

試験依頼者名：アステラス製薬株式会社 ユーシービージャパン株式会社		
商品名：シムジア		
有効成分名：certolizumab pegol（CDP870）		

総括報告書 概要

試験の標題：CDP870 の自己注射による長期継続投与試験

試験責任医師：■■■■■ ■■■■■ ■■■■ 他

試験実施施設：■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他，計 21 医療機関

公表文献：未定（最終解析結果の報告文献）

試験期間：2 年 4 ヶ月

試験開始日：2011 年 1 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）

試験終了日：2013 年 5 月 28 日（最終の被験者の最終評価日）

開発のフェーズ：治験：第Ⅲ相／製造販売後臨床試験：第Ⅳ相

目的：

CDP870 の MTX 併用時又は非併用時の長期継続投与試験（275-08-002 又は 275-08-004 試験）に参加中の被験者を対象に，CDP870 の 200 mg を 2 週間に 1 回，24 週間以上自己注射した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした。

試験方法：

本試験は，CDP870 の MTX 併用時又は非併用時の長期継続投与試験（275-08-002 又は 275-08-004 試験，以下，親試験）に参加中の被験者のうち，52 週目まで完了し，自己注射を希望する被験者を対象に，被験者ごとに親試験の試験実施計画書に従った観察・検査等を継続する中で，試験薬を自己注射用の製剤（以下，改良型プレフィルドシリンジ）に切り替えて，CDP870 の 200 mg を 2 週間に 1 回，皮下に自己注射する多施設共同，非盲検，長期安全性試験として実施した。なお，自己注射を中止する場合は，安全性に問題のない限り，本来の医療機関での投与に戻して親試験を継続した。自己注射への再復帰は認めなかった。試験全体の終了を含め，何らかの理由で親試験での投与も中止する場合は，親試験の手順に従った。

24 週目までのデータを用いて中間解析を実施した。本試験の終了後に最終解析を実施した。

対象 / 投与群	計	002 試験	004 試験
計画時（最終時点）	50	—	—
試験薬投与例数	86	52	34
安全性解析対象	86	52	34
有効性解析対象	86	52	34

診断及び主要な組み入れ基準：

(1) 対象：275-08-002 又は 275-08-004 試験に参加した活動性関節リウマチ患者

(2) 主な選択基準：

- 1) 親治験を 52 週目まで完了した者
- 2) 本人が自己注射を希望し、文書同意が得られた者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

(1) 被験薬

- 1) 試験成分記号：CDP870
- 2) 一般名：certolizumab pegol
- 3) 含量及び剤型：1 シリンジ（1 mL）中に CDP870 を 200 mg 含有する注射液を充填した改良型プレフィルドシリンジ
- 4) ロット番号：[REDACTED]，[REDACTED]

(2) 自己注射方法

4 週間ごとの診察日に、改良型プレフィルドシリンジを処方し、注射予定日を示し、CDP870 の 200 mg を帰宅後及び 2 週間後に各 1 回、皮下に自己注射させた。

治療期間：

自己注射の期間としては 24 週間以上、CDP870 の関節リウマチに対する日本における製造販売承認日から最長約 4 カ月後までとし、投与終了時期は治験依頼者から通知する計画とした。2012 年 12 月 25 日に製造販売承認を取得した後、試験依頼者は最終投与を 2013 年 4 月までとする通知を行った。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

自己注射期間中も、親試験の試験実施計画書の手順に従って評価し、評価結果を親試験の症例報告書に記載した。

(1) 被験者による関節炎の評価

12 週ごと（親試験の 12, 24, 48 週ごと）に、以下の項目について被験者自身に評価させた。条件を一定にするために、来院後、速やかに、且つ、諸検査や医師による関節炎の評価の前に、治験協力者が説明、協力しながら実施した。

1) 被験者による HAQ を用いた身体機能の評価

来院日前の 1 週間の身体機能について HAQ 質問の調査表を用いて、被験者自身に評価させた。被験者は 8 項目 20 の質問に対し、日常生活動作を行ううえでの困難の度合いを、0～3（0=困難ではない、1=いくらか困難である、2=かなり困難である、3=できない）の点数で回答した。

