2024年1月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号	873999

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

ナノゾラ®皮下注30mgシリンジ

Nanozora® 30mg Syringes for S.C. Injection

ナノゾラ®皮下注30mgオートインジェクター

Nanozora® 30mg Autoinjectors for S.C. Injection

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	30mgシリンジ： 1シリンジ0.375mL中オゾラリズマブ（遺伝子組換え）30mg含有 30mgオートインジェクター： 1本0.375mL中オゾラリズマブ（遺伝子組換え）30mg含有
一般名	和　名：オゾラリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋　名：Ozoralizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： 30mgシリンジ：2022年 9月26日 30mgオートインジェクター：2023年 7月28日 薬価基準収載年月日： 30mgシリンジ：2022年11月16日 30mgオートインジェクター：2023年11月22日 販売開始年月日： 30mgシリンジ：2022年12月 1日 30mgオートインジェクター：2024年 1月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2023年12月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「Ⅴ.5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

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
(1) 承認条件 3
(2) 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 4
1. 販売名 4
(1) 和名 4
(2) 洋名 4
(3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
(1) 和名（命名法） 4
(2) 洋名（命名法） 4
(3) ステム（stem） 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
(1) 外観・性状 6
(2) 溶解性 6
(3) 吸湿性 6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 6
(5) 酸塩基解離定数 6
(6) 分配係数 6
(7) その他の主な示性値 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 . 7
(2) 電解質等の濃度 7
(3) 熱量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
(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 8
(2) 包装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ．治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
(1) 用法及び用量の解説 10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 12
(1) 臨床データパッケージ 12
(2) 臨床薬理試験 14
(3) 用量反応探索試験 14
(4) 検証的試験 17
(5) 患者・病態別試験 30
(6) 治療的使用 30
(7) その他 30

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 31
2. 薬理作用 31
(1) 作用部位・作用機序 31
(2) 薬効を裏付ける試験成績 31
(3) 作用発現時間・持続時間 36

Ⅶ．薬物動態に関する項目 37
1. 血中濃度の推移 37
(1) 治療上有効な血中濃度 37
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 37
(3) 中毒域 40
(4) 食事・併用薬の影響 40
2. 薬物速度論的パラメータ 40
(1) 解析方法 40
(2) 吸収速度定数 40
(3) 消失速度定数 40
(4) クリアランス 41
(5) 分布容積 41
(6) その他 41
3. 母集団（ポピュレーション）解析 41

目　次

(1) 解析方法 41
(2) パラメータ変動要因 41
4. 吸収 41
5. 分布 42
(1) 血液－脳関門通過性 42
(2) 血液－胎盤関門通過性 42
(3) 乳汁への移行性 42
(4) 髄液への移行性 42
(5) その他の組織への移行性 43
(6) 血漿蛋白結合率 43
6. 代謝 44
(1) 代謝部位及び代謝経路 44
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 44
7. 排泄 44
8. トランスポーターに関する情報 44
9. 透析等による除去率 44
10. 特定の背景を有する患者 44
11. その他 44

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 45

1. 警告内容とその理由 45
2. 禁忌内容とその理由 46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 47
5. 重要な基本的注意とその理由 47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 50
(1) 合併症・既往歴等のある患者 50
(2) 腎機能障害患者 52
(3) 肝機能障害患者 52
(4) 生殖能を有する者 52
(5) 妊婦 52
(6) 授乳婦 52
(7) 小児等 53
(8) 高齢者 53
7. 相互作用 53
(1) 併用禁忌とその理由 53
(2) 併用注意とその理由 53
8. 副作用 53
(1) 重大な副作用と初期症状 53
(2) その他の副作用 57
副作用頻度一覧表等 58
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 67
10. 過量投与 67
11. 適用上の注意 68
12. その他の注意 68
(1) 臨床使用に基づく情報 68
(2) 非臨床試験に基づく情報 70

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 71

1. 薬理試験 71
(1) 薬効薬理試験 71
(2) 安全性薬理試験 71
(3) その他の薬理試験 71
2. 毒性試験 71
(1) 単回投与毒性試験 71
(2) 反復投与毒性試験 71
(3) 遺伝毒性試験 72
(4) がん原性試験 72
(5) 生殖発生毒性試験 73
(6) 局所刺激性試験 73
(7) その他の特殊毒性 73

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 74

1. 規制区分 74
2. 有効期間 74
3. 包装状態での貯法 74
4. 取扱い上の注意 74
5. 患者向け資材 74
6. 同一成分・同効薬 74
7. 国際誕生年月日 74
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 74
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 74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 74
11. 再審査期間 74
12. 投薬期間制限に関する情報 75
13. 各種コード 75
14. 保険給付上の注意 75

ⅩⅠ. 文献 76

1. 引用文献 76
2. その他の参考文献 76

ⅩⅡ. 参考資料 77

1. 主な外国での発売状況 77
2. 海外における臨床支援情報 77

ⅩⅢ. 備考 78

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 78
2. その他の関連資料 78

略語集

略語	略していない表現又は説明 （英語）	略していない表現又は説明 （日本語）
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
ACR20改善率	—	圧痛・腫脹関節数20%以上の改善に加えて、患者によるVASを用いた疼痛評価、患者によるVASを用いた全般評価、医師によるVASを用いた全般評価、HAQによる患者による身体機能評価、赤沈値あるいはCRP値の5項目のうち3項目以上が20%改善した被験者の割合
ACR50改善率	—	圧痛・腫脹関節数50%以上の改善に加えて、患者によるVASを用いた疼痛評価、患者によるVASを用いた全般評価、医師によるVASを用いた全般評価、HAQによる患者による身体機能評価、赤沈値あるいはCRP値の5項目のうち3項目以上が50%改善した被験者の割合
ACR70改善率	—	圧痛・腫脹関節数70%以上の改善に加えて、患者によるVASを用いた疼痛評価、患者によるVASを用いた全般評価、医師によるVASを用いた全般評価、HAQによる患者による身体機能評価、赤沈値あるいはCRP値の5項目のうち3項目以上が70%改善した被験者の割合
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗オゾラリズマブ抗体）
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	投与後0から無限大（∞）時間までのAUC
AUC_{0-last}	AUC calculated up to the last quantifiable time	投与後0から最終測定可能時間（測定値が定量下限以上であった最後の測定時期）までのAUC
AUC_{τ}	AUC during dosing interval	1投与間隔内のAUC
BMI	body mass index	体格指数〔体重(kg)/身長(m)^2〕
Boolean寛解	—	圧痛関節数が1関節以下、腫脹関節数が1関節以下、患者によるVASを用いた全般評価が1cm以下、CRPが1mg/dL以下の全てを達成と定義される寛解基準
CDAI	clinical disease activity index	圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）、患者によるVASを用いた全般評価及び医師によるVASを用いた全般評価よりスコア化する疾患活動性の指標
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	complementarity determining region	相補性決定領域
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
DAS28	disease activity score 28	圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）及び患者によるVASを用いた全般評価、CRP又はESRよりスコア化する疾患活動性の指標
DMARDs	disease-modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EE	early escape	早期離脱
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	crystallizable fragment	結晶化可能フラグメント
HAQ	health assessment questionnaire	健康評価質問票

略語集

略語	略していない表現又は説明 （英語）	略していない表現又は説明 （日本語）
HAQ-DI	health assessment questionnaire disability index	健康評価質問票-身体機能障害度
HBc	hepatitis B core	B型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B型肝炎ウイルス表面
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
hs-CRP	high-sensitive CRP	高感度CRP
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
IV	intravenous、intravenously	静脈内（投与）
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LOCF	last observation carried forward	欠測データを直近の先行観測値で補完する方法
MMP	matrix metalloprotease	マトリックスメタロプロテアーゼ
mTSS	modified total sharp score	単純X線写真を用いて関節破壊を評価する方法
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAb	neutralizing ADA	中和抗体（抗オゾラリズマブ中和抗体）
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	observed case	欠測データを補完せず実測値のみを用いる方法
PPK	population pharmacokinetic（s）	母集団薬物動態
Q4W	quaque（every）4 weeks	4週間隔投与
Q8W	quaque（every）8 weeks	8週間隔投与
R	accumulation ratio	累積係数
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SAA	serum amyloid A	血清アミロイドA
SC	subcutaneous、subcutaneously	皮下（投与）
SDAI	simplified disease activity index	CDAI及びCRPよりスコア化する疾患活動性の指標
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey	―
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T2T	Treat to target	目標達成に向けた治療
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール
Vd/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく見かけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

関節リウマチは関節組織の炎症を特徴とする慢性疾患で、その病態形成には炎症性サイトカインであるTNFαが深く関わっており、血管新生、滑膜の増殖、炎症細胞の活性化、骨・軟骨の破壊などを引き起こす。このTNFαを阻害する生物学的製剤は関節リウマチの関節の痛みや腫れ、骨破壊を抑制することが示されており、その登場は関節リウマチ治療にパラダイムシフトを起こした。

ナノゾラ（一般名：オゾラリズマブ（遺伝子組換え））は、ベルギーのAblynx N.V.が創製した、2つの抗ヒトTNFαナノボディ®分子と1つの抗ヒト血清アルブミン（HSA）ナノボディ®分子を持つ三量体構造のヒト化融合タンパク質（低分子抗体）であり、分泌型ヒトTNFαに対する阻害活性と、膜結合型ヒトTNFα及びHSAに対する特異的な結合能を有している。

動物試験において、抗HSAナノボディ®分子を有する三量体は、それを有さない二量体に比べて血中半減期を延長し、また、マウスサロゲート抗体を用いた検討で、抗HSAナノボディ®分子を有することにより炎症組織への集積性が向上したことが報告されている[1)]。

わが国においては、大正製薬株式会社が実施した関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：3000-JA、国内第Ⅲ相試験：3001-JA）などにおいてナノゾラの有効性および安全性が評価されたことから、2022年9月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を効能又は効果としてナノゾラ皮下注30mgシリンジの製造販売承認を取得した。また、使用時の安全性や利便性の向上を期待して、プレフィルドシリンジ製剤よりも簡便な方法で投与できる剤形であるオートインジェクター製剤の開発を行い、2023年7月に剤形追加に係る医薬品としてナノゾラ皮下注30mgオートインジェクターの製造販売承認を取得した。なお、海外では本剤の開発は行われていない。

ナノボディ®分子：ラマ由来重鎖抗体の可変領域から作製した単一ドメイン抗体

ナノボディ®はSanofiの関連会社であるAblynx N.V.の登録商標である。
ナノボディ®化合物 オゾラリズマブはAblynx N.V.が創製した。

Ⅰ．概要に関する項目

2.　製品の治療学的特性

（1）2つの抗ヒトTNFαナノボディ®分子と、1つの抗HSAナノボディ®分子が融合した三量体構造をもつ、日本初のヒト化ナノボディ®製剤である。

（「Ⅰ.1. 開発の経緯」の項参照）

（2）分泌型ヒトTNFαに対する阻害活性と、膜結合型ヒトTNFα、HSAに対する結合能を有する。（*in vitro*）

（「Ⅵ.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（3）MTX併用下において、MTX治療で効果不十分なRA患者に対して4週間に1回30mgの皮下投与により、主要評価項目の1つである16週時のACR20改善率は本剤群で79.6%、プラセボ群37.3%と、プラセボ群に対する本剤の優越性が検証された。

（「Ⅴ.3. 用法及び用量」「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

（4）MTX併用下において、臨床症状の改善効果、身体機能改善効果を示し[注1)]、MTX治療で効果不十分なRA患者に対しての有効性が確認された。

（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

（5）MTX非併用下において、RA患者に対してMTX併用下と同様の用法及び用量である4週間に1回30mgを皮下投与したときのACR20改善率は72.3%であった。（52週時）

（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

（6）RA患者に対して4週間に1回30mgを皮下投与したときの初回投与時の消失半減期（$t_{1/2}$）は18.2±8.21日で、反復投与時の定常状態における血漿中オゾラリズマブのトラフ濃度は約2μg/mLであった。

（「Ⅶ.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

（7）重大な副作用として、重篤な感染症、結核、ループス様症候群、間質性肺炎、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害があらわれることがある。主な副作用として上咽頭炎、上気道感染、気管支炎、咽頭炎、肺炎、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、細胞マーカー増加（発現頻度2%以上）が報告されている。

（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

注1）ACR20/50/70改善率、DAS28-CRP/ESR、SDAI/CDAI、Boolean寛解、HAQ-DI、多重性の調整なし

3.　製品の製剤学的特性

（1）ナノゾラ皮下注30mgシリンジは、あらかじめ薬液が充填されたプレフィルドシリンジ製剤で、投与時の調製が不要である。

（「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照）

（2）ナノゾラ皮下注30mgオートインジェクターは、針ガードを皮膚に押し当てると投与が開始され、投与時にボタン操作が不要である。また、投与の前後で注射針が針ガードに覆われるため、投与時の針刺し事故を防ぐことが期待される。

（「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照）

Ⅰ．概要に関する項目

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
RMP	有	（「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：ナノゾラによる関節リウマチ治療を受ける患者さんへ （「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」の項参照）
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	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の一部改正等について（令和5年11月30日付、保医発1130第5号） （「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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照）

(2)　流通・使用上の制限事項

該当しない

6.　RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ナノゾラによる関節リウマチ治療を受ける患者さんへ）の作成と提供

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。

Ⅱ．名称に関する項目

1.　販売名

（1）和名

ナノゾラ®皮下注30mgシリンジ
ナノゾラ®皮下注30mgオートインジェクター

（2）洋名

Nanozora® 30 mg Syringes for S.C. Injection
Nanozora® 30 mg Autoinjectors for S.C. Injection

（3）名称の由来

NANOBODY®+ Ozoralizumabから命名した。

NANOBODY®はSanofiの関連会社であるAblynx N.V.の登録商標である。

2.　一般名

（1）和名（命名法）

オゾラリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Ozoralizumab（Genetical Recombination）（JAN）
ozoralizumab（INN）

（3）ステム（stem）

モノクローナル抗体（ヒト化）：　-mab（-zumab）

3.　構造式又は示性式

ラマH鎖抗体に由来するヒト化抗ヒトTNFα抗体の可変部及びヒト化抗HSA抗体の可変部を有するモノクローナル抗体で、363個のアミノ酸残基からなるタンパク質。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

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

4.　分子式及び分子量

分子式：$C_{1682}H_{2608}N_{472}O_{538}S_{12}$
分子量：38,434.32

5.　化学名（命名法）又は本質

本質：
オゾラリズマブは、遺伝子組換え一本鎖三価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH'-VH）であり、1～115番目及び249～363番目は、それぞれヒト化抗ヒトTNFα抗体の可変部、125～239番目はヒト化抗HSA抗体の可変

部からなり、相補性決定部はいずれもラマH鎖抗体に由来する。オゾラリズマブは、363個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Ozoralizumab is a recombinant single-chain trivalent bispecific monoclonal antibody（VH-VH'-VH）composed of variable regions of humanized anti-human tumor necrosis factor α（TNFα）antibody at positions 1 - 115 and 249 - 363, and a variable region of humanized anti-human serum albumin（HSA）antibody at positions 125 - 239, whose complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from *Lama glama*. Ozoralizumab is a protein consisting of 363 amino acid residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：TS-152
ATN-103

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～微褐色の澄明又はわずかに乳白色の液

(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：5.7～6.3

2.　有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3.　有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

　ペプチドマップ法、イオン交換クロマトグラフィー

定量法

　紫外可視吸光度測定法

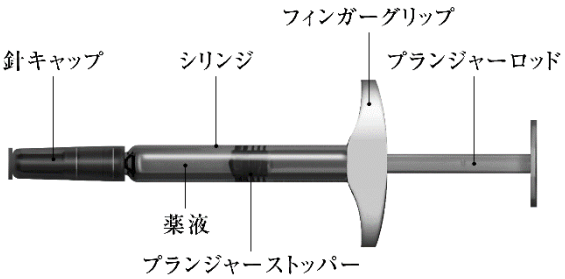
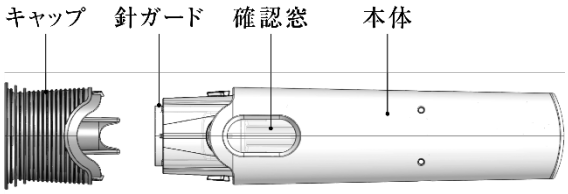
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

針付きガラスシリンジに薬液を充填・打栓した注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）及びオートインジェクター製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ナノゾラ皮下注30mgシリンジ	ナノゾラ皮下注30mgオートインジェクター
外観		
性状	無色～微褐色の澄明又はわずかに乳白色の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

(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

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

本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ．製剤に関する項目

4.　力価

細胞バイオアッセイ

5.　混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6.　製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3°C	24箇月	針付きガラスシリンジ	規格内であった。
加速試験	25±2°C/ 60±5%RH	6箇月	針付きガラスシリンジ	不純物の増加が認められた（3箇月まで規格内、6箇月で規格外）。
苛酷試験	40±2°C/ 75±5%RH	3箇月	針付きガラスシリンジ	不純物の増加が認められた（1箇月で規格外）。
光安定性試験	120万lx・h （200W・h/m^2）		針付きガラスシリンジ	不純物の増加、性状等の変化が認められた（規格外）。
			針付きガラスシリンジ／紙箱	規格内であった。

試験項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量（タンパク質濃度）

7.　調製法及び溶解後の安定性

該当しない（本剤は水性注射剤のため、溶解操作は不要である。）

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

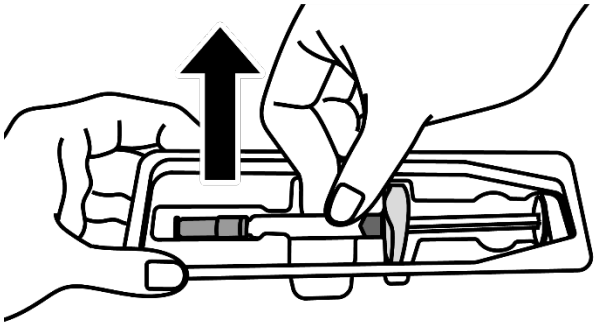
該当しない

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

＜シリンジ＞

針を曲げないよう、ブリスターから取り出す際は、シリンジ本体（胴体部）を持って真上に取り出すこと。プランジャーロッドを持って無理に引き上げないこと。



(2) 包装

＜ナノゾラ皮下注30mgシリンジ＞

0.375mL［1シリンジ］

＜ナノゾラ皮下注30mgオートインジェクター＞

0.375mL［1本］

取扱説明書を同梱

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

＜シリンジ＞

シリンジ：ホウケイ酸ガラス
針（27ゲージ）：ステンレス鋼
針キャップ：ポリイソプレンゴム
プランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム
プランジャーロッド：ポリスチレン（PS）
フィンガーグリップ：ポリプロピレン（PP）
ブリスター（成形シート、蓋）：ポリエチレンテレフタレート（PET）

＜オートインジェクター＞

シリンジ：ホウケイ酸ガラス
針（27ゲージ）：ステンレス鋼
針キャップ：ポリイソプレンゴム
プランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム
キャップ：アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン（ABS）樹脂
オートインジェクター本体：アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン（ABS）樹脂、ポリカーボネート（PC）、ポリオキシメチレン、ステンレス鋼、熱可塑性エラストマー
トレイ：ポリエチレンテレフタレート（PET）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1.　効能又は効果

> 4. 効能又は効果
> 既存治療で効果不十分な関節リウマチ

（解説）

csDMARDs（MTXを含む）で効果不十分なRA患者を対象とした国内の臨床試験において、MTXの併用の有無にかかわらず、臨床症状の改善、疾患活動性の低下、及び身体機能障害の改善が確認されたことから、本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定した。

2.　効能又は効果に関連する注意

> 5. 効能又は効果に関連する注意
> 5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。［1.4参照］

（解説）

本剤はMTX及びcsDMARDsで効果不十分なRA患者を対象とした、国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（3000-JA）[2)～4)] 及び国内第Ⅲ相非盲検試験（3001-JA）[5) 6)] の結果をもとに、効能又は効果に関連する注意を設定した。本剤の使用に際しては、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る患者に投与すること。

（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」の項参照）

3.　用法及び用量

(1)　用法及び用量の解説

> 6. 用法及び用量
> 通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

（解説）

10秒くらいかけてゆっくりと注射する。

(2)　用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（3000-JA）（本剤の用量設定試験）及び国内第Ⅲ相非盲検試験（3001-JA）の結果に基づき設定した。

3000-JA試験及び3001-JA試験の用法及び用量は、10mg、30mg、80mgの4週間隔投与群と10mg、80mgの8週間隔投与群の計5群で実施された外国人RA患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）及び日本人RA患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）の結果を踏まえ、「30及び80mgの4週間隔」と設定した。

検証的試験であるMTX併用下の3000-JA試験において、本剤は30mg、80mgのいずれの用量でも、臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する評価項目にてプラセボ群と比較して有意な改善効果を示し、効果の発現時期、持続についても用量間で同程度であった。
また、MTX非併用のRA患者を対象とした3001-JA試験においても、本剤30mg群及び80mg群ともに投与期間に伴い有効性が上昇する傾向が認められた。

本剤の安全性評価の結果、本剤30mg群と80mg群の安全性プロファイルには大きな違いは認められず、また、既承認のTNF阻害薬の安全性プロファイルと明らかな違いはなかった。3000-JA試験、3001-JA試験における副作用発現頻度は、両試験で大きな違いは認められなかった。いずれの試験の死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、本剤30mg及び80mgでの発現率に大きな違いはなかった。

以上の結果を踏まえ、本剤の用量設定に用いた臨床試験の用法が4週に1回投与であること、MTXの併用有無にかかわらず本剤30mgで有効性が期待できること、本剤30mgによる安全性への大きな影響が認められないこ

とから、用法及び用量は「通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

7.3 本剤による治療反応は、通常16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

（解説）

7.1 海外で実施されたプラセボを対照とした他の抗TNF製剤の臨床試験において、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ず、かつ抗TNF製剤単独による治療と比較して感染症の発現率も高かったとの結果が得られている。これらのことから、他剤の記載を参考に、本剤とアバタセプトとの併用に関して注意喚起することとした。

7.2 本剤と他の生物製剤やJAK阻害剤（局所製剤以外）との併用については、臨床試験による安全性及び有効性の検討は行われていない。これらのことから、他剤の記載を参考に、本剤と他の生物製剤やJAK阻害剤（局所製剤以外）との併用に関して注意喚起することとした。

