日本標準商品分類番号
873999

2025年7月改訂（第18版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

TNFα阻害薬
（ペグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤）

シムジア®皮下注200mg シリンジ
シムジア®皮下注200mg オートクリックス®

Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection
Cimzia® 200mg AutoClicks® for S.C. Injection
セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）製剤

剤形	シムジア®皮下注 200mg シリンジ：注射剤 シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®：注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品注) 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	シムジア®皮下注 200mg シリンジ：1 mL 中セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)200mg 含有 シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®：1 mL 中セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)200mg 含有
一般名	和　名：セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) (JAN) 洋　名：Certolizumab Pegol(Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	

	シムジア®皮下注200mg シリンジ	シムジア®皮下注200mg オートクリックス®
製造販売承認年月日	2012 年 12 月 25 日	2018年 8 月 31 日
薬価基準収載年月日	2013 年 2 月 22 日	2018年 11 月 28 日
販売開始年月日	2013 年 3 月 8 日	2018年 11 月 28 日

開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ユーシービージャパン株式会社 ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター TEL：0120-093-189 受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けサイト https://hcp.ucbcares.jp/

本 IF は 2025 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂しました。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987233110214

IF利用の手引きの概要
—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書と略す）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第３小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領2008以降，ＩＦは紙媒体の冊子としての提供方式からＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている．日病薬では，2008年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

この度，2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め，「ＩＦ記載要領2018」として公表された．

2. IFとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する．ただし，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（以下，薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの，製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，薬剤師自らが評価・判

断・臨床適応するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は，電子媒体を基本とし，必要に応じて薬剤師が印刷して使用する．製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

ＩＦを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．しかし，薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により，製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある．ＩＦは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない

（2018年10月改訂）

目　次

I. 概要に関する項目 ···· 1
1. 開発の経緯 ···· 1
2. 製品の治療学的特性 ···· 2
3. 製品の製剤学的特性 ···· 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ···· 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ···· 3
6. ＲＭＰの概要 ···· 3
II. 名称に関する項目 ···· 5
1. 販売名 ···· 5
2. 一般名 ···· 5
3. 構造式又は示性式 ···· 5
4. 分子式及び分子量 ···· 6
5. 化学名（命名法）又は本質 ···· 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ···· 6
III. 有効成分に関する項目 ···· 7
1. 物理化学的性質 ···· 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ···· 7
3. 有効成分の確認試験法，定量法 ···· 7
IV. 製剤に関する項目 ···· 8
1. 剤形 ···· 8
2. 製剤の組成 ···· 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 ···· 8
4. 力価 ···· 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 ···· 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 ···· 9
7. 調整法及び溶解後の安定性 ···· 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ···· 9
9. 溶出性 ···· 9
10. 容器・包装 ···· 9
11. 別途提供される資材類 ···· 10
12. その他 ···· 10
V. 治療に関する項目 ···· 11
1. 効能又は効果 ···· 11
2. 効能又は効果に関連する注意 ···· 11
3. 用法及び用量 ···· 11
4. 用法及び用量に関連する注意 ···· 12
5. 臨床成績 ···· 13
VI. 薬効薬理に関する項目 ···· 71
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ···· 71
2. 薬理作用 ···· 71
VII. 薬物動態に関する項目 ···· 77
1. 血中濃度の推移 ···· 77
2. 薬物速度論的パラメータ ···· 81
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ···· 82
4. 吸収 ···· 82
5. 分布 ···· 82
6. 代謝 ···· 83
7. 排泄 ···· 84
8. トランスポーターに関する情報 ···· 84
9. 透析等による除去率 ···· 84
10. 特定の背景を有する患者 ···· 84
11. その他 ···· 84
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ···· 85
1. 警告内容とその理由 ···· 85
2. 禁忌内容とその理由 ···· 86
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ···· 87
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ···· 87
5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ···· 87
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ···· 89
7. 相互作用 ···· 92
8. 副作用 ···· 92
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ···· 109
10. 過量投与 ···· 109
11. 適用上の注意 ···· 109
12. その他の注意 ···· 110
IX. 非臨床試験に関する項目 ···· 113
1. 薬理試験 ···· 113
2. 毒性試験 ···· 113
X. 管理的事項に関する項目 ···· 116
1. 規制区分 ···· 116
2. 有効期間 ···· 116
3. 包装状態での貯法 ···· 116
4. 取扱い上の注意点 ···· 116
5. 患者向け資材 ···· 116
6. 同一成分・同効薬 ···· 116
7. 国際誕生年月日 ···· 116
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ···· 116
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ···· 117
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ···· 117
11. 再審査期間 ···· 117
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ···· 117
13. 各種コード ···· 117
14. 保険給付上の注意 ···· 117

XI.　文献 ･････････････････････････ **119**
1.　引用文献 ･････････････････････････････ 119
2.　その他の参考文献 ･････････････････････ 120
XII.　参考資料 ･････････････････････････ **121**
1.　主な外国での発売状況 ･････････････････ 121
2.　海外における臨床支援情報 ･････････････ 125
XIII.　備考 ･････････････････････････････ **128**
その他の関連資料 ･････････････････････････ 128

略語表

略語	略語内容
ACR	米国リウマチ学会
ACR/EULAR寛解率(Boolean)	ACR/EULARによる寛解基準 圧痛関節数、腫脹関節数、患者による全般評価（10cmVAS）、CRP（mg/dl）のいずれも1以下
ACR/EULAR寛解率(SDAI)	ACR/EULARによる寛解基準 圧痛関節数、腫脹関節数、患者による全般的評価（10cmVAS）、医師による全般的評価（10cmVAS）、CRP（mg/dl）の総和が3.3以下
ACR20	アメリカリウマチ学会20%改善基準
ACR50	アメリカリウマチ学会50%改善基準
ACR70	アメリカリウマチ学会70%改善基準
ADCC	抗体依存性細胞傷害
ANCOVA	共分散分析
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0時間から最終測定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index（体格指数）
BSA	体表面積
CASPER	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis、乾癬性関節炎の分類基準
CDC	補体依存性細胞傷害
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement、臨床全般印象改善度
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CRP	C反応蛋白
cTN3 PF	PEG化抗マウスTNFα Fab’
DAS28(ESR)	28関節及びESRに基づく疾患活動性スコア
DLQI	Dermatology Life Quality Index、皮膚疾患の QOL 評価指標
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECLIA	electrochemoluminescence immunoassay、電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay、酵素結合免疫吸着法
ESR	赤血球沈降速度
EULAR	ヨーロッパリウマチ学会

略語	略語内容
Fab’	ヒンジ部を含む免疫グロブリンの抗原結合領域フラグメント
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
Fc	免疫グロブリンのFcフラグメント
HAQ-DI	Health Assessment Questionair – Disability Index 健康評価質問票を用いた機能障害指数
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IC50	50%抑制濃度
IL-1β	インターロイキン1β
INRS	Itch Numeric Rating Scale、かゆみの指標
JDA	日本皮膚科学会
KL-6	間質性肺炎の診断に用いられる血漿蛋白
linear extrapolation法	直線外挿法
LDI	Leeds Dactylitis Index、指炎の重症度指標
LEI	Leeds Enthesitis Index、付着部炎の重症度指標
LOCF	Last Observation Carry Forward
LPS	リポポリサッカライド
MCMC	マルコフ連鎖モンテカルロ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities、ICH 国際医薬用語集
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index、修正爪乾癬重症度指数
mTNFα	膜結合型TNFα
mTSS	修正総シャープスコア
MTX	メトトレキサート
NRI	非改善例データ補完法
PASI	Psoriasis Area and Severity Index、乾癬面積・重症度指標
PEG	ポリエチレングリコール
PGA	Physician’s Global Assessment、乾癬に対する医師の包括的評価
PI	propidium iodide
PsO	尋常性乾癬
PsA	乾癬性関節炎
PT	preferred term、基本語
QOL	quality of life、生活の質

略語	略語内容
SOC	system organ class、器官別大分類
RA	関節リウマチ
rhTNFα	遺伝子組換えヒトTNFα
SDAI	疾患活動性スコア（Simplified Disease Activity Score） 圧痛関節数、腫脹関節数、患者による全般的評価（10cmVAS）、医師による全般的評価（10cmVAS）、CRP（mg/dl）の総和

略語	略語内容
SDS	ラウリル硫酸ナトリウム
SF-36	QOL質問票（簡易型36項目健康調査票）
$t_{1/2}$	半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNFα	腫瘍壊死因子-α
V_z/F	見かけの分布容積
抗CCP抗体	抗環状シトルリン化ペプチド抗体
抗dsDNA抗体	抗二重鎖DNA抗体

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

近年、関節リウマチ(以下、RA)の薬物治療は、抗リウマチ薬を早期から積極的に使う治療が主体となっており[1)]、特に TNFα 阻害薬の登場は、抗リウマチ薬の新分類として、RA に重要な治療法を加えた。TNFα は RA の症状の悪化、並びに進展に対する中心的な役割を果たしており、TNFα 阻害薬による疾患の徴候及び症状の改善、患者 QOL の向上、さらには関節破壊の進行を遅らせる効果が報告されている[2-5)]。

シムジア®皮下注 200mg シリンジ(一般名：セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え))は、ヒト化抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント(Fab')にポリエチレングリコール(PEG)※1を結合させた化合物で、英国セルテック社(現 ユーシービー社)が創製した TNFα 阻害薬である。Fc 領域※2を持たないことから、TNF 産生細胞に対する細胞傷害性を示さないとともに、PEG 化による作用の持続性が期待されている。

＜関節リウマチ＞

海外においては、1998 年より RA に対する臨床試験が開始され、2009 年 5 月に米国で初めて承認された後、2019 年 8 月時点で世界 60 ヵ国以上で承認又は販売されている。

日本では 2008 年より臨床試験を開始しており、本剤の 2 週間隔又は 4 週間隔皮下投与で、症状及び徴候の軽減、身体機能改善、関節破壊進行抑制効果並びに安全性が確認された。また、日本人及び外国人 RA 患者での本剤の薬物動態並びに用量反応性における類似性が明らかになったことから、ブリッジングが成立すると判断し、海外における臨床成績と併せて申請を行い、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」を効能・効果として 2012 年 12 月に承認を取得した。

また、近年の RA 治療は、診断が確定したら速やかに抗リウマチ薬を用いた治療を行い、臨床的寛解を目指すことが世界的に標準となりつつある。そこで、発症後早期かつ予後不良因子を有する RA 患者を対象とした試験を実施し、シムジアを治療開始時から投与可能とする新規効能の取得を目指すことになった。その結果、関節破壊の進展防止効果などの有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果から「既存治療で効果不十分な」の記載を削除し、「関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」として、2015 年 5 月に承認を取得した。使用成績調査(関節リウマチ)、特定使用成績調査 I(長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査)、及び特定使用成績調査 II(長期継続投与試験終了後に関する調査)を実施し、2022 年 6 月薬機法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由) イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

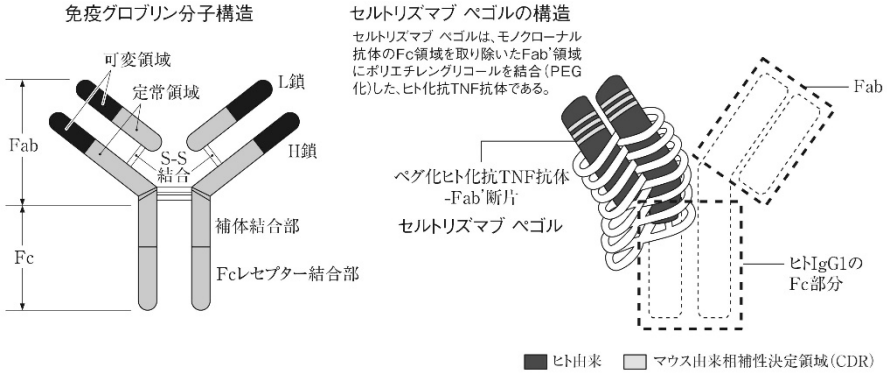
＜乾癬＞

海外では、PsO 及び PsA に対する臨床試験を実施し、米国及び EU において 2013 年に PsA、2018 年に PsO について適応を取得した。

日本では、海外で適応を有する PsO 及び PsA だけではなく、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症での適応取得も目的として臨床試験を実施した。有効性の主要評価項目において、海外試験と同様に、本薬の有効性が検証され、PsO のうち、関節症状を有する部分集団での有効性、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対する有効性についての知見も得られたことから、2019 年 12 月に尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症についての承認を取得した。一般使用成績調査を実施し、2025 年 6 月医薬品、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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに有効性に関する調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたと判断された。

＜オートクリックス®＞

プロトタイプを用いたヒューマンファクター／ユーザビリティ試験を実施し[6)]、より注入が簡便な製剤を提供するためにシムジア皮下注 200mg オートクリックス®を開発し、2018 年 8 月に承認を取得した。



※1：ポリエチレングリコール(PEG)は、高分子重合体であり、作用の持続や副作用の軽減を目的として医薬品の修飾に用いられている。

※2：Fc 領域は、Y 字の形をした抗体の軸部分を示し、補体やマスト細胞などとの抗原抗体反応に関与している。一方、Y 字の上半分を Fab 領域と呼び、Fab 領域の先端部分で抗原と結合する。

2. 製品の治療学的特性

本剤は下記のような治療学的・製剤学的特徴を有している。

＜関節リウマチ＞

1. 12 週時において優れた臨床効果が得られ、その効果は 1 週目から認められた。(22～29 ページ参照)
2. 国内開発試験において、MTX 併用時、MTX 非併用時のどちらにおいても、プラセボに対して有意な臨床症状の改善と、関節破壊抑制効果が認められている。(22～29 ページ参照)
3. 有効例において長期にわたる効果の維持が認められている。(55～60 ページ参照)
4. 症状安定後には、2 週間に 1 回 200mg を 4 週間に 1 回 400mg に変更が可能である。(11 ページ参照)
5. 罹病期間 1 年以内で予後不良因子を有する MTX 未治療早期関節リウマチ患者を対象とした国内開発試験において、本剤と MTX 併用はプラセボと MTX 併用に対して有意な臨床症状の改善と、関節破壊抑制効果が認められている。(30～33 ページ参照)
6. 国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例 687 例中 415 例(60.4%)において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎 102 例(14.8%)、上気道感染 43 例(6.3%)、肝機能異常 43 例(6.3%)、咽頭炎 34 例(4.9%)、気管支炎 24 例(3.5%)、帯状疱疹 19 例(2.8%)等であった。海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例 1,774 例中 687 例(38.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛 59 例(3.3%)、発疹 39 例(2.2%)、尿路感染 37 例(2.1%)等であった。(承認時)

＜乾癬＞

1. 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に適応を有する。(11 ページ参照)
2. 国内臨床試験において、プラセボに対して有意な皮膚症状の改善が認められている。(42～45 ページ参照)
3. 海外臨床試験において、プラセボに対して有意な皮膚症状の改善と、関節症状の改善が認められている。また、長期にわたる効果の維持が認められている。(45～54 ページ参照)
4. 通常 2 週間に 1 回 400mg を投与し、症状安定化後には 2 週間に 1 回 200mg 又は 4 週間に 1 回 400mg を投与することが可能である。(11 ページ参照)
5. 中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)を対象とした国内第II/III相試験(52 週まで集計)において、本剤投与群 122 例中 39 例(32.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎 5 例(4.1%)、乾癬 4 例(3.3%)等であった。乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者を対象とした国内第II/III相試験(52 週まで集計)において、本剤投与群 22 例中 9 例(40.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。2 例以上に発現した副作用は乾癬 2 例(9.1%)であった(いずれも乾癬性紅皮症患者)。(承認時)

＜効能共通＞

1. Fc 領域のない、初の PEG 化 TNFα 阻害薬である。(68 ページ参照)
2. 重大な副作用として、敗血症、肺炎等の重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、脱髄疾患、重篤な血液障害(汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、間質性肺炎が報告されている。(89～91 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 患者が使い易い皮下注製剤であり、シムジア皮下注 200mg シリンジとオートクリックスがある。(8 ページ参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療用機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（保医発 1220 第 4 号　令和元年 12 月 20 日） 「Ｘ．14．保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

＜関節リウマチ＞

2012 年 12 月 25 日製造販売承認取得時以下の承認条件が付されたが、製造販売後調査が適切に実施され本剤の安全性並びに感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性についても検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断され、2022 年 6 月承認条件が解除となった。

「適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。」

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞

2019 年 12 月 20 日効能追加認承認取得時以下の承認条件が付されたが、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに有効性に関する調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断され、2025 年 6 月承認条件が解除となった。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

シムジア®皮下注 200mg シリンジ
シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®

（2）洋名

Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection
Cimzia® 200mg AutoClicks® for S.C. Injection

（3）名称の由来

一般名の Certolizumab の c と z を用いた造語に由来している。

2．一般名

（1）和名（命名法）

セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)

（2）洋名（命名法）

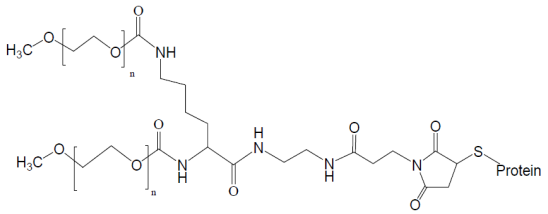
Certolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)
certolizumab pegol (INN)

（3）ステム

モノクローナル抗体：-mab

3．構造式又は示性式

遺伝子組換えヒト化抗 TNFα 抗体 Fab'フラグメントに、メトキシポリエチレングリコールが 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が結合している。
セルトリズマブ ペゴルの構造：



セルトリズマブ ペゴルのアミノ酸配列

L鎖：
1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TNVAWYQQKP GKAPKALIYS
51 ASFLYSGVPY RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPLTFGQ
101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
201 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖：
1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYVFT DYGMNWVRQA PGKGLEWMGW
51 INTYIGEPIY ADSVKGRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCARGY
101 RSYAMDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
151 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
201 CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCAA

(「Ⅰ.概要に関する項目- 2.製品の治療学的特性」の項参照)

4. 分子式及び分子量

分子式：H 鎖($C_{1081}H_{1662}N_{284}O_{338}S_{10}$)
L 鎖($C_{1036}H_{1596}N_{272}O_{334}S_{6}$)
分子量：約 90,000

5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：セルトリズマブ ペゴルは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール(平均分子量：約 20,000)が 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(κ 鎖)1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ1 鎖)断片 1 分子からなる修飾タンパク質(分子量：約 90,000)である。

英　名：Certolizumab Pegol is a humanized monoclonal antibody Fab' fragment analogue composed of complementarity-determining regions derived from mouse antihuman TNFα monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1 , and the Cys residue at position 227 in the H-chain is covalently attached to maleimide derivative including a lysine attached to two methoxypolyethylene glycol polymers(molecular weight: ca. 20,000 each). Certolizumab Pegol(molecular weight: ca. 90,000) is a pegylated protein whose protein moiety is composed of an L-chain(κ-chain) consisting of 214 amino acid residues and an H-chain(γ1-chain)fragment consisting of 229 amino acid residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CDP 870(治験薬記号)

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明な液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：4.5～4.9

2．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th>試　験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>-70±10℃</td><td rowspan="5">瓶：ポリエチレンテレフタレート共重合体
栓：高密度ポリエチレン</td><td>12 箇月
36 箇月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>-20±5℃</td><td>12 箇月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>5±3℃</td><td>6 箇月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>25±2℃
60±5%RH</td><td>12 週</td><td>分解物の経時的な増加を認めた。
その他の項目は変化なし。</td></tr>
<tr><td>熱サイクル試験</td><td>-70±10℃で 2 日間保存後、2～8℃で 2 日間保存(1 サイクル)</td><td>3 サイクル</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

試験項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、力価、含量

3．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：
SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
ペプチドマップ法
定量法：
紫外可視吸光度測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）及びペン型製剤（コンビネーション製品）である。
規格：1mL 中にセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)を 200mg 含有

(2) 剤形の外観及び性状

性状：無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である

シムジア®皮下注 200mg シリンジ

シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®

Devices designed in partnership with OXO GOOD GRIPS®

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.5～4.9
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約 1.5

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1mL 中にセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)を 200mg 含有

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

1mL 中に下記を含有する

酢酸ナトリウム水和物	1.36mg
塩化ナトリウム	7.31mg

(2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価
生物活性測定法

5．混入する可能性のある夾雑物
宿主細胞由来不純物、細胞培養工程由来不純物、精製工程由来不純物、エンドトキシン及びバイオバーデンが製造工程由来不純物であるが、いずれも製造工程で十分除去されることが確認されている。酸化メチオニン残基、凝集体及び高分子種、異性体が製剤由来不純物である。

6．製剤の各種条件下における安定性
シムジア®皮下注 200mg シリンジ／オートクリックス®

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	プレフィルドシリンジ	24 箇月	24 箇月：変化なし
加速試験	25±2℃/60±5%RH		6 箇月	分解物の増加を認めた。その他の項目は変化なし。
熱サイクル試験(苛酷試験)	5℃及び 30℃		5℃で 3 日、30℃で 4 日、5℃で 4 日、30℃で 3 日、5℃で 3 日、30℃で 4 日の 3 回の温度サイクル	変化なし
光苛酷試験	白色蛍光及び総近紫外蛍光		白色蛍光；120 万 lux・hr 以上及び総近紫外蛍光；200W・hr/m^2 以上	分解物の増加を認めた。その他の項目は変化なし。

試験項目：性状、pH、確認試験*、純度試験、無菌試験*、エンドトキシン*、力価、含量
(*：光苛酷試験では未実施)

オートクリックスの長期保存試験における採取容量試験の測定結果を以下に示す。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	オートックリックス®	24箇月	変化なし

7．調整法及び溶解後の安定性
該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当資料なし

9．溶出性
該当しない

10．容器・包装
(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装
シムジア®皮下注 200mg シリンジ：1 mL［1 シリンジ］
シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®：1 mL［1 本］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シムジア®皮下注 200mg シリンジ／オートクリックス®

1mL 注射針付きシリンジ	シリンジ：ガラス 注射針：ステンレス
ストッパー	臭化ブチルゴム
硬質注射針シールド	注射針シールド：スチレン・ブタジエンゴム 硬質シールド：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

＜解説＞

国内の臨床試験で 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(MTX を含む)で効果不十分であった RA 患者を対象に、MTX 併用及び MTX 非併用で臨床試験を実施し、症状及び徴候の軽減並びに関節破壊進行抑制効果が認められたこと [7,8]、又、MTX 未治療で予後不良因子を持つ早期 RA 患者を対象に臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと [9]から設定した。

(「5.臨床成績(4)検証的試験」の項参照)

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

＜解説＞

国内の中等症～重症の尋常性乾癬(乾癬性関節炎患者を含む)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験 [15]、海外で実施された尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験 [16-18]及び乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験 [19]において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから設定した。

(「5.臨床成績(4)検証的試験」の項参照)

2．効能又は効果に関連する注意

＜関節リウマチ＞

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞

5.2 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・ 光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が対表面積の 10%以上に及ぶ患者。

・ 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

＜解説＞

1.関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)の効能又は効果においては、原則として既存治療で効果不十分な患者に限定されるが、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、他の抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも投与することができる。その場合は、最新のガイドライン等を参照し、本剤使用の必要性を慎重に判断した上で投与すること。

2. 「効能又は効果」に設定している「既存治療で効果不十分な」乾癬患者をより具体的に示すため、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011 年版)」及び類薬での記載状況を参考に設定した。

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜関節リウマチ＞

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。

なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

＜関節リウマチ＞

国内の主要試験(第II/III相試験：J-RAPID 試験、第III相試験：HIKARI 試験)[7,8]、海外で実施した第III相試験(RAPID1 試験、RAPID2 試験)[10]の結果を基に、海外で承認された用法及び用量を参考に設定した。

第I相試験として実施した PHA-024 試験において、健康な日本人と白人とで本剤の薬物動態を比較し、両集団の PK プロファイルはほぼ同様であることが確認されている[11]。

また、本剤 400mg の 4 週間隔での投与については、国内非盲検継続投与試験(MTX 併用：J-RAPID 長期継続投与試験、MTX 非併用：HIKARI 長期継続投与試験)[12,13]と海外第Ⅲb 相試験(CDP870-077 試験)[14]により、200mg の 2 週間隔投与と同程度の ACR 改善率が 52 週まで維持されることが示された。

(「5.臨床成績(4)検証的試験」、「Ⅶ.薬物動態に関する項目　1.血中濃度の推移」の項参照)

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞

国内の臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験：PS0017 試験)[15]及び海外で実施された臨床試験(CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、RAPID-PsA 試験)[16-19]の結果を基に設定した。

国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験：PS0017 試験)において、400mg 2 週間隔投与及び 200mg 2 週間隔投与はいずれもプラセボに比べて有意な皮疹の改善が認められ、400mg 2 週間隔投与が 200mg 2 週間隔投与を上回る傾向が示された。200mg 2 週間隔投与群で 16 週に有効性が得られた患者は、それ以降 200mg 2 週間隔投与と 400mg 4 週間隔投与のいずれにおいても有効性が維持された。また海外で実施された CIMPACT 試験では 400mg 2 週間隔投与から 48 週に 400mg 4 週間隔投与に変更した場合でも一定程度有効性が維持された。

(「5.臨床成績(4)検証的試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＜関節リウマチ＞

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.3 関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

7.4 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞

7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

＜解説＞

1. 本剤と他の生物製剤の併用について、安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
2. 海外添付文書(欧州)を参考に設定した。
   海外臨床試験(RAPID2 試験及び RAPID1 試験)[10]データから、本剤 200mg 投与における ACR20 改善率は第 12 週までに最大に達した後、第 24 週及び第 52 週の試験終了まで一定であった。また国内臨床試験において、J-RAPID 試験[7]では、本剤の用法及び用量の範囲である本剤 200mg＋MTX 群は第 12 週で 76.8%まで速やかに改善し、第 24 週まで同程度の改善率が維持された。HIKARI 試験[8]結果においても、同様に第 12 週で 67.2%まで速やかに改善し、第 24 週まで安定した改善率が維持された。
3. MTX 未治療で予後不良因子を持つ早期 RA 患者を対象とした有効性検証試験（C-OPERA 試験）[9]はメトトレキサートとの併用で実施されたため、設定した。
4. 海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用による効果の増強は示されておらず、かつ抗 TNF 製剤のみによる治療の場合に比べて感染症等の副作用の発現率が高かったとの結果が得られているため、本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)との併用は行わないこと。

5.乾癬治療でも関節リウマチと同様に、本剤継続投与の判断時期に関する目安を情報提供するため、乾癬を対象とした国内第 II/III 相試験(PS0017 試験)[15)]の成績に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜関節リウマチ＞

評価資料(国内臨床試験)

試験の種類 (実施国)		試験の主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び対象の種類	投与方法 a) 投与期間
第Ⅱ/Ⅲ相	J-RAPID[7)] (日本) ブリッジング試験	MTX 併用時の有効性検証試験 用量確認及びブリッジング試験(RAPID2 試験との類似性検討)	MTX が効果不十分の RA 患者 316 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	2 週毎に ・プラセボ ・400mg×3 回、 以降 200mg ・400mg×3 回、 以降 400mg ・200mg×3 回、 以降 100mg 24 週間
第Ⅲ相	HIKARI[8)] (日本)	MTX 非併用時の有効性検証試験(単独投与)	1 剤以上の DMARD が効果不十分の RA 患者 230 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	2 週毎に ・プラセボ ・400mg×3 回、 以降 200mg 24 週間
	C-OPERA[9)] (日本)	早期 RA 患者に対する有効性検証試験	MTX 未治療で予後不良因子をもつ早期 RA 患者 316 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	MTX 併用下、2 週毎に ・プラセボ ・400mg×3 回、 以降 200mg 52 週間
長期継続投与	J-RAPID 長期継続投与 [12)] (日本)	MTX 併用時の長期安全性及び有用性の検討	RA 患者　285 例 (J-RAPID 継続投与試験)	多施設共同、 非盲検	Ⅰ・Ⅱ群(ACR20 未達例) : 200mg を 2 週間隔 Ⅲ群：200mg を 2 週間隔 Ⅳ群：400mg を 4 週間隔 製造販売承認日まで
	HIKARI 長期継続投与 [13)] (日本)	MTX 非併用時の長期安全性及び有用性の検討	RA 患者　208 例 (HIKARI 継続投与試験)	多施設共同、 非盲検	

a)：投与方法の記載のないものは皮下投与

評価資料(海外臨床試験)

試験の種類 (実施国)		試験の主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び対象の種類	投与方法 a) 投与期間
第Ⅰ相	PHA-024[11] (米国・英国)	安全性、忍容性及び薬物動態の検討	健康成人 外国人 24 例 日本人 24 例	二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	100、400、800mg、プラセボ 単回
	CDP870-003[20] (英国)	静脈内投与及び皮下投与時の安全性及び薬物動態の比較検討	健康成人　30 例	パート 1： 二重盲検、 用量漸増 パート 2： 非盲検	20、60、200mg(SC)又は 1mg/kg(IV) 単回
	RA0003[21] (フランス)	凍結乾燥注射剤と液体の注射剤(バイアル、プレフィルドシリンジ製剤)のバイオアベイラビリティ比較試験	健康成人　149 例	非盲検、 無作為化、 並行群間比較	400mg 単回
	PHA-001[22] (米国)	MTX 併用投与時の薬物動態の検討	MTX 一定用量下の RA 患者　16 例	多施設共同、 非盲検	400mg 単回
第Ⅱ相	CDP870-004[23] (欧州、他)	用量反応試験	RA 患者 パネル 1：204 例 パネル 2：122 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間、 2 パネル比較及び非盲検、 長期投与	パネル 1： 50、100、200、400mg、プラセボ パネル 2： 600、800mg、プラセボ 12 週間
第Ⅲ相	FAST4 WARD[24] (欧米)	有効性及び安全性の検討(単独投与)	1 剤以上の DMARD が効果不十分の RA 患者 220 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	4 週毎に ・400mg ・プラセボ 24 週間
	CDP870-014[25] (欧米)	MTX 併用時の有効性検証試験	MTX が効果不十分の RA 患者 247 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	4 週毎に ・400mg ・プラセボ 24 週間
	RAPID1[10] (欧米、他)	有効性及び安全性の検討(MTX 併用)	MTX が効果不十分の RA 患者 982 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	2 週毎に ・400mg×3 回、以降 400 mg 又は 200mg ・プラセボ 52 週間
	RAPID2[10] (欧米、他) ブリッジング対象試験	有効性及び安全性の検討(MTX 併用)	MTX が効果不十分の RA 患者 619 例	多施設共同、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	2 週毎に ・400mg×3 回、以降 400 mg 又は 200mg ・プラセボ 24 週間
第Ⅲb相	CDP870-077[14] (フランス、米国、カナダ)	二つの用法・用量の有効性及び安全性の検討(MTX 併用)	MTX が効果不十分の RA 患者 333 例	多施設共同、 非盲検導入期間及び二重盲検期間、 プラセボ対照	2 週毎に 400mg×3 回、以降 2 週間隔で 200mg、18 週間経過時点より ・200mg を 2 週間隔 ・400mg を 4 週間隔 ・プラセボ 34 週間

a)：投与方法の記載のないものは皮下投与

参考資料(海外臨床試験)

試験の種類 (実施国)		試験の主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び対象の種類	投与方法 a) 投与期間
第Ⅰ相	CDP870-038[26] (フランス)	凍結乾燥製剤と液体の注射剤のバイオアベイラビリティ比較試験	健康成人　48 例	非盲検、 無作為化、 並行群間比較	400mg 単回
	CDP870-001[27] (英国)	静脈内投与時の忍容性及び薬物動態の検討	健康成人　16 例	二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増	0.3、1、3、10mg/kg、 プラセボ(静脈内投与) 単回
第Ⅱ相	CDP870-002[28] (英国)	有効性及び安全性の検討	RA 患者　36 例	二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増	1、5、20mg/kg、 プラセボ(静脈内投与) 単回
長期継続投与	CDP870-015[29] (欧米)	長期安全性及び忍容性の検討	RA 患者　402 例 (CDP870-011　及び-014 継続投与試験)	多施設共同、 非盲検	400mg を 4 週毎 それぞれの国の販売承認まで
	CDP870-028[30] (欧米、他)	MTX 併用時の長期安全性及び忍容性の検討	RA 患者　846 例 (RAPID1 継続投与試験)	多施設共同、 非盲検	2 週毎、400mg から 200mg へ減量 それぞれの国の販売承認まで
	CDP870-051[31] (欧米、他)	MTX 併用時の長期安全性及び忍容性の検討	RA 患者　567 例 (RAPID2 継続投与試験)	多施設共同、 非盲検	

a)：投与方法の記載のないものは皮下投与

＜乾癬＞
評価資料(国内臨床試験)

試験の種類 (実施国)		試験の主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び対象の種類	投与方法 a) 投与期間
第Ⅱ/Ⅲ相	PS0017[15] (日本)	有効性及び安全性の検討	PsO 患者 127 例 (PsA 患者 21 例を含む)	二重盲検、 無作為化、 並行群間比較	2 週毎に ・プラセボ ・400mg×3 回、以降 200mg ・400mg ・プラセボ 52 週間
			GPP 患者 7 例 EP 患者 15 例	多施設共同、 非盲検	2 週毎に ・400mg×3 回、以降 200mg ・400mg 52 週間

a)：投与方法の記載のないものは皮下投与

評価資料(海外臨床試験)

試験の種類 (実施国)		試験の主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び対象の種類	投与方法 a) 投与期間
第Ⅲ相	CIMPACT[18] (欧米)	有効性及び安全性の検討、長期安全性及び忍容性の検討	PsO 患者 559 例	多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較	2 週毎に ・プラセボ ・エタネルセプト ・400mg×3 回、以降 200mg ・400mg 12 週間
				多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	・プラセボ ・200mg 2 週毎又は 400mg 4 週毎 ・400mg 2 週毎 16～48 週
				多施設共同非盲検	・200mg 2 週毎又は 400mg 4 週毎 ・400mg 2 週毎 48～144 週
	RAPID-PsA[19] (欧米)	有効性及び安全性の検討、長期安全性及び忍容性の検討	PsA 患者 406 例	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	・プラセボ ・200mg 2 週毎又は 400mg 4 週毎 24 週間
				多施設共同、用量盲検、並行群間比較	200mg 2 週毎又は 400mg 4 週毎 24～48 週
				多施設共同非盲検	200mg 2 週毎又は 400mg 4 週毎 48～216 週

a)：投与方法の記載のないものは皮下投与

参考資料(海外臨床試験)

試験の種類 (実施国)		試験の主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び対象の種類	投与方法 a) 投与期間
第Ⅲ相	C87040[32] (欧米)	有効性及び安全性の検討	PsO 患者 176 例	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	2 週毎に、プラセボ、400mg × 1 回以降 200mg、又は 400mg 12 週間
	C87044[33] (欧米)	再投与時の有効性及び安全性	PsO 患者 71 例（C87040 の継続投与試験）	多施設共同、二重盲検試験	2 週毎に、400mg×1 回以降 200mg、又は 400mg 12 週間
第Ⅲ相	CIMPASI-1[16] (欧米)	有効性及び安全性の検討、長期安全性及び忍容性の検討	PsO 患者 234 例	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	2 週毎に、プラセボ、400mg × 3 回以降 200mg、又は 400mg 16 週間
				多施設共同非盲検	2 週毎に 400mg 又は 200mg 16～144 週
	CIMPASI-2[17] (欧米)	有効性及び安全性の検討、長期安全性及び忍容性の検討	PsO 患者 227 例	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	2 週毎に、プラセボ、400mg × 3 回以降 200mg、又は 400mg 16 週間
				多施設共同非盲検	2 週毎に 400mg 又は 200mg 16～144 週

a)：投与方法の記載のないものは皮下投与

（2）臨床薬理試験

海外第Ⅰ相試験(PHA- 024 試験)[11)]

日本人健康成人及び外国人健康成人各 24 例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性並びに薬物動態の類似性を検討した。プラセボ対照、二重盲検下で、本剤 100mg、400mg、800mg の各用量群に無作為化し、いずれかの用量あるいはプラセボを単回皮下投与した。

