

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ケブザラ皮下注150 mgシリンジ、同皮下注200 mgシリンジ、
同皮下注150 mgオートインジェクター、同皮下注200 mgオ
ートインジェクター
〔一 般 名〕 サリルマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 サノフィ株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 10 月 7 日

〔審 議 結 果〕

平成 29 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 150 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg オートインジェクター

[一 般 名] サリルマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 10 月 7 日

[剤形・含量] 1 シリンジ中にサリルマブ（遺伝子組換え）150 mg 又は 200 mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[本 質] サリルマブは、ヒトインターロイキン-6 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サリルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma 1$ 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

Sarilumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-6 receptor α subunit. Sarilumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Sarilumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```

DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG
      |
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFASYQCQQ ANSFPYTFGQ
      |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN RGEC
  
```

H 鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASRFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG
      |
ISWNSGRIGY ADSVKGRFTI SRDNAENSLF LQMNGLRAED TALYYCAKGR
      |
DSFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
      |
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
      |
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL
      |
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
      |
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
      |
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTFPVLDSD
      |
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
  
```

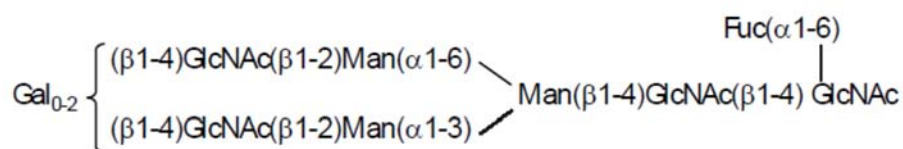
H 鎖 N296：糖鎖結合

H 鎖 K446：部分的プロセッシング

L 鎖 C214—H 鎖 C219、H 鎖 C225—H 鎖 C225、H 鎖 C228—H 鎖 C228：ジスルフィド結合

図中の実線：H 鎖内及び L 鎖内のジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：(サリルマブ) $\text{C}_{6388}\text{H}_{9886}\text{N}_{1718}\text{O}_{1998}\text{S}_{44}$

(L 鎖) $\text{C}_{1022}\text{H}_{1581}\text{N}_{273}\text{O}_{334}\text{S}_6$

(H 鎖) $\text{C}_{2172}\text{H}_{3366}\text{N}_{586}\text{O}_{665}\text{S}_{16}$

分子量：(サリルマブ) 144,130.02 (タンパク質部分、4 本鎖)

(L 鎖) 23,228.51

(H 鎖) 48,840.53

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤では感染症等の重篤な事象が発現することが考えられるため、本剤投与前には患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する旨の注意喚起等、既存の関節リウマチに対する生物製剤と同様の安全対策を実施する必要があると考える。また、重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況を追跡可能な製造販売後調査を実施し、得られた情報を医療関係者及び患者に対して提供していく必要があると考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[用法及び用量]

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 29 年 6 月 23 日

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

申請品目

- 〔販 売 名〕 ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 150 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg オートインジェクター
- 〔一 般 名〕 サリルマブ（遺伝子組換え）
- 〔申 請 者〕 サノフィ株式会社
- 〔申請年月日〕 平成 28 年 10 月 7 日
- 〔剤形・含量〕 1 シリンジ中にサリルマブ（遺伝子組換え）150 mg 又は 200 mg を含有する注射剤

〔申請時の効能又は効果〕 既存治療で効果不十分な関節リウマチ

〔申請時の用法及び用量〕 通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。また、体重により 1 回 150 mg を投与することができる。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	24
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	58
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	58
10. その他.....	59

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated 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 serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDMARDs	conventional disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance for intravenous administration	静脈内投与時の全身クリアランス
CL/F	total body clearance for extravascular administration	静脈内以外の投与経路での見かけの全身クリアランス
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{trough}	trough concentration	反復投与時のトラフ濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能断片
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-6Rα	interleukin-6 receptor α-subunit	インターロイキン-6 受容体 α サブユニット
ITT/mITT	intent-to-treat/modified intent-to-treat	—
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
K _D	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	最終観測値の代入
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MMRM	mixed model for repeated measures	—
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NMSC	non-melanoma skin cancers	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NRI	non-responder imputation	ノンレスポnder補完法
qw	once every week	1 週間隔投与
q2w	once every 2 weeks	2 週間隔投与
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SDS	sodium dodecyl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
t _{1/2}	half-life	消失半減期
t _{max}	time of occurrence of maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V _{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積

WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
アダリムマブ	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	—	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
エタネルセプト	—	エタネルセプト（遺伝子組換え）
トシリズマブ	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 150 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg オートインジェクター
本薬	—	サリルマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 150 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg オートインジェクター」（本剤）の有効成分であるサリルマブ（遺伝子組換え）は、Regeneron Pharmaceuticals 社が創製したヒト IL-6 受容体に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

RA は、複数の関節における持続性滑膜炎と関節の進行性破壊を特徴とする炎症性疾患である。RA の薬物療法では、関節破壊の進行抑制を含めた病態コントロールのため、発症の初期段階から MTX をはじめとする cDMARDs が使用されており、さらに、これらの治療で効果不十分な患者に対しては TNF 阻害薬等の生物製剤が使用されている。

IL-6 は、炎症反応、細胞の分化や増殖、免疫反応調節等に関与するサイトカインである（Arthritis Res Ther 2006; 8(Suppl 2): S2: 1-6）。RA 患者の血清及び滑液では健康者と比較して IL-6 濃度の上昇が認められること、滑膜の大部分の細胞に IL-6 の発現が認められること、及び RA を含む炎症性疾患では可溶性 IL-6Rα の上昇が観察されていること（Arthritis Res Ther 2006; 8(Suppl 2): S4: 1-5）等から、IL-6 は RA を含む炎症性疾患に関与する主要なサイトカインの一つと考えられている。本薬は、IL-6 シグナル伝達を阻害することによりその薬効を示すことが期待され、RA に対する治療薬として開発が進められた。

海外において、本剤の RA に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、2017 年 1 月にカナダ、同年 5 月に米国で承認され、欧州では 2017 年 6 月時点で、審査中である。

本邦において、本剤の RA に対する臨床開発は海外第Ⅲ相試験開始後の 20 年 月より開始され、医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 ガイドライン（「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）に基づき、海外臨床試験成績も活用した上で、今般、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

されたトランスジェニックマウスに、の を し により、抗ヒト IL-6Rα 抗体の産生細胞を得た。当該産生細胞を基に、ハイブリドーマ細胞が作製され、適切なクローンが選択された。当該クローンを基に調製された重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片をヒト IgG1 重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドに挿入することにより、遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体がチャイニーズハムスター卵巣細胞株に導入され、本薬の製造に適切なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト／ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー／XXXXXXXXXXウイルス不活化 XXXXXXXXXXクロマトグラフィー XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルスろ過、XXXXXXXXXX、分注・保管及び処方化・試験・保管工程からなる。得られた原薬は、XXXXXXXXXX容器に分注され XXXX～XXXX℃で保存される。なお、処方化・試験・保管工程において、本剤 150 mg 製剤及び 200 mg 製剤の処方に対応する 2 種類の前薬が製造され、それぞれ管理されている。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

前薬の製造工程では、宿主細胞であるチャイニーズハムスター卵巣細胞株以外に生物由来原料等は使用されていないが、MCB 及び WCB 調製時の培地に含まれるXXXXXXXXXXの製造にXXXXXXXXXXが、XXXXXXXXXXの製造にはXXXXXXXXXXが用いられている。これらの原材料は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、生産培養後の未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、パイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo3
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX ウイルス不活化	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
ウイルスろ過	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
総ウイルスクリアランス指数	>18.0	>12.1	>19.9	>9.4	>16.3

X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、MMV：マウス微小ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス

EMCV：脳心筋炎ウイルス、Reo3：レオウイルス 3 型

2.1.4 製造工程の開発の経緯

前薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を非臨床試験用製法、S1* 製法、S2* 製法及び申請製法と略す)。第 I 相試験では S1* 製法、S2* 製法及び申請製法の原薬を、第 II 相試験では S2* 製法の原薬を、第 III 相試験では S2* 製法及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 非臨床試験用製法から S1* 製法：XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX等の変更
- S1* 製法から S2* 製法：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX等の変更

- S2* 製法から申請製法：[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程等の変更
これらの製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。S2* 製法から申請製法への変更時には、臨床試験（6.1.1 参照）も実施され、これらの評価から製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

また、製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）
高次構造	2 次構造及び 3 次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、[REDACTED]、分子変化体
糖鎖構造	単糖組成分析、糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
生物学的性質	IL-6Rα との複合体形成
	IL-6Rα 親和性
	IL-6 シグナル阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、[REDACTED] を用いた検討により本薬と IL-6Rα が主に [REDACTED] 又は [REDACTED] の割合で複合体を形成することが確認され、[REDACTED] 解析により本薬の IL-6Rα に対する [REDACTED] 値が算出された。また、本薬は HepG2 細胞におけるヒト IL-6 による STAT3 活性化、ヒト IL-6 刺激による DS-1 細胞の増殖、HEK293 細胞におけるヒト IL-6Rα 細胞外ドメイン存在下でのヒト IL-6 による STAT3 活性化を、それぞれ濃度依存的に阻害することが確認された（3.1.4 参照）。なお、本薬は、ADCC 及び CDC 活性を示さないことが確認されている（3.1.2 参照）。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果に基づき [REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされ、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、[REDACTED] の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン及びパイオバーデンが、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、パイオバーデンは原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、[REDACTED]）、糖鎖

分析、浸透圧、pH、XXXXXXXXXX、純度試験（SEC、SDS キャピラリーゲル電気泳動〔還元及び非還元〕）、電荷不均一性（XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、バイオバーデン、XXXXXXXXXX、力価（XXXXXXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、審査の過程で、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。申請製法で製造された原薬が使用された。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ^{a)}	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	XXXXXXXXXX 容器
加速試験	3 ^{a)}	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	
苛酷試験	1 ^{b)}	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	
光安定性試験	1 ^{b)}	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 150 mg 製剤用原薬及び 200 mg 製剤用原薬についてそれぞれ 3 ロット

b) 150 mg 製剤用原薬及び 200 mg 製剤用原薬についてそれぞれ 1 ロット

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXXのXXXXXX、XXXXXXにおけるXXXXXX及びXXXXXXのXXXXXX、XXXXXXにおけるXXXXXXのXXXXXXの傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、XXXXXXのXXXXXX及びXXXXXXのXXXXXXが認められた。