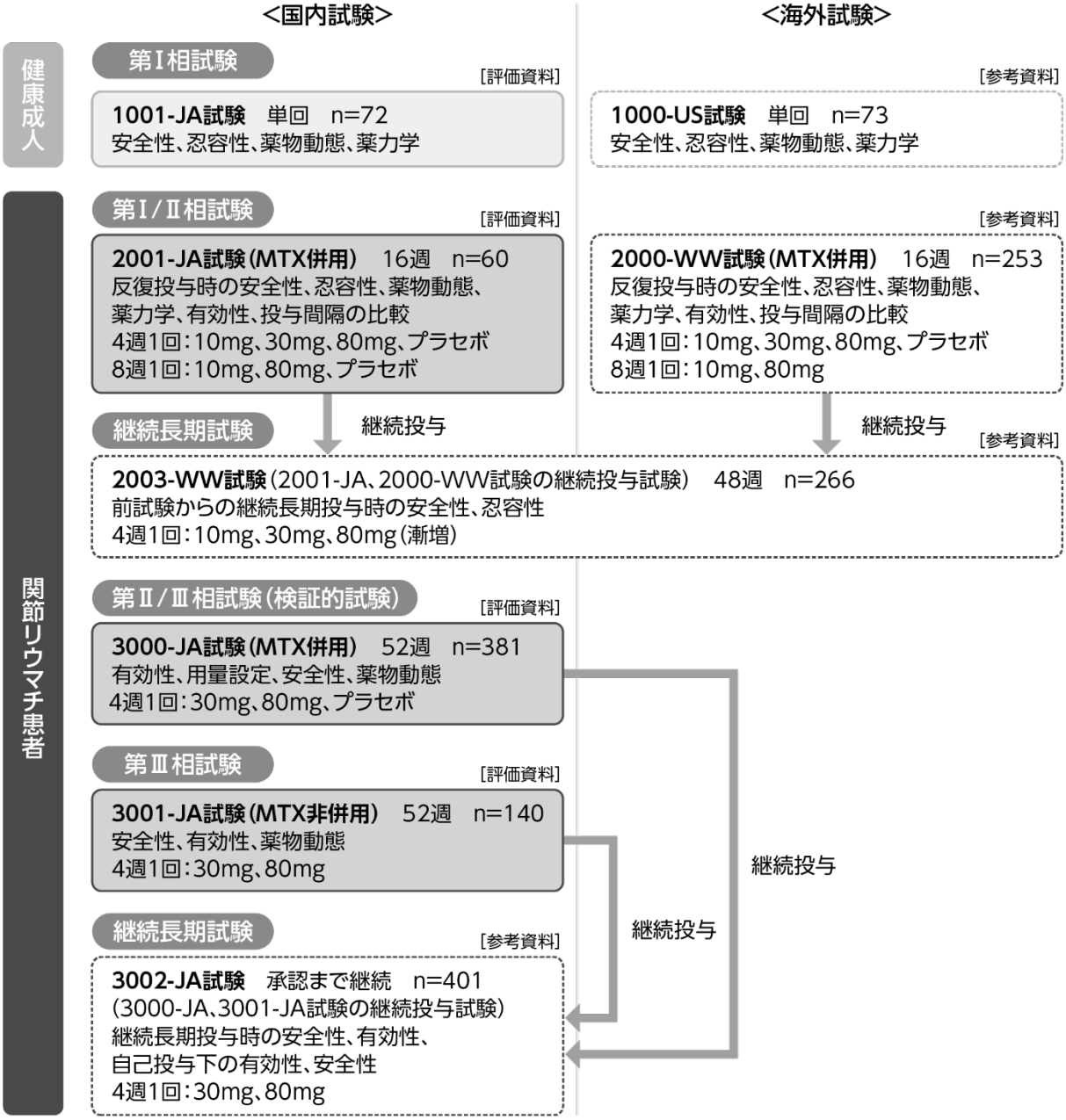
7.3 本剤の検証的試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）において、本剤の有効性は主要評価項目である16週時のACR20改善率で判断した。16週時（LOCF）のACR20改善率（例数）は、プラセボ群37.3%（28/75例）、本剤30mg群79.6%（121/152例）、80mg群75.3%（116/154例）であった。プラセボ群と本剤群とのACR20改善率の差は、本剤30mg群42.1%、80mg群37.9%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも$p<0.001$）、本剤30mg群と80mg群のACR20改善率は同程度であった。このことから、本剤の治療反応が得られる時期及び治療継続の判断時期については、適正使用の観点から、16週以内にすることが適切と考え、設定した。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

Ⅴ．治療に関する項目

5.　臨床成績

(1)　臨床データパッケージ



Ⅴ．治療に関する項目

臨床試験一覧（評価資料）

試験名 （試験番号）	実施地域	対象（例数）	試験デザイン及び 対照の種類	試験の目的
第Ⅰ相試験 （1001-JA）	国内	健康成人男性 （72例）	無作為化、 二重盲検（治験依頼者は非盲検）、 プラセボ対照、 用量漸増	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
第Ⅰ/Ⅱ相試験 （2001-JA）	国内	MTX治療中にもかかわらず活動性を有するRA患者 （60例）	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間、 多施設共同	反復投与時（MTX併用下）の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、有効性、投与間隔（4週間隔、8週間隔）の比較
第Ⅱ/Ⅲ相試験 （3000-JA）	国内	MTX治療中にもかかわらず活動性を有するRA患者 （381例）	治療期A： 無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間、 多施設共同 治療期B： 非盲検、 多施設共同	治療期A： MTX併用下の有効性、用量設定、安全性、薬物動態 治療期B： 長期投与時の安全性、有効性、薬物動態
第Ⅲ相試験 （3001-JA）	国内	MTX非併用のRA患者 （140例）	無作為化、 非盲検、 多施設共同	MTX非併用下の安全性、有効性、薬物動態

臨床試験一覧（参考資料）

試験名 （試験番号）	実施地域	対象（例数）	試験デザイン及び 対照の種類	試験の目的
第Ⅰ相試験 （1000-US）	海外	健康成人 （73例）	無作為化、 二重盲検（治験依頼者は非盲検）、 プラセボ対照、 用量漸増	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
第Ⅰ/Ⅱ相試験 （2000-WW）	海外	MTX治療中にもかかわらず活動性を有するRA患者 （253例）	無作為化、 層別割付け、 二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間、 アダプティブ	反復投与時（MTX併用下）の安全性、有効性、忍容性、薬物動態、薬力学、投与間隔（4週間隔、8週間隔）の比較
第Ⅱ相 継続長期試験 （2003-WW）	国際共同	前試験[a]を完了したRA患者 （266例、うち日本人55例）	非盲検、 継続投与、 多施設共同	前試験[a]からの継続長期投与時の安全性、忍容性
第Ⅲ相 継続長期試験 （3002-JA）	国内	前試験[b]を完了したRA患者	非盲検、 多施設共同	前試験[b]からの継続長期投与時の安全性、有効性 自己投与下の有効性、安全性

a：前試験は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）又は第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）

b：前試験は第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）又は第Ⅲ相試験（3001-JA）

(2) 臨床薬理試験

健康成人男性を対象とした単回投与試験（1001-JA試験）［評価資料］[7)]

日本人健康成人男性72例を対象に、プラセボ（皮下投与群14例、静脈内投与群4例）を対照として、オゾラリズマブ1.5mg、4mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg（各6例）を単回皮下投与、オゾラリズマブ25mg、200mg（各6例）を単回静脈内投与した。その結果、副作用はプラセボ群で5.6%［1/18例（皮下投与群：頭部不快感1例）］、オゾラリズマブ皮下投与群で7.1%［3/42例（4mg群：ALT増加/AST増加1例、25mg群：ALT増加1例、100mg群：アレルギー性結膜炎1例）］、静脈内投与群で8.3%［1/12例（25mg群：ALT増加/AST増加1例）］に認められた。重篤な副作用や死亡例、中止に至った副作用は認められなかった。バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目に問題はなかった。

投与後24週時までの高感度CRP（hs-CRP）濃度に経時的な変動はみられず、健康被験者ではhs-CRP濃度と血漿中オゾラリズマブ濃度の間に薬力学的な関連はないと考えられた。

オゾラリズマブを投与した54例中、抗薬物抗体（ADA）の陽性は7例（1.5mg皮下投与群6例中2例、4mg皮下投与群6例中4例、200mg静脈内投与群6例中1例）であった。ADAが陽性であった7例全例で、中和抗体（NAb）を有することが確認された。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
　通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相用量漸増反復投与/用量探索試験：MTX併用（2001-JA試験）［評価資料］[8)]

項　　目	内　　容
目　　的	日本人活動性RA患者を対象に、用量漸増法によりATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下に反復漸増投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルをプラセボとの比較により評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間、多施設共同
対　　象	一定用量のMTXによる基礎治療を受けている日本人活動性RA患者60例（投与群数は計6群で、1群あたり10例）
主な登録基準	・同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下の男女の患者 ・スクリーニング評価時の24週間以前に、ACRの1987年改訂RA分類基準を満たした患者 ・スクリーニング評価時にACR機能障害度分類でクラスⅠ、Ⅱ又はⅢに該当する患者 ・スクリーニング及びベースライン評価時に、28関節評価で腫脹関節数が6以上及び圧痛関節数が6以上である活動性RA患者 ・スクリーニング評価時のhs-CRPが0.8mg/dL以上である患者 ・MTXによる治療を12週間以上受けており、ベースライン評価の少なくとも6週間以上前から用量（標準的治療に従って、6mg/週以上）及び投与経路に変更がなく、治験期間中も同一用量で治療を継続する患者
主な除外基準	・ベースライン評価前24週間以内に細胞傷害性薬剤（アザチオプリン、シクロスポリンなど）、レフルノミド、他の治験用生物学的製剤の治療を受けた患者 ・ベースライン評価前12週間以内に他の除外基準に記載されていない生物学的製剤（トシリズマブなど）、関節に対する外科的介入療法（直視下又は関節鏡視下）、生物学的製剤を除く他の治験薬、治験中の療法又は治験用医療機器の治療を受けた患者 ・ベースライン評価前8週間以内にアバタセプト、他の除外基準に記載されていないTNF阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブなど）の治療を受けた患者 ・ベースライン評価前4週間以内にMTXを除くDMARDs（サラゾスルファピリジン、ペニシラミンなど）又は他の除外基準に記載されていない免疫抑制剤、エタネルセプト、ヒアルロン酸の関節腔内注射、生（弱毒化）ワクチンの治療を受けた患者 ・ベースライン評価前2週間以内にプレドニゾン又はプレドニゾン換算で10mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤（経口剤）の投与、プレドニゾン又は副腎皮質ステロイド剤（経口剤）の用量変更、副腎皮質ステロイド剤の関節腔内、筋肉内（ボーラス）又は静脈内投与、2種類以上のNSAIDs投与、NSAIDsの用量変更、又は最大推奨用量を超えるNSAIDs投与（アスピリン＞325mg/日）、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A還元酵素阻害薬（スタチン系）の新規投与開始又は用量変更を受けた患者

Ⅴ．治療に関する項目

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>患者を下記の6群のいずれかに割り付け、本剤又はプラセボをQ4W群では4回、Q8W群では2回皮下投与した。投与期間は16週間。
10mgQ4W群：本剤10mgを4週間隔で投与
10mgQ8W群：本剤10mgを8週間隔で投与
30mgQ4W群：本剤30mgを4週間隔で投与
80mgQ4W群：本剤80mgを4週間隔で投与
80mgQ8W群：本剤80mgを8週間隔で投与
プラセボ群：プラセボを4週又は8週間隔で投与</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性</u>
ACR20改善率、ACR50改善率、ACR70改善率、ACR-N、圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）、患者によるVASを用いた疼痛評価、医師による全般評価（10段階）、患者による全般評価（10段階）、朝のこわばりの持続時間、患者によるVASを用いた全般的健康状態、DAS28-CRP、EULAR反応率（CRP）、HAQ-DI、SF-36、疲労評価尺度
<u>薬力学</u>
MMP-3、SAA及びIL-6、TNF、hs-CRP
<u>薬物動態</u>
血漿中オゾラリズマブ濃度
<u>安全性</u>
有害事象（感染症を含む）、身体所見、バイタルサイン、注射部位反応、臨床検査
治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。
<u>免疫原性</u>
血漿中ADA、血漿中NAb（血漿中ADAが陽性の場合のみ）</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td><u>患者背景</u>
治験薬が投与された60例のうち、女性は53例（88.33%）、男性は7例（11.67%）であった。各投与群の年齢は30～73歳（平均年齢55.23歳）で、体重の平均値は54.18kgであった。人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で大きな違いはなかった。

<u>有効性</u>
投与16週時のACR20改善率は、プラセボ群50.0%に対し、10mgQ4W群が70.0%、30mgQ4W群が90.0%、80mgQ4W群が90.0%、10mgQ8W群が50.0%、80mgQ8W群が60.0%であった。その他の有効性評価項目でも同様にRAの症状改善がみられ、Q4W群はQ8W群に比べて一貫して改善がみられた。

16週時の有効性評価項目（LOCF）
<table>
<tr><th rowspan="2">項目</th><th rowspan="2">プラセボ群
（n=10）</th><th colspan="5">本剤</th></tr>
<tr><th>10mg
Q4W群
（n=10）</th><th>30mg
Q4W群
（n=10）</th><th>80mg
Q4W群
（n=10）</th><th>10mg
Q8W群
（n=10）</th><th>80mg
Q8W群
（n=10）</th></tr>
<tr><td>ACR20改善率(%)</td><td>50.0</td><td>70.0</td><td>90.0</td><td>90.0</td><td>50.0</td><td>60.0</td></tr>
<tr><td>ACR50改善率(%)</td><td>20.0</td><td>50.0</td><td>60.0</td><td>50.0</td><td>0</td><td>40.0</td></tr>
<tr><td>ACR70改善率(%)</td><td>0</td><td>40.0</td><td>40.0</td><td>0</td><td>0</td><td>10.0</td></tr>
<tr><td>ACR-N(28関節) a)</td><td>25.39
±23.21</td><td>46.01
±34.56</td><td>55.14
±31.94</td><td>45.81
±20.04</td><td>15.40
±14.53</td><td>35.55
±31.16</td></tr>
<tr><td>DAS28-CRPの変化量b)</td><td>-1.18
±0.82</td><td>-2.53
±1.53</td><td>-3.05
±1.45</td><td>-3.03
±0.87</td><td>-1.59
±1.31</td><td>-2.23
±1.13</td></tr>
<tr><td>EULAR反応率（CRP）(%)</td><td>10.0</td><td>50.0</td><td>70.0</td><td>80.0</td><td>40.0</td><td>60.0</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
結果（つづき）	16週時の有効性評価項目（LOCF）（つづき）

項目	プラセボ群（n=10）	本剤				
		10mg Q4W群（n=10）	30mg Q4W群（n=10）	80mg Q4W群（n=10）	10mg Q8W群（n=10）	80mg Q8W群（n=10）
圧痛関節数の変化量[b)]	-5.60 ±3.50	-9.92 ±6.49	-9.70 ±8.07	-10.28 ±5.05	-7.17 ±6.35	-7.50 ±5.60
腫脹関節数の変化量[b)]	-3.30 ±2.63	-7.84 ±3.19	-7.40 ±4.79	-10.07 ±5.57	-6.09 ±4.67	-7.10 ±4.72
患者によるVASを用いた疼痛評価（mm）の変化量[b)]	-10.30 ±20.48	-25.40 ±34.72	-26.50 ±31.25	-26.50 ±24.78	0.30 ±16.32	-14.70 ±22.36
医師による全般評価（10段階）の変化量[b)]	-2.00 ±2.36	-3.70 ±2.31	-4.30 ±2.63	-4.40 ±1.71	-3.10 ±1.97	-3.60 ±2.32
患者による全般評価（10段階）の変化量[b)]	-2.20 ±2.57	-2.50 ±3.24	-3.00 ±2.26	-2.30 ±1.83	-0.60 ±1.07	-1.60 ±1.58
HAQ-DIの変化量[b)]	-0.23 ±0.42	-0.48 ±0.58	-0.63 ±0.73	-0.11 ±0.26	0.08 ±0.40	-0.45 ±0.46
朝のこわばりの持続時間（分）の変化量[b)]	-150.40 ±724.06	-49.00 ±59.85	-59.00 ±65.52	-34.60 ±48.77	29.50 ±186.06	-31.20 ±85.28
hs-CRP（mg/L）の変化量[b)]	-3.64 ±8.29	-13.37 ±19.38	-17.27 ±17.20	-17.15 ±18.15	-4.87 ±11.71	-11.06 ±7.41

a）平均値±標準偏差
b）ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）

薬力学

血漿中CRP、MMP-3、SAA及びIL-6は本剤投与開始後にベースライン値からの低下がみられ、TNFはベースライン値からの上昇がみられた。30及び80mg群では4週間隔投与及び8週間隔投与のいずれも10mg群と比較して高い反応性が認められた。

安全性

副作用はプラセボ群で40.0%（4/10例）、10mgQ4W群で10.0%（1/10例）、30mgQ4W群で80.0%（8/10例）、80mgQ4W群で60.0%（6/10例）、10mg Q8W群で80.0%（8/10例）、80mgQ8W群で50.0%（5/10例）に発現した。本剤投与群全体で最も多く発現した副作用はALT増加、AST増加各5例で、これらは同一症例であり、10mgQ4W群の1例、80mgQ4W群の3例、10mgQ8W群の1例に認められた。プラセボ群で多く発現した副作用は咽頭炎2例であった。重篤な副作用は本剤80mgQ8W群の1例に全身性エリテマトーデスが認められた。中止に至った副作用は重篤な副作用と同一症例であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

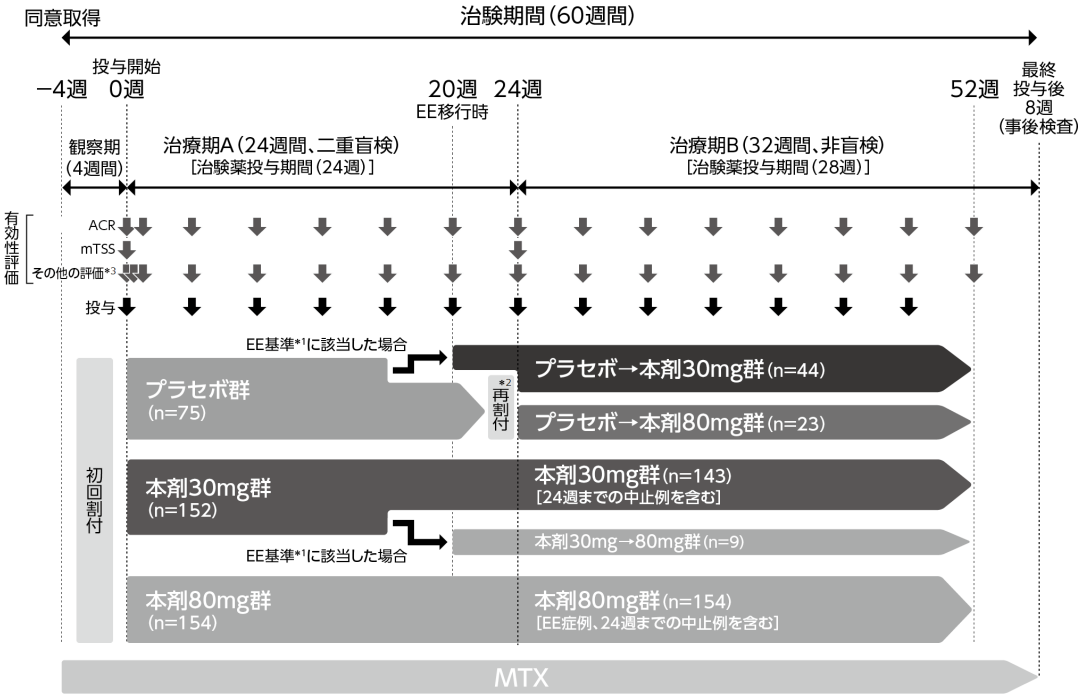
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験：MTX併用（3000-JA試験）［評価資料］[2)~4) 9)]

項　　目	内　　容
目　　的	［治療期A］MTX治療中にもかかわらず活動性を有するRA患者を対象に、MTX併用下でTS-152（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）30mg又は本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの有効性を、プラセボを対照として優越性を検証するとともに、本剤の用量を設定する。また、安全性及び薬物動態を検討する。 ［治療期B］長期投与での安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	［治療期A］無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同 ［治療期B］非盲検、多施設共同
対　　象	MTXで効果不十分なRA患者381例（30mg群152例、80mg群154例、プラセボ群75例）
主な登録基準	・同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下の患者 ・ACRの2010年改訂RA分類基準で診断された患者 ・治療期開始4週前（観察期開始時）及び治療期開始時の関節評価で、以下の項目をいずれも満たす患者（ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている場合には評価対象関節から除く） a) 68関節評価で、圧痛関節数が6カ所以上 b) 66関節評価で、腫脹関節数が6カ所以上 ・治療期開始4週前（観察期開始時）のhs-CRPが0.6mg/dL（6mg/L）以上、又はESRが28mm/h以上である患者（hs-CRP及びESRは再検査を1回可能とした） ・治療期開始時の12週間以上前からMTXによる治療を受けており、かつ、少なくとも治療期開始時の6週間以上前から用量（6～16mg/週）に変更がなく、治療を継続している患者
主な除外基準	・治療期開始4週前（観察期開始時）の胸部X線検査にて、悪性腫瘍、感染症、又は間質性肺炎を示唆する異常所見が認められた患者 ・活動性感染症の患者、感染症に罹患しやすくなる可能性のある開放性皮膚潰瘍又は基礎疾患を有する患者 ・以下のいずれかに該当する患者 a) 活動性結核を有する患者 b) 治療期開始4週前（観察期開始時）の胸部X線検査にて、活動性結核の罹患を示す所見が認められる患者 c) 潜在性結核を有する可能性が高い患者［結核の既感染者、治療期開始4週前（観察期開始時）の胸部X線検査で陳旧性肺結核に合致する陰影を有する患者、又は治療期開始4週前（観察期開始時）のT-SPOT陽性の患者］ ただし、c)のみに該当する患者は、治療期開始時の3週間以上前から抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与が開始されていれば、本治験への登録を可能とした。なお、抗結核薬は少なくとも24週間以上継続することとした。 ・治療期開始前24週間以内にアザチオプリン、ミゾリビン、外用剤を除くシクロスポリン及びタクロリムス、レフルノミド、デノスマブ、テリパラチド、他の治験用生物学的製剤の治療を受けた患者 ・治療期開始前12週間以内にトシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、エタネルセプト、他の治験用生物学的製剤以外の生物学的製剤の治療を受けた患者、関節に対する外科的介入療法（滑膜切除術、人工関節置換術、関節固定術など）を受けた患者、生物学的製剤を除く他の治験薬、治験中の療法及び治験用医療機器、神経ブロックによる治療を受けた患者 ・治療期開始前8週間以内にトシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴルの治療を受けた患者 ・治療期開始前4週間以内にMTXを除くcsDMARDs（サラゾスルファピリジン、ペニシラミンなど）又は除外基準に記載されていない免疫抑制剤（外用剤を除く）、エタネルセプト、JAK阻害薬、オピオイド系鎮痛薬、関節腔内注射、関節穿刺、生（弱毒化）ワクチンの治療を受けた患者

