ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 薬理学的分類 9
2.5.1.2 RA の臨床的及び生理学的側面 9
2.5.1.3 臨床開発計画の概要 11
2.5.1.4 臨床データパッケージ 11
2.5.1.5 国内臨床試験 14
2.5.1.6 海外臨床試験 16
2.5.1.7 規制当局による助言 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1 原薬及び製剤の開発の経緯 19
2.5.2.2 製剤の違いによる影響 19
2.5.2.3 バイオアベイラビリティ 20
2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 薬物動態 21
2.5.3.2 薬力学 23
2.5.3.3 免疫原性 23
2.5.3.4 臨床薬理に関する結論 27
2.5.4 有効性の概括評価 29
2.5.4.1 有効性評価計画 29
2.5.4.2 対象患者集団の特性 31
2.5.4.3 有効性評価結果 31
2.5.4.4 効果の持続、耐薬性 55
2.5.4.5 用法及び用量の設定 55
2.5.4.6 有効性の結論 56
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 安全性評価計画 58
2.5.5.2 有害事象 60
2.5.5.3 臨床検査値 76
2.5.5.4 バイタルサイン及びその他の観察項目 76
2.5.5.5 部分集団における有害事象 77
2.5.5.6 有害事象の予防、軽減、管理方法 80
2.5.5.7 過量投与 80
2.5.5.8 薬物乱用 80

2.5.5.9 離脱症状及び反跳現象 80
2.5.5.10 市販後データ 80
2.5.5.11 安全性に関する考察及び結論 80
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 81
2.5.6.1 治療の背景 81
2.5.6.2 ベネフィット 82
2.5.6.3 リスク 85
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 88
2.5.6.5 補遺 89
2.5.7 参考文献 89

表

表 2.5-1 臨床試験一覧 13
表 2.5-2 対面助言一覧 16
表 2.5-3 予定効能・効果及び用法・用量 18
表 2.5-4 臨床試験で使用した製剤 19
表 2.5-5 初回投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ（2001-JA 試験及び 3000-JA 試験） 20
表 2.5-6 初回投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ（3000-JA 試験） 21
表 2.5-7 C_{trough} の推移（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験） 22
表 2.5-8 各被験者の ADA 評価結果の集計：3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週） 24
表 2.5-9 各被験者の ADA 評価結果の集計：3000-JA 試験及び 3001-JA 試験（52 週） 24
表 2.5-10 ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3000-JA 試験：治療期 A） 25
表 2.5-11 ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3000-JA 試験：52 週） 25
表 2.5-12 ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3001-JA 試験：24 週） 26
表 2.5-13 ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3001-JA 試験：52 週） 26
表 2.5-14 有効性評価に用いた臨床試験の評価項目 30
表 2.5-15 ACR20 改善率（1、16、24 週時） 33
表 2.5-16 ACR50 改善率（1、16、24 週時） 34
表 2.5-17 ACR70 改善率（1、16、24 週時） 35
表 2.5-18 最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3000-JA 試験） 37
表 2.5-19 最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3001-JA 試験） 38
表 2.5-20 mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（3000-JA 試験） 40
表 2.5-21 mTSS の変化量が構造的寛解の指標を達成、又は SDC 以下であった 被験者の割合（直線外挿法）（3000-JA 試験、24 週時） 42

表 2.5-22　骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（3000-JA 試験、24 週時）.....42
表 2.5-23　DAS28-CRP（24 週時、LOCF）.....44
表 2.5-24　DAS28-CRP 寛解達成率（24 週時、LOCF）.....45
表 2.5-25　SDAI（24 週時、LOCF）.....47
表 2.5-26　SDAI 寛解達成率（24 週時、LOCF）.....47
表 2.5-27　Boolean 寛解達成率（24 週時、LOCF）.....48
表 2.5-28　HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF）.....50
表 2.5-29　HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF）.....50
表 2.5-30　HAQ-DI 機能的寛解基準達成率（24 週時、LOCF）.....51
表 2.5-31　性別、年齢、体重別の ACR20 改善率.....52
表 2.5-32　ベースラインの疾患活動性別の ACR20 改善率.....53
表 2.5-33　生物学的製剤、TNF 阻害薬の使用経験別の ACR20 改善率.....54
表 2.5-34　ADA、NAb 評価別の ACR20 改善率.....54
表 2.5-35　有害事象の発現状況（日本人患者統合：24 週）.....62
表 2.5-36　有害事象の発現状況（長期安全性統合：24 週）.....62
表 2.5-37　有害事象の発現状況（日本人患者統合：52 週）.....63
表 2.5-38　有害事象の発現状況（長期安全性統合：52 週）.....64
表 2.5-39　副作用の発現状況（日本人患者統合：24 週）.....65
表 2.5-40　副作用の発現状況（長期安全性統合：24 週）.....66
表 2.5-41　副作用の発現状況（日本人患者統合：52 週）.....66
表 2.5-42　副作用の発現状況（長期安全性統合：52 週）.....67

図

図 2.5-1　臨床データパッケージ.....12
図 2.5-2　3000-JA 試験の ACR20 改善率の推移.....32
図 2.5-3　3001-JA 試験の ACR20 改善率の推移.....33
図 2.5-4　患者による VAS を用いた疼痛評価の変化量の推移（3000-JA 試験）.....39
図 2.5-5　患者による VAS を用いた疼痛評価の変化量の推移（3001-JA 試験）.....39
図 2.5-6　mTSS の累積確率プロット（3000-JA 試験）.....41
図 2.5-7　DAS28-CRP 変化量の推移（3000-JA 試験）.....43
図 2.5-8　DAS28-CRP 変化量の推移（3001-JA 試験）.....44
図 2.5-9　3000-JA 試験の SDAI 変化量の推移.....46
図 2.5-10　3001-JA 試験の SDAI 変化量の推移.....46
図 2.5-11　3000-JA 試験の HAQ-DI 変化量の推移.....49
図 2.5-12　3001-JA 試験の HAQ-DI 変化量の推移.....49

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
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗オゾラリズマブ抗体）
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
BL-ADA	baseline ADA	薬物投与前に検出された ADA（pre-existing ADA と同義）
BMI	body mass index	体格指数
CDAI	clinical disease activity index	（用語の定義参照）
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARDs	conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DAS28	disease activity score 28	（用語の定義参照）
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EE	early escape	早期離脱
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5 levels	-
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HAQ-DI	health assessment questionnaire disability index	健康評価質問票-身体機能障害度
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HLT	high level term	MedDRA 高位語
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
hs-CRP	high-sensitive CRP	高感度 CRP
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KL-6	Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原
LOCF	last observation carried forward	（用語の定義参照）
mTSS	modified total sharp score	（用語の定義参照）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
NAb	neutralizing ADA	中和抗体（抗オゾラリズマブ中和抗体）
NC	not calculated	計算せず
OC	observed case	（用語の定義参照）
PFS	prefilled syringes	プレフィルドシリンジ
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語

略号一覧（続き）

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）
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
Q8W	quaque (every) 8 weeks	8 週間隔投与
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SD	standard deviation	標準偏差
SDAI	simplified disease activity index	（用語の定義参照）
SDC	smallest detectable change	最小検出可能変化量
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	最終消失相に基づく消失半減期
T2T	treat to target	目標達成に向けた治療
TB-ADA	treatment-boosted ADA	薬物投与後に抗体価が増加した ADA
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TI-ADA	treatment-induced ADA	薬物投与によって発生した ADA
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく見かけの分布容積

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 20/50/70 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
ACR コアセット	ACR が作成した評価基準
ACR-N	ACR が作成した臨床的改善の指数
ATN-103	ワイス社におけるオゾラリズマブの開発コード
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）、患者による VAS を用いた全般評価及び医師による VAS を用いた全般評価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）及び患者による VAS を用いた全般評価、hs-CRP 又は ESR よりスコア化する疾患活動性の指標
LOCF	欠測データを直近の先行観測値で補完する方法
mTSS	単純 X 線写真を用いて関節破壊を評価する方法
OC	欠測データを補完せず実測値のみを用いる方法
SDAI	CDAI 及び hs-CRP よりスコア化する疾患活動性の指標
治療期 A	3000-JA 試験の来院 2（0 週）の治験薬投与以降、来院 12（24 週）の検査・観察終了までの期間 ただし、EE 基準に該当する場合は、来院 2（0 週）の治験薬投与以降、EE 移行時（20 週）の検査・観察終了までの期間

用語	定義
日本人患者統合（24 週）	日本人 RA 患者を対象とした全ての試験［2001-JA 試験、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）、3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを使用した
長期安全性統合（24 週）	日本人 RA 患者を対象とし、投与期間を 52 週間とした試験［3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを使用した
日本人患者統合（52 週）	日本人 RA 患者を対象とした全ての試験［2001-JA 試験、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）、3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は試験終了時の成績として 52 週投与データを使用した
長期安全性統合（52 週）	日本人 RA 患者を対象とし、投与期間を 52 週間とした試験［3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は試験終了時の成績として 52 週投与データを使用した

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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）であり、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する。

2.5.1.2 RA の臨床的及び生理学的側面

2.5.1.2.1 RA の病態

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[1]。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）[2]、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[3]。

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[4]。

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[5]。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[6]、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[7]。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[8]。

2.5.1.2.2 RA 治療の現状と本剤開発の意義

近年の RA 治療は、単に痛みをとるだけではなく、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 T2T の概念が取り入れられ[9]、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」が刊行されている。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 無効例に対しては生物学的製剤又は 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[10、11、12、13]、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。そのほか、RA 治療薬は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[14]。また、治療薬が無効である患者、治療薬に対して不耐性の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。

2.5.1.3　臨床開発計画の概要

オゾラリズマブはアブリンクス社よりワイス株式会社（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月にワイス社から全世界における開発・販売権が返還された。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、開発コードをTS-152（以下、本剤）としてRAを目標適応症に開発を進めた。

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、後述の海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）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。大正製薬が開発・販売権を取得後、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2000-WW及び2003-WW試験を実施した。

なお、全ての試験はGCPを遵守して実施した。

2.5.1.4　臨床データパッケージ

本剤の承認申請における臨床データパッケージを図2.5-1に、臨床試験一覧を表2.5-1に示した。

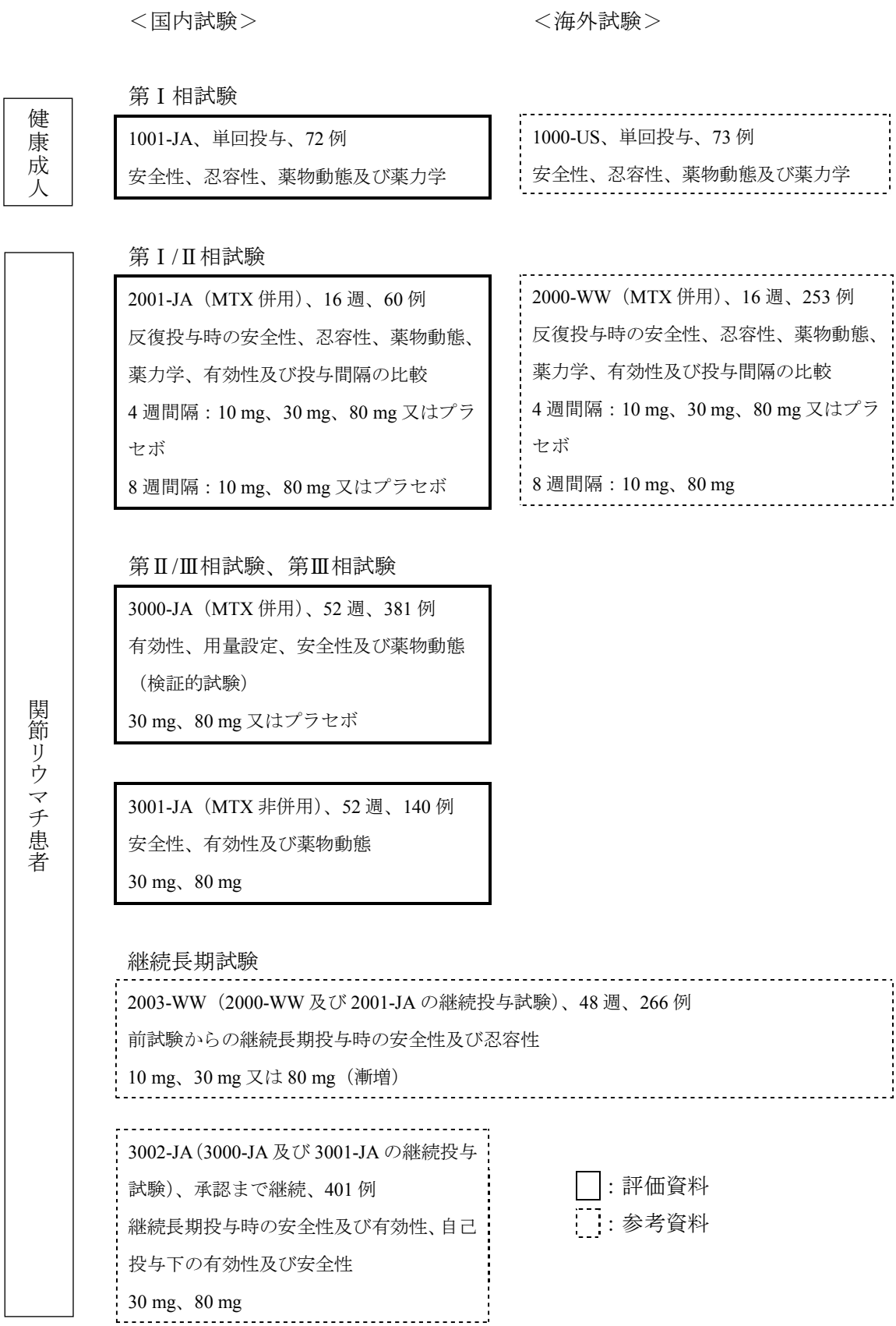


図 2.5-1　臨床データパッケージ

表 2.5-1　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
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
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/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 [a] 治療期 B： 28 週間 [b]
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Ⅱ相継続長期試験 （2003-WW） 【参考資料】	前試験 [c] 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、自己投与群の被験者は、本剤 30 又は 80 mg を、4 週間に 1 回被験者自身による皮下投与。自己投与開始後 12 週以降は自己投与を中止し、本剤 30 又は 80 mg 投与に移行することも可能。	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

表 2.5-1　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
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
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

a：EE の場合は 20 週間
b：EE の場合は 32 週間
c：前試験は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）又は第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）
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 試験で評価した。安全性は主に上記 2 試験と、国内で実施された 2001-JA 試験を加えた 3 試験で評価した。長期安全性に関しては、投与期間を 52 週間と設定した 2 試験（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）の併合解析結果を用いて評価した。また、3002-JA 試験では自己投与下における本剤の有効性及び安全性を評価した。

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用い、後に試験終了時の成績は追加提出とすることとした。また、3002-JA 試験の自己投与下における本剤の有効性及び安全性の評価結果については、結果が得られた段階で追加提出することとした。

2.5.1.5　国内臨床試験

2.5.1.5.1　第Ⅰ相試験（1001-JA 試験）

日本人健康成人男性を対象に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、二重盲検試験とした。

2.5.1.5.2　第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA 試験）

MTX 治療下で活動性を有する日本人 RA 患者を対象に用量漸増反復投与／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、二重盲検試験であった。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。

2.5.1.5.3 第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA 試験）

MTX 治療下で活動性を有する RA 患者を対象に反復投与第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、並行群間試験であった。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 週以降は非盲検下で実施した。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とした。

なお、申請時には本試験の各被験者における 24 週時点（EE 移行例は 20 週時点）のカットオフデータを用い、後に試験終了時の試験成績を追加提出することとした。

2.5.1.5.4 第Ⅲ相試験（3001-JA 試験）

MTX 非併用の RA 患者を対象に第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、非盲検試験であった。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。

なお、申請時には本試験の各被験者における 24 週時点のカットオフデータを用い、後に試験終了時の試験成績を追加提出することとした。

2.5.1.5.5 第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW 試験）

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多施設共同、非盲検継続試験であった。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 週間であった。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 試験の結果（10 mg Q4W 群の有効性がプラセボ群と同程度）が判明したため、プロトコールを変更し、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。

2.5.1.5.6 第Ⅲ相継続長期試験（3002-JA 試験）

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。

なお、申請時には本試験のデータは提出せず、自己投与下における本剤の有効性及び安全性の評価結果が得られた段階で、該当の試験成績を追加提出することとした。

2.5.1.6　海外臨床試験

2.5.1.6.1　海外第Ⅰ相試験（1000-US 試験）

外国人健康成人を対象に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 及び 200 mg）、あるいは静脈内投与（25 及び 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、二重盲検試験であった。

2.5.1.6.2　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW 試験）

MTX 治療下で活動性を有する外国人 RA 患者を対象に用量漸増反復投与／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、二重盲検試験であった。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。

2.5.1.7　規制当局による助言

本剤の RA を適応症とした臨床開発に際して、以下に示す対面助言で機構より助言を得た。対面助言一覧を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2　対面助言一覧

相談区分	相談実施日	相談者	受付番号
[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ワイス社	[redacted]
[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	大正製薬	[redacted]
[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	大正製薬	[redacted]
[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	大正製薬	[redacted]
[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	大正製薬	[redacted]

2.5.1.7.1　[redacted]相談

前開発会社であるワイス社により [redacted]について相談を実施し、主に以下の助言を得た。

・ [redacted]は妥当である。
・ [redacted]は困難であり、[redacted]を検討する。
・ [redacted]は必須ではない。
・ [redacted]が取りうる。

なお、本相談以降、本剤の開発権がアブリンクス社に返還されたため、ワイス社による[redacted]治験は実施されなかった。

2.5.1.7.2 [redacted]相談[redacted]

本剤の[redacted]について相談を実施し、主に以下の助言を得た。

・ [redacted]は困難である。
・ [redacted]は受入れ可能である。
・ [redacted]を加えること。
・ [redacted]は受入れ可能である。
・ [redacted]は受入れ可能である。

機構の助言を踏まえ、[redacted]試験を実施した。

2.5.1.7.3 [redacted]相談

本剤の[redacted]について相談し、以下の助言を得た。

・ [redacted]は受入れ可能である。
・ [redacted]可能性はある。

機構の助言を踏まえ、[redacted]した。

2.5.1.7.4 [redacted]相談

本剤の[redacted]について相談を実施し、主に以下の助言を得た。

- [redacted]は可能と考える。
- [redacted]は受け入れられる可能性はあると考える。
- [redacted]は受入れ可能と考える。

機構の助言を踏まえ、[redacted]、予定効能・効果及び予定用法・用量を表 2.5-3 と設定した。

表 2.5-3　予定効能・効果及び用法・用量

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。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　原薬及び製剤の開発の経緯

臨床試験で使用した原薬及び製剤の製造方法と剤形について表 2.5-4 に要約した。

表 2.5-4　臨床試験で使用した製剤

臨床試験		第Ⅰ相及び第Ⅱ相（1000-US、1001-JA、2000-WW、2001-JA、2003-WW）	第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相（3000-JA、3001-JA、3002-JA）	
原薬の製法		製法 1	製法 3	
剤形		凍結乾燥注射剤（バイアル製剤）	水性注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）	
含量 (mg)		160	30	80
製剤処方 [a]	オゾラリズマブ（遺伝子組換え）	[redacted] mg/mL	80 mg/mL	80 mg/mL
	L－ヒスチジン	[redacted] mmol/L	20 mmol/L	20 mmol/L
	精製白糖	[redacted]%（w/v）	7.5%（w/v）	7.5%（w/v）
	ポリソルベート 80	[redacted]%（w/v）	0.01%（w/v）	0.01%（w/v）
	塩酸	[redacted]（pH[redacted]）	適量（pH 6.0）	適量 （pH 6.0）
	注射用水	[redacted] mL	全量 0.375 mL	全量 1 mL

a：凍結乾燥注射剤は再溶解後の処方を示す

原薬の製造方法の主な変更点は [redacted]改良 [redacted]の変更などであった（製法 1→製法 3）。原薬の製造方法の変更については品質特性に関する評価を行い、同等性／同質性を確認した。

製剤の開発初期は凍結乾燥注射剤を用いたが、使用者の利便性の向上を目的に水性注射剤［プレフィルドシリンジ（PFS）製剤］を開発し、3000-JA 試験、3001-JA 試験及び 3002-JA 試験に用いた。変更前後の製剤は、[redacted]が、製造直後の品質及び長期保存試験（5℃）における安定性に大きな違いはなかった。

2.5.2.2　製剤の違いによる影響

本剤開発において、1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験、2000-WW 試験及び 2003-WW 試験では凍結乾燥製剤を、3000-JA 試験、3001-JA 試験及び 3002-JA 試験では水性注射剤を用いた。2001-JA 試験及び 3000-JA 試験における本剤初回投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.5-5 に示した。両試験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に大きな違いは認められず、製剤の違いによる明らかな影響は認められなかった。

表 2.5-5　初回投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ（2001-JA 試験及び 3000-JA 試験）

投与量	統計量	C_{max} (μg/mL)		t_{max} (h)		$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)	
		2001-JA 試験	3000-JA 試験	2001-JA 試験	3000-JA 試験	2001-JA 試験	3000-JA 試験
30 mg	N	6	77	6	77	6	74
	平均値	6.1607	4.55	130.07	144	4285	3280
	SD	1.0200	1.18	(46.68 - 166.00)	(23.2 - 336)	923	1280
80 mg	N	9	80	9	80	9	80
	平均値	15.3640	12.5	141.07	144	11717	8860
	SD	6.3288	2.84	(42.30 - 382.92)	(22.1 - 212)	6205	3010

t_{max} は中央値（最小値-最大値）
2001-JA 試験（5.3.5.1-1）Table 9-1 、Supportive Table 15.21、23、及び 3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.2 から引用

2.5.2.3　バイオアベイラビリティ

1001-JA 試験における本剤皮下投与と静脈内投与の曝露量の比較から、10～200 mg 皮下投与におけるバイオアベイラビリティは約 80%であった。1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験及び 2000-WW 試験の統合データを用いた PPK 解析におけるバイオアベイラビリティの推定値も同程度であった。

2.5.2.4　生物薬剤学に関する結論

1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験、2000-WW 試験及び 2003-WW 試験と 3000-JA 試験、3001-JA 試験及び 3002-JA 試験との間で原薬及び製剤の変更を行った。原薬の製造方法の変更については品質特性に関する評価を行い、同等性／同質性を確認した。製剤の変更については、凍結乾燥注射剤を用いた 2001-JA 試験と水性注射剤を用いた 3000-JA 試験とで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比較し、大きな違いが認められなかった。本剤 10～200 mg を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは約 80%であった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

日本人 RA 患者に本剤 30 又は 80 mg を皮下投与したとき（3000-JA 試験）の初回投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度の薬物動態パラメータを表 2.5-6 に示した。