光安定性試験の結果、XXXXXXXXXXであった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX容器を用いて、XXXXXX、XXXXXX～XXXXXX°Cで保存するとき、XXXXXXカ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1.14 mL 中に本薬 150 mg 又は 200 mg を含有する薬液を針付きのガラス製シリンジ（1 mL）に充填したプレフィルドシリンジ製剤と、プレフィルドシリンジ製剤にオートインジェクターを組み合わせたオートインジェクター製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、混合、プレろ過、無菌ろ過、充填・施栓、シリンジの組立て・表示、保管・試験、表示・包装・保管・試験工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を A 製法、B 製法及び申請製法と略す）。第 I 相試験ではXXXXXX製法、XXXXXX製法及び申請製法で製造された製剤が使用され、

第Ⅱ相試験では 製法で製造された製剤が使用され、第Ⅲ相試験では 製法及び申請製法で製造された製剤が使用された。

- ・ A 製法から B 製法： 等の変更
- ・ B 製法から申請製法： 等の変更

これらの製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。B 製法から申請製法への変更時には、臨床試験（6.1.1 参照）も実施され、これらの評価から製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ ）、pH、純度試験（SEC、SDS キャピラリーゲル電気泳動（還元及び非還元））、電荷不均一性（ ）、エンドトキシン、採取容量（ ）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（ ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりであり、申請製法で製造された製剤が使用された。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態 ^{a)}
長期保存試験	150 mg	3	5±3℃	カ月	ガラス製シリンジ
	200 mg	3		カ月 ^{b)}	
加速試験	150 mg	3	■±℃	カ月	
	200 mg	3		カ月	
苛酷試験	150 mg	1	■±℃	カ月	
	200 mg	1		カ月	
光安定性試験	150 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	200 mg	1			

a) 一次容器がシリンジ製剤の容器と同一のオートインジェクター製剤についても、長期保存試験、加速試験、苛酷試験及び光安定性試験が一部実施された。

b) カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 における 及び の 、 における の 、 における の 、並びに 及び の が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、 の が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、本剤 150 mg 製剤及び 200 mg 製剤の有効期間は、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬の製造工程の開発には QbD の手法が利用され、以下に示す重要品質特性及び重要工程パラメータの特定等、品質の管理戦略の策定作業に利用された。

- ・ 特定された重要品質特性：[]の[]、[]、[]
[]及び[]、並びに[]
- ・ 特定された重要工程パラメータ：[]、[]
[]の[]及び[]、並びに[]
[]の[]、[]及び[]

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超えるポリソルベート 20 が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポリソルベート 20 は医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ポリソルベート 20 について、提出された資料を検討した結果、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-6Rα に対する結合、エフェクター機能、IL-6 と IL-6Rα との結合及び IL-6 シグナル伝達に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びにマウス急性炎症モデルにおける作用及びマウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。副次的薬理試験として、IL-6 シグナル伝達に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績及びマウスにおけるヒト異種移植腫瘍における作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。

なお、本項では特に記載のない限り、ヒト IL-6 及びヒト IL-6Rα が使用された。また、薬力学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-6Rα に対する結合 (CTD 4.2.1.1-1 及び 2)

ヒト、カニクイザル及びマウス sIL-6Rα 細胞外ドメイン単量体に対する本薬の結合親和性が表面プラズモン共鳴により検討された。本薬はヒト及びカニクイザル sIL-6Rα に結合し、その K_D は 54 pmol/L 及び 123 pmol/L であったが、マウス sIL-6Rα との結合は認められなかった。

また、ヒト、アカゲザル、マーモセット、ヒツジ、イヌ、ウサギ、ミニブタ、モルモット、ハムスター、

ラット及びマウス全血由来の末梢血単核細胞表面の IL-6R α に対する本薬の結合がフローサイトメトリーにより検討された。本薬の可変領域をもつキメラ抗体は、ヒト、アカゲザル及びマーモセットの末梢血単核細胞と結合したが、それ以外の動物の末梢血単核細胞との結合は認められなかった。

3.1.2 エフェクター機能についての検討 (CTD 4.2.1.1-3)

本薬の ADCC 活性及び CDC 活性が検討され、IL-6R α の発現レベルの異なるいずれの細胞 (KG-1、XG-1 及び HepG2 細胞) においても本薬の ADCC 活性 (本薬濃度 : 0.169 pmol/L ~ 10 nmol/L) 及び CDC 活性 (本薬濃度 : 0.845 pmol/L ~ 50 nmol/L) は認められなかった。

3.1.3 ヒト IL-6 とヒト IL-6R α との結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

IL-6 と IL-6R α との結合に対する本薬の阻害作用が ELISA により検討され、本薬は固定化 IL-6 とヒト Fc 融合 IL-6R α (100 pmol/L) との結合を阻害し、その IC₅₀ は 108 pmol/L であった。

また、IL-6 と IL-6R α との結合に対する本薬の阻害作用が表面プラズモン共鳴で検討され、センサーチップ上の IL-6R α 細胞外領域に本薬 (333 nmol/L) を飽和するまで添加したとき、その後 IL-6 (200 nmol/L) を添加しても IL-6 と IL-6R α との結合は認められなかった。

3.1.4 IL-6 シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4 及び 5)

HepG2 細胞における IL-6 (50 pmol/L) による STAT3 活性化及び IL-6 (1 pmol/L) による DS-1 細胞の増殖に対する本薬の作用が検討され、本薬は STAT3 活性化及び細胞増殖のいずれも阻害し、その IC₅₀ は約 150 pmol/L 及び約 140 pmol/L であった。

また、HEK293 細胞における sIL-6R α (1 nmol/L) 存在下での IL-6 (12.5 nmol/L) による STAT3 活性化に対する本薬の作用が検討された。本薬を sIL-6R α と事前に混合することにより、STAT3 活性化が阻害され、その IC₅₀ は 860 pmol/L であった。

3.1.5 マウス急性炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-6)

マウスにおいて本薬の作用を検討するため、マウス *Il6* 遺伝子座をヒト *IL6* 遺伝子のエクソン領域で、マウス *Il6ra* 遺伝子の細胞外領域をコードする部分をそれに相当するヒト *IL6RA* 遺伝子断片で置換した *Il6^{hu/hu}Il6ra^{hu/hu}* マウスが作製された。このマウスを用いて、テレビン油誘発急性全身性炎症に対する本薬 (0.015 ~ 15 mg/kg) の作用が検討された。本薬投与により、用量依存的に、炎症の程度に関連する循環血中の血清アミロイド A 濃度の増加が抑制され、また、循環血中のヒト IL-6 濃度が増加する傾向が認められた。

3.1.6 マウス相同抗体を用いたマウス急性炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-7 ~ 10)

本薬はマウス IL-6R α には結合しないため、抗マウス IL-6R α 相同抗体が作製された。この相同抗体は、マウス sIL-6R α に結合し (K_D : 193 pmol/L)、固定化ヒト IL-6 に対するマウス IL-6R α (10 nmol/L) の結合を阻害した (IC₅₀ : 4 nmol/L)。またこの相同抗体は、ヒト及びマウス IL-6 (いずれも 0.5 pmol/L) 刺激による B9 細胞の増殖を阻害し、その IC₅₀ はそれぞれ約 60 pmol/L 及び約 110 pmol/L であった。

野生型雌 C57BL/6 マウス及び野生型 CD-1 マウスを用いて、テレビン油誘発急性全身性炎症に対する

マウス相同抗体（C57BL/6 マウス：5 又は 25 mg/kg、CD-1 マウス：0.015～15 mg/kg）の作用が検討された。マウス相同抗体（C57BL/6 マウス：5 又は 25 mg/kg、CD-1 マウス：5 又は 15 mg/kg）投与により、循環血中の血清アミロイド A 濃度の増加が抑制され、また、循環血中の IL-6 濃度が増加する傾向が認められた。

3.1.7 マウス相同抗体を用いたマウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける作用（CTD 4.2.1.1-11）

雄 DBA/1J マウスを用いて、コラーゲン誘発関節炎に対するマウス相同抗体（10 又は 30 mg/kg）の作用が検討された。マウス相同抗体投与により、当該モデルにおける関節炎及び骨侵食が抑制された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 腫瘍細胞における IL-6 シグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.2-1）

腫瘍細胞（前立腺癌由来細胞：DU145 及び PC3 細胞、肺癌由来細胞：NCI-H1975、NCI-H1650、A549 及び Calu3 細胞）における STAT3 リン酸化に対する本薬（10 µg/mL）の作用が検討された。本薬は、IL-6（10 ng/mL）存在下での DU145、NCI-H1650、A549 及び Calu3 細胞の STAT3 のリン酸化を抑制した。

3.2.2 腫瘍増殖に対する作用（CTD 4.2.1.2-1）

雄 C.B.-17 重症複合免疫不全マウスに DU145、NCI-H1650、A549 及び Calu3 細胞を移植し、腫瘍に対する本薬（25 mg/kg）の作用が検討され、本薬はいずれの腫瘍の増殖についても抑制した。これらの腫瘍のうち、DU145 細胞由来の腫瘍について、STAT3 のリン酸化並びに免疫組織化学分析による開裂カスパーゼ-3、Ki67 及び PECAM-1 に対する本薬の作用が検討され、本薬群において STAT3 のリン酸化の抑制及び開裂カスパーゼ-3 の染色の増強が認められた。

3.3 安全性薬理試験（CTD 4.2.3.2-5 及び 6）

カニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験において、安全性薬理評価項目が検討された。カニクイザルに本薬 1、5、15 若しくは 50 mg/kg を週 2 回、13 週間皮下投与、又は本薬 0.5、5、15 若しくは 50 mg/kg を週 1 回、26 週間静脈内投与したとき、一般状態、体温、心拍数、血圧、心電図パラメータ及び呼吸状態に、本薬投与に関連する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬による IL-6Rα 結合を介した IL-6 の生物活性抑制作用は示されており、IL-6 が病態形成に関与すると考えられる RA に対する本薬の効果は期待しうると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収及び分布に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験成績等が提出された。カニクイザル血清中本薬濃度（定量下限：156.5 ng/mL）は ELISA により測定された。ADA（感度：26.9 ng/mL 又は 5,270 ng/mL）は電気化学発光法に基づくブリッジングイムノアッセイ又は ELISA により検出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1~6)

カニクイザルに本薬を単回投与したときの、薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、明らかな性差は認められなかった。また、カニクイザルに本薬 5 mg/kg を単回投与したときの ADA の発現率は、90% (雄：18/20 例、雌：18/20 例) であった。