Ⅴ．治療に関する項目

項　　目	内　　容
主な除外基準（つづき）	・治療期開始前2週間以内に以下の治療を受けた患者 a）点眼剤を除くNSAIDsの新規投与開始、中止又は用法・用量変更 b）点眼剤を除くNSAIDs以外の鎮痛薬の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 c）葉酸製剤・フォリン酸（フォリナート）の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 d）プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で10mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤） e）プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で10mg/日以下の副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤）の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 f）副腎皮質ステロイド剤及びNSAIDsの皮下、筋肉内又は静脈内投与 g）RA治療を目的とした漢方薬
試験方法	［治療期A］MTX併用下で本剤30mg、本剤80mg又はプラセボを4週間隔で皮下投与した。投与期間は24週間（計6回皮下投与）［EE基準*1に該当した場合は20週間（計5回皮下投与）］。 ［治療期B］MTX併用下で本剤30mg又は本剤80mgを4週間隔で皮下投与した。治療期24週の治験薬投与は二重盲検下で行った。投与期間は28週間（計7回皮下投与）［EE基準*1に該当した場合は32週間（計8回皮下投与）］。  *1：EE基準［投与16週時において、圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善が20%未満］に該当した場合、EE移行時（20週）の治験薬投与以降は治療期Bに移行した。EE移行時（20週）以降は、プラセボ群は本剤30mgに、本剤30mg群は80mgに変更した。なお、本剤80mg群はEE基準に該当した場合でも投与量の変更なく継続した。 *2：プラセボ群で投与20週時まで完了した患者は、治療期Bでは本剤30mg群又は80mg群に1：1で割り付けられた。 *3：DAS28-CRP/ESR、SDAI、CDAI、EULAR反応率（CRP/ESR）、Boolean寛解など
主要評価項目	16週時のACR20改善率、24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量
副次評価項目	ACR50改善率、ACR70改善率、DAS28-CRP、DAS28-ESR、ACR-N、圧痛関節数（68関節）、腫脹関節数（66関節）、患者によるVASを用いた疼痛評価、医師によるVASを用いた全般評価、患者によるVASを用いた全般評価、朝のこわばりの持続時間、EULAR反応率（CRP）、EULAR反応率（ESR）、CDAI、SDAI、Boolean寛解、HAQ-DI、EQ-5D-5L、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア

Ⅴ．治療に関する項目

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>その他の評価項目</td><td>
<u>安全性</u>
有害事象、副作用（注射部位反応を含む）、体重及びバイタルサイン、臨床検査
治験薬と有害事象との因果関係を「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。
<u>免疫原性</u>
血漿中ADA、血漿中NAb（血漿中ADAが陽性の場合のみ）
<u>薬力学</u>
hs-CRP、ESR、MMP-3、IL-6、RF、抗CCP抗体
<u>薬物動態</u>
血漿中オゾラリズマブ濃度
</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>
<u>患者背景</u>
性別、DAS28-CRP（カテゴリー別）及びDAS28-ESR（カテゴリー別）に群間差が認められたが、本治験での評価に大きな影響を及ぼす背景の偏りはなかった。治験開始時にRF陽性又は抗CCP抗体陽性の患者（Seropositive RA）は89.2%（プラセボ群85.3%、30mg群92.1%、80mg群88.3%）であった。

<u>有効性</u>
ACR20改善率（主要評価項目：16週時の改善率）（検証項目）
主要評価項目である16週時のACR20改善率はプラセボ群で37.3%、本剤30mg群で79.6%、80mg群で75.3%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった（p＜0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。本剤30mg群と80mg群のACR20改善率は同程度であった。本剤群のいずれも1週時からプラセボ群との有意差がみられ、引き続き24週時までプラセボ群との有意差がみられた。また、52週時（LOCF）のACR20改善率は本剤30mg群で92.3%（132/143例）、80mg群で87.0%（134/154例）であった。24週時以降も52週時まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

ACR20改善率（1、16、24週時）
<table>
<tr><th>評価時期</th><th>投与群</th><th>ACR20改善率（例数）</th><th>群間差（95%CI）</th><th>検定</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1週時
（OC）</td><td>プラセボ群</td><td>13.7%（10/73）</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>58.0%（87/150）</td><td>44.2%
［31.6－54.0］</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>51.0%（77/151）</td><td>37.4%
［24.9－47.4］</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td rowspan="3">16週時
（LOCF）</td><td>プラセボ群</td><td>37.3%（28/75）</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>79.6%（121/152）</td><td>42.1%
［28.7－53.7］</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>75.3%（116/154）</td><td>37.9%
［24.4－49.7］</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td rowspan="3">24週時
（LOCF）</td><td>プラセボ群</td><td>37.3%（28/75）</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>79.6%（121/152）</td><td>42.1%
［28.7－53.7］</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>79.2%（122/154）</td><td>41.9%
［28.5－53.5］</td><td>p＜0.001</td></tr>
</table>
TNF阻害薬の使用経験を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定（16週時；両側2.5%、1週時及び24週時；両側5%）、1週時及び24週時は名目上のp値、多重性の調整なし
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
結果（つづき）	

24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量（主要評価項目）（検証項目）

24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量では、プラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。24週時における構造的寛解（ΔmTSS≦0）の達成率は、本剤群のいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった。

24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量（FAS、直線外挿法）

投与群	変化量 （平均値±標準偏差）	変化量 最小二乗平均 （95%CI）	群間差 最小二乗平均 （95%CI）	検定
プラセボ群 （n=74）	0.9±1.9	0.8［0.3－1.3］	－	－
本剤30mg群 （n=148）	0.6±2.3	0.6［0.2－0.9］	-0.3［-0.8－0.3］	p=0.359
本剤80mg群 （n=153）	0.5±1.8	0.4［0.0－0.8］	-0.5［-1.0－0.1］	p=0.117

ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析（両側2.5%）

24週時における構造的寛解（ΔmTSS≦0）の達成率（FAS、直線外挿法）

投与群	達成率（例数）	検定
プラセボ群	56.0%（42/75）	－
本剤30mg群	73.0%（111/152）	p=0.010
本剤80mg群	73.4%（113/154）	p=0.008

χ^2検定（連続修正なし、両側5%）、名目上のp値、多重性の調整なし

ACR50/70改善率（副次評価項目）

16週時、24週時のACR50改善率及びACR70改善率は本剤群のいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。52週時（LOCF）のACR50改善率は本剤30mg群で79.7%（114/143例）、80mg群で66.9%（103/154例）、ACR70改善率は本剤30mg群で60.8%（87/143例）、80mg群で43.5%（67/154例）であり、24週時以降も経時的に改善し、いずれの群も効果は持続した。

ACR50改善率（FAS、LOCF）

評価時期	投与群	改善率（例数）	群間差（95%CI）	検定
16週時	プラセボ群	12.0%（9/75）	－	－
	本剤30mg群	55.9%（85/152）	43.9%［31.7－53.4］	p＜0.001
	本剤80mg群	50.6%（78/154）	38.6%［26.5－48.3］	p＜0.001
24週時	プラセボ群	16.0%（12/75）	－	－
	本剤30mg群	63.8%（97/152）	47.9%［34.7－57.7］	p＜0.001
	本剤80mg群	53.9%（83/154）	38.0%［24.8－48.2］	p＜0.001

TNF阻害薬の使用経験を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定（両側5%）、名目上のp値、多重性の調整なし

項　　目	内　　容
結果（つづき）	ACR70改善率（FAS、LOCF）

評価時期	投与群	改善率（例数）	群間差（95%CI）	検定
16週時	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
	本剤30mg群	34.2%（52/152）	31.6%［20.7－39.7］	p＜0.001
	本剤80mg群	27.9%（43/154）	25.4%［14.8－33.2］	p＜0.001
24週時	プラセボ群	8.0%（6/75）	－	－
	本剤30mg群	44.7%（68/152）	36.8%［24.5－45.8］	p＜0.001
	本剤80mg群	32.5%（50/154）	24.6%［12.8－33.5］	p＜0.001

TNF阻害薬の使用経験を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定（両側5%）、名目上のp値、多重性の調整なし

DAS28-CRP（副次評価項目）

DAS28-CRPのベースラインからの変化量は本剤群のいずれも3日目からプラセボ群との間に統計学的有意差がみられ、24週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で-0.76±1.27、本剤30mg群で-2.49±1.24、80mg群で-2.28±1.18であり、24週時でもプラセボ群に対して有意な改善を示した（いずれの群もp＜0.001、ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差は本剤30mg群で-2.92±1.28、80mg群で-2.66±1.18であり、24週時以降も52週時まで経時的に改善を示し、効果は持続した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）はプラセボ群13.3%（10/75例）、本剤30mg群55.9%（85/152例）、80mg群50.6%（78/154例）であり、いずれの群もプラセボ群との有意差が認められた（いずれの群もp＜0.001、χ^2検定（連続修正なし）、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）における寛解達成率は本剤30mg群69.9%（100/143例）、80mg群64.3%（99/154例）であった。

DAS28-ESR（副次評価項目）

DAS28-ESRのベースラインからの変化量は本剤群のいずれも3日目からプラセボ群との間に統計学的有意差がみられ、24週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で-0.83±1.31、本剤30mg群で-2.71±1.33、80mg群で-2.37±1.24であり、24週時でもプラセボ群に対して有意な改善を示した（いずれの群もp＜0.001、ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差は本剤30mg群で-3.12±1.34、80mg群で-2.78±1.27であり、24週時以降も52週時まで経時的に改善を示し、効果は持続した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（DAS28-ESR＜2.6）はプラセボ群6.7%（5/75例）、本剤30mg群36.2%（55/152例）、80mg群27.3%（42/154例）であり、いずれの群もプラセボ群との有意差が認められた（いずれの群もp＜0.001、χ^2検定（連続修正なし）、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）における寛解達成率は本剤30mg群47.6%（68/143例）、80mg群42.2%（65/154例）であった。

SDAI（副次評価項目）

SDAIのベースラインからの変化量は本剤群のいずれも3日目からプラセボ群との間に統計学的有意差がみられ、24週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で-8.34±13.72、本剤30mg群で-23.63±12.64、80mg群で-21.55±11.04であり、24週時でもプラセボ群に対して有意な改善を示した（いずれの群もp＜0.001、ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差は、本剤30mg群で-27.01±12.84、80mg群で-24.60±10.53であり、24週時以降も52週時まで経時的に改善を示し、効果は持続した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（SDAI≦3.3）はプラセボ群で5.3%（4/75例）、本剤30mg群で25.0%（38/152例）、80mg群で23.4%（36/154例）であり、いずれの群もプラセボ群との有意差が認められた（30mg群p＜0.001、80mg群p＝0.001、χ^2検定（連続修正なし）、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）における寛解達成率は本剤30mg群で38.5%（55/143例）、80mg群で37.0%（57/154例）であった。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>結果（つづき）</td><td>

CDAI（副次評価項目）
CDAIのベースラインからの変化量は本剤群のいずれも3日目からプラセボ群との間に統計学的有意差がみられ、24週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で-8.80±13.25、本剤30mg群で-22.45±11.94、80mg群で-20.67±10.56であり、24週時でもプラセボ群に対して有意な改善を示した（いずれの群もp＜0.001、ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差は、本剤30mg群で-25.92±11.75、80mg群で-23.59±10.02であり、24週時以降も52週時まで経時的に改善を示し、効果は持続した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（CDAI≦2.8）はプラセボ群で6.7%（5/75例）、本剤30mg群で25.0%（38/152例）、80mg群で20.8%（32/154例）であり、いずれの群もプラセボ群との有意差が認められた（30mg群p＝0.001、80mg群p＝0.006、χ^2検定（連続修正なし）、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）における寛解達成率は本剤30mg群で38.5%（55/143例）、80mg群で35.1%（54/154例）であった。

Boolean寛解（副次評価項目）
24週時（LOCF）における寛解達成率はプラセボ群で5.3%（4/75例）、本剤30mg群で23.7%（36/152例）、80mg群で19.5%（30/154例）であり、いずれの群もプラセボ群との有意差が認められた（30mg群p＝0.001、80mg群p＝0.005、χ^2検定（連続修正なし）、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）における寛解達成率は本剤30mg群で35.0%（50/143例）、80mg群で29.9%（46/154例）であった。

HAQ-DI（副次評価項目）
HAQ-DIのベースラインからの変化量は本剤群のいずれも1週時からプラセボ群との間に統計学的有意差がみられ、24週時（LOCF）におけるHAQ-DI変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で-0.1±0.5、本剤30mg群で-0.6±0.6、80mg群で-0.5±0.5であり、24週時でもプラセボ群との有意差が認められた（いずれの群もp＜0.001、ベースライン及びTNF阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差は本剤30mg群で-0.6±0.6、80mg群で-0.6±0.6であり、24週時以降も52週時まで経時的に改善を示し、効果は持続した。また、24週時（LOCF）における機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した割合はプラセボ群で32.0%（24/75例）、本剤30mg群で72.4%（110/152例）、80mg群で62.3%（96/154例）であり、いずれの群もプラセボ群との有意差が認められた（いずれの群もp＜0.001、χ^2検定（連続修正なし）、名目上のp値、多重性の調整なし）。52週時（LOCF）における機能的寛解基準を達成した割合は本剤30mg群で75.5%（108/143例）、80mg群で65.6%（101/154例）であった。

<u>免疫原性</u>
ADA：抗オゾラリズマブ抗体
治験終了時までのADA評価の結果、本剤投与後にADA陽性となった患者（ADA陽転）又は抗体価が増加した患者（ADA抗体価増加）の評価可能例数に対する割合は、本剤30mg群30.8%（44/143例）、80mg群29.2%（45/154例）であった。

治験終了時までの血漿中ADAの評価可能例数に対する割合（例数）

<table>
<tr><th>投与群</th><th>ADA陰性</th><th>投与前ADA陽性</th><th>ADA陽転</th><th>ADA抗体価増加</th></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>28.0%（40/143）</td><td>41.3%（59/143）</td><td>24.5%（35/143）</td><td>6.3%（9/143）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>33.1%（51/154）</td><td>37.7%（58/154）</td><td>15.6%（24/154）</td><td>13.6%（21/154）</td></tr>
</table>

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

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>結果（つづき）</td><td>

NAb：抗オゾラリズマブ中和抗体
治験終了時までにNAb評価が一時点でも陽性であった患者（NAb陽性）の評価可能例数に対する割合は以下のとおりであった。

治験終了時までの血漿中NAbの評価可能例数に対する割合（例数）

<table>
<tr><th>投与群</th><th>NAb陰性</th><th>NAb陽性</th></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>93.0%（133/143）</td><td>7.0%（10/143）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>94.8%（146/154）</td><td>5.2%（8/154）</td></tr>
</table>

NAb陽性例が少なく、NAb発現による血漿中オゾラリズマブ濃度への影響は明確でなかった。また、16週時（LOCF）のACR20改善率について、本剤30mg群ではNAb陰性例で81.8%（121/148例）、NAb陽性例で0.0%（0/2例）とNAb陽性例で有効性の減弱傾向が認められたが、80mg群ではNAb陰性例で76.7%（102/133例）、NAb陽性例で75.0%（3/4例）とNAbによる有効性評価への影響は認められなかった。52週時（LOCF）のACR20改善率では、30mg群、80mg群のいずれもNAbによる有効性評価への影響は認められなかった。

<u>安全性</u>
24週時における副作用発現状況

<table>
<tr><th>投与群</th><th>発現頻度（例数）</th><th>主な副作用</th></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>18.7%（14/75）</td><td>上咽頭炎6.7%（5/75）</td></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>27.6%（42/152）</td><td>上咽頭炎5.3%（8/152）、気管支炎3.3%（5/152）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>25.3%（39/154）</td><td>上咽頭炎4.5%（7/154）、細胞マーカー増加3.9%（6/154）</td></tr>
</table>

治験終了時における副作用発現状況

<table>
<tr><th>投与群</th><th>発現頻度（例数）</th><th>主な副作用</th></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>42.7%（61/143）</td><td>上咽頭炎9.8%（14/143）、気管支炎4.9%（7/143）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>40.3%（62/154）</td><td>細胞マーカー増加6.5%（10/154）、上咽頭炎5.8%（9/154）</td></tr>
<tr><td>本剤30mg
→80mg群</td><td>33.3%（3/9）</td><td>胃腸炎22.2%（2/9）、上咽頭炎、咽頭炎各11.1%（1/9）</td></tr>
<tr><td>プラセボ→
本剤30mg群</td><td>43.2%（19/44）</td><td>上咽頭炎9.1%（4/44）、
気管支炎、細胞マーカー増加各6.8%（3/44）</td></tr>
<tr><td>プラセボ→
本剤80mg群</td><td>39.1%（9/23）</td><td>上咽頭炎、蜂巣炎各8.7%（2/23）</td></tr>
</table>

治験終了時までに重篤な副作用（死亡例を除く）は、プラセボ群の2例［穿孔性虫垂炎（投与中止）、肺炎］、本剤30mg群の2例［間質性肺疾患（投与中止）、細菌性胸膜感染（投与中止）］、80mg群の4例［間質性肺疾患（投与中止）、全身性エリテマトーデス、腎膿瘍（投与中止）、肺炎］に認められた。死亡・重篤例以外で投与中止に至った副作用は、本剤30mg群の3例（肺炎、血中β-D-グルカン増加、呼吸困難）、80mg群の2例（貧血/肝機能異常、乾癬様皮膚炎）、プラセボ→80mg群の1例（蜂巣炎）に認められた。死亡に至った副作用として本剤80mg群で播種性結核1例が認められた。

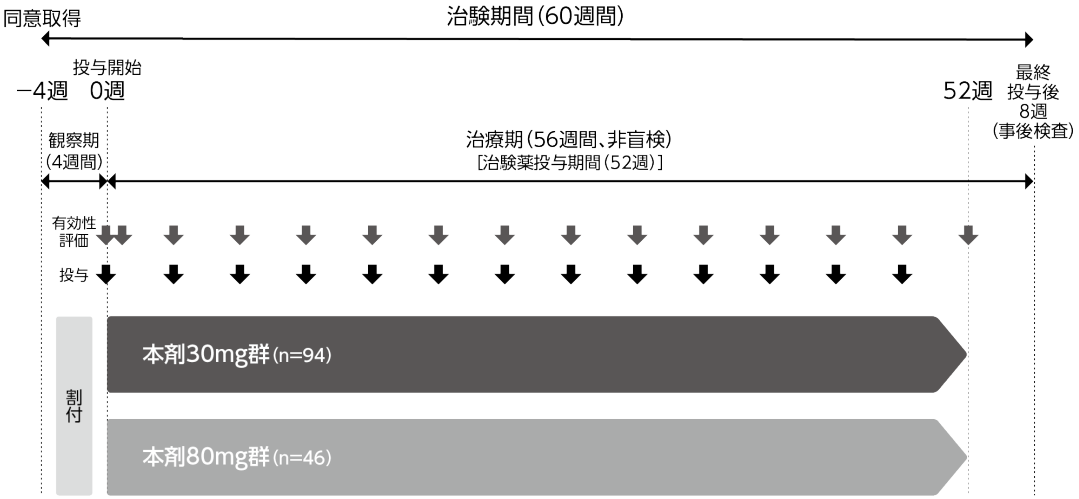
</td></tr>
</table>

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

b）国内第Ⅲ相試験：MTX非併用（3001-JA試験）［評価資料］[5) 6) 9)]

項　　目	内　　容
目　　的	MTX非併用のRA患者を対象に、TS-152（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）30mg又は本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、多施設共同
対　　象	MTX非併用のRA患者140例（30mg群94例、80mg群46例）
主な登録基準	・同意取得時の年齢が20歳以上の患者 ・ACRの2010年改訂RA分類基準で診断された患者 ・治療期開始4週前（観察期開始時）に以下のいずれかに該当する患者 a）治療期開始4週前（観察期開始時）の8週間以上前から承認用量の範囲内でcsDMARDs（MTXを含む）による治療を継続している患者 b）安全性上の理由からcsDMARDs（MTXを含む）を中止した患者 ・治療期開始4週前（観察期開始時）及び治療期開始時の関節評価で、以下の項目をいずれも満たす患者（ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている場合には評価対象関節から除く） a）68関節評価で、圧痛関節数が4カ所以上 b）66関節評価で、腫脹関節数が4カ所以上 ・治療期開始4週前（観察期開始時）のhs-CRPが0.4mg/dL（4mg/L）以上、又はESRが28mm/h以上である患者（hs-CRP及びESRは、再検査を1回可能とした）
主な除外基準	・治療期開始4週前（観察期開始時）の胸部X線検査にて、悪性腫瘍、感染症、又は間質性肺炎を示唆する異常所見が認められた患者 ・活動性感染症の患者、感染症に罹患しやすくなる可能性のある開放性皮膚潰瘍又は基礎疾患を有する患者 ・以下のいずれかに該当する患者 a）活動性結核を有する患者 b）治療期開始4週前（観察期開始時）の胸部X線検査にて、活動性結核の罹患を示す所見が認められる患者 c）潜在性結核を有する可能性が高い患者［結核の既感染者、治療期開始4週前（観察期開始時）の胸部X線検査で陳旧性肺結核に合致する陰影を有する患者、又は治療期開始4週前（観察期開始時）のT-SPOT陽性の患者］ ただし、c)のみに該当する患者は、治療期開始時の3週間以上前から抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与が開始されていれば、本治験への登録を可能とした。なお、抗結核薬は少なくとも24週間以上継続することとした。 ・治療期開始前24週間以内にデノスマブ、他の治験用生物学的製剤の治療を受けた患者 ・治療期開始前12週間以内にトシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、エタネルセプト、他の治験用生物学的製剤以外の生物学的製剤の治療を受けた患者、関節に対する外科的介入療法（滑膜切除術、人工関節置換術、関節固定術など）を受けた患者、生物学的製剤を除く他の治験薬、治験中の療法及び治験用医療機器による治療を受けた患者 ・治療期開始前8週間以内にトシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴルの治療を受けた患者 ・治療期開始前4週間以内にエタネルセプト、MTX、JAK阻害薬、生（弱毒化）ワクチンの治療を受けた患者

Ⅴ．治療に関する項目

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤30mg又は本剤80mgを4週間隔で皮下投与した。治験期間は観察期4週間、治療期56週間を合わせて最大60週間とした。投与期間は52週間（計13回皮下投与）とした。
 
