ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大正製薬株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　製剤開発の概観 5
2.7.1.1.2　分析法の概観 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.1.2.1　1001-JA 試験 14
2.7.1.2.2　1000-US 試験 14
2.7.1.2.3　2001-JA 試験 14
2.7.1.2.4　3000-JA 試験 16
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.3.1　製剤間での薬物動態の比較 17
2.7.1.3.2　PPK 解析によるバイオアベイラビリティの検討 17
2.7.1.4　付録 17

表

表 2.7.1-1　臨床試験で使用した製剤 5
表 2.7.1-2　臨床試験で使用した分析法 6
表 2.7.1-3　オゾラリズマブ濃度測定法とバリデーションの概要（[redacted]社） 7
表 2.7.1-4　オゾラリズマブ濃度測定法とバリデーションの概要（[redacted]社） 8
表 2.7.1-5　オゾラリズマブ濃度測定法とバリデーションの概要（大正製薬） 9
表 2.7.1-6　抗オゾラリズマブ抗体測定法とバリデーションの概要（[redacted]社、[redacted]社） 11
表 2.7.1-7　抗オゾラリズマブ抗体測定法とバリデーションの概要（大正製薬） 11
表 2.7.1-8　抗オゾラリズマブ中和抗体測定法とバリデーションの概要（[redacted]社、[redacted]社） 13
表 2.7.1-9　抗オゾラリズマブ中和抗体測定法とバリデーションの概要（大正製薬） 13
表 2.7.1-10　オゾラリズマブの薬物動態パラメータ：1001-JA 試験 14
表 2.7.1-11　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 15
表 2.7.1-12　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 16

図

図 2.7.1-1　血漿中オゾラリズマブ濃度推移：2001-JA 試験 15
図 2.7.1-2　血漿中オゾラリズマブ濃度推移：3000-JA 試験 16

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）
ABTS	2,2’-azino-di-(3-ethyl-benzthiazoline-6-sulfonate)	2,2’-アジノ-ジ-（3-エチル-ベンズチアゾリン-6-スルホン酸）
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
AUC_{0-last}	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定可能時間（測定値が定量下限以上であった最後の測定時期）までの AUC
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
CV	coefficient of variation	変動係数
ECL	electro-chemiluminescence	電気化学発光
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous, intravenously	静脈内（投与）
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RE	relative error	相対誤差
SC	subcutaneous, subcutaneously	皮下（投与）
SD	standard deviation	標準偏差
TE	total error	トータルエラー
$t_{1/2}$	elimination half-life	最終消失相に基づく消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMB	3,3′,5,5′-tetramethylbenzidine	3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジン
TNFα	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TPA	tripropylamine	トリプロピルアミン
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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の概観

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 2.7.1-1 に要約した。

表 2.7.1-1　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

2.7.1.1.1.1　原薬

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。

2.7.1.1.1.2　製剤

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製剤）を開発し、第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）、第Ⅲ相試験（3001-JA）及び第Ⅲ相継続長期試験（3002-JA）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。また薬物動態は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、変更前後の製剤に大きな違いは認められなかった。

2.7.1.1.2　分析法の概観

臨床試験で使用した生体試料中オゾラリズマブ濃度、抗オゾラリズマブ抗体及び中和抗体の生物学的分析法及び関連するバリデーション試験の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2　臨床試験で使用した分析法

臨床試験	測定対象	分析法	試料	資料番号（バリデーション報告書番号）
1000-US 1001-JA	オゾラリズマブ	ELISA	血漿	5.3.1.4-1（[redacted]-76006） 5.3.1.4-2（[redacted]-79801）
			尿	5.3.1.4-3（[redacted]-78069） 5.3.1.4-4（[redacted]-80184）
	抗オゾラリズマブ抗体	ELISA	血漿	5.3.1.4-5（[redacted]-74714）
	抗オゾラリズマブ中和抗体	ELISA	血漿	5.3.1.4-6（[redacted]-76494）
2000-WW 2001-JA 2003-WW	オゾラリズマブ	ELISA	血漿	5.3.1.4-7（175343）
			尿	5.3.1.4-8（175777）
	抗オゾラリズマブ抗体	ECLIA	血漿	5.3.1.4-9（175346） 5.3.1.4-10（177269）
	抗オゾラリズマブ中和抗体	ELISA	血漿	5.3.1.4-11（175348）
3000-JA 3001-JA	オゾラリズマブ	ELISA	血漿	5.3.1.4-12（[redacted]-44102）
	抗オゾラリズマブ抗体	酸解離 ECLIA	血漿	5.3.1.4-13（[redacted]-44202）
	抗オゾラリズマブ中和抗体	酸解離 ELISA	血漿	5.3.1.4-14（[redacted]-44302）

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中及び尿中オゾラリズマブ濃度の生物学的分析法

(1)　オゾラリズマブ濃度測定法の概要

臨床試験におけるヒト血漿中及び尿中オゾラリズマブ濃度の定量的評価を目的として、以下のELISA 法を開発し、バリデーションを実施した。

ストレプトアビジンコートされたマイクロプレートにビオチン標識 TNFα を固相化し、オゾラリズマブを捕捉した。ウサギ抗オゾラリズマブ抗体（抗血清あるいは精製抗体）及び HRP 標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体を順次加え、TMB を HRP の発色基質として 450 nm の吸光度を測定することによりオゾラリズマブを検出した。なお、本法においては TNFα に対する結合活性を有した遊離型のオゾラリズマブのみを測定することが可能と考えられる。

(2)　オゾラリズマブ濃度測定法バリデーションの経緯

最初に[redacted]社（現[redacted]社）で ELISA によるヒト血漿中及び尿中の分析法が開発され、検出抗体として同社で作製されたウサギ抗オゾラリズマブ抗血清が用いられた。[redacted]社でのバリデーション試験（[redacted]-76006、[redacted]-78069、[redacted]-79801 及び[redacted]-80184）は 20[redacted] ～20[redacted] 年に米国で実施され、分析能を評価した上で、海外第 I 相試験（1000-US）及び第 I 相試験（1001-JA）に用いられた。また、[redacted]社では同分析法を米国の別施設（[redacted]、現[redacted]）に移管し、20[redacted] 年にバリデーション試験（175343 及び 175777）を実施した上で、海外第 I / II 相試験（2000-WW）、第 I / II 相試験（2001-JA）及び第 II 相継続長期試験（2003-WW）に用いた。測定法とバリデーションの概要を表 2.7.1-3、表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-3　オゾラリズマブ濃度測定法とバリデーションの概要（[redacted]社）

項目	血漿中濃度測定法	尿中濃度測定法
分析法	ELISA	ELISA
標準曲線	4 係数ロジスティック曲線	4 係数ロジスティック曲線
一次抗体	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）	ヒト尿
定量範囲	9.32～250 ng/mL	3.12～53.3 ng/mL
LLOQ	9.32 ng/mL	3.12 ng/mL
血漿又は尿中安定性	室温 18 時間、凍結融解 5 回、 凍結 393 日間（-20℃、-70℃） 全血中室温 4 時間	室温 18 時間、凍結融解 3 回、 凍結 271 日間（-20℃、-70℃）
真度／精度 分析単位内	-21.4～10.7（%Bias） ≦5.4（%CV）	-15.6～7.5（%Bias） ≦6.6（%CV）
真度／精度 分析単位間	-7.2～-3.4（%Bias） ≦17.6（%CV）	-8.7～4.1（%Bias） ≦8.8（%CV）
選択性	健康成人（20 例） RA 患者（10 例）	健康成人（20 例） RA 患者（10 例）
実施施設	[redacted] [redacted][a]	[redacted] [redacted][a]
資料番号	5.3.1.4-1、5.3.1.4-2	5.3.1.4-3、5.3.1.4-4
報告書番号	[redacted]-76006、[redacted]-79801	[redacted]-78069、[redacted]-80184

a：現[redacted]

表 2.7.1-4　オゾラリズマブ濃度測定法とバリデーションの概要（[redacted]社）

項目	血漿中濃度測定法	尿中濃度測定法
分析法	ELISA	ELISA
標準曲線	4 係数ロジスティック曲線	4 係数ロジスティック曲線
一次抗体	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）	ヒト尿（0.2% tween-20 含有）
定量範囲	8.00～256 ng/mL	3.00～50.0 ng/mL
LLOQ	8.00 ng/mL	3.00 ng/mL
血漿又は尿中安定性	室温 18 時間、凍結融解 5 回、 凍結 393 日間（-20℃、-70℃）	室温 25 時間、凍結融解 4 回
真度／精度 分析単位内	-24.9～8.20（%RE） ≦5.15（%CV）	-8.75～11.3（%RE） ≦20.4（%CV）
真度／精度 分析単位間	-9.13～2.08（%RE） ≦15.1（%CV）	-1.00～3.88（%RE） ≦9.88（%CV）
選択性	健康成人（10 例） RA 患者（10 例）	健康成人（10 例） RA 患者（10 例）
実施施設	[redacted][redacted]a	[redacted][redacted]a
資料番号	5.3.1.4-7	5.3.1.4-8
報告書番号	175343	175777

a：現[redacted]

次に、大正製薬株式会社（以下、大正製薬）は、[redacted]において新たにウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）を作製し、同様の ELISA 法を開発した。分析法を最適化した上でヒト血漿中オゾラリズマブ定量法のバリデーション試験を 20[redacted] 年に実施し（[redacted]-44102）、LLOQ は 100 ng/mL とした。この測定法は 3000-JA 及び 3001-JA 試験に使用した。分析条件とバリデーションの概要を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5　オゾラリズマブ濃度測定法とバリデーションの概要（大正製薬）

項目	血漿中濃度測定法
分析法	ELISA
標準曲線	4 係数ロジスティック曲線
一次抗体	ウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）
定量範囲	100～2500 ng/mL
LLOQ	100 ng/mL
希釈直線性	最大 100 倍
血漿中安定性	室温 18 時間、凍結融解 5 回、凍結 181 日間（-20℃、-70℃）
真度／精度 分析単位内	81.7～115.9（%Accuracy） ≦7.7（%CV） ≦21.5（%TE）
真度／精度 分析単位間	89.0～107.5（%Accuracy） ≦6.9（%CV） ≦15.8（%TE）
選択性	成人（10 例）
実施施設	[redacted]
資料番号	5.3.1.4-12
報告書番号	[redacted]-44102

2.7.1.1.2.2　血漿中抗オゾラリズマブ抗体測定法

(1)　抗オゾラリズマブ抗体測定法の概要

臨床試験における血漿中抗オゾラリズマブ抗体の検出を目的として、ELISA、ECLIA 及び酸解離処理を加えた ECLIA 法を開発し、バリデーションを実施した。それぞれの測定法の概要を以下に示す。

1）　ELISA 法

マイクロプレートにオゾラリズマブを固定化した後、陽性対照、陰性対照又は検体を添加し、一定期間インキュベーションして抗オゾラリズマブ抗体を捕捉した。ビオチン標識オゾラリズマブを加え、さらにインキュベーションした後、HRP 標識アビジン-D 及び ABTS を用い、405 nm の吸光度を測定することにより、捕捉した抗オゾラリズマブ抗体を検出した。ヒト血漿で希釈したウサギ抗オゾラリズマブ抗血清を陽性対照、ヒト血漿を陰性対照として用い、カットポイントを設定した。

2）　ECLIA 法

マイクロプレートに陽性対照、陰性対照又は検体を添加し、ルテニウム標識オゾラリズマブ及びビオチン標識オゾラリズマブを加え、一定期間インキュベーションして抗オゾラリズマブ抗体と両標識オゾラリズマブを結合させた。ストレプトアビジンを固定化した ECL 反応用プレートに移し、さらにインキュベーションして両標識オゾラリズマブが結合した抗オゾラリズマブ抗体を捕捉した。TPA を加え、ECL 装置により得られたシグナルを測定し、捕捉した抗オゾラリズマブ抗体を検出した。ヒト血漿で希釈したウサギ抗オゾラリズマブ抗血清を陽性対照、ヒト血漿を陰

性対照として用い、スクリーニングアッセイのカットポイントを設定した。また、追加バリデーション試験において、確認アッセイのカットポイントを設定した。

3）　酸解離 ECLIA 法

マイクロプレートに酸処理した陽性対照、陰性対照又は検体を添加し、中和と同時にルテニウム標識オゾラリズマブ及びビオチン標識オゾラリズマブを加え、一定期間インキュベーションして抗オゾラリズマブ抗体と両標識オゾラリズマブを結合させた。ストレプトアビジンを固定化した ECL 反応用プレートに移し、さらにインキュベーションして両標識オゾラリズマブが結合した抗オゾラリズマブ抗体を捕捉した。TPA を加え、ECL 装置により得られたシグナルを測定し、捕捉した抗オゾラリズマブ抗体を検出した。ヒト血漿で希釈したウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）を陽性対照、ヒト血漿を陰性対照として用い、スクリーニングアッセイ及び確認アッセイのカットポイントを設定した。

(2)　抗オゾラリズマブ抗体測定法バリデーションの経緯

最初に[redacted]社で ELISA 法によるヒト血漿中抗オゾラリズマブ抗体測定法が開発され、陽性対照として同社で作製されたウサギ抗オゾラリズマブ抗血清が用いられた。[redacted]社でのバリデーション試験（[redacted]-74714）は 20[redacted] 年に米国で実施され、分析能を評価した上で、1000-US 及び 1001-JA 試験に用いられた。

次に、[redacted]社が米国の別施設（[redacted]）において、ECLIA 法を開発し 20[redacted] 年にバリデーション試験（175346、177269）を実施した上で、2000-WW、2001-JA 及び 2003-WW 試験に用いた。

測定法とバリデーションの概要を表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-6　抗オゾラリズマブ抗体測定法とバリデーションの概要（[redacted]社、[redacted]社）

項目	ELISA	ECLIA
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）
陽性対照	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清
カットポイント スクリーニングアッセイ	陰性対照シグナルの 1.3 倍	陰性対照シグナルの 3.14 倍（健康成人） 3.32 倍（RA 患者）
カットポイント 確認アッセイ	－	%Inhibition：92.6%（RA 患者）
感度	282 ng/mL[a]	75.0 ng/mL[a]
精度 スクリーニングアッセイ	≦25（%CV）	≦25（%CV）
実施施設	[redacted][b]	[redacted][c]
資料番号	5.3.1.4-5	5.3.1.4-9、5.3.1.4-10
報告書番号	[redacted]-74714	175346、177269

a：抗血清からの推算値　b：現[redacted]　c：現[redacted]
－：評価せず

大正製薬は、[redacted]において、新たに作製したウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）を陽性対照として用い、試料中オゾラリズマブの影響（ドラッグトレランス）を改善するために酸解離処理を加えた ECLIA 法を開発した。本法のバリデーション試験を 20[redacted] 年に実施し（[redacted]-44202）、分析能を評価した上で、3000-JA 及び 3001-JA 試験に使用した。測定法とバリデーションの概要を表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-7　抗オゾラリズマブ抗体測定法とバリデーションの概要（大正製薬）

項目	酸解離 ECLIA
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）
陽性対照	ウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）
カットポイント スクリーニングアッセイ	Normarized response ratio：1.29
カットポイント 確認アッセイ	%Depletion：33.6%
感度	21.6 ng/mL
精度 スクリーニングアッセイ	分析単位内：≦8.1（%CV） 分析単位間：≦13.5（%CV）
精度 確認アッセイ	分析単位内：≦3.9（%CV） 分析単位間：≦9.9（%CV）
フック効果	なし
ドラッグトレランス	陽性対照 100 ng/mL 含有試料では、オゾラリズマブ 1.00 μg/mL 存在下まで陽性を示した 陽性対照 500 ng/mL 含有試料では、オゾラリズマブ 10.0 μg/mL 存在下まで陽性を示した
選択性	成人（10 例）
血漿中安定性	室温 24 時間、凍結融解 5 回
実施施設	[redacted]
資料番号	5.3.1.4-13
報告書番号	[redacted]-44202

2.7.1.1.2.3　血漿中抗オゾラリズマブ中和抗体測定法

(1)　抗オゾラリズマブ中和抗体測定法の概要

臨床試験における血漿中抗オゾラリズマブ中和抗体の検出を目的として、競合的 ELISA 及び酸解離処理を加えた競合的 ELISA 法を開発し、バリデーションを実施した。それぞれの測定法の概要を以下に示す。

1)　ELISA 法

マイクロプレートにオゾラリズマブを固定化した後、陽性対照、陰性対照又は検体を添加した。一定期間インキュベーションして抗オゾラリズマブ抗体を捕捉した後、ビオチン標識 TNFα を加え、さらにインキュベーションした。ここで、検体中に抗オゾラリズマブ中和抗体が存在する場合は、ビオチン標識 TNFα の結合量が減少する。結合したビオチン標識 TNFα は、HRP 標識アビジン-D 及び ABTS を用い、405 nm の吸光度を測定することにより検出した。ヒト血漿で希釈したウサギ抗オゾラリズマブ抗血清を陽性対照、ヒト血漿を陰性対照として用い、カットポイントを設定した。

2)　酸解離 ELISA 法

マイクロプレートにオゾラリズマブを固定化した後、酸処理した試料（陽性対照、陰性対照又は検体）を添加し、同時に中和した。一定期間インキュベーションして抗オゾラリズマブ抗体を捕捉した後、ビオチン標識 TNFα を加え、さらにインキュベーションした。ここで、検体中に抗オゾラリズマブ中和抗体が存在する場合は、ビオチン標識 TNFα の結合量が減少する。結合したビオチン標識 TNFα は、HRP 標識アビジン-D 及び ABTS を用い、405 nm の吸光度を測定することにより検出した。ヒト血漿で希釈したウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）を陽性対照、ヒト血漿を陰性対照として用い、カットポイントを設定した。

(2)　抗オゾラリズマブ中和抗体測定法バリデーションの経緯

最初に[redacted]社で競合的 ELISA 法によるヒト血漿中抗オゾラリズマブ中和抗体測定法が開発され、陽性対照として同社で作製されたウサギ抗オゾラリズマブ抗血清が用いられた。[redacted]社でのバリデーション試験（[redacted]-76494）は 20[redacted] 年に米国で実施され、分析能を評価した上で、1000-US 及び 1001-JA 試験に用いられた。また、[redacted]社では同分析法を米国の別施設（[redacted]）に移管し、20[redacted] 年にバリデーション試験（175348）を実施した上で、2000-WW、2001-JA 及び 2003-WW 試験に用いた。

測定法とバリデーションの概要を表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-8　抗オゾラリズマブ中和抗体測定法とバリデーションの概要（[redacted]社 [redacted]社）

項目	ELISA	ELISA
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）
陽性対照	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清	ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清
カットポイント	陰性対照から得られる吸光度の逆数の 1.3 倍	陰性対照から得られる吸光度の逆数の 1.30 倍（健康成人） 1.74 倍（RA 患者）
感度	－	－
精度	≦25（%CV）	≦25（%CV）
実施施設	[redacted][a]	[redacted]
資料番号	5.3.1.4-6	5.3.1.4-11
報告書番号	[redacted]-76494	175348

a：現[redacted]
－：評価せず

大正製薬は、[redacted]において、新たに作製したウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）を陽性対照として用い、ドラッグトレランスを改善するために酸解離処理を加えた競合的 ELISA 法を構築した。本法のバリデーション試験を 20[redacted] 年に実施し（[redacted]-44302）、分析能を評価した上で、3000-JA 及び 3001-JA 試験に使用した。