表 2.5-6　初回投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ（3000-JA 試験）

投与量	統計量	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL/F (mL/h)	Vz/F (L)
30 mg	N	77	77	74	74	74	74
	平均値±標準偏差	4.55 ± 1.18	144 (23.2 - 336)	3280 ± 1280	18.2 ± 8.21	10.4 ± 3.91	5.88 ± 1.72
80 mg	N	80	80	80	80	80	80
	平均値±標準偏差	12.5 ± 2.84	144 (22.1 - 212)	8860 ± 3010	17.9 ± 5.98	9.92 ± 2.93	5.71 ± 1.09

t_{max} は中央値（最小値-最大値）
3000-JA 試験（5.3.5.1-2） Table 15.5.3.2 から引用

2.5.3.1.1　吸収

日本人健康成人男性に本剤 10～200 mg を単回皮下投与したとき（1001-JA 試験）、オゾラリズマブは緩徐に循環血中に移行し、投与後 60.02～288.94 時間（中央値）で C_{max} に達した。また、日本人 RA 患者に本剤 30 又は 80 mg を反復皮下投与したとき（3000-JA 試験）、オゾラリズマブは初回投与後 144 時間（中央値）で C_{max} に達した。いずれの試験においても、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量増加に伴い増加した。

日本人及び外国人 RA 患者における検討（2001-JA 試験及び 2000-WW 試験）から、C_{max} 及び AUC は 10～80 mg の範囲で概ね用量比例性を示すと考えられた。

2.5.3.1.2　分布

日本人健康成人男性に本剤を単回静脈内投与したとき（1001-JA 試験）の Vz の平均値は 2.13～4.13 L であったことから、オゾラリズマブは主に循環血中に存在し、血管外への分布は少ないことが示唆された。

2.5.3.1.3　代謝及び排泄

日本人健康成人男性に本剤 10～200 mg を単回皮下又は単回静脈内投与したとき（1001-JA 試験）の $t_{1/2}$ の平均値は 6.87～14.82 日であった。日本人 RA 患者に本剤 10～80 mg を反復皮下投与（Q4W）したとき（2001-JA 試験）の初回投与後（Day 1）の $t_{1/2}$ の平均値は 12.76～17.99 日、定常状態（Day 84）の $t_{1/2}$ の平均値は 9.35～15.85 日であった。日本人 RA 患者に本剤 30 又は 80 mg を反復皮下投与したとき（3000-JA 試験）の初回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 17.9～18.2 日であった。日本人健康成

人男性と日本人 RA 患者、また日本人 RA 患者における初回投与後と定常状態では、$t_{1/2}$ に大きな違いは認められなかった。

日本人健康成人男性に本剤を単回投与したときの投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量が投与量の約 0.1%と極めて低値であったことから、オゾラリズマブの体内からの消失に尿中排泄はほとんど寄与していないことが示唆された。

なお、オゾラリズマブはバイオ医薬品（蛋白質）であるため、代謝に関する試験は実施しなかった。分解により小さなペプチドやアミノ酸に代謝されると考えられる。

2.5.3.1.4　定常状態における C_{trough}

日本人 RA 患者に本剤 30 又は 80 mg を反復皮下投与したとき（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）、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 C_{trough} は 30 mg 群で約 2 μg/mL、80 mg 群で約 6～7 μg/mL であった。

2.5.3.1.5　MTX 併用による影響

MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）及び MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）での C_{trough} の推移を表 2.5-7 に示した。両者に大きな違いは認められず、本剤の薬物動態は MTX 併用により大きな影響を受けないと考えられた。

表 2.5-7　C_{trough} の推移（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）

投与量	試験	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週	52 週
30 mg	MTX 併用（3000-JA 試験）	N	147	145	147	147	132	125
		平均値	NC	1.74	2.24	2.41	2.53	2.49
		標準偏差	NC	0.658	1.04	1.20	1.12	1.13
	MTX 非併用（3001-JA 試験）	N	94	93	90	89	84	68
		平均値	NC	1.29	1.63	1.83	1.98	2.05
		標準偏差	NC	0.886	1.24	1.43	1.40	1.44
80 mg	MTX 併用（3000-JA 試験）	N	145	146	146	145	132	139
		平均値	NC	4.96	6.57	7.19	7.38	6.98
		標準偏差	NC	1.64	2.36	2.88	3.16	2.96
	MTX 非併用（3001-JA 試験）	N	46	45	45	39	38	33
		平均値	NC	4.01	5.58	6.18	7.16	6.63
		標準偏差	NC	1.87	2.44	2.38	2.62	2.45

単位：μg/mL
3000-JA 試験（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-4）Table 15.5.3.1-1、Table 15.5.3.1-2 及び 3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Table 15.5.3.1 から引用

2.5.3.1.6　内因的／外因的要因による影響

MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）及び MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）における被験者背景と初回投与後 4 週の C_{trough} との関係の検討から、体重と血漿中オゾラリズマブ濃度との間に負の相関が認められた。また、健康成人及び RA 患者に本剤を投与したとき

の血漿中オゾラリズマブ濃度（1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験及び 2000-WW 試験）を用いた PPK 解析での共変量探索の結果、体重が CL 及び中心コンパートメントの分布容積に対する共変量として選択された。以上より、本剤投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度は患者の体重により影響を受け、体重増加に伴い血漿中オゾラリズマブ濃度が低下する傾向があると考えられた。

2.5.3.2　薬力学

MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）及び MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）における初回投与後 24 週の C_{trough} と DAS28-CRP をはじめとする有効性評価指標の変化量との関係の検討から、血漿中オゾラリズマブ濃度が高い被験者で有効性評価指標の変化量が大きい傾向が確認された。また、C_{trough} と ACR20 改善率との関係の検討では、C_{trough} が第 1 四分位点（3000-JA 試験 : 1.15 μg/mL、3001-JA 試験 : 1 μg/mL）以上の被験者で ACR20 改善率が高かった。

初回投与後 52 週では、C_{trough} と有効性評価指標との間に明確な関連は確認されなかった。

2.5.3.3　免疫原性

2.5.3.3.1　ADA

MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）及び MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）における 24 週まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週まで）の各被験者の ADA 評価結果の集計を表 2.5-8 に、52 週までの各被験者の ADA 評価結果の集計を表 2.5-9 にそれぞれ示した。なお、最終評価時点が ADA 不確定かつその他の評価時点が一回も ADA 陽性となっていない被験者は集計から除外した。

3000-JA 試験、3001-JA 試験ともに、半数程度の被験者で投与前の時点が ADA 陽性であった（BL-ADA 陽性+TB-ADA 陽性）。また、本剤投与後に抗体価が増加した被験者又は本剤投与後に ADA 陽性となった被験者（TB-ADA 陽性+TI-ADA 陽性）は全体の 30～40%程度であった。本剤投与量間及び MTX 併用の有無で各被験者の ADA 評価結果に明らかな違いは認められなかった。

表 2.5-8　各被験者の ADA 評価結果の集計：3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）

ADA 評価結果 [a]	3000-JA 試験				3001-JA 試験			
	30 mg		80 mg		30 mg		80 mg	
	N	%	N	%	N	%	N	%
陰性	45	29.6	39	28.1	11	11.7	14	30.4
BL-ADA 陽性	64	42.1	59	42.4	42	44.7	16	34.8
TB-ADA 陽性	9	5.9	20	14.4	17	18.1	5	10.9
TI-ADA 陽性	34	22.4	21	15.1	24	25.5	11	23.9
TB-ADA 陽性 ＋ TI-ADA 陽性	43	28.3	41	29.5	41	43.6	16	34.8
合計	152	-	139	-	94	-	46	-

a: 24 週（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週）までのデータに基づく評価結果
3000-JA 試験（5.3.5.1-2） Table 15.7.1.3-1 及び 3001-JA 試験（5.3.5.2-2） Table 15.7.1.3-1 から引用

表 2.5-9　各被験者の ADA 評価結果の集計：3000-JA 試験及び 3001-JA 試験（52 週）

ADA 評価結果 [a]	3000-JA 試験				3001-JA 試験			
	30 mg		80 mg		30 mg		80 mg	
	N	%	N	%	N	%	N	%
陰性	40	28.0	51	33.1	10	10.6	13	28.3
BL-ADA 陽性	59	41.3	58	37.7	40	42.6	15	32.6
TB-ADA 陽性	9	6.3	21	13.6	19	20.2	6	13.0
TI-ADA 陽性	35	24.5	24	15.6	25	26.6	12	26.1
TB-ADA 陽性 ＋ TI-ADA 陽性	44	30.8	45	29.2	44	46.8	18	39.1
合計	143	-	154	-	94	-	46	-

a: 事後検査までのデータに基づく評価結果
3000-JA 試験（5.3.5.1-4） Table 15.7.1.3-2-1、Table 15.7.1.3-2-2、3001-JA 試験（5.3.5.2-4） Table 15.7.1.3-2-1 及び Table 15.7.1.3-2-2 から引用

2.5.3.3.2　血漿中オゾラリズマブ濃度に対する ADA の影響

MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）における ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度を表 2.5-10 及び表 2.5-11 に、MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）における ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度を表 2.5-12 及び表 2.5-13 にそれぞれ示した。

MTX 併用中の RA 患者では、30 mg 群及び 80 mg 群ともに血漿中オゾラリズマブ濃度に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。MTX 非併用の RA 患者では、80 mg 群では ADA 評価結果によって血漿中オゾラリズマブ濃度に大きな違いは認められなかったが、30 mg 群では ADA 陰性で最も血漿中オゾラリズマブ濃度が高く、次いで BL-ADA 陽性、TB-ADA 陽性+TI-ADA 陽性の順に高かった。

表 2.5-10　ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3000-JA 試験：治療期 A）

投与量	ADA 評価結果 [a]	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週
30 mg	陰性	N	44	44	44	44	38
		平均値	NC	1.75	2.35	2.59	2.59
		標準偏差	NC	0.485	0.809	0.907	0.851
	BL-ADA 陽性	N	61	59	61	61	56
		平均値	NC	1.84	2.34	2.50	2.67
		標準偏差	NC	0.741	1.25	1.40	1.29
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	42	42	42	42	38
		平均値	NC	1.61	1.99	2.09	2.26
		標準偏差	NC	0.680	0.898	1.11	1.04
80 mg	陰性	N	36	36	36	36	33
		平均値	NC	4.53	6.27	6.33	6.37
		標準偏差	NC	1.15	1.90	2.30	1.68
	BL-ADA 陽性	N	56	56	56	56	52
		平均値	NC	4.97	6.60	7.59	7.05
		標準偏差	NC	1.66	2.42	2.91	3.56
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	39	39	39	38	33
		平均値	NC	4.68	6.04	6.31	7.09
		標準偏差	NC	1.80	2.24	2.85	2.83

単位：μg/mL
a: 24 週（EE 移行例は 20 週）までのデータに基づく評価結果
3000-JA 試験（5.3.5.1-2） Table 15.7.1.5-1 及び Table 15.7.1.6-1 から引用

表 2.5-11　ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3000-JA 試験：52 週）

投与量	ADA 評価結果 [a]	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週	52 週
30 mg	陰性	N	40	40	40	39	35	33
		平均値	NC	1.75	2.33	2.61	2.59	2.68
		標準偏差	NC	0.494	0.826	0.848	0.865	0.871
	BL-ADA 陽性	N	59	55	58	56	55	52
		平均値	NC	1.85	2.30	2.58	2.67	2.59
		標準偏差	NC	0.754	1.29	1.41	1.30	1.31
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	44	44	44	43	42	40
		平均値	NC	1.62	2.01	2.15	2.30	2.22
		標準偏差	NC	0.650	0.909	1.14	1.01	1.04
80 mg	陰性	N	50	50	49	48	44	46
		平均値	NC	5.11	6.97	7.41	7.90	7.23
		標準偏差	NC	1.50	2.29	2.86	2.93	2.75
	BL-ADA 陽性	N	57	55	55	55	52	52
		平均値	NC	4.97	6.57	7.56	7.05	7.01
		標準偏差	NC	1.67	2.44	2.92	3.56	3.50
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	45	45	44	42	36	41
		平均値	NC	4.72	6.02	6.46	7.20	6.66
		標準偏差	NC	1.72	2.29	2.79	2.81	2.42

単位：μg/mL
a: 事後検査までのデータに基づく評価結果
3000-JA 試験（5.3.5.1-4） Table 15.7.1.11 及び Table 15.7.1.13 から引用

表 2.5-12　ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3001-JA 試験：24 週）

投与量	ADA 評価結果 [a]	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週
30 mg	陰性	N	11	10	10	9	9
		平均値	NC	2.01	2.69	2.75	2.98
		標準偏差	NC	0.659	0.945	1.02	1.25
	BL-ADA 陽性	N	42	42	40	40	37
		平均値	NC	1.47	1.81	2.12	2.30
		標準偏差	NC	0.881	1.32	1.54	1.46
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	41	41	40	40	38
		平均値	NC	0.916	1.17	1.34	1.43
		標準偏差	NC	0.777	1.01	1.24	1.16
80 mg	陰性	N	14	14	14	13	13
		平均値	NC	3.76	5.86	6.03	6.90
		標準偏差	NC	1.60	2.21	2.02	2.01
	BL-ADA 陽性	N	16	16	16	15	15
		平均値	NC	4.79	6.01	6.20	6.67
		標準偏差	NC	1.28	1.79	2.51	2.30
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	16	15	15	11	10
		平均値	NC	3.40	4.86	6.31	8.24
		標準偏差	NC	2.39	3.15	2.77	3.59

単位：μg/mL
a: 24 週までのデータに基づく評価結果
3001-JA 試験（5.3.5.2-2）　Table 15.7.1.5 及び Table 15.7.1.6 から引用

表 2.5-13　ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度（3001-JA 試験：52 週）

投与量	ADA 評価結果 [a]	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週	52 週
30 mg	陰性	N	10	9	9	8	8	6
		平均値	NC	1.86	2.47	2.44	2.67	2.74
		標準偏差	NC	0.510	0.677	0.445	0.885	1.03
	BL-ADA 陽性	N	40	40	38	38	35	27
		平均値	NC	1.55	1.91	2.22	2.43	2.43
		標準偏差	NC	0.836	1.28	1.50	1.39	1.41
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	44	44	43	43	41	35
		平均値	NC	0.929	1.20	1.38	1.46	1.64
		標準偏差	NC	0.856	1.14	1.36	1.32	1.43
80 mg	陰性	N	13	13	13	12	12	11
		平均値	NC	3.89	5.94	6.32	7.12	7.11
		標準偏差	NC	1.58	2.27	1.82	1.93	2.06
	BL-ADA 陽性	N	15	15	15	14	14	11
		平均値	NC	4.73	5.99	6.33	6.62	6.66
		標準偏差	NC	1.30	1.86	2.55	2.38	2.47
	TB-ADA + TI-ADA 陽性	N	18	17	17	13	12	11
		平均値	NC	3.46	4.93	5.88	7.84	6.11
		標準偏差	NC	2.34	2.96	2.76	3.45	2.89

単位：μg/mL
a: 事後検査までのデータに基づく評価結果
3001-JA 試験（5.3.5.2-4）　Table 15.7.1.5-2-1 及び Table 15.7.1.6-2-1 から引用

2.5.3.3.3　NAb

MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）における 24 週まで（EE 移行例は 20 週まで）の NAb 陽性例は 30 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 2 例（1.3%：NAb 評価可能な被験者に対する割合、以下同じ）及び 4 例（2.9%）、治験終了時までの NAb 陽性例は 30 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 10 例（7.0%）及び 8 例（5.2%）であった。MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）における 24 週までの NAb 陽性例は 30 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 20 例（21.3%）及び 1 例（2.2%）、52 週の NAb 陽性例は 30 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 26 例（27.7%）及び 1 例（2.2%）であった。

2.5.3.4　臨床薬理に関する結論

日本人健康成人男性を対象とした試験（1001-JA 試験）において、本剤 10～200 mg を単回皮下投与したとき、血漿中オゾラリズマブ濃度は投与後 60.02～288.94 時間（中央値）で C_{max} に到達し、6.87～14.79 日（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。また、本剤 25 及び 200 mg を単回静脈内投与したときの分布容積がそれぞれ 2.13 及び 4.13 L（平均値）であったことから、オゾラリズマブは主に循環血中に存在することが示唆された。さらに、本剤投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量が投与量の約 0.1%と極めて低値であったことから、オゾラリズマブの体内からの消失に尿中排泄はほとんど寄与していないことが示唆された。

日本人 RA 患者（2001-JA 試験）及び外国人 RA 患者（2000-WW 試験）における検討から、本剤を皮下投与したとき、C_{max} 及び AUC は投与量が 10～80 mg の範囲で概ね用量比例性を示すと考えられた。また、初回投与後と定常状態とで本剤の $t_{1/2}$ に大きな違いはなかった。日本人 RA 患者に本剤 30 又は 80 mg を皮下投与したとき（3000-JA 試験）、投与後 144 時間（中央値）で C_{max} に達し、初回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 17.9～18.2 日であった。また、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 C_{trough} は 30 mg 群で約 2 μg/mL、80 mg 群で約 6～7 μg/mL であった（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）。

いずれの試験においても、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量増加に従い増加した。また、健康成人と RA 患者、初回投与後と定常状態それぞれの間で本剤の $t_{1/2}$ に明らかな違いは認められなかった。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験における被験者背景と C_{trough} との関係の検討、及び PPK 解析（1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験及び 2000-WW 試験の統合データを使用）における共変量検討の結果から、体重増加に伴い血漿中オゾラリズマブ濃度が低下する傾向が確認された。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験における初回投与後 24 週の C_{trough} と DAS28-CRP をはじめとする有効性評価指標の変化量との関係の検討から、血漿中オゾラリズマブ濃度が高い被験者で有効性が高い傾向が確認された。また、C_{trough} と ACR20 改善率との関係の検討から、C_{trough} が第 1 四分位点（3000-JA 試験：1.15 μg/mL、3001-JA 試験：1 μg/mL）以上の被験者で ACR20 改善率が高かった。一方で、初回投与後 52 週では C_{trough} と有効性評価指標との関連は明確でなかった。

ADA 発現率は、MTX 併用の有無別（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）、及び各投与量（30 及び 80 mg）間で大きく変わらなかった。また、ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度は、

MTX 併用中の RA 患者（3000-JA 試験）における 30 mg 群及び 80 mg 群、MTX 非併用の RA 患者（3001-JA 試験）における 80 mg 群では大きく変わらなかったが、3001-JA 試験における 30 mg 群では ADA 陰性で最も血漿中オゾラリズマブ濃度が高く、次いで BL-ADA 陽性、TB-ADA 陽性+TI-ADA 陽性の順に高かった。

MTX 併用中の RA 患者（3000-JA 試験）では投与量によらず NAb 陽性例は少なかった。MTX 非併用の RA 患者（3001-JA 試験）では、80 mg 群では NAb 陽性例は少なかったが、30 mg 群では約 20～30%が NAb 陽性例であった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価計画

本剤の RA に対する臨床的有効性は、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の合計 2 試験で評価した。なお、自己投与による有効性への影響を 3002-JA 試験の中間解析で検討した。

3000-JA 試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、MTX で効果不十分な RA 患者を対象に、本剤の有効性についてプラセボに対する優越性を検証するとともに、本剤の用量を設定することを目的とした。本試験は MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する RA 患者を対象とし、投与継続中の MTX については治療期 A 中に用法用量を変更せず期間中を通じて併用し、それ以外の抗リウマチ薬の併用は禁止した。RA 患者を TNF 阻害薬の使用経験別に本剤 30 mg 群、80 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2：2：1 の比で無作為に割り付け、4 週間隔で投与した。本試験の投与期間は 52 週間とし、プラセボ群の患者は 24 週時に投与薬剤を本剤 30 mg 群又は 80 mg 群に 1：1 の比で再割り付けし、さらに 28 週投与した。なお、16 週時の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、20 週以降にプラセボ群の患者は本剤 30 mg 群に、本剤 30 mg 群の患者は 80 mg 群に二重盲検下で治療期 B に移行した（EE 基準）。また、本剤 80 mg の患者は EE 基準に該当した場合でも用量の変更なく継続した。主要評価項目は 16 週時の ACR20 改善率及び 24 週時の mTSS の変化量とした。

3001-JA 試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であり、MTX 非併用の RA 患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした。本試験は、csDMARDs（MTX を含む）治療中、又は安全性上の理由から csDMARDs（MTX を含む）を中止した活動性 RA 患者を対象とし、試験期間中は MTX の併用を禁止し、治験開始前から投与継続中の csDMARDs（MTX を除く）については用法用量を変更せず試験期間中を通じて併用し、それ以外の抗リウマチ薬の併用は禁止した。RA 患者を本剤 30 mg 群又は 80 mg 群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付け、4 週間隔で投与した。投与期間は 52 週間とした。有効性評価項目は ACR 改善率などとした。

国内で実施中の継続長期試験（3002-JA 試験）にて、自己投与可能な市販用 PFS 製剤を用いて、自己投与による有効性への影響を検討し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフしたデータを用いた中間解析の成績を申請後に追加提出した。

2.5.4.1.1 有効性評価項目

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験で設定した有効性評価項目を表 2.5-14 に示した。RA の臨床症状の改善及び身体機能の改善を評価するため、ACR 改善率、DAS28、HAQ-DI などの有効性評価項目を両試験で設定し、関節の構造的損傷の防止効果を評価するため、mTSS などの有効性評価項目を 3000-JA 試験で設定した。3000-JA 試験では主要評価項目を 16 週時の ACR20 改善率及び 24 週時の mTSS の変化量とした。

表 2.5-14　有効性評価に用いた臨床試験の評価項目

分類	項目	3000-JA 試験	3001-JA 試験
臨床症状	ACR20	◎（16 週時の改善率）	○
	ACR50、ACR70	○	○
	DAS28（CRP／ESR）	○	○
	ACR-N	○	○
	圧痛関節数（68 関節）及び 腫脹関節数（66 関節）	○	○
	患者による VAS を用いた疼痛評価	○	○
	医師による VAS を用いた全般評価	○	○
	患者による VAS を用いた全般評価	○	○
	朝のこわばりの持続時間	○	○
	EULAR 反応率（CRP／ESR）	○	○
	CDAI、SDAI	○	○
	Boolean 寛解	○	○
関節破壊	mTSS	◎（24 週時の変化量）	×
	骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア	○	×
身体機能	HAQ-DI	○	○
	EQ-5D-5L	○	○

◎：主要評価項目（主要評価時期）、○：評価項目、×：評価せず

2.5.4.1.2　有効性の解析

3000-JA 試験では、ACR20 改善率（16 週時）について、TNF 阻害薬の使用経験［なし、あり（1 剤）、あり（2 剤以上）］を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いてプラセボ群と本剤群との群間差の信頼区間を算出し、さらに Cochran-Armitage 検定を用いて用量反応性を検討した。mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（ΔmTSS、24 週時）について、ベースライン値及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析を用いて変化量及びプラセボ群と本剤群との群間差の信頼区間を算出し、さらにベースライン値及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量としたモデルと対比係数を用いて用量反応性を検討した。主要評価項目の解析では、多重性の調整のため Bonferroni 型の多重調整法に基づく Graphical approach を適用し、前段階の検定結果に応じて、以降の各段階における有意水準を再分配した。まず、臨床的反応における有効性の確認として、ACR20 改善率における 30 mg 群及び 80 mg 群の検証を第一優先とし、Bonferroni 型の多重調整法を適用して両比較の有意水準を 0.025 とした。その検証が確認された後、関節の構造的損傷に対する防止効果の確認として、有意水準を再分配してΔmTSS における 30 mg 群及び 80 mg 群の検証を行うこととした。主要評価項目の副解析としてΔmTSS＜0.5 を達成した被験者の割合を設定した。有効性評価項目の開始時及び各評価時期のデータが欠測又は不採用の場合、補完は行わず集計から除外した。ただし、主要評価時（16 週時又は 24 週時）のデータが欠測又は不採用の場合、mTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（24 週時）については直線外挿法（開始時以降に測定された 2 時点のデータから直線回帰で外挿）で補完し、さらに、感度分析として LOCF 法（最も遅い評価時期のものを採用）での補完も実施した。ACR20 改善率を含む他の評価項目（16 週時又は 24 週時）については LOCF 法で補完した。

