ナノゾラ皮下注 30mg シリンジ
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についての責任は大正製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

大正製薬株式会社

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大正製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 6
1.5.1 起原又は発見の経緯 6
1.5.1.1 発見の経緯及び特徴 6
1.5.1.2 RA の臨床的・病態生理学的側面 6
1.5.1.3 RA 治療の現状と本剤開発の意義 6
1.5.2 開発の経緯 9
1.5.2.1 品質に関する試験 12
1.5.2.2 非臨床試験 12
1.5.2.3 臨床試験 13
1.5.3 ベネフィット・リスク評価 20
1.5.4 まとめ 21
1.5.5 参考文献 21

表

表 1.5-1 臨床試験一覧 16

図

図 1.5-1 開発の経緯図 10
図 1.5-2 臨床データパッケージ 15

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADL	activities of daily living	日常生活動作
BA	bioavailability	生物学的利用率
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EE	early escape	早期離脱
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
mTSS	modified total sharp score	（用語の定義参照）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
T2T	treat to target	目標達成に向けた治療
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

試験略名一覧

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

用語の定義

用語	定義
ACR 20 改善率	ACR 改善基準で 20%臨床的改善を示した被験者の割合
ATN-103	ワイス社におけるオゾラリズマブの開発コード
mTSS	単純 X 線写真を用いて関節破壊を評価する方法

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　発見の経緯及び特徴

オゾラリズマブは、アブリンクス社により創製された、ラマ抗体由来抗原結合領域が融合した三量体構造のヒト化融合蛋白質（低分子抗体）である。オゾラリズマブは、ヒト分泌型 TNFα に対する阻害活性と、膜結合型 TNFα 及び HSA に対する特異的な結合能を有している。また既存の IgG 抗体とは異なり、Fc 領域を持たないという構造的特徴から、膜結合型 TNFα を発現する免疫担当細胞に対して ADCC や CDC による細胞死などの細胞傷害を引き起こさない。さらに、オゾラリズマブのマウスサロゲート抗体では、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける炎症組織への集積性が示されていることから[1]、オゾラリズマブの炎症組織への集積性が臨床的な有効性に寄与することが期待される。

1.5.1.2　RA の臨床的・病態生理学的側面

RA は「関節滑膜炎を病態の主座とする全身性自己免疫疾患」と定義されており、多くの可動関節における持続性滑膜炎、並びに軟骨及び骨の進行性かつ不可逆的な破壊を特徴とし、上下肢の機能障害が生じて ADL や QOL が低下する疾患である。

国内における RA 患者はおよそ 82 万人（全人口の約 0.75%）と報告されている[2]。有病率は男女ともに加齢に伴って増加するが、男性に比べて女性が多く（男女比は 1 : 3）[3]、近年は RA 患者の高齢化の進展や RA 発症年齢の高齢化が認められている[4]。

RA の発症初期からみられる症状として、朝の手のこわばり、関節腫脹、関節痛がある。単純 X 線像で認められる関節破壊（関節裂隙狭小化、骨びらん）は RA における滑膜炎の好発部位である手指や手関節、足趾の関節で早期からみられ、発症後 2 年以内に急速に進行する[5]。

関節破壊により生じた関節の変形は不可逆的な身体機能障害を引き起こすことから、身体機能障害の防止のために早期からの適切な治療が必要である[6]。実際、早期からの治療が予後を改善し、関節の損傷及び障害の発生率を低減できることが明らかとなっており[7]、2010 年に ACR と EULAR が合同で作成した新しい分類基準では、RA の早期診断を重要視した基本的概念が再定義された[8]。本邦においても ACR/EULAR による新分類基準の妥当性が検証され、現在では RA の診断に当該基準が一般的に用いられており、より発症早期に RA 診断が可能となっている[9]。

1.5.1.3　RA 治療の現状と本剤開発の意義

近年の RA 治療は、単に痛みを取るだけではなく、RA の活動性を抑えること、さらに関節破壊の抑制を介して長期予後を改善すること、そして QOL の改善（不自由のない生活ができるようにすること）が最終目的とされている。これらを達成するために、臨床的寛解を目標として治療を行う treat to target（T2T）の概念が取り入れられ[10]、この概念に基づく実臨床レベルのより具体的

な治療指針が、本邦では日本リウマチ学会により「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」として示され、2021 年には新たに「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」が刊行された。本ガイドラインでは、治療方針としてできるだけ速やかに関節炎を鎮静化させて寛解に導入することが掲げられ、治療目標として少なくとも 6 カ月での臨床的寛解達成を目指すことが推奨されており、より速やかな効果発現と高い寛解達成率を示す薬剤が求められている。一方で、RA 患者にとっては治療において疼痛をはじめとする主観的症状の改善も重要視される。そのため、疼痛など患者主観の指標での速やかな効果発現は、ADL の改善、QOL の向上、そして治療意欲の向上に繋がり、ひいては長期予後にも貢献するものと期待される。また、長期にわたって治療を行う RA 患者にとって、投与頻度や注射時痛の発現頻度も治療意欲の向上に繋がる重要な要素の一つであると考えられる。

本邦における T2T の概念に基づく具体的な治療として、関節リウマチ診療ガイドライン 2014 ではまずは MTX が禁忌でない限り速やかに MTX を単剤、又は他の csDMARDs との併用で治療を開始し、この治療で治療目標（臨床的寛解）が達成されなかった場合は、生物学的製剤の追加投与や 2 剤目の csDMARDs へ変更、それでも治療目標が達成されなかった場合には他の生物学的製剤に変更していくことが推奨されている。関節リウマチ診療ガイドライン 2020 では、MTX を含む csDMARDs 無効例に対して生物学的製剤又は JAK 阻害剤の処方が推奨とされたが、長期安全性等の観点から引き続き生物学的製剤が優先となっている。

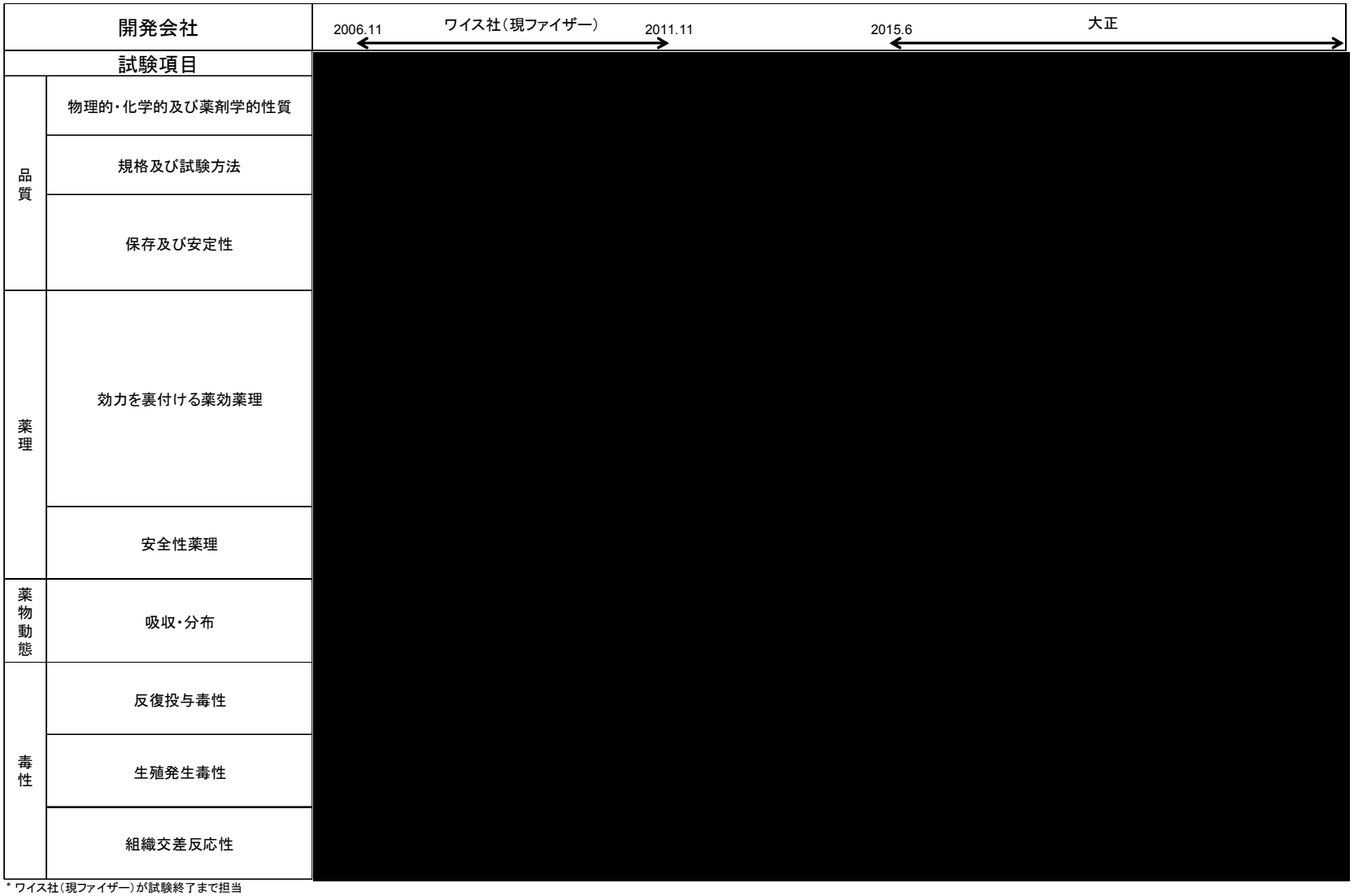
生物学的製剤である TNF 阻害薬の誕生は、RA 治療にパラダイムシフトを起こした。関節炎動物モデル及び RA 患者における試験では、抗 TNFα 抗体又は可溶性 TNF 受容体を用いて TNFα を中和することにより、良好な結果が得られており[11、12、13、14]、現在 TNF 阻害薬は RA に対して最も使用されている生物学的製剤である。本邦では RA に対する TNF 阻害薬としてインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ及びセルトリズマブ ペゴルが承認されている。また、生物学的製剤は TNF 阻害薬以外に、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調節薬が生物学的製剤として承認されているほか、生物学的製剤と同等の効果を示す低分子製剤として JAK 阻害薬が承認されている。これらの薬剤の登場により、RA 治療に利用可能な選択肢は大きく広がった。しかしながら、複数の生物学的製剤や JAK 阻害薬が承認されている状況にもかかわらず、寛解を完全に達成できる患者は 20～25%程度といまだに低疾患活動性や臨床的寛解を達成できない患者が存在する[15]。また、治療薬が無効である患者、治療薬に対して不耐性な患者や当初は良好な応答性を示すが生物学的製剤の長期投与により効果が減弱する二次無効の患者など、治療効果が十分に得られない患者に対して、薬剤切り替え後に速やかに効果を実感できる、即効性を有する治療薬が求められている。さらに、アンカードラッグである MTX は高齢者に対して慎重投与が必要とされていることから、今後さらなる高齢 RA 患者の増加に伴い、MTX 減量が必要な患者や MTX 不耐性の患者に対して MTX を併用せずとも優れた有効性を有する薬剤のニーズがより一層高まるものと予想される。

このように、RA 治療におけるメディカルニーズが依然として存在していることから、患者の治療意欲向上に繋がる即効性を有し、T2T の治療目標である臨床的寛解をより多くの患者が達成できる優れた有効性を持つ薬剤の開発が望まれている。

1.5.2　開発の経緯

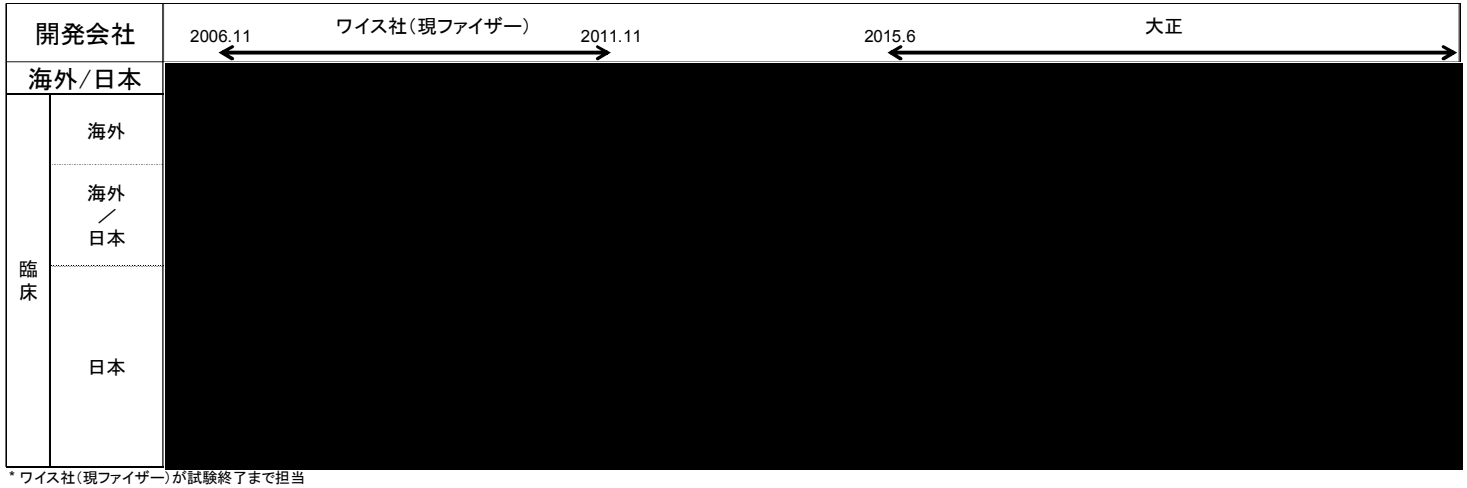
TS-152（以下、本剤）はアブリンクス社が創製した抗 TNFα 抗体製剤であり、ワイス株式会社（現ファイザー株式会社、以下、ワイス社）へ 2006 年 11 月に導出されたが、2011 年 11 月にワイス社から本剤の全世界における開発・販売権がアブリンクス社に返還された。その後 2015 年 6 月に大正製薬株式会社（以下、大正製薬）が本邦での開発・販売権を取得して現在に至る。

本剤の関節リウマチに対する開発の経緯を図 1.5-1 に示す。



* ワイス社（現ファイザー）が試験終了まで担当
** アブリンクス社が実施
\# 投与開始日

図 1.5-1　開発の経緯図



* ワイス社（現ファイザー）が試験終了まで担当

図 1.5-1　開発の経緯図（続き）

1.5.2.1　品質に関する試験

原薬は、[redacted]（以下、[redacted]社）において製造される。製造方法、規格及び試験方法、安定性試験は主に[redacted]社にて実施し、構造その他の特性の解明は[redacted]社にて実施した。また、一部の試験は大正製薬にて実施した。

製剤は、[redacted]（以下、[redacted]社）において製造される。製造方法、規格及び試験方法、安定性試験は主に[redacted]社にて実施し、一部の試験は大正製薬にて行った。第Ⅱ相試験までは凍結乾燥注射剤を用いたが、使用者の利便性の向上及び凍結乾燥工程廃止による製造工程簡素化のために水性注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）を開発し、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験に用いた。

1.5.2.2　非臨床試験

1.5.2.2.1　薬理試験

オゾラリズマブの薬理作用を評価するため、効力を裏付ける試験として *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。*in vitro* 試験では、TNFα 及び血清アルブミンに対する結合親和性、膜結合型 TNFα に対する結合活性、TNFα 誘発細胞傷害抑制作用、ADCC 活性並びに CDC 活性への影響を検討した。*in vivo* 試験では、マウス空気嚢モデルを用いたヒト TNFα による細胞浸潤に対する抑制作用及びヒト TNF 遺伝子導入マウスを用いた関節炎に対する抑制作用を検討した。

オゾラリズマブは ADCC 活性及び CDC 活性を介した細胞傷害を生じることなく分泌型及び膜結合型 TNFα と結合し、その中和作用により炎症応答及び関節炎病態を抑制することが確認された。

安全性薬理の評価として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する影響についてカニクイザルを用いて検討した。中枢神経系及び呼吸系への影響はカニクイザルの 5 週間皮下及び静脈内反復投与毒性試験の中で評価し、心血管系への影響は独立した安全性薬理試験にて評価した。これらの試験をいずれも医薬品 GLP 適用下で、各試験に関連するガイドラインに準拠して実施した。

安全性薬理の評価において、オゾラリズマブは中枢神経系、呼吸系及び心血管系に影響を及ぼさなかった。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

オゾラリズマブの薬物動態を評価するため、主に毒性試験及び薬理試験で使用した動物種であるマウス及びカニクイザルを用い *in vivo* 試験を実施した。投与経路は臨床投与経路である皮下投与のほか、静脈内又は腹腔内投与とした。

吸収に関しては、マウス及びカニクイザルを用いた単回又は反復投与時の血清又は血漿中濃度を検討した。分布に関しては、マウスを用いた組織分布及びカニクイザルを用いた胎児への移行性を検討した。オゾラリズマブは蛋白質であるため、代謝を検討する試験は実施せず、排泄に関しては、カニクイザルにおける乳汁移行性のみを検討した。

さらに、ヒト血漿中のアルブミンと結合する薬物の蛋白結合率がオゾラリズマブの存在により変化するか否かを *in vitro* 試験により検討した。

オゾラリズマブ投与後の全身クリアランス及び分布容積の値は小さく、そのほとんどが循環血中に留まっていることが示唆された。消失半減期は血清アルブミンの半減期と同程度であった。また、オゾラリズマブは妊娠カニクイザルで胎児に移行すること、授乳中のカニクイザルの乳汁中に移行することが示された。ワルファリンを用いた *in vitro* 試験の結果から、オゾラリズマブが他の薬物のヒト血漿タンパク結合率に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.3　毒性試験

オゾラリズマブの毒性を評価するため、主要な試験として、マウス皮下及び静脈内反復投与毒性試験（5 週間）、カニクイザル皮下及び静脈内反復投与毒性試験（5 及び 39 週間）、カニクイザル生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生に関する試験）、組織交差反応性試験を実施した。また、局所刺激性の評価については、マウス及びカニクイザルの皮下及び静脈内反復投与毒性試験の中で評価を実施した。いずれの試験も医薬品 GLP に準拠し、試験法は ICH S6 ガイドライン（バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価、薬食審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日）及び各試験に関連するガイドラインに準拠して実施した。

毒性試験の結果、オゾラリズマブの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、TNF 阻害薬共通に認められる薬理作用である免疫調節作用への影響並びに薬理作用を介して生じた細菌感染に関連した所見が認められた。

1.5.2.3　臨床試験

1.5.2.3.1　臨床開発計画の概要

国内においては日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（1001-JA）、日本人 RA 患者を対象とした第 I / II 相試験（2001-JA）及び第 II 相継続長期試験（2003-WW）を前開発会社であるワイス社が実施した。なお、2003-WW 試験については、2001-JA 試験を完了した被験者に加え、後述の 2000-WW 試験を完了した被験者も参加し、国際共同試験として実施した。日本人 RA 患者を対象とした第 II /III 相試験（3000-JA）及び第III相試験（3001-JA）を大正製薬が実施し、これらの試験を完了した被験者を対象に第III相継続長期試験（3002-JA）を実施中である。

海外では、前開発会社であるワイス社が、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（1000-US）、外国人 RA 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（2000-WW）及び第 II 相継続長期試験（2003-WW）を実施した。

1.5.2.3.2 臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージを図 1.5-2 に、臨床試験一覧を表 1.5-1 に示した。

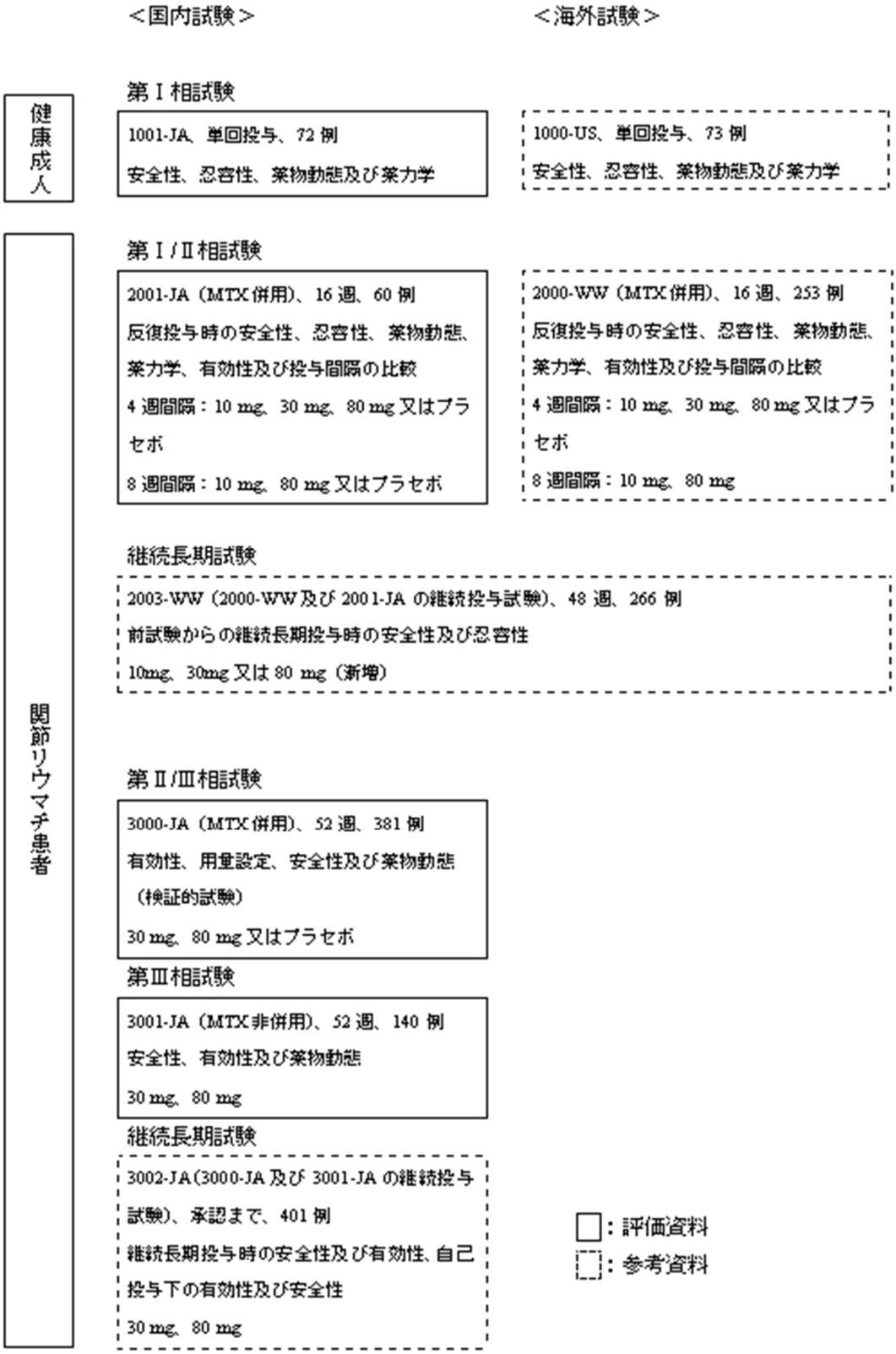


図 1.5-2　臨床データパッケージ

表 1.5-1　臨床試験一覧

試験略名	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	投与 例数	対象	投与期間
海外第Ⅰ相試験 （1000-US） 【参考資料】	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	無作為化、 二重盲検（治験依頼者は非盲検）、 プラセボ対照、 用量漸増	単回皮下投与： 本剤 1.5、4、10、25、50、100、200 mg 又はプラセボ 単回静脈内投与： 本剤 25、200 mg 又はプラセボ	73	健康成人 （外国人）	単回投与
第Ⅰ相試験 （1001-JA） 【評価資料】	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	無作為化、 二重盲検（治験依頼者は非盲検）、 プラセボ対照、 用量漸増	単回皮下投与： 本剤 1.5、4、10、25、50、100、200 mg 又はプラセボ 単回静脈内投与： 本剤 25、200 mg 又はプラセボ	72	健康成人男性 （日本人）	単回投与
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 （2000-WW） 【参考資料】	反復投与時（MTX 併用下）の安全性、有効性、忍容性、薬物動態、薬力学、投与間隔（4 週間隔、8 週間隔）の比較	無作為化、 層別割付け、 二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間、 アダプティブ	4 週間隔投与： 本剤 10、30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 8 週間隔投与： 本剤 10 又は 80 mg を 8 週間に 1 回皮下投与	253	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 （外国人）	16 週間
第Ⅰ/Ⅱ相試験 （2001-JA） 【評価資料】	反復投与時（MTX 併用下）の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、有効性、投与間隔（4 週間隔、8 週間隔）の比較	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間、 多施設共同	4 週間隔投与： 本剤 10、30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 8 週間隔投与： 本剤 10、80 mg 又はプラセボを 8 週間に 1 回皮下投与	60	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 （日本人）	16 週間
第Ⅱ相継続長期試験 （2003-WW） 【参考資料】	前試験[a]からの継続長期投与時の安全性、忍容性	非盲検、 継続投与、 多施設共同	開始用量として本剤 10 mg を 4 週間に 1 回皮下投与。治験薬投与開始から 12 週間は、被験者の疾患活動性及び安全性に基づき、治験責任医師の判断により本剤 30 又は 80 mg への増量を可能とし、増量後の安全性に問題がみられた場合は減量も可。12 週以降は用量変更不可。なお、本試験実施中に得られた海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）の結果では本剤 10 mg の有効性が認められなかったことから、本剤 10 mg 投与例の用量は 30 又は 80 mg に変更。	266	前試験[c]を完了した関節リウマチ患者 （外国人、日本人）	48 週間
第Ⅱ/Ⅲ相試験 （3000-JA） 【評価資料】	治療期 A： MTX 併用下の有効性、用量設定、安全性、薬物動態 治療期 B： 長期投与時の安全性、有効性、薬物動態	治療期 A： 無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間、 多施設共同 治療期 B： 非盲検、 多施設共同	治療期 A： 本剤 30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 16 週時点で圧痛関節数及び腫脹関節数の 0 週からの改善が 20%未満の場合（early escape；EE）、20 週で治療期 B に移行し、プラセボ投与例は本剤 30 mg 投与、本剤 30 mg 投与例は本剤 80 mg 投与に変更 治療期 B： 治療期 A で本剤 30 又は 80 mg 投与例は同用量を継続して 4 週間に 1 回皮下投与。プラセボ投与例は本剤 30 又は 80 mg に再割り付けして 4 週間に 1 回皮下投与	381	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 （日本人）	治療期 A： 24 週間[b] 治療期 B： 28 週間[c]