2) 被験者による VAS を用いた疼痛度の評価

来院時における疼痛度を 100 mm VAS（0=疼痛なし、100=最もひどい疼痛）を用いて、被験者自身に評価させた。

3) 被験者による VAS を用いた疾患活動性の全般評価

来院時における疾患活動性の全般評価を「今日の関節炎を全体として評価すると、どの程度ですか」という質問に対し、100 mm VAS（0=非常に良い、無症状で日常生活の制限なし、100=非常に悪い、非常に重く耐えられない症状、日常生活が全く不可能）を用いて、被験者自身に評価させた。

(2) 医師による関節炎の評価

被験者による関節炎の評価と同日に、以下の項目について、原則として同一の医師が、被験者自身による評価が済んでから、且つ被験者が記載した調査表を見る前に評価した。

1) 関節の圧痛及び腫脹

所定の 68 関節について圧痛、66 関節について腫脹の重症度を 4 点尺度で評価し、grade 1 以上の関節の総数を圧痛関節数及び腫脹関節数とした。

2) 医師による VAS を用いた疾患活動性の全般評価

来院時における被験者の全般的な状態、即ち関節リウマチの自他覚所見及び身体機能を 100 mm VAS（0=非常に良い、無症状で日常生活の制限なし、100=非常に悪い、非常に重く耐えられない症状、日常生活が全く不可能）を用いて評価した。

(3) CRP 及び ESR

安全性評価の臨床検査の手順に従って測定した。

(4) ACR の評価

1) 米国リウマチ学会の改善基準

以下の A 及び B を満たすとき、ACR 20%改善したと判定する。

A：コアセットの 1 及び 2 でともに 20%以上の改善がみられること

B：コアセットの 3～7 の 5 項目のうちいずれか 3 項目で 20%以上の改善がみられること

【ACR コアセット】

1. 圧痛関節数 2. 腫脹関節数

3. 被験者による VAS を用いた疾患活動性の全般評価

4. 被験者による VAS を用いた疼痛度の評価
5. 医師による VAS を用いた疾患活動性の全般評価
6. 被験者による HAQ を用いた機能障害指数
7. CRP

2) ACR 20 の評価

12 週ごと（親試験の 12, 24, 48 週ごと）に評価した。

有効性の解析に際し、1. 圧痛関節数及び 2. 腫脹関節数について 20%以上の改善、且つ、コアセットの残り 5 項目のうち 3 項目について 20%以上の改善が認められた場合、ACR 20%改善とした。本試験においては、275-08-001 試験（以下、001 試験）又は 275-08-003 試験（以下、003 試験）の 0 週目（投与前）からの改善を評価し、ACR 50 及び 70%改善についても評価した。

安全性：

自己注射期間中も、親試験の試験実施計画書の手順に従って評価し、評価結果を親試験の症例報告書に記載した。ただし、自己抗体を含む臨床検査については、本試験参加中の追加又は実施時期の変更を許容した。

- (1) 有害事象：自己注射の期間中も、親試験の試験実施計画書の手順に従って観察・評価し、その結果を親試験の症例報告書に記載した。
- (2) 臨床検査：本試験の自己注射開始日、12 及び 24 週目に、採血、採尿して、所定の項目について測定した。なお、当該診察日が親試験の 4 週ごとにあたる場合は臨床検査を追加し、規定外として親試験の症例報告書に記載した。自己注射期間中の親試験の 12, 24, 48 週ごとの同項目については省略することも可能とした。
赤血球沈降速度及び尿妊娠検査についてのみ試験実施医療機関で定められた手順に従って測定し、その他の項目については臨床検査実施機関で測定した。
- (3) バイタルサイン：すべての診察時に、測定 5 分前から座位にて安静を保たせて、血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数、体温を測定し、親試験の各時点の投与前の測定値として症例報告書に記載した。

統計手法：

各項目について全例及び親試験別に集計した。

有効性の解析：

(1) 有効性評価項目

ACR 20, ACR 50, ACR 70 改善率

(2) 解析対象集団

1 回以上自己注射し、その後の有効性に関するデータが得られたすべての被験者を対象とした。

(3) 解析方法

有効性解析対象に対して Observed Case データセット（以下、OC）を用いて解析した。001 又は 003 試験の投与前値を本試験の投与前値として用いた。

- 1) ACR 20, ACR 50, ACR 70 改善率: 12, 24 週目及び最終評価時における ACR 20, ACR 50, ACR 70 を達成した被験者数の割合（ACR 20 改善率, ACR 50 改善率, ACR 70 改善率）及びそれぞれの 95%信頼区間を算出した。

人口統計学的及び他の基準値の特性の解析:

安全性及び有効性解析対象集団に対して集計した。001 又は 003 試験の投与前値を用いて、性別、年齢、身長、体重、BMI について、記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、Q1、中央値、Q3、最大値、以下同様）及び頻度分布を求めた。

安全性の解析:

(1) 安全性評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン

(2) 安全性解析対象集団

1 回以上自己注射したすべての被験者を対象とした。

(3) 解析方法

安全性解析対象集団に対して OC を用いて解析した。

投与前からの変化量については、本試験の 0 週目を投与前値として算出した。

- 1) 試験薬が投与された被験者、期間、用量: 各時点における投与例数、注射回数の頻度分布及び記述統計量、用量を乗じた総曝露量を求めた。

2) 有害事象及び副作用

以下の分類について、発現例数、発現率、発現件数を集計した。また、MedDRA を用いて器官別大分類、基本語別に分類し、発現例数、発現率、発現件数を集計した。

- ・全有害事象 ・重症度 [軽度・中等度・高度] ・重篤 [死亡・その他]
- ・中止に至った有害事象 ・生物製剤由来の感染症 ・過量投与

副作用も同様に集計した。

- 3) 臨床検査値: 尿検査（半定量）を除く各項目について、各時点における実測値及び投与前からの変化量の記述統計量を求めた。各項目について投与前後の実測値を基準値に基づいて、正常、高値、低値に分類し、シフトテーブルを作成した。

尿検査（半定量）の各項目について、投与前後の実測値のシフトテーブルを作成した。

- 4) バイタルサイン: 各時点における実測値及び投与前からの変化量の記述統計量を求めた。

結果の要約/結論:

有効性の結果:

(1) 人口統計学的及びその他の特性

有効性解析対象集団は 86 例であり、002 試験から 52 例、004 試験から 34 例が参加した。男性 18 例、女性 68 例、計 86 例の年齢は 53.4 ± 9.8 歳（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、体重

は 57.30 ± 12.41 kg, BMI は 22.59 ± 3.91 kg/m², 罹病期間は 5.53 ± 4.03 年, リウマチ因子陽性例が 87.2%であった。

(2) 治療の遵守状況の測定

有効性解析対象集団における 24 週目の試験薬投与は 76 例 (96.2%) であり, 高い投薬率が維持された。途中で中止した 22 例のうち, 被験者の申し出による 8 例は親試験に復帰し, 被験者の申し出による 3 例, 有害事象による 9 例, 妊娠による 1 例及び試験実施計画書の遵守が不可能による 1 例は親試験も中止した。

試験期間中の総投与回数は 3928 回, そのうち自己注射が 3591 回であり, 自己注射率は 91.42%であった。また, 最長の投与期間は 813 日 (116 週) であった。

(3) ACR 20, ACR 50, ACR 70 改善率

有効性解析対象集団に対し OC を用いた場合の 12, 24 週目及び最終評価時における 001 及び 003 試験投与前からの ACR 20, ACR 50, ACR 70 改善率及びその 95%信頼区間を次表に示した。

自己注射期間中も 24 週目まで ACR 20 及び ACR 50 改善率が安定して維持され, ACR 70 改善率がやや増加した。また, 最終評価時 (最長 116 週) まで ACR 20, ACR 50, ACR 70 改善率は維持された。

ACR	時期	統計量	計	002試験	004試験
ACR 20	12週目	対象例数	83	50	33
		改善例 (%)	78 (94.0)	48 (96.0)	30 (90.9)
		95%信頼区間	(86.5, 98.0)	(86.3, 99.5)	(75.7, 98.1)
	24週目	対象例数	79	49	30
		改善例 (%)	74 (93.7)	45 (91.8)	29 (96.7)
		95%信頼区間	(85.8, 97.9)	(80.4, 97.7)	(82.8, 99.9)
	最終評価時	対象例数	83	50	33
		改善例 (%)	78 (94.0)	48 (96.0)	30 (90.9)
		95%信頼区間	(86.5, 98.0)	(86.3, 99.5)	(75.7, 98.1)
ACR 50	12週目	対象例数	83	50	33
		改善例 (%)	68 (81.9)	41 (82.0)	27 (81.8)
		95%信頼区間	(72.0, 89.5)	(68.6, 91.4)	(64.5, 93.0)
	24週目	対象例数	79	49	30
		改善例 (%)	65 (82.3)	40 (81.6)	25 (83.3)
		95%信頼区間	(72.1, 90.0)	(68.0, 91.2)	(65.3, 94.4)
	最終評価時	対象例数	83	50	33
		改善例 (%)	66 (79.5)	41 (82.0)	25 (75.8)
		95%信頼区間	(69.2, 87.6)	(68.6, 91.4)	(57.7, 88.9)
ACR 70	12週目	対象例数	83	50	33
		改善例 (%)	46 (55.4)	28 (56.0)	18 (54.5)
		95%信頼区間	(44.1, 66.3)	(41.3, 70.0)	(36.4, 71.9)
	24週目	対象例数	79	49	30
		改善例 (%)	49 (62.0)	32 (65.3)	17 (56.7)
		95%信頼区間	(50.4, 72.7)	(50.4, 78.3)	(37.4, 74.5)
	最終評価時	対象例数	83	50	33
		改善例 (%)	50 (60.2)	32 (64.0)	18 (54.5)
		95%信頼区間	(48.9, 70.8)	(49.2, 77.1)	(36.4, 71.9)

