weeks N=159**	**CIMZIA 200 mg versus Placebo Odds ratio (95% CI)**
ASDAS-MI			
Week 52	7%	47%	15.2 (7.3 , 31.6)
ASAS-40			
Week 12	11%	48%	7.4 (4.1, 13.4)
Week 52	16%	57%	7.4 (4.3, 12.6)

[(a)]CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2, and 4

All percents reflect the proportion of patients who were responders and remained in the study and on randomized treatment in the full analysis set. Patients who initiated open-label CIMZIA, or discontinued randomized treatment and remained in the study, or were missing Week 52 visit data were imputed as non-responders.

Table 13: Components of the ASDAS-MI and ASAS response criteria and other measures of disease activity in nr-axSpA patients at baseline, and at Week 12 in study nr-axSpA-1

	Placebo N=158		**CIMZIA [(a)] 200 mg every 2 weeks N=159**	
	Baseline (SD)	Week 12 (SD)	Baseline (SD)	Week 12 (SD)
Total Spinal Pain (0-10)	6.9 (1.8)	6.0 (2.3)	7.0 (1.9)	3.9 (2.6)
Patient Global Assessment of Disease Activity (0-10)	6.7 (2.0)	5.9 (2.4)	6.8 (1.9)	3.8 (2.6)
C-Reactive Protein (mg/L)	15.8 (17.7)	13.2 (17.2)	15.8 (17.8)	6.7 (15.1)
BASDAI (0-10)[(b)]	6.8 (1.3)	5.7 (2.1)	6.9 (1.4)	3.9 (2.2)
- Back Pain	7.4 (1.3)	6.2 (2.1)	7.4 (1.4)	4.1 (2.5)
- Peripheral pain and swelling (0-10)	6.2 (2.2)	5.3 (2.5)	6.3 (2.3)	3.7 (2.4)
- Inflammation[(c)]	6.7 (1.8)	5.5 (2.4)	6.9 (1.8)	3.6 (2.4)
BASFI (0-10)[(d)]	5.4 (2.2)	4.9 (2.4)	5.4 (2.1)	3.2 (2.3)
BASMI [(e)]	2.8 (1.4)	2.7 (1.4)	3.0 (1.3)	2.6 (1.4)

[(a)]CIMZIA administered every 2 weeks preceded by a loading dose of 400 mg at Weeks 0, 2, and 4

[(b)]BASDAI is Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

[(c)]The average of BASDAI question 5 and 6 concerning morning stiffness intensity and duration.

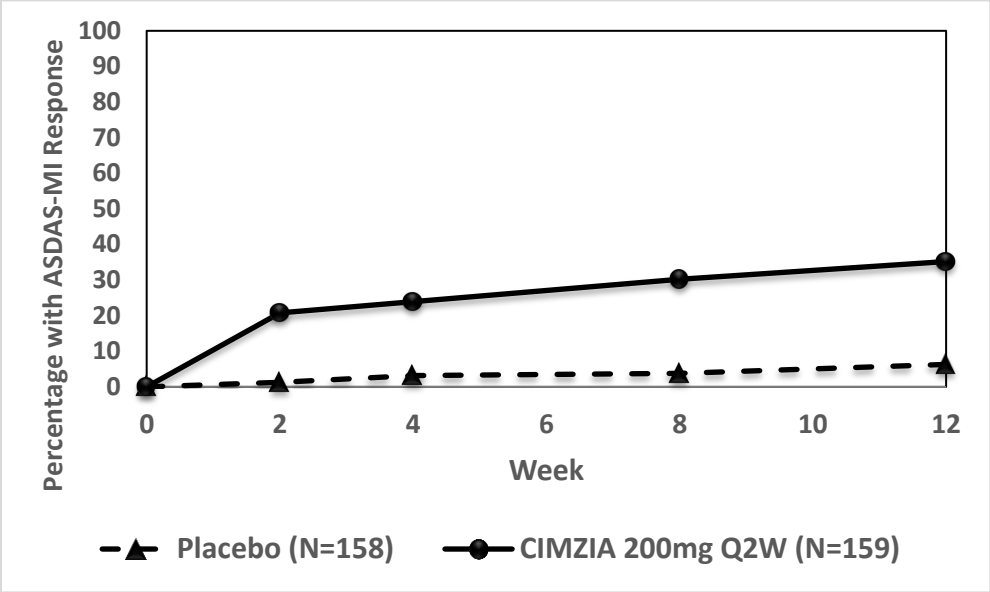
[(d)]BASFI is Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

[(e)]BASMI is Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

Mean and standard deviation in parenthesis were presented based on full analysis set.

The percentage of nr-axSpA patients achieving ASDAS-MI response by visit for study nr-axSpA-1 is shown in Figure 4.

Figure 4: Study nr-axSpA-1: ASDAS-MI response over 12 weeks *



*The same patients may not have responded at each time point.

In study AS-1, at Week 12, patients with nr-axSpA treated with CIMZIA 200 mg every 2 weeks and CIMZIA 400 mg every 4 weeks had an ASAS 20 response of 42% and 47%, respectively, compared to 20% of patients treated with placebo. The ASAS 40 response in patients treated with CIMZIA 200 mg every 2 weeks and 400 mg every 4 weeks was 30% and 37%, respectively, compared to 11% of patients treated with placebo at Week 12 *(see Section 14.4).*

Other Health Related Outcomes

In study nr-axSpA-1, at Week 12, patients treated with CIMZIA achieved significantly greater improvement from baseline in the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) score compared to patients treated with placebo.

14.6 Plaque Psoriasis

Three multicenter, randomized, double-blind studies (Study PS-1 [NCT02326298], Study PS-2 [NCT02326272], and Study PS-3 [NCT02346240]) enrolled subjects 18 years of age or older with moderate-to-severe plaque psoriasis who were eligible for systemic therapy or phototherapy. Subjects had a Physician Global Assessment (PGA) of ≥ 3 (“moderate”) on a 5-category scale of overall disease severity, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12, and body surface area (BSA) involvement of ≥ 10%.

Studies PS-1 (234 subjects) and PS-2 (227 subjects) randomized subjects to placebo, CIMZIA 200 mg every other week (following a loading dose of CIMZIA 400 mg at Weeks 0, 2, and 4), or CIMZIA 400 mg every other week. Studies PS-1 and PS-2 assessed the co-primary endpoints of the proportion of patients who achieved a PASI 75 and PGA of “clear” or “almost clear” with at least a 2-

point improvement at Week 16. Other evaluated outcomes were PASI 90 at Week 16 and maintenance of efficacy to Week 48.

Study PS-3 randomized 559 subjects to receive placebo, CIMZIA 200 mg every other week (following a loading dose of CIMZIA 400 mg at Weeks 0, 2, and 4), CIMZIA 400 mg every other week up to Week 16, or a biologic comparator (up to Week 12). Study PS-3 assessed the proportion of patients who achieved a PASI 75 at Week 12 as the primary endpoint. Other evaluated outcomes were PGA of "clear" or "almost clear" at Week 16, PASI 75 at Week 16, PASI 90 at Week 16, and maintenance of efficacy to Week 48.

Of the 850 subjects randomized to receive placebo or CIMZIA in these placebo-controlled studies, 29% of patients were naïve to prior systemic therapy for the treatment of psoriasis, 47% had received prior phototherapy or chemophototherapy, and 30% had received prior biologic therapy for the treatment of psoriasis. Of the 850 subjects, 14% had received at least one TNF alpha agent and 16% had received an anti-IL agent. Eighteen percent of subjects reported a history of psoriatic arthritis at baseline.

Across all studies and treatment groups, the mean PASI score at baseline was 20 and ranged from 12 to 69. The baseline PGA score ranged from moderate (70%) to severe (30%). Mean baseline BSA was 25% and ranged from 10% to 96%. Subjects were predominantly men (64%) and White (94%), with a mean age of 46 years.

Clinical Response

Table 15 presents the efficacy results of PS-1, PS-2, and PS-3 at Week 16.

Table 15: Efficacy Results at Week 16 in Adults with Plaque Psoriasis in PS-1, PS-2, and PS-3 [MI[(a)]]

	Study PS-1			Study PS-2			Study PS-3[(e)]		
	Placebo (N=51)	CIMZIA 200mg[(c)] Q2W (N=95)	CIMZIA 400mg Q2W (N=88)	Placebo (N=49)	CIMZIA 200mg Q2W (N=91)	CIMZIA 400mg Q2W (N=87)	Placebo (N=57)	CIMZIA 200mg Q2W (N=165)	CIMZIA 400mg Q2W (N=167)
PGA of 0 or 1[(b, d)]	4%	45%	55%	3%	61%	65%	4%	52%	62%
PASI 75[(b)]	7%	65%	75%	13%	81%	82%	4%	69%	75%
PASI 90	0%	36%	44%	5%	50%	52%	0%	40%	49%

[(a)] Missing data was imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
[(b)] The co-primary efficacy endpoints at Week 16 in PS-1 and PS-2.
[(c)] Subjects received 400 mg of CIMZIA at Weeks 0, 2, and 4, followed by 200 mg every other week.
[(d)] PGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear).
[(e)] The primary endpoint in PS-3 was PASI 75 at Week 12.

Examination of age, gender, prior use of biologics, and prior use of systemic therapies did not identify difference in response to CIMZIA among these subgroups.

Based on a post-hoc subgroup analysis in subjects with moderate-to-severe psoriasis, stratified by ≤90 kg or >90 kg, subjects with both lower body weight and lower disease severity may achieve an acceptable response with CIMZIA 200 mg.

Maintenance of Response

In PS-1 and PS-2, among subjects who were PASI 75 responders at Week 16 and received CIMZIA 400 mg every other week, the PASI 75 response rates at Week 48 were 94% and 81%, respectively. In subjects who were PASI 75 responders at Week 16 and received CIMZIA 200 mg every other week, the PASI 75 response rates at Week 48 were 81% and 74%, respectively.

In PS-1 and PS-2, among subjects who were PGA clear or almost clear responders at Week 16 and received CIMZIA 400 mg every other week, the PGA response rates at Week 48 were 79% and 73%, respectively. In subjects who were PGA clear or almost clear responders at Week 16 and received CIMZIA 200 mg every other week, the PGA response rates at Week 48 were 79% and 76%, respectively.

In PS-3 study, subjects who achieved a PASI 75 response at Week 16 were re-randomized to either continue treatment with CIMZIA or be withdrawn from therapy (i.e., receive placebo). At Week 48, 98% of subjects who continued on CIMZIA 400 mg every other week were PASI 75 responders as compared to 36% of subjects who were re-randomized to placebo. Among PASI 75 responders at Week 16 who received CIMZIA 200 mg every other week and were re-randomized to either CIMZIA 200 mg every other week or placebo, there was also a higher percentage of PASI 75 responders at Week 48 in the CIMZIA group as compared to placebo (80% and 46%, respectively).

15 REFERENCES

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3): 439-444

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Storage and Stability

Refrigerate carton between 2 to 8 °C (36 to 46 °F). Do not freeze. Do not separate contents of carton prior to use. Do not use beyond expiration date, which is located on the drug label and carton. Protect solution from light.

Unopened CIMZIA vials may also be stored at room temperature up to a maximum of 25°C (77°F) for 6 months, but not exceeding the original expiration date. If stored at room temperature, do not place back in refrigerator and write the new expiration date on the carton in the space provided.

Lyophilized Powder for Reconstitution:

NDC 50474-700-62

CIMZIA (certolizumab pegol) for injection is supplied as a sterile white, lyophilized powder in a single-dose vial for subcutaneous use.

Pack Content

Qty.	Item
2	Type I glass vials with rubber stopper and overseals each containing 200 mg of lyophilized CIMZIA for reconstitution.
2	2 mL Type I glass vials containing 1 mL sterile Water for Injection
2	3 mL plastic syringes
4	20 gauge needles (1 inch)
2	23 gauge needles (1 inch)
8	Alcohol swabs

Prefilled Syringe

NDC 50474-710-79

CIMZIA (certolizumab pegol) injection is supplied as a sterile, clear to opalescent, colorless to pale yellow solution in a single-dose prefilled syringe for subcutaneous use.

2 alcohol swabs and 2 single-dose prefilled glass syringes with a fixed 25 ½ gauge thin-wall needle, each containing 200 mg (1 mL) of CIMZIA. The needle shield inside the removable cap of the CIMZIA prefilled syringe contains a derivative of natural rubber latex which may cause allergic reactions and should be handled with caution by latex-sensitive individuals *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Prefilled Syringe Starter Kit

NDC 50474-710-81

6 alcohol swabs and 6 single dose prefilled glass syringes with a fixed 25 ½ gauge thin-wall needle. The Starter Kit contains 3 sets of 2 prefilled syringes to provide sufficient drug supply for the initial 3 induction doses at the start of treatment. Each prefilled syringe contains 200 mg (1 mL) of CIMZIA.

When necessary, CIMZIA prefilled syringes may be stored at room temperature up to 77 °F (25 °C) in the original carton to protect from light for a single period of up to 7 days. Once a CIMZIA prefilled syringe has been stored at room temperature, do not place back in refrigerator. Write the date removed from the refrigerator in the space provided on the carton and discard if not used within the 7-day period.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use)

Risk of Serious Infections

Inform patients that CIMZIA may lower the ability of the immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of contacting their doctor if they develop any symptoms of infection, including tuberculosis and reactivation of hepatitis B virus infections.

Because caution should be exercised in prescribing CIMZIA to patients with clinically important active infections, advise patients of the importance of informing their health care providers about all aspects of their health *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.5)]*.

Malignancies

Counsel patients about the possible risk of lymphoma and other malignancies while receiving CIMZIA *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Other Medical Conditions

Advise patients to report any signs of new or worsening medical conditions such as heart disease, neurological disease, or autoimmune disorders *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.6, 5.9)*. Advise patients to report promptly any symptoms suggestive of a cytopenia such as bruising, bleeding, or persistent fever *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of severe hypersensitivity reactions. Advise latex-sensitive patients that the needle shield inside the removable cap of the CIMZIA prefilled syringe contains a derivative of natural rubber latex *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pregnancy

Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to CIMZIA during pregnancy, patients can call 1-877-311-8972 *[see Use in Specific Populations 8.1]*.

Preparation and Administration of CIMZIA Using the Prefilled Syringe

Instruct patients and caregivers on how to inject the Prefilled Syringe. Complete instructions are provided in the *Instructions for Use* packaged in each CIMZIA Prefilled Syringe kit.

- If refrigerated, remove the prefilled syringe from the carton and let it warm to room temperature.
- Inspect the liquid in the prefilled syringe. It should be clear and colorless to yellow and free from particulates. Discard the syringe if cloudy, discolored or contains particulates.
- Suitable sites for injection include the thigh or abdomen. Inject at least 1 inch from the previous site.
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red or hard, or where there are scars or stretch marks.

Instruct patients and caregivers in proper syringe and needle disposal technique.

- To avoid needle-stick injury, do not to place the needle cap back on the syringe or otherwise recap the needle.
- Properly dispose of needles and syringes in a puncture-proof container.
- Do not reuse the injection materials.

Manufactured by:
UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive
Smyrna, GA 30080
US License No. 1736

MEDICATION GUIDE

CIMZIA® (CIM-zee-uh)

(certolizumab pegol)

lyophilized powder or solution for subcutaneous use

What is the most important information I should know about CIMZIA?

CIMZIA may cause serious side effects, including:

- **CIMZIA is a prescription medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) blocker** that can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people who received CIMZIA have developed serious infections, including tuberculosis (TB) and infections caused by viruses, fungi, or bacteria that have spread throughout the body. Some of these serious infections have caused hospitalization and death.
  - Your healthcare provider should test you for TB before starting CIMZIA.
  - Your healthcare provider should monitor you closely for signs and symptoms of TB during treatment with CIMZIA.

  Before starting CIMZIA, tell your healthcare provider if you:
  - think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
    - fever, sweat, or chills
    - cough
    - blood in phlegm
    - warm, red, or painful skin or sores on your body
    - burning when you urinate or urinate more often than normal
    - muscle aches
    - shortness of breath
    - weight loss
    - diarrhea or stomach pain
    - feeling very tired
  - are being treated for an infection.
  - get a lot of infections or have infections that keep coming back.
  - have diabetes, HIV-1 or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance for infections.
  - have tuberculosis (TB), or have been in close contact with someone with TB.
  - were born in, live, have lived, or traveled to certain countries where there is more risk for getting TB. Ask your healthcare provider if you are not sure.
  - live, have lived, or traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased risk for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, and pneumocystosis). These infections may develop or become more severe if you receive CIMZIA. Ask your healthcare provider if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
  - have or have had hepatitis B.
  - use the medicine Kineret (anakinra), Orencia® (abatacept), Rituxan® (rituximab), or Tysabri® (natalizumab).

  Stop using CIMZIA, and tell your healthcare provider right away if you have any of the symptoms of an infection listed above.
- **Cancer.**
  - For people who receive TNF blockers, including CIMZIA, the chances of getting certain types of cancers may increase.
  - Some children, teenagers, and young adults who received TNF blockers, including CIMZIA, have developed lymphoma and other certain types of rare cancers, some of which have caused death. These cancers are not usually seen in this age group. **CIMZIA is not for use in children.**
  - People with inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis, especially those with very active disease, may be more likely to get lymphoma.
  - Some people who receive TNF blockers, including CIMZIA, have developed a rare type of cancer which may cause death, called hepatosplenic T-cell lymphoma. Most of these people were male teenagers and young adult males with Crohn's disease or ulcerative colitis. Also, most of these people had been treated with both a TNF blocker and another medicine called IMURAN® (azathioprine) or PURINETHOL® (6-mercaptopurine, 6-MP).
  - Some people who receive CIMZIA, have developed certain types of skin cancer. Tell your healthcare provider if you develop any changes in the appearance of your skin, including growths on your skin, during or after treatment with

CIMZIA. You should see your healthcare provider periodically during treatment for skin examinations, especially if you have a history of skin cancer.

What is CIMZIA?

CIMZIA is a prescription medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) blocker used in adults to:

- Lessen the signs and symptoms of moderately to severely active Crohn's disease (CD) in adults who have not been helped enough by usual treatments
- Treat moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA)
- Treat active psoriatic arthritis (PsA)
- Treat active ankylosing spondylitis (AS)
- Treat active non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) with measures of inflammation
- Treat moderate to severe plaque psoriasis (PsO) in adults who may benefit from taking injections or pills (systemic therapy) or phototherapy (treatment using ultraviolet light alone or with pills)

It is not known if CIMZIA is safe and effective in children.

Before receiving CIMZIA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection.
- have or have had lymphoma or any other type of cancer.
- have or had congestive heart failure.
- are allergic to rubber or latex. The plastic needle shield inside the removable cap of the prefilled syringe contains natural rubber.
- have or have had seizures, any numbness or tingling, or a disease that affects your nervous system such as multiple sclerosis or Guillain-Barre syndrome.
- have or had serious blood conditions.
- are scheduled to receive a vaccine. Do not receive a live vaccine while receiving CIMZIA.
- are allergic to certolizumab pegol or any of the ingredients in CIMZIA. See the end of this Medication Guide for a complete list of the ingredients in CIMZIA.
- are pregnant or plan to become pregnant. You and your doctor should decide if you should continue to take CIMZIA while you are pregnant. It is not known if CIMZIA will harm your unborn baby. **Pregnancy Registry:** If you become pregnant during treatment with CIMZIA, talk to your healthcare provider about registering in the pregnancy exposure registry for CIMZIA. You can enroll in this registry by calling 1-877-311-8972. The purpose of this registry is to collect information about the safety of CIMZIA during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with CIMZIA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over the counter medicines, vitamins and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive CIMZIA?

- CIMZIA comes as lyophilized powder or as a solution in a prefilled syringe for injection.
    - If your healthcare provider prescribes the CIMZIA powder, it should be injected by a healthcare provider. Each dose of CIMZIA will be given as 1 or 2 separate injections under the skin (subcutaneous injection) in your stomach area (abdomen) or upper thighs.
    - If your healthcare provider prescribes the CIMZIA prefilled syringe, you will be trained on how to inject CIMZIA.

- You will receive a **CIMZIA Prefilled Syringe Kit** including a complete **"Instructions for Use"** booklet for instructions on how to inject CIMZIA the right way.
- Read the detailed "Instructions for Use" for instructions about how to prepare and inject your dose of CIMZIA, and how to properly throw away used syringes containing the needle.
- Do not give yourself an injection of CIMZIA unless you have been shown by your healthcare provider. A family member or friend can also be trained to help you give your injection. Talk to your healthcare provider if you have questions.
- CIMZIA prefilled syringe is given as an injection under the skin (subcutaneous injection) in your stomach area (abdomen) or upper thighs. Your healthcare provider will tell you how much and how often to inject CIMZIA. Do not use more CIMZIA or inject more often than prescribed.
- You may need more than 1 injection at a time depending on your prescribed dose of CIMZIA. If you are prescribed more than 1 injection, each injection should be given at a different site in your stomach or upper thighs and at least 1 inch from your last injection.
- Make sure the solution in the CIMZIA prefilled syringe is clear and colorless to yellow and free from particles. **Do not use the CIMZIA prefilled syringe if the medicine is cloudy, discolored, or contains particles.**

What are the possible side effects of CIMZIA?

CIMZIA can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about CIMZIA?"**
- **Heart failure including new heart failure or worsening of heart failure you already have.** Symptoms include shortness of breath, swelling of your ankles or feet, or sudden weight gain.
- **Allergic reactions.** Get medical help right away if you have any signs of an allergic reaction which include a skin rash, swelling or itching of the face, tongue, lips, or throat, or trouble breathing.

  The plastic needle shield inside the removable cap of the prefilled syringe contains natural rubber and may cause an allergic reaction if you are sensitive to latex.
- **Hepatitis B virus reactivation in people who carry the virus in their blood.** In some cases, people who received CIMZIA have died because of the hepatitis B virus being reactivated. Your healthcare provider should monitor you carefully before and during treatment with CIMZIA to see if you carry the hepatitis B virus in your blood. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms:
  - feel unwell
  - tiredness (fatigue)
  - pain on the right side of your stomach (abdomen)
  - skin or eyes look yellow
  - poor appetite or vomiting
- **New or worsening nervous system problems, such as multiple sclerosis (MS), Guillain-Barre syndrome, seizures, or inflammation of the nerves of the eyes.** Symptoms may include:
  - dizziness
  - problems with your vision
  - numbness or tingling
  - weakness in your arms or legs
- **Blood problems.** Your body may not make enough of the blood cells that help fight infections or help stop bleeding. Symptoms include a fever that does not go away, bruising or bleeding very easily, or looking very pale. Tell your healthcare provider right away if you have any bruising, bleeding or a fever that does not go away.
- **Immune reactions including a lupus-like syndrome.** Symptoms include shortness of breath, joint pain, or a rash on the cheeks or arms that worsens with sun exposure.

Call your healthcare provider right away if you have any serious side effects listed above.

The most common side effects of CIMZIA include upper respiratory infections (flu, cold), rash, urinary tract infections (bladder infections).

These are not all of the possible side effects of CIMZIA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store CIMZIA?

- Keep CIMZIA in the refrigerator between 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC).
- Do not freeze CIMZIA.
- Protect CIMZIA from light**.** Store CIMZIA in the carton it came in.
- Do not use CIMZIA if the medicine is expired. Check the expiration date on the prefilled syringe or carton.
- The CIMZIA prefilled syringe is made of glass. Do not drop or crush the syringe.

Keep CIMZIA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of CIMZIA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use CIMZIA for a condition for which it was not prescribed. Do not give CIMZIA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about CIMZIA that is written for health professionals.

What are the ingredients in CIMZIA?

CIMZIA lyophilized powder:
Active ingredient: certolizumab pegol
Inactive ingredients: lactic acid, polysorbate, sucrose
CIMZIA lyophilized powder is mixed with sterile Water for Injection.
CIMZIA prefilled syringe:
Active ingredient: certolizumab pegol
Inactive ingredients: sodium acetate, sodium chloride, Water for Injection
CIMZIA has no preservatives.

Product manufactured by:
UCB, Inc. 1950 Lake Park Drive Smyrna, GA 30080
US License No. 1736

For more information, go to www.CIMZIA.com or call 1-866-424-6942.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: March 2019

1.6.3.2　米国における添付文書　和訳

全処方情報の重要事項
これらの重要事項は、CIMZIA®を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を網羅していない。CIMZIA の全処方情報を参照のこと。

CIMZIA（セルトリズマブ ペゴル）皮下注用凍結乾燥粉末
CIMZIA（セルトリズマブ ペゴル）皮下注用 注射液
米国における初回承認：2008 年

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍のリスク
警告欄全文については全処方情報を参照のこと。

- **結核（TB）、細菌性敗血症、侵襲性真菌感染（ヒストプラスマ症など）、その他の日和見病原体による感染症など、入院や死亡に至る重篤な感染症のリスクが増加する（5.1）。**
- **患者が重篤な感染症又は敗血症を発現した場合は、CIMZIA の投与を中止すること（5.1）。**
- **潜伏 TB の検査を行い、陽性であれば、CIMZIA の投与を開始する前に TB の治療を開始すること（5.1）。**
- **たとえ初回の潜伏 TB 検査が陰性でも、投与中は全患者について活動性 TB のモニタリングを行うこと（5.1）。**
- **TNF 阻害薬を投与された小児患者及び青少年患者で、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（一部は致死的）が報告されており、CIMZIA も TNF 阻害薬に分類される（5.2）。CIMZIA を小児患者に使用しないこと（8.4）。**

----------最近の主な変更点----------

効能・効果（1.5）	2019 年 3 月
効能・効果（1.6）	2018 年 5 月
用法・用量（2.5）	2019 年 3 月
用法・用量（2.6）	2018 年 5 月
用法・用量（2.7）	2019 年 2 月
禁忌（4）	2018 年 5 月
警告及び使用上の注意（5.4）	2019 年 2 月

----------効能・効果----------

CIMZIA は、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬であり、適応は以下のとおり。

- 既存治療では効果が不十分な中等度から重度の活動性クローン病の成人患者における徴候及び症状の軽減及び臨床効果の維持（1.1）
- 中等度から重度の活動性関節リウマチ成人患者の治療（1.2）
- 活動性関節症性乾癬成人患者の治療（1.3）
- 活動性強直性脊椎炎成人患者の治療（1.4）
- 客観的な炎症徴候を有する X 線所見の認められない活動性軸性脊椎関節炎成人患者の治療（1.5）
- 全身療法又は光線療法の対象となる中等度から重度の尋常性乾癬成人患者の治療（1.6）

----------用法・用量----------

CIMZIA は、皮下注射により投与する。CIMZIA の推奨初期用量は、400 mg である（200 mg を皮下投与により 2 回）（2）。

クローン病（2.1）

- 400 mg を初回、2 週、4 週に投与し、改善がみられた場合、それ以降は 400 mg を 4 週間毎に投与する。

関節リウマチ（2.2）

- 400 mg を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎に投与する。維持用量として、400 mg の 4 週間毎投与も検討できる。

関節症性乾癬（2.3）

- 400 mg を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎に投与する。維持用量として、400 mg の 4 週間毎投与も検討できる。

強直性脊椎炎（2.4）

- 400 mg（200 ㎎を皮下注により 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎又は 400 mg を 4 週間毎に投与する。

X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎（2.5）

- 400 mg（200 ㎎を皮下注により 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎又は 400 mg を 4 週間毎に投与する。

尋常性乾癬（2.6, 14.6）

- 400 mg（200 mg を皮下注により 2 回）を 2 週間毎に投与する。一部の患者（体重 90 kg 以下）では、400 mg を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg の 2 週間毎投与を検討できる。

----------剤形・含量----------

- 皮下注用凍結乾燥粉末：単回使用のガラス製バイアル入り調製用凍結乾燥粉末 200 mg と米国薬局方無菌注射用水 1 mL（3）
- 皮下注用注射液：単回使用のガラス製シリンジ入り 200 mg/mL 注射液（3）。

----------禁　忌----------

- セルトリズマブ ペゴル又は賦形剤に対して重篤な過敏性反応のある患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 重篤な感染症：活動性感染症の患者では、CIMZIA 投与を開始しないこと。投与期間中及び投与終了後、感染症をモニタリングし、重篤な感染症が発現した場合は中止する。真菌症が流行している地域に居住又は旅行した患者に侵襲性真菌感染が発現した場合、経験的抗真菌療法を考慮すること（5.1）。
- 悪性腫瘍：CIMZIA を含む TNF 阻害薬の投与を受けた患者で、リンパ腫などの悪性腫瘍が観察されている（5.2）。
- 心不全：うっ血性心不全の新たな発現又は増悪に関して、患者を観察すること。（5.3）。
- 過敏症反応：アナフィラキシー又は他の重篤な過敏症反応が起こった場合、CIMZIA の投与を中止し、適切な治療を開始すること（5.4）。
- B 型肝炎ウイルス再燃：患者は、CIMZIA の投与を開始する前に、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の検査を受けること。B 型肝炎ウイルスのキャリアには、投与期間中及び投与終了後数ヵ月間モニタリングを行うこと。再燃した場合、CIMZIA の投与を中止し、抗ウイルス療法を開始すること（5.5）。
- 神経学的反応：脱髄疾患が増悪又は新たに発現する可能性がある。既往又は最近発現した脱髄疾患を有する患者には注意すること（5.6）。
- 血液学的反応（白血球減少症、汎血球減少症及び血小板減少症を含む）：現在又は過去に重大な血液学的異常を有する患者には慎重に使用すること。症状が現れたら直ちに受診するよう患者を指導し、異常が認められた患者では、CIMZIA の投与中止を検討すること（5.7）。
- Anakinra、アバタセプト、リツキシマブ及びナタリズマブとの併用：重篤な感染症のリスクが増加するため、併用投与は推奨されない（5.8、7.1）。
- 自己免疫：ループス様症候群が発現した場合、CIMZIA の投与を中止すること（5.9）。
- 生ワクチン：CIMZIA と併用しないこと（5.10、7.2）。

----------副作用----------

最もよくみられた副作用（7%以上）：上気道感染、発疹及び尿路感染（6.1）。

副作用の報告は、UCB 社（1-866-822-0068）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡を取って行うこと。

----------薬物相互作用----------

- 臨床検査：aPTT の結果を誤って上昇させる要因となる可能性がある（7.3）。

患者への説明事項に関する情報 及び患者向け医薬品ガイドについては、17 項を参照のこと。

改訂：2019 年 4 月

全処方情報：目次*

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍
1 効能･効果
1.1 クローン病
1.2 関節リウマチ
1.3 関節症性乾癬
1.4 強直性脊椎炎
1.5 X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎
1.6 尋常性乾癬
2 用法･用量
2.1 クローン病
2.2 関節リウマチ
2.3 関節症性乾癬
2.4 強直性脊椎炎
2.5 X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎
2.6 尋常性乾癬
2.7 凍結乾燥注射剤を用いた CIMZIA の調製及び投与
2.8 プレフィルドシリンジを用いた CIMZIA の調製及び投与
2.9 安全性評価のためのモニタリング
2.10 併用薬
3 剤形･含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 重篤な感染症のリスク
5.2 悪性腫瘍
5.3 心不全
5.4 過敏症反応
5.5 B 型肝炎ウイルスの再燃
5.6 神経学的反応
5.7 血液学的反応
5.8 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（生物学的 DMARDs）との併用
5.9 自己免疫
5.10 免疫
5.11 免疫抑制
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
6.2 免疫原性
6.3 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 anakinra、アバタセプト、リツキシマブ及びナタリズマブとの併用
7.2 生ワクチン
7.3 臨床検査
8 特殊な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能への影響
14 臨床試験
14.1 クローン病
14.2 関節リウマチ
14.3 関節症性乾癬
14.4 強直性脊椎炎
14.5 X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎
14.6 尋常性乾癬
15 参考文献
16 包装 / 貯法及び取扱い
17 患者への説明事項に関する情報

***全処方情報で省略されている項及びサブセクションは記載されていない。**

全処方情報

警　告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

重篤な感染症

CIMZIA 投与患者では、入院又は死亡に至る可能性のある重篤な感染症を発症するリスクが高い*［警告及び使用上の注意（5.1）並びに副作用（6.1）を参照］*。このような感染症を発症した患者のほとんどは、メトトレキサートやコルチコステロイドといった免疫抑制剤を併用していた。

患者が重篤な感染症又は敗血症を発現した場合、**CIMZIA** の投与を中止すること。

報告された感染症としては、以下のものが挙げられる。

潜伏結核の再燃を含む活動性結核。結核患者は、播種性結核や肺外結核を呈する場合が多い。患者は、**CIMZIA** の投与を開始する前、及び投与期間中に、潜伏結核の検査を受けなければならない。潜伏感染の治療は、**CIMZIA** の投与を開始する前に開始すること。

ヒストプラスマ症、コクシジオイド症、カンジダ症、アスペルギルス症、ブラストミセス症、ニューモシスティス症などの侵襲性真菌感染。ヒストプラスマ症などの侵襲性真菌感染患者は、限局性疾患よりも播種性疾患を呈する場合が多い。活動性感染症患者の一部では、ヒストプラスマ症の抗原抗体検査が陰性となる場合がある。侵襲性真菌感染リスク患者が重篤な全身症状を呈した場合、経験的抗真菌療法を検討すること。

レジオネラ菌やリステリア菌を含む日和見病原体による細菌性及びウイルス性などの感染症。

慢性感染症又は再発性感染症患者では、投与を開始する前に、**CIMZIA** 投与のリスクとベネフィットを慎重に検討すること。

CIMZIA の投与期間中及び投与終了後、感染症の徴候及び症状がみられないか、患者を詳細にモニタリングし、投与開始前の検査で潜伏結核感染陰性であった患者でも、結核が発現していないかモニタリングすること*［警告及び使用上の注意（5.1）並びに副作用（6.1）を参照］*。

悪性腫瘍

TNF 阻害薬を投与された小児患者及び青少年患者で、リンパ腫などの悪性腫瘍（一部は致死的）が報告されており、**CIMZIA** も **TNF** 阻害薬に分類される*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。**CIMZIA** を小児患者に使用しないこと。

1　効能･効果

1.1　クローン病

CIMZIA は、既存治療では効果不十分な中等度から重度の活動性クローン病の成人患者にみられる徴候及び症状の軽減、並びに臨床効果の維持に適応される。

1.2　関節リウマチ

CIMZIA は、中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）を有する成人患者の治療に対して適応される。

1.3　関節症性乾癬

CIMZIA は、活動性関節症性乾癬（PsA）を有する成人患者の治療に対して適応される。

1.4　強直性脊椎炎

CIMZIA は、活動性強直性脊椎炎（AS）を有する成人患者の治療に対して適応される［*臨床試験（14.4）を参照*］。

1.5　X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎

CIMZIA は、客観的な炎症徴候を有するX線所見の認められない活動性軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）を有する成人患者の治療に対して適応される［*臨床試験（14.5）を参照*］。

1.6　尋常性乾癬

CIMZIA は、全身療法又は光線療法の対象となる中等度から重度の尋常性乾癬（PsO）を有する成人患者の治療に対して適応される［*臨床試験（14.6）を参照*］。

2　用法･用量

CIMZIA は、皮下注射により投与される。注射部位は毎回変更し、皮膚に圧痛、挫傷、発赤又は硬化がある部分に注射してはならない。400 mg を投与する必要がある場合（200 mg の皮下投与で 2 回）、大腿部又は腹部に離して注射すること。

投与前に、注射液に粒子状物質及び変色がみられないか慎重に目視検査すること。注射液は、無色～黄色の澄明な液であり、粒子を認めない。濁り又は粒子状の異物が認められる場合は、使用しないこと。CIMZIA には防腐剤は含まれていないため、シリンジ又はバイアルに残っている未使用の薬液は廃棄すること。

2.1　クローン病

CIMZIA の推奨初期用量は 400 mg（200 mg の皮下投与で 2 回）であり、これを初回、2 週及び 4 週に投与する。臨床効果がみられた患者では、推奨維持療法として 400 mg を 4 週間毎に投与する。

2.2　関節リウマチ

関節リウマチを有する成人患者では、CIMZIA の推奨用量として、400 mg（200 mg の皮下投与を 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎に投与する。維持用量として、

400 mg の 4 週間毎投与も検討できる*［臨床試験（14.2）を参照］*。

2.3 関節症性乾癬

関節症性乾癬を有する成人患者では、CIMZIA の推奨用量として、400 mg（200 mg の皮下投与を 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎に投与する。維持用量として、400 mg の 4 週間毎投与も検討できる*［臨床試験（14.3）を参照］*。

2.4 強直性脊椎炎

強直性脊椎炎を有する成人患者では、CIMZIA の推奨用量として、400 mg（200 mg の皮下投与を 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎、又は 400 mg を 4 週間毎に投与する。

2.5 X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎

X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎を有する成人患者では、CIMZIA の推奨用量として、400 mg（200 mg の皮下投与を 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg を 2 週間毎、又は 400 mg を 4 週間毎に投与する。

2.6 尋常性乾癬

中等度から重度の尋常性乾癬を有する成人患者では、CIMZIA の推奨用量として、400 mg（200 mg の皮下投与を 2 回）を 2 週間毎に投与する。

一部の患者（体重 90 kg 以下）では、400 mg（200 mg の皮下投与を 2 回）を初回、2 週、4 週に投与し、それ以降は 200 mg の 2 週間毎投与を検討できる*［臨床試験（14.6）を参照］*。

2.7 凍結乾燥注射剤を用いた CIMZIA の調製及び投与

凍結乾燥注射剤の調製及び投与は、医療従事者が行うこと。CIMZIA は、調製及び注射のために必要なすべてのものが入ったパッケージで供給される*［包装/貯法及び取扱い（16）を参照］*。段階を追った調製及び投与の手順を下記に示した。

<u>調製及び保存</u>

a. CIMZIA を冷蔵庫から取り出し、再懸濁前に 30 分間、バイアルを室温に放置する。他の方法でバイアルを加温しないこと。CIMZIA を調製及び投与する際は、適切な無菌法を使用する。

b. 付属の 20 ゲージ注射針を使用して、CIMZIA のバイアルを注射用水（USP）1 mL で再懸濁する。注射用水は CIMZIA に直接ではなく、バイアル壁に向けること。

c. CIMZIA の各バイアルを約 1 分間、振とうせずに、静かに攪拌し、すべての粉末が注射用水に接触するようにする。泡立ちの影響を避けるため、攪拌は可能な限り静かに行うこと。

d. 溶解していない粒子が認められる限り、5 分毎に攪拌を継続する。完全に再懸濁するには 30 分ほどかかる可能性がある。最終的な再懸濁溶液は 200 mg/mL を含み、基本的に粒子を含まない澄明～乳白色の無色～淡黄色の液体となること。

e. 一旦調製された CIMZIA は、注射までの間、2～8°C（36～46°F）で最長 24 時間、バイアルにて保管することができる。凍結させてはならない。

投与

a. 注射前に、調製された CIMZIA 注射液は室温であること。調製された CIMZIA を投与までに 2 時間以上室温に放置してはならない。

b. バイアル毎に新しい 20 ゲージの針（調製用）を使用し、バイアル毎にそれぞれシリンジに調製された注射液を吸引し、各シリンジに CIMZIA 1 mL（セルトリズマブ ペゴル 200 mg）を充てんする。

c. 20 ゲージ針は 23 ゲージの針（投与用）に取替える。

d. 大腿部又は腹部の皮膚をつまんでそれぞれシリンジ内の注射液全量を皮下投与する。400 mg を投与しなければならない場合は、離れた部位に 200 mg ずつ注射すること。

2.8 プレフィルドシリンジを用いた CIMZIA の調製及び投与

患者は、皮下投与の方法について十分な訓練を受けた後、医師が妥当であると判断した場合は CIMZIA を自己投与することができる。

- 冷蔵した場合は、プレフィルドシリンジを外箱から取り出し、室温に加温する。
- プレフィルドシリンジ内の液体を点検する。液体は無色～黄色の澄明で、粒子を認めない。濁り、変色又は粒子が認められる場合は、シリンジを廃棄すること。
- 適切な注射部位は、臍から 2 インチ以上離れた大腿部又は腹部などである。前回の部位から 1 インチ以上離して注射すること。
- 皮膚に圧痛、挫傷、発赤、硬化又は瘢痕、伸展裂創のある部分に注射してはならない。