表 1.5-1　臨床試験一覧（続き）

試験略名	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	投与 例数	対象	投与期間
第Ⅲ相試験 （3001-JA） 【評価資料】	MTX 非併用下の安全性、有効性、薬物動態	無作為化、 非盲検、 多施設共同	本剤 30 又は 80 mg を 4 週間に 1 回皮下投与	140	MTX 非併用の関節リウマチ患者 （日本人）	52 週間
第Ⅲ相継続長期試験 （3002-JA） 【参考資料】	前試験[d]からの継続長期投与時の安全性、有効性 自己投与下の有効性、安全性	非盲検、 多施設共同	本剤 30 又は 80 mg（前試験[d]の最終投与と同一用量）を 4 週間に 1 回皮下投与。また、自己投与を開始する場合は、本剤 30 又は 80 mg を、4 週間に 1 回皮下自己投与。自己投与開始 12 週以降は、医療従事者による皮下投与への再切り替え可能。	401	前試験[d]を完了した関節リウマチ患者 （日本人）	承認まで

a：前試験は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）又は第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）
b：EE の場合は 20 週間
c：EE の場合は 32 週間
d：前試験は第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）又は第Ⅲ相試験（3001-JA）

本剤の有効性は主に国内で実施された 3000-JA 試験及び 3001-JA 試験で評価を行った。また、安全性は主に上記 2 試験と、国内で実施された 2001-JA 試験の結果で評価を行った。

なお、申請時には 3000-JA 試験では各被験者における 24 週時点（EE 移行例は 20 週時点）のカットオフデータを、3001-JA 試験では各被験者における 24 週時点のカットオフデータをそれぞれ申請に用い、後に両試験終了時の成績を追加提出する予定である。また、3002-JA 試験で実施する自己投与下における本剤の有効性及び安全性の評価については、該当の評価結果が得られた時点で追加提出することとした。

1.5.2.3.3　臨床試験

1.5.2.3.3.1　海外第Ⅰ相試験（1000-US）

外国人健康成人を対象とした単回投与試験として 1000-US 試験を実施した。本試験は、本剤を単回皮下投与（1.5、4、10、25、50、100 又は 200 mg）、あるいは静脈内投与（25 又は 200 mg）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験とした。

本剤は、健康成人への単回皮下投与及び単回静脈内投与のいずれにおいても安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。10 mg 以上の投与量では、本剤の薬物動態プロファイルに各用量群間での一貫性が認められた。また、BA は約 60～90%と推察された。

1.5.2.3.3.2　第Ⅰ相試験（1001-JA）

日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験として 1001-JA 試験を実施した。本試験は、本剤を単回皮下投与（1.5、4、10、25、50、100 又は 200 mg）、あるいは静脈内投与（25 又は 200 mg）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験として実施した。

本剤は単回皮下投与及び単回静脈内投与のいずれにおいても安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。10 mg 以上の投与量では、本剤の薬物動態プロファイルに各用量群間での一貫性が認められた。また、BA は約 80%と推察された。

1.5.2.3.3.3　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）

MTX 治療下で疾患活動性を有する外国人 RA 患者を対象とした用量漸増反復投与／用量探索試験として 2000-WW 試験を実施した。本試験では MTX 併用下で本剤を皮下投与したときの安全性、有効性、忍容性、薬物動態、薬力学及び最適投与間隔を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験とした。投与期間は 16 週間とし、本剤（10、30 又は 80 mg）又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与する群と本剤（10 又は 80 mg）を 8 週間隔で皮下投与する群（4 及び 12 週はプラセボを投与）の計 6 群を設定した。

本剤 80 mg 4 週間隔投与群の 16 週時の ACR20 改善率はプラセボ群より統計学的に有意に高く、本剤の活動性 RA に対する有効性が示された。TS-152 の忍容性は良好で安全性に大きな問題はなかった。

1.5.2.3.3.4　第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）

MTX 治療下で活動性を有する日本人 RA 患者を対象とした用量漸増反復投与／用量探索試験として 2001-JA 試験を実施した。本試験は、MTX 併用下での本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び最適投与間隔を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験とした。投与期間は 16 週間とし、本剤（10、30 又は 80 mg）又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与する群と本剤（10 又は 80 mg）を 8 週間隔で皮下投与する群（4 及び 12 週はプラセボを投与）の計 6 群を設定した。

本剤の実薬群の 4 週時の ACR20 改善率はプラセボ群と比較して高く、いずれの実薬群も同程度の有効性を示した。30 及び 80 mg の 4 週間隔群の 16 週時の ACR20 改善率は、他の群と比較して高い有効性を示した。臨床症状の評価と同様、健康状態の評価においても本剤投与により改善傾向を示し、4 週間隔群では 8 週間隔群に比べて大きな改善がみられた。また、本剤いずれの投与群においても、忍容性は良好であった。

1.5.2.3.3.5　第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）

2000-WW 試験及び 2001-JA 試験を完了した RA 患者を対象に継続長期投与試験として 2003-WW 試験を実施した。本試験は、RA 患者に本剤を皮下投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する国際共同、多施設共同、非盲検継続試験とした。投与期間は 48 週間とし、投与量は全被験者で 10 mg から開始し、投与間隔は 4 週間とした。最初の 12 週間は RA 疾患活動性及び忍容性に基づき段階的な増量及び減量を可能とし、12 週後以降は用量調整を許可しなかった。本試験中に、2000-WW の結果［10 mg 4 週間隔投与（Q4W）群の有効性がプラセボ群と同程度］が判明したた

め、治験実施計画を変更し、以降は 10 mg を投与しないこととした。この時点で 10 mg を投与中の被験者は、投与開始からの期間を問わず 30 又は 80 mg に増量した。

RA 患者に本剤を長期投与したときの安全性を検討した結果、安全性プロファイルは前試験と同様であり、本剤の忍容性は良好であった。有効性面では、本剤の長期投与により ACR20 改善率などの評価項目で RA 症状の改善を示唆する結果が得られた。

1.5.2.3.3.6 第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）

MTX 治療下で活動性を有する日本人 RA 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相検証的試験として 3000-JA 試験を実施した。本試験は、MTX 併用下での本剤の有効性（プラセボ対照優越性検証）、用量設定、安全性及び薬物動態を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験とした。投与期間は 52 週間とし、本剤（30 又は 80 mg）又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与し、24 週までは二重盲検下、28 週以降は非盲検下として実施した。主要評価項目は 16 週時の ACR20 改善率、及び 24 週時の mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（以下、ΔmTSS）とした。

本剤 30 又は 80 mg 投与群の 16 週時の ACR20 改善率はいずれもプラセボ群より統計学的に有意に高く、本剤の活動性 RA に対する有効性が示された。RA の臨床症状改善効果及び機能的改善効果は投与 3 日目又は 1 週時の早期から見られた。また、ΔmTSS についてはプラセボ群のΔmTSS が想定よりも小さかったため、実薬投与群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかったものの、本剤 30 又は 80 mg のいずれの投与群でも構造的寛解を達成した患者の割合はプラセボ群に対して統計学的に有意に高く、関節の構造的損傷の防止に対する本剤の有効性が示唆された。本剤の忍容性は 30 又は 80 mg 投与群のいずれにおいても良好で概ね安全性に問題はなく、本剤投与による注射部位反応の発現率は低かった。

1.5.2.3.3.7 第Ⅲ相試験（3001-JA）

MTX 非併用の日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験として 3001-JA 試験を実施した。本試験では本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する多施設共同、無作為化、非盲検試験とした。投与期間は 52 週間とし、本剤（30 又は 80 mg）を 4 週間隔で皮下投与した。

本剤 30 又は 80 mg の皮下投与により ACR20 改善率はいずれの投与群においても 1 週時から改善が認められ、その効果に用量間の大きな差異はなかった。臨床症状の評価と同様、本剤投与により機能的改善の傾向も認められた。また、本剤の忍容性は 30 又は 80 mg 投与群のいずれにおいても良好で安全性に大きな問題はなく、24 週までに本剤投与による注射部位反応は認められなかった。24 週以降 52 週までに新たに発現した注射部位反応は 1 例のみであり、本剤投与による注射部位反応の発現率は低かった。

1.5.2.3.3.8 第Ⅲ相継続長期試験（3002-JA）

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験からの継続長期投与試験として 3002-JA 試験を実施中である。本試験は前試験（3000-JA 又は 3001-JA）を完了した RA 患者を対象に、本剤を長期投与したときの

安全性及び有効性を検討する非盲検、多施設共同試験である。また、自己投与下における本剤の有効性及び安全性を検討した。

中間解析の結果から、本剤は自己投与下においても、有効性の維持が認められ、また安全性の問題は認められなかった。

1.5.3　ベネフィット・リスク評価

現在の RA 薬物療法では、MTX 併用及び生物学的製剤の使用経験の有無にかかわらず、RA の症状改善及び寛解達成をもたらす高い有効性を有し、効果発現が早く、RA 患者にとって利便性に優れた薬剤の開発が求められている。

有効性に関し、本剤は MTX 併用下で 4 週間隔投与したときに RA に対する臨床症状の改善、身体機能改善に対する高い有効性が確認でき、関節の構造的損傷の防止に対する本剤の有効性が示唆された。加えて、臨床症状の改善効果は本剤投与後 3 日目より速やかに発現し、52 週の長期にわたって持続した。MTX 非併用下においても、速やかに臨床症状の改善及び身体機能改善効果を示した。本剤投与により MTX 併用の有無、TNF 阻害薬を含めた生物学的製剤の使用経験の有無、疾患活動性などの患者の状態にかかわらず 30 mg の用量で速やかかつ高い治療効果が認められた。

安全性に関し、本剤は 52 週の長期にわたって良好な忍容性を示した。さらに、本剤は注射部位反応の発現率が低く、投与時の患者の侵襲的な苦痛は少ないものと考えられた。本剤の投与により重篤な感染症（結核を除く）、結核、全身性エリテマトーデス及び間質性肺疾患が認められたが、これらの発現頻度はいずれも既存の TNF 阻害薬と同程度であった。本剤の作用機序及び発現状況を踏まえ、重篤な感染症（結核を除く）、結核、ループス様症候群及び間質性肺炎を本剤の重要な特定されたリスクと判断した。また、本剤における発現の有無にかかわらず既存の TNF 阻害薬のリスク報告から、悪性腫瘍、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、乾癬及び B 型肝炎の再活性化を本剤の重要なリスクと判断した。これらの事象の発現リスクがあるため添付文書の注意事項を遵守し、投与中の十分な観察と、適切な対処ができる準備が重要であると考えられた。

また、長期にわたって治療を行う RA 患者にとって、利便性も治療意欲の向上に繋がる要素の一つである。現在 RA 治療で用いられる皮下注射用製剤には投与間隔が 1～2 週の薬剤もある中で、本剤は 4 週間隔の投与で効果を示した。加えて、MTX 併用の有無により投与量の変更が不要であるからも、本剤は RA 治療の皮下注射用製剤の中で最も利便性に優れた薬剤であると考えられた。

上述のとおり、本剤では MTX 併用の有無及び TNF 阻害薬を含んだ生物学的製剤の使用経験の有無にかかわらず高い有効性及び良好な忍容性、さらには RA 患者の治療意欲の向上に繋がる速やかな効果発現及び注射部位反応の低さのみならず優れた利便性を有している。したがって、本剤のベネフィット・リスクのバランスは良好であり、本剤は RA 治療における適切な治療の継続に寄与することで、更なる RA 治療満足度の向上が期待できる新たな治療選択肢を提供するものと考えられる。

1.5.4　まとめ

以上の臨床試験結果から本剤の RA 治療に関する臨床的意義が示されたと判断し、以下の内容で医薬品製造販売承認申請することとした。

効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
用法及び用量	通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。

1.5.5　参考文献

[1] Coppieters K, Dreier T, Silence K, de Haard H, Lauwereys M, Casteels P, et al. Formatted anti-tumor necrosis factor α VHH proteins derived from camelids show superior potency and targeting to inflamed joints in a murine model of collagen-induced arthritis. Arhtritis Rheum. 2006 ;54:1856-66.

[2] Kojima M, Nakayama T, Tsutani K, Igarashi A, Kojima T, Suzuki S, et al. Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. Mod Rheumatol. 2019 ;14:1-7.

[3] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I) . Mod Rheumatol. 2014 ;24:33-40.

[4] Kato E, Sawada T, Tahara K, Hayashi H, Tago M, Mori H, et al. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. Int J Rheum Dis. 2017 ;20:839-45.

[5] 住田孝之 編．関節リウマチクリニカルクエスチョン100．診断と治療社; 2014.

[6] 田中良哉．関節リウマチ．内科．　2015;115:1156-60.

[7] Bakker MF, Jacobs JWG ,Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. Ann Rheum Dis. 2007;66:iii56-iii60.

[8] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81.

[9] Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria . Rheumatology . 2011;50:1268-74.

[10] 竹内勤．関節リウマチ治療における患者版T2Tリコメンデーション．リウマチ科. 2011;46:297-302.

[11] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. The Lancet. 1994;344:1105-10.

[12] Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annu Rev Med. 2000;51:207-29.

[13] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet. 1999;354:1932-9.

[14] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Interm Med. 1999;130:478-86.

[15] Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: unraveling the conundrum. J Autoimmun. 2015 ;65:1-18.

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大正製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国での許可及び使用状況 3
1.6.2 外国での開発状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤は、外国において承認申請されていない。

1.6.2 外国での開発状況

本剤は、外国において開発されていない。

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

大正製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

本剤の効能又は効果は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」である。同様の効能・効果を有する国内既承認の TNF 阻害薬を表 1.7-1 としてまとめた。また、当該品目の最新の添付文書を添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効品(1)	同種同効品(2)	同種同効品(3)	同種同効品(4)	同種同効品(5)
販売名	ナノゾラ皮下注 30mg シリンジ	シムジア皮下注 200mg シリンジ	シンポニー皮下注 50mg シリンジ	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2 mL、 40mg シリンジ 0.4 mL、 80mg シリンジ 0.8 mL	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5 mL、 50mg シリンジ 1.0 mL	レミケード点滴静注用 100
一般名	オゾラリズマブ （遺伝子組換え）	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）	ゴリムマブ （遺伝子組換え）	アダリムマブ （遺伝子組換え）	エタネルセプト （遺伝子組換え）	インフリキシマブ （遺伝子組換え）
会社名	大正製薬株式会社	ユーシービージャパン株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	アッヴィ合同会社	ファイザー株式会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	○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	○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） ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	＜40 mg、80 mg＞ ○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 ○壊疽性膿皮症 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 ○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） ＜20 mg、40 mg＞ 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	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）	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

	申請品目	同種同効品(1)	同種同効品(2)	同種同効品(3)	同種同効品(4)	同種同効品(5)
効能又は効果（続き）				＜20 mg、40 mg、80 mg＞ ○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）		○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）
添付文書改訂日	－	2019 年 12 月改訂（第 3 版）	2021 年 10 月改訂（第 4 版）	2021 年 9 月改訂（第 3 版）	2019 年 12 月改訂（第 2 版）	2019 年 5 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

**2019年12月改訂（第３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200mgシリンジ シムジア皮下注200mg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） 200mg

3.2 製剤の性状

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
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。

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。

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		
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）

		5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明
	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）

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、50mg/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50mg/kg/週を投与したときのC_{max}及びAUCは、ヒトに400mg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100mg[注)]、400mg及び800mg[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、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は100mg[注)]から800mg[注)]の用量範囲で線形性を示した。

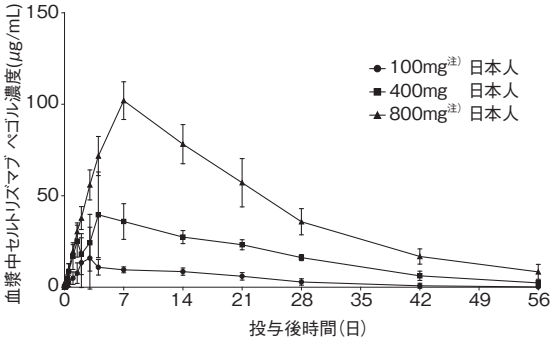


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移（平均値±標準偏差）

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400mg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±8.2μg/mL、6.0±1.5day、1,127±160μg･day/mL、1,198±175μg･day/mL及び13.0±2.6day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200mgを0、2、4週時[注)]、その後100mgを2週間隔[注)]、及び400mgを0、2、4週時、その後200又は400mg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、100mg群で11μg/mL、200mg群で31μg/mL、400mg群で65μg/mLであった。

また、200mgの維持投与量を2週間隔及び400mg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31μg/mL及び21μg/mLであった。[15.1.3 参照]

注）承認用法用量は1回200mgの2週間隔投与である（但し、初回、2週後、4週後は1回400mg投与）。症状安定後には、1回400mg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400mgを0、2、4週時、その後200mg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22μg/mLであった。また、200mgの維持投与量を2週間隔及び400mg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21μg/mL及び14μg/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400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔（200mg投与群）[注)]、及び400mg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16μg/mL及び48μg/mLであった。16週以降、200mg投与群において200mgを2週間隔、あるいは400mgを4週間隔で、400mg投与群において400mg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20μg/mL、16μg/mL及び54μg/mLであった。[15.1.4 参照]

注）承認用法用量は1回400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mg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60mg[注)]及び200mg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400mg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（200mg及び400mg[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（+MTX[a)]）	本剤+MTX		
		100mg[注)]	200mg	400mg[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（200mg及び400mg[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		
		100mg[注)]	200mg	400mg[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200mg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200mg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	200mg
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200mg投与群（2週間隔投与）におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった[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	200mg
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200mg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200mg+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（200mg及び400mg[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	
		200mg	400mg[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（200mg及び400mg[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	
		200mg	400mg[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200mg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（200mg及び400mg[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	
		200mg	400mg[注)]
RAPID2			
ACR20	8.7（11/127）	57.3（141/246）	57.6（141/245）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX	
		200mg	400mg[注)]
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200mg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200mg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400mgの2週間隔投与）後、本剤200mg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200mgの2週間隔投与、本剤400mg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200mgの2週間隔投与群67.1%（47/70例）、本剤400mgの4週間隔投与群65.2%（45/69例）であり、本剤投与群（200mgの2週間隔及び400mg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200mgの2週間隔：p=0.009、本剤400mgの4週間隔：p=0.017）[10)]。

本剤200mg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400mg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（200mg投与群：400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与[注)]、400mg投与群：400mg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200mg2週間隔投与群、400mg4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200mg投与群の3例及び本剤400mg投与群の5例であり（プラセボ群は該当なし）、400mg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200mg投与群の1例及び400mg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（400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与[注)]、及び400mg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	200mg[注)]	400mg
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

	200mg 2週間隔投与→200mg 2週間隔投与[注)]	200mg 2週間隔投与→400mg 4週間隔投与[注)]	400mg 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400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mg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（400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与、及び400mg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）	200mg Q2W[注)]（138例）	400mg Q4W[注)]（135例）	200mg Q2W/400mg 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］	27.6［16.5, 38.7］	30.7［21.4, 40.0］
		p<0.001[b), e)]	p<0.001[b), e)]	
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)]

	プラセボ（136例）	200mg Q2W[注] （138例）	400mg Q4W[注] （135例）	200mg Q2W/400mg Q4W併合群[注] （273例）
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400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mg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（γ1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200mgシリンジ〉
1mL［1シリンジ］

〈シムジア皮下注200mgオートクリックス〉
1mL［1本］

23. 主要文献

1）Mariette X, et al.：Ann Rheum 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 Rheum 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. 文献請求先及び問い合わせ先

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

LFL-A18/15
CIM31603Z31

UN
＊＊2021年10月改訂（第4版）
＊2020年11月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
＊有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること

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
ゴリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

シンポニー®皮下注50mgシリンジ
シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター

Simponi® Subcutaneous Injection
※注意－医師等の処方箋により使用すること

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22300AMX00596000	23100AMX00278000
販売開始	2011年9月	2019年5月

