

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ナノゾラ皮下注30mgシリンジ
〔一 般 名〕 オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 大正製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 3 月 22 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 7 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年7月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ナノゾラ皮下注 30 mg シリンジ
- [一 般 名] オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 大正製薬株式会社
- [申請年月日] 令和3年3月22日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にオゾラリズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] オゾラリズマブは、遺伝子組換え一本鎖三価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH'-VH）であり、1～115 番目及び 249～363 番目は、それぞれヒト化抗ヒト腫瘍壊死因子 α （TNF α ）抗体の可変部、125～239 番目はヒト化抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。オゾラリズマブは、363 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
- Ozoralizumab is a recombinant single-chain trivalent bispecific monoclonal antibody (VH-VH'-VH) composed of variable regions of humanized anti-human tumor necrosis factor α (TNF α) antibody at positions 1-115 and 249-363, and a variable region of humanized anti-human serum albumin (HSA) antibody at positions 125-239, whose complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from Lama glama. Ozoralizumab is a protein consisting of 363 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

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

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

模式図：



分子式：C₁₆₈₂H₂₆₀₈N₄₇₂O₅₃₈S₁₂（タンパク質部分）

分子量：38434.32

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤では感染症、脱髄疾患、間質性肺炎、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、本剤の臨床使用にあたっては、RA に対して使用される既承認の TNF 阻害薬を含む生物製剤と同様の安全対策を講じる必要があり、本剤の長期投与時を含めた使用実態下における安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[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。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和3年12月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ナノゾラ皮下注 30 mg シリンジ
〔一 般 名〕 オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕 大正製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和3年3月22日
〔剤形・含量〕 1 シリンジ中にオゾラリズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕 既存治療で効果不十分な関節リウマチ

〔申請時の用法・用量〕 通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30 mg を4週間の間隔で皮下投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ナノゾラ皮下注 30 mg シリンジ」の有効成分であるオゾラリズマブ（遺伝子組換え）は、ベルギー Ablynx 社により創製された、2 つのヒト化抗ヒト TNF α ラマ抗体の可変部とヒト化抗 HSA ラマ抗体の可変部をグリシン-セリンリンカーでつないだ三量体構造のヒト化融合タンパク質である。

関節リウマチ（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な破壊を特徴とする。RA の治療方針として、診断後可能な限り速やかに臨床的寛解や低疾患活動性に到達することを目指す Treat-to-Target（T2T）戦略が、日米欧のガイドラインにおいて推奨されている（JCR RA 診療ガイドライン 2020、Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39、Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-99）。RA の薬物治療は MTX をはじめとした cDMARDs が第一選択薬であり、cDMARDs による治療で効果不十分な患者に対しては、TNF 阻害薬等の生物製剤に加え、近年では JAK 阻害薬も治療選択肢として推奨されている（JCR RA 診療ガイドライン 2020、Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39、Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-99）。本邦では、TNF 阻害薬としてインフリキシマブ（遺伝子組換え）、エタネルセプト（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）及びセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）が関節リウマチに係る効能・効果で承認されている。

本剤の臨床開発は、海外では 20 年 月 から開始され、2015 年 6 月に申請者である大正製薬株式会社が本邦における開発・販売権を取得し、開発が進められた。今般、国内第Ⅱ／Ⅲ相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、海外では本剤の開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ラマ H 鎖抗体由来の単一ドメイン抗体ファージライブラリーから TNF α 又は HSA に特異的に結合するものを単離し、TNF α 選択的な中和活性からヒト TNF α に対するリード単一ドメイン抗体を、また、血中半減期延長を目的とした HSA に対するリード単一ドメイン抗体を、それぞれ取得した。それぞれのリード抗体をヒト化した後、2 つのヒト化抗ヒト TNF α 抗体の可変領域を 9 アミノ酸残基から成るグリシン-セリンリンカー（9GS）配列を介して中央のヒト化抗 HSA 抗体の可変領域に結合させた本薬の構造を遺伝子工学的に作製し、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO-細胞に導入し、得られた細胞株から本薬製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に外来性のウイルス及び非ウイルス性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、シード培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、濃縮／緩衝液置換、最終濃度調整、最終ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX

工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO-XXXX 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPC について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)							
	異種指向性マウス 白血病ウイルス		仮性狂犬病ウイルス		レオウイルス 3 型		マウス微小ウイルス	
XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX a)	XXXX b)	XXXX a)	XXXX b)	XXXX a)	XXXX b)	XXXX a)	XXXX b)
XXXX XXXX ウイルス不活化 ^{c)}	XXXX		XXXX		XXXX		XXXX	
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX a)	XXXX b)	XXXX a)	XXXX b)	XXXX a)	XXXX b)	XXXX a)	XXXX b)
ウイルス除去ろ過	XXXX		XXXX		XXXX		XXXX	
総ウイルスクリアランス指数 ^{d), e)}	≥19.19		≥18.75		≥15.91		≥8.41	

a) XXXX での試験

b) XXXX での試験

c) XXXX の結果

d) 申請者が定めた基準により、XXXX 未満は総ウイルスクリアランス指数に加算されなかった

e) XXXX XXXX クロマトグラフィー工程及び XXXXXXXXXX クロマトグラフィー工程については、XXXX での試験又は XXXX での試験のうち、低い方の値が総ウイルスクリアランス指数に加算された

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発段階における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、製法 2、申請製法とする）。第Ⅲ相試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2 : XXXXXXXXXX の変更、XXXX の処方変更
- 製法 2 から申請製法 : XXXXXXXXXX を XXXX から XXXX に変更、XXXX XXXX の変更、XXXX の変更

いずれの製法の変更前後においても、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、原薬の同等性／同質性が確認されている。

また、製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	■ ± ■℃	24 カ月 ^{a)}	■ 製容器
加速試験	申請製法	3	5 ± 3℃	■ カ月	
苛酷試験	申請製法	1	25 ± 2℃ / 60 ± 5%RH	■ カ月	
凍結融解試験	申請製法	1	1 サイクルあたり ■ ■	■ サイクル	
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射 エネルギー 200 W・h/m ² 以上、35℃		

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、■ における ■ の増加傾向、■ における ■ の増加傾向、
■ における ■ の増加傾向が認められた。

凍結融解試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、■ 製容器を用いて、遮光下、■ ～ ■℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ 0.375 mL あたり本薬 30 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、精製白糖、ポリソルベート 80、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解・混合・ろ過、無菌ろ過・充填、試験、保管及び包装・表示・試験・保管工程からなる。

重要工程は、■ 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A 及び申請製法とする）。第Ⅱ／Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験では申請製法で製造された製剤が使用された¹⁾。

- 製法 A から申請製法：剤形（凍結乾燥製剤から液剤）及び処方の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、CEX）、浸透圧、pH、純度試験（CEX、SEC 及び CE-SDS（非還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、

¹⁾ 第Ⅲ相試験においては、充填量の異なる 80 mg 製剤も使用された

無菌、HSA 結合活性、力価（TNF α 阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。
なお、HSA 結合活性は審査の過程で設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	ホウケイ酸ガラス製シリンジ 及び ブロモブチルゴム製プランジャー ストッパー ^{c)}
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	3	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、35℃		

a) 原薬及び製剤ともに申請製法

b) 全ロットで 24 カ月まで試験継続中

c) 接液部分が 2 重でコーティングされている

長期保存試験では、[] における [] の増加傾向及び [] における [] の増加傾向が認められた。

加速試験では、[] における [] の増加傾向、[] における [] の増加傾向及び [] における [] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[] における [] の増加、[] における [] の増加及び [] における [] の増加が認められた。また、[] の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてホウケイ酸ガラス製シリンジ及びブロモブチルゴム栓を用いて、紙箱による遮光下、2～8 $^{\circ}$ C で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

➤ タンパク質含量、力価（TNF α 阻害活性）、同一性、性状、pH、[]、[]、[]、[]、製造工程由来不純物（HCP、宿主細胞由来 DNA、[]、[]、[]、[]、[]、[]）、ウイルス安全性、マイコプラズマ、エンドトキシン、バイオバーデン、添加物含量（L-ヒスチジン、ポリソルベート 80、精製白糖）

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析をもとに、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法の組合せにより本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験により TNF α 及び血清アルブミンに対する結合及び TNF α 誘発細胞傷害に対する作用が検討され、*in vivo* 試験によりマウス空気嚢モデルの TNF α 誘発細胞浸潤に対する作用及びヒト TNF 遺伝子導入マウスの関節炎に対する作用が検討された。副次的薬理試験として、ADCC 活性及び CDC 活性が検討された。また、カンクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系及び呼吸系に対する影響が検討され（5.2 参照）、カンクイザルを用いた心血管安全性薬理試験により心血管系に対する影響が検討された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TNF α 及び血清アルブミンに対する結合（CTD 4.2.1.1-1～2）

表面プラズモン共鳴法により、センサーチップ上に固相化された本薬に対する各種動物の可溶性 TNF α （0.195～100 nmol/L [ラット及びウサギは 400 nmol/L まで]）の結合が検討され、ヒト及びアカゲザル可溶性 TNF α の K_d はそれぞれ 20.2 及び 16.1 pmol/L であった一方で、マウス、ラット及びウサギ可溶性 TNF α に対する結合親和性は非常に低かった（ K_d 算出不可）。

膜結合型ヒト TNF α を発現させた CHO 細胞を用いたフローサイトメトリー法により、膜結合型 TNF α に対する本薬の結合が認められた。

表面プラズモン共鳴法により、センサーチップ上に固相化された各動物種の血清アルブミンに対する本薬（0.097～16,000 nmol/L）の結合が検討され、ヒト、アカゲザル、マウス及びラットの血清アルブミンと本薬の K_d はそれぞれ 4.28、4.46、92.2 及び 1,607 nmol/L であった。

3.1.2 TNF α 誘発細胞傷害に対する作用（CTD 4.2.1.1-3）

L929 マウス線維芽細胞において、ヒト又はアカゲザル TNF α （0.5 ng/mL）により誘導される細胞死に対する本薬及び各種 TNF 阻害薬の IC₅₀ は表 5 のとおりであった。

表 5 TNF α 誘発細胞傷害に対する各種 TNF 阻害薬の IC₅₀ (pmol/L)

TNF α	本薬	エタネルセプト	アダリムマブ	インフリキシマブ
ヒト	22.5	33.3	184	128.5
アカゲザル	9.6	17.3	135	>10,000

3.1.3 マウス空気嚢モデル細胞浸潤に対する作用（CTD 4.2.1.1-4）

BALB/c マウスの背部皮下に空気嚢を作製し、5 日後に本薬（0.0625、0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg）又は等モル濃度の対照抗体²⁾を腹腔内投与、その翌日にヒト TNF α を空気嚢に注入して炎症を惹起し、空

²⁾ 抗破傷風トキシノイド IgG1 抗体

気嚢から回収された浸出液中の総細胞数及び好中球数が検討された。浸出液中の総細胞数及び好中球数の増加は、対照抗体と比較して本薬 0.125 mg/kg 以上の投与で抑制され、TNF α により誘発される細胞浸潤に対する本薬の抑制作用が認められた。

3.1.4 ヒト TNF 遺伝子導入マウスの関節炎に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト TNF 遺伝子を導入し関節炎を惹起したマウス (Tg197 マウス) に本薬 (0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg)、インフリキシマブ (3 及び 10 mg/kg) 又は対照抗体 (抗破傷風トキソイド IgG1、10 mg/kg) を週 2 回、7 週間腹腔内投与したとき、対照抗体と比較した肉眼的関節炎スコア³⁾は、0.3 mg/kg 以上の本薬群及び全用量のインフリキシマブ群で、投与 5 週目以降から最終評価時点まで経時的な抑制傾向が認められた。また、投与 7 週後の対照抗体と比較した病理組織学的関節炎スコア⁴⁾は、0.3 mg/kg 以上の本薬群及びインフリキシマブ 10 mg/kg 投与群で抑制された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ADCC 活性および CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-6~7)

膜結合型 TNF α を発現させた NS0 マウス骨髄腫由来細胞を、本薬、アダリムマブ、インフリキシマブ 又は対照抗体⁵⁾存在下でエフェクター細胞 (ヒト NK 細胞) と共培養したとき、インフリキシマブ及びアダリムマブによる用量依存的な ADCC 活性が認められたのに対し、本薬 (最高用量 500 nmol/L) による ADCC 活性は認められなかった。

膜結合型 TNF α を発現させた CHO 細胞を、本薬、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト 又は対照抗体⁵⁾存在下で幼齢ウサギ由来補体と共培養したとき、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトによる用量依存的な CDC 活性が認められたのに対し、本薬 (最高用量 : 667 nmol/L) による CDC 活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.1.3-1)

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 15~150 mg/kg を週 1 回 5 週間静脈内又は皮下投与したとき、中枢神経系 (行動観察) 及び呼吸系 (呼吸数) に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

カニクイザルに本薬 150 mg/kg を単回静脈内投与したとき、心血管系 (心拍数、血圧及び心電図) に対する本薬投与の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び申請者の説明から、本薬の TNF α 阻害による関節炎に対する抑制作用は示唆されており、RA に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス及びサルを用いた静脈内及び皮下投与時の試験成績等が提出された。薬物動態の検討には、本薬又は本薬 ¹²⁵I 標識体が用いられ、マウス血

³⁾ 両後肢関節の腫脹、歪み、変形及び屈曲の程度を肉眼所見により 0、0.5、1、1.5、2、2.5 又は 3 点で評価

⁴⁾ 滑膜過形成、好中球浸潤、パニヌス形成、線維化、軟骨破壊又は骨びらんの程度を病理組織学的所見により 0、1、2、3、4 点で評価

⁵⁾ 抗 HIV エンベロープ IgG1 抗体

清中本薬濃度（定量下限：9.78～12.6 ng/mL）、カニクイザル血漿中本薬濃度（定量下限：6.1～9.78 ng/mL）及び乳汁中本薬濃度（定量下限：9.31 ng/mL）は ELISA により、試料中の放射能はガンマカウンターにより測定された。