日本人と外国人の間に、各用量での薬物動態パラメータに大きな差はなく、薬物動態プロファイルは同様であった。有害事象による中止例はなく、重篤な有害事象又は死亡例も認められなかった。以上のことから、日本人健康成人において、単回皮下投与による 800mg までの忍容性が確認された。

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「〈関節リウマチ〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

承認時評価資料 (CZP-12063)

（3）用量反応探索試験

<関節リウマチ>

海外第Ⅱ相試験(CDP 870-004 試験)[23)]

本剤の用量反応探索試験として、活動性 RA 患者における徴候及び症状の改善を目的に、本剤 50mg、100mg、200mg、400mg、600mg 又は 800mg を 0、4 及び 8 週に皮下投与し、12 週時に有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。4 週間隔で投与した場合、400mg 以上の投与量で十分な有効性が示されたものの、600mg 又は 800mg では明らかな増量効果が認められなかったため、本剤の投与量は 400mg を 4 週毎が妥当であるとされた。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、2 パネル比較試験及び非盲検、長期投与
治 験 対 象	RA 患者(外国人) ・パネル 1：204 例 ・パネル 2：122 例
主要選択基準	以下の基準をすべて満たす 18～75 歳の患者 －米国リウマチ学会(ACR)分類基準(1987 年改訂版)で、RA と診断された者 －1 種類以上の抗リウマチ薬(DMARD)に対して効果不十分又は不耐性 －下記基準を満たす疾患活動性を有する患者 ・圧痛関節数及び腫脹関節数が 6 ヵ所以上 ・朝のこわばりの持続時間の延長(45 分以上)又は ESR 上昇(28mm/hr 以上)
主要除外基準	妊娠中又は授乳中の患者、進行中又は慢性の重篤な感染症又は生命を脅かす感染症の既往歴のある患者、結核の既往歴を有する患者、胸部 X 線検査により過去の結核の感染歴が判明した患者、肝炎、HIV 感染の患者、悪性腫瘍の既往歴がある患者、過去 6 箇月以内に RA に対する治験薬又は未承認薬を投与された患者、TNFα 阻害薬を投与されたことがある患者
方　　法	二重盲検期間 ・パネル 1：プラセボ群、本剤 50mg、100mg、200mg、400mg 群に無作為化し、4 週毎に皮下投与した。 ・パネル 2：プラセボ群、本剤 600mg、800mg 群に無作為化し、4 週毎に皮下投与した。
主要評価項目	12 週時における ACR20

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>
有効性
・パネル 1：本剤 400mg 群の 12 週時の ACR20 は、プラセボ群、本剤 50mg 群、100mg 群、200mg 群と比較して有意に高かった。ACR20 の改善は、本剤投与群すべてで、最初の測定時(1 週時)には既に認められたが、12 週時までその効果が持続されたのは、本剤 400mg 群のみであった。
・パネル 2：本剤 600mg 群、800mg 群の 12 週時の ACR20 は、プラセボ群と比較して有意に高かった。ACR20 の改善は最初の測定時(1 週時)には既に認められ、その効果は 12 週時まで持続した。なお、本剤 600mg 群、800mg 群での ACR20 に有意差はなかった。
ACR20(%)(ITT)
<table>
<tr><th></th><th colspan="5">パネル 1</th><th colspan="3">パネル 2</th></tr>
<tr><th></th><th>プラセボ</th><th>50mg</th><th>100mg</th><th>200mg</th><th>400mg</th><th>プラセボ</th><th>600mg</th><th>800mg</th></tr>
<tr><td>N</td><td>40</td><td>39</td><td>40</td><td>41</td><td>42</td><td>44</td><td>39</td><td>38</td></tr>
<tr><td>1 週</td><td>3</td><td>31[a)]</td><td>23[a)]</td><td>44[a,c)]</td><td>45[a)]</td><td>9</td><td>49[a)]</td><td>53[a)]</td></tr>
<tr><td>4 週</td><td>15</td><td>31</td><td>28</td><td>51[a,c)]</td><td>48[a)]</td><td>12</td><td>59[a)]</td><td>74[a)]</td></tr>
<tr><td>8 週</td><td>13</td><td>23</td><td>40[a)]</td><td>39[a)]</td><td>64[a,b)]</td><td>19</td><td>67[a)]</td><td>66[a)]</td></tr>
<tr><td>12 週</td><td>15</td><td>21</td><td>20</td><td>34</td><td>60[a,b)]</td><td>19</td><td>64[a)]</td><td>79[a)]</td></tr>
</table>
a)同一パネル内での検定結果：p＜0.05 vs プラセボ(実施国により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)
b)p＜0.05 vs 本剤 50mg、100mg、200mg
c)p＜0.05 vs 本剤 100mg
</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>
安全性
・因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、パネル 1 では、プラセボ群で 55.0%(22 例/40 例)、本剤 50mg 群で 69.2%(27 例/39 例)、100mg 群で 82.5%(33 例/40 例)、200mg 群で 56.1%(23 例/41 例)、400mg 群で 65.1%(28 例/43 例)に認められ、パネル 2 では、プラセボ群で 58.1%(25 例/43 例)、600mg 群で 53.8%(21 例/39 例)、800mg で 68.4%(26 例/38 例)に認められた。
・すべての有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象のいずれの発現頻度も、用量比例性は示唆されなかった。
・その他の安全性評価項目(臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、胸部 X 線、身体所見)は、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
</td></tr>
</table>

承認時評価資料 (CZP-12070)

(注) 関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

＜乾癬＞

海外第Ⅱ相試験(C87040 試験)[32)]

本剤の用量反応探索試験として、光線療法又は光化学療法の対象となる中等度～重度の PsO 患者における兆候及び症状の改善を目的に、本剤 200mg または 400mg を 2 週毎投与で 12 週間皮下投与した時の有効性と安全性をプラセボと比較検討した。200mg 及び 400mg の 2 週毎投与により、プラセボと比べて有効性が示された。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治 験 対 象	PsO 患者 176 例

Ⅴ．治療に関する項目

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>主要選択基準</td><td>18 歳以上の成人男性及び女性
中等度～重度の尋常性乾癬と診断されてから 6 ヵ月以上経過し、その症状が 3 ヵ月以上安定している患者
PASI スコア≥12、体表面積 BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（病変 BSA）≥10%
全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者</td></tr>
<tr><td>方　　法</td><td><u>治療期間（0～12 週）</u>
・ 本剤 200mg 群：0 週に初回用量 400mg を皮下投与後、200mg 2 週毎皮下投与
・ 本剤 400mg 群： 0～10 週に 400mg 2 週毎皮下投与
・ プラセボ群： 0～10 週に生理食塩水 2 週毎皮下投与

<u>追跡調査期間（12～36 週）</u>
・ 以下の被験者の場合、追跡調査期間を 12 週間とした
　・ 12 週で PASI75 未達成の被験者
　・ 12 週で PASI75 を達成し、かつ追跡調査期間の最初の 12 週間までに乾癬の再燃が認められ、C87044 試験には不参加の被験者
・ 以下の被験者の場合、再燃を認めた時点で追跡調査期間を終了した
　・ 12 週で PASI75 を達成し、かつ追跡調査期間の最初の 12 週間までに乾癬の再燃が認められ、C87044 試験に参加する被験者
・ 以下の被験者の場合、追跡調査期間は再燃が認められるまで（ただし最長 24 週間）とし、4 週ごとに再燃の有無を確認した
　・ 12 週で PASI75 を達成し、かつ追跡調査期間の最初の 12 週間までに乾癬の再燃が認められなかった被験者</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>12 週時の PASI75 改善率
12 週時の PGA 改善率</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td><u>有効性</u>
・ 12 週時における PASI75
12 週時における PASI75 は、本剤 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ 74.6%及び 82.8%であり、プラセボ群 6.8%に対する、有意な PASI75 の改善が認められた(いずれも p＜0.0001：ロジスティック回帰分析)。

12 週の PASI75 改善率及び PGA 改善率
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
N=59</th><th>200mg
N=59</th><th>400mg
N=58</th></tr>
<tr><td>12 の週 PASI75 改善率</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>改善例、n (%)</td><td>4 (6.8)</td><td>44 (74.6)</td><td>48 (82.8)</td></tr>
<tr><td>非改善例、n (%)</td><td>55 (93.2)</td><td>15 (25.4)</td><td>10 (17.2)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比
(95%信頼区間) a)</td><td>—</td><td>40.2
(13.7, 150.3)</td><td>73.4
(23.5, 292.6)</td></tr>
<tr><td>p 値 b)</td><td>—</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>12 週の PGA 改善率</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>改善例、n (%)</td><td>1 (1.7)</td><td>31 (52.5)</td><td>42 (72.4)</td></tr>
<tr><td>非改善例、n (%)</td><td>58 (98.3)</td><td>28 (47.5)</td><td>16 (27.6)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比
(95%信頼区間) a)</td><td>—</td><td>64.1
(12.7, 1169.1)</td><td>162.6
(31.4, 2999.2)</td></tr>
<tr><td>p 値 b)</td><td>—</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr>
</table>
a) 投与群及びベースラインの乾癬の重症度を因子に含めた logistic 回帰分析。信頼区間は尤度比統計量に基づく
b) 全体的な治療効果の尤度比の p 値を算出し、有意水準 5%で有意であれば、本剤の各投与群とプラセボ群との対比較を実施した</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>・　リバウンド
本剤投与終了後 2 ヵ月以内にリバウンドが認められた被験者は 200mg 群及び 400mg 群で各 1 例 1.7%）であった。これらの被験者は PASI スコアがベースラインから 125%を超える増加（悪化）を示しており、いずれの被験者も PASI75 及び PGA の評価は 12 週時点で非改善となっていた。

投与終了後 2 ヵ月以内にリバウンドが認められた被験者の割合
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
N=59</th><th>200mg
N=59</th><th>400mg
N=58</th></tr>
<tr><td>リバウンドあり</td><td>9 (15.3)</td><td>1 (1.7)</td><td>1 (1.7)</td></tr>
<tr><td>リバウンドなし</td><td>24 (40.7)</td><td>49 (83.1)</td><td>50 (86.2)</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>26 (44.1)</td><td>9 (15.3)</td><td>7 (12.1)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>安全性
・「治験薬との関連あり」の有害事象(副作用)の発現率は、プラセボ群、本剤 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ 24.1%(14 例)、35.0%(21 例)及び 26.3%(15 例)であった。重篤な有害事象はそれぞれ 1.7%(1 例)、3.3%(2 例)及び 8.8%(5 例)であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 5.2%(3 例)、3.3%(2 例)及び 3.5%(2 例)であった。本試験では死亡は報告されなかった。
・本剤 200mg 群の主な副作用は疲労 6.7%(4 例)、注射部位刺激感 5.0%(3 例)、尿路感染 5.0%(3 例)、頭痛 8.3%(5 例)、咳嗽 5.0%(3 例)であった。
・本剤 400mg 群の主な副作用は頭痛 3.5%(2 例)であった。</td></tr>
</table>

承認時参考資料 (CZP-12139)

(注) 乾癬に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

海外第Ⅱ相試験(C87044 試験)[33)]

C87040 試験で治療効果が認められ、追跡調査期間で再燃した中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に、本剤 200mg 2 週毎又は 400mg 2 週毎又はプラセボを 12 週間再投与した時の有効性及び安全性を評価した。本剤再投与した場合の有効性及び安全性について特段の懸念は認められなかった。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、二重盲検、C87040 試験の継続試験</td></tr>
<tr><td>治 験 対 象</td><td>C87040 試験の 12 週で治療効果 PASI75 を達成）が認められ、かつ追跡調査期間（治験薬の最終投与後 24 週間以内）に再燃が認められた被験者</td></tr>
<tr><td>方　　法</td><td>治療期間（0～12 週）
1 週間のスクリーニングの後、被験者は C87040 試験で割り付けられた投与群に従い、同じ用法・用量で治験薬を投与された。
・　200mg 群：0 週に初回用量 400mg を投与後、2～10 週に 200mg を 2 週毎投与
・　400mg 群：0～10 週に 400mg 2 週毎投与
・　プラセボ群：0～10 週に生理食塩水 2 週毎投与。なお、C87040 試験で、プラセボ群の PASI75 改善例のうち再燃を認めた被験者はいなかったため、本試験に登録したプラセボ群の被験者はいなかった
安全性追跡調査期間（12～24 週）
治験薬の最終投与 14 週後に安全性追跡調査来院を実施した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>C87040 試験の 12 週と本試験の 12 週の PASI スコアの差</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

有効性

・ 12 週時における PASI75

本剤 200mg 群の初回治療 12 週及び再治療 12 週の PASI スコアの中央値はそれぞれ 1.60 及び 3.35 であり、差の中央値（95%信頼区間）は 1.25（0.10～4.40）であった。400mg 群の初回治療 12 週及び再治療 12 週の PASI スコアの中央値はそれぞれ 1.80 及び 2.00 であり、差の中央値（95%信頼区間）は 0.20（0.00～0.70）であった。初回治療 12 週の PASI スコアと再治療 12 週の PASI スコアの差の中央値は、いずれの用量においても臨床的に意味のある差ではなかった。

初回治療 12 週及び再治療 12 週の PASI スコア

<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">200mg</th><th colspan="2">400mg</th></tr>
<tr><th>ITT 解析
対象集団
N=34</th><th>PP 解析
対象集団
N=23</th><th>ITT 解析
対象集団
N=37</th><th>PP 解析
対象集団
N=25</th></tr>
<tr><td>初回治療 12 週の PASI スコア</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>平均値 (SD)</td><td>1.96 (1.74)</td><td>1.97 (1.59)</td><td>1.85 (1.41)</td><td>1.80 (1.37)</td></tr>
<tr><td>平均値の 95%信頼区間</td><td>1.35, 2.56</td><td>1.29, 2.66</td><td>1.38, 2.32</td><td>1.24, 2.37</td></tr>
<tr><td>中央値</td><td>1.60</td><td>2.00</td><td>1.80</td><td>1.80</td></tr>
<tr><td>中央値の 95%信頼区間</td><td>0.90, 2.70</td><td>0.60, 2.70</td><td>1.20, 2.60</td><td>1.20, 2.60</td></tr>
<tr><td>最小値, 最大値</td><td>0.0, 6.6</td><td>0.0, 5.6</td><td>0.0, 4.7</td><td>0.0, 4.7</td></tr>
<tr><td>再治療 12 週の PASI スコア</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>平均値 (SD)</td><td>5.62 (6.36)</td><td>5.83 (7.02)</td><td>3.14 (4.47)</td><td>2.27 (2.42)</td></tr>
<tr><td>平均値の 95%信頼区間</td><td>3.40, 7.84</td><td>2.79, 8.87</td><td>1.65, 4.63</td><td>1.27, 3.26</td></tr>
<tr><td>中央値</td><td>3.35</td><td>2.60</td><td>2.00</td><td>2.00</td></tr>
<tr><td>中央値の 95%信頼区間</td><td>1.40, 6.30</td><td>0.80, 6.80</td><td>0.60, 3.30</td><td>0.40, 3.30</td></tr>
<tr><td>最小値, 最大値</td><td>0.0, 25.4</td><td>0.0, 25.4</td><td>0.0, 23.6</td><td>0.0, 9.0</td></tr>
<tr><td>PASI スコアの差 a)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>平均値 (SD)</td><td>3.66 (6.12)</td><td>3.86 (6.80)</td><td>1.29 (4.00)</td><td>0.46 (2.20)</td></tr>
<tr><td>平均値の 95%信頼区間</td><td>1.53, 5.80</td><td>0.92, 6.80</td><td>−0.05, 2.62</td><td>−0.44, 1.37</td></tr>
<tr><td>中央値</td><td>1.25</td><td>1.00</td><td>0.20</td><td>0.00</td></tr>
<tr><td>中央値の 95%信頼区間</td><td>0.10, 4.40</td><td>−0.60, 5.80</td><td>0.00, 0.70</td><td>−0.50, 0.70</td></tr>
<tr><td>最小値, 最大値</td><td>−3.6, 21.9</td><td>−3.2, 21.9</td><td>−3.0, 19.2</td><td>−3.0, 7.8</td></tr>
</table>

注：再治療 12 週の PASI スコアが欠測の被験者は、再治療期間の最終スコアを使用した［last observation carried forward（LOCF）法］

a) PASI スコアの差：「再治療 12 週の PASI スコア」−「初回治療 12 週の PASI スコア」

</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

安全性

・「治験薬との関連あり」の有害事象(副作用)は、初回治療期間で 19 例(26.8%)に、再治療期間で 12 例(16.9%)に認められた。

・初回治療期間に発現した主な副作用は疲労 3 例(200mg 群 3 例)、頭痛 3 例(200mg 群 2 例、400mg 群 1 例)、注射部位刺激感 3 例(200mg 群 2 例、400mg 群 1 例)及び咳嗽 3 例(200mg 群 3 例)であった。再治療期間において全被験者で発現例数が多かった副作用は、鼻咽頭炎 2 例(200mg 群 2 例)、関節痛 2 例(200mg 群 2 例)、咳嗽 2 例 zq(400mg 群 2 例)及び乾癬 2 例(200mg 群 1 例、400mg 群 1 例)であった。

</td></tr>
</table>

承認時参考資料 (CZP-12140)

(注) 乾癬に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

＜関節リウマチ＞

① 国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験（J-RAPID 試験）[7)]

MTX により十分な効果が得られなかった活動性 RA 患者を対象に、MTX との併用投与による本剤の 2 用量の有効性について、12 週時における ACR20 を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した。また、日本人における反応性及び安全性を検討するとともに、海外臨床データ[10)]の日本人への外挿の可能性を検討するために薬物動態、免疫原性を明らかにした(ブリッジング試験)。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、ブリッジング試験
治 験 対 象	MTX 治療で効果不十分な活動性 RA 患者　316 例
主要選択基準	MTX により十分な効果が得られなかった活動性 RA 患者のうち、以下の基準をすべて満たす 20 歳以上 75 歳未満の患者 －米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1987 年改訂版)で RA と診断され、以下の基準を満たす疾患活動性を有する患者 ・圧痛関節数 9 ヵ所以上(68 関節中) ・腫脹関節数 9 ヵ所以上(66 関節中) ・ESR30mm/hr 以上又は CRP1.5mg/dL 以上 －治験薬投与開始日の 6 箇月以上前から葉酸の併用の有無にかかわらず MTX の投与を受けている者(ただし、治験薬投与開始日 2 箇月以上前から MTX が一定(6～8mg/週)であること。)
方　　法	MTX 併用下、プラセボ群又は本剤の 3 用量群(100mg 群、200mg 群、400mg 群)のいずれかに無作為に割り付け、2 週毎に 1 回、22 週間(計 12 回)皮下投与した。 100mg 群は開始用量 200mg を 0、2、4 週に投与した後、100mg を 2 週間毎に投与した。200mg 群及び 400mg 群は開始用量 400mg を 0、2、4 週に投与した後、200mg 又は 400mg を 2 週間毎に投与した。 MTX は 6～8mg/週投与を継続し、治験薬投与開始後は変更しないこととした。
主要評価項目	12 週時における ACR20
副次評価項目	<u>有効性</u> 24 週時における ACR20 <u>探索的評価項目</u> ACR20(他の時点)、ACR50 24 週時の関節破壊の進行抑制(修正総シャープスコア(mTSS)の変化量)など <u>免疫原性</u> 血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体濃度 <u>安全性</u> 有害事象など

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

有効性

・12 週時における ACR20

12 週時における ACR20 は、本剤 200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群でそれぞれ 76.8%及び 77.6%であり、プラセボ＋MTX 群 28.6%に対する有意な ACR20 の改善が認められた(いずれも p＜0.0001：ロジスティック回帰分析)。

12 週時における ACR20、ACR50、ACR70

<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
(＋MTX)</th><th colspan="3">本剤＋MTX</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>100mg</th><th>200mg</th><th>400mg</th></tr>
<tr><td>ACR20</td><td>28.6(22/77)</td><td>62.5(45/72)</td><td>76.8(63/82)</td><td>77.6(66/85)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)</td><td rowspan="2">—</td><td>4.17</td><td>8.29</td><td>8.68</td></tr>
<tr><td>［95%信頼区間］又は
［97.5%信頼区間］</td><td>[2.10, 8.28]d)</td><td>[3.67, 18.72]c)
p＜0.0001b)</td><td>[3.85, 19.57]c)
p＜0.0001b)</td></tr>
<tr><td>ACR50</td><td>7.8(6/77)</td><td>34.7(25/72)</td><td>41.5(34/82)</td><td>51.8(44/85)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)</td><td rowspan="2">—</td><td>6.29</td><td>8.38</td><td>12.70</td></tr>
<tr><td>［95%信頼区間］</td><td>[2.40, 16.51]</td><td>[3.27, 21.50]</td><td>[4.98, 32.37]</td></tr>
<tr><td>ACR70</td><td>0(0/77)</td><td>13.9(10/72)</td><td>20.7(17/82)</td><td>25.9(22/85)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>［95%信頼区間］</td></tr>
</table>

%(例数)

a)投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b)検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整(有意水準：両側 2.5%)

c)97.5%信頼区間

d)95%信頼区間

・24 週時における ACR20

24 週時における ACR20 は、本剤 100mg＋MTX 群、200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群でそれぞれ 61.1%、73.2%及び 71.8%であり、3 群ともにプラセボ＋MTX 群 24.7%に対して有意な ACR20 の改善が認められた(いずれも p＜0.0001：ロジスティック回帰分析)。

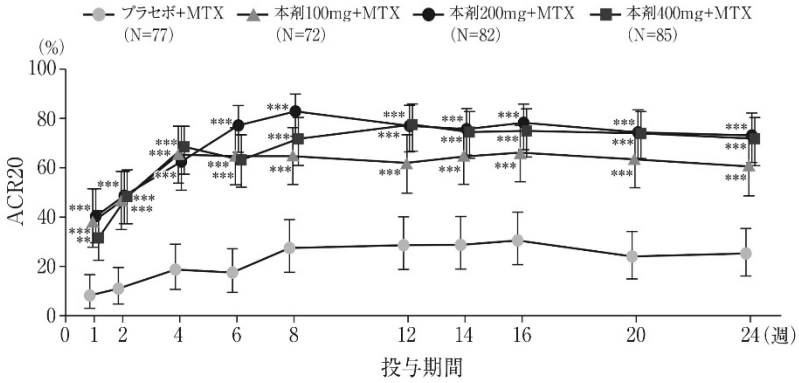
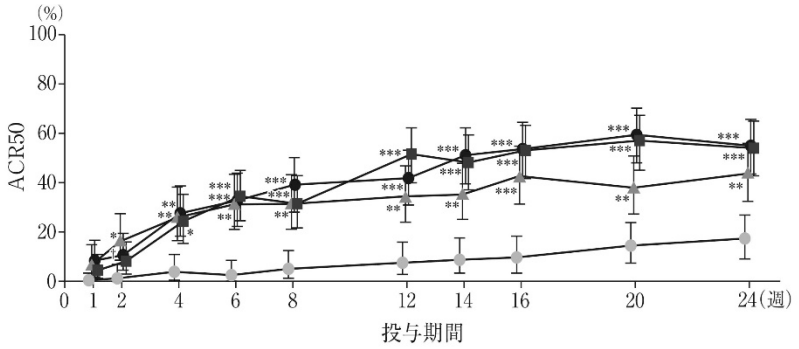
本試験はブリッジング試験であり、ブリッジング対象試験(海外第Ⅲ相臨床試験(RAPID2 試験))との間で 24 週時に類似した反応が示されたことから、海外試験データを日本人集団に外挿することが可能と考えられた。

・ACR20、ACR50 の推移

ACR20 は、1 週時で本剤 100mg＋MTX 群、200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群でそれぞれ 38.9%、40.2%及び 31.8%であり、プラセボ＋MTX 群 7.8%に対する有意な改善が認められた(p＜0.0001、p＜0.0001、p=0.0004：ロジスティック回帰分析)。その後も、本剤 100mg＋MTX 群は 4 週時(66.2%)、200mg＋MTX 群は 8 週時(82.9%)、400mg＋MTX 群は 12 週時(77.6%)まで速やかに増加し、24 週時まで同程度の改善率が維持された。

ACR50 においても、全期間にわたり、すべての本剤＋MTX 群でプラセボ＋MTX 群よりも高く推移した。

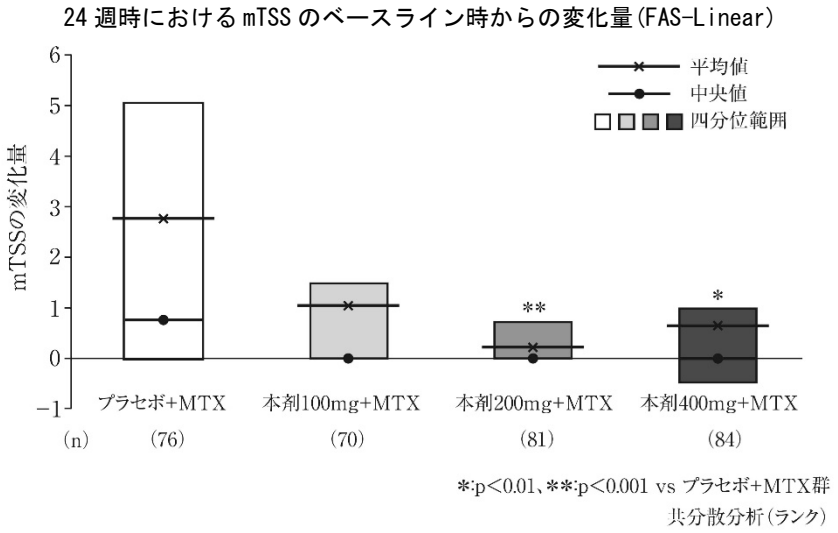
</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	ACR20、ACR50 の経時的推移(FAS-NRI)   改善率±95%CI †:p<0.05、*:p<0.01、**:p≦0.001、***:p≦0.0001 vs プラセボ+MTX群 ロジスティック回帰分析 ・24 週時の関節破壊進行抑制 24 週時における修正総シャープスコア(mTSS)のベースライン時からの変化量は、本剤 200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群でプラセボ＋MTX 群に比べ有意に小さく〔p=0.0006 及び p=0.0030：共分散分析(ランク)〕、関節破壊の進行抑制が認められた。 24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量

	プラセボ (＋MTX)	本剤＋MTX		
		100mg	200mg	400mg
ベースライン	52.70±57.27 (77)	54.80±62.52 (70)	50.37±53.36 (82)	49.93±47.20 (84)
ベースラインからの変化量	2.78±5.15 (76)	1.05±2.85 (70)	0.21±2.01 (81)	0.65±2.95 (84)
群間差 ［95%信頼区間］a)	—	-1.74 [-2.85, -0.62]	-2.57 [-3.65, -1.49]	-2.12 [-3.19, -1.05]

平均値±標準偏差(例数)

a)投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

結　　果	
結　　果	免疫原性 ・いずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性例：抗セルトリズマブ ペゴル抗体価＞2.4units/mL)の割合は、4.6%(11 例/239 例)であった。 ・用量別では、本剤 200mg 及び 400mg 群に比べ 100mg 群の陽性率が最も高かった。 安全性 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ＋MTX 群 77 例中 21 例(27.3%)、本剤＋MTX 群で 239 例中 95 例(39.7%)に認められた。 ・本剤＋MTX 群の主な副作用は、鼻咽頭炎 16 例(6.7%)、上気道感染 9 例(3.8%)、肝機能異常 9 例(3.8%)などであった。 ・本剤 200mg 投与群の副作用発現率（24 週まで）は、37.8%（31/82 例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎 8.5%（7/82 例）、胃炎、歯周炎、上気道感染、感染性腸炎、細胞マーカー増加、発疹の各 2.4%（2/82 例）等であった。

承認時評価資料 (CZP-12060)
承認時評価資料 (CZP-12062)

(注) 関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

② 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（HIKARI 試験）[8)]

MTX の投与ができない活動性 RA 患者を対象に、MTX 非併用時の本剤の有効性について、12 週時における ACR20 を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
治 験 対 象	MTX を投与できない活動性 RA 患者　230 例
主要選択基準	活動性 RA 患者のうち、以下の基準をすべて満たす 20 歳以上 75 歳未満の患者 －米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1987 年改訂版)で RA と診断され、以下の基準を満たす疾患活動性を有する患者 ・圧痛関節数 6 ヵ所以上(68 関節中) ・腫脹関節数 6 ヵ所以上(66 関節中) ・ESR28mm/hr 以上又は CRP2.0mg/dL 以上 －過去の治療において、少なくとも 1 剤以上の DMARD(MTX を含む)に効果不十分か抵抗性であった者 －以下のいずれかの理由により MTX の投与ができない者 ・MTX 治療が効果不十分のため治験薬初回投与 28 日以上前に中止された者 ・MTX 治療が安全性上の問題から中止された者 ・MTX 治療が安全性上の懸念から選択できない者 －MTX、レフルノミド以外の DMARD を併用投与する場合、治験薬初回投与 28 日前から第 24 週最終評価終了まで、同一用法・用量を継続可能な者
方　　法	プラセボ群又は本剤群に無作為に割り付け、2 週毎に 1 回、22 週間(計 12 回)皮下投与した。 本剤群は開始用量 400mg を 0、2、4 週に投与した後、200mg を 2 週間毎に投与した。
主要評価項目	12 週時における ACR20
副次評価項目	<u>有効性</u> 24 週時における ACR20 <u>探索的評価項目</u> ACR20(他の時点)、ACR50 24 週時の関節破壊の進行抑制(修正総シャープスコア(mTSS)の変化量)など <u>免疫原性</u> 血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体濃度 <u>安全性</u> 有害事象など

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

有効性

・12 週時における ACR20

12 週時における ACR20 はプラセボ群 14.9%、本剤 200mg 群 67.2%であり、有意な ACR20 の改善が認められた(p＜0.0001：ロジスティック回帰分析)。

12 週時における ACR20、ACR50、ACR70

<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
(N=114)</th><th>本剤 200mg
(N=116)</th></tr>
<tr><td>ACR20</td><td>14.9(17/114)</td><td>67.2(78/116)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)
［95%信頼区間］</td><td>—</td><td>11.71
[6.14, 22.31]</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>p＜0.0001</td></tr>
<tr><td>ACR50</td><td>6.1(7/114)</td><td>37.9(44/116)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)
［95%信頼区間］</td><td>—</td><td>9.34
[3.99, 21.89]</td></tr>
<tr><td>ACR70</td><td>0(0/114)</td><td>19.0(22/116)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)
［95%信頼区間］</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>

%(例数)

a)投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

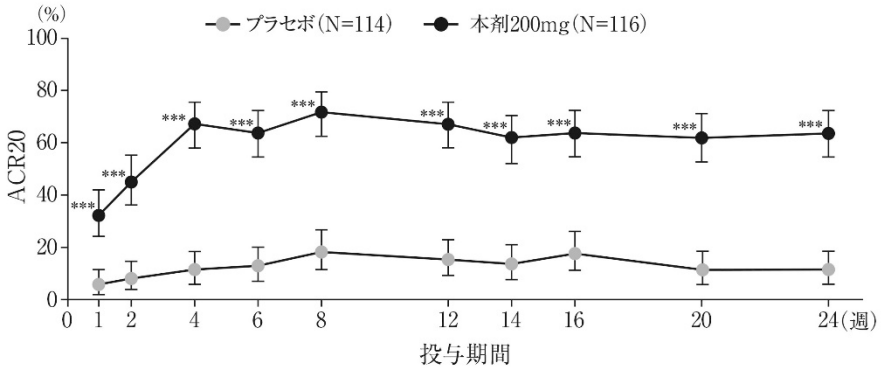
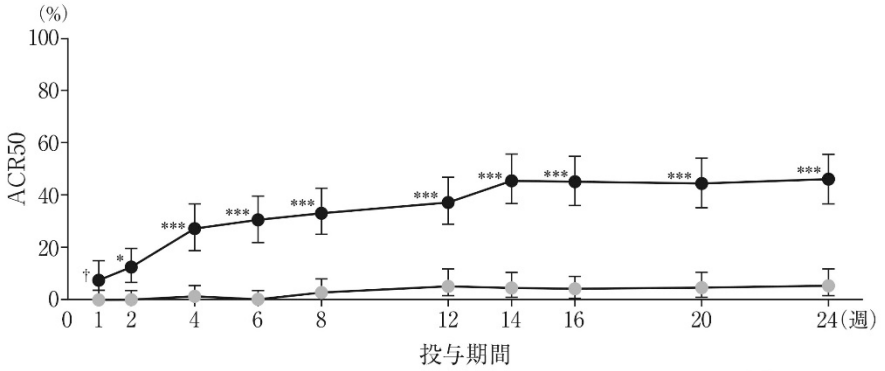
・24 週時における ACR20

24 週時における ACR20 は、プラセボ群 11.4%、本剤 200mg 群 63.8%であり、有意な ACR20 の改善が認められた(p＜0.0001：ロジスティック回帰分析)。

・ACR20、ACR50 の推移

ACR20 は、1 週時で本剤 200mg 群 32.8%となり、プラセボ群 5.3%に対する有意な改善がみられた(p＜0.0001：ロジスティック回帰分析)。その後も、本剤 200mg 群では 4 週時には 67.2%と改善率が速やかに増加し、8 週時に最大 71.6%となり、24 週時まで 60%以上を維持した。ACR50 においても、全期間にわたり、本剤 200mg 群でプラセボ群よりも高く推移した。

</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	ACR20、ACR50 の経時的推移(FAS-NRI)   改善率±95%CI †:p<0.05、*:p<0.01、***:p≦0.0001 vs プラセボ群 ロジスティック回帰分析

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

・24 週時の関節破壊進行抑制

24 週時における修正総シャープスコア(mTSS)のベースライン時からの変化量は、本剤 200mg 群でプラセボ群に比べ有意に小さく〔p＜0.0001：共分散分析(ランク)〕、関節破壊の進行抑制が認められた。

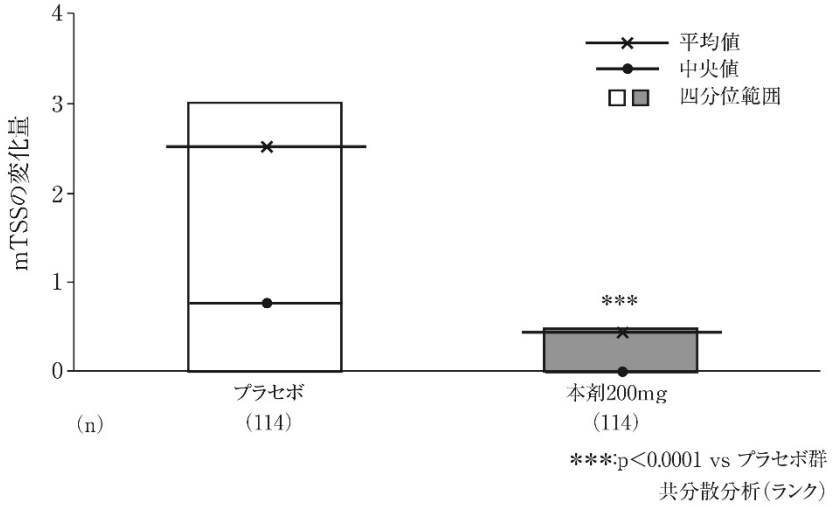
24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量

	プラセボ (N=114)	本剤 200mg (N=116)
ベースライン	46.13±54.43(114)	36.48±51.33(116)
ベースラインからの変化量	2.49± 5.52(114)	0.44± 1.83(114)
群間差［95%信頼区間］a)	—	-1.97[-3.04, -0.90]

平均値±標準偏差(例数)

a)投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量(FAS-Linear)



</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

<u>免疫原性</u>

・いずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性例)の割合は、15.5%(18 例/116 例)であった。

・陽性となった 18 例のうち 6 例は、その後の検査で再び陰性化した。

<u>安全性</u>

・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ群で 114 例中 24 例(21.1%)、本剤 200mg 群で 116 例中 44 例(37.9%)に認められた。