測定法とバリデーションの概要を表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-9　抗オゾラリズマブ中和抗体測定法とバリデーションの概要（大正製薬）

項目	酸解離 ELISA
マトリックス	ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA）
陽性対照	ウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体（精製抗体）
カットポイント	Normarized response ratio：0.715
感度	187 ng/mL
精度	分析単位内：≦3.6（%CV） 分析単位間：≦13.6（%CV）
フック効果	なし
ドラッグトレランス	陽性対照 2500 ng/mL 含有試料では、オゾラリズマブ 5.00 μg/mL 存在下まで陽性を示した 陽性対照 5000 ng/mL 含有試料では、オゾラリズマブ 10.0 μg/mL 存在下まで陽性を示した
選択性	成人（10 例）
血漿中安定性	室温 24 時間、凍結融解 5 回
実施施設	[redacted]
資料番号	5.3.1.4-14
報告書番号	[redacted]-44302

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　1001-JA 試験

資料番号 5.3.3.1-1

日本人健康成人男性を対象に本剤 10～200 mg を単回 SC 投与又は単回 IV 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.1-10 に示した。IV 投与と SC 投与との曝露量の比較から、10～200 mg SC 投与におけるバイオアベイラビリティは約 80%であった。

表 2.7.1-10　オゾラリズマブの薬物動態パラメータ：1001-JA 試験

投与群	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*µg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*µg/mL)	Vz/F 又は Vz (L)	CL/F 又は CL (mL/h)
10 mg SC	6	1724.8 ± 462.6	144.00 (96.15 - 144.03)	698 ± 272	813 ± 315	3.49 ± 0.41	14.76 ± 8.22
25 mg SC	6	6107.3 ± 2614.7	288.94 (287.90 - 504.05)	2728 ± 1164	2737 ± 1170	2.08 ± 0.93	10.80 ± 4.89
50 mg SC	6	6756.0 ± 1082.6	144.04 (59.92 - 144.07)	3263 ± 1123	3297 ± 1128	4.18 ± 1.26	17.71 ± 9.54
100 mg SC	6	15866.2 ± 2540.8	60.02 (24.00 - 144.02)	9470 ± 2240	9550 ± 2193	4.22 ± 0.76	10.96 ± 2.66
200 mg SC	6	34470.0 ± 3159.0	72.00 (48.00 - 432.95)	20683 ± 3223	20719 ± 3216	4.98 ± 0.36	9.84 ± 1.43
25 mg IV	6	13841.2 ± 1108.8	1.02 (1.00 - 1.03)	3410 ± 300	3415 ± 301	2.13 ± 0.26	7.32 ± 0.62
200 mg IV	6	85563.7 ± 8722.7	1.01 (1.00 - 4.00)	24807 ± 4305	25004 ± 4406	4.13 ± 0.36	8.20 ± 1.40

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
1001-JA 試験（5.3.3.1-1）Table 8-1 及び Supportive Table 13.21～Supportive Table 13.27 から引用

2.7.1.2.2　1000-US 試験

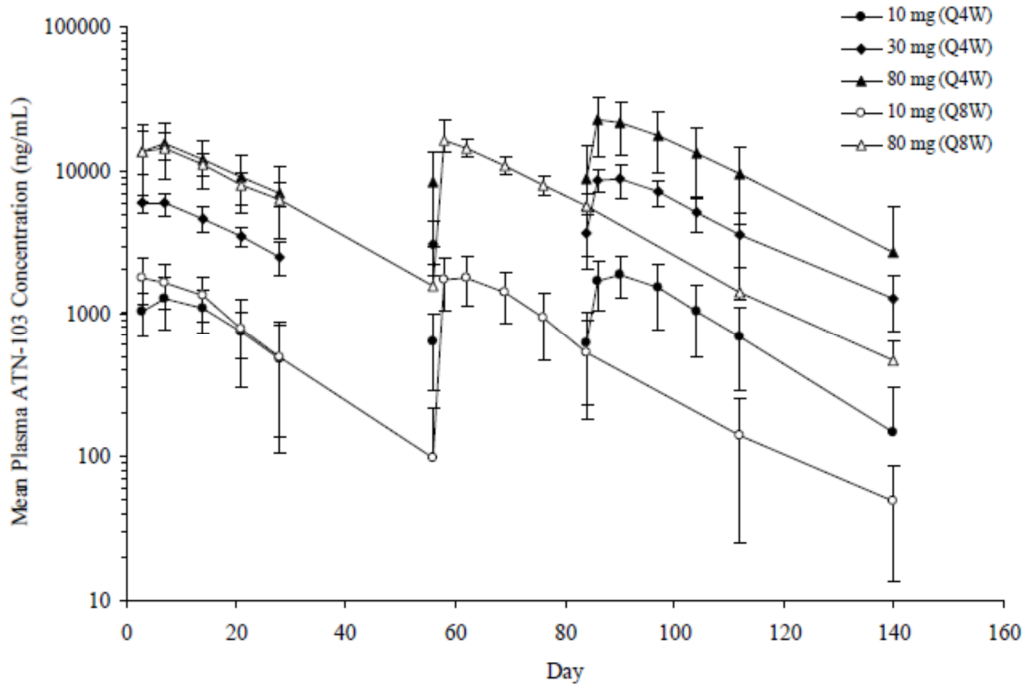
資料番号 5.3.3.1-2（参考）

米国人健康成人を対象に本剤を単回 SC 投与又は単回 IV 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に示した。IV 投与と SC 投与との曝露量の比較から、10～200 mg SC 投与におけるバイオアベイラビリティは約 60～90%であった。

2.7.1.2.3　2001-JA 試験

資料番号 5.3.5.1-1

日本人 RA 患者を対象に本剤 10～80 mg を反復 SC 投与したときの血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.1-1 に、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 2.7.1-11 に示した。



ATN-103：オゾラリズマブ　平均値±SD

図 2.7.1-1　血漿中オゾラリズマブ濃度推移：2001-JA 試験

2001-JA 試験（5.3.5.1-1）Figure 9-1 から引用

表 2.7.1-11　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

用量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (day)
30	6	6160.7 ± 1020.0	130.07 (46.68 - 166.00)	4285 ± 923	3.99 ± 0.58	7.31 ± 1.79	16.30 ± 3.38
80	9	15364.0 ± 6328.8	141.07 (42.30 - 382.92)	11717 ± 6205	4.63 ± 1.33	8.55 ± 4.21	17.99 ± 6.16

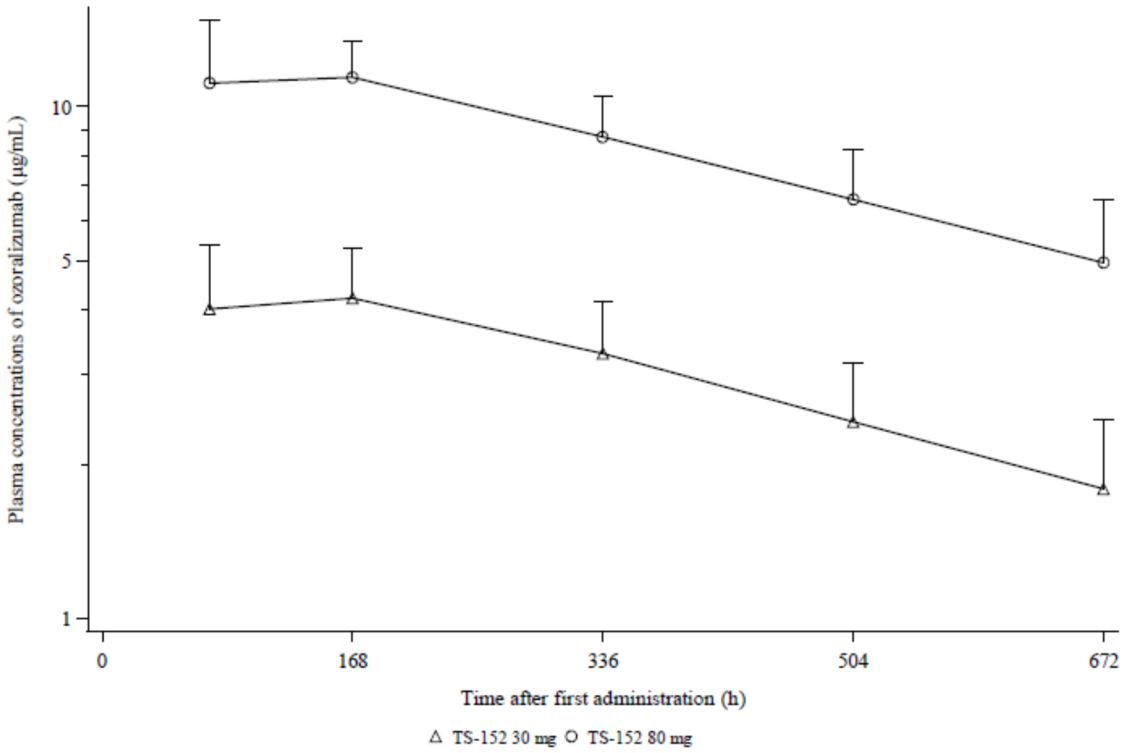
平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

2001-JA 試験（5.3.5.1-1）Table 9-1、Supportive Table 15.21 及び Supportive Table 15.23 から引用（Q4W のデータ）

2.7.1.2.4　3000-JA 試験

資料番号 5.3.5.1-2

日本人 RA 患者を対象に本剤 30 及び 80 mg を反復 SC 投与したときの血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.1-2 に、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 2.7.1-12 に示した。



平均値±SD

図 2.7.1-2　血漿中オゾラリズマブ濃度推移：3000-JA 試験

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.2 から引用

表 2.7.1-12　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

用量 (mg)	N	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (day)
30	77	4.55 ± 1.18	144 (23.2 - 336)	3280 ± 1280[a]	5.88 ± 1.72[a]	10.4 ± 3.91[a]	18.2 ± 8.21[a]
80	80	12.5 ± 2.84	144 (22.1 - 212)	8860 ± 3010	5.71 ± 1.09	9.92 ± 2.93	17.9 ± 5.98

平均値±SD 、t_{max} は中央値（最小値-最大値） 、a: N=74

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.2 から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤間での薬物動態の比較

本剤の臨床試験においては、1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験、2000-WW 試験及び 2003-WW 試験では凍結乾燥注射剤を、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 試験と 3000-JA 試験における本剤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に大きな違いは認められなかった。

2.7.1.3.2 PPK 解析によるバイオアベイラビリティの検討

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て実施した PPK 解析（資料番号 5.3.3.5-1）でバイオアベイラビリティを検討した。オゾラリズマブを SC 投与した際のバイオアベイラビリティ（95%信頼区間）は 0.821（0.739 - 0.903）、バイオアベイラビリティの個体間誤差（%CV）は 8.17 と推定された。

2.7.1.4 付録

該当なし

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.7.2 臨床薬理試験

大正製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.2.2 1001-JA 試験 9
2.7.2.2.3 1000-US 試験 11
2.7.2.2.4 2001-JA 試験 11
2.7.2.2.5 2000-WW 試験 14
2.7.2.2.6 2003-WW 試験 14
2.7.2.2.7 3000-JA 試験 14
2.7.2.2.8 3001-JA 試験 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.2.3.1 吸収 30
2.7.2.3.2 分布 30
2.7.2.3.3 代謝及び排泄 31
2.7.2.3.4 定常状態における C_{trough} 32
2.7.2.3.5 用量比例性 32
2.7.2.3.6 PPK 解析 32
2.7.2.3.7 日本人と外国人での薬物動態の比較 34
2.7.2.3.8 オゾラリズマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 34
2.7.2.4 特別な試験 34
2.7.2.4.1 各試験の免疫原性の分析法 35
2.7.2.4.2 日本人 RA 患者での検討（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験） 35
2.7.2.4.3 血漿中オゾラリズマブ濃度と ADA の関係 40
2.7.2.4.4 血漿中オゾラリズマブ濃度と NAb の関係 45
2.7.2.4.5 免疫原性と臨床的有効性との関係 45
2.7.2.4.6 免疫原性と臨床的安全性との関係 45
2.7.2.5 付録 45

表

表 2.7.2-1 薬物動態及び免疫原性を検討した臨床試験 8
表 2.7.2-2 オゾラリズマブの薬物動態パラメータ：1001-JA 試験 10
表 2.7.2-3 オゾラリズマブの薬物動態パラメータ：2001-JA 試験 13
表 2.7.2-4 C_{trough} の推移：3000-JA 試験（治療期 A） 16
表 2.7.2-5 C_{trough} の推移：3000-JA 試験（52 週） 16

表 2.7.2-6 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 17
表 2.7.2-7 被験者背景と薬物動態パラメータとの相関係数：3000-JA 試験、30 mg 群 18
表 2.7.2-8 被験者背景と薬物動態パラメータとの相関係数：3000-JA 試験、80 mg 群 19
表 2.7.2-9 C_{trough} の推移：3001-JA 試験 24
表 2.7.2-10 被験者背景と初回投与後 4 週の C_{trough}（μg/mL）との相関係数：3001-JA 試験 25
表 2.7.2-11 本剤を SC 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータ 30
表 2.7.2-12 本剤を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの分布容積 31
表 2.7.2-13 本剤を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータ 31
表 2.7.2-14 PPK 解析に使用した臨床試験の概要 33
表 2.7.2-15 母集団最終モデルのパラメータ推定値 34
表 2.7.2-16 母集団最終モデルの誤差パラメータ推定値 34
表 2.7.2-17 各臨床試験の免疫原性の分析法 35
表 2.7.2-18 各時点の免疫原性評価の定義 35
表 2.7.2-19 各被験者の免疫原性評価の定義 36
表 2.7.2-20 ADA 発現状況：3000-JA 試験（治療期 A） 37
表 2.7.2-21 ADA 発現状況：3000-JA 試験（52 週） 37
表 2.7.2-22 NAb 発現状況：3000-JA 試験（治療期 A） 38
表 2.7.2-23 NAb 発現状況：3000-JA 試験（52 週） 38
表 2.7.2-24 ADA 発現状況：3001-JA 試験（24 週） 39
表 2.7.2-25 ADA 発現状況：3001-JA 試験（52 週） 39
表 2.7.2-26 NAb 発現状況：3001-JA 試験（24 週） 40
表 2.7.2-27 NAb 発現状況：3001-JA 試験（52 週） 40

図

図 2.7.2-1 血漿中オゾラリズマブ濃度推移：1001-JA 試験 10
図 2.7.2-2 血漿中オゾラリズマブ濃度推移：2001-JA 試験 12
図 2.7.2-3 C_{trough} の推移：3000-JA 試験（治療期 A） 15
図 2.7.2-4 C_{trough} の推移：3000-JA 試験（52 週） 15
図 2.7.2-5 血漿中オゾラリズマブ濃度推移（初回投与後）：3000-JA 試験 17
図 2.7.2-6 体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（30 mg）：3000-JA 試験 20
図 2.7.2-7 体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（80 mg）：3000-JA 試験 20
図 2.7.2-8 初回投与後 16 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3000-JA 試験 22
図 2.7.2-9 初回投与後 52 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3000-JA 試験 22
図 2.7.2-10 初回投与後 24 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3000-JA 試験 23
図 2.7.2-11 初回投与後 52 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3000-JA 試験 23
図 2.7.2-12 C_{trough} の推移：3001-JA 試験 24

図 2.7.2-13 体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（30 mg）：3001-JA 試験 26
図 2.7.2-14 体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（80 mg）：3001-JA 試験 26
図 2.7.2-15 初回投与後 16 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3001-JA 試験 28
図 2.7.2-16 初回投与後 52 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3001-JA 試験 28
図 2.7.2-17 初回投与後 24 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3001-JA 試験 29
図 2.7.2-18 初回投与後 52 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3001-JA 試験 29
図 2.7.2-19 ADA 評価結果別の初回投与後血漿中オゾラリズマブ濃度推移（30 mg）：3000-JA 試験 41
図 2.7.2-20 ADA 評価結果別の初回投与後血漿中オゾラリズマブ濃度推移（80 mg）：3000-JA 試験 41
図 2.7.2-21 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（30 mg）：3000-JA 試験（治療期 A） 42
図 2.7.2-22 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（30 mg）：3000-JA 試験（52 週） 42
図 2.7.2-23 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（80 mg）：3000-JA 試験（治療期 A） 43
図 2.7.2-24 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（80 mg）：3000-JA 試験（52 週） 43
図 2.7.2-25 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（30 mg）：3001-JA 試験 44
図 2.7.2-26 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（80 mg）：3001-JA 試験 44

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）
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
AUC_{0-last}	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定可能時間（測定値が定量下限以上であった最後の測定時期）までの AUC
AUC_{τ}	AUC during dosing interval	1 投与間隔内の 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
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）
DTL	drug tolerance limit	分析法で許容している共存薬物濃度範囲
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
EE	early escape	早期離脱
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FOCE-INT	first-order conditional estimation with η-ε interaction	－
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
HAQ-DI	health assessment questionnaire disability index	健康評価質問票-身体機能障害度
hs-CRP	high-sensitive CRP	高感度 CRP
IV	intravenous, intravenously	静脈内（投与）
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mTSS	modified total sharp score	（用語の定義参照）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
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
NONMEM	nonlinear mixed effects modelling software	非線形混合効果モデル解析を行うためのソフトウェアの名称
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
Q	inter-compartment flow	コンパートメント間クリアランス
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
Q8W	quaque (every) 8 weeks	8 週間隔投与
R	accumulation ratio	蓄積係数
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SC	subcutaneous, subcutaneously	皮下（投与）
SD	standard deviation	標準偏差
SDAI	simplified disease activity index	（用語の定義参照）
$t_{1/2}$	elimination half-life	最終消失相に基づく消失半減期
TB-ADA	treatment-boosted ADA	薬物投与後に抗体価が増加した ADA

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）
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
V2	volume of central compartment in a bi-compartmental PK model	中心コンパートメントの分布容積
V3	volume of peripheral compartment in a bi-compartmental PK model	末梢コンパートメントの分布容積

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
ATN-103	ワイス社におけるオゾラリズマブの開発コード
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
mTSS	単純 X 線写真を用いて関節破壊を評価する方法
SDAI	CDAI 及び hs-CRP よりスコア化する疾患活動性の指標
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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

オゾラリズマブの薬物動態及び免疫原性について、国内では、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）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び第Ⅲ相試験（3001-JA）で検討した。海外では、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（1000-US）、外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）及び日本人及び外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）で検討した。

PPK 解析は、1001-JA 試験、1000-US 試験、2001-JA 試験及び 2000-WW 試験の結果を用いて実施した。

オゾラリズマブの免疫原性は、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験を中心に評価した。

薬物動態及び免疫原性を検討した臨床試験を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1　薬物動態及び免疫原性を検討した臨床試験