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>安全性</u>
有害事象、副作用（注射部位反応を含む）、体重及びバイタルサイン、臨床検査
治験薬と有害事象との因果関係を「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。
<u>免疫原性</u>
血漿中ADA、血漿中NAb（血漿中ADAが陽性の場合のみ）
<u>有効性</u>
ACR20改善率、ACR50改善率、ACR70改善率、DAS28-CRP、DAS28-ESR、ACR-N、圧痛関節数（68関節）、腫脹関節数（66関節）、患者によるVASを用いた疼痛評価、医師によるVASを用いた全般評価、患者によるVASを用いた全般評価、朝のこわばりの持続時間、EULAR反応率（CRP）、EULAR反応率（ESR）、CDAI、SDAI、Boolean寛解、HAQ-DI、EQ-5D-5L
<u>薬力学</u>
hs-CRP、ESR
<u>薬物動態</u>
血漿中オゾラリズマブ濃度</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td><u>患者背景</u>
投与開始時にcsDMARDsを併用していなかった患者は、30mg群43例（45.7%）、80mg群25例（54.3%）であった。RAの罹病期間（平均値±標準偏差）は、30mg群で7.0±7.4年、80mg群で10.0±10.2年であり、80mg群で長かった。本治験での評価に大きな影響を及ぼす人口統計学的及び他の基準値の特性の偏りはなかった。

<u>有効性</u>
ACR20/50/70改善率
ACR20/50/70改善率は、本剤30mg群、80mg群のいずれの群でも52週時まで経時的に上昇した。

ACR20/50/70改善率（FAS、LOCF）
<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>投与群</th><th>改善率（例数）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">24週時</td><td rowspan="2">ACR20改善率</td><td>本剤30mg群</td><td>67.0%（63/94）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>71.7%（33/46）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACR50改善率</td><td>本剤30mg群</td><td>50.0%（47/94）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>47.8%（22/46）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACR70改善率</td><td>本剤30mg群</td><td>25.5%（24/94）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>28.3%（13/46）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
結果（つづき）	ACR20/50/70改善率（FAS、LOCF）（つづき）

項目		投与群	改善率（例数）
52週時	ACR20改善率	本剤30mg群	72.3%（68/94）
		本剤80mg群	78.3%（36/46）
	ACR50改善率	本剤30mg群	51.1%（48/94）
		本剤80mg群	54.3%（25/46）
	ACR70改善率	本剤30mg群	30.9%（29/94）
		本剤80mg群	37.0%（17/46）

DAS28-CRP
DAS28-CRPのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、24週時（LOCF）に本剤30mg群で-2.00±1.49、80mg群で-2.12±1.38、52週時（LOCF）に本剤30mg群で-2.25±1.58、80mg群で-2.36±1.48であり、経時的に低下した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）は本剤30mg群で39.4%（37/94例）、80mg群で41.3%（19/46例）であった。52週時（LOCF）には本剤30mg群で44.7%（42/94例）、80mg群で58.7%（27/46例）であった。

DAS28-ESR
DAS28-ESRのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、24週時（LOCF）に本剤30mg群で-2.00±1.50、80mg群で-2.21±1.53、52週時（LOCF）に本剤30mg群で-2.15±1.61、80mg群で-2.34±1.45であり、経時的に低下した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（DAS28-ESR＜2.6）は本剤30mg群で21.3%（20/94例）、80mg群で23.9%（11/46例）であった。52週時（LOCF）には本剤30mg群で27.7%（26/94例）、80mg群で30.4%（14/46例）であった。

SDAI
SDAIのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、24週時（LOCF）に本剤30mg群で-19.36±15.00、80mg群で-19.15±12.16、52週時（LOCF）に本剤30mg群で-21.41±15.74、80mg群で-20.04±13.35であり、経時的に低下した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（SDAI≦3.3）は本剤30mg群で19.1%（18/94例）、80mg群で19.6%（9/46例）であった。52週時（LOCF）には本剤30mg群で20.2%（19/94例）、80mg群で21.7%（10/46例）であった。

CDAI
CDAIのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、24週時（LOCF）に本剤30mg群で-18.41±13.81、80mg群で-18.16±11.30、52週時（LOCF）に本剤30mg群で-20.39±14.67、80mg群で-18.81±12.49であり、経時的に低下した。また、24週時（LOCF）における寛解達成率（CDAI≦2.8）は本剤30mg群で18.1%（17/94例）、80mg群で17.4%（8/46例）であった。52週時（LOCF）には本剤30mg群で19.1%（18/94例）、80mg群で21.7%（10/46例）であった。

Boolean寛解
24週時（LOCF）におけるBoolean寛解の達成率は本剤30mg群で10.6%（10/94例）、80mg群で19.6%（9/46例）であった。また、52週時（LOCF）の達成率は、本剤30mg群で17.0%（16/94例）、80mg群で15.2%（7/46例）であった。

HAQ-DI
24週時（LOCF）におけるHAQ-DIのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は本剤30mg群で-0.4±0.6、80mg群で-0.6±0.7であった。52週時（LOCF）の変化量の平均値±標準偏差は本剤30mg群で-0.4±0.7、80mg群で-0.6±0.7であった。また、24週時（LOCF）における機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した割合は本剤30mg群で57.4%（54/94例）、80mg群で50.0%（23/46例）であった。52週時（LOCF）には本剤30mg群で61.7%（58/94例）、80mg群で58.7%（27/46例）であった。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>結果（つづき）</td><td>

免疫原性

ADA：抗オゾラリズマブ抗体

治験終了時までのADA評価の結果、本剤投与後にADA陽性となった患者（ADA陽転）又は抗体価が増加した患者（ADA抗体価増加）の評価可能例数に対する割合は、本剤30mg群46.8%（44/94例）、80mg群39.1%（18/46例）であった。

治験終了時までの血漿中ADAの評価可能例数に対する割合（例数）

<table>
<tr><th>投与群</th><th>ADA陰性</th><th>投与前ADA陽性</th><th>ADA陽転</th><th>ADA抗体価増加</th></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>10.6%（10/94）</td><td>42.6%（40/94）</td><td>26.6%（25/94）</td><td>20.2%（19/94）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>28.3%（13/46）</td><td>32.6%（15/46）</td><td>26.1%（12/46）</td><td>13.0%（6/46）</td></tr>
</table>

NAb：抗オゾラリズマブ中和抗体

治験終了時までにNAb評価が一時点でも陽性であった患者（NAb陽性）の評価可能例数に対する割合は、以下のとおりであった。

治験終了時までの血漿中NAbの評価可能例数に対する割合（例数）

<table>
<tr><th>投与群</th><th>NAb陰性</th><th>NAb陽性</th></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>72.3%（68/94）</td><td>27.7%（26/94）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>97.8%（45/46）</td><td>2.2%（1/46）</td></tr>
</table>

本剤30mg群ではNAb陽性例の血漿中オゾラリズマブ濃度が定量下限未満の時点が多く、血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量は多くの時点で算出されなかった。本剤80mg群ではNAb陽性例が少なく、NAb発現による血漿中オゾラリズマブ濃度への影響は明確でなかった。また、24週時（LOCF）のACR20改善率について、本剤30mg群ではNAb陰性例で74.3%（55/74例）、NAb陽性例で44.4%（8/18例）とNAb陽性例で有効性の減弱傾向が認められた。52週時（LOCF）では、30mg群のACR20改善率はNAb陰性例で75.0%（51/68例）、NAb陽性例で68.0%（17/25例）と同程度であったが、その他の有効性評価項目ではNAb陰性例と比較してNAb陽性例で有効性の減弱が認められた。80mg群は24週時、治験終了時ともNAb陽性例が1例のみで、有効性評価への影響は不明であった。

安全性

<table>
<tr><th>投与群</th><th>副作用発現頻度（例数）</th><th>主な副作用</th></tr>
<tr><td>本剤30mg群</td><td>39.4%（37/94）</td><td>上咽頭炎8.5%（8/94）、細胞マーカー増加3.2%（3/94）</td></tr>
<tr><td>本剤80mg群</td><td>50.0%（23/46）</td><td>上咽頭炎13.0%（6/46）、気管支炎、副鼻腔炎、血中コレステロール増加各4.3%（2/46）</td></tr>
</table>

重篤な副作用は、本剤30mg群の5例［肺腺癌/放線菌性肺感染、多形紅斑、サルコイドーシス（投与中止）、間質性肺疾患（投与中止）、肺臓炎（投与中止）］、80mg群の2例［蜂巣炎（投与中止）、ループス様症候群（投与中止）］に認められた。重篤例以外で投与中止に至った副作用は、本剤30mg群の4例（間質性肺疾患、B型肝炎DNA測定陽性、膿疱性乾癬、乾癬様皮膚炎）、80mg群の1例（口内炎）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

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

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

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

2） 安全性試験

a）国内第Ⅲ相試験：MTX非併用（3001-JA試験）［評価資料］

「Ⅴ.5.(4) 検証的試験 1）有効性検証試験 b)」の項参照

b）海外第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW試験）［参考資料］[10) 11)]

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>RA患者にATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下投与したときの長期の安全性及び忍容性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非盲検、継続投与、多施設共同</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>前試験（2000-WW試験又は2001-JA試験）を完了したRA患者266例（日本人55例を含む）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・前試験（2000-WW試験又は2001-JA試験）を完了し、本治験への組入れに問題となる有害事象を有しないと治験責任医師により判断された患者
・妊娠可能な女性で、前試験の同意時から最終の検査・観察までの全ての尿妊娠検査で陰性であった患者
・妊娠可能な女性で、外科的不妊状態でない男性パートナーと性交渉をもつ場合に、治験期間を通して、有効性の高い方法を用いて避妊することに同意した患者
・外科的不妊状態でない男性で、妊娠可能な女性と性交渉をもつ場合に、治験期間を通して、有効性の高い方法で避妊することに同意した患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊婦又は授乳婦
・治験責任医師により、重大な疾患・臨床症状を有する又は安定した状態にないと判断され、有害事象又は重篤な有害事象の発現リスクが増大する、又は臨床評価が困難になると判断された患者
・本治験の開始時（前試験の20週時）の身体所見又はバイタルサインで臨床的に問題となる異常が認められた患者、又は前試験の20週時までの臨床検査で臨床的に問題となる異常が認められ、回復していない患者
・前試験で何らかの併用禁止治療を受けた患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>前試験の20週時（追跡調査時）を本試験の開始時とし、本剤を4週間隔で皮下投与した。投与期間は48週間。
・本剤の初期投与量は10mgとし、投与開始後12週間は疾患活動性と安全性に基づき、治験責任医師の判断で下表の基準で増量し、増量後の安全性に問題がみられた場合は減量可能とした。12週時以降は投与量の変更不可とし、20週時のCDAIスコアが22を超える場合は中止することとした。
<table>
<tr><th>評価時期</th><th>CDAIスコア</th><th>本剤投与量の変更</th></tr>
<tr><td rowspan="2">4週時、8週時</td><td>≦22</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>一段階上の用量へ増量可能
（10mg→30mg、30mg→80mg）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12週時</td><td>≦10</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞10</td><td>一段階上の用量へ増量可能
（10mg→30mg、30mg→80mg）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">20週時</td><td>≦22</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>中止</td></tr>
</table>
・本治験実施中に2000-WW試験の結果が得られ、本剤10mg 4週間隔投与（Q4W）の有効性がプラセボと差がなかったこと、より高用量でも安全性に問題がなかったことから、本治験での投与量の変更規定を変更した。変更後は10mgでの投与は行わないこととし、規定変更時の投与量が10mgの場合は評価時期に関わりなく増量することとした。30mgの場合も同様に増量を検討することとし、80mgの場合は治験継続の可否を検討することとした。
<table>
<tr><th>本剤投与量</th><th>CDAIスコア</th><th>本剤投与量の変更</th></tr>
<tr><td>10mgQ4W</td><td>全て</td><td>30mgQ4W又は80mgQ4Wに増量</td></tr>
<tr><td rowspan="2">30mgQ4W</td><td>≦22</td><td>80mgQ4Wへの増量を検討
（増量でさらなる効果が見込まれる場合）</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>80mgQ4Wに増量</td></tr>
<tr><td>80mgQ4W</td><td>＞22
（2回連続の評価時期）</td><td>患者の最善の利益の観点から、治験を継続するか、中止して別の治療に変更するか、患者と相談の上で決定しなければならない。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Ⅴ．治療に関する項目

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>評　価　項　目</td><td>
<u>有効性</u>
有効性評価は全て探索的な位置付けとした。
ACR評価基準（ACR20/50/70改善率、ACR-N）、DAS28-CRP、EULAR反応率（CRP）、圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）、患者によるVASを用いた疼痛評価、朝のこわばりの持続時間、患者によるVASを用いた全般的健康状態、医師/患者による全般評価（10段階）、hs-CRP、CDAI、HAQ-DI、SF-36
<u>薬物動態</u>
<u>薬力学</u>
hs-CRP
<u>安全性</u>
有害事象、治療下で発現した有害事象、臨床検査、免疫血清学検査（抗核抗体、二本鎖DNA抗体、抗カルジオリピン抗体）、バイタルサイン、身体所見、注射部位反応、注目すべき安全性評価項目
治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。
<u>免疫原性</u>
ADA、NAb
</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>
<u>患者背景</u>
安全性解析対象集団266例の性別は、女性213例（80.1%）、男性53例（19.9%）であった。
人種は、白人173例（65.0%）、アジア人67例（25.2%、日本人55例（20.7%）を含む）、黒人又はアフリカ系アメリカ人20例（7.5%）、その他6例（2.3%）であった。
前試験での投与群は、プラセボ群44例（16.5%）、本剤10mgQ4W群44例（16.5%）、10mgQ8W群42例（15.8%）、30mgQ4W群46例（17.3%）、80mgQ4W群49例（18.4%）、80mgQ8W群41例（15.4%）であった。

<u>有効性</u>
ACR20/50/70改善率
48週時におけるACR20改善率は84.4%（195/231例）、ACR50改善率は63.5%（146/230例）、ACR70改善率は32.5%（75/231例）であった。

ACR20/50/70改善率（例数）
<table>
<tr><th>評価時期</th><th>ACR20改善率（例数）</th><th>ACR50改善率（例数）</th><th>ACR70改善率（例数）</th></tr>
<tr><td>-4週時[a]</td><td>63.5%（169/266）</td><td>30.9%（82/265）</td><td>14.7%（39/266）</td></tr>
<tr><td>0週時</td><td>47.4%（126/266）</td><td>23.7%（63/266）</td><td>9.8%（26/266）</td></tr>
<tr><td>12週時</td><td>68.8%（176/256）</td><td>36.3%（93/256）</td><td>17.6%（45/256）</td></tr>
<tr><td>20週時</td><td>84.9%（214/252）</td><td>55.0%（138/251）</td><td>27.9%（70/251）</td></tr>
<tr><td>24週時</td><td>85.1%（206/242）</td><td>60.4%（145/240）</td><td>28.2%（68/241）</td></tr>
<tr><td>36週時</td><td>82.4%（192/233）</td><td>56.5%（131/232）</td><td>27.5%（64/233）</td></tr>
<tr><td>48週時</td><td>84.4%（195/231）</td><td>63.5%（146/230）</td><td>32.5%（75/231）</td></tr>
</table>
前試験のベースラインと比較した改善率（例数）
a：前試験の治療期最終評価時（16週時）

<u>免疫原性</u>
12、24、36、48週時又は中止時のいずれかの時点でNAbが陽性であった患者の割合は2.6%（7/265例）であった。

<u>安全性</u>
48週時における有害事象発現頻度は67.3%（179/266例）であった。副作用発現頻度は24.8%（66/266例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎4.9%（13/266例）、上気道感染3.4%（9/266例）、ALT増加2.6%（7/266例）であった。重篤な有害事象は13.2%（35/266例、55件）に発現し、うち副作用は5例（レジオネラ菌性肺炎、心筋梗塞、肺腺癌、間質性肺疾患、肺炎）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は5.3%（14/266例）で、2例以上に発現したものは間質性肺疾患1.1%（3/266例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
結果（つづき）	日本人患者集団での有害事象発現頻度は90.9%（50/55例）であった。副作用発現頻度は83.6%（46/55例）であり、主な副作用は上咽頭炎21.8%（12/55例）、上気道感染10.9%（6/55例）、ALT増加、抗核抗体増加が各7.3%（4/55例）であった。重篤な有害事象は9.1%（5/55例、6件）に発現し、うち副作用は2例（肺炎、間質性肺疾患）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は72.7%（40/55例）で、3例以上発現したものは上咽頭炎16.4%（9/55例）、齲歯、発疹が各7.3%（4/55例）、口内炎、咽頭炎、上気道感染、不眠症が各5.5%（3/55例）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

(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
長期使用に関する特定使用成績調査（実施中）
既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。
(1) 使用実態下における副作用発現状況
(2) 未知の副作用発現状況
(3) 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他
該当資料なし

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

TNF阻害薬

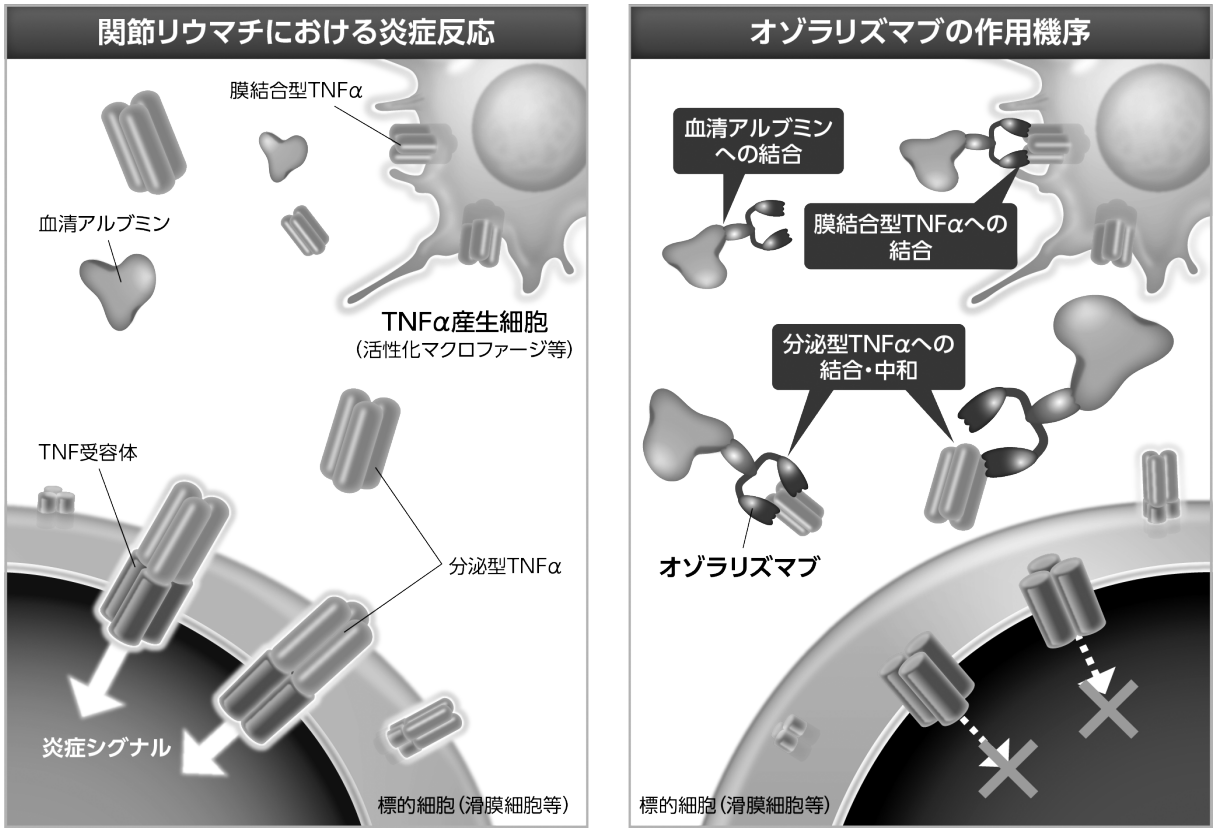
一般名：インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オゾラリズマブはTNFαに高い結合親和性を示し、TNF受容体に対するTNFαの結合を阻害することによりその生理活性を抑制する。



(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*）[12)]

ヒト及びアカゲザルTNFαのオゾラリズマブに対する結合は各TNFα濃度に依存的であり、最高濃度では平衡状態に達した。また、オゾラリズマブはヒト及びアカゲザルTNFαに対して近似した結合速度定数k_a及び解離速度定数k_dを示し、ヒトTNFαに対する解離定数K_d値は20.2pmol/L、アカゲザルTNFαに対するK_d値は16.1pmol/Lであった。一方、オゾラリズマブはマウス、ラット及びウサギTNFαに対して非常に低い結合親和性を示した。

オゾラリズマブのヒト及びアカゲザルTNFαとの結合親和性

TNFα	k_a（$mol^{-1}・L・s^{-1}$）	k_d（s^{-1}）	K_d（pmol/L）
ヒト	6.04×10^6	12.4×10^{-5}	20.2
アカゲザル	4.76×10^6	7.68×10^{-5}	16.1

$K_d=k_d/k_a$、平均値（n=2以上）

試験方法：各種TNFαに対するオゾラリズマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴法を用いて解析した。オゾラリズマブをセンサーチップ表面に20～50RUの密度で固相化し、流路系にはヒト又はアカゲザルTNFα 0.195～100nmol/Lを注入した。

2）血清アルブミンに対する結合親和性（*in vitro*）[13)]

オゾラリズマブは、ヒト、アカゲザル、マウス又はラットのいずれの血清アルブミンに対しても飽和状態に達するまで結合し、高濃度では平衡状態に達した。また、オゾラリズマブのヒト、アカゲザル、マウス及びラット血清アルブミンに対するK_d値はそれぞれ4.28nmol/L、4.46nmol/L、92.2nmol/L及び1607nmol/Lであった。

オゾラリズマブの各種血清アルブミンとの結合親和性

血清アルブミン	k_a（mol^{-1}・L・s^{-1}）	k_d（s^{-1}）	K_d（nmol/L）
ヒト	$10.6±1.13 \times 10^5$	$0.451±0.013 \times 10^{-2}$	4.28±0.46
アカゲザル	$10.1±1.05 \times 10^5$	$0.447±0.01 \times 10^{-2}$	4.46±0.51
マウス	$8.72±1.95 \times 10^5$	$7.78±0.289 \times 10^{-2}$	92.2±19.6
ラット	$4.32±1.31 \times 10^5$	$66.3±13.8 \times 10^{-2}$	1607±487

$K_d=k_d/k_a$、平均値±標準偏差（n=3以上）

試験方法：各種血清アルブミンに対するオゾラリズマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴法を用いて解析した。ヒト、アカゲザル、マウス又はラットの血清アルブミンをセンサーチップ表面に200～450RUの密度で固相化し、流路系にはオゾラリズマブ 0.097～16000nmol/Lを注入した。