表 5 カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例 数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (mg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL 又は CL/F (mL/h/kg)
静脈内	1	雄	3	38.3	1.74	0.417	32.7	0.580
		雌	3	41.3	1.57	0.761	25.5	0.675
	5	雄	5	260	22.2	0.407	36.0 ^{a)}	0.230
		雌	5	228	21.9	1.22	34.8 ^{a)}	0.233
	15	雄	3	479	87.2	0.344	76.8 ^{a)}	0.175
		雌	3	588	70.9	2.84	63.1 ^{a)}	0.212
皮下	1	雄	3	9.82	1.20	35	29.1	0.841
		雌	3	11.5	1.37	48	30.9	0.826
	5	雄	3	54.8	14.3	88	50.2 ^{a)}	0.357
		雌	3	61.0	11.9	56	21.0 ^{a)}	0.448
	5 (S2* 製法)	雄	5	67.7	15.9	96.0	30.4 ^{a)}	0.318
		雌	5	78.7	15.9	72.0	22.5 ^{a)}	0.322
	5 (S2* 製法)	雄	5	58.1	15.4	115	48.5 ^{a)}	0.334
		雌	5	61.8	13.6	62.4	28.5 ^{a)}	0.386
	5 (申請製法)	雄	5	51.9	12.1	76.8	35.7 ^{a)}	0.423
		雌	5	49.8	10.8	72.0	46.4 ^{a)}	0.496
	15	雄	3	183	75.0	152	69.8 ^{a)}	0.214
		雌	3	170	49.5	72	47.2 ^{a)}	0.310

平均値

a) 二相性の消失を示し、最終相の値を記載

4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.2-3~6)

カニクイザルを用いた 5 週間、13 週間及び 26 週間静脈内投与毒性試験 (5.2.1、5.2.2 及び 5.2.4 参照) 並びに 13 週間皮下投与毒性試験 (5.2.3 参照) において、本薬を週 1 回 (静脈内) 又は週 2 回 (皮下) 反復投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、5 mg/kg/週以上の用量において反復投与後の曝露量は初回投与後よりも増加した。また、ADA 陽性率は用量増加とともに減少し、高用量群では ADA の発現は認められなかった (表 6)。ADA の発現により本薬の曝露量の低下が認められた。

表 6 カニクイザルに本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ及び免疫原性

投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-168h} 推定値 (mg·h/mL)	ADA 陽性率 (%) 及び例数(雄/雌)
静脈内	5 週間	5	5/5	127±21 (1 週目) 197±62 (5 週目)	8.72±0.95 (1 週目) 16.8±8.0 (5 週目)	20 (0/2)
		10	5/5	273±29 (1 週目) 344±121 (5 週目)	20.4±2.3 (1 週目) 28.1±19.4 (5 週目)	30 (2/1)
		40	5/5	1,180±333 (1 週目) 1,570±348 (5 週目)	75.2±12.2 (1 週目) 160±37 (5 週目)	0
	13 週間	1	6/6	28.3±2.5 (1 週目) 10.2±8.8 (13 週目)	1.48±0.25 (1 週目) 0.389±0.721 (13 週目)	92 (6/5)
		10	6/6	259±29 (1 週目) 521±158 (13 週目)	22.2±5.4 (1 週目) 61.6±14.5 (13 週目)	0
		50	6/6	1,140±292 (1 週目) 2,190±457 ^{a)} (13 週目)	114±12 (1 週目) 258±49 ^{a)} (13 週目)	0
	26 週間	0.5	6/6	12.2±1.7 (1 週目) 4.90±4.11 ^{a)} (25 週目)	0.644±0.069 (1 週目) 0.172±0.289 ^{a)} (25 週目)	100 (6/6)
		5	6/6	145±35 (1 週目) 203±119 (25 週目)	12.1±2.8 (1 週目) 22.9±19.1 (25 週目)	42 (4/1)
		15	6/6	390±157 (1 週目) 715±420 ^{a)} (25 週目)	32.8±4.9 (1 週目) 88.6±49.9 ^{a)} (25 週目)	8 (1/0)
		50	6/6	1,360±182 (1 週目) 3,110±334 (25 週目)	134±44 (1 週目) 381±30 (25 週目)	0
投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	C _{trough} (µg/mL)	ADA 陽性率 (%) 及び例数(雄/雌)	
皮下	13 週間	1	6/6	3.94±1.39 (1 週目 [初回投与後]) 1.11±1.60 (12 週目 [23 回目投与後])	100 (6/6)	
		5	6/6	32.1±4.7 (1 週目 [初回投与後]) 150±114 (12 週目 [23 回目投与後])	33 (1/3)	
		15	6/6	128±27 (1 週目 [初回投与後]) 837±210 (12 週目 [23 回目投与後])	0	
		50	6/6	385±113 (1 週目 [初回投与後]) 2,460±438 (12 週目 [23 回目投与後])	0	

平均値±標準偏差

a) 雄 5 例／雌 6 例

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (5.5.2 参照) において、本薬 5、15 又は 50 mg/kg を妊娠 20 日から自然分娩時 (約妊娠 165 日) まで週 1 回静脈内投与したときのトキシコネティクスが検討された。母動物及び出生児の血清中本薬濃度は表 7 のとおりであり、母動物の曝露量に依存して出生児の血清中に本薬の曝露が認められた。ADA は、母動物の 5 mg/kg 群 2 例に認められ、母動物の 15 及び 50 mg/kg 群並びに出生児には認められなかった。

表7 カニクイザルを用いた胎盤通過性の検討結果（母動物及び出生児の血清中本薬濃度）

	5 mg/kg 群 (µg/mL)		15 mg/kg 群 (µg/mL)		50 mg/kg 群 (µg/mL)	
	母動物	出生児	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 20 日 ^{a)}	167±29 (12)		495±141 (12)		1,620±186 (12)	
妊娠 146 日 ^{b)}	310±64 (9)		922±112 (8)		3,050±493 (7)	
分娩/生後 7 日	66.9±48.6 (8)	54.7±40.9 (7)	311±54 (4)	521±179 (5)	1,390±389 (7)	1,440±630 (5)
分娩/生後 30 日	15.7±16.4 (7)	9.18±7.58 (7)	154±121 (6)	129±32 (5)	482±119 (5)	339±215 (5)

(例数) a) 1 回目投与後 b) 19 回目投与後

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験等）の成績が提出された。本薬はカニクイザルの IL-6Rα に結合するが、ラット及びマウスの IL-6Rα に結合しないことから（3.1.1 参照）、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。一部の動物において ADA が産生され、本薬の曝露量の減少が認められたものの（4.1.2 参照）、高用量群で ADA の産生は認められておらず、いずれの *in vivo* 試験においても投与期間中の本薬の曝露量は毒性評価を行う上で十分であると判断された。また、一部の生殖発生毒性試験ではマウス相同抗体を用いた試験の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、本薬又はマウス相同抗体の溶媒として 10% 精製白糖、10% ポリソルベート 20 及び 1 mmol/L ヒスチジン（pH 6.0）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5 週間、13 週間及び 26 週間静脈内投与毒性試験並びに 13 週間皮下投与毒性試験〔CTD 4.2.3.2-3～6〕）の初回投与時の結果に基づき評価され、本薬 50 mg/kg までを静脈内又は皮下投与したときの忍容性は良好であり、死亡例は認められなかった。以上より、静脈内又は皮下投与時の概略の致死量は 50 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 5 週間、13 週間及び 26 週間静脈内投与毒性試験並びに 13 週間皮下投与毒性試験が実施された。本薬の作用機序から予想される変化（好中球数及び血清フィブリノゲン濃度の減少等）が認められたものの、この変化に関連する感染症の発現頻度増加等は認められなかったこと及び回復性が認められたことから、この変化の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。26 週間静脈内投与毒性試験における無毒性量は 50 mg/kg/週と判断されており、このときの週 1 回 2 週間投与時の AUC_{0-14 days} の推定値¹⁾（762.08 mg・h/mL）は、日本人 RA 患者に本剤 200 mg を 2 週間に 1 回反復皮下投与したときの AUC_{0-14 days} の推定値（14.04 mg・h/mL）（6.2.2 参照）の 54.3 倍であった。

5.2.1 5 週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）

¹⁾ 週 1 回投与の最終週に算出した 50 mg/kg 群の AUC_{0-168h}（雌雄併合）を 2 倍した値

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、5、10 又は 40 mg/kg が週 1 回 5 週間静脈内投与され、最終投与後 9 週間の休薬期間が設定された。本薬投与に起因する死亡は認められず、一般状態、体重、心血管パラメータ及び病理組織学的検査等への本薬投与の影響は認められなかった。5 mg/kg 以上の投与群では好中球数、血清フィブリノゲン濃度及び血清 CRP 濃度の減少又は減少傾向が認められたが、これらの所見は回復性が認められた。以上より、無毒性量は 40 mg/kg/週と判断された。

5.2.2 13 週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、1、10 又は 50 mg/kg が週 1 回 13 週間静脈内投与され、最終投与後 8 週間の休薬期間が設定された。本薬投与に起因する死亡は認められず、一般状態、体重、心血管パラメータ及び病理組織学的検査等への本薬投与の影響は認められなかった。1 mg/kg 以上の投与群では好中球数、血清フィブリノゲン濃度及び血清 CRP 濃度の減少又は減少傾向が認められたが、これらの所見は回復性が認められた。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/週と判断された。

5.2.3 13 週間反復皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、1、5、15 又は 50 mg/kg が週 2 回 13 週間皮下投与され、最終投与後 12 週間の休薬期間が設定された。本薬投与に起因する死亡は認められず、一般状態、体重及び心血管パラメータ等への本薬投与の影響は認められなかった。1 mg/kg 以上の投与群では白血球数、好中球数、血清フィブリノゲン濃度及び血清 CRP 濃度の減少並びに投与部位における軽微から中等度の血管周囲混合炎症性細胞浸潤が認められたが、これらの所見は回復性が認められた。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/週と判断された。