試験略名	対象	投与症例数	投与方法
1001-JA 試験	健康成人男性（日本人）	72	SC（単回投与）： 1.5、4、10、25、50、100、200 mg、プラセボ IV（単回投与）： 25、200 mg、プラセボ
1000-US 試験	健康成人（外国人）	73	SC（単回投与）： 1.5、4、10、25、50、100、200 mg、プラセボ IV（単回投与）： 25、200 mg、プラセボ
2001-JA 試験	RA 患者（日本人）MTX 併用	60	SC（16 週間）： 10 mg Q4W、10 mg Q8W、30 mg Q4W、80 mg Q4W、80 mg Q8W、プラセボ
2000-WW 試験	RA 患者（外国人）MTX 併用	253	SC（16 週間）： 10 mg Q4W、10 mg Q8W、30 mg Q4W、80 mg Q4W、80 mg Q8W、プラセボ
2003-WW 試験	RA 患者（日本人／外国人）MTX 併用	266	SC（48 週間）： 10 mg Q4W、30 mg Q4W、80 mg Q4W
3000-JA 試験	RA 患者（日本人）MTX 併用	381	【治療期 A】 SC（24 週間）： 30 mg Q4W、80 mg Q4W、プラセボ 【治療期 B】 SC（28 週間）： 30 mg Q4W、80 mg Q4W
3001-JA 試験	RA 患者（日本人）MTX 非併用	140	SC（52 週間）： 30 mg Q4W、80 mg Q4W

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

資料番号 4.2.2.6-1

オゾラリズマブはヒトのアルブミンと結合する機能を有するため、ヒト血漿中のアルブミンと結合する薬物の蛋白結合率がオゾラリズマブの存在により変化するか否か、ワルファリンを代表薬物として *in vitro* 試験により評価した。

[^{3}H]ワルファリン濃度 1 µg/mL におけるヒト血漿蛋白結合率は、オゾラリズマブ濃度が 0、2.1 及び 100 µg/mL のとき、それぞれ 97.7%、97.6%及び 97.7%であった。また、7 µg/mL では、[^{3}H]ワルファリンの血漿蛋白結合率は、オゾラリズマブ濃度が 0、2.1 及び 100 µg/mL のとき、それぞれ 97.6%、97.4%及び 97.7%であった。以上の結果より、[^{3}H]ワルファリンのヒト血漿中蛋白結合に対するオゾラリズマブの影響は認められなかった。

2.7.2.2.2 1001-JA 試験

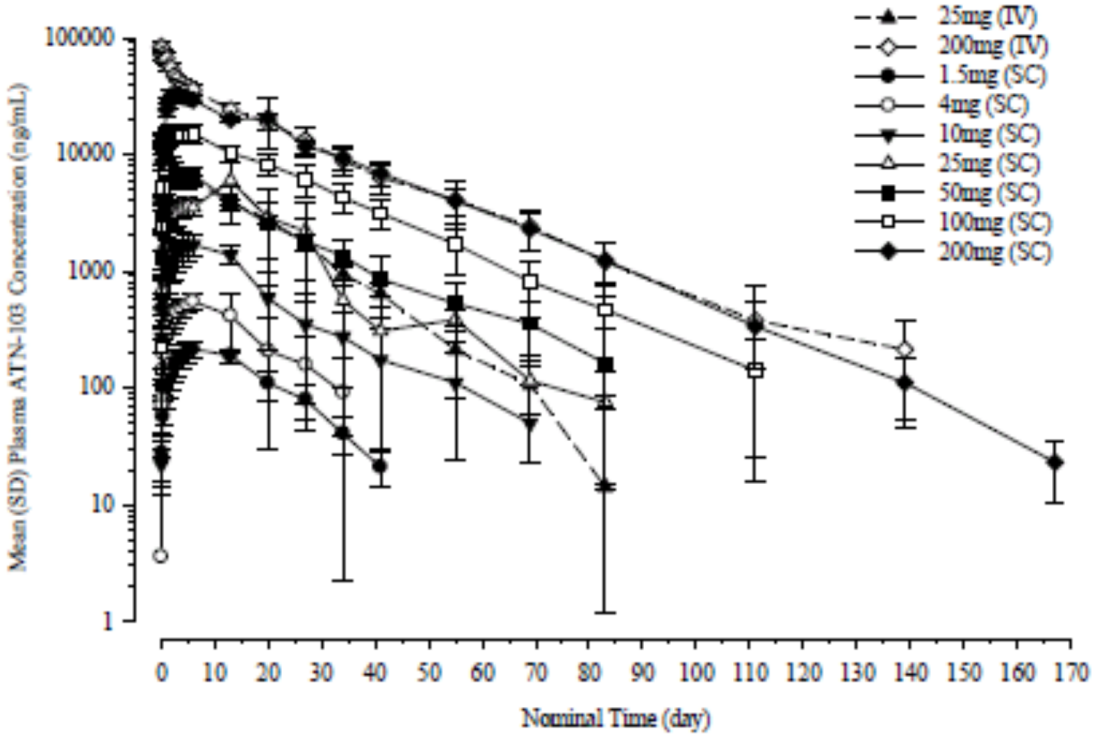
資料番号 5.3.3.1-1

日本人健康成人男性に ATN-103（以下、本剤）1.5～200 mg を単回 SC 投与又は本剤 25 及び 200 mg を単回 IV 投与したときの血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。

10 mg 以上の投与群での 100 ng/mL を超える濃度域では、各被験者の血漿中オゾラリズマブ濃度推移は平行であり、一貫性が認められた。一方で、大半の被験者で約 100 ng/mL 以下では急速な血漿中オゾラリズマブ濃度の低下が認められ、被験者間のばらつきも大きかった。全ての投与群で、100 ng/mL 以下の濃度域での血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量は信頼できる値ではなかった。

10 mg 以上の投与群では大半の時点で血漿中オゾラリズマブ濃度が 100 ng/mL 超であった。10～200 mg の範囲で、C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴って増加した。また、$t_{1/2}$（平均値）は 6.87～14.82 日であった。投与量 25 及び 200 mg の IV 投与群の Vz（平均値）はそれぞれ 2.13 及び 4.13 L であり、それぞれ 7.32 及び 8.20 mL/h の CL（平均値）で緩やかに消失した。

投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量は投与量の約 0.1%であった。



ATN-103：オゾラリズマブ　平均値±SD

図 2.7.2-1　血漿中オゾラリズマブ濃度推移：1001-JA 試験

1001-JA 試験（5.3.3.1-1）Figure 8-2 から引用

表 2.7.2-2　オゾラリズマブの薬物動態パラメータ：1001-JA 試験

投与群	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*μg/mL)	Vz/F 又は Vz (L)	CL/F 又は CL (mL/h)	$t_{1/2}$ (日)
1.5 mg SC	6	216.7 ± 40.0	144.00 (120.00-144.02)	87 ± 34	112 ± 23 [a]	3.90 ± 0.91 [a]	13.79 ± 2.48 [a]	8.43 ± 2.77 [a]
4 mg SC	6	553.8 ± 75.3	144.00 (144.00-287.28)	167 ± 111	255 ± 109 [b]	3.10 ± 0.70 [b]	18.14 ± 8.92 [b]	5.91 ± 3.62 [b]
10 mg SC	6	1724.8 ± 462.6	144.00 (96.15-144.03)	698 ± 272	813 ± 315	3.49 ± 0.41	14.76 ± 8.22	8.25 ± 3.41
25 mg SC	6	6107.3 ± 2614.7	288.94 (287.90-504.05)	2728 ± 1164	2737 ± 1170	2.08 ± 0.93	10.80 ± 4.89	6.87 ± 4.65
50 mg SC	6	6756.0 ± 1082.6	144.04 (59.92-144.07)	3263 ± 1123	3297 ± 1128	4.18 ± 1.26	17.71 ± 9.54	8.41 ± 4.34
100 mg SC	6	15866.2 ± 2540.8	60.02 (24.00-144.02)	9470 ± 2240	9550 ± 2193	4.22 ± 0.76	10.96 ± 2.66	11.52 ± 2.82
200 mg SC	6	34470.0 ± 3159.0	72.00 (48.00-432.95)	20683 ± 3223	20719 ± 3216	4.98 ± 0.36	9.84 ± 1.43	14.79 ± 1.43
25 mg IV	6	13841.2 ± 1108.8	1.02 (1.00-1.03)	3410 ± 300	3415 ± 301	2.13 ± 0.26	7.32 ± 0.62	8.51 ± 1.55
200 mg IV	6	85563.7 ± 8722.7	1.01 (1.00-4.00)	24807 ± 4305	25004 ± 4406	4.13 ± 0.36	8.20 ± 1.40	14.82 ± 2.54

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）、a: N=4、b: N=3

定量下限未満の値を除外した解析結果を示した

1001-JA 試験（5.3.3.1-1）Table 8-1 及び Supportive Table 13.19～Supportive Table 13.27 から引用

2.7.2.2.3 1000-US 試験

資料番号 5.3.3.1-2（参考）

外国人健康成人に本剤 1.5～200 mg を単回 SC 投与又は本剤 25 及び 200 mg を単回 IV 投与したときの血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に示した。

10 mg 以上の投与群の 100 ng/mL を超える濃度域では、血漿中オゾラリズマブ濃度推移は被験者やコホートによらず一貫性がありかつ平行であった。一方で、大半の被験者で約 100 ng/mL 以下では急速な血漿中オゾラリズマブ濃度の低下が認められ、被験者間のばらつきも大きかった。

10 mg 以上の投与群では $AUC_{0\text{-}last}$ と $AUC_{0\text{-}\infty}$の差は概ね 5%未満であり、LLOQ 未満の測定値の補完方法による影響は大きくなかった。10～200 mg の範囲で、C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴って増加した。投与量 25 及び 200 mg の IV 投与群の Vz（平均値）はそれぞれ 3.37 及び 4.68 L、CL（平均値）はそれぞれ 19.3 及び 10.7 mL/h、$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 9.7 及び 12.6 日であった。

投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量は投与量の約 0.1%であった。

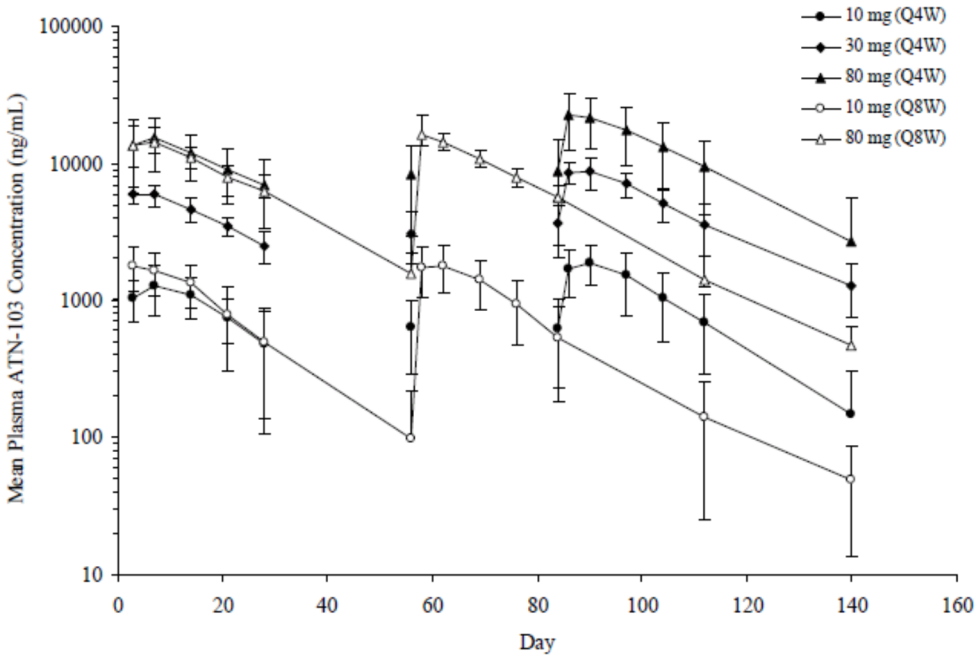
2.7.2.2.4 2001-JA 試験

資料番号 5.3.5.1-1

MTX を併用している日本人 RA 患者に本剤 10～80 mg を SC 投与したときの血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.2-2 に示した。また、初回及び最終投与後の多時点採血について同意の得られた 34 例（Q4W 群 19 例及び Q8W 群 15 例）から得られた本剤初回及び最終投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示した。

C_{max} 及び AUC について用量比例性を検討したところ、パワーモデルの回帰係数及び 95%信頼区間はそれぞれ 1.0858（0.9568～1.2148）及び 1.2146（1.0448～1.3844）であった。AUC にわずかに用量比を上回る非線形性が認められたが、C_{max} は 95%信頼区間が 1 をまたいでおり、10～80 mg の範囲で概ね用量比例性が認められた。

Q4W 群の R（最終投与時の AUC_{τ}／初回投与時の AUC_{τ}）の平均値は 1.42～1.50 であった。



ATN-103：オゾラリズマブ 平均値±SD

図 2.7.2-2 血漿中オゾラリズマブ濃度推移：2001-JA 試験

2001-JA 試験（5.3.5.1-1）Figure 9-1 から引用

表 2.7.2-3 オゾラリズマブの薬物動態パラメータ：2001-JA 試験

投与間隔	投与後日数	投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{τ}（h*μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	Vz/F（L）	CL/F（mL/h）	$t_{1/2}$（日）	R[a]
Q4W	1	10	4	1305.8 ± 484.7	128.68 (71.17-310.77)	610 ± 243	867 ± 520	5.43 ± 1.82	14.00 ± 5.60	12.76 ± 5.96	NC
		30	6	6160.7 ± 1020.0	130.07 (46.68-166.00)	2835 ± 459	4285 ± 923	3.99 ± 0.58	7.31 ± 1.79	16.30 ± 3.38	NC
		80	9	15364.0 ± 6328.8	141.07 (42.30-382.92)	7075 ± 3037	11717 ± 6205	4.63 ± 1.33	8.55 ± 4.21	17.99 ± 6.16	NC
	84	10	4	1897.3 ± 559.9	106.73 (41.23-167.33)	872 ± 363	1087 ± 578	3.86 ± 1.44	12.82 ± 4.48	9.35 ± 4.07	1.42 ± 0.08
		30	6	9287.8 ± 2054.4	71.67 (46.23-143.33)	4240 ± 1119	6355 ± 2232	3.86 ± 0.96	7.56 ± 2.26	15.85 ± 5.85	1.48 ± 0.20
		80	9	22926.9 ± 8531.2	93.18 (21.05-165.83)	10722 ± 5062	15988 ± 9843	3.82 ± 1.46	8.74 ± 3.31	14.05 ± 5.57	1.50 ± 0.20
Q8W	1	10	8	1759.3 ± 686.2	69.52 (21.70-168.27)	868 ± 441	905 ± 487	3.21 ± 0.94	14.93 ± 9.26	8.25 ± 4.75	NC
		80	7	14975.1 ± 4493.0	140.00 (43.08-166.55)	8670 ± 2251	9453 ± 2475	4.51 ± 1.40	8.94 ± 2.22	14.66 ± 3.18	NC
	56	10	7	1869.1 ± 610.3	46.88 (22.60-165.62)	1004 ± 470[b]	1044 ± 510[b]	3.48 ± 1.41[b]	13.11 ± 8.29[b]	8.98 ± 4.00[b]	1.06 ± 0.22[b]
		80	7	16852.7 ± 4543.7	114.22 (24.60-167.75)	8996 ± 1479	9682 ± 1745	4.13 ± 1.15	9.07 ± 1.26	13.25 ± 3.50	1.07 ± 0.19

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

a: R（蓄積係数）=最終投与時の AUC_{τ}／初回投与時の AUC_{τ}、b: N = 6

2001-JA 試験（5.3.5.1-1）Table 9-1 及び Supportive Table 15.19～Supportive Table 15.28 から引用

2.7.2.2.5 2000-WW 試験

資料番号 5.3.5.1-3（参考）

MTX を併用している外国人 RA 患者に本剤 10～80 mg を SC 投与したときの血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.6.5-2 及び図 2.7.6.5-3 に示した。また、初回及び最終投与後の多時点採血について同意の得られた 49 例（Q4W 群 30 例及び Q8W 群 19 例）から得られた本剤初回及び最終投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 及び表 2.7.6.5-8 に示した。

4 週間隔投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ について用量比例性を検討したところ、パワーモデルの回帰係数及び 95%信頼区間はそれぞれ 1.0535（0.9182～1.189）及び 1.0152（0.8730～1.157）であり、10～80 mg の範囲で用量比例性が確認された。

2.7.2.2.6 2003-WW 試験

資料番号 5.3.5.2-1（参考）

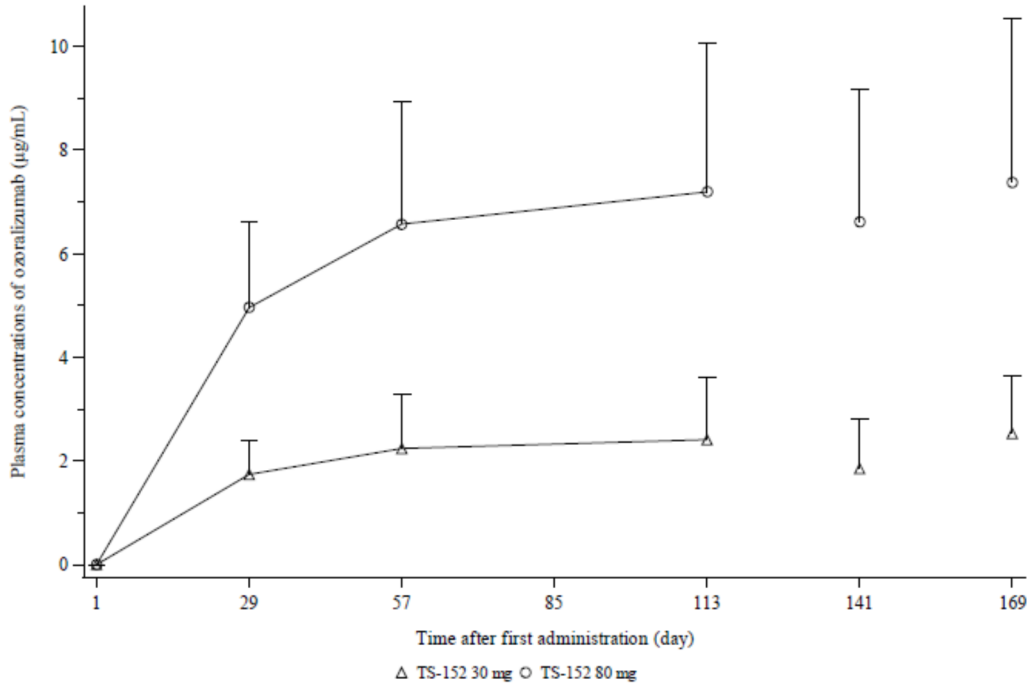
MTX を併用している外国人及び日本人 RA 患者での血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.6.6-2 に示した。本剤投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度は投与量に依存して増加した。

2.7.2.2.7 3000-JA 試験

資料番号 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4

MTX を併用している日本人 RA 患者での TS-152（以下、本剤）Q4W 群の C_{trough} の推移を図 2.7.2-3、図 2.7.2-4、表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に示した。また、初回投与後の多時点採血について同意の得られた被験者から得られた本剤初回投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.2-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示した。