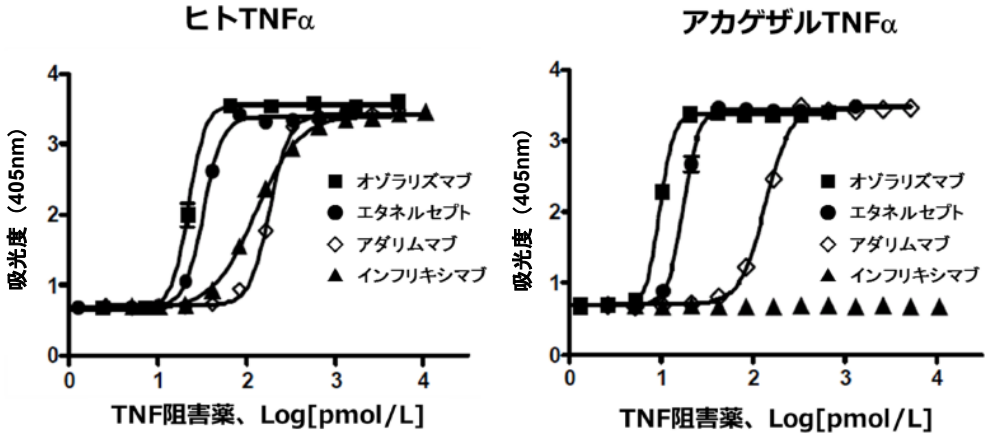
3）膜結合型TNFαに対する結合活性（*in vitro*）[14)]

膜結合型ヒトTNFαを発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（TNFα発現CHO細胞）とビオチン標識オゾラリズマブを用いて、膜結合型TNFαに対するオゾラリズマブの結合活性を解析した。
TNFα発現CHO細胞株にビオチン標識オゾラリズマブを添加すると、細胞表面にオゾラリズマブの結合が確認された一方、親株CHO細胞ではオゾラリズマブの結合は確認されなかった。以上より、オゾラリズマブは膜結合型TNFαに結合することが確認された。

4）TNFα誘発細胞傷害抑制作用（*in vitro*）[15)]

オゾラリズマブはヒト及びアカゲザルTNFαで誘導される細胞死を濃度依存的に抑制し、そのIC_{50}値はヒトTNFαに対して22.5pmol/L、アカゲザルTNFαに対して9.6pmol/Lであった。以上から、オゾラリズマブはTNFαと結合し、TNFαの生理活性を中和することが確認された。

TNFα誘発細胞傷害に対する各種TNF阻害薬の抑制作用



TNFα誘発細胞傷害に対する各種TNF阻害薬の抑制作用（IC_{50}、pmol/L）

TNFα	オゾラリズマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	インフリキシマブ
ヒト	22.5±0.8	33.3±1.1	184±6.3	128.5±5.5
アカゲザル	9.6	17.3	135	反応せず

代表値±標準偏差、ヒトTNFα：n=3、アカゲザルTNFα：n=2

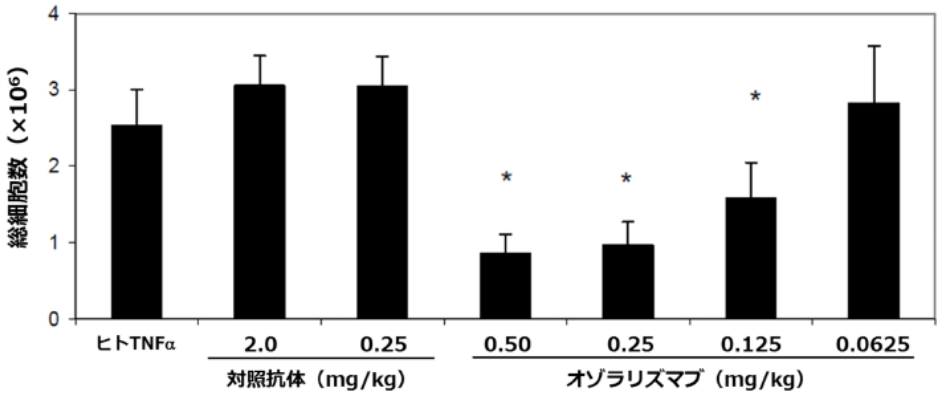
試験方法：L929マウス線維芽細胞にヒト又はアカゲザルTNFα、及びTNF阻害薬（オゾラリズマブ、エタネルセプト、アダリムマブ又はインフリキシマブ）を添加し、培養液中37°C、5%CO_2で24時間培養した。培養液を除去後、生細胞をWST-1試薬で染色し、マイクロプレートリーダーで吸光度（405nm）を測定して生細胞率を求めた。なお、TNFαはヒト又はアカゲザルTNFα（0.5ng/mL）を用いた。

5）細胞浸潤に対する抑制作用（マウス）[16)]

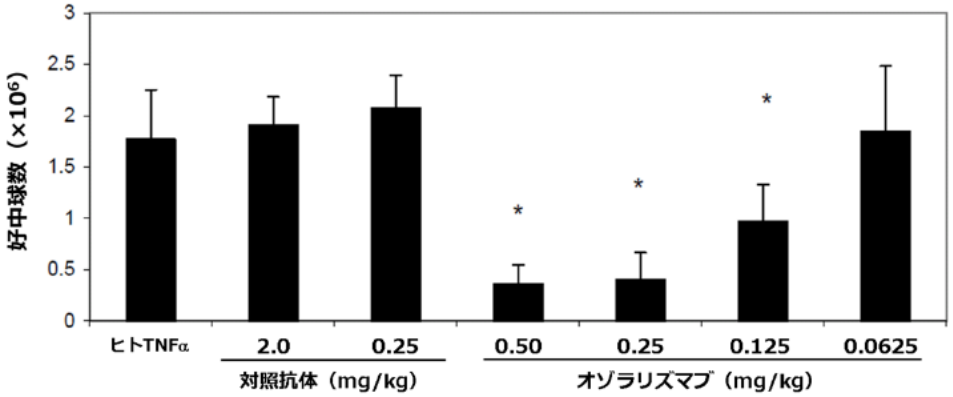
*In vivo*におけるオゾラリズマブの抗TNFα作用についてマウス空気嚢モデルを用いて検討した。オゾラリズマブは、0.125mg/kg以上で対照抗体投与群に対しヒトTNFα注入後の総細胞数及び好中球数の増加を有意に抑制したことから、ヒトTNFαで誘発される細胞浸潤を抑制することが確認された。

マウス空気嚢モデルにおけるTNFα誘発細胞浸潤に対する作用

＜総細胞数＞



＜好中球数＞



*：p＜0.05、対照抗体投与群との比較（Studentのt検定）、n=8

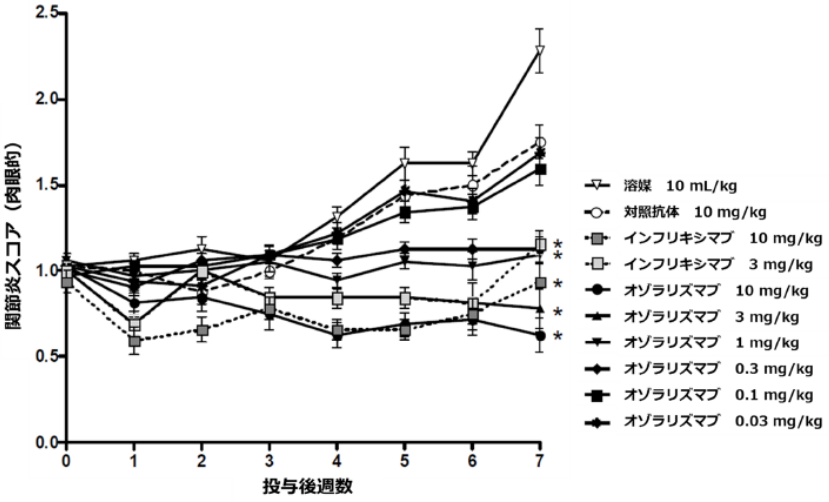
試験方法：8～10週齢の雌BALB/cマウスの背部皮下に空気を注入することにより空気嚢を作製し、5日後にオゾラリズマブ（0.0625、0.125、0.25及び0.5mg/kg）又は等モル濃度で調製した対照抗体（0.25、0.5、1及び2mg/kg 抗破傷風トキソイドIgG1）を腹腔内投与した。投与翌日にヒトTNFαを空気嚢に注入し、6時間後に空気嚢から回収された総細胞数及び好中球数を計測した。

6）関節炎に対する抑制作用（マウス）[17)]

ヒトTNF遺伝子を導入したマウス（以下Tg197マウス）で認められるRA病態に対するオゾラリズマブの作用を検討した。

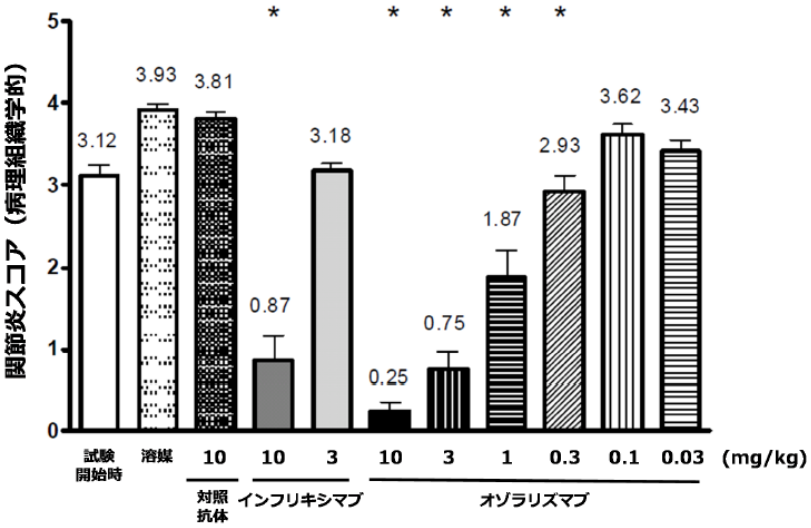
その結果、最終評価時の肉眼的関節炎スコアを、オゾラリズマブは0.3mg/kg以上、インフリキシマブは3mg/kg以上で対照抗体投与群に比べ有意に抑制した。また、病理組織学的関節炎スコアを、オゾラリズマブは0.3mg/kg以上、インフリキシマブは10mg/kgで対照抗体投与群に比べ有意に抑制した。

Tg197マウスの肉眼的関節炎スコアに対するオゾラリズマブ及びインフリキシマブの影響



平均値±標準誤差
⋆：p＜0.05、対照抗体投与群との比較（Tukeyの多重比較検定）

Tg197マウスの病理組織学的関節炎スコアに対するオゾラリズマブ及びインフリキシマブの影響



平均値+標準誤差
⋆：p＜0.05、対照抗体投与群との比較（Tukeyの多重比較検定）

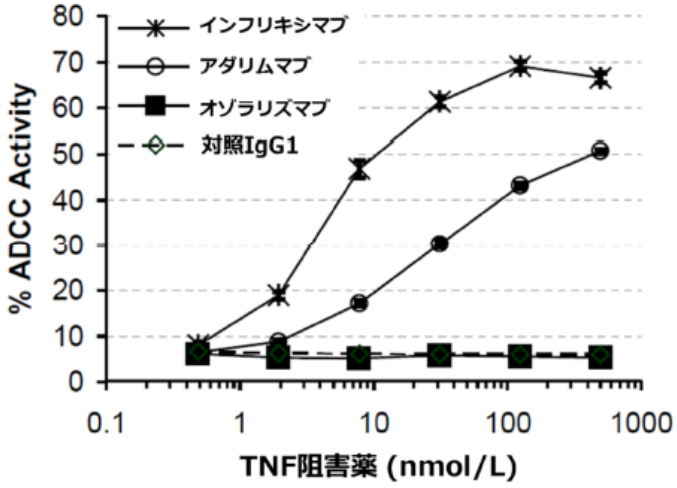
試験方法：6週齢の雌雄Tg197マウスにオゾラリズマブ（0.03、0.1、0.3、1、3及び10mg/kg）又はインフリキシマブ（3及び10mg/kg）を週2回、7週間腹腔内投与した。対照抗体として抗破傷風トキソイドIgG1（10mg/kg）、溶媒としてリン酸緩衝生理食塩水を投与した。各投与群の例数は8匹、試験開始時群のみ4匹とした。投与開始後、各週の肉眼的関節炎スコアを評価した。肉眼的関節炎スコアは肉眼所見による両後肢関節の腫脹、歪み、変形及び屈曲の程度に応じて0、0.5、1、1.5、2、2.5、3点で評価した。投与7週後に両後肢関節から得られた切片をヘマトキシリン・エオジン染色し、病理組織学的関節炎スコアを評価した。病理組織学的関節炎スコアは病理組織学的所見により、滑膜過形成、好中球浸潤、パンヌス形成、線維化、軟骨破壊、骨びらんの程度に応じて0、1、2、3、4点で評価した。

7）膜結合型TNFα発現NS0細胞に対するADCC活性（*in vitro*）[18)]

膜結合型TNFα発現NS0マウス骨髄腫由来細胞（TNFα発現NS0細胞）を用いてオゾラリズマブのADCC活性の有無を検討した。

その結果、オゾラリズマブは膜結合型TNFα発現NS0細胞に対してADCC活性を誘導しなかった。

膜結合型TNFα発現NS0細胞に対するADCC活性誘導作用



代表値

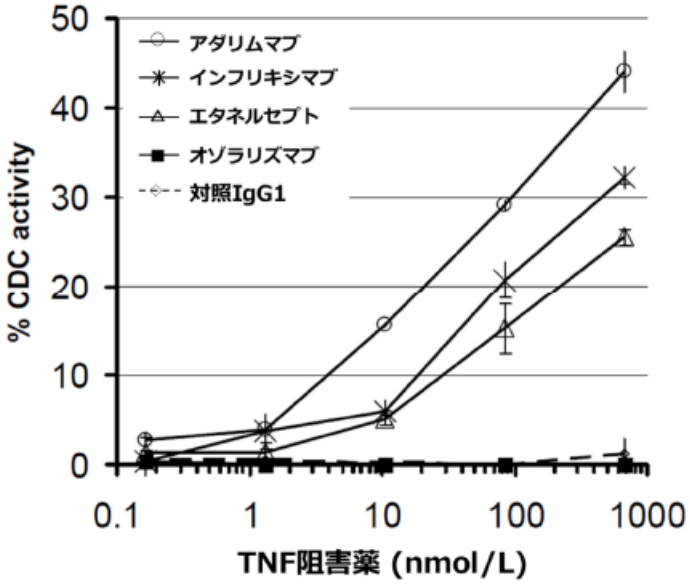
試験方法：オゾラリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ又は対照IgG1抗体（抗HIV抗体）存在下で、CFSE標識TNFα発現NS0細胞とエフェクター細胞（ヒトNK細胞）を37℃で4時間共培養した。ADCC活性は、各TNF阻害薬処理で惹起された死細胞を7-Aminoactinomycin D染色で検出し、CFSE標識TNFα発現NS0細胞全体に対する死細胞の割合（%）を求めて算出した。

8）膜結合型TNFα発現CHO細胞に対するCDC活性（*in vitro*）[19)]

膜結合型TNFα発現CHO細胞を用いてオゾラリズマブのCDC活性の有無を検討した。

その結果、オゾラリズマブは膜結合型TNFα発現CHO細胞に対してCDC活性を誘導しなかった。

膜結合型TNFα発現CHO細胞に対するCDC活性誘導作用



代表値

試験方法：オゾラリズマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト又は対照IgG1抗体（抗HIV抗体）存在下で、幼齢ウサギ由来補体をTNFα発現CHO細胞に添加し、37℃で3.5時間共培養した。CDC活性は、死細胞をヨウ素プロピジウム染色で検出し、各TNF阻害薬処理で惹起された死細胞数の割合を補体単独で誘発される死細胞の割合（%）で補正して算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

MTX併用下の3000-JA試験におけるACR20改善率は、1週時からプラセボ群に対してオゾラリズマブ群で有意な改善が認められ、24週時まで持続した。DAS28-CRPは投与3日目からプラセボ群に対してオゾラリズマブ群で有意な改善が認められ、24週時まで持続した[2) 4)]。いずれの効果も24週時以降も52週時まで持続した[3) 4)]。
MTX非併用の3001-JA試験におけるACR20改善率は、52週時まで経時的に上昇した[5) 6)]。
（「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照）

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

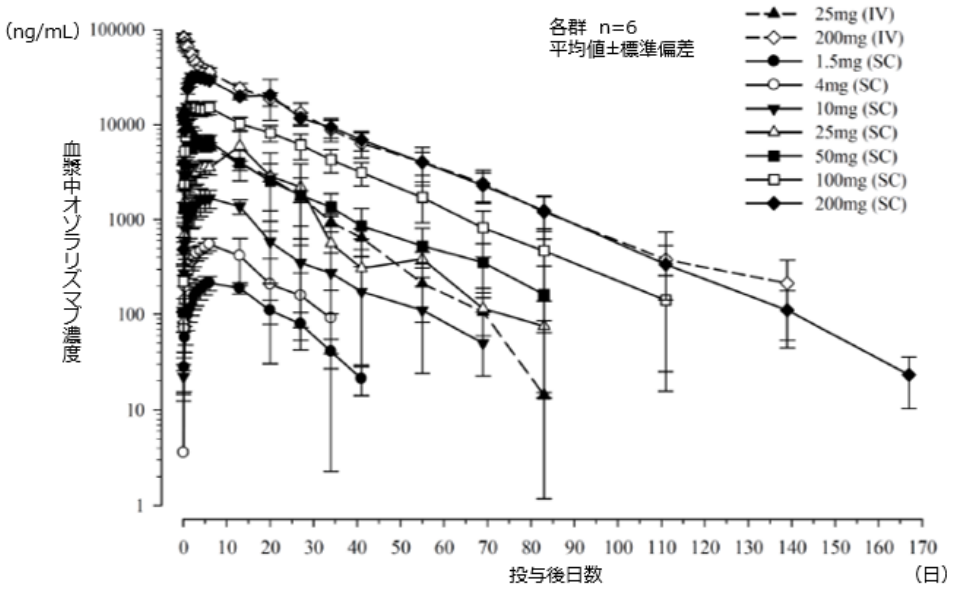
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与

①日本人健康成人[7)]

日本人健康成人男性にオゾラリズマブ1.5、4、10、25、50、100及び200mgを単回皮下投与、又はオゾラリズマブ25及び200mgを単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。10～200mgの範囲で、C_{max}及びAUCは投与量増加に伴って増加した。また、$t_{1/2}$は6.87～14.82日であった。25mg及び200mg静脈内投与群の分布容積（Vz）はそれぞれ2.13L及び4.13Lで、それぞれ7.32mL/h及び8.20mL/hのクリアランス（CL）で緩やかに消失した。本剤皮下投与時と静脈内投与時の曝露量の比較から、本剤10～200mg皮下投与時のバイオアベイラビリティは約80%と推定された。

日本人健康成人男性における単回皮下又は静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度推移



SC：皮下投与、IV：静脈内投与

日本人健康成人男性における単回皮下又は静脈内投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ

本剤群	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h・μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h・μg/mL)	Vz/F又は Vz(L)	CL/F又は CL(mL/h)	$t_{1/2}$ (日)
1.5mgSC群	6	216.7 ±40.0	144.00	87±34	112±23[a]	3.90±0.91[a]	13.79±2.48[a]	8.43±2.77[a]
4mgSC群	6	553.8 ±75.3	144.00	167±111	255±109[b]	3.10±0.70[b]	18.14±8.92[b]	5.91±3.62[b]
10mgSC群	6	1724.8 ±462.6	144.00	698±272	813±315	3.49±0.41	14.76±8.22	8.25±3.41
25mgSC群	6	6107.3 ±2614.7	288.94	2728±1164	2737±1170	2.08±0.93	10.80±4.89	6.87±4.65
50mgSC群	6	6756.0 ±1082.6	144.04	3263±1123	3297±1128	4.18±1.26	17.71±9.54	8.41±4.34
100mgSC群	6	15866.2 ±2540.8	60.02	9470±2240	9550±2193	4.22±0.76	10.96±2.66	11.52±2.82

本剤群	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h・μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h・μg/mL)	Vz/F又は Vz(L)	CL/F又は CL(mL/h)	$t_{1/2}$ (日)
200mgSC群	6	34470.0 ±3159.0	72.00	20683±3223	20719±3216	4.98±0.36	9.84±1.43	14.79±1.43
25mgIV群	6	13841.2 ±1108.8	1.02	3410±300	3415±301	2.13±0.26	7.32±0.62	8.51±1.55
200mgIV群	6	85563.7 ±8722.7	1.01	24807±4305	25004±4406	4.13±0.36	8.20±1.40	14.82±2.54

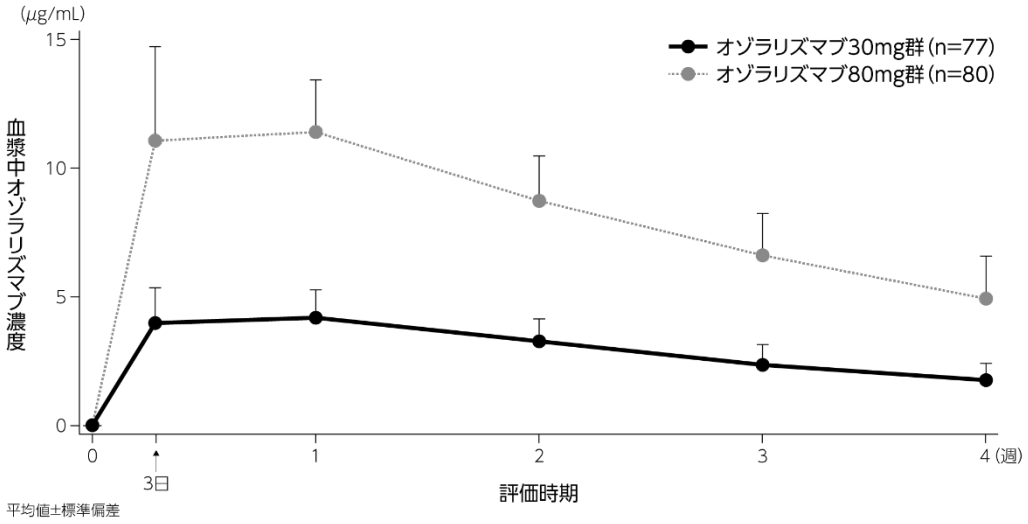
平均値±標準偏差、t_{max}は中央値、a：n=4、b：n=3、定量下限未満の値を除外した解析結果を示した。SC：皮下投与、IV：静脈内投与

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

②RA患者[4) 20)]

MTXを併用している日本人RA患者157例にオゾラリズマブ30又は80mgを4週に1回、皮下投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。オゾラリズマブ皮下投与後144時間でC_{max}に到達し、$t_{1/2}$は17.9～18.2日であった。

日本人RA患者における初回皮下投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度推移



日本人RA患者における初回皮下投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ

投与群	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h・μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h・μg/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL/F (mL/h)	Vz/F (L)
本剤30mg群	77	4.55±1.18	144	2050±523	3280±1280[a]	18.2±8.21[a]	10.4±3.91[a]	5.88±1.72[a]
本剤80mg群	80	12.5±2.84	144	5540±1080	8860±3010	17.9±5.98	9.92±2.93	5.71±1.09