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現若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。［8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4参照］

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。［8.1、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（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、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［8.3、9.1.2、11.1.3参照］

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現若しくは悪化が、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。［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。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.5 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。

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。］［8.1、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。］［8.3、11.1.3参照］
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。］［9.1.3、11.1.4参照］
2.5 うっ血性心不全の患者［11.1.6、15.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	シンポニー皮下注50mgシリンジ	シンポニー皮下注50mgオートインジェクター
有効成分	（1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中）ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg含有	
添加剤	D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、ポリソルベート80 0.075mg	

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。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（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、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症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 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。

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

6.1 メトトレキサートを併用する場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

6.2 メトトレキサートを併用しない場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として100mgを4週に1回、皮下注射する。

〈潰瘍性大腸炎〉

6.3 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3参照]

7.2 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

7.3 メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.1、17.1.3参照]

7.4 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.3参照]

7.5 メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

7.6 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

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、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、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。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。

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。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、15.1.4参照]

8.3 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症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、体重減少、発熱等）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、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

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を確認すること。[9.1.6、11.1.1参照]

8.5 本剤投与中は、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。

8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗ds-DNA抗体）の発現が報告されている。[11.1.8参照]

8.7 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。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。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。

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

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1参照]

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。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

(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。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

- 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、各患者で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。

(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。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者

症状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。[11.1.2参照]

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。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。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報告されている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1参照]

9.1.7 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。充填済み注射器の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。

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。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗

体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与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。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[1)]。

9.7 小児等

小児等に対する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 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、**肺炎**（0.9%）**等の重篤な感染症**

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6参照]

11.1.2 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]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（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）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）

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5参照]

11.1.7 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。本剤初回投与後に発現した症例もある。

11.1.8 ループス様症候群（頻度不明）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT上昇	AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱		

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資材を読むこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた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発現又は悪化が報告されている。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、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1参照]

(1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03（1例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14（8例）と高かった。

(2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54（64例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40（159例）と高かった。
また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13（4例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34（19例）と高かった。
さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09（3例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31（17例）と高かった。

(3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00（0例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13（7例）と高かった。

15.1.4 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎（国際共同試験）、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった（曝露期間の中央値：4.2年、被験者数：3666例、延べ投与：11663人年）。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。[2)] [8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

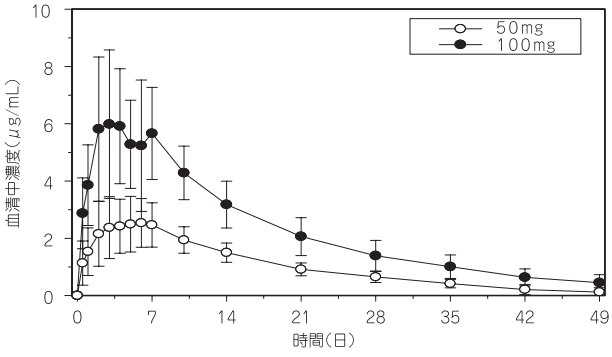
15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブのC_{max}及びAUC_{∞}は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。[3)、4)]



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
血清中ゴリムマブ濃度推移（平均値±SD、N=12）

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（平均値±SD）

用量	50mg (N=12)	100mg (N=12)
C_{max}（μg/mL）	2.82±0.97	6.72±2.35
T_{max}（day）	5.50 (3.00, 10.07)	3.50 (2.00, 7.01)
AUC_{∞}（μg・day/mL）	53.25±13.06	121.63±33.89
CL/F（mL/day/kg）	15.21±3.88	13.41±3.74
Vdz/F（mL/kg）	256.73±60.94	237.00±57.98
$t_{1/2}$（day）	11.92±2.32	12.56±2.41

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した。

健康成人に本剤200mg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）

	(N=11)
C_{max}（μg/mL）	15.85±2.98
T_{max}（day）	5.00 (3.0, 6.0)
AUC_{∞}（μg・day/mL）	268.87±51.79
CL/F（mL/day/kg）	11.47±1.66
Vdz/F（mL/kg）	202.87±38.26
$t_{1/2}$（day）	12.27±1.48

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、0週及び2週に本剤200mg及び100mgを、その後本剤100mgを4週に1回皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始14週目までに定常状態に達した。

16.2 吸収

健康成人男性に本剤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51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった[5)]。（外国人データ）

16.4 代謝

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様[6)]に代謝されると推察される。

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相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）

メトトレキサートによる治療に対し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で、プラセボ（メトトレキサート単独）、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。[7)、8)] 成績は以下の通りであった。［7.3参照］

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%（24/88例）に対し、本剤50mg群で72.1%（62/86例）、本剤100mg群で74.7%（65/87例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%（62/72例）、本剤100mg群で82.4%（61/74例）であった。

投与14週でのACR20%改善（MTX併用試験[注1)]）

	MTX単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値[注2)]		<0.0001	<0.0001

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された（それぞれp=0.0203、p=0.0006）。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量
（MTX併用試験[注1)]）

	MTX単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	88	86	87
最小二乗平均値	2.51	1.04	0.33
中央値	0.25	0.00	0.00
p値[注2)]		0.0203	0.0006

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7%（72例/86例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（32.6%）、注射部位紅斑8例（9.3%）、咽頭炎6例（7.0%）、気管支炎6例（7.0%）、浮動性めまい4例（4.7%）、膀胱炎4例（4.7%）であった。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5%（77例/87例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例（31.0%）、注射部位紅斑11例（12.6%）、咽頭炎6例（6.9%）、帯状疱疹5例（5.7%）であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤投与試験）

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。[9)、10)]

成績は以下の通りであった。

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%（20/105例）に対し、本剤50mg群で50.5%（51/101例）、本剤100mg群で58.8%（60/102例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%（60/84例）、本剤100mg群で81.9%（77/94例）であった。

投与14週でのACR20%改善（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値[注)]		<0.0001	<0.0001

注）カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの
変化量（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg[注1)]
例数	105	101	101
最小二乗平均値	2.59	1.85	1.15
中央値	1.00	0.50	0.00
p値[注2)]		0.1852	0.0102

注1）外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値（ベースラインからの変化量102.5）を示した1症例を除外した
注2）共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2%（78例/101例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例（23.8%）、注射部位紅斑11例（10.9%）、咽頭炎5例（5.0%）、発疹3例（3.0%）、ALT増加3例（3.0%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4%（80例/102例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例（20.6%）、注射部位紅斑14例（13.7%）、発疹5例（4.9%）、咽頭炎4例（3.9%）、高血圧4例（3.9%）であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%（4/101例）、本剤100mg群で3.9%（4/102例）であった。

17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：GO-FORWARD試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ（メトトレキサート単独群）、本剤50mg＋メトトレキサート群及び本剤100mg＋メトトレキサート群並びに本剤100mg（本剤100mg単独群）で4週に1回反復皮下投与した。14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%（44/133例）に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1%（49/89例）、本剤100mg＋メトトレキサート群で56.2%（50/89例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（それぞれp=0.001、p<0.001）。[11)]

本剤100mg単独群は44.4%（59/133例）で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが（p=0.059）、より高い有効率を示した。［7.3、7.4参照］

投与14週でのACR20%改善（GO-FORWARD試験）

	MTX[注1)]単独	本剤100mg単独	本剤50mg＋MTX	本剤100mg＋MTX
例数	133	133	89	89
ACR20%改善	33.1	44.4	55.1	56.2
p値[注2)]		0.059	0.001	＜0.001

注1）MTX（メトトレキサート）
注2）カイ二乗検定

本剤100mg単独群の副作用発現頻度（104週）は40.9%（54例/132例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑9例（6.8%）、上気道感染6例（4.5%）、気管支炎6例（4.5%）、鼻咽頭炎6例（4.5%）、注射部位そう痒感6例（4.5%）、副鼻腔炎5例（3.8%）、発疹5例（3.8%）であった。

本剤50mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は39.6%（84例/212例）であった。主な副作用は、上気道感染13例（6.1%）、気管支炎6例（2.8%）、注射部位紅斑6例（2.8%）、発疹6例（2.8%）、咽頭炎5例（2.4%）であった。

本剤100mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は29.3%（70例/239例）であった。主な副作用は、上気道感染14例（5.9%）、気管支炎7例（2.9%）、咽頭炎7例（2.9%）、注射部位紅斑7例（2.9%）、副鼻腔炎5例（2.1%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.4 国際共同試験

(1) 活動期試験（導入療法）

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から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者774例（日本人症例72例を含む）を対象とし、0週及び2週に本剤200mg及び100mg（200mg→100mg）、400mg及び200mg（400mg→200mg）又はプラセボを皮下投与した。その結果、6週のclinical response[注)]は、プラセボ群30.3%（76/251例）に対し、本剤200mg→100mg群51.0%（129/253例）及び400mg→200mg群54.9%（141/257例）であり、本剤投与群で有意に改善効果が認められた（各p<0.0001）。[12)]

注）Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少するか、若しくは0又は1の場合、clinical responseが認められたと定義した。

本剤200mg→100mg群の副作用発現頻度は16.3%（54例/331例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（1.8%）、注射部位紅斑5例（1.5%）、発熱2例（0.6%）、白血球減少症2例（0.6%）であった。

本剤400mg→200mg群の副作用発現頻度は17.5%（58例/332例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑4例（1.2%）、発熱4例（1.2%）、注射部位反応2例（0.6%）、咽頭炎2例（0.6%）、副鼻腔炎2例（0.6%）、便秘2例（0.6%）、浮動性めまい2例（0.6%）であった。

(2) 維持期試験（維持療法）

本剤の活動期試験でclinical responseを示した464例（日本人症例12例を含む）に、本剤50mg、100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群31.2%（48/154例）に対し、本剤50mg群47.0%（71/151例）及び100mg群49.7%（75/151例）であり、本剤投与群で有意に改善維持効果が認められた（p=0.010及びp<0.001）。[13)]

本剤50mg群の副作用発現頻度は25.3%（39例/154例）であった。主な副作用は、発疹7例（4.5%）、鼻咽頭炎5例（3.2%）、気管支炎3例（1.9%）、咽頭炎2例（1.3%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は35.7%（55例/154例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（3.9%）、発疹4例（2.6%）、注射部位紅斑4例（2.6%）、上気道感染3例（1.9%）、副鼻腔炎3例（1.9%）であった。

17.1.5 国内臨床試験（導入療法及び維持療法）

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から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者144例を対象とし、導入療法として0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。導入療法開始6週にclinical responseを示した63例に、維持療法として本剤100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群19.4%（6/31例）に対し、本剤投与群56.3%（18/32例）であった。[14)]

導入期の副作用発現頻度は10.4%（15例/144例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（3.5%）、注射部位そう痒感1例（0.7%）、帯状疱疹1例（0.7%）、発疹1例（0.7%）であった。

維持期の副作用発現頻度は34.4%（11例/32例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（15.6%）、注射部位そう痒感1例（3.1%）、ALT増加1例（3.1%）、膿疱性乾癬1例（3.1%）、脱毛症1例（3.1%）であった。

17.1.6 本剤に対する抗体産生

国際共同試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は2.7%であった。

国内臨床試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は3.5%であった。なお、本試験の抗体検出方法は、関節リウマチ患者に対する臨床試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験と異なる。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNFαに対して選択的に結合し、以下の作用を示した[15)、16)]。

・TNFαのTNF受容体への結合を阻害した。
・TNFα刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン（IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF）の産生及び内皮細胞での接着分子（E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した。

18.2 抗リウマチ作用

本剤は、ヒトTNFαトランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した[17)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴリムマブ（遺伝子組換え）
［Golimumab（Genetical Recombination）］
分子式：H鎖　$C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$
L鎖　$C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$
分子量：149,802～151,064
本　質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子α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。
ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び215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：149,802～151,064）である。

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。
20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、開封後は直ちに使用すること。
20.3 凍結しないこと。

＊＊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

〈シンポニー皮下注50mgシリンジ〉
0.5mL［1シリンジ］
〈シンポニー皮下注50mgオートインジェクター〉
0.5mL［1オートインジェクター］

23．主要文献

1）社内資料：カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6.1）
2）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度（2017年3月30日承認、CTD2.7.4.2）
3）Ling J, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
4）社内資料：第Ⅰ相臨床試験成績（CNTO148NAP1001）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
5）Xu Z, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
6）Tabrizi MA, et al.：Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
7）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績24週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.3.3）
8）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.12）
9）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績16週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7）
10）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.13）
11）Keystone EC, et al.：Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
12）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（C0524T17）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
13）社内資料：第Ⅲ相臨床試験成績54週（C0524T18）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験成績（CNTO148UCO3001）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
15）社内資料：ゴリムマブのTNFαへの結合（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
16）社内資料：ゴリムマブのTNFα結合を介した作用（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
17）社内資料：TNFαトランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するゴリムマブの効果（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒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
https://www.janssenpro.jp

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

26．製造販売業者等

26.1 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

26.2 発売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

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

発売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503064UN

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年9月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2020年11月改訂（第2版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

	承認番号	販売開始
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mgペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mgペン	22900AMX00995000	2018年6月

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
アダリムマブ（遺伝子組換え）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
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
HUMIRA® SYRINGE
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL
HUMIRA® PEN

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

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。［1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、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。［1.1、2.1、8.1、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（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。［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、9.1.4、11.1.4参照］

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。［5.2、5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチ〉

1.6 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。［5.1参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 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。［5.5参照］

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。［5.13参照］

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、8.1、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、8.3、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［11.1.5参照］

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、1.3、9.1.4、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.4参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ヒュミラ皮下注				
		20mg	40mg		80mg	
		シリンジ 0.2mL	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	
添加剤※	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	

※シリンジ又はペン1本中

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。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ヒュミラ皮下注〈全製品共通〉
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）

**4. 効能又は効果

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
○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）
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
○壊疽性膿皮症
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
○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）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL 40mgペン0.4mL	80mgシリンジ0.8mL 80mgペン0.8mL
関節リウマチ	−	○	○
化膿性汗腺炎	−	○	○
壊疽性膿皮症	−	○	○
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	−	○	○

※：小児のみ

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。［1.4、1.6参照］

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 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。［1.5参照］

5.3 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。「17.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。［1.4、17.1.6-17.1.8参照］

〈壊疽性膿皮症〉

＊5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17.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。［1.4、17.1.9参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.5 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。［1.4、1.5、1.7参照］

5.6 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〉

5.7 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。［1.4、1.5参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 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。［1.4、1.5参照］

〈腸管型ベーチェット病〉

5.9 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。［1.4、1.5参照］

〈クローン病〉

5.10 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。［1.4、1.5参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

＊＊5.11 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、成人においては、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。成人患者を対象とした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。［1.4、1.5、17.1.21参照］

＊＊5.12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.13 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。［1.4、1.5、1.8参照］

**6. 用法及び用量

〈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回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈壊疽性膿皮症〉

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。
〈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。
〈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〉
成人：
通常、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、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。
小児：
体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び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回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。
体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、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週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。
体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mg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。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
7.2 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。
〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.3 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。
〈関節リウマチ〉
7.4 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。
〈化膿性汗腺炎〉
7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈壊疽性膿皮症〉
＊**7.6** 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26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。
〈強直性脊椎炎〉
7.7 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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
7.8 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。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.9 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。
〈腸管型ベーチェット病〉
7.10 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。
〈クローン病〉
7.11 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。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.12 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。

8．重要な基本的注意

8.1 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。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。［1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照］
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。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。［1.1、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。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。［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を確認すること。［9.1.3、11.1.8参照］

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。［9.5.2、9.7.1参照］

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。

8.7 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。［11.1.3、15.1.3参照］

8.8 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。

8.9 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。

****8.10** 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%、壊疽性膿皮症0%、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3.7%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。

8.11 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。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。

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、1.2.1、2.1、8.1、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、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(2) 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、2.2、8.3、11.1.2参照］

・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 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、致命的な例も報告されている。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。［8.4、11.1.8参照］

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、1.3、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。

9.1.5 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。［11.1.6参照］

9.1.6 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］

9.5 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、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。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。［8.5参照］

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。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。［16.8.1参照］

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 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。［8.5参照］

〈若年性特発性関節炎〉

****9.7.2** 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児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。

〈潰瘍性大腸炎〉

****9.7.3** 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児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。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

****9.7.4** 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

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。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。

10. 相互作用

10.2 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

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（0.3%）、肺炎（2.6%）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。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を発現した場合は、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、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 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。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 ループス様症候群（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

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、9.1.4参照]

11.1.5 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。[2.3参照]

11.1.6 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。[9.1.5参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

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。[9.1.6参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT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。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。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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）(14.7%)	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上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、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	-
**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）(50.0%)、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
**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、鼠径ヘルニア、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
** 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）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡	皮膚真菌感染、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、単径部腫瘤、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
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
** 投与部位	注射部位反応[注)]（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(23.7%)	-	-	-

注）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。

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

*14.1.2 皮膚病変のある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。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、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 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 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]

15.1.5 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[1)～10)]。[1.1、8.2参照]

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。

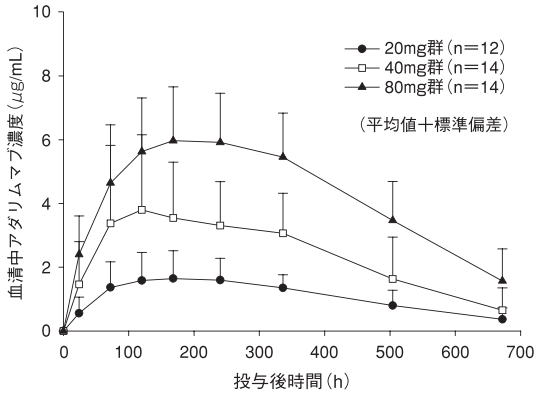
16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

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（日本人データ）。



	20mg群	40mg群	80mg群
C_{max} (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T_{max} (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）

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C_{max}及びT_{max}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（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

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（日本人データ）。

〈化膿性汗腺炎〉

16.1.3 反復投与

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。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

〈壊疽性膿皮症〉

＊16.1.4 反復投与

壊疽性膿皮症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18～23μg/mLであった（日本人データ）。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

16.1.5 反復投与

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（日本人データ）。

〈強直性脊椎炎〉

16.1.6 反復投与

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（日本人データ）。

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.7 反復投与

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（日本人データ）。

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.8 反復投与

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9μg/mLであった（日本人データ）。

〈クローン病〉

16.1.9 反復投与

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5～7μg/mLであった。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3μg/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7～9μg/mLであった（日本人データ）。

〈潰瘍性大腸炎〉

＊＊16.1.10 反復投与

(1) 成人

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6～9μg/mLであった（日本人データ）。

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週目及び6週目に40mg、8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14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大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15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16.1.11 反復投与

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8μg/mLであった（日本人データ）。

16.3 分布

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（外国人データ）。

16.4 代謝

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。

16.5 排泄

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。

16.8 その他

16.8.1 乳汁中移行

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[11]（外国人データ）。［9.6参照］

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相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例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ACR20%改善基準（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[12]。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13.8%（12/87例）	44.0%§（40/91例）	50.6%§（44/87例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20.4%）、鼻咽頭炎42例（15.8%）、抗核抗体陽性33例（12.5%）、注射部位そう痒感19例（7.2%）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）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334例を対象とし、基礎治療薬としてMTX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modified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）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、関節破壊の進展防止効果が確認された[13]。

表2：mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時の変化量（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。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15.2%）、肝機能異常14例（8.2%）、ALT増加13例（7.6%）、AST増加11例（6.4%）、注射部位反応、発疹各10例（5.8%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例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[14]。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19.1%（21/110例）	46.0%§（52/113例）	53.4%§（55/103例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20.0%）、鼻炎75例（17.3%）、発疹68例（15.7%）、注射部位反応46例（10.6%）、そう痒症41例（9.4%）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）

過去にMTX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799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX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[1]。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時の変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対MTX併用　プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX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。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX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[2]。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時の変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例(19.6%)、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

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Hidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、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。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40.0%）、上咽頭炎5例（33.3%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

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。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[15]。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	26.0%（40/154例）	41.8%§（64/153例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

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。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[15]。[5.3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	27.6%（45/163例）	58.9%§（96/163例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

[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。

〈壊疽性膿皮症〉

＊17.1.9 国内第Ⅲ相試験

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象[注]とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100, 標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54.5%§（12/22例）であった[16]。[5.4参照]

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13.6%）等であった。

注)経口ステロイドはプレドニゾロン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

§p<0.001　閾値有効率を20%と仮定し、1標本χ^2検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

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）169例を対象とした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反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[17]。

表9：16週後のPASI75反応率

	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

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

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10例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[18]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（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）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTX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[19]。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14.2%（23/162例）	57.6%§（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（mTSS）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。

表11：24週後のmTSS変化量

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時の変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62§

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

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41例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[20]。

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例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（ASAS20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた[3]。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20.6%（22/107例）	58.2%§（121/208例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17.1.15 国内第Ⅲ相試験

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25例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MTX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[21]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

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171例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MTX併用群94.1%（80/85例）、非併用群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[22]。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
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

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。

48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

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20例を対象注)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[23]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

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。

〈クローン病〉

17.1.18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(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）90例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150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	13.0%（3/23例）	33.3%（11/33例）

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例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[24]。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9.1%（2/22例）	38.1%（8/21例）

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

17.1.19 国内第Ⅲ相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例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。

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

17.1.20 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

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活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例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て有意に優れていた[9]。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12.2%（9/74例）	35.5%§（27/76例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

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）325例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。

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[25]。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7.2%（12/166例）	21.4%§（34/159例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

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活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（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いて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[4]。

表18：26週後及び56週後の寛解率

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17.1%（29/170例）	39.5%§（68/172例）
	56週	11.8%（20/170例）	36.0%§（62/172例）

§p<0.001　対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

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）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、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週後）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[26]。［5.11参照］

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。

表19：8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11.5%（11/96例）	10.0%（9/90例）
	52週[b]	7.3%（7/96例）	20.0%（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。

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42.9%）、注射部位反応18例（10.2%）等であった。

17.1.22 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、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）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、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[27]。

表20：8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.2%（12/130例）	18.5%§（24/130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

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5.8%）、疲労9例（4.0%）、頭痛7例（3.1%）、鼻咽頭炎6例（2.7%）であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、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518例（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における寛解率は、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[28]。

注)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。

表21：8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.3%（23/246例）	16.5%§（41/248例）
寛解率[a]（52週）	8.5%（21/246例）	17.3%§（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

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

****17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、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（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者[注)]を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率[a)]を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた[29]。

表22：52週後の寛解率

	40mg隔週	40mg週1回
外国人集団	29.0%（42/145例）	39.5%（60/152例）
統合集団	30.1%（49/163例）	41.1%§（72/175例）

§ p<0.05　対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

注)抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。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。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、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（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者注)を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率a)を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群b)と標準用量群c)を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて有意に高かった[30]。

表23：8週後及び52週後の寛解率

		併合（高用量b＋標準用量c）	高用量b	標準用量c
外国人集団	寛解率a（8週）	53.2%§（41/77例）	59.6%§（28/47例）	43.3%（13/30例）
	寛解率a（52週）	37.1%§（23/62例）	45.2%§（14/31例）	29.0%（9/31例）
統合集団	寛解率a（8週）	51.8%§（43/83例）	58.8%§（30/51例）	40.6%（13/32例）
	寛解率a（52週）	35.8%§（24/67例）	44.1%§（15/34例）	27.3%（9/33例）