血清及び血漿中 ADA（検出感度：4.57 又は 13.4 ng/mL）は、ECLIA により検出された。本薬はタンパク質製剤であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄され则认为ることから、代謝に関する検討は実施されていない。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-5）

マウス及びカニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは、マウスで 64.9%、カニクイザルで 65.9%であった。ADA の検討がなされたカニクイザルにおいて、3 mg/kg 静脈内投与群 3/3 例、3 mg/kg 皮下投与群 1/3 例で ADA の発現が認められ、100 mg/kg 静脈内投与群では ADA の発現は認められなかった。

表 6 静脈内又は皮下に本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	T _{max} (h)	CL _{total} (mL/h/kg)	Vd _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)
マウス	静脈内	2	雄 3/時点	40.8 ^{a)}	1,337	—	1.50	86.6	43.1
	皮下	2	雄 3/時点	11.6	868	24	—	—	44.8
サル	静脈内	3	雌 3	82.4±16.9 ^{a)}	10,500±2,540	—	0.300±0.081	76.5±15.1	176±41.6
		100	雌 3	2,580±181 ^{a)}	380,000±68,400	—	0.268±0.046	82.6±5.83	227±3.03
	皮下	3	雌 3	16.1±3.04	6,890±1,860	64±14	—	—	194±97.1

平均又は平均値±標準偏差、—：算出なし

a) 投与 5 分後の濃度

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3）

マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬を週 1 回静脈内又は皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態に顕著な性差は認められず、反復投与による蓄積傾向が認められた。また、本薬反復投与後の曝露量（AUC_{0-168h}）は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例した増加を示した。マウス 5 週間反復投与毒性試験では 4 例（5 回目投与 7 日後に 250 mg/kg 皮下投与群で雄 1 例、回復 28 日に 250 mg/kg 皮下投与群で雌雄各 1 例及び 250 mg/kg 静脈内投与群で雌 1 例）、カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験では 1 例（回復 28 及び 56 日に 15 mg/kg 静脈内投与群で 1 例）に ADA の発現が認められ、39 週間反復投与毒性試験では ADA の発現は認められなかった。

表 7 週 1 回本薬反復投与時の薬物動態パラメータ

種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与回数	例数 ^{a)}	C _{max} (μg/mL) ^{b)}		AUC _{0-168h} (μg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌
マウス	皮下	10	1 回目	3	45.2±2.8	51.2±4.3	3,840±157	3,690±197
			5 回目	3	82.6±4.3	88.2±5.1	5,890±516	5,980±229
		250	1 回目	3	1,940±145	1,700±318	114,000±9,130	103,000±8,090
			5 回目	3	2,420±40	2,330±254	191,000±11,300	116,000±18,300
	静脈内	10	1 回目	3	255±18	117±57	6,340±520	4,870±299
			5 回目	3	247±28	228±118	9,430±726	9,320±744
		250	1 回目	3	1,790±1,520	4,910±1,970	176,000±11,700	151,000±8,020
			5 回目	3	6,700±634	7,950±348	259,000±8,350	222,000±8,300
サル	皮下	15	1 回目	3	105±21	116±25	14,400±1,940	15,700±2,630
			5 回目	3	372±180	259±27	57,000, 34,500	37,100±4,810
		150	1 回目	6	1,110±208	1,620±146	152,000±27,700	209,000±25,100
			5 回目	6	2,830±395	3,200±767	399,000±50,700	413,000±88,200
	静脈内	15	1 回目	6	275±49	312±35	20,300±2,590	24,700±3,180
			5 回目	6	517±86	528±104	44,600±7,820	51,200±7,200
		50	1 回目	3	877±72	959±164	61,900±5,120	71,000±9,260
			5 回目	3	1,620±156	1,290±71	153,000±22,400	133,000±12,800
		150	1 回目	6	3,070±385	3,080±450	221,000±31,100	236,000±28,600
			5 回目	6	4,710±489	5,360±556	434,000±41,800	522,000±58,000
サル	皮下	150	1 回目	4	1,230±86	945±108	150,000±23,500	122,000±11,000
			39 回目	4	4,910±333	5,110±1,480	619,000±29,300	611,000±194,000
	静脈内	15	1 回目	4	288±38	267±29	20,100±3,820	20,600±1,640
			39 回目	4	527±108	505±16	56,900±8,680	55,900±3,660
		50	1 回目	4	1,100±186	1,020±53	91,900±14,400	78,100±4,590
			39 回目	4	2,400±666	2,330±841	223,000±96,200	238,000±125,000
		150	1 回目	4	2,820±364	2,810±561	203,000±21,800	215,000±28,600
			39 回目	4	7,890±2,920	6,020±1,400	813,000±255,000	675,000±272,000

平均値±標準偏差、2 例の場合は個別値記載

a) 原則として雌雄同数。サル皮下投与 150 mg/kg の 39 回目のみ、雄 3 例、雌 4 例

b) 静脈内投与では投与 5 分後の濃度

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-1)

妊娠カニクイザル（各群 12 例）に本薬 15 及び 150 mg/kg を妊娠 20 日後から 48 日後まで週 1 回反復静脈内投与したとき、妊娠 100 日後の血漿中本薬濃度（例数はそれぞれ 8 及び 10 例）は、母動物ではそれぞれ 5.72±2.60 及び 55.02±35.20 μg/mL、胎児ではそれぞれ 0.17±0.09 及び 1.03±0.54 μg/mL であり、本薬は胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。母動物及び胎児のいずれにおいても ADA の発現が認められなかった。

4.2.2 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄性 B6CBAF1/J マウス（各 10 又は 5 例/時点）⁶⁾に本薬 ¹²⁵I 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能濃度は投与 24 時間以内にすべての組織で最高濃度に達し、その後、経時的に低下した。血清中の放射能濃度が最も高く、次いで、肺、皮膚、心臓、腎臓、脾臓などで比較的高い放射能濃度が示されたが、投与 408 時間後までの各測定時点における組織／血清中放射能濃度比は、多くの組織で 0.2 未満であった。

⁶⁾ 1、48、72、168 時間は各 10 例、5、24、336、408 時間は各 5 例で測定された

4.3 排泄

4.3.1 乳汁移行性 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザル（各群 16 例）に本薬 15 及び 150 mg/kg を妊娠 20 日後から自然分娩まで及び授乳 7 日後から 28 日後まで週 1 回反復静脈内投与したとき、授乳 14、28、90 日目の乳汁中濃度の血漿中濃度に対する比率は 0.1～0.4% であり、わずかに乳汁中へ分泌することが示唆された（表 8）。15 mg/kg 群の 5 例に ADA の発現が認められた。

表 8 血漿中及び乳汁中本薬濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg)	測定対象	授乳 14 日目	授乳 28 日目	授乳 90 日目
15	血漿	253±85.6 (11)	312±96.1 (11)	5.99±5.89 (10)
	乳汁	0.664±0.268 (11)	0.699±0.399 (11)	0.00660±0.00723 (10)
150	血漿	2,740±610 (8)	3,070±878 (8)	60.0±39.7 (7)
	乳汁	4.97±1.44 (8)	5.61±1.45 (8)	0.0860±0.0643 (8)

平均値±標準偏差 (例数)

4.4 薬物相互作用

4.4.1 ヒト血漿タンパク結合に対する影響 (CTD 4.2.2.6-1)

平衡透析法により、ヒト血漿タンパク質とワルファリンの結合に対する本薬の影響が検討され、本薬 0、2.1、100 µg/mL 存在下、ヒト血漿タンパク質に対するワルファリン ³H 標識体 1 µg/mL の結合率はそれぞれ 97.7、97.6、97.7%、ワルファリン ³H 標識体 7 µg/mL の結合率はそれぞれ 97.6、97.4、97.7% であり、本薬による影響は認められなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、本剤の臨床使用にあたり薬物動態学的観点から懸念は示唆されていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験として組織交差反応性試験が実施された。本薬は、サルの TNFα に対する阻害活性を有することから（3.1.2 参照）、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、本薬の急性毒性及び概略の致死量は、カニクイザルを用いた 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験において評価され、死亡例及び急性症状は認められなかったことから（5.2 参照）、本薬の概略の致死量は、皮下投与及び静脈内投与いずれも 150 mg/kg 超と判断されている。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 5 及び 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験が実施された（表 9）。本薬の 39 週間反復投与により、脾臓の胚中心細胞数減少、細菌感染による腸管壊死・炎症性変化、敗血症及び便性状変化、皮膚の炎症及び潰瘍等が認められ、TNFα 阻害活性に関連した異常所見と判断された。また、150 mg/kg の皮下投与で腸管壊死及び敗血症により死亡例が認められた。なお、5 週

間反復投与時に認められた血液学的・血液生化学的検査の異常値は、病理組織学的検査で当該異常に関連する変化が認められないことから毒性とは判断されていない。

表 9 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	皮下、 静脈内	5 週 (1 回/週) + 休薬 8 週間	0 ^{a),b)} 、15、150 (皮下) 0 ^{a),b)} 、15、50、 150 (静脈内)	皮下 ≥15: 血中好中球・白血球数高値 (雌)、血中アルブミン・カルシウム低値 (雌) 150: 血中総グロブリン高値 (雌) 回復性: あり 静脈内 所見なし	皮下: 150 静脈内: 150	4.2.3.2-2
	皮下、 静脈内	39 週 (1 回/週)	0 ^{a),b)} 、150 (皮下) 0 ^{a),b)} 、15、50、 150 (静脈内)	皮下 死亡: 150 (1/4 例: 雄) 【死亡例】 液状便、嘔吐、便排泄減少、摂餌量減少、小腸・大腸の壊死性炎症、脾臓赤脾髄壊死・白脾髄細胞密度減少、肝臓巣状壊死、胸腺細胞密度減少、小腸・大腸・脾臓・肝臓グラム陰性球桿菌 【生存例】 150: 摂餌量減少、口・鼻・鼻口部・顔の皮膚乾燥・発赤・腫脹、脾臓細胞密度減少、液状便 ^{c)} 、小腸・大腸の粘膜上皮杯細胞増加・上皮細胞分裂像増加 (雄雌)、皮膚の蜂巣炎 (雌)、血中リンパ球数・フィブリノゲン・グロブリン高値、顔・口唇皮膚痂皮・表皮/真皮炎症 (雄) 静脈内 ≥15: 大腸の粘膜上皮杯細胞増加・上皮細胞分裂像増加 (雄雌)、液状便 ^{c)} 、小腸の粘膜上皮杯細胞増加・上皮細胞分裂像増加 ^{d)} (雄)、摂餌量減少、口・鼻・鼻口部・顔の皮膚乾燥・発赤、脾臓細胞密度減少 (雌) ≥50: 液状便 ^{c)} 、皮膚痂皮・表皮/真皮炎症、小腸の粘膜上皮杯細胞増加・上皮細胞分裂像増加 (雌) 150: 血中リンパ球数・グロブリン・フィブリノゲン高値、皮膚潰瘍、口・鼻口部の腫脹 (雌)	皮下: 150 静脈内: 150	4.2.3.2-3

a) 溶媒: ■ mmol/L L-ヒスチジン、■ % ショ糖、■ % ポリソルベート 80 水溶液 (pH ■)

b) 対照群は 1 群のみとし、この群の動物には皮下及び静脈内投与の両経路で溶媒を投与した

c) 便性状変化を認めた一部の個体の糞便でカンピロバクターが検出

d) 150 mg/kg/週群を除く

5.3 遺伝毒性試験

本薬はラマ抗体の可変領域のヒト化単一ドメイン及び天然型のアミノ酸で構成されるリンカーからなるタンパク質製剤であり、核膜を通過せず DNA 及び染色体と直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の TNFα に対する結合親和性が非常に低いことから (3.1.1 参照)、標準的なげっ歯類を用いた発がん性評価は困難と判断され、がん原性試験は実施されていない。なお、カニクイザル 39 週間 (週 1 回投与) 皮下及び静脈内反復投与毒性試験でがん原性を示唆する増殖性・前がん病変は認められていない (5.2 参照)。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験の性成熟に達していた個体において、受胎能への影響は認められなかった（5.2 参照）。また、生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験が実施され（表 10）、胚・胎児発生に関する試験では、母動物及び胚・胎児に対する本薬投与の影響は認められなかった。一方、出生前及び出生後の発生に関する試験では、本薬投与に関連した異常所見として、子宮の細菌感染・敗血症、流産・子宮内胎児死亡の発現頻度上昇が認められ、本薬 15 mg/kg を投与した母動物からの出生児 1 例が出生後 42 日で死亡し、泌尿器系の器官に細菌感染に関連した所見が認められた。

表 10 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌 カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～48 日 (1 回/週)	0 ^{a)} 、15、 150	母動物：所見なし 胚・胎児：所見なし	母動物 (一般毒性、生殖能)：150 胚・胎児：150	4.2.3.5.2-1
出生前及び出生後の発生に関する試験	雌 カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～分娩 (1 回/週) 授乳 7～28 日 (1 回/週)	0 ^{b)} 、15、 150	母動物： ≥15：分娩時子宮細菌感染・敗血症 150：流産 胎児： 150：胎児死亡 出生児： 死亡：15（1/11 例） 死亡例：腎臓多巣性結節、腎臓の間質／血管周囲の単核細胞浸潤・尿細管の好中球浸潤、膀胱粘膜下組織の単核細胞・好酸球・好中球浸潤	母動物：15 胎児・出生児：15	4.2.3.5.3-1

a) 溶媒：■ mmol/L L-ヒスチジン、■ % ショ糖、■ % ポリソルベート 80 水溶液（pH ■）
b) 溶媒：20 mmol/L L-ヒスチジン、7.5% ショ糖、0.01% ポリソルベート 80 水溶液（pH 6.0）