・本剤群の主な副作用は、鼻咽頭炎 7 例(6.0%)、発疹 4 例(3.4%)、咽頭炎 3 例(2.6%)、注射部位紅斑 3 例(2.6%)、注射部位反応 3 例(2.6%)などであった。

</td></tr>
</table>

承認時評価資料 (CZP-12061)

③ MTX 未治療の早期 RA 患者に対する第III相二重盲検比較試験（C-OPERA 試験の中間成績）[9)]

MTX 未治療で予後不良因子をもつ早期 RA 患者を対象に、MTX との併用投与時における本剤の有効性について、1 年後における関節破壊の進行抑制効果を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した(治療期間)。また、本剤中止後 1 年間にわたり MTX 単独投与で経過を観察し、有効性の維持を探索的に検討した。なお、ここでは二重盲検期間(治療期間)の成績のみ示す。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
治 験 対 象	MTX 未治療で予後不良因子をもつ早期 RA 患者　316 例
主要選択基準	2010 年 ACR/EULAR 分類基準で診断された 20 歳以上 65 歳未満の RA 患者で、スクリーニング検査時に以下の基準をすべて満たす者 －RA 発症 1 年以内(発症時期は持続性の関節炎症状が始まった時期とした) －MTX 未治療(過去に MTX の使用歴なし) －中等度以上の疾患活動性：DAS28(ESR)≧3.2 －予後不良因子として、下記の抗 CCP 抗体高値陽性を必須として 2 項目以上を満たす ・抗 CCP 抗体高値陽性：≧13.5U/mL(基準値の 3 倍) ・リウマチ因子陽性：＞20IU/mL(基準値) ・骨びらんあり(手足の X 線検査による)
方　　法	MTX 併用下に本剤又はプラセボを 2 週間に 1 回、52 週間(最終投与 50 週目まで、計 26 回)皮下投与した(治療期間)。その後 52 週間を MTX 単独投与による後観察期間とし、104 週目に後観察期間の最終評価を実施した。なお、治療期間中に効果が認められなかった患者又は後観察期間中に再燃した患者で規定する条件を満たす場合は、レスキュー治療として MTX に併用して本剤の投与を受けることができることとした。 本剤群は開始用量 400mg を 0、2、4 週に投与した後、200mg を 2 週間毎に投与した。MTX は 8mg/週から開始し、4 週後に 12mg/週、8 週後に 16mg/週に増量し、その後、治療期間中は一定用量を維持した(4 週毎に 4mg ずつの増量は、2 週毎に 2mg ずつの増量を可とした)。ただし、MTX 増量期間中、安全性に懸念がみられる場合は増量を見合わせた。更に、必要に応じて一時休薬又は減量を試みながら、患者ごとに投与継続可能な最大用量を維持した。
主要評価項目	52 週時における修正総シャープスコア(mTSS)
副次評価項目	<u>有効性</u> 24 週時における mTSS 24 週時及び 52 週時における DAS28(ESR)寛解率及び ACR/EULAR 寛解率(Boolean 及び SDAI) <u>その他の有効性</u> DAS28(ESR)寛解率及び ACR/EULAR 寛解率(治療期間中の経過) ACR/20/50/70 改善率など <u>探索的評価項目</u> 後観察期間における mTSS など <u>薬物動態</u> 血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度 血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体濃度 <u>安全性</u> 有害事象など

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

有効性

・52 週時における mTSS

52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群 1.58±4.86、本剤 200mg 投与群 0.36±2.70 であり、本剤 200mg＋MTX 群のプラセボ＋MTX 群に対する有意な進行抑制が認められた(p＜0.001：ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル)。

52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量(FAS-Linear)

	プラセボ＋MTX	本剤 200mg＋MTX
ベースライン	5.95±15.30(157)	5.16±8.76(159)
ベースラインからの変化量 a)	1.58±4.86(157)	0.36±2.70(158)
群間差［95%信頼区間］b)	—	-1.19[-2.06, -0.32]
p 値 c)		p＜0.001

FAS-Linear：FAS に対して linear extrapolation 法で推定したデータセット

a)平均値±標準偏差(例数)

b)投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

c)ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

・24 週時における mTSS

24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群 0.86±2.37、本剤 200mg 投与群 0.26±1.55 であり、本剤 200mg＋MTX 群のプラセボ＋MTX 群に対する有意な進行抑制が認められた(p=0.003：ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル)。

24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量(FAS-Linear)

	プラセボ＋MTX	本剤 200mg＋MTX
ベースライン	5.95±15.30(157)	5.16±8.76(159)
24 週時のベースラインからの変化量 a)	0.86±2.37(157)	0.26±1.55(158)
群間差［95%信頼区間］b)	—	-0.59[-1.03, -0.15]
p 値 c)		0.003

FAS-Linear：FAS に対して linear extrapolation 法で推定したデータセット

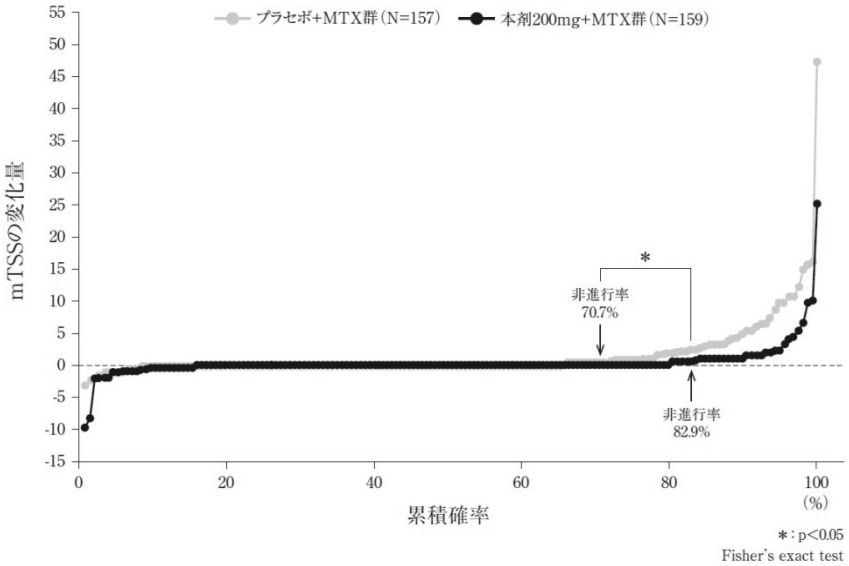
a)平均値±標準偏差(例数)

b)投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

c)ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	・24 週時及び 52 週時における関節破壊非進行率(mTSS のベースライン時からの変化量≦0.5) 24 週時及び 52 週時における関節破壊非進行率は、プラセボ群が 74.5%及び 70.7%、本剤 200mg 投与群が 87.3%及び 82.9%であり、本剤 200mg 投与群のプラセボ群に対する有意な進行抑制が認められた(それぞれ p=0.004 及び p=0.011：Fisher's exact test)。 52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量の累積確率プロット(FAS-Linear)



・24 週時及び 52 週時における DAS28(ESR)寛解率及び ACR/EULAR 寛解率
24 週時及び 52 週時の DAS28(ESR)寛解率(＜2.6)及び ACR/EULAR 寛解率(Boolean 寛解及び SDAI≦3.3)は、いずれも本剤 200mg 投与群がプラセボ群に比べて有意に改善した。

24 週時及び 52 週時における DAS28(ESR)寛解率及び ACR/EULAR 寛解率(FAS-LOCF)

	24 週時		52 週時	
	プラセボ＋MTX (n=157)	200mg＋MTX (n=159)	プラセボ＋MTX (n=157)	200mg＋MTX (n=159)
DAS28(ESR)				
寛解率 ［95%信頼区間］	30.6(48/157) [23.5, 38.4]	52.8(84/159) [44.8, 60.8]	36.9(58/157) [29.4, 45.0]	57.2(91/159) [49.2, 65.0]
p 値 a)		＜0.001		＜0.001
ACR/EULAR(Boolean)				
寛解率 ［95%信頼区間］	22.3(35/157) [16.0, 29.6]	36.5(58/159) [29.0, 44.5]	28.0(44/157) [21.2, 35.7]	45.3(72/159) [37.4, 53.4]
p 値 a)		0.007		0.002
ACR/EULAR(SDAI)				
寛解率 ［95%信頼区間］	29.3(46/157) [22.3, 37.1]	48.4(77/159) [40.4, 56.5]	33.8(53/157) [26.4, 41.7]	57.9(92/159) [49.8, 65.6]
p 値 a)		＜0.001		＜0.001

%(例数)
FAS-LOCF：FAS に対する LOCF(Last Observation Carried Forward)データセット
a)プラセボ群と本剤 200mg 投与群の差を Fisher's exact test を用いて算出

項　　目	内　容
結　　果	・DAS28(ESR)寛解率及び ACR/EULAR 寛解率(治療期間中の経過) 本剤 200mg 投与群の DAS28(ESR)寛解率は、1 週時に 9.4%、20 週時に 50%を超え、4 週時以降 52 週時までプラセボ群に対して約 20%の寛解率の差を維持した。 本剤 200mg 投与群の ACR/EULAR 寛解率(Boolean)は、20 週時に 30%を超え、すべての評価時期においてプラセボ群より高い寛解率を認めた。 本剤 200mg 投与群の ACR/EULAR 寛解率(SDAI)は、36 週時に 50%を超え、24 週以降 52 週までプラセボ群に対して約 20%の寛解率の差を維持した。 ・ACR20/50/70 改善率 ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率は、すべての評価時期において本剤 200mg 投与群がプラセボ群を上回っていた(52 週時の ACR20 改善率：p=0.055 及び 1 週時の ACR70 改善率：p=0.123 を除いて p＜0.05：Fisher's exact test)。本剤 200mg 投与群の ACR20 改善率は 1 週時に 45.3%となり 12 週時(80.5%)まで上昇しながら推移し、52 週時(78.6%)まで持続した。本剤 200mg 投与群の ACR50 及び 70 改善率は、1 週目(11.9%及び 2.5%)からそれぞれ 16 週時及び 20 週時まで上昇し、52 週時(それぞれ 73.0%及び 57.2%)まで持続した。 <u>薬物動態</u> ・血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値は 1 週目に 42.155μg/mL となり、6 週時にトラフ値の最高値(55.733μg/mL)が得られた。6 週時以降(維持用量 200mg)のトラフ値は、8 週時(39.021μg/mL)から減少し、12 週時から 52 週時まで約 27～28μg/mL で推移した。 ・いずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性(抗セルトリズマブ ペゴル抗体価＞2.4units/mL)となった患者の割合は 3%以下で、91.2%は治療期間をとおして陰性であった。 <u>安全性</u> ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ群 157 例中 105 例(66.9%)に、本剤 200mg 投与群 159 例中 113 例(71.1%)に認められた。 ・本剤 200mg 投与群の主な副作用は、鼻咽頭炎 36 例(22.6%)、肝機能異常 27 例(17.0%)、悪心 10 例(6.3%)、咽頭炎、細胞マーカー増加、白血球数減少が各 8 例(5.0%)などであった。

承認時評価資料 (CZP-12129)

④ 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（RAPID2 試験）（外国人データ）[10)]

活動性 RA 患者を対象に、RA の徴候及び症状の改善における MTX と併用した本剤の 2 用量の有効性を、MTX 単剤と比較した。なお、本試験は、日本で実施したブリッジング試験[7)]の対象試験である。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
治 験 対 象	MTX 治療で効果不十分な活動性 RA 患者　619 例
主要選択基準	MTX により十分な効果が得られなかった活動性 RA 患者のうち、以下の基準をすべて満たす成人患者 －米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1987 年改訂版)で RA と診断され(発症後 6 箇月以上)、下記基準を満たす疾患活動性を有する患者 ・圧痛関節数 9 ヵ所以上(68 関節中) ・腫脹関節数 9 ヵ所以上(66 関節中) ・ESR30mm/hr 以上又は CRP 1.5mg/dL を超える －治験薬投与開始日の 6 箇月以上前から葉酸の併用の有無にかかわらず MTX の投与を受けている者(ただし､治験薬投与開始日 2 箇月以上前から MTX の用量が一定(10mg/週以上)であること。)

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>方　　法</td><td>MTX 併用下、プラセボ群又は本剤の 2 用量群(200mg 群又は 400mg 群)のいずれかに無作為に割り付け、2 週毎に 1 回皮下投与した。
200mg 群及び 400mg 群は開始用量 400mg を 0、2 及び 4 週に投与した後、200mg 又は 400mg を 2 週間毎に投与した。
MTX は減量が必要な場合を除き、登録時の用量を継続した。
投与期間：24 週間</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>24 週時における ACR20</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>24 週時の関節破壊の進行抑制(修正総シャープスコア(mTSS)の変化量)

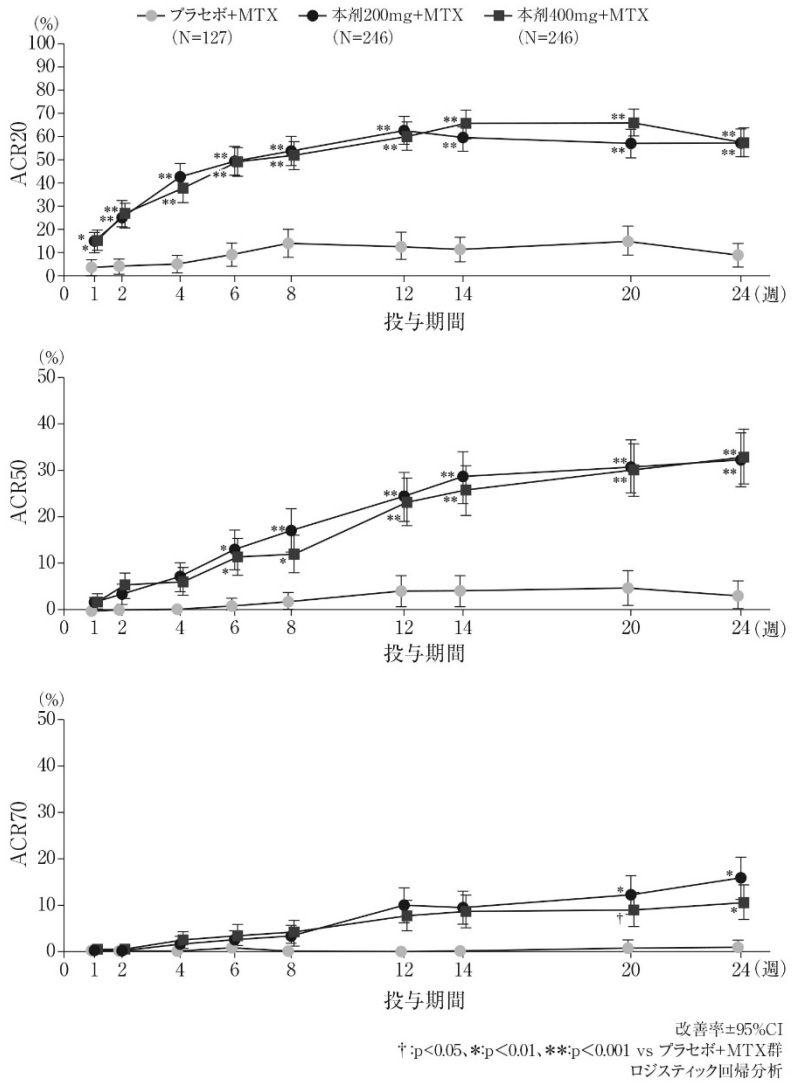
<u>徴候と症状</u>
ACR 改善率など

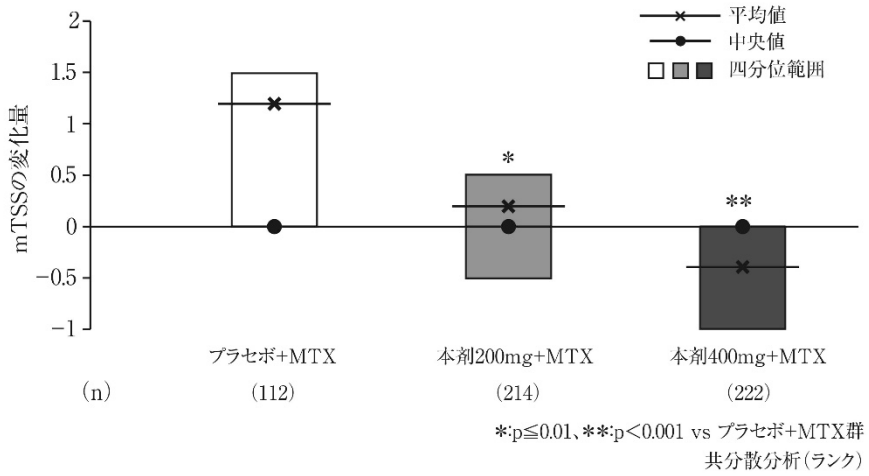
<u>その他</u>
HAQ-DI、健康関連 QOL(SF-36)、疲労評価スケール、労働生産性調査など

<u>免疫原性</u>
血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体濃度

<u>安全性</u>
有害事象など</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td><u>有効性</u>
・24 週時における ACR20
24 週時における ACR20 は、本剤 200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群でそれぞれ 57.3％及び 57.6％であり、プラセボ＋MTX 群 8.7％に比べ、有意な ACR20 の改善が認められた(いずれも p＜0.001：ロジスティック回帰分析)。

24 週時における ACR20、ACR50、ACR70
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
(＋MTX)</th><th colspan="2">本剤＋MTX</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>200mg</th><th>400mg</th></tr>
<tr><td>ACR20</td><td>8.7(11/127)</td><td>57.3(141/246)</td><td>57.6(141/245)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)
［97.5％信頼区間］</td><td>―</td><td>14.43
[6.71, 31.02]</td><td>14.33
[6.67, 30.80]</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>p＜0.001 b)</td><td>p＜0.001 b)</td></tr>
<tr><td>ACR50</td><td>3.1(4/127)</td><td>32.5(80/246)</td><td>33.1(81/245)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)
［95％信頼区間］</td><td>―</td><td>14.83
[5.29, 41.58]</td><td>15.30
[5.46, 42.92]</td></tr>
<tr><td>ACR70</td><td>0.8(1/127)</td><td>15.9(39/246)</td><td>10.6(26/245)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比 a)
［95％信頼区間］</td><td>―</td><td>23.85
[3.23, 175.90]</td><td>15.46
[2.07, 115.42]</td></tr>
</table>
%(例数)
a)投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル
b)検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整(有意水準：両側 2.5%)</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	・ACR20、ACR50、ACR70 の推移 本剤＋MTX 群の ACR20 は速やかに増加し、いずれの本剤＋MTX 群においてもプラセボ＋MTX 群との間に 1 週時から有意差が認められた(p＜0.01：ロジスティック回帰分析)。その改善率は 12～14 週時に最大に達した後、24 週時まで維持された。ACR50 及び ACR70 においても、全期間にわたり本剤＋MTX 群で、プラセボ＋MTX 群よりも高く推移した。 ACR の経時的推移(ITT-NRI)  ・24 週時の関節破壊進行抑制 24 週時における修正総シャープスコア(mTSS)のベースライン時からの変化量は、本剤 200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群のいずれもプラセボ群に比べ有意に小さく〔p=0.003、p＜0.001：共分散分析(ランク)〕、関節破壊の進行抑制が認められた。

項　　目	内　容
結　　果	24 週時における mTSS のベースライン時からの変化量(ITT-Linear)  ・患者による身体機能の評価(HAQ-DI) 24 週時における HAQ-DI のベースライン時からの変化量は、本剤＋MTX 群でプラセボ群に比べ有意に低下し(p＜0.001：共分散分析)、身体機能の改善が認められた。また、1 週時から 24 時週の最終評価を通して、用量に関係なく本剤＋MTX 両群はプラセボ＋MTX 群と比較して身体機能を改善した。 ・健康関連 QOL(SF-36) 24 週時における簡易型 36 項目健康調査(SF-36)のベースライン時からの身体的健康サマリー(PCS)及び精神的健康サマリー(MCS)の変化量はいずれも、本剤＋MTX 群でプラセボ群に比べ有意に低下し(いずれも p＜0.001：共分散分析)、健康関連 QOL の改善が認められた。 ・その他 24 週時における疲労評価スケールのベースライン時からの変化量は、本剤＋MTX 群でプラセボ群に比べ有意に低下し(いずれも p＜0.001：共分散分析)、疲労軽減が認められた。 また、関節炎が家庭内外の生産性に及ぼす影響を過去 1 箇月にわたり評価したところ、労働生産性調査の全質問において、本剤＋MTX 群の生産性の改善が認められ、投与終了時まで継続した。 <u>免疫原性</u> ・いずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性例)の割合は、5.1%(25 例/494 例)であった。 ・用量別では、本剤 400mg＋MTX 群に比べ 200mg＋MTX 群で発現率が高かった。 <u>安全性</u> ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ＋MTX 群 125 例中 23 例(18.4%)、本剤＋MTX 群で 494 例中 117 例(23.7%)に認められた。 ・本剤＋MTX 群の主な副作用は、aPTT 延長 13 例(2.6%)、細菌尿 9 例(1.8%)、血尿 7 例(1.4%)、発疹 7 例(1.4%)などであった。 ・本剤 200mg 投与群の副作用発現率（24 週まで）は 24.6%（61/248 例）であり、主な副作用は活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2.4%（6/248 例）、発熱、発疹の各 2.0%（5/248 例）、細菌尿 1.6%（4/248 例）、インフルエンザ、鼻炎、血尿、高血圧の各 1.2%（3/248 例）等であった。

承認時評価資料 (CZP-12062)
承認時評価資料 (CZP-12060)

⑤ 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（RAPID1 試験）（外国人データ）[10)]

活動性 RA 患者を対象に、RA の徴候及び症状の改善における MTX と併用した本剤の 2 用量の有効性を、MTX 単剤と比較した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
治 験 対 象	MTX 治療で効果不十分な活動性 RA 患者　982 例
主要選択基準	MTX により十分な効果が得られなかった活動性 RA 患者のうち、以下の基準をすべて満たす成人患者 －米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1987 年改訂版)で RA と診断され(発症後 6 箇月以上)、下記基準を満たす疾患活動性を有する患者 ・圧痛関節数 9 ヵ所以上(68 関節中) ・腫脹関節数 9 ヵ所以上(66 関節中) ・ESR30mm/hr 以上又は CRP1.5mg/dL を超える －治験薬投与開始日の 6 箇月以上前から葉酸の併用の有無にかかわらず MTX の投与を受けている者(ただし、治験薬投与開始日 2 箇月以上前から MTX の用量が一定(10mg/週以上)であること。)
方　　法	MTX 併用下、プラセボ群又は本剤の 2 用量群(200mg 群又は 400mg 群)のいずれかに無作為に割り付け、2 週毎に 1 回皮下投与した。 200mg 群及び 400mg 群は開始用量 400mg を 0、2 及び 4 週に投与した後、200mg 又は 400mg を 2 週間毎に投与した。 MTX は減量が必要な場合を除き、登録時の用量を継続した。 投与期間：52 週間
主要評価項目	24 週時における ACR20 52 週時の関節破壊の進行抑制(修正総シャープスコア(mTSS)の変化量)
その他の評価項目	<u>徴候と症状</u> ACR 改善率など <u>免疫原性</u> 血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体濃度 <u>安全性</u> 有害事象など
結　　果	<u>有効性</u> ・24 週時及び 52 週時における ACR20 24 週時における ACR20 は、本剤 200mg＋MTX 群及び 400mg＋MTX 群でそれぞれ 58.8%及び 60.8%であり、プラセボ＋MTX 群 13.6%に比べ、有意な ACR20 の改善が認められた(いずれも $p<0.001$：ロジスティック回帰分析)。

項　　目	内　容
結　　果	

24 週時及び 52 週時における ACR20 の群間比較(ITT-NRI)

	プラセボ＋MTX (N=199)	本剤	
		200mg＋MTX (N=393)	400mg＋MTX (N=390)
24 週時(n)	(n=198)	(n=388)	(n=388)
ACR20	27(13.6%)	228(58.8%)	236(60.8%)
プラセボ＋MTX 群に対するオッズ比		9.25	10.07
97.5%信頼区間		[5.49, 15.59]	[5.97, 16.99]
p 値 a)		＜0.001	＜0.001
52 週時(n)	(n=198)	(n=392)	(n=388)
ACR20	26(13.1%)	208(53.1%)	213(54.9%)
プラセボ＋MTX 群に対するオッズ比		7.70	8.26
95%信頼区間		[4.85, 12.20]	[5.21, 13.11]
p 値 a)		＜0.001	＜0.001

a)投与群及び地域を因子としたロジスティック回帰分析

24 週時における ACR20、ACR50、ACR70

	プラセボ (＋MTX)	本剤＋MTX	
		200mg	400mg
ACR20	13.6(27/198)	58.8(228/388)	60.8(236/388)
プラセボ群に対するオッズ比 a) ［97.5%信頼区間］	—	9.25 [5.49, 15.59]	10.07 [5.97, 16.99]
		p＜0.001 b)	p＜0.001 b)
ACR50	7.6(15/198)	37.1(144/388)	39.9(155/388)
プラセボ群に対するオッズ比 a) ［95%信頼区間］	—	7.59 [4.28, 13.44]	8.52 [4.81, 15.07]
ACR70	3.0(6/198)	21.4(83/388)	20.6(80/388)
プラセボ群に対するオッズ比 a) ［95%信頼区間］	—	9.25 [3.93, 21.75]	8.69 [3.69, 20.46]

%(例数)

a)投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b)検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整(有意水準：両側 2.5%)

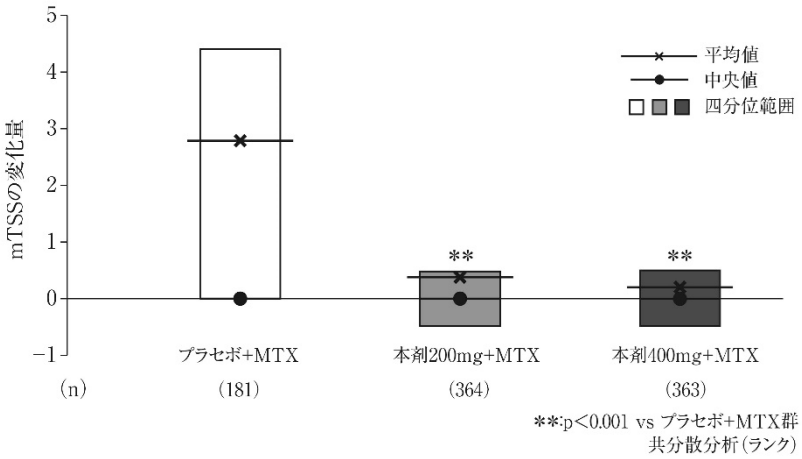
項　　目	内　容
結　　果	・52 週時の関節破壊進行抑制 52 週時における修正総シャープスコア(mTSS)のベースライン時からの変化量は、本剤 200mg＋MTX 群及び400mg＋MTX 群のいずれもプラセボ群に比べ有意に小さく〔いずれも p＜0.001：共分散分析(ランク)〕、関節破壊の進行抑制が認められた。 本剤の投与群間の差は小さく、有意差はなかった。

52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量

	プラセボ(＋MTX)	本剤＋MTX 200mg	本剤＋MTX 400mg
ベースライン	39.0±44.5(199)	38.4±49.4(391)	38.3±47.1(389)
ベースラインからの変化量	2.8±7.8(181)	0.4±5.7(364)	0.2±4.8(363)
群間差［97.5%信頼区間］a)	—	-0.5[-1.5, 0.0]	-0.6[-1.5, 0.0]
p 値 b)		p＜0.001	p＜0.001

平均値±標準偏差(例数)
a)Hodges-Lehmann の点推定値及び正確な信頼区間
b)ベースラインからの変化量のランクについて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

52 週時における mTSS のベースライン時からの変化量(ITT-Linear)



免疫原性

・いずれかの時点(最終投与後 12 週を除く)で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性例)の割合は、6.4%(50 例/781 例)であった。
・抗体陽性発現率は、6 週時から 12 週時に増加し、52 週時では 3.7%であった。
・試験期間中に抗体陽性となった患者の割合は、本剤 400mg＋MTX 群に比べ、200mg＋MTX 群で多かった。

安全性

・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ＋MTX 群 199 例中 50 例(25.1%)、本剤＋MTX 群で 781 例中 333 例(42.6%)に認められた。
・本剤＋MTX 群の主な副作用は、尿路感染 29 例(3.7%)、好酸球増加症 22 例(2.8%)、発疹 18 例(2.3%)、疲労 16 例(2.0%)などであった。
・本剤 200mg 投与群の副作用発現率（52 週まで）は 42.6%（167/392 例）であり、主な副作用は尿路感染 3.8%（15/392 例）、好酸球増加症 3.3%（13/392 例）、疲労 2.6%（10/392 例）、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位反応の各 2.0%（8/392 例）、注射部位変色、頭痛の各 1.8%（7/392 例）等であった。

⑥ 海外第Ⅲb 相試験（CDP870-077 試験）（外国人データ）[14)]

活動性 RA 患者に対して、18 週間の初期治療(本剤＋MTX)による ACR20 改善例を対象に、本剤の 2 用法・用量(200mg の 2 週毎及び 400mg の 4 週毎)の臨床効果を MTX 単剤と比較し、さらに 16 週間にわたり臨床効果の維持を検討した。

項　　目	内　容
試験デザイン	非盲検期：多施設共同、非盲検 二重盲検期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
治験対象	非盲検期：MTX 治療で効果不十分な活動性 RA 患者　333 例 二重盲検期：18 週時における ACR20 改善例　209 例
主要選択基準	MTX により十分な効果が得られなかった活動性 RA 患者のうち、以下の基準をすべて満たす 18 歳以上の患者 －米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1987 年改訂版)で RA と診断され(発症後 6 箇月以上)、下記基準を満たす疾患活動性を有する患者 ・圧痛関節数 6 ヵ所以上(28 関節中) ・腫脹関節数 4 ヵ所以上(28 関節中) ・ESR28mm/hr を超える又は CRP1mg/dL 以上 －治験薬投与開始日の 3 箇月以上前から葉酸の併用の有無にかかわらず MTX の投与を受けている者(ただし、治験薬投与開始日 2 箇月以上前から MTX の用量が一定(10mg/週以上)であること。)
方　　法	非盲検期：MTX 併用下、本剤 400mg を 0、2、4 週に投与した後、200mg を 2 週間毎に 16 週まで皮下投与した。 二重盲検期：18 週時における ACR20 改善例を MTX 併用下、プラセボ群又は本剤の 2 用法・用量群(200mg の 2 週毎及び 400mg の 4 週毎)のいずれかに無作為に割り付けた。 投与期間：30-32 週間
主要評価項目	34 週時における ACR20
その他の評価項目	<u>免疫原性</u> 血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体濃度 <u>安全性</u> 有害事象など
結　　果	<u>有効性</u> ・34 週時における ACR20 非盲検期に本剤により臨床効果(ACR20)が認められた患者における 34 週時の ACR20 は、本剤 200mg/2 週＋MTX 群及び 400mg/4 週＋MTX 群でそれぞれ 67.1%及び 65.2%であり、プラセボ＋MTX 群 44.9%に比べ、有意な ACR20 の改善が認められ(p=0.009 及び p=0.017：ロジスティック回帰分析)、臨床効果が維持された。 34 週時における ACR20 の群間比較(FAS-NRI)

	プラセボ＋MTX (N=69)	本剤	
		200mg/2 週＋MTX (N=70)	400mg/4 週＋MTX (N=69)
ACR20	31(44.9%)	47(67.1%)	45(65.2%)
プラセボに対するオッズ比		2.50	2.30
95%信頼区間		[1.26, 4.99]	[1.16, 4.56]
p 値 a)		0.009	0.017

a)ロジスティック回帰分析

項　　目	内　容
結　　果	免疫原性 ・いずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性)の割合は、プラセボ＋MTX 群 31.9%(22 例/69 例)、本剤 200mg/2 週＋MTX 群 18.6%(13 例/70 例)、400mg/4 週＋MTX 群 8.7%(6 例/69 例)であった。 ・抗体陽性発現率は、16 週時から 34 週時に増加した。 安全性 ・非盲検期において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、333 例中 96 例(28.8%)に認められ、主な副作用は上気道感染 17 例(5.1%)、尿路感染 10 例(3.0%)などであった。 ・二重盲検期において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、プラセボ＋MTX 群で 69 例中 11 例(15.9%)、本剤＋MTX 群で 139 例中 28 例(20.1%)に認められ、本剤＋MTX 群の主な副作用は、上気道感染 6 例(4.3%)、尿路感染 6 例(4.3%)などであった。 ・本剤 200mg の 2 週間隔投与群の副作用発現率（18 週割り付け後 34 週まで）は 28.6%（20/70 例）であり、主な副作用は尿路感染 5.7%（4/70 例）、上気道感染 4.3%（3/70 例）、発熱、副鼻腔炎の各 2.9%（2/70 例）等であった。また、本剤 400mg の 4 週間隔投与群の副作用発現率（18 週割り付け後 34 週まで）は 11.6%（8/69 例）であり、主な副作用は上気道感染 4.3%（3/69 例）、口腔ヘルペス、尿路感染の各 2.9%（2/69 例）等であった。

承認時評価資料 (CZP-12066)

(注) 関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

＜乾癬＞

⑦ 国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験（PS0017 試験）[15)]

日本人の中等度～重度の局面型皮疹を有する PsO 患者（PsA の合併例を含む）の治療において、本剤 400mg 2 週毎及び 200mg 2 週毎皮下投与時の有効性をプラセボを対照として検証した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 II/III 相臨床試験
治 験 対 象	中等度～重度の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）127 例 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者 22 例
主要選択基準	中等度～重度の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む） 1)　局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）の診断を受けて 6 ヵ月以上経過している患者 2)　乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者 1)　スクリーニング時に、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の診断を受けている。膿疱性乾癬の診断は、日本皮膚科学会（JDA）の診断基準を満たしていること 2)　乾癬性紅皮症の場合、尋常性乾癬等の局面型皮疹を伴う乾癬の病歴があること 3)　乾癬性紅皮症の場合、ベースラインで体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合 ≥80%であること
方　　法	本試験は、中等度～重度の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）を対象とした二重盲検パートと、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検コホートで構成された。 【二重盲検パート】 導入期間（0～16 週） 被験者は以下のいずれかの群に 2：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。 ・400mg 群：0～14 週に本剤 400mg 2 週毎投与 ・200mg 群：開始用量 400mg を 0、2 及び 4 週に 3 回投与後、6～14 週に 200mg 2 週毎投与 ・プラセボ群：0～14 週に生理食塩水を 2 週毎投与 維持期間（Week 16～52） 1) 16 週で PASI50 を達成した被験者： 導入期間で割り付けられた投与群により、以下のように治験薬を投与された。 ・400mg 群：盲検下で 400mg 2 週毎継続投与 ・200mg 群：200mg 2 週毎又は 400mg 4 週毎に 1：1 の割合で再割付けし、盲検下で継続投与 ・プラセボ群：盲検下で生理食塩水を継続投与 【非盲検コホート】 導入期間（0～16 週） 乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬の被験者を、1：1 の割合で以下の非盲検投与群に割り付けた。 ・400mg 群：0～14 週に本剤 400mg 2 週毎投与 ・200mg 群：開始用量 400mg を 0、2 及び 4 週に 3 回投与後、6～14 週に 200mg 2 週毎投与 維持期間（Week 16～52） 初期治療及び 16 週での治療効果に基づき、維持期間の投与を以下のように設定した。 1) 全般改善度（膿疱性乾癬）で「中等度改善」又は「著明改善」を達成又は PASI50（乾癬性紅皮症）を達成した被験者： 最初に割り付けられた用量で治療を継続した。 2) 全般改善度（膿疱性乾癬）で「中等度改善」又は「著明改善」が未達成、又は PASI50 改善（乾癬性紅皮症）が未達成の被験者： 200mg 群の被験者は、治験責任医師の判断で、400mg 2 週毎に増量を可能とした。
主要評価項目	尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）：16 週の PASI75 改善率 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者に関しては、主要評価項目は設定しなかった。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）：
・16 週の乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）改善率
・16 週の PASI90 改善率
・16 週の皮膚疾患患者の QOL 評価指標（DLQI）スコアのベースラインからの変化量
・16 週の INRS スコアのベースラインからの変化量
乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者に関しては、副次評価項目は設定しなかった。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）における有効性
・16 週時における PASI75、PASI90 及び PGA 改善率
16 週の PASI75 改善率は、プラセボ群で 7.9%、本剤 200mg 群で 73.0%、400mg 群で 87.1%であった。PASI75、PASI90 及び PGA 改善率のいずれにおいても本剤の各投与群ではプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