§：統計学的有意（多重性調整後）　閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）

高用量群b)の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群b)の維持期（8週以降52週まで）で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

注)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。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

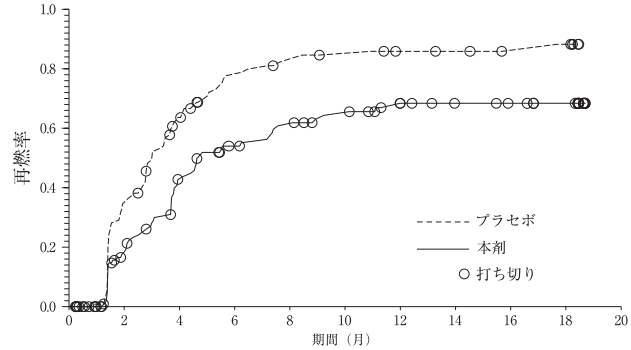
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

17.1.25 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/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）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）

表25：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

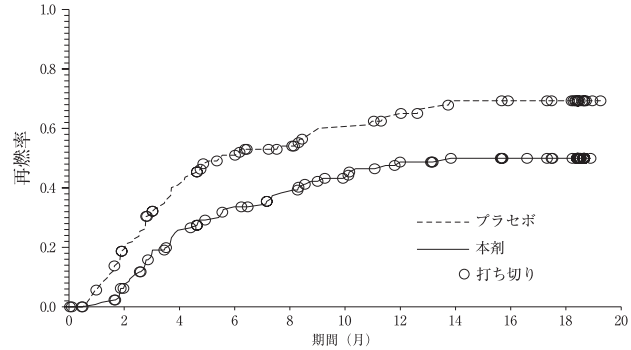
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

17.1.26 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/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）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）

表26：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

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例（21.4%）、鼻咽頭炎23例（17.6%）、頭痛17例（13.0%）、疲労14例（10.7%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNFαに選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・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）。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[31]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）
（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約148,000
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

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

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）

23．主要文献

文献請求番号

1）Breedveld FC，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 26-37 HUR-0005
2）Keystone EC，et al.: Arthritis Rheum．2004; 50: 1400-1411 HUR-0004
3）van der Heijde D，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 2136-2146 HUR-0008
4）Colombel JF，et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65 HUR-0011
5）Weinblatt ME，et al.: Arthritis Rheum．2003; 48: 35-45 HUR-0002
6）Furst DE，et al.: J．Rheumatol．2003; 30: 2563-2571 HUR-0003
7）Gladman DD，et al.: Ann．Rheum．Dis．2007; 66: 163-168 HUR-0006
8）Gladman DD，et al.: Arthritis Rheum．2007; 56: 476-488 HUR-0007
9）Hanauer SB，et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333 HUR-0009
10）Sandborn WJ，et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239 HUR-0010
11）Ben-Horin S，et al.: Clin．Gastroenterol．Hepatol．2010; 8: 475-476 HUR-1559
12）Miyasaka N．The CHANGE Study Investigators: Mod．Rheumatol．2008; 18: 252-262 HUR-0013
13）Takeuchi T，et al.: Ann．Rheum．Dis．2014; 73: 536-543 HUR-1588
14）van de Putte LBA，et al.: Ann．Rheum．Dis．2004; 63: 508-516 HUR-0001
15）Kimball AB，et al.: N．Engl．J．Med．2016; 375: 422-434 HUR-1284
16）社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
17）Asahina A，et al.: J．Dermatol．2010; 37: 299-310 HUR-0259
18）Morita A，et al.: J．Dermatol．2018; 45: 1371-1380 HUR-1623
19）Mease PJ，et al.: Arthritis Rheum．2005; 52: 3279-3289 HUR-0148
20）Kobayashi S，et al.: Mod Rheumatol．2012; 22: 589-597 HUR-1594
21）Imagawa T，et al.: Clin．Rheumatol．2012; 31: 1713-1721 HUR-1595
22）Lovell DJ，et al.: N．Engl．J．Med．2008; 359: 810-820 HUR-0050
23）Tanida S，et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol．2015; 13: 940-948 HUR-1175
24）Watanabe M，et al.: J．Crohns Colitis 2012; 6: 160-173 HUR-0443
25）Sandborn WJ，et al.: Ann．Intern．Med．2007; 146: 829-838 HUR-0055
26）Suzuki Y，et al.: J Gastroenterol．2014; 49: 283-294 HUR-1074
27）Reinisch W，et al.: Gut 2011; 60: 780-787 HUR-0477
28）Sandborn WJ，et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265 HUR-0479
29）社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
30）社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2）
31）Salfeld J，et al.: Arthritis Rheum．1998; 41: S57 HUR-0016

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874
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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.3 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

最新の添付文書を参照すること

＊2019年12月改訂（第2版）
2019年5月改訂

日本標準商品分類番号
873999

完全ヒト型可溶性TNFα/LTαレセプター製剤
エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月
注　　意：20.取扱い上の注意参照

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品注）

エンブレル® 皮下注25mg シリンジ0.5mL
エンブレル® 皮下注50mg シリンジ1.0mL

ENBREL® 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Injection
ENBREL® 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Injection

	25mg	50mg
承認番号	22000AMX00942	22200AMX00281
販売開始	2008年6月	2010年10月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、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、2.1-2.3、2.5、7.2、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.5、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.6、15.1.8-15.1.10参照］

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、2.2、7.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6参照］

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、死亡例も報告されている。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。［1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.2参照］
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。

1.3 脱髄疾患の臨床症状・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、2.5、9.1.5、11.1.5参照］

1.4 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者［敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1、15.1.6参照］

2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、7.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、11.1.1参照］

2.3 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］

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.5 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、9.1.5、11.1.5参照］

2.6 うっ血性心不全の患者［11.1.12、15.1.7参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンブレル皮下注25mg シリンジ0.5mL	エンブレル皮下注50mg シリンジ1.0mL
有効成分・含量（1シリンジ中）	エタネルセプト（遺伝子組換え） 25mg	エタネルセプト（遺伝子組換え） 50mg
添加剤（1シリンジ中）	リン酸一水素ナトリウム二水和物 0.6mg リン酸二水素ナトリウム 1.5mg L-アルギニン塩酸塩 2.7mg 塩化ナトリウム 2.9mg 精製白糖 5.0mg	リン酸一水素ナトリウム二水和物 1.2mg リン酸二水素ナトリウム 2.9mg L-アルギニン塩酸塩 5.3mg 塩化ナトリウム 5.8mg 精製白糖 10.0mg

3.2 製剤の性状

販売名	エンブレル皮下注25mg シリンジ0.5mL	エンブレル皮下注50mg シリンジ1.0mL
＊色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液	
pH	6.1～6.5	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

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症状が残る場合に投与すること。

6. 用法及び用量

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

7.2 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。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。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、11.1.1参照]

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TNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため、本剤の投与に際しては、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替えの際も注意すること。また、患者に対し、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、1.2.1、2.1、2.2、7.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、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。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、2.3、9.1.2、11.1.2参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。[9.1.4参照]

8.4 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2参照]

8.5 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[11.1.7、15.1.2参照]

8.6 本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位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。[14.2.3参照]

8.7 患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）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。このような患者には、速やかに血液検査等を実施すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.2、8.1、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.6、11.1.1、11.1.4参照]

8.8 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、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、1.2.1、2.2、7.2、8.1、8.7、9.1.1、11.1.1、15.1.8-15.1.10参照]

8.9 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。自己投与を適用する場合は、使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全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、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

8.10 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。

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［1.1、1.2.1、2.1、2.2、7.2、8.1、8.7、8.8、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) 結核の既感染者では、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的に行う（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）など、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、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。

・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 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。[1.1、1.2.1、8.1、8.7参照]

9.1.4 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]

9.1.5 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。

(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。[1.1、1.3、2.5、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を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.4参照]

9.1.7 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。[11.1.6参照]

9.1.8 ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある患者

過敏反応がおこることがあるので発現に注意すること。本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有している。

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。

9.5.2 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告があり、感染症発現のリスクが否定できない。[8.4参照]

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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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。

10．相互作用

10.2 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
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序不明。

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（0.2%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む、1.5%）、真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.5%）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。[1.1、1.2.1、2.1、2.2、7.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、15.1.6参照]

11.1.2 結核（0.1%未満）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、9.1.2参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応（0.5%）

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及びじん麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。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。

11.1.4 重篤な血液障害（0.8%）

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。[8.7、9.1.6参照]

11.1.5 脱髄疾患（頻度不明）

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、1.3、2.5、9.1.5参照]

11.1.6 間質性肺炎（0.7%）

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、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチ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。[9.1.7参照]

11.1.7 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満）

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。[8.5、15.1.2参照]

11.1.8 肝機能障害（3.1%）

AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.9 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.1%未満）**、多形紅斑**（0.1%未満）

11.1.10 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）

11.1.11 急性腎障害（0.1%）**、ネフローゼ症候群**（0.1%未満）

11.1.12 心不全（0.1%未満）[2.6、15.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	胸水、喘息、喀痰、嗄声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞	
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症	じん麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿痂疹、皮膚乾燥、爪感染、爪の異常、胼胝、光線過敏症、膿疱性乾癬、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齲歯、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、膵炎	
投与部位	注射部位反応[注1)]（紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎､疼痛､挫傷等）			
泌尿器		尿路感染（膀胱炎等）、腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠	錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇、LDH上昇		
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、IgA血管炎等）	
血液		白血球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	
眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼乾燥、眼のちらつき、眼痛、強膜炎、眼の異常感	
筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）	関節痛、筋痛、ループス様症候群、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症	
抵抗機構		帯状疱疹、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
その他	発熱	倦怠感､浮腫（局所性を含む）、出血､胸痛､中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少	

注1）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。
注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれるおそれがある。
関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の使用成績調査結果を含む。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与約15～30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお､着色異物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 本剤は、1回の投与量が25mg又は50mgの患者にのみ投与すること。

14.2.2 本剤は、1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.3 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。[8.6参照]

14.2.4 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

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（長期試験の投与期間3～112週の中央値）まで、海外では5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 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（≧1:40）、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体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。また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。[8.5、11.1.7参照]

15.1.3 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

15.1.4 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.5 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

15.1.6 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、本剤0.15mg/kg群で30%（9/30例）、0.45mg/kg群で48%（14/29例）、1.5mg/kg群で53%（26/49例）であった[1]。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1参照]

15.1.7 海外でうっ血性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7ヵ月、5.7ヵ月であった）。最初の試験では、本剤25mg週2回群（308例）及び本剤25mg週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。

投与後24週の心不全の悪化は、本剤25mg週2回群が89例（29%）、25mg週3回群が83例（27%）、プラセボ群が62例（20%）であった。また最終死亡例数は、本剤25mg週2回群が55例（18%）、25mg週3回群61例（20%）、プラセボ群が44例（14%）であった。2番目の試験では、1123例が本剤25mg週1回群、本剤25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった[2]。なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある[3]。[2.6、11.1.12参照]

15.1.8 米国におけるDMARD無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での5年間の安全性報告において、本剤を投与した783例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が26例、非黒色腫皮膚癌が15例報告されている。[1.1、8.8参照]

15.1.9 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌は除く）

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表1に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとにNational Cancer Institute SEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results）データベース（SEER1992～1999年；2002年4月版）から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23.594例に対し26例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数0.914例に対し5例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数0.259例、0.010例に対して0例であった（外国人データ）。[1.1、8.8参照]

表1　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群[注1,2]			エンブレル投与群[注2]		
	全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍		全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	予測例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

注1）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
注2）メトトレキサート併用例を含む。

15.1.10 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表2に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。

なお参照データは、非黒色腫皮膚癌がNational Cancer Institute SEERデータベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry（Harris et al, 2001）のデータを使用した。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数41.745例に対し、15例（皮膚扁平上皮癌4例、基底細胞癌11例）であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数0.573例に対し、0例であった（外国人データ）。[1.1、8.8参照]

表2　非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群[注1,2]			エンブレル投与群[注2]		
	全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍		全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	予測例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

注1）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
注2）メトトレキサート併用例を含む。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤をマウス、ラット等の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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（エンブレル皮下注用25mg）

(1) 日本人における成績

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト10mg、25mg及び50mgを単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

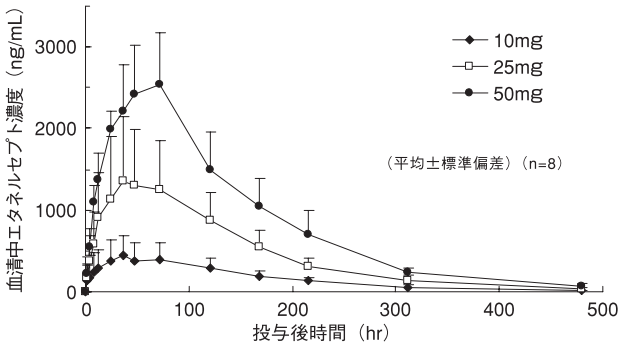


図1　エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1　薬物動態パラメータ（n＝8）

	AUC_{0-480}（μg・hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	CL/F（mL/hr）	$t_{1/2}$（hr）
10mg S.C.	76.5 ±33.4	78.6 ±33.7	474 ±230	43.5 ±19.2	153.1 ±73.5	87.6 ±18.1
25mg S.C.	222.3 ±91.9	227.3 ±91.9	1415 ±761	52.5 ±16.9	134.5 ±78.1	86.3 ±22.5
50mg S.C.	412.0 ±95.7	419.6 ±98.7	2668 ±684	49.5 ±16.3	125.0 ±28.6	77.9 ±10.3

平均値±標準偏差

8名の健康成人男子に、50mgを単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した[4]。

(2) 外国人における成績

米国の健康成人に、エタネルセプト10mg、25mg又は50mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった[5,6]。

表2　薬物動態パラメータ

	n	AUC_{0-480}（μg・hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	CL/F（mL/hr）	$t_{1/2}$（hr）
10mg S.C.	6	79.0 ±24.4	81.7 ±24.6	425 ±205	66 ±22	132 ±41	92 ±8
25mg S.C.	26	241.7 ±76.0	245.2 ±76.6	1650 ±660	49 ±17	113.8 ±42	72.1 ±13.6
50mg S.C.	28	460 ±179	502 ±196	3440 ±1920	48 ±21	118 ±52	78.0 ±17.4

平均値±標準偏差

米国の健康成人33名を対象に実施した生物学的同等性試験[7]の結果、エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mLは、調製したエンブレル皮下注用25mg（凍結乾燥製剤）と生物学的に同等であることが確認された（外国人データ）。

16.1.2 反復投与（エンブレル皮下注用25mg）

(1) 週2回投与

日本人関節リウマチ患者99名に10mg又は25mgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの平均血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）は、投与開始1ヵ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持していた。また、52週間投与したときの血清中濃度も12週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

(2) 週1回投与

日本人関節リウマチ患者に50mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときと同様であり、また、25mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときとほぼ同様であった[8]。

16.4 代謝

エタネルセプトがTNFに結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。

16.5 排泄

エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の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（有効性解析対象症例数147例）における12週評価日の「ACR改善基準による有効率（ACR20）[注1)]」を、表1に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表1　12週評価日のACR20（週2回投与）

投与量（×2/週）	プラセボ	10mg	25mg
ACR20[注1)] ［改善基準に達した症例数/総症例数］	6.3% ［3/48］	64.0% ［32/50］	65.3% ［32/49］

注1）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%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用の発現率は、本剤10mg群69.2%（36/52例）、本剤25mg群60.8%（31/51例）及びプラセボ群54.0%（27/50例）であった。主な副作用は、本剤10mg群で注射部位反応15.4%（8/52例）、鼻咽頭炎13.5%（7/52例）、皮膚炎7.7%（4/52例）、本剤25mg群で注射部位反応15.7%（8/51例）、鼻咽頭炎11.8%（6/51例）、注射部位紅斑9.8%（5/51例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（25mg週2回投与と50mg週1回投与の比較）

本剤の25mg週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mgを週2回4週間投与に続き、50mg週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験（有効性解析対象症例数41例）における4週評価日（25mg週2回投与終了時）及び12週評価日（50mg週1回投与終了時）の28関節疾患活動性スコア（DAS28）（平均値）は、それぞれ3.26及び3.13（両群の差：-0.10）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤25mg週2回群2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群12.2%（5/41例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤25mg週2回群で発疹2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群で腹痛、口内乾燥、胃潰瘍、耳下腺腫大、末梢性浮腫、光線性皮膚症各2.4%（各1/41例）であった。感染症の発現率は、本剤25mg週2回群2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群17.1%（7/41例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、本剤25mg週2回群では認められず、本剤50mg週1回群で2.4%（1/41例）に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（10mg週2回投与と25mg週1回投与の比較）

DMARD無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg週2回投与及び25mg週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数95例）における12週評価日のDAS28のベースラインからの変化量（平均値）は、10mg週2回投与群及び25mg週1回投与群それぞれにおいて2.07及び2.25（両群の差：-0.18）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg週2回群17.0%（8/47例）、本剤25mg週1回群22.9%（11/48例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg週2回群で肝障害、発疹各4.3%（各2/47例）、本剤25mg週1回群でALT増加、AST増加各8.3%（各4/48例）であった。感染症の発現率は、本剤10mg週2回群21.3%（10/47例）、本剤25mg週1回群8.3%（4/48例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg週2回群10.6%（5/47例）、本剤25mg週1回群16.7%（8/48例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数542例、有効性評価解析対象症例数550例）におけるベースラインから52週評価日までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表2に示す。本剤投与群は、メトトレキサート群（MTX群）に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg投与群のACR20は、24週評価日でそれぞれ77.0%、77.5%、52週評価日でそれぞれ75.9%、78.6%であり、MTX群では24週評価日で56.3%、52週評価日で62.5%であった。本剤投与群は、MTX群に比較しいずれも有意に高かった[9]。

表2　52週評価日のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート[注2)]	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	171	190	181
mTSSのベースラインからの平均変化量 ［標準誤差］	9.82 ［1.16］	5.19[a)] ［0.93］	3.33[a)] ［0.73］
中央値	4.00	1.00	0.50

a）p<0.0001対メトトレキサート群、共分散分析モデルを使用
注2）1週間に6～8mgを2～3回に分割して投与。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群41.7%（80/192例）、本剤25mg群41.2%（75/182例）及びMTX群43.8%（77/176例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg群でALT増加4.7%（9/192例）、AST増加4.2%（8/192例）、口内炎3.6%（7/192例）、本剤25mg群でALT増加5.5%（10/182例）、AST増加4.4%（8/182例）、発疹3.8%（7/182例）であった。感染症の発現率は、本剤10mg群37.0%（71/192例）、本剤25mg群38.5%（70/182例）及びMTX群36.4%（64/176例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、本剤10mg群20.8%（40/192例）、

本剤25mg群20.3%（37/182例）及びMTX群1.7%（3/176例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

DMARDの効果が減弱した活動性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（有効性解析対象症例数180例）において、投与開始85日後のACR20を表3に示す。

有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m^{2}群のACR20は他群と比較して有意に高かった[10]。

表3　投与開始85日後のACR20

体表面積あたり投与量（×2/週）	プラセボ	0.25mg/m^2	2mg/m^2	16mg/m^2
症例数	44	46	46	44
ACR20[注1)]	14%	33%	46%	75%

注1）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%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用の発現率は、本剤0.25mg/m^{2}群21.7%（10/46例）、本剤2mg/m^{2}群26.1%（12/46例）、本剤16mg/m^{2}群72.7%（32/44例）及びプラセボ群18.2%（8/44例）であった。主な副作用は、本剤0.25mg/m^{2}群で嘔気8.7%（4/46例）、投与部位反応4.3%（2/46例）、本剤2mg/m^{2}群で投与部位反応13.0%（6/46例）、浮動性めまい2%（2/46例）、本剤16mg/m^{2}群で投与部位反応52.3%（23/44例）、浮動性めまい、発疹、そう痒症、注射部位過敏各4.5%（各2/44例）であった。

（注：本邦で本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射である。）

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

DMARDの効果が減弱した活動性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（有効性解析対象症例数229例）において、投与開始2週、3ヵ月及び6ヵ月後のACR20を表4に示す。本剤投与群のACR20は2週、3ヵ月及び6ヵ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2週間後から効果の発現が認められた[11]。

表4　投与開始2週、3ヵ月、6ヵ月後のACR20

投与量（×2/週）		プラセボ	10mg	25mg
症例数		79	73	77
ACR20[注1)]	2週	1%	18%	31%
	3ヵ月	23%	47%	62%
	6ヵ月	11%	53%	60%

注1）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%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群28.9%（22/76例）、本剤25mg群25.6%（20/78例）及びプラセボ群11.3%（9/80例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg群で頭痛5.3%（4/76例）、鼻炎3.9%（3/76例）、発疹、脱毛症、咳嗽増加、下痢、嘔気各2.6%（各2/76例）、本剤25mg群で頭痛5.1%（4/78例）、発疹、そう痒症各3.8%（各3/78例）、脱毛症、咳嗽増加各2.6%（各2/78例）であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg群56.6%（43/76例）、本剤25mg群57.7%（45/78例）及びプラセボ群37.5%（30/80例）であった。投与部位反応は、本剤10mg群で43.4%（33/76例）、本剤25mg群で47.4%（37/78例）及びプラセボ群で12.5%（10/80例）に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（25mg週2回投与と50mg週1回投与の比較）

本剤の25mg週2回投与及び50mg週1回投与のDMARD無効の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（有効性解析対象症例数420例）における8週評価日のACR改善基準による有効率（ACR20）は、本剤50mg週1回群において50%（107/214）、25mg週2回群において49%（75/153）であり、有効性における非劣性が検証された。

8週までの副作用の発現率は、本剤50mg週1回群38.3%（82/214例）、本剤25mg週2回群41.8%（64/153例）及びプラセボ群32.1%（17/53例）であった。8週までに発現した主な副作用は、本剤50mg週1回群で注射部位反応17.8%（38/214例）、発疹5.1%（11/214例）、頭痛3.7%（8/214例）、本剤25mg週2回群で注射部位反応17.0%（26/153例）、悪心7.8%（12/153例）、頭痛6.5%（10/153例）であった。16週までの副作用の発現率は、本剤50mg週1回群43.5%（93/214例）、本剤25mg週2回群47.7%（73/153例）であった。主な副作用は、本剤50mg週1回群で注射部位反応18.2%（39/214例）、発疹6.1%（13/214例）、頭痛4.7%（10/214例）、本剤25mg週2回群で注射部位反応18.3%（28/153例）、悪心8.5%（13/153例）、頭痛7.2%（11/153例）であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の早期関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数616例、有効性評価解析対象症例数632例）におけるベースラインから1年後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）を用いて評価した結果を表5に示す。本剤25mg群は、メトトレキサート群（MTX群）及び本剤10mg群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg群のACR20は、それぞれ55%、69%であり、MTX群では64%であった[12]。

表5　1年後のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート[注3)]	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	213	199	204
mTSSのベースラインからの平均変化量［標準誤差］	1.74［0.30］	1.44［0.30］	0.77[a,b)]［0.18］
中央値	0.48	0.00	0.00

a）p<0.001対メトトレキサート群、罹病期間で層別したvan Elteren検定
b）p<0.05対10mg投与群、罹病期間で層別したvan Elteren検定
注3）1週間に20mgまで。