5.6 その他の試験

5.6.1 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、カニクイザルを用いた皮下及び静脈内反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、安全性上の懸念は低いと判断されている。

5.6.2 組織交差性試験

ヒト及びサルの正常組織の凍結切片を用いた組織交差性試験が実施⁷⁾され、表 11 に示す組織における交差性が認められた。当該組織について、本薬の反復投与毒性試験で異常所見は認められていないことから（5.2 参照）、安全性上の懸念は低いと判断されている。

⁷⁾ 本薬の TNFα 特異的結合を評価するため、5%の HSA 存在下で実施された

表 11 組織交差性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト、カニクイザル正常組織	凍結切片に 5%HSA 存在下で本薬（10、50 µg/mL）を処理し、酵素抗体法により組織への結合を検出	ヒト： 好酸球・単核細胞・白血球の細胞質及び細胞膜、前立腺平滑筋細胞の細胞膜、平滑筋組織の細胞質（肺血管、食道、胃、結腸、膀胱、前立腺、子宮体部及び頸部）、膀胱上皮細胞の細胞質 カニクイザル： 単核細胞の細胞質及び細胞膜、平滑筋組織の細胞質（肺・心臓血管、食道、胃、小腸、結腸、尿管、膀胱、前立腺、卵管、子宮体部及び頸部、皮膚立毛筋）、皮膚汗腺上皮・脂肪組織の細胞質	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 免疫系への影響について

機構は、本薬のカニクイザルへの 39 週間反復投与で認められた細菌感染等の所見について、TNFα 阻害による易感染性に関連した有害な作用と考える。本薬の易感染性に起因する新規の感染性疾患の発現リスク、及び感染性疾患を有するヒトに対する本剤の安全性については、臨床試験の成績を踏まえた十分な検討が必要と考える（7.R.3 参照）。

5.R.2 胚・胎児及び出生児への影響について

機構は、胚、胎児及び出生児への影響について、以下のように考える。

本薬は胎盤移行性を示し（4.2.1 参照）、本薬を妊娠カニクイザルへ投与した場合に認められた細菌感染に起因すると考えられる流産及び胎児死亡は、他の既承認の TNF 阻害薬では認められていない変化であり、本薬の低用量群で認められた細菌感染に伴う出生児の死亡について、本薬投与の影響を明確に否定できない。本薬の胚・胎児試験では妊娠維持に影響は認められていないものの（5.5 参照）、本薬による易感染性に伴い、二次的にカニクイザルの妊娠維持、胎児及び出生児生存に対して悪影響を及ぼした可能性がある。一方、本剤の臨床試験に妊婦は組み入れられていないものの、臨床試験における感染症に関する有害事象の発現状況等を踏まえ、生殖発生毒性試験で認められた易感染性に関連した異常所見に対するヒトでの安全性上の懸念について判断したい（7.R.3 参照）。

5.R.3 長期投与時の発がん性リスクについて

機構は、本剤のヒトへの発がん性リスクについて、以下のように考える。

文献等において、TNFα の中和作用が、がんの増殖・転移を促進する可能性は低いとの報告（Br J of Cancer 2004; 90: 1279-84 等）もあるものの、本剤はげっ歯類の TNFα に対する阻害活性を有しないことから、長期投与時のがん原性を評価する適切な試験系がなく、非臨床評価には限界がある。また、他の TNF 阻害薬の添付文書⁸⁾において、TNF 阻害薬の投与により悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の報告及び因果関係は明確ではないが悪性腫瘍の発現に注意する旨の注意喚起がなされており、RMP の重要な潜在的リスクにも設定されていることを踏まえると、本剤の臨床での長期投与においても、他の TNF 阻害薬と同様に潜在的なヒト悪性腫瘍の発生リスクを有する可能性も否定できない。したがって、臨床における患者への長期投与時の悪性腫瘍の発生リスクについては、臨床試験成績を踏まえて判断したい（7.R.3 参照）。なお、申請者は、添付文書において本剤を含む TNF 阻害薬で認められた悪性腫瘍のリスク及び本

⁸⁾ 「レミケード点滴静注用 100」添付文書 第 1 版 2019 年 5 月改訂、「エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 他」添付文書第 2 版 2019 年 12 月改訂、「ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 他」添付文書 第 2 版 2020 年 11 月改訂、「シムジア皮下注 200mg シリンジ他」添付文書 第 3 版 2019 年 12 月改訂、「シンボニー皮下注 50 mg シリンジ他」添付文書第 2 版 2020 年 4 月改訂

剤の臨床試験における悪性腫瘍の発現状況について情報提供するとともに、本剤投与時の悪性腫瘍の発生について継続的な観察を実施すると説明している。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は ELISA（定量下限：8.00、9.32 又は 100 ng/mL）により測定された。ADA は ELISA、ECLIA 及び酸解離 ECLIA（検出感度はそれぞれ 282、75.0 及び 21.6 ng/mL）により、中和抗体は ELISA 及び酸解離 ELISA（検出感度はそれぞれ未評価及び 187 ng/mL）により検出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.4 項に記載した。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はオゾラリズマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（1001-JA 試験〔CTD 5.3.3.1-1〕）及び RA 患者を対象とした国内第 I／II 相試験（2001-JA 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）、国内第 II／III 相試験（3000-JA 試験〔CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4〕）、国内第 III 相試験（3001-JA 試験〔CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-4〕）の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：1001-JA 試験〔2008 年 12 月～2009 年 11 月〕）

健康成人に本剤 1.5～200 mg を単回皮下投与又は本剤 25 若しくは 200 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。本剤を皮下投与したとき、10～200 mg の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量依存的に増加した。本剤 25 mg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 80.1% であった。ADA は、200 mg 静脈内投与群 1 例ではベースライン時及び投与後⁹⁾、1.5 mg 皮下投与群 2 例及び 4 mg 皮下投与群 4 例では投与後のみで認められ、ADA 発現例全例に中和抗体が認められた。

表 12 単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F ^{c)} (mL/h)	$V_z/F^{d)}$ (L)
皮下	1.5	6	0.217±0.0400	112±23 ^{a)}	144 [120, 144]	8.43±2.77 ^{a)}	13.8±2.48 ^{a)}	3.90±0.91 ^{a)}
	4	6	0.554±0.0753	255±109 ^{b)}	144 [144, 287]	5.91±3.62 ^{b)}	18.1±8.92 ^{b)}	3.10±0.70 ^{b)}
	10	6	1.72±0.463	813±315	144 [96.2, 144]	8.25±3.41	14.8±8.22	3.49±0.41
	25	6	6.11±2.61	2,740±1,170	289 [288, 504]	6.87±4.65	10.8±4.89	2.08±0.93
	50	6	6.76±1.08	3,300±1,130	144 [59.9, 144]	8.41±4.34	17.7±9.54	4.18±1.26
	100	6	15.9±2.54	9,550±2,190	60 [24.0, 144]	11.5±2.82	11.0±2.66	4.22±0.76
	200	6	34.5±3.16	20,700±3,220	72 [48.0, 433]	14.8±1.43	9.84±1.43	4.98±0.36
静脈内	25	6	13.8±1.11	3,420±301	1.02 [1.00, 1.03]	8.51±1.55	7.32±0.62	2.13±0.26
	200	6	85.6±8.72	25,000±4,410	1.01 [1.00, 4.00]	14.8±2.54	8.20±1.40	4.13±0.36

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値〔範囲〕

a) 4 例、b) 3 例、c) 静注内は CL、d) 静注内は V_z

6.2.2 関節リウマチ患者における検討

6.2.2.1 国内第 I／II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：2001-JA 試験〔2009 年 9 月～2010 年 9 月〕）

日本人 RA 患者に本剤 10～80 mg を 4 週間隔又は 8 週間隔で 16 週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。ADA は、ベースライン時にプラセボ群 3 例、本群 18 例で認め

⁹⁾ 抗体価はベースライン時と比較して増加していない

られており、投与開始後には、新たにプラセボ群 1 例、本剤群 22 例に認められ、うち本剤群 1 例では中和抗体が認められた。

表 13 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	測定日	例 数	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (day)	CL/F (mL/h)	V _z /F (L)
Q4W	10	1	4	1.31±0.48	610±243	129 [71.2, 311]	12.8±5.96	14.0±5.60	5.43±1.82
		84	4	1.90±0.56	872±363	107 [41.2, 167]	9.35±4.07	12.8±4.48	3.86±1.44
	30	1	6	6.16±1.02	2,840±459	130 [46.7, 166]	16.3±3.38	7.31±1.79	3.99±0.58
		84	6	9.29±2.05	4,240±1,120	71.7 [46.2, 143]	15.9±5.85	7.56±2.26	3.86±0.96
	80	1	9	15.4±6.33	7,080±3,040	141 [42.3, 383]	18.0±6.16	8.55±4.21	4.63±1.33
		84	9	22.9±8.53	10,700±5,060	93.2 [21.1, 166]	14.1±5.57	8.74±3.31	3.82±1.46
Q8W	10	1	8	1.76±0.69	868±441	69.5 [21.7, 168]	8.25±4.75	14.9±9.26	3.21±0.94
		56	7	1.87±0.61	1,000±470 ^{a)}	46.9 [22.6, 166]	8.98±4.00 ^{a)}	13.1±8.29 ^{a)}	3.48±1.41 ^{a)}
	80	1	7	15.0±4.49	8,670±2,250	140 [43.1, 167]	14.7±3.18	8.94±2.22	4.51±1.40
		56	7	16.9±4.54	9,000±1,480	114 [24.6, 168]	13.3±3.50	9.07±1.26	4.13±1.15

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、Q4W：4週間隔、Q8W：8週間隔

a) 6 例

6.2.2.2 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4：3000-JA 試験〔2018 年 9 月～2020 年 10 月〕）

日本人 RA 患者に本剤 30 mg 又は 80 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、初回投与後の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。また、本剤を反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度推移は表 15 のとおりであり、投与 16 週までに定常状態に到達することが示唆された。また、52 週時までの ADA 及び中和抗体の発現状況¹⁰⁾は表 16 のとおりであった。

表 14 初回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	例 数	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (day)	CL/F (mL/h)	V _z /F (L)
30 mg	77	4.55±1.18	2,040±518 ^{a)}	144 [23.2, 336]	18.2±8.21 ^{b)}	10.4±3.91 ^{b)}	5.88±1.72 ^{b)}
80 mg	80	12.5±2.84	5,530±1,100	144 [22.1, 212]	17.9±5.98	9.92±2.93	5.71±1.09

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

a) 76 例、b) 74 例

表 15 反復投与したときの血漿中本薬トラフ濃度推移 (μg/mL)

投与量	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後	40 週後	52 週後
30 mg	1.75±0.66 (139)	2.22±1.06 (142)	2.45±1.20 (138)	2.53±1.12 (132)	2.53±1.23 (125)	2.49±1.13 (125)
80 mg	4.94±1.63 (150)	6.54±2.36 (148)	7.19±2.88 (145)	7.38±3.16 (132)	7.11±3.01 (141)	6.98±2.96 (139)

平均値±標準偏差 (測定例数)

¹⁰⁾ 3000-JA 試験及び 3001-JA 試験における各被験者の免疫原性評価の定義は次のとおり

- ・ ADA 不確定：最終評価時点（中止時を含む）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
- ・ ADA 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すべて 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すべて 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て 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て 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
- ・ 中和抗体不確定：ADA 不確定と判定された被験者、又はいずれの時点でも中和抗体評価が不確定の被験者
- ・ 中和抗体陰性：ADA 陰性と判定された被験者、又は中和抗体評価可能な全時点で中和抗体評価が陰性であった被験者
- ・ 中和抗体陽性：中和抗体評価が一時点でも陽性であった被験者

表 16 52 週時までの ADA 及び中和抗体の発現状況

投与群	例数	ADA 陰性	BL-ADA 陽性	TB/TI-ADA 陽性	中和抗体陽性
プラセボ→30 mg	44	27.3 (12)	56.8 (25)	15.9 (7)	9.1 (4)
プラセボ→80 mg	23	26.1 (6)	30.4 (7)	43.5 (10)	17.4 (4)
30 mg	143	28.0 (40)	41.3 (59)	30.8 (44)	7.0 (10)
30 mg→80 mg	9	22.2 (2)	44.4 (4)	33.3 (3)	22.2 (2)
80 mg	154	33.1 (51)	37.7 (58)	29.2 (45)	5.2 (8)

全例に対する割合% (例数)

6.2.2.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-4 : 3001-JA 試験 [2018 年 10 月～2020 年 10 月])

日本人 RA 患者に本剤 30 mg 又は 80 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度推移は表 17 のとおりであり、投与 16 週までに定常状態に到達することが示唆された。また、投与 52 週時までの ADA 及び中和抗体の発現状況¹⁰⁾は、表 18 のとおりであった。

表 17 反復投与時の血漿中本薬トラフ濃度推移 (μg/mL)

投与量	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後	52 週後
30 mg	1.29±0.89 (93)	1.63±1.2 (90)	1.83±1.4 (89)	1.98±1.4 (84)	2.05±1.4 (68)
80 mg	4.01±1.8 (45)	5.58±2.4 (45)	6.18±2.3 (39)	7.16±2.6 (38)	6.63±2.4 (33)

平均値±標準偏差 (測定例数)

表 18 52 週時までの ADA 及び中和抗体の発現状況

投与群	例数	陰性	BL-ADA 陽性	TB/TI-ADA 陽性	中和抗体陽性
30 mg	94	10.6 (10)	42.6 (40)	46.8 (44)	27.7 (26)
80 mg	46	28.3 (13)	32.6 (15)	39.1 (18)	2.2 (1)

全例に対する割合% (例数)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ADA について

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の本剤 30 mg 及び 80 mg 群における ADA 及び中和抗体発現別の血漿中トラフ濃度推移は表 19 のとおりであった。