16 週時における PASI75 の群間比較
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
(N=26)</th><th colspan="2">本剤</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>200mg
(N=48)</th><th>400mg
(N=53)</th></tr>
<tr><td>PASI75 改善率 (%)
NRI
MCMC</td><td>
7.7 (2/26)
7.9</td><td>
70.8 (34/48)
73.0</td><td>
86.8 (46/53)
87.1</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との差
(95%信頼区間)</td><td>－</td><td>65.1
(48.22, 81.90)</td><td>79.1
(65.10, 93.17)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比
(97.5%信頼区間)</td><td></td><td>31.695
(5.129, 195.877)</td><td>79.112
(11.739, 533.168)</td></tr>
<tr><td>P 値</td><td>—</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>PASI90 改善率 (%)
NRI
MCMC</td><td>
0 (0/26)
0.2</td><td>
52.1 (25/48)
53.8</td><td>
75.5 (40/53)
75.7</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との差
(95%信頼区間)</td><td>—</td><td>53.6
(30.67, 76.47)</td><td>75.5
(51.95, 99.04)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比
(97.5%信頼区間)</td><td>—</td><td>38.696
(6.047, 247.634)</td><td>100.459
(15.540, 649.437)</td></tr>
<tr><td>P 値 a)</td><td>—</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>PGA 改善率 (%)</td><td>0.0</td><td>52.7</td><td>66.7</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との差
(95%信頼区間)</td><td>—</td><td>52.7
(29.95, 75.39)</td><td>66.7
(43.34, 90.15)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比
(97.5%信頼区間)</td><td>—</td><td>38.193
(6.113, 238.619)</td><td>69.580
(11.138, 434.659)</td></tr>
<tr><td>P 値 a)</td><td>—</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
</table>
注 1：改善率、オッズ比、信頼区間及び p 値は、投与群及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰分析で算出した
注 2：MCMC 法を用いて欠測値を補完
a)　本剤の各投与群とプラセボ群との比較では、p 値は有意水準両側 2.5%で検定した</td></tr>
</table>

結　　果

・52 週時における PASI75 及び PASI90 改善率
維持投与期間に移行した患者における 52 週の PASI75 改善率は、本剤 200mg 2 週毎投与→200mg 2 週毎投与群で 69.2%、200mg 2 週毎投与→400mg 4 週毎投与群で 85.0%、400mg 群で 86.3%であった。

52 週時における PASI75 及び PASI90

	200mg 2 週毎投与→200mg 2 週毎投与	200mg 2 週毎投与→400mg 4 週毎投与	400mg 2 週毎投与
PASI75	69.2 (18/26)	85.0 (17/20)	86.3 (44/51)
PASI90	57.7 (15/26)	70.0 (14/20)	84.3 (43/51)

%(例数)

・導入投与期間＋維持投与期間（0～52 週）における PAS75 及び PASI90 改善率
導入投与期間に得られた有効性は、その後 52 週まで維持された。

PASI75 及び 90 の経時変化(NRI)

	PASI75 (%)			PASI90 (%)		
	プラセボ N=26	200mg N=48	400mg N=53	プラセボ N=26	200mg N=48	400mg N=53
2 週	3.8	2.1	3.8	0	0	0
4 週	3.8	25.0	22.6	0	6.3	5.7
8 週	3.8	62.5	62.3	0	31.3	26.4
12 週	3.8	72.9	79.2	0	52.1	50.9
16 週	7.7	70.8	86.8	0	52.1	75.5
20 週	3.8	70.8	90.6	0	50.0	81.1
24 週	3.8	77.1	90.6	0	56.3	86.8
28 週	0	72.9	90.6	0	60.4	79.2
32 週	3.8	75.0	88.7	0	64.6	79.2
36 週	3.8	75.0	88.7	0	58.3	71.7
40 週	3.8	75.0	88.7	0	62.5	79.2
44 週	0	75.0	84.9	0	64.6	75.5
48 週	0	72.9	83.0	0	62.5	77.4
52 週	0	72.9	83.0	0	60.4	81.1

・導入投与期間＋維持投与期間（0～52 週）における DLQI 寛解率
DLQI 寛解率は、本剤のいずれの投与群も、2 週から 16 週まで上昇した。200mg 群では、DLQI 寛解率が 16 週から 52 週まで維持され、16 週 56.3%及び 52 週 58.3%であった。400mg 群でも、DLQI 寛解率は 16 週から 52 週まで維持され、16 週に 62.3%及び 52 週に 64.2%であった。プラセボ群では、DLQI 寛解率は 2 週（3.8%）から 16 週（7.7%）まで維持されたが、以降のすべての評価時点で 0%であった。

・導入投与期間＋維持投与期間（0～52 週）における INRS スコア 0 達成率
INRS スコア達成率は、本剤のいずれの投与群も、2 週から 20 週まで上昇し、20 週から 52 週まで維持された。200mg 群では、達成率が 20 週 25.0%及び 52 週 27.1%であった。400mg 群ではそれぞれ 45.3%及び 50.9%であった。プラセボ群では INRS スコア達成率はいずれの時点においても 0 であった。

項　　目	内　容
	・乾癬性関節炎患者における ACR20、50、70 達成率 関節症状に対する改善効果は、乾癬性関節炎合併患者で、ベースライン時の腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも 3 関節以上の患者で検討した。本剤 200mg 群（3 例）では、2～8 週及び 32～52 週に ACR20 改善を達成した被験者が 1 例であった。400mg 群では、2 週及び 52 週の ACR20 改善率がそれぞれ 60.0%及び 100%、ACR50 改善率がそれぞれ 20.0%及び 100%、ACR70 改善率がそれぞれ 20.0%及び 60.0%であった。 尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）における安全性 ・本剤投与群において導入期間+維持期間に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象（副作用）の発現率は 32.0%、400mg 2 週毎投与 28.1%及び 200mg 2 週毎投与＋400mg 4 週毎投与 29.2%で同程度であった。 ・2 例以上の発現が認められた副作用は鼻咽頭炎 5 例（4.1%）、乾癬 4 例（3.3%）、潜伏結核、毛包炎がそれぞれ 3 例（2.5%）、肝障害、口角口唇炎、足部白癬、細胞マーカー増加、そう痒症がそれぞれ 2 例（1.6%）であった。 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における有効性 ・臨床全般印象改善度（CGI-I） 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、寛解又は改善が認められた被験者の割合は、導入期間+維持期間を通して増加又は維持された。16 週時において医師による臨床全般印象改善度「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で 7 例中 7 例、乾癬性紅皮症で 15 例中 14 例であった。52 週時点で「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で 7 例中 6 例、乾癬性紅皮症で 15 例中 12 例であった。 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における安全性 ・導入期間+維持期間に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象（副作用）は、乾癬性紅皮症患者で 6 例（40.0%）、膿疱性乾癬患者で 3 例（42.9%）の合計 9 例（40.9%）に認められた。 ・乾癬性紅皮症患者で報告された副作用（PT）は乾癬（2 例）のほか注射部位反応、単純ヘルペス、帯状疱疹、潜伏結核、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、多形紅斑、光線過敏性反応が各 1 例であった。膿疱性乾癬患者で報告された副作用は好中球減少症、体部白癬、ざ瘡が各 1 例であった。

承認時評価資料 (CZP-12134)

⑧ 海外第Ⅲ相試験(CIMPACT)(外国人データ) [18)]

中等度～重度の PsO 患者を対象に、PsO の徴候及び症状の改善における本剤の 2 用量の有効性を、プラセボと比較した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較
治 験 対 象	中等度～重度の PsO 患者 559 例
主要選択基準	1) 18 歳以上の成人男性及び女性 2) PsO と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者 3) ベースラインの PASI スコア≥12、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合≥10%及び乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）スコア≥3 である患者 4) 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>主要除外基準</td><td>・ 過去に本剤の臨床試験に参加した又は臨床試験以外で本剤を使用した患者
・ 乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は全身性膿疱性乾癬と診断された患者
・ 乾癬又は乾癬性関節炎の治療のために、2 種類以上の生物学的製剤［腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬を含む］をベースラインの来院前に使用した患者
・ 過去に乾癬の治療のためにエタネルセプトを使用した患者</td></tr>
<tr><td>方　　法</td><td><u>導入期間（0～16 週）</u>
以下のいずれかの群に 3：3：3：1 の割合で無作為に割り付けられた。
・200mg 群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、6～14 週に 200mg 2 週毎投与
・400mg 群：0～14 週に 400mg 2 週毎投与
・エタネルセプト群：0～11.5 週にエタネルセプト 50mg 週 2 回で投与
・プラセボ群：生理食塩水投与
<u>維持期間（16～48 週）</u>
導入期間に割り付けられた投与群により盲検下で以下のように治験薬を投与した。
・200mg 群：200mg 2 週毎投与、400mg 4 週毎投与、プラセボ投与に 2：2：1 で割付
・400mg 群：200mg 2 週毎投与、400mg 2 週毎投与、プラセボ投与に 2：2：1 で割付
・エタネルセプト群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後 200mg 2 週毎投与、プラセボ投与に 2：1 で割付
・プラセボ群：プラセボ投与継続
維持期間の来院時に PASI50 が未達成となった場合、非盲検期間に移行した。
<u>非盲検期間</u>
200mg 2 週毎投与又は 400mg 2 週毎投与。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>12 週の PASI75 改善率</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・12 週及び 16 週の PGA 改善率
・12 週及び 16 週の PASI90 改善率
・16 週の PASI75 改善率
・12 週の PASI75 改善率（エタネルセプト群との比較）
・48 週の PASI75 改善率</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td><u>有効性</u>
・12 週時における PASI75 改善率
16 週の PASI75 改善率は、プラセボ群で 7.9%、本剤 200mg 群で 73.0%、400mg 群で 87.1%であった。PASI75、PASI90 及び PGA 改善率のいずれにおいても本剤の各投与群ではプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

16 週時における PASI75 の群間比較
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群
N=57</th><th>エタネルセプト群
N=170</th><th>200mg 群
N=165</th><th>400mg 群
N=167</th></tr>
<tr><td>PASI75 改善率 (%)</td><td>5.0</td><td>53.3</td><td>61.3</td><td>66.7</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との差 (%)
(95%信頼区間)</td><td>—</td><td>—</td><td>56.2
(46.4, 66.0)</td><td>61.6
(52.1, 71.2)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群に対するオッズ比
(95%信頼区間)</td><td>—</td><td>—</td><td>30.023
(8.971, 100.481)</td><td>37.988
(11.312, 127.576)</td></tr>
<tr><td>p 値</td><td>—</td><td>—</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
</table>
注 1：改善率、オッズ比、信頼区間及び p 値は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰分析で算出した
注 2：MCMC 法を用いて欠測値を補完</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	・再燃までの期間（16 週に PASI75 を達成した被験者が、PASI50 を未達成になるまでの期間） 16 週に PASI75 改善を達成した患者において、維持期間に PASI50 未達成となるまでの期間を Kaplan-Meier 法で算出した。維持期間の本剤各投与群では、プラセボ群に比べて再燃までの期間が長かった（p<0.0001～p=0.0027）。導入期間で本剤 200mg 群に割り付けられた被験者では、維持期間の 200mg 群と 400mg 群に違いは認められなかった（p=0.3755）。導入期間で 400mg 群に割り付けられた被験者では、維持期間の 200mg 群と 400mg 群に違いがあり（p=0.0978）、400mg 群は再燃までの期間が長いことが示唆された。

再燃までの期間

導入期間	200mg/2W	200mg/2W	200mg/2W
維持期間	プラセボ	200mg/2W	400mg/4W
例数	N=22	N=44	N=44
再燃あり、n (%)	9 (40.9)	5 (11.4)	2 (4.5)
再燃までの期間 (PASI50 が未達成)			
p 値			
エタネルセプト→プラセボ	—	—	—
200mg/2W→プラセボ	—	0.0027	<0.0001
200mg/2W→200mg/2W	—	—	0.3755
400mg/2W→プラセボ	—	—	—
400mg/2W→200mg/2W	—	—	—

導入期間	400mg/2W	400mg/2W	400mg/2W
維持期間	プラセボ	200mg/2W	400mg/2W
例数	N=22	N=44	N=44
再燃あり、n (%)	10 (40.0)	5 (10.0)	1 (2.0)
再燃までの期間 (PASI50 が未達成)			
p 値			
エタネルセプト→プラセボ	—	—	—
200mg/2W→プラセボ	—	—	—
200mg/2W→200mg/2W	—	—	—
400mg/2W→プラセボ	—	0.0015	<0.0001
400mg/2W→200mg/2W	—	—	0.0978

安全性

・「治験薬との関連あり」の有害事象（副作用）の発現率は 17.7%（92 例）であった。200mg 群は 15.1%（40 例）、400mg 群は 16.4%（58 例）であり、同程度であった。

・発現率 1%以上の副作用（PT）は、上気道感染（2.5%）、鼻咽頭炎（1.3%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.2%）、並びに潜伏結核及び関節痛（各 1.0%）であった。

承認時評価資料 (CZP-12137)

⑨ 海外第Ⅲ相試験(CIMPASI-1)(外国人データ) [16)]

中等度～重度の PsO 患者を対象に、PsO の徴候及び症状の改善における本剤の 2 用量の有効性を、プラセボと比較した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治 験 対 象	中等度～重度の PsO 患者 234 例
主要選択基準	1) 18 歳以上の成人男性及び女性 2) PsO と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者 3) ベースラインの PASI スコア≥12、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合≥10%及び乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）スコア≥3 である患者 4) 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者
主要除外基準	乾癬性紅皮症、滴状乾癬、又は全身性膿疱性乾癬と診断された患者、過去に本剤を投与された患者、乾癬又は乾癬性関節炎の治療のために 2 種類以上の生物学的製剤［腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬を含む］を使用した患者
方　　法	導入期間（0～16 週） 以下のいずれかの群に 2：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。 ・200mg 群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、6～14 週に 200mg 2 週毎投与 ・400mg 群：0～14 週に 400mg 2 週毎投与 ・プラセボ群：生理食塩水投与 維持期間（16～48 週） 導入期間に割り付けられた投与群により盲検下で以下のように治験薬を投与した。 ・200mg 群：200mg 2 週毎投与 ・400mg 群：400mg 2 週毎投与 ・プラセボ群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、200mg 2 週毎投与、またはプラセボ投与継続 維持期間の来院時に PASI50 が未達成となった場合、非盲検期間に移行した。 非盲検期間 200mg 2 週毎投与又は 400mg 2 週毎投与。
主要評価項目	16 週の PASI75 改善率 16 週の PGA 改善率
副次評価項目	16 週の PASI90 改善率 16 週の DLQI スコアのベースラインからの変化量 48 週の PASI75 改善率 48 週の PGA 改善率

項　　目	内　容
結　　果	有効性 ・16 週時における PASI75 及び PGA 改善率 16 週の PASI75 改善率は、プラセボ群で 7.9%、本剤 200mg 群で 73.0%、400mg 群で 87.1%であった。PASI75 及び PGA 改善率のいずれにおいても本剤の各投与群ではプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

16 週時における PASI75 及び PGA 改善率の群間比較

	プラセボ (N=51)	本剤 200mg (N=95)	本剤 400mg (N=88)
PASI75 改善率 (%)			
NRI	5.9 (3/51)	65.3 (62/95)	73.9 (65/88)
MCMC	6.5	66.5	75.8
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	—	60.0 (47.92, 72.17)	69.3 (57.65, 80.99)
プラセボ群に対するオッズ比 (97.5%信頼区間)	—	28.962 (6.968, 120.371)	45.660 (10.657, 195.634)
P 値	—	<0.0001	<0.0001
PGA 改善率 (%)			
NRI	3.9 (2/51)	44.2 (42/95)	54.5 (48/88)
MCMC	4.2	47.0	57.9
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	—	42.8 (30.70, 54.86)	53.6 (41.33, 65.94)
プラセボ群に対するオッズ比 (97.5%信頼区間)	—	20.116 (3.699, 109.399)	31.143 (5.687, 170.548)
P 値 a)	—	<0.0001	<0.0001

注 1：改善率、オッズ比、信頼区間及び p 値は、投与群及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰分析で算出した
注 2：MCMC 法を用いて欠測値を補完
a)　本剤の各投与群とプラセボ群との比較では、p 値は有意水準両側 2.5%で検定した

安全性
・0～48 週に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象（副作用）の発現率は、18.6%であり、200mg 群で 14.0%及び 400mg 群で 19.4%であった。
・副作用は、いずれの投与群でもおおむね発現率 1%未満であった。発現率 1%以上の副作用（PT）は、鼻咽頭炎（5.8%）、上気道感染（3.5%）及び注射部位紅斑（1.3%）であった。

承認時参考資料 (CZP-12135)

⑩ 海外第Ⅲ相試験(CIMPASI-2) （外国人データ）[17)]

中等度～重度の PsO 患者を対象に、PsO の徴候及び症状の改善における本剤の 2 用量の有効性を、プラセボと比較した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治 験 対 象	中等度～重度の PsO 患者 301 例
主要選択基準	1) 18 歳以上の成人男性及び女性 2) PsO と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者 3) ベースラインの PASI スコア≥12、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合≥10%及び乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）スコア≥3 である患者 4) 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者
主要除外基準	乾癬性紅皮症、滴状乾癬、又は全身性膿疱性乾癬と診断された患者、過去に本剤を投与された患者、乾癬又は乾癬性関節炎の治療のために 2 種類以上の生物学的製剤［腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬を含む］を使用した患者
方　　法	導入期間（0～16 週） 以下のいずれかの群に 2：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。 ・200mg 群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、6～14 週に 200mg 2 週毎投与 ・400mg 群：0～14 週に 400mg 2 週毎投与 ・プラセボ群：生理食塩水投与 維持期間（16～48 週） 導入期間に割り付けられた投与群により盲検下で以下のように治験薬を投与した。 ・200mg 群：200mg 2 週毎投与 ・400mg 群：400mg 2 週毎投与 ・プラセボ群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、200mg 2 週毎投与、またはプラセボ投与継続 維持期間の来院時に PASI50 が未達成となった場合、非盲検期間に移行した。 非盲検期間 200mg 2 週毎投与又は 400mg 2 週毎投与。
主要評価項目	16 週の PASI75 改善率 16 週の PGA 改善率
副次評価項目	16 週の PASI90 改善率 16 週の DLQI スコアのベースラインからの変化量 48 週の PASI75 改善率 48 週の PGA 改善率

項　　目	内　容
結　　果	有効性 ・16 週時における PASI75 及び PGA 改善率 16 週の PASI75 改善率は、プラセボ群で 11.6%、本剤 200mg 群で 81.4%、400mg 群で 82.6%であった。PASI75 及び PGA 改善率のいずれにおいても本剤の各投与群ではプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

16 週時における PASI75 及び PGA 改善率の群間比較

	プラセボ (N=49)	本剤 200mg (N=91)	本剤 400mg (N=87)
PASI75 改善率 (%)			
NRI	12.2 (6/49)	76.9 (70/91)	79.3 (69/87)
MCMC	11.6	81.4	82.6
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	—	69.7 (57.12, 82.36)	71.0 (58.47, 83.43)
プラセボ群に対するオッズ比 (97.5%信頼区間)	—	33.405 (9.965, 111.983)	36.212 (10.686, 122.713)
P 値	—	<0.0001	<0.0001
PGA 改善率 (%)			
NRI	2.0 (1/49)	58.2 (53/91)	63.2 (55/87)
MCMC	2.0	66.8	71.6
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	—	64.8 (52.16, 77.46)	69.6 (57.48, 81.77)
プラセボ群に対するオッズ比 (97.5%信頼区間)	—	106.225 (9.572, 1178.843)	133.163 (11.904, 1489.578)
P 値 a)	—	<0.0001	<0.0001

注 1：改善率、オッズ比、信頼区間及び p 値は、投与群及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰分析で算出した
注 2：MCMC 法を用いて欠測値を補完
a)　本剤の各投与群とプラセボ群との比較では、p 値は有意水準両側 2.5%で検定した

安全性
・0～48 週で認められた「治験薬との関連あり」の有害事象（副作用）の発現率は、23.6%であり、200mg 群で 25.3%及び 400mg 群で 20.9%であった。
・副作用は、いずれの投与群でも発現率は 5%未満であった。発現率 1%以上の副作用（PT）は、注射部位反応（5.1%）、鼻咽頭炎（1.7%）、上気道感染（1.7%）及びそう痒症（1.1%）であった。

承認時参考資料 (CZP-12136)

⑪ 海外第Ⅲ相試験(RAPID-PsA)(外国人データ) [19]

活動性 PsA 患者を対象に、PsA の徴候及び症状の改善における本剤 200mg 2 週毎投与と 400mg 4 週毎投与の有効性を、プラセボと比較した。

項　　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治 験 対 象	活動性 PsA 患者 409 例
主要選択基準	1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 2) 乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づき、成人発症の乾癬性関節炎と診断され、6 ヵ月以上経過した患者 3) 活動性乾癬性皮膚病変を有する患者、又は乾癬の既往を有する患者 4) 以下の項目をすべて満たす活動性関節炎を有する患者 ・ スクリーニング及びベースラインの圧痛関節数が 3 以上 ・ スクリーニング及びベースラインの腫脹関節数が 3 以上 ・ スクリーニング期間に赤血球沈降速度が 28mm/h 以上又は CRP が基準値上限を超える 5) 1 種類以上の DMARD が無効
方　　法	導入期間（0～24 週） 以下のいずれかの群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。 ・200mg 2 週毎投与群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、6～22 週に 200mg 2 週毎投与 ・400mg 4 週毎投与群：開始用量 400mg を 0、2、4 週に 3 回投与後、8～22 週に 400mg 4 週毎投与 ・プラセボ群：生理食塩水投与 維持期間（24～48 週） 導入期間に割り付けられた投与群により盲検下で以下のように治験薬を投与した。 ・200mg 2 週毎投与群：200mg 2 週毎投与 ・400mg 4 週毎投与群： 400mg 4 週毎投与 ・プラセボ群：開始用量 400mg を 24、26、28 週に 3 回投与後、200mg 2 週毎投与、400mg 4 週毎投与 非盲検期間 200mg 2 週毎投与又は 400mg 4 週毎投与。
主要評価項目	12 週の ACR20 改善率 24 週の mTSS のベースラインからの変化量

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>

有効性

・12 週時における ACR20 改善率

12 週の ACR20 改善率は、プラセボ群で 24.3%、本剤 200mg 2 週毎投与群で 58.0%、400mg 4 週毎投与群で 51.9%、本剤投与群全体で 54.9%であった。本剤の各投与群ではプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

12 週時における ACR20 改善率の群間比較

	プラセボ N=136	200mg/2W N=138	400mg/4W N=135	200mg/2W+400 mg/4W N=273
ACR20 改善率 (%) (95%信頼区間) a)	24.3 (17.1, 31.5)	58.0 (49.7, 66.2)	51.9 (43.4, 60.3)	54.9 (49.0, 60.8)
プラセボ群との差 b) (%) (95%信頼区間) p 値	— —	33.7 (22.8, 44.6) <0.001	27.6 (16.5, 38.7) <0.001	30.7 (21.4, 40.0) <0.001

注：NRI 法を用いて欠測値を補完した。
a) 漸近 Wald 信頼限界
b) プラセボ群との差：200mg/2W 群 – プラセボ群、400mg/4W 群 – プラセボ群、200mg/2W+400mg/4W 群 –プラセボ群（並びに、それぞれの 95%信頼区間及び p 値）は、Wald 漸近検定（有意水準両側 5%）を用いて算出した。それぞれのプラセボ群との差の 95%信頼区間は、漸近標準誤差（漸近 Wald 信頼限界）を用いて算出した

・全治療期間（0～216 週）における ACR20 改善率

ACR20 改善率は、本剤 200mg 2 週毎投与群及び 400mg 4 週毎投与群共に、48 週まで上昇し、216 週まで維持した。48 週の ACR20 改善率はそれぞれ 76.0%及び 78.1%であり、216 週ではそれぞれ 76.5%及び 85.1%であった。ACR50 及び ACR70 改善率でも同様の傾向が認められた。

・24 週時におけるmTSS のベースラインからの変化量

mTSS のベースラインからの変化量については、本剤投与併合群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、新たな欠測値補完ルールを用いた事後解析では本剤投与併合群でプラセボ群と比較して、mTSS のベースラインからの変化量は小さい傾向が認められた。

</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	

24 週の mTSS のベースラインからの変化量の比較

	プラセボ N=136	200mg/2W N=138	400mg/4W N=135	200mg/2W+400mg/4W N=273
解析計画書で規定の補完ルールを用いた解析結果				
ベースラインからの変化量				
最小二乗平均 (SE) b)	28.92 (7.73)	11.52 (7.59)	25.05 (7.92)	18.28 (6.07)
(95%信頼区間) b)	(13.73, 44.11)	(-3.40, 26.45)	(9.48, 40.61)	(6.34, 30.23)
プラセボ群との差				
最小二乗平均 (SE) b)	—	-17.40 (9.63)	-3.88 (9.65)	-10.64 (8.35)
(95%信頼区間) b)		(-36.32, 1.52)	(-22.86, 15.10)	(-27.05, 5.77)
p 値 b)	—	0.071	0.688	0.203
新補完ルールを用いた事後解析結果				
ベースラインからの変化量				
最小二乗平均 (SE) b)	0.28 (0.07)	0.01 (0.07)	0.11 (0.08)	0.06 (0.06)
(95%信頼区間) b)	(0.13, 0.42)	(-0.14, 0.15)	(-0.04, 0.26)	(-0.06, 0.17)
プラセボ群との差				
最小二乗平均 (SE) b)	—	-0.27 (0.09)	-0.17 (0.09)	-0.22 (0.08)
(95%信頼区間) b)		(-0.45, -0.08)	(-0.35, 0.02)	(-0.38, -0.06)
p 値 b)	—	0.004	0.072	0.007

注：欠測値の補完は線形外挿法を用いた。試験を中止した被験者、24 週のデータが欠測の被験者又は escape 投与へ移行したプラセボ群の被験者では、試験中止前、24 週前又は本剤投与開始前の 2 つの最終データを線形的に外挿した

a) プラセボ群では、線形外挿法は escape 投与へ移行した被験者に対して適用した

b) 投与群、地域及び過去の TNF 阻害薬の使用の有無を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

解析計画書で規定した補完ルール及び事後解析で規定した新補完ルール

解析計画書で規定した補完ルール	事後解析で規定した新補完ルール
欠測値は線形外挿法で補完。ただし、X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、ベースラインの mTSS は試験集団の最も低いベースライン値（この場合は 0）を、Week 24 の mTSS は試験集団の最も高い Week 24 の値（この場合は 356.5）を用いた	欠測値は線形外挿法で補完。ただし、X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、試験集団の Week 24 のベースラインからの変化量の中央値（この場合は 0）を用いた

注：事後解析では、補完ルールの変更に加えて、X 線検査間の許容期間（最小 8 週間）を新たに設定した

安全性

・全治療期間で認められた「治験薬との関連あり」の有害事象（副作用）の発現率は、全本剤投与群で 50.6%であった。

・全本剤投与群で発現率 5%以上の副作用（PT）は上気道感染（7.9%）、鼻咽頭炎（7.4%）、咽頭炎（6.4%）及び気管支炎（5.9%）であった。これらの有害事象の発現率は本剤 200mg 2 週毎投与群と 400mg 4 週毎投与群で同程度であった

承認時評価資料 (CZP-12138)

(注) 乾癬に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

2）安全性試験

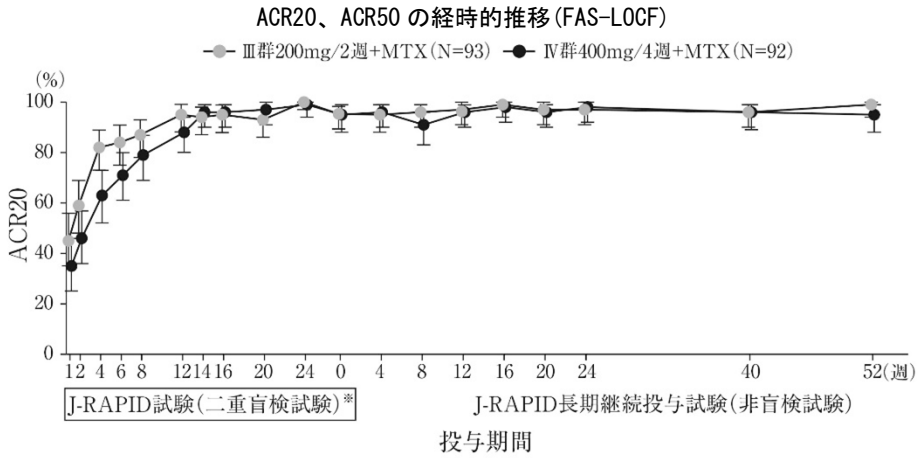
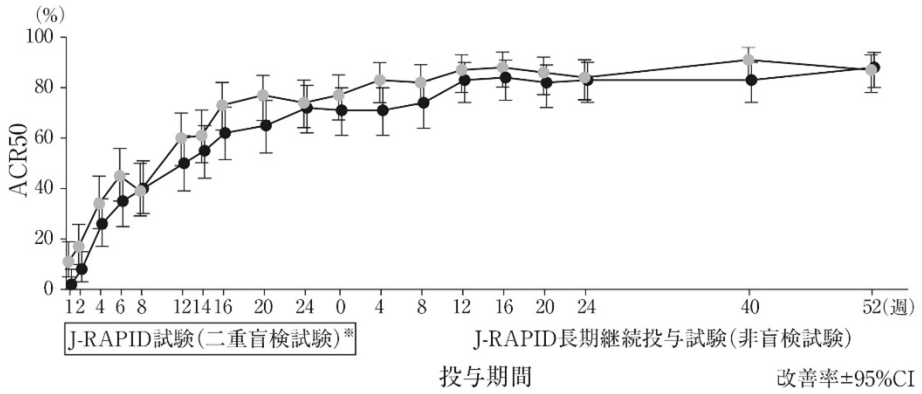
① 国内長期継続投与試験（J-RAPID 長期継続投与試験）[12)]

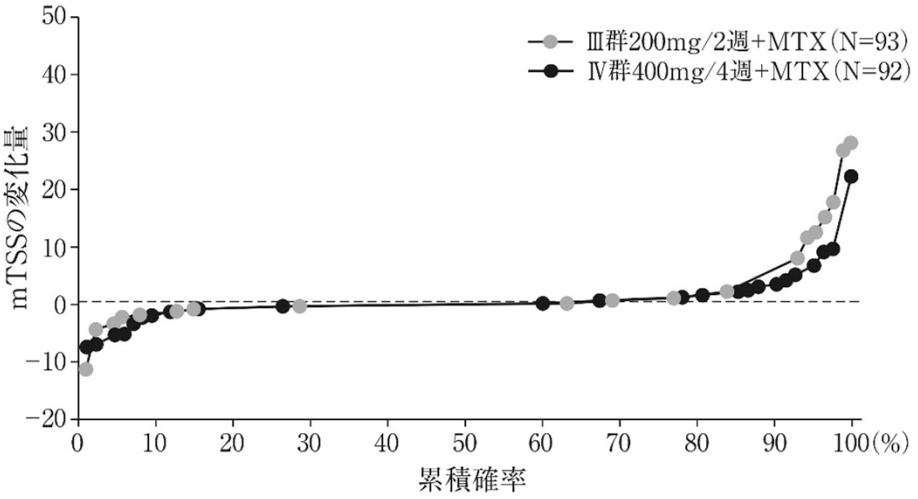
活動性 RA 患者を対象とした本剤の MTX 併用時の有効性検証試験(第II/III相用量反応試験)[7)]からの移行例を対象に、MTX と併用して本剤 200mg を 2 週間毎に長期投与した場合の安全性及び有効性を検討するとともに、ACR20 改善例において、本剤 200mg を 2 週間毎又は 400mg を 4 週間毎に投与した場合の用法及び用量の違いによる安全性及び有効性に及ぼす影響を検討した。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、長期安全性</td></tr>
<tr><td>治 験 対 象</td><td>第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験(J-RAPID 試験)に参加した RA 患者のうち 16 週時に早期中止した患者又は 24 週時まで試験完了した患者　285 例</td></tr>
<tr><td>主要選択基準</td><td>以下の基準をすべて満たす患者
－16 週時に早期中止した ACR20 無効例及び 24 週時まで完了した患者で、本人から文書同意が得られた者
－52 週時までは葉酸の併用の有無にかかわらず MTX の投与を受けることが可能な者</td></tr>
<tr><td>方　　法</td><td>MTX 併用下、下記 4 群に対し、本剤 200mg を 2 週間に 1 回又は 400mg を 4 週間に 1 回、52 週間以上皮下投与した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>対象</th><th>J-RAPID 試験
の ACR20</th><th>投与方法</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>Ⅰ群</td><td>16 週早期中止例</td><td>無効</td><td>本剤 200mg を 2 週間に 1 回</td><td>81</td></tr>
<tr><td>Ⅱ群</td><td>24 週完了例</td><td>無効</td><td>本剤 200mg を 2 週間に 1 回</td><td>19</td></tr>
<tr><td>Ⅲ群</td><td>24 週完了例</td><td>改善</td><td>本剤 200mg を 2 週間に 1 回</td><td>93</td></tr>
<tr><td>Ⅳ群</td><td>24 週完了例</td><td>改善</td><td>本剤 400mg を 4 週間に 1 回</td><td>92</td></tr>
</table>
Ⅲ群、Ⅳ群は J-RAPID 試験の 24 週時における ACR20 改善例を半数ずつ無作為に割り付けた。</td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td><u>有効性</u>
ACR 改善率、関節破壊の進行抑制(修正総シャープスコア(mTSS)の変化量)など

<u>免疫原性</u>
血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体価

<u>安全性</u>
有害事象など</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	有効性 ・ACR20、ACR50 の推移 J-RAPID 試験期に本剤により臨床効果(ACR20 改善)が認められた患者［III(本剤 200mg/2 週＋MTX)群及びIV(本剤 400mg/4 週＋MTX)群］における ACR20 は、24 週時及び 52 週時においても 0 週時と同程度に維持された(III群：0 週時が 95.7%、24 週時が 96.8%、52 週時が 98.9%、第IV群：0 週時が 94.6%、24 週時が 97.8%、52 週時が 94.6%)。 J-RAPID 試験期で改善を示した患者では、J-RAPID 試験の 24 週時完了後に MTX 併用下で本剤 400mg を 4 週毎投与に切り替えた後も、徴候及び症状の改善を維持することが示唆された。   ※:26週までは、プラセボ又は本剤の3用量(100mg、200mg、400mg)のいずれかを2週毎に1回皮下投与

項　　目	内　容
結　　果	・52 週時の関節破壊進行抑制 52 週時における修正総シャープスコア(mTSS)の変化量が 0.5 以下の患者の割合は、200mg 2 週毎、400mg 4 週毎ともに 60%以上であった。 52 週時における mTSS の 0 週時からの変化量の累積プロット (FAS-Linear)  免疫原性 ・52 週中間解析までのいずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性例)の割合は、8.2%(23 例/281 例)であった。 ・用量別の抗体陽性発現率は、本剤 200mg/2 週群で 8.5%(16 例/189 例)、本剤 400mg/4 週群で 7.6%(7 例/92 例)であり、両群間で類似していた。 安全性 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、285 例中 130 例(45.6%)に認められた。 ・主な副作用は、鼻咽頭炎 35 例(12.3%)、上気道感染 22 例(7.7%)、咽頭炎 10 例(3.5%)、気管支炎 9 例(3.2%)などであった。

承認時評価資料 (CZP-12064)
承認時評価資料 (CZP-12060)