5.2.4 26 週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-6）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、0.5、5、15 又は 50 mg/kg が週 1 回 26 週間静脈内投与され、最終投与後 12 週間の休薬期間が設定された。本試験では免疫毒性に対する評価を目的として、KLH 特異的 IgM 及び IgG 抗体反応、末梢血白血球イムノフェノタイピング、並びに IL-6 及び内因性免疫グロブリンの血清中濃度測定が実施された。本薬投与に起因する死亡は認められず、一般状態、体重、心血管パラメータ及び病理組織学的所見等への本薬投与の影響は認められなかった。5 mg/kg 以上の投与群では、好中球数及び血清フィブリノゲン濃度の減少、血清中 IL-6 濃度の増加、並びに KLH に対する T 細胞依存性抗体産生において IgG 抗体価の低値傾向が認められたが、これらの所見は回復性が認められた。IgG 抗体価の低値傾向については、投与前値又は対照群におけるデータの範囲内であり、免疫組織における病理組織学的変化や感染症等の発現頻度増加は認められていないことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/週と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はマウス及びラットの IL-6R α に結合しないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、IL-6R α 阻害による腫瘍形成の可能性を示唆する報告があるものの（Cancer Res 1992; 52: 6020-4、Cancer Res 1992; 52: 5412-5）、ヒト腫瘍細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験において本薬の STAT3 のリン酸化抑制作用及び腫瘍増殖抑制作用が示唆されたこと（3.2 参照）、本薬の 26 週間反復静脈内投与毒性試験において発がん性を示唆する所見及び免疫系に対する毒性は認められていない（5.2.4 参照）ことから、本薬投与による発がんリスクは低いと考察している。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬について、カニクイザルを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、マウス相同抗体を用いて、マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに幼若動物を用いた試験が実施された。カニクイザルを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母動物及び出生児に対する無毒性量は 50 mg/kg/週と判断されており、このときの週 1 回 2 週間投与時の母動物の AUC_{0-14 days} の推定値²⁾ (792.910 mg·h/mL) は、日本人 RA 患者に本剤 200 mg を 2 週間に 1 回反復皮下投与したときの AUC_{0-14 days} の推定値 (14.04 mg·h/mL) の 56.5 倍であった。

5.5.1 マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

雌雄マウスにマウス相同抗体 0 (溶媒)、10、25 又は 100 mg/kg が、雄には交配前 4 週間から交配期間を通じて剖検前まで (7 週間～8 週間)、雌には交配前 2 週間から交配期間を通じて妊娠 7 日目まで (約 4 週間) 週 2 回皮下投与された。相同抗体投与に起因する死亡は認められなかった。100 mg/kg 群の雌では、着床部位の変性が認められたが、生殖機能及び受胎能に影響は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断された。以上より、雌雄親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/週と判断された。

5.5.2 カニクイザルの胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (溶媒)、5、15 又は 50 mg/kg が妊娠 20 日から自然分娩時 (約妊娠 165 日) まで週 1 回静脈内投与された。母動物では、本薬投与に起因する死亡及び妊娠の維持等への影響は認められなかった。出生児では、本薬投与に起因する死亡は認められず、機能発達 (瞳孔反射等)、形態発達 (外表器官測定等)、骨格検査、剖検、病理組織学的検査並びに末梢血リンパ球及び単球のサブセット等への本薬投与の影響は認められなかった。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 50 mg/kg/週と判断された。

5.5.3 幼若マウスの 9 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2)

雌雄マウスにマウス相同抗体 0 (溶媒)、20、60 又は 200 mg/kg が生後 14 日から 9 週間、週 1 回皮下投与された。相同抗体投与に起因する死亡は認められなかった。20 mg/kg 以上の投与群では、KLH に対する T 細胞依存性抗体産生において IgG 抗体価の低値傾向、投与部位における表皮下及び真皮の炎症、腋下リンパ節におけるリンパ組織過形成等、60 mg/kg 以上の投与群では大腿骨及び胸骨の骨髓における造

²⁾ 週 1 回投与の最終週に算出した 50 mg/kg 群の AUC_{0-168h} を 2 倍した値。

血の軽微な増加、200 mg/kg 群では投与部位の脱毛、びらん及び腫瘍が認められた。なお、これらの所見には回復性が認められた。申請者は、リンパ節におけるリンパ組織過形成及び骨髄における造血の増加等は、投与部位に認められた局所の炎症に起因する二次的な変化であり、血液リンパ細胞系等に対する毒性を示唆する所見ではないと考察している。以上より、無毒性量は 200 mg/kg/週と判断された。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されておらず、反復投与毒性試験において局所刺激性の評価が行われた。26 週間反復静脈内投与毒性試験において投与部位に異常は認められなかった。13 週間反復皮下投与毒性試験では、真皮又は表皮下に軽微から中等度の血管周囲混合炎症性細胞浸潤が認められたが、本薬の投与量に応じた発現頻度の増加及び所見の増悪はみられず、12 週間の休薬において回復性が認められた。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 ヒト及びカニクイザルの組織交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1)

ヒト及びカニクイザルの正常組織に対する本薬の交差反応性が検討された。検討された組織において交差反応性が認められ、その染色パターンは類似していた。サルでは乳腺上皮の細胞膜においても結合が認められたものの、反復投与毒性試験において、本薬投与に起因すると考えられる乳腺への影響は認められておらず、その毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

5.7.2 製剤比較のためのカニクイザルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-2)

雌雄カニクイザルに申請製法を用いた本薬³⁾ 0 (溶媒)、5、50 mg/kg 又は開発初期の製法を用いた本薬⁴⁾ 50 mg/kg が週 2 回 13 週間皮下投与された (製法については 2.1.4 参照)。両投与群とも本薬に起因する死亡は認められず、本試験及び他の毒性試験の所見より、両者の毒性プロファイルは類似していると判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の懸念は示唆されていないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

健康成人を対象とした海外臨床試験 (TDU11373 試験 [CTD5.3.3.1-1、参考資料]) 及び RA 患者を対象とした海外臨床試験 (PKM12058 試験 [CTD 5.3.3.2-5、評価資料] 及び MSC12665 試験 [CTD 5.3.5.2-4、参考資料]) が実施され、製剤間の薬物動態が比較された。

血清中本薬濃度 (定量下限: 294~313 ng/mL) は ELISA により測定された。ADA (感度: 63.5~116.3 ng/mL) は電気化学発光法に基づくブリッジングイムノアッセイにより検出された。中和抗体 (感度: 150 ng/mL) は競合的リガンド結合アッセイにより検出された。

³⁾ 申請製法の原薬及び溶媒として 5%精製白糖、0.2%ポリソルベート 20、 $\blacksquare$ mmol/L ヒスチジン及び $\blacksquare$ mmol/L アルギニン (pH6.0) が用いられた。

⁴⁾ S1* 製法の原薬及び溶媒として $\blacksquare$ %精製白糖、 $\blacksquare$ %ポリソルベート 20 及び $\blacksquare$ mmol/L ヒスチジン (pH6.0) が用いられた。

なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 製剤間の薬物動態比較 (CTD5.3.3.1-1 : TDU11373 試験 [2010 年 7 月～12 月]、CTD 5.3.3.2-5 : PKM12058 試験 [2011 年 5 月～9 月]、CTD 5.3.5.2-4 : MSC12665 試験 [2014 年 3 月～2015 年 2 月])

製剤間の比較のための海外臨床試験において、健康成人に B 製法製剤 (S2* 製法の原薬) 又は申請製法バイアル製剤 100 mg を単回皮下投与したとき、RA 患者に B 製法製剤 (S2* 製法の原薬) 又は申請製法製剤 200 mg を単回皮下投与したとき、RA 患者に申請製法製剤 (プレフィルドシリンジ [PFS] 又はオートインジェクター [AI]) 150 mg 又は 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与したときの、各薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 製剤間を比較した海外臨床試験における薬物動態パラメータ

試験名	製剤	用量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	幾何平均値の比 ^{a)}	
						C _{max}	AUC _{last} 又は AUC _{inf}
TDU11373	B 製法製剤	100 mg	7.88±3.27 (14)	47.5±23.5 (14)		0.91	0.86
	申請製法バイアル製剤	100 mg	7.77±3.65 (14)	45.0±22.7 (14)		[0.55, 1.51] ^{b)}	[0.43, 1.71] ^{b)}
PKM12058	B 製法製剤	200 mg	15.8±7.02 (15)	153±92.5 (15)		1.18	1.21
	申請製法製剤 (PFS)	200 mg	17.9±9.98 (16)	178±146 (16)		[0.83, 1.66] ^{b)}	[0.82, 1.79] ^{b)}
MSC12665	申請製法製剤 (PFS)	150 mg	24.2±14.8 (44)		220±130 (40)	0.94	0.99
	申請製法製剤 (AI)		21.7±12.9 (45)		205±126 (44)	[0.77, 1.16] ^{c)}	[0.80, 1.22] ^{c)}
	申請製法製剤 (PFS)	200 mg	39.4±22.3 (46)		405±244 (38)	1.34	1.21
	申請製法製剤 (AI)		50.4±33.8 (36)		455±294 (36)	[1.08, 1.66] ^{c)}	[0.96, 1.51] ^{c)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) B 製法製剤 (TDU11373 試験及び PKM12058 試験) 又は申請製法製剤 (PFS) (MSC12665 試験) に対する比

b) 95%CI、c) 90%CI

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験 (TDU13402 試験 [CTD 5.3.3.2-1]、PDY14191 試験 [CTD 5.3.4.2-1]、EFC14059 試験 [CTD 5.3.5.1-1] 及び LTS13618 試験 [CTD 5.3.5.2-1]) 及び海外試験 (6R88-RA-1309 試験 [CTD 5.3.4.2-3]、EFC11072 試験 Part A [CTD 5.3.5.1-2]、EFC11072 試験 Part B [CTD 5.3.5.1-3] 及び EFC10832 試験 [CTD 5.3.5.1-4]) 並びに母集団薬物動態解析及び曝露量—反応解析 (CTD 5.3.3.5-1～5) 等の成績が提出された。また、参考資料として、薬物相互作用試験 (INT12684 試験 [CTD5.3.3.4-1]) 等の成績が提出された。

6.2.1 RA 患者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : TDU13402 試験 [2013 年 5 月～12 月]、CTD 5.3.4.2-1 : PDY14191 試験 [2015 年 5 月～2016 年 3 月])

RA 患者を対象とした国内臨床試験において、MTX 併用下で本剤 50、100 又は 200 mg を単回皮下投与したとき又は本剤 150 mg を単独で単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、用量比を上回る曝露量の増加が認められた。

表9 日本人 RA 患者に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	用量	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·day/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	t _{1/2} ^{b)} (day)
TDU13402	50 mg	4	1.36±0.411	4.69±2.43	3.00 [2.00, 3.00]	1.62 ^{c)}
	100 mg	6	4.54±2.97	33.0±30.4	3.00 [3.00, 7.00]	
	200 mg	6	27.7±12.6	339±173	3.00 [2.00, 7.00]	
PDY14191	150 mg	15	15.4±6.17	164±84.8	3.91 [2.08, 7.04]	2.34±0.334

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 最終相における t_{1/2}、c) 1 例、d) 5 例

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-3 : 6R88-RA-1309 試験 [2014 年 3 月～2015 年 4 月])

RA 患者を対象とした海外臨床試験において、MTX 併用下で本剤 150 又は 200 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 外国人 RA 患者に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·day/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	t _{1/2} ^{b)} (day)
150 mg	26	13.9±9.28	106±91.9	3.02 [2.00, 6.16]	1.70±0.457
200 mg	26	21.6±11.7	169±105	3.99 [1.99, 6.17]	1.96±1.10