なお、開鍵後に 24 週時（LOCF）の解析を追加で実施し、mTSS については、構造的寛解の指標として開鍵前に設定した mTSS の変化量が 0.5 未満（ΔmTSS＜0.5）を達成した被験者の割合に加え、変化量が 0.0 以下（ΔmTSS≦0.0）又は 0.5 以下（ΔmTSS≦0.5）を達成した被験者の割合、及び mTSS の変化量が SDC 以下（ΔmTSS≦SDC）であった被験者の割合について、追加解析を実施した。

終了時解析では FAS を対象とし、有効性評価項目について計量値データは投与群別に基本統計量を算出し、計数値データは頻度集計を行った。有効性評価項目の開始時及び各評価時期のデータが欠測又は不採用の場合、補完は行わず集計から除外した。また、終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、LOCF 法（最も遅い評価時期のものを採用）で補完した。

3001-JA 試験では、検定・推定は行わなかった。有効性評価項目の開始時及び各評価時期のデータが欠測又は不採用の場合、補完は行わず集計から除外したが、終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、LOCF 法（最も遅い評価時期のものを採用）で補完した。

2.5.4.2　対象患者集団の特性

3000-JA 試験では治験薬初回割付け例は 395 例であり、そのうち 381 例に治験薬を投与した。投与群別の被験者数は、プラセボ群 75 例、本剤 30 mg 群 152 例、80 mg 群 154 例であった。有効性の主要な解析対象集団は FAS とし、治験薬の投与を受けた 381 例全例が FAS となった。PPS は 294 例であった。FAS の 381 例について、投与群ごとの人口統計学的特性（性別、年齢、体重など）及び有効性評価指標（圧痛関節数、腫脹関節数、患者による疼痛評価、患者による全般評価、医師による全般評価、DAS28-CRP、HAQ-DI、hs-CRP など）のベースライン値で有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

3001-JA 試験では、治験薬割付け例は 142 例であり、そのうち 140 例に治験薬を投与した。投与群別の被験者数は、本剤 30 mg 群 94 例、80 mg 群 46 例であった。治験薬の投与を受けた 140 例全例を FAS とした。FAS の 140 例について、投与群ごとの人口統計学的特性及び有効性評価指標のベースライン値で有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

RA 患者の人口統計学的特性及び有効性評価指標のベースライン値は、2 試験間（3000-JA、3001-JA）で大きな差は認められなかった。

2.5.4.3　有効性評価結果

2.5.4.3.1　ACR 改善率及び ACR コアセット

(1)　ACR20 改善率（3000-JA 試験　主要評価項目）

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、プラセボ群 37.3%（28/75 例）、本剤 30 mg 群 79.6%（121/152 例）、本剤 80 mg 群 75.3%（116/154 例）であった（表 2.5-15）。プラセボ群と本剤群との ACR20 改善率の差は、本剤 30 mg 群 42.1%、本剤 80 mg 群 37.9%であり、主要評価項目について設定した仮説検定において、いずれもプラセボ群

との統計学的な有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR20 改善率は同程度であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR20 改善率は、いずれの群でも 1 週時からプラセボ群との有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、効果は 24 週まで持続した（図 2.5-2）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 92.3%（132/143 例）、80 mg 群 87.0%（134/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 69.3%（61/88 例）、本剤 80 mg 群 78.9%（30/38 例）であった（表 2.5-15）。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR20 改善率は、いずれの群でも 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.5-3）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 72.3%（68/94 例）、80 mg 群 78.3%（36/46 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

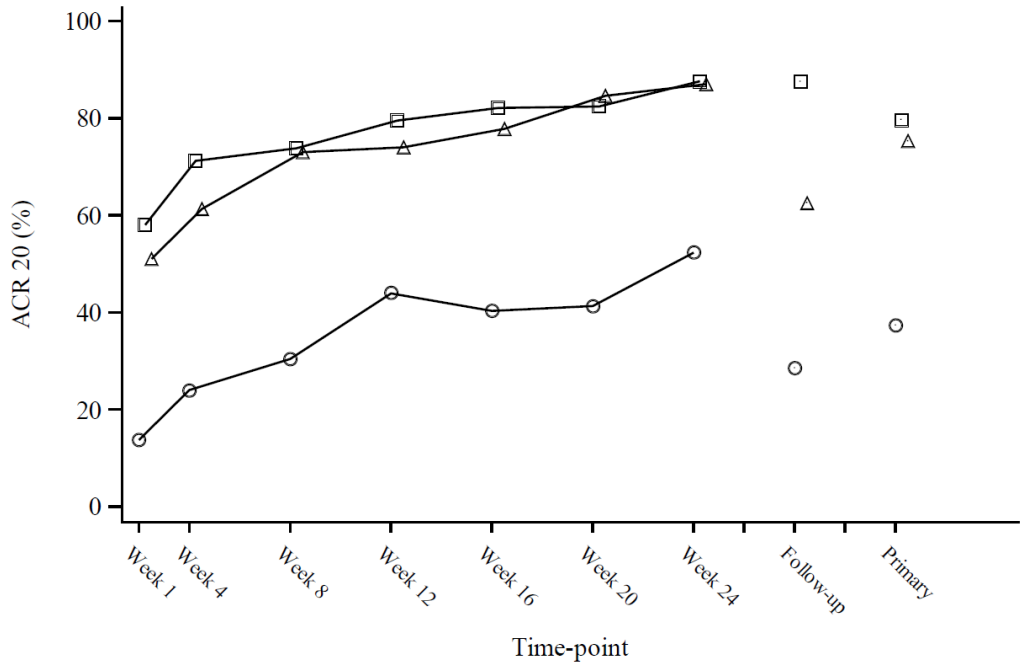
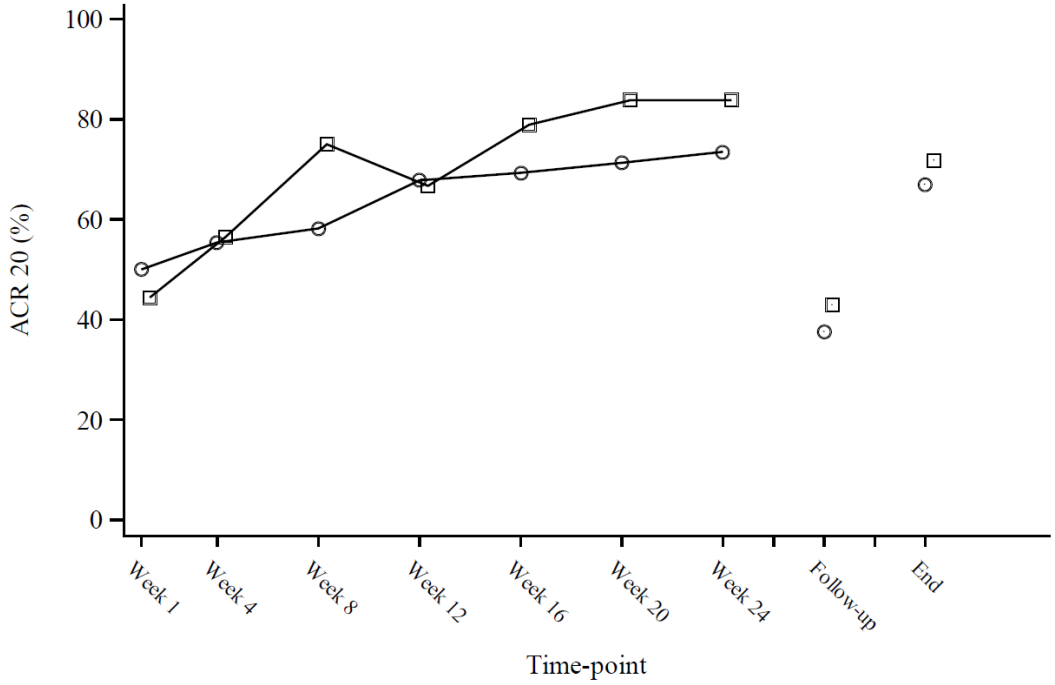


図 2.5-2　3000-JA 試験の ACR20 改善率の推移

2.7.3.3.2.1 図 2.7.3-2 から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.5-3　3001-JA 試験の ACR20 改善率の推移

2.7.3.3.2.1 図 2.7.3-3 から引用

表 2.5-15　ACR20 改善率（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR20 改善率（例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時 （OC）	プラセボ群	13.7%（10/73）	－	－
		本剤 30 mg 群	58.0%（87/150）	44.2%［31.6－54.0］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	51.0%（77/151）	37.4%［24.9－47.4］	p＜0.001
	16 週時 （LOCF）	プラセボ群	37.3%（28/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	79.6%（121/152）	42.1%［28.7－53.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	75.3%（116/154）	37.9%［24.4－49.7］	p＜0.001
	24 週時 （LOCF）	プラセボ群	37.3%（28/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	79.6%（121/152）	42.1%［28.7－53.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	79.2%（122/154）	41.9%［28.5－53.5］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時 （OC）	本剤 30 mg 群	50.0%（46/92）	－	－
		本剤 80 mg 群	44.4%（20/45）	－	－
	16 週時 （OC）	本剤 30 mg 群	69.3%（61/88）	－	－
		本剤 80 mg 群	78.9%（30/38）	－	－
	24 週時 （LOCF）	本剤 30 mg 群	67.0%（63/94）	－	－
		本剤 80 mg 群	71.7%（33/46）	－	－

検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2.7.3.3.2.1 表 2.7.3-10 から引用

(2)　ACR50 改善率

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、プラセボ群 12.0%（9/75 例）、本剤 30 mg 群 55.9%（85/152 例）、80 mg 群 50.6%（78/154 例）であった（表 2.5-16）。プラセボ群と本剤群との ACR50 改善率の差は、本剤 30 mg 群 43.9%、本剤 80 mg 群 38.6%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも $p<0.001$）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR50 改善率は同程度であった。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR50 改善率は、いずれの群でも 1 週時からプラセボ群との有意差が認められ（30 mg 群：$p = 0.001$、80mg 群：$p = 0.005$）、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 79.7%（114/143 例）、80 mg 群 66.9%（103/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 43.8%（39/89 例）、本剤 80 mg 群 46.2%（18/39 例）であった（表 2.5-16）。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR50 改善率は、いずれの群でも 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 51.1%（48/94 例）、80 mg 群 54.3%（25/46 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

表 2.5-16　ACR50 改善率（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR50 改善率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時（OC）	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	18.5%（28/151）	16.0%［6.0－23.3］	p = 0.001
		本剤 80 mg 群	15.2%（23/151）	12.6%［2.9－19.4］	p = 0.005
	16 週時（LOCF）	プラセボ群	12.0%（9/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	55.9%（85/152）	43.9%［31.7－53.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	50.6%（78/154）	38.6%［26.5－48.3］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	16.0%（12/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	63.8%（97/152）	47.9%［34.7－57.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	53.9%（83/154）	38.0%［24.8－48.2］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	21.7%（20/92）	－	－
		本剤 80 mg 群	15.6%（7/45）	－	－
	16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	43.8%（39/89）	－	－
		本剤 80 mg 群	46.2%（18/39）	－	－
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	50.0%（47/94）	－	－
		本剤 80 mg 群	47.8%（22/46）	－	－

検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
2.7.3.3.2.1 表 2.7.3-11 から引用

(3)　ACR70 改善率

3000-JA 試験（MTX 併用）において、16 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、プラセボ群 2.7%（2/75 例）、本剤 30 mg 群 34.2%（52/152 例）、本剤 80 mg 群 27.9%（43/154 例）であっ

た（表 2.5-17）。プラセボ群と本剤群との ACR70 改善率の差は、本剤 30 mg 群 31.6%、本剤 80 mg 群 25.4%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR70 改善率は同程度であった。ACR70 改善率は、本剤 30 mg 群は 1 週時から（p = 0.044）、本剤 80 mg 群は 4 週時から（p = 0.004）プラセボ群との有意差が認められ、効果は 24 週まで持続した。52 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 60.8%（87/143 例）、80 mg 群 43.5%（67/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、16 週時（OC）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 20.5%（18/88 例）、本剤 80 mg 群 12.8%（5/39 例）であった（表 2.5-17）。本剤 30 mg 群及び 80 mg 群の ACR70 改善率は、いずれの群でも 1 週時から 24 週まで経時的に増加した。52 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 30.9%（29/94 例）、80 mg 群 37.0%（17/46 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

表 2.5-17　ACR70 改善率（1、16、24 週時）

試験名	時期	投与群	ACR70 改善率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	1 週時（OC）	プラセボ群	0.0%（0/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	5.3%（8/152）	－	p = 0.044
		本剤 80 mg 群	3.3%（5/151）	－	p = 0.112
	16 週時（LOCF）	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	34.2%（52/152）	31.6%［20.7－39.7］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	27.9%（43/154）	25.4%［14.8－33.2］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	8.0%（6/75）	－	－
		本剤 30 mg 群	44.7%（68/152）	36.8%［24.5－45.8］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	32.5%（50/154）	24.6%［12.8－33.5］	p＜0.001
3001-JA 試験	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	7.8%（7/90）	－	－
		本剤 80 mg 群	2.2%（1/45）	－	－
	16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	20.5%（18/88）	－	－
		本剤 80 mg 群	12.8%（5/39）	－	－
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	25.5%（24/94）	－	－
		本剤 80 mg 群	28.3%（13/46）	－	－

検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
2.7.3.3.2.1 表 2.7.3-12 から引用

(4)　ACR コアセット

最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約を表 2.5-18 及び表 2.5-19 に、患者による VAS を用いた疼痛評価の変化量の推移を図 2.5-4 及び図 2.5-5 に示した。

3000-JA 試験（MTX 併用）において、ACR コアセットのいずれの項目も、本剤 30 mg 群、80 mg 群ともに、最短の評価時点である投与 3 日目又は 1 週時からプラセボ群に対し有意な改善を示し、24 週まで効果は持続した。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の ACR コアセットの改善は同程度であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、ACR コアセットのいずれの項目においても、本剤 30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週時から改善が認められ、24 週まで効果は持続した。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

表 2.5-18　最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3000-JA 試験）

評価項目	時期	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 （95%信頼区間）	検定
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-3.6±15.2	－	－
		本剤 30 mg 群	-16.6±20.8	-13.5［-18.2－-8.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-13.2±21.0	-10.0［-14.7－-5.4］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-5.7±24.5	－	－
		本剤 30 mg 群	-29.8±27.3	-25.0［-30.8－-19.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-27.5±26.8	-22.6［-28.4－-16.8］	p＜0.001
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-3.4±14.8	－	－
		本剤 30 mg 群	-17.9±22.7	-14.5［-19.5－-9.5］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-13.3±21.4	-10.2［-15.2－-5.3］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-6.1±27.0	－	－
		本剤 30 mg 群	-31.3±29.4	-25.3［-31.4－-19.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-28.4±27.0	-23.1［-29.2－-17.0］	p＜0.001
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-7.1±17.4	－	－
		本剤 30 mg 群	-17.9±18.1	-8.9［-13.6－-4.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-16.9±18.6	-7.8［-12.5－-3.2］	p＝0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-14.6±26.1	－	－
		本剤 30 mg 群	-40.2±23.4	-22.7［-28.6－-16.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-38.7±23.2	-21.3［-27.1－-15.4］	p＜0.001
圧痛関節数（68 関節）	3 日目（OC）	プラセボ群	-2.2±6.2	－	－
		本剤 30 mg 群	-5.0±5.9	-2.6［-4.1－-1.0］	p＝0.001
		本剤 80 mg 群	-4.1±5.5	-1.8［-3.4－-0.3］	p＝0.018
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-4.5±9.7	－	－
		本剤 30 mg 群	-11.9±8.6	-6.8［-8.8－-4.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-10.5±7.6	-5.9［-7.8－-4.0］	p＜0.001
腫脹関節数（66 関節）	3 日目（OC）	プラセボ群	-1.8±4.1	－	－
		本剤 30 mg 群	-3.2±4.1	-1.3［-2.4－-0.2］	p＝0.024
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.7	-1.9［-3.0－-0.8］	p＝0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-4.1±6.9	－	－
		本剤 30 mg 群	-9.8±6.2	-5.4［-6.8－-3.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-9.2±6.6	-5.3［-6.7－-3.8］	p＜0.001
HAQ-DI	1 週時（OC）	プラセボ群	-0.1±0.3	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.3±0.4	-0.3［-0.4－-0.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.3±0.4	-0.2［-0.3－-0.1］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-0.1±0.5	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6±0.6	-0.5［-0.6－-0.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5±0.5	-0.4［-0.5－-0.3］	p＜0.001
hs-CRP (mg/dL)	3 日目（OC）	プラセボ群	0.1169±1.6316	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6608±1.1532	-0.6613［-0.9384－-0.3841］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5685±1.2807	-0.6746［-0.9517－-0.3976］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	0.4574±3.0225	－	－
		本剤 30 mg 群	-1.1745±1.8114	-1.4120［-1.8802－-0.9439］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.7953±2.0916	-1.2449［-1.7118－-0.7780］	p＜0.001

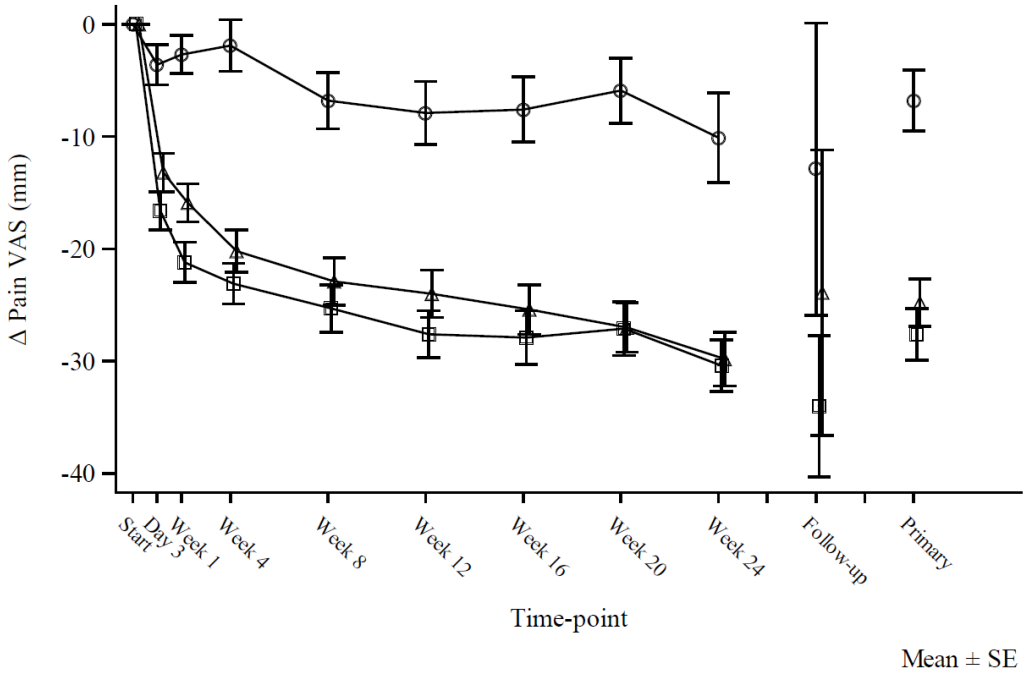
検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析

2.7.3.3.2.1 表 2.7.3-14 から引用

表 2.5-19　最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約（3001-JA 試験）

評価項目	時期	投与群	変化量 平均値±SD
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-19.4±24.5
		本剤 80 mg 群	-21.3±23.4
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-22.9±27.3
		本剤 80 mg 群	-30.0±29.5
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-20.9±26.5
		本剤 80 mg 群	-20.8±23.0
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-24.7±29.8
		本剤 80 mg 群	-31.4±32.6
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-26.5±22.7
		本剤 80 mg 群	-23.7±19.8
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-35.7±24.2
		本剤 80 mg 群	-35.9±24.3
圧痛関節数（68 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-6.0±7.6
		本剤 80 mg 群	-4.2±3.9
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-10.2±8.8
		本剤 80 mg 群	-9.3±6.9
腫脹関節数（66 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-4.9±5.0
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.0
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-7.2±6.3
		本剤 80 mg 群	-6.6±5.7
HAQ-DI	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-0.3±0.5
		本剤 80 mg 群	-0.4±0.5
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.4±0.6
		本剤 80 mg 群	-0.6±0.7
hs-CRP (mg/dL)	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-1.5471±1.6041
		本剤 80 mg 群	-1.6085±1.6997
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.8831±2.0574
		本剤 80 mg 群	-0.9884±1.5656

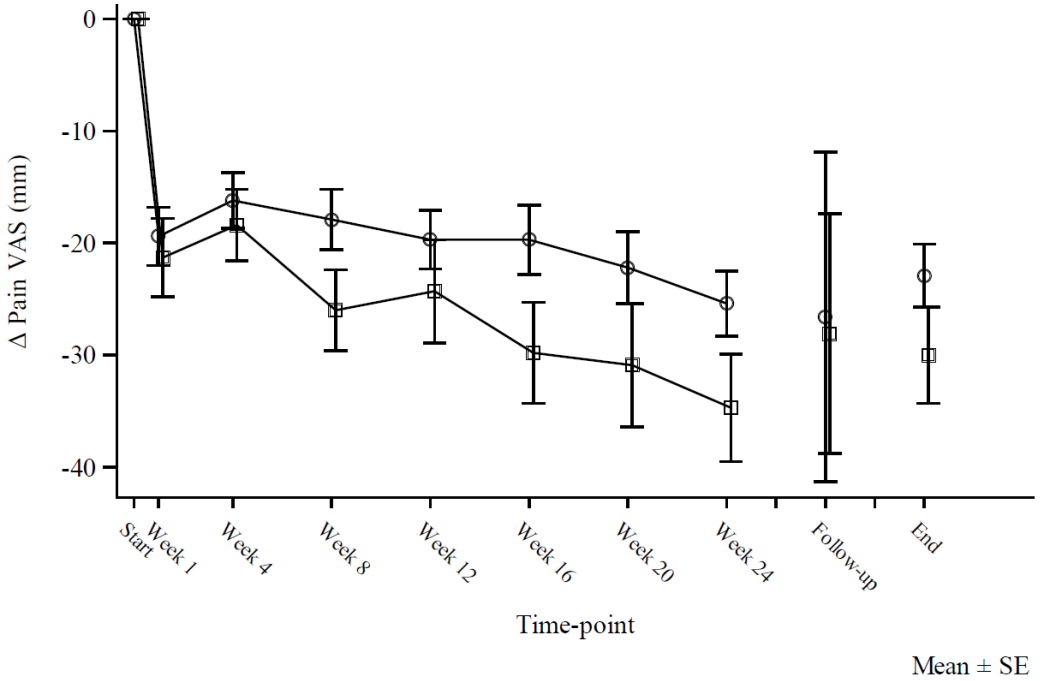
2.7.3.3.2.1 表 2.7.3-15 から引用



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.5-4　患者による VAS を用いた疼痛評価の変化量の推移（3000-JA 試験）