CIMZIA プレフィルドシリンジの着脱式キャップの内側にある注射針シールドには、アレルギー反応を引き起こす可能性のある天然ゴムラテックスの誘導体が含まれているため、ラテックスに過敏である人では慎重に取り扱うこと*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

2.9 安全性評価のためのモニタリング

CIMZIA による治療を開始する前に、すべての患者は、活動性及び非活動性（潜伏）の結核感染について評価を受けなければならない。結核の罹患率が高い国から移住してきた、又はそのような国に旅行した患者、若しくは活動性結核患者と密接に接触した患者については、常に潜伏結核の可能性も考慮しなければならない。すべての患者に対して、ツベルクリン反応検査や胸部 X 線検査などの適切なスクリーニング検査を実施すること。

2.10 併用薬

CIMZIA は、単剤又は非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用で使用できる。CIMZIA と生物学的 DMARDs 又は他の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬との併用は推奨されない。

3 剤形･含量

凍結乾燥注射剤：
単回使用のバイアルに充てんされた CIMZIA 200 mg を含有する白色～灰白色の調製用凍結乾燥粉末

プレフィルドシリンジ：
単回使用のプレフィルドシリンジに充てんされた、CIMZIA 200 mg/mL を含有する無色～淡黄色を呈する澄明～乳白色の注射液

4 禁忌

CIMZIA は、セルトリズマブ ペゴル又はいずれかの添加剤に対して過敏性反応がある患者には禁忌である。過敏性反応には血管浮腫、アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹が含まれる*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な感染症のリスク（警告欄も参照のこと）

CIMZIA を投与された患者では、入院又は死に至る可能性のある、様々な器官及び部位に及ぶ重篤な感染症を発現するリスクが増加する。

TNF 阻害薬では、細菌感染、マイコバクテリア感染、侵襲性真菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染又は他の日和見病原体感染（アスペルギルス症、ブラストミセス症、カンジダ症、コクシジオイド症、ヒストプラスマ症、レジオネラ症、リステリア症、ニューモシスティス症及び結核を含む）が報告されている。患者は、限局性疾患よりも播種性疾患を呈する場合が多い。

臨床的に重大な限局性感染を含む活動性感染のみられる患者では、CIMZIA での治療を開始しないこと。65 歳以上の患者、合併症を有する患者、免疫抑制剤（コルチコステロイド、メトトレキサートなど）を投与中の患者では感染症のリスクがより高い可能性がある。以下の患者では、投与を開始する前に治療のリスクとベネフィットを検討すること。

- 慢性感染症又は再発性感染症を有する患者
- 結核の既往を有する患者
- 日和見感染の既往を有する患者
- 結核の流行地域又はヒストプラスマ症、コクシジオイド症、ブラストミセス症などの真菌症の流行地域に住んでいた、又は旅行したことがある患者
- 感染しやすい要因を有する患者

結核

過去又は同時に潜伏又は活動性結核に対する治療を実施した患者を含む、CIMZIA 投与患者で、結核の再燃又は新たな結核感染の症例が認められている。報告には肺及び肺外（つまり播種性）結核の症例があった。患者を結核の危険因子について評価し、CIMZIA の投与開始前及び投与中は定期的に潜伏感染について検査する。

TNF 阻害薬の投与前の潜伏結核感染の治療は、投与中の結核再燃のリスクを低減することが示されている。CIMZIA の投与開始前に、潜伏結核に対する治療が必要かを評価する；及び過去にカルメット・ゲラン桿菌（BCG）を予防接種した患者でも、5 mm 超の硬結をツベルクリン皮膚反応結果陽性と見なす。

十分な治療コースが確認できない潜伏又は活動性結核の既往を有する患者、及び潜伏結核の検査は陰性であるが結核感染の危険因子がある患者では、CIMZIA の投与開始前に、抗結核療法を検討する。潜伏結核に対する治療歴又は併用治療にも関わらず、CIMZIA 投与患者で、活動性結核の症例が生じている。活動性結核に対する治療が成功した患者の一部で、CIMZIA 投与中に結核が再発している。抗結核療法の開始が各患者で適切であるか判断する上で役立つため、結核治療を専門とする医師の診察が推奨される。

CIMZIAでの治療中に新たに感染症を発現した患者、特に結核の罹患率が高い国に過去又は最近旅行した患者、又は活動性結核患者と密接に接触した患者については、結核を強く疑うこと。

モニタリング

CIMZIA での治療中及び治療終了後、感染症の徴候及び症状が発現していないか、患者を厳密にモニタリングすること（投与開始前の検査で潜伏結核感染が陰性であった患者における結核の発現も含む）。CIMZIA での治療中の潜伏結核感染の検査結果が、偽陰性となる可能性もある。

患者が重篤な感染症又は敗血症を発現した場合、CIMZIA の投与を中止すること。CIMZIA での治療中に新たに感染症を発現した患者に対しては厳密なモニタリングを実施し、免疫不全状態の患者に対しては適切な迅速かつ完全な診断的精密検査を実施し、適切な抗菌療法を開始すること。

侵襲性真菌感染

真菌症が流行している地域に居住又は旅行した患者が重篤な全身性疾患を呈した場合、侵襲性真菌感染を疑うこと。診断のため検査を行う一方で、適切な経験的抗真菌療法を検討すること。活動性感染症患者の一部では、ヒストプラスマ症の抗原抗体検査が陰性となる場合がある。可能であれば、これらの患者に対し経験的抗真菌療法を実施するかどうかの判断は、侵襲性真菌感染の診断及び治療の専門医と協議して行い、重度の真菌感染のリスクと抗真菌療法のリスクの両者を考慮すること。

5.2 悪性腫瘍

いくつかの TNF 阻害薬のプラセボ対照試験において、TNF 阻害薬を投与された患者群では、対照群より多くの悪性腫瘍発現例が観察されている。クローン病などの患者を対象とする CIMZIA のプラセボ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）の発現率（95%信頼区間）は、4,650 例の CIMZIA 群では 0.5（0.4～0.7）/ 100 患者･年であったのに対し、1,319 例のプラ

セボ群では 0.6（0.1～1.7）/ 100 患者･年であった。乾癬患者を対象とする CIMZIA の臨床試験では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（95%信頼区間）は、995 例の CIMZIA 群では 0.5（0.2～1.0）/ 100 患者･年であった。対照群の被験者数が少なく、対照試験の期間が短いため、明確な結論を導くことができない。

TNF 阻害薬を投与された小児、青少年及び若年成人（治療開始は 18 歳以下）では、いくつかの致死的な症例を含む悪性腫瘍が報告されている。なお CIMZIA は TNF 阻害薬の 1 種である。これらの報告のうち、約半数はホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。それ以外に報告された悪性腫瘍は多様であり、通常免疫抑制によって発現するまれな悪性腫瘍や、小児及び青少年では通常観察されない悪性腫瘍も含まれた。悪性腫瘍は、投与開始後 30 ヵ月（中央値、範囲は 1～84 ヵ月）に発現した。患者のほとんどは、免疫抑制剤を併用していた。これらの症例は、市販後に報告されたものであり、レジストリや市販後の自発報告など様々なソースから得られている。CIMZIA には小児の適用はない。

すべての TNF 阻害薬におけるプラセボ対照試験では、TNF 阻害薬を投与された患者群で対照群よりも多くのリンパ腫の症例が観察された。CIMZIA のクローン病及び他の対象疾患でのプラセボ対照試験では、CIMZIA 群 2,657 例のうちリンパ腫 1 例、プラセボ群 1,319 例のうちホジキンリンパ腫 1 例が認められた。

RA 患者を対象とした CIMZIA の臨床試験（プラセボ対照及び非盲検）では、2,367 例のうち計 3 例にリンパ腫が認められた。これは、一般的な集団で想定される値の約 2 倍高い。RA 患者、特に活動性の高い患者は、リンパ腫を発現するリスクが高い。PSO を対象とした CIMZIA の臨床試験（プラセボ対照及び非盲検）では、ホジキンリンパ腫 1 例が認められた。

CIMZIA の臨床試験における発現率は、他の TNF 阻害薬の臨床試験での発現率とは比較できず、CIMZIA をより多様な患者集団に使用した場合の発現率の予測もできない。免疫抑制剤の投与を長期間行う必要があるクローン病患者では、TNF 阻害薬での治療を受けていなくても、リンパ腫を発現するリスクが一般的な集団より高いと考えられる*［副作用（6.1）を参照］*。成人における悪性腫瘍の発現について、TNF 阻害薬治療の潜在的な役割は不明である。

市販後、肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）が、CIMZIA を含む TNF 阻害薬を投与された患者で報告されている。この稀な T 細胞性リンパ腫は、非常に重篤な経過を辿り、通常致死的である。TNF 阻害薬投与患者で報告された症例の大多数は、青少年及び若年成人男性のクローン病又は潰瘍性大腸炎患者で発現した。これらの患者のほぼ全員が、診断時又は診断前に TNF 阻害薬と同時に、免疫抑制薬であるアザチオプリンや 6-メルカプトプリン（6-MP）の投与を受けていた。HSTCL の発現と TNF 阻害薬の投与又は TNF 阻害薬とこれらの免疫抑制剤との併用投与の関連性は明らかでないが、アザチオプリン又は 6-MP と TNF 阻害薬の併用投与による潜在的な危険性には注意を払う必要がある。

市販後の RA 及び他の適応症に対する TNF 阻害薬の使用に関連して、急性及び慢性白血病の発現が報告されている。TNF 阻害薬での治療を受けていなくても、RA 患者は、白血病の発現リスクが一般的な集団よりも高い（約 2 倍）と考えられる。

CIMZIA を含む、TNF 阻害薬投与患者において、黒色腫及びメルケル細胞癌が報告されている。すべての患者（特に皮膚癌の危険因子を有する患者）で、定期的な皮膚検査が推奨される。

5.3 心不全

CIMZIA を含む TNF 阻害薬により、うっ血性心不全（CHF）の増悪及び新たな CHF の発現が報告されている。CHF 患者を対象とする CIMZIA の正式な試験は実施されていないが、他の TNF 阻害薬の CHF 患者を対象とした臨床試験では、うっ血性心不全（CHF）の増悪及び CHF に伴う死亡率が増加した。心不全を有する患者には注意を払い、厳密なモニタリングを行うこと*［副作用（6.1）を参照］*。

5.4 過敏症反応

過敏症反応によるものと考えられる次の症状が、患者への CIMZIA 投与に伴ってまれに報告されている：血管浮腫、アナフィラキシー、呼吸困難、低血圧、発疹、血清病及び蕁麻疹。このような反応は CIMZIA の初回投与で見られることがある。その場合には、CIMZIA の投与を中止し、適切な治療を開始すること。他の TNF 阻害薬に対する重度の過敏症反応を発現したことがある患者に CIMZIA を使用することのリスクに関するデータはなく、このような患者には注意を要する*［副作用（6.1）を参照］*。

CIMZIA プレフィルドシリンジの着脱式キャップの内側にある注射針シールドには、ラテックスに過敏な人でアレルギー反応を引き起こす可能性のある天然ゴムラテックスの誘導体が含まれる。

5.5 B 型肝炎ウイルスの再燃

CIMZIA を含む TNF 阻害薬の使用は、B 型肝炎ウイルス（HBV）の慢性キャリア患者において、本ウイルスの再燃と関連性がある。時には、TNF 阻害薬投与に伴う HBV の再燃が致死的となる場合がある。このような事象の多くは、免疫系を抑制する他の治療を併用している患者から報告されており、免疫抑制も HBV の再燃に関与していると考えられる。

患者は、CIMZIA の治療を開始する前に HBV 感染の検査を受けること。HBV 検査で陽性となった患者は、B 型肝炎治療の専門医に相談することが望ましい。HBV キャリア患者が、HBV の再燃を防ぐために TNF 阻害薬での治療と併せて抗ウイルス療法を受けることの安全性や有効性については、十分なデータは得られていない。HBV のキャリアで、CIMZIA での治療が必要とされる患者では、治療中及び治療終了後数ヵ月間は活動性 HBV 感染の臨床症状及び臨床検査値を厳密にモニタリングすること。

HBV の再燃が認められた患者では、CIMZIA の投与を中止し、適切な支持療法とあわせて有効な抗ウイルス療法を開始すること。HBV の再燃が沈静化した後、TNF 阻害薬の投与を再開する場合の安全性については、不明である。したがって、このような状況で CIMZIA の投与再開を検討する際には注意を払い、患者を十分にモニタリングすること。

5.6 神経学的反応

CIMZIA が分類される TNF 阻害薬の使用は、まれにみられる多発性硬化症などの中枢神経系脱髄疾患及びギラン･バレー症候群などの末梢神経系脱髄疾患の臨床症状や X 線所見の新たな発現又は増悪との関連が示唆されている。既往又は最近発現した中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患を有する患者で CIMZIA の使用を検討する際には、慎重に判断すること。まれではあるが、CIMZIA

による治療を受けた患者で、発作障害、視神経炎及び末梢性ニューロパシーなどの神経系疾患が報告されている*［副作用（6.1）を参照］*。

5.7　血液学的反応

まれではあるが、TNF 阻害薬において、再生不良性貧血を含む汎血球減少症が報告されている。CIMZIA では、医学的に重大な血球減少症（白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症など）を含む血液系の副作用が、低い頻度で報告されている*［副作用（6.1）を参照］*。これらの事象と CIMZIA との因果関係は、不明である。

ハイリスク集団は特定されていないが、現在又は過去に重大な血液学的異常を有する患者に CIMZIA を投与する場合は注意すること。すべての患者に対し、CIMZIA での治療中に血液疾患又は感染症を示唆する徴候及び症状（持続性の発熱、挫傷、出血、蒼白など）がみられた場合は、速やかに適切な治療を受けるよう指示すること。重大な血液学的異常が確認された患者では、CIMZIA での治療の中止を検討すること。

5.8　生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（生物学的 DMARDs）との併用

anakinra（インターロイキン-1 阻害薬）と他の TNF 阻害薬（エタネルセプト）を併用した臨床試験では、重篤な感染症がみられ、エタネルセプトの単剤投与と比べ新たなベネフィットはみられなかった。アバタセプトやリツキシマブとの TNF 阻害薬の併用投与においても、重篤な感染症のリスクが高かった。この併用投与でみられた有害事象の性質から、CIMZIA との併用投与でも、同様の毒性が発現する可能性がある。このため、CIMZIA と他の生物学的 DMARDs とを併用することは推奨されない*［薬物相互作用（7.1）を参照］*。

5.9　自己免疫

CIMZIA による治療では、自己抗体が形成され、まれにループス様症候群が発現する場合がある。CIMZIA の投与に伴いループス様症候群を示唆する症状が発現した場合には、投与を中止すること*［副作用（6.1）を参照］*。

5.10　免疫

CIMZIA 投与中の患者は、生ワクチン又は弱毒化ワクチン以外のワクチン接種は可能である。CIMZIA の投与を受けている患者での生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる二次感染に関するデータはない。

関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、肺炎球菌ワクチン又はインフルエンザワクチンを本剤と併用投与した場合、本剤投与群とプラセボ群で抗体応答に差は認められず、抗体陽転率も両群間で同程度であった。しかしながら、本剤とメトトレキサートの併用投与では本剤単独投与と比較して液性応答は低かったが、この臨床的な意義は判明していない。

5.11 免疫抑制

TNF は、炎症を媒介し、細胞性免疫応答を調節する機能があるため、CIMZIA を含む TNF 阻害薬は、感染症や悪性腫瘍に対する宿主防御に影響を与える可能性がある。悪性腫瘍の発現及び経過、並びに活動性 / 慢性感染症に対して CIMZIA の投与が及ぼす影響は、完全には分かっていない*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.5）及び副作用（6.1）を参照］*。免疫抑制患者における CIMZIA の安全性及び有効性は、正式には評価されていない。

6 副作用

最も重篤な副作用は以下のとおり。

- 重篤な感染症*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 悪性腫瘍*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- 心不全*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々でかつ管理された条件下で実施されることから、一薬剤の臨床試験で観察される副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、より多様な患者集団に臨床使用した場合の発現率を予測することは困難である。

市販前に実施されたすべての患者集団のプラセボ対照試験を併合した結果、最もよくみられた副作用（≥ 8%）は、上気道感染（18%）、発疹（9%）及び尿路感染（8%）であった。

市販前のプラセボ対照試験で最もよくみられた投与中止に至った副作用

プラセボ対照試験で副作用により投与を中止したクローン病患者の割合は、CIMZIA 群で 8%、プラセボ群で 7%であった。最もよくみられた CIMZIA の投与中止に至った副作用（2 例以上の患者で、プラセボ群より高い発現頻度でみられたもの）は、腹痛（CIMZIA 群 0.4%、プラセボ群 0.2%）、下痢（CIMZIA 群 0.4%、プラセボ群 0%）及び腸閉塞（CIMZIA 群 0.4%、プラセボ群 0%）であった。

プラセボ対照試験で副作用のため投与を中止した関節リウマチ患者の割合は、CIMZIA 群で 5%、プラセボ群で 2.5%であった。最もよくみられた CIMZIA の投与中止に至った副作用は、結核感染（0.5%）、発熱、蕁麻疹、肺炎及び発疹（それぞれ 0.3%）であった。

クローン病を対象としたプラセボ対照試験

以下に示すデータは、クローン病患者を対象とした試験で、CIMZIA 400 mg の皮下投与を受けた際のものである。プラセボ対照試験の安全性解析対象集団において、クローン病患者計 620 例が CIMZIA 400 mg の投与を受け、614 例がプラセボの投与を受けた（CD2 試験では、第 0 週、第 2 週及び第 4 週に非盲検で CIMZIA の投与を受けた後、プラセボ群に無作為化された被験者を含む）。

プラセボ対照試験及び非対照試験で、1,564 例の患者がいずれかの用量での CIMZIA 投与を受け、このうち 1,350 例が CIMZIA 400 mg の投与を受けた。被験者の約 55%が女性、約 45%が男性であり、約 94%が白人であった。実薬群の患者の多くは、18～64 歳であった。

プラセボ対照試験で重篤な副作用が認められた患者の割合は、CIMZIA 群で 10%、プラセボ群で 9%であった。CIMZIA のプラセボ対照試験で最もよくみられた副作用（CIMZIA 群の 5%以上で発現し、かつ発現頻度がプラセボ群よりも高い）は、上気道感染（鼻咽腔炎、喉頭炎、ウイルス感染など）（CIMZIA 群 20%、プラセボ群 13%）、尿路感染（膀胱感染症、細菌尿、膀胱炎など）（CIMZIA 群 7%、プラセボ群 6%）及び関節痛（CIMZIA 群 6%、プラセボ群 4%）であった。

その他の副作用

クローン病を対象としたプラセボ対照試験で最もよくみられた副作用は、上記のとおりである。クローン病などの疾患を対象とするプラセボ対照試験及び非対照試験で、CIMZIA 400 mg 又は他の用量で CIMZIA 投与を受けた患者でみられたその他の重篤又は重大な副作用は、以下のとおりである。

*血液およびリンパ系障害：*貧血、白血球減少症、リンパ節症、汎血球減少症及び栓友病

*心臓障害：*狭心症、不整脈、心房細動、心不全、高血圧性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血、心嚢液貯留、心膜炎、卒中発作及び一過性脳虚血発作

*眼障害：*視神経炎、網膜出血及びブドウ膜炎

*全身障害および投与局所様態：*出血及び注射部位反応

*肝胆道系障害：*肝酵素増加及び肝炎

*免疫系障害：*全頭脱毛症

*精神障害：*不安、双極性障害及び自殺企図

*腎および尿路障害：*ネフローゼ症候群及び腎不全

*生殖系および乳房障害：*月経障害

*皮膚および皮下組織障害：*皮膚炎、結節性紅斑及び蕁麻疹

*血管障害：*血栓性静脈炎、血管炎

関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験

CIMZIA は、主にプラセボ対照試験及び長期継続投与試験で検討された。以下に示したデータは、CIMZIA の曝露を受けた RA 患者 2,367 例（曝露期間の内訳：6 ヵ月以上；2,030 例、1 年以上；1,663 例、2 年以上；282 例）のものであり、適切でよく管理された試験に参加した 1,774 例も含まれる。プラセボ対照試験において、登録時の患者集団の年齢の中央値は 53 歳であり、約 80%が女性、93%が白人であり、すべての患者は活動性関節リウマチ患者で、罹病期間の中央値は 6.2 年であった。ほとんどの患者は、CIMZIA を推奨用量かそれ以上の用量で投与された。

メトトレキサートとの併用で CIMZIA 200 mg の投与を 2 週間毎に受けた患者の 3%以上で報告された副作用について、プラセボ（生理食塩水）と比較したものを表 1 に要約した。

表 1：関節リウマチを対象とした試験のプラセボ対照比較期間中においてメトトレキサートとの併用で CIMZIA の投与を 2 週間毎に受けた患者の 3%以上で報告された副作用

副作用 （基本語）	プラセボ + MTX[#] (%) N=324	CIMZIA 200 mg EOW[#] + MTX (%) N=640
上気道感染	2	6
頭痛	4	5
高血圧	2	5
鼻咽頭炎	1	5
背部痛	1	4
発熱	2	3
咽頭炎	1	3
発疹	1	3
急性気管支炎	1	3
疲労	2	3

[#] EOW = 2 週間毎、MTX = メトトレキサート

高血圧関連の副作用は、プラセボ群と比べ CIMZIA 群で多くみられた。これらの副作用は、ベースライン時に高血圧の既往があった患者、コルチコステロイド及び非ステロイド系抗炎症剤を併用した患者で多くみられた。

関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験で、4 週間毎に CIMZIA 400 mg を単剤投与された患者では、2 週間毎に CIMZIA 200 mg を投与された患者と同様の副作用が認められた。

その他の副作用

その他の低頻度にみられた副作用（RA の 3%未満にみられた事象）は、クローン病患者で低頻度にみられた副作用と同様であった。

関節症性乾癬を対象とした臨床試験

関節症性乾癬患者（PsA）409 例を対象として、CIMZIA のプラセボ対照試験を実施した。CIMZIA を投与された PsA 患者での安全性プロファイルは、RA 及びこれまでの CIMZIA 投与での安全性プロファイルと同様であった。

強直性脊椎炎を対象とした臨床試験

患者の大半が軸性脊椎関節炎を有する強直性脊椎炎（AS）325 例を対象として CIMZIA のプラセボ対照試験を実施した（AS-1）。

AS 患者での安全性プロファイルは、RA 患者での安全性プロファイルと同様であった。

X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎を対象とした臨床試験

X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎（nr-axSpA-1）317 例を対象として、CIMZIA の試験を実施した。CIMZIA を投与された nr-axSpA 患者での安全性プロファイルは、RA 及びこれまでの CIMZIA 投与での安全性プロファイルと同様であった。

尋常性乾癬を対象とした臨床試験

臨床試験では、尋常性乾癬患者 1,112 例に CIMZIA を投与した。曝露期間は、1,112 例中 779 例が 12 ヵ月以上、551 例が 18 ヵ月、66 例が 24 ヵ月であった。

1,020 例（平均年齢 46 歳、男性 66%、白人 94%）を対象とした 3 つのプラセボ対照試験（PS-1 試験、PS-2 試験、及び PS-3 試験）のデータを併合し、 CIMZIA の安全性を検討した［臨床試験（14）を参照］。

プラセボ対照期間（第0 週～第16 週）

PS-1 試験、PS-2 試験、及び PS-3 試験のプラセボ対照期間における 400 mg 投与群では、CIMZIA 群で 63.5%、プラセボ群で 61.8%の患者に有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現率は、CIMZIA 群で 4.7%、プラセボ群で 4.5%であった。CIMZIA 群において 1%以上の割合で発現し、プラセボ群より発現率が高かった有害事象を表 2 にまとめた。

表2：尋常性乾癬を対象としたPS-1試験、PS-2試験、及び PS-3試験でCIMZIA群の症例1%以上に発現し、プラセボ群より高頻度に起こった有害事象

有害事象	Cimzia 400 n (%) N=342	Cimzia 200 n (%) N=350	プラセボ n (%) N=157
上気道感染 [1]	75 (21.9)	68 (19.4)	33 (21.0)
頭痛 [2]	13 (3.8)	10 (2.9)	4 (2.5)
注射部位反応 [3]	11 (3.2)	6 (1.7)	1 (0.6)
咳嗽	11 (3.2)	4 (1.1)	3 (1.9)
ヘルペス感染 [4]	5 (1.5)	5 (1.4)	2 (1.3)

1: 上気道感染群は、上気道感染、細菌性咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、細菌性上気道感染、ウイルス性上気道感染、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性副鼻腔炎、鼻咽頭炎を含む
2: 頭痛は、頭痛及び緊張性頭痛を含む
3: 注射部位反応群は、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位挫傷、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位腫脹を含む
4: ヘルペス感染群は、口腔ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、帯状疱疹、単純ヘルペスを含む
5: 0、2 及び 4 週に CIMZIA 400 mg を投与した後に CIMZIA 200 mg を 2 週間毎に投与した。

肝酵素上昇

肝酵素上昇は、CIMZIA群（200 mg群で4.3%、400 mg群で2.3%）でプラセボ群（2.5%）より高頻度に報告された。CIMZIA群で肝酵素が上昇した症例のうち、2例が試験中止となった。成人尋常性乾癬患者を対象とした第III相試験のプラセボ対照期間である0週から16週の間では、AST又はALTの基準値上限5倍以上の上昇がCIMZIA群の0.9%に認められた。プラセボ群では認められなかった。

乾癬に関連する有害事象

乾癬を対象としたプラセボ対照試験において、尋常性乾癬から他の乾癬病型（乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬を含む）への変化は CIMZIA 投与を受けた被験者の 1%未満で認められた。

対象疾患全体における特筆すべき有害事象

感染症

クローン病を対象としたプラセボ対照試験での感染症の発現頻度は、CIMZIA 群で 38%、プラセボ群で 30%であった。感染症は、上気道感染が主なものであった（CIMZIA 群 20%、プラセボ群 13%）。プラセボ対照試験における重篤な感染症の患者･年あたりの発現頻度は、CIMZIA 群で 3%、プラセボ群で 1%であった。観察された重篤な感染症は、細菌感染、ウイルス感染、肺炎及び腎盂腎炎などである。

関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験における新たな感染症の発現頻度は、CIMZIA 群で 0.91/患者･年、プラセボ群で 0.72/患者･年であった。主な感染症は、上気道感染、ヘルペス感染、尿路感染及び下気道感染であった。関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験における新たな重篤な感染症の副作用発現率は、プラセボ群（0.02/患者･年）と比べ、CIMZIA 群（0.06/患者･年、すべての用量）の方が高かった。重篤な感染症の発現率は、2 週間毎に 200 mg を投与する群では 0.06/患者･年、4 週間毎に 400 mg を投与する群では 0.04/患者･年であった。重篤な感染症は、結核、肺炎、蜂巣炎及び腎盂腎炎などであった。プラセボ群では、1 例より多くみられた重篤な感染症はなかった。曝露時間の経過に伴い、感染症のリスクが高くなるというエビデンスはない*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

乾癬を対象としたプラセボ対照試験での感染症の発現頻度は、CIMZIA 群とプラセボ群で同様であった。主な感染症は、上気道感染、ウイルス感染（ヘルペス感染を含む）であった。重篤な感染症の有害事象は、主要な臨床試験（肺炎、腹部膿瘍、血腫感染）及び第 II 相試験（尿路感染、胃腸炎、播種性結核）のプラセボ対照期間に CIMZIA 群で発現した。

結核及び日和見感染

CIMZIA の投与を受けた患者 5,118 例を含む全適応症で完了した又は進行中の国際共同試験において、全体での結核の発現率は、全適応症において約 0.61 / 100 患者･年である。

発現例の多くは、結核感染率の高い国で発生した。 肺結核のほか、藩種性結核（粟粒結核、リンパ節結核、結核性腹膜炎など）が報告されている。CIMZIA を投与されたすべての適応症患者において、結核を発現するまでの期間の中央値は、345 日であった。RA を対象とした CIMZIA の臨床試験では、CIMZIA を投与された患者 2,367 例のうち 36 例が結核を発現し、致死的な例もあった。これらの臨床試験では、まれではあるが、日和見感染も報告された。尋常性乾癬を対象とした CIMZIA の臨床試験では、CIMZIA を投与された 1112 例のうち 2 例が結核を発現した*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

悪性腫瘍

CIMZIA の臨床試験において、全体での悪性腫瘍の発現頻度は CIMZIA 群とプラセボ群で同様であった。いくつかの TNF 阻害薬において、それら TNF 阻害薬投与群では、プラセボ群に比べ多くの悪性腫瘍の症例がみられた*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

心不全

プラセボ対照試験及び非盲検試験において、CIMZIA 群で心不全の新たな発現又は増悪が報告されている。これらの症例の多くは軽度又は中等度であり、投与 1 年以内に発現した*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

過敏症反応

過敏症反応によるものと考えられる次の症状が、患者への CIMZIA 投与に伴ってまれに報告されている：血管浮腫、アレルギー性皮膚炎、（体位性）浮動性めまい、呼吸困難、ほてり、低血圧、注射部位反応、倦怠感、発熱、発疹、血清病及び（血管迷走神経性）失神*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

自己抗体

クローン病を対象とした臨床試験では、ベースライン時の ANA 検査が陰性であった CIMZIA 群及びプラセボ群のそれぞれ 4%及び 2%が、試験期間中に検査陽性となった。CIMZIA の投与を受けたクローン病患者 1,564 例のうち 1 例が、ループス様症候群の症状を発現した。

CIMZIA を含む TNF 阻害薬の RA を対象とした臨床試験では、一部の患者で ANA が出現している。RA を対象とした臨床試験で CIMZIA の投与を受けた患者 2,367 例のうち 4 例が、ループス様症候群を示唆する臨床徴候を呈した。CIMZIA の長期投与が自己免疫疾患の発現に与える影響は不明である*［警告及び使用上の注意（5.9）を参照］*。

6.2　免疫原性

すべての治療用蛋白質と同様に、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出は、本分析法の感度及び特異度に大きく依存している。さらに、分析で観察された抗体陽性（中和抗体を含む）の発現頻度は、分析方法、試料の取り扱い、試料採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患など、様々な因子に影響を受ける可能性がある。これらの理由から、以下に示す試験におけるセルトリズマブ ペゴルに対する抗体の発現頻度を、他の試験又は他剤の抗体の発現頻度と比較することは、誤解を招く可能性がある。

試験 CD1 及び CD2 中、セルトリズマブ ペゴルに対する抗体について、複数の時点で、クローン病患者を検査した。CIMZIA に継続的に曝露した患者で、少なくとも 1 回 CIMZIA に対する抗体が陽性であった患者の全体的な割合は 8%であった；約 6%は *in vitro* で中和していた。抗体形成と有害事象又は有効性との明らかな関連は認められなかった。免疫抑制剤を併用していた患者では、ベースライン時に免疫抑制剤を投与されていなかった患者と比べて、抗体の発現率が低かった（それぞれ 3%及び 11%）。抗体陽性（N=100）のクローン病患者で、抗体陰性の患者（N=1,242）よりも 3%以上高い発現頻度で報告された有害事象は次のとおり：腹痛、関節痛、末梢性浮腫、結節性紅斑、注射部位紅斑、注射部位疼痛、四肢痛及び上気道感染。

2 件の長期（最長 7 年間の曝露）、クローン病を対象とした非盲検試験では、全体で 23%（207 名/903 名）の患者で、少なくとも 1 回、セルトリズマブ ペゴルに対する抗体が発現した。抗体陽性であった 207 名のうち、152 名（73%）は薬剤血漿中濃度の継続的な低下が認められ、これは試験対象集団の 17%（152 名/903 名）に相当する。これらの 2 件の試験のデータは、抗体の発生と有害

事象の発現との関連を示唆するものではない。

関節リウマチを対象としたプラセボ対照試験で、抗セルトリズマブ ペゴル抗体が 1 回以上検出された患者の全体での割合は、7%（1,509 例中 105 例）であった。これらの患者の約 3 分の 1（3%、1,509 例中 39 例）では、*in vitro* で中和活性を示す抗体を有していた。免疫抑制剤（MTX）を併用していた患者では、ベースライン時に免疫抑制剤を投与されていなかった患者と比べ、抗体の発現率が低かった。RA-I 試験、RA-II 試験、RA-III 試験で免疫抑制剤（MTX）の併用投与を受けていた患者では、RA-IV 試験で CIMZIA 単剤投与を受けていた患者よりも、全体での中和抗体形成率が低かった（2%対 8%）。初期用量（400 mg を 0、2 及び 4 週の 2 週間毎投与）及び MTX の併用は、免疫原性の低下と関連していた。

抗体形成は、血漿中薬物濃度の低値及び効果の減弱と関連していた。MTX との併用で、CIMZIA の推奨用量（2 週間毎に 200 mg 投与）を受けていた患者のうち、抗体陽性患者では、抗体陰性患者よりも ACR 20 改善率が低かった（RA-I 試験；48%対 60%、RA-II 試験；35%対 59%）。RA-III 試験では、抗体の陽性･陰性別に ACR 20 改善率での意味ある解析を行うには、抗体を発現した患者が非常に少なかった。RA-IV 試験（単剤投与）では、ACR 20 改善率は抗体陽性例 対 抗体陰性例で、それぞれ 33% 対 56%であった*［臨床薬理（12.3）を参照］*。抗体発現と有害事象の発現との間に関連性は認められなかった。

CIMZIA 400 mg の 2 週間毎投与及び CIMZIA 200 mg の 2 週間毎投与を 48 週間受けた乾癬患者のうち、セルトリズマブ ペゴルに対する抗体が発現した患者の割合はそれぞれ 8 %（265 例中 22 例）及び 19%（281 例中 54 例）であった。セルトリズマブ ペゴルに対する抗体が発現した患者のうち、45%（60 例中 27 例）が中和活性を示す抗体を有していた。抗体形成は、血漿中薬物濃度の低値及び効果の減弱と関連していた。

nr-axSpA-1 試験では、より高感度で薬剤耐性のある電気化学発光法（ECL）に基づくブリッジングアッセイが初めて用いられた。その結果、セルトリズマブペゴルに対する測定可能な抗体を有する試料の割合が高くなり、抗体陽性として分類される患者の発現率が高くなった。X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照試験では、投与から 52 週間後までに、セルトリズマブ ペゴルに抗体陽性を示した全体での患者の発現率は 97%（255 例中 248 例）であった。これらの抗体陽性患者のうち、高力価はセルトリズマブ ペゴル血漿中濃度の低下と関連していた。

上記のデータは、ELISA 法又は ECL 法に基づくブリッジングアッセイで抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性とみなされた患者の割合に関するものであり、本分析法の感度及び特異度に大きく依存している。

6.3　市販後の使用経験

以下の有害事象が CIMZIA 市販後に報告された。これらの有害事象は、規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであることから、これらの発現頻度を高い信頼性で推定する、又は薬剤投与との因果関係を確立することは、必ずしも可能ではない。

血管障害：TNF 阻害薬の承認後の使用で、全身性血管炎が確認されている。

皮膚：TNF 阻害薬の承認後の使用で、スティーブンス･ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、乾癬（膿疱性乾癬及び掌蹠乾癬を含むすべてのサブタイプ）の新たな発現又は増悪及び苔癬様皮膚反応を含む重度の皮膚反応の症例が確認されている。

免疫系障害：サルコイドーシス

*良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：*黒色腫、メルケル細胞癌（皮膚神経内分泌癌）*［警告および使用上の注意（5.2）を参照］*。

7　薬物相互作用

7.1　anakinra、アバタセプト、リツキシマブ及びナタリズマブとの併用

他の TNF 阻害薬を anakinra 又はアバタセプトと併用した臨床試験では、新たなベネフィットはなく、重篤な感染症のリスクの増加が認められた。リツキシマブ又はナタリズマブを用いた正式な薬物相互作用試験は、行われていない。これらの薬剤と TNF 阻害薬との併用投与で認められた有害事象の性質から、これらの薬剤と CIMZIA との併用投与でも、同様の毒性が発現する可能性がある。このような併用療法の安全性及び有効性を評価するための十分な情報はない。このため、CIMZIA を anakinra、アバタセプト、リツキシマブ又はナタリズマブと併用投与することは、推奨されない*［警告及び使用上の注意（5.8）を参照］*。

7.2　生ワクチン

弱毒化ワクチンを含む生ワクチンは、CIMZIA と同時には接種しないこと*［警告及び使用上の注意（5.10）を参照］*。

7.3　臨床検査

CIMZIA の投与を受けている患者では、一部の凝固系検査が干渉を受けることが判明している。セルトリズマブ ペゴルは、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）の延長を示す可能性がある。この影響は、Diagnostica Stago 社の PTT-Lupus Anticoagulant (LA) test 及び Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate test、Instrumentation Laboratories 社の HemosIL APTT-SP liquid test 及び HemosIL lyophilized silica test で認められた。他の aPTT 測定法でも同様に影響を受ける可能性がある。トロンビン時間（TT）及びプロトロンビン時間（PT）の測定検査に対する干渉は認められていない。CIMZIA での治療が、*in vivo* で凝固系に影響を及ぼすというエビデンスはない。

8　特殊な集団への投与

8.1　妊婦

妊婦曝露レジストリ

妊娠中にCIMZIAに曝露した女性の妊娠転帰をモニタリングする妊婦曝露レジストリがある。さらなる情報については、医療従事者又は患者は以下に連絡する：
Organization of Teratology Information Specialists（OTIS）が実施する MotherToBaby Pregnancy Studies。
OTIS AutoImmune Diseases Studyの1-877-311-8972又はhttp://mothertobaby.org/pregnancy-studies/。

リスクの要約

妊婦における CIMZIA の使用に関する実施中の妊婦レジストリのデータは限られており、重大な先天性欠損又はその他の有害な妊娠転帰のリスクを伝えるには十分ではない。妊娠後期に CIMZIA を投与した 2 つの試験から入手したセルトリズマブ ペゴル血漿中濃度から、セルトリズマブ ペゴルの胎盤通過はほとんどの出生直後の乳児で無視できる程度であり、その他の出生直後の乳児でも少ないことが示された *（データを参照）*。母親及び胎児には活動性関節リウマチ又はクローン病に関連するリスクがある。子宮内で CIMZIA に曝露した乳児における生又は弱毒生ワクチン接種の理論上のリスクを、予防接種のベネフィットと比較検討すべきである *（臨床的検討事項を参照）*。動物生殖試験で、ヒト推奨用量の 400 mg/月の最大 2.4 倍で、器官形成期中の妊娠ラットに、セルトリズマブ ペゴルと類似するげっ歯類抗マウス TNFα ペグ化 Fab'フラグメント（cTN3 PF）を静脈内投与したところ、発生に対する有害な作用が認められなかった。

対象集団における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天性欠損、妊娠損失、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団において、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床的検討事項

疾患関連母体及び/又は胚・胎児リスク

公表済みのデータから、関節リウマチ又はクローン病を有する女性における有害な妊娠転帰のリスクは、母体疾患活動性と相関すること、及び活動性疾患は、胎児死亡、早期産（妊娠第37週以前）、低出生体重（2500 g未満）及び妊娠期間に比して小さい児を含む、有害な妊娠転帰のリスクを増大させることが示唆される。

胎児/新生児の有害反応

妊娠中に投与した CIMZIA は、TNFα の阻害により、子宮内曝露新生児及び乳児における免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。子宮内で CIMZIA に曝露した乳児の BLQ 又は低値の臨床的意義は不明である。1 名の曝露乳児から得た追加のデータから、乳児における CIMZIA の排泄速度は、成人よりも遅い可能性があることが示唆される *（データを参照）*。曝露乳児における生又は弱毒生ワクチン接種の安全性は不明である。