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値、a：n=74

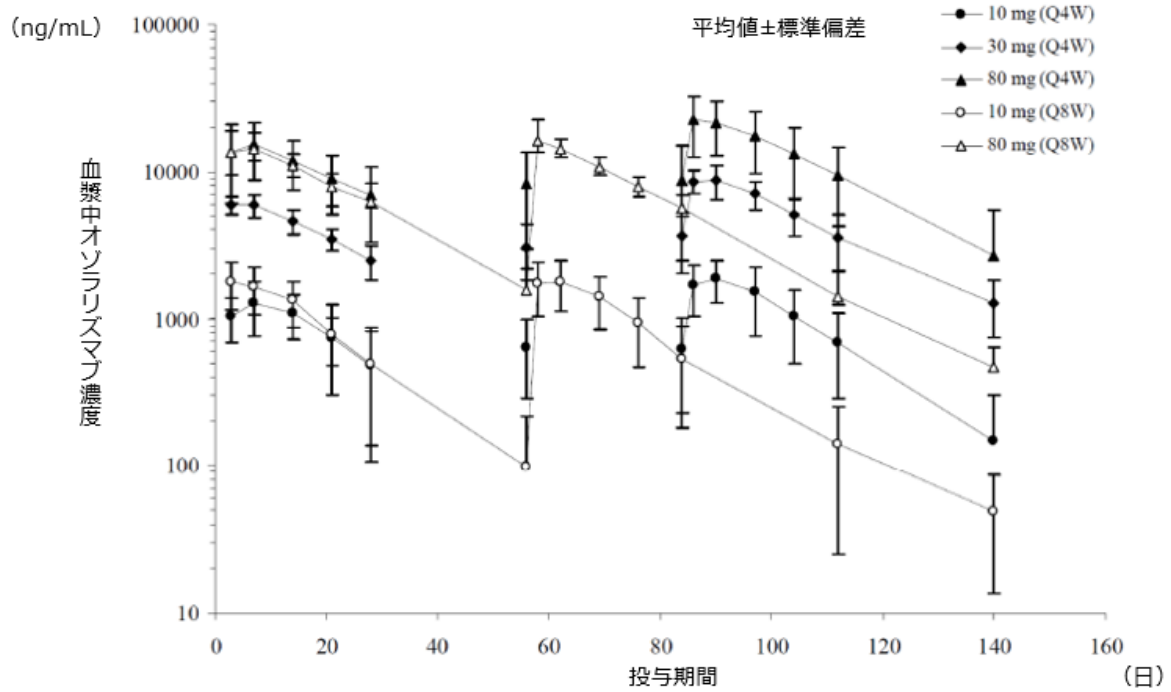
注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

2）反復投与

MTXを併用している日本人RA患者34例にオゾラリズマブ10、30又は80mgを4週に1回（Q4W）又は8週に1回（Q8W）、16週間皮下投与したときの血漿中濃度推移、並びに初回及び最終投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUCについて用量比例性を検討したところ、オゾラリズマブ10～80mgの範囲で概ね用量比例性が認められた。Q4W群における累積係数（R：最終投与時のAUCτ/初回投与時のAUCτ）の平均値は1.42～1.50であった（2001-JA試験）[8]。

また、MTX併用中あるいは非併用の日本人RA患者に本剤30又は80mgを4週に1回、反復皮下投与したとき、初回投与後16週までに定常状態に達し、定常状態における血漿中トラフ濃度は30mg群で約2μg/mL、80mg群で約6～7μg/mLであった。両者に大きな違いは認められず、本剤の薬物動態はMTX併用により大きな影響を受けないと考えられた（3000-JA試験、3001-JA試験）[4) 6) 20)]。

日本人RA患者における反復皮下投与時の血漿中オゾラリズマブ濃度推移（2001-JA試験）[8]



日本人RA患者における初回及び最終投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ（2001-JA試験）[8]

投与間隔	投与後日数	投与量(mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (h・μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h・μg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (日)	R[a]
Q4W	1	10	4	1305.8 ±484.7	128.68	610±243	867±520	5.43 ±1.82	14.00 ±5.60	12.76 ±5.96	-
		30	6	6160.7 ±1020.0	130.07	2835±459	4285±923	3.99 ±0.58	7.31 ±1.79	16.30 ±3.38	-
		80	9	15364.0 ±6328.8	141.07	7075±3037	11717±6205	4.63 ±1.33	8.55 ±4.21	17.99 ±6.16	-
	84	10	4	1897.3 ±559.9	106.73	872±363	1087±578	3.86 ±1.44	12.82 ±4.48	9.35 ±4.07	1.42 ±0.08
		30	6	9287.8 ±2054.4	71.67	4240±1119	6355±2232	3.86 ±0.96	7.56 ±2.26	15.85 ±5.85	1.48 ±0.20
		80	9	22926.9 ±8531.2	93.18	10722±5062	15988±9843	3.82 ±1.46	8.74 ±3.31	14.05 ±5.57	1.50 ±0.20

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

投与間隔	投与後日数	投与量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{τ}（h・μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（h・μg/mL）	Vz/F（L）	CL/F（mL/h）	$t_{1/2}$（日）	R[a]
Q8W	1	10	8	1759.3 ±686.2	69.52	868±441	905±487	3.21 ±0.94	14.93 ±9.26	8.25 ±4.75	-
		80	7	14975.1 ±4493.0	140.00	8670±2251	9453±2475	4.51 ±1.40	8.94 ±2.22	14.66 ±3.18	-
	56	10	7	1869.1 ±610.3	46.88	1004±470[b]	1044±510[b]	3.48 ±1.41[b]	13.11 ±8.29[b]	8.98 ±4.00[b]	1.06 ±0.22[b]
		80	7	16852.7 ±4543.7	114.22	8996±1479	9682±1745	4.13 ±1.15	9.07 ±1.26	13.25 ±3.50	1.07 ±0.19

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値、a：R＝最終投与時のAUC_{τ}/初回投与時のAUC_{τ}、b：n=6

日本人RA患者におけるMTX併用時（3000-JA試験）及びMTX非併用（3001-JA試験）でのオゾラリズマブの血漿中トラフ濃度の推移[4) 6) 20)]

投与群	試験	例数/トラフ濃度	投与前	4週時	8週時	16週時	24週時	52週時
本剤30mg	MTX併用 (3000-JA)	n	143	139	142	138	132	125
		μg/mL	-	1.75 ±0.658	2.22 ±1.06	2.45 ±1.20	2.53 ±1.12	2.49 ±1.13
	MTX非併用 (3001-JA)	n	94	93	90	89	84	68
		μg/mL	-	1.29 ±0.886	1.63 ±1.24	1.83 ±1.43	1.98 ±1.40	2.05 ±1.44
本剤80mg	MTX併用 (3000-JA)	n	152	150	148	145	132	139
		μg/mL	-	4.94 ±1.63	6.54 ±2.36	7.19 ±2.88	7.38 ±3.16	6.98 ±2.96
	MTX非併用 (3001-JA)	n	46	45	45	39	38	33
		μg/mL	-	4.01 ±1.87	5.58 ±2.44	6.18 ±2.38	7.16 ±2.62	6.63 ±2.45

平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
本剤を皮下又は静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度を用いてノンコンパートメント解析を行った[7)]。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「Ⅶ.3.(2) パラメータ変動要因」の項参照

(2) パラメータ変動要因[21) 22)]

健康成人及びRA患者を対象とした4試験（1001-JA試験、2001-JA試験、1000-US試験及び2000-WW試験）から得られた計357例3686時点の血漿中オゾラリズマブ濃度を用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。解析には、投与部位からの一次吸収過程を伴う2コンパートメントモデルを用いた。PPK解析の結果、人種・年齢・体重・身長・体表面積・BMI・性別・血清アルブミン濃度・TNF阻害薬投与歴・MTX併用の有無及び対象被験者（健康成人/RA患者）を候補として、PPKパラメータに対する共変量探索を実施した。その結果、体重がCLとV2に対する共変量として選択された。

日本人RA患者を対象とした2試験（3000-JA試験及び3001-JA試験）から得られた計494例3412時点の血漿中オゾラリズマブ濃度を用いてPPK解析を実施した。解析には、一次吸収過程を伴う1コンパートメントモデルを用いた。PPK解析の結果、体重、性別、抗薬物抗体の産生状況、推定糸球体濾過量、MTX併用の有無が見かけのクリアランス（CL/F）の共変量として同定され、体重と性別が見かけの分布容積（Vd/F）の共変量として同定された。オゾラリズマブのPKに及ぼす影響は、体重が最も大きく、他の共変量の影響は軽微であった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ[7)]

日本人健康成人男性にオゾラリズマブ10～200mgを単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの曝露量の比較から、本剤10～200mg皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%と推定された。

「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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[23)]

（カニクイザル）

妊娠カニクイザルに妊娠20から48日の期間にわたって、オゾラリズマブ（15及び150mg/kg/週）を週1回静脈内投与した結果、妊娠100日（帝王切開時）の全ての胎児の血漿中にオゾラリズマブが検出された。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度は15mg/kg/週群で約3.2%、150mg/kg/週群で約3.3%であった。

カニクイザルにおけるオゾラリズマブの胎児移行性

投与経路	試験日	投与量（mg/kg/週）	例数	母体血漿中濃度（ng/mL）	胎児血漿中濃度（ng/mL）	胎児／母体濃度比
静脈内	妊娠100日[a]	15	8	5723±2604	172±92.1	0.0315±0.0105
		150	10	55015±35199	1025±540	0.0327±0.0347

平均値±標準偏差

a：帝王切開時（妊娠100日+2日以内）

(3) 乳汁への移行性[24)]

（カニクイザル）

カニクイザルに妊娠中は妊娠20日から自然分娩まで、授乳期間中は授乳7から28日まで、オゾラリズマブ（15及び150mg/kg/週）を週1回静脈内投与した結果、授乳14、28及び90日に採取した乳汁中にオゾラリズマブが検出され、血漿中に対する乳汁中オゾラリズマブ濃度は約0.1～0.4%であった。

カニクイザルにおけるオゾラリズマブの乳汁移行性

投与経路	試験日	投与量（mg/kg/週）	乳汁中濃度（μg/mL）	血漿中濃度（μg/mL）	乳汁／血漿中濃度比
静脈内	授乳14日	15	0.664±0.268（11）	253±85.6（11）	0.0037±0.0037（10）
		150	4.97±1.44（8）	2740±610（8）	0.0018±0.00037（8）
	授乳28日	15	0.699±0.399（11）	312±96.1（11）	0.0024±0.0014（10）
		150	5.61±1.45（8）	3070±878（8）	0.0019±0.0041（8）
	授乳90日	15	0.00660±0.00723（10）	5.99±5.89（10）	0.0011±0.0014（10）
		150	0.0860±0.0643（8）	60.0±39.7（7）	0.0015±0.00041（7）

平均値±標準偏差（括弧内はn数）

(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

日本人健康成人男性にオゾラリズマブ25及び200mgを静脈内投与したときのVzは2.13～4.13L（平均値）であった[7]ことから、オゾラリズマブは主に循環血中に存在し、血管外への分布は少ないことが示唆された。
（「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

（マウス）
[^{125}I]オゾラリズマブをB6CBAF1/Jマウスに単回静脈内投与（0.3mg/kg）した結果、投与後408時間までの全ての測定時点において、血清中の放射能濃度が最も高かった。血清以外で比較的放射能濃度が高い組織は、肺、腎臓、心臓、脾臓及び皮膚であった。[^{125}I]オゾラリズマブ投与後24時間以内に全ての組織で放射能は最高濃度に達し、その後、最終測定時点まで概ね経時的に減少した。投与後408時間までの各測定時点において、組織/血清中放射能濃度比は多くの組織で0.2未満であった[25]。

マウスに[^{125}I]オゾラリズマブを単回静脈内投与後の放射能の組織分布

組織	放射能濃度（ng eq./g）						
	1時間	24時間	48時間	72時間	168時間	336時間	408時間
脂肪	26.8 ±8.2	48.5 ±2.7	40.9 ±8.5	22.5 ±1.9	29.6 ±18.1	0.262 ±0.359	0.0454 ±0.1015
大腿骨	75.1 ±18.0	75.8 ±11.5	48.4 ±10.1	33.8 ±6	15.7 ±3.4	0.868 ±0.264	0.528 ±0.069
心臓	236 ±33	146 ±19.4	106 ±61	65.4 ±12.6	24.9 ±5.3	1.34 ±0.82	0.330 ±0.737
腎臓	201 ±65	120 ±77	72.4 ±34.4	34.8 ±9.9	21.1 ±9.9	1.49 ±1.06	0.870 ±0.213
肝臓	91.8 ±21.1	67.2 ±40.5	33.0 ±20.4	19.5 ±8.0	9.24 ±2.7	2.43 ±0.64	1.87 ±0.21
肺	321 ±164	505 ±189	98.5 ±78.7	212 ±64	50.3 ±26.3	7.74 ±3.98	3.83 ±3.53
リンパ節	130 ±51	111 ±37	76.7 ±18.6	50.0 ±21.5	20.7 ±8.6	0.00 ±0.00	0.000 ±0.000
骨格筋	31.4 ±6.0	49.9 ±5	35.6 ±7.2	26.1 ±3.2	11.0 ±2.4	0.519 ±0.336	0.000 ±0.000
皮膚	58.5 ±10.1	242 ±35	147 ±26	114 ±17	56.5 ±14.3	3.03 ±0.87	1.88 ±0.47
脾臓	267 ±56	137 ±31	56.4 ±17.3	48.7 ±10.5	24.1 ±7.7	4.13 ±2.17	4.24 ±0.42
胃	121 ±35	113 ±14	48.2 ±17.2	42.5 ±8.8	33.1 ±10.6	0.969 ±0.409	0.610 ±0.134
足蹄	125 ±30	131 ±15	86.5 ±11.3	59.9 ±9.8	44.6 ±15	1.84 ±0.53	1.15 ±0.25
血清[a]	3865 ±367	1947 ±116	1159 ±169	952 ±139	347 ±58	14.9 ±5.83	7.71 ±1.16

平均値±標準偏差（n=10：1、48、72、168時間、n=5：24、336、408時間）
定量下限（バックグラウンドcpm×3）未満の個々の値は、平均値及び標準偏差の算出にあたり「0」として扱った
cpm：カウント/分
a：血清中放射能濃度の単位はng eq./mL

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

オゾラリズマブは蛋白質であるため、蛋白質分解によりペプチドやアミノ酸へと代謝されると考えられる。したがって、代謝に関する試験は実施していない。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当しない

(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

7. 排泄

日本人健康成人男性にオゾラリズマブ1.5、4、10、25、50、100及び200mg（各6例）を単回皮下投与、又はオゾラリズマブ25及び200mg（各6例）を単回静脈内投与した。投与後6日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量が投与量の約0.1%であった[7]ことから、オゾラリズマブの体内からの消失に尿中排泄はほとんど寄与していないことが示唆された。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

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

ワルファリンのヒト血漿蛋白結合に対するオゾラリズマブの影響[26]
ヒト血漿中のアルブミンと結合する薬物の蛋白結合率がオゾラリズマブの存在により変化するか否か、[^{3}H]ワルファリンを用いて評価した結果、[^{3}H]ワルファリンの蛋白結合率への影響は認められなかった（*in vitro*）。

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

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.3参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.3、11.1.5参照］

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。［5.1参照］

（解説）

1.1 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されている。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。他の抗TNF製剤において脱髄疾患の発現が報告されている。

本剤はRAを完治させる薬剤ではないことも含め、これらの情報を患者に十分に説明し、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可能性があるので、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指導すること。

（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」、「Ⅷ.12. その他の注意」の項参照）

1.2 本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。また、本剤投与により肺炎、敗血症、日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、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。

本剤を含む抗TNF製剤の投与により結核が発現し、中には死亡例も報告されている。

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

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もと、原則として適切な抗結核薬の投与を行った上で本剤の投与を行うことの必要性を注意喚起した。
また、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ので、結核の発現には十分に注意すること。
（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

1.3 他の抗TNF製剤において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから設定した。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、適宜画像診断等の検査を実施するなど十分に観察し、慎重に投与すること。
（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

1.4 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」としたことから、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案する注意を設定した。
また、本剤の使用に際しては、本剤についての十分な知識とRA治療の経験をもつ医師が使用する必要があることから設定した。
（「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

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、8.1、9.1.1、11.1.1参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.3、11.1.5参照］
2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.1参照］

（解説）
2.1 敗血症等の重篤な感染症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。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

2.2 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。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

2.3 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、患者に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おそれがあるため、本剤を投与しないこと。
本剤に含まれる成分は、「Ⅳ. 2. 製剤の組成」を参照すること。

2.4　他の抗TNF製剤において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告がある。本剤を含む抗TNF製剤で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。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

2.5　他の抗TNF製剤において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから設定した。
本剤での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、類薬の記載も考慮し、うっ血性心不全患者は禁忌とした。
（「Ⅷ.12. その他の注意」の項参照）

3.　効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4.　用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5.　重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1　本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.1、8.2、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

8.2　本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［1.1、8.1、15.1.3参照］

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

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

8.5　本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

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

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

（解説）

8.1 本剤は細胞性免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。また、臨床試験において、重篤な感染症が報告されていることから設定した。
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しないこと。
他の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、切り替えの際に注意すること。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、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

8.2 一般に、RAを含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍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、投与に際して注意喚起が必要であると判断し、設定した。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.12. その他の注意」の項参照）

8.3 本剤の投与に関連した結核が報告されており、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。本剤の治療開始前に、結核感染の有無を評価する必要があることから設定した。
本剤投与を開始する予定の全ての患者に対して、本剤の投与に先立ち、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検査等で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ため、十分注意すること。
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、その後は結核の発現に十分注意すること。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、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、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、結核の発現には注意すること。本剤による治療開始後、結核感染を示唆する徴候・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、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

8.4 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ため設定した。
本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を検査すること。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、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。
（「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

B型肝炎ウイルスの再活性化を発現した症例の概要（2例2件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置（治療）	転帰（転帰までの期間）
HBV-DNA検出（B型肝炎DNA測定陽性）	女性60代	非重篤	脂質異常症、胃食道逆流性疾患、便秘、甲状腺腫	30mg（335日間）	363日目	該当なし（治験薬投与終了後に発現）	なし	回復（28日）
HBV-DNA検出（B型肝炎DNA測定陽性）	男性80代	非重篤	変形性脊椎症、関節周囲炎、変形性関節症、皮脂欠乏性湿疹、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎コア抗体陽性	30mg（113日間）	113日目	中止	なし	回復（57日）

8.5　本剤投与中の生ワクチン接種による二次感染に関するデータは得られていないが、本剤投与が宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから、生ワクチンによる二次感染を予防するため設定した。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

8.6　注射部位において紅斑、腫脹、そう痒感等が報告されているので、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。重篤なアレルギー反応が発現した場合は、本剤を中止し、適切な処置を行うこと。

注射部位反応を発現した症例の概要（4例8件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置（治療）	転帰（転帰までの期間）
注射部位反応発赤（右腹部）（注射部位紅斑）	女性60代	非重篤	高血圧、便秘	30mg（337日間）	85日目	変更なし	なし	回復（8日）
発赤（左腕）（注射部位紅斑）	女性60代	非重篤	高血圧、骨粗鬆症	30mg（337日間）	29日目	変更なし	なし	回復（15日）
注射部位紅斑（左上腕）（1回目）（注射部位紅斑）	女性30代	非重篤	鉄欠乏性貧血	30mg（337日間）	85日目	変更なし	なし	回復（1日）
注射部位紅斑（両側腹部）（注射部位紅斑）		非重篤			109日目	変更なし	なし	回復（1日）
注射部位紅斑（左上腕）（2回目）（注射部位紅斑）		非重篤			141日目	変更なし	なし	回復（1日）
注射部位紅斑（右上腕）（注射部位紅斑）		非重篤			337日目	該当なし（治験薬投与終了後に発現）	なし	回復（1日）
左上腕部腫脹（注射部位腫脹）	女性60代	非重篤	甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、便秘、高血圧、高コレステロール血症	30mg（338日間）	309日目	変更なし	なし	回復（4日）
右上腕部腫脹（注射部位腫脹）		非重篤			338日目	該当なし（治験薬投与終了後に発現）	なし	回復（4日）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.7　本剤を含む抗TNF製剤による乾癬の発現又は悪化が報告されていることから設定した。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。

乾癬を発現した症例の概要（2例2件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置（治療）	転帰（転帰までの期間）
乾癬様皮疹（乾癬様皮膚炎）	女性50代	非重篤	シェーグレン症候群、高尿酸血症、鉄欠乏性貧血、脂質異常症、挫傷、胃炎、不眠症、蕁麻疹、ドライアイ、骨粗鬆症、筋痙縮、脂漏性皮膚炎	30mg（164日間）	176日目	中止	クロベタゾールプロピオン酸エステル（外用）、ジフェンヒドラミン（外用）、ジフルプレドナート（外用）、タクロリムス水和物（外用）、ルパタジンフマル酸塩	未回復（不明）
膿疱性乾癬（膿疱性乾癬）	女性40代	非重篤	高脂血症、季節性アレルギー、慢性蕁麻疹、高血圧	30mg（57日間）	80日目	中止	ジフルプレドナート（外用）、フェキソフェナジン塩酸塩	軽快（不明）

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。また、本剤による通院治療を受け、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、1.2.1、2.1、8.1、8.5、11.1.1参照］

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

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.5参照］

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.5参照］

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者
血液疾患が悪化するおそれがある。［11.1.7参照］
9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.4参照］
9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。［8.4参照］

（解説）

9.1.1 本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。また、臨床試験において、重篤な感染症が報告されていることから設定した。
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。感染症の患者又は感染症が疑われる患者には十分な観察を行いながら慎重に投与すること。なお、重篤な感染症（敗血症等）の患者への投与は禁忌である。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

9.1.2 (1)本剤により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため、設定した。
(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる患者では本剤投与前に適切な抗結核薬を投与する必要があるため設定した。
結核の既感染者に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、結核の発現に注意しながら慎重に投与すること。また、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である。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

9.1.3 他の抗TNF製剤において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから、類薬の記載を踏まえて設定した。脱髄疾患の疑いのある患者や家族歴のある患者には、適宜画像診断等の検査を実施し、慎重に危険性と有益性を評価した上で投与し、十分な観察を継続すること。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

9.1.4 他の抗TNF製剤において再生不良性貧血、汎血球減少症を含む重篤な血液疾患がまれに報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。重篤な血液疾患の患者やその既往歴のある患者には、慎重に投与すること。
（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるため設定した。
間質性肺炎の既往歴のある患者には、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。
（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

9.1.6 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において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため設定した。
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、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い、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。
（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」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

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルで流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の増加が認められ、ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、サルで胎盤通過性が認められている。