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 最終相における t_{1/2}

6.2.1.3 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : EFC14059 試験 [2014 年 11 月～2015 年 1 月])

RA 患者を対象とした国内臨床試験 (7.2.1 参照) において、MTX 併用下で本剤 150 又は 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は表 11 のとおりであった。

血清中本薬濃度のトラフ値は投与 20 週から 24 週の間で定常状態に達し、投与 24 週後の濃度は、初回投与 2 週後の濃度と比較して約 4 倍の上昇が認められた。また、用量間の比較では、用量比を超える濃度の上昇が認められた。

6.2.1.4 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : LTS13618 試験 [2015 年 2 月～2015 年 12 月])

RA 患者を対象とした国内臨床試験 (7.3.3 参照) において、cDMARDs 併用又は非併用下で本剤 150 又は 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は表 11 のとおりであった。

表 11 日本人 RA 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値 (μg/mL)

試験名	用量	投与 2 週後	投与 20 週後	投与 24 週後
EFC14059 試験	150 mg q2w MTX 併用	3.62±3.40 (80)	15.0±10.7 (66)	16.1±10.6 (67)
	200 mg q2w MTX 併用	7.87±4.83 (80)	28.7±16.7 (60)	30.5±16.9 (57)
LTS13618 試験	150 mg q2w cDMARDs 併用	5.79±2.85 (15)	26.1±11.2 (13)	25.4±12.6 (13)
	200 mg q2w cDMARDs 併用	13.9±6.77 (14)	53.1±34.8 (11)	63.2±39.3 (10)
	150 mg q2w cDMARDs 非併用	4.43±4.72 (29)	19.5±22.4 (25)	20.9±22.0 (27)
	200 mg q2w cDMARDs 非併用	11.9±6.09 (30)	41.1±23.3 (25)	39.7±25.3 (28)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.1.5 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : EFC11072 試験 Part A [2010 年 3 月～2011 年 5 月])

RA 患者を対象とした海外臨床試験 (7.1.1 参照) において、MTX 併用下、本剤 100、150 若しくは 200 mg を 2 週間隔又は本剤 100 若しくは 150 mg を 1 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ

値は表 12 のとおりであった。

6.2.1.6 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：EFC11072 試験 Part B〔2011 年 3 月～2013 年 10 月〕）

RA 患者を対象とした海外臨床試験（7.3.1 参照）において、MTX 併用下、本剤 150 又は 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は表 12 のとおりであった。

血清中本薬濃度のトラフ値は投与 12 週から 24 週の間で定常状態に達し、投与 24 週後の濃度は、投与 2 週後の濃度と比較して約 4 倍の上昇が認められた。また、用量間の比較では、用量比を超える濃度上昇が認められた。

6.2.1.7 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4：EFC10832 試験〔2012 年 10 月～2015 年 3 月〕）

RA 患者を対象とした海外臨床試験（7.3.2 参照）において、cDMARDs 併用下、本剤 150 又は 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は表 12 のとおりであった。

表 12 外国人 RA 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値（ $\mu\text{g/mL}$ ）

試験名	用量	投与 2 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
EFC11072 Part A	100 mg q2w	0.176 ± 1.00 (49)	0.250 ± 0.949 (41)		
	150 mg q2w	1.49 ± 3.58 (47)	4.52 ± 5.29 (44)		
	200 mg q2w	3.67 ± 4.00 (44)	14.1 ± 12.2 (39)		
	100 mg qw	6.44 ± 5.71 (46)	17.0 ± 11.3 (35)		
	150 mg qw	12.5 ± 9.32 (46)	38.3 ± 20.3 (38)		
EFC11072 Part B	150 mg q2w	1.98 ± 3.12 (369)	5.28 ± 6.72 (341)	7.63 ± 9.73 (274)	8.21 ± 10.2 (230)
	200 mg q2w	5.40 ± 6.41 (366)	16.5 ± 13.9 (331)	18.8 ± 16.3 (266)	18.9 ± 16.5 (213)
EFC10832	150 mg q2w	1.70 ± 2.73 (167)	7.07 ± 8.18 (144)	6.97 ± 8.98 (115)	
	200 mg q2w	5.15 ± 5.21 (172)	14.9 ± 12.5 (154)	19.3 ± 16.7 (114)	

平均値±標準偏差（例数）

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）

RA 患者を対象とした国内外の臨床試験から得られた血清中本薬濃度データ（2,453 例、12,088 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.3.0）が実施された。

線形性の消失過程とミカエリス・メンテン型の非線形消失過程の 2 つの消失過程と一次吸収過程を組み込んだ 2 コンパートメントモデルが基本モデルとされ、以下の共変量が選択され、最終モデルとされた。

- ・見かけの線形クリアランス：体重、製剤、ADA の有無及び性別
- ・非線形クリアランスを表す式の最大消失速度：体重、アルブミン値、クレアチニンクリアランス及び CRP のベースライン値
- ・吸収速度定数：製剤

RA 患者に本剤 150 mg 又は 200 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値は表 13 のとおりであった。

表 13 最終モデルにより推定された RA 患者の定常状態における薬物動態パラメータ

用量	対象集団	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-14 day} (µg·day/mL)
150 mg	全体集団 ^{a)}	22.5±10	8.8±9.38	240±141
	日本人集団 ^{b)}	30.3±11.6	15.6±11.7	348±167
200 mg	全体集団 ^{a)}	37.9±16.1	19±15.6	432±225
	日本人集団 ^{b)}	48.8±19	28.8±19.4	585±269

平均値±標準偏差

a) EFC14059 試験及び LTS13118 試験で本薬と cDMARDs を併用した日本人 RA 患者並びに EFC11072 試験 Part B

及び EFC10832 試験で本薬と cDMARDs を併用した外国人 RA 患者

b) EFC14059 試験及び LTS13118 試験の日本人 RA 患者

6.2.3 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5-5)

RA 患者を対象とした海外臨床試験 (EFC11072 試験 Part A 及び Part B 並びに EFC10832 試験) から得られた有効性評価項目 (ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、HAQ-DI、mTSS、CDAI 及び DAS28-CRP)、安全性評価項目 (好中球数、低比重リポタンパク値及び ALT [基準値上限との比] 等) 並びに血清中本薬トラフ濃度の実測値を用いて、曝露量－反応解析が実施された。ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、mTSS、CDAI 及び DAS28-CRP については、対数線形モデルが用いられ、HAQ-DI、好中球数、低比重リポタンパク値及び ALT (基準値上限との比) については、E_{max} モデルが用いられた。いずれの試験においても、有効性評価項目では、HAQ-DI を除き、本薬の曝露量が増加に伴い高くなる傾向が認められ、安全性評価項目については、本薬の曝露量の増加に伴い作用が増大する傾向が認められた。

6.2.4 薬物相互作用の検討 (CTD5.3.3.4-1 : INT12684 試験 [2014 年 2 月～2015 年 2 月])

RA 患者を対象とした海外臨床試験において、CYP3A4 の基質であるシンバスタチン 40 mg を単回経口投与し、休薬期間後、本剤 200 mg を単回皮下投与し、1 週間後にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与した。本剤併用又は非併用別のシンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、本剤の併用によりシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量の減少が認められた。

申請者は、IL-6 は複数の CYP 分子種の mRNA 発現を低下させるとの報告があり (Drug Metab Dispos 2011; 39: 1415-22)、本薬の IL-6Rα 阻害により CYP 活性が上昇し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が低下したと考えられるため、シンバスタチン等の CYP3A4 の基質となる薬剤との併用について注意喚起を行う予定である旨、説明している。

表 14 シンバスタチン単回経口投与時の薬物動態パラメータに対する本剤投与の影響

	本剤	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{inf}
シンバスタチン	併用なし	17	21.3±12.8	84.3±53.6	0.541 [0.422, 0.694]	0.547 [0.472, 0.633]
	併用あり ^{a)}	17	11.0±5.83	47.9±33.4		
シンバスタチン酸	併用なし	17	4.18±3.43	31.5±23.3	0.641 [0.555, 0.741]	0.641 [0.541, 0.758]
	併用あり ^{a)}	17	2.95±2.83	22.2±19.0		

平均値±標準偏差

a) 本剤 200 mg がシンバスタチン投与 7 日前に単回皮下投与された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態に対する民族的要因の影響について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験において、本剤を RA 患者に反復投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、表 11 及び表 12 のとおり、外国人と比較して日本人で高い傾向であった。TDU13402 試験（日本人 RA 患者）及び PKM12058 試験（外国人 RA 患者）の結果を体重 70 kg で補正した本薬 200 mg 皮下投与後の $C_{\max}$ の平均値（CV%）は、それぞれ 21.5（36.6）及び 19.6（46.6） $\mu\text{g/mL}/70\text{ kg}$ 、 AUC_{last} の平均値（CV%）は、それぞれ 260（48.9）及び 186（60.6） $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}/70\text{ kg}$ であり、民族による違いは見られなかった。また、母集団薬物動態解析（6.2.2 参照）において、共変量として体重が選択され、人種は選択されなかった。日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における体重別部分集団の本薬の推定平均曝露量は、体重減少に伴い本薬曝露量の増加が認められ、ほぼ全ての体重別部分集団で日本人患者と外国人患者の平均曝露量は同程度であった（表 15）。以上より、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が高い要因として、主に体重差（日本人被験者平均体重：56.6 kg、外国人被験者平均体重：73.7 kg）が考えられる。

なお、図 1 のとおり、日本人 RA 患者に本剤 50～200 mg を単回皮下投与したときの曝露量は、外国人の範囲と大きな違いはなく、本剤の薬物動態に明らかな民族差は示唆されていないと考える。