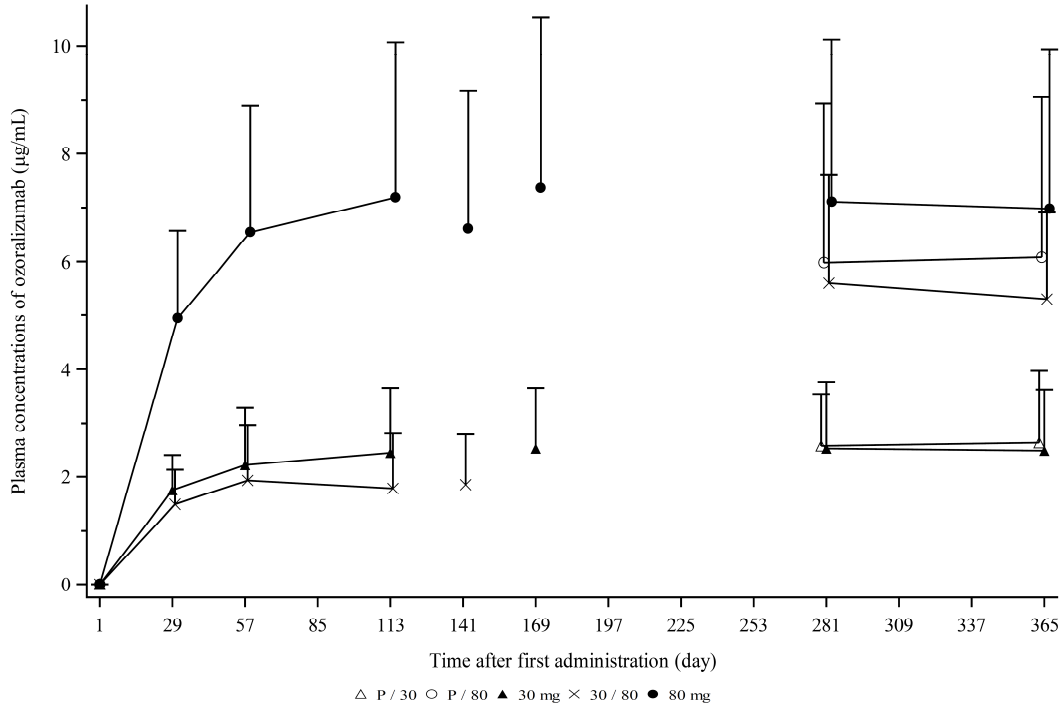
C_{max} 及び AUC は投与量に依存して増加した。初回投与後 144 時間（中央値）に C_{max} に到達し、17.9～18.2 日（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。また、血漿中オゾラリズマブ濃度は本剤の初回投与後 16 週（113 日）までに定常状態に達し、定常状態での C_{trough} は 30 mg 群で約 2 μg/mL、80 mg 群で約 7 μg/mL であり、投与量に依存して上昇した。



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ　平均値±SD

図 2.7.2-3　C_{trough} の推移：3000-JA 試験（治療期 A）

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.3 から引用



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ　平均値±SD

図 2.7.2-4　C_{trough} の推移：3000-JA 試験（52 週）

3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Figure 15.5.3.19 から引用

表 2.7.2-4 C_{trough} の推移：3000-JA 試験（治療期 A）

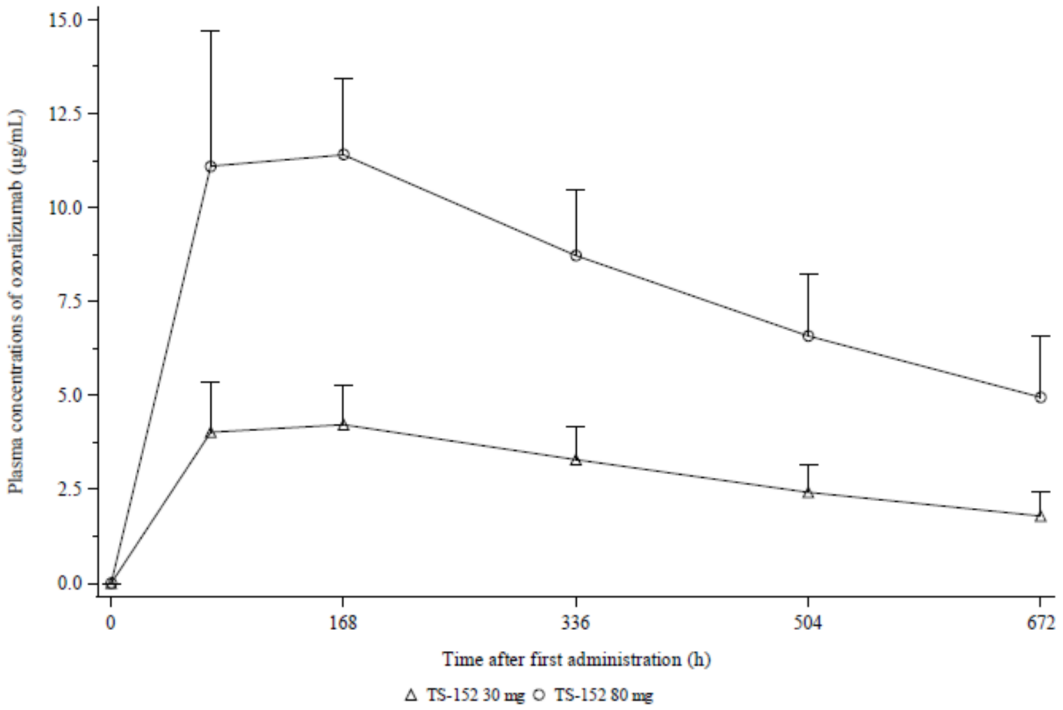
投与量	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週
30 mg	N	147	145	147	147	132
	平均値	NC	1.74	2.24	2.41	2.53
	標準偏差	NC	0.658	1.04	1.20	1.12
80 mg	N	145	146	146	145	132
	平均値	NC	4.96	6.57	7.19	7.38
	標準偏差	NC	1.64	2.36	2.88	3.16

単位：μg/mL
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.1-1 から引用

表 2.7.2-5 C_{trough} の推移：3000-JA 試験（52 週）

群	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	20 週	24 週	40 週	52 週
P / 30 mg	N	44	44	44	44	20	23	42	42
	平均値	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.58	2.64
	標準偏差	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.958	1.33
P / 80 mg	N	23	23	23	23	0	23	23	22
	平均値	NC	NC	NC	NC	NC	NC	5.98	6.08
	標準偏差	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.96	2.98
30 mg	N	143	139	142	138	0	132	125	125
	平均値	NC	1.75	2.22	2.45	NC	2.53	2.53	2.49
	標準偏差	NC	0.658	1.06	1.20	NC	1.12	1.23	1.13
30 / 80 mg	N	9	9	9	9	9	0	7	7
	平均値	NC	1.49	1.93	1.78	1.85	NC	5.60	5.30
	標準偏差	NC	0.642	1.04	1.03	0.946	NC	2.02	1.61
80 mg	N	152	150	148	145	11	132	141	139
	平均値	NC	4.94	6.54	7.19	6.62	7.38	7.11	6.98
	標準偏差	NC	1.63	2.36	2.88	2.55	3.16	3.01	2.96

単位：μg/mL
20 週は EE 移行例のみ、24 週は EE 非移行例のみ
3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Table 15.5.3.1-2 から引用



平均値±SD

図 2.7.2-5　血漿中オゾラリズマブ濃度推移（初回投与後）：3000-JA 試験

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.1 から引用

表 2.7.2-6　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 (mg)	N	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL/F (mL/h)	Vz/F (L)
30	77	4.55 ± 1.18	144 (23.2-336)	2050 ± 523	3280 ± 1280 [a]	18.2 ± 8.21 [a]	10.4 ± 3.91 [a]	5.88 ± 1.72 [a]
80	80	12.5 ± 2.84	144 (22.1-212)	5540 ± 1080	8860 ± 3010	17.9 ± 5.98	9.92 ± 2.93	5.71 ± 1.09

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）、a: N=74

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.2 から引用

被験者背景と薬物動態パラメータ（初回投与後 4 週の C_{trough}、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）との相関係数を表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8 に、体重のカテゴリー別の初回投与後 4 週の C_{trough} の箱ひげ図を図 2.7.2-6 及び図 2.7.2-7 に示した。体重と血漿中オゾラリズマブ濃度の間には負の相関が認められた。

表 2.7.2-7　被験者背景と薬物動態パラメータとの相関係数：3000-JA 試験、30 mg 群

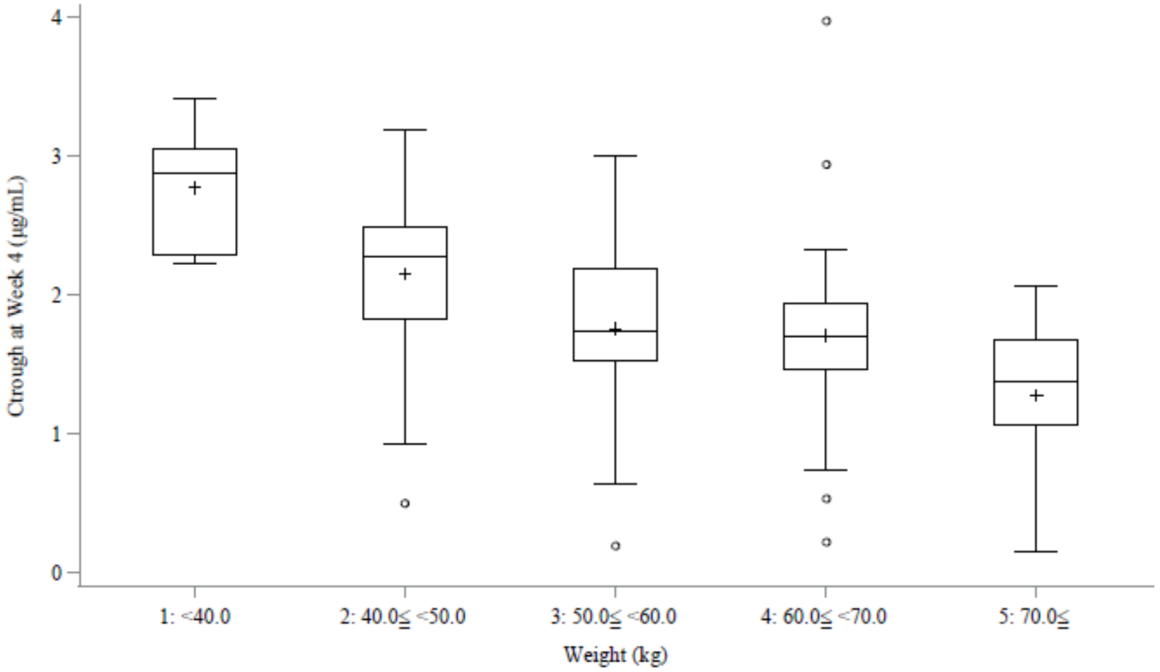
被験者背景	C_{trough}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）
年齢（歳）	0.0959	-0.203	0.0586
体重（kg）	-0.519	-0.603	-0.374
BMI	-0.378	-0.391	-0.124
罹病期間（年）	0.0826	0.124	-0.0818
治験薬初回投与開始時点の MTX 投与量（mg /週）	-0.0642	-0.166	0.0237
DAS28-CRP	-0.172	-0.117	-0.0366
DAS28-ESR	-0.102	-0.0436	0.0790
圧痛関節数（68 関節）	-0.0366	-0.0109	0.0462
腫脹関節数（66 関節）	-0.120	0.0554	0.0000851
圧痛関節数（28 関節）	-0.0222	-0.0885	0.106
腫脹関節数（28 関節）	-0.0793	-0.0655	-0.0311
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	-0.0841	-0.0152	0.0364
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	-0.185	-0.0884	-0.194
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	-0.140	-0.0407	0.00498
CDAI	-0.110	-0.104	0.000244
SDAI	-0.139	-0.111	-0.0243
J-HAQ-DI	-0.122	-0.0701	-0.0328
mTSS	0.0234	-0.00157	-0.0632
骨びらんスコア	0.0636	0.0142	-0.0202
関節裂隙狭小化スコア	-0.0209	-0.0179	-0.102
hs-CRP（mg/dL）	-0.235	-0.0743	-0.192
ESR（mm/h）	-0.136	-0.00563	-0.0182

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.3 から引用

表 2.7.2-8　被験者背景と薬物動態パラメータとの相関係数：3000-JA 試験、80 mg 群

被験者背景	C_{trough} （μg/mL）	C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$ （h*μg/mL）
年齢（歳）	0.204	-0.121	0.0448
体重（kg）	-0.638	-0.498	-0.500
BMI	-0.546	-0.298	-0.388
罹病期間（年）	0.0761	-0.00133	0.0592
治験薬初回投与開始時点の MTX 投与量（mg /週）	-0.204	-0.0856	-0.133
DAS28-CRP	0.0366	-0.00197	-0.0372
DAS28-ESR	0.208	0.155	0.159
圧痛関節数（68 関節）	0.150	0.0898	0.161
腫脹関節数（66 関節）	0.0496	0.0991	0.109
圧痛関節数（28 関節）	0.112	0.0820	0.0682
腫脹関節数（28 関節）	0.0947	0.161	0.162
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	0.0348	-0.153	0.00299
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	-0.00353	-0.108	-0.0273
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	-0.00636	-0.178	-0.109
CDAI	0.0906	0.0394	0.0575
SDAI	0.0595	0.0385	0.0380
J-HAQ-DI	0.0512	0.0876	-0.0702
mTSS	0.156	0.0125	0.123
骨びらんスコア	0.169	-0.00481	0.109
関節裂隙狭小化スコア	0.136	0.0294	0.132
hs-CRP（mg/dL）	-0.103	-0.00107	-0.151
ESR（mm/h）	0.261	0.261	0.247

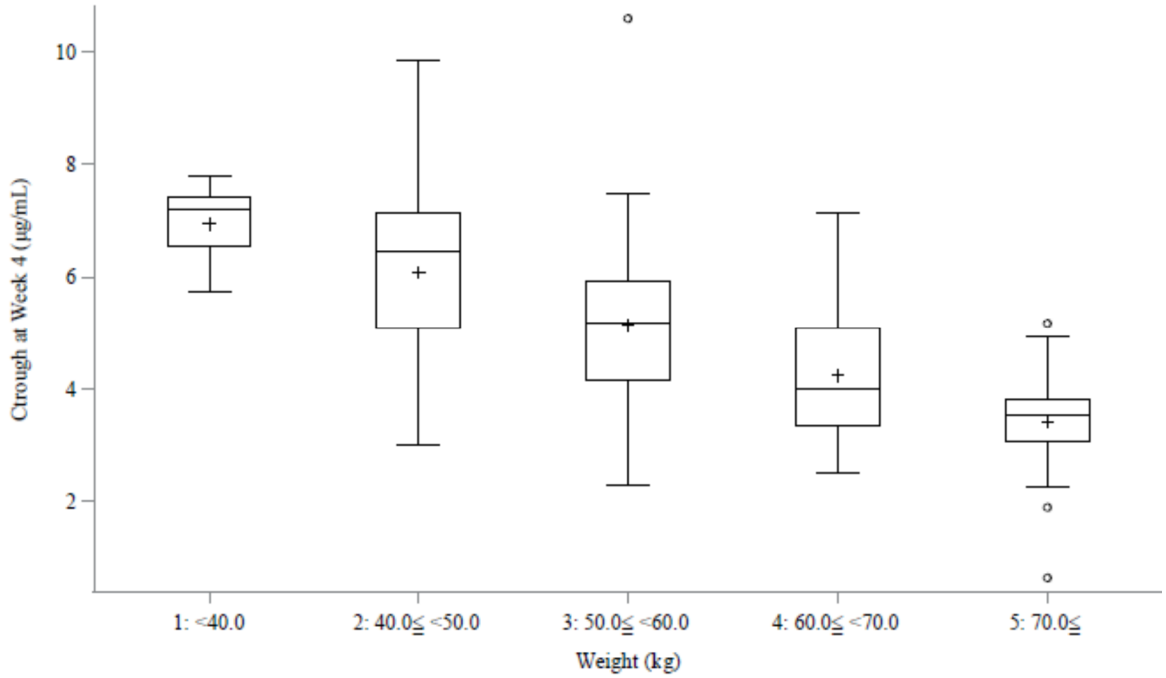
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.3 から引用



+：平均値、水平線：中央値、箱：四分位範囲、
ひげの端：第 1 又は第 3 四分位点から四分位範囲の 1.5 倍以内で最も離れた実測値、○：外れ値

図 2.7.2-6　体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（30 mg）：3000-JA 試験

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.7 から引用

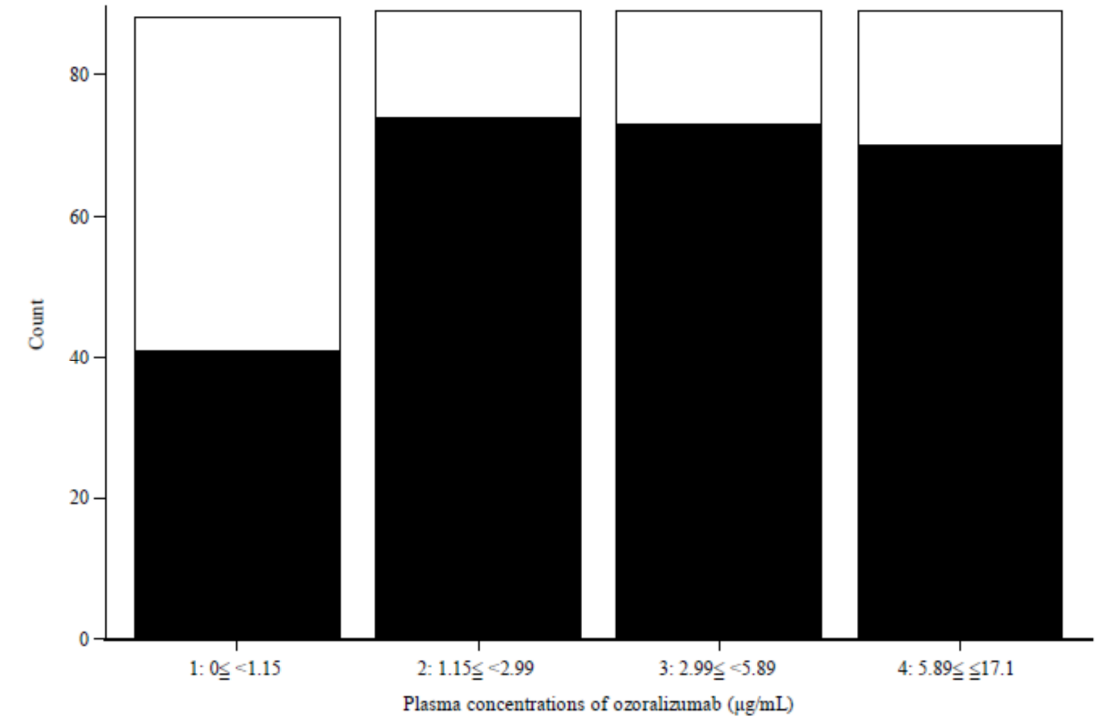


+：平均値、水平線：中央値、箱：四分位範囲、
ひげの端：第 1 又は第 3 四分位点から四分位範囲の 1.5 倍以内で最も離れた実測値、○：外れ値

図 2.7.2-7　体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（80 mg）：3000-JA 試験