2.7.3.3.2.1 図 2.7.3-10 から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.5-5　患者による VAS を用いた疼痛評価の変化量の推移（3001-JA 試験）

2.7.3.3.2.1 図 2.7.3-11 から引用

以上、（1）～（4）の結果より、MTX 併用及び MTX 非併用ともに、本剤 30 mg 及び 80 mg で、最短の評価時点である投与 3 日目又は 1 週時から RA 症状の改善が認められ、効果は 24 週まで持続した。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

2.5.4.3.2　関節の構造的損傷の防止効果（mTSS）

(1)　24 週時の mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（3000-JA 試験　主要評価項目）

3000-JA 試験における 24 週時のΔmTSS（直線外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.9±1.9、本剤 30 mg 群 0.6±2.3、本剤 80 mg 群 0.5±1.8 であった（表 2.5-20）。また、24 週時のΔ mTSS［最小二乗平均（95%信頼区間）］はプラセボ群 0.8［0.3 – 1.3］、本剤 30 mg 群 0.6［0.2 – 0.9］、本剤 80 mg 群 0.4［0.0 – 0.8］であった。プラセボ群と本剤群とのΔmTSS の差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は本剤 30 mg 群-0.3［-0.8 – 0.3］、80 mg 群-0.5［-1.0 – 0.1］であり、本剤 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は認められなかった。また、LOCF で補完した場合も同様の結果であった。

ΔmTSS の累積確率プロットを図 2.5-6 に示した。プラセボ群と比べて本剤 30 mg 群及び 80 mg 群はΔmTSS が小さい症例が多かった。

表 2.5-20　mTSS の治験薬投与開始時からの変化量（3000-JA 試験）

時期	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
24 週時 （直線外挿法）	プラセボ群	0.9±1.9	－	－
	本剤 30 mg 群	0.6±2.3	-0.3［-0.8 – 0.3］	p = 0.359
	本剤 80 mg 群	0.5±1.8	-0.5［-1.0 – 0.1］	p = 0.117
24 週時 （LOCF）	プラセボ群	0.8±1.6	－	－
	本剤 30 mg 群	0.6±2.1	-0.2［-0.7 – 0.3］	p = 0.477
	本剤 80 mg 群	0.4±1.8	-0.4［-0.9 – 0.2］	p = 0.168

検定：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
2.7.3.3.2.2 表 2.7.3-16 から引用

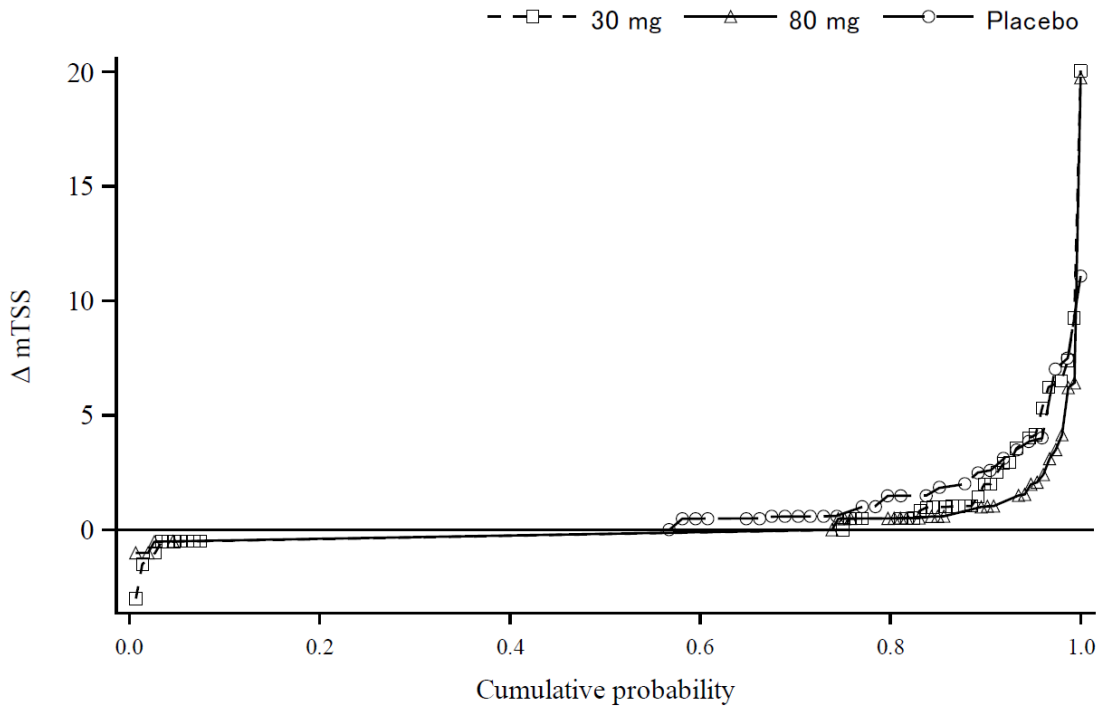


図 2.5-6　mTSS の累積確率プロット（3000-JA 試験）

2.7.3.3.2.2 図 2.7.3-12 から引用

(2)　構造的寛解（ΔmTSS≦0.5、他）の達成率

24 週時の評価で構造的寛解の指標を達成（ΔmTSS＜0.5、≦0.0、≦0.5）、及び mTSS の変化量が SDC 以下（ΔmTSS≦SDC）であった被験者の割合を表 2.5-21 に示した。

ΔmTSS＜0.5 を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 60.0%（45/75 例）、本剤 30 mg 群で 75.0%（114/152 例）、本剤 80 mg 群で 75.3%（116/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボ群に対して有意に増加した（30 mg 群 p = 0.020、80 mg 群 p = 0.017）。さらに、開鍵後に行った追加解析で検討した評価（ΔmTSS≦0.0 又は≦0.5 を達成した被験者の割合）においても、いずれの投与群もプラセボ群に対して有意に増加した。また、同様に追加解析で検討した評価（ΔmTSS≦SDC であった被験者の割合）では、SDC は 1.0 であり、本剤 80 mg 群でプラセボ群に対して有意に増加した。

以上の結果より、本剤 30 mg 及び 80 mg の関節の構造的損傷の防止効果が確認された。

表 2.5-21　mTSS の変化量が構造的寛解の指標を達成、又は SDC 以下であった被験者の割合（直線外挿法）（3000-JA 試験、24 週時）

指標	投与群	被験者の割合（例数）	検定
ΔmTSS＜0.5	プラセボ群	60.0%（45/75）	－
	本剤 30 mg 群	75.0%（114/152）	p = 0.020
	本剤 80 mg 群	75.3%（116/154）	p = 0.017
ΔmTSS≦0.0	プラセボ群	56.0%（42/75）	－
	本剤 30 mg 群	73.0%（111/152）	p = 0.010
	本剤 80 mg 群	73.4%（113/154）	p = 0.008
ΔmTSS≦0.5	プラセボ群	64.0%（48/75）	－
	本剤 30 mg 群	78.9%（120/152）	p = 0.016
	本剤 80 mg 群	79.2%（122/154）	p = 0.013
ΔmTSS≦SDC	プラセボ群	76.0%（57/75）	－
	本剤 30 mg 群	83.6%（127/152）	p = 0.172
	本剤 80 mg 群	89.0%（137/154）	p = 0.011

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
2.7.3.3.2.2 表 2.7.3-17 から引用

(3)　骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア

3000-JA 試験での 24 週時の骨びらんスコアの治験薬投与開始時からの変化量（直線外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.5±0.9、本剤 30 mg 群 0.3±1.2、80 mg 群 0.3±1.1 であった。プラセボ群と本剤群との骨びらんスコアの変化量（最小二乗平均）の差（95%信頼区間）は本剤 30 mg 群-0.2［-0.5 – 0.2］、80 mg 群-0.2［-0.5 – 0.1］であり、本剤 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は認められなかった（表 2.5-22）。

3000-JA 試験での 24 週時の関節裂隙狭小化スコアの治験薬投与開始時からの変化量（直接外挿法）の平均値±標準偏差は、プラセボ群 0.4±1.3、本剤 30 mg 群 0.3±1.3、80 mg 群 0.1±0.8 であった。プラセボ群と本剤群との関節裂隙狭小化スコアの変化量（最小二乗平均）の差（95%信頼区間）は本剤 30 mg 群-0.1［-0.4 – 0.2］、80 mg 群-0.3［-0.6 – 0.1］であり、本剤 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は認められなかった（表 2.5-22）。

表 2.5-22　骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア（3000-JA 試験、24 週時）

評価項目	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均（95%信頼区間）	検定
骨びらんスコア	プラセボ群	0.5±0.9	－	－
	本剤 30 mg 群	0.3±1.2	-0.2［-0.5 – 0.2］	p = 0.341
	本剤 80 mg 群	0.3±1.1	-0.2［-0.5 – 0.1］	p = 0.233
関節裂隙狭小化スコア	プラセボ群	0.4±1.3	－	－
	本剤 30 mg 群	0.3±1.3	-0.1［-0.4 – 0.2］	p = 0.488
	本剤 80 mg 群	0.1±0.8	-0.3［-0.6 – 0.1］	p = 0.102

検定：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
2.7.3.3.2.2 表 2.7.3-18 から引用

2.5.4.3.3　DAS28-CRP

(1)　治験薬投与開始時からの DAS28-CRP 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-0.76±1.27、本剤 30 mg 群で-2.49±1.24、本剤 80 mg 群で-2.28±1.18 であった（表 2.5-23）。24 週時の DAS28-CRP 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、プラセボ群で-0.82［-1.12－-0.52］、本剤 30 mg 群で-2.50［-2.72－-2.28］、本剤 80 mg 群で-2.34［-2.56－-2.12］であった。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の DAS28-CRP 変化量は同程度であった。いずれの投与群も投与 3 日目からプラセボ群に対し有意な改善を示し（いずれの群も $p<0.001$）、24 週まで効果は持続した（図 2.5-7）。52 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.92±1.28、80 mg 群で-2.66±1.18 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.00±1.49、本剤 80 mg 群で-2.12±1.38 であった（表 2.5-23）。いずれの投与群も 1 週時から改善を示し 24 週まで効果は持続した（図 2.5-8）。52 週時の DAS28-CRP 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-2.25±1.58、80 mg 群で-2.36±1.48 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

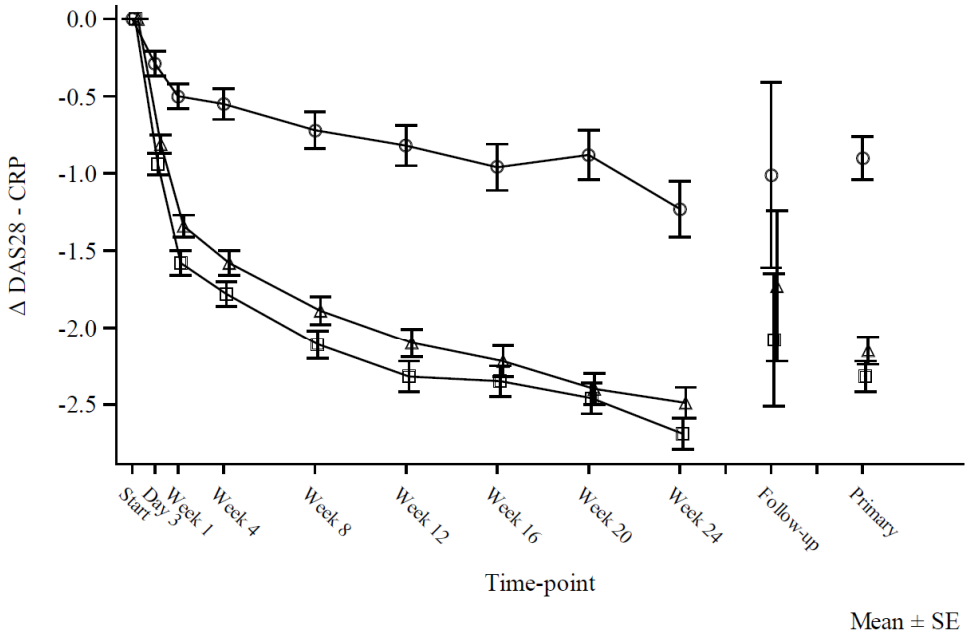


図 2.5-7　DAS28-CRP 変化量の推移（3000-JA 試験）

2.7.3.3.2.3 図 2.7.3-13 から引用

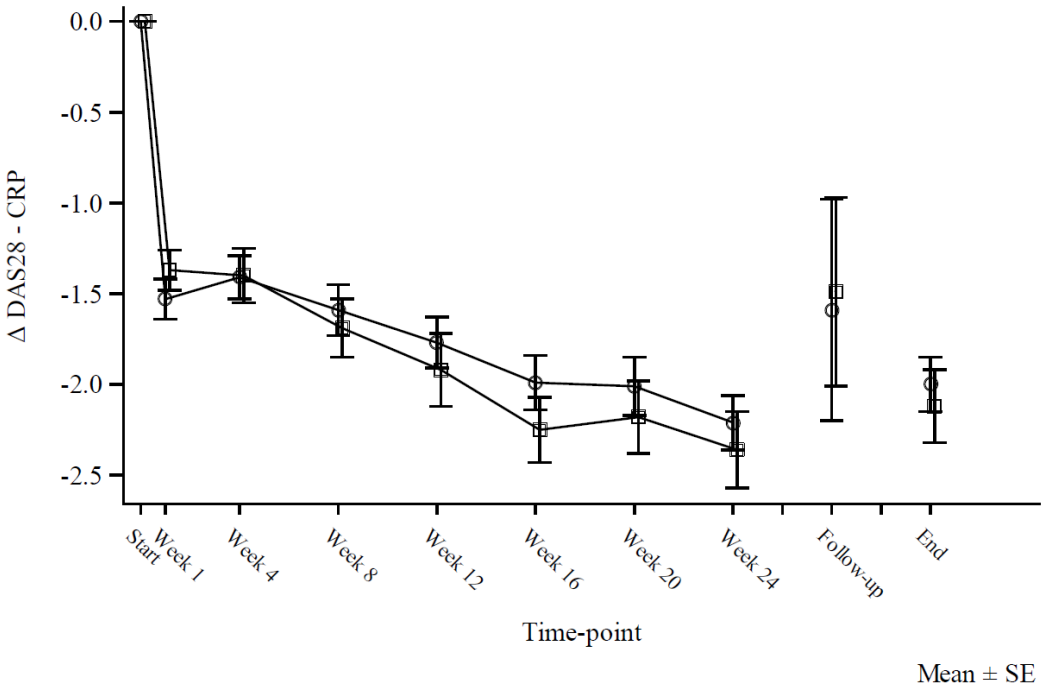


図 2.5-8　DAS28-CRP 変化量の推移（3001-JA 試験）

2.7.3.3.2.3 図 2.7.3-14 から引用

表 2.5-23　DAS28-CRP（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	ベースライン 平均値±SD	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 (95%信頼区間)	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.07±1.00	-0.76±1.27	－	－
	本剤 30 mg 群	5.21±1.05	-2.49±1.24	-1.68［-2.02－-1.35］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	5.07±0.90	-2.28±1.18	-1.52［-1.86－-1.19］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	5.34±0.99	-2.00±1.49	－	－
	本剤 80 mg 群	5.19±1.06	-2.12±1.38	－	－

検定：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
2.7.3.3.2.3 表 2.7.3-19 から引用

(2)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）における 24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は、プラセボ群 13.3%（10/75 例）、本剤 30 mg 群 55.9%（85/152 例）、本剤 80 mg 群 50.6%（78/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボ群との有意差が認められ（いずれの群も p＜0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の臨床的寛解達成率は同程度であった（表 2.5-24）。52 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 69.9%（100/143 例）、80 mg 群 64.3%（99/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は本剤 30 mg 群で 39.4%（37/94 例）、本剤 80 mg 群で 41.3%（19/46 例）

であり、いずれの投与群でも改善が認められた（表 2.5-24）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 44.7%（42/94 例）、80 mg 群で 58.7%（27/46 例）であった。

表 2.5-24　DAS28-CRP 寛解達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	13.3%（10/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	55.9%（85/152）	42.6%［30.2－52.3］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	50.6%（78/154）	37.3%［25.0－47.1］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	39.4%（37/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	41.3%（19/46）	－	－

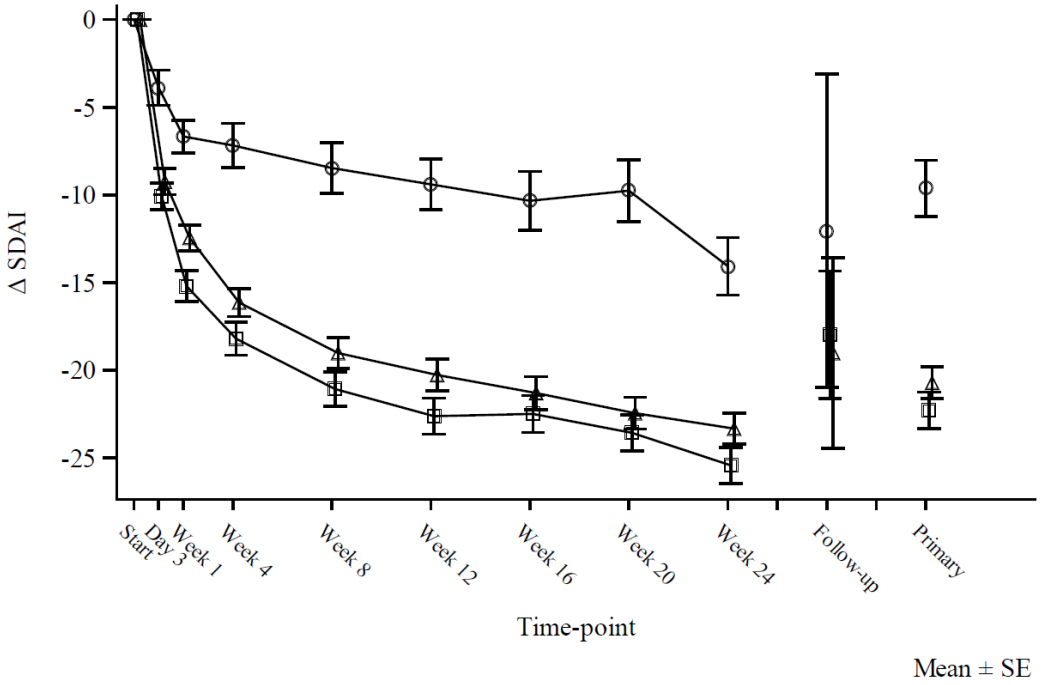
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
2.7.3.3.2.3 表 2.7.3-20 から引用

2.5.4.3.4　SDAI

(1)　治験薬投与開始時からの SDAI 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-8.34±13.72、本剤 30 mg 群で-23.63±12.64、本剤 80 mg 群で-21.55±11.04 であった（表 2.5-25）。24 週時の SDAI 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、プラセボ群で-9.43［-12.17－-6.68］、本剤 30 mg 群で-23.65［-25.68－-21.61］、本剤 80 mg 群で-22.37［-24.39－-20.35］であり、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の SDAI 変化量は同程度であった。いずれの投与群も投与 3 日目からプラセボ群に対し有意な改善を示し、24 週まで効果は持続した（図 2.5-9）。52 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-27.01±12.84、80 mg 群で-24.60±10.53 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

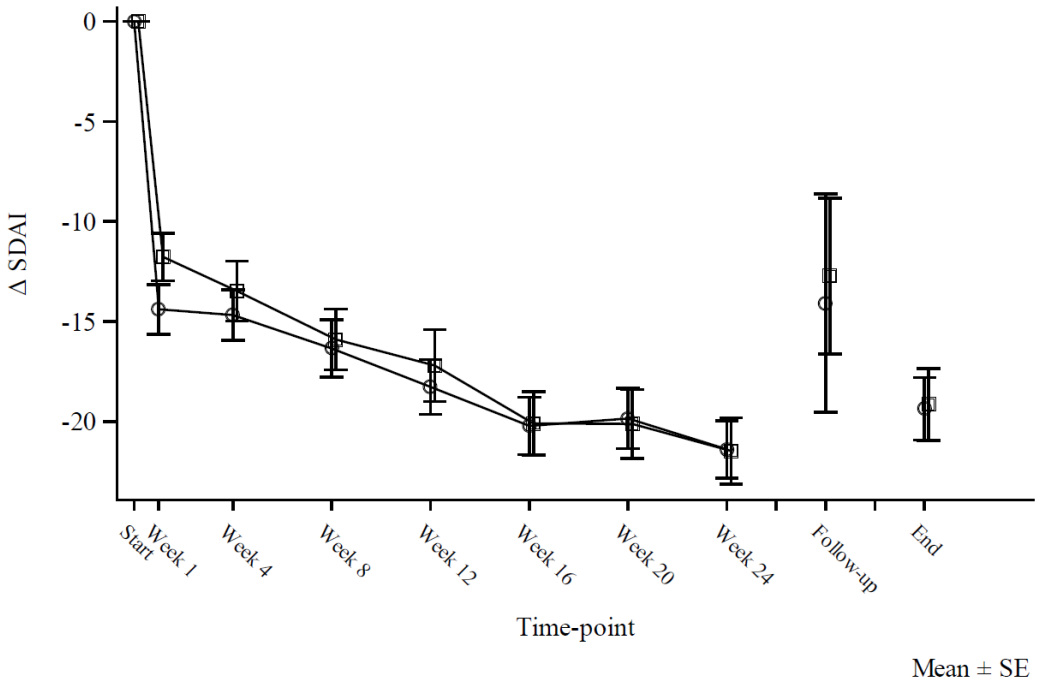
3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-19.36±15.00、本剤 80 mg 群で-19.15±12.16 であった（表 2.5-25）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、24 週まで効果は持続した（図 2.5-10）。52 週時の SDAI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-21.41±15.74、80 mg 群で-20.04±13.35 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.5-9　3000-JA 試験の SDAI 変化量の推移

2.7.3.3.2.7 図 2.7.3-17 から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.5-10　3001-JA 試験の SDAI 変化量の推移

2.7.3.3.2.7 図 2.7.3-18 から引用

表 2.5-25　SDAI（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-8.34±13.72	－	－
	本剤 30 mg 群	-23.63±12.64	-14.22［-17.30－-11.15］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-21.55±11.04	-12.94［-16.01－-9.87］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-19.36±15.00	－	－
	本剤 80 mg 群	-19.15±12.16	－	－

検定：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
2.7.3.3.2.7 表 2.7.3-25 から引用

(2)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 5.3%（4/75 例）、本剤 30 mg 群で 25.0%（38/152 例）、本剤 80 mg 群で 23.4%（36/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボ群との有意差が認められ（30 mg 群 p＜0.001、80 mg 群 p = 0.001）、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の臨床的寛解達成率は同程度であった（表 2.5-26）。52 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 38.5%（55/143 例）、80 mg 群で 37.0%（57/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に臨床的寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 19.1%（18/94 例）、本剤 80 mg 群で 19.6%（9/46 例）であった（表 2.5-26）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 20.2%（19/94 例）、80 mg 群で 21.7%（10/46 例）であった。