(注) 関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

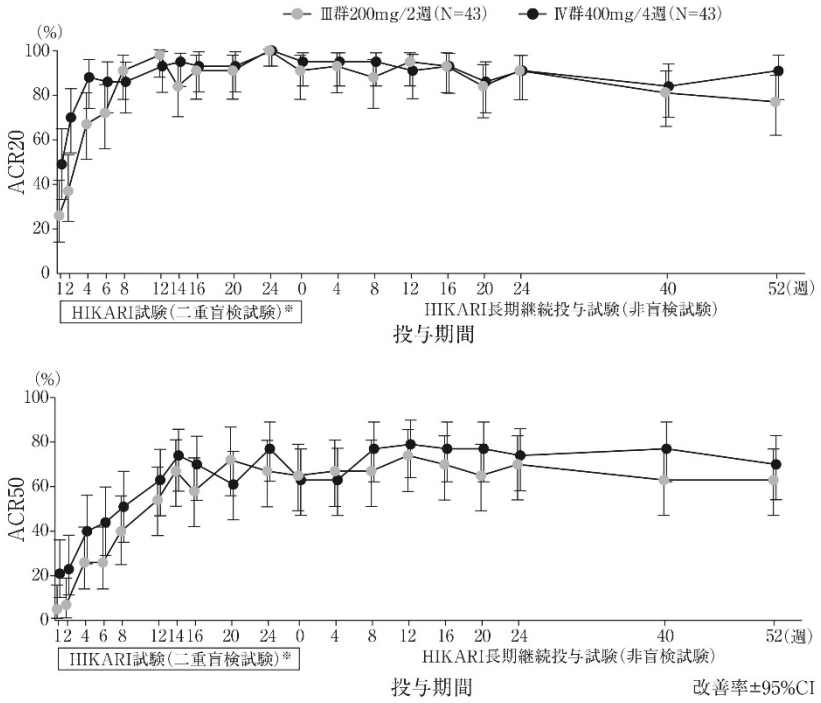
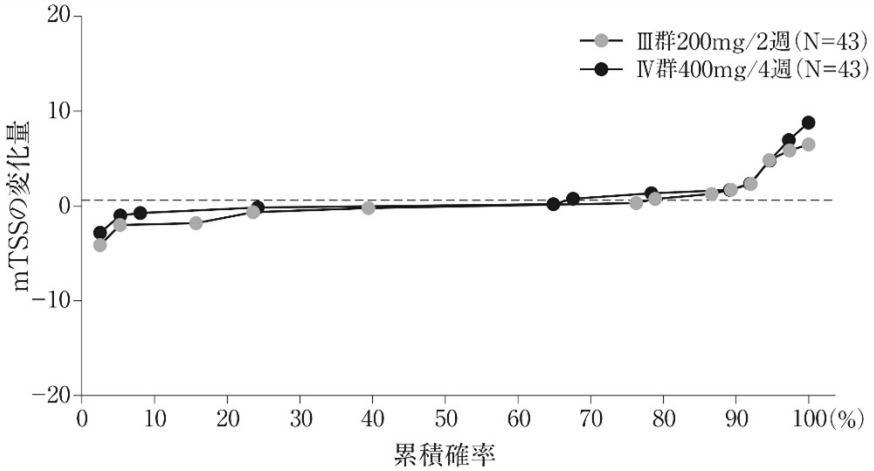
② 国内長期継続投与試験（HIKARI 長期継続投与試験）[13)]

活動性 RA 患者を対象とした本剤の MTX 非併用時の有効性検証試験(第Ⅲ相二重盲検比較試験)[8)]からの移行例を対象に、MTX 非併用で本剤 200mg を 2 週間毎に長期投与した場合の安全性及び有効性を検討するとともに、ACR20 改善例において、本剤 200mg を 2 週間毎又は 400mg を 4 週間毎に投与した場合の用法及び用量の違いによる安全性及び有効性に及ぼす影響を検討した。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、長期安全性</td></tr>
<tr><td>治 験 対 象</td><td>第Ⅲ相二重盲検比較試験(HIKARI 試験)に参加した RA 患者のうち 16 週時に早期中止した患者又は 24 週時まで試験完了した患者　208 例</td></tr>
<tr><td>主要選択基準</td><td>以下の基準をすべて満たす患者。
－16 週時に早期中止した ACR20 無効例及び第 24 週まで完了した患者で、本人から文書同意が得られた者
－MTX、レフルノミド以外の DMARD を併用投与する場合、第 52 週まで継続可能な者</td></tr>
<tr><td>方　　法</td><td>MTX 非併用下、下記 4 群に対し、本剤 200mg を 2 週間に 1 回又は 400mg を 4 週間に 1 回、52 週間以上皮下投与した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>対象</th><th>HIKARI 試験の ACR20</th><th>投与方法</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>Ⅰ群</td><td>16 週早期中止例</td><td>無効</td><td>本剤 200mg を 2 週間に 1 回</td><td>110</td></tr>
<tr><td>Ⅱ群</td><td>24 週完了例</td><td>無効</td><td>本剤 200mg を 2 週間に 1 回</td><td>12</td></tr>
<tr><td>Ⅲ群</td><td>24 週完了例</td><td>改善</td><td>本剤 200mg を 2 週間に 1 回</td><td>43</td></tr>
<tr><td>Ⅳ群</td><td>24 週完了例</td><td>改善</td><td>本剤 400mg を 4 週間に 1 回</td><td>43</td></tr>
</table>
Ⅲ群、Ⅳ群は HIKARI 試験の 24 週時における ACR20 改善例を半数ずつ無作為に割り付けた。</td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td><u>有効性</u>
ACR 改善率、関節破壊の進行抑制(修正総シャープスコア(mTSS)の変化量)など

<u>免疫原性</u>
血漿中抗セルトリズマブ ペゴル抗体価

<u>安全性</u>
有害事象など</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td><u>有効性</u>
・ACR20、ACR50 の推移
HIKARI 試験期に本剤により臨床効果(ACR20 改善)が認められた患者［Ⅲ(本剤 200mg/2 週)群及びⅣ(本剤 400mg/4 週)群］における ACR20 は、Ⅲ群で 0 週時の 90.7%から 24 週時には 90.7%、52 週時には 76.7%と推移したのに対し、IV 群では 0 週時(95.3%)から 24 週時(90.7%)及び 52 週時(90.7%)までほぼ維持された。
HIKARI 試験期で改善を示した患者では、HIKARI 試験の 24 週時完了後に本剤 400mg を 4 週毎投与に切り替えた後も、徴候及び症状の改善を維持することが示唆された。</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
結　　果	ACR20、ACR50 の経時的推移(FAS-LOCF)  ※:26週までは、プラセボ又は本剤のいずれかを2週毎に1回皮下投与 ・52 週時の関節破壊進行抑制 52 週時における修正総シャープスコア(mTSS)の変化量が 0.5 以下の患者の割合は、200mg 2 週毎、400mg 4 週毎ともに 60%以上であった。 52 週時における mTSS の 0 週時からの変化量の累積プロット (FAS-Linear) 

項　　目	内　容
結　　果	免疫原性 ・52 週中間解析までのいずれかの時点で抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性となった患者(抗体陽性例)の割合は、29.9%(61 例/204 例)であった。 ・用量別の抗体陽性発現率は、本剤 200mg/2 週群で 29.6%(48 例/162 例)、本剤 400mg/4 週群で 31.0%(13 例/42 例)であり、両群間で類似していた。 安全性 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、208 例中 99 例(47.6%)に認められた。 ・主な副作用は、鼻咽頭炎 22 例(10.6%)、帯状疱疹 11 例(5.3%)、咽頭炎及び上気道感染 10 例(4.8%)、注射部位反応 8 例(3.8%)などであった。

承認時評価資料 (CZP-12065)
承認時評価資料 (CZP-12061)

(注) 関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

③ 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験：外国人データ）

海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者 4,650 例で 100 人年あたり 0.5(0.4、0.7)に対し、プラセボ投与群の患者 1,319 例で 100 人年あたり 0.6(0.1、1.7)であった。
RA 患者では、2,367 例で合計 3 例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約 2 倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者 2,657 例でリンパ腫 1 例、プラセボ投与群の患者 1,319 例でホジキンリンパ腫 1 例が発現した [34)]。

社内資料 (CZP-12079)

海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者 995 例で 100 人年あたり 0.45(0.22、0.82)であった [35)]。

社内資料 (CZP-12141)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

＜関節リウマチ＞

使用成績調査(関節リウマチ)

項　　目	内　容
目的	関節リウマチ患者における本剤の使用実態下での安全性に関する問題点等を把握することを目的とし、副作用（未知を含む）の発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。また、有効性に影響を与えると考えられる要因についても検討を行う。
重点調査項目	感染症（結核を含む）、アレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心不全、悪性腫瘍、汎血球数減少、肝機能障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対し、新たに本剤の投与を開始した患者。
観察期間	24 週間（観察期間が 24 週に満たない症例（投与中止、来院がない等）はその時点まで）
収集症例数	3,668 例
安全性解析対象症例	3,586 例
有効性解析対象症例	1,794 例

項　　目	内　容

安全性

安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)			
	重篤		非重篤	
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症※1	110	(3.1)	101	(2.8)
重篤なアレルギー反応※2	0	(0)	2	(0.1)
脱髄疾患※3	0	(0)	0	(0)
重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）※4	0	(0)	0	(0)
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群※5	1	(0.03)	0	(0)
間質性肺炎※6	15	(0.4)	0	(0)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
リンパ腫等を含む悪性腫瘍※7	8	(0.2)	6	(0.2)
免疫原性※8	0	(0)	0	(0)
乾癬の発現及び悪化※9	8	(0.2)	0	(0)
心不全の増悪※10	0	(0)	1	(0.03)

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位語を HLT、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
※1：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象
※2：PT に「過敏症（hypersensitivity）」が含まれる全事象
※3：SMQ「脱髄」（狭域）に該当する事象
※4：SMQ「造血障害による２種以上の血球減少症」（狭域）、SMQ「造血障害による白血球減少症」（広域）、SMQ「造血障害による血小板減少症」（広域）又は SMQ「無顆粒球症」（狭域）のいずれかに該当する事象
※5：PT に「ループス」を含む全事象
※6：SMQ「間質性肺疾患」（狭域）に該当する事象
※7：SMQ「悪性疾患」（狭域）又は SMQ「悪性リンパ腫」（狭域）のいずれかに該当する事象
※8：PT 抑制抗体、抑制抗体陰性、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陰性、中和抗体陽性、非中和抗体、非中和抗体陰性又は非中和抗体陽性のいずれかに該当する事象
※9：HLT「乾癬状態」に該当する事象
※10：SMQ「心不全」（広域）に該当する事象のうち、PT 浮腫、新生児浮腫、末梢性浮腫及び新生児末梢性浮腫を除いたすべての事象

有効性

評価時期	症例数	DAS28-ESR	
		測定値※	変化量※
開始時	1,794	4.76±1.36	－
12 週後	1,298	3.35±1.30	-1.41±1.27
24 週後	1,189	3.01±1.23	-1.67±1.37
最終評価時（LOCF）	1,794	3.43±1.47	-1.32±1.48

※ 平均値±標準偏差

② 特定使用成績調査

＜関節リウマチ＞

特定使用成績調査 I(長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査)

項　　目	内　容
目的	関節リウマチ患者での本剤の使用実態下における長期使用時の安全性（特に、悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況）及び有効性に関する問題点等を把握することを目的とし、副作用（未知を含む）の発現状況及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。また、悪性腫瘍の発現状況については、本剤投与中止後も追跡調査を実施する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査に登録された患者のうち、観察期間 24 週を超えて本剤を継続投与している患者。
観察期間	本剤の投与状況（継続、中止）に関わらず 156 週までとする。 本剤投与中止症例についても、中止以降、悪性腫瘍の発現状況について 156 週まで追跡調査を実施する。ただし、来院なし、あるいは転院により投与中止に至った症例については、投与中止日（最終来院日）までを観察期間とする。
収集症例数	756 例
安全性解析対象症例	735 例
有効性解析対象症例	376 例

項　　目	内　容

安全性

安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)			
	重篤		非重篤	
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症※1	51	(6.9)	44	(6.0)
重篤なアレルギー反応※2	0	(0)	0	(0)
脱髄疾患※3	0	(0)	0	(0)
重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）※4	0	(0)	0	(0)
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群※5	2	(0.3)	0	(0)
間質性肺炎※6	2	(0.3)	1	(0.1)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
リンパ腫等を含む悪性腫瘍※7	5	(0.7)	6	(0.8)
免疫原性※8	0	(0)	0	(0)
乾癬の発現及び悪化※9	3	(0.4)	0	(0)
心不全の増悪※10	0	(0)	0	(0)

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位語を HLT、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
※1：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象
※2：PT に「過敏症（hypersensitivity）」が含まれる全事象
※3：SMQ「脱髄」（狭域）に該当する事象
※4：SMQ「造血障害による２種以上の血球減少症」（狭域）、SMQ「造血障害による白血球減少症」（広域）、SMQ「造血障害による血小板減少症」（広域）又は SMQ「無顆粒球症」（狭域）のいずれかに該当する事象
※5：PT に「ループス」を含む全事象
※6：SMQ「間質性肺疾患」（狭域）に該当する事象
※7：SMQ「悪性疾患」（狭域）又は SMQ「悪性リンパ腫」（狭域）のいずれかに該当する事象
※8：PT 抑制抗体、抑制抗体陰性、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陰性、中和抗体陽性、非中和抗体、非中和抗体陰性又は非中和抗体陽性のいずれかに該当する事象
※9：HLT「乾癬状態」に該当する事象
※10：SMQ「心不全」（広域）に該当する事象のうち、PT 浮腫、新生児浮腫、末梢性浮腫及び新生児末梢性浮腫を除いたすべての事象

有効性

評価時期	症例数	DAS28-ESR	
		測定値※	変化量※
開始時	376	4.61±1.30	－
12 週後	307	3.17±1.16	－1.45±1.21
24 週後	335	2.90±1.09	－1.67±1.30
52 週後	311	2.77±1.13	－1.89±1.42
最終評価時（LOCF）	376	2.95±1.30	－1.67±1.60

※ 平均値±標準偏差

特定使用成績調査 II(長期継続投与試験終了後に関する調査)

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>MTX 併用又は非併用の関節リウマチ患者に対する長期継続投与 2 試験（J-RAPID 長期継続投与試験及び HIKARI 長期継続投与試験、以下「継続投与試験」）に参加した被験者における本剤投与の継続例又は非継続例別の疾患活動性の検討、並びに悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況を確認する。</td></tr>
<tr><td>調査方法</td><td>本調査への協力が得られた実施医療機関で継続投与試験に参加している被験者のうち、本調査への登録基準に合致する症例が対象とされた。</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>継続投与試験最終観察日以降の関節リウマチの治療状況が「治験薬から本剤への切り替え、本剤を含む生物製剤の投与を中止」のいずれかに該当する症例。</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>1 年間（転院あるいは途中から患者の来院がない等の理由により観察期間が 1 年に満たない場合、及び他の生物製剤の投与が開始された場合には、それらの時点まで）。</td></tr>
<tr><td>収集症例数</td><td>169 例</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象症例</td><td>134 例</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象症例</td><td>134 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">安全性評価項目</th><th rowspan="2">観察期間中の本剤投与の有無</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="2">有害事象</th><th colspan="2">副作用</th></tr>
<tr><th colspan="2">発現症例数
(発現割合%)</th><th colspan="2">発現症例数
(発現割合%)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">悪性腫瘍※1</td><td>有</td><td>68</td><td>1</td><td>(1.5)</td><td>1</td><td>(1.5)</td></tr>
<tr><td>無</td><td>66</td><td>0</td><td>(0)</td><td>0</td><td>(0)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">重篤感染症※2</td><td>有</td><td>68</td><td>3</td><td>(4.4)</td><td>2</td><td>(2.9)</td></tr>
<tr><td>無</td><td>66</td><td>3</td><td>(4.5)</td><td>0</td><td>(0)</td></tr>
</table>
下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC と略す。
※1：SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象
※2：SOC「感染症および寄生虫症」含まれる副作用のうち、担当医師又は調査実施企業により重篤と判定された事象</td></tr>
</table>

③ 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験 I (MTX 併用時の長期継続投与試験)

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>MTX 併用の国内試験（J-RAPID長期継続投与試験）を、本剤承認日翌日から製造販売後臨床試験 I とし、主に安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>予定症例数</td><td>222 例程度</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性（有害事象、副作用、臨床検査、自己抗体等）</td></tr>
<tr><td>投与症例数</td><td>212 例</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象症例数</td><td>212 例</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象症例数</td><td>212 例</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>安全性</td><td>MedDRA 基本語別で 3 例以上の主な副作用・感染症
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現症例数</th><th>(発現割合%)</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>38</td><td>(17.9)</td></tr>
<tr><td>気管支炎</td><td>3</td><td>(1.4)</td></tr>
<tr><td>インフルエンザ</td><td>3</td><td>(1.4)</td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>16</td><td>(7.6)</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>9</td><td>(4.2)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

製造販売後臨床試験 II (MTX 非併用時の長期継続投与試験)

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>MTX 非併用の国内試験（HIKARI長期継続投与試験）を、本剤承認日翌日から製造販売後臨床試験 II とし、主に安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>予定症例数</td><td>130 例程度</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性（有害事象、副作用、臨床検査、自己抗体等）</td></tr>
<tr><td>投与症例数</td><td>134 例</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象症例数</td><td>134 例</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象症例数</td><td>134 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>MedDRA 基本語別で 2 例以上の主な副作用・感染症
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現症例数</th><th>(発現割合%)</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>23</td><td>(17.2)</td></tr>
<tr><td>気管支炎</td><td>2</td><td>(1.5)</td></tr>
<tr><td>膀胱炎</td><td>2</td><td>(1.5)</td></tr>
<tr><td>胃腸炎</td><td>2</td><td>(1.5)</td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>6</td><td>(4.5)</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>4</td><td>(3.0)</td></tr>
<tr><td>口腔ヘルペス</td><td>2</td><td>(1.5)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

製造販売後臨床試験 III（自己注射による長期継続投与試験）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>自己注射の長期継続投与試験を、本剤承認日翌日から製造販売後臨床試験 III とし、主に安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>予定症例数</td><td>50 例</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性：有害事象、臨床検査等</td></tr>
<tr><td>投与症例数</td><td>68 例</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象症例数</td><td>68 例</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象症例数</td><td>68 例</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>安全性</td><td>MedDRA 基本語別で 2 例以上の主な副作用・感染症
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現症例数</th><th>(発現割合%)</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>10</td><td>(14.7)</td></tr>
<tr><td>インフルエンザ</td><td>2</td><td>(2.9)</td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>2</td><td>(2.9)</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>3</td><td>(4.4)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞
一般使用成績調査

項　　目	内　容
目的	製造販売後の使用実態下における本剤の有効性を確認するとともに、安全性に関する情報を入手する
安全性検討事項	なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
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下記疾患を有し、新たに本剤を投与した患者 尋常性乾癬（以下 Ps）、乾癬性乾癬（以下 PsA）、膿疱性乾癬（以下 GPP）、乾癬性紅皮症（EP）
収集症例数	243 例
安全性解析対象症例	239 例（Ps: 65 例、PsA: 172 例、GPP: 11 例、EP: 4 例、重複あり）
有効性解析対象症例	144 例*（Ps: 36 例、PsA: 111 例、GPP: 6 例、EP: 2 例、重複あり）
備考	*安全性解析対象から以下の理由（除外理由の重複あり）による 95 例を除外した。 適応外使用（用法・用量違反）20 例、休薬 7 例、有効性未評価（全評価項目が未評価）38 例、有効性評価許容期間外（全評価項目が許容期間外）50 例

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>安全性</td><td>安全性解析対象 239 例における副作用発現割合は 13.8%（33/239 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：PS0017 試験）における副作用発現割合 33.3%（48/144 例）を上回ることはなかった。発現した副作用は、発熱 3 例、間質性肺疾患、腹痛、そう痒症、乾癬、蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位反応及び薬剤逆説反応各 2 例等であった。
なお、承認時に製造販売後調査において検討することとされた、用法・用量を変更した症例、自己投与症例、本剤と他の乾癬治療との併用した症例の副作用発現状況は大きく異なることはなかった。

<table>
<tr><td colspan="2">安全性解析対象症例数</td><td colspan="2">239 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">検討事項</td><td>症例数</td><td>副作用発現例数
（発現割合）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法･用量の変更*1</td><td>なし（継続症例）</td><td>200</td><td>27（13.5）</td></tr>
<tr><td>あり（移行症例）</td><td>28</td><td>3（10.7）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">自己投与</td><td>なし</td><td>56</td><td>10（17.9）</td></tr>
<tr><td>あり（途中からの移行を含む）</td><td>183</td><td>23（12.6）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">他の乾癬治療との併用*2</td><td>なし</td><td>167</td><td>22（13.2）</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>70</td><td>11（15.7）</td></tr>
</table>
*1 本剤投与開始時より本剤 200 mg の 2 週間隔投与であった 11 症例は除外している。
*2 不明・未記載は除外している。</td></tr>
</table>

項　　目	内　容
有効性	有効性解析対象症例 144 例のうち、本剤投与前後の評価（投与後 1 点以上）が行われた継続症例 68 例の PASI 改善率は表のとおりであった。なお、移行症例については、有効性評価が可能な症例が少なく詳細な検討は困難であるが、各種 PASI 達成割合及び PGA 改善症例割合が継続症例と大きく異なることはなかった。

用法・用量変更の別	評価時期	症例数	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA	
			達成症例数（割合%）			症例数	改善症例数（割合%）
継続症例	16 週後	49	21（42.9）	12（24.5）	9（18.4）	61	38（62.3）
	52 週後	35	24（68.6）	19（54.3）	12（34.3）	43	34（79.1）
	最終評価時	68	30（44.1）	24（35.3）	16（23.5）	79	43（54.4）
移行症例	用法・用量変更時	4	2（50.0）	1（25.0）	1（25.0）	4	2（50.0）
	変更後 16 週後	4	2（50.0）	1（25.0）	1（25.0）	4	2（50.0）
	68 週後	0	—	—	—	0	—
	最終評価時	4	2（50.0）	2（50.0）	1（25.0）	4	2（50.0）

承認時に製造販売後調査で検討することとされた、自己投与症例及び PsA 患者の関節症状への有効性については、それぞれ表のとおりであった。

投与方法	評価時期	症例数	PASI 75	PASI 90	PASI 100
			達成症例数（割合%）		
医師による投与	16 週後	7	1（14.3）	1（14.3）	1（14.3）
	52 週後	1	0	0	0
	最終評価時	15	2（13.3）	2（13.3）	2（13.3）
自己投与（途中からの移行を含む）	16 週後	42	20（47.6）	11（26.2）	8（19.0）
	52 週後	34	24（70.6）	19（55.9）	12（35.3）
	最終評価時	53	28（52.8）	22（41.5）	14（26.4）

用法・用量変更の別	評価時期	症例数	DAS28-CRP（平均値±標準偏差）		
			投与開始時	投与後	変化量
継続症例	16 週後	21	3.64±1.11	2.50±1.00	−1.14±1.57
	52 週後	18	3.94±1.18	1.86±0.64	−2.08±1.31
	最終評価時	32	3.76±1.16	2.39±1.02	−1.37±1.36
移行症例	最終評価時	1	3.79（用量変更時 3.69）	1.60	−2.19

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

(「5.臨床成績(6) 治療的使用 1）使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査)，製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容」の項参照)

（7）その他

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、アバタセプト

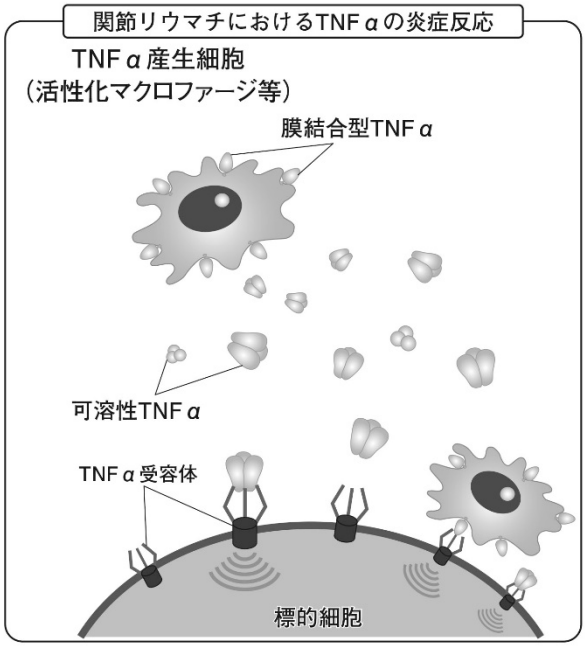
2. 薬理作用

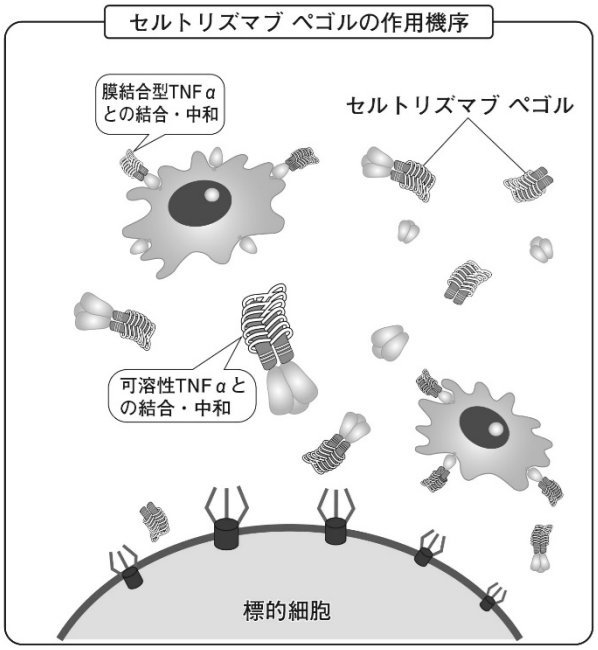
（1）作用部位・作用機序

セルトリズマブ ペゴルは、ヒト TNFα に特異性を有する遺伝子組換えヒト化抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント(Fab')にポリエチレングリコール(PEG)を結合させた化合物である。ヒト TNFα に対して強力な結合親和性を示し[36]、その生物活性を選択的かつ強力に中和するとともに[36]、単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制する[37]。

セルトリズマブ ペゴルは、Fc 領域を持たないことより、免疫担当細胞に対して補体依存性細胞傷害(CDC)作用、抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用を生じず[38]、また、膜結合型 TNFα との結合後の細胞内情報伝達様式より、アポトーシス誘発などの細胞傷害を生じないことが示唆されている[39,40]。

なお、PEG を結合させたことで、たん白分解を受けにくく、作用の持続が期待できるとともに、炎症部位に集積しやすい可能性が示唆されている[41]。





（2）薬効を裏付ける試験成績

1）TNFα に対する結合親和性（*in vitro*）[36)]

セルトリズマブ ペゴルの遺伝子組換えヒト TNFα(rhTNFα)に対する解離定数(Kd)は 90.2pM であり、高い結合親和性が認められた。同様の試験方法において認められたセルトリズマブ ペゴルの Kd は 71.6～103pM の範囲であった。

rhTNFα に対する結合親和性

抗 TNFα 薬	Kd(pM)[a)]
セルトリズマブ ペゴル	90.2(14.3)
インフリキシマブ	228.7(39.1)
アダリムマブ	158.3(23.1)
エタネルセプト	33.2(6.2)

a)Kd(解離定数)はセルトリズマブ ペゴルは 4 回、他の抗 TNFα 抗体製剤は 3 回の試験の平均値(標準偏差)を示す。

試験方法　表面プラズモン共鳴を測定原理とする Biacore 分析システムを用い、抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)を固定化したヤギ抗ヒト IgG-F(ab')$_2$ に捕捉させた後、各濃度の rhTNFα を注入し、抗 TNFα 薬と反応させた。解離試験では、rhTNFα を含まない緩衝液を注入し、得られたセンサーグラムから抗 TNFα 薬と rhTNFα の結合反応速度パラメータを算出した。

2）TNFα の生物活性に対する中和作用（*in vitro*）[36)]

L929 マウス線維芽細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルの TNFα 中和作用を rhTNFα によって誘発される細胞傷害を指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは rhTNFα による L929 細胞の細胞傷害活性に対して阻害作用を示し(IC_{90}=3ng/mL)、rhTNFα の生物活性に対する中和作用が認められた。同様の試験方法において認められたセルトリズマブ ペゴルの IC_{90} は約 1～4ng/mL の範囲であった。

rhTNFα の細胞傷害作用に対する阻害作用

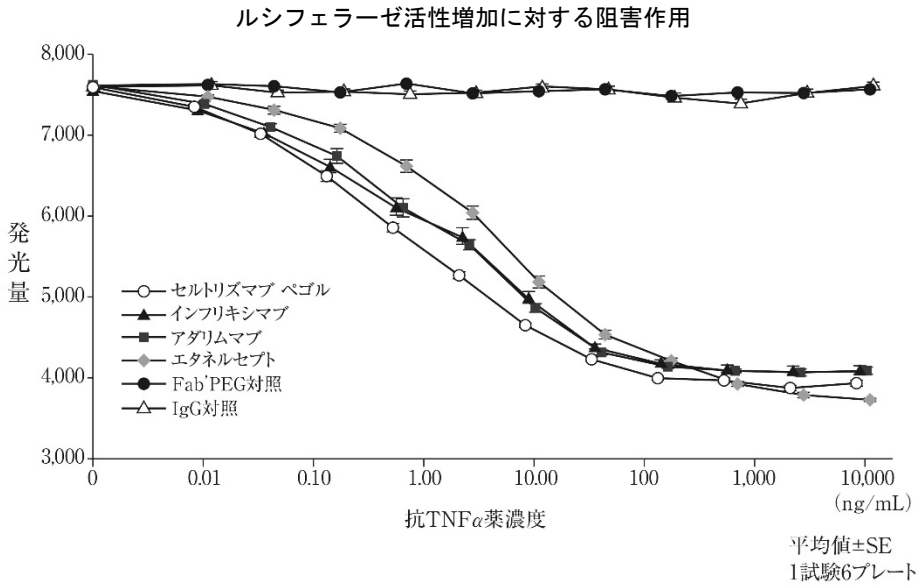
抗 TNFα 薬	rhTNFα の細胞傷害作用に対する阻害作用 [IC_{90}(ng/mL)]
セルトリズマブ ペゴル	3
インフリキシマブ	9
アダリムマブ	9
エタネルセプト	0.7

IC_{90} 値は 4 回の試験の平均用量作用曲線から求めた。

試験方法　L929 マウス線維芽細胞に rhTNFα を処置し、各濃度の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)を添加して 37℃、16 時間培養した。
培養液の除去後、生細胞をクリスタルバイオレットで染色し、プレートリーダーで吸光度(570nm)を測定して生細胞数を求めた。

3）膜結合型 TNFα との結合活性及び中和作用（*in vitro*）[36)]

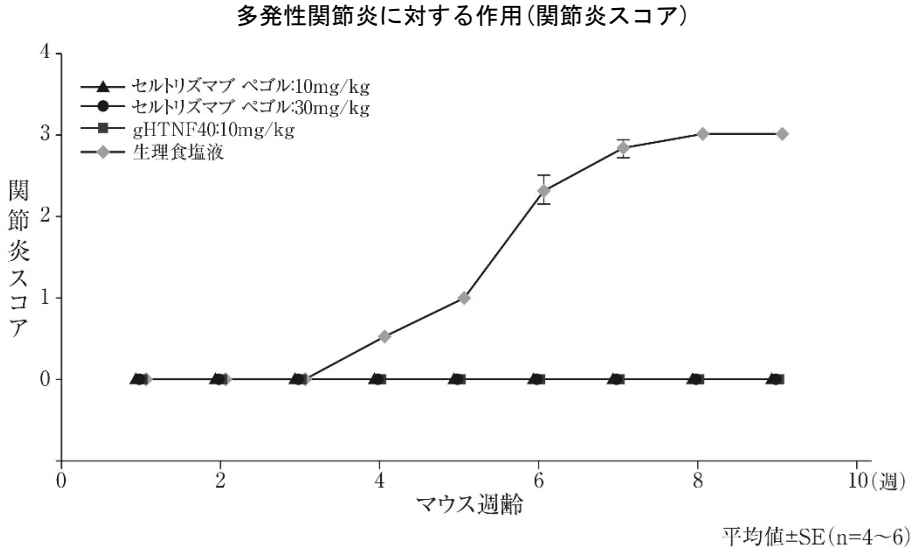
細胞表面に膜結合型ヒト TNFα(mTNFα)を発現しているマウス TNF6.5 細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルの mTNFα に対する結合活性を検討した。セルトリズマブ ペゴルは濃度依存的(2.3～5,000ng/mL の範囲)な結合活性が認められた。
また、TNFα 発現/応答細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルの mTNFα 活性に対する中和作用をルシフェラーゼ活性(発光量)を指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは濃度依存的に mTNFα 活性を低下させ、mTNFα の生物活性に対する中和作用が認められた。



試験方法　A549-Luc TNFα 応答細胞を一晩培養してコンフレント単層を形成させた後、TNFα 発現細胞(NS0 クローン 23)と各濃度(0.01～10,000ng/mL)の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG 対照(ヒト IgG1κ)及び Fab' PEG 対照(A33 Fab' PEG))を添加して 37℃、24 時間培養した後、プレートリーダーを用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

4）関節炎に対する抑制作用（マウス）[42)]

多発性関節炎モデルであるヒト TNFα を発現する Tg197 トランスジェニックマウスを用いて、セルトリズマブ ペゴルの関節炎に対する抑制作用を検討した。セルトリズマブ ペゴルは、いずれも 9 週齢までの期間で、関節炎スコアを上昇させず(平均値 0)、足関節の病理組織学的スコアも低値であったことから、多発性関節炎モデルの進行を抑制することが示された。



多発性関節炎に対する作用（足関節の病理組織学的スコア）

試験群	試験例数	病理組織学的スコア及び観察例数						
		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
生理食塩液(陰性対照)	6	0	0	0	0	0	1	5
セルトリズマブ ペゴル 10mg/kg	5[a)]	1	1	3	0	0	0	0
セルトリズマブ ペゴル 30mg/kg	4[b)]	1	3	0	0	0	0	0
gHTNF40 10mg/kg	6	4	2	0	0	0	0	0

a)雌 1 例が 3 週齢で死亡(死因不明)

b)給水ボトルからの水漏れのため、同一ケージの雄 2 例が 6 週齢で死亡

試験方法　1 週齢の Tg197 トランスジェニックマウス(各群 6 例：雌雄各 2～4 例)に、セルトリズマブ ペゴル(10 又は 30mg/kg)、陰性対照(生理食塩液)及び比較対照(gHTNF40(セルトリズマブ ペゴルのヒト化 IgG 親分子)：10mg/kg)を週 2 回、9 週齢まで腹腔内投与した。投与開始時から週 1 回、肉眼的観察による関節炎のスコアリング※を行った。

※：肉眼的観察による関節炎スコア

0	関節炎なし(外見及び屈曲が正常)
1	軽度の関節炎(関節の歪曲)
2	中等度の関節炎(腫脹及び関節の変形)
3	重度の関節炎(屈曲時の強直、高度の動作障害)

5）LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用（*in vitro*）[37)]

ヒト単球細胞株(MM6 細胞)又はヒト末梢血由来単球を用いて、リポ多糖(LPS)刺激による炎症性サイトカイン(TNFα 及び IL-1β)産生に対するセルトリズマブ ペゴルの作用を検討した。

① ヒト単球細胞株（MM6 細胞）を用いた試験

セルトリズマブ ペゴルは LPS 刺激による MM6 細胞からの TNFα 及び IL-1β 産生を抑制し、その濃度はそれぞれ 0.00 及び 22.97pg/mL であった。