データ

臨床データ

実施中の妊婦レジストリでの妊娠の報告件数は限られている。転帰が既知の CIMZIA 曝露妊婦は少数であるため（n=54）、CIMZIA と重大な先天性欠損又は有害な妊娠転帰との関連性を評価するために、曝露群と対照群との意味のある比較を実施することができない。

妊娠後期のリウマチ性疾患又はクローン病患者に対して、CIMZIA を維持用量として 200 mg を 2 週間毎又は 400 mg を 4 週間毎に投与する多施設共同試験が 16 例の女性で実施された。CIMZIA の最終投与は分娩の平均 11 日（範囲：1～27 日）前に行われた。セルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度は、0.032 mcg/mL 以上でセルトリズマブペゴルの濃度を分析できる試験法を用い、母親及び乳児から採取した試料で測定した。分娩時に測定した母親のセルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度（範

囲：4.96～49.4 mcg/mL）は、RA-I 試験における非妊娠女性の血漿中濃度と一致していた［臨床試験（14.2）を参照］。新生児 15 例中 13 例で、血漿中セルトリズマブペゴル濃度は測定不能であった。1 例目の乳児のセルトリズマブ ペゴルの濃度は、出生時に 0.0422 mcg/mL（乳児と母親の血漿中濃度比 0.09%）であった。2 例目は、緊急帝王切開で分娩した乳児であり、その血漿中濃度は 0.485 mcg/mL（乳児と母親の血漿中濃度比 4.49%）であった。第 4 週及び第 8 週時の血漿中濃度は、乳児 15 例全例で、測定不能であった。曝露を受けた乳児 16 例のうち、新生児 1 例から重篤な有害事象が報告され、当該新生児は白血球数の増加に対し抗生物質の静脈内投与を受けた（血液培養は陰性であった）。この乳児の出生時、第 4 週及び第 8 週時のセルトリズマブ ペゴル血漿中濃度は、測定不能であった。

クローン病の妊婦 10 例を対象に CIMZIA（各母親に 400 mg を 4 週間毎）を投与した別の臨床試験では、出生日の母体血中、臍帯血中および乳児血中のセルトリズマブペゴル濃度を 0.41 mcg/mL 以上の濃度で分析できる試験法により測定した。CIMZIA の最終投与は分娩の平均 19 日（範囲：5～42 日）前に行われた。

セルトリズマブ ペゴルの臍帯血中濃度は<0.41 –1.66 µg/mL、出生児血中濃度は<0.41 – 1.58 µg/mL、母体血中濃度は 1.87–59.57 µg/mL であった。

セルトリズマブ ペゴルの出生児血中濃度は、母体血中濃度よりも低値であり（75%以下）、セルトリズマブ ペゴルの胎盤通過が低いことが示された。1 例の出生児において、セルトリズマブ ペゴルの濃度低下が 4 週間で 1.02 µg/mL から 0.84 µg/mL であったことから、CIMZIA の出生児における消失速度は成人より遅いことが示された。

非臨床データ

セルトリズマブ ペゴルは、マウス及びラットの TNFα と交差反応しないため、生殖発生毒性試験は、セルトリズマブ ペゴルに類似したげっ歯類の PEG 化抗マウス TNFα Fab'フラグメント（cTN3 PF）を使用してラットで行った。ラットの器官形成期中に最大 100 mg/kg（体表面積に基づき、ヒト推奨用量 400 mg の約 2.4 倍）を静脈内投与する生殖発生毒性試験を実施したところ、cTN3 PF に起因する胎児への有害な作用は認められなかった。

8.2　授乳

リスクの要約

CIMZIA 200 mgを2週間毎又は400 mgを4週間毎に投与した授乳中の女性17例を対象とした多施設共同臨床試験では、乳汁中に最小濃度のセルトリズマブ ペゴルが認められた。17例の乳児に重篤な副作用は認められなかった。セルトリズマブ ペゴルの乳汁産生への影響に関する情報はない。別の試験で、出産4週後に授乳された乳児9例の血漿中にセルトリズマブ ペゴルは検出されなかった*（データを参照）*。母親のCIMZIAの臨床的必要性並びにCIMZIA又は母体の基礎疾患からもたらされる授乳される乳児への潜在的な有害作用と併せて、授乳が乳児の発達及び健康へ与えるベネフィットを検討すべきである。

データ

出産後 6 週間以上経過しており、リウマチ性疾患又はクローン病に対して 3 回以上連続して CIMZIA 200 mg を 2 週間毎又は 400 mg を 4 週間毎に投与された授乳中の女性 17 例を対象とした、

乳汁を評価するための多施設共同臨床試験を実施した。セルトリズマブ ペゴルの乳汁産生への影響については評価されていない。乳汁中のセルトリズマブ ペゴル濃度は、0.032 mcg/mL 以上でセルトリズマブ ペゴルの濃度を分析できる試験法を用いた結果、投与期間中に採取したサンプル 137 件中 77 件（56%）で測定不能であった。推定される乳児への平均 1 日投与量の中央値は 0.0035 mg/kg/日（範囲：0～0.01 mg/kg/日）であった。セルトリズマブ ペゴル濃度が測定可能であったサンプルでは、母親への投与（CIMZIA 200 mg 2 週間毎）が乳児に到達した割合は 0.56%～4.25%であった。本試験で授乳された乳児 17 例に重篤な副作用は認められなかった。

別の試験では、CIMZIA を投与中の母親が授乳している乳児 9 例（母乳のみか否かは問わない）で、出産 4 週後に血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度を測定した。乳児の血漿中セルトリズマブ ペゴルは測定不能（即ち、0.032 mcg/mL 未満）であった。

8.4　小児への投与

小児に対する安全性と有効性は確立していない。CIMZIA は TNFαを阻害するため、妊娠中に CIMZIA を投与する場合は新生児並びに乳児の免疫応答に影響を与えることがある*［特殊な集団への投与（8.1）を参照］*。

8.5　高齢者への投与

CIMZIA の臨床試験では、65 歳以上の患者数が十分でなく、非高齢者と反応が異なるかどうかを判断することはできない。その他報告された臨床使用経験からは、高齢患者と非高齢患者との反応の違いは確認されていない。CIMZIA 臨床試験に登録された患者について、母集団薬物動態解析を行ったところ、年齢による薬物濃度の明らかな差はないと結論付けられた。一般的に、高齢者集団では感染症の発現頻度が高いため、高齢者に CIMZIA を投与する際は注意すること*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

10　過量投与

セルトリズマブ ペゴルの最大耐量は、確立されていない。800 mg までの皮下投与及び 20 mg/kg までの静脈内投与では、用量制限毒性を示す証はない。過量投与時には、何らかの副作用又は影響がみられないか、患者を厳密にモニタリングし、速やかに適切な対症療法を開始することが推奨される。

11　性状

セルトリズマブ ペゴルは、TNF 阻害薬である。CIMZIA は、腫瘍壊死因子アルファ（TNFα）を特異的に阻害する遺伝子組換えヒト化抗体 Fab'フラグメントが、約 40 kDa のポリエチレングリコール（PEG2MAL40K）と結合したものである。Fab'フラグメントは、大腸菌で産生された後精製され、PEG2MAL40K と結合し、セルトリズマブ ペゴルとなる。Fab'フラグメントは、214 個のアミノ酸からなる軽鎖と 229 個のアミノ酸からなる重鎖から成る。セルトリズマブ ペゴルの分子量は、約 91 キロダルトンである。

CIMZIA（セルトリズマブ ペゴル）注射剤は、皮下投与のための単回使用のバイアルに充てんされた無菌の白色凍結乾燥粉末として供給される。米国薬局方無菌注射用水 1 mL に凍結乾燥粉末を溶解後、得られる溶液の pH は約 5.2 である。単回使用バイアルには、それぞれセルトリズマブ ペゴル 200 mg、乳酸 0.9 mg、ポリソルベート 0.1 mg 及びショ糖 100 mg が含まれる。

CIMZIA（セルトリズマブ ペゴル）注射液は、皮下注射のための単回使用のプレフィルドシリンジに充てんされた無菌の無色～淡黄色を呈する澄明～乳白色の液（微粒子を認めてもよい）として供給される。CIMZIA の各 1 mL シリンジには、セルトリズマブ ペゴル 200 mg、酢酸ナトリウム 1.36 mg、塩化ナトリウム 7.31 mg 及び米国薬局方注射用水が含まれる。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

セルトリズマブ ペゴルは、ヒト TNFα に結合し、解離定数（KD）は 90 pM である。TNFα は、炎症プロセスで中心的な役割を果たす主要な炎症性サイトカインである。セルトリズマブ ペゴルは、TNFα を選択的に中和するが（*in vitro* L929 マウス線維芽細胞傷害アッセイにおけるヒト TNFα 阻害の IC_{90} は 4 ng/mL）、リンホトキシン α（TNFβ）は中和しない。セルトリズマブ ペゴルは、げっ歯類及びウサギの TNF とはほとんど交差反応しないため、*in vivo* での有効性は、ヒト TNFα の生理活性が高い動物モデルを用いて評価した。

セルトリズマブ ペゴルは、用量依存的に膜結合型及び可溶性ヒト TNFα を中和することが示された。単球をセルトリズマブ ペゴルの存在下で培養した結果、ヒト単球での LPS 誘導性の TNFα 及び IL-1β の産生が用量依存的に阻害された。

セルトリズマブ ペゴルは、抗体に通常存在する結晶性（Fc）領域を持たないため、*in vitro* で補体を結合せず、抗体依存性細胞傷害を生じない。セルトリズマブ ペゴルは、*in vitro* でヒト末梢血由来の単球又はリンパ球のアポトーシスを誘導せず、また、好中球の脱顆粒を誘導しない。

組織反応性試験を *ex vivo* で実施し、正常なヒト組織の凍結切片を用いて、セルトリズマブ ペゴルの交差反応性を評価した。セルトリズマブ ペゴルは、正常なヒト組織の指定標準パネルで、反応性を示さなかった。

12.2　薬力学

TNFα に起因する生物活性は、細胞接着分子及びケモカインのアップレギュレーション、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス I 及びクラス II 分子のアップレギュレーション、並びに直接的な白血球活性化などである。TNFα は、インターロイキン-1、プロスタグランジン、血小板活性化因子及び一酸化窒素など、下流の炎症性メディエーターの産生を刺激する。TNFα 濃度の上昇は、クローン病及び関節リウマチの病理に関係しているとされている。セルトリズマブ ペゴルは、TNFα と結合し、炎症の主要なメディエーターとしての TNFα の働きを阻害する。TNFα は、クローン病を発現している領域の腸壁で強く発現し、クローン病患者における TNFα の糞便中濃度は、本疾患の臨床的重症度を反映することが示されている。セルトリズマブ ペゴルの投与後、クローン病患者は、C 反応性蛋白（CRP）濃度の低下を示した。TNFα 濃度の上昇は、関節リウマチ患者の滑液にみられるが、本疾患の特徴である関節破壊において重要な役割を果たしている。

12.3 薬物動態

吸収

4つの薬物動態試験で計126例の健康被験者が、皮下投与（sc）により最高800 mgまで、静脈内投与（IV）により最高10 mg/kgまでのセルトリズマブ ペゴル投与を受けた。これらの試験から得られたデータは、セルトリズマブ ペゴルの静脈内投与及び皮下投与による単回投与後の血漿中濃度が予測可能で、用量に関連しており、投与量と最高血漿中濃度（C_{max}）及びセルトリズマブ ペゴル血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）との間には線形性があることを示している。平均C_{max}は、約43～49 mcg/mLであり、関節リウマチ患者で推奨される用法･用量（初期用量として400 mgを0、2及び4週に皮下投与、その後2週間毎に200 mgを投与）を用いた初期用量の投与期間中である第5週に達成された。

セルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度は、概して用量に比例しており、関節リウマチ、クローン病、尋常性乾癬患者で観察される薬物動態は、健康被験者で観察される薬物動態と一致していた。

皮下投与後、セルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度は54～171時間で最高値に達した。セルトリズマブ ペゴル皮下投与のバイオアベイラビリティー（F）は、静脈内投与と比較したとき約80%（範囲：76%～88%）である。

分布

定常状態での分布容積（Vss）は、クローン病患者、関節リウマチ患者、及び成人尋常性乾癬患者の母集団薬物動態解析で4.7～8 Lと推定された。

代謝

セルトリズマブ ペゴルの代謝は、ヒトでは試験されていない。動物実験のデータによれば、Fab'フラグメントから分離したPEG部分のほとんどは、更に代謝されることなく尿中に排泄される。

排泄

PEG化（ペプチドとPEGポリマーの共有結合）は、腎クリアランスの低下、蛋白分解及び免疫原性など様々な機序により、これらの分子の代謝と血中からの排泄を遅延させる。したがってセルトリズマブ ペゴルでは、抗体のFab'フラグメントをPEGと結合することにより、Fab'の終末相血漿中半減期（$t_{1/2}$）を延長した。終末相半減期（$t_{1/2}$）は、試験したすべての用量で約14日であった。健康被験者へのIV投与後のクリアランスは、9.21～14.38 mL/hであった。sc投与後のクリアランスは、クローン病母集団薬物動態解析では約17 mL/hと推定され、被験者間変動（CV）は38%、被験者内変動は16%であった。同様に、sc投与後のクリアランスは、RA母集団PK解析では21.0 mL/hと推定され、被験者間変動（CV）は30.8%、被験者内変動は22.0%であった。尋常性乾癬患者への皮下投与後のクリアランスは、14 mL/hであり、被験者間変動（CV）は22.2%であった。セルトリズマブ ペゴルの排泄経路は、ヒトでは試験されていない。動物実験では、PEG成分の排泄の主要経路が尿中排泄であることが示された。

特定の集団

関節リウマチ患者及びクローン病患者からのデータに基づく母集団薬物動態解析を実施し、年齢、人種、性別、メトトレキサートの使用、併用薬、クレアチニンクリアランス及び抗セルトリズマブ抗体の有無がセルトリズマブ ペゴルの薬物動態に及ぼす影響を評価した。また、尋常性乾癬患者からのデータに基づく母集団薬物動態解析を実施し、年齢、性別、体重及び抗セルトリズマブ抗体の有無がセルトリズマブ ペゴルの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

体重と抗セルトリズマブ抗体の有無のみが、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態に顕著な影響を及ぼした。薬物動態学的曝露量は、体重と逆相関していたが、薬力学的曝露量反応解析では、体重により用法･用量を調節しても、新たな治療上のベネフィットは期待できないことが示された。過去の ELISA 法を使用して評価したとき、抗セルトリズマブ抗体の存在下では、クリアランスが 3～4 倍増加した。

高齢者：高齢者と若年成人との間に、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態の差はなかった。

人種・民族集団：個別の臨床試験では、白人被験者と日本人被験者との間に薬物動態の差は認められなかった。

男女の患者：セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は、男女の被験者間で同様であった。

腎機能障害患者：腎機能障害が CIMZIA の薬物動態に及ぼす影響を評価するための特別な臨床試験は、実施されていない。セルトリズマブ ペゴルの PEG（ポリエチレングリコール）の薬物動態は、腎機能に依存すると考えられるが、腎機能障害を有する患者での評価は実施されていない。中等度及び重度の腎機能障害患者に対する推奨用量を提示するための十分なデータはない。

薬物相互作用試験

関節リウマチ患者において、メトトレキサートの薬物動態は、CIMZIA との併用により変化しない。メトトレキサートが CIMZIA の薬物動態に及ぼす影響は、検討されていない。しかし、メトトレキサートを投与された患者では抗 CIMZIA 抗体の発現頻度が低い。関節リウマチ患者で CIMZIA とメトトレキサートを併用した場合、有効血漿中濃度が維持される可能性が高い。

コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛薬又は免疫抑制剤と CIMZIA を併用する正式な薬物間相互作用試験は実施されていない。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、遺伝毒性及び受胎能への影響

CIMZIA のがん原性を評価する長期動物実験は、行われていない。セルトリズマブ ペゴルは、Ames 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験で、遺伝毒性を示さなかった。

セルトリズマブ ペゴルは、マウス及びラットの TNFα と交差反応しないため、生殖発生毒性試験は、セルトリズマブ ペゴルに類似したげっ歯類の PEG 化抗マウス TNFα Fab'フラグメント（cTN3 PF）を使用してラットで行われた。cTN3 PF は、100 mg/kg 以下の週 2 回の静脈内投与では、雄及び雌ラットの受胎能及び一般生殖能に影響を及ぼさなかった。

14　臨床試験

14.1　クローン病

CIMZIA の有効性及び安全性は、18 歳以上の中等度から重度の活動性クローン病患者［クローン病活動性指数（CDAI[1]）220～450 ポイント］を対象とした 2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験で評価された。両試験共に CIMZIA 400 mg を皮下投与した。一定のクローン病治療薬の併用は可能とした。

CD1 試験

CD1 試験は、活動性クローン病患者 662 例を対象とした無作為化プラセボ対照試験であった。CIMZIA 又はプラセボを、第 0 週、第 2 週及び第 4 週に、その後は 4 週間毎に第 24 週まで投与した。評価は、第 6 週及び第 26 週に行った。臨床効果は、CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少と定義し、臨床的寛解は、CDAI スコア 150 ポイント以下とした。

CD1 試験の結果を表 3 に示した。第 6 週において臨床効果のあった被験者の割合は、CIMZIA 群の方が、プラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。臨床的寛解の差では、第 6 週では統計学的に有意ではなかった。第 6 週及び第 26 週の両時点では、臨床効果のあった被験者の割合の差においても、統計学的に有意であり、臨床効果は維持されていることを示した。

表 3　CD1 試験　－　臨床効果及び臨床的寛解（被験者集団全体）

評価時点	臨床効果又は寛解を示した被験者の割合（95% CI）	
	プラセボ（N=328）	CIMZIA 400 mg（N=331）
第 6 週		
臨床効果[#]	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%) *
臨床的寛解[#]	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
第 26 週		
臨床効果	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%) *
臨床的寛解	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%) *
第 6 週と第 26 週の両時点		
臨床効果	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%) *
臨床的寛解	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)

*ロジスティック回帰分析：$p < 0.05$
#臨床効果：CDAI が 100 ポイント以上減少、臨床的寛解：CDAI ≤ 150 ポイント

CD2 試験

CD2 試験は、活動性クローン病患者を対象とした無作為化、投与中止をエンドポイントとする試験であった。本試験に参加したすべての患者は、始めの第 0 週、第 2 週及び第 4 週に CIMZIA 400 mg の投与を受け、第 6 週に臨床効果（定義：CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）の評価を受けた。第 6 週に臨床効果ありとされた被験者 428 例を、CIMZIA 400 mg 投与群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、維持療法として第 8 週から第 24 週まで 4 週間毎の投与を受けた。第 6 週に臨床効果なしとされた患者は、本試験を中止した。最終評価は、第 26 週の CDAI スコアに基づいて行った。試験を中止した被験者及び救援治療を施した被験者は、臨床効果なしと判定した。臨床効果ありとされ、無作為化された被験者のうち 3 例は、治験薬が投与されなかったため、ITT 解析から除外された。

臨床効果及び臨床的寛解の結果を表 4 に示す。第 6 週に臨床効果を示した被験者で、第 26 週に臨床効果及び臨床的寛解を示した被験者の割合は、CIMZIA 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。

表 4　CD2 試験－臨床効果及び臨床的寛解

	臨床効果又は寛解を示した被験者の割合（95% CI）	
	CIMZIA 400 mg × 3 + プラセボ N=210	**CIMZIA 400 mg N=215**
第 26 週		
臨床効果[#]	36% (30%, 43%)	63% (56%, 69%) *
臨床的寛解[#]	29% (22%, 35%)	48% (41%, 55%) *

[*] $p < 0.05$
[#] 臨床効果：CDAI が 100 ポイント以上減少、臨床的寛解；CDAI ≤ 150 ポイント

ベースライン時における免疫抑制剤又はコルチコステロイドの使用は、CIMZIA の臨床効果に影響を及ぼさなかった。

14.2　関節リウマチ

CIMZIA の有効性及び安全性は、米国リウマチ学会（ACR）の基準に基づき中等度から重度の活動性関節リウマチの診断を受けた 18 歳以上の患者を対象とする 4 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験（RA-I 試験、RA-II 試験、RA-III 試験及び RA-IV 試験）で評価された。患者は、腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ 9 ヵ所以上あり、ベースライン前の 6 ヵ月以上活動性関節リウマチを有していた。RA-I 試験、RA-II 試験及び RA-III 試験では、MTX（10 mg/週以上の一定用量で投与）との併用にて、CIMZIA を皮下投与した。RA-IV 試験では、CIMZIA を単剤投与した。

RA-I 試験及び RA-II 試験では、治験薬の投与を開始する 6 ヵ月以上前から MTX の投与を受けていたが、MTX 単剤投与の効果が不十分であった患者を評価した。患者は初期用量として CIMZIA 400 mg 又はプラセボを第 0 週、第 2 週及び第 4 週に、その後は 2 週間毎に CIMZIA 200 mg 又は 400 mg のいずれか、若しくはプラセボを、RA-I 試験では第 52 週、RA-II 試験では第 24 週まで、メトトレキサートとの併用にて投与された。患者は、第 24 週（RA-I 試験及び RA-II 試験）の ACR 20 改善と第 52 週（RA-I 試験）の修正総シャープスコア（mTSS）により、徴候と症状及び関節破壊の評価を受けた。非盲検継続投与試験では、846 例の患者が登録され、2 週間毎に CIMZIA 400 mg の投与を受けた。

RA-III 試験では、登録の 6 ヵ月以上前から MTX の投与を受けていたにもかかわらず活動性関節リウマチを有していた患者 247 例を評価した。患者は、開始時の用法･用量を用いず、24 週間、CIMZIA 400 mg の投与を 4 週間毎に受けた。患者は、第 24 週の ACR 20 により、関節リウマチの徴候と症状の評価を受けた。

RA-IV 試験（単剤投与）では、CIMZIA の投与を受ける前に 1 種類以上の DMARD 治療が無効であった患者 220 例を評価した。患者は、4 週間毎に CIMZIA 400 mg 又はプラセボの投与を 24 週間受けた。患者は、第 24 週の ACR 20 により、活動性関節リウマチの徴候と症状の評価を受けた。

臨床効果

RA-I 試験及び RA-IV 試験で ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 の改善を達成した CIMZIA 投与患者の割合を表 5 に示した。CIMZIA 群では、プラセボ群と比較して、6 ヵ月時に ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 の改善率が高かった。RA-II 試験（619 例）の結果は、RA-I 試験の第 24 週の結果と同様であった。RA-III 試験（247 例）の結果は、RA-IV 試験の結果と同様であった。RA-I 試験の 1 年を通した結果では、CIMZIA 群の 13%が著明な臨床効果（6 ヵ月以上継続して ACR 70 改善を達成した場合と定義）を達成したのに対し、プラセボ群では、その割合は 1%であった。

表 5：RA-I 試験及び RA-IV 試験での ACR 改善率（患者の割合）

	RA-I 試験 メトトレキサート併用（24 及び 52 週）			RA-IV 試験 単剤投与（24 週）		
改善	プラセボ ＋MTX N=199	CIMZIA[a] 200 mg ＋MTX 2 週間毎 N=393	CIMZIA[a] 200 mg ＋MTX － プラセボ＋MTX (95%CI)[d]	プラセボ N=109	CIMZIA[b] 400 mg 4 週間毎 N=111	CIMZIA[b] 400 mg － プラセボ(95%CI)[d]
ACR 20						
第 24 週	14%	59%	45% (38%, 52%)	9%	46%	36% (25%, 47%)
第 52 週	13%	53%	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR 50						
第 24 週	8%	37%	30% (24%, 36%)	4%	23%	19% (10%, 28%)
第 52 週	8%	38%	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR 70						
第 24 週	3%	21%	18% (14%, 23%)	0%	6%	6% (1%, 10%)
第 52 週	4%	21%	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
著明な臨床効果[c]	1%	13%	12% (8%, 15%)			

[a] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された。
[b] CIMZIA は、開始時の用法･用量での投与はなしで、4 週間毎に 400 mg を投与された。
[c] ACR 70 改善が 6 ヵ月以上継続して達成された場合を著明な臨床効果と定義した。
[d] 95%信頼区間は、大標本の正規近似により構成した。

表 6：RA-I 試験及び RA-IV 試験での ACR コアセット

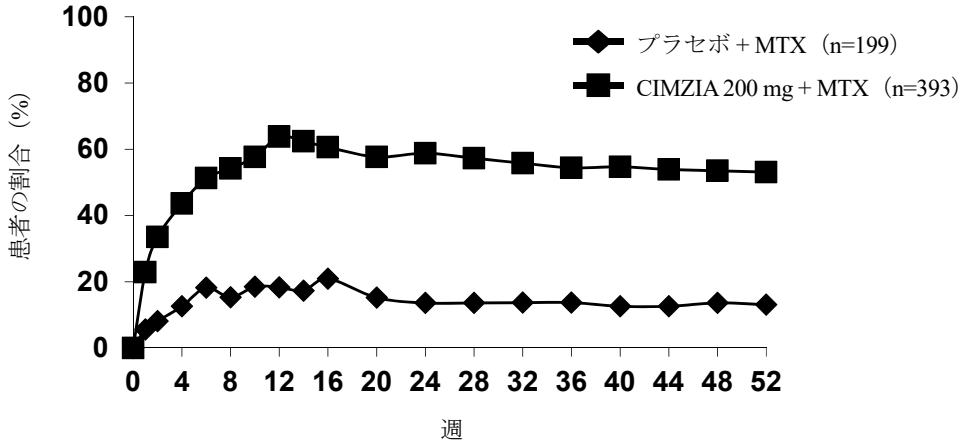
パラメータ*	RA-I 試験				RA-IV 試験			
	プラセボ＋MTX N=199		CIMZIA[a] 200 mg＋MTX 2 週間毎 N=393		プラセボ N=109		CIMZIA[b] 400 mg 4 週間毎　単剤投与 N=111	
	ベースライン	第 24 週	ベースライン	第 24 週	ベースライン	第 24 週	ベースライン	第 24 週
圧痛関節数（0-68）	28	27	29	9	28 (12.5)	24 (15.4)	30 (13.7)	16 (15.8)
腫脹関節数（0-66）	20	19	20	4	20 (9.3)	16 (12.5)	21 (10.1)	12 (11.2)
医師による全般的評価[c]	66	56	65	25	4 (0.6)	3 (1.0)	4 (0.7)	3 (1.1)
患者による全般的評価[c]	67	60	64	32	3 (0.8)	3 (1.0)	3 (0.8)	3 (1.0)
疼痛評価[c][d]	65	60	65	32	55 (20.8)	60 (26.7)	58 (21.9)	39 (29.6)
機能障害指数（HAQ）[e]	1.75	1.63	1.75	1.00	1.55 (0.65)	1.62 (0.68)	1.43 (0.63)	1.04 (0.74)
CRP（mg/L）	16.0	14.0	16.0	4.0	11.3	13.5	11.6	6.4

[a] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された。

[b] CIMZIA は、開始時の用法･用量での投与はなしで、4 週間毎に 400 mg を投与された。
[c] RA-I 試験－視覚的アナログスケール：0＝最善、100＝最悪。RA-IV 試験－5 ポイントスケール：1＝最善、5＝最悪。
[d] 患者による疼痛評価。視覚的アナログスケール：0＝最善、100＝最悪。
[e] 健康評価質問票を用いた機能障害指数：0＝最善、3＝最悪。次の動作を行う患者の能力を測定：更衣 / 身繕い、起立、食事、歩行、リーチ、握力、衛生維持、日常動作の維持。すべての値は、last observation carried forward 法に基づく。
* RA-I 試験では、中央値を示した。RA-IV 試験では、CRP で幾何平均値を示した以外は平均値（SD）を示した。

RA-I 試験の来院時毎の ACR 20 改善を達成した患者の割合（%）を図 1 に示した。CIMZIA の投与を受けた患者のうち、一部の患者では投与開始後 1～2 週以内に臨床効果が認められた。

図 1　RA-I 試験での 52 週間の ACR 20 改善率*



*各時点で改善を示しているのは、同一の患者とは限らない。

X 線画像上の改善

RA-I 試験では、関節破壊の進行抑制を X 線検査により評価し、修正総シャープスコア（mTSS）及びその構成要素である骨びらんスコア（ES）と関節裂隙狭小化（JSN）スコアの第 52 週におけるベースラインからの変化量で表した。表 7 に示したとおり、12 ヵ月の CIMZIA 投与により、プラセボ＋MTX 投与と比べて、関節破壊の進行が抑制された。プラセボ群では、第 52 週に X 線画像上の進行が認められなかった患者（mTSS ≤ 0.0）は 52%であったのに対し、CIMZIA 200 mg / 2 週投与群では、その割合は 69%であった。RA-II 試験では、第 24 週に同様の結果が得られた。

表 7：RA-I 試験の 6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の X 線画像上の変化

	プラセボ + MTX N=199 平均値（SD）	CIMZIA 200 mg + MTX N=393 平均値（SD）	CIMZIA 200 mg + MTX とプラセボ + MTX との差の平均値
mTSS			
ベースライン	40 (45)	38 (49)	-
第 24 週	1.3 (3.8)	0.2 (3.2)	-1.1
第 52 週	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
骨びらんスコア			
ベースライン	14 (21)	15 (24)	-
第 24 週	0.7 (2.1)	0.0 (1.5)	-0.7
第 52 週	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
JSN スコア			
ベースライン	25 (27)	24 (28)	-
第 24 週	0.7 (2.4)	0.2 (2.5)	-0.5
第 52 週	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

地域及び投与群を因子とし、ランク化したベースライン値を共変量として、ベースラインからの変化のランクに対する共分散分析を行った。

身体機能の改善

RA-I 試験、RA-II 試験、RA-III 試験及び RA-IV 試験の CIMZIA 群ではプラセボ群に比べて、健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で第 24 週（RA-II 試験、RA-III 試験及び RA-IV 試験）及び第 52 週（RA-I 試験）に評価された身体機能のベースラインからの改善が大きかった。

14.3　関節症性乾癬

CIMZIA の有効性、安全性は、DMARD 治療にも関わらず活動性関節症性乾癬に罹患している 409 例（18 歳以上）の患者被験者を対象としてプラセボ対照、二重盲検、多施設共同、無作為化試験（PsA001）を実施して評価した。被験者は膨張関節数及び圧痛関節数が 3 ヵ所以上あり、成人後に発症した関節症性乾癬が、関節症性乾癬の分類（CASPAR）基準を 6 ヵ月以上満たし、急性期反応物質の増加が認められ、少なくとも 1 種類以上の DMARDs 治療が有効でなかった患者とした。TNF 阻害薬の使用歴は 1 剤まで認められた。患者の 20%は生物学的 TNF 阻害薬の投与を受けていた。併用薬として 73%が NSAIDs を、70%が従来の DMARDs を服用した。

患者は、0、2 及び 4 週に初期用量として CIMZIA 400 mg（両治療群とも）を投与されるか、あるいはプラセボを投与され、次いで、CIMZIA 200 mg を 2 週間毎又は CIMZIA 400 mg を 4 週間毎に投与されるか、あるいはプラセボを 2 週間毎に投与された。関節症性乾癬の徴候及び症状、並びに関節の構造的損傷の程度を、第 12 週での ACR20 改善率及び第 24 週での修正総シャープスコア（mTSS）のベースラインからの変化量を用いて評価した。

臨床効果

PsA001 試験で ACR 20/50/70 改善を達成した CIMZIA 投与患者の割合を表 8 に示す。

第 12 週及び第 24 週時の ACR20 改善率は、両治療群ともプラセボ群より高かった。CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群とプラセボ群の差の 95%信頼区間は、第 12 週（23%、45%）、第 24 週（31%、51%）、CIMZIA 400 mg 4 週毎投与群とプラセボ群の差の 95%信頼区間は第 12 週（17%、39%）、第 24 週（22%、44%）であった。ACR 改善率の評価基準項目の結果を表 9 に示す。

ベースライン時に付着部炎が認められる患者については、Leeds Enthesitis Index（LEI）の平均改善率を評価した。その結果、第 12 週における付着部炎の減少は、プラセボ群が 0.9 であるのに対し、CIMZIA 200 mg の 2 週毎投与群の患者と CIMZIA 400 mg 4 週毎投与群の患者ではそれぞれ 1.8 と 1.7 であった。またこの結果は第 24 週でも同様であった。CIMZIA の投与を受けた PsA 患者の皮膚症状は改善した。

表 8：PsA001 試験での ACR 改善率（患者の割合）

改善[c]	プラセボ N=136	CIMZIA[a] 200 mg 2 週毎投与群 N=138	CIMZIA[b] 400 mg 4 週毎投与群 N=135
ACR20			
第 12 週	24%	58%	52%
第 24 週	24%	64%	56%
ACR50			
第 12 週	11%	36%	33%
第 24 週	13%	44%	40%
ACR70			
第 12 週	3%	25%	13%
第 24 週	4%	28%	24%

[a] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された
[b] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 4 週間毎に 400 mg を投与された
[c] 無作為割り付群における結果を示す。レスキュー治療へ移行した被験者のデータ又は欠損データはノンレスポンダーとして集計する（NRI）

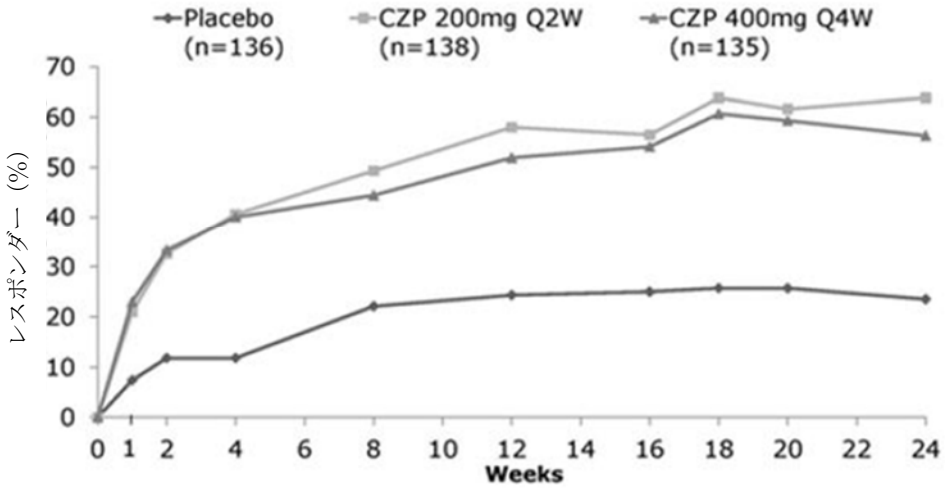
表 9：PsA001 試験における ACR コアセット

	プラセボ[c] N=136		CIMZIA[a] 200 mg 2 週毎投与群 N=138		CIMZIA[b] 400 mg 4 週毎 投与群 N=135	
パラメータ	ベースライン	第 12 週	ベースライン	第 12 週	ベースライン	第 12 週
圧痛関節数（0-68）[d]	20	17	22	11	20	11
腫脹関節数（0-66）[d]	10	9	11	4	11	5
医師による全般的評価[d, e]	59	44	57	25	58	29
患者による全般的評価[d, e]	57	50	60	33	60	40
疼痛評価[d, f]	60	50	60	33	61	39
機能障害指数（HAQ）[d, g]	1.30	1.15	1.33	0.87	1.29	0.90
CRP（mg/L）	18.56	14.75	15.36	5.67	13.71	6.34

[a] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された
[b] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 4 週間毎に 400 mg を投与された
[c] プラセボ群全体の結果
[d] 欠測値、早期脱落例、プラセボエスケープは Last observation Carried Forward (LOCF)法で補完
[e] 患者と医師による疾患活動性の全般的評価、VAS 0=最善 100=最悪
[f] 患者による疼痛評価、VAS 0=無痛、 100=最大痛
[g] HAQ-DI, 4 段階評価、0=簡単にできる、3=まったくできない
数値は全て平均値
無作為割り付群における結果（補完値又は観察値）

PsA001 試験の来院時毎の ACR20 改善を達成した患者の割合を図 2 に示す。

図 2　PsA001 試験での 24 週間の ACR 20 改善率*



無作為割り付群における結果を示す。エスケープ治療に移行した被験者のデータ又は欠損データはノンレスポンダーとして集計する（NRI）
*各時点で改善を示しているのは、同一の患者とは限らない。

X 線画像上の改善

PsA001 試験において本剤の関節の構造的損傷の防止効果を、X 線画像で評価し、第 24 週における修正総シャープスコア（mTSS）とその構成要素、骨びらんスコア（ES）、及び関節裂隙狭小化（JSN）スコアのベースライン時からの変化量を報告した。mTSS スコアは、手の遠位指節間（DIP）関節を追加することにより関節症性乾癬用に修正した。

ベースライン時から第 24 週時にかけての mTSS スコア変化量で評価した X 線画像上の進行は、CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群はプラセボ群より顕著に減少していた［平均変化：プラセボ群（0.18）と CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群（-0.02）、両群の差の 95%信頼区間は（-0.38、-0.04）］。これに対し、CIMZIA 400 mg 4 週毎投与群の第 24 週時における X 線画像結果は、プラセボ群と比較して関節の構造的損傷の防止効果を示していなかった。

身体機能評価

PsA001 試験における第 24 週の患者の身体機能を健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で評価したところ、CIMZIA 群はプラセボ群と比較して高い改善結果を示した［ベースライン時からの平均変化：プラセボ群（0.19）CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群（0.54）、プラセボ群と CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群の差の 95%信頼区間は（-0.47、-0.22）、CIMZIA 400 mg 4 週毎投与群は（0.46）、両群間の差の 95%信頼区間は（-0.39、-0.14）］。

14.4　強直性脊椎炎

CIMZIA の有効性及び安全性は、成人発症型活動性軸性脊椎関節炎に 3 ヵ月間以上罹患している 18 歳以上の患者 325 例を対象とする多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（AS-1）で評価された。患者の大半は活動性 AS を有していた。

患者は、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）4 以上及び 0～10 の数値的評価スケール（NRS）で 4 以上の脊椎痛として定義される活動性疾患を有した。患者は、1 つ以上の NSAID に対し忍容性の欠如又は効果不十分を示している必要があった。患者は、0、2 及び 4 週に初期用量として CIMZIA 400 mg（両治療群とも）又はプラセボを投与され、次いで、CIMZIA 200 mg を 2 週毎又は CIMZIA 400 mg を 4 週毎、あるいはプラセボの投与を受けた。91%の患者で、NSAIDs が併用された。主要有効性評価項目は、第 12 週の ASAS20 改善率であった。

臨床効果

AS-1 試験の結果、第 12 週の ASAS20 改善率は CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群及び CIMZIA 400 mg 4 週毎投与群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示唆された（表 10）。CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群及び CIMZIA 400 mg 4 週毎投与群の改善率は同様であった。AS-1 試験での主な有効性指数を表 11 に示す。

表 10： AS-1 試験における ASAS 改善率（第 12 週、第 24 週）

パラメータ	プラセボ N=57	CIMZIA[(a)] 200 mg 2 週毎投与群 N=65	CIMZIA[(b)] 400 mg 4 週毎投与群 N=56
ASAS20			
第 12 週	37%	57%	64%
第 24 週	33%	68%	70%
ASAS40			
第 12 週	19%	40%	50%
第 24 週	16%	48%	59%

[(a)] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された。
[(b)] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 4 週間毎に 400 mg を投与された。
表中の数値は最大の解析対象集団における改善率（被験者の割合）