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.8 から引用

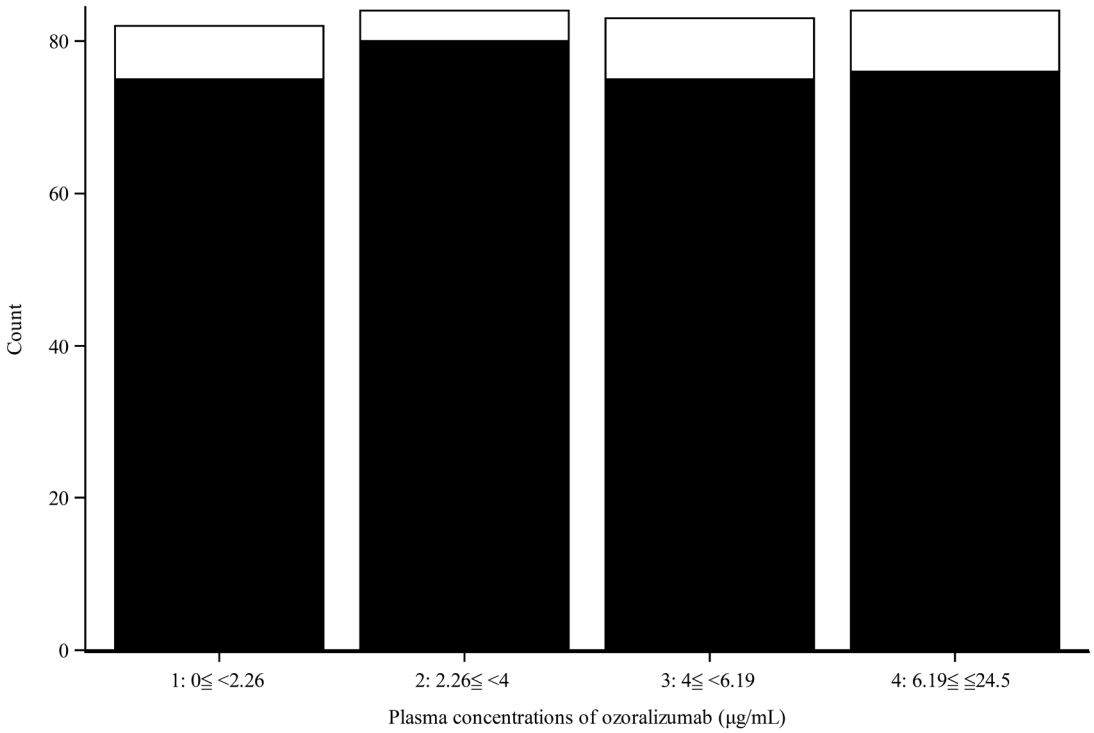
初回投与後 16 週及び 52 週の C_{trough} を「最小値≦ ＜第 1 四分位点」、「第 1 四分位点≦ ＜中央値」、「中央値≦ ＜第 3 四分位点」、「第 3 四分位点≦ ≦最大値」に 4 分割したときの各区分での ACR20 判定別の症例数を図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9 に、初回投与後 24 週及び 52 週の投与前からの DAS28-CRP 変化量を従属変数、C_{trough} を説明変数とした直線回帰分析結果を図 2.7.2-10 及び図 2.7.2-11 にそれぞれ示した。初回投与後 16 週では C_{trough} が第 1 四分位点である 1.15 μg/mL 以上の被験者において各区分で同程度に高い ACR20 改善率が認められたが、初回投与後 52 週ではどの C_{trough} の四分位点で区切った場合でも ACR20 改善率に差は認められなかった。また、初回投与後 24 週では C_{trough} が高い被験者でより DAS28-CRP 変化量が大きい傾向が認められたが、初回投与後 52 週では C_{trough} と DAS28-CRP 変化量の間に明確な関連は確認されなかった。その他の有効性評価項目についても同様に、初回投与後 24 週の検討では C_{trough} が高い被験者ほどベースラインからの変化量が大きい傾向が認められたが、初回投与後 52 週の検討では C_{trough} とベースラインからの変化量の間に明確な関連は認められなかった。



黒：Y、白：N

図 2.7.2-8　初回投与後 16 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3000-JA 試験

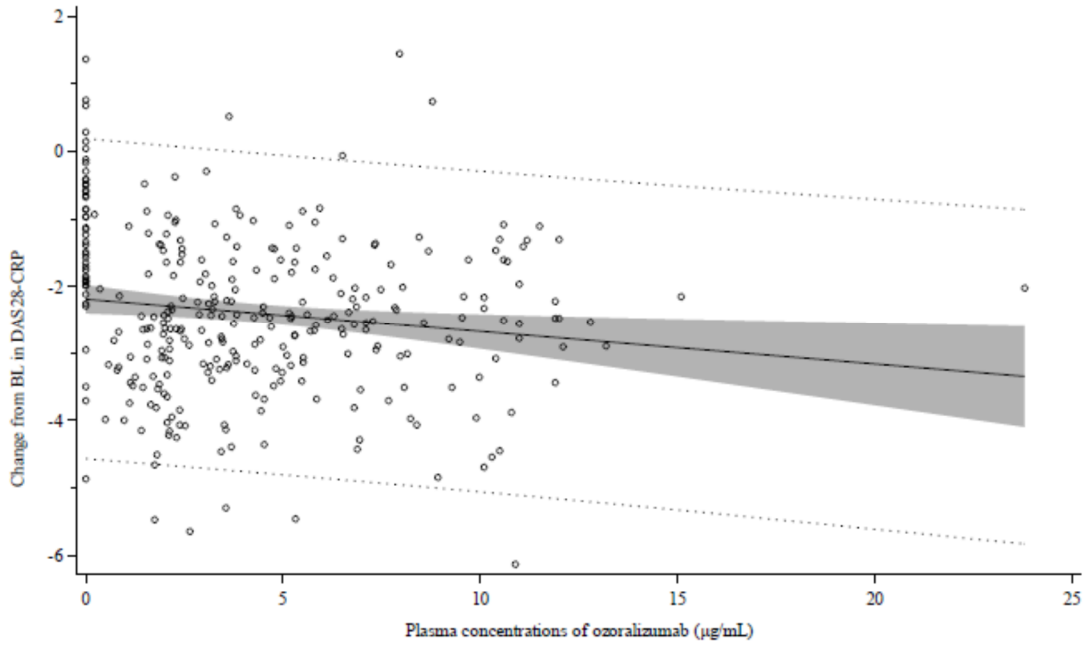
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.13 から引用



黒：Y、白：N

図 2.7.2-9　初回投与後 52 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3000-JA 試験

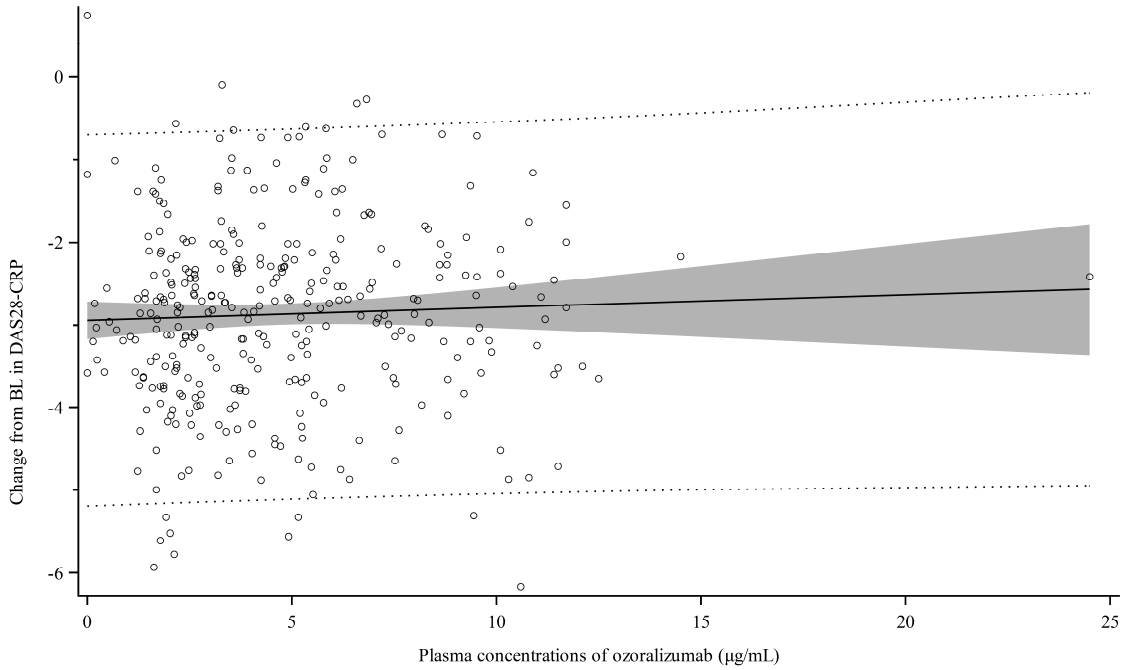
3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Figure 15.5.3.26 から引用



○：実測値、実線：回帰直線、灰色の範囲：回帰直線の 95%信頼区間、点線：95%予測区間

図 2.7.2-10　初回投与後 24 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3000-JA 試験

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.12 から引用



○：実測値、実線：回帰直線、灰色の範囲：回帰直線の 95%信頼区間、点線：95%予測区間

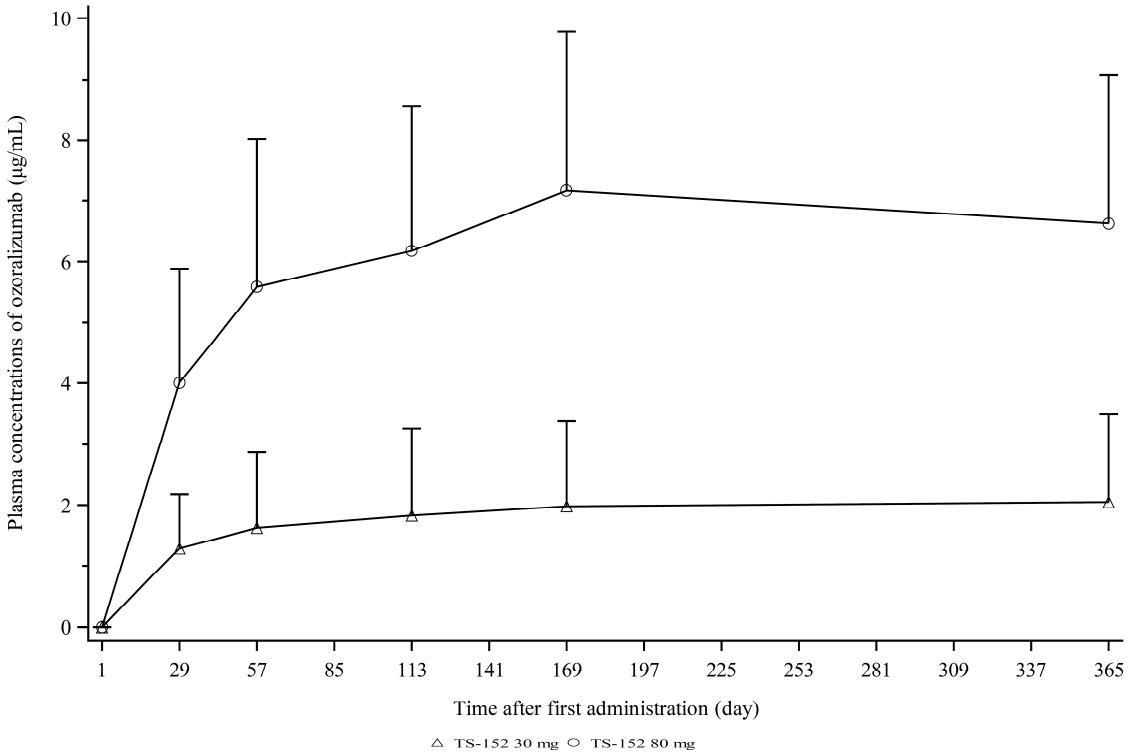
図 2.7.2-11　初回投与後 52 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3000-JA 試験

3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Figure 15.5.3.22 から引用

2.7.2.2.8　3001-JA 試験

資料番号 5.3.5.2-2、5.3.5.2-4

MTX を併用していない日本人 RA 患者での本剤 Q4W 群（30 又は 80 mg）の C_{trough} の推移を図 2.7.2-12 及び表 2.7.2-9 に示した。血漿中オゾラリズマブ濃度は本剤の初回投与後 16 週（113 日）までに定常状態に達し、定常状態での C_{trough} は 30 mg 群で約 2 μg/mL、80 mg 群で約 6～7 μg/mL であり、投与量に依存して上昇した。



平均値±SD

図 2.7.2-12　C_{trough} の推移：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Figure 15.5.3.1 から引用

表 2.7.2-9　C_{trough} の推移：3001-JA 試験

投与量	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週	52 週
30 mg	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	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

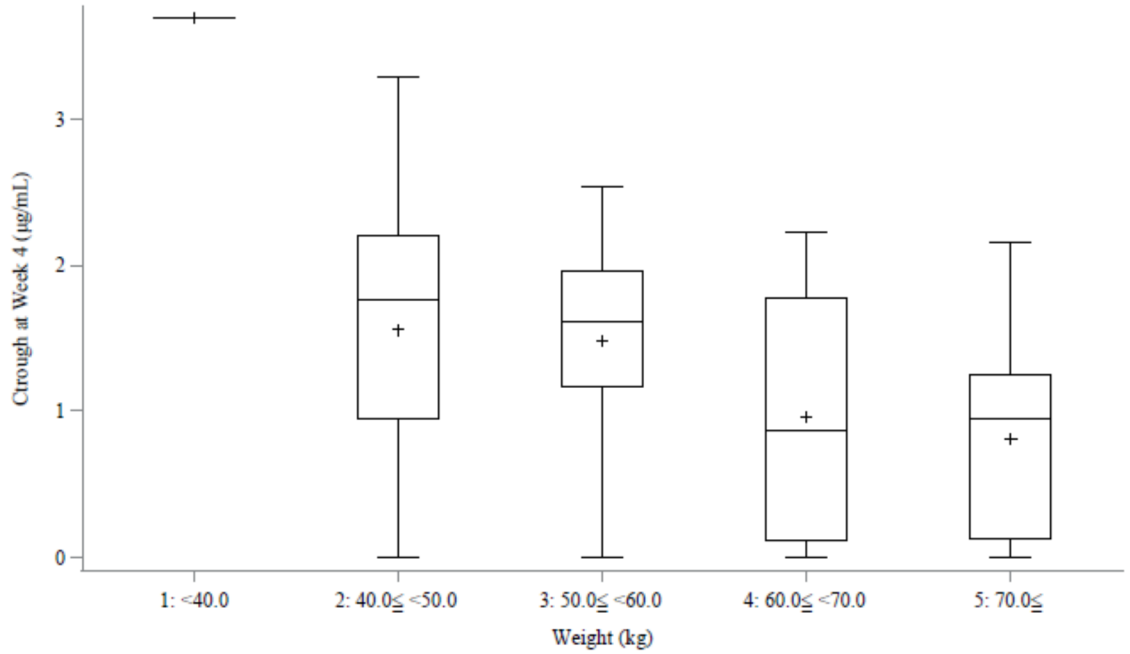
3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Table 15.5.3.1 から引用

被験者背景と初回投与後 4 週の C_{trough} との相関係数を表 2.7.2-10 に、体重のカテゴリ別の C_{trough} の箱ひげ図を図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14 に示した。体重と血漿中オゾラリズマブ濃度の間には負の相関が認められた。

表 2.7.2-10　被験者背景と初回投与後 4 週の C_{trough}（μg/mL）との相関係数：3001-JA 試験

被験者背景	30 mg	80 mg
年齢（歳）	0.193	0.0957
体重（kg）	-0.435	-0.321
BMI	-0.373	-0.271
罹病期間（年）	0.0532	0.197
DAS28-CRP	-0.0359	-0.484
DAS28-ESR	0.0789	-0.381
圧痛関節数（68 関節）	0.192	-0.292
腫脹関節数（66 関節）	0.0226	-0.321
圧痛関節数（28 関節）	0.122	-0.341
腫脹関節数（28 関節）	0.0171	-0.362
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	-0.111	-0.191
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	-0.149	-0.154
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	-0.0573	-0.294
CDAI	0.0333	-0.413
SDAI	-0.00947	-0.460
J-HAQ-DI	0.162	-0.266
hs-CRP（mg/dL）	-0.153	-0.353
ESR（mm/h）	-0.0286	-0.109

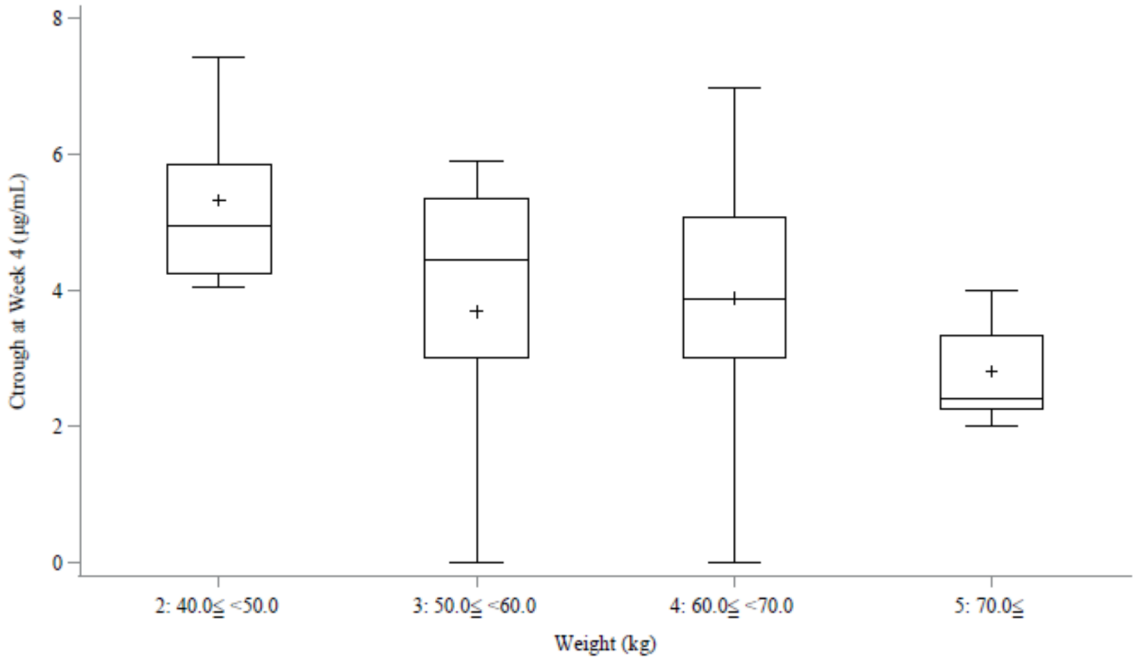
3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Table 15.5.3.2 から引用



+：平均値、水平線：中央値、箱：四分位範囲、
ひげの端：第 1 又は第 3 四分位点から四分位範囲の 1.5 倍以内で最も離れた実測値、○：外れ値

図 2.7.2-13　体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（30 mg）：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Figure 15.5.3.5 から引用