副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群52.9%（110/208例）、本剤25mg群57.0%（118/207例）及びMTX群68.2%（148/217例）であった。主な副作用（感染症及び投与部位反応を除く）は、本剤10mg群で頭痛13.9%（29/208例）、悪心9.6%（20/208例）、下痢7.7%（16/208例）、本剤25mg群で頭痛10.6%（22/207例）、悪心9.2%（19/207例）、浮動性めまい7.7%（16/207例）であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg群75%（156/208例）、本剤25mg群79.7%（165/207例）及びMTX群80.6%（175/217例）であった。投与部位反応は、本剤10mg群30.8%（64/208例）、本剤25mg群38.2%（79/207例）及びMTX群8.3%（18/217例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エタネルセプトは、ヒトTNF可溶性レセプター部分が、過剰に産生されたTNF α及びLT αを、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤とTNF α及びLT αとの結合は可逆的であり、いったん捕捉したTNF α及びLT αは再び遊離される。

エタネルセプトはU937細胞表面のTNF受容体に対するTNFの結合を阻害した（解離定数（Ki）＝1×10^{-10}M）。

18.2 関節炎抑制作用

18.2.1 ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5μg/joint以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

18.2.2 マウスⅡ型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対して、1μg/body以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150μg/bodyの腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗Ⅱ型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

18.3 TNFファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトはTNF α及びLT αのいずれに対しても結合親和性を有するが、LT βに対する結合親和性は持たない。

18.4 TNFの細胞傷害に対する抑制作用

L929細胞のTNF誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは10ng/mL以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した（*in vitro*）。

18.5 IL-1 α併用TNF誘発致死に対する抑制作用

マウスのIL-1 α（30μg/body）併用TNF（3μg/body）誘発致死に対して、エタネルセプトは30μg/body以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した（*in vivo*）。

18.6 細胞傷害活性

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エタネルセプト（遺伝子組換え）［Etanercept（genetical recombination）］

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor(human)fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1(human γ 1-chain Fc fragment), dimer

分子量：約150,000

本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒトIgG1のFc領域と分子量75kDa（p75）のヒト腫瘍壊死因子Ⅱ型受容体（TNFR-Ⅱ）の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

総アミノ酸数：934個

20．取扱い上の注意

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。
また、外箱開封後も光を遮り保存すること。凍結を避けること。

22．包装

〈エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL〉

4シリンジ

〈エンブレル皮下注50mgシリンジ1.0mL〉

2シリンジ

23．主要文献

1）Fisher CJ，et al.：N Engl J Med．1996；334（26）：1697-1702
2）Mann DL，et al.：Circulation．2004；109（13）：1594-1602
3）Chung ES，et al.：Circulation．2003；107（25）：3133-3140
4）Kawai S，et al.：J Clin Pharmacol．2006；46（4）：418-423
5）Korth-Bradley J，et al.：Ann Pharmacother．2000；34（2）：161-164
6）社内資料：生物学的同等性試験結果：20021643試験（承認年月日：2004.11.05、申請資料概要ヘ.3.2.1）
7）Sullivan JT，et al.：J Clin Pharmacol．2006；46（6）：654-661
8）Takeuchi T，et al.：Mod Rheumatol．2015；25（2）：173-186
9）Takeuchi T，et al.：Mod Rheumatol．2013；23（4）：623-633
10）Moreland LW，et al.：N Engl J Med．1997；337（3）：141-147
11）Moreland LW，et al.：Ann Intern Med．1999；130（6）：478-486
12）Genovese MC，et al.：Arthritis Rheum．2002；46（6）：1443-1450

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

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）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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（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。

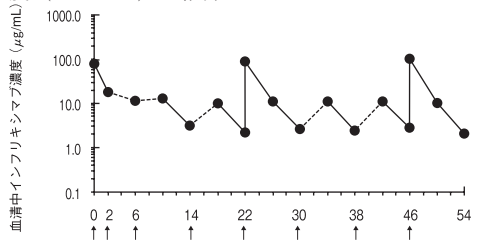
16. 薬物動態

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。



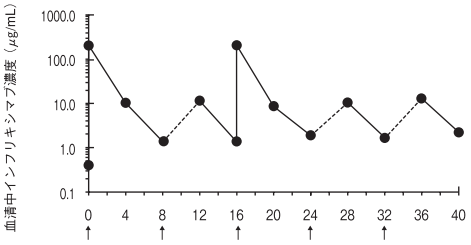
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

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。



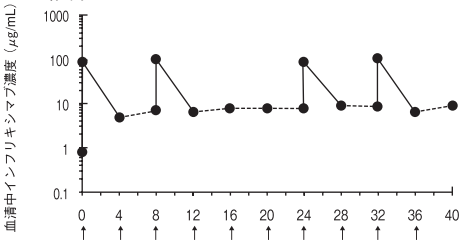
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

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。



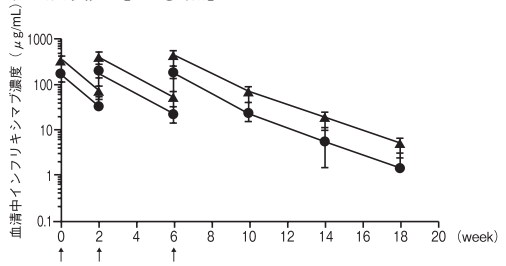
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

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）

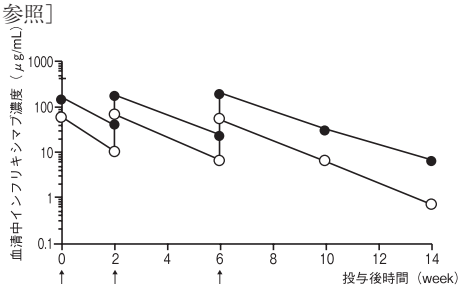
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

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

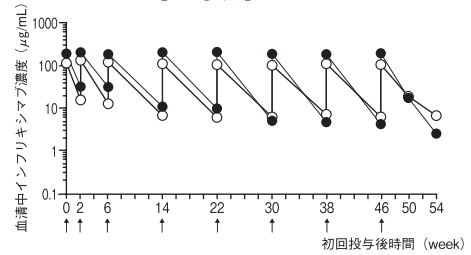
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8参照]

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

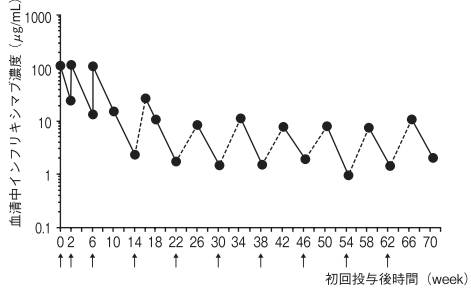
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

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]



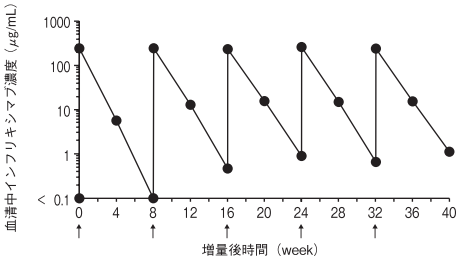
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン，n=27～35)
↑：レミケード投与

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）

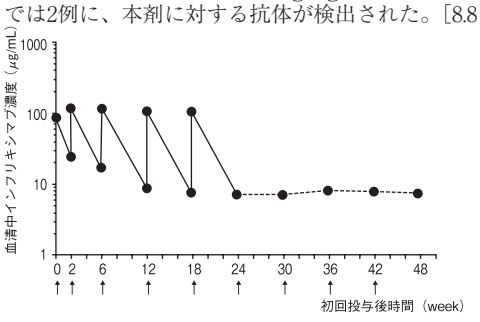
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

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

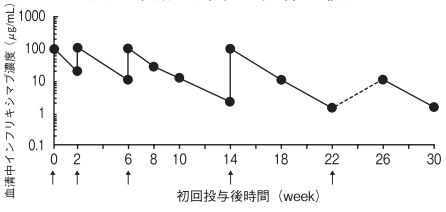
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

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）

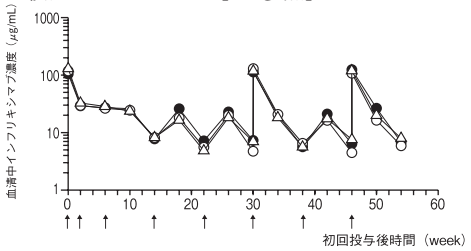
16.1.13 反復投与における薬物動態

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

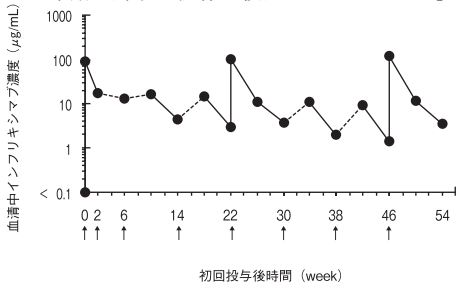
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

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]

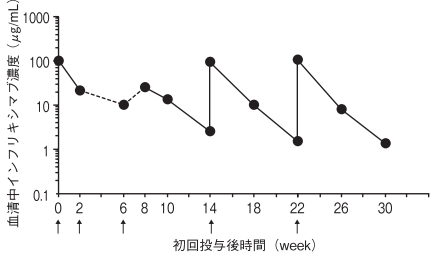
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

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）

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.8.1 添付文書（案）

大正製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示す。

最新の添付文書を参照すること

20**年**月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24カ月

承認番号	
販売開始	

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品 注)

TNFα阻害薬
（一本鎖ヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤）
オゾラリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ナノゾラ®皮下注30 mg シリンジ

Nanozora® 30 mg Syringes for S.C. Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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、8.1-8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.3参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、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、8.1、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（胸膜、リンパ節）を含む結核が発症し、死亡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、9.1.3、11.1.5参照]

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。[5.1参照]

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、8.1、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、8.3、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、11.1.5参照]

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ナノゾラ皮下注30 mgシリンジ
有効成分	オゾラリズマブ（遺伝子組換え） 30 mg
添加剤 （1シリンジ0.375 mL中）	L－ヒスチジン 1.164 mg 精製白糖 28.13 mg ポリソルベート80 0.0375 mg 塩酸 適量

本剤は遺伝子組換え技術により、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	ナノゾラ皮下注30 mg シリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色～微褐色の澄明又はわずかに乳白色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ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症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30 mgを4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。

7.2 本剤と他の生物製剤や、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（局所製剤以外）の併用について、有効性及び安全性は確立していないので併用を避けること。

7.3 本剤による治療反応は、通常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、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

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免疫能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、1.2.1、2.1、8.2、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

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、15.1.3参照］

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、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

8.6 注射部位において紅斑、腫脹、そう痒感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、医師の管理指導のもとで実施すること。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。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ともに、使用済みの注射器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（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、1.2.1、2.1、8.1、8.5、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、1.2.2、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、2.2、8.3、11.1.2参照］

- 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、11.1.5参照］

(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。［1.1、1.3、2.4、11.1.5参照］

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。［11.1.7参照］

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。［11.1.4参照］

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**

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回ると判断される場合にのみ投与すること。サルで流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の増加が認められ、ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、サルで胎盤通過性が認められている。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者から生まれた出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。サル出生児で細菌感染による死亡が認められている。

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、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**

蜂巣炎（0.7%）、肺炎（0.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照］

11.1.2 **結核**（頻度不明）

結核（播種性結核）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 **ループス様症候群**（頻度不明）

11.1.4 **間質性肺炎**（2.4%）

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チ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］

11.1.5 **脱髄疾患**（頻度不明）

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、1.3、2.4、9.1.3参照］

11.1.6 **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。

11.1.7 **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、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。［9.1.4参照］

11.2 **その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害			貧血、鉄欠乏性貧血、白血球減少症、リンパ節炎
耳および迷路障害			頭位性回転性めまい
眼障害			アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎
胃腸障害			上腹部痛、下痢、腸炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、口内炎
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位紅斑	注射部位疼痛、倦怠感、注射部位腫脹
肝胆道系障害		肝機能異常	脂肪肝、肝障害
免疫系障害			サルコイドーシス
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	気管支炎、結膜炎、帯状疱疹、咽頭炎、肺炎、上気道感染、口腔ヘルペス	細菌性膣症、蜂巣炎、子宮頚管炎、胃腸炎、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、歯肉炎、単純ヘルペス、インフルエンザ、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、外耳炎、爪囲炎、歯髄炎、副鼻腔炎、皮膚感染、皮下組織膿瘍、足部白癬、扁桃炎、外陰部膿瘍、ウイルス性腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、白血球数減少、細胞マーカー増加	血中尿酸増加、低比重リポ蛋白増加、好中球数減少、血中リン増加、血中β-D-グルカン増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、B型肝炎DNA測定陽性、便潜血陽性、肝機能検査値上昇
代謝および栄養障害			脂質異常症、高脂血症
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）			肺腺癌
神経系障害			頭痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、喀痰増加、口腔咽頭痛

	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚および皮下組織障害			皮膚嚢腫、皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、固定疹、口囲皮膚炎、そう痒症、膿疱性乾癬、発疹、蕁麻疹、乾癬様皮膚炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与30分程度前に冷蔵庫から取り出し、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。

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、同一箇所への繰り返しの注射は避けること。

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）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、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]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤を4週間隔で52週間投与したところ、抗薬物抗体陽性となった被験者及び抗薬物抗体の抗体価が一定以上増加した被験者の合計は、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート併用）では30.8%（44/143例）、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート非併用）では46.8%（44/94例）であり、中和抗体陽性となった被験者はそれぞれ7.0%（10/143例）、27.7%（26/94例）であった。中和抗体陽性となった一部の被験者では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された[1),2)]。

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験の本剤投与例（618例）における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（95%信頼区間）は、2.60（1.48, 4.59）件/100人・年であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。[1.1、8.2参照]

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のTNFαに対する結合親和性が非常に低いことから、がん原性試験は実施されていない。

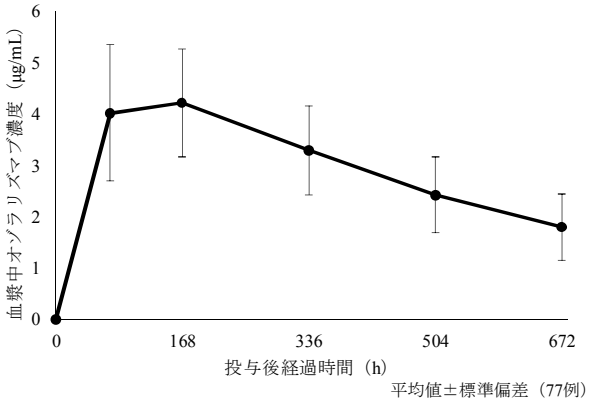
15.2.2 本剤は細胞性免疫反応を調整するTNFαの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。非臨床試験では、宿主免疫能に影響し発生したと考えられる細菌感染に関連した変化（皮膚の発赤、蜂巣炎、液状便、細菌感染又は細菌性敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡など）がカニクイザル39週間投与試験で認められた。同様の細菌感染に関連した変化はカニクイザルの出生前及び出生後の発生に関する試験においても認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

メトトレキサート治療で効果不十分な日本人関節リウマチ患者に本剤30 mgを皮下投与したときの初回投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを示す[1)]。



平均値±標準偏差（77例）

血漿中オゾラリズマブ濃度推移

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	症例数	平均値±標準偏差 a)
C_{max} (μg/mL)	77	4.55±1.18
t_{max} (h)	77	144 [23.2-336]
$t_{1/2}$ (日)	74	18.2±8.21
$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	74	3280±1280

a) t_{max}は中央値［最小値-最大値］

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に本剤30 mgを反復皮下投与したとき、血漿中オゾラリズマブ濃度は初回投与後16週までに定常状態に達し、定常状態におけるトラフ濃度は約2 μg/mLであった[1),2)]。

16.2 吸収

日本人健康成人男性に本剤を単回皮下及び静脈内投与したときのAUC比より、本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった[3)]。

16.3 分布

日本人健康成人男性に本剤25 mg及び200 mgを単回静脈内投与したとき、分布容積（Vz）の平均値はそれぞれ2.13及び4.13 Lであった[3)]。

16.4 代謝

オゾラリズマブは蛋白質であるため、蛋白質分解によりペプチドやアミノ酸へと代謝されると考えられる。

16.5 排泄

日本人健康成人男性に本剤を単回投与したとき、投与後6日間までの累積尿中排泄量は投与量の約0.1%であった[3)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用　3000-JA試験）

メトトレキサート治療で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で、プラセボ、本剤30 mg及び本剤80 mgを4週に1回皮下投与した。

16週時のACR20改善率は、プラセボ群37.3%（28/75例）に対し、本剤30 mg群で79.6%（121/152例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（$p<0.001$）[1)]。

投与16週でのACR20/50/70改善率 a)（MTX b)併用試験）

	プラセボ＋MTX	本剤30 mg＋MTX
ACR20改善率 （例数）	37.3% (28/75)	79.6% (121/152)
プラセボ群との差 [95%　信頼区間]		42.1% [28.7 － 53.7]
p値 c)		p＜0.001
ACR50改善率 （例数）	12.0% (9/75)	55.9% (85/152)
プラセボ群との差 [95%　信頼区間]		43.9% [31.7 － 53.4]
ACR70改善率 （例数）	2.7% (2/75)	34.2% (52/152)
プラセボ群との差 [95%　信頼区間]		31.6% [20.7 － 39.7]

a) FASを対象としたLOCF法による解析
b) MTX（メトトレキサート）用量：6～16 mg/週
c) TNF阻害薬の使用経験を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified total sharp score）で評価した。本剤30 mgのX線スコアのベースラインからの変化量では、プラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった（p=0.359）[1]。

投与24週でのX線スコア a)（MTX b)併用試験）

	プラセボ＋MTX	本剤30 mg＋MTX
変化量 c)（例数）	0.9±1.9（74）	0.6±2.3（148）
プラセボ群との差 [95%　信頼区間]		-0.3 [-0.8 － 0.3]
p値 d)		p＝0.359

a) FASを対象とした直線外挿法による解析
b) MTX（メトトレキサート）用量：6～16 mg/週
c) ベースラインからの変化量：平均値±標準偏差
d) ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析

本剤30 mg群の副作用発現頻度（52週時）は、42.7%（61/143例）であった。主な副作用は、上咽頭炎9.8%（14/143例）、気管支炎4.9%（7/143例）、上気道感染3.5%（5/143例）であった[1]。

17.1.2 国内第Ⅲ相非盲検試験（メトトレキサート非併用3001-JA試験）

メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象に本剤30 mg及び本剤80 mgを4週に1回反復皮下投与した。24週時のACR20改善率は、本剤30 mg群で67.0%（63/94例）であった[2]。

投与24週でのACR20/50/70改善率 a)（MTX b)非併用試験）

	本剤30 mg
ACR20改善率 （例数）	67.0% (63/94)
ACR50改善率 （例数）	50.0% (47/94)
ACR70改善率 （例数）	25.5% (24/94)

a) FASを対象としたLOCF法による解析
b) MTX（メトトレキサート）

本剤30 mg群の副作用発現頻度（52週時）は39.4%（37/94例）であった。主な副作用は上咽頭炎8.5%（8/94例）、細胞マーカー増加3.2%（3/94例）であった[2]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒトTNFαと高い結合親和性を示し、TNF受容体とTNFαとの相互作用を阻害することでその生理活性を抑制する。

18.2 抗TNFα作用

- 本剤は分泌型ヒトTNFαに結合し、K_d値は20.2 pmol/Lであった[4]。
- ヒトTNFαで誘発されるL929細胞の細胞死を濃度依存的に抑制し、IC_{50}値は22.5 pmol/Lであった[5]。

18.3 関節炎抑制作用

本剤はヒトTNF遺伝子導入マウスにおける関節炎病態を有意に抑制した[6]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
Ozoralizumab (Genetical Recombination)
分子量：38,434.32
本　質：ラマH鎖抗体に由来するヒト化抗ヒト腫瘍壊死因子α（TNFα）抗体の可変部及びヒト化抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部を有するモノクローナル抗体で、363個のアミノ酸残基からなるタンパク質。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は外箱に入れて保管すること。外箱開封後は遮光して保管すること。
20.2 凍結を避けて保管すること。

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

0.375 mL［1シリンジ］

23. 主要文献

1) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.7 、 CTD2.7.2.4.2 、 CTD2.7.2.4.4 、 CTD2.7.3.2.1 、CTD2.7.3.3.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.4.2）［文献請求番号］
2) 社内資料：第Ⅲ相試験（3001-JA）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2.8 、 CTD2.7.2.4.2 、 CTD2.7.2.4.4 、 CTD2.7.3.2.2 、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.7.2）［文献請求番号］
3) 社内資料：第Ⅰ相試験（1001-JA）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.1.2.1、CTD2.7.2.2.2）［文献請求番号］
4) 社内資料：結合親和性（20XX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1）［文献請求番号］
5) 社内資料：TNFα誘発細胞傷害抑制作用（20XX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.2）［文献請求番号］
6) 社内資料：ヒトTNF 遺伝子導入マウスの関節炎に対する抑制作用（20XX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.4）［文献請求番号］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633　　東京都豊島区高田3-24-1
電話　0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.8.2 設定根拠

大正製薬株式会社

目次

1.8.2 設定根拠 5
1.8.2.1 効能又は効果（案）及び設定根拠 5
1.8.2.2 用法及び用量（案）及び設定根拠 7
1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠 11
1.8.2.4 参考文献 21

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
BA	bioavailability	生物学的利用率
csDMARDs	conventional synthetic disease modified anti-rheumatic-drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CDAI	clinical disease activity index	（用語の定義参照）
CRP	c-reactive protein	C反応性蛋白
DAS28	disease activity score 28	（用語の定義参照）
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
HAQ-DI	health assessment questionnaire - disability Index	健康評価質問票-身体機能障害度
hs-CRP	high sensitive CRP	高感度CRP
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
mTSS	modified total sharp score	（用語の定義参照）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SDAI	simplified disease activity index	（用語の定義参照）
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール

試験略名一覧

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

定義一覧

用　語	定　義
ACR20/50/70改善率	ACR改善基準で20/50/70%臨床的改善を示した被験者の割合。
Boolean寛解	ACR/EULARが作成した寛解基準
CDAI	圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）、患者全般VAS及び医師全般VASよりスコア化する疾患活動性の指標
DAS28	圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）及び患者全般VAS、hs-CRP又はESRよりスコア化する疾患活動性の指標
mTSS	単純X線写真を用いて関節破壊を評価する方法
SDAI	CDAI及びhs-CRPよりスコア化する疾患活動性の指標

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な関節リウマチ
5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ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症状が残る場合に投与すること。

1.8.2.1.2 設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び第Ⅲ相試験（3001-JA）の結果をもとに設定した。

1.8.2.1.2.1 臨床症状の改善

本剤は、MTX併用の有無にかかわらず、治療早期から臨床症状の改善作用を示した。

MTXで効果不十分なRA患者を対象とした3000-JA試験（MTX併用）では、16週時のACR20改善率を主要評価項目として設定した。16週時のACR20改善率はプラセボ群で37.3%、本剤30 mg群で79.6%、80 mg群で75.3%であり、本剤は30 mg群及び80 mg群のいずれもプラセボ群に対して有意な改善効果を示したことから、本剤のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、本剤30 mg群及び80 mg群のACR20改善率は、両群とも1週時からプラセボ群に対して有意に高く、効果は24週まで持続した。副次評価項目であるACR50改善率及びACR70改善率でも同様の傾向が認められた。