表 11：AS-1 試験における ASAS 改善率（評価項目毎）及びその他の AS 活動性指数（ベースライン時、第 12 週）

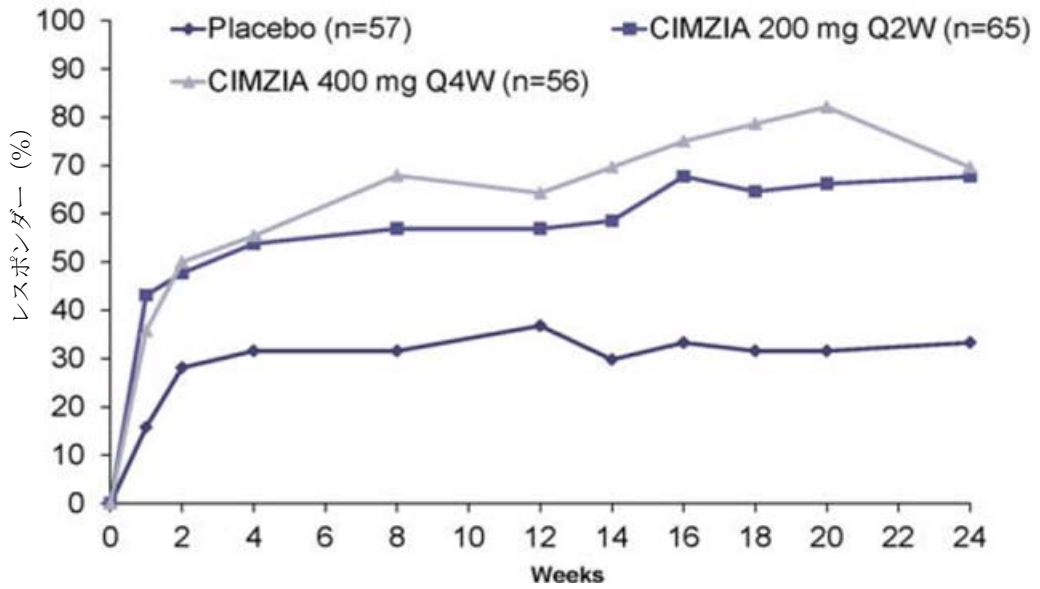
	プラセボ N=57		CIMZIA[a] 200 mg 2 週毎投与群 N=65		CIMZIA[b] 400 mg 4 週毎投与群 N=56	
	ベースライン	第 12 週	ベースライン	第 12 週	ベースライン	第 12 週
ASAS20 評価基準						
-患者による全般的評価(0-10)	6.9	5.6	7.3	4.2	6.8	3.8
-総合的な脊椎痛(0-10)	7.3	5.8	7.0	4.3	6.9	4.0
-BASFI (0-10)[c]	6.0	5.2	5.6	3.8	5.7	3.8
-炎症(0-10)	6.7	5.5	6.7	3.8	6.4	3.4
BASDAI (0-10)[d]	6.4	5.4	6.5	4.0	6.2	3.7
BASMI[e]	4.8	4.4	4.2	3.6	4.3	3.9

[a] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された。
[b] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 4 週間毎に 400 mg を投与された。
[c] BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional 指数
[d] BASDAI = Bath Ankylosig Spondylitis Disease Activity 指数
[e] BASMI = Bath Ankylosig Spondylitis Metrology 指数
表中の数値は最大の解析対象集団における平均値

AS-1 試験の来院時毎の ASAS 20 改善率（患者の割合）を図 3 に示す。

CIMZIA の投与患者で、投与開始から 1、2 週間以内に臨床反応が認められた AS 患者がいた。

図 3　AS-1 試験での 24 週間の ASAS20 改善率*



*各時点で改善を示しているのは、同一の患者とは限らない。

14.5　X 線所見の認められない軸性脊椎関節炎

CIMZIA の有効性及び安全性は、成人発症活動性軸性脊椎関節炎に 12 ヵ月以上罹患している 18 歳以上の患者 317 例を対象とする多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（nr-axSpA-1）（NCT02552212）で評価された。患者は、基準値上限を超える C 反応性蛋白（CRP）値及び／又は磁気共鳴画像（MRI）上の仙腸骨炎によって示される客観的な炎症徴候（炎症性疾患［CRP 陽性（＞ULN）及び／又は MRI 陽性］を示すが、仙腸関節上の関節破壊の明確な X 線画像上のエビデンスはない）を有する必要があった。

患者は、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）4 以上及び 0～10 の数値的評価スケール（NRS）で 4 以上の脊椎痛として定義される活動性疾患を有した。患者は、2 つ以上の NSAID に対し忍容性がない又は効果不十分でなければならなかった。患者は、0、2 及び 4 週に初期用量として CIMZIA 400 mg 又はプラセボを投与され、次いで、CIMZIA 200 mg を 2 週毎又はプラセボの投与を受けた。併用薬（NSAID、DMARD、コルチコステロイド、オピオイド類を含む）の使用及び用量調整は、いずれの時点でも可能とした。患者は、治験責任医師の判断により、いずれの時点でも非盲検での CIMZIA の使用に移行することが認められた。しかし、第 12 週以前に移行した患者はいなかった。主要評価項目は、第 52 週に Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement（ASDAS-MI）スコアの改善を達成した患者の割合であった。ASDAS は、患者報告転帰及び CRP 値を含む疾患活動性を評価するコンポジット加重スコアリングシステムである。ASDAS-Major Improvement（MI）の改善は、ASDAS のベースラインから 2.0 以上の変化量及び／又は ASDAS の最低値に達することによって示される。

臨床効果

nr-axSpA-1 試験の結果、第 52 週の ASDAS-MI 改善率は、CIMZIA を投与した nr-axSpA 患者はプラセボ群と比較して有意に高いことが示唆された。第 12 週及び第 52 週の両時点において、ASAS40 の改善率は CIMZIA 群の方がプラセボ群よりも高かった（表 12）。ASDAS-MI 及び ASAS 評価基準項目を表 13 に示す。

表 12：nr-axSpA-1 試験の第 12 週及び第 52 週における nr-axSpA 患者の臨床効果

パラメータ	プラセボ N=158	CIMZIA[a] 200 mg 2 週毎投与群 N=159	CIMZIA 200 mg 対プラセボオッズ比 (95% CI)
ASDAS-MI			
第 52 週	7%	47%	15.2 (7.3 , 31.6)
ASAS-40			
第 12 週	11%	48%	7.4 (4.1, 13.4)
第 52 週	16%	57%	7.4 (4.3, 12.6)

[a]CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された。
表中の%は、臨床効果ありとされて試験を継続し、最大の解析対象集団における無作為化治療を受けた被験者の割合を示す。非盲検で CIMZIA の投与を開始、無作為化治療を中止して試験を継続、又は第 52 週の来院データが欠測であった被験者をノンレスポンダーとして補完した。

表 13：nr-axSpA-1 試験における ASDAS-MI 及び ASAS 改善率（評価項目毎）及びその他の nr-axSpA 活動性指数（ベースライン時、第 12 週）

	プラセボ N=158		CIMZIA [(a)] 200 mg 2 週毎投与群 N=159	
	ベースライン (SD)	第 12 週 (SD)	ベースライン (SD)	第 12 週 (SD)
総合的な脊椎痛 (0-10)	6.9 (1.8)	6.0 (2.3)	7.0 (1.9)	3.9 (2.6)
患者による疾患活動性の全般的評価 (0-10)	6.7 (2.0)	5.9 (2.4)	6.8 (1.9)	3.8 (2.6)
C 反応性蛋白 (mg/L)	15.8 (17.7)	13.2 (17.2)	15.8 (17.8)	6.7 (15.1)
BASDAI (0-10)[(b)]	6.8 (1.3)	5.7 (2.1)	6.9 (1.4)	3.9 (2.2)
-背部痛	7.4 (1.3)	6.2 (2.1)	7.4 (1.4)	4.1 (2.5)
-末梢の疼痛及び腫脹 (0-10)	6.2 (2.2)	5.3 (2.5)	6.3 (2.3)	3.7 (2.4)
-炎症[(c)]	6.7 (1.8)	5.5 (2.4)	6.9 (1.8)	3.6 (2.4)
BASFI (0-10)[(d)]	5.4 (2.2)	4.9 (2.4)	5.4 (2.1)	3.2 (2.3)
BASMI [(e)]	2.8 (1.4)	2.7 (1.4)	3.0 (1.3)	2.6 (1.4)

[(a)] CIMZIA は、初期用量として 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週間毎に 200 mg を投与された。

[(b)] BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity 指数

[(c)] 朝のこわばりの強さや持続時間に関する BASDAI の質問 5 および 6 の平均値。

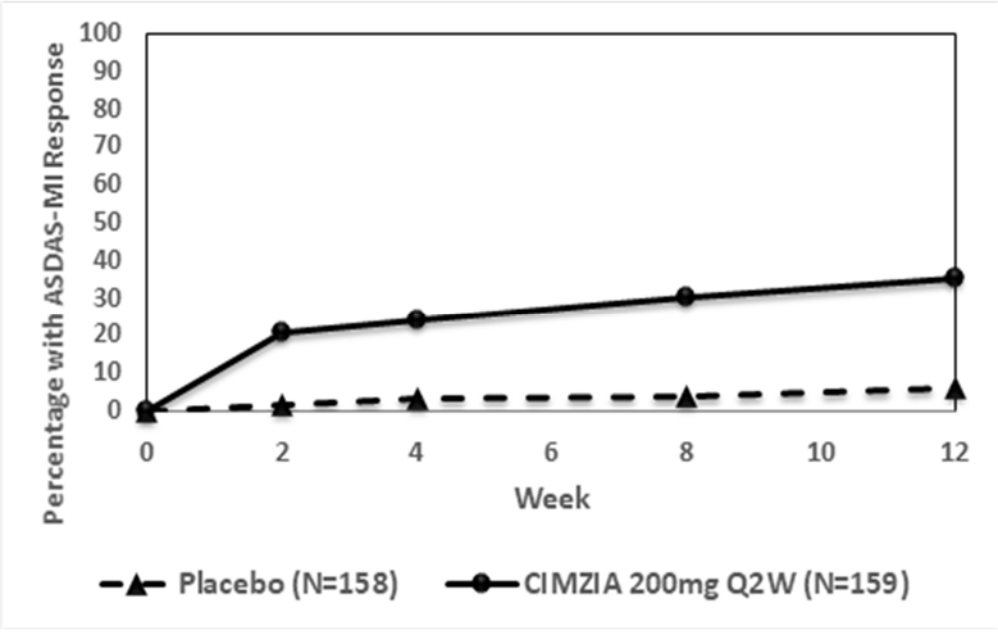
[(d)] BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional 指数

[(e)] BASMI = Bath Ankylosig Spondylitis Metrology 指数

平均値および標準偏差は、最大の解析対象集団に基づく

nr-axSpA-1 試験の来院時毎の ASDAS-MI 改善率（nr-axSpA 患者の割合）を図 4 に示す。

図 4：nr-axSpA-1 試験での 12 週間の ASDAS-MI 改善率*



*各時点で改善を示しているのは、同一の患者とは限らない。

AS-1 試験における第 12 週の ASAS20 改善率は、CIMZIA 200 mg を 2 週間毎及び CIMZIA 400 mg を 4 週間毎に投与した nr-axSpA 患者でそれぞれ 42%及び 47%であったのに対し、プラセボを投与した患者では 20%であった。第 12 週の ASAS40 改善率は、CIMZIA 200 mg を 2 週間毎及び CIMZIA

400 mg を 4 週間毎に投与した nr-axSpA 患者でそれぞれ 30%及び 37%であったのに対し、プラセボを投与した患者では 11%であった（14.4 項参照）。

他の健康関連の転帰

nr-axSpA-1 試験の CIMZIA を投与した患者ではプラセボを投与した患者に比べて、第 12 週の強直性脊椎炎の QOL アンケート（ASQoL）スコアのベースラインからの改善が有意に大きかった。

14.6 尋常性乾癬

3 つの多施設共同、無作為化、二重盲検試験（PS-1 試験「NCT02326298」、 PS-2 試験「NCT02326272」及び PS-3 試験「NCT02346240」）は、全身療法又は光線療法の対象となる中等度から重度の尋常性乾癬に罹患している 18 歳以上の患者を対象とした。被験者は、全体疾患重症度を 5 段階尺度で表す医師による全般的評価（PGA）スコアが 3（中等度）以上、乾癬範囲及び重症度指標（PASI）スコアが 12 以上、病変部分の体表面積（BSA）が 10%以上であった。

PS-1 試験（234 例）及び PS-2 試験（227 例）では、プラセボ群、CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群（0 週、2 週及び 4 週時の CIMZIA の初期用量を 400 mg とする）又は CIMZIA 400 mg 2 週毎投与群に被験者を無作為に割り付けた。PS-1 試験及び PS-2 試験では、第 16 週に PASI75 及び PGA スコアの「消失」又は「ほぼ消失」をベースラインから 2 点以上の減少で達成した患者の割合を有効性の複合主要評価項目とした。その他に、第 16 週の PASI90 改善率及び第 48 週までの有効性維持のアウトカムを評価した。

PS-3 試験では、被験者 559 例をプラセボ群、CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群（0 週、2 週及び 4 週時は初期用量として CIMZIA 400 mg を投与）、CIMZIA 400 mg 2 週毎投与群（第 16 週まで）、又は生物学的製剤投与群（第 12 週まで）に無作為に割り付けた。PS-3 試験では、第 12 週に PASI75 を達成した患者の割合を主要評価項目とした。その他に、第 16 週の PGA スコアの「消失」又は「ほぼ消失」達成率、第 16 週の PASI75 改善率、第 16 週の PASI90 改善率、及び第 48 週までの有効性維持のアウトカムを評価した。

これらのプラセボ対照試験において、プラセボ群又は CIMZIA 群に無作為に割り付けた 850 例のうち、29%が乾癬に対する全身治療の経験がなく、47%が乾癬に対する光線療法又は光化学療法の治療歴があり、30%が乾癬に対する生物学的製剤の治療歴があった。850 例のうち 14%が 1 剤以上の TNFα 製剤、16%が抗 IL 製剤による治療歴があった。ベースライン時に関節症性乾癬の病歴を有する患者の割合は 18%であった。

すべての臨床試験及び投与群において、ベースライン時の平均 PASI スコアは 20 で、その範囲は 12 から 69 であった。ベースライン時の PGA スコアは、中等度が 70%、重度が 30%であった。ベースライン時の平均 BSA は 25%で、その範囲は 10%から 96%であった。患者は主に男性（64%）及び白人（94%）で、平均年齢は 46 歳であった。

臨床効果

PS-1 試験、PS-2 試験、及び PS-3 試験の第 16 週の有効性結果を表 14 に示す。

表 14：PS-1 試験、PS-2 試験、PS-3 試験の成人尋常性乾癬患者における第 16 週の有効性結果 [多重補完 [a]]

	PS-1 試験			PS-2 試験			PS-3 試験 [e]		
	プラセボ (N=51)	CIMZIA 200mg[c] 2 週毎 (N=95)	CIMZIA 400mg 2 週毎 (N=88)	プラセボ (N=49)	CIMZIA 200mg 2 週毎 (N=91)	CIMZIA 400mg 2 週毎 (N=87)	プラセボ (N=57)	CIMZIA 200mg 2 週毎 (N=165)	CIMZIA 400mg 2 週毎 (N=167)
PGA が 0 又は 1 [b, d]	4%	45%	55%	3%	61%	65%	4%	52%	62%
PASI 75 [b]	7%	65%	75%	13%	81%	82%	4%	69%	75%
PASI 90	0%	36%	44%	5%	50%	52%	0%	40%	49%

[a] 欠測値は MCMC 法に基づいて多重補完した。
[b] PS-1 試験及び PS-2 試験における第 16 週の複合主要評価項目
[c] 被験者は CIMZIA 400 mg を第 0 週、第 2 週及び第 4 週に投与され、その後 2 週毎に 200 mg を投与された。
[d] PGA スコアが 0 （消失） 又は 1 （ほぼ消失）
[e] PS-3 試験における主要評価項目は第 12 週の PASI75

年齢、性別、生物学的製剤による前治療、全身療法による前治療の評価では、これらの部分集団における CIMZIA の効果の違いは確認されなかった。

中等度から重度の乾癬患者を対象とした事後部分集団解析（体重 90 kg 以下と 90 kg 超に層別）に基づくと、体重が軽く、疾患重症度の低い患者は CIMZIA 200 mg の投与で適切な効果を得られる可能性がある。

効果の維持

PS-1 試験及び PS-2 試験で、第 16 週に PASI75 改善例と判定され、CIMZIA 400 mg 2 週毎投与を受けた患者の第 48 週の PASI75 改善率は、それぞれ 94%、81%であった。第 16 週に PASI75 改善例と判定され、CIMZIA 200 mg 2 週毎投与を受けた患者の第 48 週の PASI75 改善率は、それぞれ 81%、74%であった。

PS-1 試験及び PS-2 試験で、第 16 週の PGA スコアが「消失」又は「ほぼ消失」となり、CIMZIA 400 mg 2 週毎投与を受けた患者の第 48 週の PGA 改善率は、それぞれ 79%、73%であった。第 16 週の PGA スコアが「消失」又は「ほぼ消失」となり、CIMZIA 200 mg 2 週毎投与を受けた患者の第 48 週の PGA 改善率は、それぞれ 79%、76%であった。

PS-3 試験では、第 16 週に PASI75 改善率を達成した患者を CIMZIA の継続投与群、又は投与中止群に（プラセボ群）に再無作為化した。第 48 週に、CIMZIA 400 mg 2 週毎投与を継続して受けた患者の 98%が PASI 75 を達成したのに対し、プラセボ群に無作為化された患者では 36%であった。CIMZIA 200 mg 2 週毎投与の第 16 週に PASI75 改善例と判定され、再無作為割付けにより CIMZIA 200 mg 2 週毎投与群又はプラセボ群に割り付けられた患者においても、第 48 週の PASI75 改善率は、CIMZIA 群（80%）の方がプラセボ群（46%）と比較して高かった。

15　参考文献

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3): 439-444

16　包装 / 貯法及び取扱い

貯法及び安定性

外箱を 2～8°C（36～46°F）で冷蔵する。凍結させてはならない。使用まで外箱から中身を出してはならない。薬剤のラベル及び外箱に記載された有効期限を過ぎたものを使用しないこと。注射液は遮光して保管する。

調製用凍結乾燥粉末

NDC 50474-700-62

CIMZIA（セルトリズマブ ペゴル）注射用は、皮下投与のための単回使用のバイアルに充てんされた無菌の白色凍結乾燥粉末として、供給される。

未開封の CIMZIA バイアルについては、室温［最高 25°C （77°F）まで］にて 6 ヵ月保管してもよいが、元の有効期限を超えてはならない。室温で保存する場合、冷蔵庫に戻さず、外箱にある記載欄に新たな有効期限を記載しておくこと。

パッケージ内容

数	品目
2	調製用凍結乾燥 CIMZIA 200 mg / バイアル入りのゴム栓及びキャップ付きタイプ I ガラスバイアル
2	無菌注射用水 1 mL 入り 2 mL タイプ I ガラスバイアル
2	3 mL プラスチックシリンジ
4	20 ゲージ針（1 インチ）
2	23 ゲージ針（1 インチ）
8	アルコールスワブ

プレフィルドシリンジ

NDC 50474-710-79

CIMZIA（セルトリズマブ ペゴル）注射液は、皮下投与のための単回使用のプレフィルドシリンジに充てんされた無菌の無色～淡黄色を呈する澄明～乳白色の液として、供給される。

アルコールスワブ 2 枚及び CIMZIA 200 mg（1 mL）入り、25 ゲージ 1/2 インチの thin wall 針付き、単回使用の充てん済みガラス製シリンジ 2 本。CIMZIA プレフィルドシリンジの着脱式キャップの内側にある注射針シールドには、アレルギー反応を引き起こす可能性のある天然ゴムラテックスの誘導体が含まれているため、ラテックスに過敏である人では慎重に取り扱うこと *［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

プレフィルドシリンジ･スターターキット

NDC 50474-710-81

アルコールスワブ 6 枚及び 25 ゲージ 1/2 インチの thin wall 針付き、単回使用の充てん済みガラス製シリンジ 6 本。本スターターキットには、プレフィルドシリンジ 2 本 × 3 セットが入っており、治

療開始時に使用する 3 回分の投与に適切な量の薬剤がセットされている。各プレフィルドシリンジには、CIMZIA 200 mg（1 mL）が含まれている。

必要に応じ、CIMZIA プレフィルドシリンジは、元の外箱に入れられた状態で室温［最高 25°C（77°F）まで］で、遮光にて最大 7 日間（単一期間）の保管が可能である。一旦、CIMZIA プレフィルドシリンジを室温で保存した場合には、冷蔵庫に戻してはならない。外箱にある記載欄に冷蔵庫から取り出した日を記載しておくこと。7 日以内に使用しない場合には、廃棄すること。

17　患者へのカウンセリングに関する情報

FDA 承認済みの患者向け添付文書（医薬品ガイド及び患者向け使用説明書）を参照。

重篤な感染症のリスク

CIMZIA は、感染を防ぐ免疫機能を低下させる可能性があることを患者に説明すること。結核及び B 型肝炎ウイルス感染の再燃などの感染症を発現した時に医師に連絡することの重要性を患者に指導すること。

臨床的に重大な活動性の感染症を有する患者に対し CIMZIA を処方する際には注意を払うべきであり、患者に対しては、健康面のすべての状況を医療提供者に伝えることの重要性について指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1、5.5）を参照］*。

悪性腫瘍

CIMZIA 投与中は、リンパ腫などの悪性腫瘍のリスクがあることを患者に説明すること。*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*

他の疾患

心疾患、神経疾患又は自己免疫疾患といった疾患の発現又は増悪のあらゆる徴候を報告するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.3、5.6、5.9）を参照］*。挫傷、出血又は持続性の発熱など血球減少症を示唆するあらゆる症状を迅速に報告するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.7）を参照］*。

過敏症反応

重度の過敏症反応の症状がみられた場合、直ちに受診するよう患者に指導すること。ラテックスに過敏な患者に対しては、CIMIZA プレフィルドシリンジ着脱式キャップの内側にある注射針シールドには、天然ゴムラテックス誘導体が含まれている旨を伝えること *［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

妊婦

妊娠中にCIMZIAに曝露した女性における妊娠転帰をモニタリングする妊婦レジストリがあり、患者は1-877-311-8972に連絡できることを患者に説明する *［特殊な集団への投与（8.1）を参照］*。

プレフィルドシリンジを用いた CIMZIA の調製及び投与

プレフィルドシリンジの注射方法について患者及び介護者に指導すること。完全な使用説明は、CIMZIA プレフィルドシリンジのキットに同封されている患者向け使用説明書の中に用意されている。

- 冷蔵した場合は、プレフィルドシリンジを外箱から取り出し、室温に加温する。
- プレフィルドシリンジ内の液体を点検する。液体は無色～黄色の澄明で、粒子を認めない。濁り、変色又は粒子が認められる場合は、シリンジを廃棄すること。
- 適切な注射部位は大腿部又は腹部などである。前回の部位から 1 インチ以上離して注射すること。
- 皮膚に圧痛、挫傷、発赤、硬化又は瘢痕、伸展裂創のある部分に注射してはならない。

シリンジと針の適切な廃棄方法を患者及び介護者に指導すること。

- 針刺し損傷を避けるため、患者も医療従事者も、シリンジに針カバーを戻すなどして、針にカバーを付けてはならない。
- 針とシリンジを耐穿刺容器に適切に廃棄すること。
- 注射材料の再利用はしないこと。

製造者：

UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive
Smyrna, GA 30080
米国認可番号：1736

医薬品ガイド

CIMZIA®（CIM-zee-uh）

（セルトリズマブ ペゴル）

皮下注用凍結乾燥粉末又は皮下注用注射液

CIMZIA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？

CIMZIA は、以下の点を含む重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **CIMZIA は**、感染症と戦うあなたの免疫力を低下させる可能性のある**腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬と呼ばれる処方箋医薬品です**。CIMZIA の投与を受けた患者では、結核（TB）、並びにウイルス、真菌又は細菌が全身に広がった感染を含む重篤な感染症を発現することがあり、これらの感染症で入院、又は死亡した患者もいます。
  - 担当の医療提供者は、CIMZIA の投与を開始する前に、結核の検査を行わなくてはなりません。
  - 担当の医療提供者は、CIMZIA を投与している間、結核の徴候や症状がないか、患者を詳細にモニタリングしなければなりません。

  CIMZIA を開始する前に、以下に該当する場合、担当の医師にそのことを伝えてください。
  - 何かに感染、又は以下のような感染症の徴候が見られる場合：
    - ○ 発熱、発汗、悪寒
    - ○ 咳
    - ○ 血痰
    - ○ 皮膚に熱感、発赤、圧痛、又は体の潰瘍
    - ○ 排尿時のひりひりする痛み又は通常より頻繁な尿意
    - ○ 筋肉痛
    - ○ 息切れ
    - ○ 体重減少
    - ○下痢又は胃痛
    - ○ 強い疲労感
  - 感染症の治療を受けている場合。
  - 多数の感染症に罹っているか、感染症の再発が続いている場合。
  - 糖尿病を患っている 、HIV-1 キャリアである又は免疫系が弱っている場合。このような状態の場合は、感染症に罹患する可能性がより高くなります。
  - 結核に罹っているか、結核患者と密接に接触したことがある場合。
  - 結核の感染リスクが高い国に生まれた、住んだ、又は旅行したことがある場合。不明であれば、担当の医療提供者に相談してください。
  - 特定の真菌感染症（ヒストプラスマ症、コクシジオイド症、カンジダ症、アスペルギルス症、ブラストミセス症、ニューモシスティス症）に罹るリスクが高い国内の特定地域（オハイオ及びミシシッピー川の流域、並びにその南西部）に住んでいる、住んだことがある､又は旅行したことがある場合。CIMZIA を投与すると、これらの感染症が発現又は重症化する可能性があります。あなたがこれらの感染症が多い地域に住んだことがあるかどうか分からない場合は、担当の医療提供者に相談してください。
  - B 型肝炎に罹っている、又は罹ったことがある場合。
  - Kineret®（anakinra）、Orencia®（アバタセプト）、Rituxan®（リツキシマブ）又は Tysabri®（ナタリズマブ）を使用している場合。

上記に示した感染症の徴候がみられる場合は、**CIMZIA の使用を中止し、速やかに担当の医療提供者に連絡してください。**

- **悪性腫瘍**
  - CIMZIA を含む TNF 阻害薬を使用していると、ある種類の癌に罹る可能性が高くなるかもしれません。
  - CIMZIA を含む TNF 阻害薬が投与された小児、10 代の若者及び若年成人の中で、リンパ腫や稀な種類の癌を発現した症例があり、これらの中で、死に至ったケースもあります。これらの癌は通常、上記の年齢層にはみられません。**小児患者に CIMZIA は使用されません。**
  - 関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎などの炎症性疾患を有する患者は、特に活動性が高い場合、リンパ腫に罹る可能性がより高くなるかもしれません。
  - CIMZIA を含む TNF 阻害薬を投与した患者の中で、死亡に至る可能性のある肝脾 T 細胞リンパ腫と呼ばれる稀な種類の癌が発現した症例があります。これらの患者のほとんどは、クローン病又は潰瘍性大腸炎を有する 10 代の若者男性及び若年成人男性でした。また、これらのほとんどの患者は、TNF 阻害薬と共に、IMURAN®（アザチオプリン）又は PURINETHOL®（6-メルカプトプリン、6-MP）など別の薬剤を使用していました。
  - CIMZIA を投与された患者で、ある種類の皮膚癌が発現した症例があります。投与中又は投与後に、皮膚の腫瘍など皮膚の外観に変化が生じた場合は、担当の医療従事者に連絡してください。投与中は（特に皮膚癌の病歴がある方は）皮膚の検査のため定期的にあなたの医療提供者と面会してください。

CIMZIA とは何ですか？

CIMZIA は、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬と呼ばれる薬です。CIMZIA は、成人患者を対象に、以下の目的で使用されます。

- 通常の治療では十分な効果が得られない中等度から重度の活動性クローン病（CD）成人患者の徴候及び症状の緩和
- 中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）の治療
- 活動性関節症性乾癬（PsA）の治療
- 活動性強直性脊椎炎（AS）の治療
- 炎症徴候のある、X 線所見の認められない活動性軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）の治療
- 全身療法（注射剤又は経口剤）又は光線療法（紫外線療法のみ、又は経口剤との併用療法）の対象となる中等度から重度の尋常性乾癬（PsO）成人患者の治療

小児に対する CIMZIA の安全性及び効果については不明です。

CIMZIA での治療に先立ち、以下に該当するかどうかも含め、あなたの病状のすべてを担当の医療提供者に話してください。

- 何かに感染している。
- リンパ腫、又は何らかの癌を患っている、又は患ったことがある。
- うっ血心不全を患っている、又は患ったことがある。
- ゴム製品又はラテックスにアレルギーがある。プレフィルドシリンジの着脱式キャップの内側にあるプラスチックの注射針シールドには天然ゴムが含まれます。
- 発作、しびれ感やピリピリ感、多発性硬化症又はギラン・バレー症候群のような神経系に影響を及ぼす疾患を患っている、又は患ったことがある。
- 重篤な血液疾患を患っている、又は患ったことがある。
- ワクチン接種を受ける予定がある。CIMZIA での治療中は、生ワクチンの接種を受けないで

ください。

- CIMZIA の成分のいずれかに対するアレルギーがある。CIMZIA の成分のリストについては、この医薬品ガイドの最後を参照してください。
- 妊娠中である、又は妊娠を計画している。あなたと担当医で、妊娠中に CIMZIA の投与を継続するべきかどうかを決めてください。CIMZIA があなたの胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません。
- **妊娠登録：**CIMZIA の投与中に妊娠した場合、担当の医療提供者に CIMZIA 投与患者の妊娠登録について相談してください。登録は電話でできます（番号 1-877-311-8972）。本登録の目的は妊娠中の CIMZIA の安全性に関する情報を収集することです。
- 授乳中である、又は授乳を計画している。CIMZIA の投与中における最善の授乳方法について、担当の医療提供者と相談してください。

処方薬や非処方薬、ビタミン及びハーブサプリメントを含め、**あなたが使用しているすべての薬剤を担当の医療提供者に伝えてください。**

あなたが使用している薬剤を把握してください。あなたが服用している薬剤リストを管理し、新しい薬剤をもらうときには、担当の医療提供者及び薬剤師に見せてください。

CIMZIA は、どのように使用するのですか？

- CIMZIAには、凍結乾燥注射剤及びプレフィルドシリンジがあります。
- CIMZIA凍結乾燥注射剤が処方された場合、担当の医療従事者が注射しなければなりません。CIMZIAは、腹部又は大腿部の皮下（1ヵ所又は離れた2ヵ所）に注射することによって投薬されます。
- 担当の医療従事者がCIMZIA プレフィルドシリンジを処方した場合、CIMZIAの使用方法について指導を受けます。
- あなたには、使用方法を詳細に説明した**使用取扱説明書**を含む **CIMZIA プレフィルドシリンジキット**が提供されます。
- **使用取扱説明書**は、CIMZIA の投与準備、投与方法、並びに針付きシリンジの適切な廃棄方法を詳細に説明してありますので、よくお読みください。
- 担当の医療従事者による指導を受けることなく、自分で CIMZIA を注射しないでください。あなたの家族又は知人が担当の医療従事者による指導を受けて、注射を手伝うこともできます。疑問があれば、担当の医療従事者に相談してください。
- CIMZIA プレフィルドシリンジは、胃のあたり（腹部）又は大腿部の皮膚の下に注射（皮下注射）されます。注射すべき CIMZIA の量及び頻度については、担当の医療提供者があなたに指示します。指示された量及び頻度を超えて、CIMZIA を使用しないでください。
- 担当の医療従事者が処方する CIMZIA の用量によっては、一度に複数回の注射が必要になる場合があります。複数回の注射を必要とする処方を受けた場合、各注射は、前回の注射から 1 インチ以上離れた腹部又は大腿部の異なる部位に行ってください。
- プレフィルドシリンジの溶液は澄明で無色～黄色で、粒子がないことを確認してください。**薬剤が混濁している、変色している、又は粒子を含む場合は、当該 CIMZIA プレフィルドシリンジを使用しないでください。**

CIMZIA の副作用は何ですか？

CIMZIA は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- 「**CIMZIA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？**」を参照してください。
- **心不全（心不全の発現又は罹患している心不全の悪化）**。症状としては、息切れ、足首又は足の腫れ、あるいは突然の体重増加が挙げられます。
- **アレルギー反応。**皮疹のほか、顔面、舌、口唇又は喉の腫れ又はそう痒、呼吸困難などのアレルギー反応の徴候がみられる場合は、速やかに受診してください。
  プレフィルドシリンジの着脱式キャップの内側にあるプラスチックの注射針シールドには天然ゴムが含まれており、ラテックスに過敏な人にアレルギー反応を引き起こす可能性があります。
- **B 型肝炎ウイルスキャリアにおける B 型肝炎ウイルスの再燃。**B 型肝炎ウイルスの再燃により患者が死亡する場合もあります。血中に B 型肝炎ウイルスが認められる場合、担当の医療従事者は CIMZIA の投与前及び投与中、慎重にあなたをモニタリングしなければなりません。以下の症状のいずれかがみられる場合は、担当の医療従事者に伝えてください。

  ○不調感

  ○疲労　　○黄味がかった皮膚及び目

  ○胃（腹部）の右側の痛み　　○食欲不振、嘔吐

- **神経系障害の新たな発現又は悪化、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、発作、又は視神経の炎症等**があり、以下の症状が挙げられます。

  ○めまい　　○しびれ、ピリピリ感

  ○視力障害　　○手足の脱力感

- **血液障害。**あなたの身体が感染症を防いだり、出血を止めるのに役立つ血球を十分に作れなくなる可能性があります。症状としては、発熱が持続する、非常に容易に挫傷や出血が起こる、非常に蒼白になるなどが挙げられます。挫傷、出血がみられる又は発熱が持続する場合は、速やかに担当の医療提供者に連絡してください。
- **ループス様症候群などの免疫反応。**症状としては、息切れ、関節痛、日光に当たると悪化する頬又は腕の発疹などが挙げられます。

上記の重篤な副作用又は症状のいずれかが発現した場合、直ちに担当の医療従事者に電話してください。

CIMZIA を使用している患者に最もよくみられる副作用には、上気道感染（インフルエンザ、感冒）、発疹、尿路感染（膀胱感染症）が含まれます。

これらが、CIMZIA の副作用のすべてではありません。

担当の医師に電話し、副作用についての医学的助言を受けてください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

CIMZIA は、どのように保管すべきですか？

- CIMZIA を冷蔵庫に入れ、36°F～46°F（2°C～8°C）で保管してください。
- CIMZIA を凍結させないでください。
- CIMZIA を光に当てないでください。CIMZIA は、外箱に入れて保管してください。
- 有効期限が切れている場合、CIMZIA は使用しないでください。プレフィルドシリンジ又は外箱に印刷された日付をチェックしてください。
- CIMZIA プレフィルドシリンジはガラス製です。落としたり、押しつぶしたりしないでください。

CIMZIA 及びその他すべての薬剤を小児の手が届かないところに保管してください。

CIMZIA を安全かつ有効に使用するための一般情報

薬剤は、医薬品ガイドで説明されている以外の目的で処方される場合もあります。CIMZIA が処方されていない状況で CIMZIA を使用しないでください。たとえ症状があなたと同じであっても、他人に CIMZIA を譲渡しないでください。その人には有害かもしれません。医療従事者用に書かれた CIMZIA に関する情報については、担当の医療従事者又は薬剤師に尋ねることができます。

CIMZIA の成分は何ですか？

CIMZIA 凍結乾燥粉末：

有効成分：セルトリズマブ ペゴル

不活性成分：ショ糖、乳酸、ポリソルベート

CIMZIA 凍結乾燥粉末は、無菌注射用水で溶解します。

CIMZIA プレフィルドシリンジ：

有効成分：セルトリズマブ ペゴル

不活性成分：酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び注射用水

CIMZIA は、防腐剤を含みません。

製剤の製造：

UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive
Smyrna, GA 30080
米国認可番号：1736

さらなる情報については、www.CIMZIA.com を閲覧するか、1-866-424-6942 に電話してください。

この医薬品ガイドは、米国食品医薬品局に承認されています。

改訂 2019 年 3 月

1.6.4 企業中核データシート（CCDS）

[redacted]

Company Core Data Sheet
Certolizumab pegol

[redacted]

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示すとともに、同種同効品の添付文書を添付した。

同種同効品としては、乾癬に対する効能又は効果を有する生物学的製剤を取り上げた。

本薬については、最新の添付文書［2019 年 7 月改訂（第 2 版）］をベースとして、本承認申請に伴う改訂内容を反映させた「添付文書（案）」を M1.8 に添付している。

本薬以外の同種同効品の添付文書については、2019 年 10 月時点の添付文書を添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	本薬（シムジア皮下注 200mg シリンジ／オートクリックス）	レミケード点滴静注用 100	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL／40mg シリンジ 0.4mL／80mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL／80mg ペン 0.8mL	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ	コセンティクス皮下注 150mg ペン／シリンジ	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター／シリンジ	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ	トレムフィア皮下注 100mg シリンジ	スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL
一般名	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	イキセキズマブ（遺伝子組換え）	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	グセルクマブ（遺伝子組換え）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社	田辺三菱製薬株式会社	アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	協和発酵キリン株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	アッヴィ合同会社
効能・効果	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 （本承認申請に伴い、下線部を追加）	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 化膿性汗腺炎 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬 中等症から重症のクローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 強直性脊椎炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 掌蹠膿疱症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
添付文書作成年月	—	2019 年 5 月改訂	2019 年 4 月改訂	2019 年 5 月改訂	2018 年 12 月改訂	2018 年 8 月改訂	2019 年 9 月改訂	2018 年 11 月改訂	2019 年 5 月改訂

2019年 5 月改訂（第 1 版）D27

日本標準商品分類番号
87239

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年
規制区分
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00013
販売開始	2002年 5 月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、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まわ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、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、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。［1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。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及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照］

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。［2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照］

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。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。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他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すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

〈乾癬〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病〉

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬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腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈川崎病の急性期〉

1.10 本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈クローン病〉

1.11 本剤の治療を行う前に、既存治療薬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クローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.12 本剤の治療を行う前に、既存治療薬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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者［1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照］

2.4 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。］［1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加剤	精製白糖：500mg ポリソルベート80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）並びにウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○ 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

○ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○ 強直性脊椎炎
○ 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
○ 川崎病の急性期
○ 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
○ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）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を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の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本剤の投与を行うこと。

〈乾癬〉

5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の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本剤の投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

5.5 過去の治療において、他の薬物療法等の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本剤の投与を行うこと。

〈川崎病の急性期〉

5.6 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈クローン病〉

5.7 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈乾癬〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

〈強直性脊椎炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

〈クローン病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈効能共通〉

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物学的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。

〈関節リウマチ〉

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある[1)]。

7.4 本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.5 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、本剤を含む抗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本剤を含む抗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。

〈乾癬〉

7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.9 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗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。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
適切な処置と十分な観察が必要である。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。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）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。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核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、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
・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
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）
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。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3 参照]

9.1.4 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
(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]

9.1.6 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。[11.1.9 参照]

9.1.7 本剤投与経験のある患者
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉
9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈川崎病の急性期〉
9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈上記以外の効能〉
9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（3.5%）
敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、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。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）
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、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（0.1%）
AST、ALT、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）
筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.4%）
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。

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）
汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。[9.1.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）
脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎（IgA血管炎）
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO_2低下、KL-6増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性抗酸菌症、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

(1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

(3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。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。

15.1.2 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5 参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計（a＋c）※b	96	1	0.20
クローン病全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a＋c）※b	4055	21	14.49

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計（a＋c）※b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a＋c）※b	6331	50	52.37

※a：既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計（a＋c）※b	2877	15	19.46
全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a＋c）※b	17707	106	105.18

※a：既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

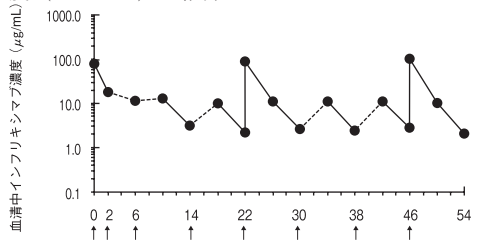
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈クローン病〉