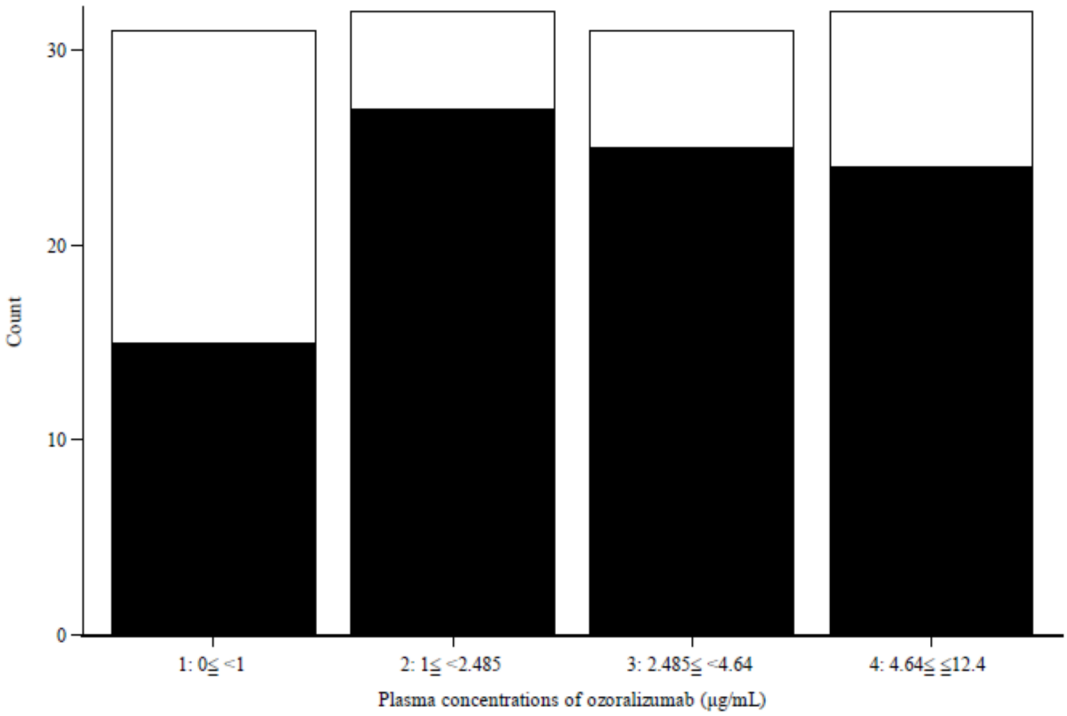


+：平均値、水平線：中央値、箱：四分位範囲、
ひげの端：第 1 又は第 3 四分位点から四分位範囲の 1.5 倍以内で最も離れた実測値、○：外れ値

図 2.7.2-14　体重のカテゴリ別の初回投与後 4 週の C_{trough} の分布（80 mg）：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Figure 15.5.3.6 から引用

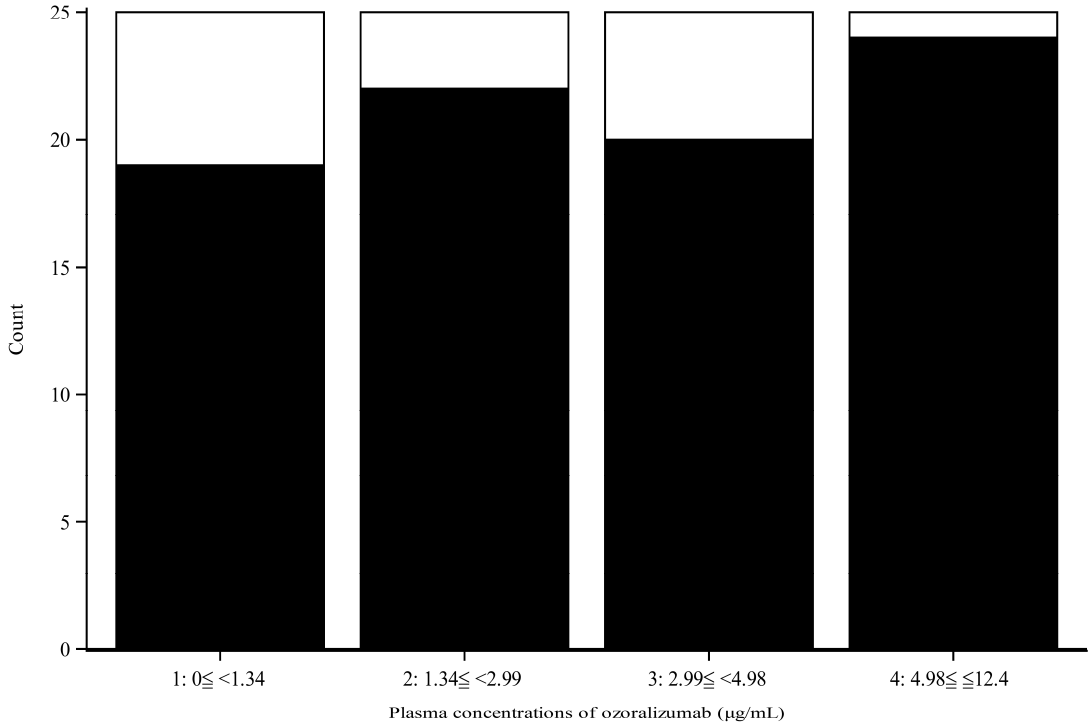
初回投与後 16 週及び 52 週の C_{trough} を「最小値≦ ＜第 1 四分位点」、「第 1 四分位点≦ ＜中央値」、「中央値≦ ＜第 3 四分位点」、「第 3 四分位点≦ ≦最大値」に 4 分割したときの各区分での ACR20 判定別の症例数を図 2.7.2-15 及び図 2.7.2-16 に、初回投与後 24 週及び 52 週の投与前からの DAS28-CRP 変化量を従属変数、C_{trough} を説明変数とした直線回帰分析結果を図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18 にそれぞれ示した。ACR20 判定別の検討から、C_{trough} が第 1 四分位点（16 週: 1 μg/mL、52 週: 1.34 μg/mL）以上の被験者において高い ACR20 改善率が認められ、52 週では C_{trough} が高くなると ACR 改善率も高くなる傾向が認められた。また、DAS28-CRP 変化量の検討から、初回投与後 24 週及び 52 週のいずれにおいても C_{trough} が高い被験者でより DAS28-CRP 変化量が大きい傾向が認められたが、関連は明確ではなかった。その他の有効性評価項目について、初回投与後 24 週では C_{trough} が高い被験者ほどベースラインからの変化量が大きい傾向が認められたが、52 週では C_{trough} との関連は明確ではなかった。



黒：Y、白：N

図 2.7.2-15　初回投与後 16 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3001-JA 試験

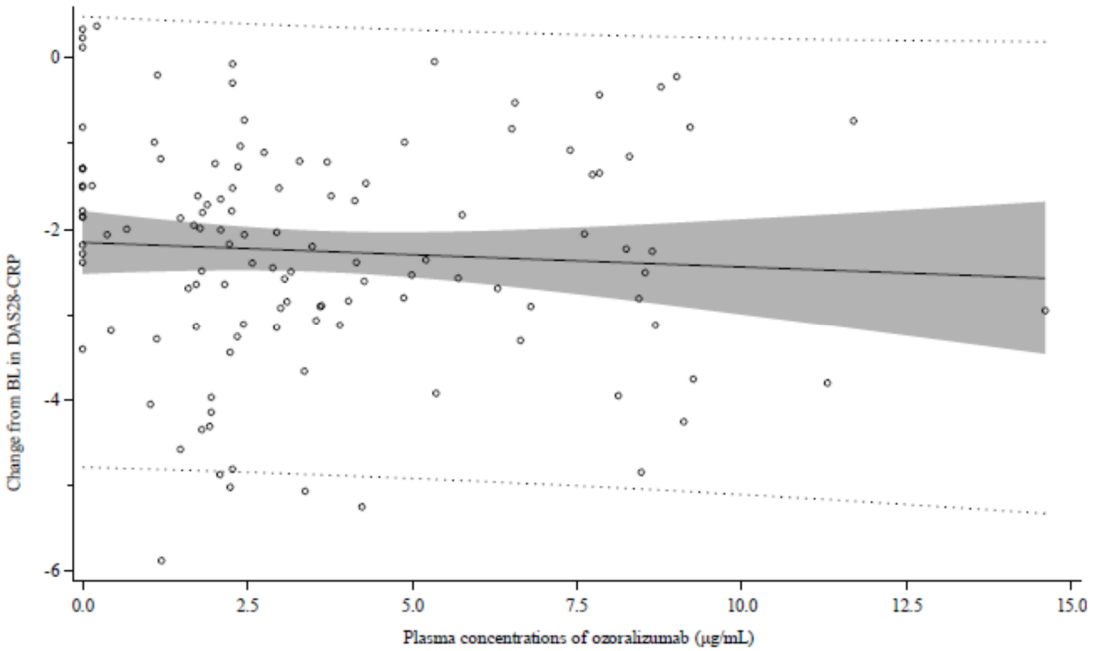
3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Figure 15.5.3.9 から引用



黒：Y、白：N

図 2.7.2-16　初回投与後 52 週の C_{trough} と ACR20 との関係：3001-JA 試験

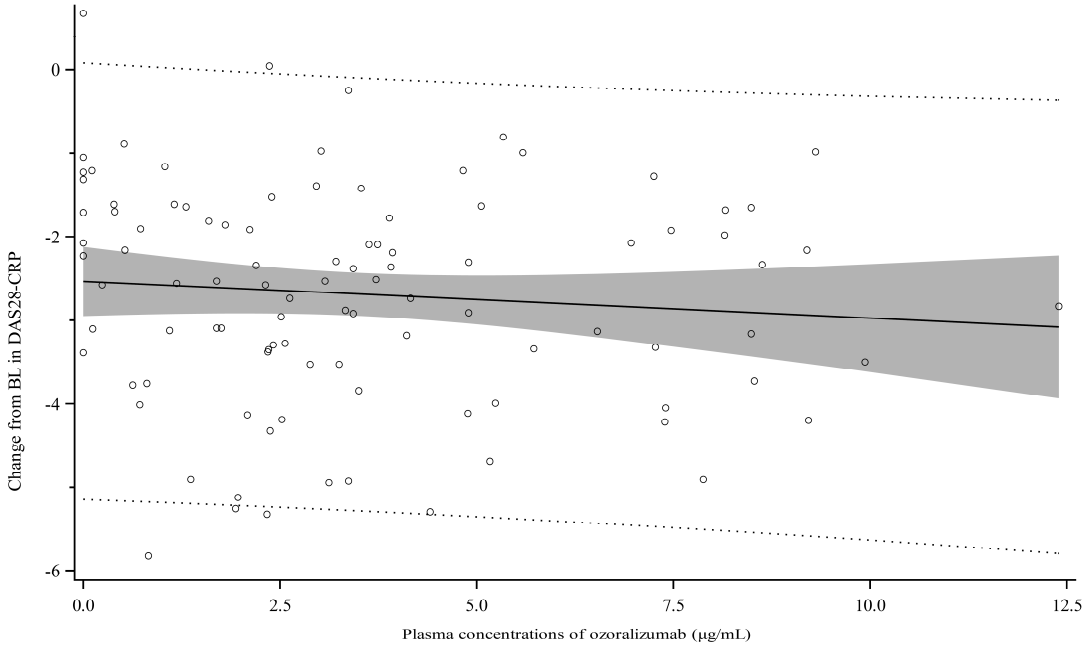
3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Figure 15.5.3.16 から引用



○：実測値、実線：回帰直線、灰色の範囲：回帰直線の 95%信頼区間、点線：95%予測区間

図 2.7.2-17　初回投与後 24 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Figure 15.5.3.8 から引用



○：実測値、実線：回帰直線、灰色の範囲：回帰直線の 95%信頼区間、点線：95%予測区間

図 2.7.2-18　初回投与後 52 週の C_{trough} と DAS28-CRP との関係：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Figure 15.5.3.15 から引用

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　吸収

日本人健康成人男性又は日本人 RA 患者に本剤 10～200 mg を SC 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に示した。

表 2.7.2-11　本剤を SC 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータ

試験略名（対象）	投与量（mg）	C_{max} (μg/mL)	N	t_{max}（h）	N	$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	N
1001-JA 試験（日本人健康成人男性）	10	1.7248 ± 0.4626	6	144.00 (96.15-144.03)	6	813 ± 315	6
	25	6.1073 ± 2.6147	6	288.94 (287.90-504.05)	6	2737 ± 1170	6
	50	6.7560 ± 1.0826	6	144.04 (59.92-144.07)	6	3297 ± 1128	6
	100	15.8662 ± 2.5408	6	60.02 (24.00-144.02)	6	9550 ± 2193	6
	200	34.4700 ± 3.1590	6	72.00 (48.00-432.95)	6	20719 ± 3216	6
2001-JA 試験（日本人 RA 患者）[a]	10	1.3058 ± 0.4847	4	128.68 (71.17-310.77)	4	867 ± 520	4
	30	6.1607 ± 1.0200	6	130.07 (46.68-166.00)	6	4285 ± 923	6
	80	15.3640 ± 6.3288	9	141.07 (42.30-382.92)	9	11717 ± 6205	9
3000-JA 試験（日本人 RA 患者）[a]	30	4.55 ± 1.18	77	144 (23.2-336)	77	3280 ± 1280	74
	80	12.5 ± 2.84	80	144 (22.1-212)	80	8860 ± 3010	80

a: 初回投与後（Q4W）の値　平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
1001-JA 試験（5.3.3.1-1）Table 8-1 及び Supportive Table 13.21～25、2001-JA 試験（5.3.5.1-1）Table 9-1 及び Supportive Table 15.19、21、23、及び 3000-JA 試験（5.3.5.1-2） Table 15.5.3.2 から引用

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。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量増加に伴い増加した。日本人健康成人男性と日本人 RA 患者で薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

2.7.2.3.2　分布

日本人健康成人男性又は日本人 RA 患者に本剤 10～200 mg を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの分布容積（Vz 又は Vz/F）を表 2.7.2-12 に示した。

表 2.7.2-12　本剤を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの分布容積

投与経路	試験略名（対象）	投与量（mg）	Vz 又は Vz/F（L）	N
SC	1001-JA 試験 （日本人健康成人男性）	10	3.49 ± 0.41	6
		25	2.08 ± 0.93	6
		50	4.18 ± 1.26	6
		100	4.22 ± 0.76	6
		200	4.98 ± 0.36	6
	2001-JA 試験 （日本人 RA 患者）[a]	10	5.43 ± 1.82	4
		30	3.99 ± 0.58	6
		80	4.63 ± 1.33	9
	3000-JA 試験 （日本人 RA 患者）[a]	30	5.88 ± 1.72	74
		80	5.71 ± 1.09	80
IV	1001-JA 試験 （日本人健康成人男性）	25	2.13 ± 0.26	6
		200	4.13 ± 0.36	6

a: 初回投与後（Q4W）の値　平均値±SD
1001-JA 試験（5.3.3.1-1）Table 8-1、2001-JA 試験（5.3.5.1-1） Table 9-1 及び 3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.2 から引用

本剤を IV 投与したときの Vz は 2.13～4.13 L（平均値）であった。このことから、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。また、本剤を SC 投与したときの Vz/F は 2.08～5.88 L（平均値）であり、IV 投与との曝露量の比較から推定された本剤 SC 投与時のバイオアベイラビリティ（約 80%、2.7.1.2.1 及び 2.7.1.3.2 参照）と本剤を IV 投与したときの Vz から概算される値と概ね整合する結果であった。

2.7.2.3.3　代謝及び排泄

日本人健康成人男性又は日本人 RA 患者に本剤 10～200 mg を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータ（CL 又は CL/F 及び $t_{1/2}$）を表 2.7.2-13 に示した。

表 2.7.2-13　本剤を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの薬物動態パラメータ

投与経路	試験略名（対象）	投与量（mg）	CL 又は CL/F（mL/h）	N	$t_{1/2}$（日）	N
SC	1001-JA 試験 （日本人健康成人男性）	10	14.76 ± 8.22	6	8.25 ± 3.41	6
		25	10.80 ± 4.89	6	6.87 ± 4.65	6
		50	17.71 ± 9.54	6	8.41 ± 4.34	6
		100	10.96 ± 2.66	6	11.52 ± 2.82	6
		200	9.84 ± 1.43	6	14.79 ± 1.43	6
	2001-JA 試験 （日本人 RA 患者）[a]	10	14.00 ± 5.60	4	12.76 ± 5.96	4
		30	7.31 ± 1.79	6	16.30 ± 3.38	6
		80	8.55 ± 4.21	9	17.99 ± 6.16	9
	3000-JA 試験 （日本人 RA 患者）[a]	30	10.4 ± 3.91	74	18.2 ± 8.21	74
		80	9.92 ± 2.93	80	17.9 ± 5.98	80
IV	1001-JA 試験 （日本人健康成人男性）	25	7.32 ± 0.62	6	8.51 ± 1.55	6
		200	8.20 ± 1.40	6	14.82 ± 2.54	6

a: 初回投与後（Q4W）の値　平均値±SD
1001-JA 試験（5.3.3.1-1）Table 8-1、2001-JA 試験（5.3.5.1-1） Table 9-1 及び 3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.2 から引用

本剤を IV 投与したときのオゾラリズマブの CL は 7.32～8.20 mL/h（平均値）であった。また、本剤を SC 投与したときの CL/F は 7.31～17.71 mL/h（平均値）であり、IV 投与との曝露量の比較から推定された本剤 SC 投与時のバイオアベイラビリティ（約 80%、2.7.1.2.1 及び 2.7.1.3.2 参照）と本剤を IV 投与したときの CL から概算される値と概ね整合する結果であった。本剤を SC 又は IV 投与したときのオゾラリズマブの $t_{1/2}$ は 6.87～18.2 日（平均値）であった。

なお、オゾラリズマブは蛋白質であるため、代謝に関する試験は実施していない。蛋白質分解により小さなペプチドやアミノ酸へと代謝されると考えられる。また、1001-JA 試験の投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量は投与量の約 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。

2.7.2.3.4 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。

2.7.2.3.5 用量比例性

本剤の用量比例性は 2001-JA 試験及び 2000-WW 試験で検討された。2001-JA 試験では 10～80 mg の範囲で AUC にわずかに用量比を上回る非線形性が認められたが、C_{max} は用量比例性が認められた。2000-WW 試験では、10～80 mg の範囲で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に用量比例性が確認された。

2.7.2.3.6 PPK 解析

資料番号 5.3.3.5.-1

1000-US 試験、1001-JA 試験、2000-WW 試験及び 2001-JA 試験の結果を用いて PPK 解析を実施した。各臨床試験の概要を表 2.7.2-14 に示した。

表 2.7.2-14　PPK 解析に使用した臨床試験の概要

試験略名	1000-US 試験	1001-JA 試験	2000-WW 試験	2001-JA 試験
対象被験者	健康成人（54 例）	健康成人（53 例）	RA 患者（200 例）	RA 患者（50 例）
投与方法	単回 SC： 1.5–200 mg 単回静注： 25、200 mg	単回 SC： 1.5–200 mg 単回静注： 25、200 mg	反復 SC： 10、30、80 mg Q4W 10、80 mg Q8W	反復 SC： 10、30、80 mg Q4W 10、80 mg Q8W
ポイント数	960	970	1262	494
性別	男性：53 女性：1	男性：53 女性：0	男性：40 女性：160	男性：6 女性：44
人種	白人：40 黒人：10 日本人：0 その他：4	白人：0 黒人：0 日本人：53 その他：0	白人：158 黒人：21 日本人：0 その他：21	白人：0 黒人：0 日本人：50 その他：0
年齢（歳）	18–50	20–36	18–79	30–73
体重（kg）	53.3–104.4	52.5–83.3	43.0–150.0	38.0–82.3