表 19 ADA 及び中和抗体の発現状況別の血漿中トラフ濃度推移

試験	投与群	ADA 及び中和抗体の 発現状況		4 週後	8 週後	16 週後	24 週後	52 週後
3000-JA	30 mg	ADA	陰性	1.75±0.494 (40)	2.33±0.826 (40)	2.61±0.848 (39)	2.59±0.865 (35)	2.68±0.871 (33)
			BL-ADA 陽性	1.85±0.754 (55)	2.30±1.29 (58)	2.58±1.41 (56)	2.67±1.30 (55)	2.59±1.31 (52)
			TB/TI-ADA 陽性	1.62±0.650 (44)	2.01±0.909 (44)	2.15±1.14 (43)	2.30±1.01 (42)	2.22±1.04 (40)
		中和 抗体	陰性	1.74±0.661 (129)	2.23±1.06 (132)	2.50±1.17 (128)	2.56±1.10 (122)	2.54±1.10 (116)
			陽性	1.87±0.631 (10)	2.08±1.23 (10)	1.86±1.42 (10)	2.20±1.35 (10)	1.89±1.41 (9)
			陽性	1.87±0.631 (10)	2.08±1.23 (10)	1.86±1.42 (10)	2.20±1.35 (10)	1.89±1.41 (9)
	80 mg	ADA	陰性	5.11±1.50 (50)	6.97±2.29 (49)	7.41±2.86 (48)	7.90±2.93 (44)	7.23±2.75 (46)
			BL-ADA 陽性	4.97±1.67 (55)	6.57±2.44 (55)	7.56±2.92 (55)	7.05±3.56 (52)	7.01±3.50 (52)
			TB/TI-ADA 陽性	4.72±1.72 (45)	6.02±2.29 (44)	6.46±2.79 (42)	7.20±2.81 (36)	6.66±2.42 (41)
		中和 抗体	陰性	4.93±1.57 (142)	6.62±2.27 (140)	7.27±2.84 (137)	7.49±3.09 (125)	6.98±2.93(131)
			陽性	5.20±2.56 (8)	5.16±3.50 (8)	5.86±3.52 (8)	5.28±3.97 (7)	6.90±3.58(8)
			陽性	5.20±2.56 (8)	5.16±3.50 (8)	5.86±3.52 (8)	5.28±3.97 (7)	6.90±3.58(8)
3001-JA	30 mg	ADA	陰性	1.86±0.510 (9)	2.47±0.677 (9)	2.44±0.445 (8)	2.67±0.885 (8)	2.74±1.03(6)
			BL-ADA 陽性	1.55±0.836 (40)	1.91±1.28 (38)	2.22±1.50 (38)	2.43±1.39 (35)	2.43±1.41(27)
			TB/TI-ADA 陽性	0.929±0.856 (44)	1.20±1.14 (43)	1.38±1.36 (43)	1.46±1.32 (41)	1.64±1.43(35)
		中和 抗体	陰性	1.61±0.755 (67)	2.15±1.00 (64)	2.43±1.21 (64)	2.47±1.19 (64)	2.61±1.16(52)
			陽性	0.457±0.624 (26)	— (26)	— (25)	— (20)	— (16)
			陽性	0.457±0.624 (26)	— (26)	— (25)	— (20)	— (16)
	80 mg	ADA	陰性	3.89±1.58 (13)	5.94±2.27 (13)	6.32±1.82 (12)	7.12±1.93 (12)	7.11±2.06 (11)
			BL-ADA 陽性	4.73±1.30 (15)	5.99±1.86 (15)	6.33±2.55 (14)	6.62±2.38 (14)	6.66±2.47 (11)
			TB/TI-ADA 陽性	3.46±2.34 (17)	4.93±2.96 (17)	5.88±2.76 (13)	7.84±3.45 (12)	6.11±2.89 (11)
		中和 抗体	陰性	4.10±1.79 (44)	5.67±2.39 (44)	6.18±2.38 (39)	7.16±2.62 (38)	6.63±2.45 (33)
			陽性	— (1)	1.64 (1)	— (0)	— (0)	— (0)
			陽性	— (1)	1.64 (1)	— (0)	— (0)	— (0)

平均値±標準偏差 (例数)、1 例の場合は個別値記載、

—: 欠測、不採用又は定量限界未満である検体が半数以上となったため算出されなかった

また、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験における ADA 及び中和抗体の発現状況別の各評価時点における ACR20 改善率及び試験終了時の有害事象の発現率はそれぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 ADA 及び中和抗体の発現状況別の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)

試験	評価時点	投与群	ADA			中和抗体	
			陰性	BL-ADA 陽性	TB/TI-ADA 陽性	陰性	陽性
3000-JA	16 週	30 mg	88.9 (40/45)	74.2 (46/62)	81.4 (35/43)	81.8 (121/148)	0 (0/2)
		80 mg	76.9 (30/39)	82.8 (48/58)	67.5 (27/40)	76.7 (102/133)	75.0 (3/4)
	52 週	30 mg	90.0 (36/40)	93.2 (55/59)	93.2 (41/44)	92.5 (123/133)	90.0 (9/10)
		80 mg	90.2 (46/51)	91.2 (52/57)	81.8 (36/44)	88.2 (127/144)	87.5 (7/8)
3001-JA	24 週	30 mg	54.5 (6/11)	75.6 (31/41)	65.0 (26/40)	74.3 (55/74)	44.4 (8/18)
		80 mg	92.3 (12/13)	62.5 (10/16)	68.8 (11/16)	72.7 (32/44)	100 (1/1)
	52 週	30 mg	70.0 (7/10)	74.4 (29/39)	72.7 (32/44)	75.0 (51/68)	68.0 (17/25)
		80 mg	91.7 (11/12)	86.7 (13/15)	66.7 (12/18)	79.5 (35/44)	100 (1/1)

全例に対する割合% (例数)

表 21 ADA 及び中和抗体の発現状況別の試験終了時の有害事象発現頻度 (安全性解析対象集団)

試験	投与群	ADA			中和抗体	
		陰性	BL-ADA 陽性	TB/TI-ADA 陽性	陰性	陽性
3000-JA	30 mg	85.0 (34/40)	91.5 (54/59)	93.2 (41/44)	89.5 (119/133)	100 (10/10)
	80 mg	94.1 (48/51)	87.9 (51/58)	84.4 (38/45)	88.4 (129/146)	100 (8/8)
3001-JA	30 mg	80.0 (8/10)	87.5 (35/40)	75.0 (33/44)	85.3 (58/68)	69.2 (18/26)
	80 mg	92.3 (12/13)	93.3 (14/15)	94.4 (17/18)	93.3 (42/45)	100 (1/1)

全例に対する割合% (例数)

機構は、ADA 及び中和抗体の発現状況が本剤の血漿中トラフ濃度、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように考える。

ADA の発現により、3001-JA 試験の本剤 30 mg 群では、ADA 陰性例よりも TB/TI-ADA 陽性例で血漿中トラフ濃度が低い傾向が認められたものの (表 19)、本剤の有効性及び安全性への顕著な影響は認められなかった (表 20 及び表 21)。また、その他の群では ADA の発現による本剤の有効性及び安全性への明確な影響が認められなかった。

中和抗体の発現に関して、3000-JA 試験では陰性例、陽性例で血漿中トラフ濃度推移に一貫した傾向は認められなかった一方、3001-JA 試験では陽性例の血漿中トラフ濃度が定量下限未満である時点が多く、本薬の薬物動態への影響が示唆された (表 19)。また、中和抗体陽性例が少なく影響は明確ではなかったものの、中和抗体の発現により有効性が減弱する傾向が認められた一方、安全性については中和抗体の発現の有無による明らかな差は認められなかった (表 20 及び表 21)。

以上のように、現時点までに得られている情報は限られており、明確な結論を示すことは困難であるものの、中和抗体を発現した被験者においては本薬血漿中濃度の低下及び効果が減弱する可能性があることから、本剤の臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況や中和抗体発現に伴う効果減弱の可能性について添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後において ADA や中和抗体の影響に関する新たな情報が得られた場合には、当該情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 22 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 22 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	3000-JA	II/III	MTX 効果不十分な RA 患者	①152 ②154 ③75	一定用量の MTX 併用下で ①本剤 30 mg を 4 週間隔皮下投与 ②本剤 80 mg を 4 週間隔皮下投与 ③プラセボを 4 週間隔皮下投与	有効性 安全性 薬物動態
国内	3001-JA	III	MTX 非併用の RA 患者	①94 ②46	①本剤 30 mg を 4 週間隔皮下投与 ②本剤 80 mg を 4 週間隔皮下投与	安全性 有効性 薬物動態

7.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4 : TS152-3000-JA 試験 [2018 年 9 月～2020 年 10 月])

MTX 効果不十分な RA 患者 (目標例数 370 例¹¹⁾ [30 mg 群 148 例、80 mg 群 148 例、プラセボ群 74 例]) を対象に、MTX 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本試験の主な選択基準は表 23 のとおりであった。

表 23 主な選択基準

1. ACR の 2010 年改訂 RA 分類基準により RA と診断された
2. スクリーニング及びベースライン時の関節評価で、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上
3. スクリーニング時の高感度 CRP が 6 mg/L 以上又は ESR が 28 mm/h 以上
4. 3 カ月以上の MTX 治療歴があり、少なくともベースラインの 6 週間以上前から用量 (6～16 mg/週) に変更がなく、治療を継続している
5. 20 歳以上 75 歳以下

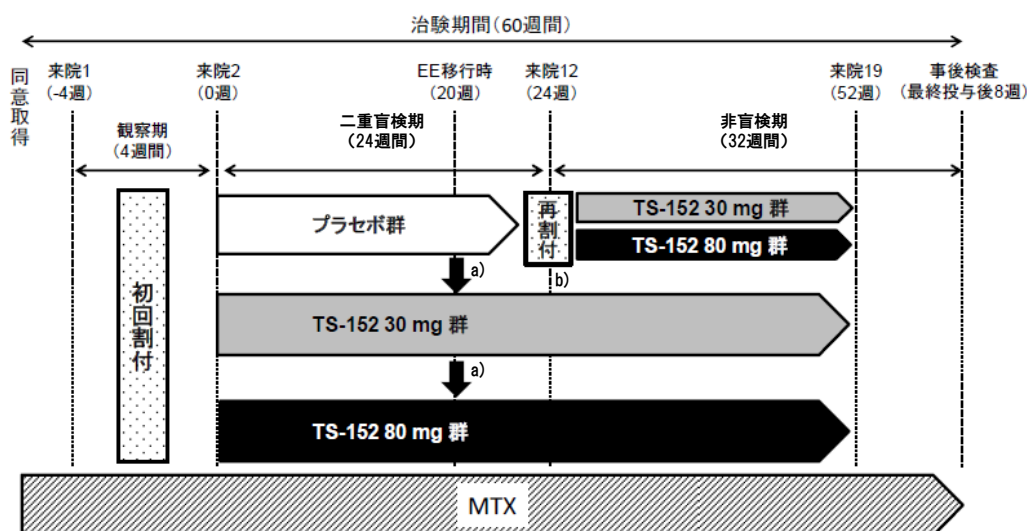


図 1 試験デザイン (国内 II/III 相試験 [3000-JA 試験])

- a) Early Escape (EE) 基準 [16 週時の圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が 0 週からいずれも 20%未満] に該当した場合、20 週以降、プラセボ群には本剤 30 mg、本剤 30 mg 群には本剤 80 mg が非盲検 (20 週時のみ二重盲検下) で投与された。なお、本剤 80 mg 投与例は EE 基準に該当した場合でも投与量は維持された
- b) プラセボ群で EE 基準に該当せず、20 週まで投与完了した被験者は、本剤 30 mg 群又は本剤 80 mg 群に 1:1 で割り付けられ、非盲検で本剤が投与された

本試験は 2 つの投与期 (二重盲検期 : 投与 24 週まで、非盲検期 : 24 週以降) から構成された。

¹¹⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における ACR20%改善率の期待改善率は、本剤 30 mg 及び 80 mg 群で共に 66%、プラセボ群で 40% と仮定され、有意水準両側 2.5% の下、各本剤群とプラセボ群の比較において検出力 90% を確保でき、また中止率 10% を考慮した結果、必要な被験者数は計 370 例と算出された。また、もう一つの主要評価項目とされた投与 24 週時における mTSS のベースラインからの期待変化量は、本剤 30 mg 及び 80 mg 群で共に 0.21、プラセボ群で 2.78、各投与群の標準偏差を 3.4 と仮定され、有意水準両側 2.5% の下、計 370 例のとき、各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 99.89% と算出された

用法・用量は、一定用量の MTX 併用下¹²⁾で本剤 30、80 mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与すると設定された。また、投与 20 週まで完了したプラセボ群の被験者は、投与 24 週時に本剤 30 mg 群又は 80 mg 群に再割付され、以降本剤 30 mg 又は 80 mg を 4 週間隔、投与 24 週時は盲検下、28 週以降は非盲検下で皮下投与することとされた。なお、投与 16 週時における圧痛関節数及び腫脹関節数のベースライン時からの改善がいずれも 20%未満であった被験者は、プラセボ群は本剤 30 mg 及び本剤 30 mg 群は本剤 80 mg 群に変更され（本剤 80 mg 群は変更なし）、投与 20 週時及び 24 週時のみ二重盲検下で、以降は非盲検下で投与された（図 1）。

無作為化¹³⁾された 395 例のうち、治験薬が投与されなかった 14 例を除いた 381 例（30 mg 群 152 例、80 mg 群 154 例、プラセボ群 75 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期（投与 24 週まで）の中止例は、30 mg 群 7.2%（11/152 例）、80 mg 群 6.5%（10/154 例）、プラセボ群 10.7%（8/75 例）に認められ、主な中止理由は、被験者による申し出（30 mg 群 2.0%〔3/152 例〕、80 mg 群 1.3%〔2/154 例〕、プラセボ群 8.0%〔6/75 例〕）、有害事象（30 mg 群 3.3%〔5/152 例〕、80 mg 群 3.9%〔6/154 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における ACR20%改善率及び投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量は、表 24 及び図 2 のとおりであり、ACR20%改善率については、本剤 30 mg 及び 80 mg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められたが、mTSS のベースラインからの変化量については、本剤 30 mg 及び 80 mg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められなかった。