LPS 刺激による MM6 細胞のサイトカイン産生に対する抑制作用

被験物質	適用濃度(μg/mL)	LPS 処置後の培養液上清中サイトカイン濃度	
		TNFα(pg/mL)	IL-1β(pg/mL)
セルトリズマブ ペゴル	100	0.00±0.00	22.97±7.83
インフリキシマブ		0.00±0.00	23.20±8.68
アダリムマブ		0.00±0.00	23.66±8.52
エタネルセプト		5,399.90±179.80	2,518.30±2.15
Fab' PEG 対照		9,829.15±270.85	3,927.52±210.48
IgG 対照		10,100.00±100.00	3,947.84±262.43

数値は平均値±SE(n=2)を示す。

LPS 処置濃度は 100ng/mL

試験方法　MM6 細胞懸濁液に各濃度(最終濃度 100μg/mL)の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG 対照(ヒト IgG1κ)及び Fab' PEG 対照(A33 Fab' PEG))を添加して 37℃、60 分間培養した後、LPS(100ng/mL)と共に 37℃、4 時間培養した。再洗浄により余分な LPS を除去し、さらに 4 時間培養した後、培養液上清中の炎症性サイトカイン(TNFα 及び IL-1β)濃度を ELISA で測定した。

② ヒト末梢血由来単球を用いた試験

セルトリズマブ ペゴルは LPS 刺激によるヒト末梢血由来単球からの TNFα 及び IL-1β 産生を抑制し、IC_{50} はそれぞれ 0.10、0.19 ng/mL であった。

LPS 刺激によるヒト末梢血由来単球のサイトカイン産生に対する抑制作用

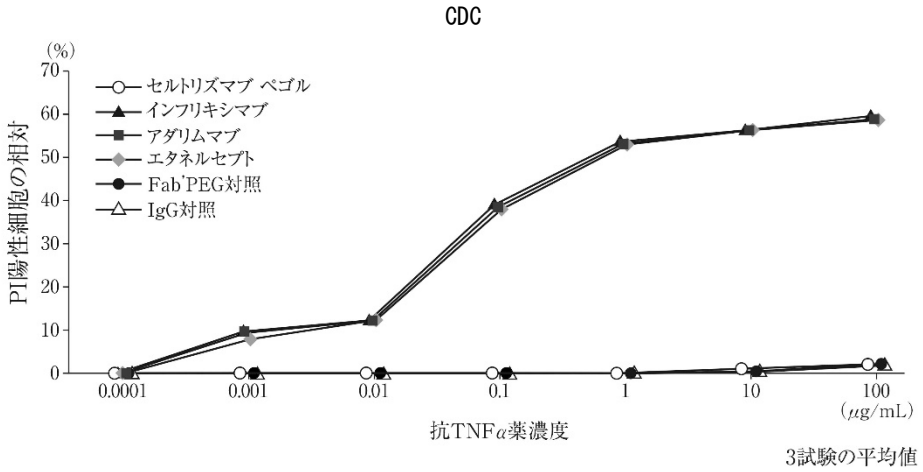
被験物質	適用濃度	IC_{50} の平均(2 回の試験の値)	
		TNFα(ng/mL)	IL-1β(ng/mL)
セルトリズマブ ペゴル	0.1ng/mL～100μg/mL	0.10(0.07、0.12)	0.19(0.17、0.20)
インフリキシマブ		32.5(28.3、36.7)	41.3(39.0、43.5)
アダリムマブ		12.5(11.7、13.3)	16.5(15.5、17.5)

LPS 処置濃度は 100ng/mL

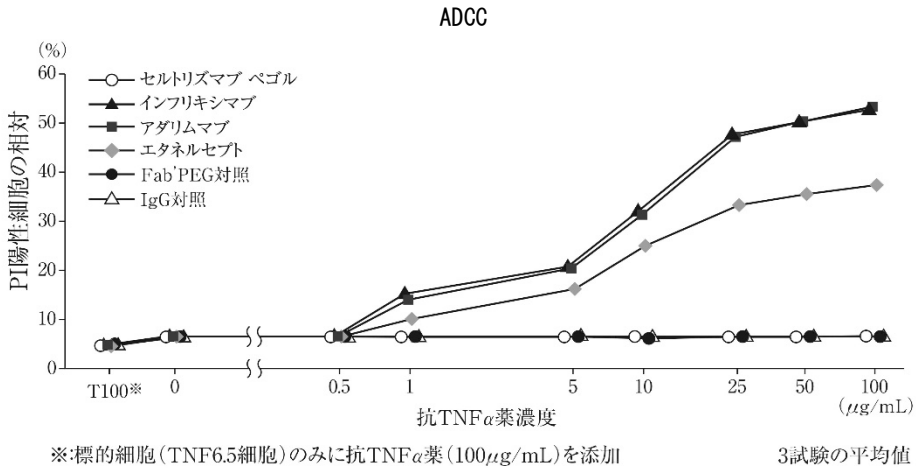
試験方法　健康成人の静脈血から単離した単球の懸濁液(5×10^6 個/mL)に、各濃度(0.1ng/mL～100μg/mL)の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ又はアダリムマブ)を添加して 37℃、60 分間培養した。単球を洗浄し、LPS(100ng/mL)を添加してさらに 37℃、4 時間培養した後、培養液上清中の炎症性サイトカイン(TNFα 及び IL-1β)濃度を ELISA で測定した。

6）補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞傷害への影響（*in vitro*）[38)]

ヒト TNFα を高頻度に発現する TNF6.5 細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルの補体依存性細胞傷害(CDC)活性及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を、PI(propidium iodide)を細胞毒性の指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは、CDC 及び ADCC に基づく細胞毒性を惹起しないことが認められた。これは、セルトリズマブ ペゴルが Fc 領域を有さないためと考えられた。



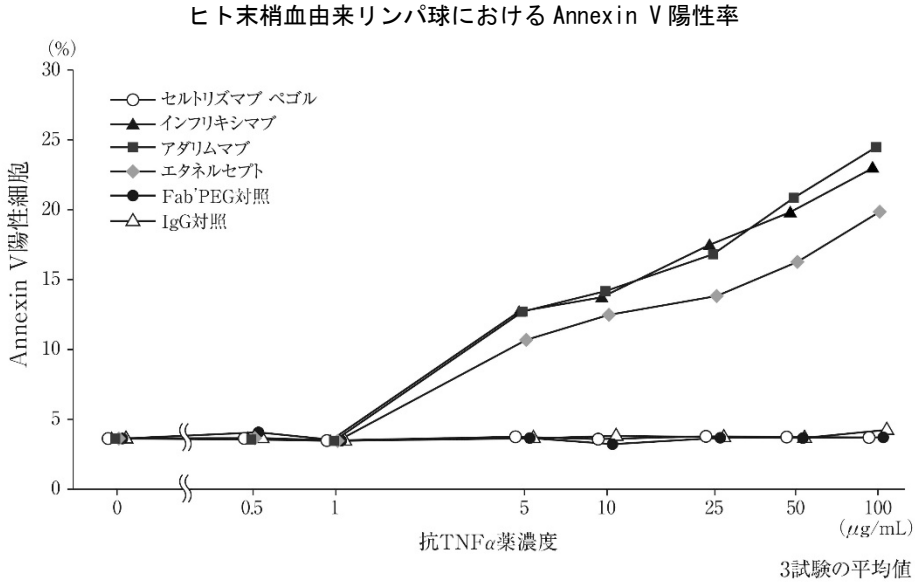
試験方法　各濃度(0.0001～100μg/mL)の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG 対照(ヒト IgG1κ)及び Fab' PEG 対照(A33 Fab' PEG))に TNF6.5 細胞及びウサギ補体の混合液(100μL/well)を添加して、37℃、4 時間培養した。その後、PI にて染色し、PI 陽性細胞をフローサイトメトリー(FACS)により測定した。



試験方法　各濃度(0.5～100μg/mL)の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG 対照(ヒト IgG1κ)、Fab' PEG 対照(A33Fab' PEG))に TNF6.5 細胞及びエフェクター細胞であるヒト末梢血由来リンパ球(CD14 陰性単核細胞)を添加して 37℃、4 時間培養した。その後、PI にて染色し、PI 陽性細胞をフローサイトメトリー(FACS)により測定した。

7）アポトーシス誘発作用（*in vitro*）[39,40]

セルトリズマブ ペゴルのアポトーシス誘発作用を Annexin V 陽性細胞を指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは、ヒト末梢血由来リンパ球における Annexin V 陽性細胞を増加させなかった[39]。また、ヒト末梢血由来単球を用いた試験においても、同様の結果が得られており[40]、セルトリズマブ ペゴルはアポトーシス細胞を増加させないことが示された。



試験方法　健康成人のリンパ球を静脈血から単離した抗 CD3 及び抗 CD28 抗体の存在下で 48 時間培養し活性化させた後、各濃度(0.5～100μg/mL)の抗 TNFα 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG 対照(ヒト IgG1κ)及び Fab' PEG 対照(A33 Fab' PEG))を添加して 24 時間反応させた。アポトーシス細胞は Annexin V-FITC を用い、フローサイトメトリー(FACS)にて定量した。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

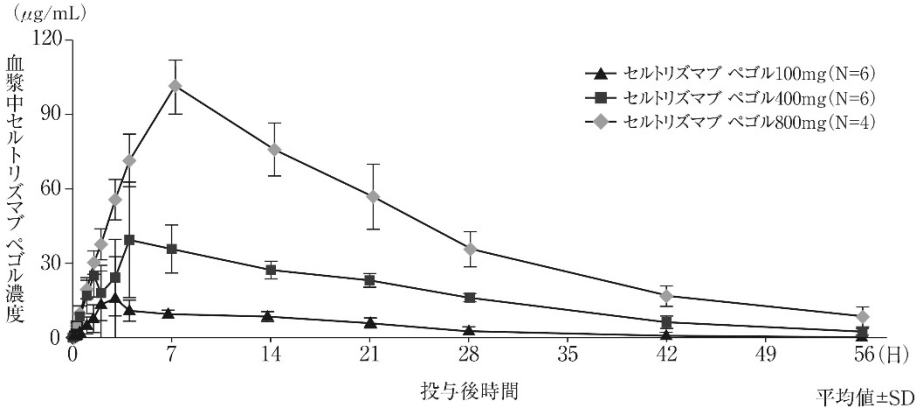
1) 単回投与（PHA-024 試験）[11)]

日本人及び白人の健康成人男女各 24 例を対象に、セルトリズマブ ペゴル 100、400 及び 800mg を単回皮下投与したときの薬物動態を比較検討した(二重盲検、無作為化、プラセボ対照により 2 施設で実施)。日本人と白人の各群 8 例のうち 6 例はセルトリズマブ ペゴルを、2 例はプラセボを皮下投与した。

① 日本人における成績

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル 100mg、400mg 及び 800mg を単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の推移及び薬物動態パラメータについて検討したところ、血漿中濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は 100mg から 800mg の用量範囲で線形性を示した。また、$t_{1/2}$ は約 11 日から 13 日であった。

単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移



単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (日)	AUC_{0-t} (μg・日/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
100	18.4±15.8 (n=6)	5.4±4.6 (n=6)	229±81 (n=6)	295±81 (n=5)	11.1±3.7 (n=5)
400	46.3±13.1 (n=6)	4.8±1.7 (n=6)	949±121 (n=6)	991±116 (n=6)	10.7±3.1 (n=6)
800	102.3±10.3 (n=4)	7.1±0.0 (n=4)	2,398±280 (n=4)	2,569±360 (n=4)	13.2±3.0 (n=4)

平均値±SD

(注)本剤で承認されている用法及び用量は「〈関節リウマチ〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

② 外国人における成績

外国人の健康成人 6 例にセルトリズマブ ペゴル 400mg を単回皮下投与したときの C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 49.5±8.2μg/mL、6.0±1.5 日、1,127±160μg・日/mL、1,198±175μg・日/mL 及び

13.0±2.6 日であり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった。

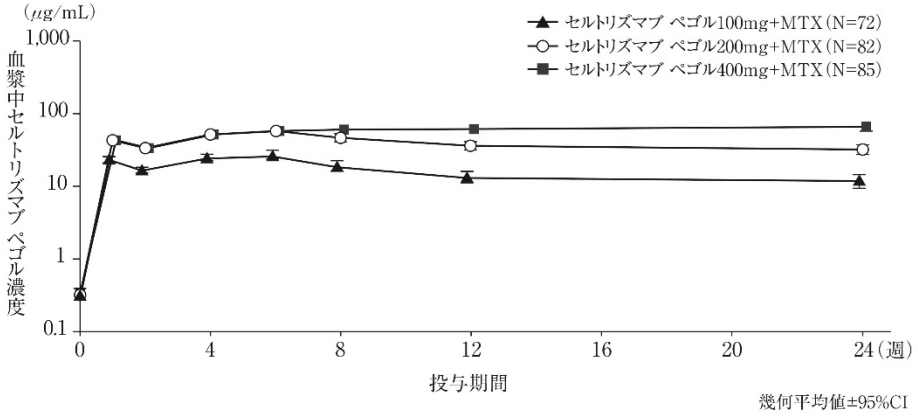
2）反復投与

＜関節リウマチ＞

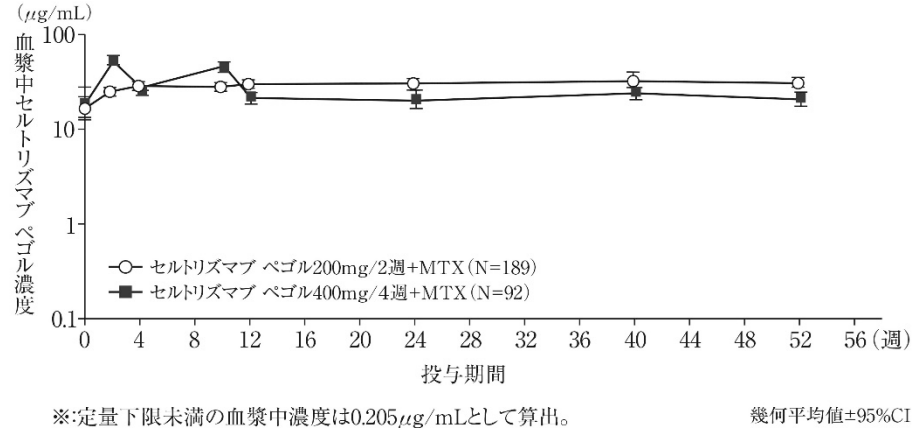
① MTX 併用反復投与 [7,12]

MTX 併用下、RA 患者にセルトリズマブ ペゴル 200mg を 0、2、4 週時、その後 100mg を 2 週間隔、又は 400mg を 0、2、4 週時、その後 200 又は 400mg を 2 週間隔で反復皮下投与した時、24 週時における血漿中トラフ濃度は、100mg 群で 11.5μg/mL、200mg 群で 31.5μg/mL、400mg 群で 65.1μg/mL であった [7]。
また、200mg の維持投与量を 2 週間隔又は 400mg の維持投与量を 4 週間隔で反復皮下投与した時、24 週時における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 30.5μg/mL 及び 20.6μg/mL、52 週時における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 31.1μg/mL 及び 21.0μg/mL であった [12]。

反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移（MTX 併用）



維持投与量皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移（MTX 併用）



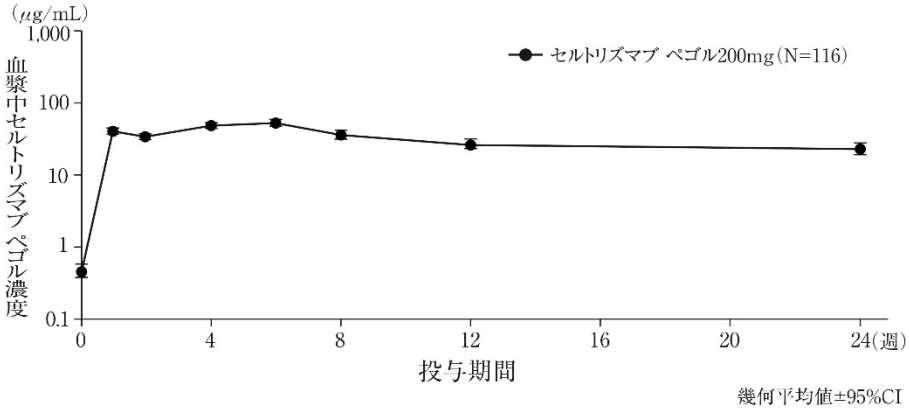
※:定量下限未満の血漿中濃度は0.205μg/mLとして算出。

（注） 関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

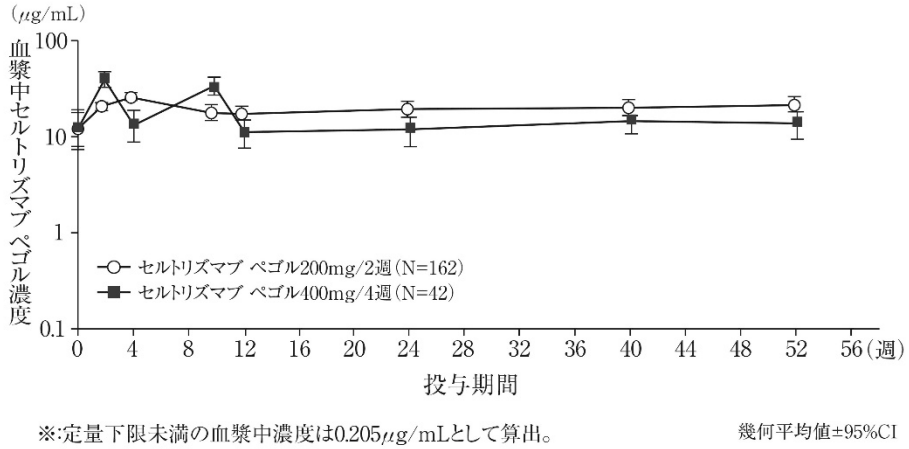
② MTX 非併用反復投与 [8,13]

MTX 非併用下で RA 患者にセルトリズマブ ペゴル 400mg を 0、2、4 週時、その後 200mg を 2 週間隔で反復皮下投与した時、24 週時における血漿中トラフ濃度は 21.7μg/mL であった [8]。
また、200mg の維持投与量を 2 週間隔又は 400mg の維持投与量を 4 週間隔で反復皮下投与した時、24 週時における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 19.1μg/mL 及び 11.8μg/mL、52 週時における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 21.0μg/mL 及び 13.6μg/mL であった [13]。

反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移(MTX 非併用)



維持投与量皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移(MTX 非併用)



※:定量下限未満の血漿中濃度は0.205μg/mLとして算出。

③ 抗体の有無による血漿中濃度への影響[7,8)]

RA 患者を対象とした国内臨床試験において、抗セルトリズマブ ペゴル抗体が陽性となった患者の割合は、MTX 併用試験で MTX 非併用試験に比べ低く、抗体陽性例では、陰性例に比べて血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度が顕著に低下していた。

MTX 併用での抗体陽性例(11 例、4.6%)及び陰性例(228 例、95.4%)における血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値(24 週時)は、100mg 群で 2.6 及び 13.2μg/mL、200mg 群で 9.0 及び 32.1μg/mL、400mg 群で 7.6 及び 67.4μg/mL、MTX 非併用での抗体陽性例(18 例、15.5%)及び陰性例(98 例、84.5%)における血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値(24 週時)は、4.5 及び 27.8μg/mL であった。

＜乾癬＞

④ 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症[15)]

尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)にセルトリズマブ ペゴル 400mg 0、2、4 週時、その後 200mg 2 週間隔(200mg 投与群)、及び 400mg 2 週間隔(400mg 投与群)で反復皮下投与した時、16 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 16μg/mL 及び 48μg/mL であった。16 週以降、200mg 投与群において 200mg 2 週間隔、あるいは 400mg 4 週間隔で、400mg 投与群において 400mg 2 週間隔で反復皮下投与した時、52 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ 20μg/mL、16μg/mL 及び 54μg/mL であった。

反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移（μg/mL）

対象患者	投与群		投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 32 週時	投与 52 週時
	投与 16 週まで	投与 16 週以降							
尋常性乾癬	200mg /2 週	200mg /2 週	34.0 [27.2] (48)	48.1 [36.7] (48)	26.1 [302.1] (48)	16.0 [384.6] (46)	26.3 [52.8] (21)	26.9 [48.8] (20)	20.5 [90.8] (19)
		400mg /4 週					7.7 [1747.5] (20)	8.4 [1245.6] (19)	15.9 [149.1] (17)
	400mg/2 週		35.3 [25.2] (53)	47.0 [35.7] (52)	39.9 [243.7] (52)	48.3 [183.8] (51)	51.7 [118.2] (49)	44.6 [177.2] (49)	54.1 [43.4] (45)
膿疱性乾癬	200mg/2 週		35.8 [13.4] (3)	52.8 [6.5] (3)	36.4 [46.3] (3)	28.4 [18.9] (3)	24.6 [21.8] (3)	23.5 [32.3] (3)	13.1 [146.8] (3)
	400mg/2 週		42.7 [22.6] (3)	63.3 [21.0] (3)	70.6 [32.4] (3)	64.4 [80.4] (3)	53.4 [133.8] (3)	40.4 [223.3] (3)	43.8 [119.3] (3)
乾癬性紅皮症	200mg/2 週		36.1 [22.6] (5)	49.1 [19.7] (4)	42.0 [45.1] (4)	31.2 [46.7] (4)	16.2 [120.8] (4)	10.8 [152.5] (3)	10.7 [163.9] (3)
	400mg/2 週		33.0 [27.5] (8)	40.0 [35.5] (8)	32.4 [54.9] (8)	43.9 [26.1] (8)	43.3 [36.8] (7)	37.3 [42.4] (7)	13.2 [519.2] (7)

幾何平均値 [CV%] (例数)

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症では、投与 16 週以降に 400mg/2 週に増量した患者を除く

⑤ 抗体の有無による血漿中濃度への影響[15)]

抗セルトリズマブ ペゴル抗体の分析法として、2014 年までに開始した海外第Ⅲ相試験(CIMPACT 試験、PsA001 試験等)では ELISA を用いたが、2017 年に開始した PS0017 試験では、FDA から発出された ADA の測定に関するガイドライン(Guidance for Industry Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection)を踏まえ、高感度かつ共存する本薬による干渉を受けにくい新たな抗体分析法である酸解離ステップを含んだ ECLIA を用いた。

ELISA で測定した海外第III相試験では、一定程度の抗体が発現し、血漿中本薬濃度が低下した被験者が抗体陽性と判定されたと考えられたため、PS0017 試験で抗体の最大抗体価と投与量当たりの投与 16 週時血漿中本薬濃度の関係を確認したところ、最大抗体価が 1,024 超の被験者では投与量当たりの投与 16 週時血漿中本薬濃度が低下する傾向が示唆された。また、PS0017 試験における最大抗体価が 1,024 超の被験者割合は 17.0～18.8%であり、海外第III相試験における抗体発現割合と概ね同程度の割合であった。なお、抗体が ELISA により測定された RA 患者を対象とした国内外の臨床試験においても、抗体発現割合は同程度であり、抗体発現例では血漿中本薬濃度が低い傾向が認められている(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移(2)臨床試験で確認された血中濃度 2)反復投与-③」の項参照)。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
RA 患者 16 例を対象にセルトリズマブ ペゴルと MTX との間の薬物動態学的薬物間相互作用を検討した結果、一定用量(5～17.5mg/週)の MTX とセルトリズマブ ペゴル 400mg 単回の併用投与は、MTX の C_{max} と AUC に影響を及ぼさなかった。さらに、セルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、MTX 非併用時と類似した値を示した [22]。
また、外国人 RA 患者 1,768 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、MTX、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛薬との併用投与は、セルトリズマブ ペゴルの体内動態に影響を及ぼさないことが示唆された [43]
(「3. 母集団（ポピュレーション）解析（2）パラメータ変動要因」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
＜外国人データ＞
臨床試験データに基づいて、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態モデル(皮下投与)は 1 次吸収過程と 1 次消失過程のある 1-コンパートメントモデルを選択した [20,22,27]。

(2) 吸収速度定数
＜外国人データ＞
外国人 RA 患者 1,768 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、皮下投与時の吸収速度定数(ka)は $0.419day^{-1}$、個体間変動は 39.1%と推定された [43]。

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
＜外国人データ＞
外国人健康成人男性各 6 例において、60 及び 200mg 単回皮下投与時の見かけ上のクリアランスは、それぞれ 254 及び 291mL/日であり、消失半減期は、それぞれ 11.83 及び 12.53 日であった [20]。
外国人 RA 患者 1,768 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果では、典型的な患者(抗セルトリズマブ ペゴル抗体陰性、体重 71.5kg)の見かけ上のクリアランス(CL/F)は 505mL/日、患者間変動は 30.8%、時期間変動は 22.0%と推定された [43]。日本人 RA 患者 355 例を含めた母集団薬物動態解析の結果、日本人患者の CL/F は体重及び抗セルトリズマブ ペゴル抗体の有無が同じ条件の外国人の 87.5%と推定された [44]。
(注)本剤で承認されている用法及び用量は「〈関節リウマチ〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

(5) 分布容積
＜外国人データ＞
外国人 RA 患者 1,768 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、見かけ上の分布容積(V_z/F)は 8.01L、個体間変動は 30.9%と推定された [43]。日本人 RA 患者 355 例を含めた母集団薬物動態解析の結果、日本人被験者の V_z/F は外国人の 88.4%と推定された [44]。

＜参考＞静脈内投与(外国人データ)
外国人健康成人各 3 例にセルトリズマブ ペゴル 0.3、1、3、10mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容

積の平均値は 61.5 から 104mL/kg の範囲内であった。分布容積と血液量とはほぼ等しいことから、セルトリズマブ ペゴルは主に血液中に存在していることが示唆された[27]。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は「〈関節リウマチ〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1 次吸収過程と 1 次消失過程のある 1 コンパートメントモデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析は、RA 患者を対象とした 6 つの海外臨床試験[10,22-25]から得られたデータを用いて実施した。様々な用量の単回及び反復皮下投与後の 1,768 例の RA 患者から得られた血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度データが利用された。

多変量解析において、見かけ上のクリアランス(CL/F)に対する抗セルトリズマブ ペゴル抗体の有無と体重、見かけ上の分布容積(V_z/F)に対する MTX の影響が認められた。認められた影響の大きさを検討するシミュレーションの結果、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例では陰性例よりも約 3 倍クリアランスが大きく、定常状態における AUC(AUC_τ)は約 60%、C_{max} は約 50%、トラフ濃度は約 80%減少すると予測された。観測された抗体陽性例の発現率は 12.0%(212 例/1,768 例)であった。また、体重はクリアランスに影響を与えており、体重 70kg に比べて体重 40kg では約 30%減少、体重 120kg では約 40%増加した。MTX 併用によるセルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータに対する影響は約 5%と小さかった[43]。

なお、国内で実施した臨床試験[7,8]から得られたデータに基づき、セルトリズマブ ペゴルの曝露に対する日本人要因の影響を、200mg の 2 週間隔投与における定常状態の血漿中濃度についてシミュレーションした結果、日本人患者の C_{max} 及び AUC_τ は外国人よりもそれぞれ 15%及び 14%高くなることが予測された[44]。

4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞サル、ラット

^{125}I 標識したセルトリズマブ ペゴル(40kDa の PEG 結合物)、25kDa の PEG 結合物及びセルトリズマブ ペゴルのヒト化 IgG 親分子(PEG を結合していない)を各 1mg/kg、カニクイザル[45]及び交差反応性を有さないラット[46]に単回静脈内投与した時の体内動態能を検討した結果、ヒト化抗ヒト TNFα の Fab'フラグメントに PEG を結合させると血漿中半減期が延長して AUC が増加した。また、PEG 化 Fab'フラグメントの投与後の全身曝露量は、25kDa の PEG 分子量よりも 40kDa が高かった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

胎児血中への移行(外国人データ)

関節リウマチ又はクローン病等の妊娠後期の妊婦 16 例にセルトリズマブ ペゴル 200mg を 2 週間隔又は 400mg を 4 週間隔で反復投与した時、分娩時の血漿中濃度は母親で 4.96～49.4μg/mL、臍帯血で定量下限（0.032μg/mL）未満～0.048μg/mL であった。新生児の出生時の血漿中濃度は、15 例中 13 例で定量下限未満及び 1 例で 0.0422μ/mL（新生児/母親比：0.09%）、1 例で 0.485μg/mL（新生児/母親比：4.49%）であった[47]。

＜参考＞ラット
妊娠ラットに cTN3 PF(PEG 化抗マウス TNFαFab'；セルトリズマブ ペゴルの相同分子)の 100mg/kg を妊娠 6、9、13、16 日に静脈内投与したとき、妊娠 20 日の胎児血漿中の cTN3 PF 濃度は 0.25μg/mL であった。この濃度は母体における血漿中濃度(96.75μg/mL)の 0.26％であった [48]。

(3) 乳汁への移行性

関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦 17 例にセルトリズマブ ペゴル 200mg を 2 週間隔又は 400mg を 4 週間隔で反復投与し、投与前及び投与 2～14 日（4 週間隔では 28 日）後に測定した母乳中濃度は定量下限（0.032μg/mL）未満～0.0758μg/mL であった。乳児の平均母乳摂取量を 150mL/kg/日と仮定すると、乳児の平均 1 日摂取量は 0～0.0104mg/kg/日、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は 0.04～0.30％と推定された [49]。
＜参考＞ラット
妊娠ラットに cTN3 PF の 30 及び 100 mg/kg を妊娠 6 日から授乳 20 日まで週 2 回静脈内投与したとき、授乳 22 日目における乳汁中 cTN3 PF 濃度はそれぞれ 17.94 及び 69.16μg/mL であった。この濃度は母体における血漿中濃度(30 及び 100mg/kg 群でそれぞれ 225.48 及び 702.79μg/mL)の約 10％であった。一方、出生児では、離乳時(授乳 21 日目)及び出生後 9 週目において血漿中 cTN3 PF は検出されなかった [48]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし
＜参考＞炎症組織への移行性(マウス)
正常又はコラーゲン誘発性関節炎を発症したマウスにセルトリズマブ ペゴル 2mg/kg を静脈内投与し、投与後 26 時間までの濃度分布を、生物蛍光法を用いて測定したとき、関節炎を発症した後足に高濃度に分布し、正常組織と比べ炎症組織に高い集積比(炎症対正常比)が認められた。また、その集積比は長時間持続した [41]。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜外国人データ＞
セルトリズマブ ペゴルの抗原結合フラグメント(Fab')はたん白質から成り、ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。外国人健康成人 45 例にセルトリズマブ ペゴル 400mg を単回皮下投与し、無作為に選択した 10 例の全 PEG 含有物質(セルトリズマブ ペゴルと遊離した PEG の総和)の血漿中の消失半減期の幾何平均値は 14.4 日であり、セルトリズマブ ペゴルの半減期である 12.6 日と類似した値を示した。さらに、尿試料を採集した 6 例における検討から、セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分の代謝によって遊離する PEG 部分はその先の代謝を受けず尿中に排泄されることが示唆された [50]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
＜外国人データ＞
外国人健康成人 45 例にセルトリズマブ ペゴルの 400mg を単回皮下投与し、尿試料を採集した 6 例における検討から、尿中に 40kDa の PEG 部分が検出され、セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分の代謝によって遊離する 40kDa の PEG 部分は血漿から速やかに尿中に排泄されることが示唆された。未変化体は検出されなかった[50]。

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告
＜効能共通＞
1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照]

＜解説＞
本剤の臨床試験及び海外市販後報告において、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症や脱髄疾患の新たな発症もしくは悪化が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が RA を完治させる薬剤ではないことから、これらの情報を患者に十分説明し理解が得られた上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ本剤を投与すること。
本剤の投与による重篤な副作用の発現に備え、緊急時に対応可能な医療施設及び医師のもとで投与を行うこと。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。(「1. 警告内容とその理由-2、3」、「2. 禁忌内容とその理由-1、2、4」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-1、2、3、5」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-1、2、3」、「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-1、2、4」及び「12. その他の注意（1）臨床使用に基づく情報-4」の項参照)

1.2 感染症
1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、11.1.1 参照]
1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2

＜解説＞
本剤が TNF を抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性がある。感染を示唆する徴候又は症状が生じた場合には、主治医に連絡するよう患者に指導すること。
結核に関しては、投与前に以下の方法等により結核感染の有無を確認すること。
・結核に関する十分な問診(既往歴の確認等)
・胸部 X 線検査
・インターフェロン-γ遊離試験
・ツベルクリン反応検査
・胸部 CT 検査　等
活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。
結核既感染の患者、及び検査結果により結核の感染が疑われる患者には抗結核薬の投与を行った上で本剤を投与し、その後は結核の発症に対し、十分注意すること。
また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者においても、投与開始後に活動性結核が認められた例も報告されているため、結核の発症には十分に注意すること。

(「1. 警告内容とその理由-1」、「2. 禁忌内容とその理由-1、2」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-1、3、5」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-1、2」及び「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-1、2」の項参照)

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.3、11.1.4 参照］

＜解説＞
本剤と中枢神経系の脱髄性疾患の関連性は明らかではないが、海外臨床試験において、これら疾患の新たな発現や増悪が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告がある。
脱髄疾患及びその既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。
また、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には定期的な画像診断検査等を実施するなど、十分に観察を行い、慎重に投与すること。
(「1. 警告内容とその理由-1」、「2. 禁忌内容とその理由-4」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-3」及び「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-4」の項参照)

＜関節リウマチ＞
1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

＜解説＞
本剤は原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチに対し、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される場合には、抗リウマチ薬による治療歴がなくても使用可能である。その場合、最新のガイドライン等を参照の上、本剤使用の必要性を慎重に判断すること。
また、本剤の使用に際しては、本剤治療のリスクベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及び関節リウマチの治療に精通した医師のみが使用すること。

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞
1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

＜解説＞
乾癬患者に対する生物製剤の使用に関しては、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011 年版)」において、「全身療法を考慮すべき患者に限る」とされていることから、類薬での記載状況も参考に、新たに設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、11.1.1 参照］

＜解説＞
敗血症等の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
(「1. 警告内容とその理由-1、2」、「2. 禁忌内容とその理由-1」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-1」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-1」及び「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-1」の項参照)

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照］

＜解説＞
「1. 警告内容とその理由-2」に記載したように、活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
(「1. 警告内容とその理由-2」、「2. 禁忌内容とその理由-2」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-1、3」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-2」及び「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-2」の項参照)

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞
一般的な留意事項として記載した。本剤の成分に対して過敏症のある患者においては、本剤の投与によりアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、本剤を投与しないこと。

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.3、11.1.4 参照］

＜解説＞
脱髄疾患の症状の再燃や悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
(「1. 警告内容とその理由-1、3」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-3」及び「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-4」の項参照)

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤の投与により、うっ血性心不全の悪化が認められている。現時点では本剤でのうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験は行われていないが、類薬の記載も考慮し、うっ血性心不全患者は禁忌とした。
(「12. その他の注意（1）臨床使用に基づく情報-2」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNFα（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、8.2、8.5、9.1.1 参照］

＜解説＞
本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため、本剤の投与において、感染症の発現や増悪について十分注意すること。
投与中に重篤な感染症が発現した場合は投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。感染症がコントロール可能になるまでは投与を控えること。他の抗リウマチ生物製剤からの切り替え時期によっては複数の生物製剤による免疫抑制作用が働き、併用された場合と同様の作用を生じる可能性が考えられるため、

切り替えの際の注意をすること。
また、患者に対しても、発熱、倦怠感等の感染症を疑う症状があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導すること。
(「1. 警告内容とその理由-1」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-2、5」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-1」の項参照)

8.2 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［1.1、8.1、15.1.4 参照］

＜解説＞
一般に、RA を含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されている。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。
なお、海外において本剤を投与した際の悪性腫瘍発現頻度について「Ⅴ．治療に関する項目 5. 臨床成績 2) 安全性試験」に詳細を記載した。
(「1. 警告内容とその理由-1」、「2. 禁忌内容とその理由-1」及び「12. その他の注意(1)臨床使用に基づく情報-4」の項参照)