MTX非併用のRA患者を対象とした3001-JA試験では、24週時のACR20改善率は本剤30 mg群で67.0%、80 mg群で71.7%であり、MTX非併用のRA患者においても臨床症状の改善が認められた。本剤30 mg群及び80 mg群は両群とも1週時からACR20改善率は増加し、24週まで効果は持続した。ACR50改善率及びACR70改善率でも同様の傾向であった。

また、MTX併用の有無にかかわらず、52週時の解析における本剤30 mg群と80 mg群の臨床症状の改善作用はいずれも良好であり、効果は52週まで持続した。

1.8.2.1.2.2 疾患活動性の低下

本剤は、MTX併用の有無にかかわらず、疾患活動性の低下作用と良好な臨床的寛解達成率を示した。

3000-JA試験において、疾患活動性の指標であるDAS28-CRPの24週時のベースラインからの変化量は、本剤の30 mg群及び80 mg群のいずれもプラセボ群との統計学的な有意差を示した。また、

本剤30 mg群及び80 mg群のいずれの群でも、投与3日目からプラセボ群に対して有意な改善が認められ、効果は24週まで持続した。

3001-JA試験においても、本剤30 mg群及び80 mg群でDAS28-CRPの改善が認められ、その効果は治験薬投与後1週時から24週まで持続した。

3000-JA試験では24週時の臨床的寛解の指標（DAS28-CRP＜2.6、SDAI≦3.3、Boolean寛解）において、30 mg群及び80 mg群はいずれもプラセボ群に対して有意に高い寛解達成率を示した。また、3001-JA試験の24週時でも、3000-JA試験と同程度の寛解達成率が認められた。

また、MTX併用の有無にかかわらず、52週時の解析における本剤30 mg群と80 mg群の疾患活動性の低下作用はいずれも良好であり、効果は52週まで持続した。

1.8.2.1.2.3 身体機能障害の改善

本剤は、MTX併用の有無にかかわらず、身体機能障害の改善作用と良好な機能的寛解達成率を示した。

身体機能障害の評価指標であるHAQ-DIの治験薬投与開始時からの変化量において、3000-JA試験では本剤のいずれの群でも1週時からプラセボ群に対して有意に改善し、効果は24週まで持続した。また、3001-JA試験においても投与1週後から改善効果が認められた。

3000-JA試験では24週時の機能的寛解の指標（HAQ-DI≦0.5）においてプラセボ群と比べて本剤30 mg群及び80 mg群で有意に高い寛解達成率が認められた。また、3001-JA試験の24週時でも3000-JA試験と同程度の機能的寛解達成率が認められた。

また、MTX併用の有無にかかわらず、52週時の解析における本剤30 mg群と80 mg群の身体機能障害の改善作用はいずれも良好であり、効果は52週まで持続した。

1.8.2.1.2.4 関節破壊の進行抑制

本剤は関節の構造的損傷を防止する一定の効果があると考えられた。

3000-JA試験では、MTXで効果不十分なRA患者を対象に、プラセボを対照として、MTX併用下で本剤（30 mg、80 mg）投与下での、24週時のmTSSの治験薬投与開始時からの変化量（ΔmTSS）を主要評価項目の一つとして評価した。24週時におけるΔmTSSの最小二乗平均はプラセボ群0.8に対し、本剤30 mg群で0.6、80 mg群で0.4であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったが、構造的寛解を達成した被験者の割合（ΔmTSSが0.5未満、0.5以下又は0以下の患者の割合）については、プラセボ群に対し本剤30 mg群及び80 mg群で統計学的な有意差が認められた。

1.8.2.1.2.5 長期投与時の有効性の維持

3000-JA試験及び3001-JA試験は投与期間を52週と設定し、長期投与時の有効性を検討できるようデザインした。前述のとおり、臨床症状の改善、疾患活動性の低下、身体機能障害の改善のい

ずれについても、MTX併用の有無にかかわらず、本剤30 mg群と本剤80 mg群の52週時の有効性はいずれも良好であり、効果は52週まで持続した。

以上、RA患者を対象とした臨床試験において、臨床症状の改善、疾患活動性の低下、及び身体機能障害の改善が確認された。また、関節の構造的損傷に対する抑制傾向を示したものの、主要評価項目で統計学的な有意差が認められなかったことから、効能又は効果（案）を既存治療で効果不十分な関節リウマチとした。

1.8.2.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本剤は、MTX及びcsDMARDsで効果不十分なRA患者を対象とした治験において有効性が確認されたことから、効能又は効果に関連する使用上の注意（案）を上述の通り設定した。

1.8.2.2 用法及び用量（案）及び設定根拠

1.8.2.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30 mgを4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。

7.2 本剤と他の生物製剤や、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（局所製剤以外）の併用について、有効性及び安全性は確立していないので併用を避けること。

7.3 本剤による治療反応は、通常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、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

1.8.2.2.2 設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は、用量設定試験である3000-JA試験の結果及び3001-JA試験の結果に基づき設定した。

1.8.2.2.2.1 3000-JA/3001-JA試験の用法及び用量

外国人RA患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）及び日本人RA患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）では、本剤の第Ⅰ相試験結果及び他剤の抗TNF活性やBAを参考に、10 mg、

30 mg、80 mgの4週間隔投与群と10 mg、80 mgの8週間隔投与群の計5群がそれぞれ設定された。2000-WW試験における16週時のACR20改善率は、80 mg 4週間隔投与群でのみプラセボ群に対して有意に高い結果を示した。また、2001-JA試験における16週時のACR20改善率は、30 mg 4週間隔投与群及び80 mg 4週間隔投与群で最も高かった。安全性については、いずれの試験でも、30 mg 4週間隔投与群及び80 mg 4週間隔投与群で大きな問題は認められなかった。

これらの臨床試験結果を踏まえた医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（事後相談を含む）において、「3000-JA試験及び3001-JA試験のいずれの試験も用法及び用量を30及び80 mgの4週間隔とすること」、「試験デザインは、3000-JA試験をMTX併用の用量検証試験とし、3001-JA試験をMTX非併用の非盲検試験とすること」について機構と合意し、3000-JA試験及び3001-JA試験の用法及び用量を設定した。

1.8.2.2.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の検証的試験であるMTX併用下の3000-JA試験において、本剤は30 mg、80 mgのいずれの用量でも、臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する評価項目にて、プラセボ群と比較し有意な改善効果を示した。MTX併用下の3000-JA試験において、主要評価項目である16週時のACR20改善率は、本剤30 mg群79.6%、80 mg群75.3%であり、プラセボ群と比べて本剤30 mg群、80 mg群のいずれにおいても有意な改善が認められた。効果の発現時期、持続についても用量間で同等であった。副次評価項目であるACR50改善率及びACR70改善率でも同様の傾向が認められた。寛解の指標であるDAS28-CRP寛解（DAS28-CRP＜2.6）の達成割合についても同様に、本剤30 mg群及び80 mg群は同程度であり、いずれの群においてもプラセボ群に対して有意に高かった。また、SDAI寛解（SDAI≦3.3）及びBoolean寛解を達成した被験者の割合についても、投与開始後から経時的に増加し、24週時には本剤30 mg群と80 mg群でほぼ同等であった。

MTX非併用のRA患者を対象とした3001-JA試験では、24週時のACR20改善率は本剤30 mg群で67.0%、80 mg群で71.7%であり、MTX非併用のRA患者においても臨床症状の改善が認められた。効果の発現時期、持続についても用量間で同等であった。ACR50改善率及びACR70改善率でも同様の傾向であった。また、疾患活動性の低下に関連する指標であるDAS28-CRP寛解、SDAI寛解の達成率についても、24週時点で本剤30 mg群と80 mg群でほぼ同等であった。

これらの結果から、本剤の臨床症状に対する効果は30 mgと80 mgでほぼ同等であり、MTXの併用有無にかかわらず、30 mgの投与で臨床症状の改善効果を示すと考えられた。また、3000-JA試験及び3001-JA試験の52週までの有効性結果より、30 mg群及び80 mg群のいずれも本剤の効果は52週まで持続したことから、24週の結果で設定した本剤の用法及び用量（案）は適切であると考えられた。

3000-JA試験における24週時のmTSSの治験薬投与開始時からの変化量（ΔmTSS、最小二乗平均）において、30 mg群、80 mg群ともにプラセボ群に対する有意差は認められなかったが、30 mg群の最小二乗平均は0.6、80 mg群は0.4と、いずれもプラセボ群の0.8より小さかった。また、構造的寛

解を達成した被験者の割合（投与開始時点からのΔmTSSが0.5未満、0.5以下又は0以下の患者の割合）は、30 mg群と80 mg群で同程度であった。

この結果から、本剤30 mgの投与により関節の構造的損傷の防止効果が得られることが示唆された。また、関節破壊は臨床的疾患活動性と密接に関連することが報告されている[1]。将来的な構造的寛解及び機能的寛解をもたらす臨床評価基準であるSDAI寛解及びBoolean寛解基準[2]について、プラセボ群に対して本剤投与群で寛解達成率が有意に増加していたことからも、本剤投与による関節の構造的損傷の防止効果が期待できると考えられた。

本剤の安全性評価の結果、本剤30 mg投与と80 mg投与の安全性プロファイルには大きな違いは認められず、また、既承認のTNF阻害薬の安全性プロファイルと比較して特筆すべき違いはなかった。3000-JA試験の24週時の有害事象はプラセボ群62.7%（47/75例）、本剤30 mg群76.3%（116/152例）、本剤80 mg群72.1%（111/154例）、52週時の有害事象は本剤30 mg群90.2%（129/143例）、本剤80 mg群89.0%（137/154例）に認められ、本剤30及び80 mgでの有害事象発現割合に大きな違いはなかった。また、3001-JA試験では、24週時の有害事象は本剤30 mg群74.5%（70/94例）、本剤80 mg群80.4%（37/46例）、52週時の有害事象は本剤30 mg群80.9%（76/94例）、本剤80 mg群93.5%（43/46例）に認められ、52週時では30 mg群と比較して80 mg群で発現割合が高かったものの、有害事象の内容に用量間で差は認められなかった。いずれの試験の死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象については、本剤30及び80 mgでの発現割合に大きな違いはなかった。本剤の投与により、結核を含む重篤な感染症、全身性エリスマトーデス及び間質性肺疾患が発現したものの、必要に応じて適切なスクリーニングや投与後の処置及び観察を行うことにより安全性のコントロールは可能と考えられ、本剤の良好な忍容性が認められた。

以上の結果を踏まえ、本剤の用量設定に用いた臨床試験の用法が4週に1回投与であること、本剤30 mgで有効性が期待できること、本剤30 mgによる安全性への大きな影響が認められないことから、用法及び用量（案）は「30 mgを4週に1回皮下投与する」とした。

1.8.2.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1.8.2.2.3.1 アバタセプトとの併用に関する注意喚起の設定根拠

海外で実施されたプラセボを対照とした他の TNF 阻害薬の臨床試験において、TNF 阻害薬とアバタセプト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ず、TNF 阻害薬単独による治療と比較して感染症の発現率も高かったとの結果が得られている。上記の点を踏まえ、他剤の記載を参考に、本剤とアバタセプトとの併用に関する注意喚起を行う目的で設定した。

1.8.2.2.3.2 他の生物製剤や JAK 阻害剤との併用に関する注意喚起の設定根拠

本剤と他の生物製剤や JAK 阻害剤との併用については、臨床試験による有効性及び安全性の検討は行われていない。この点を踏まえ、他剤の記載を参考に、本剤と他の生物製剤や JAK 阻害剤との併用に関する注意喚起を行う目的で設定した。

1.8.2.2.3.3 本剤の治療継続の判断時期に関する注意喚起の設定根拠

本剤の検証的試験である 3000-JA 試験において、本剤の有効性は主要評価項目である 16 週時の ACR20 改善率で判断したことから、本剤の治療反応が得られる時期及び治療継続の判断時期については 16 週以内とすることが適切と考え、適正使用の観点から設定した。

1.8.2.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）は令和3年6月11日付け薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」、平成29年6月8日付け薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知「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」、既承認のRA治療薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	
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、8.1-8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.3参照］	1.1　免疫反応に関与するTNFαを阻害する本剤は、臨床試験において重篤な感染症などの発現が報告されている。また、本剤と脱髄疾患の関連性は明らかではないが、他のTNF阻害薬における臨床試験において脱髄疾患の発現が報告されている。これらの副作用は、致死的な経過をたどることがあるため、緊急時の適切な対応がとれるように設定した。
1.2 感染症 1.2.1 重篤な感染症肺炎、敗血症、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、8.1、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（胸膜、リンパ節）を含む結核が発症し、死亡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	1.2　本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主の防御機構に影響を与える可能性がある。また、国内外の臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから設定した。結核に関しては、投与前に可能な限り既感染の有無を確認し、適切な処置を行うことの必要性を注意喚起した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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、9.1.3、11.1.5参照］	1.3　本剤と脱髄疾患の関連性は明らかではないが、他のTNF阻害薬における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから設定した。
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。［5.1参照］	1.4　本剤の効能又は効果を「既存治療薬で効果不十分な関節リウマチ」としたことから、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬などの使用を十分勘案する注意を設定した。また、本剤についての十分な知識とRA治療の経験を持つ医師が使用する必要があることから設定した。
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、8.1、9.1.1、11.1.1参照］	2.1及び2.2　これらの患者の症状を悪化させる可能性があることから設定した。
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	2.3　本剤の成分に対して過敏症のある場合は、患者に対してアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、一般的な注意事項として設定した。
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、11.1.5参照］	2.4　他のTNF阻害薬における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから、類薬の記載を踏まえ
2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.1参照］	

使用上の注意（案）	設定根拠
	て設定した。 2.5　他のTNF阻害薬における臨床試験において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1　過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ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症状が残る場合に投与すること。［1.4参照］	5.　1.8.2.1.3に示した根拠に基づき設定した。
7.　用法及び用量に関連する注意 7.1　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。 7.2　本剤と他の生物製剤や、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（局所製剤以外）の併用について、有効性及び安全性は確立していないので併用を避けること。 7.3　本剤による治療反応は、通常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、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。	7.　1.8.2.2.3に示した根拠に基づき設定した。
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免疫能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、1.2.1、2.1、8.2、8.5、9.1.1、11.1.1参照］ 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	8.1　本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主の防御機構に影響を与える可能性がある。また臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから設定した。 8.2　一般に、RAを含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍

使用上の注意（案）	設定根拠
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、15.1.3参照］	発現の危険性が高まることが報告されている。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、投与に際して注意喚起が必要であると判断し設定した。
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］	8.3　本剤の投与に関連した結核が報告されている。本剤の治療開始前に、結核感染の有無を評価する必要があることから設定した。特に、ツベルクリン反応で陰性、偽陰性となる可能性があるため十分注意することを記載した。また、本剤による治療開始後、結核感染を示唆する徴候・症状が現れた場合には速やかに医学的アドバイスを受ける必要があることから設定した。
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］	8.4　本剤を含むTNF阻害薬を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため設定した。
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、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］	8.5　本剤投与中の生ワクチン接種による二次感染に関するデータは得られていないが、本剤投与が宿主の防御機構に影響を与える可能性があることから、生ワクチンによる二次感染を予防するため設定した。
8.6 注射部位において紅斑、腫脹、そう痒感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することが報告されてい	

使用上の注意（案）	設定根拠
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、医師の管理指導のもとで実施すること。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。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ともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。	8.6　本剤投与中に注射部位に紅斑、腫脹、そう痒感が報告されていることから、本項を設定した。 8.7　本剤を含むTNF阻害薬による乾癬の発現又は悪化が報告されていることから設定した。 8.8　類薬の記載を参考に、自己投与時の注意事項を設定した。
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、1.2.1、2.1、8.1、8.5、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、1.2.2、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、2.2、8.3、11.1.2参照］ ・ 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	9.1.1　本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主の防御機構に影響を与える可能性がある。また臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから設定した。 9.1.2（1）　本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため、類薬を参考に設定した。 9.1.2.（2）　結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる患者では本剤投与前に適切な抗結核薬を投与する必要があるため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
・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、11.1.5参照］ (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。［1.1、1.3、2.4、11.1.5参照］	9.1.3　他のTNF阻害薬における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから、類薬の記載を踏まえて設定した。
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。［11.1.7参照］	9.1.4　本剤と重篤な血液障害の関連性は明らかではないが、他のTNF阻害薬において再生不良性貧血、汎血球減少症を含む血液疾患がまれに報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。
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。［11.1.4参照］	9.1.5　間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるため設定した。
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］	9.1.6　本剤を含むTNF阻害薬を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため設定した。
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回ると判断される場合にのみ投与すること。サルで流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の増加が認められ、ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、サルで胎盤通過性が認められている。	9.5.1　サルの胚・胎児発生に関する試験において胎盤移行が認められていること、また、サルの出生前及び出生後の発生に関する試験にて、高用量150 mg/kg/週（本

使用上の注意（案）	設定根拠
9.5.2 本剤の投与を受けた患者から生まれた出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。サル出生児で細菌感染による死亡が認められている。 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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。	剤30 mgをRA患者に4週に1回投与時の血漿中曝露量の約795倍）で、流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の高値が認められたことを踏まえ設定した。 9.5.2　類薬（TNF阻害薬）にて、投与を受けた患者から産まれた出生児の生ワクチン摂取時の感染症リスクに対する注意喚起があることから、同様の注意喚起を行った。 9.6　サルの出生前及び出生後の発生に関する試験において乳汁移行が認められている。本剤の授乳中の投与に関する安全性はこれまでに確立されていないことから設定した。 9.7　小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。 9.8　一般に高齢者では生理機能（免疫機能など）が低下していることから設定した。
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 蜂巣炎（0.7%）、肺炎（0.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照］ 11.1.2 結核（頻度不明） 結核（播種性結核）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	副作用の発現頻度は日本人患者を対象とした臨床試験（3000-JA試験、3001-JA試験）の30 mg投与例を対象とした統合解析における頻度とした。重大な副作用のうち、80 mg投与例にのみ発現した事象、又は本剤においては副作用として発現していないものの、他のTNF阻害剤の副作用発現状況から注意喚起が必要と判断した事象については「頻度不明」とした。 11.1.1　本剤は免疫反応に関与す

使用上の注意（案）	設定根拠
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 ループス様症候群（頻度不明） 11.1.4 間質性肺炎（2.4%） 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チ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］ 11.1.5 脱髄疾患（頻度不明） 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、1.3、2.4、9.1.3参照］ 11.1.6 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。 11.1.7 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、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。［9.1.4参照］ 11.2 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血、鉄欠乏性貧血、白血球減少症、リンパ節炎</td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td>頭位性回転性めまい</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>上腹部痛、下痢、腸炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、口内炎</td></tr></table>	るTNFαを阻害するため、宿主の防御機構に影響を与える可能性があることから設定した。各事象の発現率は「重篤な感染症」に該当した副作用の頻度を記載した。 11.1.2　本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため、類薬の記載を踏まえて設定した。また、本剤の投与に関連した結核が報告されている。 11.1.3　本剤を含むTNF阻害薬により全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。 11.1.4　本剤投与による間質性肺炎の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。 11.1.5　本剤と脱髄疾患の関連性は明らかではないが、他のTNF阻害薬により脱髄疾患の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。 11.1.6　本剤と重篤なアレルギー反応の関連性は明らかではないが、他のTNF阻害薬により重篤なアレルギー反応の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。 11.1.7　本剤と重篤な血液障害の関連性は明らかではないが、他のTNF阻害薬により重篤な血液障害の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>注射部位紅斑</td><td>注射部位疼痛、倦怠感、注射部位腫脹</td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>肝機能異常</td><td>脂肪肝、肝障害</td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>サルコイドーシス</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>上咽頭炎</td><td>気管支炎、結膜炎、帯状疱疹、咽頭炎、肺炎、上気道感染、口腔ヘルペス</td><td>細菌性膣症、蜂巣炎、子宮頚管炎、胃腸炎、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、歯肉炎、単純ヘルペス、インフルエンザ、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、外耳炎、爪囲炎、歯髄炎、副鼻腔炎、皮膚感染、皮下組織膿瘍、足部白癬、扁桃炎、外陰部膿瘍、ウイルス性腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ALT増加、AST増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、白血球数減少、細胞マーカー増加</td><td>血中尿酸増加、低比重リポ蛋白増加、好中球数減少、血中リン増加、血中β-D-グルカン増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、B型肝炎DNA測定陽性、便潜血陽性、肝機能検査値上昇</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>脂質異常症、高脂血症</td></tr><tr><td>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）</td><td></td><td></td><td>肺腺癌</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>頭痛</td></tr></table>	した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難、喀痰増加、口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚嚢腫、皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、固定疹、口囲皮膚炎、そう痒症、膿疱性乾癬、発疹、蕁麻疹、乾癬様皮膚炎</td></tr></table>	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 投与30分程度前に冷蔵庫から取り出し、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。 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、同一箇所への繰り返しの注射は避けること。 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）には注射しないこと。	14.1　既存の皮下投与製剤の記載を参照し、設定した。 14.2　国内臨床試験においては、上腕部、腹部又は大腿部から注射部位を選択し投与されたため設定した。また、国内外の臨床試験において注射部位での局所反応が認められていることから設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 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、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］ 15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤を4週間隔で52週間投与したところ、抗薬物抗体陽性となった被験者及び抗薬物抗体の抗体価が一定以上増加した被験者の合計は、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート併用）では30.8%（44/143例）、	15.1.1　他のTNF阻害薬における臨床試験において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから記載した。 15.1.2　抗薬物抗体又は中和抗体の発現と本剤の有効性又は安全性との間に明らかな関連性は認められていないが、本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗

使用上の注意（案）	設定根拠
第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート非併用）では46.8%（44/94例）であり、中和抗体陽性となった被験者はそれぞれ7.0%（10/143例）、27.7%（26/94例）であった。中和抗体陽性となった一部の被験者では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。 15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験の本剤投与例（618例）における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（95%信頼区間）は、2.60（1.48, 4.59）件/100人・年であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。［1.1、8.2参照］ 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のTNFαに対する結合親和性が非常に低いことから、がん原性試験は実施されていない。 15.2.2 本剤は細胞性免疫反応を調整するTNFα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。非臨床試験では、宿主免疫能に影響し発生したと考えられる細菌感染に関連した変化（皮膚の発赤、蜂巣炎、液状便、細菌感染又は細菌性敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡など）がカニクイザル39週間投与試験で認められた。同様の細菌感染に関連した変化はカニクイザルの出生前及び出生後の発生に関する試験においても認められた。	薬物抗体及び中和抗体の発現が認められている。中和抗体陽性となった一部の被験者では薬物動態及び有効性への影響が認められていることから、注意喚起のために設定した。 15.1.3　本剤の国内臨床試験の成績に基づき類薬の記載を参照し記載した。 15.2.1　本剤の非臨床試験の実施状況に基づき、類薬の記載を参照し設定した。 15.2.2　本剤の非臨床試験結果に基づき、類薬の記載を参照し記載した。

1.8.2.4　参考文献

1 Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum. 1998;41:1571-82.

2 Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011;70:404-13.