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

（解説）

9.5.1 サルの胚・胎児発生に関する試験において胎盤移行が認められていること、また、サルの出生前及び出生後の発生に関する試験にて、高用量150mg/kg/週（RA患者に本剤30mgを4週に1回投与時の血漿中曝露量の約795倍）で、流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の高値が認められたことを踏まえて設定した。

妊娠カニクイザルに妊娠20から48日の期間にわたって、オゾラリズマブ（15及び150mg/kg/週）を週1回静脈内投与した結果、妊娠100日（帝王切開時）の全ての胎児の血漿中にオゾラリズマブが検出された。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度は15mg/kg/週群で約3.2%、150mg/kg/週群で約3.3%であった。

（「Ⅶ.5.(2) 血液－胎盤関門通過性」、「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

9.5.2 他の抗TNF製剤にて、投与を受けた患者から生まれた出生児の生ワクチン接種時の感染症リスクに対する注意喚起があることから、同様の注意喚起を行った。

(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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、サルで乳汁中への移行が認められている。

（解説）

9.6 サルの出生前及び出生後の発生に関する試験において、乳汁移行が認められている。本剤の授乳中の投与に関する安全性はこれまでに確立されていないことから設定した。

妊娠カニクイザルにオゾラリズマブを0（対照群）、15、150mg/kg/週の用量で、妊娠期間中は妊娠20日から自然分娩まで週1回、授乳期間中は授乳7日から28日まで週1回静脈内投与した生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生に関する試験）において乳汁移行性を評価した。血漿中及び乳汁中オゾラリズマブ濃度測定にはバリデートされたELISA法を用いた。

授乳14、28及び90日に採取した乳汁中にオゾラリズマブが検出され、血漿中に対する乳汁中オゾラリズマブ濃度は約0.1～0.4%であった。

（「Ⅶ.5.(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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）
9.7 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。

(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）
9.8 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しており、副作用が発現しやすくなることから、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 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症
蜂巣炎（0.7%）、肺炎（0.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照］
11.1.2 結核（頻度不明）
結核（播種性結核）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照］
11.1.3 ループス様症候群（頻度不明）
11.1.4 間質性肺炎（2.4%）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。［9.1.5参照］
11.1.5 脱髄疾患（頻度不明）
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。［1.1、1.3、2.4、9.1.3参照］

11.1.6 **重篤なアレルギー反応**（頻度不明）
アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。
11.1.7 **重篤な血液障害**（頻度不明）
再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。［9.1.4参照］

（解説）

11.1 副作用の発現頻度は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例を対象とした統合解析における頻度に基づいている。3000-JA試験及び3001-JA試験の30mg投与例では発現が認められていないものの、注意喚起が必要と判断した事象については「頻度不明」とした。

11.1.1 本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害するため、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。「重篤な感染症」[注1)]に該当する副作用の発現頻度を（ ）内に記載した。
異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を投与しないこと。
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、「重篤な感染症」[注1)]として蜂巣炎が2例（0.7%）、肺炎、放線菌性肺感染、細菌性肺炎、細菌性胸膜感染が各1例（0.3%）認められた。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

「重篤な感染症」[注1)]を発現した症例の概要（重篤：2例2件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置（治療）	転帰（転帰までの期間）
細菌性胸膜炎（細菌性胸膜感染）	女性40代	重篤	季節性アレルギー、齲歯	30mg（225日間）	257日目	中止	L-カルボシステイン、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（注射）、コデインリン酸塩水和物、トラマドール塩酸塩、メロペネム水和物（注射）	軽快（不明）
肺放線菌症（放線菌性肺感染）	女性60代	重篤	高コレステロール血症、変形性関節症、骨粗鬆症、腎石灰沈着症、胆嚢ポリープ	30mg（337日間）	364日目	該当なし（治験薬投与終了後に発現）	なし	未回復（不明）

11.1.2　本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため設定した。また、本剤の投与に関連した結核が報告されている。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。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、結核は認められなかった。

国内臨床試験[注2)] で用量にかかわらず本剤を投与された患者群では、0.2%（1/618例）に結核が認められた。

3000-JA試験の本剤80mg群の1例で、投与開始後82日目に救急搬送され入院し、抗酸菌塗抹検査にて結核が疑われ、その後粟粒結核と診断された。本例は、105日目に死亡に至った。重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された。

（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

結核を発現した症例の概要（重篤：1例1件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置（治療）	転帰（転帰までの期間）
粟粒結核（播種性結核）	男性50代	重篤	季節性アレルギー	80mg（61日間）	82日目	中止	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（注射）、エタンブトール塩酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩（注射）、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム（注射）、トロンボモデュリン　アルファ（遺伝子組換え）（注射）、レボフロキサシン水和物（注射）	死亡（24日）

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

11.1.3　本剤を含む抗TNF製剤により全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現が報告されていることから、設定した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群は認められなかった。

国内臨床試験[注2)] で用量にかかわらず本剤を投与された患者群では、0.5%（3/618例）に全身性エリテマトーデス及びループス様症候群が認められた。このうち全身性エリテマトーデスは第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）の本剤80mgの8週間隔投与（Q8W）群の1例及び3000-JA試験の本剤80mgの4週間隔投与（Q4W）群の1例の計2例に発現した。ループス様症候群は3001-JA試験の本剤80mg Q4W群の1例に発現した。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

11.1.4　本剤投与による間質性肺炎の発現が報告されていることから、設定した。
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、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。
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、間質性肺炎が7例（2.4%）に認められた（間質性肺疾患5例、肺臓炎1例、器質化肺炎1例）。
（「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

間質性肺炎を発現した症例の概要（重篤：3例3件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置	転帰（転帰までの期間）
薬剤性間質性肺炎（間質性肺疾患）	女性70代	重篤	高血圧	30mg（116日間）	128日目	中止	プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（注射）	軽快（不明）
間質性肺炎（間質性肺疾患）	女性50代	重篤	高血圧、メニエール病、関節周囲炎	30mg（224日間）	239日目	中止	アセトアミノフェン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（注射）、ロキソプロフェンナトリウム水和物	軽快（不明）
薬剤性肺炎（肺臓炎）	女性50代	重篤	高血圧、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、鉄欠乏性貧血、骨粗鬆症	30mg（140日間）	175日目	中止	なし	未回復（不明）

11.1.5　他の抗TNF製剤により脱髄疾患の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。
本剤の国内臨床試験[注2)]では脱髄疾患は認められなかった。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

11.1.6　他の抗TNF製剤により重篤なアレルギー反応の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。本剤の国内臨床試験[注2)]では重篤なアレルギー反応は認められなかった。

11.1.7　他の抗TNF製剤により重篤な血液障害の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定した。
本剤の国内臨床試験[注2)]では、副作用と判断された重篤な血液障害は認められなかった。
（「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

注1）結核を除く感染症のうち、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬が注射投与された、または治験担当医師が重篤と判断した事象
注2）RA患者を対象とした国内臨床試験：第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）、第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）のうち2001-JA試験からの継続例、MTX併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及びMTX非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の4試験

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

（解説）

副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例を対象とした統合解析における発現頻度に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時）

1）RA患者を対象とした国内臨床試験（52週、30mg投与）

日本人RA患者を対象とし、投与期間を52週間とした2試験（3000-JA試験、3001-JA試験）の30mg投与例における副作用は以下のとおりであり、主な副作用は、上咽頭炎（9.3%）、気管支炎（4.1%）、上気道感染（2.8%）、細胞マーカー増加（2.8%）、肝機能異常（2.4%）、肺炎（2.1%）であった。

RA患者を対象とした国内臨床試験（52週、30mg投与）における副作用発現状況一覧（承認時）

安全性解析対象例数	290例
副作用発現例数（%）	119例（41.0）

副作用等の種類	本剤30mg	
	例数	(%)
血液およびリンパ系障害	4	(1.4)
貧血	2	(0.7)
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)
白血球減少症	1	(0.3)
リンパ節炎	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.3)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)
眼障害	2	(0.7)
アレルギー性結膜炎	1	(0.3)
ぶどう膜炎	1	(0.3)
胃腸障害	7	(2.4)
上腹部痛	2	(0.7)
下痢	1	(0.3)
腸炎	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)
舌炎	1	(0.3)
口内炎	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(2.1)
注射部位紅斑	3	(1.0)
注射部位疼痛	1	(0.3)
倦怠感	2	(0.7)
注射部位腫脹	1	(0.3)
肝胆道系障害	9	(3.1)
肝機能異常	7	(2.4)
脂肪肝	1	(0.3)
肝障害	1	(0.3)
免疫系障害	1	(0.3)
サルコイドーシス	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	77	(26.6)
放線菌性肺感染	1	(0.3)
細菌性腟症	1	(0.3)
気管支炎	12	(4.1)
蜂巣炎	4	(1.4)
子宮頚管炎	1	(0.3)
結膜炎	3	(1.0)
胃腸炎	2	(0.7)
性器カンジダ症	1	(0.3)
陰部ヘルペス	1	(0.3)
歯肉炎	1	(0.3)

副作用等の種類	本剤30mg	
	例数	(%)
単純ヘルペス	1	(0.3)
帯状疱疹	5	(1.7)
インフルエンザ	1	(0.3)
上咽頭炎	27	(9.3)
食道カンジダ症	1	(0.3)
口腔カンジダ症	1	(0.3)
外耳炎	1	(0.3)
爪囲炎	1	(0.3)
咽頭炎	5	(1.7)
肺炎	6	(2.1)
歯髄炎	1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.3)
皮膚感染	1	(0.3)
皮下組織膿瘍	1	(0.3)
足部白癬	2	(0.7)
扁桃炎	1	(0.3)
上気道感染	8	(2.8)
外陰部膿瘍	2	(0.7)
細菌性肺炎	1	(0.3)
ウイルス性腸炎	2	(0.7)
口腔ヘルペス	5	(1.7)
細菌性胸膜感染	1	(0.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.3)
臨床検査	29	(10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.7)
血中コレステロール増加	4	(1.4)
血中トリグリセリド増加	3	(1.0)
血中尿酸増加	1	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	2	(0.7)
好中球数減少	1	(0.3)
白血球数減少	5	(1.7)
血中リン増加	1	(0.3)
血中β-D-グルカン増加	1	(0.3)
尿中蛋白陽性	1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)
B型肝炎DNA測定陽性	2	(0.7)

副作用等の種類		本剤30mg	
		例数	(%)
	便潜血陽性	1	(0.3)
	細胞マーカー増加	8	(2.8)
	肝機能検査値上昇	1	(0.3)
代謝および栄養障害		2	(0.7)
	脂質異常症	1	(0.3)
	高脂血症	1	(0.3)
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）		1	(0.3)
	肺腺癌	1	(0.3)
神経系障害		2	(0.7)
	頭痛	2	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		11	(3.8)
	咳嗽	1	(0.3)
	呼吸困難	1	(0.3)
	間質性肺疾患	5	(1.7)
	肺臓炎	1	(0.3)
	喀痰増加	1	(0.3)
	器質化肺炎	1	(0.3)
	口腔咽頭痛	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害		10	(3.4)
	皮膚嚢腫	1	(0.3)
	皮膚炎	1	(0.3)
	湿疹	2	(0.7)
	紅斑	1	(0.3)
	多形紅斑	1	(0.3)
	固定疹	1	(0.3)
	口囲皮膚炎	1	(0.3)
	そう痒症	2	(0.7)
	膿疱性乾癬	1	(0.3)
	発疹	1	(0.3)
	蕁麻疹	1	(0.3)
	乾癬様皮膚炎	1	(0.3)

MedDRA/J ver 22.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

RA患者を対象とした国内臨床試験（52週、30mg投与）における副作用発現プロファイル（承認時）

副作用等の種類	総件数	重篤度		重症度			発現時処置				発現までの日数（日目）									転帰						転帰までの日数（日）									
		非重篤	重篤	軽度	中等度	高度	中止	休薬	継続	服薬終了後	1	2－3	4－7	8－14	15－28	29－56	57－112	113－168	169－	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	死亡	不明	1	2－3	4－7	8－14	15－28	29－56	57－112	113－168	169－	不明
血液およびリンパ系障害																																			
貧血	2	2		1	1				2								1		1	1		1										1			1
鉄欠乏性貧血	1	1		1						1									1			1													1
白血球減少症	2	2		2					2					1				1		2										1		1			
リンパ節炎	1	1		1					1										1	1											1				
耳および迷路障害																																			
頭位性回転性めまい	1	1			1				1									1		1							1								
眼障害																																			
アレルギー性結膜炎	1	1		1					1										1	1										1					
ぶどう膜炎	1	1			1					1									1			1													1
胃腸障害																																			
上腹部痛	2	2		2					2								1	1		1		1												1	1
下痢	1	1		1					1						1					1											1				
腸炎	1	1		1					1										1	1											1				
胃食道逆流性疾患	1	1		1					1										1		1														1
舌炎	1	1		1					1			1								1														1	
口内炎	1	1		1					1								1				1														1
一般・全身障害および投与部位の状態																																			
注射部位紅斑	6	6		6					5	1						1	3	1	1	6						4			1	1					
注射部位疼痛	2	2		2					2									2		2						2									
倦怠感	2	2		2					2		2									2							1	1							
注射部位腫脹	2	2		2					1	1									2	2								2							
肝胆道系障害																																			
肝機能異常	8	8		8					7	1			1	1	1	1	2		2	5		3						1			1	1	1	1	3
脂肪肝	1	1		1					1										1			1													1
肝障害	1	1			1				1										1	1											1				
免疫系障害																																			
サルコイドーシス	1		1		1		1												1			1													1
感染症および寄生虫症																																			
放線菌性肺感染	1		1		1					1									1			1													1
細菌性膣症	2	2		2					2								1		1	2									1	1					
気管支炎	14	14		11	3			2	11	1						2	4	4	4	13		1						2	5	4	1			1	1
蜂巣炎	4	4		2	2			1	3						2		1	1		4								1			2			1	
子宮頚管炎	1	1		1					1								1			1										1					
結膜炎	3	3		2	1				3								2		1	3								1	1		1				
胃腸炎	3	3		1	2				3							1	2			3								3							
性器カンジダ症	1	1			1				1										1	1									1						
陰部ヘルペス	1	1		1					1									1		1									1						
歯肉炎	1	1			1			1											1	1										1					
単純ヘルペス	1	1		1					1										1	1											1				
帯状疱疹	5	5		1	4			2	3							1	1	2	1	5										2		2	1		
インフルエンザ	1	1		1					1					1						1											1				
上咽頭炎	36	36		28	8				32	4			1		1	5	6	8	15	36							5	12	12	2	5				
食道カンジダ症	1	1			1				1									1		1											1				
口腔カンジダ症	2	2		2					2										2	2									1		1				
外耳炎	1	1			1				1								1			1									1						
爪囲炎	1	1		1					1										1	1											1				
咽頭炎	6	6		5	1				4	2							2	2	2	6							1	1	2	2					
肺炎	6	6		1	5		1	2	2	1								4	2	5	1								1	1	2	1			1
歯髄炎	1	1		1					1										1	1									1						
副鼻腔炎	1	1		1					1										1			1													1
皮膚感染	2	2		2					1	1									2	1		1									1				1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	総件数	重篤度		重症度			発現時処置				発現までの日数（日目）									転帰						転帰までの日数（日）								
		非重篤	重篤	軽度	中等度	高度	中止	休薬	継続	服薬終了後	1	2－3	4－7	8－14	15－28	29－56	57－112	113－168	169－	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	死亡	不明	1	2－3	4－7	8－14	15－28	29－56	57－112	113－168	169－	不明
皮下組織膿瘍	1	1		1					1										1	1								1							
足部白癬	2	2		1	1				2								1	1		1		1								1					1
扁桃炎	1	1			1				1							1				1											1				
上気道感染	15	15		15					12	3			1	1	1	1	3	1	7	12		3				1	2	5	1	2	1				3
外陰部膿瘍	2	2		2					2									1	1	2									1	1					
細菌性肺炎	1	1			1				1								1			1												1			
ウイルス性腸炎	2	2		2					1	1				1					1	2								1	1						
口腔ヘルペス	5	5		5					3	2					1				4	5								1	1	2			1		
細菌性胸膜感染	1		1			1	1												1		1														1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1			1			1											1	1											1				
臨床検査																																			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	9		7	2			1	7	1						1	2	2	4	5		4								1	2	1	1		4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	9		7	2			1	7	1						1	1	3	4	5		4								1	3	1			4
血中コレステロール増加	4	4		3	1				2	2								1	3	2		2										1		1	2
血中トリグリセリド増加	3	3		3					2	1						1			2	1		2											1		2
血中尿酸増加	1	1		1						1									1			1													1
低比重リポ蛋白増加	2	2		1	1				1	1									2	1		1										1			1
好中球数減少	1	1		1					1									1		1												1			
白血球数減少	6	6		5	1			1	4	1			1	1				1	3	5		1						1	1		2		1		1
血中リン増加	1	1		1						1									1			1													1
血中β-D-グルカン増加	1	1		1			1										1			1											1				
尿中蛋白陽性	1	1		1					1					1						1										1					
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1		1					1									1			1														1
B型肝炎DNA測定陽性	2	2		2			1			1								1	1	2										1		1			
便潜血陽性	1	1		1					1									1				1													1
細胞マーカー増加	8	8		8					8								1	3	4	2	1	5									1			1	6
肝機能検査値上昇	1	1		1					1									1				1													1
代謝および栄養障害																																			
脂質異常症	1	1		1					1							1				1												1			
高脂血症	1	1		1					1										1	1											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）																																			
肺腺癌	1		1		1					1									1			1													1
神経系障害																																			
頭痛	2	2		2					2		1								1	1		1					1								1
呼吸器、胸郭および縦隔障害																																			
咳嗽	1	1		1					1								1					1													1
呼吸困難	1	1		1			1				1									1											1				
間質性肺疾患	5	3	2		3	2	3	1	1									2	3	1	3	1												1	4
肺臓炎	1		1		1		1												1			1													1
喀痰増加	1	1		1					1					1						1									1						
器質化肺炎	1	1		1						1							1					1													1
口腔咽頭痛	1	1		1				1											1	1											1				
皮膚および皮下組織障害																																			
皮膚嚢腫	1	1		1						1									1			1													1
皮膚炎	1	1		1				1										1				1													1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	総件数	重篤度		重症度			発現時処置				発現までの日数（日目）									転帰						転帰までの日数（日）									
		非重篤	重篤	軽度	中等度	高度	中止	休薬	継続	服薬終了後	1	2－3	4－7	8－14	15－28	29－56	57－112	113－168	169－	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	死亡	不明	1	2－3	4－7	8－14	15－28	29－56	57－112	113－168	169－	不明
湿疹	2	2		1	1			1	1									2		1		1												1	1
紅斑	1	1		1					1							1				1												1			
多形紅斑	1		1			1				1									1		1														1
固定疹	1	1		1					1										1		1														1
口囲皮膚炎	1	1		1					1									1		1										1					
そう痒症	2	2		2					2										2	2								1			1				
膿疱性乾癬	1	1		1			1										1				1														1
発疹	1	1		1					1								1			1											1				
蕁麻疹	1	1		1					1								1			1												1			
乾癬様皮膚炎	1	1			1		1												1			1													1

MedDRA/J ver 22.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

RA患者を対象とした国内臨床試験（52週、30mg投与）における患者背景別の副作用発現状況（承認時）

		解析対象例数	30mg	
			例数	(%)
性別	男性	79	28	(35.4)
	女性	211	91	(43.1)
年齢（歳）	＜65	209	88	(42.1)
	65≦	81	31	(38.3)
体重（kg）	＜40.0	9	5	(55.6)
	40.0≦　＜50.0	65	24	(36.9)
	50.0≦　＜60.0	98	44	(44.9)
	60.0≦　＜70.0	63	23	(36.5)
	70.0≦	55	23	(41.8)
BMI	＜18.5	30	13	(43.3)
	18.5≦　＜25.0	181	72	(39.8)
	25.0≦　＜30.0	57	22	(38.6)
	30.0≦	22	12	(54.5)
罹病期間（年）	＜1	32	11	(34.4)
	1≦　＜3	69	27	(39.1)
	3≦　＜5	33	14	(42.4)
	5≦　＜10	70	33	(47.1)
	10≦	86	34	(39.5)
合併症	なし	23	4	(17.4)
	あり	267	115	(43.1)
投与開始時の副腎皮質ステロイド剤併用	なし	157	62	(39.5)
	あり	133	57	(42.9)
初回投与開始時点のMTX用量（mg/週）*	併用なし	3	3	(100.0)
	6≦　＜8	33	16	(48.5)
	8≦　＜10	42	10	(23.8)
	10≦　＜12	47	22	(46.8)
	12≦　≦16	71	31	(43.7)
投与開始時のcsDMARDs併用**	なし	43	13	(30.2)
	あり	51	24	(47.1)
生物学的製剤の使用経験*	なし	124	51	(41.1)
	あり	72	31	(43.1)
TNF阻害薬の使用経験*	なし	138	59	(42.8)
	あり（1剤）	40	13	(32.5)
	あり（2剤以上）	18	10	(55.6)
直近にRA治療目的で使用したTNF阻害薬の中止理由*	一次無効	0		
	二次無効	3	2	(66.7)
	安全性	1		
	その他	40	12	(30.0)
NAb評価	陰性	248	97	(39.1)
	陽性	42	22	(52.4)

*：3000-JA試験のみ

**：3001-JA試験のみ

2）日本人RA患者を対象とした全臨床試験

日本人RA患者を対象とした4試験（2001-JA試験、2003-WW試験のうち2001-JA試験からの継続例、3000-JA試験、3001-JA試験）での副作用は以下のとおりであり、主な副作用は上咽頭炎（9.7%）、上気道感染（3.7%）、細胞マーカー増加（3.2%）、気管支炎（2.9%）、ALT増加（2.9%）、AST増加（2.6%）、咽頭炎（2.4%）、肝機能異常（2.1%）、肺炎（2.1%）であった。