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照］

＜解説＞
結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。このため、本剤投与を開始する予定のすべての患者に対して、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認すること。
・結核に関する十分な問診(既往歴の確認等)
・胸部 X 線検査
・インターフェロン-γ 遊離試験
・ツベルクリン反応検査
・胸部 CT 検査　等
活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。
結核既感染の患者、及び検査結果により結核の感染が疑われる患者には抗結核薬の投与を行った上で本剤を投与し、その後は結核の発症に対し、十分注意すること。
また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者においても、投与開始後に活動性結核が認められた例も報告されているため、結核の発症には十分に注意すること。
また、患者に対しても、結核を疑う症状(持続する咳、消耗、体重減少、発熱等)があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導すること。
なお、活動性結核の患者への投与は禁忌となっている。
(「1. 警告内容とその理由-1、2」、「2. 禁忌内容とその理由-2」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-2」及び「8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状-2」の項参照)

8.4 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。［9.1.6 参照］

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与前に感染の有無の検査を行うこと。
また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状に注意すること。(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-6」の項参照)

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。［1.1、8.1、9.1.1 参照］

＜解説＞
本剤投与中の生ワクチン接種による二次感染に関するデータは得られていないが、本剤投与が宿主の防御機構に影響を与える可能性があるので、生ワクチンによる二次感染を予防するため、接種は避けること。(「1. 警告内容とその理由-1」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-1」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-1」の項参照)

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

＜解説＞
アレルギー反応以外に、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等の注射部位反応がみられているため、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

＜解説＞
海外において、本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤による乾癬の発現又は悪化が報告されている。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、重症の場合には本剤の投与中止を検討すること。

8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

＜解説＞
本剤は最低 1 箇月以上通院治療を受け、患者が希望した上で十分教育訓練を行った後、主治医による判定で、ある一定の基準を満たし、患者自らが注射できると認めた場合には自己投与(自己注射)することが可能である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者 ［1.1、8.1、8.5 参照］

＜解説＞
本剤が TNF を抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性があることから、既存の感染症を増悪、顕在化させるおそれがある。これら感染症の患者(疑い例を含む)に対しては十分な観察を行いながら慎重に投与を行うこと。
なお、重篤な感染症の患者への投与は禁忌となっている。
(「1. 警告内容とその理由-1」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-1、5」の項参照)

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

（1） 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、2.2、8.3、11.1.2 参照］
（2） 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2 参照］
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

＜解説＞
本剤が TNF を抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性があること、臨床試験及び海外市販後報告において感染症の発現が報告されていることから設定した。また、海外臨床試験及び海外市販後報告において結核の発現が報告されているので、既感染者に対する注意喚起を設定した。
結核の既感染者に対して本剤を投与する場合には、結核を再燃させるおそれがあるため、定期的な胸部 X 線検査等を実施し、結核の発症に注意しながら慎重に投与を行うこと。異常が認められた場合は本剤を中止し適切な処置を行うこと。
なお、活動性結核の患者への投与は禁忌となっている。
(「1. 警告内容とその理由-1、2」、「2. 禁忌内容とその理由-2」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-3」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-2」の項参照)

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

（1） 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.4 参照］
（2） 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤の海外の臨床試験及び海外市販後報告において、脱髄疾患(多発性硬化症を含む)の臨床症状・画像診断上の発現もしくは悪化が報告されている。そのため、脱髄疾患の疑いのある患者や家族歴のある患者に対しては、適宜画像診断等の検査を実施し、リスクベネフィットの評価の上、慎重に投与し、脱髄疾患に対して十分な観察を継続すること。
(「1. 警告内容とその理由-1、3」、「2. 禁忌内容とその理由-4」、「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状-4」の項参照)

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。［11.1.5 参照］

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤で、汎血球減少、再生不良性貧血等を含む重篤な血液疾患が報告されている。重篤な血液疾患の患者やその既往歴のある患者に対しては、慎重に投与を行うこと。
(「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状-5」の項参照)

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.7 参照］

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤を既存の間質性肺炎患者に投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるため設定した。間質性肺炎の既往歴のある患者に対しては、定期的に問診を行うなど、十分な観察を行いながら慎重に投与すること。
(「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状-7」の項参照)

9.1.6 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。［8.4 参照］

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与前に感染の有無の検査を行うこと。
また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状に注意すること。
(「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-4」の項参照)

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。［16.3.1 参照］

＜解説＞
本剤は PEG 化抗マウス TNFα モノクローナル抗体の Fab'フラグメントを用いたラット生殖発生毒性試験のトキシコキネティクス試験の結果から、胎盤移行は低いことが示唆されたが、ヒトでの妊娠中の安全性を確認する試験は実施していないため、設定した。
なお、関節リウマチ又はクローン病等の患者を対象とした臨床試験で妊婦に本剤を投与した際、本剤の濃度は母体の血中で 4.96-49.4 μg/mL、臍帯血で定量下限（0.032 μg/mL）未満～0.048 μg/mL 新生児の出生時の血漿中濃度は定量下限未満及び 1 例で 0.0422 μg/mL（新生児/母親比：0.09%）、1 例で 0.485 μg/mL（新生児/母親比：4.49%）であった[47]。
(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 分布 （2）血液 - 胎盤関門通過性」の項参照)

（6）授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。[16.3.2 参照]

＜解説＞
本剤は PEG 化抗マウス TNFα モノクローナル抗体の Fab'フラグメントを用いたラット生殖発生毒性試験のトキシコキネティクス試験の結果から、乳汁移行は低いことが示唆された。
関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦に本剤を投与し、投与前及び投与 2～14 日（4 週間隔では 28 日）後に測定した母乳中濃度は定量下限（0.032 μg/mL）未満～0.0758 μ/mL であった。乳児の平均母乳摂取量を 150mL/kg/日と仮定すると、乳児の平均 1 日摂取量は 0-0.0104mg/kg/日、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は 0.04～0.30％と推定された [49]。
(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 分布　（3）乳汁への移行性」の項参照)

（7）小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

＜解説＞
小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性は確立していないことから、設定した。

（8）高齢者

9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

＜解説＞
国内臨床試験では、高齢者(65 歳以上)について十分検討されていないことから設定した。一般に高齢者では、生理機能(免疫機能等)の低下に伴い、副作用が発現しやすくなることが考えられる。患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由
設定されていない

（2）併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1.1 重篤な感染症
敗血症（頻度不明）、肺炎（1.4%）等の重篤な感染症［細菌、真菌（ニューモシスティス等）、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの］があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1 参照]

＜解説＞
国内及び海外において、敗血症、肺炎等の重篤な感染症が報告されている。海外成人 RA 患者において、重篤な敗血症、菌血症及びウイルス血症を発現した被験者は 2,367 例中 11 例(0.5%)12 件であり、100 患者・年当たりの発生率(95%信頼区間)は 0.27(0.13,0.48)であった。
(「1. 警告内容とその理由-1、2」及び「2. 禁忌内容とその理由-1」の項参照)

11.1.2 結核（頻度不明）
結核［肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む］があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2 参照］

＜解説＞
海外において、結核に関連した事象が報告されている。国際誕生日(2007 年 9 月)以降、結核に関連した有害事象は臨床試験からの報告と自発報告をあわせて、累積で 40 例が報告されている(7.31/10,000 患者・年)。報告された症例の約 20%は本剤投与前に結核菌陽性であった。
(「1. 警告内容とその理由-1、2」、「2. 禁忌内容とその理由-2」、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-3」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-2」の項参照)

11.1.3 重篤なアレルギー反応（頻度不明）
アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある

＜解説＞
海外臨床試験では、血管神経性浮腫等のアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、アレルギー反応以外に、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等の注射部位反応がみられているため、必要に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）
脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。［1.1、1.3、2.4、9.1.3 参照］

＜解説＞
本剤を含む抗 TNF 製剤の海外の臨床試験及び海外市販後報告において、脱髄疾患(多発性硬化症を含む)の臨床症状・画像診断上の発現もしくは悪化が報告されている。そのため、脱髄疾患の疑いのある患者や家族歴のある患者に対しては、適宜画像診断等の検査を実施し、リスクベネフィットの評価の上、慎重に投与し、脱髄疾患に対して十分な観察を継続すること。
(「1. 警告内容とその理由-1、3」、「2. 禁忌内容とその理由-4」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-3」の項参照)

11.1.5 重篤な血液障害（頻度不明）
再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）があらわれることがある。［9.1.4 参照］

＜解説＞
海外において、重篤な血液障害が報告されている。国際誕生日(2007 年 9 月)以降に累積で 5 件以上報告された有害事象は、貧血 32 件、好中球減少症 7 件、血小板減少症 6 件、リンパ節症 5 件であった。
重篤な血液疾患の患者やその既往歴のある患者に対しては、慎重に投与すること。
(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-4」の項参照)

11.1.6 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明）
抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

＜解説＞
海外において、本剤を含めた抗 TNF 製剤により、ループス様症候群の発現が報告されている。
本剤投与後ループス様症状を思わせる徴候がみられ、さらに二本鎖 DNA(dsDNA)に対する抗体価が陽性になった場合には、本剤の投与を中止すること。

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。［9.1.5 参照］

＜解説＞
国内で実施した臨床試験において、4 例の間質性肺疾患が報告されている。セルトリズマブ ペゴルが KL-6 値に及ぼす影響を解析した結果、本剤投与 6 週目以降に KL-6 値が上昇した症例がみられたが、間質性肺炎と KL-6 との相関は証明できなかった。さらに、経時的な呼吸器障害リスクの増加は認められなかった。なお、海外臨床試験での報告はない。
(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者-5.」の項参照)

＊：市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
抵抗機構	細菌感染(膿瘍を含む)、ウイルス感染(帯状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む)	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、失神
血液			貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴、耳鳴、回転性めまい	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害(心筋梗塞、狭心症を含む)、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症(心不全を含む)、心膜炎、凝固亢進(肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む)、低血圧、斑状出血(血腫、点状出血を含む)、脳卒中、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色粃糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応
筋骨格系			CK 増加、関節炎	筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む)
生殖器			月経周期及び子宮出血異常(無月経を含む)	乳房障害、無精子症、亀頭炎、腟分泌物、性機能不全
その他		KL-6 増加、注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫(末梢及び顔面を含む)、サルコイドーシス、悪寒	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、悪寒、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP 増加、血中尿酸増加、治癒不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む)

＊：市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

① 副作用の種類別発現頻度一覧表（国内の RA 及び乾癬を対象とした臨床試験）

	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
安全性評価対象例数	309 例	219 例	159 例	687 例	144 例
副作用発現症例数	177 例	125 例	113 例	415 例	48 例
副作用発現率	57.3%	57.1%	71.1%	60.4%	33.3%

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
感染症および寄生虫症	127(41.1)	91(41.6)	67(42.1)	285(41.5)	24(16.7)
鼻咽頭炎	42(13.6)	24(11.0)	36(22.6)	102(14.8)	5(3.5)
上気道感染	27(8.7)	11(5.0)	5(3.1)	43(6.3)	0(0.0)
咽頭炎	13(4.2)	13(5.9)	8(5.0)	34(4.9)	2(1.4)
気管支炎	11(3.6)	8(3.7)	5(3.1)	24(3.5)	1(0.7)
帯状疱疹	5(1.6)	13(5.9)	1(0.6)	19(2.8)	2(1.4)
膀胱炎	8(2.6)	7(3.2)	1(0.6)	16(2.3)	0(0.0)
胃腸炎	5(1.6)	3(1.4)	7(4.4)	15(2.2)	0(0.0)
口腔ヘルペス	7(2.3)	2(0.9)	6(3.8)	15(2.2)	1(0.7)
足部白癬	9(2.9)	2(0.9)	3(1.9)	14(2.0)	2(1.4)
副鼻腔炎	5(1.6)	7(3.2)	2(1.3)	14(2.0)	1(0.7)
インフルエンザ	4(1.3)	1(0.5)	3(1.9)	8(1.2)	1(0.7)
肺炎	3(1.0)	5(2.3)	0(0.0)	8(1.2)	1(0.7)
爪囲炎	4(1.3)	3(1.4)	1(0.6)	8(1.2)	0(0.0)
蜂巣炎	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)	0(0.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1(0.3)	2(0.9)	3(1.9)	6(0.9)	－
細菌性肺炎	2(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	5(0.7)	0(0.0)
白癬感染	3(1.0)	2(0.9)	0(0.0)	5(0.7)	0(0.0)
毛包炎	0(0.0)	3(1.4)	1(0.6)	4(0.6)	3(2.1)
中耳炎	0(0.0)	2(0.9)	2(1.3)	4(0.6)	0(0.0)
感染性腸炎	2(0.6)	1(0.5)	1(0.6)	4(0.6)	0(0.0)
潜伏結核	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.8)
単純ヘルペス	4(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.6)	1(0.7)
皮下組織膿瘍	3(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	4(0.6)	0(0.0)
扁桃炎	1(0.3)	1(0.5)	2(1.3)	4(0.6)	0(0.0)
外耳炎	1(0.3)	0(0.0)	2(1.3)	3(0.4)	1(0.7)
麦粒腫	0(0.0)	2(0.9)	1(0.6)	3(0.4)	0(0.0)
爪真菌症	1(0.3)	2(0.9)	0(0.0)	3(0.4)	0(0.0)
気管支肺炎	0(0.0)	2(0.9)	1(0.6)	3(0.4)	－
慢性副鼻腔炎	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)	0(0.0)
鼻炎	1(0.3)	0(0.0)	2(1.3)	3(0.4)	0(0.0)
口角口唇炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.4)
細菌性腟炎	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	2(0.3)	0(0.0)
百日咳	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
食道カンジダ症	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
歯髄炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
術後創感染	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
伝染性軟属腫	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
感染性湿疹	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
膿痂疹	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
感染性皮膚嚢腫	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
腎盂腎炎	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
尿路感染	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
ウイルス性腸炎	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
アスペルギルス症	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	－
化膿性筋炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
細菌性関節炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
歯感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
歯槽骨炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
急性中耳炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
慢性中耳炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
エプスタイン・バーウイルス感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
涙嚢炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
真菌感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
せつ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
真菌性髄膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
口腔真菌感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
感染性下痢	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
ヘルペスウイルス感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
蓄膿	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
限局性感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
創傷感染	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
化膿	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
敗血症性ショック	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
尿路性敗血症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
感染性皮膚炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
爪の皮膚糸状菌症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
膿皮症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
皮膚感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
爪床感染	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
肺炎球菌性肺炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
体部白癬	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	2(1.4)
急性副鼻腔炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
急性扁桃炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	－
ウイルス感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
感染性腱鞘炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(1.3)	3(1.4)	6(3.8)	13(1.9)	1(0.7)
皮膚乳頭腫	2(0.6)	1(0.5)	0(0.0)	3(0.4)	1(0.7)
子宮頚部癌	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
口腔の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
肛門直腸の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
非ホジキンリンパ腫	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
結膜新生物	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
咽頭の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
肺の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
脂漏性角化症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
子宮平滑筋腫	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	4(1.3)	4(1.8)	4(2.5)	12(1.7)	3(2.1)
鉄欠乏性貧血	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
リンパ節症	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.4)
血小板減少症	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.7)
貧血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
白血球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
リンパ節炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
骨髄機能不全	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
顆粒球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
特発性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	－
内分泌障害	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
甲状腺腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
代謝および栄養障害	3(1.0)	2(0.9)	4(2.5)	9(1.3)	0(0.0)
高コレステロール血症	1(0.3)	1(0.5)	2(1.3)	4(0.6)	0(0.0)
糖尿病	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
高脂血症	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
脂質異常症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
神経系障害	8(2.6)	3(1.4)	4(2.5)	15(2.2)	3(2.1)
頭痛	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)	0(0.0)
浮動性めまい	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.7)
味覚異常	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
感覚鈍麻	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	1(0.7)
脳幹出血	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
くも膜下出血	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
片頭痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
下肢静止不能症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
体位性めまい	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
眼障害	4(1.3)	6(2.7)	2(1.3)	12(1.7)	2(1.4)
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)	0(0.0)
霰粒腫	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)	0(0.0)
結膜炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
角膜障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
角膜炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.7)
眼球乾燥	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	―
眼乾燥	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
眼瞼炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
眼瞼湿疹	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
眼充血	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
ぶどう膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
網膜色素上皮剥離	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
耳および迷路障害	2(0.6)	0(0.0)	2(1.3)	4(0.6)	0(0.0)
突発難聴	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	―
耳介軟骨膜炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	―
耳鳴	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
心臓障害	3(1.0)	1(0.5)	1(0.6)	5(0.7)	1(0.7)
心房細動	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
第一度房室ブロック	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
急性心筋梗塞	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
上室性期外収縮	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
血管障害	9(2.9)	2(0.9)	1(0.6)	12(1.7)	1(0.7)
高血圧	8(2.6)	2(0.9)	1(0.6)	11(1.6)	0(0.0)
本態性高血圧症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
血管炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(2.3)	7(3.2)	13(8.2)	27(3.9)	2(1.4)
上気道の炎症	1(0.3)	1(0.5)	6(3.8)	8(1.2)	0(0.0)
間質性肺疾患	1(0.3)	1(0.5)	4(2.5)	6(0.9)	1(0.7)
咳嗽	2(0.6)	0(0.0)	2(1.3)	4(0.6)	1(0.7)
喘息	1(0.3)	2(0.9)	0(0.0)	3(0.4)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(0.5)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
器質化肺炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
痰貯留	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
声帯の炎症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
肺浸潤	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
胃腸障害	31(10.0)	17(7.8)	32(20.1)	80(11.6)	0(0.0)
口内炎	2(0.6)	3(1.4)	6(3.8)	11(1.6)	0(0.0)
悪心	0(0.0)	0(0.0)	10(6.3)	10(1.5)	0(0.0)
歯周炎	7(2.3)	1(0.5)	1(0.6)	9(1.3)	0(0.0)
胃炎	2(0.6)	4(1.8)	2(1.3)	8(1.2)	0(0.0)
腹部不快感	1(0.3)	2(0.9)	4(2.5)	7(1.0)	0(0.0)
腸炎	2(0.6)	2(0.9)	2(1.3)	6(0.9)	0(0.0)
便秘	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)	0(0.0)
齲歯	2(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	5(0.7)	0(0.0)
下痢	3(1.0)	1(0.5)	1(0.6)	5(0.7)	0(0.0)
歯肉炎	3(1.0)	1(0.5)	1(0.6)	5(0.7)	0(0.0)
上腹部痛	1(0.3)	0(0.0)	2(1.3)	3(0.4)	0(0.0)
口唇炎	1(0.3)	2(0.9)	0(0.0)	3(0.4)	0(0.0)
消化不良	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
舌炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
歯周病	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
クローン病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
回腸炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	－
下腹部痛	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
胃腸障害	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
機能性胃腸障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
結腸ポリープ	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	－
胃ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
過敏性腸症候群	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
びらん性食道炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
口唇水疱	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
口腔障害	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
歯肉腫脹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
肝胆道系障害	18(5.8)	4(1.8)	29(18.2)	51(7.4)	2(1.4)
肝機能異常	13(4.2)	3(1.4)	27(17.0)	43(6.3)	0(0.0)
肝障害	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)	2(1.4)
脂肪肝	2(0.6)	1(0.5)	0(0.0)	3(0.4)	0(0.0)
高ビリルビン血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
胆嚢ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	25(8.1)	19(8.7)	19(11.9)	63(9.2)	15(10.4)
発疹	6(1.9)	7(3.2)	6(3.8)	19(2.8)	0(0.0)
湿疹	5(1.6)	4(1.8)	4(2.5)	13(1.9)	0(0.0)
乾癬	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(4.2)
薬疹	2(0.6)	1(0.5)	1(0.6)	4(0.6)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
紅斑	3(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	4(0.6)	0(0.0)
脱毛症	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)	1(0.7)
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
皮下出血	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	2(0.3)	0(0.0)
蕁麻疹	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.7)
そう痒症	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	2(1.4)
皮膚嚢腫	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.7)
ざ瘡	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.7)
表皮壊死	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
多形紅斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
皮膚炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
アトピー性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
接触性皮膚炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
神経皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
痒疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
過角化	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
間擦疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
尋常性白斑	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
爪破損	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
脂肪織炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
丘疹性皮疹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
光線過敏性反応	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	1(0.7)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
頭部粃糠疹	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
皮膚びらん	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
皮膚剥脱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
青藍色状態	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
機械性蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	7(2.3)	3(1.4)	3(1.9)	13(1.9)	0(0.0)
関節リウマチ	4(1.3)	0(0.0)	1(0.6)	5(0.7)	0(0.0)
滑液包炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
筋痙縮	0(0.0)	1(0.5)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
関節痛	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
関節滲出液	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
骨炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
リウマトイド結節	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	3(1.0)	2(0.9)	3(1.9)	8(1.2)	0(0.0)
性器出血	1(0.3)	1(0.5)	2(1.3)	4(0.6)	0(0.0)
子宮内膜症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
不規則月経	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
出血性卵巣嚢胞	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
良性前立腺肥大症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
女性外陰部潰瘍	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15(4.9)	20(9.1)	11(6.9)	46(6.7)	6(4.2)
注射部位反応	5(1.6)	10(4.6)	2(1.3)	17(2.5)	2(1.4)
投与部位反応	6(1.9)	3(1.4)	2(1.3)	11(1.6)	0(0.0)
倦怠感	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	5(0.7)	1(0.7)
注射部位紅斑	2(0.6)	3(1.4)	0(0.0)	5(0.7)	1(0.7)
発熱	1(0.3)	3(1.4)	0(0.0)	4(0.6)	0(0.0)
注射部位硬結	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
注射部位腫瘤	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
注射部位腫脹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
胸痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
悪寒	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
疲労	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
医療機器使用部位反応	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
臨床検査	20(6.5)	5(2.3)	20(12.6)	45(6.6)	7(4.9)
細胞マーカー増加	12(3.9)	3(1.4)	8(5.0)	23(3.3)	2(1.4)
白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	8(5.0)	8(1.2)	0(0.0)
肝酵素上昇	0(0.0)	1(0.5)	2(1.3)	3(0.4)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)	0(0.0)
肝機能検査異常	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
尿中アルブミン陽性	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
DNA 抗体陽性	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
抗核抗体増加	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
胸部X線異常	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
サイトメガロウイルス検査陽性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
血中β-D-グルカン増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	1(0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	2(1.4)
体重減少	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
体重増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
ヘモグロビン減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
B 型肝炎 DNA 測定値陽性	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	－
リンパ球数減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
尿中カルシウム増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
心電図 QT 延長	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)				
	RA				乾癬
	MTX 併用試験	MTX 非併用試験	早期 RA 試験	合計	
心電図 T 波逆転	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.7)
節足動物刺傷	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
注射に伴う反応	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
免疫系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	1(0.7)
ベーチェット症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
サルコイドーシス	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)	0(0.0)

RA：MedDRA ver. 14.1
乾癬：MedDRA ver. 18.1
（承認時副作用集計）

② 副作用の種類別発現頻度一覧表（海外の RA を対象としたプラセボ対照比較試験）

安全性評価対象例数	1,774 例
副作用発現症例数	687 例
副作用発現率	38.7%

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
感染症および寄生虫症	275(15.5)
尿路感染	37 (2.1)
単純ヘルペス	27 (1.5)
鼻咽頭炎	27 (1.5)
上気道感染	21 (1.2)
副鼻腔炎	17 (1.0)
急性気管支炎	14 (0.8)
咽頭炎	16 (0.9)
鼻炎	16 (0.9)
細菌尿	15 (0.8)
帯状疱疹	11 (0.6)
気管支炎	10 (0.6)
肺炎	9 (0.5)
ウイルス性気道感染	9 (0.5)
蜂巣炎	6 (0.3)
インフルエンザ	8 (0.5)
扁桃炎	6 (0.3)
丹毒	7 (0.4)
急性副鼻腔炎	4 (0.2)
膀胱炎	6 (0.3)
下気道感染	3 (0.2)
膿疱性皮疹	4 (0.2)
胃腸炎	4 (0.2)
皮膚真菌感染	3 (0.2)
播種性結核	4 (0.2)
無症候性細菌尿	2 (0.1)
細菌性関節炎	3 (0.2)
ウイルス性上気道感染	3 (0.2)
せつ	3 (0.2)
皮下組織膿瘍	2 (0.1)
敗血症	2 (0.1)
急性腎盂腎炎	2 (0.1)
気道感染	2 (0.1)
限局性感染	2 (0.1)
耳感染	2 (0.1)
中耳炎	2 (0.1)
歯感染	2 (0.1)
真菌感染	2 (0.1)
外陰腟真菌感染	2 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
外陰部腟炎	2 (0.1)
結核	2 (0.1)
足部白癬	2 (0.1)
大腸菌性尿路感染	2 (0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)
気管炎	1 (0.1)
気管気管支炎	1 (0.1)
咽喉頭炎	1 (0.1)
喉頭気管炎	1 (0.1)
泌尿生殖器感染	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.1)
慢性腎盂腎炎	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (0.1)
細菌性扁桃炎	1 (0.1)
細菌性腟炎	1 (0.1)
膿痂疹性湿疹	1 (0.1)
毛包炎	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)
ウイルス性鼻炎	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)
膿瘍	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.1)
感染	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)
類丹毒	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)
急性中耳炎	1 (0.1)
歯膿瘍	1 (0.1)
腟感染	1 (0.1)
卵管炎	1 (0.1)
結核性腹膜炎	1 (0.1)
リンパ節結核	1 (0.1)
腟カンジダ症	1 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)
体部白癬	1 (0.1)
尿路性敗血症	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
ウイルス血症	1 (0.1)
リンパ管炎	1 (0.1)
ライム病	1 (0.1)
髄膜炎	1 (0.1)
節足動物寄生	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.1)
頚部膿瘍	1 (0.1)
ロッキー山紅斑熱	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7(0.4)
結腸癌	1 (0.1)
甲状腺新生物	1 (0.1)
節外周辺帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)	1 (0.1)
舌新生物	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.1)
扁平上皮癌	1 (0.1)
ケラトアカントーマ	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	71(4.0)
好酸球増加症	26 (1.5)
白血球減少症	12 (0.7)
好中球減少症	13 (0.7)
貧血	10 (0.6)
好中球増加症	5 (0.3)
白血球増加症	6 (0.3)
リンパ節症	4 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.1)
好酸球増加症候群	1 (0.1)
リンパ球増加症	2 (0.1)
血小板減少症	2 (0.1)
赤血球大小不同症	1 (0.1)
楕円赤血球症	1 (0.1)
小赤血球症	1 (0.1)
血小板血症	1 (0.1)
凝固亢進	1 (0.1)
脾腫	1 (0.1)
免疫系障害	3(0.2)
過敏症	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
内分泌障害	1(0.1)
甲状腺炎	1 (0.1)
代謝および栄養障害	9(0.5)
低カルシウム血症	3 (0.2)
食欲亢進	1 (0.1)
肥満	1 (0.1)
食欲不振	1 (0.1)
過食	1 (0.1)
ヘモジデリン沈着症	1 (0.1)
高カルシウム血症	1 (0.1)
精神障害	13(0.7)
不眠症	6 (0.3)
不安	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)
情動障害	1 (0.1)
気分変動	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.1)
睡眠障害	1 (0.1)
神経系障害	96(5.4)
頭痛	59 (3.3)
浮動性めまい	13 (0.7)
感覚鈍麻	7 (0.4)
錯感覚	7 (0.4)
味覚異常	5 (0.3)
失神	5 (0.3)
傾眠	3 (0.2)
片頭痛	2 (0.1)
振戦	2 (0.1)
異常感覚	1 (0.1)
蟻走感	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)
眼障害	16(0.9)
結膜炎	4 (0.2)
霧視	2 (0.1)
眼痛	2 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)
乾燥症候群	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)
複視	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)
眼の障害	1 (0.1)
眼部腫脹	1 (0.1)
眼瞼障害	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)
耳および迷路障害	4(0.2)
回転性めまい	3 (0.2)
耳鳴	1 (0.1)
心臓障害	17(1.0)
動悸	6 (0.3)
狭心症	2 (0.1)
房室ブロック	1 (0.1)
頻脈	2 (0.1)
心房細動	2 (0.1)
不整脈	1 (0.1)
洞性不整脈	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
急性冠動脈症候群	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
うっ血性心筋症	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)
血管障害	37(2.1)
高血圧	17 (1.0)
ほてり	4 (0.2)
血腫	3 (0.2)
静脈炎	2 (0.1)
潮紅	2 (0.1)
深部静脈血栓症	2 (0.1)
血栓性静脈炎	2 (0.1)
血管炎	2 (0.1)
静脈血栓症	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)
動脈硬化症	1 (0.1)
血管拡張	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54(3.0)
咽喉頭疼痛	12 (0.7)
咳嗽	10 (0.6)
鼻出血	4 (0.2)
湿性咳嗽	4 (0.2)
鼻閉	4 (0.2)
副鼻腔うっ血	4 (0.2)
胸膜炎	4 (0.2)
労作性呼吸困難	3 (0.2)
発声障害	2 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
喘息	2 (0.1)
呼吸困難	2 (0.1)
胸水	2 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
咽頭不快感	1 (0.1)
後鼻漏	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)
肥厚性鼻炎	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.1)
肺浸潤	1 (0.1)
羊鳴性気管支音	1 (0.1)
気道うっ血	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)
喉頭浮腫	1 (0.1)
扁桃障害	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)
胃腸障害	79(4.5)
悪心	17 (1.0)
下痢	16 (0.9)
消化不良	6 (0.3)
口腔内潰瘍形成	7 (0.4)
上腹部痛	6 (0.3)
嘔吐	6 (0.3)
胃炎	4 (0.2)
便秘	5 (0.3)
腹痛	4 (0.2)
腹部膨満	4 (0.2)
口内乾燥	2 (0.1)
腹水	2 (0.1)
口腔粘膜点状出血	2 (0.1)
歯痛	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
逆流性食道炎	1 (0.1)
胃障害	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)
メレナ	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.1)
十二指腸炎	1 (0.1)
舌炎	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
消化管運動過剰	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)
歯肉出血	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)
口の錯感覚	1 (0.1)
肛門周囲炎	1 (0.1)
肝胆道系障害	7(0.4)
肝障害	1 (0.1)
慢性持続性肝炎	1 (0.1)
肝細胞融解性肝炎	1 (0.1)
胆嚢痛	1 (0.1)
肝硬変	1 (0.1)
肝嚢胞	1 (0.1)
急性胆管炎	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	134(7.6)
発疹	39 (2.2)
そう痒症	17 (1.0)
紅斑	11 (0.6)
蕁麻疹	8 (0.5)
脱毛症	7 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	6 (0.3)
紅斑性皮疹	3 (0.2)
皮膚乾燥	5 (0.3)
斑状皮疹	4 (0.2)
寝汗	4 (0.2)
丘疹	3 (0.2)
貧毛症	4 (0.2)
多汗症	2 (0.1)
皮膚灼熱感	3 (0.2)
斑状出血	3 (0.2)
光線過敏性反応	2 (0.1)
ざ瘡	3 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)
小水疱性皮疹	2 (0.1)
湿疹	2 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)
そう痒性皮疹	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.1)
皮膚障害	2 (0.1)
顔面腫脹	2 (0.1)
乾癬	2 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)
皮膚病変	1 (0.1)
皮膚変色	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
皮膚小結節	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス様皮疹	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
血管炎性皮疹	1 (0.1)
網状皮斑	1 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)
集簇性ざ瘡	1 (0.1)
膿疱性ざ瘡	1 (0.1)
血管神経性浮腫	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
毛質異常	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	64(3.6)
関節リウマチ	16 (0.9)
筋痛	8 (0.5)
関節痛	6 (0.3)
背部痛	6 (0.3)
四肢痛	3 (0.2)
重感	1 (0.1)
筋痙縮	5 (0.3)
頚部痛	4 (0.2)
筋骨格痛	3 (0.2)
関節腫脹	3 (0.2)
筋攣縮	1 (0.1)
リウマトイド結節	2 (0.1)
関節障害	2 (0.1)
仙腸骨炎	1 (0.1)
多発性関節炎	1 (0.1)
滑液包炎	2 (0.1)
骨端症	1 (0.1)
ループス様症候群	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
肩部痛	1 (0.1)
筋骨格障害	1 (0.1)
関節滲出液	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス	1 (0.1)
滑膜炎	1 (0.1)
骨痛	1 (0.1)
瘻孔	1 (0.1)
鼡径部痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	25(1.4)
血尿	11 (0.6)
白血球尿	4 (0.2)
排尿困難	5 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
尿路結石	2 (0.1)
多尿	2 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
尿異常	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)
夜間頻尿	1 (0.1)
腎症	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	17(1.0)
不正子宮出血	3 (0.2)
骨盤痛	3 (0.2)
無月経	1 (0.1)
月経困難症	2 (0.1)
月経過多	1 (0.1)
機能性子宮出血	1 (0.1)
乳房肥大	1 (0.1)
希発月経	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)
腟分泌物	1 (0.1)
乳房腫脹	1 (0.1)
乳頭痛	1 (0.1)
勃起不全	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.1)
陰嚢水腫	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	177(10.0)
注射部位紅斑	21 (1.2)
注射部位反応	24 (1.4)
注射部位疼痛	25 (1.4)
疲労	27 (1.5)
注射部位変色	16 (0.9)
発熱	23 (1.3)
注射部位血腫	14 (0.8)
注射部位内出血	8 (0.5)
倦怠感	4 (0.2)
悪寒	7 (0.4)
注射部位発疹	6 (0.3)
無力症	8 (0.5)
末梢性浮腫	6 (0.3)
胸痛	4 (0.2)
疼痛	4 (0.2)
注射部位腫脹	3 (0.2)
注射部位そう痒感	4 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
インフルエンザ様疾患	3 (0.2)
意味不明な障害	1 (0.1)
熱感	3 (0.2)
血管穿刺部位内出血	3 (0.2)
注射部位刺激感	2 (0.1)
限局性浮腫	1 (0.1)
注射部位硬結	1 (0.1)
注射部位出血	1 (0.1)
注射部位浮腫	1 (0.1)
空腹	1 (0.1)
局所腫脹	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
治癒不良	1 (0.1)
血管穿刺部位反応	1 (0.1)
医薬品副作用	1 (0.1)
臨床検査	140(7.9)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	25 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (0.8)
肝酵素上昇	10 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	12 (0.7)
抗核抗体陽性	10 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (0.5)
体温上昇	6 (0.3)
血中クレアチニン増加	5 (0.3)
好酸球数増加	7 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.3)
プロトロンビン時間延長	5 (0.3)
体重増加	4 (0.2)
ヘモグロビン減少	4 (0.2)
血中ビリルビン増加	3 (0.2)
INR 増加	4 (0.2)
好中球数増加	4 (0.2)
好中球数減少	4 (0.2)
血圧上昇	3 (0.2)
ヘマトクリット減少	2 (0.1)
リンパ球数増加	2 (0.1)
白血球数増加	3 (0.2)
DNA 抗体陽性	3 (0.2)
尿中血陽性	3 (0.2)
凝固時間延長	1 (0.1)
単球数減少	2 (0.1)
白血球数減少	2 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
抗核抗体増加	2 (0.1)
血中尿素増加	2 (0.1)
尿沈渣陽性	2 (0.1)
血液検査異常	2 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.1)
血小板数増加	2 (0.1)
肝機能検査値異常	1 (0.1)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.1)
白血球形態異常	1 (0.1)
好塩基球数増加	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)
好中球百分率減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
ボディ・マス・インデックス増加	1 (0.1)
呼吸音異常	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
尿中尿酸増加	1 (0.1)
尿中白血球陽性	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)
血中カルシウム増加	1 (0.1)
赤血球数減少	1 (0.1)
尿中細菌検出	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)
尿培養陽性	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	7(0.4)
挫傷	4 (0.2)
擦過傷	1 (0.1)
皮下血腫	1 (0.1)
ストレス骨折	1 (0.1)
外科および内科処置	1(0.1)
副鼻腔手術	1 (0.1)

(承認時副作用集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間（TT）及びプロトロンビン時間（PT）の測定への干渉は認められていない。本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

＜解説＞

海外において、本剤が一部凝固検査キットに干渉することが認められている。その後に実施した in vitro 試験において、本剤に含まれる PEG が一部の測定キットにおいて干渉を起こすことが示されたため設定した。国内で流通している一部の凝固検査キットに対しても干渉することが認められている[51)]。