表 24 有効性の主要評価項目の成績（FAS）

	30mg 群	80 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時の ACR20%改善率	79.6 (121/152)	75.3 (116/154)	37.3 (28/75)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	42.1 [28.7, 53.7]	37.9 [24.4, 49.7]	—
p 値 ^{b), d)}	<0.001	<0.001	—
投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量	0.6±2.3 (148)	0.5±1.8 (153)	0.9±1.9 (74)
プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	-0.3 [-0.8, 0.3]	-0.5 [-1.0, 0.1]	—
p 値 ^{c), d)}	0.359	0.117	—

ACR20 改善率：%（例数）、mTSS のベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（評価例数）

欠測値について ACR20%改善率は LOCF、mTSS のベースラインからの変化量は線形外挿法により補完された。なお、治験薬投与後に mTSS が観測されなかった被験者は mTSS の解析から除外された

a) TNF 阻害薬の使用歴を層別因子とした Mantel-Haenszel の方法

b) TNF 阻害薬の使用歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c) ベースライン及び TNF 阻害薬の使用歴を共変量とした共分散分析モデル

d) 試験全体の有意水準は両側 5%とし、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた（詳細は 10 項参照）

¹²⁾ 治療期間中は MTX（6～16 mg/週）の併用を必須とし、治療期間中は用法・用量の変更なく継続し、二重盲検期を通して 2/3 以上（規定用量に対する服薬用量の割合）投与することとされた。ただし、安全性上やむを得ない場合に限り、二重盲検期でも MTX の減量あるいは 8 週間未満の休薬を可能とされた。非盲検期では被験者の症状に合わせて MTX の用法・用量の変更は可能とされた

¹³⁾ TNF 阻害薬の使用歴〔なし、あり（1 剤）、あり（2 剤以上）〕を層別因子とした

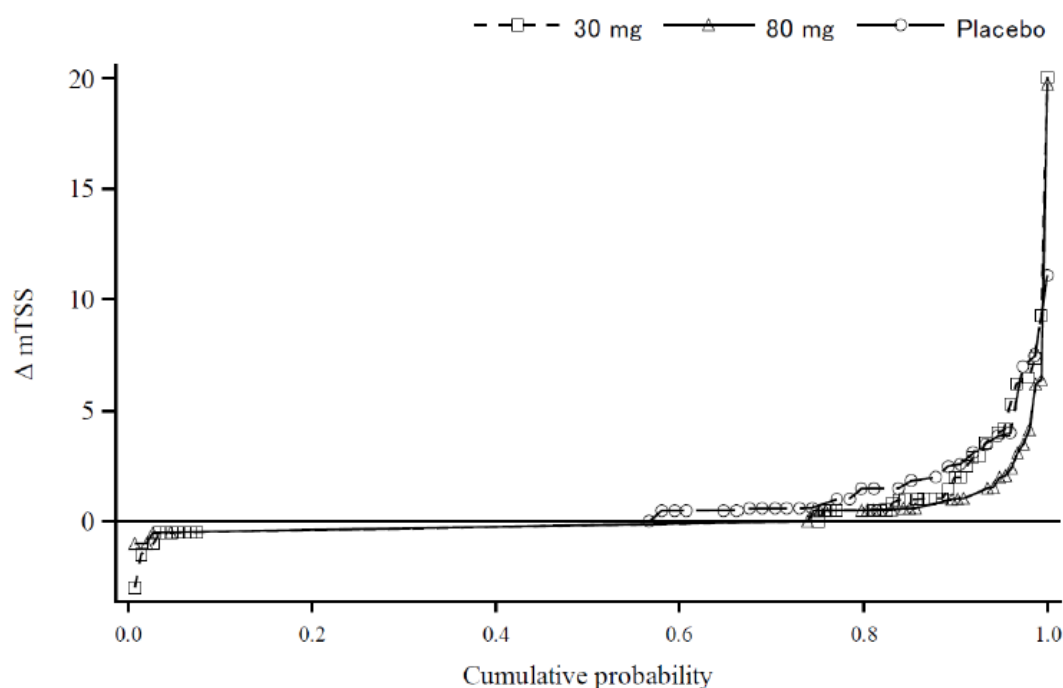


図2 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量の累積確率プロット（FAS、線形外挿法）

二重盲検期（投与24週まで）における有害事象は、30 mg 群 76.3%（116/152 例）、80 mg 群 72.1%（111/154 例）、プラセボ群 62.7%（47/75 例）に認められ、主な事象は表25のとおりであった。

死亡は、80 mg 群 0.6%（1/154 例〔播種性結核〕）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 2.6%（4/152 例〔骨盤骨折、糖尿病、肺腺癌、間質性肺疾患各1例〕）、80 mg 群 2.6%（4/154 例〔卵巣癌／子宮癌、腎膿瘍、小脳出血、間質性肺疾患各1例〕）、プラセボ群 2.7%（2/75 例〔穿孔性虫垂炎、肺炎各1例〕）に認められ、30 mg 群 1 例（間質性肺疾患）、80 mg 群 2 例（腎膿瘍、間質性肺疾患）、プラセボ群 2 例（穿孔性虫垂炎、肺炎）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 3.3%（5/152 例）、80 mg 群 3.9%（6/154 例）、プラセボ群 1.3%（1/75 例）に認められた。

副作用は、30 mg 群 27.6%（42/152 例）、80 mg 群 25.3%（39/154 例）、プラセボ群 18.7%（14/75 例）に認められた。

表25 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象（二重盲検期〔投与24週まで〕、安全性解析対象集団）

事象名	30 mg 群 (152 例)	80 mg 群 (154 例)	プラセボ群 (75 例)	事象名	30 mg 群 (152 例)	80 mg 群 (154 例)	プラセボ群 (75 例)
上咽頭炎	22 (14.5)	23 (14.9)	15 (20.0)	結膜炎	5 (3.3)	0	2 (2.7)
ALT 増加	13 (8.6)	6 (3.9)	2 (2.7)	蜂巣炎	5 (3.3)	0	0
AST 増加	12 (7.9)	5 (3.2)	2 (2.7)	インフルエンザ	4 (2.6)	5 (3.2)	1 (1.3)
上気道感染	8 (5.3)	8 (5.2)	3 (4.0)	湿疹	4 (2.6)	3 (1.9)	3 (4.0)
口内炎	8 (5.3)	4 (2.6)	6 (8.0)	細胞マーカー増加	2 (1.3)	9 (5.8)	0
気管支炎	7 (4.6)	2 (1.3)	4 (5.3)	齲歯	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (4.0)
肝機能異常	6 (3.9)	7 (4.5)	1 (1.3)	頭痛	1 (0.7)	3 (1.9)	3 (4.0)
挫傷	5 (3.3)	4 (2.6)	2 (2.7)	耳鳴	0	0	3 (4.0)
咽頭炎	5 (3.3)	2 (1.3)	0				

例数 (%)

試験期間を通じた本剤投与下における有害事象の発現率は、プラセボ→30 mg 群 72.7% (32/44 例)、プラセボ→80 mg 群 82.6% (19/23 例)、30 mg 群 90.2% (129/143 例)、30 mg→80 mg 群 88.9% (8/9 例)、80 mg 群 89.0% (137/154 例) であり、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡は、80 mg 群 0.6% (1/154 例、播種性結核) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 8.4% (12/143 例〔糖尿病 2 例、細菌性胸膜感染、くも膜下出血、滑膜断裂、尺骨骨折、骨盤骨折、肺腺癌、T 細胞型急性白血病、前立腺癌、間質性肺疾患、副鼻腔手術各 1 例〕)、30 mg→80 mg 群 11.1% (1/9 例〔靱帯捻挫〕)、80 mg 群 5.8% (9/154 例〔リンパ節症、E 型肝炎、肺炎、腎膿瘍、食欲減退／椎間板突出、全身性エリテマトーデス、卵巣癌／子宮癌、小脳出血、間質性肺疾患各 1 例〕) に認められ、30 mg 群 2 例 (細菌性胸膜感染、間質性肺疾患)、80 mg 群 4 例 (肺炎、腎膿瘍、全身性エリテマトーデス、間質性肺疾患) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ→80 mg 群 4.3% (1/23 例)、30 mg 群 7.0% (10/143 例)、80 mg 群 5.2% (8/154 例) に認められた。

副作用は、プラセボ→30 mg 群 43.2% (19/44 例)、プラセボ→80 mg 群 39.1% (9/23 例)、30 mg 群 42.7% (61/143 例)、30 mg→80 mg 群 33.3% (3/9 例)、80 mg 群 40.3% (62/154 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 5%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象 (全投与期間、安全性解析対象集団)

事象名	30 mg 群 (143 例)	80 mg 群 (154 例)	プラセボ→30 mg 群 (44 例)	プラセボ→80 mg 群 (23 例)	30→80 mg 群 (9 例)
上咽頭炎	40 (28.0)	44 (28.6)	9 (20.5)	5 (21.7)	4 (44.4)
ALT 増加	15 (10.5)	12 (7.8)	2 (4.5)	0	1 (11.1)
AST 増加	14 (9.8)	10 (6.5)	2 (4.5)	0	1 (11.1)
気管支炎	13 (9.1)	5 (3.2)	4 (9.1)	1 (4.3)	0
上気道感染	12 (8.4)	15 (9.7)	1 (2.3)	0	0
齲歯	11 (7.7)	8 (5.2)	0	2 (8.7)	0
湿疹	10 (7.0)	9 (5.8)	3 (6.8)	0	3 (33.3)
口内炎	10 (7.0)	8 (5.2)	1 (2.3)	4 (17.4)	2 (22.2)
結膜炎	9 (6.3)	2 (1.3)	0	0	0
肝機能異常	7 (4.9)	9 (5.8)	3 (6.8)	2 (8.7)	1 (11.1)
背部痛	7 (4.9)	9 (5.8)	2 (4.5)	1 (4.3)	0
挫傷	7 (4.9)	8 (5.2)	0	0	2 (22.2)
咽頭炎	7 (4.9)	7 (4.5)	3 (6.8)	1 (4.3)	1 (11.1)
白血球数減少	6 (4.2)	3 (1.9)	0	2 (8.7)	0
細胞マーカー増加	5 (3.5)	15 (9.7)	4 (9.1)	1 (4.3)	0
インフルエンザ	5 (3.5)	8 (5.2)	1 (2.3)	0	1 (11.1)
胃食道逆流性疾患	5 (3.5)	5 (3.2)	2 (4.5)	0	1 (11.1)
足部白癬	5 (3.5)	1 (0.6)	0	2 (8.7)	0
靱帯捻挫	5 (3.5)	4 (2.6)	2 (4.5)	0	1 (11.1)
蜂巣炎	5 (3.5)	0	0	2 (8.7)	0
凍瘡	4 (2.8)	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	3 (2.1)	4 (2.6)	3 (6.8)	1 (4.3)	0
便秘	2 (1.4)	6 (3.9)	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (11.1)
胃腸炎	2 (1.4)	4 (2.6)	0	1 (4.3)	2 (22.2)
熱傷	2 (1.4)	1 (0.6)	0	0	1 (11.1)
変形性関節症	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	1 (11.1)
皮膚炎	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	1 (11.1)
歯周病	0	2 (1.3)	0	1 (4.3)	1 (11.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	2 (8.7)	0

例数 (%)

7.2 MTX を含む cDMARDs で効果不十分な RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-4：3001-JA 試験〔2018 年 10 月～2020 年 10 月〕）

MTX を含む cDMARDs で効果不十分又は不耐容な RA 患者（目標例数 135 例〔30 mg 群：90 例、80 mg 群 45 例〕）を対象に、MTX 非併用下での本剤の安全性及び有効性を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された。本試験の主な選択基準は表 27 のとおりであった。

表 27 主な選択基準

1.	ACR の 2010 年改訂 RA 分類基準で RA と診断される
2.	スクリーニングの 2 カ月以上前から承認用量の範囲内で MTX を含む cDMARDs による治療を継続している、又は安全性上の理由から MTX を含む cDMARDs を中止した
3.	スクリーニング及びベースライン時の関節評価で、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 4 関節以上
4.	スクリーニング時の高感度 CRP が 4 mg/L 以上又は ESR が 28 mm/h 以上である
5.	20 歳以上

用法・用量は、本剤 30 又は 80 mg を 4 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された¹⁴⁾。

無作為化された 142 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除いた 140 例（30 mg 群 94 例、80 mg 群 46 例）が、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 52 週時までの中止例は、30 mg 群 27.7%（26/94 例）、80 mg 群 28.3%（13/46 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（30 mg 群 12.8%〔12/94 例〕、80 mg 群 15.2%〔7/46 例〕）、対象疾患の悪化（30 mg 群 7.4%〔7/94 例〕、80 mg 群 13.0%〔6/46 例〕）等であった。

有効性について、30 mg 群及び 80 mg 群の投与 24 週時における ACR20%改善率（LOCF）はそれぞれ 67.0%（63/94 例）及び 71.7%（33/46 例）であった。

投与 52 週時までの有害事象は、30 mg 群 80.9%（76/94 例）、80 mg 群 93.5%（43/46 例）に認められ、主な事象は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（投与 52 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	30 mg 群 (94 例)	80 mg 群 (46 例)
上咽頭炎	22 (23.4)	14 (30.4)
湿疹	7 (7.4)	6 (13.0)
下痢	6 (6.4)	6 (13.0)
胃腸炎	5 (5.3)	2 (4.3)
発疹	5 (5.3)	2 (4.3)
気管支炎	3 (3.2)	4 (8.7)
肝機能異常	4 (4.3)	3 (6.5)
咳嗽	3 (3.2)	5 (10.9)
ドライアイ	1 (1.1)	3 (6.5)
糖尿病	1 (1.1)	3 (6.5)
歯周炎	0	5 (10.9)
例数 (%)		