16.1.1 反復投与における薬物動態

国内クローン病患者に本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



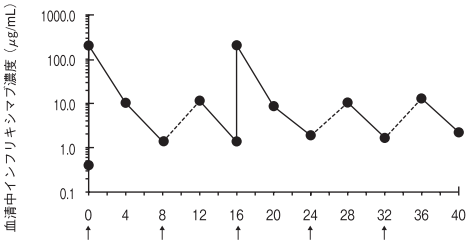
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝31～38）	平均値±標準偏差 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29μg/mLまで上昇した。



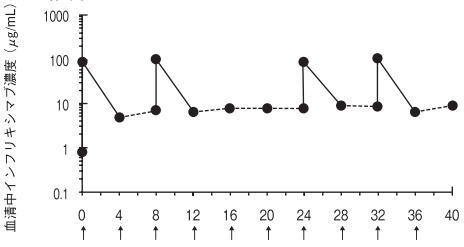
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量0週Cpre	増量0週C_{1H}	増量8週Cpre	増量16週Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg（n＝26～39）	平均値±標準偏差 メジアン	1.45±2.67 0.30	199.23±41.71 191.24	3.24±5.10 1.29	3.73±5.85 1.31	4.10±5.58 2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。



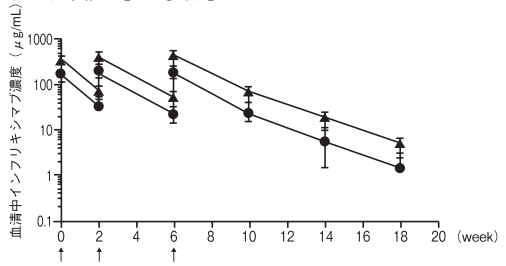
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ※			短縮0週Cpre	短縮0週C_{1H}	短縮4週Cpre	短縮8週Cpre	短縮40週
投与量	5mg/kg（n＝4～19）	平均値±標準偏差 メジアン	1.83±2.74 0.80	85.50±8.65 86.75	6.49±6.15 4.90	8.96±7.25 6.90	14.73±9.20 8.70

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：投与間隔短縮移行時を0週として集計した。

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST、ALTと相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n=28～30）
—▲—：10mg/kg（n=29～32）

外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

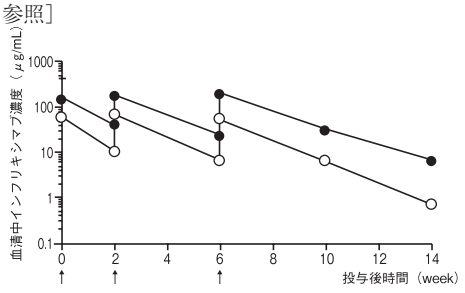
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：3mg/kg(n＝49)
－●－：10mg/kg(n＝48～51)

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n＝49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n＝48～51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週C_{1H}	22週Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n＝86～99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n＝91～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n＝95～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）注1）は、3mg/kgで3.35［0.83～10.46］、6mg/kgで7.19［1.27～21.62］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注1）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

16.1.7 反復投与における薬物動態

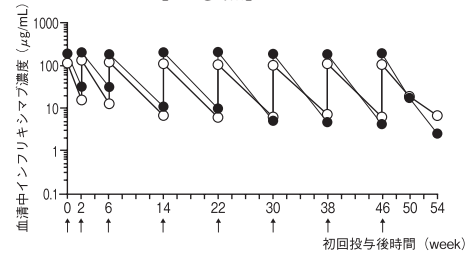
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8参照]

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg(n＝3～4)
－●－：10mg/kg(n＝3～4)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	114.9±20.3 119.0	15.9±9.9 15.7	14.3±7.7 13.3	6.7±4.5 6.3	6.8±4.7 7.0
	10mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	193.1±17.2 185.9	32.5±22.7 32.9	26.0±17.6 32.1	5.9±6.3 5.2	4.8±6.1 2.6

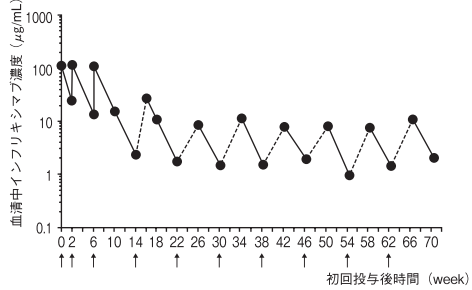
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度（中央値）は0.39μg/mLから2.27μg/mLの範囲で推移した（長期投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8参照]



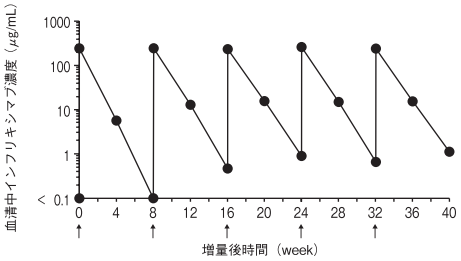
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン，n=27～35)
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n＝27～35)	平均値±標準偏差 メジアン	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.10 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は定量限界（0.1μg/mL）未満であったが、これら患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与40週後（8週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.10μg/mLまで上昇した。



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=44～51） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=51～44)	平均値±標準偏差	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

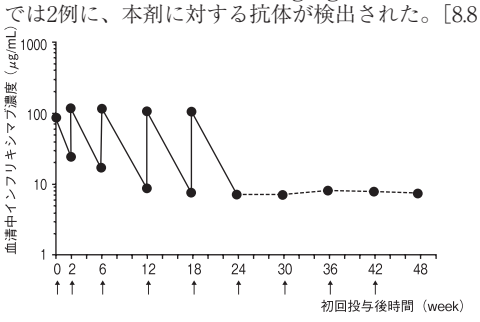
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注4）増量試験の患者（58例、790点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた33例では2例に、本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33） ↑：レミケード投与

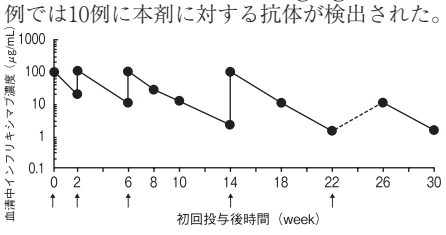
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

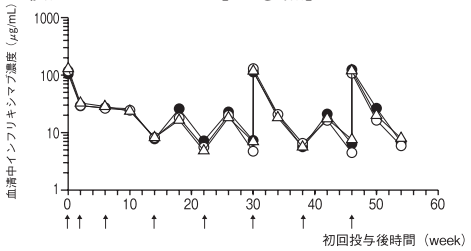
16.1.13 反復投与における薬物動態

ACT1試験において、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に点滴静脈内投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた116例では9例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。［8.8 参照］

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた18例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
－●－：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
－△－：神経型ベーチェット病（n=2又は3）
－○－：血管型ベーチェット病（n=3又は4）

・腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre (n=2)	54週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2～3)	平均値±標準偏差	116.05±29.09	9.45±4.09	6.99	7.95
		メジアン	130.00	8.40	6.99	7.95

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］

薬物動態パラメータ※			0週Cpre	0週C_{1H}	8週Cpre	8週C_{1H} (n=1)	16週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1～3)	平均値±標準偏差	4.38±3.41	209.69±51.45	11.51±6.54	170.77	5.06
		メジアン	4.39	190.57	9.77	-	-

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときの最高血中濃度（Cmax）は69.80±9.26μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73μg/mL（中央値）、消失半減期は179.3±71.2時間（平均値±標準偏差）、183.8時間（中央値）であった。本剤投与56日後には16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1μg/mL）未満であった。5mg/kgの単回投与を受けた16例では7例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］

16.3 分布

ヒトTNFαトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった。

16.4 代謝

ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、ヒトIgG$_1$と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

16.5 排泄

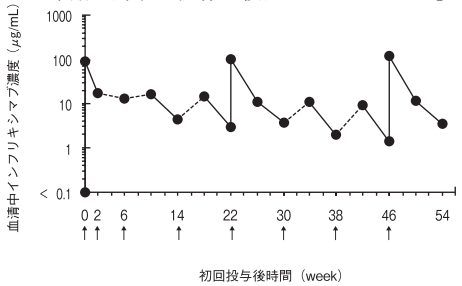
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

(1) 本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=8～14，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示↑：レミケード投与）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝8～14）	平均値±標準偏差 メジアン	91.19±10.60 91.48	4.71±3.36 4.54	4.28±3.32 3.75	4.19±3.69 3.62

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) **増量投与における薬物動態**

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

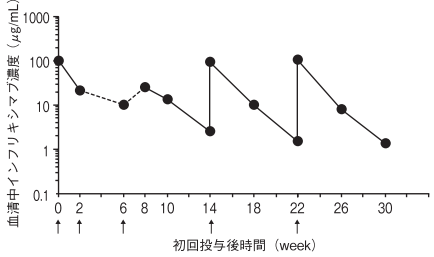
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

(3) 本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=14～21）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg（n=14～21）	平均値±標準偏差 メジアン	96.18±15.65 97.17	12.34±7.51 10.35	3.30±3.03 2.58	2.68±3.02 1.54	2.74±3.52 1.34

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下）では5例中4例、CDAI指標（投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では4例中3例が有効であった[2]。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動は除く）は、本剤5mg/kg投与群で71.4%（5/7例）であった。主な副作用は、眠気42.9%（3/7例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（4週間隔投与を行った症例も含む）。なお、4週移行例の最終評価時の改善率は83.3%（15/18例）、寛解率は55.6%（10/18例）であった。

副作用発現頻度は、89.1%（57/64例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.1%（34/64例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg 8週間隔投与群で91.5%（65/71例）及び本剤10mg/kg 8週間隔投与群で53.8%（21/39例）であった。主な副作用は、5mg/kg群でDNA抗体陽性25.4%（18/71例）、鼻咽頭炎22.5%（16/71例）、10mg/kg群で鼻咽頭炎10.3%（4/39例）、DNA抗体陽性10.3%（4/39例）であった。

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（PCDAIが15ポイント以上減少、かつ30以下）を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者14例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降10mg/kgを8週間隔で46週まで投与した。54週後の改善率は91.7%（11/12例）、寛解率（PCDAI値が10以下）は75.0%（9/12例）であった（10mg/kg 8週間隔投与の増量投与を行った症例も含む）。本剤5mg/kg 8週間隔で効果が減弱した5例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、増量8週後の寛解率は60.0%（3/5例）であった。

副作用発現頻度は、64.3%（9/14例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性50.0%（7/14例）であった。

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（4/24例）に対して、5mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた[3]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で44.4%（12/27例）及びプラセボ群で24.0%（6/25例）であった。主な副作用は、本剤投与群でめまい7.4%（2/27例）、疲労感7.4%（2/27例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は本剤維持群で有意に長く（p＝0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週（p＝0.002）、54週以上（p<0.001）であった[4]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で65.3%（126/193例）、本剤10mg/kg維持群で58.9%（113/192例）、プラセボ維持群で53.2%（100/188例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛14.0%（27/193例）、不眠症10.9%（21/193例）、10mg/kg群で頭痛16.1%（31/192例）、咳嗽10.4%（20/192例）であった。

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26%（8/31例）に対して、5mg/kg群では68%（21/31例）であり、有意差が認められた[5]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg投与群で48.4%（15/31例）、本剤10mg/kg投与群で53.1%（17/32例）、プラセボ群で45.2%（14/31例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛16.1%（5/31例）、10mg/kg群で疲労感12.5%（4/32例）であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p＜0.001）[6]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で47.1%（65/138例）及びプラセボ維持群で60.4%（87/144例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛8.0%（11/138例）、疲労7.2%（10/138例）、悪心6.5%（9/138例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4%（11/47例）に対して、本剤投与群61.2%（30/49例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3%（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。

副作用発現頻度（随伴症状）は、本剤3mg/kg投与群で49.0%（24/49例）及びプラセボ群で51.1%（24/47例）であった。主な副作用（随伴症状）は、3mg/kg群で発熱12.2%（6/49例）であった。

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 増量による効果：54週後のACR-N改善（平均値±SD）は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた（p＝0.024）。10週後にACR基準20%以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5%（9/24例）、6mg/kg投与61.5%（16/26例）、10mg/kg投与61.5%（16/26例）であった。

(2) 関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00（いずれも中央値）であった。

副作用発現頻度は、86.1%（179/208例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.8%（112/208例）であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった[7]。

(1) 症状の軽減：54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群（MTX単独群）17.0%（15/88例）に対し、本剤投与群では41.9%（36/86例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

(2) 関節破壊の進展防止：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、プラセボ群が4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（p＜0.001）。

(3) 身体機能障害の改善：投与前から54週までの日常生活動作（ADL）の改善をHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.1（中央値）に対して本剤投与群0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6（中央値）に対して本剤投与群1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p＝0.002）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で62.5%（55/88例）及びプラセボ群で44.2%（38/86例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛14.8%（13/88例）であった。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前10.17±10.60回から投与後0.66±0.98回となり、有意に減少した（p＜0.001）。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性58.3%（7/12例）、皮膚炎41.7%（5/12例）であった。

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0%（0/19例）に対して、本剤投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1%（20/37例）、関節症性乾癬患者のACR基準20%改善率は83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1%（4/7例）、87.5%（7/8例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で85.7%（30/35例）及びプラセボ群で36.8%（7/19例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった。

17.1.14 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例（尋常性乾癬患者31例、関節症性乾癬患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例）を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアは本剤5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7%（11/27例）、関節症性乾癬患者では42.9%（3/7例）、膿疱性乾癬患者では33.3%（2/6例）、乾癬性紅皮症患者では40.0%（2/5例）であった。

副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性49.0%（25/51例）であった。

17.1.15 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、本剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.82±2.62に対して、本剤投与群－0.70±2.53であり、有意差が認められた（p＜0.001）[8)、9)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.2%（92/191例）及びプラセボ群で26.5%（26/98例）であった（22週まではプラセボ、24週以降は本剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20%以上改善率はそれぞれ97.0%（32/33例）、96.9%（31/32例）であった。

副作用発現頻度は、87.9%（29/33例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5%（16/33例）であった。

17.1.17 海外第Ⅲ相試験（ASSERT試験）

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群19.2%（15/78例）に対し、本剤投与群では61.2%（123/201例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）[10)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で64.9%（131/202例）及びプラセボ群で48.0%（36/75例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛7.9%（16/202例）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6%（37/104例）に対し、本剤投与群54.8%（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＝0.005）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で73.1%（76/104例）及びプラセボ群で59.6%（62/104例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性51.9%（54/104例）であった。

17.1.19 国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者21例を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、CAIスコア寛解率は、投与2週で60.0%（12/20名）となり、投与6、8週共に80.0%（16/20名）と増加し、投与10～30週までの間では64.3～87.5%で推移した。PUCAIスコア寛解率は、投与2週で35.0%（7/20名）となり、投与6、8週共に40.0%（8/20名）と増加し、その後、投与10～30週までの間では28.6～42.9%で推移した。また、Mayoスコアの改善率及び寛解率は、投与30週でそれぞれ42.9%（3/7例）、14.3%（1/7例）であった。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性57.1%（12/21例）であった。

17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2%（45/121例）に対し、本剤投与群69.4%（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＜0.001）[11]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.8%（59/121例）及びプラセボ群で42.1%（51/121例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛9.9%（12/121例）であった。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

17.1.21 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は54.5%（6/11例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（急性型：頭部MRI画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及びIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は33.3%（1/3例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（PET/CTなどの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP及びESRが投与前と比較して低下した患者の割合）は100.0%（4/4例）であった。

副作用発現頻度は、66.7%（12/18例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性44.4%（8/18例）であった。

17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

なお、3例に副作用は認められなかった。

〈川崎病の急性期〉

17.1.23 国内第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者31例に対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（VGIH）2g/kg及び本剤5mg/kgを単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤投与群76.7%（56.6～96.7%）、VGIH群37.0%（11.9～62.1%）であった。また、冠動脈病変発現率はVGIH群20.0%（3/15例）に対し、本剤投与群6.3%（1/16例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で68.8%（11/16例）及びVGIH投与群で66.7%（10/15例）であった。主な副作用は、本剤投与群で二本鎖DNA抗体陽性68.8%（11/16例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与しているTNF α の作用を阻害する。その機序は可溶性TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型TNF α 発現細胞をCDC（補体依存性細胞傷害）あるいはADCC（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF α を解離させることによりTNF α の作用を阻害すると考えられている。

18.2 可溶性TNF α 結合作用

可溶性TNF α への結合定数は1.04×10^{10} M^{-1}であった[12]（in vitro）。

18.3 IL-6産生抑制作用

TNF α 刺激による線維芽細胞からのIL-6産生を抑制した[13]（in vitro）。

18.4 膜結合型TNF α 発現細胞に対する傷害作用

ヒトIgG_1のFc領域を有することから、CDC及びADCCにより膜結合型TNF α を発現するTNF α 産生細胞を傷害した[12]（in vitro）。

18.5 受容体結合TNF α 解離作用

TNF α 受容体に結合したTNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した（in vitro）。

18.6 TNF α 生物活性に対する中和作用

ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）［infliximab (genetical recombination)］

分子量：約149,000

本　質：ヒトIgG_1定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg［1バイアル（20mL容器）］

23. 主要文献

1）Westhovens R, et al.:Arthritis Rheum. 2006;54（4）:1075-1086
2）Asakura H, et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2001;16（7）:763-769
3）Targan SR, et al.:N Engl J Med. 1997;337（15）:1029-1035
4）Hanauer SB, et al.:Lancet. 2002;359:1541-1549
5）Present DH, et al.:N Engl J Med. 1999;340（18）:1398-1405
6）Sands BE, et al.:N Engl J Med. 2004;350（9）:876-885
7）Lipsky PE, et al.:N Engl J Med. 2000;343（22）:1594-1602
8）Antoni C, et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64（8）:1150-1157
9）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2007;56（8）:2698-2707
10）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2005;52（2）:582-591
11）Rutgeerts P, et al.:N Engl J Med. 2005;353（23）:2462-2476
12）Scallon BJ, et al.:Cytokine. 1995;7（3）:251-259
13）Siegel SA, et al.:Cytokine. 1995;7（1）:15-25

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 製造元

Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

712000/R38

＊＊2019年４月改訂（第36版）
＊2019年３月改訂

貯法：遮光，凍結を避け２～８℃で保存
使用期限：製造後２年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL

＜皮下注射用アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤＞

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＊＊承認番号
20mg/0.2mL：23000AMX00187000
40mg/0.4mL：22800AMX00410000
80mg/0.8mL：22800AMX00411000
40mg/0.4mLペン：22900AMX00636000
80mg/0.8mLペン：22900AMX00995000
＊＊薬価収載
20mg/0.2mL：2018年６月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：2018年５月
80mg/0.8mLペン：2018年５月
＊＊販売開始
20mg/0.2mL：2018年６月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：2018年６月
80mg/0.8mLペン：2018年６月
効能追加
2019年２月
国際誕生
2002年12月

®登録商標

HUMIRA®

■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及び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

⑴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命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．

⑵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，死亡例も認められている．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及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．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すること．

5.化膿性汗腺炎の患者では，本剤の治療を行う前に，切開・排膿等の局所療法等の適用を十分に勘案すること．また，本剤についての十分な知識と化膿性汗腺炎の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること．

6.尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．

7.強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること．

8.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，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若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること（「小児等への投与」の項参照）．

9.腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤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腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用すること．

10.クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤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クローン病治療の経験をもつ医師が使用すること．

11.潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること．

12.非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること．

■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．］

■組成・性状**

販売名	ヒュミラ皮下注				
	20mgシリンジ0.2mL	40mg		80mg	
		シリンジ0.4mL	ペン0.4mL	シリンジ0.8mL	ペン0.8mL
有効成分・含量※	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	20mg	40mg		80mg	
添加物※					
D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）				
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液				
pH	4.9～5.5				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				

※1シリンジ又はペン中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している．

■効能・効果**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
化膿性汗腺炎
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
		40mgペン0.4mL	80mgペン0.8mL
関節リウマチ	－	○	○
化膿性汗腺炎	－	○	○
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬	－	○	○
強直性脊椎炎	－	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	－
腸管型ベーチェット病	－	○	○
クローン病	－	○	○
潰瘍性大腸炎	－	○	○
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎	－	○	○

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ

(1)**本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること．**

(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）．

化膿性汗腺炎

(1)切開・排膿等の局所療法や，病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には，これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること．

(2)本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない．「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと．

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること．

(2)難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること．

強直性脊椎炎

過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

(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．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の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）．

腸管型ベーチェット病

過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）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．

クローン病

過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）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．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと．

潰瘍性大腸炎

(1)過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）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．ただし，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］．

(2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
過去の治療において，既存治療薬(ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等)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．

■用法・用量**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常，アダリムマブ(遺伝子組換え)として，体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを，体重30kg以上の場合は40mgを２週に１回，皮下注射する．

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

関節リウマチ
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，１回80mgまで増量できる．

化膿性汗腺炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを毎週１回，皮下注射する．

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを皮下注射し，以後２週に１回，40mgを皮下注射する．なお，効果不十分な場合には１回80mgまで増量できる．

強直性脊椎炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，１回80mgまで増量できる．

腸管型ベーチェット病
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

クローン病
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には１回80mgに増量できる．

潰瘍性大腸炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを，初回投与１週間後に40mgを皮下注射する．初回投与３週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
⑴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)．
⑵投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)，乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)．
⑶関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，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．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑷尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16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．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑸多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，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．
⑹腸管型ベーチェット病において，12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
⑺クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から４週以内に得られる．４週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること．また，80mgへの増量は，40mgによる治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mgに増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
⑻潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から８週以内に得られる．８週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること．
⑼本剤は１回に全量を使用すること．

■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)
⑴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ので，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)．]
⑵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線上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)．]
⑶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)．]
⑷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)．]
⑸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)．]
⑹高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
⑺小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意
⑴本剤は，細胞性免疫反応を調節するTNFα(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免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，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．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．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．
⑵本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫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等のリスクが高まることが報告されている．また，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)．本剤投与に先立って全ての患者(特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は

PUVA療法を行った経験のある乾癬患者)において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること．

⑶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，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査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)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，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，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．

⑷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又は既往感染者(HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染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．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)．

⑸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．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい．

⑹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．

⑺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，出血等が多数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)．

⑻本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること(本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．)(「その他の注意」の項参照)．

⑼本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現(膿疱性乾癬を含む)が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること．

⑽本剤において，サルコイドーシスの悪化(皮膚，肺又は眼症状)が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと．

⑾メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg隔週投与への増量は行わないこと．

⑿本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ44.0%(メトトレキサート併用下では19.3%)，化膿性汗腺炎13.3%，尋常性乾癬11.6%，膿疱性乾癬30.0%，強直性脊椎炎16.0%，若年性特発性関節炎20.0%(メトトレキサート併用下では15.0%)，腸管型ベーチェット病5.0%，クローン病6.1%，潰瘍性大腸炎7.8%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある．

⒀1)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．

2)シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること．

⒁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，本剤を含む抗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本剤を含む抗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，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること．

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．

＜国内臨床試験＞

関節リウマチ，化膿性汗腺炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象1,323例中1,086例(82.1%)に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎391例(29.6%)，注射部位紅斑126例(9.5%)，注射部位反応111例(8.4%)，発疹98例(7.4%)，上気道感染83例(6.3%)等であった．

＜海外臨床試験＞

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)，化膿性汗腺炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数7,069例中3,710例(52.5%)に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎412例(5.8%)，頭痛392例(5.5%)，注射部位反応327例(4.6%)，上気道感染274例(3.9%)，注射部位疼痛252例(3.6%)等であった．

⑴**重大な副作用**

1)**敗血症**(0.3%)，**肺炎**(2.7%)**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)，ウイルス等の日和見感染によるもの)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**(0.3%)：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，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．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)**ループス様症候群**(0.1%)：ループス様症候群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．

4)**脱髄疾患**(頻度不明[注])：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)**重篤なアレルギー反応**(頻度不明[注])：アナフィラキシー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．

6)**重篤な血液障害(汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症)**(頻度不明[注])：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症(血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等)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．

7)**間質性肺炎**(0.7%)：肺線維症を含む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，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断(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．

8)**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**(頻度不明[注])：劇症肝炎，著しいAST(GOT)，ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，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，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注]海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

⑵**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，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[注1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害(錯感覚を含む)，睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性)(16.2%)	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子(RF)増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)，単球数異常(百分率増加及び減少を含む)，大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素(LDH)上昇，体重増加，高血糖，CK(CPK)上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK(CPK)減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(54.6%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛(歯知覚過敏を含む)，胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡，爪囲炎	皮下出血，脱毛症，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎，苔癬様皮膚反応
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，鼡径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊柱管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，腎部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿pH上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，腟腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.2％）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）

注1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．

注2）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，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，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]．

⑵本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である．

⑶授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること[ヒト母乳中へ移行することが報告されている(「薬物動態」の項参照)]．

7. 小児等への投与

⑴若年性特発性関節炎

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.)

⑵若年性特発性関節炎以外

小児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9. 適用上の注意

⑴投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵投与時：

1)注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと．

2)乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)には注射しないこと．

3)他の薬剤と混合しないこと．

4)本剤は1回使用の製剤であり，再使用しないこと．

10. その他の注意

⑴本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13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されていない．

⑵尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない．

⑶海外の臨床試験において，抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した．

⑷本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，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．

⑸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．

■薬物動態

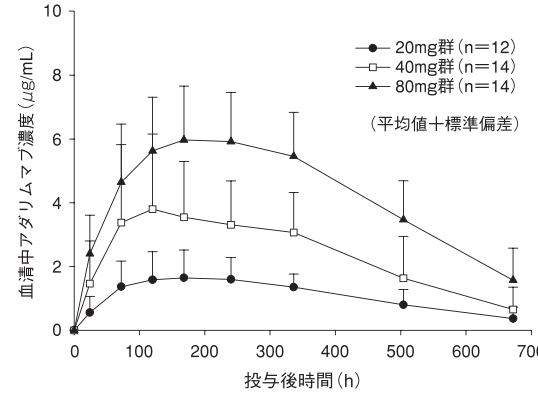
1. 血中濃度

⑴**関節リウマチ**

1)**単回投与**

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg，40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す．血清中濃度は用量に比例して増加し，アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した．また，日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた．



	20mg群	40mg群	80mg群
Cmax (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
Tmax (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
$AUC_{0\text{-}672h}$ (μg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

(平均値±標準偏差)

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのCmax及びTmaxは，それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった．アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64%であった．

2)**反復投与**(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった(メトトレキサート非併用時)．20mg，40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した．

⑵**化膿性汗腺炎**

日本人化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった．

⑶**尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬**

反復投与(日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった．

⑷**強直性脊椎炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は，メトトレキサート併用時で約12μg/mL，メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった．

⑸**若年性特発性関節炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった．

⑹**腸管型ベーチェット病**

反復投与(日本人における成績)

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投

与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9 μg/mLであった．

(7)**クローン病**

反復投与(日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は，4週目において約12μg/mL，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7 μg/mLであった．

維持療法中に効果が減弱した日本人クローン病患者(ベースライントラフ濃度：約3 μg/mL)にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9 μg/mLであった．

(8)**潰瘍性大腸炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9 μg/mLであった．

(9)**非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8 μg/mLであった．

2. 分布(外国人における成績)

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき，滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった．

3. 代謝・排泄(参考：サル)

アダリムマブは，ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから，他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される．サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき，尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった．

4. 乳汁中移行(外国人)

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は，投与6日後に最高値(31ng/mL)を示した[1]．

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1)**国内臨床試験**[2]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．24週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	14%(12/87例)	44%§(40/91例)	51%§(44/87例)

§p<0.05　対プラセボ群

(2)**国内臨床試験**

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく，罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし，基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア(mTSS (modified Total Sharp Score))で評価した結果，ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	13.76	14.22
26週時での変化量(平均値)	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また，26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．ACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4%(92/163例)	75.4%§(129/171例)

§p<0.001　対プラセボ群

(3)**海外臨床試験**

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験[3]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．26週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19%(21/110例)	46%§(52/113例)	53%§(55/103例)

§p<0.05　対プラセボ群

(4)**海外臨床試験**

関節破壊の進展防止[4),5)]

過去にメトトレキサートの使用経験がなく，罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした，二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果を下表に示す(試験Ⅰ)．また，メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す(試験Ⅱ)．いずれの試験においても，ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が，メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

試験Ⅰ：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン(平均値)	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量(平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対メトトレキサート併用　プラセボ群

試験Ⅱ：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	66.4	72.1
52週時での変化量(平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

2. 化膿性汗腺炎

(1)**国内臨床試験**

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注)]とした非盲検試験における投与12週後にHiSCR(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response，ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し，かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される．)を達成した被験者の割合は86.7%(13/15例)であった．

(2)**海外臨床試験**[6)]

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験(試験Ⅰ，試験Ⅱ)における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す．いずれの試験においても，12週後のHiSCR達成率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	40mg毎週	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率(12週)	26%(40/154例)	42%*(64/153例)	28%(45/163例)	59%§(96/163例)

*p<0.05　対プラセボ群，§p<0.001　対プラセボ群

注) 6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し(海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され)，膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上，解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し，そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ(1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で，瘻管や瘢痕形成を伴う．)又はⅢ(多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で，全域に散在する．)であり，化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない(海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない)，等の条件を満たす患者．

3. 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

(1)**国内臨床試験(尋常性乾癬)**[7)]

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上，かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す．本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%(2/46例)	57.9%§(22/38例)	62.8%§(27/43例)	81.0%§(34/42例)

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

(2)**国内臨床試験(膿疱性乾癬)**[8)]

既存治療(エトレチナート，シクロスポリン等)で効果不十分な膿疱性乾癬(汎発型)患者を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善(ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解)を達成した被験者の割合は70.0%(7/10例)であった．

(3)**海外臨床試験(関節症性乾癬)(参考)**

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上，疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における

「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す.(患者の約50%はメトトレキサートを併用.)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001).

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14% (23/162例)	58%[§] (87/151例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

また,24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果,本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった(p<0.001).

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量(平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62[§]

[§]p<0.001　対プラセボ群

4. 強直性脊椎炎

(1)**国内臨床試験**

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of Spondylo Arthritis international Society)20)は,40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した.

(2)**海外臨床試験**[9]

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す.本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた.

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21%(22/107例)	58%[§](121/208例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

5. 若年性特発性関節炎

(1)**国内臨床試験**

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例90.0%(18/20例),非併用例100%(5/5例),全体では92.0%(23/25例)を示した.

(2)**海外臨床試験**[10]

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例),非併用例74.4%(64/86例),全体では84.2%(144/171例)を示した.

また,非盲検導入期(16週)でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において,投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す.

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった.

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3%[§] (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8%[§] (14/38例)

[§]p<0.05　対プラセボ群

6. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験[注)]

既存治療(ステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率(消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下(著明改善,完全寛解)となった被験者の割合)は,45.0%(9/20例)を示した.

[注)]厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型,不全型又は疑いと診断され,回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた.

7. クローン病

(1)**国内臨床試験**[11]

1)**導入療法**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン,経腸栄養療法等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す.4週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率	13%(3/23例)	33%(11/33例)

2)**維持療法**

国内導入療法の試験で,4週後にCR-70(CDAI値が70以上減少)を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における,投与52週後の寛解率を下表に示す.52週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9%(2/22例)	38%(8/21例)

3)**増量投与**

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者を対象とした非盲検試験において,本剤増量投与によるCR-50(CDAI値が50以上減少)は8週後で75%(21/28例)であった.

(2)**海外臨床試験**

1)**導入療法**[12]

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450,抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す(試験Ⅰ).また,インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450,インフリキシマブ不応例を除く)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す(試験Ⅱ).

いずれの試験においても,4週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.(p<0.001)

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36%[§] (27/76例)	7% (12/166例)	21%[§] (34/159例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

2)**維持療法**[13]

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450)に導入療法(初回80mg,2週後40mg)を行い,4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における,26週,56週後の寛解率を下表に示す.26週及び56週後の寛解率は,本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.(p<0.001)

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17%(29/170例)	40%[§](68/172例)
	56週	12%(20/170例)	36%[§](62/172例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

8. 潰瘍性大腸炎

(1)**国内臨床試験**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12,内視鏡検査サブスコア2～3,抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における8週及び52週後の寛解率を下表に示す.

寛解率(主要評価項目)で,8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが,52週後では,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.また,8週後における改善率[注)](副次評価項目)は,プラセボ群35%(34/96例),160mg(初回)/80mg(2週)群で50%(45/90例)であり,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

[注)]Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少,かつ,直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少.

		プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率[a] (主要評価項目)	8週	11%(11/96例)	10%(9/90例)
	52週[b]	7%(7/96例)	20%(18/90例)

a:Mayoスコアが2以下,かつ,いずれのサブスコアも1以下

b:8週時以降,効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ,移行例は非寛解とされた

(2)**海外臨床試験**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12,内視鏡検査サブスコア2～3)を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験(試験Ⅰ,試験Ⅱ)における8週及び52週後の寛解率を下表に示す.

いずれの試験においても,8週及び52週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.

[注)]試験Ⅰは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ,試験Ⅱでは抗TNF製剤で効果が消失した(二次無効)又は不耐な患者も含まれた.ただし,過去に抗TNF製剤に反応しなかった(一次無効)患者は除外された.

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9％（12/130例）	18％[§]（24/130例）	9％（23/246例）	17％[§]（41/248例）
寛解率[a]（52週）	－	－	9％（21/246例）	17％[§]（43/248例）

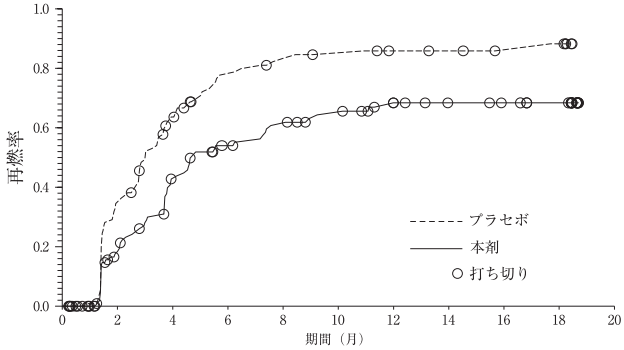
[§] $p<0.05$　対プラセボ群
a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下

9. 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

第Ⅲ相試験（日本人を含む）

⑴活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/day）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者を対象として，経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に，経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

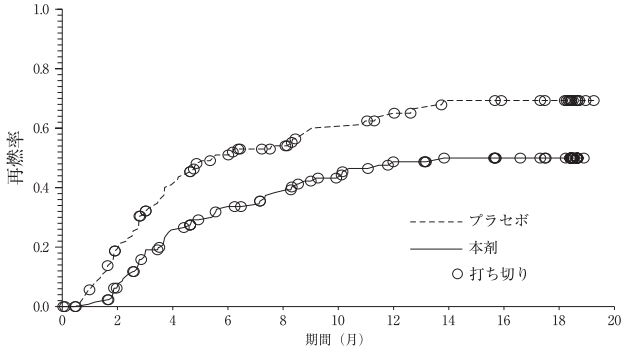
投与6週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比［95％信頼区間］[b]	0.56［0.40, 0.76］	
	p値[b]	＜0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比［95％信頼区間］[c]	1.20［0.41, 3.54］	

a）：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

⑵非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある，一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/day）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者を対象として，試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

投与2週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比［95％信頼区間］[b]	0.52［0.37, 0.74］	
	p値[b]	＜0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比［95％信頼区間］[c]	0.45［0.20, 1.03］	

a）：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

10. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）[4),5),9),13)～19)]

海外における関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年，被験者数23,036例，延べ投与34,000人年以上）において，リンパ腫の発現は，約0.11/100人年であった．この発現率は，一般集団から推測される例数の3倍であった．関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者，免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では，リンパ腫のリスクが高かった．非黒色腫皮膚癌については，約0.7/100人年であった．リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては，乳癌，大腸癌，前立腺癌，肺癌，黒色腫皮膚癌が多く報告されている．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. アダリムマブは*in vitro*試験において，TNFαに選択的に結合し以下の作用を示した．
   ・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した．
   ・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：1.26～1.47×10^{-9}mol/L）．
   ・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：1.4～3.5×10^{-11}mol/L）．
2. アダリムマブは*in vivo*試験において，ヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[20)]．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Adalimumab（Genetical Recombination）

本　質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量：約148,000

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

関節リウマチ

大規模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，長期投与時の安全性，感染症等の発現について検討すること．

腸管型ベーチェット病

国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

■包装**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL：20mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL：40mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL：80mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL：40mg×1ペン
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL：80mg×1ペン

■主要文献

	文献請求番号
1) Ben-Horin S, et al.：Clin. Gastroenterol. Hepatol., **8**：475(2010)	HUR-1559
2) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators：Mod. Rheumatol., **18**：252(2008)	HUR-0013
3) van de Putte LBA, et al.：Ann. Rheum. Dis., **63**：508(2004)	HUR-0001
4) Breedveld FC, et al.：Arthritis Rheum., **54**：26(2006)	HUR-0005
5) Keystone EC, et al.：Arthritis Rheum., **50**：1400(2004)	HUR-0004
6) Kimball AB, et al.：N. Engl. J. Med., **375**：422(2016)	HUR-1284
7) Asahina A, et al.：J. Dermatol., **37**：299(2010)	HUR-0259
8) Morita A, et al.：J. Dermatol., **45**：1371(2018)	HUR-1623
9) van der Heijde D, et al.：Arthritis Rheum., **54**：2136(2006)	HUR-0008
10) Lovell DJ, et al.：N. Engl. J. Med., **359**：810(2008)	HUR-0050
11) Watanabe M, et al.：J. Crohns Colitis, **6**：160(2012)	HUR-0443
12) Sandborn WJ, et al.：Ann. Intern. Med., **146**：829(2007)	HUR-0055
13) Colombel JF, et al.：Gastroenterology, **132**：52(2007)	HUR-0011
14) Weinblatt ME, et al.：Arthritis Rheum., **48**：35(2003)	HUR-0002
15) Furst DE, et al.：J. Rheumatol., **30**：2563(2003)	HUR-0003
16) Gladman DD, et al.：Ann. Rheum. Dis., **66**：163(2007)	HUR-0006
17) Gladman DD, et al.：Arthritis Rheum., **56**：476(2007)	HUR-0007
18) Hanauer SB, et al.：Gastroenterology, **130**：323(2006)	HUR-0009
19) Sandborn WJ, et al.：Gut, **56**：1232(2007)	HUR-0010
20) Salfeld J, et al.：Arthritis Rheum., **41**：S57(1998)	HUR-0016

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

＊製造販売(輸入)元　abbvie　アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

販　売　元　Eisai　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

プロモーション提携　EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

LN
※※2019年5月改訂（下線部分）（第10版）
※2018年7月改訂
貯　　法：遮光し、凍結を避け2～8℃で保存すること
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ステラーラ®皮下注45mgシリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00422000
薬価収載	2011年 3月
販売開始	2011年 3月
国際誕生	2008年12月
効能追加	2017年 3月

【警　　告】

1. 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。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. 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤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。
3. 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。
4. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者では、本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療経験をもつ医師が使用すること。
5. クローン病患者では、本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) 重篤な感染症の患者［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

【組　成・性　状】

販売名	ステラーラ皮下注45mgシリンジ
成分・分量（1シリンジ0.5mL中）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）45mg含有
添加物（1シリンジ0.5mL中）	精製白糖38mg、L-ヒスチジン0.5mg、ポリソルベート80 0.02mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

【効　能・効　果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

《効能・効果に関連する使用上の注意》

尋常性乾癬及び関節症性乾癬
以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。
（1）紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
（2）難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。
クローン病
過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）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。

【用　法・用　量】

尋常性乾癬及び関節症性乾癬
通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。
ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。
クローン病
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