表 2.5-26　SDAI 寛解達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.3%（4/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	25.0%（38/152）	19.7%［9.9－27.8］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	23.4%（36/154）	18.0%［8.4－26.0］	p = 0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	19.1%（18/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	19.6%（9/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
2.7.3.3.2.7 表 2.7.3-26 から引用

2.5.4.3.5　Boolean 寛解

(1)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 5.3%（4/75 例）、本剤 30 mg 群で 23.7%（36/152 例）、本剤 80 mg 群で 19.5%（30/154）であり、いずれの投与群もプラセボ群との有意差が認められた（30 mg 群 p = 0.001、80 mg 群 p = 0.005）（表 2.5-27）。52 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 35.0%（50/143 例）、80 mg 群で 29.9%（46/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 10.6%（10/94 例）、本剤 80 mg 群で 19.6%（9/46 例）であった（表 2.5-27）。52 週時（LOCF） に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 17.0%（16/94 例）、80 mg 群で 15.2%（7/46 例）であった。

表 2.5-27　Boolean 寛解達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	寛解達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	5.3%（4/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	23.7%（36/152）	18.4%［8.6－26.4］	p = 0.001
	本剤 80 mg 群	19.5%（30/154）	14.1%［4.8－21.8］	p = 0.005
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	10.6%（10/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	19.6%（9/46）	－	－

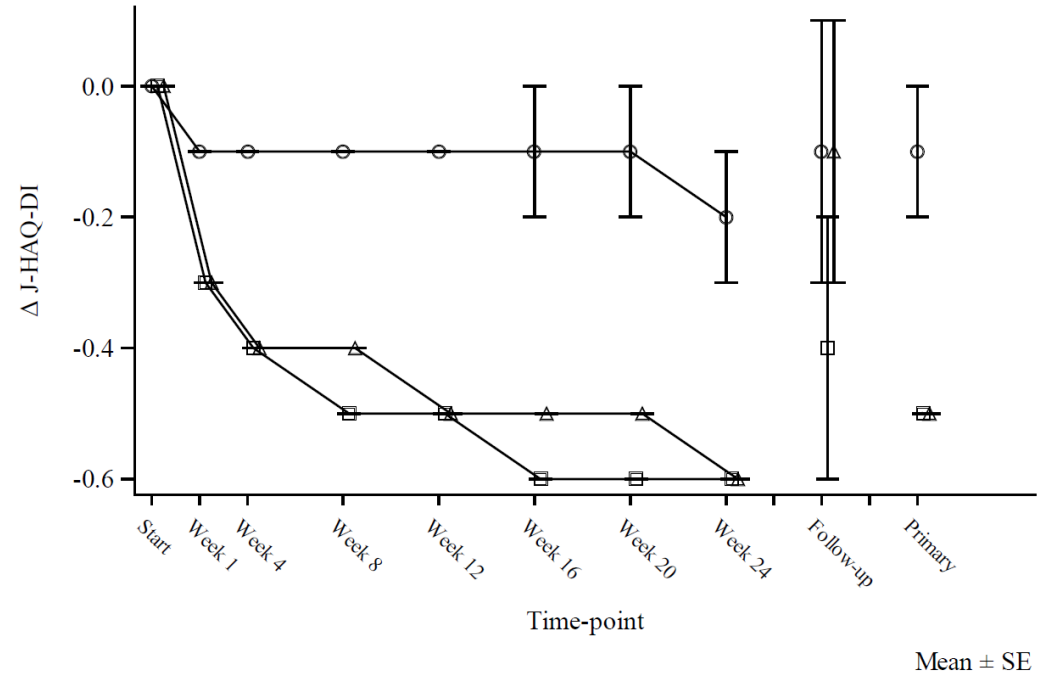
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
2.7.3.3.2.9 表 2.7.3-29 から引用

2.5.4.3.6　HAQ-DI

(1)　治験薬投与開始時からの HAQ-DI 変化量

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群で-0.1±0.5、本剤 30 mg 群で-0.6±0.6、本剤 80 mg 群で-0.5±0.5 であった（表 2.5-28）。24 週時の HAQ-DI 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）、LOCF］は、プラセボ群で-0.1［-0.2－0.0］、本剤 30 mg 群で-0.6［-0.7－-0.5］、本剤 80 mg 群で-0.5［-0.6－-0.4］であった。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の HAQ-DI 変化量は同程度であった。いずれの投与群も 1 週時からプラセボ群に対し有意な改善を示し、効果は 24 週まで持続した（図 2.5-11）。52 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-0.6±0.6、80 mg 群で-0.6±0.6 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

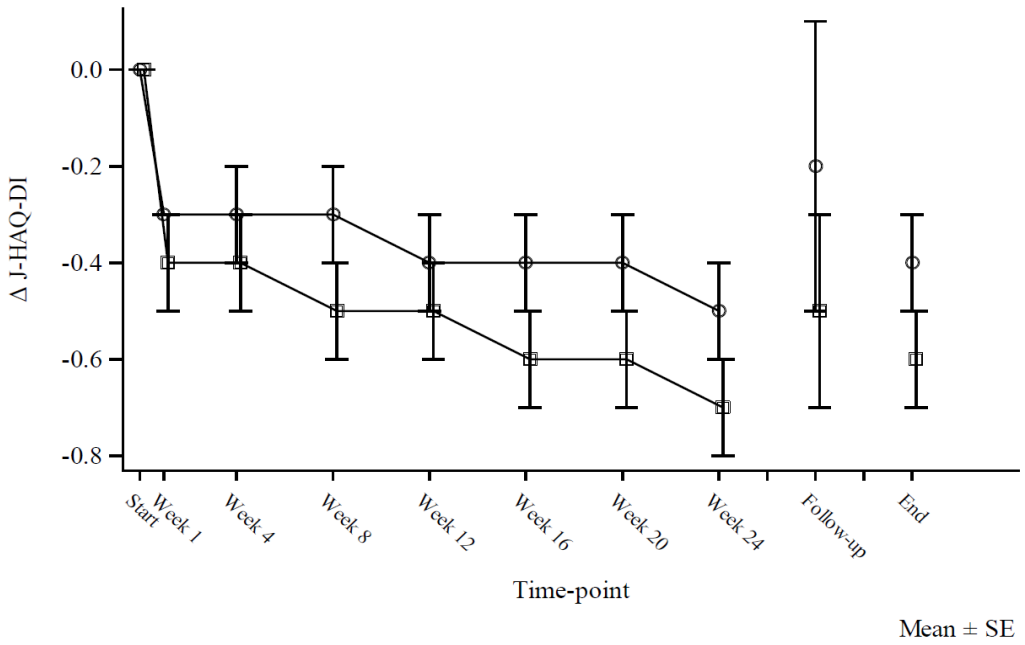
3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-0.4±0.6、本剤 80 mg 群で-0.6±0.7 であった（表 2.5-28）。いずれの投与群も 1 週時から改善が認められ、効果は 24 週まで持続した（図 2.5-12）。52 週時の HAQ-DI 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤 30 mg 群で-0.4±0.7、80 mg 群で-0.6±0.7 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.5-11　3000-JA 試験の HAQ-DI 変化量の推移

2.7.3.3.2.10 図 2.7.3-21 から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.5-12　3001-JA 試験の HAQ-DI 変化量の推移

2.7.3.3.2.10 図 2.7.3-22 から引用

表 2.5-28　HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	変化量 平均値±SD	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	-0.1±0.5	－	－
	本剤 30 mg 群	-0.6±0.6	-0.5［-0.6－-0.4］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	-0.5±0.5	-0.4［-0.5－-0.3］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	-0.4±0.6	－	－
	本剤 80 mg 群	-0.6±0.7	－	－

検定：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
2.7.3.3.2.10 表 2.7.3-30 から引用

(2)　臨床的に意味のある HAQ-DI 改善

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 81.3%（61/75 例）、本剤 30 mg 群で 98.0%（149/152 例）、本剤 80 mg 群で 96.1%（148/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボ群との有意差が認められた（いずれの群も p＜0.001）。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の HAQ-DI 改善の達成率は同程度であった（表 2.5-29）。52 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 97.9%（140/143 例）、80 mg 群で 96.1%（148/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 89.4%（84/94 例）、本剤 80 mg 群で 93.5%（43/46 例）であった（表 2.5-29）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 90.4%（85/94 例）、80 mg 群で 93.5%（43/46 例）であった。

表 2.5-29　HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	HAQ-DI 改善基準 の達成率（例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	81.3%（61/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	98.0%（149/152）	16.7%［8.6－27.0］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	96.1%（148/154）	14.8%［6.4－25.2］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	89.4%（84/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	93.5%（43/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
2.7.3.3.2.10 表 2.7.3-31 から引用

(3)　寛解達成率

3000-JA 試験（MTX 併用）において、24 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 32.0%（24/75 例）、本剤 30 mg 群で 72.4%（110/152 例）、本剤 80 mg 群で 62.3%（96/154 例）であり、いずれの投与群もプラセボ群との有意差が認められた（いずれの群も p＜0.001）。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の機能的寛解達成率は同程度であった（表

2.5-30）。52 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 75.5%（108/143 例）、80 mg 群で 65.6%（101/154 例）であった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）では、24 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群で 57.4%（54/94 例）、本剤 80 mg 群で 50.0%（23/46 例）であった（表 2.5-30）。52 週時（LOCF）には、本剤 30 mg 群で 61.7%（58/94 例）、80 mg 群で 58.7%（27/46 例）であった。

表 2.5-30　HAQ-DI 機能的寛解基準達成率（24 週時、LOCF）

試験名	投与群	機能的寛解基準達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
3000-JA 試験	プラセボ群	32.0%（24/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	72.4%（110/152）	40.4%［26.8－51.8］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	62.3%（96/154）	30.3%［16.6－42.3］	p＜0.001
3001-JA 試験	本剤 30 mg 群	57.4%（54/94）	－	－
	本剤 80 mg 群	50.0%（23/46）	－	－

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
2.7.3.3.2.10 表 2.7.3-32 から引用

2.5.4.3.7　部分集団

(1)　性別、年齢、体重

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）の ACR20 改善率について性別、年齢、体重による部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても本剤 30 mg 群、本剤 80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群に対して高い有効性を示し、各部分集団による違いや用量間の違いは認められなかった（表 2.5-31）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、各部分集団による違いは認められなかった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）の 24 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様の結果であった（表 2.5-31）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様に、各部分集団による違いは認められなかった。

表 2.5-31　性別、年齢、体重別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	性別	女性	35.7%（20/56）	77.9%（81/104）	74.4%（90/121）
		男性	44.4%（8/18）	87.0%（40/46）	83.9%（26/31）
	年齢（歳）	＜65	34.5%（19/55）	77.1%（91/118）	78.3%（90/115）
		≧65	47.4%（9/19）	93.8%（30/32）	70.3%（26/37）
	体重（kg）	＜40	0.0%（0/4）	100.0%（5/5）	100.0%（4/4）
		40≦、＜50	25.0%（4/16）	77.8%（21/27）	77.5%（31/40）
		50≦、＜60	37.0%（10/27）	69.8%（37/53）	68.5%（37/54）
		60≦、＜70	41.2%（7/17）	87.9%（29/33）	81.5%（22/27）
		70≦	70.0%（7/10）	90.6%（29/32）	81.5%（22/27）
3001-JA 試験 24 週時（LOCF）	性別	女性	－	66.7%（46/69）	69.2%（27/39）
		男性	－	73.9%（17/23）	100.0%（6/6）
	年齢（歳）	＜65	－	66.7%（38/57）	74.1%（20/27）
		65≦	－	71.4%（25/35）	72.2%（13/18）
	体重（kg）	＜40	－	0.0%（0/1）	0.0%（0/0）
		40≦、＜50	－	59.3%（16/27）	100.0%（10/10）
		50≦、＜60	－	85.7%（24/28）	47.4%（9/19）
		60≦、＜70	－	66.7%（12/18）	90.9%（10/11）
		70≦	－	61.1%（11/18）	80.0%（4/5）

2.7.3.3.3 表 2.7.3-37 から引用

(2)　ベースラインの疾患活動性

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）の ACR20 改善率についてベースラインの疾患活動性（hs-CRP、DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI、SDAI）による部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても本剤 30 mg 群、80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群に対して高い有効性を示し、各部分集団による違いや用量間の違いは認められなかった（表 2.5-32）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、各部分集団による違いは認められなかった。

3001-JA 試験（MTX 非併用）の 24 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様の結果であった（表 2.5-32）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様に、各部分集団による違いは認められなかった。

表 2.5-32　ベースラインの疾患活動性別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	hs-CRP (mg/dL)	＜1.0	50.0%（23/46）	85.7%（72/84）	78.5%（73/93）
		1.0≦	19.2%（5/26）	74.2%（49/66）	74.1%（43/58）
	DAS28-CRP	＜3.2	100.0%（1/1）	100.0%（1/1）	0.0%（0/0）
		3.2≦、≦5.1	40.6%（13/32）	81.9%（59/72）	78.3%（65/83）
		5.1＜	36.8%（14/38）	79.2%（61/77）	75.0%（51/68）
	DAS28-ESR	＜3.2	100.0%（1/1）	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		3.2 ≦、≦5.1	36.8%（7/19）	84.4%（27/32）	72.0%（18/25）
		5.1＜	37.7%（20/53）	82.7%（91/110）	78.0%（96/123）
	CDAI	≦10.0	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		10.0＜、≦22.0	64.7%（11/17）	80.8%（21/26）	76.0%（19/25）
		22.0＜	30.4%（17/56）	80.5%（99/123）	75.8%（94/124）
	SDAI	≦11.0	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		11.0＜、≦26.0	52.2%（12/23）	81.0%（34/42）	76.2%（32/42）
		26.0＜	33.3%（16/48）	80.4%（86/107）	76.4%（81/106）
3001-JA 試験 24 週時（LOCF）	hs-CRP (mg/dL)	＜1.0	－	71.4%（25/35）	80.0%（16/20）
		1.0≦	－	67.9%（38/56）	68.0%（17/25）
	DAS28-CRP	＜3.2	－	0.0%（0/0）	66.7%（2/3）
		3.2≦、≦5.1	－	81.6%（31/38）	70.6%（12/17）
		5.1＜	－	60.4%（32/53）	76.0%（19/25）
	DAS28-ESR	＜3.2	－	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		3.2≦、≦5.1	－	77.3%（17/22）	75.0%（9/12）
		5.1＜	－	67.7%（44/65）	71.0%（22/31）
	CDAI	≦10.0	－	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		10.0＜、≦22.0	－	77.8%（14/18）	66.7%（8/12）
		22.0＜	－	66.2%（49/74）	75.8%（25/33）
	SDAI	≦11.0	－	0.0%（0/0）	0.0%（0/0）
		11.0＜、≦26.0	－	78.3%（18/23）	68.8%（11/16）
		26.0＜	－	66.2%（45/68）	75.9%（22/29）

2.7.3.3.3 表 2.7.3-38 から引用

(3)　生物学的製剤の使用経験、TNF 阻害薬の使用経験

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）の ACR20 改善率について生物学的製剤の使用経験別、TNF 阻害薬の使用経験別の部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても本剤 30 mg 群、80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群に対して高い有効性を示した（表 2.5-33）。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、各部分集団による違いは認められなかった。

以上より、本剤は生物学的製剤や TNF 阻害薬の使用経験にかかわらず有効であることが示された。

表 2.5-33　生物学的製剤、TNF 阻害薬の使用経験別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	生物学的製剤の使用経験	なし	37.8%（17/45）	76.8%（73/95）	73.9%（68/92）
		あり	37.9%（11/29）	87.3%（48/55）	80.0%（48/60）
	TNF 阻害薬の使用経験	なし	35.8%（19/53）	77.1%（81/105）	74.8%（80/107）
		あり（1 剤）	42.9%（6/14）	86.7%（26/30）	77.4%（24/31）
		あり（2 剤≦）	42.9%（3/7）	93.3%（14/15）	85.7%（12/14）

2.7.3.3.3 表 2.7.3-39 から引用

(4)　ADA、NAb 評価

3000-JA 試験（MTX 併用）の 16 週時（LOCF）及び 3001-JA 試験（MTX 非併用）の 24 週時（LOCF）の ACR20 改善率について、ADA 評価別の部分集団解析の結果、3000-JA 試験、3001-JA 試験のいずれの試験も本剤 30 mg 群、80 mg 群にて ADA 発現による有効性評価への大きな影響は認められなかった。また、NAb 評価別の部分集団解析の結果、本剤 30 mg 群の NAb 陽性例では有効性の減弱傾向が認められたが、本剤 80 mg 群の NAb 陽性例では有効性評価への影響は認められなかった（表 2.5-34）。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の 52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても同様に、ADA 発現による有効性評価への大きな影響は認められなかった。3000-JA 試験の 52 週時（LOCF）では、30 mg 群、80 mg 群のいずれも NAb による有効性評価への影響は認められなかった。3001-JA 試験の 52 週時（LOCF）では、30 mg 群の ACR20 改善率は NAb 陰性例と NAb 陽性例で同程度であったが、その他の有効性評価では NAb 陰性例と比較して NAb 陽性例で有効性の減弱が認められた［3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-36b～41b 参照］。80 mg 群は NAb 陽性例が 1 例のみで、有効性評価への影響は不明であった。

表 2.5-34　ADA、NAb 評価別の ACR20 改善率

試験名／時期	カテゴリー	部分集団	ACR20 改善率（例数）		
			プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群
3000-JA 試験 16 週時（LOCF）	ADA	陰性	21.2%（7/33）	88.9%（40/45）	76.9%（30/39）
		BL-陽性	48.7%（19/39）	74.2%（46/62）	82.8%（48/58）
		TB/TI 陽性	100.0%（2/2）	81.4%（35/43）	67.5%（27/40）
	NAb	陰性	38.4%（28/73）	81.8%（121/148）	76.7%（102/133）
		陽性	0.0%（0/1）	0.0%（0/2）	75.0%（3/4）
3001-JA 試験 24 週時（LOCF）	ADA	陰性	－	54.5%（6/11）	92.3%（12/13）
		BL-陽性	－	75.6%（31/41）	62.5%（10/16）
		TB/TI 陽性	－	65.0%（26/40）	68.8%（11/16）
	NAb	陰性	－	74.3%（55/74）	72.7%（32/44）
		陽性	－	44.4%（8/18）	100.0%（1/1）

2.7.3.3.3 表 2.7.3-40 から引用

(5)　自己投与

3002-JA 試験の中間解析にて、自己投与を実施した被験者を対象に、自己投与後 12 週間の有効性を検討した。

自己投与開始時（OC）の ACR20 改善率は 94.4%（51/54 例）、自己投与後 12 週（OC）の ACR20 改善率は 96.3%（52/54 例）であり、自己投与開始時と自己投与後 12 週の有効性は同程度で、自己投与下においても自己投与開始前の有効性が維持された。

2.5.4.4　効果の持続、耐薬性

3000-JA 試験（MTX 併用）における 24 週時点の試験継続率（治療期 A 完了例/FAS 解析対象例数）は、プラセボ群で 89.3%（67/75 例）、本剤 30 mg 群で 92.8%（141/152 例）、本剤 80 mg 群で 93.5%（144/154 例）、52 週までの試験継続率は本剤 30 mg 群で 87.4%（125/143 例）、本剤 80 mg 群で 90.3%（139/154 例）であった。3001-JA 試験（MTX 非併用）における 24 週時点の試験継続率（24 週完了例/FAS 解析対象例数）は、本剤 30 mg 群で 89.4%（84/94 例）、本剤 80 mg 群で 82.6%（38/46 例）、52 週までの試験継続率は本剤 30 mg 群で 72.3%（68/94 例）、本剤 80 mg 群で 71.7%（33/46 例）であった。いずれの試験も 24 週時点、52 週時点ともに試験継続率は高かった。

3000-JA 試験（MTX 併用）における ACR20 改善率の経時的推移は、投与後早期（1 週時）からプラセボ群に対して本剤群で有意な改善が認められ、24 週まで持続した。臨床的寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）の経時的推移でも、投与後早期（30 mg 群は 1 週時、80 mg 群は 4 週時）からプラセボ群に対して本剤 30 mg 群及び 80 mg 群で有意な改善が認められ、24 週まで持続した。また、機能的寛解達成率（HAQ-DI≦0.5）の経時的推移では、投与後早期（1 週時）からプラセボ群に対して本剤群で有意な改善が認められ、24 週まで持続した。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の 52 週時の有効性はいずれも良好であり、効果は 24 週以降も、52 週まで持続した。

3001-JA 試験（MTX 非併用）における ACR20 改善率の経時的推移は、投与後早期（1 週時）から改善が認められ、24 週まで持続した。臨床的寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）及び機能的寛解達成率（HAQ-DI≦0.5）の経時的推移でも、投与後早期（1 週時）から改善が認められ、24 週まで持続した。本剤 30 mg 群と 80 mg 群の 52 週時の有効性はいずれも良好であり、効果は 24 週以降も、52 週まで持続した。

以上より、本剤は MTX 併用の有無にかかわらず、RA に対する臨床症状改善効果及び身体機能改善効果を投与後早期から認め、24 週まで持続し、耐薬性は認められなかった。24 週以降も 52 週まで効果は持続し、耐薬性は認められなかった。

2.5.4.5　用法及び用量の設定

MTX 併用下の 3000-JA 試験において、本剤は 30、80 mg いずれの用量においても、主要評価項目である ACR20 改善率をはじめ、その他の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する副次評価項目について、プラセボ群と比較し有意な改善効果を示した。臨床的寛解の指標である DAS28-CRP 寛解（DAS28-CRP＜2.6）の達成率や、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治療開始後から経時的に増加し、24 週時点では 30 mg 群と 80 mg 群でほぼ同程度の寛解達成率であり、30 mg 群でプラトーに達していた。

MTX 非併用下の 3001-JA 試験においても同様に、臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する指標について改善効果が認められた。3001-JA 試験において、患者の主観による指標である患者による VAS を用いた疼痛評価や朝のこわばり持続時間、Boolean 寛解率などでは 80 mg 群で改善が高い傾向を示したが、その他の臨床症状の指標や、疾患活動性を表す指標において有効性に用量間の差はなく、30 mg 群及び 80 mg 群のいずれも効果を示した。各種寛解指標の達成率についても、24 週時点では 30 mg 群と 80 mg 群でほぼ同程度であり、効果は 30 mg でプラトーに達していた。この結果から、本剤は 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・用量は適切であると考えられた。

関節の構造的損傷の防止の観点では、3000-JA 試験における ΔmTSS 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。一方、構造的寛解（ΔmTSS＜0.5）を達成した被験者の割合は、プラセボ群が 60.0%に対し、30 mg 群は 75.0%、80 mg 群は 75.3%であり、30 mg 群と 80 mg 群の寛解達成率は同程度、かつ 30 mg 群でプラトーに達していた。この結果から、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。MTX 非併用下における臨床症状の改善や疾患活動性の低下作用、SDAI 寛解や Boolean 寛解の達成率からも、本剤は MTX 非併用下でも 30 mg の投与で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。