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 13.8%（13/94 例〔乳癌 2 例、鉄欠乏性貧血、大腸ポリープ、サルコイドーシス、放線菌性肺感染／肺腺癌、間質性肺疾患／腎盂腎炎、関節脱臼、低カリウム血症／低ナトリウム血症／腎不全、結腸癌、胃癌、多型紅斑、肺臓炎各 1 例〕）、80 mg 群 15.2%（7/46 例〔大腸ポリー

¹⁴⁾ MTX は併用禁止とされた。8 週間以前から継続している MTX を除く cDMARDs による治療は、治療期間中に用量（承認用量の範囲内）を変更しないこととされたが、安全性上やむを得ない場合には、用法・用量の変更又は中止も可能とされた。また、同意取得前から継続している RA の適応を有さない免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン等）による治療は治療期間中に用量を変更しないこととされた

ブ、蜂巣炎、ループス様症候群、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、前立腺癌、尿細管間質性腎炎、リウマチ肺各 1 例〕に認められ、30 mg 群 5 例（サルコイドーシス、放線菌性肺感染／肺腺癌、間質性肺疾患、肺臓炎、多型紅斑）、80 mg 群 2 例（蜂巣炎、ループス様症候群）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 13.8%（13/94 例）、80 mg 群 15.2%（7/46 例）に認められた。

副作用は、30 mg 群 39.4%（37/94 例）、80 mg 群 50.0%（23/46 例）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

本邦における RA の治療方針として、診断後可能な限り速やかに臨床的寛解や低疾患活動性に到達することを旨とする Treat-to-Target (T2T) 戦略が推奨され、また RA の薬物治療として、第一選択薬に MTX をはじめとした cDMARDs が推奨され、cDMARDs による治療で効果不十分な患者に対して TNF 阻害薬等の生物製剤又は JAK 阻害薬の使用が推奨されている（JCR RA 診療ガイドライン 2020）。以上の治療体系を踏まえ、3000-JA 試験では、既承認の TNF 阻害薬の投与対象である MTX 効果不十分な RA 患者を対象に、MTX 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討することとした。また、本剤は既承認の TNF 阻害薬同様、MTX 以外の cDMARDs との併用や MTX に不耐容な患者への投与も想定されることから、プラセボ群を設定しない非盲検の 3001-JA 試験では、MTX 非併用下での本剤の安全性及び有効性を検討することとした。なお、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験における有効性評価項目及び用法・用量は、以下のように設定することとした。

●有効性評価項目

本剤の RA の臨床症状に対する有効性は、腫脹・圧痛関節数や CRP 値などの急性期反応物質、被験者による全般・疼痛評価、医師による全般評価や HAQ-DI 等の日常生活動作の評価等から構成される複合評価指標である ACR 改善率や DAS、CDAI に基づく疾患活動性の評価指標等を用いて評価することとした。また、本剤の関節の構造的損傷に対する有効性は mTSS により評価することとした。

●用法・用量

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の本剤の用法・用量は、以下の点を踏まえ、30 mg 又は 80 mg を Q4W で皮下投与と設定することとした。

- MTX 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした第 I / II 相試験（2001-JA 試験¹⁵⁾）において、投与 16 週時の ACR20%改善率は、10 mg 4 週間隔投与群 70.0%（7/10 例）、30 mg 4 週間隔投与群 90.0%（9/10 例）、80 mg 4 週間隔投与群 90.0%（9/10 例）、10 mg 8 週間隔投与群 50.0%（5/10 例）、80 mg 8 週間隔投与群 60.0%（6/10 例）、プラセボ群 50.0%（5/10 例）であり、他の有効性評価指標を含め、30 mg 4 週間隔投与群及び 80 mg 4 週間隔投与群が有効と考えられた。一方、有害事象発現率及び副作用発現率について用量依存性は認められなかった。

機構は、以上の説明を了承し、提出された臨床データパッケージより本剤の日本人 RA 患者に対する

¹⁵⁾ MTX 併用下でのプラセボに対する本剤の有効性及び安全性の確認を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、RA の臨床症状に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした 3000-JA 試験において、設定された 2 つの主要評価項目のうち、RA の臨床症状に関する評価項目である投与 16 週時の ACR20%改善率は、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群とプラセボ群との各対比較において試験全体の第 1 種の過誤確率を制御した下（詳細は 10 項参照）で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する優越性が検証された（表 24）。また、投与 16 週時の ACR20%改善率について欠測値の補完方法として LOCF を用いた主解析に加え、欠測値の補完方法の違いによる有効性評価への影響を評価するために実施された NRI 法に基づく解析の結果は表 29 のとおりであり、主解析と同様の結果が認められた。

表 29 投与 16 週時の ACR20%改善率 (FAS、NRI)

	30mg 群	80 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時の ACR20%改善率	78.3 (119/152)	72.7 (112/154)	36.0 (27/75)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	42.1 [28.7, 53.7]	36.6[23.1, 48.5]	—
p 値 ^{b)}	<0.001	<0.001	—

% (例数)

a) TNF 阻害薬の使用歴を層別因子とした Mantel-Haenszel の方法

b) TNF 阻害薬の使用歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の RA の臨床症状に関する各有効性評価項目の結果は表 30 のとおりであり、3000-JA 試験ではいずれの評価項目及び評価時点においても本剤 30 mg 群及び 80 mg 群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、MTX 非併用下の 3001-JA 試験では、試験間の比較であり比較可能性に限界があるものの、3000-JA 試験と同程度の成績が得られている。また、国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（3000-JA 試験）における主要評価項目の部分集団解析は表 31 のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

以上より、MTX の併用の有無にかかわらず、本剤の RA の臨床症状に対する有効性は示されたと考える。

表 30 国内臨床試験（3000-JA 試験及び 3001-JA 試験）における各有効性評価指標（FAS、LOCF）

試験名	国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（3000-JA 試験）			国内臨床試験（3001-JA 試験）	
対象患者	MTX 効果不十分			MTX を含む cDMARDs 効果不十分又は不耐容	
併用薬	MTX 併用			MTX 非併用	
投与群	30 mg 群	80 mg 群	プラセボ群	30 mg 群	80 mg 群
ACR20%改善率					
16 週時（※）	79.6 (121/152)	75.3 (116/154)	37.3 (28/75)	66.0 (62/94)	69.6 (32/46)
24 週時	79.6 (121/152)	79.2 (122/154)	37.3 (28/75)	67.0 (63/94)	71.7 (33/46)
52 週時	92.3 (132/143)	87.0 (134/154)	—	72.3 (68/94)	78.3 (36/46)
ACR50%改善率					
16 週時	55.9 (85/152)	50.6 (78/154)	12.0 (9/75)	41.5 (39/94)	39.1 (18/46)
24 週時	63.8 (97/152)	53.9 (83/154)	16.0 (12/75)	50.0 (47/94)	47.8 (22/46)
52 週時	79.7 (114/143)	66.9 (103/154)	—	51.1 (48/94)	54.3 (25/46)
ACR70%改善率					
16 週時	34.2 (52/152)	27.9 (43/154)	2.7 (2/75)	19.1 (18/94)	10.9 (5/46)
24 週時	44.7 (68/152)	32.5 (50/154)	8.0 (6/75)	25.5 (24/94)	28.3 (13/46)
52 週時	60.8 (87/143)	43.5 (67/154)	—	30.9 (29/94)	37.0 (17/46)
DAS28-CRP<2.6 達成割合					
16 週時	49.3 (75/152)	43.5 (67/154)	14.7 (11/75)	29.8 (28/94)	39.1 (18/46)
24 週時	55.9 (85/152)	50.6 (78/154)	13.3 (10/75)	39.4 (37/94)	41.3 (19/46)
52 週時	69.9 (100/143)	64.3 (99/154)	—	44.7 (42/94)	58.7 (27/46)
DAS28-ESR<2.6 達成割合					
16 週時	30.3 (46/152)	26.0 (40/154)	8.0 (6/75)	14.9 (14/94)	23.9 (11/46)
24 週時	36.2 (55/152)	27.3 (42/154)	6.7 (5/75)	21.3 (20/94)	23.9 (11/46)
52 週時	47.6 (68/143)	42.2 (65/154)	—	27.7 (26/94)	30.4 (14/46)
CDAI≤2.8 達成割合					
16 週時	18.4 (28/152)	14.9 (23/154)	8.0 (6/75)	11.7 (11/94)	13.0 (6/46)
24 週時	25.0 (38/152)	20.8 (32/154)	6.7 (5/75)	18.1 (17/94)	17.4 (8/46)
52 週時	38.5 (55/143)	35.1 (54/154)	—	19.1 (18/94)	21.7 (10/46)
SDAI≤3.3 達成割合					
16 週時	19.1 (29/152)	18.8 (29/154)	5.3 (4/75)	12.8 (12/94)	13.0 (6/46)
24 週時	25.0 (38/152)	23.4 (36/154)	5.3 (4/75)	19.1 (18/94)	19.6 (9/46)
52 週時	38.5 (55/143)	37.0 (57/154)	—	20.2 (19/94)	21.7 (10/46)
Boolean 寛解達成率					
16 週時	15.8 (24/152)	16.2 (25/154)	5.3 (4/75)	8.5 (8/94)	10.9 (5/46)
24 週時	23.7 (36/152)	19.5 (30/154)	5.3 (4/75)	10.6 (10/94)	19.6 (9/46)
52 週時	35.0 (50/143)	29.9 (46/154)	—	17.0 (16/94)	15.2 (7/46)

%（例数）、※3000-JA 試験の主要評価項目

表 31 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（3000-JA 試験）の患者背景別の投与 16 週時の ACR20%改善率（FAS、LOCF）

部分集団		30mg 群	80mg 群	プラセボ群
性別	女性	77.9 (81/104)	74.4 (90/121)	35.7 (20/56)
	男性	87.0 (40/46)	83.9 (26/31)	44.4 (8/18)
年齢	65 歳未満	77.1 (91/118)	78.3 (90/115)	34.5 (19/55)
	65 歳以上	93.8 (30/32)	70.3 (26/37)	47.4 (9/19)
体重	40 kg 未満	100 (5/5)	100 (4/4)	0 (0/4)
	40 kg 以上 50 kg 未満	77.8 (21/27)	77.5 (31/40)	25.0 (4/16)
	50 kg 以上 60 kg 未満	69.8 (37/53)	68.5 (37/54)	37.0 (10/27)
	60 kg 以上 70 kg 未満	87.9 (29/33)	81.5 (22/27)	41.2 (7/17)
	70 kg 以上	90.6 (29/32)	81.5 (22/27)	70.0 (7/10)
hs-CRP (mg/dL)	1.0 未満	85.7 (72/84)	78.5 (73/93)	50.0 (23/46)
	1.0 以上	74.2 (49/66)	74.1 (43/58)	19.2 (5/26)
DAS28-CRP	3.2 未満	100 (1/1)	0 (0/0)	100 (1/1)
	3.2 以上 5.1 以下	81.9 (59/72)	78.3 (65/83)	40.6 (13/32)
	5.1 超	79.2 (61/77)	75.0 (51/68)	36.8 (14/38)
DAS28-ESR	3.2 未満	0 (0/0)	0 (0/0)	100 (1/1)
	3.2 以上 5.1 以下	84.4 (27/32)	72.0 (18/25)	36.8 (7/19)
	5.1 超	82.7 (91/110)	78.0 (96/123)	37.7 (20/53)
CDAI	10 以下	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
	10 超 22 以下	80.8 (21/26)	76.0 (19/25)	64.7 (11/17)
	22 超	80.5 (99/123)	75.8 (94/124)	30.4 (17/56)
SDAI	11 以下	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
	11 超 26 未満	81.0 (34/42)	76.2 (32/42)	52.2 (12/23)
	26 超	80.4 (86/107)	76.4 (81/106)	33.3 (16/48)
生物製剤の使用経験	なし	76.8 (73/95)	73.9 (68/92)	37.8 (17/45)
	あり	87.3 (48/55)	80.0 (48/60)	37.9 (11/29)
TNF 阻害薬の使用経験	なし	77.1 (81/105)	74.8 (80/107)	35.8 (19/53)
	あり（1 剤）	86.7 (26/30)	77.4 (24/31)	42.9 (6/14)
	あり（2 剤以上）	93.3 (14/15)	85.7 (12/14)	42.9 (3/7)

%（例数）

また、申請者は本剤の関節の構造的損傷の進展抑制効果について、以下のように説明している。

3000-JA 試験の主要評価項目の一つとして設定した関節の構造的損傷に対する評価項目である投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（以下、「 Δ mTSS」）については、本剤 30 mg 及び 80 mg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められなかった（表 24 及び図 2）。

主な原因として、プラセボ群における投与 24 週時の Δ mTSS が 0.9 ± 1.9 （平均値 $\pm$ 標準偏差）と、期待変化量である Δ mTSS = 2.78 を大きく下回った点が考えられる。近年の RA 治療の向上等により、3000-JA 試験のプラセボ群においても関節破壊の進展度が低下した可能性が考えられる。

なお、3000-JA 試験の投与 24 週時の Δ mTSS は本剤群で変化量が小さい傾向が示唆されていることに加え、事後解析ではあるものの、投与 24 週時までに関節の構造的破壊が進行しなかった Δ mTSS ≤ 0 の被験者の割合は、本剤 30 mg 群 73.0%（111/152）、本剤 80 mg 群 73.4%（113/154）、プラセボ群 56.0%（42/75）と本剤群が高かった。また、DAS28-CRP 寛解や将来的な構造的寛解及び機能的寛解をもたらす臨床評価基準として作成された SDAI 寛解及び Boolean 寛解を達成した患者がプラセボ群に対して本剤群で高かったことから（表 30）、 Δ mTSS に統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤は RA 患者における関節の構造的損傷の進展を一定程度抑制し得るものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした MTX 併用下の 3000-JA 試験において、主要評価項目の一つである投与 16 週時の ACR20%改善率について、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群とプラセボ群との各対比較で、試験全体の第 1 種の過誤確率を制御した下で統計学的に有意な差が認められ、他の RA の臨床症状