尋常性乾癬及び関節症性乾癬
（1）本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。
（2）皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
クローン病
（1）ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。）
（2）本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
（3）本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

【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、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者[感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
2) 結核の既往歴を有する患者[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。](「重要な基本的注意」の項参照)
3) 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者[悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。](「重要な基本的注意」の項参照)
4) 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IL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。下記のいずれかの患者には、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。
   (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) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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

   また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。(「禁忌」、「慎重投与」の項参照)
3) 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。(「臨床成績」の項参照)
4) 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
5) 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。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
6) アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性があるため、注意すること。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。
7) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

3. 副作用

乾癬

承認時までに国内で実施した臨床試験における安全性評価対象症例172例中154例(89.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、鼻咽頭炎77例(44.8%)、発疹12例(7.0%)、頭痛9例(5.2%)、蕁麻疹5例(2.9%)、下痢5例(2.9%)であった。(承認時)

クローン病

国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象症例1224例(日本人症例73例を含む)中412例(33.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは頭痛61例(5.0%)、上気道感染40例(3.3%)、発疹32例(2.6%)、鼻咽頭炎31例(2.5%)、注射部位反応31例(2.5%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) **アナフィラキシー(頻度不明注)**:アナフィラキシー(発疹、蕁麻疹、血管浮腫等)があらわれることがあるので、治療中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
(2) **重篤な感染症(1～5%未満)**:ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがあるため、治療中は患者の状態を十分に観察し、感染の症状が疑われる場合には、医師に相談すること。重篤な感染症が発現した場合には、患者を十分に観察し、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。
(3) **結核(頻度不明注)**:結核が発現又は再活性化する可能性があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) **間質性肺炎(頻度不明注)**:間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

※※2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎(32.2%)	上気道感染、歯肉炎	帯状疱疹、外陰腟真菌感染	
精神障害				うつ病
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛		鼻閉、好酸球性肺炎
胃腸障害		下痢	悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡、発疹		膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、背部痛	筋痛	
全身障害および投与局所様態			疲労、注射部位反応	無力症

頻度は乾癬を対象とした国内臨床試験及びクローン病を対象とした国際共同試験(日本人症例のみ)の集計結果による。
注)国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

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。

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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。]
2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない(小児等に対しては使用経験はない)。

7. 過量投与

臨床試験において、6mg/kgまでの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には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：皮下のみに投与すること。

2) 投与方法

皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。

(1) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

(2) 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

(3) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

9. その他の注意

1) 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした本剤の国際共同臨床試験は、52週間までの期間で実施されている。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) 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、3%未満の患者がウステキヌマブ点滴静注製剤及び本剤投与により抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。

3) 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

4) 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

5) 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の症例が報告されている。

6) げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている[1]。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2]。

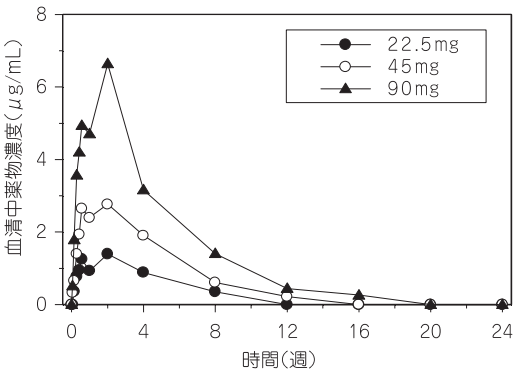
【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

乾癬

1) 単回投与[3]

乾癬患者に本剤22.5mg、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブのC_{max}及びAUC_{∞}は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移(中央値、各6例)

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg	45mg	90mg
C_{max} (μg/mL)	1.44 (1.21～1.70)	2.77 (2.63～3.38)	9.58 (7.23～10.20)
T_{max} (day)	6.99 (4.76～12.24)	10.48 (4.73～14.00)	10.49 (6.98～13.99)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	61.3 (49.2～75.8)	109.4 (96.9～171.9)	242.7 (195.7～272.3)

中央値(四分位範囲)、各6例

2) 反復投与[4]

乾癬患者に0、4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76μg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した。

3) 体重の影響(外国人データ)[5]

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった。

クローン病

反復投与(国際共同臨床試験)[6]

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14μg/mL(n=7～9)及び1.98～2.26μg/mL(n=74～115)であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70μg/mL(n=6～7)及び0.62～0.76μg/mL(n=75～103)であった。

2. 代謝・排泄

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン[7]と同様に分解されると推察される。

【臨 床 成 績】

1. 乾癬に対する国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)[4]

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬(局面型皮疹の病変が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASIスコアが12以上)患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ45mg及び90mgを0、4週に投与し、以降12週毎にウステキヌマブを52週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12週後のPASI[注1)]スコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合(以下、PASI75)を下表に示す。12週後の本剤投与群におけるPASI75は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後64週目までほぼ一定の値で推移した。

注1) Psoriasis Area and Severity Index

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12週後PASI75	6.5%(2/31例)	59.4%*(38/64例)	67.7%*(42/62例)

*：p<0.0001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

2. クローン病に対する国際共同臨床試験(第Ⅲ相試験)[6]

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人を含む)を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg(8週間隔又は12週間隔)を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で8週目にclinical response[注1)]が得られた被験者における本試験44週目のclinical remission rate[注2)]を下表に示す。44週目にclinical remissionが得られた被験者の割合は、プラセボ群の35.9%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で53.5%、本剤90mgの12週間隔投与群で48.8%であった。

注1) Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)
注2) CDAIスコア<150ポイント

投与量	プラセボ	90mg 8週間隔投与	90mg 12週間隔投与
Clinical remission rate	35.9%(47/131例)	53.5%*(68/127例)	48.8%**(63/129例)

*：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
**：p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

3. 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)
海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.12/100人年(1例/829人年)、プラセボ投与群が0.26/100人年(1例/385人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.48/100人年(4例/829人年)、プラセボ投与群が0.52/100人年(2例/385人年)であった。また、対照及び非対照期間において、5884名(10935人年)に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.2年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.53/100人年(58例/10935人年)で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比：0.87[95%信頼区間：0.66、1.14]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年(53例/10919人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は4：1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。

【薬 効 薬 理】

1. 本剤はヒトインターロイキン(IL)-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに結合し、*in vitro*試験において以下の作用を示した。
・IL-12及びIL-23に特異的かつ高い親和性で結合した[8]。
・IL-12及びIL-23受容体複合体へのIL-12及びIL-23の結合を阻害した[9]。
・IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[10]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ウステキヌマブ(遺伝子組換え)
Ustekinumab(Genetical Recombination)
本　質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ウステキヌマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。
ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：148,079～149,690)である。
分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖　$C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$
分子量：148,079～149,690

【取扱い上の注意】

開封後は直ちに使用すること。
激しく振盪しないこと。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
尋常性乾癬及び関節症性乾癬
大規模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】

ステラーラ皮下注45mgシリンジ：45mg×1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉
1) Langowsk, JL., et al.：Nature. **442**, 461, 2006
2) Maeda, A., et al.：Cancer Res. **66**, 2962, 2006
3) 関根　宏：国内第Ⅰ相臨床試験成績(JNS009-JPN-01)(社内資料)
4) 本川英範：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績(JNS009-JPN-02)(社内資料)
5) Elliott, M.：外国第Ⅲ相臨床試験成績(PHOENIX 1)(社内資料)
6) Sandborn WJ.：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3003)(社内資料)
7) Tabrizi, MA., et al.：Drug Discov Today, **11**, 81, 2006
8) Luo, J., et al.：J. Mol. Biol. **402**, 797, 2010
9) ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序(社内資料)
10) ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果(社内資料)

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
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。

〈乾癬・クローン病に関するお問い合わせ〉
ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9：00～17：40(土・日・祝日および会社休日を除く)

〈クローン病に関するお問い合わせ〉
田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505　大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280
受付時間 9：00～17：30(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

※
販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503057LN

（＊＊2018年12月改訂（第８版）
＊2018年10月改訂）

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
遮光し、凍結を避け、
２～８℃に保存

使用期限：
包装に表示の使用期
限内に使用すること

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

コセンティクス®皮下注150mgペン
コセンティクス®皮下注150mgシリンジ**

Cosentyx® for s.c. injection 150mg pen
Cosentyx® for s.c. injection 150mg syringe

セクキヌマブ（遺伝子組換え）注射剤

	ペン	シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	22600AMX 01396000
薬価収載	2016年11月	2015年２月
販売開始	2016年11月	2015年２月
国際誕生	2014年12月	
効能追加	2018年12月	

NOVARTIS

【警告】

＊＊１．本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。

２．重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。

＊＊３．乾癬では、本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

＊＊４．強直性脊椎炎では、本剤の治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の適用を十分に勘案すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．重篤な感染症の患者〔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

【組成・性状】

	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
有効成分・含量（１シリンジ中）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加物（１シリンジ中）	トレハロース水和物 75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.103mg(注1) L-メチオニン 0.746mg ポリソルベート80 0.200mg	
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧	300～400mOsm/kg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。
注1）L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

**【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎

**〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
（1）紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10％以上に及ぶ患者。
（2）難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

強直性脊椎炎
過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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。

**【用法及び用量】

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、１回300mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、１回150mgを投与することができる。

強直性脊椎炎
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、１回150mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。

**〈用法及び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。（「２．重要な基本的注意」の項参照）
（2）投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「８．適用上の注意」の項参照）
（3）本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に投与する場合
（1）体重60kg以下の患者では１回150mgの投与を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

【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〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）
（2）結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行う

®登録商標

など、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）

*(3) 炎症性腸疾患の患者〔症状を悪化させるおそれがある。また活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群においてクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。〕（「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

(4) 高齢者（「４．高齢者への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意

(1) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

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) インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。（【禁忌】、「１．慎重投与」の項参照）

(3) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。（【臨床成績】の項参照）

(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

(5) 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。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(6) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。

**(7) 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

1) 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後、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、医師の管理指導の下で実施すること。
2) 自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

３．副作用

**尋常性乾癬、関節症性乾癬

国際共同及び海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（A2302、A2303、A2308、A2309）を併合した12週の集計において、本剤が投与された総症例1,382例中（日本人58例含む）260例（18.81%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎28例（2.03%）、頭痛28例（2.03%）、下痢11例（0.80%）、上気道感染10例（0.72%）等であった。日本人では58例中６例（10.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎１例（1.7%）等であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309）を併合した52週の集計において、本剤が投与された総症例2,805例中（日本人140例含む）750例（26.74%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎125例（4.46%）、頭痛50例（1.78%）、上気道感染45例（1.60%）、下痢27例（0.96%）等であった。このうち、日本人では、140例中44例（31.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎９例（6.4%）、蕁麻疹２例（1.4%）等であった。（承認時までの集計）

膿疱性乾癬

日本人膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された12例中４例（33.3%）に副作用が認められた。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**強直性脊椎炎

海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験の156週の集計において、本剤が投与された211例中94例（45%）に副作用が認められ、主な副作用は、上気道感染15例（7.1%）、鼻咽頭炎12例（5.7%）、インフルエンザ９例（4.3%）、下痢、頭痛各６例（2.8%）等であった。

日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された30例中14例（46.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、上咽頭炎７例（23.3%）、口内炎４例（13.3%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、日本人の乾癬患者を対象とした試験を併合した52週の集計結果及び日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計結果より算出した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **重篤な感染症（1.1%）：ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

2) **過敏症反応：アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.1%）等の過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **好中球数減少**（頻度不明）：好中球数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

***4) **炎症性腸疾患**（0.5%）：炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用

	頻度不明	１%以上	１%未満
感染症	口腔ヘルペス	上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症	足部白癬
眼障害	結膜炎	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	鼻漏
胃腸障害	—	—	下痢

	頻度不明	1％以上	1％未満
皮膚及び皮下組織障害	―	蕁麻疹	―
肝胆道系障害	―	―	肝機能検査値異常
神経系障害	頭痛	―	―
全身障害及び投与部位様態	―	―	注射部位反応

4．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能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。

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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。[注2)]〕

注2）代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。

6．小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び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
臨床試験において、本剤の最大30mg/kgまでの静脈内投与で重篤な副作用は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8．適用上の注意
(1) **投与方法**
300mgを投与する場合は150mgペン又はシリンジを２本皮下投与すること。

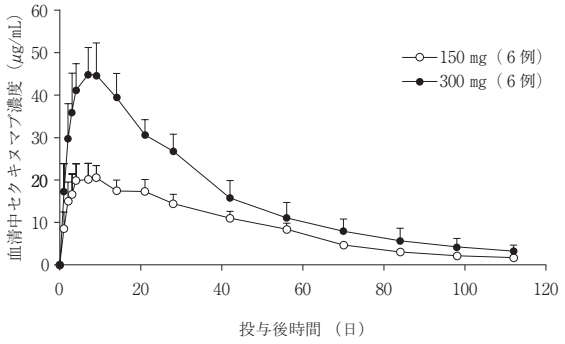
(2) **投与経路**
本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(3) **投与時**
1)投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
2)投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。
3)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。
4)投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
5)本剤は、１回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9．その他の注意
**(1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験において、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち３/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、１/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その１例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

**(2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

**【薬物動態】
血清中濃度
日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中セクキヌマブ濃度は投与後８日目にCmaxを示し、消失半減期は26～30日であった。また、絶対バイオアベイラビリティは77%であった。



（平均値+標準偏差）
日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（６例）

	150mg	300mg
Cmax（μg/mL）	21.1±2.90	46.3±7.63
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg・day/mL）	1,070±153	1,930±408
Tmax（日）	8（4～21）	8（7～14）
T1/2（日）	30.0±6.93	25.9±5.09

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）１～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

日本人乾癬患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを週１回の頻度で４週間５回投与後、４週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、150mg群では16.7±6.18μg/mL（26例）及び17.3±7.65μg/mL（24例）、300mg群では30.9±12.4μg/mL（28例）及び31.9±9.53μg/mL（27例）であった。

母集団薬物動態解析より推定した日本人尋常性乾癬患者（平均体重：73.3kg）のクリアランスは0.181L/日、中央コンパートメントの分布容積は3.25L、末梢コンパートメントの分布容積は2.53Lであった。[1)]

日本人強直性脊椎炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週１回の頻度で４週間５回投与後、４週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、20.9±7.07μg/mL（25例）及び19.9±5.25μg/mL（21例）であった。

【臨床成績】
1．国際共同試験
中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注3)]スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを０、１、２、３及び４週、その後４週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週までほぼ一定の値で推移した（A2302試験）。[2)]

注3）Psoriasis Area and Severity Index

		300mg	150mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*	
					300mg	150mg
全体集団	PASI 75	81.6%（200/245例）	71.6%（174/243例）	4.5%（11/246例）	77.2［70.9,82.4］p<0.0001	67.1［60.1,73.3］p<0.0001
	PASI 90	59.2%（145/245例）	39.1%（95/243例）	1.2%（3/246例）	58.0［50.3,64.7］p<0.0001	37.9［29.4,46.0］p<0.0001
日本人集団	PASI 75	82.8%（24/29例）	86.2%（25/29例）	6.9%（2/29例）	75.9［53.4,90.0］	79.3［57.7,92.2］
	PASI 90	62.1%（18/29例）	55.2%（16/29例）	0%（0/29例）	62.1［37.2,80.3］	55.2［29.5,75.0］

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。
※地域及び体重（90kg未満又は90kg以上）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す（A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合）。

	体重	全体集団			
		300mg		150mg	
PASI 75	80kg超	75.7%	（289/382例）	66.3%	（258/389例）
	70～80kg	84.9%	（107/126例）	73.3%	（96/131例）
	60～70kg	87.9%	（102/116例）	69.2%	（63/91例）
	60kg以下	75.8%	（47/62例）	76.9%	（60/78例）
PASI 90	80kg超	45.8%	（175/382例）	35.7%	（139/389例）
	70～80kg	69.0%	（87/126例）	42.0%	（55/131例）
	60～70kg	75.9%	（88/116例）	48.4%	（44/91例）
	60kg以下	61.3%	（38/62例）	57.7%	（45/78例）

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

2．国内試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、12例中10例（83.3%）で奏功[注4)]が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）。[3)]（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

注4）著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

3．海外臨床試験（F2312試験）

非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者397例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg、150mg又は300mgを0、1、2、3、4週に皮下投与し、その後4週間隔でプラセボ又は75mg、150mg又は300mgを皮下投与した。患者の約35%（139/397例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約45%（185/397例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（75mg群、150mg群、300mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

300mg	150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*		
				300mg	150mg	75mg
54.0%（54/100例）	51.0%（51/100例）	29.3%（29/99例）	15.3%（15/98例）	38.7%［26.6,50.8］p<0.0001	35.7%［23.6,47.8］p<0.0001	14.0%［2.5,25.4］p=0.0200

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

4．海外臨床試験（F2306試験）

非ステロイド性抗炎症薬、DMARD又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者606例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）10mg/kgを0、2、4週に静脈内投与し、その後4週間隔で75mg（IV-75mg群）、150mg（IV-150mg群）又はプラセボを皮下投与した。患者の約30%（178/606例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約60%（368/606例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（IV-75mg群及びIV-150mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*	
			150mg	75mg
50.0%（101/202例）	50.5%（102/202例）	17.3%（35/202例）	32.7［24.0,41.3］p<0.0001	33.2［24.5,41.8］p<0.0001

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果、セクキヌマブ（遺伝子組換え）投与群（IV-75mg群及びIV-150mg群）のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

	150mg	75mg	プラセボ
ベースライン	22.3±48.0（185）	20.4±39.4（181）	28.5±63.5（179）
投与24週後	22.40±48.01（185）	20.42±39.63（181）	29.03±63.90（179）
変化量	0.13±1.18（185）	0.02±1.60（181）	0.57±2.48（179）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値*	-0.47［-0.87,-0.07］p=0.0212	-0.54［-0.96,-0.11］p=0.0132	
併合群のプラセボ群との差［95%信頼区間］、p値*	-0.50［-0.89,-0.11］p=0.0113		

※投与群及び抗TNFα製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル

**** 5．海外臨床試験（F2310試験）**

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者219例（BASDAI[注5)]総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS[注6)]が4cm以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg又は150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。150mg群の16週後のASAS[注7)] 20反応率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

注5）Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
注6）Visual Analogue Scale
注7）Assessment of SpondyloArthritis international Society

	150mg	プラセボ	オッズ比［95%信頼区間］p値*
ASAS 20	61.1%（44/72例）	28.4%（21/74例）	4.38［2.14,8.96］p<0.0001
ASAS 40	36.1%（26/72例）	10.8%（8/74例）	5.07［2.06,12.44］

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無（全体集団のみ）及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

**** 6．国内臨床試験（H1301試験）**

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者30例（BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上）を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。16週後のASAS20反応率は70.0%（21/30例）、ASAS40反応率は46.7%（14/30例）であり、52週目までほぼ一定の値で推移した。[4)]

7．悪性腫瘍発現頻度（国際共同試験）

尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例（52週時）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.34/100人年（4/1,410例）であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.64［95%信頼区間：0.17,1.63］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年（5/1,410例）であった。

【薬 効 薬 理】

セクキヌマブは、ヒト抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。

1．*In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞[5]及びヒト皮膚線維芽細胞[6]において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

2．*In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した。[7] また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した。[8]

**【取扱い上の注意】

室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、4日以内に使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セクキヌマブ（遺伝子組換え）
Secukinumab（Genetical Recombination）
分子量：約151,000
本　質：ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖（$C_{2268}H_{3477}N_{597}O_{686}S_{16}$：分子量：50,595.50）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖（$C_{1024}H_{1594}N_{280}O_{335}S_6$：23,379.68）2分子で構成される糖タンパク質

【承 認 条 件】

1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2．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十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

【包　　装】

コセンティクス皮下注150mgペン　：1本
コセンティクス皮下注150mgシリンジ：1シリンジ

【主 要 文 献】

1）社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析〔CTXU00001〕
2）Ohtsuki, M. et al.：J. Dermatol. 41(12), 1039, 2014〔CTXJ00001〕
3）Imafuku, S. et al.：J. Dermatol. 43(9), 1011, 2016〔20160759〕
** 4）社内資料：活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験（H1301試験）〔20180629〕
5）社内資料：ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用〔CTXU00002〕
6）社内資料：ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用〔CTXU00003〕
7）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用〔CTXU00004〕
8）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用〔CTXU00005〕

【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下さい。

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
0120-12-2834
受付時間：月～金 9：30～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.maruho.co.jp

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

販　　売
maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売（輸入）
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1－23－1

7418077 D00000
0000241006

Lilly

※※2018年8月改訂（第4版）
※2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87 3999

9860

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤

トルツ® 皮下注 80mg オートインジェクター①
トルツ® 皮下注 80mg シリンジ②

Taltz® Subcutaneous Injection
イキセキズマブ（遺伝子組換え）注射液

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

※※

	①	②
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
薬価収載	2016年11月	2016年11月
販売開始	**2016年11月**	**2016年11月**
用法追加	2018年8月	2018年8月
国際誕生	2016年3月	2016年3月

【警告】

1. 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と乾癬治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。
2. 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。
3. 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身治療（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者［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。（「重要な基本的注意」の項参照）］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

【組成・性状】

販売名		トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
成分・含量（1シリンジ中）		イキセキズマブ（遺伝子組換え）	80mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
		無水クエン酸	0.51mg
		塩化ナトリウム	11.69mg
		ポリソルベート80	0.30mg
性状・剤形		無色～微黄色の澄明な液（注射剤）	
pH		5.3～6.1	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約1.3～1.6	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。
(1) 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
(2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

【用法・用量】※※

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。

＜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. 注射毎に注射する箇所を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。［「適用上の注意」の項参照］
3. 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

【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［症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］
(2) 結核の既往歴を有する患者［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、結核症の発現に十分に注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）］
(3) 炎症性腸疾患の患者［症状を悪化させるおそれがあるので、炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。］
(4) 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、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。

(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

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) インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[「禁忌」及び「慎重投与」の項参照]

(3) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

(4) 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。また、他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(5) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]

(6) 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。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

3. 副作用

＜初回承認時＞

乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験を併合した12週の集計において、安全性解析対象2328例中(日本人20例含む)632例(27.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応318例(13.7%)、上気道感染73例(3.1%)等であった。

国際共同第Ⅲ相臨床試験及び国内長期投与試験において、日本人安全性解析対象121例中40例(33.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応15例(12.4%)、上気道感染3例(2.5%)等であった。

＜用法・用量の一部変更承認時＞

乾癬患者及び活動性関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験2週間隔投与群の52週の集計において、安全性解析対象711例中(日本人13例含む)196例(27.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応101例(14.2%)、上気道感染25例(3.5%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) **重篤な感染症(0.3%)**:ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
2) **重篤な過敏症反応(0.1%)**:アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹等)等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) **好中球数減少(0.5%)**:好中球数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
4) **炎症性腸疾患(0.2%)**:炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

(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、適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能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。

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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。]

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。]

7. 過量投与

臨床試験において、180mgまでの反復皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

1) 凍結を避け、2～8℃で保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
2) 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。

(2) 投与経路

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(3) 投与方法

160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

(4) 投与時

1) 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
2) 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。
3) 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

(5) その他

激しく振とうしないこと。

9．その他の注意

(1) 乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%（103/1150例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%（57/330例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。
日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0%（10/91例）に認められたが、中和抗体は確認されなかった。
乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9%（84/606例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（6/606例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(2) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

【薬物動態】※※

1．単回投与（外国人患者における成績）注)

外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血清中イキセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した。[1)]

注）本剤の承認された用法・用量は、「用法・用量」の項参照

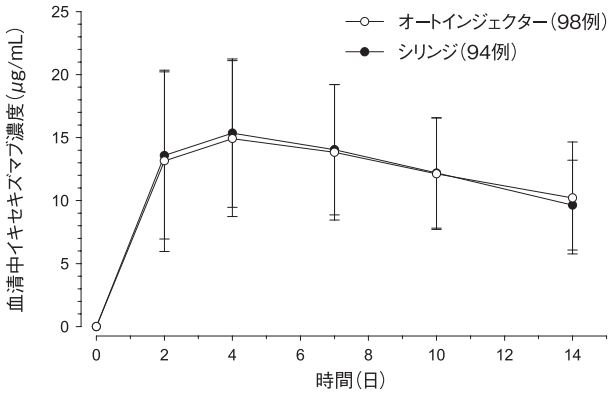


図1）外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1）外国人乾癬患者にイキセキズマブ160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C_{max}（μg/mL）	14.8（46）	15.0（45）
C_{14days}（μg/mL）	9.22（51）	8.98（40）
t_{max}[注1)]（day）	4.00（1.88-14.01）	3.97（1.88-13.96）
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg·day/mL）	154（44）	157（41）

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（最小値-最大値）

2．反復投与（日本人患者における成績）

日本人乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔、12週以降、80mgを4週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表2のとおりであった。[2)]

表2）日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

		2週C_{pre}	12週C_{pre}	52週C_{pre}
乾癬の病型	全体集団	8.69（46.7）[24]	9.35（44.6）[26]	2.57（66.2）[12]
	尋常性乾癬（関節症性乾癬を含む）	8.18（47.7）[19]	9.43（41.0）[20]	2.57（70.2）[11]
	関節症性乾癬	4.94（41.0）[5]	8.04（40.6）[6]	2.23（－）[2]
	膿疱性乾癬	13.3（－）[2]	13.4（－）[2]	－
	乾癬性紅皮症	9.67（32.7）[3]	7.49（66.9）[4]	2.60（－）[1]

C_{pre}：投与前値（μg/mL）
幾何平均値（変動係数%）［例数］

日本人乾癬患者（9例）に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与24週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は11.4μg/mL（61%）であった。[3)]

3．母集団薬物動態解析（外国人及び日本人乾癬患者における成績）

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された。[4)]
乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10～12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった。[5)]

表3）母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C_{max}（μg/mL）	14.9（25.4）	14.4（34.0）	17.1（27.8）
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg·day/mL）	164（27.7）	164（41.5）	195（31.5）
C_{trough}（μg/mL）	8.04（34.8）	8.49（59.3）	10.1（39.1）
$t_{1/2}$[注1)]（days）	11.4（6.40-13.4）	13.2（0.410-44.0）	12.2（5.58-28.5）

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（最小値-最大値）

【臨床成績】※※

1．二重盲検比較試験（国際共同試験：UNCOVER-1）[6),7)]

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔で皮下投与した（導入投与期間：0～12週時）。導入投与期間（0～12週時）でイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者）と判断された患者を、12週時にイキセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群、プラセボ投与群のいずれかに1：1：1の比率で再無作為化し投与した（維持投与期間：12～60週時）。
12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75、PASI90、PASI100）を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI75、PASI90及びPASI100は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI75、PASI90及びPASI100についても、同様の結果が認められた（表2参照）。（本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照）

表1）12週後のPASI75、90、100達成率[注)]

		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差［95%信頼区間］p値[注1)]	
					2週間隔投与	4週間隔投与
全体集団	PASI75	89.1%（386/433例）	82.6%（357/432例）	3.9%（17/431例）	85.2%［81.7%,88.7%］<0.001	78.7%［74.7%,82.7%］<0.001
	PASI90	70.9%（307/433例）	64.6%（279/432例）	0.5%（2/431例）	70.4%［66.1%,74.8%］<0.001	64.1%［59.6%,68.7%］<0.001
	PASI100	35.3%（153/433例）	33.6%（145/432例）	0%（0/431例）	35.3%［30.8%,39.8%］<0.001[注2)]	33.6%［29.1%,38.0%］<0.001[注2)]
日本人集団	PASI75	100%（8/8例）	75.0%（9/12例）	0%（0/13例）	100%［100%,100%］—	75.0%［50.5%,99.5%］—
	PASI90	75.0%（6/8例）	58.3%（7/12例）	0%（0/13例）	75.0%［45.0%,100%］—	58.3%［30.4%,86.2%］—
	PASI100	37.5%（3/8例）	33.3%（4/12例）	0%（0/13例）	37.5%［4.0%,71.0%］—	33.3%［6.7%,60.0%］—

注1）投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴（効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満）及び体重（100kg以上・100kg未満）を説明変数としたロジスティック回帰モデル（全体集団のみ）
注2）ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

表2）60週後の PASI75、90、100達成率[注]

		本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差[95%信頼区間]
				4週間隔投与
全体集団	PASI75	77.7%（178/229例）	8.8%（20/226例）	68.9%［62.3%,75.4%］
	PASI90	70.7%（162/229例）	4.4%（10/226例）	66.3%［59.8%,72.8%］
	PASI100	52.0%（119/229例）	2.7%（6/226例）	49.3%［42.5%,56.1%］
日本人集団	PASI75	100%（5/5例）	16.7%（1/6例）	83.3%［53.5%,100%］
	PASI90	100%（5/5例）	16.7%（1/6例）	83.3%［53.5%,100%］
	PASI100	60.0%（3/5例）	0%（0/6例）	60.0%［17.1%,100%］

2．二重盲検比較試験（国際共同試験：IXORA-P）[8),9)]

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した（治験薬投与期間：0～52週時）。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合（以下、sPGA（0又は1））、PASI75、PASI90及びPASI100を表3に示す。

表3）52週後の各評価指標の達成率[注]

	sPGA（0又は1）	PASI75	PASI90	PASI100
本剤2週間隔投与	78.6%（480/611例）	85.9%（525/611例）	79.5%（486/611例）	59.7%（365/611例）

12週時でノンレスポンダー（sPGAスコアが2以上の被験者）と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA（0又は1）、PASI75、PASI90及びPASI100達成率を表4に示す。

表4）12週時でノンレスポンダーと判断された患者の各評価指標の達成率（本剤2週間隔投与）[注]

	sPGA（0又は1）	PASI75	PASI90	PASI100
12週	0%（0/96例）	61.5%（59/96例）	15.6%（15/96例）	0%（0/96例）
16週	43.8%（42/96例）	75.0%（72/96例）	41.7%（40/96例）	4.2%（4/96例）
52週	63.5%（61/96例）	81.3%（78/96例）	63.5%（61/96例）	31.3%（30/96例）

3．非盲検長期投与試験（国内臨床試験：UNCOVER-J）[10),11)]

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。その効果は52週後まで持続し、それぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率[注]は、それぞれ80.0%（4/5例）、100.0%（5/5例）であった。

4．二重盲検比較試験（国際共同試験：SPIRIT-P1）[12)]

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

表5）12週後及び24週後のACR20改善率[注]

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差[95%信頼区間] p値[注1)]	
				2週間隔投与	4週間隔投与
12週	60.2%（62/103例）	57.0%（61/107例）	31.1%（33/106例）	29.1%［16.1%,42.0%］<0.001	25.9%［13.0%,38.7%］<0.001
24週	62.1%（64/103例）	57.9%（62/107例）	30.2%（32/106例）	31.9%［19.1%,44.8%］<0.001	27.8%［15.0%,40.6%］<0.001

注1）投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、イキセキズマブ投与群（2週間隔投与群及び4週間隔投与群）のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。（本剤の承認された用法及び用量は「用法・用量」の項参照）

表6）24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与	4週間隔投与	プラセボ
ベースライン（平均値±標準偏差）（例数）	15.2±28.85（98）	19.2±32.68（100）	17.6±28.62（94）
24週（平均値±標準偏差）（例数）	14.4±30.71（80）	16.7±28.65（76）	17.2±24.53（59）
変化量（平均値±標準偏差）（例数）	0.1±0.57（85）	0.1±0.85（82）	0.5±1.10（61）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値[注1)]	-0.41［-0.63,-0.19］<0.001	-0.33［-0.55,-0.10］0.004	—

注1）投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

注）sPGA（0又は1）、PASI及びACR20における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

5．悪性腫瘍発現頻度（国際共同試験）

乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数：4204例、総曝露期間：4729.7人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現率は、0.5/100人年（発現割合：0.5%、23/4204例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.14/100人年［95%信頼区間：1.07,1.20］）と同程度であった。[13)]

非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年（発現割合：0.5%、23/4204例）であった。

【薬効薬理】

1．作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられるIL-17Aに結合してIL-17Aの作用を中和すると考えられる。

2．薬理作用

(1) 本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが（解離定数：3pM未満）、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった。[14)]

(2) *In vitro*試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した。[14)]

(3) 第Ⅰ相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた。[15)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　イキセキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
　　Ixekizumab（Genetical Recombination）

本　質：　イキセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤1mL：1オートインジェクター
注射剤1mL：1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】※※

1) Duffin, K. C. et al.：J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 31 (1), 107 (2017)
2) 社内資料：乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験
3) 社内資料：乾癬患者を対象とした薬物動態解析（国際共同第Ⅲ相試験（RHBP試験、IXORA-P）に基づく検討）
4) 社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析（外国第Ⅰ相、第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験に基づく検討）
5) 社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析（国内第Ⅲ相試験に基づく検討）
6) Imafuku, S. et al.：J. Dermatol., 44 (11), 1285 (2017)
7) Gordon, K. B. et al.：N. Engl. J. Med., 375 (4), 345 (2016)
8) 社内資料：中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験（RHBP試験、IXORA-P）
9) Langley, R. G. et al.：Br. J. Dermatol., 178 (6), 1315 (2018)
10) Saeki, H. et al.：J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 29 (6), 1148 (2015)
11) Saeki, H. et al.：J. Dermatol., 44 (4), 355 (2017)
12) Mease, P. J. et al.：Ann. Rheum. Dis., 76 (1), 79 (2017)
13) Kimball, A. B. et al.：Br. J. Dermatol., 170 (2), 366 (2014)
14) Ling, L. et al.：J. Inflamm. Res., 9, 39 (2016)
15) Krueger, J. G. et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 130 (1), 145 (2012)

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。

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

Ⓡ：登録商標

製造販売元※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

販売提携
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

PV0986JJAP

2019年 9 月改訂(第 1 版)

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

II

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤
ブロダルマブ(遺伝子組換え)製剤

ルミセフ®皮下注210mgシリンジ

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00441
販売開始	2016年 9 月

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者
[症状を悪化させるおそれがある。]

2.2 活動性結核の患者
[症状を悪化させるおそれがある。][8.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
容量	1シリンジ　1.5mL	
有効成分	ブロダルマブ(遺伝子組換え)	210mg
添加剤	L-グルタミン酸	6.5mg
	L-プロリン	36mg
	ポリソルベート20	0.15mg

本剤の有効成分ブロダルマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液
pH	4.5～5.1
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

5. 効能又は効果に関連する注意

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

通常、成人にはブロダルマブ(遺伝子組換え)として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、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は十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]

8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3 参照]

8.4 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤は、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開始すること。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。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

®登録商標

注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、8.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2 参照]

(2) 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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2 参照]

- 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
- 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例(0.6%)に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例(0.3%)に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例(0.06%)が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中1例(0.5%)が自殺に至ったことが報告されている。(承認時データ)

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

9.1.4 活動期のクローン病の患者

クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験(サル)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(0.8%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1 参照]

11.1.2 好中球数減少(0.7%)

11.1.3 重篤な過敏症(0.02%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、ヘルペス感染	毛包炎、蜂巣炎、耳感染、結膜炎、白癬、鼻炎、帯状疱疹
皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑、過敏症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器			悪心、下痢、胃腸炎、腹痛、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠
その他		注射部位反応(疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む)、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例(1.7%)、海外4,461例中122例(2.7%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中2例(0.9%)に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例(5,574.01人年)について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現頻度は、0.4/100人年(23/4,461例)であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比：0.91[95%信頼区間：0.58, 1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年(28/4,461例)であった。[1.1、8.3 参照]

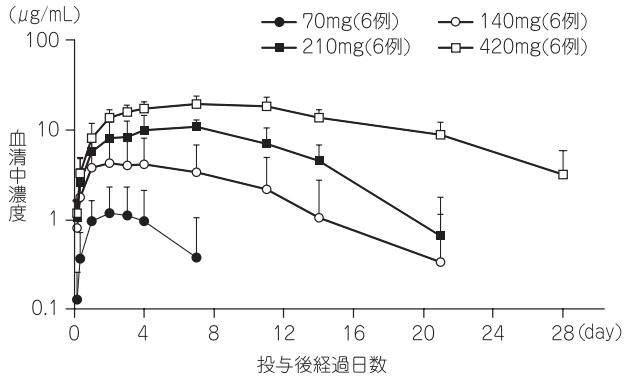
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤70、140、210及び420mg[注)]を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。C_{max}及び$AUC_{0\text{-}t}$は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示す[1)]。

血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)



単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max}(day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・day/mL)
70mg	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
140mg	6	2.00 (1.00, 4.00)#	4.48±3.99	53.2±47.6#
210mg	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0±4.7	119±58
420mg	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6±5.2	349±80

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))
#：5例

16.1.2 反復投与

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、本剤70、140及び210mg[注]を初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータは以下のとおりである[2]。

反復皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max}(day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg・day/mL)
70mg	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34±1.71	14.3±12.9
140mg	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97±3.60	56.1±49.6
210mg	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3±11.1	319±136

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注)本剤の承認用量は1回210mgである。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約57.6%と見積もられた[3]。

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約6.52Lと見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる[3]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

中等度～重度の乾癬患者において、本剤(210mg単回投与)との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム(2mg単回投与)のC_{max}は1.16(90%信頼区間：1.00～1.36、以下同様)倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.24(1.12～1.38)倍となった[4](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者(局面型皮疹の病変が体表面積(以下、BSA)の10%以上、かつPsoriasis Area and Severity Index(以下、PASI)スコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤70、140又は210mg[注1)]を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与した。投与12週後のPASIスコア改善率及びPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者(以下、PASI 75/90/100反応)の割合を次表に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高いPASIスコア改善率を示した。また、関節症性乾癬と診断され、ACR基準評価[注2)]がベースラインから20%以上改善した患者(以下、ACR 20)の割合は、プラセボ群0%(0/5例)、210mg群100%(4/4例)であった[2]。

	プラセボ 38例	70mg 39例	140mg 37例	210mg 37例
PASIスコア改善率(%)#				
平均値±標準偏差	9.4±45.4	37.7±46.8	82.2±28.1	96.8±7.4
プラセボとの差(95%信頼区間)	−	28.3 (12.1, 44.5)	72.8 (56.4, 89.2)	87.3 (70.9, 103.8)
P値	−	<.001	<.001	<.001
PASI 75反応##	7.9% (3/38例)	25.6% (10/39例)	78.4% (29/37例)	94.6% (35/37例)
PASI 90反応##	2.6% (1/38例)	15.4% (6/39例)	64.9% (24/37例)	91.9% (34/37例)
PASI 100反応##	0% (0/38例)	2.6% (1/39例)	35.1% (13/37例)	59.5% (22/37例)

欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P値はWilliams' testで算出。
脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.4%(7/38例)、70mg群で28.2%(11/39例)、140mg群で35.1%(13/37例)及び210mg群で40.5%(15/37例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、鼻咽頭炎、咽頭炎、血中ビリルビン増加、錯感覚及び皮脂欠乏症 各1.8%(2/113例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者(局面型皮疹の病変がBSAの10%以上、かつPASIスコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ(体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg)を0、4、16、28、40週に皮下投与した。投与12週後のPASI 75/100反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した[5]。

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 75反応	6.0% (19/315例)	69.3% (217/313例)	85.1% (531/624例)
95%信頼区間	(3.7, 9.3)	(63.9, 74.4)	(82.1, 87.8)
プラセボとの差(95%信頼区間)、P値#	−	−	79.1% (74.4, 83.4)、<.001
ウステキヌマブとの差(95%信頼区間)、P値#	−	−	15.8% (9.0, 22.4)、0.007
PASI 100反応	0.3% (1/315例)	18.5% (58/313例)	36.7% (229/624例)
95%信頼区間	(0.0, 1.8)	(14.4, 23.3)	(32.9, 40.6)
プラセボとの差(95%信頼区間)、P値#	−	−	36.4% (32.9, 40.6)、<.001
ウステキヌマブとの差(95%信頼区間)、P値#	−	−	18.2% (11.4, 24.8)、<.001