また、これらの結果はいずれも 4 週間隔投与時の結果であり、有効性の面では、用法は 4 週に 1 回の投与で問題ないと考えられた。

2.5.4.6　有効性の結論

MTX 併用の 3000-JA 試験（治療期 A）の結果より、臨床的反応における有効性の確認として、主要評価項目である 16 週時の ACR20 改善率において、本剤は 30 及び 80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群との統計学的な有意差が認められ、本剤 30 及び 80 mg のプラセボ投与に対する優越性が検証された。ACR20 改善率における仮説が検証できたため、関節の構造的損傷に対する防止効果の確認として、もう一つの主要評価項目である 24 週時の ΔmTSS に対する検定を実施したが、本剤 30 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は認められなかった。一方、多重性の調整は実施していないものの、主要評価項目の副解析として実施した構造的寛解（ΔmTSS＜0.5）を達成した被験者の割合では、本剤 30 及び 80 mg 群のいずれの投与群でもプラセボ群に対して有意に高い寛解率が認められ、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。

また、多重性は調整していないが、本剤 30 及び 80 mg のいずれの用量でも投与後早期から、プラセボ群に対して有意な RA の臨床症状改善効果及び身体機能改善効果が認められ、本剤 30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。さらに、24 週時にプラセボ群に対していずれの用量でも有意に高い臨床的寛解達成率及び機能的寛解達成率を示した。

各有効性評価項目において、いずれの用量でも 24 週以降も 52 週まで改善を示し、効果は持続した。

MTX 非併用下（csDMARDs 併用又は本剤単剤使用）でも同様に、本剤は 30 及び 80 mg のいずれの用量でも RA 治療に有効であった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価計画

2.5.5.1.1　安全性評価対象試験

本剤の安全性は、日本人 RA 患者を対象とした 3 試験（2001-JA 試験、3000-JA 試験、3001-JA 試験）を用いて評価した。本剤の長期安全性に関しては、投与期間を 52 週間と設定した 2 試験（3000-JA 試験、3001-JA 試験）を用いて評価した。なお、3002-JA 試験の中間解析成績を用いて、自己投与による安全性への影響を検討した。

統合解析集団として「日本人患者統合」及び「長期安全性統合」の 2 種類を設定し、ともに 24 週時点及び 52 週投与終了時の解析を行った。日本人患者統合は日本人 RA 患者を対象とした全ての試験［2001-JA 試験、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）、3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成したが、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）の安全性は参考情報として掲載しており、本剤群合計には含まれるが、用量群別の評価には使用しなかった。長期安全性統合は投与期間を 52 週間とした 2 試験（3000-JA 試験、3001-JA 試験）で構成した。

なお、注目すべき有害事象の検討には、上記の日本人 RA 患者試験のほかに、外国人 RA 患者を対象とした 2000-WW 試験及び 2003-WW 試験（2000-WW 試験からの継続例）も用いた。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の投与期間は 52 週間であるが、申請時は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを用い、申請後に 52 週投与データを追加提出することとした。

3002-JA 試験にて、自己投与可能な市販用 PFS 製剤を用いて、自己投与による安全性への影響を検討し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日でカットオフしたデータを用いた中間解析の成績を申請後に追加提出した。

2.5.5.1.2　安全性評価方法

2.5.5.1.2.1　有害事象

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、有害事象を「治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病、又はその徴候（臨床検査値などの異常を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義した。重症度は軽度、中等度、高度の 3 段階で判断した。治験薬との因果関係は、治験薬が PFS 製剤であるため、治験薬（注射剤）の薬剤部分及び機器部分のそれぞれについて「関連あり」又は「関連なし」の 2 分類で判断した。治験薬の薬剤部分との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

2001-JA 試験では、有害事象の調査期間は同意取得時から事後検査（20 週時）までとし、TEAE の定義は「治験薬の初回投与から最終投与後 7 週の間に新たに発現した又は投与開始前よりも悪化した事象」とした。2003-WW 試験では、有害事象の調査期間は同意取得時から事後検査（最終投与後 8 週）までとし、TEAE の定義は「治験薬の初回投与から最終投与後 30 日の間に新たに発

現した又は投与開始前よりも悪化した事象」とした。2001-JA 試験及び 2003-WW 試験ともに、重症度は軽度、中等度、高度、生命を脅かすの 4 段階で判断した。治験薬との因果関係は「関連あり」又は「関連なし」の 2 分類で判断し、治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

2.5.5.1.2.2　注射部位反応

本剤は皮下注射用製剤であり、皮下投与時の安全性を評価するため、注射部位反応について調査した。3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、注射部位反応を「治験薬投与後 4 時間以内に注射部位に発現し持続した全ての反応、又は治験薬投与後 4 時間以上経過した後に注射部位に発現した全ての反応」と定義した。ただし、皮下注射手技に起因する症状（注射による局所外傷など）は除いた。治験責任医師又は治験分担医師は、治験中に発現した有害事象が注射部位反応に該当するかどうかを判断した。2001-JA 試験及び 2003-WW 試験では、有害事象とは別の独立した調査項目として設定した。

2.5.5.1.2.3　臨床検査及びその他の検査

日本人 RA 患者を対象とした試験のいずれも、臨床検査、バイタルサイン［血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、体温、呼吸数（2003-WW 試験のみ）］、体重、身体所見（2001-JA 試験及び 2003-WW 試験のみ）を評価項目とした。

2.5.5.1.2.4　解析方法

安全性の評価対象は、全ての試験で安全性解析対象集団とした。3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に安全性評価項目又は免疫原性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団と定義した。2001-JA 試験及び 2003-WW 試験では、治験薬が 1 回でも投与された被験者を対象とした集団と定義した。

有害事象の集計に用いた MedDRA のバージョンは、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では 22.1、2001-JA 試験では 13.0、2003-WW 試験では 15.0 とした。また、2 種類の統合解析（「日本人患者統合」及び「長期安全性統合」）は 24 週時及び 52 週時のいずれも 22.1 に揃えて集計した。

統合解析では、2001-JA 試験及び 2003-WW 試験の有害事象及び注射部位反応について、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験と同じ定義を適用して集計した。また、重症度については、2001-JA 試験及び 2003-WW 試験での「生命を脅かす」を「高度」に含め、軽度、中等度、高度の 3 段階とした。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　全般的な曝露状況

安全性評価対象のいずれの試験でも、治験薬投与の遵守状況は良好であった。

長期安全性統合（24 週）では、本剤群 446 例（本剤 30 mg 群 246 例、本剤 80 mg 群 200 例）のうち、本剤が 24 週（6 カ月）を超えて投与された被験者数は 387 例（本剤 30 mg 群 216 例、本剤 80 mg 群 171 例）であった。

長期安全性統合（52 週）では、本剤群 513 例［本剤 P/30 mg 群（治療期 A でプラセボを投与し治療期 B で 30 mg を投与した群）44 例、本剤 P/80 mg 群（治療期 A でプラセボを投与し治療期 B で 80 mg を投与した群）23 例、本剤 30 mg 群 237 例、本剤 30/80 mg 群 9 例、本剤 80 mg 群 200 例］のうち、本剤が 52 週（12 カ月）を超えて投与された被験者数は 271 例（本剤 30 mg 群 145 例、本剤 30/80 mg 群 4 例、本剤 80 mg 群 122 例）であった。

2.5.5.2.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人患者統合（24 週）の本剤 30 mg Q4W 群（256 例）及び本剤 80 mg Q4W 群（210 例）については、女性は本剤 30 mg Q4W 群 186 例（72.7%）、本剤 80 mg Q4W 群 170 例（81.0%）であった。年齢の平均値は本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群ともに 55.9 歳であった。体重の平均値は本剤 30 mg Q4W 群 59.52 kg、本剤 80 mg Q4W 群 58.05 kg であった。RA の罹病期間の平均値は本剤 30 mg Q4W 群 6.9 年、本剤 80 mg Q4W 群 8.4 年であった。

長期安全性統合（24 週）の本剤 30 mg 群（246 例）及び本剤 80 mg 群（200 例）については、女性は本剤 30 mg 群 176 例（71.5%）、本剤 80 mg 群 163 例（81.5%）であった。年齢の平均値は本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群ともに 56.0 歳であった。体重の平均値は本剤 30 mg 群 59.93 kg、本剤 80 mg 群 57.98 kg であった。RA の罹病期間の平均値は本剤 30 mg 群 6.9 年、本剤 80 mg 群 8.3 年であった。

2.5.5.2.3　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.3.1　有害事象

日本人患者統合（24 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 76.2%（195/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 73.8%（155/210 例）、本剤群合計 75.9%（418/551 例）であった（表 2.5-35）。長期安全性統合（24 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 75.6%（186/246 例）、本剤 80 mg 群 74.0%（148/200 例）、本剤群合計 74.9%（334/446 例）であった（表 2.5-36）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。有害事象の重症度については、いずれの統合解析でも軽度又は中等度が多かった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象は、口内炎、肝機能異常、上咽頭炎、上気道感染、挫傷、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノ

トランスフェラーゼ増加、湿疹であった（表 2.5-35）。長期安全性統合（24 週）の本剤群合計で3%以上に発現した有害事象は、口内炎、肝機能異常、上咽頭炎、上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、湿疹であった（表 2.5-36）。

日本人患者統合（52 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 86.6%（214/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 89.0%（187/210 例）、本剤群合計 85.4%（528/618 例）であった（表 2.5-37）。長期安全性統合（52 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 86.5%（205/237 例）、本剤 80 mg 群 90.0%（180/200 例）、本剤群合計 86.5%（444/513 例）であった（表 2.5-38）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。有害事象の重症度については、いずれの統合解析でも多くの有害事象は軽度又は中等度であった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（25.1%）、湿疹（7.0%）、上気道感染（6.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5%）、口内炎（5.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.8%）、肝機能異常（5.2%）、気管支炎（5.2%）、齲歯（5.0%）であった（表 2.5-37）。長期安全性統合（52 週）の本剤群合計で 5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（26.9%）、湿疹（7.4%）、上気道感染（6.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.0%）、気管支炎（5.8%）、細胞マーカー増加（5.8%）、口内炎（5.7%）、肝機能異常（5.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.5%）、齲歯（5.1%）であった（表 2.5-38）。

表 2.5-35　有害事象の発現状況（日本人患者統合：24 週）

	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	本剤群合計 (N=551)
有害事象の発現頻度	3 (30.0)	195 (76.2)	155 (73.8)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	418 (75.9)
有害事象の重症度							
軽度	3 (30.0)	172 (67.2)	142 (67.6)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	382 (69.3)
中等度	0	58 (22.7)	45 (21.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (10.9)	111 (20.1)
高度	0	4 (1.6)	7 (3.3)	0	0	5 (9.1)	16 (2.9)
本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象 [b]							
口内炎	0	11 (4.3)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	21 (3.8)
肝機能異常	0	9 (3.5)	10 (4.8)	0	0	3 (5.5)	22 (4.0)
上咽頭炎	1 (10.0)	39 (15.2)	34 (16.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	13 (23.6)	89 (16.2)
上気道感染	0	12 (4.7)	8 (3.8)	0	1 (10.0)	7 (12.7)	28 (5.1)
挫傷	0	8 (3.1)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	13 (5.1)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	12 (4.7)	9 (4.3)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	26 (4.7)
湿疹	0	11 (4.3)	7 (3.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	23 (4.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
b：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-1a、Table 4.2.1.1-3a から引用

表 2.5-36　有害事象の発現状況（長期安全性統合：24 週）

	30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	本剤群合計 (N=446)
有害事象の発現頻度	186 (75.6)	148 (74.0)	334 (74.9)
有害事象の重症度			
軽度	164 (66.7)	135 (67.5)	299 (67.0)
中等度	56 (22.8)	45 (22.5)	101 (22.6)
高度	4 (1.6)	7 (3.5)	11 (2.5)
本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象 [a]			
口内炎	10 (4.1)	4 (2.0)	14 (3.1)
肝機能異常	9 (3.7)	10 (5.0)	19 (4.3)
上咽頭炎	39 (15.9)	33 (16.5)	72 (16.1)
上気道感染	10 (4.1)	8 (4.0)	18 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.3)	7 (3.5)	20 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.9)	6 (3.0)	18 (4.0)
湿疹	11 (4.5)	7 (3.5)	18 (4.0)

例数（%）
a：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-13a、Table 4.2.1.1-15a から引用

表 2.5-37　有害事象の発現状況（日本人患者統合：52 週）

	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	本剤群合計 (N=618)
有害事象の発現頻度	32 (72.7)	19 (82.6)	3 (30.0)	214 (86.6)	8 (88.9)	187 (89.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	528 (85.4)
有害事象の重症度										
軽度	31 (70.5)	19 (82.6)	3 (30.0)	196 (79.4)	6 (66.7)	171 (81.4)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	491 (79.4)
中等度	4 (9.1)	3 (13.0)	0	80 (32.4)	5 (55.6)	74 (35.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (10.9)	174 (28.2)
高度	0	0	0	12 (4.9)	0	14 (6.7)	0	0	5 (9.1)	31 (5.0)
本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象 [b]										
齲歯	0	2 (8.7)	0	15 (6.1)	0	9 (4.3)	0	0	5 (9.1)	31 (5.0)
下痢	1 (2.3)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	12 (5.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	26 (4.2)
口内炎	1 (2.3)	4 (17.4)	0	13 (5.3)	2 (22.2)	11 (5.2)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	36 (5.8)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	12 (5.7)	0	0	3 (5.5)	32 (5.2)
気管支炎	4 (9.1)	1 (4.3)	0	16 (6.5)	0	9 (4.3)	0	2 (20.0)	0	32 (5.2)
上咽頭炎	9 (20.5)	5 (21.7)	1 (10.0)	62 (25.1)	4 (44.4)	59 (28.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	13 (23.6)	155 (25.1)
咽頭炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	8 (3.8)	2 (20.0)	0	4 (7.3)	30 (4.9)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	17 (6.9)	0	15 (7.1)	0	1 (10.0)	7 (12.7)	41 (6.6)
挫傷	0	0	0	12 (4.9)	2 (22.2)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	15 (6.1)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	40 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	14 (5.7)	1 (11.1)	14 (6.7)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	36 (5.8)
細胞マーカー増加	4 (9.1)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	17 (8.1)	0	0	0	30 (4.9)
背部痛	2 (4.5)	1 (4.3)	0	11 (4.5)	0	10 (4.8)	0	0	2 (3.6)	26 (4.2)
頭痛	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	4 (1.9)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	20 (3.2)
咳嗽	1 (2.3)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	12 (5.7)	0	2 (20.0)	0	24 (3.9)
湿疹	3 (6.8)	0	0	17 (6.9)	3 (33.3)	15 (7.1)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	43 (7.0)
発疹	1 (2.3)	0	0	10 (4.0)	0	4 (1.9)	0	2 (20.0)	4 (7.3)	21 (3.4)

例数（%）

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与

a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ

b：MedDRA/J ver 22.1 基本語

統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-1-1b、Table 4.2.1.1-1-2b、Table 4.2.1.1-3b から引用

表 2.5-38　有害事象の発現状況（長期安全性統合：52 週）

	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	本剤群合計 (N=513)
有害事象の発現頻度	32 (72.7)	19 (82.6)	205 (86.5)	8 (88.9)	180 (90.0)	444 (86.5)
有害事象の重症度						
軽度	31 (70.5)	19 (82.6)	188 (79.3)	6 (66.7)	164 (82.0)	408 (79.5)
中等度	4 (9.1)	3 (13.0)	78 (32.9)	5 (55.6)	74 (37.0)	164 (32.0)
高度	0	0	12 (5.1)	0	14 (7.0)	26 (5.1)
本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象 [a]						
齲歯	0	2 (8.7)	15 (6.3)	0	9 (4.5)	26 (5.1)
下痢	1 (2.3)	1 (4.3)	7 (3.0)	0	12 (6.0)	21 (4.1)
口内炎	1 (2.3)	4 (17.4)	12 (5.1)	2 (22.2)	10 (5.0)	29 (5.7)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	11 (4.6)	1 (11.1)	12 (6.0)	29 (5.7)
気管支炎	4 (9.1)	1 (4.3)	16 (6.8)	0	9 (4.5)	30 (5.8)
胃腸炎	0	1 (4.3)	7 (3.0)	2 (22.2)	6 (3.0)	16 (3.1)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	6 (2.5)	1 (11.1)	9 (4.5)	17 (3.3)
上咽頭炎	9 (20.5)	5 (21.7)	62 (26.2)	4 (44.4)	58 (29.0)	138 (26.9)
咽頭炎	3 (6.8)	1 (4.3)	10 (4.2)	1 (11.1)	8 (4.0)	23 (4.5)
上気道感染	1 (2.3)	0	15 (6.3)	0	15 (7.5)	31 (6.0)
挫傷	0	0	11 (4.6)	2 (22.2)	10 (5.0)	23 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	15 (6.3)	1 (11.1)	13 (6.5)	31 (6.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	14 (5.9)	1 (11.1)	11 (5.5)	28 (5.5)
細胞マーカー増加	4 (9.1)	1 (4.3)	8 (3.4)	0	17 (8.5)	30 (5.8)
背部痛	2 (4.5)	1 (4.3)	11 (4.6)	0	10 (5.0)	24 (4.7)
咳嗽	1 (2.3)	1 (4.3)	8 (3.4)	0	11 (5.5)	21 (4.1)
湿疹	3 (6.8)	0	17 (7.2)	3 (33.3)	15 (7.5)	38 (7.4)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
a：MedDRA/J ver 22.1 基本語
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-13b、Table 4.2.1.1-15b から引用

2.5.5.2.3.2　副作用

日本人患者統合（24 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 31.6%（81/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 28.1%（59/210 例）、本剤群合計 36.8%（203/551 例）であった（表 2.5-39）。長期安全性統合（24 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg 群 29.3%（72/246 例）、本剤 80 mg 群 26.5%（53/200 例）、本剤群合計 28.0%（125/446 例）であった（表 2.5-40）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。副作用の重症度については、いずれの統合解析でも軽度又は中等度が多かった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は、肝機能異常、上咽頭炎、上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（表 2.5-39）。長期安全性統合（24 週）の本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は上咽頭炎であった（表 2.5-40）。

日本人患者統合（52 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 43.3%（107/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 43.3%（91/210 例）、本剤群合計 47.2%（292/618 例）であった（表 2.5-41）。長期安全性統合（52 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg 群 41.4%（98/237 例）、本剤 80 mg 群 42.5%（85/200 例）、本剤群合計 41.7%（214/513 例）であった（表 2.5-42）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。副作用の重症度については、いずれの統合解析でも軽度又は中等度が多かった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2%以上に発現した副作用を表 2.5-41 に示す。本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は、上咽頭炎（9.7%）、上気道感染（3.7%）、細胞マーカー増加（3.2%）、気管支炎（2.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%）、咽頭炎（2.4%）、肺炎（2.1%）であった（表 2.5-41）。長期安全性統合（52 週）の本剤群合計で 2%以上に発現した副作用を表 2.5-42 に示す。本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は、上咽頭炎（8.6%）、細胞マーカー増加（3.9%）、気管支炎（3.1%）、上気道感染（2.9%）、肺炎（2.1%）であった（表 2.5-42）。

表 2.5-39　副作用の発現状況（日本人患者統合：24 週）

	10 mg Q4W (N=10)	**30 mg Q4W (N=256)**	**80 mg Q4W (N=210)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**	**2003-WW 試験 [a] (N=55)**	**本剤群合計 (N=551)**
副作用の発現頻度	3 (30.0)	81 (31.6)	59 (28.1)	8 (80.0)	6 (60.0)	46 (83.6)	203 (36.8)
副作用の重症度							
軽度	3 (30.0)	65 (25.4)	47 (22.4)	8 (80.0)	6 (60.0)	45 (81.8)	174 (31.6)
中等度	0	22 (8.6)	17 (8.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (9.1)	46 (8.3)
高度	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
本剤群合計で 2%以上に発現した副作用 [b]							
肝機能異常	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	11 (2.0)
上咽頭炎	1 (10.0)	14 (5.5)	11 (5.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	40 (7.3)
上気道感染	0	5 (2.0)	2 (1.0)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	14 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	3 (1.2)	6 (2.9)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	15 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	3 (1.2)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	13 (2.4)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
b：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-2a、Table 4.2.1.1-4a から引用

表 2.5-40　副作用の発現状況（長期安全性統合：24 週）

	30 mg (N=246)	**80 mg (N=200)**	**本剤群合計 (N=446)**
副作用の発現頻度	72 (29.3)	53 (26.5)	125 (28.0)
副作用の重症度			
軽度	58 (23.6)	41 (20.5)	99 (22.2)
中等度	20 (8.1)	17 (8.5)	37 (8.3)
高度	1 (0.4)	4 (2.0)	5 (1.1)
本剤群合計で 2%以上に発現した副作用 [a]			
上咽頭炎	14 (5.7)	10 (5.0)	24 (5.4)

例数（%）

a：MedDRA/J ver 22.1

統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-14a、Table 4.2.1.1-16a から引用

表 2.5-41　副作用の発現状況（日本人患者統合：52 週）

	P/30 mg Q4W (N=44)	**P/80 mg Q4W (N=23)**	**10 mg Q4W (N=10)**	**30 mg Q4W (N=247)**	**30/80 mg Q4W (N=9)**	**80 mg Q4W (N=210)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**	**2003-WW 試験 [a] (N=55)**	**本剤群合計 (N=618)**
副作用の発現頻度	19 (43.2)	9 (39.1)	3 (30.0)	107 (43.3)	3 (33.3)	91 (43.3)	8 (80.0)	6 (60.0)	46 (83.6)	292 (47.2)
副作用の重症度										
軽度	16 (36.4)	8 (34.8)	3 (30.0)	84 (34.0)	1 (11.1)	73 (34.5)	8 (80.0)	6 (60.0)	45 (81.8)	244 (39.5)
中等度	3 (6.8)	1 (4.3)	0	34 (13.8)	2 (22.2)	28 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (9.1)	75 (12.1)
高度	0	0	0	4 (1.6)	0	7 (3.3)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
本剤群合計で 2%以上に発現した副作用 [b]										
肝機能異常	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	13 (2.1)
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	3 (1.4)	0	2 (20.0)	0	18 (2.9)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	1 (10.0)	22 (8.9)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	60 (9.7)
咽頭炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	1 (11.1)	3 (1.4)	2 (20.0)	0	3 (5.5)	15 (2.4)
肺炎	0	0	0	6 (2.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	8 (3.2)	0	7 (3.3)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	23 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	7 (3.3)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	6 (2.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	16 (2.6)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	11 (5.2)	0	0	0	20 (3.2)

例数（%）

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与

a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ

b：MedDRA/J ver 22.1 基本語

統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-2-1b、Table 4.2.1.1-2-2b、Table 4.2.1.1-4b から引用