表 15 RA 患者を対象とした臨床試験における日本人及び外国人の推定薬物動態パラメータ

150 mg q2w 群								
体重	日本人（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）				外国人（EFC11072 試験 Part B 及び EFC10832 試験）			
	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-14\text{ day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-14\text{ day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
全体	126	30.3±11.6	15.6±11.7	348±167	490	20.5±8.5	7.04±7.78	212±118
50 kg 未満	44	37.2±12.2	22±13	446±175	16	36.6±10.4	19.9±11	427±151
50～60 kg	48	30.9±8.8	16.3±9.5	359±126	77	27.8±9.1	12.8±9.9	311±129
60～70 kg	19	23.4±6.1	9.22±6.64	253±88	130	22.6±6.9	8.53±6.88	240±97
70～80 kg	10	17.3±4.7	3.52±4.62	156±75	124	18.8±5.5	5.19±5.31	186±77
80～90 kg	3	13.0±2.0	1.04±1.27	110±19	66	15.5±5.1	3.71±4.61	146±71
90～100 kg	2	16.8±5.8	3.00±3.68	149±85	40	15.1±4.8	2.47±4.18	132±67
100 kg 以上					37	11.7±3.3	1.44±1.42	97.9±37.7
200 mg q2w 群								
体重	日本人（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）				外国人（EFC11072 試験 Part B 及び EFC10832 試験）			
	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-14\text{ day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-14\text{ day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
全体	126	48.8±19	28.8±19.4	585±269	596	35.6±14.3	16.9±13.9	399±200
50 kg 未満	38	64.6±18.5	44.2±19.3	809±260	26	56.8±22	37.3±22	697±308
50～60 kg	52	46.4±14.7	26.2±15.6	550±207	90	48.1±12.5	28.1±13.4	573±180
60～70 kg	23	38.7±13.3	19.8±13.8	449±187	136	40.9±10.6	21.5±11.6	473±153
70～80 kg	7	29.9±9.4	9.98±10.2	307±135	133	33.4±10.4	14.7±9.7	367±137
80～90 kg	5	32.2±9.7	13.3±11.2	345±152	90	28.8±9.3	10.6±9.4	307±129
90～100 kg	1	20.7	0.65	158	51	26±9	7.81±6.4	261±107
100 kg 以上					70	21.5±5.9	4.75±5.07	204±80

平均値±標準偏差

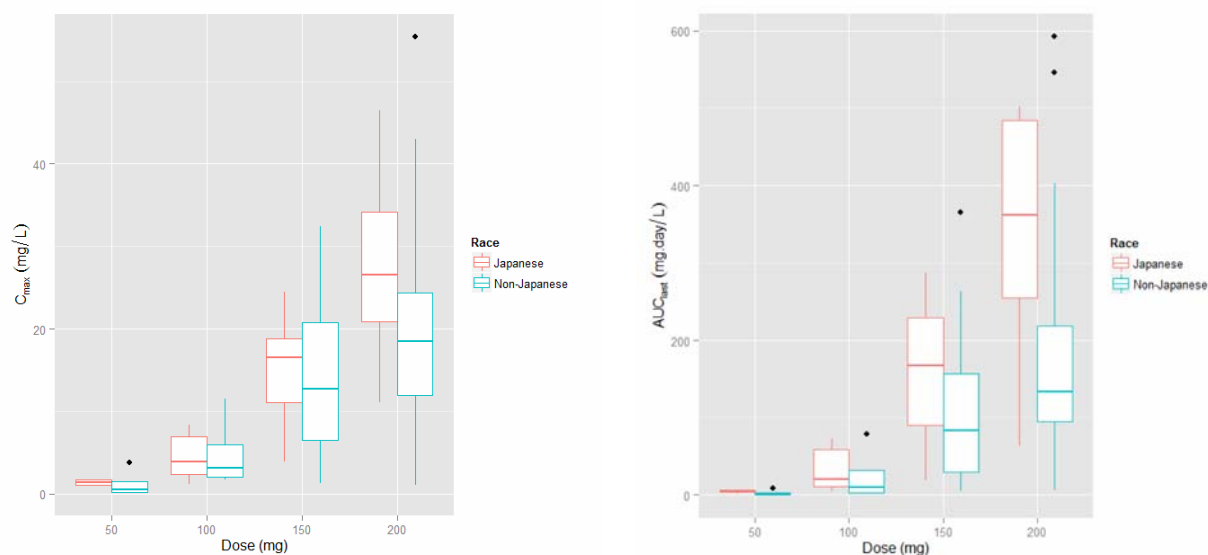


図1 RA患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ
(日本人：TDU13402試験及びPDY14191試験、外国人：TDU10809/6R88-RA-0801試験、6R88-RA-1309試験及びPKM12058試験)

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 ADAについて

申請者は、ADAの発現状況並びにADAの発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

外国人RA患者を対象とした臨床試験の結果、ADA陽性例では陰性例と比較して血清中本薬濃度(C_{trough})の低下が認められたが、有効性に対する明確な影響は認められなかった(表16)。日本人RA患者を対象としたEFC14059試験では、150 mg q2w群3例、200 mg q2w群3例及びプラセボ群2例にADAの発現が認められ、血清中本薬濃度及び有効性に対する影響は外国人RA患者と大きな違いは認められなかった。

表16 外国人RA患者を対象とした臨床試験におけるADA発現の影響(EFC11072試験Part B)

投与群	安全性解析対象集団			ITT 集団		
	ADA 陽性例	投与24週後の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)		ADA 陽性例	投与24週後の ACR20 改善率 (%)	
プラセボ群	16/397			16/398	陽性	50.0 (8/16)
					陰性	32.7 (125/382)
150 mg q2w 群	75/400	陽性	1.01 ± 1.66 (14)	74/400	陽性	54.1 (40/74)
		陰性	8.02 ± 9.86 (259)		陰性	58.9 (192/326)
200 mg q2w 群	56/396	陽性	12.2 ± 12.9 (8)	57/399	陽性	63.2 (36/57)
		陰性	18.8 ± 16.3 (257)		陰性	67.0 (229/342)

また、日本人併合集団及び海外長期安全性集団(各集団の定義は7.R.3参照)において、安全性に対するADA発現の明確な影響は認められなかった(表17)。

以上より、ADAの発現による本剤の有効性及び安全性に対する明確な影響は認められないと考える。

表 17 RA 患者を対象とした日本人併合集団及び海外長期安全性集団の ADA 発現の有無別の有害事象

投与群	日本人併合集団				海外長期安全性集団					
	150 mg q2w 群		200 mg q2w 群		150 mg q2w 群		200 mg q2w 群		全用量併合	
ADA	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
例数	8	118	6	164	237	862	148	1,096	417	2,138
総曝露期間 (人・年)	3.7	52.3	2.2	59.5	140.8	546.8	197.1	1,539.0	571.5	3,113.6
有害事象	17 458.9	329 629.6	14 648.1	382 642.1	432 306.8	1,905 348.4	526 266.8	4,419 287.1	1,451 253.9	8,735 280.5

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者並びに過敏症反応が認められた患者等における ADA の影響について、引き続き注視していく必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として表18の臨床試験成績が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数 ^{a) b)}	用法・用量 ^{b)} (全て皮下投与)	主な評価項目
評価	国内	EFC14059試験 (ブリッジング試験)	II/III	MTX効果不十分な RA患者	①81例 ②80例 ③81例	①本剤150 mg q2w ②本剤200 mg q2w ③プラセボ	有効性 安全性
	国内	LTS13618試験	III	(A) MTX以外のcDMARDs 効果不十分なRA患者 (B) MTXに不耐容、不適切又は 効果不十分な RA患者	(A-①) 15例 (A-②) 15例 (B-①) 30例 (B-②) 31例	(A-①)本剤150 mg q2w (A-②)本剤200 mg q2w (B-①)本剤150 mg q2w (B-②)本剤200 mg q2w	有効性 安全性
	海外	EFC11072試験 Part A	II	MTX効果不十分な RA患者	①51例 ②52例 ③51例 ④50例 ⑤50例 ⑥51例	①本剤100 mg q2w ②本剤150 mg q2w ③本剤200 mg q2w ④本剤100 mg qw ⑤本剤150 mg qw ⑥プラセボ	有効性 安全性
	海外	EFC11072試験 Part B (ブリッジング 対象試験)	III	MTX効果不十分な RA患者	①400例 ②399例 ③398例	①本剤150 mg q2w ②本剤200 mg q2w ③プラセボ	有効性 安全性
	海外	EFC10832試験	III	TNF阻害薬に効果不十分又は 不耐容のRA患者	①181例 ②184例 ③181例	①本剤150 mg q2w ②本剤200 mg q2w ③プラセボ	有効性 安全性

a) 安全性解析対象集団

b) EFC11072試験Part Bではコホート2について示す。

7.1 第II相試験

7.1.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-2 : EFC11072 試験 Part A [2010 年 3 月～2011 年 5 月])

MTXで効果不十分なRA患者⁵⁾ (目標例数300例 [各群50例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外19カ国で実施された。

用法・用量は、一定用量のMTX併用下⁶⁾、本剤100、150若しくは200 mgを2週間隔、又は本剤100、150 mg

⁵⁾ ①罹病期間 3 カ月以上、②圧痛関節が 8 関節以上、③腫脹関節が 6 関節以上、④CRP が 10 mg/L 超、⑤MTX を 12 週以上使用しており、6 週間以上、10～25 mg/週の一定用量が投与されている、を満たす RA 患者。

⁶⁾ 安全上の理由による用量調整は可能と設定された。

若しくはプラセボを1週間隔で、12週間皮下投与することと設定された。

無作為化された306例（100 mg q2w群51例、150 mg q2w群51例、200 mg q2w群52例、100 mg qw群50例、150 mg qw群50例、プラセボ群52例）全例がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化された患者のうち、治験薬を1回以上投与された患者（100 mg q2w群51例、150 mg q2w群52例、200 mg q2w群51例、100 mg qw群50例、150 mg qw群50例、プラセボ群51例）が、安全性解析対象集団⁷⁾とされた。中止例は、100 mg q2w群11.8%（6/51例）、150 mg q2w群5.9%（3/51例）、200 mg q2w群11.5%（6/52例）、100 mg qw群26.0%（13/50例）、150 mg qw群8.0%（4/50例）、プラセボ群5.8%（3/52例）に認められ、主な中止理由は有害事象（100 mg q2w群5.9%〔3/51例〕、150 mg q2w群3.9%〔2/51例〕、200 mg q2w群7.7%〔4/52例〕、100mg qw群26.0%〔13/50例〕、150 mg qw群2.0%〔1/50例〕、プラセボ群1.9%〔1/52例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与12週後のACR20改善率は表19のとおりであり、150mg qw群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表19 投与12週後のACR20改善率（ITT集団、LOCF）

	100 mg q2w 群	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	100 mg qw 群	150 mg qw 群	プラセボ群
ACR20 改善率	49.0 (25/51)	66.7 (34/51)	65.4 (34/52)	62.0 (31/50)	72.0 (36/50)	46.2 (24/52)
プラセボ群との オッズ比 [95% CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	1.17 [0.52, 2.61] p=0.7119	2.38 [1.06, 5.35] p=0.1090	2.34 [1.03, 5.29] p=0.1277	1.99 [0.85, 4.64] p=0.2311	3.84 [1.53, 9.63] p=0.0203	

%（例数）

a) Mantel-Haenszel 推定値

b) 生物製剤の使用歴及び地域を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により本剤の各用量群とプラセボ群を比較し、有意水準両側5%の下、Hommel の手順に従って多重性を調整