日本人RA患者を対象とした全臨床試験における副作用発現状況一覧（承認時）

安全性解析対象例数	618例
副作用発現例数（%）	292例（47.2）

副作用等の種類	本剤									
	P/30mg[a)] Q4W (N=44)	P/80mg[a)] Q4W (N=23)	10mg Q4W (N=10)	30mg Q4W (N=247)	30/80mg Q4W (N=9)	80mg Q4W (N=210)	10mg Q8W (N=10)	80mg Q8W (N=10)	2003-WW試験[b)] (N=55)	合計 (N=618)
副作用発現例数（%）	19（43.2）	9（39.1）	3（30.0）	107（43.3）	3（33.3）	91（43.3）	8（80.0）	6（60.0）	46（83.6）	292（47.2）
血液およびリンパ系障害	0	0	0	4（1.6）	0	5（2.4）	1（10.0）	0	0	10（1.6）
貧血	0	0	0	2（0.8）	0	2（1.0）	0	0	0	4（0.6）
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1（0.4）	0	0	1（10.0）	0	0	2（0.3）
白血球減少症	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
リンパ節炎	0	0	0	1（0.4）	0	1（0.5）	0	0	0	2（0.3）
リンパ節症	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
血小板減少症	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
心臓障害	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
動悸	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
耳および迷路障害	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
頭位性回転性めまい	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
慢性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
眼障害	0	0	0	2（0.8）	0	1（0.5）	0	0	3（5.5）	6（1.0）
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	1（1.8）	2（0.3）
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
ぶどう膜炎	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
霧視	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	1（1.8）	2（0.3）
胃腸障害	0	1（4.3）	0	8（3.2）	0	18（8.6）	3（30.0）	0	11（20.0）	41（6.6）
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
上腹部痛	0	0	0	2（0.8）	0	0	0	0	1（1.8）	3（0.5）
口角口唇炎	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	2（3.6）	2（0.3）
齲歯	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	1（1.8）	2（0.3）
下痢	0	0	0	2（0.8）	0	3（1.4）	1（10.0）	0	1（1.8）	7（1.1）
消化不良	0	0	0	0	0	0	1（10.0）	0	0	1（0.2）
腸炎	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1（0.4）	0	1（0.5）	0	0	0	2（0.3）
舌炎	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
歯周病	0	1（4.3）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	2（0.3）
口内炎	0	0	0	1（0.4）	0	7（3.3）	1（10.0）	0	3（5.5）	12（1.9）
舌障害	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
嘔吐	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
口唇障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
胃障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
歯嚢胞	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	1（1.8）	2（0.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	7（2.8）	0	3（1.4）	0	0	2（3.6）	12（1.9）
注射部位紅斑	0	0	0	4（1.6）	0	2（1.0）	0	0	1（1.8）	7（1.1）
注射部位疼痛	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.2）
倦怠感	0	0	0	2（0.8）	0	0	0	0	0	2（0.3）
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（0.2）
注射部位腫脹	0	0	0	1（0.4）	0	0	0	0	0	1（0.2）

副作用等の種類	本剤									
	P/30mg[a)] Q4W (N=44)	P/80mg[a)] Q4W (N=23)	10mg Q4W (N=10)	30mg Q4W (N=247)	30/80mg Q4W (N=9)	80mg Q4W (N=210)	10mg Q8W (N=10)	80mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験[b)] (N=55)	合計 (N=618)
肝胆道系障害	2 (4.5)	0	0	7 (2.8)	0	4 (1.9)	0	0	4 (7.3)	17 (2.8)
肝機能異常	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	13 (2.1)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
肝障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	11 (25.0)	7 (30.4)	1 (10.0)	68 (27.5)	3 (33.3)	56 (26.7)	4 (40.0)	4 (40.0)	27 (49.1)	181 (29.3)
放線菌性肺感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	3 (1.4)	0	2 (20.0)	0	18 (2.9)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	7 (1.1)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
膀胱炎	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	0	0	4 (0.6)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	2 (22.2)	0	0	0	2 (3.6)	6 (1.0)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
性器カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
帯状疱疹	0	0	0	5 (2.0)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	1 (10.0)	22 (8.9)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	60 (9.7)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
外耳炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
慢性中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
歯周炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
百日咳	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
咽頭炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	1 (11.1)	3 (1.4)	2 (20.0)	0	3 (5.5)	15 (2.4)
肺炎	0	0	0	6 (2.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
歯髄炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
足部白癬	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	8 (3.2)	0	7 (3.3)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	23 (3.7)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
膣感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
外陰部膿瘍	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.3)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	4 (0.6)
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
クラミジア感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
鼓膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)

副作用等の種類	本剤									
	P/30mg[a)] Q4W (N=44)	P/80mg[a)] Q4W (N=23)	10mg Q4W (N=10)	30mg Q4W (N=247)	30/80mg Q4W (N=9)	80mg Q4W (N=210)	10mg Q8W (N=10)	80mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験[b)] (N=55)	合計 (N=618)
手白癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	5 (11.4)	2 (8.7)	2 (20.0)	26 (10.5)	0	24 (11.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	11 (20.0)	72 (11.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	7 (3.3)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	6 (2.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	16 (2.6)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.6)
胸部X線異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
免疫グロブリン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
白血球数減少	0	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
血中リン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中β-D-グルカン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
B型肝炎DNA測定陽性	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
便潜血陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	11 (5.2)	0	0	0	20 (3.2)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.8)
二本鎖DNA抗体陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	3 (1.2)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
脱水	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
高脂血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	6 (1.0)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
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)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	4 (7.3)	11 (1.8)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頭痛	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	8 (1.3)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	本剤									
	P/30mg[a)] Q4W (N=44)	P/80mg[a)] Q4W (N=23)	10mg Q4W (N=10)	30mg Q4W (N=247)	30/80mg Q4W (N=9)	80mg Q4W (N=210)	10mg Q8W (N=10)	80mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験[b)] (N=55)	合計 (N=618)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.6)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮内膜症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	0	10 (4.0)	0	5 (2.4)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	22 (3.6)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
咳嗽	1 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.4)	0	1 (10.0)	0	5 (0.8)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.3)
肺臓炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
喀痰増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	11 (5.2)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (12.7)	34 (5.5)
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
湿疹	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	9 (1.5)
紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
多形紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
固定疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
過角化	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
膿疱性乾癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	4 (0.6)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
掌蹠膿疱症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1

例数（%）
Q4W：4週間隔投与、Q8W：8週間隔投与
a：集計対象はオゾラリズマブ投与後に発現した事象（悪化を含む）のみ
b：集計対象は2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり
通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 投与30分程度前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。
14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への繰り返しの注射は避けること。
14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）には注射しないこと。

（解説）

14.1 室温に戻してから（通常、30分程度必要）、投与すること。室温に戻るまでは、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 上腕部、腹部又は大腿部に投与すること。なお、注射部位での局所反応が認められる可能性があるため、同一箇所への繰り返しの注射を避けること。
また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）には注射しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。［2.5参照］
15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤を4週間隔で52週間投与したところ、抗薬物抗体陽性となった被験者及び抗薬物抗体の抗体価が一定以上増加した被験者の合計は、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート併用）では30.8%（44/143例）[3),4)]、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート非併用）では46.8%（44/94例）[5),6)]であり、中和抗体陽性となった被験者はそれぞれ7.0%（10/143例）[3),4)]、27.7%（26/94例）[5),6)]であった。中和抗体陽性となった一部の被験者では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された[3)～6),20)]。
15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験の本剤投与例（618例）における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（95%信頼区間）は、2.60（1.48, 4.59）件/100人・年であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。［1.1、8.2参照］

（解説）

15.1.1 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していないが、他の抗TNF製剤において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されている。
（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

15.1.2 抗薬物抗体又は中和抗体の発現と本剤の有効性又は安全性との間に明らかな関連性は認められていないが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）において、本剤に対する抗薬物抗体及び中和抗体の産生が報告されている。中和抗体陽性となった一部の被験者では薬物動態及び有効性への影響が認められている。
ADAの発現により、3001-JA試験の本剤30mg群では、ADA陰性例よりもADA抗体価増加/ADA陽転例で血漿中トラフ濃度が低い傾向が認められたものの（表a）、本剤の有効性及び安全性への顕著な影響

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

表a　ADA及び中和抗体の発現状況別の血漿中トラフ濃度推移（μg/mL）[27)]

試験	投与群	ADA及び中和抗体の発現状況		4週後	8週後	16週後	24週後	52週後
3000-JA	30mg	ADA	陰性	1.75±0.494 (40)	2.33±0.826 (40)	2.61±0.848 (39)	2.59±0.865 (35)	2.68±0.871 (33)
			投与前ADA陽性	1.85±0.754 (55)	2.30±1.29 (58)	2.58±1.41 (56)	2.67±1.30 (55)	2.59±1.31 (52)
			ADA抗体価増加/ADA陽転	1.62±0.650 (44)	2.01±0.909 (44)	2.15±1.14 (43)	2.30±1.01 (42)	2.22±1.04 (40)
		中和抗体	陰性	1.74±0.661 (129)	2.23±1.06 (132)	2.50±1.17 (128)	2.56±1.10 (122)	2.54±1.10 (116)
			陽性	1.87±0.631 (10)	2.08±1.23 (10)	1.86±1.42 (10)	2.20±1.35 (10)	1.89±1.41 (9)
3001-JA	30mg	ADA	陰性	1.86±0.510 (9)	2.47±0.677 (9)	2.44±0.445 (8)	2.67±0.885 (8)	2.74±1.03 (6)
			投与前ADA陽性	1.55±0.836 (40)	1.91±1.28 (38)	2.22±1.50 (38)	2.43±1.39 (35)	2.43±1.41 (27)
			ADA抗体価増加/ADA陽転	0.929±0.856 (44)	1.20±1.14 (43)	1.38±1.36 (43)	1.46±1.32 (41)	1.64±1.43 (35)
		中和抗体	陰性	1.61±0.755 (67)	2.15±1.00 (64)	2.43±1.21 (64)	2.47±1.19 (64)	2.61±1.16 (52)
			陽性	0.457±0.624 (26)	― (26)	― (25)	― (20)	― (16)

平均値±標準偏差（例数）、1例の場合は個別値記載
―：欠測、不採用又は定量限界未満である検体が半数以上となったため算出されなかった。

表b　ADA及び中和抗体の発現状況別のACR20改善率（FAS、LOCF）[27)]

試験	評価時点	投与群	ADA			中和抗体	
			陰性	投与前ADA陽性	ADA抗体価増加/ADA陽転	陰性	陽性
3000-JA	16週	30mg	88.9（40/45）	74.2（46/62）	81.4（35/43）	81.8（121/148）	0（0/2）
	52週	30mg	90.0（36/40）	93.2（55/59）	93.2（41/44）	92.5（123/133）	90.0（9/10）
3001-JA	24週	30mg	54.5（6/11）	75.6（31/41）	65.0（26/40）	74.3（55/74）	44.4（8/18）
	52週	30mg	70.0（7/10）	74.4（29/39）	72.7（32/44）	75.0（51/68）	68.0（17/25）

全例に対する割合%（例数）

表c　ADA及び中和抗体の発現状況別の試験終了時の有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）[27)]

試験	投与群	ADA			中和抗体	
		陰性	投与前ADA陽性	ADA抗体価増加/ADA陽転	陰性	陽性
3000-JA	30mg	85.0（34/40）	91.5（54/59）	93.2（41/44）	89.5（119/133）	100（10/10）
3001-JA	30mg	80.0（8/10）	87.5（35/40）	75.0（33/44）	85.3（58/68）	69.2（18/26）

全例に対する割合%（例数）

15.1.3　本剤の国内臨床試験[注2)] の成績に基づき記載した。
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。
本剤群で認められた悪性腫瘍は、乳癌、肺腺癌、前立腺癌（以上各2例）、結腸癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、胃癌、卵巣癌、T細胞型急性白血病、子宮癌（以上各1例）であった。本剤との因果関係は肺腺癌（2例中1例）で関連ありと判断され、その他は関連なしと判断された。
（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

悪性腫瘍を発現した症例の概要（関連あり：1例1件）

副作用名（MedDRA基本語）	性別年代	重篤性	合併症	1回投与量（投与期間）	発現までの日数	本剤処置	処置（治療）	転帰（転帰までの期間）
右下葉（S6）肺癌（腺癌）（肺腺癌）	女性60代	重篤	高コレステロール血症、変形性関節症、骨粗鬆症、腎石灰沈着症、胆嚢ポリープ	30mg（337日間）	364日目	該当なし（治験薬投与終了後に発現）	なし	未回復（不明）

注2）RA患者を対象とした国内臨床試験：第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）、第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）のうち2001-JA試験からの継続例、MTX併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及びMTX非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の4試験

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

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

（解説）

15.2.1 本剤の非臨床試験の実施状況に基づき、類薬の記載を参照し記載した。

15.2.2 本剤の非臨床試験結果に基づき、類薬の記載を参照し記載した。
（「Ⅸ.2.(2) 反復投与毒性試験」、「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験[28)]

中枢神経系及び呼吸系に対する影響は、カニクイザルの5週間皮下及び静脈内反復投与毒性試験[29)] の中で評価した。心血管系に対する影響は、カニクイザルを用いた心血管系安全性薬理試験で評価した。

試験項目		動物種 （性別、n）	投与量（mg/kg/週） 〔投与経路、投与期間〕	試験結果
中枢神経系及び呼吸系	獣医学的評価	カニクイザル （雌雄、各3～6）	0、15、150 〔皮下、5週間（週1回）及び回復8週間〕 0、15、50、150 〔静脈内、5週間（週1回）及び回復8週間〕	影響なし
心血管系	血圧、心拍数、心電図及び一般状態 （テレメトリー法）	無麻酔カニクイザル （雌雄、各3）	0、150mg/kg 〔静脈内、単回〕	影響なし

(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[29)]

独立した単回投与毒性試験は実施しなかったが、カニクイザルの5週間皮下及び静脈内反復投与毒性試験で、急性毒性を評価した。

動物種 （性別、n）	投与量（mg/kg/週） 〔投与経路、投与期間〕	概略の致死量 （mg/kg）	試験結果
カニクイザル （雌雄、各3～6）	0、15、150 〔皮下、5週間（週1回）及び回復8週間〕 0、15、50、150 〔静脈内、5週間（週1回）及び回復8週間〕	＞150	死亡及び毒性所見なし

(2) 反復投与毒性試験[29)]

動物種 （性別、n）	投与期間 〔回復期間〕	投与量（mg/kg/週） （投与経路）	無毒性量 （mg/kg/週）	毒性所見あるいは試験結果
マウス （雌雄、各20～30）	5週間（週1回） 〔4週間〕	0、10、250 （皮下） 0、10、50、250 （静脈内）	250	死亡及び毒性所見なし
カニクイザル （雌雄、各3～6）	5週間（週1回） 〔8週間〕	0、15、150 （皮下） 0、15、50、150 （静脈内）	150	死亡及び毒性所見なし

動物種 （性別、n）	投与期間 〔回復期間〕	投与量（mg/kg/週） （投与経路）	無毒性量 （mg/kg/週）	毒性所見あるいは試験結果
カニクイザル （雌雄、各4）	39週間（週1回）	0、150 （皮下） 0、15、50、150 （静脈内）	150	毒性所見なし オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 150mg/kg/週（皮下）： 死亡（雄1例：試験34日、グラム陰性球桿菌による敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡）、皮膚の乾燥、発赤及び蜂巣炎、表皮／真皮の炎症、便性状の変化（液状便）、腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度の増加、脾臓の細胞減少（主に胚中心） 150mg/kg/週（静脈内）：皮膚潰瘍 ≧50mg/kg/週（静脈内）：皮膚の乾燥、発赤及び表皮／真皮の炎症 ≧15mg/kg/週（静脈内）： 便性状の変化（液状便）、腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度増加、脾臓の細胞減少（主に胚中心）

(3) 遺伝毒性試験[29)]

オゾラリズマブは3つのラマ抗体由来抗原結合領域が融合した三量体構造のヒト化融合蛋白質である。ICH S6ガイドライン（「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」平成24年3月23日、薬食審査発0323第1号）では、蛋白質成分がDNAやその他の染色体物質に直接相互作用するとは考えにくい旨の記載がある他、医薬品について実施される標準的な遺伝毒性試験の実施はバイオテクノロジー応用医薬品には適切でないとの記載があることから、遺伝毒性試験を実施しなかった。

(4) がん原性試験[29)]

オゾラリズマブはマウス及びラットのTNFαに対して結合親和性が非常に低いこと、マウス及びラットに対するオゾラリズマブの相同蛋白質を用いたがん原性試験は、2年間の皮下並びに静脈内投与試験の実施が技術的に困難であることに加え、相同蛋白質を用いたがん原性試験はICH S6ガイドラインにおいて推奨されていないことから、がん原性試験を実施しなかった。

オゾラリズマブのカニクイザルを用いた39週間皮下及び静脈内反復投与毒性試験においては、雌雄で軽微から軽度の腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度の増加が認められたが、雄においては明確な用量反応性は認められず、細菌感染を伴う便性状の変化に関連した適応性変化と考えられた。その他の病理組織学的検査においても、オゾラリズマブ投与により、前がん病変を示唆する所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験[29)]

受胎能に関する試験については、ICH S6 ガイドラインにおいて、ヒト以外の霊長類の交配試験は実際的でないと記載されていることから、カニクイザルを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

動物種 （性別、n）	投与期間	投与量（mg/kg/週） （投与経路）	無毒性量 （mg/kg/週）	毒性所見あるいは試験結果
胚・胎児発生に関する試験				
カニクイザル （雌、各12）	妊娠20～48日 （週1回）	0、15、150 （静脈内）	母動物：150 胚・胎児：150	（母動物）異常なし （胚・胎児）異常なし
出生前及び出生後の発生に関する試験				
カニクイザル （雌、各16）	妊娠20日～自然分娩、授乳7～28日 （週1回）	0、15、150 （静脈内）	母動物：15 胎児・出生児：15	（母動物、胎児・出生児） 150mg/kg/週：流産又は子宮内胎児死亡の頻度の増加 オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 （母動物） ≧15mg/kg/週：細菌感染（敗血症）による死亡（皮膚の鱗屑、発赤、フィブリノゲン高値、脾臓の細胞減少伴う） （胎児・出生児） 15mg/kg/週：腎臓における細菌感染による死亡

(6) 局所刺激性試験[29)]

独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で投与部位における刺激性を評価した。

動物種	投与期間	投与量（mg/mL/週） （投与経路）	投与部位	試験結果
マウス	5週間 （週1回）	50（皮下又は静脈内）	胸郭背部（皮下） 尾静脈（静脈内）	影響なし
カニクイザル	5週間又は39週間 （週1回）	75（皮下又は静脈内）	胸郭背部又は肩甲部（皮下） 橈側皮静脈又は伏在静脈（静脈内）	影響なし

(7) その他の特殊毒性[29)]

マウス、カニクイザル及びヒトの正常組織を用いて、オゾラリズマブの組織交差反応性を検討した。

試験の種類	試験方法	被験物質濃度 （μg/mL）	試験結果
組織交差反応性試験	*in vitro*	10、50	カニクイザル組織：ヒトにおける染色パターンと類似

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ナノゾラ皮下注30mgシリンジ、ナノゾラ皮下注30mgオートインジェクター
　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：オゾラリズマブ（遺伝子組換え）
　　劇薬

2. 有効期間

有効期間：24箇月

3. 包装状態での貯法

2～8°Cで保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 本剤は外箱に入れて保管すること。外箱開封後は遮光して保管すること。
20.2 凍結を避けて保管すること。

「Ⅳ.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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：
　ナノゾラによる関節リウマチ治療を受ける患者さんへ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）
　自己注射のためのガイドブック
　　「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

2022年 9月26日（日本）

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

製品名	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
ナノゾラ皮下注 30mgシリンジ	2022年 9月26日	30400AMX00401000	2022年11月16日	2022年12月 1日
ナノゾラ皮下注 30mgオートインジェクター	2023年 7月28日	30500AMX00172000	2023年11月22日	2024年 1月16日

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間：2022年 9月26日～2030年 9月25日

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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
ナノゾラ皮下注30mgシリンジ	3999467G1023	3999467G1023	199206901	629920601
ナノゾラ皮下注30mgオートインジェクター	3999467G2020	3999467G2020	199243401	629924301

14. 保険給付上の注意

① 本製剤はオゾラリズマブ製剤であり、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）別表第一医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

② 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。

（令和5年11月30日付、保医発1130第5号）

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1） Coppieters K., et al.: Arthritis Rheum. 2006；54（6）：1856-1866（PMID：16736523）
2） Takeuchi T., et al.: Arthritis Rheumatol. 2022；74（11）：1776-1785（PMID：35729713）
3） Tanaka Y., et al.: Mod Rheumatol. 2023；33（5）：883-890（PMID：36197757）
4） 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.7、CTD2.7.2.4.2、CTD2.7.2.4.4、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.3.3.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.4.2）
5） Tanaka Y., et al.: Mod Rheumatol. 2023；33（5）：875-882（PMID：36201360）
6） 社内資料：第Ⅲ相試験（3001-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.8、CTD2.7.2.4.2、CTD2.7.2.4.4、CTD2.7.3.2.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.7.2）
7） 社内資料：第Ⅰ相試験（1001-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.1.2.1、CTD2.7.2.2.2）
8） 社内資料：第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.3）
9） 社内資料：免疫原性（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.4、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.4.5.1.2）
10）社内資料：海外第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.6）
11）社内資料：日本人患者統合（2001-JA、2003-WW、3000-JA、3001-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.4.2.1）
12）社内資料：TNFαに対する結合親和性（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
13）社内資料：血清アルブミンに対する結合親和性（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
14）社内資料：膜結合型TNFαに対する結合活性（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
15）社内資料：TNFα誘発細胞傷害抑制作用（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2）
16）社内資料：マウス空気嚢モデル細胞浸潤に対する抑制作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3）
17）社内資料：ヒトTNF遺伝子導入マウスの関節炎に対する抑制作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.4）
18）社内資料：膜結合型TNFα発現NS0細胞に対するADCC活性（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.5.1）
19）社内資料：膜結合型TNFα発現CHO細胞に対するCDC活性（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.5.2）
20）Takeuchi T., et al.: Arthritis Res Ther. 2023；25（1）：60（PMID：37055803）
21）社内資料：PPK解析（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.3.6）
22）Takeuchi T., et al.: J Clin Pharmacol. 2023 Nov 1. doi: 10.1002/jcph.2380. [Online ahead of print.]
23）社内資料：カニクイザルにおける胎児移行性（2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.2）
24）社内資料：カニクイザルにおける乳汁移行性（2022年9月26日承認、CTD2.6.4.6.1）
25）社内資料：B6CBAF1/Jマウスに単回静脈内投与後の放射能の組織分布（2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.1）
26）社内資料：ワルファリンのヒト血漿蛋白結合に対するオゾラリズマブの影響（*in vitro*）（2022年9月26日承認、CTD2.6.4.7.1）
27）ナノゾラ皮下注30mgシリンジ 審議結果報告書
28）社内資料：安全性薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4）
29）社内資料：毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.6.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1.　主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024年1月時点）

2.　海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ．備考

1.　調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)　粉砕

該当しない

(2)　崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2.　その他の関連資料

＜追加のリスク最小化活動として作成されている資材＞

・医療従事者向け情報提供資材：適正使用ガイド

・患者向け情報提供資材：ナノゾラによる関節リウマチ治療を受ける患者さんへ

＜患者向け適正使用資材＞

・自己注射のためのガイドブック

大正製薬株式会社　医療関係者向けホームページ参照：

https://medical.taisho.co.jp/di/brand/nz/product.php?bdname=nz&brand=nz

大正製薬株式会社
〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
https://www.taisho.co.jp/

No.66409

2024年1月改訂