表 2.5-42　副作用の発現状況（長期安全性統合：52 週）

	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	本剤群合計 (N=513)
副作用の発現頻度	19 (43.2)	9 (39.1)	98 (41.4)	3 (33.3)	85 (42.5)	214 (41.7)
副作用の重症度						
軽度	16 (36.4)	8 (34.8)	77 (32.5)	1 (11.1)	67 (33.5)	169 (32.9)
中等度	3 (6.8)	1 (4.3)	32 (13.5)	2 (22.2)	28 (14.0)	66 (12.9)
高度	0	0	4 (1.7)	0	7 (3.5)	11 (2.1)
本剤群合計で 2%以上に発現した副作用 [a]						
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	9 (3.8)	0	3 (1.5)	16 (3.1)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	22 (9.3)	1 (11.1)	15 (7.5)	44 (8.6)
肺炎	0	0	6 (2.5)	0	5 (2.5)	11 (2.1)
上気道感染	1 (2.3)	0	7 (3.2)	0	7 (3.5)	15 (2.9)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	5 (2.1)	0	11 (5.5)	20 (3.9)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
a：MedDRA/J ver 22.1 基本語
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-14b、Table 4.2.1.1-16b から引用

2.5.5.2.4　死亡

日本人患者での死亡例は、3000-JA 試験で本剤 80 mg 群の 1 例にみられた。56 歳男性に播種性結核（医師報告用語：粟粒結核）が発現した。被験者は Day 82 に緊急搬送され入院し、抗酸菌塗抹検査にて結核が疑われ、その後粟粒結核と診断された。Day 105 に死亡に至った。治験薬との因果関係は、治験薬投与後に発症しているため関連ありと判断された。

なお、外国人患者では、2000-WW 試験の本剤 10 mg Q4W 群で自殺既遂（医師報告用語：自殺死）が 63 歳の白人女性にみられた。当該被験者は長期のうつ病の合併症及び自殺企図の既往歴があり、Day 114 に銃自殺により死亡した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

2.5.5.2.5　その他の重篤な有害事象

日本人患者統合（24 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.5%（9/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 3.8%（8/210 例）、本剤群合計 4.2%（23/551 例）であった。なお、長期安全性統合（24 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.7%（9/246 例）、本剤 80 mg 群 4.0%（8/200 例）、本剤群合計 3.8%（17/446 例）であり、いずれの統合解析でも用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で認められた重篤な有害事象（死亡を除く）は、間質性肺疾患（3 例）、大腸ポリープ（2 例）、21 トリソミー、蜂巣炎、肺炎、腎膿瘍、腓骨骨折、関節脱臼、脛骨骨折、骨盤骨折、糖尿病、全身性エリテマトーデス、乳癌、結腸癌、胃癌、肺腺癌、卵巣癌、子宮癌、小脳出血、尿細管間質性腎炎、リウマチ肺、医療機器位置異常（以上各 1 例）であった。このうち、間質性肺疾患（3 例）、蜂巣炎、肺炎、腎膿瘍、全身性エリテマトーデス（以上各 1 例）は副作用と判断された。

日本人患者統合（52 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 10.1%（25/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 7.6%（16/210 例）、本剤群合計 7.8%（48/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 10.5%（25/237 例）、本剤 80 mg 群 8.0%（16/200 例）、本剤群合計 8.2%（42/513 例）であり、いずれの統合解析でも用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（死亡を除く）は、間質性肺疾患（4 例）、大腸ポリープ、肺炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、乳癌、肺腺癌、前立腺癌（以上各 2 例）であった。日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた重篤な副作用（死亡を除く）は、間質性肺疾患（4 例）、肺炎、全身性エリテマトーデス（以上各 2 例）であった。

2.5.5.2.6 その他の重要な有害事象

重要な有害事象として、中止に至った有害事象について検討した。

日本人患者統合（24 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.5%（9/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 4.3%（9/210 例）、本剤群合計 10.7%（59/551 例）であった。長期安全性統合（24 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.7%（9/246 例）、本剤 80 mg 群 4.5%（9/200 例）、本剤群合計 4.0%（18/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、上咽頭炎（9 例）、齲歯、発疹（以上各 4 例）、口内炎、肝機能異常、咽頭炎、肺炎、上気道感染、不眠症、間質性肺疾患（以上各 3 例）、便秘、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、扁桃炎、挫傷、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、頭痛、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、湿疹（以上各 2 例）であった。

日本人患者統合（52 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 9.3%（23/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 7.1%（15/210 例）、本剤群合計 12.9%（80/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 9.7%（23/237 例）、本剤 80 mg 群 7.5%（15/200 例）、本剤群合計 7.6%（39/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、上咽頭炎（9 例）、間質性肺疾患（6 例）、齲歯、口内炎、発疹（以上各 4 例）、肝機能異常、咽頭炎、肺炎、上気道感染、不眠症（以上各 3 例）、網膜出血、便秘、蜂巣炎、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、扁桃炎、挫傷、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、乳癌、前立腺癌、頭痛、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、湿疹、乾癬様皮膚炎（以上各 2 例）であった。

2.5.5.2.7 注目すべき有害事象

既存の TNF 阻害薬では、特徴的な副作用のプロファイルが明らかとなっており、本剤でもそれらの副作用プロファイルを参考に、注目すべき 13 種類の有害事象カテゴリーを設定し検討した。

2.5.5.2.7.1 重篤な感染症（結核を除く）

重篤な感染症（結核を除く）の定義は、MedDRA の SOC「感染症および寄生虫症」に該当かつ PT に「結核」を含まない有害事象のうち、抗菌薬／抗真菌薬／抗ウイルス薬の注射投与あり、若しくは治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.1%（8/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 2.4%（5/210 例）、本剤群合計 2.5%（14/551 例）であった。長期安全性統合（24 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.3%（8/246 例）、本剤 80 mg 群 2.5%（5/200 例）、本剤群合計 2.9%（13/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた重篤な感染症（結核を除く）は、蜂巣炎、肺炎（以上各 4 例）、上咽頭炎、腎膿瘍、扁桃炎、尿路感染、感染性腸炎、細菌性肺炎（以上各 1 例）であった。このうち、蜂巣炎、肺炎（以上各 3 例）、腎膿瘍、感染性腸炎、細菌性肺炎（以上各 1 例）は副作用と判断された。

日本人患者統合（52 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 4.5%（11/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 3.8%（8/210 例）、本剤群合計 3.9%（24/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 4.6%（11/237 例）、本剤 80 mg 群 4.0%（8/200 例）、本剤群合計 4.5%（23/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた重篤な感染症（結核を除く）は、蜂巣炎、肺炎（以上各 5 例）、腎盂腎炎（2 例）、放線菌性肺感染、蓄膿、胃腸炎、消化管感染、E 型肝炎、上咽頭炎、腎膿瘍、扁桃炎、尿路感染、感染性腸炎、細菌性肺炎、細菌性胸膜感染（以上各 1 例）であった。このうち、蜂巣炎、肺炎（以上各 4 例）、放線菌性肺感染、胃腸炎、消化管感染、腎盂腎炎、腎膿瘍、感染性腸炎、細菌性肺炎、細菌性胸膜感染（以上各 1 例）は副作用と判断された。

なお、外国人患者を対象とした 2 試験のうち、2000-WW 試験では非経口抗感染症薬又は入院を必要とする感染症が「医学的に重要な感染症」として集計された。医学的に重要な感染症（結核を除く）は 5 例に認められ、憩室炎、膿瘍、肺炎、蜂巣炎、腎盂腎炎、気管支肺炎、副鼻腔炎が各 1 例に発現した。このうち、膿瘍、肺炎、蜂巣炎、副鼻腔炎は副作用と判断された。2003-WW 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した感染症（結核を除く）は 6 例に認められ、気管支炎、肺炎、レジオネラ菌性肺炎、敗血症、ウイルス感染、細菌性創感染、シュードモナス性創感染が各 1 例に発現した。このうち、肺炎、レジオネラ菌性肺炎は副作用と判断された。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は 2.0～11.8%と報告されており[15、16、17、18、19]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（3.9%）は既存の TNF 阻害薬と同程度であった。

2.5.5.2.7.2 結核

結核の定義は、MedDRA の PT に「結核」を含む有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計 551 例中 1 例（0.2%）に播種性結核が認められた。重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 1 例（0.2%）に播種性結核が認められた。重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

なお、外国人患者では 2 例に結核が認められた。結核が 1 例に発現し、重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された。また、胸腔内リンパ節結核が 1 例に発現し、重症度は中等度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、結核の発現頻度は 0.0～0.5%と報告されており [15,20,21,22,23]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（0.2%）は既存の TNF 阻害薬と同程度であった。

2.5.5.2.7.3 脱髄疾患

脱髄疾患の定義は、MedDRA の SMQ「脱髄」に該当する有害事象とした。

本剤の国内外の臨床試験では、脱髄疾患は認められなかった。しかし、脱髄疾患は既存の TNF 阻害薬でリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.2.7.4 重篤なアレルギー反応

重篤なアレルギー反応の定義は、MedDRA の SOC「免疫系障害」に該当し治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した有害事象、又は PT に「アナフィラキシー」を含む有害事象とした。

日本人患者では、重篤なアレルギー反応は認められなかった。なお、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 3001-JA 試験の本剤 30 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）にサルコイドーシスが認められたが、当該事象は原因不明の全身性炎症性疾患であり、重篤なアレルギー反応には該当しないと考えた。当該事象の本剤との因果関係は否定されなかった。

外国人患者では 1 例に重篤なアレルギー反応が認められた。過敏症が 1 例に発現し、重症度は高度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

重篤なアレルギー反応は既存の TNF 阻害薬でリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.2.7.5 重篤な血液障害

重篤な血液障害の定義は、治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した有害事象のうち、MedDRA の SOC「血液およびリンパ系障害」に該当する、又は SOC「臨床検査」で HLT「赤血球検査」、「白血球検査」、「血小板検査」のいずれかに該当する有害事象とした。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 3001-JA 試験の本剤 30 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）に鉄欠乏性貧血が認められた。重症度は軽度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。また、

3000-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例にリンパ節症が認められたが、当該事象はリンパ増殖性疾患に該当し、既存の TNF 阻害薬の安全性リスク因子とされている「重篤な血液障害」には該当しないと考えた。

なお、外国人患者では 2 例に重篤な血液障害が認められた。低色素性貧血、ヘモグロビン減少が各 1 例に発現した。いずれも重症度は中等度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

本剤では日本人患者において重篤な血液障害は認められなかったが、既存の TNF 阻害薬ではリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.2.7.6　全身性エリテマトーデス及びループス様症候群

全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の定義は、MedDRA の PT に「lupus」を含む有害事象とした。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 3 例（0.5%）に全身性エリテマトーデス及びループス様症候群が発現した。このうち全身性エリテマトーデスは 2001-JA 試験の本剤 80 mg Q8W 群の 1 例及び 3000-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例の計 2 例に発現した。重症度は中等度 1 例、高度 1 例であり、本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された。ループス様症候群は 3001-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例に発現した。重症度は高度であり、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

なお、外国人患者では全身性エリテマトーデスが 1 例に発現し、重症度は軽度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度は 0.0～0.3%と報告されており [15、20、24、25、26]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（0.5%）は若干の高値を示したが、既存の TNF 阻害薬と同程度と考えられた。

2.5.5.2.7.7　間質性肺疾患

間質性肺疾患の定義は、MedDRA の SMQ「間質性肺疾患」のうち、PT に「間質性肺炎」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「胞隔炎」、「肺線維症」のいずれかを含む有害事象、及び PT「器質化肺炎」に該当する有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 2.0%（5/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 0.5%（1/210 例）、本剤群合計 1.5%（8/551 例）であった。長期安全性統合（24 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg 群 2.0%（5/246 例）、本剤 80 mg 群 0.5%（1/200 例）、本剤群合計 1.3%（6/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた間質性肺疾患は、間質性肺疾患（5 例）、肺臓炎（2 例）、器質化肺炎（1 例）であった。これらの事象のうち、間質性肺疾患の 5 例中 3 例が高度、1 例が中等度であり、その他の事象はいずれも軽度であった。本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された。

日本人患者統合（52 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.2%（8/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 2.1%（13/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.4%（8/237 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 2.1%（11/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた間質性肺疾患は、間質性肺疾患（10 例）、肺臓炎（2 例）、器質化肺炎（1 例）であった。これらの事象のうち、間質性肺疾患の 10 例中 4 例が高度、3 例が中等度であり、肺臓炎の 2 例中 1 例が中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった。本剤との因果関係は間質性肺疾患 2 例及び肺臓炎 1 例で否定されたが、その他はいずれも関連ありと判断された。

なお、外国人患者では 4 例に間質性肺疾患が認められた。特発性肺線維症、間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症が各 1 例に発現した。間質性肺疾患は高度、特発性肺線維症及び肺臓炎は中等度、肺線維症は軽度と判断された。間質性肺疾患を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、間質性肺疾患の発現頻度は 0.2～1.5%と報告されており [24、27、28、29、30]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（2.1%）は若干の高値を示したが、既存の TNF 阻害薬と同程度と考えられた。

2.5.5.2.7.8　肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の定義は、MedDRA の PT「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「肝機能異常」、「肝機能検査異常」、「肝機能検査値上昇」のいずれかに該当する有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 9.4%（24/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 9.5%（20/210 例）、本剤群合計 10.2%（56/551 例）であった。長期安全性統合（24 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg 群 9.3%（23/246 例）、本剤 80 mg 群 8.5%（17/200 例）、本剤群合計 9.0%（40/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた肝機能検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（29 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26 例）、肝機能異常（22 例）、肝機能検査異常（3 例）、肝機能検査値上昇（2 例）であった。いずれも軽度又は中等度と判断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13 例）、肝機能異常（11 例）、肝機能検査異常（3 例）、肝機能検査値上昇（2 例）では、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

日本人患者統合（52 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 11.7%（29/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 13.8%（29/210 例）、本剤群合計 12.8%（79/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg 群 11.8%（28/237 例）、本剤

80 mg 群 13.0%（26/200 例）、本剤群合計 12.3%（63/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた肝機能検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（40 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（36 例）、肝機能異常（32 例）、肝機能検査値上昇（4 例）、肝機能検査異常（3 例）であった。いずれも軽度又は中等度と判断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16 例）、肝機能異常（13 例）、肝機能検査異常（3 例）、肝機能検査値上昇（2 例）では、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

なお、外国人患者では 14 例に肝機能検査値異常が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 12 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 11 例、肝機能検査値上昇が 1 例に発現した。いずれも軽度又は中等度と判断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例）では、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

国内外の臨床試験で肝機能検査値異常が認められたが、肝臓に関連する重篤な有害事象は発現していない。

既存の TNF 阻害薬では肝機能障害はリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.2.7.9 注射部位反応

日本人患者統合（24 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 1.6%（4/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 1.3%（7/551 例）であった。長期安全性統合（24 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg 群 1.2%（3/246 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 1.1%（5/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた注射部位反応は、注射部位紅斑（6 例）、注射部位そう痒感（1 例）であった。いずれも軽度と判断された。本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された。

日本人患者統合（52 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 2.0%（5/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.4%（3/210 例）、本剤群合計 1.5%（9/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg 群 1.7%（4/237 例）、本剤 80 mg 群 1.5%（3/200 例）、本剤群合計 1.4%（7/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた注射部位反応は、注射部位紅斑（7 例）、注射部位そう痒感（1 例）、注射部位腫脹（1 例）であり、注射部位紅斑（1 例）は中等度、その他はいずれも軽度と判断された。本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験において、治験薬の機器部分について因果関係ありと判断された有害事象はなかった。

なお、外国人患者では 4 例に注射部位反応が認められた。注射部位紅斑が 2 例、注射部位腫脹が 2 例、注射部位そう痒感が 1 例に発現した。注射部位腫脹（1 例）を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、注射部位反応の発現頻度は 2.8～35.6%と報告されており[31、32、33、34]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（1.5%）は既存の TNF 阻害薬と比べて低い傾向がみられた。

2.5.5.2.7.10　悪性腫瘍

悪性腫瘍の定義は、MedDRA の SMQ「悪性腫瘍」に該当する有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 1.6%（4/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 0.5%（1/210 例）、本剤群合計 0.9%（5/551 例）であった。悪性腫瘍の 10 人年あたりの発現件数は、プラセボ群 0.00、本剤 30 mg Q4W 群 0.43、本剤 80 mg Q4W 群 0.27、本剤群合計 0.27 であった。長期安全性統合（24 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg 群 1.6%（4/246 例）、本剤 80 mg 群 0.5%（1/200 例）、本剤群合計 1.1%（5/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた悪性腫瘍は、乳癌、結腸癌、胃癌、肺腺癌、卵巣癌、子宮癌（以上各 1 例）であった。いずれも中等度又は高度と判断された。本剤との因果関係はいずれも関連なしと判断された。

日本人患者統合（52 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.2%（8/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.4%（3/210 例）、本剤群合計 1.8%（11/618 例）であった。悪性腫瘍の 10 人年あたりの発現件数は、本剤 30 mg Q4W 群 0.40、本剤 80 mg Q4W 群 0.24、本剤群合計 0.26 であった。長期安全性統合（52 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.4%（8/237 例）、本剤 80 mg 群 1.5%（3/200 例）、本剤群合計 2.1%（11/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた悪性腫瘍は、乳癌、肺腺癌、前立腺癌（以上各 2 例）、結腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、卵巣癌、T 細胞型急性白血病、子宮癌（以上各 1 例）であった。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺腺癌（2 例中 1 例）、卵巣癌、子宮癌、及び前立腺癌（2 例中 1 例）は高度、その他はいずれも中等度と判断された。本剤との因果関係は肺腺癌（2 例中 1 例）で関連ありと判断されたが、その他はいずれも関連なしと判断された。

なお、外国人患者では 3 例に悪性腫瘍が認められた。結腸癌、肺腺癌、前立腺癌が各 1 例に発現し、いずれも高度と判断された。肺腺癌を除き、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、悪性腫瘍の発現頻度は 0.4～1.38%と報告されており[15、20、35、36、37]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（1.8%）は若干の高値を示したが、既存の TNF 阻害薬と同程度であった。

2.5.5.2.7.11 乾癬

乾癬の定義は、MedDRA の PT に「乾癬」を含む有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 0.4%（1/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 0.5%（3/551 例）であった。長期安全性統合（24 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg 群 0.4%（1/246 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 0.7%（3/446 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた乾癬は、乾癬、膿疱性乾癬、乾癬様皮膚炎（以上各 1 例）であった。いずれも軽度又は中等度と判断された。乾癬の 1 例を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

日本人患者統合（52 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 0.8%（2/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 0.6%（4/618 例）であった。長期安全性統合（52 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg 群 0.8%（2/237 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 0.8%（4/513 例）であった。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた乾癬は、乾癬様皮膚炎（2 例）、乾癬、膿疱性乾癬（以上各 1 例）であった。乾癬様皮膚炎は中等度、その他はいずれも軽度と判断された。乾癬の 1 例を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

なお、外国人患者では 2 例に乾癬が認められた。有害事象名（PT）は 2 例とも乾癬であり、いずれも軽度と判断された。本剤との因果関係は関連なし及び関連ありが各 1 例であった。

本剤の日本人患者での発現頻度は低いものの、既存の TNF 阻害薬では乾癬はリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.2.7.12 B 型肝炎の再活性化

B 型肝炎の再活性化の定義は、MedDRA の PT「B 型肝炎 DNA 増加」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎再活性化」のいずれかに該当する有害事象とした。

B 型肝炎の再活性化は、日本人患者統合（24 週）の本剤群合計 618 例中 1 例（0.2%）に認められた。3001-JA 試験の本剤 30 mg 群の 1 例に B 型肝炎 DNA 測定陽性が発現し、重症度は軽度、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

日本人患者統合（52 週）では、B 型肝炎の再活性化は本剤群合計 618 例中 3 例（0.5%）に認められた。3000-JA 試験の本剤 30 mg 群の 1 例及び 3001-JA 試験の本剤 30 mg 群の 2 例に B 型肝炎 DNA 測定陽性が発現し、重症度はいずれも軽度、本剤との因果関係は 2 例が関連あり、1 例が関連なしと判断された。いずれの症例も治験開始時のスクリーニング検査で HBs 抗体又は HBc 抗体陽性であり、HBV-DNA 定量検査にて定量下限未満であったため本治験に登録された。3000-JA 試験で関連ありと判断された 1 例は治験薬投与 52 週時に HBV-DNA 増幅シグナルが検出され、3001-JA 試験で関連ありと判断された 1 例は、治験薬投与 16 週時検査にて HBV-DNA 増幅シグナルが検出された。いずれも肝機能パラメータの悪化は認められなかった。

なお、外国人患者では B 型肝炎の再活性化は認められなかった。

本剤の日本人患者での発現頻度は低いものの、既存の TNF 阻害薬では B 型肝炎の再活性化はリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.2.7.13　うっ血性心不全

うっ血性心不全の定義は、MedDRA の SMQ「心不全」のうち、PT に「不全」を含む有害事象とした。

日本人患者では、うっ血性心不全は認められなかった。

なお、外国人患者では 1 例にうっ血性心不全が認められた。左室不全が 1 例に発現し、重症度は中等度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

本剤では日本人患者においてうっ血性心不全は認められなかったが、既存の TNF 阻害薬ではリスクとされていることから、本剤でも注意すべきと考えられる。

2.5.5.3　臨床検査値

日本人患者統合（24 週）及び長期安全性統合（24 週）のいずれの統合解析でも、本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群において白血球数及び好中球数で減少傾向が認められ、リンパ球数で増加傾向が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼではプラセボ群、本剤群のいずれでもやや増加する傾向が認められた。KL-6 ではプラセボ群に対して本剤群で大きな増加が認められた。

SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度は、日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 14.3%（79/551 例）であり、そのうち 2%以上に認められた有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.7%）及び細胞マーカー増加（2.4%）であった。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）のいずれの統合解析でも、24 週時統合解析と同様の臨床検査値の変動が認められた。

SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度は、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 20.9%（129/618 例）であり、そのうち 2%以上に認められた有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.8%）、細胞マーカー増加（4.9%）、白血球数減少（2.1%）であった。各事象の副作用発現率はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%）、細胞マーカー増加（3.2%）、白血球数減少（1.3%）であった。

2.5.5.4　バイタルサイン及びその他の観察項目

日本人患者統合（24 週）及び長期安全性統合（24 週）において、バイタルサインのいずれの項目でも特記すべき変動はみられなかった。日本人患者統合（24 週）の本剤群において、血圧に関連する有害事象は高血圧が 7 例、血圧上昇が 2 例に認められた。高血圧の 3 例を除き、本剤との

因果関係は否定された。また、体温に関連する有害事象は発熱が 3 例、熱中症が 2 例、ほてりが 1 例に認められた。発熱の 1 例を除き、本剤との因果関係は否定された。

日本人患者統合（24 週）及び長期安全性統合（24 週）において、体重及び BMI に特記すべき変動はみられなかった。日本人患者統合（24 週）の本剤群において、体重に関連する有害事象の発現は認められなかった。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）のいずれの統合解析でも、24 週時統合解析と同様、バイタルサインのいずれの項目でも特記すべき変動はみられなかった。日本人患者統合（52 週）の本剤群において、血圧に関連する有害事象は高血圧が 13 例、血圧上昇が 2 例、起立性低血圧が 1 例に認められた。高血圧の 3 例を除き、本剤との因果関係は否定された。また、体温に関連する有害事象は発熱が 8 例、熱中症が 5 例、悪寒が 1 例、ほてりが 1 例に認められた。発熱の 1 例を除き、本剤との因果関係は否定された。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）のいずれの統合解析でも、24 週時統合解析と同様、体重及び BMI に特記すべき変動はみられなかった。日本人患者統合（52 週）の本剤群において、体重に関連する有害事象として体重増加が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.5 部分集団における有害事象