10. 過量投与

＜参考＞

臨床試験において、最高 800mg の皮下投与及び 20mg/kg の静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められておらず、本剤の最大耐量は確認されていない。

過量投与の場合には、有害事象又は副作用の有無を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには 30 分程度必要である。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

＜解説＞

室温に戻してから（通常、30 分程度必要）、投与すること。室温にもどるまでは、本剤のキャップを外さないこと。

投与前には内容物を目視により確認すること。内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への 2 本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。

＜解説＞

国内及び海外臨床試験において、注射部位反応が報告されているため、設定した。また、注射適用部位に関して一般的な注意を記載した。同じ部位に繰り返し注射をすると、注射部位反応が発現しやすくなるおそれがあるため、投与毎に注射部位を変えること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間まで、海外では 4 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

＜解説＞

本剤の臨床試験は、本邦では 2011 年 8 月時点で 52 週まで、海外では 2007 年 8 月時点で 4 年間のデータが集積されている。それを超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。［2.5 参照］

＜解説＞

本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤を含む抗 TNF 製剤の投与により、うっ血性心不全の悪化が認められている。

(「2. 禁忌内容とその理由-5」の項参照)

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験において、二重盲検比較試験（24 週）及び継続長期試験（52 週）を通じた抗体発現率（ELISA 法）は、メトトレキサート併用下では 8.2%及びメトトレキサート非併用下では 29.9%であった。また、52 週の継続投与試験において 2 週間隔投与及び 4 週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では 2.4%及び 4.7%、メトトレキサート非併用下では 11.4%及び 10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。［16.1.2、16.1.3 参照］

＜解説＞

有効性及び安全性への影響は明らかではないが、国内の臨床試験で本剤に対する抗体が認められた患者において、本剤の血中濃度が低下する傾向が認められたため、設定した。

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度 2)反復投与-③」の項参照)

15.1.4 尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52 週までの抗体発現率(酸解離 ECLIA 法注)は、全症例で 96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。[16.1.5 参照]
注)酸解離 ECLIA 法は ELISA 法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

＜解説＞
有効性及び安全性への影響は明らかではないが、国内の臨床試験で本剤に対する抗体が認められた患者において、本剤の血中濃度が低下する傾向が認められたため、設定した。
抗セルトリズマブ ペゴル抗体の最大抗体価区分別の有効性は、最大抗体価が 1,024 超の被験者における成績は 1,024 以下の被験者における成績を下回ったが、各投与群における最大抗体価が 1,024 を超える被験者数は少数であり、抗体の発現が有効性に及ぼす影響について結論付けることは困難であった。

抗セルトリズマブ ペゴル抗体の最大抗体価区分別の有効性

	最大抗体価					
		200mg/2 週	400mg/2 週	200mg/2 週 →200mg/2 週	200mg/2 週 →400mg/4 週	400mg/2 週 →400mg/2 週
PASI75 達成率	1,024 以下 1,024 超	79.5 (31/39) 33.3 (3/9)	90.9 (40/44) 66.7 (6/9)	72.7 (16/22) 33.3 (2/6)	93.3 (14/15) 60.0 (3/5)	90.5 (38/42) 54.5 (6/11)
PASI90 達成率	1,024 以下 1,024 超	61.5 (24/39) 11.1 (1/9)	79.5 (35/44) 55.6 (5/9)	59.1 (13/22) 33.3 (2/6)	86.7 (13/15) 20.0 (1/5)	88.1 (37/42) 54.5 (6/11)
PGA 改善率	1,024 以下 1,024 超	59.0 (23/39) 11.1 (1/9)	70.5 (31/44) 44.4 (4/9)	59.1 (13/22) 33.3 (2/6)	93.3 (14/15) 20.0 (1/5)	76.2 (32/42) 54.5 (6/11)

%(例数)

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移(2)臨床試験で確認された血中濃度 2)反復投与-⑤」の項参照)

15.1.5 海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発生率（95%信頼区間）は、本剤投与群の患者 4,650 例で 100 人年あたり 0.5（0.4、0.7）に対し、プラセボ投与群の患者 1,319 例で 100 人年あたり 0.6（0.1、1.7）であった。関節リウマチ患者では、2,367 例で合計 3 例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約 2 倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者 2,657 例でリンパ腫 1 例、プラセボ投与群の患者 1,319 例でホジキンリンパ腫 1 例が発現した。
海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者 995 例で 100 人年あたり 0.45(0.22、0.82)であった。
［1.1、8.2 参照］

＜解説＞
一般に、RA を含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されている。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。
(「1. 警告内容とその理由-1、5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-2」、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 2) 安全性試験」の項参照)

15.1.6 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

＜解説＞
乾癬患者における免疫抑制剤又は光線療法を併用した国内臨床試験を実施していないため、本剤の安全性及び有効性は確立していない。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

＜解説＞

本剤の非臨床試験の実施状況について記載した。

15.2.2 ラット（5 日間反復静脈内投与毒性試験）とサル（28 日間反復静脈内投与毒性試験、13、26 及び 52 週間反復皮下投与毒性試験）における組織病理検査では、50mg/kg/週以上の用量で、多くの器官（リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢）のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成（サルのみ）が認められた。これらの空胞形成は、PEG が取り込まれたことが原因と考えられるが、13 週間及び 26 週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに 50mg/kg/週を投与したときの Cmax 及び AUC は、ヒトに 400mg を投与したときのそれぞれ 20.0 倍及び 13.9 倍であった。

＜解説＞

ヒトでの通常用量の使用では影響はないものと考えているが、動物試験で PEG の取り込みによると考えられるマクロファージの空胞形成及び脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成がみられたため、設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響[52)]

セルトリズマブ ペゴルは、ラット、マウスなどの一般的な実験動物種の TNFα との交差反応性を有さないことから、これらの動物種での安全性薬理試験を実施していない。

しかし、カニクイザル TNFα とは交差反応性を有することから、カニクイザルを用いて、中枢神経系(一般状態)、心血管系(血圧、心拍数、心電図波形及び QT 間隔を含む心電図パラメータ)及び呼吸器系に対する影響の有無について評価を行った。その結果、セルトリズマブ ペゴルの 50、100 及び 400mg/kg の 28 日間反復静脈内投与、並びに 10 及び 100mg/kg の 13 及び 26 週間反復皮下投与に関連した影響は認められなかった。これらの試験の最高用量群におけるセルトリズマブ ペゴルの最高血漿中濃度は、28 日間反復静脈内投与毒性試験では 9,814μg/mL、13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験では 2,600 及び 2,210μg/mL であった。

2) 正常ヒト組織切片との交差反応試験及びヒト血液適合性試験[52)]

正常ヒト組織切片との交差反応試験において、セルトリズマブ ペゴルは、3 及び 10μg/mL の濃度で、37 種の正常ヒト組織のいずれとも特異的な反応性を示さなかった。

ヒト血液適合性試験においては、ヒト全血に対して、333μg/mL で弱い赤血球凝集がみられたものの、33,330μg/mL で溶血はみられず、3,333μg/mL 以下で血漿及び血清の白濁化を惹起しなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

試験の種類	動物種他	投与経路 (処置)・ 投与期間	投与量又は 処置濃度	試験結果	
単回投与毒性[53)]	カニクイザル	静脈内・単回	50、100、400 mg/kg	概略の 致死量	雌雄：400mg/kg 以上

(2) 反復投与毒性試験

試験の種類	動物種他	投与経路 (処置)・ 投与期間	投与量又は 処置濃度	試験結果	
反復投与毒性[53)]	カニクイザル	静脈内・28 日間 (週 1 回)	0、50、100、400 mg/kg/週	無毒性量	雌雄：400mg/kg/週
		皮下・13 及び 26 週間(週 1 回)	0、10、100mg/ kg/週	無毒性量	雌雄：10mg/kg/週
		皮下・52 週間 (週 1 回)	0、50、100mg/ kg/週	無毒性量	一般毒性：50mg/kg/週未満 免疫毒性：100mg/kg/週

(3) 遺伝毒性試験

試験の種類	動物種他	投与経路 (処置)・ 投与期間	投与量又は処置濃度	試験結果
復帰突然 変異 54)	*S.typhimurium*、 *E.coli*	代謝活性化なし 又はあり	0、312.3、624.6、 1249、2498、4997μg /plate	陰性
染色体 異常 54)	ヒト末梢血 リンパ球	代謝活性化なし 又はあり	0、2813、3751、5001 μg/mL	陰性
小核 54)	マウス	静脈内・2 日間	0、104.1、208.2、 416.4mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種他	投与経路 (処置)・ 投与期間	投与量又は 処置濃度	試験結果	
受胎能及び着床までの初期胚発生 55)	ラット	静脈内 a)	cTN3PF d) 0、20、100mg/ kg(週 2 回投与)	無毒性量	親一般毒性(雌雄)： 100mg/kg(週 2 回投与) 親生殖能及び初期胚発生： 100mg/kg(週 2 回投与)
胚・胎児発生 55)	ラット	静脈内 b)	cTN3PF d) 0、20、100mg/ kg(2～4 回投与)	無毒性量	母一般毒性、生殖能： 100mg/kg(2～4 回投与) 胚・胎児： 100mg/kg(2～4 回投与)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 55)	ラット	静脈内 c)	cTN3PF d) 0、30、100mg/ kg(週 2 回投与)	無毒性量	母一般毒性、生殖能： 100mg/kg(週 2 回投与) 出生児： 100mg/kg(週 2 回投与)

a)雄：交配前 4 週間、交配期間、及び交配期間終了後 4 週間、雌：交配前 2 週間、交配期間、妊娠 1 及び 4 日(週 2 回)
b)妊娠 1 及び 4 日、又は妊娠 6、9、13、及び 16 日(1 日 1 回)
c)妊娠 6 日～授乳 20 日(週 2 回)
d)PEG 化抗マウス TNFαFab' (セルトリズマブ ペゴルの相同分子)、ラット TNFα に対する交差反応性を有する。

(6) 局所刺激性試験

試験の種類	動物種他	投与経路 (処置)・ 投与期間	投与量又は処置濃度	試験結果
局所刺激性 56)	ラット	皮下・単回 (旧液剤)	0、160、800mg/kg (0.1、0.5mL)	ごく軽度又は軽度の刺激性
	ラット	皮下・単回 (凍結乾燥製剤)	0、200mg/mL (0.5mL)	軽度の刺激性
	ラット	皮下・単回 (申請液剤)	0、200mg/mL (0.5mL)	ごく軽度又は軽度の刺激性

（7）その他の特殊毒性

試験の種類		動物種他	投与経路 (処置)・ 投与期間	投与量又は処置濃度	試験結果	
免疫毒性[53]		カニクイザル	皮下・52 週間 (週 1 回)	0、50、100mg/kg/週	明らかな免疫毒性は認められなかった	
毒性発現の機序に関する試験	セルトリズマブ ペゴルの細胞内取り込み[57]	ヒトマクロファージ	*in vitro*	0.1mg/mL	セルトリズマブ ペゴルの細胞内取り込みにおける膜結合型 TNF*α* との結合を介した取り込みの寄与は小さかった	
	細胞表面の結合の飽和[57]	ヒト及びカニクイザル血液	*in vitro*	0.1～100*μ*g/mL	セルトリズマブ ペゴルによる膜結合型 TNF*α* への結合は約 10*μ*g/mL の濃度で飽和された	
	PEG 又は Fab' PEG の細胞活性化への影響[57]	マウス及びヒト単球/マクロファージ	*in vitro*	0.01～10mg/mL (PEG 又は Fab' PEG)	PEG 又は Fab' PEG は IL-1*β* 及び TNF*α* の分泌を誘導せず、CD54 発現レベルにも変化を及ぼさなかった PEG 又は Fab' PEG を取り込んだマクロファージは LPS 刺激に対する反応性を維持していた	
	PEG 又は Fab' PEG の貪食作用への影響[57]	マウス及びヒトマクロファージ	*in vitro*	0.01～10mg/mL (PEG 又は Fab' PEG)	PEG 又は Fab' PEG は顕微鏡観察下で *E. coli* 又は *S. cerevisiae* に対する貪食作用に明らかな影響を及ぼさなかった	
	PEG 又は Fab' PEG の T 細胞活性化への影響[57]	マウス脾細胞、ヒト末梢血単球	*in vitro*	0.01～10mg/mL (PEG 又は Fab' PEG)	PEG 又は Fab' PEG はたん白質抗原の取り込み、プロセシング、及び表面提示に影響を及ぼさなかった	
	aPTT に対する影響[58]	カニクイザル血漿	*in vitro*	0、200、600、2000 *μ*g/mL	セルトリズマブ ペゴルは aPTT を延長させた	
		ヒト血漿	*in vitro*	0～1000*μ*g/mL (6.2～200*μ*g/mL で詳細検討)	セルトリズマブ ペゴル及び PEG は、8 種類の aPTT 測定キットのうち 3 種類で、aPTT 延長作用を示した	
	空胞化組織の電子顕微鏡による組織学的検討[59]	カニクイザル (脳及び下顎リンパ節組織)	皮下・13、26、52 週間 (週 1 回)	0、10、50、100 mg/kg/週	セルトリズマブ ペゴルによる組織の空胞化はリン脂質症で報告されている空胞の性質とは異なっていた セルトリズマブ ペゴルによる空胞化が細胞傷害を示唆する結果は得られなかった	
その他の試験	単回投与毒性[52]	ラット	静脈内・単回	0、100、200、400、1000mg/kg	概略の致死量	1000mg/kg 以上
	反復投与毒性[60]	ラット	静脈内・5 日間 (1 日 1 回)	0、50、100、400(追試 0、44、88、352mg/kg)	無毒性量	400mg/kg/日又は 352mg/kg/日

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：シムジア®皮下注 200mg シリンジ
　　シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®
　　劇薬、処方箋医薬品注)
　　注)注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)
　　劇薬

2．有効期間

有効期間：2 年

3．包装状態での貯法

2～8℃で保存

4．取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意
　外箱開封後は遮光して保存すること。

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材
　「シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ」
　「シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ」
　　「XIII．備考 その他の関連資料」の項参照

6．同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし
同効薬：ゴリムマブ(遺伝子組換え)、アバタセプト(遺伝子組換え)、アダリムマブ(遺伝子組換え)、トシリズマブ(遺伝子組換え)、エタネルセプト(遺伝子組換え)、インフリキシマブ(遺伝子組換え)

7．国際誕生年月日

2007 年 9 月 7 日(スイス)

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
シムジア®皮下注 200mg シリンジ	2012 年 12 月 25 日	22400AMX01488000	2013 年 2 月 22 日	2013 年 3 月 8 日
シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®	2018 年 8 月 31 日	23000AMX00796000	2018 年 11 月 28 日	2018 年 11 月 28 日

製造販売一部変更承認年月日：2015 年 5 月 26 日、2019 年 12 月 20 日(効能又は効果の追加による)

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)：2015 年 5 月 26 日
通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

既存治療で効果不十分な下記疾患
　尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：2019 年 12 月 20 日
通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜関節リウマチ＞
再審査結果通知年月日 2022 年 6 月 8 日
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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞
再審査結果通知年月日 2025 年 6 月 11 日
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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11．再審査期間

関節リウマチ：8 年間：2012 年 12 月 25 日～2020 年 12 月 24 日
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：4 年間：2019 年 12 月 20 日～2023 年 12 月 19 日

12．投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第 107 号：平成 18 年 3 月 6 日付)とその一部改正(厚生労働省告示第 97 号：平成 20 年 3 月 19 日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13．各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
シムジア®皮下注 200mg シリンジ	3999437G1022	3999437G1022	122245601	622224501
シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®	3999437G2029	3999437G2029	126547701	622654701

14．保険給付上の注意

医薬品医療用機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（保医発 1220 第 4 号 令和元年 12 月 20 日）
１．効能・効果の一部変更承認に伴う留意事項の一部改正について

（１）「使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正について」（平成 25 年 2 月 22 日付け保医発第 0222 号 5 号）の記の２の（３）を次のように改める。

（３）シムジア皮下注 200mg シリンジ

① 関節リウマチ

本製剤の効能又は効果に関連する注意に「本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

本製剤の効能又は効果に関連する注意に「以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。」

と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

③ 本製剤は、セルトリズマブ ペゴル製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

④ 本製剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（２）「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（平成 30 年 11 月 27 日付け保医発第 1127 号 2 号）の記の３の（５）を次のように改める。

（５）シムジア皮下注 200mg オートクリックス

① 関節リウマチ

本製剤の効能又は効果に関連する注意に「本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

本製剤の効能又は効果に関連する注意に「以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。」

と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

③ 本製剤は、セルトリズマブ ペゴル製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

④ 本製剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

ＸＩ．文献

1．引用文献

1）竹内 勤：日薬理誌. 129：182-185, 2007
2）Elliott MJ. et al.：Lancet. 344：1105-1110, 1994
3）Maini RN. et al.：Annu Rev Med. 51：207-229, 2000
4）Maini RN. et al.：Lancet. 354：1932-1939, 1999
5）Moreland LW. et al.：Ann Intern Med. 130：478-486, 1999
6）Domańskaa, B. et al.：Expert Opinion on Drug Delivery 14：15-22, 2017
7）承認時評価資料 (CZP-12060、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.14)
8）承認時評価資料 (CZP-12061、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.15)
9）承認時評価資料 (CZP-12129、2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.1)
10）承認時評価資料 (CZP-12062、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.11、CTD 2.7.6.12)
11）承認時評価資料 (CZP-12063、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.6)
12）承認時評価資料 (CZP-12064、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.19)
13）承認時評価資料 (CZP-12065、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.20)
14）承認時評価資料 (CZP-12066、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.13)
15）承認時評価資料 (CZP-12134、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.1)
16）承認時参考資料 (CZP-12135、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.2)
17）承認時参考資料 (CZP-12136、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.3)
18）承認時評価資料 (CZP-12137、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.4)
19）承認時評価資料 (CZP-12138、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.7)
20）承認時評価資料 (CZP-12067、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.1)
21）承認時評価資料 (CZP-12068、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.3)
22）承認時評価資料 (CZP-12069、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.7)
23）承認時評価資料 (CZP-12070、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.8)
24）承認時評価資料 (CZP-12071、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.9)
25）承認時評価資料 (CZP-12072、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.10)
26）承認時評価資料 (CZP-12073、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.2)
27）承認時評価資料 (CZP-12074、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.4)
28）承認時評価資料 (CZP-12075、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.5)
29）承認時評価資料 (CZP-12076、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.16)
30）承認時評価資料 (CZP-12077、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.17)
31）承認時評価資料 (CZP-12078、2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.18)
32）承認時参考資料 (CZP-12139、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.5)
33）承認時参考資料 (CZP-12140、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1.6)
34）社内資料 (CZP-12079)
35）社内資料 (CZP-12141)
36）承認時評価資料 (CZP-12081、2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2.1)
37）承認時評価資料 (CZP-12082、2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2.3(2))
38）承認時評価資料 (CZP-12083、2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2.3(3))
39）承認時評価資料 (CZP-12084、2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2.3(4))
40）Nesbitt A. et al.：Inflamm Bowel Dis. 13：1323-1332, 2007
41）Palframan R. et al.：J Immunol Methods. 348：36-41, 2009
42）承認時評価資料 (CZP-12086、2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2.2(2))
43）承認時評価資料 (CZP-12087、2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.3.2.3)
44）承認時評価資料 (CZP-12088、2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.3.2.5)
45）承認時評価資料 (CZP-12089、2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.3.2)
46）承認時評価資料 (CZP-12090、2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.3.6)

47）Mariette X. et al.：Ann. Rheum. Dis. 77：228-233, 2018
48）承認時評価資料 (CZP-12091、2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4.3)
49）Clowse MEB. et al.：Ann. Rheum. Dis. 76：1890-1896, 2017
50）承認時評価資料 (CZP-12092、2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.3)
51）社内資料 (CZP-12107)
52）承認時評価資料 (CZP-12093、2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.4)
53）承認時評価資料 (CZP-12094、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.2)
54）承認時評価資料 (CZP-12096、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.4)
55）承認時評価資料 (CZP-12095、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.6)
56）承認時評価資料 (CZP-12097、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.7)
57）承認時評価資料 (CZP-12098、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.8.2(1)、CTD 2.6.6.8.2(2)、CTD 2.6.6.8.2(3)、CTD 2.6.6.8.2(4))
58）承認時評価資料 (CZP-12099、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.8.2(5)、CTD 2.6.6.8.2(6))
59）承認時評価資料 (CZP-12100、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.8.2(7))
60）承認時評価資料 (CZP-12101、2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

該当しない

ＸⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

（1）外国における承認状況

セルトリズマブ ペゴルは、2007 年 9 月に、クローン病を適応として、スイスで初めて承認を受けた。関節リウマチに対する適応は、2009 年 5 月に米国で初めて承認された後、2009 年 10 月には欧州連合(EU)で承認され、2019 年 8 月時点で世界 60 ヵ国以上で承認又は販売されている。

オートクリックス®は、2016 年 9 月に欧州連合（EU）において承認された後、2019 年 8 月時点でノルウェー、アイスランド、オーストラリア、カナダ及びスイスでも承認されている。

外国における主な承認状況(2019 年 8 月時点)

国名	販売名	関節リウマチ承認年月		剤型・含量
欧州連合（EU）	Cimzia	2009年10月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	凍結乾燥注射剤[a)] セルトリズマブペゴル 200mg 凍結乾燥粉末 注射剤 （シリンジ、オートクリックス®[c)]、カートリッジ[d)]） セルトリズマブペゴル 200mg含有の注射液1mL
スイス	Cimzia	2010年6月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
ノルウェー	Cimzia	2009年10月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
アイスランド	Cimzia	2009年11月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
セルビア[b)]	Cimzia	2013年6月		
ロシア	Cimzia	2010年10月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
トルコ	Cimzia	2012年12月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
米国	Cimzia	2009年5月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
カナダ	Cimzia	2009年8月	強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
メキシコ	Cimzia	2012年6月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
ドミニカ共和国[b)]	Cimzia	2013年3月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
ジャマイカ[b)]	Cimzia	2015年7月		
パナマ[b)]	Cimzia	2014年6月		
エクアドル	Cimzia	2013年1月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
コスタリカ[b)]	Cimzia	2014年9月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
エルサルバドル[b)]	Cimzia	2014年8月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
コロンビア	Cimzia	2011年1月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
ホンジュラス[b)]	Cimzia	2015年1月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
ベネズエラ[b)]	Cimzia	2015年6月	クローン病	
ペルー	Cimzia	2014年7月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
ブラジル	Cimzia	2011年5月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
アルゼンチン	Cimzia	2012年6月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
チリ	Cimzia	2011年12月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
オーストラリア	Cimzia	2009年12月	強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
ニュージーランド[b)]	Cimzia	2011年9月		
中国[b)]	Cimzia	2019年7月		
香港	Cimzia	2013年3月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
韓国[b)]	Perstymab	2013年10月		
台湾	Cimzia	2016年8月	強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
シンガポール[b)]	Cimzia	2013年11月	強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
マレーシア[b)]	Cimzia	2013年5月	強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
サウジアラビア[b)]	Cimzia	2019年7月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎	
イスラエル	Cimzia	2014年8月	クローン病、軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎	
レバノン	Cimzia	2012年8月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
クエート	Cimzia	2014年7月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	
アラブ首長国連邦	Cimzia	2014年9月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
カタール	Cimzia	2015年2月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
バーレーン	Cimzia	2015年1月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
オマーン	Cimzia	2015年8月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬	
チュニジア	Cimzia	2014年2月	軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎	

a) 凍結乾燥注射剤は、クローン病の市販用製剤として、米国及びスイスで承認された。スイスでは、シリンジの承認に伴い、凍結乾燥注射剤の承認を取り下げた。その結果、2019 年 8 月時点で米国でのみ市販されている。

b) 2019 年 8 月時点で市販されていない。

c) オートクリックスは、2016 年 9 月に EU、ノルウェー及びアイスランドで、2016 年 11 月にオーストラリアで、2017 年 7 月にカナダで、2017 年 10 月にスイスで承認された。

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

（2）外国における「効能又は効果」及び「用法及び用量」

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

【用法及び用量】

＜関節リウマチ＞
通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。
＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

米国における効能・効果及び用法・用量(2024 年 9 月改訂)

効能・効果	CIMZIA is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for: ・ Reducing signs and symptoms of Crohn's disease and maintaining clinical response in adult patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy (1.1) ・ Treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (1.2) ・ Treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) in patients 2 years of age and older (1.3) ・ Treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. (1.4) ・ Treatment of adults with active ankylosing spondylitis (1.5) ・ Treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation (1.6) Treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy (1.7)
用法・用量	CIMZIA is administered by subcutaneous injection (2). <u>Crohn's Disease (2.1)</u> ・ 400 mg initially and at Weeks 2 and 4. If response occurs, follow with 400 mg every four weeks <u>Rheumatoid Arthritis (2.2)</u> ・ 400 mg initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week; for maintenance dosing, 400 mg every 4 weeks can be considered <u>Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (2.3)</u> ・ 10 kg (22 lbs) to less than 20 kg (44 lbs): 100 mg initially and at Weeks 2 and 4, followed by 50 mg every other week ・ 20 kg (44 lbs) to less than 40 kg (88 lbs): 200 mg initially and at Weeks 2 and 4, followed by 100 mg every other week ・ Greater than or equal to 40 kg (88 lbs): 400 mg initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week <u>Psoriatic Arthritis (2.4)</u> ・ 400 mg initially and at week 2 and 4, followed by 200 mg every other week; for maintenance dosing, 400 mg every 4 weeks can be considered. <u>Ankylosing Spondylitis (2.5)</u> ・ 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week or 400 mg every 4 weeks. <u>Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (2.6)</u> ・ 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week or 400 mg every 4 weeks. <u>Plaque Psoriasis (2.7, 14.7)</u>

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

欧州連合(EU)における効能・効果及び用法・用量(2025 年 4 月改訂)

効能・効果	*Rheumatoid arthritis* Cimzia, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for: ・ the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients when the response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) including MTX, has been inadequate. Cimzia can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when continued treatment with MTX is inappropriate ・ the treatment of severe, active and progressive RA in adults not previously treated with MTX or other DMARDs. Cimzia has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with MTX. *Axial spondyloarthritis* Cimzia is indicated for the treatment of adult patients with severe active axial spondyloarthritis, comprising: *Ankylosing spondylitis (AS) (also known as radiographic axial spondyloarthritis)* Adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to, or are intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS (also known as non-radiographic axial spondyloarthritis)* Adults with severe active axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS but with objective signs of inflammation by elevated C-reactive protein (CRP) and /or magnetic resonance imaging (MRI), who have had an inadequate response to, or are intolerant to NSAIDs. *Psoriatic arthritis* Cimzia, in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Cimzia can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate. *Plaque psoriasis* Cimzia is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.
用法・用量	Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Cimzia is indicated. Patients should be given the special reminder card. Posology Rheumatoida rthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, plaque psoriasis *Loading dose* The recommended starting dose of Cimzia for adult patients is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) at weeks 0, 2 and 4. For rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate. *Maintenance dose* *Rheumatoid arthritis* After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with rheumatoid arthritis is 200 mg every 2 weeks. Once clinical response is confirmed, an alternative maintenance dosing of 400 mg every 4 weeks can be considered. MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate. *Axial spondyloarthritis* After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with axial spondyloarthritis is 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks. After at least 1 year of treatment with Cimzia, in patients with sustained remission, a reduced maintenance dose of 200 mg every 4 weeks may be considered (see section 5.1).

	Psoriatic arthritis After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with psoriatic arthritis is 200 mg every 2 weeks. Once clinical response is confirmed, an alternative maintenance dosing of 400 mg every 4 weeks can be considered. MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate. For the above indications, available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 12 weeks of treatment. *Plaque psoriasis* After the starting dose, the maintenance dose of Cimzia for adult patients with plaque psoriasis is 200 mg every 2 weeks. A dose of 400 mg every 2 weeks can be considered in patients with insufficient response (see section 5.1). Available data in adults with plaque psoriasis suggest that a clinical response is usually achieved within 16 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 16 weeks of treatment. Some patients with an initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. *Missed dose* Patients who miss a dose should be advised to inject the next dose of Cimzia as soon as they remember and then continue injecting subsequent doses as instructed. *Special populations* *Paediatric population (< 18 years old)* The safety and efficacy of Cimzia in children and adolescents below age 18 years have not yet been established. No data are available. *Elderly patients (≥ 65 years old)* No dose adjustment is required. Population pharmacokinetic analyses showed no effect of age (see section 5.2). *Renal and hepatic impairment* Cimzia has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made (see section 5.2). Method of administration The total content (1 ml) of the pre-filled syringe should be administered as a subcutaneous injection only. Suitable sites for injection would include the thigh or abdomen. After proper training in injection technique, patients may self-inject using the pre-filled syringe if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary. The pre-filled syringe with needle guard should only be used by healthcare professionals. The physician should discuss with the patient which injection presentation option is the most appropriate.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。

妊婦への投与に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

出典	分類
米国添付文書 (2024 年 9 月改訂)	**Pregnancy** Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to CIMZIA during pregnancy. For more information, healthcare providers or patients can contact: MotherToBaby Pregnancy Studies conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). The OTIS AutoImmune Diseases Study at 1-877-311-8972 or visit http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/ Risk Summary Limited data from the ongoing pregnancy registry on use of CIMZIA in pregnant women are not sufficient to inform a risk of major birth defects or other adverse pregnancy outcomes. However, certolizumab pegol plasma concentrations obtained from two studies of CIMZIA use during the third trimester of pregnancy demonstrated that placental transfer of certolizumab pegol was negligible in most infants at birth, and low in other infants at birth *(see Data)*. There are risks to the mother and fetus associated with active rheumatoid arthritis or Crohn's disease. The theoretical risks of administration of live or live-attenuated vaccines to the infants exposed *in utero* to CIMZIA should be weighed against the benefits of vaccinations *(see Clinical Considerations)*. No adverse developmental effects were observed in animal reproduction studies during which pregnant rats were administered intravenously a rodent antimurine TNFα pegylated Fab' fragment (cTN3 PF) similar to certolizumab pegol during organogenesis at up to 2.4 times the recommended human dose of 400 mg every four weeks. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or Crohn's disease is correlated with maternal disease activity and that active disease increases the risk of adverse pregnancy outcomes, including fetal loss, preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) and small for gestational age birth.

	Fetal/Neonatal Adverse Reactions Due to its inhibition of TNFα, CIMZIA administered during pregnancy could affect immune responses in the in utero-exposed newborn and infant. The clinical significance of BLQ or low levels is unknown for in utero-exposed infants. Additional data available from one exposed infant suggest that CIMZIA may be eliminated at a slower rate in infants than in adults *(see Data)*. The safety of administering live or live-attenuated vaccines in exposed infants is unknown. <u>Data</u> *Human Data* A limited number of pregnancies have been reported in the ongoing pregnancy exposure registry. Due to the small number of CIMZIA-exposed pregnancies with known outcomes (n=54), no meaningful comparisons between the exposed group and control groups may be conducted to determine an association with CIMZIA and major birth defects or adverse pregnancy outcomes. A multicenter clinical study was conducted in 16 women treated with CIMZIA at a maintenance dose of 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks during the third trimester of pregnancy for rheumatological diseases or Crohn's disease. The last dose of CIMZIA was given on average 11 days prior to delivery (range 1 to 27 days). Certolizumab pegol plasma concentrations were measured in samples from mothers and infants using an assay that can measure certolizumab pegol concentrations at or above 0.032 mcg/mL. Certolizumab pegol plasma concentrations measured in the mothers at delivery (range: 4.96 to 49.4 mcg/mL) were consistent with non-pregnant women's plasma concentrations in Study RA-I *[see Clinical Studies (14.2)]*. Certolizumab pegol plasma concentrations were not measurable in 13 out of 15 infants at birth. The concentration of certolizumab pegol in one infant was 0.0422 mcg/mL at birth (infant/mother plasma ratio of 0.09%). In a second infant, delivered by emergency Caesarean section, the concentration was 0.485 mcg/mL (infant/mother plasma ratio of 4.49%). At Week 4 and Week 8, all 15 infants had no measurable concentrations. Among 16 exposed infants, one serious adverse reaction was reported in a neonate who was treated empirically with intravenous antibiotics due to an increased white blood cell count; blood cultures were negative. The certolizumab pegol plasma concentrations for this infant were not measurable at birth, Week 4, or Week 8. In another clinical study conducted in 10 pregnant women with Crohn´s disease treated with CIMZIA (400 mg every 4 weeks for every mother), certolizumab pegol concentrations were measured in maternal blood as well as in cord and infant blood at the day of birth with an assay that can measure concentrations at or above 0.41 mcg/mL. The last dose of CIMZIA was given on average 19 days prior to delivery (range 5 to 42 days). Plasma certolizumab pegol concentrations ranged from not measurable to 1.66 mcg/mL in cord blood and 1.58 mcg/mL in infant blood; and ranged from 1.87 to 59.57 mcg/mL in maternal blood. Plasma certolizumab pegol concentrations were lower (by at least 75%) in the infants than in mothers suggesting low placental transfer of certolizumab pegol. In one infant, the plasma certolizumab pegol concentration declined from 1.02 to 0.84 mcg/mL over 4 weeks suggesting that certolizumab pegol may be eliminated at a slower rate in infants than adults. *Animal Data* Because certolizumab pegol does not cross-react with mouse or rat TNFα, reproduction studies were performed in rats using a rodent anti-murine TNFαpegylated Fab' fragment (cTN3 PF) similar to certolizumab pegol. Animal reproduction studies have been performed in rats during organogenesis at intravenous doses up to 100 mg/kg (about 2.4 times the recommended human dose of 400 mg, based on the surface area) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to cTN3 PF.
オーストラリアの分類：	Category C

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy（2024 年 7 月改訂）	

参考：分類の概要
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)
C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

（2）小児等に関する記載

本邦における「9．特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下のとおりであり、米国、欧州連合(EU)とは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

小児等への投与に関する海外情報（米国及び欧州連合（EU）添付文書）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 9 月改訂)	Pediatric Use The safety and effectiveness of CIMZIA for active polyarticular juvenile idiopathic arthritis has been established in pediatric patients 2 years of age and older. The use of CIMZIA in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of CIMZIA in adults with RA, pharmacokinetic data from adults with RA and pediatric patients with JIA with active polyarthritis, and safety data from an open-label clinical study in 193 pediatric patients 2 to < 18 years of age with JIA with active polyarthritis. The observed pre-dose (trough) concentrations are generally comparable between adults with RA and pediatric patients with JIA with active polyarthritis *[see Pharmacokinetics (12.3)]*. The safety and effectiveness for CIMZIA in pediatric patients less than 2 years of age with pJIA have not been established. The safety and effectiveness of CIMZIA have not been established in pediatric patients for other indications. CIMZIA was evaluated for the treatment of pediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease. Effectiveness was not demonstrated in an open-label, randomized, parallel-group, multiple dose study for a period of up to 62 weeks in 99 subjects aged 6 to 17 years. The study was ended prematurely because of a high number of patient discontinuations. Due to its inhibition of TNFα, CIMZIA administered during pregnancy could affect immune responses in the *in utero*-exposed newborn and infant *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
欧州連合(EU) の添付文書 (2025 年 4 月改訂)	Paediatric population (＜18 years old) The safety and efficacy of Cimzia in children and adolescents below age 18 years have not yet been established. No data are available.

ＸⅢ．備考

その他の関連資料

・医療従事者向け資材：
　　シムジア®投与ガイド
　　シムジア®適正使用ガイド
　　シムジア®を安全にお使いいただくために

・患者向け資材：
　　シムジア®による関節リウマチ治療を受けられる方へ
　　シムジア®による乾癬治療を受けられる方へ

Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

Devices designed in partnership with OXO GOOD GRIPS

CIMZIA®は UCB PHARMA S.A., Belgium の登録商標です。
OXO、GOOD GRIPS は Helen of Troy 社の登録商標であり、同社よりライセンスされて使用しています。

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

2025年7月