有害事象は、100 mg q2w 群 43.1%（22/51 例）、150 mg q2w 群 53.8%（28/52 例）、200 mg q2w 群 64.7%（33/51 例）、100 mg qw 群 72.0%（36/50 例）、150 mg qw 群 54.0%（27/50 例）、プラセボ群 47.1%（24/51 例）に認められ、主な事象は表20のとおりであった。

死亡は100 mg q2w 群1例（脳血管発作／急性呼吸窮迫症候群）に認められ、急性呼吸窮迫症候群については治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は100 mg q2w 群 5.9%（3/51 例）、100 mg qw 群 6.0%（3/50 例）、プラセボ群 3.9%（2/51 例）に認められ、このうち100mg q2w 群2例（急性呼吸急迫症候群、関節リウマチ各1例）、100mg qw 群2例（好中球減少症、過敏症各1例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、100 mg q2w 群 7.8%（4/51 例）、150 mg q2w 群 3.8%（2/52 例）、200 mg q2w 群 7.8%（4/51 例）、100 mg qw 群 26.0%（13/50 例）、150 mg qw 群 6.0%（3/50 例）、プラセボ群 3.9%（2/51 例）に認められた。

副作用は、100 mg q2w 群 15.7%（8/51 例）、150 mg q2w 群 23.1%（12/52 例）、200 mg q2w 群 37.3%（19/51 例）、100 mg qw 群 42.0%（21/50 例）、150 mg qw 群 32.0%（16/50 例）、プラセボ群 15.7%（8/51 例）に認められた。

⁷⁾ 治験薬が投与されなかった200 mg q2w 群1例が除外された。また、プラセボ群1例において一過的に本剤150 mg が2週間隔で投与されたため、当該患者は安全性解析対象集団では150 mg q2w 群とされた。

表 20 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100 mg q2w群 (51例)	150 mg q2w群 (52例)	200 mg q2w群 (51例)	100 mg qw群 (50例)	150 mg qw群 (50例)	プラセボ群 (51例)
好中球減少症	0	1 (1.9)	10 (19.6)	7 (14.0)	5 (10.0)	0
関節リウマチ	2 (3.9)	0	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)
偶発的過量投与	1 (2.0)	3 (5.8)	2 (3.9)	2 (4.0)	3 (6.0)	5 (9.8)
気管支炎	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	2 (4.0)	0
上気道感染	0	2 (3.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (4.0)	2 (3.9)
白血球減少症	0	0	1 (2.0)	0	2 (4.0)	0
注射部位反応	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	2 (4.0)	1 (2.0)
疲労	1 (2.0)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
ALT増加	0	3 (5.8)	2 (3.9)	2 (4.0)	2 (4.0)	0
鼻咽頭炎	2 (3.9)	2 (3.8)	2 (3.9)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (5.9)
頭痛	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0
下痢	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	0	1 (2.0)	0
関節痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (3.9)
尿路感染	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (6.0)	0	1 (2.0)
高血圧	2 (3.9)	0	0	0	0	1 (2.0)
アフタ性口内炎	0	2 (3.8)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	2 (3.8)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	2 (3.9)

例数 (%)

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC14059 試験〔2014 年 11 月～2016 年 10 月〕）（ブリッジング試験）

MTXで効果不十分なRA患者⁸⁾（目標例数240例<本剤各群80例、プラセボ各群40例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、一定用量のMTX併用下、本剤150、200 mg又はプラセボを2週間隔で、24週間皮下投与することと設定された。その後、本剤が投与された患者には同一の用量を、プラセボが投与された患者には本剤150又は200 mgを、2週間隔で28週間（試験開始から52週まで）皮下投与することと設定された。投与16週以降に効果不十分の定義⁹⁾を満たした患者は、非盲検で本剤200 mgを2週間隔で皮下投与することが可能と設定された。

無作為化された 243 例（150 mg q2w 群 81 例、200 mg q2w 群 80 例、プラセボ/150 mg q2w 群 42 例、プラセボ/200 mg q2w 群 40 例）のうち、治験薬を 1 回以上投与され主要評価項目が評価可能な患者が mITT 集団¹⁰⁾（150 mg q2w 群 81 例、200 mg q2w 群 80 例、プラセボ群 81 例）とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化された患者のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者が安全性解析対象集団¹⁰⁾（150 mg q2w 群 81 例、200 mg q2w 群 80 例、プラセボ群 81 例）とされた。投与 24 週後までの中止例は 150 mg q2w 群 8.6%（7/81 例）、200 mg q2w 群 12.5%（10/80 例）、プラセボ群 12.2%（10/82 例）に認められ、中止理由は有害事象（150 mg q2w 群 7.4%〔6/81 例〕、200 mg q2w 群 10.0%〔8/80 例〕、プラセボ群 6.1%〔5/82 例〕）及び効果不十分（150 mg q2w 群 1.2%〔1/81 例〕、200 mg q2w 群 2.5%〔2/80 例〕、プラセボ群 6.1%〔5/82 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率は表 21 のとおりであり、プラセボ群と 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対

⁸⁾ ①罹病期間 3 カ月以上、②圧痛関節が 8 関節以上、③腫脹関節が 6 関節以上、④CRP が 6 mg/L 以上、⑤MTX を 12 週以上使用しており、6 週間以上、6～16 mg/週の一定用量が投与されている、を満たす RA 患者。

⁹⁾ 腫脹関節又は圧痛関節数の改善が 2 回連続（4 週間隔以上）してベースラインから 20%未満の患者。

¹⁰⁾ 治験薬が投与されなかったプラセボ/150 mg q2w 群 1 例が除外された。

する本剤 150 mg 及び 200 mg の 2 週間隔投与の優越性が検証された。

表 21 投与 24 週後の ACR20 改善率 (mITT 集団、NRI)

	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
ACR20 改善率	67.9 (55/81)	57.5 (46/80)	14.8 (12/81)
プラセボ群との オッズ比 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{b)}	12.19 [5.58, 26.59] p<0.0001	7.23 [3.45, 15.16] p<0.0001	

% (例数)

a) Mantel-Haenszel 推定値

b) 生物製剤の使用歴及び体重を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により本剤の各用量群とプラセボ群を比較し、有意水準両側 5%の下、Hochberg の手順に従って多重性を調整

投与 24 週後までの有害事象は、150 mg q2w 群 80.2% (65/81 例)、200 mg q2w 群 75.0% (60/80 例)、プラセボ群 60.5% (49/81 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 150 mg q2w 群 4.9% (4/81 例)、200 mg q2w 群 5.0% (4/80 例)、プラセボ群 7.4% (6/81 例) に認められた。プラセボ群から本剤非盲検投与に移行後に重篤な有害事象が認められた 3 例及びプラセボ群で試験終了後に認められた 1 例を加えた 18 例のうち、150 mg q2w 群 4 例 (慢性胃炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、带状疱疹、敗血症各 1 例)、200 mg q2w 群 2 例 (器質化肺炎、肺線維症各 1 例)、プラセボ群 5 例 (脊柱管狭窄症、白血球減少症¹¹⁾、細菌性胃腸炎¹¹⁾、肺炎球菌性肺炎¹¹⁾、腱断裂各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg q2w 群 7.4% (6/81 例)、200 mg q2w 群 8.8% (7/80 例)、プラセボ群 3.7% (3/81 例) に認められた。

副作用は、150 mg q2w 群 51.9% (42/81 例)、200 mg q2w 群 48.8% (39/80 例)、プラセボ群 27.2% (22/81 例) に認められた。

¹¹⁾ 本剤 200 mg を非盲検で投与中に発現した。

表 22 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（プラセボ対照期、安全性解析対象集団）

事象名	150 mg q2w 群 (81 例)	200 mg q2w 群 (80 例)	プラセボ群 (81 例)
鼻咽頭炎	16 (19.8)	12 (15.0)	12 (14.8)
好中球減少症	7 (8.6)	9 (11.3)	0
口内炎	5 (6.2)	8 (10.0)	3 (3.7)
肝機能異常	6 (7.4)	8 (10.0)	4 (4.9)
注射部位紅斑	7 (8.6)	7 (8.8)	0
上気道感染	6 (7.4)	4 (5.0)	4 (4.9)
高血圧	2 (2.5)	4 (5.0)	0
上腹部痛	1 (1.2)	4 (5.0)	1 (1.2)
注射部位そう痒感	4 (4.9)	4 (5.0)	0
胃腸炎	1 (1.2)	3 (3.8)	1 (1.2)
血小板減少症	3 (3.7)	3 (3.8)	0
頭痛	1 (1.2)	3 (3.8)	3 (3.7)
湿疹	4 (4.9)	3 (3.8)	1 (1.2)
ALT 増加	5 (6.2)	3 (3.8)	4 (4.9)
浮動性めまい	0	2 (2.5)	3 (3.7)
発疹	3 (3.7)	2 (2.5)	0
関節リウマチ	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (3.7)
膀胱炎	3 (3.7)	1 (1.3)	1 (1.2)
咽頭炎	3 (3.7)	1 (1.3)	1 (1.2)
接触性皮膚炎	1 (1.2)	1 (1.3)	3 (3.7)
白血球数減少	3 (3.7)	1 (1.3)	0
AST 増加	3 (3.7)	0	1 (1.2)
結膜炎	3 (3.7)	0	0

例数 (%)

全試験期間における本剤 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の有害事象は、150 mg q2w 群 93.8% (76/81 例)、200 mg q2w 群 88.8% (71/80 例) に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 150 mg q2w 群 9.9% (8/81 例)、200 mg q2w 群 6.3% (5/80 例) に認められ、投与 24 週後までの事象に加え、150 mg q2w 群 2 例（咽頭膿瘍、感染性筋炎各 1 例）、プラセボ/200 mg q2w 群 2 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腰部脊柱管狭窄症各 1 例）、試験終了後に 200 mg q2w 群 1 例（リンパ腫）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は 150 mg q2w 群 13.6% (11/81 例)、200 mg q2w 群 10.0% (8/80 例) に認められた。