12週目 ; 本試験自己注射開始後15日目～98日目

24週目 ; 本試験自己注射開始後99日目～182日目

最終評価時 ; 最終評価時又は中止時

安全性の結果：

- (1) 安全性解析対象集団における治験薬の投与状況は有効性解析対象集団と変わらなかった。総投与回数 3928 回のうち自己注射が 3591 回であり、自己注射率は 91.42%であった。注射場所は自宅 3642 回 (92.72%)、注射部位は左右側腹壁 3687 回 (93.86%) が最も多かった。注射液を全量投与できた注射実施「良」3927 回 (99.97%) であり、「不良」は 1 回のみであった。
- (2) 自己注射期間中に有害事象が 80 例 (93.0%) 407 件発現し、内訳は 002 試験 48 例 (92.3%) 248 件、004 試験 32 例 (94.1%) 159 件であった。このうち副作用は 48 例 (55.8%) 123 件であり、内訳は 002 試験 29 例 (55.8%) 79 件、004 試験 19 例 (55.9%) 44 件であった。
- (3) 発現頻度の最も多かった有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が 68 例 (79.1%) 157 件であった。以下順に、「皮膚および皮下組織障害」が 27 例 (31.4%) 46 件、「胃腸障害」が 25 例 (29.1%) 48 件、「筋骨格系および結合組織障害」が 21 例 (24.4%) 29 件、「傷害、中毒および処置合併症」が 20 例 (23.3%) 29 件であった。
発現頻度の最も多かった有害事象は「鼻咽頭炎」が 38 例 (44.2%) 69 件であった。以下順に、「上気道感染」が 10 例 (11.6%) 18 件、「湿疹」が 10 例 (11.6%) 11 件、「膀胱炎」が 6 例 (7.0%) 8 件、「気管支炎」「発疹」が各 6 例 (7.0%) 6 件であった。
- (4) 発現頻度の最も多かった副作用の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」が 40 例 (46.5%) 83 件であった。以下順に、「皮膚および皮下組織障害」が 7 例 (8.1%) 10 件、「胃腸障害」が 7 例 (8.1%) 8 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 6 例 (7.0%) 7 件であった。
発現頻度の最も多かった副作用は「鼻咽頭炎」が 16 例 (18.6%) 26 件であり、次に「上気道感染」が 8 例 (9.3%) 15 件、「膀胱炎」が 4 例 (4.7%) 6 件、「気管支炎」「副鼻腔炎」「間質性肺疾患」が 4 例 (4.7%) 4 件であった。
- (5) 重篤な有害事象として 16 例 (18.6%) 21 件が発現し、このうち 7 例 (8.1%) 7 件が副作用と判定された。002 試験及び 004 試験で各 1 例の計 2 例 (2.3%) が死亡した。002 試験の 1 例は「くも膜下出血」、004 試験の 1 例は「自殺既遂」であった。
- (6) 臨床検査値及びバイタルサインにおいて、有害事象とされた例以外に、試験薬投与によると考えられる変動はみられなかった。

結論：

002 又は 004 試験に参加して 52 週間以上 CDP870 の投与を受けた活動性関節リウマチ患者を対象に、CDP870 の 200 mg を 2 週間に 1 回 24 週間以上 (最長 116 週)、自己注射させた結果、ほとんどの被験者で適切に自己注射することが可能であった。自己注射期間中も新たな問題となるような安全性シグナルはなく、有効性についても安定して維持された。

報告書の日付：2014 年 5 月 30 日改訂