に関するいずれの評価項目においても、本剤群でプラセボを上回る成績が得られている。また、MTXを含む cDMARDs で効果不十分又は不耐容な RA 患者を対象とした MTX 非併用下の 3001-JA 試験では、非盲検下ではあるものの、本剤 30 mg 群及び 80 mg 群ともに概ね投与期間に伴い有効性が上昇する傾向が認められていることを踏まえると、MTX の併用にかかわらず、本剤の RA の臨床症状に対する有効性は期待できると判断した。また、現時点で得られている成績からは明確ではないものの、関節の構造的損傷の進展抑制効果を有する可能性は示唆されていると考えられることも踏まえ、RA に対する生物製剤としての本剤の有用性は認め得ると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、本剤の RA 患者における安全性について、3000-JA 試験及び表 32 に示す RA 患者を対象とした国内臨床試験の各併合集団における成績等に基づき、以下のように説明している。

表 32 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

名称	対象とした試験及び範囲
長期安全性統合	3000-JA 試験（52 週間）及び 3001-JA 試験（52 週間）の安全性データ
全国内試験統合	2001-JA 試験（16 週間）、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例、48 週間）、3000-JA 試験（52 週間）及び 3001-JA 試験（52 週間）の安全性データ

3000-JA 試験及び各併合集団における本剤の安全性の概要は、表 33 のとおりであった。

3000-JA 試験（二重盲検期）において、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象、中止に至った有害事象及び副作用の発現率が高かったものの、重篤な有害事象はプラセボ群と本剤群で同程度であった。

3000-JA 試験の二重盲検期及び長期安全性統合において、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用の発現について用量間で明らかな差は認めなかった。

表 33 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

臨床試験／併合集団	3000-JA 試験（二重盲検期）			長期安全性統合 ^{a)}		全国内試験統合
	30 mg 群	80 mg 群	プラセボ群	30 mg 投与例	80 mg 投与例	本剤投与例
投与群						
例数	152	154	75	290	232	618
総曝露期（人・年）	56.12	55.45	25.11	225.35	182.24	460.85
全有害事象	116 (76.3) 206.70	111 (72.1) 200.18	47 (62.7) 187.18	243 (83.8) 107.83	206 (88.8) 113.04	528 (85.4) 114.57
死亡に至った有害事象	0 0	1 (0.6) 1.80	0 0	0 0	1 (0.4) 0.55	1 (0.2) 0.22
重篤な有害事象	4 (2.6) 7.13	5 (3.2) 9.02	2 (2.7) 7.96	25 (8.6) 11.09	18 (7.8) 9.88	49 (7.9) 10.63
中止に至った有害事象	5 (3.3) 8.91	6 (3.9) 10.82	1 (1.3) 3.98	23 (7.9) 10.21	16 (6.9) 8.78	80 (12.9) 17.36
副作用	42 (27.6) 74.84	39 (25.3) 70.33	14 (18.7) 55.75	119 (41.0) 52.81	96 (41.4) 52.68	292 (47.2) 63.36

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a) 30 mg→80 mg 群で治験期間中に発現した重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象は、投与時期によらずいずれも 30 mg 投与例の発現事象として集計された

長期安全性統合及び全国内試験統合における主な有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現状況はそれぞれ表 34、表 35 及び表 36 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は 3000-JA 試験の 80 mg 群 1 例（播種性結核）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 34 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（長期安全性統合及び全国内試験統合）

事象名	長期安全性統合		全国内試験統合
	30 mg 投与例 (290 例)	80 mg 投与例 (232 例)	本剤投与例 (618 例)
上咽頭炎	73 (25.2)	65 (28.0)	155 (25.1)
湿疹	20 (6.9)	18 (7.8)	43 (7.0)
気管支炎	20 (6.9)	10 (4.3)	32 (5.2)
ALT 増加	18 (6.2)	13 (5.6)	40 (6.5)
AST 増加	17 (5.9)	11 (4.7)	36 (5.8)
上気道感染	16 (5.5)	15 (6.5)	41 (6.6)
口内炎	15 (5.2)	14 (6.0)	36 (5.8)
齲歯	15 (5.2)	11 (4.7)	31 (5.0)
肝機能異常	14 (4.8)	15 (6.5)	32 (5.2)
細胞マーカー増加	12 (4.1)	18 (7.8)	30 (4.9)
挫傷	11 (3.8)	12 (5.2)	29 (4.7)
咳嗽	9 (3.1)	12 (5.2)	24 (3.9)
下痢	8 (2.8)	13 (5.6)	26 (4.2)

例数 (%)

表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（長期安全性統合及び全国内試験統合）

事象名	長期安全性統合		全国内試験統合
	30 mg 投与例 (290 例)	80 mg 投与例 (232 例)	本剤投与例 (618 例)
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.6)
糖尿病	2 (0.7)	0	2 (0.3)
乳癌	2 (0.7)	0	2 (0.3)
肺腺癌	2 (0.7)	0	2 (0.3)
大腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
前立腺癌	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
肺炎	0	1 (0.4)	2 (0.3)
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.4)	2 (0.3)

例数 (%)

表 36 いずれかの群で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象（長期安全性統合及び全国内試験統合）

事象名	長期安全性統合		全国内試験統合	事象名	長期安全性統合		全国内試験統合
	30 mg 投与例 (290 例)	80 mg 投与例 (232 例)	本剤投与例 (618 例)		30 mg 投与例 (290 例)	80 mg 投与例 (232 例)	本剤投与例 (618 例)
間質性肺疾患	3 (1.0)	2 (0.9)	6 (1.0)	上気道感染	0	0	3 (0.5)
乳癌	2 (0.7)	0	2 (0.3)	不眠症	0	0	3 (0.5)
前立腺癌	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)	便秘	0	0	2 (0.3)
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)	結膜炎	0	0	2 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	0	3 (0.5)	胃腸炎	0	0	2 (0.3)
網膜出血	1 (0.3)	0	2 (0.3)	足部白癬	0	0	2 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	2 (0.3)	扁桃炎	0	0	2 (0.3)
蜂巣炎	0	2 (0.9)	2 (0.3)	挫傷	0	0	2 (0.3)
口内炎	0	1 (0.4)	4 (0.6)	背部痛	0	0	2 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.4)	3 (0.5)	頭痛	0	0	2 (0.3)
上咽頭炎	0	0	9 (1.5)	アレルギー性鼻炎	0	0	2 (0.3)
齲歯	0	0	4 (0.6)	接触皮膚炎	0	0	2 (0.3)
発疹	0	0	4 (0.6)	湿疹	0	0	2 (0.3)
咽頭炎	0	0	3 (0.5)				

例数 (%)

また、3001-JA 試験（52 週時）を用いた患者背景及び併用薬別の部分集団解析¹⁶⁾の結果、開始時の cDMARDs の併用の有無について、併用ありで全有害事象の発現頻度が高い傾向がみられた（表 37）。また、試験間比較であり、厳密な比較は困難ではあるが、MTX 併用の有無で全有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった一方、肝機能異常については MTX 併用時の発現頻度が高い傾向が認められた（表 38）。

表 37 cDMARDs 併用の有無別の有害事象の発現状況

			3001-JA 試験	
			30 mg 群	80 mg 群
cDMARDs 併用	投与 24 週時	なし	65.1 (28/43)	72.0 (18/25)
		あり	82.4 (42/51)	90.5 (19/21)
	投与 52 週時	なし	74.4 (32/43)	88.0 (22/25)
		あり	86.3 (44/51)	100 (21/21)

%（例数）

表 38 MTX 併用有無別の有害事象の発現状況

	3000-JA 試験（MTX 併用）			3001-JA 試験（MTX 非併用）	
	プラセボ群	30 mg 群	80 mg 群	30 mg 群	80 mg 群
二重盲検期又は投与 24 週時					
有害事象	62.7 (47/75)	76.3 (116/152)	72.1 (111/154)	74.5 (70/94)	80.4 (37/46)
肝機能検査値異常	6.7 (5/75)	12.5 (19/152)	8.4 (13/154)	4.3 (4/94)	8.7 (4/46)
投与 52 週時					
有害事象	—	90.2 (129/143)	89.0 (137/154)	80.9 (76/94)	93.5 (43/46)
肝機能検査値異常	—	16.1 (23/143)	13.6 (21/154)	5.3 (5/94)	10.9 (5/46)

%（例数）

7.R.3.2 本剤投与に関連する可能性のある有害事象

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用及び既承認の TNF 阻害薬で知られている安全性プロファイル等を踏まえ、本剤投与に関連する可能性のある注目すべき有害事象について、重点的に検討を行った。

3000-JA 試験（二重盲検期）及び各併合集団における本剤投与に関連する可能性のある注目すべき有害事象の発現状況は表 39 のとおりであった。

¹⁶⁾ 内因性要因（年齢〔65 歳未満、65 歳以上〕、性別、体重〔40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上〕、BMI〔18.5 kg/m² 未満、18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満、25.0 kg/m² 以上 30.0 kg/m² 未満、30.0 kg/m² 以上〕、罹病期間〔1 年未満、1 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上〕、合併症〔あり、なし〕）及び外因性要因（MTX 併用〔あり、なし〕、治験薬初回投与開始時点の MTX 用量〔併用なし、6 mg/week 以上 8 mg/week 未満、8 mg/week 以上 10 mg/week 未満、10 mg/week 以上 12 mg/week 未満、12 mg/week 以上 16 mg/week 未満〕、生物製剤の使用経験〔なし、あり〕、TNF 阻害薬の使用経験〔なし、あり（1 剤）、あり（2 剤以上）〕、直近に RA 治療目的で使用した TNF 阻害薬の中止理由〔一次無効、二次無効、安全性、その他〕、開始時の cDMARDs 併用〔なし、あり〕、開始時の副腎皮質ステロイド剤併用〔なし、あり〕）について検討された

表 39 注目すべき有害事象の概要（長期安全性統合及び全国内試験統合）

	3000-JA 試験（二重盲検期）			長期安全性統合		全国内試験統合
投与群	30 mg 群	80 mg 群	プラセボ群	30 mg 投与例	80 mg 投与例	本剤投与例
例数	152	154	75	290	232	618
総曝露期（人・年）	56.12	55.45	25.11	225.35	182.24	460.85
注目すべき有害事象						
感染症	64 (42.1) 114.04	62 (40.3) 111.81	28 (37.3) 111.51	158 (54.5) 70.11	141 (60.8) 77.37	344 (55.7) 74.64
重篤な感染 （結核を除く）	7 (4.6) 12.47	3 (1.9) 5.41	2 (2.7) 7.96	12 (4.1) 5.33	11 (4.7) 6.04	24 (3.9) 5.21
結核	0 0	1 (0.6) 1.80	0 0	0 0	1 (0.4) 0.55	1 (0.2) 0.22
B 型肝炎の再活性化	0 0	0 0	0 0	3 (1.0) 1.33	0 0	3 (0.5) 0.65
悪性腫瘍	1 (0.7) 1.78	1 (0.6) 1.80	0 0	8 (2.8) 3.55	3 (1.3) 1.65	11 (1.8) 2.39
心血管系事象	1 (0.7) 1.78	3 (1.9) 5.41	2 (2.7) 7.96	2 (0.7) 0.89	4 (1.7) 2.19	6 (1.0) 1.30
心筋梗塞	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
うっ血性心不全	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
注射部位反応	3 (2.0) 5.35	2 (1.3) 3.61	1 (1.3) 3.98	4 (1.4) 1.78	3 (1.3) 1.65	9 (1.5) 1.95
アレルギー反応	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.44	1 (0.4) 0.55	3 (0.5) 0.65
重篤なアレルギー反応	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
血液障害	8 (5.3) 14.26	8 (5.2) 14.43	0 0	21 (7.2) 9.32	18 (7.8) 9.88	44 (7.1) 9.55
重篤な血液障害	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.44	0 0	1 (0.2) 0.22
肝機能障害	20 (13.2) 35.64	13 (8.4) 23.44	6 (8.0) 23.89	41 (14.1) 18.19	34 (14.7) 18.66	92 (14.9) 19.96
間質性肺疾患	2 (1.3) 3.56	1 (0.6) 1.80	0 0	8 (2.8) 3.55	3 (1.3) 1.65	13 (2.1) 2.82
全身性エリテマトーデス及 びループス様症候群	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.9) 1.10	3 (0.5) 0.65
乾癬	0 0	2 (1.3) 3.61	0 0	2 (0.7) 0.89	2 (0.9) 1.10	4 (0.6) 0.87
脱髄疾患	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

申請者は、本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況について以下のように説明している。

本剤の注目すべき有害事象は、既承認の TNF 阻害薬で明らかとなっている特徴的な副作用プロファイルを参考に設定した。このうち、重篤な感染症、血液障害、肝機能障害の発現率に用量依存性は認められなかったものの、プラセボ群と比較して高かった。また、結核、間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群、乾癬並びに悪性腫瘍の発現率は低いものの、本剤投与群のみに発現が認められた。

これらの事象はいずれも既承認の TNF 阻害薬投与時に報告されている事象であり、患者背景等が試験間で異なるため比較に限界はあるものの、RA に対して適応を有する既承認 TNF 阻害薬であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ等の国内外の臨床試験における発現状況と比較して、明らか