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

大正製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称は、薬生薬審発 0310 第 1 号通知（令和 2 年 3 月 10 日）において、下記のとおり決定している。

日本名：オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
英名：　Ozoralizumab (Genetical Recombination)

1.9.2　国際一般名

本薬の国際一般名は、r-INN List 67（WHO Drug Information、Vol.26、No.1、2012）において、下記のとおり決定している。

INN：　ozoralizumab

ナノゾラ皮下注
(オゾラリズマブ)

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大正製薬株式会社

目次

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ 7

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>一般名：　オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
本質：　オゾラリズマブは、遺伝子組換え一本鎖三価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH’-VH）であり、1～115 番目及び 249～363 番目は、それぞれヒト化抗ヒト腫瘍壊死因子 α（TNF-α）抗体の可変部、125～239 番目はヒト化抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。オゾラリズマブは、363 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存治療で効果不十分な関節リウマチ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>有効成分：　オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：　ナノゾラ皮下注 30 mg シリンジ
1 シリンジ 0.375 mL 中オゾラリズマブ 30 mg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr><tr><td>サル</td><td>皮下及び静脈内</td><td>♂♀：＞150</td></tr></table>単回毒性試験を実施していないため、概略の致死量は 5 週間皮下及び静脈内反復投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

反復投与毒性
<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 rowspan="2">マウス</td><td rowspan="2">5 週間*</td><td>皮下</td><td>0、10、250</td><td>250</td><td>死亡及び毒性所見なし</td></tr><tr><td>静脈内</td><td>0、10、50、250</td><td>250</td><td>死亡及び毒性所見なし</td></tr><tr><td rowspan="2">サル</td><td rowspan="2">5 週間*</td><td>皮下</td><td>0、15、150</td><td>150</td><td>死亡及び毒性所見なし</td></tr><tr><td>静脈内</td><td>0、15、50、150</td><td>150</td><td>死亡及び毒性所見なし</td></tr></table></td></tr>
</table>

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
サル	39 週間*	皮下	0、150	150	毒性所見なし オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 150 mg/kg : 細菌性敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡、皮膚の乾燥、発赤及び蜂巣炎、表皮／真皮の炎症、便性状の変化（液状便）、腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度増加、脾臓の細胞減少（主に胚中心）
		静脈内	0、15、50、150	150	毒性所見なし オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 150 mg/kg：皮膚潰瘍 ≧50 mg/kg : 皮膚の乾燥、発赤及び表皮／真皮の炎症 ≧15 mg/kg：便性状の変化（液状便）、腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度増加、脾臓の細胞減少（主に胚中心）

*：週 1 回投与

副作用	日本人関節リウマチ患者について集計した。 副作用発現率（臨床検査に関する副作用を含む）　292／618＝47.2% 副作用の種類　例数（発現率） 上咽頭炎　60（9.7%） 上気道感染　23（3.7%） 気管支炎　18（2.9%） 咽頭炎　15（2.4%） 肝機能異常　13（2.1%） 肺炎　13（2.1%）　等 臨床検査に関する副作用　72／618＝11.7% 臨床検査に関する副作用の種類　例数（発現率） 細胞マーカー増加　20（3.2%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　18（2.9%） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　16（2.6%） 白血球数減少　8（1.3%） 血中コレステロール増加　7（1.1%） 抗核抗体増加　5（0.8%）　等
会社	大正製薬株式会社

（別紙）

オゾラリズマブの構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMYWVRQA PGKGLEWVSE
INTNGLITKY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCARSP
SGFNRGQGTL VTVSSGGGGS GGGSEVQLVE SGGGLVQPGN SLRLSCAASG
FTFSSFGMSW VRQAPGKGLE WVSSISGSGS DTLYADSVKG RFTISRDNAK
TTLYLQMNSL RPEDTAVYYC TIGGSLSRSS QGTLVTVSSG GGGSGGGSEV
QLVESGGGLV QPGGSLRLSC AASGFTFSDY WMYWVRQAPG KGLEWVSEIN
TNGLITKYPD SVKGRFTISR DNAKNTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCARSPSG
FNRGQGTLVT VSS

模式図



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ナノゾラ皮下注 30 mg シリンジ
申請者：	大正製薬株式会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
用法・用量：	通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用　　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-[redacted] 株）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別添資料 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添資料 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）：	別添資料 1 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称 注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-[redacted] 株）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 □反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、 □その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 注3）	マスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）の宿主細胞であるCHO細胞CHO-[redacted] 株は、MCB及びWCBについて純度試験を実施し、問題がないことを確認している（別表1参照）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注4）	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）注5）注6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添資料1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 注7）	別添資料2参照

注1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。
注2）動物種及び使用部位も記載する。
注3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別表 1：セルバンクの純度試験

試験項目	MCB ([redacted])	WCB ([redacted])
非ウイルス試験		
無菌試験	陰性	陰性
マイコプラズマ否定試験	検出せず	検出せず
ウイルス試験		
感染性試験	検出せず	-
逆転写酵素活性	検出せず	-
in vitro 試験	検出せず	検出せず
in vivo 試験	検出せず	-
ウシウイルス試験（*in vitro*）	検出せず	-
ブタウイルス試験（*in vitro*）	検出せず	-
抗体産生試験	検出せず	-
電子顕微鏡観察	A 型レトロウイルス様粒子以外検出せず	-

-：試験実施せず

別添資料 1：オゾラリズマブの製造工程の概要

オゾラリズマブの製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を示す。

細胞融解・拡大培養
↓
シード培養
↓
生産培養
↓
ハーベスト
↓
[redacted]クロマトグラフィー
・樹脂：[redacted] 又は同等品
・ベッド高：[redacted] cm
↓
[redacted] ウイルス不活化　[redacted] ウイルス不活化
・[redacted]：[redacted]
・[redacted]：[redacted]
・[redacted]：[redacted]
↓
[redacted]クロマトグラフィー
・樹脂：[redacted] 又は同等品
・ベッド高：[redacted] cm
↓
ウイルスろ過　ウイルス除去フィルターによるろ過
・[redacted]：[redacted]
・[redacted]：[redacted]
工程内管理試験：
・[redacted]
↓
濃縮／緩衝液置換
↓
最終濃度調整
↓
最終ろ過・充填
↓
試験・保管

別添資料 2：ウイルスクリアランス試験

オゾラリズマブの精製工程のうち、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルスろ過を評価対象工程とし、異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo-3）、及びマウス微小ウイルス（MVM）をモデルウイルスとしてウイルスクリアランス試験を実施した。各工程のウイルスクリアランス値及び総クリアランス値を下表に示す。

表　ウイルスクリアランス試験結果

工程	ウイルスクリアランス値（Log_{10}）							
	X-MuLV		PRV		Reo-3		MVM	
	a	b	a	b	a	b	a	b
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted] e e	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ウイルス不活化 c	[redacted]		[redacted]		-		-	
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] e e	[redacted] e
ウイルスろ過	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
総クリアランス値 d	≧19.19		≧18.75		≧15.91		≧8.41	

-：試験せず
a: [redacted]での実験
b: [redacted]での実験
c: [redacted]の Log_{10} reduction factor
d: 各工程での試験のうち、小さいウイルスクリアランス値を合計した
e: [redacted] 以下の数値の場合は、総クリアランス値の計算には用いなかった
※上段・下段に記載してある場合は、n=2 の結果

以上より、オゾラリズマブの製造工程は、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルスろ過を組み合わせることで、十分なウイルスクリアランス性能を持つことを確認した。

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大正製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

添付資料一覧を次ページ以降に示す。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1-1	－	名称及び構造	－	－	－	－	－
3.2.S.1.2-1	－	【3.2.S.1.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.1.3-1	－	【3.2.S.3.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.1.3-2	－	【3.2.S.3.1-2参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1-1	－	Certificate of accreditation on category addition for foreign manufacturer (drug)_[redacted] 25Mar (FMA)	～ 20[redacted]年[redacted]月	－	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.1-2	[redacted]-0271.01-R01-[redacted]	Report of Analysis ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.1-3	－	【3.2.S.2.2-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.2.1-4	－	【3.2.S.2.2-2参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.2.2-1	[redacted]-[redacted]-00158	Manufacturing and testing description of ATN-103 Upstream Process Rev.6	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	[redacted]-[redacted]-00023	Manufacturing and testing description of ATN-103 Downstream Process Rev.5	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-3	S15204	開発レポート　重要工程及び重要中間体の管理	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-4	[redacted]-20[redacted]-0433	Customer Change Information to [redacted]-20[redacted]-0433	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-5	[redacted]-REPORT-08636	[redacted] C10 CLT	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-6	－	【3.2.S.2.5-4参照】	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.2.3-1	-	【3.2.S.2.2-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.2.3-2	-	【3.2.S.2.2-2参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.2.3-3	S15202	開発レポート WCB調製に用いる培地の組成	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	[redacted]-REPORT-05377	TSE risk assessment for manufacturing of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	-	Origin and Description of the [redacted]-400103 Coding Sequence	-	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.3-6	-	ATN-103 Cell Line Development	-	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.3-7	-	Establishment of ANTI-TNF Nanobody (ATN-103) Master Cell Bank [redacted]	-	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.3-8	[redacted]_CPR	Preparation of the Working Cell Bank [redacted] (ATN-103)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-9	[redacted]_CPR Attachment 1_Medium preparation	Preparation of the Working Cell Bank [redacted] (ATN-103) Attachment 1 Medium preparation	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-10	[redacted]_CPR Attachment 4_Sub-cultivation	Preparation of the Working Cell Bank [redacted] (ATN-103) Attachment 4 Sub-cultivation	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-11	[redacted]_CPR Attachment 5_Harvest and filling	Preparation of the Working Cell Bank [redacted] (ATN-103) Attachment 5 Harvest and filling	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-12	[redacted]_CPR Attachment 6_Freezing and storage	Preparation of the Working Cell Bank [redacted] (ATN-103) Attachment 6 Freezing and storage	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-13	-	Genotypic Characterization of the ATN-103 Master Cell Bank [redacted] and Evaluation of Cell Line Genotypic Stability	-	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.3-14	[redacted].380001[redacted]	CELL CULTURE IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.2.3-15	[redacted].102803[redacted]	Certificate of Analysis: Test for the Presence of Agar cultivable and Non-Agar cultivable Mycoplasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-16	[redacted].510836[redacted]	Certificate of Analysis: Sterility Test Using a Two Media Direct Inoculation Method for Bulk or Final Product Per Current USP, 21 CFR, European Pharmacopoeia and/or Japanese Pharmacopoeia(JP)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-17	[redacted].011002[redacted]	COCULTIVATION OF TEST ARTICLE CELLS WITH RD CELLS AND DETECTION OF RETROVIRUS BY REVERSE TRANSCRIPTASE AND MINK S^+L^- FOCUS ASSAYS	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-18	[redacted].011200[redacted]	COCULTIVATION OF TEST ARTICLE CELLS WITH *MUS DUNNI* CELLS AND DETECTION OF RETROVIRUS BY REVERSE TRANSCRIPTASE AND FELINE S^+L^- FOCUS ASSAYS	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-19	[redacted].013000[redacted]	TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPIC EVALUATION OF CULTURED CELLS	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-20	[redacted].002009[redacted]	SIMULTANEOUS EVALUATION OF TEST ARTICLE FOR REVERSE TRANSCRIPTASE AND DNA POLYMERASE ACTIVITIES	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-21	[redacted].003820[redacted]	Certificate of Analysis: *In Vitro* Assay for the Presence of Murine Minute Virus (MMV)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-22	[redacted].003003[redacted]	*IN VITRO* ASSAY FOR THE PRESENCE OF VIRAL CONTAMINANTS	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-23	[redacted].005002[redacted]	TEST FOR THE PRESENCE OF INAPPARENT VIRUSES	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-24	[redacted].004000[redacted]	MOUSE ANTIBODY PRODUCTION (MAP) TEST	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-25	[redacted].004005[redacted]	*IN VIVO* TESTS FOR THE PRESENCE OF VIRAL CONTAMINANTS: HAMSTER ANTIBODY PRODUCTION TEST	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-26	[redacted].032901[redacted]	*IN VITRO* ASSAY FOR THE PRESENCE OF BOVINE VIRUSES ACCORDING TO 9 CFR REQUIREMENTS-NINE VIRUS ASSAY	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.2.3-27	[redacted].033901[redacted]	*In Vitro* Assay for the Presence of Porcine Viruses According to Modified 9 CFR Requirements. PT-1 Indicator Cells Only	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.2.3-28	[redacted]-REPORT-05412	Cell Bank Characterization Report [redacted] (ATN-103)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-29	[redacted].104885GMP[redacted]	Certificate of Analysis DNA Fingerprinting of Cell lines with the Multi Locus Probe 33.15 [redacted] (ATN-103)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-30	[redacted]-REPORT-08916	Cell Bank Characterization Report: [redacted] and PPP	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-31	AF95ZE.104885GMP[redacted]	Certificate of Analysis DNA Fingerprinting of Cell lines with the Multi Locus Probe 33.15 [redacted] (ATN-103)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-32	S15203	開発レポート 公定書規格以外の原材料の管理	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.3-33	－	【3.2.S.2.2-4参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.2.3-34	－	History of [redacted] pre-adapted CHO-[redacted]	－	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.3-35	ABL070-TR17	Development of ALX-0071	－	Ablynx	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.3-36	－	Media Information Letter	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.4-1	－	【3.2.S.2.2-3参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.2.5-1	[redacted]-REPORT-08660	Process Performance Qualification Report for Manufacturing of ATN-103 (Upstream Process)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	[redacted]-REPORT-08634	Process performance qualification report for manufacturing of ATN-103 downstream process	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	－	【3.2.S.2.2-3参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.2.5-4	[redacted]-REPORT-07708	Characterization of the ATN-103 Downstream Process – Worst Case Sequences and Refiltration Studies	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.5-5	－	【3.2.S.2.6-29参照】	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.2.5-6	-	【3.2.S.3.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.2.5-7	-	【3.2.S.2.6-15参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.2.5-8	[redacted]-REPORT-05380	Evaluation of process-related impurities for manufacturing of ATN-103 drug substance	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.5-9	[redacted]-REPORT-07290	Overall Risk Assessment Process-related Impurities	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.5-10	R00193	オゾラリズマブ　純度試験（　不純物D*　）実測値測定 *新薬承認情報提供時に置換	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-1	-	ATN-103 COMPARABILITY PLAN[redacted]	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	[redacted]100046237	Comparability Assessment for ATN-103 ([redacted]-05230896) Process 1 vs. Process 2 Drug Substance	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.6-3	[redacted]-REPORT-06566	Comparability study of ATN-103 drug substance produced [redacted] and [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-4	[redacted]-REPORT-07359	Characterization Studies for Upstream Processing of ATN-103 - Study Report	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-5	[redacted]-ATTACHMENT-00184	Additional Characterization Study for Upstream Processing of ATN-103 - Study Report	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-6	[redacted]-REPORT-07704	[redacted] Chromatography (C10) - Column Lifetime and Characterization Studies in the Downstream Process of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-7	[redacted]-REPORT-07706	Characterization of the Virus Inactivation Step (V10) in the Downstream Process of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-8	[redacted]-REPORT-07705	[redacted] Chromatography (C20) - Column Lifetime and Characterization Studies in the Downstream Process of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-9	[redacted]-REPORT-07707	Characterization of the UF/DF Step (I20), Filter Load Capacity Studies and Spiking Studies in the Downstream Process of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-10	-	【3.2.S.2.5-4参照】	-	-	-	-	-

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.2.6-11	[redacted]-REPORT-06970	Risk Assessment Process Design DSP for Manufacturing of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-12	[redacted]-ATTACHMENT-00086	Process Map I DSP for Manufacturing of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-13	[redacted]-REPORT-08439	Assessing the Capability of the ATN-103 Process ([redacted] to Inactivate/Remove Viruses (X-MuLV/ PVR/ Reo-3 and MVM) – Part I	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-14	[redacted]-PROTOCOL-03576	Validation of homogeneity of I30 formulation step of ATN-103 Drug Substance	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-15	[redacted]-REPORT-08635	Validation of ATN-103 Drug Substance homogeneity in I30 formulation step	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-16	–	【3.2.S.2.5-1参照】	–	–	–	–	–
3.2.S.2.6-17	–	【3.2.S.2.5-2参照】	–	–	–	–	–
3.2.S.2.6-18	[redacted]-REPORT-07556	Risk Assessment Process Qualification USP for Manufacturing of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-19	[redacted]-REPORT-07994	Risk Assessment Process Qualification for DSP Manufacturing of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-20	–	Certificate of Analysis (Lot No. [redacted])	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-21	–	【3.2.S.2.2-4参照】	–	–	–	–	–
3.2.S.2.6-22	–	【3.2.S.2.2-1参照】	–	–	–	–	–
3.2.S.2.6-23	MBR-1768	[redacted]% Antifoam Solution (H000000359)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.2.6-24	[redacted]-017-0351	Customer Request to Change Control Change [redacted]-017-0351	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-25	–	【3.2.S.2.3-6参照】	–	–	–	–	–
3.2.S.2.6-26	[redacted]20050262[redacted]	20[redacted] [redacted]Pilot ATN-103 Campaign Summary Report	–	[redacted]	海外	Ablynx社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.2.6-27	[redacted]-[redacted]-00023	Manufacturing and testing description of ATN-103 Downstream Process Rev.4	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.6-28	[redacted]-REPORT-08637	Column lifetime study of the chromatography resin used in step C20 for the manufacturing of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.6-29	S15205	開発レポート オゾラリズマブの重要品質特性及び管理戦略	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1-1	[redacted]100033121	ANALYTICAL AND CHARACTERIZATION SUMMARY FOR ATN-103 ([redacted]-05230896) REFERENCE MATERIAL ([redacted])	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.3.1-2	[redacted]_5311	The 280 nm UV Absorptivity Determination of TNF Nanobody	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （現 [redacted]）	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.3.1-3	－	【3.2.S.5-4参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.3.2-1	－	【3.2.S.2.5-2参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.3.2-2	－	【3.2.S.2.5-10参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.3.2-3	－	【3.2.S.4.1-1参照】	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1-1	R00190	オゾラリズマブのロット分析並びに規格及び試験方法の設定	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.4.2-1	－	【3.2.S.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.4.3-1	[redacted]-REPORT-05994	Method Validation Report - Peptide Mapping of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	[redacted]-REPORT-05993	Method Validation Report - Determination of [redacted] of ATN-103 by CIEX	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	[redacted]-REPORT-05991	Method Validation Report - Determination of [redacted] of ATN-103 by SE-HPLC	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	[redacted]-REPORT-06139	Validation of a non-reducing SDS-cGE method for purity determination of ATN-103	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	[redacted]-REPORT-08641	Determination of host cell proteins in ATN-103 drug substance and intermediates (clarified harvest, C10-PP, C20-ST and I10-ST) by process-specific HCP ELISA	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	[redacted]-REPORT-05647	Determination of the relative potency of ATN-103 Drug Substance and Drug Product by cell-based bioassay	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	[redacted]-005[redacted]	Validation of the method for the determination of ATN-103 concentration by measuring OD 280 in drug substance and formulated bulk DP prior to filter 1 (intermediate) with gravimetric dilution	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	Ablynx社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	[redacted]-REPORT-05914	Determination of ATN-103 concentration by measuring OD 280 in drug substance, intermediates and reference standard with gravimetric dilution	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.4.4-1	－	【3.2.S.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.4.5-1	－	【3.2.S.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	[redacted]-REPORT-08662	[redacted] ATN-103 primary reference Standard [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.5-2	[redacted]-REPORT-08671	[redacted] ATN-103 secondary reference standard	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.5-3	[redacted]1571	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001571	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.5-4	[redacted]_7102	Characterization of ATN-103 Interim Reference Material #1 (IRM #1)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （現 [redacted]）	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.S.5-5	－	【3.2.S.3.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.S.5-6	－	CoA_[redacted]	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	S15201	オゾラリズマブの容器及び施栓系	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1-1	－	安定性のまとめ及び結論	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.2-1	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-1	[redacted]1656	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001656 ([redacted] ±[redacted]°C)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	[redacted]1760	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001760 ([redacted] ±[redacted]°C)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	[redacted]1836	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001836 ([redacted] ±[redacted]°C)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.S.7.3-4	[redacted]1656	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001656 (5 ± 3 ° C)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	[redacted]1760	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001760 (5 ± 3 ° C)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	[redacted]1836	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001836 (5 ± 3 ° C)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-7	[redacted]1918/1	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001918/1 (25 ± 2 ° C/60 ± 5%RH)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-8	[redacted]1918/2	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001918/2 (FREEZE/THAW)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-9	[redacted]1918/3	[redacted] Stability Report For Stability Study [redacted]001918/3 (photostability)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	−	【3.2.P.2.2-1参照】	−	−	−	−	−
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1-1	−	【3.2.P.2.2-1参照】	−	−	−	−	−
3.2.P.2.2-1	F00372	総括報告書:TS-152水性注射剤(プレフィルドシリンジ製剤)の開発経緯	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.3-1	F00373	総括報告書:TS-152水性注射剤(プレフィルドシリンジ製剤)の製造工程開発	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.4-1	−	【3.2.P.2.2-1参照】	−	−	−	−	−
3.2.P.2.5-1	−	【3.2.P.2.2-1参照】	−	−	−	−	−
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1-1	−	Manufacturer(s)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.3.2-1	−	Batch Formula	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.3.3-1	−	Description of Manufacturing Process and Process Controls	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.3.4-1	−	Control of Critical Steps	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.3.5-1	−	Process validation and / or evaluation	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1-1	R00194	TS-152皮下注30 mg 添加剤の管理	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.4.2-1	－	【3.2.P.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.4.3-1	－	【3.2.P.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.4.4-1	－	【3.2.P.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.4.5-1	－	【3.2.P.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.4.6-1	－	【3.2.P.4.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1-1	R00192	TS-152皮下注30 mgのロット分析並びに規格及び試験方法の設定	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.2-1	－	【3.2.P.5.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.5.3-1	[redacted]10	Validation Report: Bioassay for determination of ATN-103 activity	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.5.4-1	－	【3.2.P.5.1-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.P.5.5-1	R00188	TS-152皮下注30 mg 純度試験（元素不純物）実測値測定	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.6-1	－	【3.2.P.5.1-1参照】	－	－	－	－	－

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	-	Container Closure System	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.7-2	-	CONFORMITY CERTIFICATE	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.7-3	-	ISO 7864:20[redacted] compliance statement	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.7-4	-	BIOCOMPATIBILITY [redacted]® SYRINGES	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.7-5	-	Certificate of Analysis	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1-1	-	安定性のまとめ及び結論	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.2-1	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	～ 20[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 24 months at 5 ± 3 ° C/ambientRH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 24 months at 5 ± 3 ° C/ambientRH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 24 months at 5 ± 3 ° C/ambientRH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 6 months at 25 ± 2 ° C/60 ± 5%RH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 6 months at 25 ± 2 ° C/60 ± 5%RH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 6 months at 25 ± 2 ° C/60 ± 5%RH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.P.8.3-7	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 3 months at 40 ± 2 ° C/75 ± 5%RH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 3 months at 40 ± 2 ° C/75 ± 5%RH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	8000267-[redacted]	Stability Data Table (Results up to 3 months at 40 ± 2 ° C/75 ± 5%RH, [redacted] for Taisho, Ozoralizumab 30mg 0,375mL [redacted]) (Batch No. [redacted])	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	-	【3.2.S.7.3-9参照】	-	-	-	-	-