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。
P値はベースライン時の体重(100kg以下、100kg超)、生物製剤の使用歴、地域及びベースライン時のPASIスコア(中央値以下、中央値超)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。プラセボ群及びウステキヌマブ群との比較について主要評価項目及び主な副次評価項目の多重性を調整。

投与12週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で12.5%(39/313例)、ウステキヌマブ群で15.3%(48/313例)、210mg群で19.9%(124/622例)であった。210mg群で発現した主な副作用は、上気道感染2.3%(14/622例)及び関節痛1.9%(12/622例)であった。

〈関節症性乾癬〉

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

関節症性乾癬患者(関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3ヵ所以上)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤140又は280mg[注1)]を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、その後、本剤280mg(すべての被験者が24週終了時点で210mgに変更)を2週間隔で継続投与した。投与12週後のACR 20の割合は、140mg群36.8%(21/57例)、280mg群39.3%(22/56例)であり、プラセボ群18.2%(10/55例)と比較して高い割合を示した[6]。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.2%(10/55例)、140mg群で30.4%(17/56例)、280mg群で28.6%(16/56例)であっ

た。本剤投与群で発現した主な副作用は、上気道感染6.3%(7/112例)及び疲労4.5%(5/112例)であった。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

膿疱性乾癬患者12例及び乾癬性紅皮症患者18例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤140mg[注1)]を0、1及び2週、その後2週間隔で52週間皮下投与し、4週以降に効果不十分と判断された場合には210mgへの増量を可能とした。膿疱性乾癬患者について、本剤投与開始前と比較した全般改善度は、投与10週までに11例で「寛解」又は「改善」が認められ、最終評価時(52週又は中止時)には「寛解」が58.3%(7/12例)、「改善」が33.3%(4/12例)、「悪化」が8.3%(1/12例)の被験者で認められた。乾癬性紅皮症患者について、投与4週以降はすべての被験者において全般改善度の「改善」以上が認められ、最終評価時には「寛解」が66.7%(12/18例)、「改善」が33.3%(6/18例)の被験者で認められた[7)]。

副作用発現頻度は53.3%(16/30例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎16.7%(5/30例)、毛包炎及び蕁麻疹 各6.7%(2/30例)であった。

注1)本剤の承認用量は1回210mgである。

注2)アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒトIL-17受容体A(IL-17RA)に対するモノクローナル抗体であり、IL-17RAに選択的に結合し、炎症性サイトカインであるIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25(別名IL-17E)及びIL-17CのIL-17RAを介したシグナル伝達を阻害する。

18.2 IL-17RA阻害作用

18.2.1 *In vitro*試験でヒトIL-17RAに高い結合親和性を示し、ヒトIL-17Aと競合的にヒトIL-17RAに結合した[8,9)]。

18.2.2 *In vitro*試験でヒトリンパ球、単球、顆粒球及び各種ヒト線維芽細胞の細胞表面に結合し、ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25及びIL-17C刺激により誘導されるIL-17RAを介した生物活性を阻害した[9-13)]。

18.3 乾癬に対する作用

18.3.1 抗マウスIL-17RA抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状(表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離)や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカインmRNAの発現を抑制した[14)]。

18.3.2 本剤は乾癬患者の病変部皮膚におけるIL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B及びIL-23A mRNAの発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性T細胞の集積を抑制した[15)](外国人データ)。

18.4 関節炎に対する作用

抗マウスIL-17RA抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状(発赤及び腫脹)と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した[16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

ブロダルマブ(遺伝子組換え)

(Brodalumab (Genetical Recombination))

分子量

約147,000

本質

ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17受容体Aに対するヒトIgG2モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本から構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1.5mL[1シリンジ、注射針:24ゲージ]

23. 主要文献

1) Osamu N, et al. : J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-207

2) 社内資料:局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.7)

3) 社内資料:母集団薬物動態解析による民族差の検討(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.2)

4) 社内資料:中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.6)

5) 社内資料:局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.11)

6) 社内資料:関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.12)

7) 社内資料:膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.15)

8) 社内資料:ヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1)

9) 社内資料:ヒトIL-17AとIL-17RAの結合に対する競合阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.2)

10) 社内資料:ヒト全血中IL-17RA陽性白血球細胞に対する結合性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.3)

11) 社内資料:ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GROα産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.4)

12) 社内資料:ヒトIL-17C刺激依存的DEFB4 mRNA発現に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.5)

13) 社内資料:ヒトIL-25刺激依存的IL-5産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.6)

14) 社内資料:マウス乾癬モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.9)

15) Russell CB, et al. : J Immunol. 2014; 192: 3828-3836

16) 社内資料:マウス炎症性関節炎モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.10)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口

〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2

電話　0120-850-150

受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

DN
※2018年11月改訂（下線部分）（第2版）
2018年5月作成
貯　　法：遮光し、凍結を避け2～8℃で保存すること
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ

承認番号	23000AMX00446000
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年5月
国際誕生	2017年7月
※ 効能追加	2018年11月

Tremfya® Subcutaneous Injection
グセルクマブ（遺伝子組換え）製剤

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　　告】

※ 1. 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。

2. 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。

※ 3. 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者では、本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

※ 4. 掌蹠膿疱症患者では、本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1）重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
2）活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
3）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組　成・性　状】

販売名	トレムフィア皮下注100mgシリンジ
成分・分量（1シリンジ1.0mL中）	グセルクマブ（遺伝子組換え）100mg含有
添加物（1シリンジ1.0mL中）	精製白糖79mg、L-ヒスチジン0.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.5mg、ポリソルベート80 0.5mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.4～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

※【効　能・効　果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

※《効能・効果に関連する使用上の注意》
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
1）光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10％以上に及ぶ患者。
2）難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
掌蹠膿疱症
中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

【用　法・用　量】

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

※《用法・用量に関連する使用上の注意》
投与毎に注射する箇所を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、病変部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
本剤の治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
掌蹠膿疱症
本剤の治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤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［感染症が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
2）結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照）
3）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意
1）本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査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。下記のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
（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) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。(「禁忌」、「慎重投与」の項参照)

3) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

4) 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。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

5) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。(「臨床成績」の項参照)

※3. 副作用

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験を併合した本剤投与症例96例中26例(27.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、注射部位紅斑6例(6.3%)、上気道感染4例(4.2%)であった。(承認時)

掌蹠膿疱症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において本剤投与症例79例中25例(31.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、注射部位紅斑6例(7.6%)、白癬感染4例(5.1%)、上気道感染2例(2.5%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) **重篤な感染症(頻度不明)**:ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

(2) **重篤な過敏症(頻度不明)**:アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹、発疹等)等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明注)
感染症および寄生虫症		上気道感染、白癬感染	胃腸炎、単純ヘルペス
神経系障害			頭痛
胃腸障害			下痢
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑		注射部位疼痛

注)外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能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。

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女性には、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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。]

2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

7. 過量投与

健康成人に対する987mg(10mg/kg)までの単回静脈内投与及び乾癬患者に対する300mgまでの単回皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には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
皮下のみに投与すること。

2) 投与方法
皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。

(1) 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

※(2) 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

(3) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

(4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

※1) 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3004)では、本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3005)では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PPP3001)では、本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。

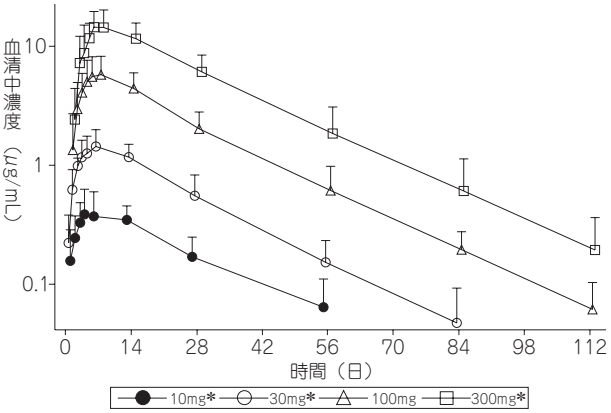
局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例(6.0%)が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例(7/1734例、0.4%)に中和抗体が認められた。

2) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

【薬 物 動 態】

1. 単回投与[1)]

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤10*、30*、100又は300mg*を単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約4～6日後に最高血清中濃度に達し、約16～18日の消失半減期で低下した。



局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移(平均値+SD、各群4～5例)

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ(平均値(SD))

用量	10mg* (5例)	30mg* (5例)	100mg (5例)	300mg* (5例)
C_{max} (μg/mL)	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
t_{max} (day)	4.02 (2.97 ; 13.99)	5.93 (3.07 ; 6.23)	6.02 (3.88 ; 13.88)	6.03 (3.98 ; 13.89)
AUC_∞ (μg·day/mL)	14.0 (7.8)[a]	40.8 (15.8)	159.9 (65.2)	427.1 (156.7)[b]
$t_{1/2}$ (day)	16.4 (6.8)[a]	16.0 (5.2)	17.6 (3.1)	15.6 (3.0)[b]

t_{max}:中央値(範囲)
a:3例
b:4例

外国人健康成人に、本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは49%であった[2]。
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

※2. 反復投与[3),4),5)]
局面型皮疹を有する日本人乾癬患者、日本人膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者及び日本人掌蹠膿疱症患者に本剤50mg*、100mg又は200mg*を0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった。

日本人乾癬患者又は掌蹠膿疱症患者における投与52週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度(平均値(SD))

	局面型皮疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者		掌蹠膿疱症患者	
用量	50mg*(60例)	100mg(61例)	50mg*(12例)	100mg[a](6例)	100mg(45例)	200mg*(44例)
血清中濃度[μg/mL]	0.60(0.37)	1.13(0.71)	0.53(0.29)	0.79(0.62)	1.08(0.74)	2.76(1.96)

a:本剤50mgを0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与し、20週から100mgを8週間隔反復皮下投与した
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

3. 相互作用[6)]
局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム[CYP3A4基質]、ワルファリン[CYP2C9基質]、オメプラゾール[CYP2C19基質]、デキストロメトルファン[CYP2D6基質]及びカフェイン[CYP1A2基質]を本剤200mg*単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

【臨 床 成 績】

1. 国内二重盲検比較試験[局面型皮疹を有する乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)][3)]
中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(PASI[注1)]スコアが12以上、IGA[注2)]スコアが3以上、かつ局面型皮疹がBSA[注3)]の10%以上)192例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤50*又は100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後及び52週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合(以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100)、IGAスコア「0」、「0又は1」を達成した患者の割合(以下、それぞれIGA 0、IGA 0/1)を下表に示す。16週後のPASI 90及びIGA 0/1は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。また、CASPAR[注4)]に基づいて関節症性乾癬と診断され、ACR基準評価[注5)]がベースラインから20%以上改善した患者の割合(以下、ACR 20)は、16週後でプラセボ群0%(0/10例)、100mg群30.0%(3/10例)、52週後で100mg群20.0%(2/10例)であった。
注1) Psoriasis Area and Severity Index
注2) Investigator's Global Assessment
注3) Body Surface Area
注4) Classification criteria for Psoriatic Arthritis
注5) 米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

投与16、52週後のPASI及びIGA

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ	本剤100mg	本剤100mg
PASI 75	6.3%(4/64例)	84.1%(53/63例)	90.5%(57/63例)
PASI 90	0%(0/64例)	69.8%*(44/63例)	77.8%(49/63例)
PASI 100	0%(0/64例)	27.0%(17/63例)	47.6%(30/63例)
IGA 0/1	7.8%(5/64例)	88.9%*(56/63例)	90.5%(57/63例)
IGA 0	0%(0/64例)	44.4%(28/63例)	58.7%(37/63例)

*:p<0.001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

2. 国内非盲検試験(膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者)[4)]
膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤50mg*を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与し、20週以降に効果不十分と判定された場合に100mgへの増量を可能とした。投与16週後に本剤による治療が奏効(CGI[注]スコア「1、2又は3」)した患者の割合(以下、奏効率)は、膿疱性乾癬患者77.8%(7/9例)、乾癬性紅皮症患者90.9%(10/11例)であった。投与52週後の奏効率は膿疱性乾癬患者100%(8/8例)、乾癬性紅皮症患者100%(10/10例)であった。
注) Clinical Global Impression
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

3. 海外二重盲検比較試験(活動性関節症性乾癬患者)[7)]
活動性関節症性乾癬患者(CASPARに合致し、関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3つ以上かつC反応性たん白が0.3mg/dL以上)149例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与24週後のACR 20は、本剤100mg群58.0%(58/100例)であり、プラセボ群18.4%(9/49例)と比較して高い割合を示した。

※4. 国内二重盲検比較試験(掌蹠膿疱症患者)[5)]
掌蹠膿疱症患者(PPPASI[注1)]合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上)159例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤100又は200mg*を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(以下、PPPASIスコア変化量)、PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合(以下、PPPASI 50)、PPSI[注2)]合計スコアのベースラインからの変化量(以下、PPSIスコア変化量)を下表に示す。16週後のPPPASIスコア評価において、本剤投与群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。本剤100mg群でのPPPASI 50は、16週後に57.4%(31/54例)、52週後に83.3%(45/54例)であった。
注1) Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index
注2) Palmoplantar Pustulosis Severity Index
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

投与16週後のPPPASI及びPPSI

	プラセボ(N=53)	本剤100mg(N=54)
PPPASIスコア変化量[平均値(SD)]	-7.79(10.596)	-15.08(11.252)*
PPPASI 50	34.0%(18/53例)	57.4%(31/54例)
PPSIスコア変化量[平均値(SD)]	-2.0(2.41)	-3.9(2.94)

*:p<0.001(対プラセボ群、mixed-model for repeated measures)

※5. 悪性腫瘍(国内臨床試験、海外臨床試験)
乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。
乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果(本剤投与例数1367例、1019人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100人年(3/1367例)であった。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった[標準化発生比:0.68(95%信頼区間:0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年(6/1367例)であった。
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果(本剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。

【薬 効 薬 理】

本剤はヒトインターロイキン(IL)-23を構成するp19サブユニットに結合し、*in vitro*試験において以下の作用を示した。
・IL-23に高い特異性及び親和性で結合した[8)]。
・IL-12Rβ1及びIL-23Rで構成されるIL-23受容体複合体へのIL-23の結合を阻害した[9)]。
・IL-23によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[9)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:グセルクマブ(遺伝子組換え)
Guselkumab(Genetical Recombination)
本 質:ヒトインターロイキン-23に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。
分子式:H鎖 $C_{2207}H_{3394}N_{574}O_{669}S_{16}$
L鎖 $C_{1000}H_{1557}N_{267}O_{329}S_5$
分子量:約146,000

【取扱い上の注意】

激しく振盪しないこと。
使用直前に箱から取り出すこと。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

トレムフィア皮下注100mgシリンジ：100mg×1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO1002試験)（社内資料）
2）グセルクマブの健康成人に対する臨床成績(CNTO1959NAP1001試験)（社内資料）
3）グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)に対する臨床成績(CNTO1959PSO3004試験)（社内資料）
4）グセルクマブの膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO3005試験)（社内資料）
※5）グセルクマブの掌蹠膿疱症患者に対する臨床成績(CNTO1959PPP3001)（社内資料）
6）グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO1003試験)（社内資料）
7）グセルクマブの活動性関節症性乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSA2001試験)（社内資料）
8）グセルクマブのヒトIL-23への結合親和性(社内資料）
9）ヒトIL-23の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能(社内資料）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課

〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
フリーダイヤル 0120-20-4527
FAX 03-3293-2451
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

販売元
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

JP503081DN

7785801/R3

＊2019年５月改訂（第２版）
2019年３月作成

貯法：遮光，凍結を避け２～８℃で保存
使用期限：製造後２年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号：23100AMX00299000
＊薬価収載：2019年５月
＊販売開始：2019年５月
国際誕生：2019年３月

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

スキリージ®皮下注75mgシリンジ0.83mL

＜皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤＞

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Skyrizi®

■警告

1. 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と乾癬治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで，本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること．本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり，また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある．また，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現が報告されている．治療開始に先立ち，本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，本剤の有効性及び危険性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を開始すること．
2. 重篤な感染症
ウイルス及び細菌等による重篤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し，本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には，速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること．
3. 本剤の治療を開始する前に，光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL	
有効成分・含量（１シリンジ中）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）・75mg	
添加物（１シリンジ中）	コハク酸二ナトリウム六水和物	0.88mg
	コハク酸	0.049mg
	D-ソルビトール	34.0mg
	ポリソルベート20	0.17mg
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性状	無色～微黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある．	
pH	5.7～6.5	
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．

■効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に投与すること．
(1)光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
(2)難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する患者

■用法・用量

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，１回150mgを初回，４週後，以降12週間隔で皮下投与する．なお，患者の状態に応じて１回75mgを投与することができる．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常がある部位，乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）．
(2)本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16週以内に治療反応が得られない場合は，本剤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［感染症が悪化するおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照）
(2)結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるため，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症の発現に十分に注意すること．］（「重要な基本的注意」の項参照）
(3)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，感染のリスクを増大させる可能性がある．そのため，本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発症や増悪に注意すること．感染症の徴候又は症状があらわれた場合には，速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること．また，重篤な感染症が発症した場合には，適切な処置を行い，感染症が消失するまで本剤を投与しないこと（「重大な副作用」の項参照）．
(2)本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査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，原則として抗結核薬を投与した上で，本剤を投与すること．
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) インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，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

また，本剤投与中も，胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し，結核を疑う症状（持続する咳，体重減少，発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること．なお，結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し，本剤を投与しないこと（「禁忌」及び「慎重投与」の項参照）．

⑶本剤投与中は，生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため，生ワクチン接種は行わないこと．

⑷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．また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること．

⑸臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）．

3. 副作用

尋常性乾癬，関節症性乾癬

国内臨床試験（M16-004［1311.38］試験）において，167例中39例（23.4%）に副作用が認められた．主な副作用は，上咽頭炎７例（4.2%），咽頭炎３例（1.8%）等であった．

国際共同臨床試験（M16-008［1311.3］試験）において，401例中71例（17.7%）（日本人では39例中12例（30.8%））に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性上気道感染12例（3.0%），頭痛６例（1.5%），注射部位紅斑６例（1.5%）等であった．

国際共同臨床試験（M15-992［1311.4］試験）において，500例中77例（15.4%）（日本人では13例中3例（23.1%））に副作用が認められた．主な副作用は，上気道感染10例（2.0%），ウイルス性上気道感染７例（1.4%）等であった．

国際共同臨床試験（M16-002［1311.5］試験）において，143例中27例（18.9%）（日本人では11例中１例（9.1%））に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性上気道感染７例（4.9%），注射部位紅斑３例（2.1%）等であった．

膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

国内臨床試験（M15-988［1311.39］試験）において，膿疱性乾癬患者では８例中３例（37.5%）に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性上気道感染１例（12.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加１例（12.5%）等であった．

国内臨床試験（M15-988［1311.39］試験）において，乾癬性紅皮症患者では９例中２例（22.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，ウイルス性気管支炎１例（11.1%），血中ビリルビン増加１例（11.1%）であった．（承認時）

⑴**重大な副作用**

1)**重篤な感染症**（0.7%）：重篤な感染症（敗血症，骨髄炎，腎盂腎炎，細菌性髄膜炎等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと．

2)**重篤な過敏症**（0.1%）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

⑵**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，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
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染	毛包炎
神経系障害		頭痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応（紅斑，腫脹，そう痒感，疼痛，出血，硬結等）	疲労

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能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．

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴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．また，本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが，胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない．］

⑵本剤投与中は授乳を避けさせること．［本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である．］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児及び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. 適用上の注意

⑴投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵投与方法：150mgを投与するためには，75mgシリンジを２本投与すること．

⑶投与時：

1)投与15～30分前に冷蔵庫から取り出し，直射日光を避け，室温で静置することが望ましい．

2)皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛，内出血，傷，紅斑，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと．

3)投与部位は，腹部，大腿部，上腕部又は臀部が望ましい．

4)本剤は，１回使用の製剤であり，再使用しないこと．

5)混濁，変色又は大きな粒子がある場合は，使用しないこと．半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある．

8. その他の注意

⑴日本人尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを０週目，４週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ，それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ，10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた．海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として，本剤150mgを０週目，４週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ，263/1,079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ，150/1,079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた．

⑵免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない．

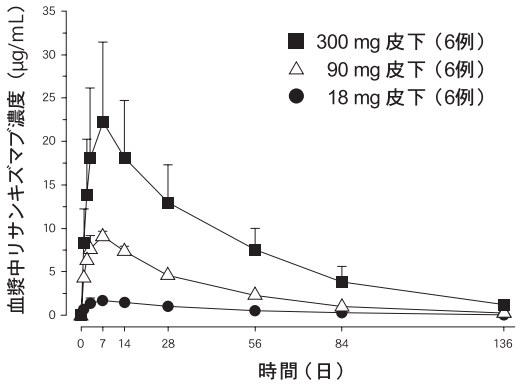
■薬物動態

1. 血中濃度

⑴**単回投与**（日本人データ）[1)]

日本人健康成人に本剤18～300mgを単回皮下投与したとき又は200～1200mgを静脈内投与したときのリサンキズマブの血漿中濃度は，いずれも用量に比例して増加した．皮下投与後７日に最高血漿中濃度に到達した．

日本人健康成人に本剤18mg，90mg又は300mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	18mg	90mg	300mg
C_{max}（μg/mL）	1.70（30）	9.08（7）	22.3（41）
T_{max}（day）	7.0 (7.0-14.0)	7.0 (7.0-7.0)	7.0 (7.0-14.0)
$t_{1/2}$（day）	32.5（4.95）	26.9（1.54）	29.7（4.80）
AUC_{∞}（μg・day/mL）	84.7 (17)	377 (6)	1100 (37)

C_{max}，AUC_{∞}：算術平均（CV），T_{max}：中央値（範囲），$t_{1/2}$：調和平均（疑似標準偏差）

(2)**反復投与**（日本人データ）[2]

尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを0週目，4週目及びそれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった．

		4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	75mg	3.52 (36)	1.40 (57)	1.29 (62)	1.23 (80)	1.08 (54)
	150mg	6.75 (35)	2.53 (54)	2.25 (49)	2.18 (59)	2.07 (60)
膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症	75mg	3.37 (21)	1.02 (37)	0.962 (53)	—	0.693 (59)
	150mg	7.25 (76)	2.66 (103)	2.89 (72)	—	1.96 (64)

単位：μg/mL，算術平均（CV%），-：データなし

2. 母集団薬物動態解析（日本人及び外国人併合データ）[3]

母集団薬物動態解析より，体重70kgの患者に対するリサンキズマブの血漿クリアランス（CL），中央及び末梢コンパートメント分布容積（V_c及びV_p），定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ0.24L/day，4.87L，4.25L，9.12L及び28日であった．絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定される．

3. 薬物相互作用（外国人データ）[4]

尋常性乾癬患者に本剤150mgを反復投与したところ，カフェイン（CYP1A2），ワルファリン（CYP2C9），オメプラゾール（CYP2C19），メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった．

■臨床成績

1. 尋常性乾癬，関節症性乾癬

(1)**国内臨床試験（M16-004［1311.38］試験）**

中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）（乾癬病変が体表面積（BSA）の10%以上，PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12点以上及びsPGA（医師による皮膚病変の静的総合評価指標）スコアが3（中等度）以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，本剤75mg，150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した際のPASI90，PASI100，sPGA0/1（消失又はほぼ消失）及びDLQI（Dermatology Life Quality Index）0/1達成率（16週及び52週）を下表に示す．本剤75mg，150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた．

	16週			52週	
	プラセボ	本剤75mg	本剤150mg	本剤75mg	本剤150mg
PASI90	1.7% (1/58例)	75.9%§ (44/58例)	74.5%§ (41/55例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)
PASI100	0% (0/58例)	22.4% (13/58例)	32.7% (18/55例)	43.1% (25/58例)	41.8% (23/55例)
sPGA 0/1	10.3% (6/58例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)	84.5% (49/58例)	94.5% (52/55例)
DLQI 0/1	5.2% (3/58例)	62.1% (36/58例)	58.2% (32/55例)	75.9% (44/58例)	80.0% (44/55例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．
§p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載）

(2)**国際共同臨床試験（M16-008［1311.3］試験）**[5]

中等症から重症の尋常性乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）（乾癬病変がBSAの10%以上，PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上）を対象としたプラセボ及びウステキヌマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，ウステキヌマブ（100kg以下：45mg，100kg超：90mg）又は本剤150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した際のPASI90，sPGA0/1及びPASI100達成率（16週）を下表に示す．
本剤150mg投与群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた．

	プラセボ	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団			
PASI90	4.9% (5/102例)	42.0% (42/100例)	75.3%§ (229/304例)
sPGA0/1	7.8% (8/102例)	63.0% (63/100例)	87.8%§ (267/304例)
PASI100	0% (0/102例)	12.0% (12/100例)	35.9% (109/304例)
日本人集団			
PASI90	0% (0/9例)	40.0% (4/10例)	77.4% (24/31例)
sPGA0/1	0% (0/9例)	90.0% (9/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0% (0/9例)	0% (0/10例)	32.3% (10/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．
§p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載）

また，PASI90，sPGA0/1及びPASI100達成率（52週）を下表に示す．

	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団		
PASI90	44.0% (44/100例)	81.9% (249/304例)
sPGA0/1	54.0% (54/100例)	86.2% (262/304例)
PASI100	21.0% (21/100例)	56.3% (171/304例)
日本人集団		
PASI90	20.0% (2/10例)	83.9% (26/31例)
sPGA0/1	50.0% (5/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0% (0/10例)	64.5% (20/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

(3)**国際共同臨床試験（M16-002［1311.5］試験）**

活動性関節症性乾癬患者（5カ所以上の圧痛関節及び5カ所以上の腫脹関節を有する）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，本剤150mgを0週，4週，16週に投与した際のACR20反応率（16週）を下表に示す．

	プラセボ	本剤150mg
ACR20	35.7% (15/42例)	61.9% (26/42例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

2. 膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

国内臨床試験（M15-988［1311.39］試験）

膿疱性乾癬（膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上）又は乾癬性紅皮症（炎症性紅斑面積がBSAの80%以上）の日本人患者（膿疱性乾癬患者8例，乾癬性紅皮症患者9例）を対象にしたランダム化非盲検試験で，150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した．膿疱性乾癬患者全例で，16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群　4/4例）．乾癬性紅皮症患者全例で，16週時にCGI-GI（臨床全般印象-全般改善度）で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群　4/4例）．また，150mg群のPASI90達成率（16週）は，膿疱性乾癬で75.0%（3/4例），乾癬性紅皮症で100%（4/4例）であった．

3. 悪性腫瘍（国内臨床試験及び海外臨床試験併合解析）

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1,672例，総曝露期間：1758.5人年），本剤投与群において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，0.6/100人年（発現割合：0.5%，9/1,672例）であった．併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年，95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった[6]．非黒色腫皮膚癌の発現率は，0.9/100人年（発現割合：0.7%，12/1,672例）であった．一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった[6]．

■薬効薬理

1. 作用機序

リサンキズマブは，インターロイキン(IL)-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり，IL-23のp19サブユニットに結合し，IL-23の作用を中和する[7)-9)]．

2. *in vitro*中和作用[8]

1)ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において，リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した．
2)マウス脾細胞において，リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した．

3. *in vivo*中和作用[9]

ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて，リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
Risankizumab（Genetical Recombination）[JAN]

本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-23α（p19）サブユニット抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり，H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され，C末端のLysは除去されている．チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である．

分子量：約149,000

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

■包装

スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL：75mg×2シリンジ
スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL：75mg×1シリンジ

■主要文献

1）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験
2）社内資料：尋常性乾癬患者第Ⅱ/Ⅲ相試験，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者第Ⅲ相試験
3）社内資料：母集団薬物動態解析報告書
4）社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験
5）Gordon, K.B., et al.：Lancet 2018；392：650-61
6）Kimball, A.B., et al.：Br. J. Dermatol. 2015；173：1183-90
7）社内資料：IL-23に対する結合親和性
8）社内資料：*in vitro*中和作用
9）社内資料：*in vivo*中和作用

■文献請求先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

abbvie
製造販売(輸入)元　アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本承認申請に伴う「シムジア®皮下注 200mg シリンジ、シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®」の添付文書改訂案を次頁より示す。

改訂箇所の提示にあたっては、本薬の最新の添付文書［2019 年 7 月改訂（第 2 版）］をベースとして、本承認申請により新たに追加・変更する箇所に、下線を付記した。

＊2019年 xx 月改訂（第 x 版、効能変更、用法変更）
2019年7月改訂
貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
873999

	シリンジ	オートクリックス
承認番号	22400AMX01488000	23000AMX00796000
販売開始	2013年3月	2018年11月

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）
セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

シムジア®皮下注200mg シリンジ
シムジア®皮下注200mg オートクリックス®

Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection
Cimzia® 200mg AutoClicks® for S.C. Injection

注）医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1　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。[1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.2　感染症

1.2.1 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。[1.1、2.1、11.1.1参照]

1.2.2 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及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査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。[1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

1.3　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。[1.1、2.4、9.1.3、11.1.4参照]

〈関節リウマチ〉

1.4　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関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

＊1.5　本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　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。］［1.1、1.2.1、11.1.1参照］

2.2　活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

2.3　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4　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。］［1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照］

2.5　うっ血性心不全の患者［15.1.2参照］

3. 組成・性状

3.1　組成

販売名	シムジア皮下注200 mg シリンジ シムジア皮下注200 mg オートクリックス
有効成分	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
成分・含量 （1mL中）	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え） 200 mg

3.2　製剤の性状

販売名	シムジア皮下注200 mg シリンジ シムジア皮下注200 mg オートクリックス
剤形	注射剤
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

＊4. 効能又は効果

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1　本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

＊5.2　以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

＊6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200 mgを2週間の間隔、又は1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 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。

〈関節リウマチ〉

7.2 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。

7.3 関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

＊7.4 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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

＊7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFα（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。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。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。[1.1、8.2、8.5、9.1.1参照]

8.2 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。[1.1、8.1、15.1.5参照]

8.3 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及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

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実施する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。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、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。[9.1.6参照]

8.5 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。[1.1、8.1、9.1.1参照]

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。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。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、8.1、8.5参照]

9.1.2 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線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。[1.1、2.2、8.3、11.1.2参照]

(2) 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。[1.1、1.2.2参照]

・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
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.4 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。[11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.7参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

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。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又は既往感染者において、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。[8.4 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた[1)]。[16.3.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 重篤な感染症**

敗血症(頻度不明)、肺炎(1.4%)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。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、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。[1.1、1.2.1、2.1 参照]

11.1.2 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。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。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

11.1.4 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。[1.1、1.3、2.4、9.1.3 参照]

11.1.5 重篤な血液障害（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。[9.1.4 参照]

11.1.6 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た場合には、投与を中止すること。

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

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。[9.1.5 参照]

11.2 その他の副作用

	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		
＊ 皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色粃糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応
＊ 筋骨格系			CK 増加、関節炎	筋障害、腱症
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、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、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		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
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、亀頭炎、腟分泌物、性機能不全

		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊	その他		KL-6 増加、注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫(末梢及び顔面を含む)、サルコイドーシス、悪寒	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、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)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

＊14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。[2.5参照]

＊15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした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（ELISA法[注]）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。[16.1.2、16.1.3参照]

＊15.1.4 尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52週までの抗体発現率（酸解離ECLIA法[注]）は、全症例で96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、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。[16.1.5参照]

注）酸解離ECLIA法はELISA法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

＊15.1.5 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[2]。

海外における乾癬を対象とした臨床試験では、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995例で100人年あたり0.45（0.22、0.82）であった[3]。[1.1、8.2参照]

＊15.1.6 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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Cmax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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル 100 mg[注]、400 mg及び800 mg[注]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、Cmax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[注]から800 mg[注]の用量範囲で線形性を示した。

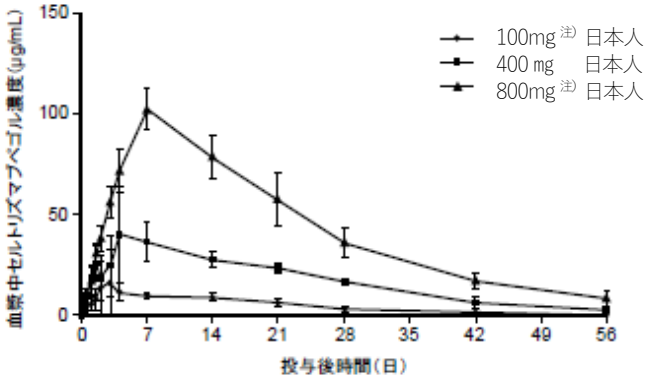


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移
（平均値±標準偏差）

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} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{0-t} (μg·day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
100[注]	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[注]	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)

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 ± 8.2 μg/mL、6.0 ± 1.5 day、1,127 ± 160 μg·day/mL、1,198 ± 175 μg·day/mL 及び 13.0 ± 2.6 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[4]（外国人データ）。

注）承認された1回用量は200mg 又は400mg である。

16.1.2 MTX 併用反復投与

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[注]、その後 100 mg を 2 週間隔[注]、及び 400 mg を 0、2、4 週時、その後 200 又は 400 mg を 2 週間隔[注] 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 μg/mL、200 mg 群で 31 μg/mL、400 mg 群で 65 μg/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 μg/mL 及び 21 μg/mL であった。[15.1.3 参照]

注）承認用法用量は 1 回 200 mg の 2 週間隔投与である（但し、初回、2 週後、4 週後は 1 回 400 mg 投与）。症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間隔投与できる。

16.1.3 MTX 非併用反復投与

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 μg/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 μg/mL 及び 14 μg/mL であった。[15.1.3 参照]

＊16.1.4 母集団薬物動態解析

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 70kg に比べて体重 40kg では約 30%減少、体重 120kg では約 40%増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例（ELISA 法）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_τ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（外国人データ）。

＊16.1.5 反復投与

尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）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（200mg 投与群）[注]、及び 400 mg を 2 週間隔（400mg 投与群）で反復皮下投与した時、16 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 16 μg/mL 及び 48 μg/mL であった。16 週以降、200 mg 投与群において 200 mg を 2 週間隔、あるいは 400 mg を 4 週間隔で、400mg 投与群において 400 mg を 2 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 20 μg/mL、16 μg/mL 及び 54 μg/mL であった。[15.1.4 参照]

注）承認用法用量は 1 回 400 mg の 2 週間隔投与である。症状安定後には、1 回 200 mg を 2 週間隔投与、又は 1 回 400 mg を 4 週間隔投与できる。

16.2 吸収

健康成人にセルトリズマブ ペゴル 60 mg[注] 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（外国人データ）。

注）承認された 1 回用量は 200mg 又は 400mg である。

16.3 分布

16.3.1 胎盤通過性

関節リウマチ又はクローン病等の妊娠後期の妊婦 16 例にセルトリズマブ ペゴル 200mg を 2 週間隔又は 400mg を 4 週間隔で反復投与した時、分娩時の血漿中濃度は母親で 4.96～49.4μg/mL、臍帯血で定量下限（0.032μg/mL）未満～0.048μg/mL であった。新生児の出生時の血漿中濃度は、15 例中 13 例で定量下限未満及び 1 例で 0.0422μg/mL（新生児/母親比：0.09%）、1 例で 0.485μg/mL（新生児/母親比：4.49%）であった[1]（外国人データ）。[9.5 参照]

16.3.2 乳汁中移行

関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦 17 例にセルトリズマブ ペゴル 200mg を 2 週間隔又は 400mg を 4 週間隔で反復投与し、投与前及び投与 2～14 日（4 週間隔では 28 日）後に測定した母乳中濃度は定量下限（0.032μg/mL）未満～0.0758μg/mL であった。乳児の平均母乳摂取量を 150mL/kg/日と仮定すると、乳児の平均 1 日摂取量は 0～0.0104mg/kg/日、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は 0.04～0.30%と推定された[5]（外国人データ）。[9.6 参照]

16.4 代謝

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。

16.5 排泄

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（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験

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）*を表 2 に示す。本剤投与群（200 mg 及び 400 mg[注] 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	本剤 + MTX		
	(+ MTX [a])	100 mg[注]	200 mg	400 mg[注]
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][e]	[3.67, 18.72][d] p < 0.0001[c]	[3.85, 19.57][d] p < 0.0001[c]
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)	25.9 (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）で評価した結果を表 3 に示す。本剤投与群（200 mg 及び 400 mg[注] 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[6]。

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 [注)]	200 mg	400 mg [注)]
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

本剤 200mg 投与群の副作用発現率（24 週まで）は、37.8%（31/82 例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎 8.5%（7/82 例）、胃炎、歯周炎、上気道感染、感染性腸炎、細胞マーカー増加、発疹の各 2.4%（2/82 例）等であった。

注）承認用法用量は 1 回 200 mg の 2 週間隔投与である。

17.1.2　国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサートを投与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 を表 4 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 [a)]
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]	-	-

%（例数）
a) 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）で評価した結果を表 5 に示す。本剤 200 mg 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[7)]。

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Ⅲ相二重盲検比較試験）

	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] [a)]	-	-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

本剤 200 mg 投与群の副作用発現率（24 週まで）は 37.9%（44/116 例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎 6.0%（7/116 例）、発疹 3.4%（4/116 例）、注射部位紅斑、注射部位反応、咽頭炎の各 2.6%（3/116 例）等であった。

17.1.3　早期関節リウマチ患者対象国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサート未治療で予後不良因子をもつ、発症 1 年以内の早期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より、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）で評価した結果を表 6 に示す。本剤投与群（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、プラセボ群に比べ有意に低かった[8)]。

表 6　52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量
（国内・早期関節リウマチ患者対象第Ⅲ相二重盲検比較試験）

	プラセボ（+ MTX [a)]）	本剤 200 mg+ MTX
ベースライン	5.95±15.30 (157)	5.16±8.76 (159)
ベースラインからの変化量	1.58±4.86 (157)	0.36±2.70 (158)
群間差 [95%信頼区間] [b)]	-	-1.19 [-2.06, -0.32]
		p＜0.001 [c)]

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
c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、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

本剤投与群の副作用発現率（52 週まで）は 71.1%（113/159 例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎 22.6%（36/159 例）、肝機能異常 17.0%（27/159 例）、悪心 6.3%（10/159 例）、咽頭炎、細胞マーカー増加、白血球数減少の各 5.0%（8/159 例）等であった。

17.1.4　海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

(1)　プラセボ対照二重盲検比較試験（RAPID1）

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 24 週時の ACR20、ACR50、ACR70 を表 7 に示す。本剤投与群（200 mg 及び 400 mg [注)] 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 7　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 [注)]
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]

%（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%)

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）で評価した結果を表 8 に示す。本剤投与群（200 mg 及び 400 mg [注)] 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[9)]。

表 8　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 [注)]
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)
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

本剤 200 mg 投与群の副作用発現率(52 週まで)は 42.6%(167/392 例)であり、主な副作用は尿路感染 3.8%（15/392 例）、好酸球増加症 3.3%（13/392 例）、疲労 2.6%(10/392 例)、注射部位血腫 、注射部位疼痛 、注射部位反応の各 2.0%（8/392 例） 、注射部位変色 、頭痛の各 1.8%（7/392 例）等であった。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（RAPID2）

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24週時のACR20、ACR50、ACR70を表9に示す。本剤投与群（200 mg及び400 mg[注]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[9]。

表9 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[注]
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%）

本剤200 mg投与群の副作用発現率（24週まで）は24.6%（61/248例）であり、主な副作用は活性化部分トロンボプラスチン時間延長2.4%（6/248例）、発熱、発疹の各2.0%（5/248例）、細菌尿1.6%（4/248例）、インフルエンザ、鼻炎、血尿、高血圧の各1.2%（3/248例）等であった。

注）承認用法用量は1回200 mgの2週間隔投与である。

17.1.5 海外第Ⅲb相二重盲検比較試験

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）[10]。

本剤200 mgの2週間隔投与群の副作用発現率（18週割り付け後34週まで）は28.6%（20/70例）であり、主な副作用は尿路感染5.7%（4/70例）、上気道感染4.3%（3/70例）、発熱、副鼻腔炎の各2.9%（2/70例）等であった。また、本剤400 mgの4週間隔投与群の副作用発現率（18週割り付け後34週まで）は11.6%（8/69例）であり、主な副作用は上気道感染4.3%（3/69例）、口腔ヘルペス、尿路感染の各2.9%（2/69例）等であった。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