A0164-PHA-12-ISR-001-v1（5.3.3.5-1）Table 1、Table 3、Table 4 及び Table 5 から引用

PPK 解析を実施した結果、基本モデルとして、投与部位からの一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルが選択された。さらに、人種・年齢・体重・身長・体表面積・BMI・性別・血清アルブミン濃度・TNF 阻害薬投与歴・MTX 併用の有無及び対象被験者（健康成人／RA 患者）を候補として、PPK パラメータに対する共変量探索を実施した。その結果、体重が CL と V2 に対する共変量として選択された。人種・性別・血清アルブミン濃度・TNF 阻害薬投与歴・MTX 併用の有無及び対象被験者（健康成人／RA 患者）については本剤の薬物動態への影響は認められなかった。

最終モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2-15 に、誤差パラメータの推定値を表 2.7.2-16 に示した。なお、CL 及び V2 に対する体重の影響は、各被験者の体重を 70 kg で除した値の冪指数として表した。また、全ての個体間誤差は指数誤差モデルで、個体内誤差は比例誤差モデルで表現した。

全ての解析は NONMEM version 7.2.0 を用いて行い、パラメータ推定には FOCE-INT 法を用いた。

表 2.7.2-15　母集団最終モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値（95%信頼区間）	精度（%CV）[a]
CL	0.263（0.235 - 0.291）	5.40
CL に対する体重の影響	0.836（0.683 - 0.989）	9.35
V2	2.33（2.06 - 2.60）	5.84
V2 に対する体重の影響	1.11（0.890 - 1.33）	10.1
V3	1.60（1.36 - 1.84）	7.63
Q	1.21（1.02 - 1.40）	7.84
KA	0.330（0.284 - 0.376）	7.12
F1	0.821（0.739 - 0.903）	5.09

a: 標準誤差÷推定値×100
A0164-PHA-12-ISR-001-v1 (5.3.3.5-1) Table 7 から引用

表 2.7.2-16　母集団最終モデルの誤差パラメータ推定値

誤差パラメータ	推定値（%CV）[a]	精度（%CV）[b]
CL に対する個体間変動	30.1	22.5
V2 に対する個体間変動	23.0	35.8
V3 に対する個体間変動	19.9	46.6
Q に対する個体間変動	-	-
KA に対する個体間変動	57.9	21.6
F1 に対する個体間変動	8.17	132
個体内変動（残差）	35.4	5.95

a: 分散の平方根×100
b: 標準誤差÷推定値×100
A0164-PHA-12-ISR-001-v1 (5.3.3.5-1) Table 7 から引用

2.7.2.3.7　日本人と外国人での薬物動態の比較

1001-JA 試験と 1000-US 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より、日本人健康成人男性と外国人健康成人とで薬物動態に明らかな違いは認められなかった。また、3000-JA 試験、2001-JA 試験、2000-WW 試験及び 2003-WW 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より、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者とで薬物動態に明らかな違いは認められなかった。

2.7.2.3.8　オゾラリズマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の被験者背景と血漿中オゾラリズマブ濃度との関係の検討より、MTX 併用、非併用のいずれも、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認められた。

2.7.2.4　特別な試験

本剤の免疫原性に関する検討結果を以下に示した。

2.7.2.4.1　各試験の免疫原性の分析法

各臨床試験で、表 2.7.2-17 に示した分析法で ADA 及び NAb を分析した。なお、各分析法の概要は 2.7.1.1.2.2 及び 2.7.1.1.2.3 に示した。

表 2.7.2-17　各臨床試験の免疫原性の分析法

臨床試験	対象	ADA 分析法	NAb 分析法
1001-JA 試験	健康成人男性（日本人）	ELISA	ELISA
1000-US 試験	健康成人（外国人）	ELISA	ELISA
2001-JA 試験	RA 患者（日本人）MTX 併用	ECLIA	ELISA
2000-WW 試験	RA 患者（外国人）MTX 併用	ECLIA	ELISA
2003-WW 試験	RA 患者（日本人／外国人） MTX 併用	ECLIA	ELISA
3000-JA 試験	RA 患者（日本人）MTX 併用	酸解離 ECLIA	酸解離 ELISA
3001-JA 試験	RA 患者（日本人）MTX 非併用	酸解離 ECLIA	酸解離 ELISA

2.7.2.4.2　日本人 RA 患者での検討（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）

MTX 併用中の日本人 RA 患者に本剤を 24 週（EE 移行例は 20 週）又は 52 週投与したとき（3000-JA 試験）、及び MTX 非併用の日本人 RA 患者に本剤を 24 週又は 52 週投与したとき（3001-JA 試験）の ADA 及び NAb を評価した。各時点の免疫原性評価の定義を表 2.7.2-18 に、各被験者の免疫原性評価の定義を表 2.7.2-19 にそれぞれ示した。なお、両試験ともに DTL は 10000 ng/mL とした。また、抗体価及び NAb の測定は ADA 陽性の時点のみ行った。

表 2.7.2-18　各時点の免疫原性評価の定義

種類	評価	定義
ADA	不確定	ADA 評価結果が陰性であり、検体中のオゾラリズマブ濃度が使用不可又は DTL 以上
	陰性	ADA 評価結果が陰性であり、検体中のオゾラリズマブ濃度が使用可能かつ DTL 未満
	陽性	ADA 評価結果が陽性
NAb	不確定	ADA 不確定、又は NAb 評価結果が陰性であり、検体中のオゾラリズマブ濃度が使用不可又は DTL 以上
	陰性	ADA 陰性、又は NAb 評価結果が陰性であり、検体中のオゾラリズマブ濃度が使用可能かつ DTL 未満
	陽性	NAb 評価結果が陽性

表 2.7.2-19　各被験者の免疫原性評価の定義

種類	評価	定義
ADA	不確定	最終評価時点（中止時含む）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
	陰性	ADA 不確定に該当せず、投与前が ADA 陰性あるいは ADA 不確定であり、その他の評価可能時点が全て ADA 陰性の被験者
	BL-ADA 陽性	ADA 不確定に該当せず、投与前が ADA 陽性であり、その他の評価時点が全て ADA 陰性あるいは ADA 不確定、もしくは ADA 陽性（抗体価が投与前と比較し 0.95 未満の増加）のいずれかの被験者
	TB-ADA 陽性	ADA 不確定に該当せず、投与前が ADA 陽性であり、その他の評価時点の 1 時点以上で ADA 陽性（抗体価が投与前と比較し 0.95 以上の増加）の被験者
	TI-ADA 陽性	ADA 不確定に該当せず、投与前が ADA 陰性あるいは ADA 不確定であり、その他の評価時点の 1 時点以上で ADA 陽性の被験者
NAb	不確定	ADA 不確定と判定された被験者、又はいずれの時点でも NAb 評価が不確定の被験者
	陰性	ADA 陰性と判定された被験者、又は NAb 評価可能な全時点で NAb 評価が陰性であった被験者
	陽性	NAb 評価が一時点でも陽性であった被験者

3000-JA 試験の各被験者の ADA 及び NAb 評価結果を表 2.7.2-20～表 2.7.2-23 に、3001-JA 試験の各被験者の ADA 及び NAb 評価結果を表 2.7.2-24～表 2.7.2-27 にそれぞれ示した。

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。

3000-JA 試験では、30 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ治療期 A における NAb 陽性の被験者は 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%）、52 週における NAb 陽性の被験者は 10 例（7.0%）及び 8 例（5.2%）で、いずれの用量でも NAb 陽性の被験者は少なかった。3001-JA 試験では、30 mg 群の 24 週で 20 例（21.3%）、52 週で 26 例（27.7%）に NAb 陽性の被験者が認められたが、80 mg 群では 24 週、52 週ともに NAb 陽性の被験者は 1 例（2.2%）であった。

表 2.7.2-20 ADA 発現状況：3000-JA 試験（治療期 A）

群		不確定	陰性	BL-ADA 陽性	TB-ADA 陽性	TI-ADA 陽性	TB-ADA + TI-ADA 陽性
プラセボ	N	0	33	40	1	1	2
	全症例数に対する割合（%）	0.0	44.0	53.3	1.3	1.3	2.7
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	44.0	53.3	1.3	1.3	2.7
30 mg	N	0	45	64	9	34	43
	全症例数に対する割合（%）	0.0	29.6	42.1	5.9	22.4	28.3
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	29.6	42.1	5.9	22.4	28.3
80 mg	N	15	39	59	20	21	41
	全症例数に対する割合（%）	9.7	25.3	38.3	13.0	13.6	26.6
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	28.1	42.4	14.4	15.1	29.5
実薬投与群	N	15	84	123	29	55	84
	全症例数に対する割合（%）	4.9	27.5	40.2	9.5	18.0	27.5
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	28.9	42.3	10.0	18.9	28.9
全投与群	N	15	117	163	30	56	86
	全症例数に対する割合（%）	3.9	30.7	42.8	7.9	14.7	22.6
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	32.0	44.5	8.2	15.3	23.5

24 週（EE 移行例は 20 週）までのデータに基づく評価結果の集計

a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計

3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.7.1.3-1 から引用

表 2.7.2-21 ADA 発現状況：3000-JA 試験（52 週）

群		不確定	陰性	BL-ADA 陽性	TB-ADA 陽性	TI-ADA 陽性	TB-ADA + TI-ADA 陽性
P / 30 mg	N	0	12	25	0	7	7
	全症例数に対する割合（%）	0.0	27.3	56.8	0.0	15.9	15.9
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	27.3	56.8	0.0	15.9	15.9
P / 80 mg	N	0	6	7	5	5	10
	全症例数に対する割合（%）	0.0	26.1	30.4	21.7	21.7	43.5
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	26.1	30.4	21.7	21.7	43.5
30 mg	N	0	40	59	9	35	44
	全症例数に対する割合（%）	0.0	28.0	41.3	6.3	24.5	30.8
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	28.0	41.3	6.3	24.5	30.8
30 / 80 mg	N	0	2	4	1	2	3
	全症例数に対する割合（%）	0.0	22.2	44.4	11.1	22.2	33.3
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	22.2	44.4	11.1	22.2	33.3
80 mg	N	0	51	58	21	24	45
	全症例数に対する割合（%）	0.0	33.1	37.7	13.6	15.6	29.2
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	33.1	37.7	13.6	15.6	29.2
全投与群	N	0	111	153	36	73	109
	全症例数に対する割合（%）	0.0	29.8	41.0	9.7	19.6	29.2
	評価可能症例数[a]に対する割合(%)	-	29.8	41.0	9.7	19.6	29.2

事後検査までのデータに基づく評価結果の集計

a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計

3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Table 15.7.1.3-2-1 及び Table 15.7.1.3-2-2 から引用

表 2.7.2-22 NAb 発現状況：3000-JA 試験（治療期 A）

群		不確定	陰性	陽性
プラセボ	N	0	74	1
	全症例数に対する割合（%）	0.0	98.7	1.3
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	98.7	1.3
30 mg	N	0	150	2
	全症例数に対する割合（%）	0.0	98.7	1.3
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	98.7	1.3
80 mg	N	15	135	4
	全症例数に対する割合（%）	9.7	87.7	2.6
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	97.1	2.9
実薬投与群	N	15	285	6
	全症例数に対する割合（%）	4.9	93.1	2.0
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	97.9	2.1
全投与群	N	15	359	7
	全症例数に対する割合（%）	3.9	94.2	1.8
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	98.1	1.9

24 週（EE 移行例は 20 週）までのデータに基づく評価結果の集計
a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Table 15.7.1.4-1 から引用

表 2.7.2-23 NAb 発現状況：3000-JA 試験（52 週）

群		不確定	陰性	陽性
P / 30 mg	N	0	40	4
	全症例数に対する割合（%）	0.0	90.9	9.1
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	90.9	9.1
P / 80 mg	N	0	19	4
	全症例数に対する割合（%）	0.0	82.6	17.4
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	82.6	17.4
30 mg	N	0	133	10
	全症例数に対する割合（%）	0.0	93.0	7.0
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	93.0	7.0
30 / 80 mg	N	0	7	2
	全症例数に対する割合（%）	0.0	77.8	22.2
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	77.8	22.2
80 mg	N	0	146	8
	全症例数に対する割合（%）	0.0	94.8	5.2
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	94.8	5.2
全投与群	N	0	345	28
	全症例数に対する割合（%）	0.0	92.5	7.5
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	92.5	7.5

事後検査までのデータに基づく評価結果の集計
a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計
3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Table 15.7.1.4-2 から引用

表 2.7.2-24　ADA 発現状況：3001-JA 試験（24 週）

群		不確定	陰性	BL-ADA 陽性	TB-ADA 陽性	TI-ADA 陽性	TB-ADA + TI-ADA 陽性
30 mg	N	0	11	42	17	24	41
	全症例数に対する割合（%）	0.0	11.7	44.7	18.1	25.5	43.6
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	11.7	44.7	18.1	25.5	43.6
80 mg	N	0	14	16	5	11	16
	全症例数に対する割合（%）	0.0	30.4	34.8	10.9	23.9	34.8
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	30.4	34.8	10.9	23.9	34.8
全投与群	N	0	25	58	22	35	57
	全症例数に対する割合（%）	0.0	17.9	41.4	15.7	25.0	40.7
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	17.9	41.4	15.7	25.0	40.7

24 週までのデータに基づく評価結果の集計

a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計

3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Table 15.7.1.3-1 から引用

表 2.7.2-25　ADA 発現状況：3001-JA 試験（52 週）

群		不確定	陰性	BL-ADA 陽性	TB-ADA 陽性	TI-ADA 陽性	TB-ADA + TI-ADA 陽性
30 mg	N	0	10	40	19	25	44
	全症例数に対する割合（%）	0.0	10.6	42.6	20.2	26.6	46.8
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	10.6	42.6	20.2	26.6	46.8
80 mg	N	0	13	15	6	12	18
	全症例数に対する割合（%）	0.0	28.3	32.6	13.0	26.1	39.1
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	28.3	32.6	13.0	26.1	39.1
全投与群	N	0	23	55	25	37	62
	全症例数に対する割合（%）	0.0	16.4	39.3	17.9	26.4	44.3
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	16.4	39.3	17.9	26.4	44.3

事後検査までのデータに基づく評価結果の集計

a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計

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

表 2.7.2-26　NAb 発現状況：3001-JA 試験（24 週）

群		不確定	陰性	陽性
30 mg	N	0	74	20
	全症例数に対する割合（%）	0.0	78.7	21.3
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	78.7	21.3
80 mg	N	0	45	1
	全症例数に対する割合（%）	0.0	97.8	2.2
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	97.8	2.2
全投与群	N	0	119	21
	全症例数に対する割合（%）	0.0	85.0	15.0
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	85.0	15.0

24 週までのデータに基づく評価結果の集計
a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計
3001-JA 試験（5.3.5.2-2）Table 15.7.1.4-1 から引用

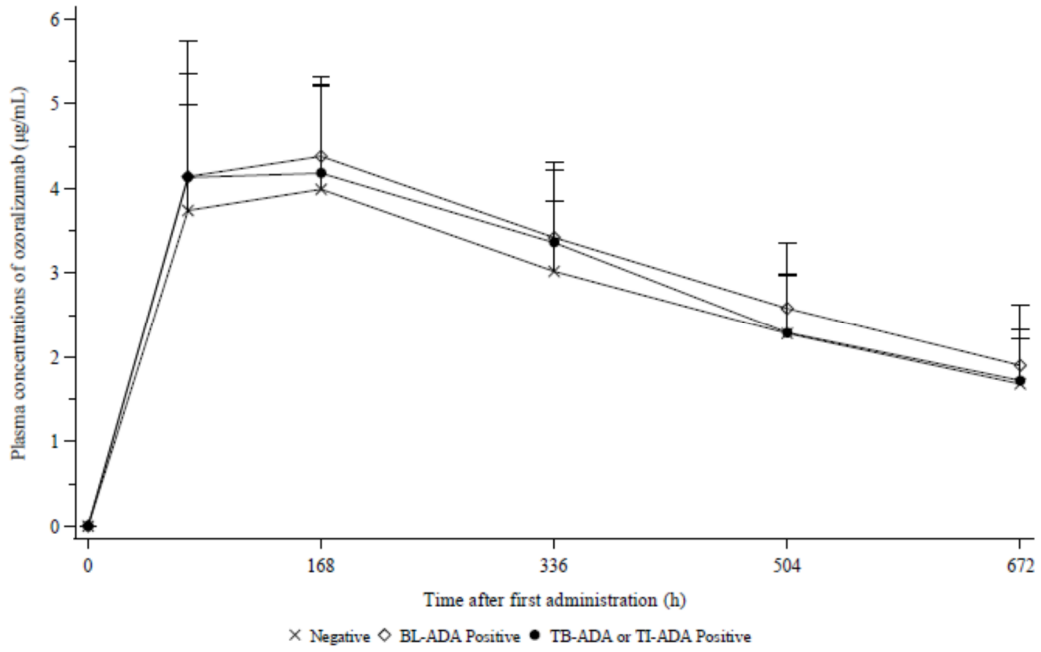
表 2.7.2-27　NAb 発現状況：3001-JA 試験（52 週）

群		不確定	陰性	陽性
30 mg	N	0	68	26
	全症例数に対する割合（%）	0.0	72.3	27.7
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	72.3	27.7
80 mg	N	0	45	1
	全症例数に対する割合（%）	0.0	97.8	2.2
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	97.8	2.2
全投与群	N	0	113	27
	全症例数に対する割合（%）	0.0	80.7	19.3
	評価可能症例数[a]に対する割合（%）	-	80.7	19.3

事後検査までのデータに基づく評価結果の集計
a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計
3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Table 15.7.1.4-2 から引用