2.5.5.5.1 内因性要因

3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）において、被験者背景別（性別、年齢、体重、BMI、罹病期間、合併症）のいずれについても各背景項目のカテゴリー間で有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった。

3000-JA 試験（52 週）及び 3001-JA 試験（52 週）において、被験者背景別（性別、年齢、体重、BMI、罹病期間、合併症）のいずれについても各背景項目のカテゴリー間で有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった。

2.5.5.5.2 MTX 併用投与

MTX の併用の有無別で本剤投与時の安全性プロファイルを比較した。3000-JA 試験（治療期 A）は MTX 併用の二重盲検比較試験、3001-JA 試験は MTX 非併用の非盲検試験と試験デザインの違いがあり、直接的な比較には限界があるものの、これら 2 試験での有害事象の発現状況を比較した。

有害事象、副作用、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、MTX 併用時と MTX 非併用時で大きな違いはなかった。有害事象の重症度についても、両者で明らかな違いはなかった。なお、MTX に特徴的な有害事象については、肝機能検査値異常の本剤群合計の発現頻度は MTX 併用時（24 週時）10.5%（32/306 例）、MTX 非併用時（24 週時）5.7%（8/140 例）であり、MTX 非併用時と比べて MTX 併用時の発現頻度が高い傾向がみられた。

3000-JA 試験（治療期 A）の有害事象の発現頻度について、治験薬初回投与開始時点の MTX 用量別で比較した場合、MTX 用量のカテゴリー間に明確な違いはなかった。

52 週時も同様に、有害事象、副作用、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び有害事象の重症度について、MTX 併用時と MTX 非併用時で大きな違いはなかった。

肝機能検査値異常の本剤群合計の発現頻度は MTX 併用時（52 週）14.2%（53/373 例）、MTX 非併用時（52 週）7.1%（10/140 例）であり、MTX 非併用時と比べて MTX 併用時の発現頻度が高い傾向がみられた。

3000-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度について、治験薬初回投与開始時点の MTX 用量別で比較した場合、MTX 用量のカテゴリー間に明確な違いはなかった。

2.5.5.5.3 抗リウマチ薬

3000-JA 試験（治療期 A）の有害事象の発現頻度について、生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験別に比べても、使用経験のカテゴリー間で明確な違いはなかった。

3000-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度についても同様に、生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験のカテゴリー間で明確な違いはなかった。

3001-JA 試験（24 週）の有害事象の発現頻度について、開始時の csDMARDs の併用の有無別に比べると、本剤 30 mg 群では併用なし 65.1%（28/43 例）、併用あり 82.4%（42/51 例）であり、本剤 80 mg 群では併用なし 72.0%（18/25 例）、併用あり 90.5%（19/21 例）であった。有害事象の発現頻度は併用なしよりも併用ありで高い傾向がみられた。

3001-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度について、開始時の csDMARDs の併用の有無別に比べると、本剤 30 mg 群では併用なし 74.4%（32/43 例）、併用あり 86.3%（44/51 例）であり、本剤 80 mg 群では併用なし 88.0%（22/25 例）、併用あり 100.0%（21/21 例）であった。52 週の有害事象の発現頻度でも同様に、併用なしよりも併用ありで高い傾向がみられた。

2.5.5.5.4 副腎皮質ステロイド剤

3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）について、開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用の有無別による有害事象の発現頻度を検討した。いずれの試験においても、有害事象の発現頻度は、開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用の有無で大きな違いはなかった。

3000-JA 試験（52 週）及び 3001-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度も同様に、開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用の有無で大きな違いはなかった。

2.5.5.5.5 免疫原性（ADA 及び NAb）

3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）のいずれも、ADA 評価別による有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の 52 週時も同様に、ADA 評価別による有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。

NAb 評価別については、3000-JA 試験（治療期 A）では、NAb 陽性例が少なく（プラセボ群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例、本剤 80 mg 群 4 例）、NAb 陽性例と NAb 陰性例の比較は困難であった。なお、NAb 陽性例で発現した有害事象については、問題となる事象は認められなかった。52 週時も同様に、NAb 陽性例が少なく影響は明確ではなかった。なお、NAb 陽性例で発現した有害事象に、重篤な副作用が 1 例 1 件認められたが、そのほかに問題となる事象は認められなかった。

3001-JA 試験（24 週）では、本剤 30 mg 群では NAb 評価別による有害事象発現頻度の違いは認められなかったが、本剤 80 mg 群では NAb 陽性が 1 例のみであり、影響は不明であった。52 週時も同様に、本剤 30 mg 群では NAb 評価別による有害事象の発現頻度の違いは認められなかったが、本剤 80 mg 群では NAb 陽性が 1 例のみであり、影響は不明であった。

2.5.5.5.6　投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性

投与量別の有害事象の発現頻度については、日本人患者統合及び長期安全性統合（24 週）のいずれでも、用量間（30 及び 80 mg）での違いは認められなかった。

発現時期別の有害事象の発現頻度については、長期安全性統合（24 週）の本剤群合計において 3 カ月以下が 53.6%（239/446 例）、3 カ月超、6 カ月以下が 52.6%（222/422 例）であった。長期安全性統合（24 週）のうち、本剤投与を 24 週まで継続した被験者は 387 例であった。発現時期別の発現頻度に一定の傾向はなく、本剤の 24 週までの投与に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

長期安全性統合（52 週）での発現時期別の有害事象の発現頻度は、本剤群合計において「3 カ月以下」が 53.0%（272/513 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が 55.0%（268/487 例）、「6 カ月超、9 カ月以下」が 45.8%（208/454 例）、「9 カ月超、12 カ月以下」が 51.7%（199/385 例）、「12 カ月超」が 35.4%（96/271 例）であった。長期安全性統合（52 週）のうち、本剤投与を 24 週まで継続した被験者は 454 例、52 週以上継続した被験者は 271 例であった。長期安全性統合（52 週）においても発現時期別の有害事象の発現頻度に一定の傾向はなく、本剤の長期投与に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

3002-JA 試験の中間解析にて、自己投与を実施した被験者 57 例を対象に、自己投与前後 12 週間の安全性を検討した。自己投与前後 12 週間の曝露時間（12 人週）あたりの有害事象発現件数は、自己投与前 12 週間で 0.58、自己投与後 12 週間で 0.65 であり、自己投与後に 12 人週あたりの発現件数が大きく上昇した有害事象及び副作用はなかった。また、自己投与を実施した被験者において、注射部位反応に該当する有害事象及び治験薬の機器部分との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。以上より、本剤は自己投与下でも安全に使用できることが確認された。

2.5.5.5.7　長期投与時の安全性

本剤の臨床試験において、投与 12 カ月までに有害事象の発現が特定の時期に増加するような一定の傾向は認められないことから、長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.5.5.6 有害事象の予防、軽減、管理方法

日本人 RA 患者を対象とした 4 試験の結果から、本剤 30 又は 80 mg を 4 週に 1 回の間隔で 52 週間皮下投与したときの安全性プロファイルは、既存の TNF 阻害薬で明らかにされている安全性プロファイルに類似しているが、本剤投与時のリスクには十分な注意を払う必要があると考えられる。

2.5.5.7 過量投与

本剤の臨床試験において過量投与の報告はなかった。

なお、これまでに実施した臨床試験での本剤の最高投与量は 200 mg 単回投与（皮下及び静脈内）であるが、この投与量で特に問題となる所見は認められなかった。

2.5.5.8 薬物乱用

本剤の臨床試験において薬物乱用を示唆する報告はなかった。

2.5.5.9 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関連する試験は実施していない。

2.5.5.10 市販後データ

該当なし

2.5.5.11 安全性に関する考察及び結論

本剤の安全性評価の結果、本剤 30 及び 80 mg 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、既存の 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。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。

3002-JA 試験の中間解析の結果、自己投与を実施した被験者に安全性の問題は認められず、本剤は自己投与下でも安全に使用できることが確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。

国内における関節リウマチ患者はおよそ 82 万人（全人口の約 0.75%）と報告されている[1]。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）[2]、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[3]。

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[5]。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になっており[6]、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[7]。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、より発症早期からのリウマチ診断が可能となっている[8]。

2.5.6.1.2 現行の治療

近年の RA 治療は、単に痛みをとるだけではなく、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、T2T の概念に基づく実臨床レベルのより具体的な治療の指針が、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」が刊行されている。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、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する。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 無効例に対しては生物学的製剤または 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、RA 患者の ADL 改善、QOL 向上に大きく寄与した。そして現在では 5 種類の TNF 阻害薬が国内で販売されており、RA に対して最も使用されている生物学的製剤となっている。しかし、TNF 阻害薬のほかにも作用機序の異なる複数の生物学的製剤や JAK 阻害薬が承認されている現状にもかかわらず、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 [14]。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多数の患者に対して、他の治療薬へ切り替えやすい即効性を有する治療薬が求められている。さらに、本邦において MTX は高齢者に対して慎重投与が必要とされており、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。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は優れた臨床症状の改善効果とそれに伴う臨床的寛解の達成、身体機能改善効果及び関節の構造的損傷の防止効果を示すことに加え、即効性も期待できることが確認された。

2.5.6.2.1 臨床症状の改善

MTX 併用下での有効性を評価した 3000-JA 試験において、主要評価項目である 16 週時の ACR20 改善率では、本剤 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を示した。副次評価項目である ACR50 改善率、ACR70 改善率においても、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれの群もプラセボ群に対する有意な改善を示した。また、これらの構成要素である各指標においても本剤投与による臨床症状の改善が認められた。いずれの評価項目でも本剤 30 mg 群と 80 mg 群は同程度の有効性を示した。

MTX 非併用下での有効性を評価した 3001-JA 試験においても、16 週時の ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率で臨床症状の改善が認められた。一部の患者主観の有効性評価項目（患者による VAS を用いた疼痛評価、患者による VAS を用いた全般評価、朝のこわばりの持続時間）において本剤 30 mg 群に比べて 80 mg 群でより改善が認められたが、その他の項目は本剤 30 mg 群及び 80 mg 群で同程度の有効性を示した。

継続長期試験である 3002-JA 試験から、自己投与下においても有効性の維持が認められた。

2.5.6.2.2　疾患活動性の低下と臨床的寛解

MTX 併用の 3000-JA 試験では、DAS28-CRP の 24 週時のベースラインからの変化量において、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれもプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示し、疾患活動性の低下が認められた。

MTX非併用の3001-JA試験においても、3000-JA試験と同様に疾患活動性の低下が認められた。

3000-JA 試験では 24 週時のいずれの臨床的寛解の指標（DAS28-CRP＜2.6、SDAI≦3.3、Boolean 寛解）においてもプラセボ群と比べて本剤 30 mg 群及び 80 mg 群でより高い寛解率が認められ、プラセボ群との統計学的な有意差を示した。また、3001-JA 試験においても本剤投与による寛解達成率の増加が認められた。

2.5.6.2.3　身体機能障害の改善

身体機能障害の評価指標である HAQ-DI について、3000-JA 試験では 24 週時の HAQ-DI の治験薬投与開始時からの変化量において、プラセボ群に対して有意な改善が認められた。また、3001-JA 試験においても本剤投与による改善効果が認められた。

3000-JA 試験では、本剤投与により 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 群でより高い寛解率が認められ、プラセボ群との統計学的な有意差を示した。また、3001-JA 試験においても本剤投与による寛解率の増加が認められた。

2.5.6.2.4　関節の構造的損傷の防止効果

3000-JA 試験の主要評価項目である 24 週時の ΔmTSS において、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群ともにプラセボ群に対する統計学的な有意差は得られなかったものの、いずれの本剤群もプラセボ群と比較して低値を示した。また、主要評価項目の副解析である構造的寛解（ΔmTSS＜0.5）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれもプラセボ群に対して有意に高い達成率を示し、その割合は本剤 30 mg 群及び 80 mg 群で同程度であった。

2.5.6.2.5　即効性

本剤は投与 3 日目、あるいは 1 週時より速やかな臨床症状、疾患活動性及び身体機能の改善効果を示した。

臨床症状については、3000-JA 試験の ACR20 改善率にて、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれの群でも 1 週時からプラセボ群との有意差が認められた。3001-JA 試験では、3000-JA 試験と同様に 1 週時から改善率の上昇が認められた。ACR50 改善率や ACR70 改善率についても同様の傾向であった。

また、疾患活動性については、3000-JA 試験では、投与 3 日目から DAS28-CRP において本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれの群でもプラセボ群との有意差が認められ、投与後早期からの疾患活動性の低下がみられた。臨床評価項目、及び薬力学の指標（hs-CRP、ESR）についても、本剤 30 mg

群及び 80 mg 群ではプラセボ群に対する有意な改善が認められた。3001-JA 試験では、1 週時から臨床評価及び薬力学評価を実施し、全ての臨床評価項目及び薬力学評価項目で 1 週時から本剤 30mg 群及び 80 mg 群いずれも改善傾向を示した。

さらに身体機能については、3000-JA 試験では、身体機能障害の評価指標である HAQ-DI において 1 週時から本剤 30 mg 群及び 80 mg 群でプラセボ群に対して有意な改善を示した。3001-JA 試験では、3000-JA 試験と同様に HAQ-DI は 1 週時から本剤 30 mg 群及び 80 mg 群いずれも改善を認めた。

以上より、本剤は投与後早期から、患者の疼痛や朝のこわばり時間などの患者主観指標、さらに DAS28-CRP などの疾患活動性を改善し、患者の QOL を向上させることが示唆された。

2.5.6.2.6 効果の維持

MTX 併用の 3000-JA 試験では、ACR20 改善率において、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群いずれの群も 1 週時から認められた改善効果は減弱することなく 24 週まで持続した。24 週以降も 52 週まで効果は持続し、本剤の有効性が長期にわたり持続することが示された。DAS28-CRP においても、いずれの投与群も投与 3 日目からプラセボとの有意差がみられ、24 週時には高い臨床的寛解を達成した。24 週以降も 52 週まで効果は持続し、52 週の長期にわたり高い寛解達成率を示した。また、機能的寛解の指標（HAQ-DI≦0.5）においても、いずれの投与群でも投与 1 週時から認められた効果が 24 週まで持続し、24 週時に高い機能的寛解を達成した。24 週以降も 52 週まで効果は持続し、52 週の長期にわたって高い寛解達成率を示した。

MTX 非併用の 3001-JA 試験でも同様に、投与 24 週まで一貫して臨床改善効果の維持が認められ、24 週時に高い臨床的寛解及び機能的寛解を達成した。24 週以降も 52 週まで効果は持続し、52 週の長期にわたって高い寛解達成率を示した。

以上より、本剤は MTX 併用の有無にかかわらず、RA に対する臨床症状改善効果及び身体機能改善効果を投与後早期から認め、52 週まで持続したことから、本剤の有効性は長期にわたり維持されると考えられた。

2.5.6.2.7 MTX 非併用時の有効性

MTX 非併用下の 3001-JA 試験における 24 週時の ACR20 改善率は、MTX 併用下の 3000-JA 試験と比べて同程度であり、本剤は MTX 非併用においても MTX 併用と同程度の臨床症状の改善を示した。

臨床的寛解の指標（DAS28-CRP＜2.6、SDAI≦3.3、Boolean 寛解）及び機能的寛解の指標（HAQ-DI≦0.5）から、24 週時の MTX 非併用時の効果は MTX 併用時と比べて同程度であり、MTX 併用の有無にかかわらず高い臨床的寛解及び機能的寛解を達成した。

以上より、本剤は MTX 併用の有無にかかわらず高い臨床的寛解及び機能的寛解が達成できると考えられた。

2.5.6.2.8 生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験

MTX 併用下で評価した 3000-JA 試験における 16 週時の ACR20 改善率について、生物学的製剤や TNF 阻害薬の使用経験にかかわらず本剤 30 mg 群及び 80 mg 群のいずれもプラセボ群に比べて高い有効性を示した。52 週時（LOCF）の ACR20 改善率についても、生物学的製剤や TNF 阻害薬の使用経験による違いは認められなかった。

以上より、本剤は生物学的製剤や TNF 阻害薬の使用経験にかかわらず有効性を示すと考えられた。

2.5.6.2.9 利便性

現在 RA 治療で用いられている皮下投与製剤には投与間隔が 1～2 週間の薬剤もある中で、本剤は 4 週間隔の投与で高い有効性を示した。さらに、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単一用量で高い有効性を示した。

以上より、本剤はそれらの皮下投与製剤と比べて利便性に優れた有用な薬剤であると考えられた。

2.5.6.2.10 注射部位反応

本剤投与による注射部位反応の発現頻度は、日本人患者統合（52 週）において本剤 30 mg Q4W 群 2.0%（5/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.4%（3/210 例）であった。本剤群合計においては 1.5%（9/618 例）であり、既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験で報告されている注射部位反応の発現頻度（2.8～35.6%）[31、32、33、34] と比べて最も低かった。また、自己投与を実施した被験者にて、自己投与後 12 週までに注射部位反応の発現はなかった。

2.5.6.3 リスク

RA 患者に本剤を投与した際の考慮すべきリスクについて、個々の臨床試験、統合解析によって得られた安全性データ、他の RA 治療薬で報告されている安全性上のリスクを踏まえて評価した。評価結果として本剤特有のリスクは認められなかった。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た。

2.5.6.3.1 重篤な感染症（結核を除く）

日本人患者統合（52 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 4.5%（11/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 3.8%（8/210 例）であり、用量間の違いは認められなかった。本剤群合計は 3.9%（24/618 例）であり、既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験で報告されてい

る発現頻度（2.0～11.8%）[15、16、17、18、19]と同程度であった。既存の TNF 阻害薬において、致死性を含む細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症の新たな発生もしくは悪化が報告されていることから、本剤においても感染症（結核を除く）の罹患に対しては注意が必要である。

2.5.6.3.2 結核

結核は日本人患者 618 例中、3000-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群に 1 例（0.2%）に認められた。既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験で報告されている発現頻度（0.0～0.5%）[15、20、21、22、23]と同程度であったものの、本剤投与に先立って結核に関する十分な検査などを行うことにより、結核感染の有無を確認する必要がある。また、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、本剤の投与開始前に適切な抗結核薬の予防投与が必要である。

2.5.6.3.3 脱髄疾患

本剤の国内臨床試験では脱髄疾患の発現は認められていない。しかし、脱髄疾患は既存の TNF 阻害薬でリスクとして報告されていることから、本剤でも注意すべきと考えられ、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、十分な観察を行う必要があると考えられる。

2.5.6.3.4 重篤なアレルギー反応

本剤の国内臨床試験では重篤なアレルギー反応の発現は認められていない。しかし、重篤なアレルギー反応は既存の TNF 阻害薬でリスクとして報告されていることから、本剤でも注意すべきと考えられ、アナフィラキシー反応又はその他のアレルギー反応が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要があると考えられる。

2.5.6.3.5 重篤な血液障害

日本人患者 618 例中 3001-JA 試験の本剤 30 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）に鉄欠乏性貧血が認められた。既存の TNF 阻害薬ではリスクとして報告されていることから、本剤でも注意すべきと考えられ、重篤な血液疾患が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要があると考えられる。

2.5.6.3.6 全身性エリテマトーデス及びループス様症候群

日本人患者 618 例中、全身性エリテマトーデスは 2001-JA 試験の本剤 80 mg Q8W 群の 1 例及び 3000-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例の計 2 例に発現し、ループス様症候群は 3001-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例に発現した。本剤投与による全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度は、本剤群合計で 0.5%（3/618 例）であり、既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験で報告されている発現頻度（0.0～0.3%）[15、20、24、25、26]より若干高いものの、既存の TNF 阻害薬と

同程度と考えられた。これらの事象の発現が認められた場合には、本剤の投与中止を検討すべきと考えられる。

2.5.6.3.7 間質性肺疾患

日本人患者統合（52 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.2%（8/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）であった。本剤群合計は 2.1%（13/618 例）であり、既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験で報告されている発現頻度（0.2～1.5%）[24、27、28、29、30] より若干高いものの、既存の TNF 阻害薬と同程度と考えられた。異常が認められた場合には、速やかに本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うべきと考えられる。

2.5.6.3.8 肝機能検査値異常

日本人患者統合（52 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 11.7%（29/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 13.8%（29/210 例）、本剤群合計 12.8%（79/618 例）であり、用量間の違いは認められなかった。既存の TNF 阻害薬で肝機能障害はリスクと報告されていることから、これらの事象の発現が認められた場合には、本剤の投与を慎重に検討すべきと考えられる。

2.5.6.3.9 悪性腫瘍

日本人患者統合（52 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.2%（8/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.4%（3/210 例）であった。本剤群合計は 1.8%（11/618 例）であり、既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験で報告されている発現頻度（0.4～1.38%）[15、20、35、36、37] より若干高いものの、既存の TNF 阻害薬と同程度と考えられた。悪性腫瘍の発現過程における TNF 阻害薬の関連性は不明であるため、悪性腫瘍の既往歴がある患者、又は悪性腫瘍を発症した患者に対しては、本剤の投与を慎重に検討する必要がある。

2.5.6.3.10 乾癬

日本人患者統合（52 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 0.8%（2/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）であり、用量間の違いは認められず、本剤の日本人患者での発現頻度は低かった。本剤群合計においても 0.6%（4/618 例）と発現頻度は低かった。しかしながら既存の TNF 阻害薬ではリスクとして報告されていることから、本剤投与後に異常が認められた場合には、速やかに中止するとともに適切な処置を行うべきと考えられる。

2.5.6.3.11 B 型肝炎の再活性化

B 型肝炎の再活性化は、B 型肝炎 DNA 測定陽性として日本人患者 618 例中 3000-JA 試験の本剤 30 mg 群の 1 例及び 3001-JA 試験の本剤 30 mg 群の 2 例に発現が認められた。本剤群合計は 0.5%

（3/618 例）であり、本剤の日本人での発現率は低いものの、B 型肝炎の再活性化は既存の TNF 阻害薬で報告されていることから、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べきと考えられる。

2.5.6.3.12　うっ血性心不全

日本人患者では、うっ血性心不全の発現は認められていない。しかし、うっ血性心不全は既存の TNF 阻害薬で報告されていることから、心不全の患者に本剤を投与した場合には慎重に観察し、本剤の投与により心不全の発現又は悪化が認められた場合には、本剤の投与中止を検討するべきと考えられる。

2.5.6.4　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ことからも、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。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 田中良哉. 関節リウマチ. 内科. 2015;115:1156-60.

[6] 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.

[7] 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.

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

[9] 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.

[10] 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. Lancet. 1994;344:1105-10.

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

[12] 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.

[13] 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.

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

[15] 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）

[16] 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）

[17] 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）

[18] 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）

[19] 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）

[20] 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）

[21] 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）

[22] 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）

[23] 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）

[24] 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）

[25] 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）

[26] 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）

[27] 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）

[28] 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）

[29] 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）

[30] 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）

[31] 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）

[32] 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）

[33] 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）

[34] 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）

[35] 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）

[36] 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）

[37] 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）