＊17.1.6 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上、関節症性乾癬の合併例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。0～16週までプラセボ又は本剤（200 mg投与群：400 mgを0、2、4週時、その後200 mgを2週間隔投与[注]、400 mg投与群：400 mgを2週間隔投与）を投与した。16週以降はレスポンダー（16週時点でPASIスコアがベースラインから50%以上改善）と判断された患者について二重盲検下での投与を継続した。なお、200mg投与群は200mg 2週間隔投与群、400mg 4週間隔投与群のいずれかに1：1の比率で再無作為化し投与した。PASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75、PASI90）を表10（16週時点）、及び表11（52週時点）に示す。16週時点において本剤投与群におけるPASI75はプラセボ群に比べ有意に改善した。なお、関節症性乾癬合併例でACR20の評価が可能な患者は、本剤200 mg投与群の3例及び本剤400 mg投与群の5例であり（プラセボ群は該当なし）、400 mg投与群の4例が16週時点においてACR20を達成した。52週時点では200 mg投与群の1例及び400 mg投与群の5例がACR20を達成した。

また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対し非盲検下で本剤を投与（400 mgを0、2、4週時、その後200 mgを2週間隔投与[注]、及び400 mgを2週間隔投与）した際、16週時において医師による臨床全般印象改善度「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で7例中7例、乾癬性紅皮症で15例中14例であった。52週時点で「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で7例中6例、乾癬性紅皮症で15例中12例であった[11]。

表10 16週時におけるPASI75及びPASI90

	プラセボ	200 mg[注]	400 mg
PASI 75	7.7 (2/26)	70.8 (34/48)	86.8 (46/53)
プラセボ群に対するオッズ比[a),b)] [97.5%信頼区間][a),b)]	-	31.695 [5.129, 195.877]	79.112 [11.739, 533.168]
		p < 0.0001[c)]	p < 0.0001[c)]
PASI 90	0 (0/26)	52.1 (25/48)	75.5 (40/53)
プラセボ群に対するオッズ比[a),b)] [97.5%信頼区間][a),b)]	-	38.696 [6.047, 247.634]	100.459 [15.540, 649.437]

%（例数）
a) 投与群及び過去の生物製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰モデル
b) 欠測値は多重代入法により考慮
c) 有意水準両側2.5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整

表11 52週時におけるPASI75及びPASI90

	200 mg 2週間隔投与→200 mg 2週間隔投与[注]	200 mg 2週間隔投与→400 mg 4週間隔投与[注]	400 mg 2週間隔投与
PASI 75	69.2 (18/26)	85.0 (17/20)	86.3 (44/51)
PASI 90	57.7 (15/26)	70.0 (14/20)	84.3 (43/51)

%（例数）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における本剤投与群全体での副作用発現率（52週まで）は32.0%（39/122例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎4.1%（5例/122例）、乾癬3.3%（4例/122例）等であった。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤投与時の副作用発現率（52週まで）は42.9%（3/7例）及び40.0%（6/15例）であり、2例以上で発現した副作用は乾癬性紅皮症患者における乾癬13.3%（2/15例）であった。

注）承認用法用量は1回400 mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200 mgを2週間隔投与、又は1回400 mgを4週間隔投与できる。

＊17.1.7 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

活動性関節症性乾癬患者を対象に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ACR20及び24週時のmTSSのベースラインからの変化量を表12に示す。本剤投与群（400 mgを0、2、4週時、その後200 mgを2週間隔投与、及び400 mgを4週間隔投与）[注]におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した[12]。mTSSのベースラインからの変化量については、本剤投与併合群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、新たな欠測値補完ルールを用いた事後解析では本剤投与併合群でプラセボ群と比較して、mTSSのベースラインからの変化量は小さい傾向が認められた。

表 12　12 週時における ACR20 及び 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（海外第Ⅲ相試験）

	プラセボ (136 例)	200 mg Q2W 注) (138 例)	400 mg Q4W 注) (135 例)	200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 注) (273 例)
ACR20[a)]	24.3 (33/136)	58.0 (80/138)	51.9 (70/135)	54.9 (150/273)
群間差[a)] [95%信頼区間][a), b)]	—	33.7 [22.8, 44.6] p <0.001[b), e)]	27.6 [16.5, 38.7] p <0.001[b), e)]	30.7 [21.4, 40.0]
mTSS のベースラインからの変化量[c)]	25.91±92.12	9.76±57.14	22.82±85.62	16.22±72.79
群間差[c), d), e)] [95%信頼区間][c), d), e)]	—	-17.40 [-36.32, 1.52]	-3.88 [-22.86, 15.10]	-10.64 [-27.05, 5.77] p =0.203[d), e)]
mTSS のベースラインからの変化量[f)] (事後解析)	0.24±1.02	-0.03±0.61	0.06±0.65	0.01±0.63
群間差[d), f)] [95%信頼区間][d), f)]		-0.27 [-0.45, -0.08]	-0.17 [-0.35, 0.02]	-0.22 [-0.38, -0.06]

Q2W: 2 週間隔投与、Q4W: 4 週間隔投与
【ACR20】% (例数)
【mTSS のベースラインからの変化量】平均値±標準偏差(プラセボ群との群間差は最小二乗平均値)
a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完
b) Wald 漸近検定（有意水準：両側 5%）
c) 線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、ベースラインの mTSS は試験集団の最も低いベースライン値(この場合は 0)を、投与 24 週時の mTSS は試験集団の最も高い投与 24 週時の値(この場合は 356.5)を用いた
d) 投与群、地域及び過去の TNF 阻害薬の有無を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル
e) 有意水準両側 5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整
f) 線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X 線検査間の許容期間を最小 8 週間とし、かつ X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、試験集団の投与 24 週時のベースラインからの変化量の中央値(この場合は 0)を用いた

本剤投与群全体のプラセボ対照二重盲検期間における副作用発現率（24 週まで）は 25.9%(86/332 例)であり、主な副作用は上気道感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の各 2.1%（7/332 例）等であった。

注) 承認用法用量は 1 回 400 mg の 2 週間隔投与である。症状安定後には、1 回 200 mg を 2 週間隔投与、又は 1 回 400 mg を 4 週間隔投与できる。

18. 薬効薬理

18.1　作用機序

セルトリズマブ ペゴルは、ヒト TNFα に対して高い結合親和性を示しその生物活性を選択的に中和するとともに単球 からの炎症性サイトカインの産生を抑制する[13,14]（*in vitro*）。

18.2　TNFαに対する結合親和性及び中和作用

遺伝子組換えヒト TNFα（rhTNFα）に高い親和性（Kd 値：71.6～103pM）で結合した[13] *(in vitro)*。rhTNFα の生物活性を中和（IC90 値：約 1～4ng/mL）した[13] *(in vitro)*。

18.3　膜結合型 TNFα との結合活性及び中和作用

膜結合型 rhTNFα に対しても結合及び中和作用がみられた[13] *(in vitro)*。

18.4　LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用

LPS 刺激による TNFα 及び IL-1β の産生を抑制した[14] *(in vitro)*。

18.5　ヒト TNFα トランスジェニックマウスモデルに対する作用

セルトリズマブ ペゴルは、ヒト TNFα 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[15] *(in vivo)*。

19. 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 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（γ 1 鎖）断片 1 分子からなる修飾タンパク質。

分子式：H 鎖　$C_{1081}H_{1662}N_{284}O_{338}S_{10}$
　　L 鎖　$C_{1036}H_{1596}N_{272}O_{334}S_6$

分子量：約 90,000

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈関節リウマチ〉

21.1　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。

〈効能共通〉

21.2　医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈シムジア皮下注 200 mgシリンジ〉　1mL　[1 シリンジ]
〈シムジア皮下注 200 mgオートクリックス〉　1mL　[1 本]

23. 主要文献

1) Mariette X, et al.: Ann Rhuem Dis. 2018;77:228-233 [CIM-00650]
2) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度 (DIR120220)
＊ 3) 社内資料：乾癬を対象とした海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度
4) 社内資料：海外第Ⅰ相試験成績　PHA-024 試験 (DIR120167) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.6)
5) Clowse MEB, et al.: Ann. Rhuem. Dis. 2017; 76:1890-1896 [CIM-00598]
6) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験成績　CDP870-041 試験 (DIR120164) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.14)
7) 社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　RA0006 試験 (DIR120165) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.15)
8) 社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　RA0096 試験 (DIR150035)
9) 社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　RAPID1、RAPID2 (DIR120166) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.11、2.7.6.12)
10) 社内資料：海外第Ⅲb 相二重盲検比較試験成績　CDP870-077 試験 (DIR120170) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.13)
＊ 11) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0017 試験
＊ 12) 社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PsA001 試験
13) 社内資料：TNFαに対する結合親和性及び中和作用　(DIR120184)
14) 社内資料：サイトカイン産生に対する抑制作用 (DIR120185)
15) 社内資料：ヒト TNFα トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用 (DIR120189) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.4.2.1(2))

24. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
TEL：0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1　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

26.2　発売元

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号

1.8.2　効能又は効果及び用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果及び用法及び用量（案）

4. 効能又は効果

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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。

〈尋常性乾癬，関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

1.8.2.2　効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

乾癬は、皮膚の著明な炎症と肥厚化並びに鱗状の紅斑（局面型皮疹）を特徴とし、寛解と再燃を繰り返す免疫介在性の慢性炎症性角化症であり、TNFα 阻害薬をはじめ、炎症性サイトカインの作用を調整する生物学的製剤での治療が有効であると考えられる。

乾癬は、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬等の病型に分類される。生物学的製剤の対象となる病型は、滴状乾癬を除く 4 病型で、かつ原則として既存治療で効果不十分な場合に限られるとされる。

今回の承認申請は、「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での適応を取得することを目的とした承認事項の一部変更承認申請である。

海外では、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）において中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬に対する有効性が認められたこと、及び関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験（PsA001 試験）において関節症状に加え乾癬の症状の改善が認められたことを踏まえ、有効性を検証する 3 つの第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）を実施した。

3 つの海外第 III 相試験で検討する本薬（CZP）投与群は、海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）の結果［CZP を初期用量 400mg で 1 回投与後に 200mg の 2 週間隔（Q2W）投与及び CZP 400mg Q2W 投与の 2 用量で共にプラセボ（PBO）投与に対して有意な有効性を示したこ

と、CZP の 2 つの用量間で安全性に大きな違いはみられなかった ］、及び他の効能（関節リウマチや関節症性乾癬）では CZP 200mg Q2W 投与に先立ち「初期用量 として 1 回 400mg を Week 0、2 及び 4 に投与する」用法での有用性が示されていることを勘案し、200mg Q2W 投与（初期用量として 1 回 400mg を Week 0、2 及び 4 に投与し、以後は 200mg Q2W 投与）及び 400mg Q2W 投与の 2 用量群を設定した。また、導入期間に有効性が認められた被験者では維持期間で 200mg Q2W 又は 400mg Q2W の投与を継続して長期投与時の有効性及び安全性を検討した。また、CIMPACT 試験の維持期間において 400mg の 4 週間隔（Q4W）投与についても検討した。

本邦での乾癬に対する開発にあたっては、生物学的製剤の治療対象となる 4 つの乾癬病型（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を対象とた。乾癬に対する推奨用量 は日本人と外国人で同様になると想定し、国内試験（PS0017 試験）では、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験）との比較可能性を考慮し、CZP 投与群として、200mg Q2W 投与及び 400mg Q2W 投与の 2 用量群を設定した。また海外第 III 相試験（CIMPACT 試験）の維持期間で 400mg Q4W 投与に係る検討がなされていること、及び関節リウマチでは承認されている用法・用量であることを踏まえ、国内試験の維持期間でも CZP 400mg Q4W 投与について検討した。

上記の開発計画に基づき、局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する日本人の CZP の推奨用量は、国内試験（PS0017 試験）の結果を主な根拠とし、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）の結果も踏まえて設定した。関節症性乾癬に対しては、PS0017 試験の中で関節症状を併発する部分集団での結果と合わせて、海外第 III 相試験（PsA001 試験）の結果も参考とした。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、海外で開発を実施しておらず、国内試験（PS0017 試験）の結果を設定根拠とした。

（1） 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する国内臨床試験成績

PS0017 試験において、日本人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）に盲検下で 52 週間 CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q2W を投与した結果、Week 16 の時点で、乾癬の面積及び重症度の改善（PASI 改善）、乾癬に対する医師の包括的評価の改善（PGA 改善）並びに健康関連 QOL の改善 において、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、CZP と PBO との間に統計学的に有意な差が認められた。また、これらの効果は CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれにおいても Week 52 まで上昇又は維持された。

更に、CZP 200mg Q2W を投与され Week 16 の時点で PASI50 を達成した被験者に CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W を投与した結果、乾癬の面積及び重症度の改善（PASI 改善）、乾癬に対する医師の包括的評価の改善（PGA 改善）並びに健康関連 QOL の改善において、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q4W 投与のいずれにおいても、Week 52 まで効果が維持された。

CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与の比較については、両用量を統計解析により比較するには検出力が不十分であったが、Week 16 及び 52 に評価した一連の有効性評価項目の多くで CZP 400mg Q2W 投与は CZP 200mg Q2W 投与に比べて高い有効性を示した。

なお、関節症状を併発する部分集団については、ACR 改善率で評価可能な Active な被験者 （ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 3 以上の被験者）の組み入れが少数（CZP 200mg Q2W 投与に 3 例、CZP 400mg Q2W 投与に 5 例、PBO 投与に 0 例）であったため PBO 投与

との比較はできなかったが 、CZP 400mg Q2W 投与の 4 例が Week 16 の時点で ACR20 及び ACR50 改善を達成した。また、これらの効果は Week 52 まで維持された。

安全性評価では、全試験期間における有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与との間で同程度であり、安全性のプロファイルに用量間の差は認められなかった。

（2） 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する国内臨床試験成績

PS0017 試験において、日本人の乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者に非盲検下で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q2W を投与した結果、Week 16 の時点で、CGI-I、DLQI スコア及び INRS スコアの各項目、並びに疾患別の評価項目で改善が認められた。また、これらの効果は CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれにおいても Week 52 まで維持された。

安全性評価では、全試験期間における有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与との間で同程度であり、安全性のプロファイルに用量間の差は認められなかった。

（3） 局面型皮疹を有する乾癬に対する海外臨床試験成績

海外第 III 相試験 3 試験の試験ごとのデータ、並びにこれら試験を併合した Pool E1（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の 3 試験の Week 16 までの併合）及び Pool E2（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の 2 試験の Week 16 までの併合）のデータすべてにおいて、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、導入期間終了時（Week 16）で高い有効性をもたらすことが示された。Week 16 における乾癬の面積及び重症度の改善（PASI 改善）並びに乾癬に対する医師の包括的評価の改善（PGA 改善）において、PBO 投与に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、健康関連 QOL においても、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、PBO 投与に対して臨床的に意味のある改善を示した。

長期投与時の CZP の有効性については、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、48 週間にわたる継続的な有効性を示した。維持期間で PBO 投与に再割付けされる可能性のあった CIMPACT 試験では、導入期間で CZP を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W、CZP 400mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W を投与されたいずれ群でも、Week 16 以降の改善は、導入期間で CZP を投与された後に維持期間で PBO 投与を受けた群での改善を大きく上回った。

CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与の比較については、いずれの試験も、両用量を統計解析により比較するには検出力が不十分であったが、CZP 400mg Q2W 投与では、Week 16 及び 48 に評価した一連の有効性評価項目すべてで CZP 200mg Q2W 投与に比べて高い有効性を示し、その用量間の差は Week 48 で最も顕著であった。

CIMPASI-1 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 では、Week 16 の CZP 400mg Q2W 投与での改善が CZP 200mg Q2W 投与よりも大きく、この差はすべての有効性評価項目に一貫して認められた。CIMPASI-2 試験でも、CZP の両用量の有効性の結果は同様に頑健であった。

Pool E3（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の Week 48 までの併合）では、Week 16 で PASI75 を達成した被験者から成る部分集団における有効性の維持に関する解析結果によると、CZP のいずれの用量でも、多くの被験者が Week 48 で PASI75 改善率を維持していた。ただし、

Week 48 の PASI75 改善率は CZP 400mg Q2W 投与（98.0%）の方が CZP 200mg Q2W 投与（87.5%）よりも高かった。Week 16 で PGA 改善を達成した被験者における Week 48 の PGA 改善率でも同様な傾向が認められたが、CZP の用量間の差はわずかであった（CZP 400mg Q2W 投与：85.9%、CZP 200mg Q2W 投与：84.3%）。

維持期間での CZP 400mg Q4W 投与について、CIMPACT 試験では、導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、PASI75 改善を達成した被験者に対して、引き続き CZP 200mg Q2W を継続投与又は 1 ヵ月あたりの累積用量が同じである CZP 400mg Q4W を投与した時の有効性を評価した結果、Week 48 の PASI75 改善率は、CZP 400mg Q4W 投与で 88.6%、CZP 200mg Q2W 投与で 79.5%であった。全体的に、CZP の両用量において同様の効果の維持をもたらした（2.7.3.3.2.1.2 項参照）。

安全性評価では、有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与との間で同程度であり、また長期投与及び投与量増加に伴うリスクの上昇は認められなかった。

（4） 関節症性乾癬に対する海外臨床試験成績

PsA001 試験において、進行性の活動性関節症性乾癬患者に盲検下で 24 週間 CZP 200mg Q2W（初期用量として 400mg を Week 0、2 及び 4 に投与）及び CZP 400mg Q4W を投与した結果、Week 12 の ACR20 改善率は、CZP 200mg Q2W 投与、CZP 400mg Q4W 投与及び CZP 200mg Q2W+400mg Q4W 投与のいずれも、CZP と PBO との間に統計学的に有意な差が認められた。また、これらの効果は少なくとも Week 24 まで維持された（2.7.3.3.2.2.2.1.1 項参照）。

（5） 乾癬に対する本薬の推奨用法・用量に関する総括

上記（1）～（4）に示した各試験成績を踏まえ、本邦では、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に共通する本薬の用法・用量として「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 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」と設定することが妥当と判断した。

以下に、本推奨用法・用量の設定を支持する結果を病型別に要約した。

1） 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

- 導入期間（16 週まで）において、国内及び海外共に一貫して CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与は高い有効性を示した。
- 維持期間（16 週以降）では、導入期間で用いた CZP 200mg Q2W 投与又は CZP 400mg Q2W 投与を引き続き投与した時、国内及び海外共に一貫して本薬の効果は減退せず、維持された。
- 海外第 III 相試験において、CZP 400mg Q2W 投与では、Week 16 及び 48 に評価した一連の有効性評価項目すべてで CZP 200mg Q2W 投与に比べて高い有効性を示し、その用量間の差は Week 48 で最も顕著であった。国内試験においても Week 16 及び 52 の PASI 改善率は CZP 200mg Q2W 投与に比べて CZP 400mg Q2W 投与がおおむね高かった。

- 他の適応（関節リウマチ）では、維持治療中の患者における投与オプションとして、症状安定後は、CZP 200mg Q2W に変わり、CZP 400mg Q4W での継続投与ができる。乾癬の適応でも、同様の設定が可能かの検討を行い、導入期間の用量が CZP 200mg Q2W であった被験者に対して、16 週時点で CZP 200mg Q2W 投与又は CZP 400mg Q4W 投与に再割り付けし、投与した時、CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q4W 投与の有効性に違いはなかった。
- 国内試験では、関節症状を併発する部分集団において、関節症状の評価を行った結果、CZP 400mg Q2W 投与では 5 例中 4 例で関節症状に対する効果が確認された。また引き続き投与した時、効果は減退せず、維持された。
- 海外では、関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験（PsA001 試験）を実施した。CZP 400mg Q2W 投与の検討は行われていないが、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q4W 投与で関節症状に対する高い有効性を示した。また引き続き投与した時、効果は減退せず、維持された。
- いずれの用法・用量においても本薬の安全性プロファイルは許容できるものであり、長期投与及び投与量増加に伴うリスクの上昇は認められなかった。

2） 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

- 国内試験において、少数例での検討であるが、導入期間（16 週まで）において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に一貫して CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400 mg Q2W 投与で有効性を示した。また引き続き投与した時、効果は減退せず、維持された。
- いずれの用法・用量においても本薬の安全性プロファイルは許容できるものであった。

1.8.3 使用上の注意（案）及び設定根拠

本承認申請資料の情報を加味して、追加・変更となる箇所を下線で示し、その設定根拠を記載した。

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 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。［1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5 参照］

1.2 感染症

1.2.1 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。［1.1、2.1、11.1.1 参照］

1.2.2 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及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査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。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 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。［1.1、2.4、9.1.3、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.4 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すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

乾癬に係る効能追加に伴い、各注意事項の対象となる効能を明示するための記載整備を行った。
1.1 については、項目番号に係る記載整備を行った。

1.2～1.3 については変更なし。

1.4 については、各注意事項の対象となる効能を明示したことに伴う記載整備を行った。

1.5 について、乾癬患者に対する生物製剤の使用に関しては、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）」において、「全身療法を考慮すべき患者に限る」とされていることから、類薬での記載状況も参考に、新たに設定した。

2. 禁　忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　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。］［1.1、1.2.1、11.1.1 参照］

2.2　活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照］

2.3　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4　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。］［1.1、1.3、9.1.3、11.1.4 参照］

2.5　うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

記載整備も含め、乾癬に係る効能追加に伴う変更なし。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1　本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.2　以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

乾癬に係る効能追加に伴い、各注意事項の対象となる効能を明示するための記載整備を行った。

5.2 については、「効能又は効果」に設定している「既存治療で効果不十分な」乾癬患者をより具体的に示すため、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）」及び類薬での記載状況を参考に設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1　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。

〈関節リウマチ〉

7.2　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。

7.3　関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

7.4　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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.5　本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

乾癬に係る効能追加に伴い、各注意事項の対象となる効能を明示するための記載整備を行った。

本剤と他の生物製剤の併用に関する留意事項は、効能共通に係るものであると考え、7.4 での記載から、7.1 として記載する記載整備を行った。

7.5 について、乾癬治療でも関節リウマチと同様に、本剤継続投与の判断時期に関する目安を情報提供するため、乾癬を対象とした国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）の成績に基づき設定した。

8. 重要な基本的注意

8.1　本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNFα（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。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。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。［1.1、8.2、8.5、9.1.1 参照］

8.2　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。［1.1、8.1、15.1.5 参照］

8.3 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及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
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。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照］

8.4 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、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。［9.1.6 参照］

8.5 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。［1.1、8.1、9.1.1 参照］

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。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。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。

乾癬に係る効能追加に伴い、8.2 については、項目番号に係る記載整備を行った。その他は変更なし。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
［1.1、8.1、8.5 参照］

9.1.2 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 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、2.2、8.3、11.1.2 参照］

(2) 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。［1.1、1.2.2 参照］

- 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
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.4 参照］

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.4 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。［11.1.5 参照］

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.7 参照］

9.1.6 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）
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。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又は既往感染者において、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。［8.4 参照］

9.5　妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた[1]。［16.3.1 参照］

9.6　授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。［16.3.2 参照］

9.7　小児等
小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者
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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

9.1.1 について、重篤な感染症は禁忌に該当し本剤の投与対象ではないことを明示するため記載整備を行った。その他は変更なし。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　重篤な感染症
敗血症（頻度不明）、肺炎（1.4%）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。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、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。［1.1、1.2.1、2.1 参照］

11.1.2　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。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。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2 参照］

11.1.3　重篤なアレルギー反応（頻度不明）
アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

11.1.4　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。［1.1、1.3、2.4、9.1.3 参照］

11.1.5　重篤な血液障害（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。［9.1.4 参照］

11.1.6　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た場合には、投与を中止すること。

11.1.7　間質性肺炎（0.8%）
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。［9.1.5 参照］

11.2　その他の副作用

	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、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、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、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		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	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、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色粃糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、

				苔癬様皮膚反応
筋骨格系			CK 増加、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、亀頭炎、腟分泌物、性機能不全
その他		KL-6 増加、注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫（末梢及び顔面を含む）、サルコイドーシス、悪寒	出血（鼻、消化管、皮下等）、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、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）

今回の承認申請に用いた国内外臨床試験データに基づき、本項の改訂の必要性について、評価を実施した。なお、副作用の発現頻度については、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（平成 29 年 6 月 8 日 薬生安発 0608 第 1 号）」の要件に従い、既承認データ（関節リウマチ対象の国内臨床試験）及び乾癬対象の国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）を統合した結果に基づき、評価を実施した。

評価の結果、今回の承認申請に伴い、以下の改訂を行うこととした。

【重大な副作用】

- 肺炎の発現頻度：「1.2%」から「1.4%」に変更
- 間質性肺炎の発現頻度：「0.9%」から「0.8%」に変更

【その他の副作用】

- 皮膚剥脱・落屑の発現頻度： 「頻度不明」から「1%未満」に移動
- 多形紅斑の発現頻度： 「頻度不明」から「1%未満」に移動
- 関節炎の発現頻度：「1～5%未満」から「1%未満」に移動
- 注射部位反応の発現頻度：「5%以上」から「1～5%未満」に移動
- 浮腫（末梢及び顔面を含む）の発現頻度：「頻度不明」から「1%未満」に移動
- サルコイドーシスの発現頻度：「頻度不明」から「1%未満」に移動
- 悪寒の発現頻度：「頻度不明」から「1%未満」に移動

14. 適用上の注意

14.1　薬剤投与前の注意

14.1.1　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。

14.1.2　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。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1　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、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2　皮膚が敏感な部位、皮膚に異常 のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

14.1 については、変更なし。

14.2 について、乾癬患者に対する注射部位について、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）」において、「乾癬の皮疹を含め皮膚に異常（創傷，発疹，発赤，硬結など）のある部位、皮膚が敏感な部位には注射しない」とされていることから、類薬での記載状況も参考に、留意事項の記載整備を行った。

15. その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

15.1.1　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。

15.1.2　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。［2.5 参照］

15.1.3　関節リウマチ患者を対象とした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（ELISA 法[注)]）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。［16.1.2、16.1.3 参照］

15.1.4　尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52 週までの抗体発現率（酸解離 ECLIA 法[注)]）は、全症例で 96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、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。［16.1.5 参照］

注）酸解離 ECLIA 法は ELISA 法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

15.1.5　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[2)]。

海外における乾癬を対象とした臨床試験では、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 995 例で 100 人年あたり 0.45（0.22、0.82）であった[3)]。［1.1、8.2 参照］

15.1.6　乾癬において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.2　非臨床試験に基づく情報

15.2.1　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。

15.2.2　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 Cmax 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。

15.1～15.1.2 及び 15.2～15.2.2 については、変更なし。

15.1.3 及び 15.1.4 について、乾癬に係る効能追加に伴い、記載事項の対象集団を明示するための記載整備を行うとともに、乾癬対象の国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）における抗薬物抗体に係る知見を 15.1.4 として追加した。なお、PS0017 試験で用いた抗体測定法は、関節リウマチの試験で用いた方法と異なり結果解釈にあたって注意が必要と考え、その留意事項についても記載した。

15.1.5 については、乾癬患者を対象とした海外臨床試験に基づく情報を最新の CCDS に基づき新たに留意すべき事項として追記した。

15.1.6 については、臨床試験では免疫抑制剤等の既存の全身治療又は光線療法との併用は検討していないため、注意喚起として追記した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]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 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．

英　名：Certolizumab Pegol is a humanized monoclonal antibody Fab' fragment analogue composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human TNFα 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 (γ1-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。

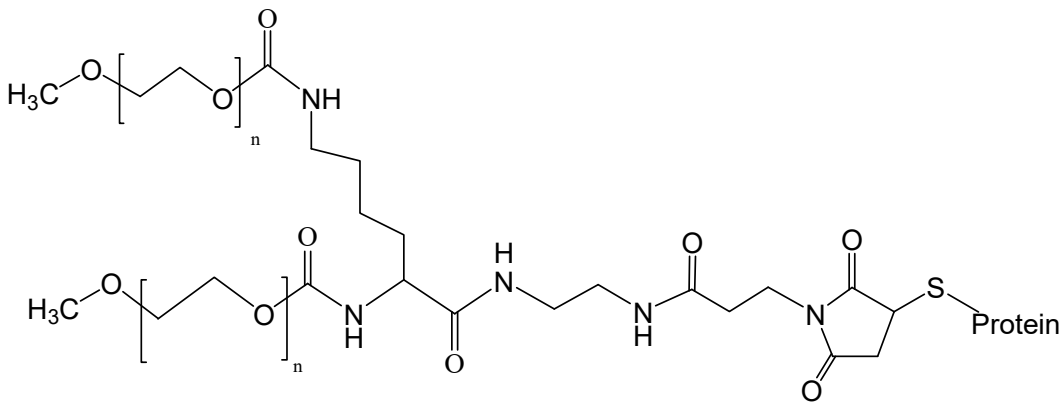
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="2">別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">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 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="2">原体：劇薬
製剤：劇薬
処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="2">シムジア皮下注 200mg シリンジ
シムジア皮下注 200mg オートクリックス
1mL 中セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）200 mg 含有</td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td>急　性</td><td>概略の致死量 (mg/kg)　　サル　静脈内投与　＞400</td></tr>
<tr><td>亜急性</td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/週)</th><th>無毒性量 (mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>28 日</td><td>静脈内</td><td>50, 100, 400</td><td>400</td><td>400 mg/kg/週で、毒性学的に意義のある所見はなし。</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>13 週</td><td>皮下</td><td>10, 100</td><td>10</td><td>100 mg/kg/週で、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>慢　性</td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/週)</th><th>無毒性量 (mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週</td><td>皮下</td><td>10, 100</td><td>10</td><td>100 mg/kg/週で、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化。</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>52 週</td><td>皮下</td><td>50, 100</td><td>＜50</td><td>50 及び 100 mg/kg/週で、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="2">副作用発現率；415/687＝60.4 %　　臨床検査値異常発現率；45/687＝6.6 %
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>102</td><td>細胞マーカー増加</td><td>23</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>43</td><td>白血球数減少</td><td>8</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>43</td><td>肝酵素上昇</td><td>3 等</td></tr>
<tr><td>咽頭炎</td><td>34</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>気管支炎</td><td>24</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>帯状疱疹</td><td>19 等</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="2">ユーシービージャパン株式会社　　製剤：製造販売</td></tr>
</table>

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 RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPLTFGQ

101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

201 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖：

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYVFT DYGMNWVRQA PGKGLEWMGW

51 INTYIGEPIY 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

＜変更＞

変更箇所に下線を付記

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
用法・用量	〈関節リウマチ〉 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400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 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2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mg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	
毒性	
副作用	副作用発現率；463/831＝55.7％ 副作用の種類　例数 鼻咽頭炎　107 上気道感染　43 肝機能異常　43 咽頭炎　36 気管支炎　25 帯状疱疹　21 等 臨床検査値異常発現率；52/831＝6.3％ 臨床検査値異常の種類　例数 細胞マーカー増加　25 白血球数減少　8 肝酵素上昇　3 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　3等
会社	

1.12　添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.1.4.1	8294-355 ［参考資料］	Validation of a Method for the Determination of CDP870 in Human Lithium Heparin Plasma Using MSD. Covance Laboratories, Ltd.【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.1.4.2	NCD2961 ［参考資料］	Validation of an Immunoassay Method for the Determination of CDP870 in Human Plasma. LGC Ltd.【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.1.4.3	8360-977 ［参考資料］	Partial Validation of Pharmacia's ELISA for the Detection of Antibodies to CDP-870 in Human Plasma. Covance Laboratories Inc.【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.1.4.4	NCD2962 ［参考資料］	Validation of an Immunogenicity Method for the Determination of Anti-CDP870 Antibodies in Human Plasma. LGC Ltd.【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.1.4.5	AR6633 ［参考資料］	Method Validation Report for Cell Based Assay for the Detection of Anti-CDP870 Antibodies in Human Plasma Using IL-6 Enzyme-Amplified Sensitivity Immunoassay (IL-6 EASIA) for the Measurement of IL-6 Production by HELA Cells in Response to TNF-a Stimulation. Intertek Pharmaceutical Services【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］

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.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.1.1	PS0017試験 ［評価資料］	Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Certolizumab Pegol In Japanese Subjects With Moderate To Severe Chronic Psoriasis. 24週時中間報告書・治験総括報告書(国内試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月］
5.3.5.1.2	PS0005試験 (CIMPASI-1) ［参考資料］	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Study Followed by a Dose-Blind Period and Open-Label Follow-Up to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 48週時中間報告書(外国試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)］
5.3.5.1.3	PS0002試験 (CIMPASI-2) ［参考資料］	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Study Followed by a Dose-Blind Period and Open-Label Follow-Up to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 48週時中間報告書(外国試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)］

5.3.5.1.4	PS0003試験 (CIMPACT) ［評価資料］	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled Study Followed by a Placebo-Controlled Maintenance Period and Open-Label Follow-Up to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 48週時中間報告書(外国試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)］
5.3.5.1.5	C87040試験 ［参考資料］	Multicentre, dose response, randomized, double blind, parallel, 3 arms, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and the safety of subcutaneous CDP870 (certolizumab pegol) at 2 different 12 weeks dose regimens (400 mg initial dose at week 0 with 200 mg every 2 weeks thereafter and 400 mg every 2 weeks), followed by a minimum of 12 weeks of follow-up without treatment (or until relapse) in subjects suffering from moderate to severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy and/or phototherapy and/or photochemotherapy. 治験総括報告書(外国試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月］
5.3.5.1.6	C87044試験 ［参考資料］	Follow-up of Study C87040: Multicentre, double-blind study to describe the efficacy and safety of re-treatment with CDP870 (certolizumab pegol) subcutaneous at 2 different dose regimens (400 mg initial dose at Week 0 with 200 mg every 2 weeks thereafter and 400 mg every 2 weeks) or placebo for 12 weeks, in subjects suffering from moderate-to-severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy and/or phototherapy and/or photochemotherapy, having responded to treatment in Study C87040 and having subsequently relapsed. 治験総括報告書(外国試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月］
5.3.5.1.7	PsA001試験 ［評価資料］	Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects with Adult-Onset Active and Progressive Psoriatic Arthritis (PsA). 24週時中間報告書・48週時中間報告書・治験総括報告書(外国試験)【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月］

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	資料名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.3.1	ISI	Integrated Summary of Immunogenicity 米国承認申請時添付資料【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.5.3.2	ISE	Integrated Summary of Efficacy - Cimzia / Plaque Psoriasis 米国承認申請時添付資料【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.5.3.3	ISS	Integrated Summary of Safety - Cimzia / Plaque Psoriasis 米国承認申請時添付資料【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.5.3.4	120-Day SU	Integrated Summary of Safety - Cimzia / Plaque Psoriasis - 120-Day Safety Update 米国承認申請時添付資料【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	資料名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.6.1	psur-e14010014	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT - Certolizumab pegol. From 7-Mar-2013 to 6-Mar-2014 【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.6.2	psur-e17020119	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT - Certolizumab pegol. From 7-Mar-2014 to 6-Mar-2017 【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］
5.3.6.3	psur-e17060117	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT - Certolizumab pegol. From 7-Mar-2017 to 6-Mar-2018 【社内資料】［20[redacted]年[redacted]月］

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:PS0017試験 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表:PS0017試験 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表:PS0017試験 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値一覧表:PS0017試験 【社内資料】

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
2.5、2.7で引用した文献及び資料	
5.4.1	赤坂江美子. II 症状・診断・鑑別診断, 23 滴状乾癬とその鑑別疾患. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット10ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.113-6.
5.4.2	飯塚一. I 疫学・病因・病態・病理, 1 乾癬の疫学. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット10ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.2-5.
5.4.3	大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. ; 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011年版）. 日皮会誌. 2011;121:1561-72.
5.4.4	佐伯秀久. II 症状・診断・鑑別診断, 22 乾癬性紅皮症とその鑑別疾患. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット10ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.108-12.
5.4.5	照井正, 秋山真志, 池田志斈, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, et al. ; 日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2014年度版. 日皮会誌. 2015;125:2211-57.
5.4.6	Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: Findings From the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 2013;149:1180-5.
5.4.7	Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn’s disease. Ann Rheum Dis. 2013;72:517-24.
5.4.8	Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:548-54.
5.4.9	Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1890-6.
5.4.10	Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014;134:1542-51.
5.4.11	Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9:105-21.
5.4.12	EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 18 May 2017.
5.4.13	EMEA/CHMP/EWP/2454/02. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 18 Nov 2004.
5.4.14	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. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum. 1993;36:729-40.
5.4.15	Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296:1735-41.

5.4.16	Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol. 2007;143:1493-9.
5.4.17	Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol. 2007;157:68-73.
5.4.18	Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5 Suppl 51):S62-5.
5.4.19	Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1131-5.
5.4.20	Gottlieb AB. Psoriasis: Emerging therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:19-34.
5.4.21	Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: Which is the best instrument to use? J Rheumatol. 2007;34:1302-6.
5.4.22	Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59:686-91.
5.4.23	Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2005;32:1745-50.
5.4.24	Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. Arthritis Care Res. 2011;63:1729-35.
5.4.25	Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015;151:961-9.
5.4.26	Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2005;6:383-92.
5.4.27	Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikaï E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016;175:157-62.
5.4.28	Knevel R, Lukas C, van der Heijde D, Rincheval N, Combe B, van der Helm-van Mil AH. Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. Ann Rheum Dis. 2013;72:590-5.
5.4.29	Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol. 2001;137:280-4.
5.4.30	Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.
5.4.31	Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018;77:228-33.
5.4.32	Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;49:784-8.

5.4.33	Mease P, Ganguly R, Wanke L, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (OMERACT) group guidelines [Internet]. EULAR; 2004. Available from: http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/index.cfm?view=4&c=a&searchfor=Mease P&item=2004SAT0015
5.4.34	Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2013;69:729-35.
5.4.35	Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
5.4.36	Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.
5.4.37	Mukhtar R, Choi J, Koo JY. Quality-of-life issues in psoriasis. Dermatol Clin. 2004;22:389-95.
5.4.38	Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn’s disease. J Am Acad Dermatol. 2003;48:805-21; quiz 822-4.
5.4.39	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.
5.4.40	Ortonne JP. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease. J Drugs Dermatol. 2004;3:13-20.
5.4.41	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;348:36-41.
5.4.42	Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare Registry. J Am Acad Dermatol. 2014;70:257-62.
5.4.43	Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2012;67:279-88.
5.4.44	Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2010;62:655-62.
5.4.45	Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford). 2010;49:697-705.
5.4.46	Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? Arthritis Res Ther. 2010;12:R94.
5.4.47	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.
5.4.48	van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. Ann Rheum Dis. 2010;69:394-9.
5.4.49	van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii61-4.

5.4.50	Woodworth T, Furst DE, Alten R, Bingham CO 3rd, Yocum D, Sloan V, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. J Rheumatol. 2007;34:1401-14.
5.4.51	World Health Organization. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization; 2016. Avaliable from: http://www.who.int/iris/handle/10665/204417.
臨床試験に関する公表論文（2.7.6）	
5.4.52	Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):48-55. ［PsA001試験］
5.4.53	Reich K, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. Br J Dermatol. 2012 Jul;167(1):180-90. ［C87040試験、C87044試験］
5.4.54	van der Heijde D, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):233-7. ［PsA001試験］
5.4.55	van der Heijde D, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. RMD Open. 2018 Mar 14;4(1):e000582. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000582. eCollection 2018. ［PsA001試験］

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）　品質に関する文書

項目番号	項目
3.2.S	DRUG SUBSTANCE
3.2.P	DRUG PRODUCT
3.2.A	APPENDICES
3.2.R	REGIONAL INFORMATION
3.3	LITERATURE REFERENCES

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3	参考文献

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA） 試験報告書
5.3.1.2	比較BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
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
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書