2.7.2.4.3　血漿中オゾラリズマブ濃度と ADA の関係

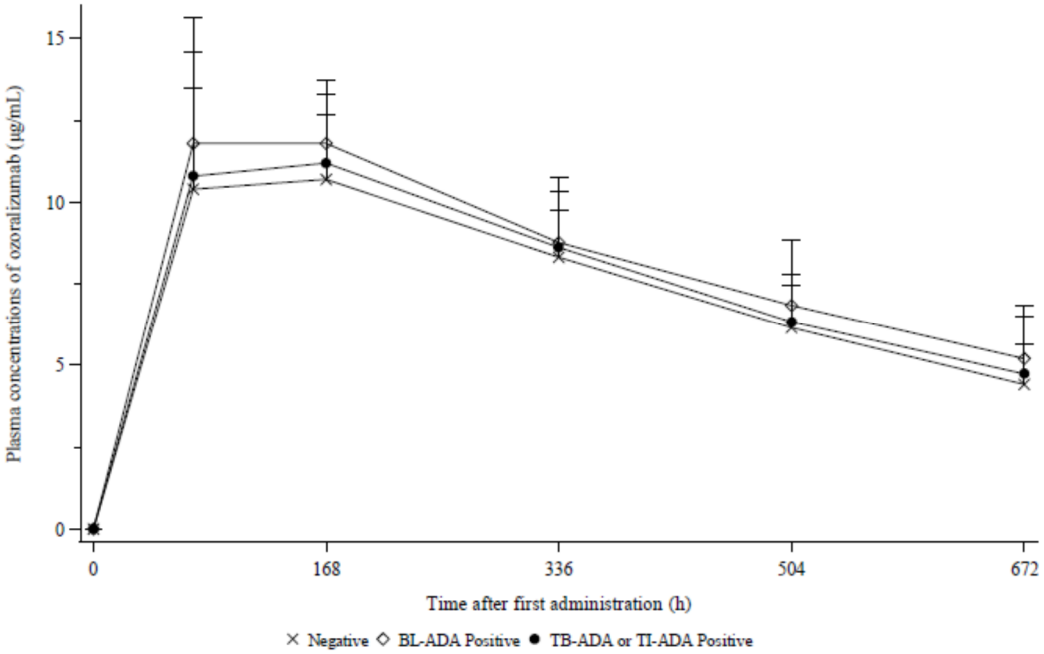
MTX 併用中の日本人 RA 患者（3000-JA 試験）及び MTX 非併用の日本人 RA 患者（3001-JA 試験）の ADA 評価結果別の血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.7.2-19～図 2.7.2-26 に示した。
3000-JA 試験では、ADA 評価結果によらず血漿中オゾラリズマブ濃度推移は同様であった。
3001-JA 試験では、30 mg 群では ADA 陰性で最も血漿中オゾラリズマブ濃度が高く、次いで BL-ADA 陽性、TB-ADA 陽性＋TI-ADA 陽性の順に高かったが、80 mg 群では ADA 評価結果によらず血漿中オゾラリズマブ濃度推移は同様であった。



平均値±SD

図 2.7.2-19　ADA 評価結果別の初回投与後血漿中オゾラリズマブ濃度推移（30 mg）：3000-JA 試験

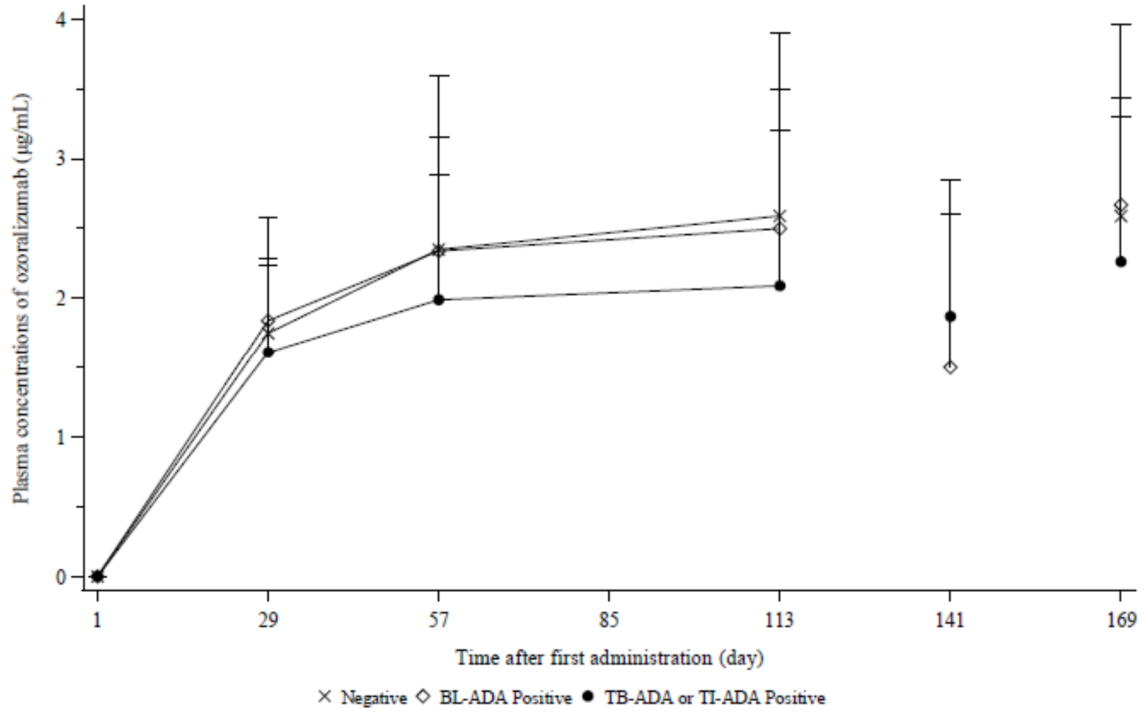
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.7.1.1 から引用



平均値±SD

図 2.7.2-20　ADA 評価結果別の初回投与後血漿中オゾラリズマブ濃度推移（80 mg）：3000-JA 試験

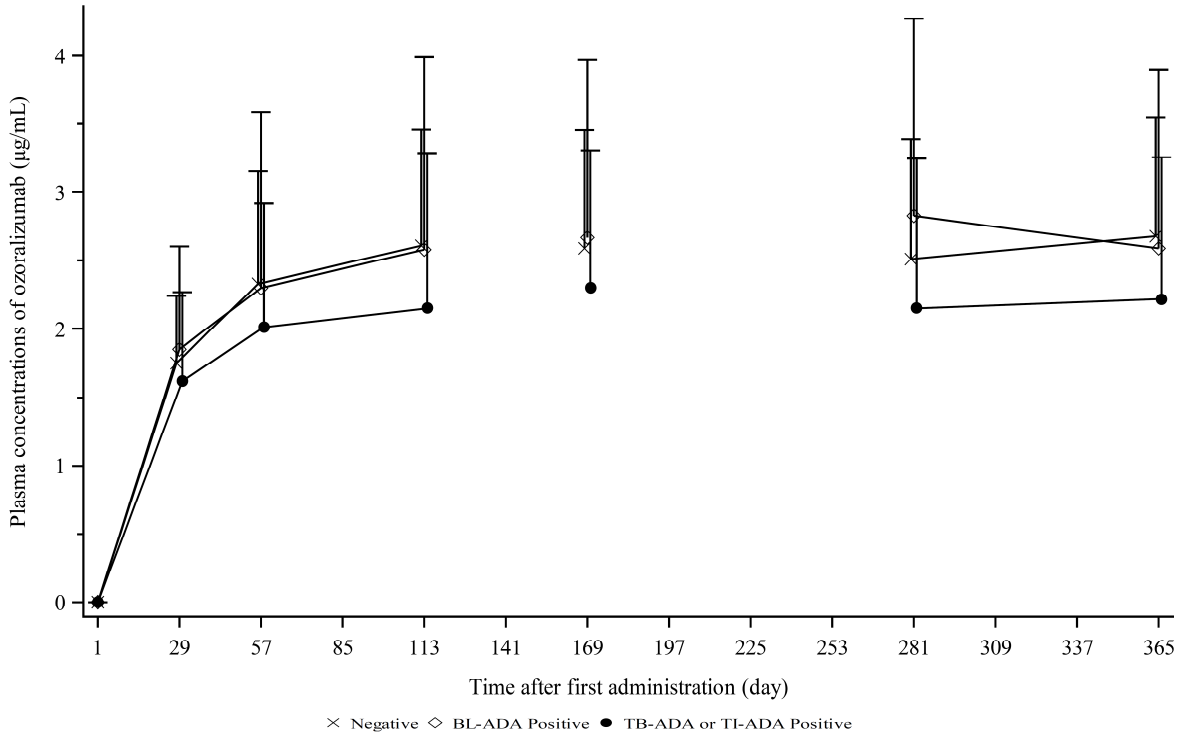
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.7.1.3 から引用



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ　平均値±SD

図 2.7.2-21　ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（30 mg）：3000-JA 試験（治療期 A）

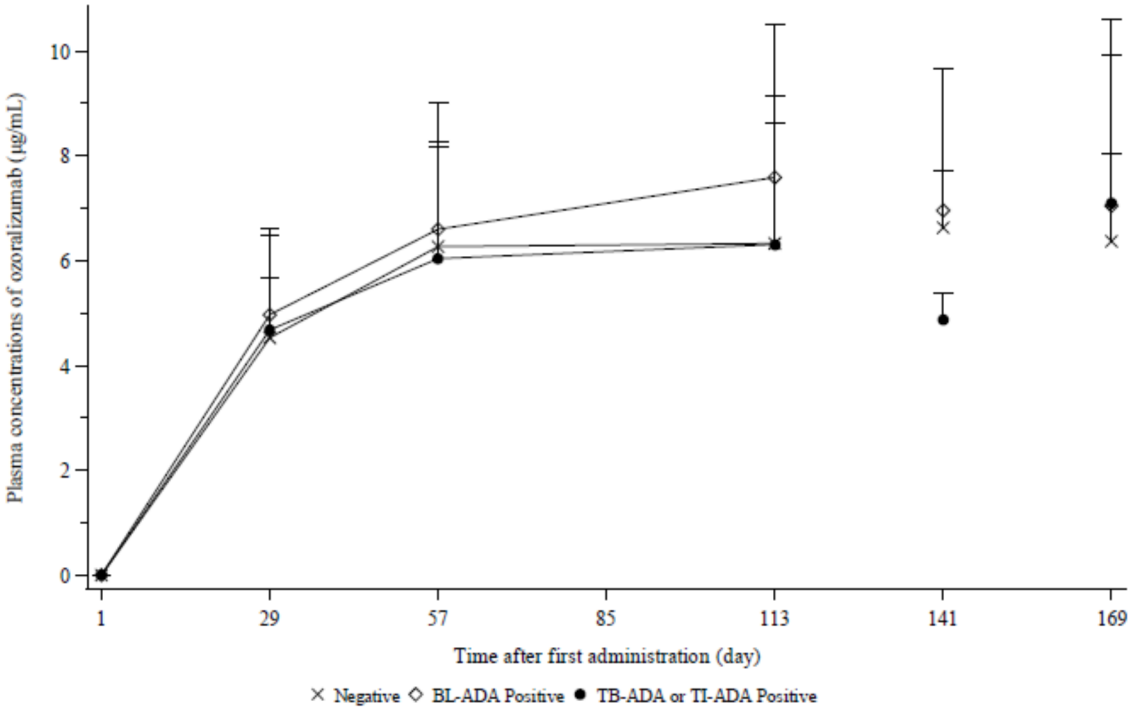
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.7.1.5 から引用



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ　平均値±SD

図 2.7.2-22　ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（30 mg）：3000-JA 試験（52 週）

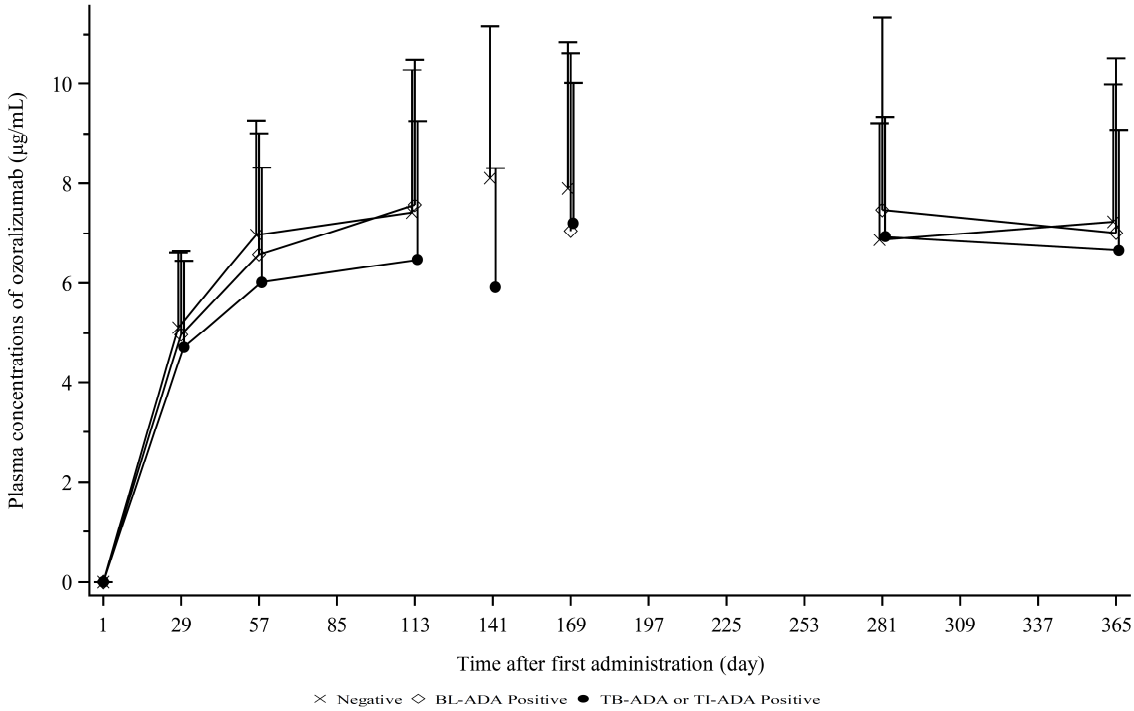
3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Figure 15.7.1.13 から引用



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ 平均値±SD

図 2.7.2-23 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（80 mg）：3000-JA 試験（治療期 A）

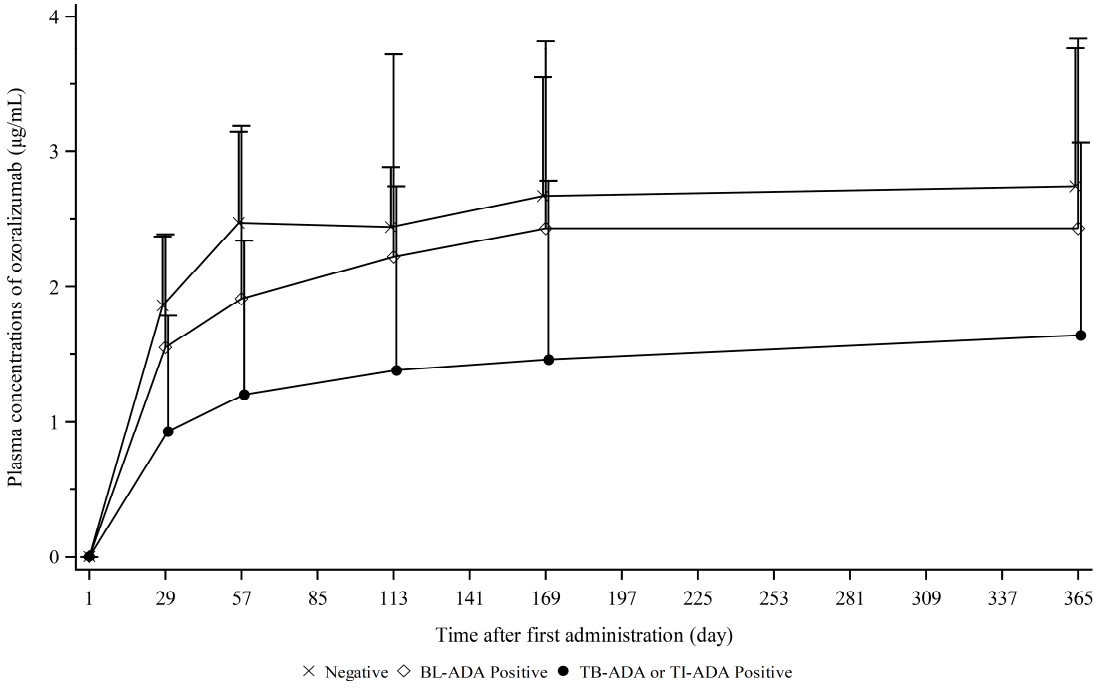
3000-JA 試験（5.3.5.1-2）Figure 15.7.1.7 から引用



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ 平均値±SD

図 2.7.2-24 ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（80 mg）：3000-JA 試験（52 週）

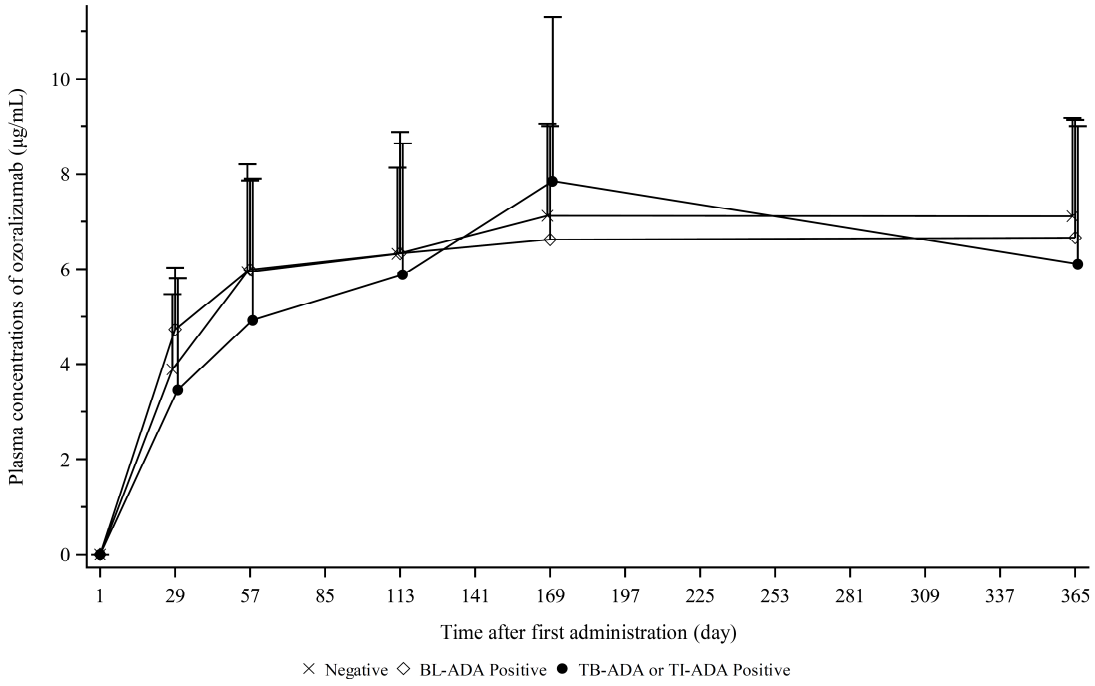
3000-JA 試験（5.3.5.1-4）Figure 15.7.1.17 から引用



平均値±SD

図 2.7.2-25　ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（30 mg）：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Figure 15.7.1.1-2-1 から引用



平均値±SD

図 2.7.2-26　ADA 評価結果別の C_{trough} の推移（80 mg）：3001-JA 試験

3001-JA 試験（5.3.5.2-4）Figure 15.7.1.3-2-1 から引用

2.7.2.4.4 血漿中オゾラリズマブ濃度と NAb の関係

3000-JA 試験（MTX 併用）の 30 mg 群及び 80 mg 群、3001-JA 試験（MTX 非併用）の 80 mg 群では NAb 陽性例が少なく、NAb 発現による血漿中オゾラリズマブ濃度への影響は明確でなかった。また、3001-JA 試験の 30 mg 群では NAb 陽性例の血漿中オゾラリズマブ濃度が LLOQ 未満の時点が多く、血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量は多くの時点で算出されなかった。

2.7.2.4.5 免疫原性と臨床的有効性との関係

2.7.3.3.3 に記載した。

2.7.2.4.6 免疫原性と臨床的安全性との関係

2.7.4.5.1.2 に記載した。

2.7.2.5 付録

該当なし