に異なる傾向は認められず、本剤に特徴的な事象も認めなかった¹⁷⁾。

なお、毒性試験において議論となった易感染性及び発がん性に関連する所見である感染症、重篤な感染症（結核を除く）及び悪性腫瘍について、既承認の TNF 阻害薬の国内臨床試験¹⁸⁾における発現頻度はそれぞれ 49.4～75.9%¹⁹⁾、2.0～11.8%²⁰⁾及び 0.4～1.38%²¹⁾と報告されており、本剤の全国内試験統合の本剤投与群における発現頻度（55.7%、3.9%及び 1.8%）と同程度であった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは、既承認の TNF 阻害薬における安全性プロファイルと明らかな違いは認められていないことから、本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認 TNF 阻害薬と同様の注意喚起及び安全対策を講じること等、本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された本剤の臨床試験における安全性プロファイルから、既承認の TNF 阻害薬における安全性プロファイルと明らかな違いを示すものではなく、易感染性及び悪性腫瘍についても、現時点では既承認 TNF 阻害薬を超えるリスクは認められていない。したがって、既承認 TNF 阻害薬と同様に、本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等の注意喚起及び安全対策を講じること等、本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、想定される本剤の臨床的位置付けを以下のように説明している。

本邦における RA の治療方針である T2T 戦略及び既承認の TNF 阻害薬の臨床的位置付けに加え、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の対象患者及び試験成績を踏まえ、本剤は既承認の TNF 阻害薬と同様に、MTX 等の既存治療で効果不十分な患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものとする。

機構は、申請者の説明を了承できると判断した。

¹⁷⁾ 平成 15 年 2 月 13 日付け審査報告書「レミケード点滴静注用 100」、平成 16 年 11 月 5 日付け審査報告書「エンブレル皮下注用 25 mg」、平成 20 年 3 月 6 日付け審査報告書「ヒュミラ皮下注 40 mg」、平成 23 年 4 月 13 日付け審査報告書「シンボニー皮下注 50 mg シリンジ」、平成 24 年 11 月 19 日付け審査報告書「シムジア皮下注 200 mg シリンジ」

¹⁸⁾ 既承認の TNF 阻害薬の比較対象とした国内臨床試験成績は以下のとおり

- ・ インフリキシマブ：TA-650-IIIRA、TA-650-P2-03、TA-650-P3-01、TA-650-P3-03 及び TA-650-13 の併合結果のインフリキシマブ投与群（561 例）
- ・ エタネルセプト：310-JA 試験（132 例）又は 310-JA 試験及び 202-JA 試験（2001/1/6～2004/1/30 まで）（145 例）
- ・ アダリムマブ：DE035 試験及び M02-575 試験の統合結果（382 例）
- ・ ゴリムマブ：国内 4 試験の統合結果（581 例）又は国内 4 試験の継続投与期間におけるゴリムマブ投与被験者の統合解析（562 例）
- ・ セルトリズマブ ペゴル：RA 国内全臨床試験セルトリズマブ ペゴル投与群（528 例）又は CDP-870-071 試験及び RA0007 試験（493 例）

¹⁹⁾ インフリキシマブ 60.8%（341/561 例）、エタネルセプト 72.7%（96/132 例）、アダリムマブ 75.9%（290/382 例）、ゴリムマブ 49.4%（287/581 例）、セルトリズマブ ペゴル 53.4%（282/528 例）

²⁰⁾ インフリキシマブ 5.7%（32/561 例）、エタネルセプト 6.1%（8/132 例）、アダリムマブ 11.8%（45/382 例）、ゴリムマブ：2.0%（11/562 例）、セルトリズマブ ペゴル 4.1%（20/493 例）

²¹⁾ インフリキシマブ 1.2%（7/561 例）、エタネルセプト 1.38%（2/145 例）、アダリムマブ 1.3%（5/382 例）、ゴリムマブ 0.4%（2/562 例）、セルトリズマブ ペゴル 0.8%（4/493 例）

7.R.5 効能又は効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討から、現時点の成績において本剤の関節の構造的損傷の抑制効果が明確には示されなかったことを考慮し、本剤の効能・効果を申請効能・効果である「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定することが適切と考える。また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、過去に抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな症状が残存する場合に使用する旨を注意喚起する必要があると考える。

7.R.6 用法及び用量について

●用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量として、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験成績に加え（7.1 及び 7.2 参照）、3000-JA 試験における RA の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する評価項目（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解及び Boolean 寛解）は、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった点（表 30）を踏まえ、「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。」と設定することが適切と説明している。

機構は、以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおり設定することは適切であると判断した。

●自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性を以下のように説明している。

本剤の自己投与時の有効性及び安全性は、3000-JA 試験又は 3001-JA 試験を完了した RA 患者を対象とした長期継続投与試験（3002-JA 試験、参考資料）において検討され、本剤の自己投与を実施した症例 57 例（30 mg 群 29 例、80 mg 群 28 例）における ACR20%改善率は、30 mg 群では自己投与開始時及び自己投与開始後 12 週時のいずれも 96.6%（28/29 例）、80 mg 群では自己投与開始時 92.0%（23/25 例）、自己投与開始後 12 週時 96.0%（24/25 例）と維持された。また、有害事象の発現例数は、自己投与前 12 週間で 30 mg 群：0.47/12 人・週及び 80 mg 群：0.42/12 人・週、自己投与後 12 週間で 30 mg 群：0.38/12 人・週及び 80 mg 群：0.39/12 人・週と同程度であり、自己投与移行後に発現率が上昇した有害事象は認められなかった。また、自己投与開始後 12 週間で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、日本人 RA 患者に本剤を自己投与した時の有効性及び安全性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においては、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないが、自己投与に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、自己投与適用後、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起するとともに、既承認の生物製剤の状況も参考に、資材の作

成等の安全対策を実施する必要がある。さらに、自己投与時の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の安全対策を以下のように説明している。

本剤を投与した RA 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症、ループス様症候群、間質性肺炎等の発現状況について情報収集し、本剤の安全性について更に検討を行うことを予定している。また、添付文書において、類薬である既承認の TNF 阻害薬と同様に、本剤の使用にあたっては本剤について十分な知識と RA 治療の経験をもつ医師が使用すること、並びに重篤な感染症（結核含む）、脱髄疾患等に係る本剤のリスク及び本剤投与前に結核や B 型肝炎ウイルス感染の有無に係る適切なスクリーニングの実施について注意喚起する。さらに、本剤の臨床試験では生物製剤、JAK 阻害薬等との併用は禁止されており、本剤との併用に関する成績は得られていないことから、生物製剤や JAK 阻害薬との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項の検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績から、本剤の安全性プロファイルとして、既承認の TNF 阻害薬と明らかに異なるものは示されておらず、既承認の TNF 阻害薬と同様の安全対策を講じることで本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験において播種性結核による死亡例も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であること等を踏まえ、長期投与時の安全性に関する情報を引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既存治療で効果不十分な RA に対する新たな治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義はあると考える。

安全性については、感染症、脱髄疾患、間質性肺炎、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、RA に対して使用される既承認の TNF 阻害薬を含む生物製剤と同様の安全対策を講じる必要があると考える。また製造販売後の調査等においては、本剤の長期投与時を含めた使用実態下における安全性について、さらに検討する必要があると考える。

上記の安全対策が遵守されることを前提として、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

10 その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
ACR20%、50%又は70%改善率	ACR コアセットのうち、①及び②が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、③～⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合 【ACR コアセット】 ①68 関節における圧痛関節数 (TJC) ②66 関節における腫脹関節数 (SJC) ③患者による 0～100 mm VAS を用いた疼痛評価 ④患者による 0～100 mm VAS を用いた全般評価 (PtGA) ⑤医師による 0～100 mm VAS を用いた全般評価 (PhGA) ⑥日常生活動作の評価 (HAQ-DI: RA 特有の健康評価に関する質問票) ⑦急性期反応物質: 高感度 C-反応性タンパク (hsCRP)
CDAI	28 関節における TJC 及び SJC、PtGA 及び PhGA を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA} + \text{PhGA}$ CDAI を用いた疾患活動性の評価は、22.0 超: 高疾患活動性、10.0 超 22.0 以下: 中疾患活動性、2.8 超 10.0 以下: 低疾患活動性 (LDA)、2.8 以下: 寛解 (CR) と定義される。
DAS28	28 関節における TJC 及び SJC、PtGA、並びに炎症期反応物質 (hsCRP [mg/L] 又は赤血球沈降速度 [ESR] [mm/h] のいずれか) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。 $\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{hsCRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{SGA} + 0.96$ $\text{DAS28-ESR} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.70\{\ln(\text{ESR})\} + 0.014 \times \text{SGA}$ DAS28 スコアを用いた疾患活動性の評価は、5.1 超: 高疾患活動性、3.2 以上 5.1 以下: 中等度疾患活動性、2.6 以上 3.2 未満: 低疾患活動性 (LDA)、2.6 未満: 寛解 (CR) と定義される。
SDAI	28 関節における TJC 及び SJC、PtGA、PhGA 並びに hsCRP (mg/dL) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA} + \text{PhGA} + \text{hsCRP}$ SDAI を用いた疾患活動性の評価は、26.0 超: 高疾患活動性、11.0 超 26.0 以下: 中疾患活動性、3.3 超 11.0 以下: 低疾患活動性 (LDA)、3.3 以下: 寛解 (CR) と定義される。
mTSS	両手/両手首及び両足の X 線画像より、44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化し、合算して算出される関節の構造的損傷の評価スコア。スコアが大きい程、関節破壊が高度であることを示す。
Boolean 寛解	28 関節における $\text{TJC} \leq 1$ 及び $\text{SJC} \leq 1$、$\text{hsCRP} \leq 1 \text{ mg/dL}$、並びに $\text{PtGA} \leq 10 \text{ mm}$ のすべてを満たす。

臨床試験における主要評価項目の解析に際して、グラフィカルアプローチを用いた多重性を調整した解析が行われた。グラフィカルアプローチの詳細は図3のとおりであった。

<3000-JA 試験>

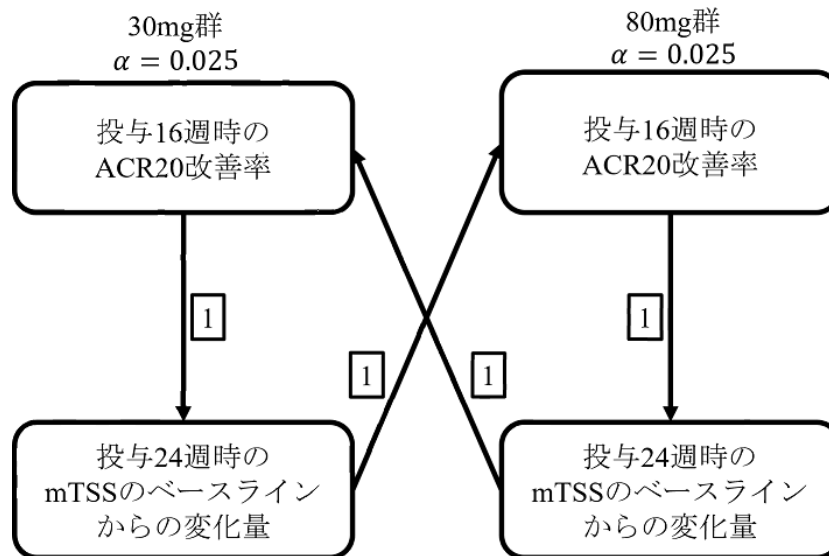


図3 グラフィカルアプローチによる閉手順

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 7 月 7 日

申請品目

〔販 売 名〕	ナノゾラ皮下注 30 mg シリンジ
〔一 般 名〕	オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	大正製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 3 年 3 月 22 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床試験における本剤の安全性プロファイルは、既存の TNF 阻害薬と明確な違いは認められていないものの、長期投与時の安全性について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集することが重要である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における議論及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項を設定すること、表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症（結核を除く） ・結核 ・脱髄疾患 ・重篤なアレルギー反応 ・重篤な血液障害 ・ループス様症候群 ・間質性肺炎	・悪性腫瘍 ・免疫原性 ・乾癬 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・心不全の増悪	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・該当なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

申請者は以下のとおり説明した。

表 42 のとおり、既存治療で効果不十分な RA 患者を対象に、観察期間を 3 年間、目標例数を 1,000 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における長期にわたる本剤使用時の安全性及び有効性について検討する。

表 42 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な RA 患者
観察期間	3 年間（156 週）
予定症例数	1,000 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：表 40 に記載された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク ・患者背景（性別、年齢、罹病期間、重症度、既往歴、合併症等） ・本剤の投与状況 ・RA に対する前治療歴 ・併用薬剤／療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

1.2 その他

本剤の承認申請後に品質に係る資料の一部の提出に時間を要することが判明し、申請から約 14 カ月後に当該資料が提出された。機構は内容を確認し、品質確保の観点から問題ないと判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[用法・用量]

通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR _{xx} 改善率 xx : 20、50、70	ACR20、50、70% improvement	ACR20%、50%、70%改善基準を満たした被験者の割合
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗オゾラリズマブ抗体）
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与後 0 から 168 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
BL-ADA	Baseline ADA	薬物投与前に検出された ADA
BMI	Body mass index	体格指数
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDAI	Clinical disease activity index	—
cDMARDs	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CE-SDS	Capillary SDS gel electrophoresis	キャピラリー SDS ゲル電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
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 observed concentration	最高濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
DAS	Disease activity score	—
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HAQ-DI	Health assessment questionnaire - disability index	健康評価質問票-障害指数
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical	医薬品規制調和国際会議

略語	英語	日本語
	Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCR RA 診療ガイドライン	—	日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン
LOCF	Last observation carried forward	最終観測による欠測値の補完法
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
mTSS	Modified total sharp score	—
NRI	Non Responder Imputation	ノンレスポonder補完法
PPC	Post production cells	製造条件を超えて培養された細胞
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QxW	Once every x weeks	X 週間隔
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
RH	Relative humidity	相対湿度
SDAI	Simplified disease activity index	—
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
T2T	Treat to target	—
$t_{\max}$	time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
V_z	Volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく分布容積
V_z/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
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ナノゾラ皮下注
本薬	—	オゾラリズムブ（遺伝子組換え）〔TS-152〕