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	－	【3.2.S.2.2-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.1-2	－	【3.2.S.2.2-2参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.1-3	－	Facilities and equipment ([redacted])	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.1-4	－	FACILITIES AND EQUIPMENT ([redacted])	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.1-5	－	【3.2.P.2.3-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.1-6	－	【3.2.P.3.3-1参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	－	ATN-103 Initial IND 3.2.S.2.3 Control of Materials	－	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
3.2.A.2-2	－	【3.2.S.2.3-4参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-3	－	【3.2.S.2.3-15参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-4	－	【3.2.S.2.3-16参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-5	－	【3.2.S.2.3-28参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-6	－	【3.2.S.2.3-30参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-7	－	[redacted] Report (Lot No. [redacted])	－	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-8	－	【3.2.S.2.6-20参照】	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.A.2-9	－	【3.2.S.2.3-17参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-10	－	【3.2.S.2.3-18参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-11	－	【3.2.S.2.3-19参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-12	－	【3.2.S.2.3-20参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-13	－	【3.2.S.2.3-22参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-14	－	【3.2.S.2.3-23参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-15	－	【3.2.S.2.3-24参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-16	－	【3.2.S.2.3-25参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-17	－	【3.2.S.2.3-26参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-18	－	【3.2.S.2.3-27参照】	－	－	－	－	－
3.2.A.2-19	[redacted]-07437 [redacted]-08185 [redacted]-07957 [redacted]-07769	Report of Analysis（Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-20	[redacted]-14794 [redacted]-14800 [redacted]-14786 [redacted]-14444	Report of Analysis（Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-21	[redacted]-15090 [redacted]-15351 [redacted]-15362 [redacted]-15450	Report of Analysis（Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-22	－	【3.2.S.2.6-13参照】	－	－	－	－	－

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
3.2.A.2-23	[redacted]-REPORT-07692	[redacted] chromatography (C10) Validation of the scale-down model	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-24	[redacted]-REPORT-07693	[redacted] chromatography (C20) Validation of the scale-down model	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-25	[redacted]-REPORT-07694	[redacted] virus filtration (I10) validation of the scale-down model	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
3.2.A.2-26	[redacted]-REPORT-06337	Evaluation of virus safety for manufacturing of ATN-103 (according to SOP [redacted])	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
3.3 参考文献				
3.3-1	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-2	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-3	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-4	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-5	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-6	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-7	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-8	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.3-9	―	[redacted]	[redacted]	[redacted]

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	[redacted]-73993	Comparison of TNF Nanobody [redacted]-400103 (ATN-103) binding kinetics to different species of TNF and serum albumin	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.1-2	[redacted]-73311	Binding characterization of ATN-103 to membrane bound TNF alpha by flow cytometry	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.1-3	[redacted]-73216	Characterization of TNF Nanobody (ATN-103, [redacted]-400103) in cell-based cytotoxicity assays	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.1-4	[redacted]-73291	Effect of ATN-103 ([redacted]-400103) in the murine air pouch model	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.1-5	[redacted]-73208	TNF Nanobody (ATN-103, [redacted]-400103) exhibits therapeutic effects on the progression of inflammatory polyarthritis in the human TNF transgenic mouse model of rheumatoid arthritis	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.1-6	[redacted]-78972	Lack of antibody-dependant cytotoxicity activity by TNF Nanobody (ATN-103, [redacted]-400103)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.1-7	[redacted]-74025	Lack of complement-dependent cytotoxicity activity by TNF Nanobody (ATN-103, [redacted]-400103)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	[redacted]-74355	ATN-103: Single intravenous dose cardiovascular safety pharmacology study in monkeys	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[redacted]-73147	ATN-103: [redacted] quantitative methods report: Performance evaluation of the ELISA to quantify ATN-103 (ALX-0071, TNF Nanobody, [redacted]-400103) in mouse serum (Protocol [redacted]_0214)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-2	[redacted]-74164	ATN-103: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of ATN-103 in CD-1 mouse serum (Protocol [redacted]_1252)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-3	[redacted]-76472	ATN-103: Evaluation of long-term stability in CD1 mouse serum: Bioanalytical report (Protocol [redacted]_1493)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-4	[redacted]-73146	ATN-103: [redacted] quantitative performance summary report: Qualification of the ELISA to quantify ATN-103 ([redacted]-400103, anti-TNF nanobody) in cynomolgus monkey plasma (Protocol [redacted]_0330)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-5	[redacted]-74567	ATN-103: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of ATN-103 in cynomolgus monkey plasma (Protocol [redacted]_1255)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-6	[redacted]-78921	ATN-103: Evaluation of long-term storage stability of ATN-103 in cynomolgus monkey plasma (Protocol [redacted]_1492)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-7	[redacted]-74784	ATN-103: Validation of a ligand binding assay for the detection of antibodies to ATN-103 in CD1 mouse serum (Protocol [redacted]_1253)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-8	[redacted]-73331	ATN-103 ([redacted]-400103, ALX-0071, TNF nanobody): [redacted] antibody assay methods report: Qualification of the BIOVERIS™ paramagnetic bead assay to detect antibodies against ATN-103 in cynomolgus monkey plasma samples (Protocol [redacted]_0331)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.1-9	[redacted]-74385	ATN-103: Validation of a ligand binding assay for the detection of antibodies to ATN-103 in cynomolgus monkey plasma (Protocol [redacted]_1254)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	[redacted]-74748	ATN-103: Pharmacokinetics in male B6CBAF1/J mice following intravenous or subcutaneous administration (Protocol [redacted]_0704)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.2-2	[redacted]-74788	ATN-103: Pharmacokinetics in male B6CBAF1/J mice following intraperitoneal administration (Protocol [redacted]_2179)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.2-3	[redacted]-74747	ATN-103: Pharmacokinetics in male B6CBAF1/J mice following intraperitoneal administration (Protocol [redacted]_0703)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.2-4	[redacted]-74749	ATN-103: Pharmacokinetics in Tg197 mice following intraperitoneal administration (Protocol [redacted]_1432)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.2-5	[redacted]-71250	[redacted]-400103: Single dose intravenous and subcutaneous pharmacokinetic and tolerability study with an 8-week observation period in female monkeys (Protocol [redacted]_2664)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	[redacted]-73262	[^{125}I]ATN-103: Biodistribution in B6CBAF1/J mice after 0.3 mg/kg iv administration (Protocol [redacted]_4044)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6-1	[redacted]-75745	ATN-103: In vitro ^{3}H competitive protein binding of warfarin in male human plasma (Protocol [redacted]_1575)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現[redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	[redacted]-74206	ATN-103: Five-cycle (1 dose/week) intravenous toxicity study with a subcutaneous arm and a four-week recovery period in mice	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.3.2-2	[redacted]-74205	ATN-103: Five-cycle (1 dose/week) intravenous toxicity study with a subcutaneous arm and an eight-week recovery period in monkeys	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.3.2-3	6617-354	ATN-103: 39-Cycle (1 dose/week) intravenous toxicity study with a subcutaneous arm in monkeys	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.2-1	[redacted].159.02	ATN-103: Intravenous developmental toxicity study in cynomolgus monkeys	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	[redacted].159.04	ATN-103: Intravenous (1 dose/week) pre-/postnatal developmental toxicity study in cynomolgus monkeys	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.7-1	[redacted]1669	ATN-103-biotin: Cross-reactivity study with normal human, cynomolgus monkey, and CD-1 mouse tissues	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
4.3 参考文献				
4.3-1	—	Formatted anti-tumor necrosis factor α VHH proteins derived from camelids show superior potency and targeting to inflamed joints in a murine model of collagen-induced arthritis.	Coppieters K, et al.	Arhtritis Rheum. 2006;54:1856-66.
4.3-2	—	Role of cytokines in rheumatoid arthritis.	Feldmann M, et al.	Annu Rev Immunol. 1996;14:397-440.
4.3-3	—	Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine.	Eigler A, et al.	Immunol Today. 1997;18:487-92.
4.3-4	—	Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review.	Tracey D, et al.	Pharmacol Ther. 2008;117:244-79.
4.3-5	—	Transport proteins.	Nguyen HT	The Clinical Chemistry of Laboratory Animals. 2nd ed. 1999:309-35.
4.3-6	—	Metabolism of homologous and heterologous serum proteins in garter snakes (*Thamnophis ordinoides*).	Leong D, et al.	Immunology. 1978;34:931-7.
4.3-7	—	Metabolism of albumin and body fluid compartments in protein deficiency - an experimental study in the rhesus monkey.	Deo MG, et al.	J Nutr. 1974;104:858-64.
4.3-8	—	Predicted amino acid sequence alignments of TNF and albumin from human, rhesus monkey, and cynomolgus monkey.	[redacted]	[redacted], 20[redacted].
4.3-9	—	ヒュミラ皮下注20 mgシリンジ0.2 mL／ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL／ヒュミラ皮下注80 mgシリンジ0.8 mL／ヒュミラ皮下注40 mgペン0.4mL／ヒュミラ皮下注80 mgペン0.8 mL 医薬品インタビューフォーム	アッヴィ合同会社	2020年11月改訂（第28版）
4.3-10	—	レミケード点滴静注用100 医薬品インタビューフォーム	田辺三菱製薬株式会社	2018年8月改訂（第28版）
4.3-11	—	エンブレル皮下注50 mgペン1.0 mL／エンブレル皮下注25 mgペン0.5 mL／エンブレル皮下注50 mgシリンジ1.0 mL／エンブレル皮下注25 mgシリンジ0.5 mL／エンブレル皮下注用25 mg／エンブレル皮下注用10 mg 医薬品インタビューフォーム	ファイザー株式会社	2020年3月改訂（第29版）
4.3-12	—	シンポニー皮下注50 mgシリンジ／シンポニー皮下注50 mgオートインジェクター　医薬品インタビューフォーム	ヤンセンファーマ株式会社	2020年4月改訂（第16版）
4.3-13	—	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　医薬品インタビューフォーム	ユーシービージャパン株式会社	2020年7月改訂（第14版）
4.3-14	—	The enhanced pre- and postnatal study for nonhuman primates: update and perspectives.	Weinbauer GF, et al.	Birth Defects Res C Embryo Today. 2011;93:324-33.

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
4.3-15	—	The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations.	Jarvis P, et al.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89:175-87.
4.3-16	—	Clinical impact of serum proteins on drug delivery.	Kratz F, et al.	J Control Release. 2012;161:429-45.
4.3-17	—	Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation.	Meyer FP	Int J Clin Pharmacol Ther. 1994;32:71-81.
4.3-18	—	Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens.	Dharmani P, et al.	J Innate Immun. 2009;1:123-35.
4.3-19	—	Essential role of tumor necrosis factor α (TNF-α) in tumor promotion as revealed by TNF-α-deficient mice.	Suganuma M, et al.	Cancer Res. 1999;59:4516-8.
4.3-20	—	Mice deficient in tumor necrosis factor-α are resistant to skin carcinogenesis.	Moore RJ, et al.	Nat Med. 1999;5:828-31.
4.3-21	—	Tumor necrosis factor-α, a new tumor promoter, engendered by biochemical studies of okadaic acid.	Fujiki H, et al.	J Biochem. 1994;115:1-5.
4.3-22	—	A new concept of tumor promotion by tumor necrosis factor-α, and cancer preventive agents (-)-epigallocatechin gallate and green tea--a review.	Fujiki H, et al.	Cancer Detect Prev. 2000;24:91-9.
4.3-23	—	Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes?	Wang X, et al.	Acta Pharmacol Sin. 2008;29:1275-88.
4.3-24	—	TNF autovaccination induces self anti-TNF antibodies and inhibits metastasis in a murine melanoma model.	Waterston AM, et al.	Br J Cancer. 2004;90:1279-84.
4.3-25	—	Importance of TNF-alpha and its alterations in the development of cancers.	Mahdavi Sharif P, et al.	Cytokine. 2020;130:155066.
4.3-26	—	Recombinant human tumor necrosis factor-α: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro.	Sugarman BJ, et al.	Science. 1985:230(4728):943-5.
4.3-27	—	Resistance of tumor cells to tumor necrosis factor.	Shepard HM, et al.	J Clin Immunol. 1988;8:333-41.
4.3-28	—	Tumor necrosis factor deficiency inhibits mammary tumorigenesis and a tumor necrosis factor neutralizing antibody decreases mammary tumor growth in neu/erbB2 transgenic mice.	Warren MA, et al.	Mol Cancer Ther. 2009;8:2655-63.
4.3-29	—	Hyperplastic gastric tumors with spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia caused by tumor necrosis factor-α-dependent inflammation in cyclooxygenase-2/microsomal prostaglandin E synthase-1 transgenic mice.	Oshima M, et al.	Cancer Res. 2005;65:9147-51.

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
4.3-30	―	Blocking TNF-α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis.	Popivanova BK, et al.	J Clin Invest. 2008;118:560-70.
4.3-31	―	レミケード点滴静注用 100, インフリキシマブ(遺伝子組換え)に関する審査報告書	-	衛研発 第2216号(2003年2月13日).
4.3-32	―	Secretory factors from human adipose tissue and their functional role.	Hauner H.	Proc Nutr Soc. 2005;64:163-9.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考	申請時電子データ提出
5.2 全臨床試験一覧表								
-	-	5.2 全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	[redacted]-76006	ATN-103: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of ATN-103 in human EDTA plasma (Protocol [redacted]_0479)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-2	[redacted]-79801	ATN-103: Evaluation of long-term and whole blood stability and assessment of parallelism of ATN-103 in human K_2EDTA plasma (Protocol [redacted]_0499)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-3	[redacted]-78069	ATN-103: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of ATN-103 in human urine (Protocol [redacted]_3546)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-4	[redacted]-80184	ATN-103: Evaluation of long-term stability of ATN-103 in human urine (Protocol [redacted]_3547)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-5	[redacted]-74714	ATN-103: Validation of a ligand binding assay for the detection of antibodies to ATN-103 in human plasma (Protocol [redacted]_0480)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-6	[redacted]-76494	ATN-103: Validation of a ligand binding assay for the detection of neutralizing antibodies to ATN-103 in human plasma (Protocol [redacted]_3894)	～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-7	175343	The validation of an ELISA assay method for the determination of ATN-103 in human plasma (K_2EDTA)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-8	175777	The validation of an ELISA assay method for the determination of ATN-103 in human urine	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-9	175346	ATN-103: Validation of a ligand binding assay for the detection of antibodies to ATN-103 in human plasma (MSD platform)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (現 [redacted])	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-10	177269	ATN-103: Addendum I to the report entitled "Validation of a ligand binding assay for the detection of antibodies to ATN-103 in human plasma (MSD platform)"	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価	-
5.3.1.4-11	175348	ATN-103: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of neutralizing antibodies to ATN-103 in human plasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	Ablynx 社内資料	評価	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考	申請時電子データ提出
5.3.1.4-12	[redacted]-44102	Validation of an assay for the determination of ozoralizumab in human plasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正 社内資料	評価	－
5.3.1.4-13	[redacted]-44202	Validation of an assay for the detection of anti-ozoralizumab antibodies in human plasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正 社内資料	評価	
5.3.1.4-14	[redacted]-44302	Validation of an assay for the detection of neutralizing antibodies to ozoralizumab in human plasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正 社内資料	評価	－
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	3242K1-1001-JA （1001-JA）	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy Japanese male subjects	2008年12月 ～ 2009年11月	1施設（日本）	国内	Ablynx 社内資料	評価	－
5.3.3.1-2	3242K1-1000-US （1000-US）	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy subjects	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	1施設（米国）	海外	Ablynx 社内資料	参考	－
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	A0164-PHA-12-ISR-001-v1	Population pharmacokinetic modeling of the anti-TNFα-nanobody® ATN-103 in rheumatoid arthritis patients	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Ablynx NV	海外	Ablynx 社内資料	参考	－
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								
5.3.5.1-1	3242K1-2001-JA （2001-JA）	A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy of ATN-103 administered to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate	2009年9月 ～ 2010年9月	19施設（日本）	国内	Ablynx 社内資料	評価	提出
5.3.5.1-2	TS152-3000-JA （3000-JA）	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたTS-152の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	2018年9月 ～ 2020年3月	78施設（日本）	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5.1-3	3242K1-2000-WW （2000-WW）	A seamless, phase 1/2, multiple ascending dose, proof of concept study of ATN-103 administered to subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate	2009年9月 ～ 2011年1月	52施設 、9カ国 （米国、カナダ、ハンガリー、南アフリカ、ベルギー、スイス、セルビア、ドイツ、ロシア）	海外	Ablynx 社内資料	参考	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考	申請時電子データ提出
5.3.5.1-4	TS152-3000-JA（3000-JA）	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたTS-152の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	2018年9月 ～ 2020年10月	78施設（日本）	国内	大正社内資料	評価	提出
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	3242K1-2003-WW（2003-WW）	An open-label extension study to assess the long term safety and tolerability of ATN-103 in subjects with rheumatoid arthritis	2010年2月 ～ 2012年2月	103施設、10カ国（カナダ、ドイツ、ハンガリー、日本、ロシア、セルビア、南アフリカ、スイス、台湾、米国）	国内海外	Ablynx社内資料	参考	-
5.3.5.2-2	TS152-3001-JA（3001-JA）	メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象としたTS-152の第Ⅲ相臨床試験	2018年10月 ～ 2020年3月	30施設（日本）	国内	大正社内資料	評価	提出
5.3.5.2-3	TS152-3002-JA（3002-JA）	関節リウマチ患者を対象としたTS-152の継続長期試験	2019年10月 ～ 承認まで	77施設（日本）	国内	大正社内資料	参考	-
5.3.5.2-4	TS152-3001-JA（3001-JA）	メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象としたTS-152の第Ⅲ相臨床試験	2018年10月 ～ 2020年10月	30施設（日本）	国内	大正社内資料	評価	提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	-	統合解析①	-	大正製薬	-	大正社内資料	参考	-
5.3.5.3-2	-	統合解析②	-	大正製薬	-	大正社内資料	参考	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考	申請時電子データ提出
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.2 有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.2-1	-	【5.3.5.1-1参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2-2	-	【5.3.5.1-2参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2-3	-	【5.3.5.1-4参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2-4	-	【5.3.5.2-2参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2-5	-	【5.3.5.2-4参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.3-1	-	【5.3.5.1-1参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3-2	-	【5.3.5.1-2参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3-3	-	【5.3.5.1-4参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3-4	-	【5.3.5.2-2参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3-5	-	【5.3.5.2-4参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表								
5.3.7.4-1	-	【5.3.5.1-1参照】	-	-	-	-	-	
5.3.7.4-2	-	【5.3.5.1-2参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4-3	-	【5.3.5.1-4参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4-4	-	【5.3.5.2-2参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4-5	-	【5.3.5.2-4参照】	-	-	-	-	-	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
5.4 参考文献				
5.4-1	-	Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey.	Kojima M, et al.	Mod Rheumatol. 2019;14:1-7.
5.4-2	-	Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I) .	Yamanaka H, et al.	Mod Rheumatol. 2014;24:33-40.
5.4-3	-	The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study.	Kato E, et al.	Int J Rheum Dis. 2017;20:839-45.
5.4-4	-	関節リウマチクリニカルクエスチョン100.	住田孝之 編.	診断と治療社;2014
5.4-5	-	関節リウマチ	田中良哉	内科. 2015;115:1156-60.
5.4-6	-	Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility.	Bakker MF, et al.	Ann Rheum Dis. 2007;66:iii56-iii60.
5.4-7	-	2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative.	Aletaha D, et al.	Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81.
5.4-8	-	Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria.	Kaneko Y, et al.	Rheumatology. 2011;50:1268-74.
5.4-9	-	関節リウマチ治療における患者版T2Tリコメンデーション	竹内勤	リウマチ科. 2011;46:297-302.
5.4-10	-	Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis.	Eliott MJ, et al.	Lancet. 1994;344:1105-10.
5.4-11	-	Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis.	Maini RN, et al.	Annu Rev Med. 2000;51:207-29.
5.4-12	-	Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial.	Maini R, et al.	Lancet. 1999;354:1932-9.
5.4-13	-	Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial.	Moreland LW, et al.	Ann Interm Med. 1999;130:478-86.
5.4-14	-	Treatment of rheumatoid arthritis: unraveling the conundrum.	Zampeli E, et al.	J Autoimmun. 2015;65:1-18.
5.4-15	-	Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression.	Wolfe F, et al.	Arthritis Rheum. 1998;41:1571-82.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
5.4-16	-	American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.	Felson DT, et al.	Ann Rheum Dis. 2011;70:404-13.
5.4-17	-	レミケード点滴静注用100審査報告書 p.29(平成22年5月19日).	-	-
5.4-18		エンブレル皮下注用25 mg申請資料概要ト.4-4.1-4.1.2-4) p.1055-65(平成14年11月18日申請).	-	-
5.4-19	-	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL審査報告書 p.79(平成20年2月14日).	-	-
5.4-20	-	シンポニー皮下注50 mgシリンジ審査報告書 p.62(平成23年4月13日).	-	-
5.4-21	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ審査報告書 p.70(平成24年11月19日).	-	-
5.4-22	-	エンブレル皮下注用25 mg審査報告書 p.63(平成16年11月5日).	-	-
5.4-23	-	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL審査報告書 p.80(平成20年2月14日).	-	-
5.4-24	-	シンポニー皮下注50 mgシリンジ審査報告書 p.63(平成23年4月13日).	-	-
5.4-25	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ審査報告書 p.71(平成24年11月19日).	-	-
5.4-26	-	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL審査報告書 p.82(平成20年2月14日).	-	-
5.4-27	-	シンポニー皮下注50 mgシリンジ審査報告書 p.66(平成23年4月13日).	-	-
5.4-28	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ審査報告書 p.73(平成24年11月19日).	-	-
5.4-29	-	レミケード点滴静注用100審査報告書 p.26(平成22年5月19日).	-	-
5.4-30	-	エンブレル皮下注用25 mg申請資料概要ト.4-4.1-4.1.2-4) p.1067-72(平成14年11月18日申請).	-	-
5.4-31	-	シンポニー皮下注50 mgシリンジ審査報告書 p.65(平成23年4月13日).	-	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者名	掲載誌名
5.4-32	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ審査報告書 p.72(平成24年11月19日).	-	-
5.4-33	-	エンブレル皮下注用25 mg申請資料概要ト.4-4.1-4.1.2-4) p.1076(平成14年11月18日申請).	-	-
5.4-34	-	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL申請資料概要 2.7.4.2.1 p.430 (平成17年12月26日申請).	-	-
5.4-35	-	シンポニー皮下注50 mgシリンジ審査報告書 p.69(平成23年4月13日).	-	-
5.4-36	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ審査報告書 p.77(平成24年11月19日).	-	-
5.4-37	-	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL審査報告書 p.85(平成20年2月14日).	-	-
5.4-38	-	シンポニー皮下注50 mgシリンジ審査報告書 p.67(平成23年4月13日).	-	-
5.4-39	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ審査報告書 p.75(平成24年11月19日).	-	-
5.4-40	-	シムジア皮下注200 mgシリンジ申請資料概要 2.7.3.3.2.2 p.152(平成24年1月17日申請).	-	-

添付しない資料一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書

3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.A.3	新規添加剤
3.2.R	各局の要求資料

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA試験報告書)
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
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7.1	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表
5.3.7.5	臨床検査値の変動図