副作用は、150 mg q2w 群 70.4% (57/81 例)、200 mg q2w 群 58.8% (47/80 例) に認められた。

表 23 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	150 mg q2w 群 (81 例)	200 mg q2w 群 (80 例)
鼻咽頭炎	27 (33.3)	23 (28.8)
好中球減少症	10 (12.3)	9 (11.3)
口内炎	6 (7.4)	8 (10.0)
上気道感染	8 (9.9)	7 (8.8)
肝機能異常	8 (9.9)	7 (8.8)
注射部位紅斑	8 (9.9)	7 (8.8)
胃腸炎	2 (2.5)	6 (7.5)
高血圧	4 (4.9)	5 (6.3)
上腹部痛	1 (1.2)	4 (5.0)
悪心	0	4 (5.0)
湿疹	7 (8.6)	4 (5.0)
発疹	4 (4.9)	4 (5.0)
関節リウマチ	2 (2.5)	4 (5.0)
注射部位そう痒感	5 (6.2)	4 (5.0)
ALT 増加	7 (8.6)	4 (5.0)
血小板減少症	3 (3.7)	3 (3.8)
不眠症	2 (2.5)	3 (3.8)
頭痛	1 (1.2)	3 (3.8)
浮動性めまい	0	3 (3.8)
齲歯	2 (2.5)	3 (3.8)
胃食道逆流性疾患	0	3 (3.8)
接触性皮膚炎	1 (1.2)	3 (3.8)
咽頭炎	4 (4.9)	2 (2.5)
白血球数減少	4 (4.9)	2 (2.5)
膀胱炎	5 (6.2)	1 (1.3)
带状疱疹	3 (3.7)	1 (1.3)
気管支炎	4 (4.9)	1 (1.3)
蜂巣炎	3 (3.7)	1 (1.3)
注射部位発疹	3 (3.7)	0
AST 増加	4 (4.9)	0
転倒	3 (3.7)	0
皮膚擦過傷	4 (4.9)	0
歯周炎	4 (4.9)	0
結膜炎	3 (3.7)	0

例数 (%)

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1-3：EFC11072 試験 Part B〔2011 年 3 月～2013 年 10 月〕）（ブリッジング対象試験）

MTXで効果不十分なRA患者¹²⁾（目標例数1,288例〔コホート1：172例、コホート2：1,116例〔各群372例〕〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外30の国又は地域で実施された。

本試験開始時点ではEFC11072試験Part A（7.1.1参照）が完了していなかったため、コホート1の用法・用量は、一定用量のMTX併用下、本剤100、150若しくは200 mgを2週間隔、又は本剤100、150 mg若しくはプラセボを1週間隔で、52週間皮下投与することと設定され、EFC11072試験Part A完了後に選択された本剤2用量群以外の患者は試験を中止¹³⁾することと設定された。コホート2の用法・用量は、一定用量のMTX併用下で、上記の選択された本剤2用量又はプラセボを52週間皮下投与することと設定された。投与

¹²⁾ ①罹病期間 3 カ月以上、②圧痛関節が 8 関節以上、③腫脹関節が 6 関節以上、④CRP が 10 mg/L 超（治験実施計画書の改訂により 6 mg/L 超に変更された）、⑤MTX を 12 週以上使用しており、6 週間以上、10～25 mg/週（台湾、韓国、マレーシア、フィリピン、タイ及びインドにおいては 6～25 mg/週）の一定用量が投与されている、を満たす RA 患者。

¹³⁾ 継続投与試験（LTS11210 試験）への参加は可能とされた。

16週以降に効果不十分の定義¹⁴⁾を満たした患者は、その時点での本剤の最高用量¹⁵⁾を非盲検で投与することが可能と設定された。EFC11072試験Part Aの結果、本試験での用法・用量として、本剤150又は200 mgを2週間隔で皮下投与することが選択された。

無作為化された1,369例（コホート1：100 mg q2w群28例、150 mg q2w群30例、200 mg q2w群28例、100 mg qw群29例、150 mg qw群27例、プラセボ群30例、コホート2：150 mg q2w群400例、200 mg q2w群399例、プラセボ群398例）全例がITT集団とされ、コホート2のITT集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化されたコホート2の全例並びにコホート1の150 mg q2w群、200 mg q2w群及びプラセボ群のうち、治験薬を1回以上投与された患者（150 mg q2w群431例、200 mg q2w群424例、プラセボ群427例）が安全性解析対象集団¹⁶⁾とされた。コホート2における二重盲検下での中止例は、150 mg q2w群18.3%（73/400例）、200 mg q2w群20.6%（82/399例）、プラセボ群11.6%（46/398例）に認められ、主な中止理由は有害事象（150 mg q2w群12.5%〔50/400例〕、200 mg q2w群14.3%〔57/399例〕、プラセボ群5.3%〔21/398例〕）等であった。

有効性について、投与24週後のACR20の改善率、投与16週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量及び投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量がco-primary endpointとされ、表24及び図2のとおり、プラセボ群と150 mg q2w群及び200 mg q2w群との各対比較において、150 mg q2w群及び200 mg q2w群ともにいずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤150 mg及び200 mgの2週間隔投与の優越性が検証された。

表 24 コホート2における有効性評価項目の成績（ITT 集団）

	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
投与24週後のACR20改善率 ^{a)}	58.0 (232/400)	66.4 (265/399)	33.4 (133/398)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)} p値 ^{c)} g)	2.77 [2.08, 3.70] p<0.0001	3.98 [2.96, 5.34] p<0.0001	
投与16週後のHAQ-DIの ベースラインからの変化量	-0.54±0.55 (362)	-0.58±0.63 (365)	-0.30±0.58 (378)
最小二乗平均値のプラセボ群との差 [95%CI] ^{d)} p値 ^{d)} g)	-0.24 [-0.31, -0.16] p<0.0001	-0.26 [-0.34, -0.18] p<0.0001	
投与52週後のmTSSの ベースラインからの変化量 ^{e)}	0.90±4.66 (352)	0.25±4.61 (359)	2.78±7.73 (352)
中央値（第一四分位点、第三四分位点） p値 ^{f)} g)	0.00 (-1.00, 2.00) p<0.0001	0.00 (-0.50, 1.00) p<0.0001	1.00 (0.00, 4.31) —

%（例数）又は平均値±標準偏差（例数）

a) NRI

b) Mantel-Haenszel 推定値

c) 生物製剤の使用歴及び地域で層別化した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d) ベースラインを共変量とし、投与群、地域、生物製剤の使用歴、2～16週的全評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果としたMMRM

e) 線形外挿法

f) 投与群、生物製剤の使用歴及び地域を因子としベースラインで調整したrank ANCOVA（両側）

g) 多重性の調整について、本剤用量群毎に有意水準両側2.5%の下、1) 投与24週後のACR20の改善率、2) 投与16週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量、3) 投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量の順に階層的検定を実施する計画とされた。

¹⁴⁾ 腫脹関節又は圧痛関節数の改善が2回連続してベースラインから20%未満の患者。

¹⁵⁾ コホート2開始までは本剤150 mgを1週間隔、それ以降は本剤200 mgを2週間隔で皮下投与とされた。

¹⁶⁾ 治験薬が投与されなかったコホート2の150 mg q2w群2例及び200 mg q2w群1例が除外された。また、コホート2において治験薬の投与ミスがあり、150 mg q2w群2例に200 mg、200 mg q2w群3例に150 mg、プラセボ群1例に200 mgがいずれも1回のみ投与された。これらの患者は、安全性解析対象集団では、投与された最小の用量群として評価された。

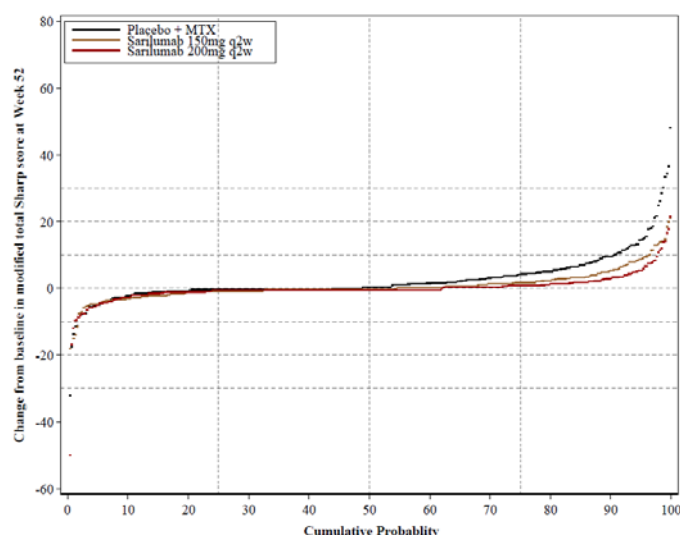


図2 投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量の累積確率分布（ITT集団、線形外挿法）

有害事象は、150 mg q2w 群 74.5% (321/431 例)、200 mg q2w 群 78.1% (331/424 例)、プラセボ群 61.6% (263/427 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

死亡は150 mg q2w群2例（肺水腫、呼吸窮迫各1例）、200 mg q2w群3例（脳血管発作、遠隔転移を伴う気管支癌¹⁷⁾、肺臓炎¹⁸⁾各1例）、プラセボ群3例（自殺既遂、急性呼吸不全/心血管不全/脳浮腫、膵臓管癌¹⁷⁾各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は150 mg q2w群8.8% (38/431例)、200 mg q2w群11.3% (48/424例)、プラセボ群5.4% (23/427例) に認められ、このうち150 mg q2w群16例（好中球減少症〔2例〕、好中球減少/血小板減少症、細菌性関節炎、ALT増加、皮膚エリテマトーデス、トランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害、間質性肺疾患、胃腸炎、四肢膿瘍、乳腺浸潤性小葉癌、塞栓性脳梗塞/大動脈血栓症/動脈塞栓症、上気道感染、心膜炎、出血性十二指腸潰瘍各1例）、200 mg q2w群21例（好中球減少症〔4例〕、慢性閉塞性肺疾患/悪性黒色腫、真菌性気管支炎、骨盤膿瘍、丹毒/蜂巣炎、帯状疱疹、丹毒、血小板減少症、ALT増加、肺炎、気管支炎、注射直後反応、白血球減少症、血中アルカリフォスファターゼ増加、腎盂腎炎、腹壁血腫、骨髓炎、呼吸困難各1例）、プラセボ群8例（気管支炎〔2例〕、蜂巣炎〔2例〕、髄膜腫、失神、尿路感染、発熱/亜急性心内膜炎/十二指腸潰瘍/心筋虚血/虚血性脳卒中/十二指腸炎/痔核各1例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。また、本剤の非盲検投与中に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、150 mg q2w群3例（失神、創傷感染、大腸菌性尿路感染各1例）、200 mg q2w群1例（横断性脊髄炎）、プラセボ群5例（第7脳神経麻痺、蜂巣炎、好中球減少症、爪囲炎、皮下組織膿瘍各1例）に認められた。中止に至った有害事象は、150 mg q2w群12.5% (54/431例)、200 mg q2w群13.9% (59/424例)、プラセボ群4.7% (20/427例) に認められた。

副作用は、150 mg q2w群38.1% (164/431例)、200 mg q2w群46.5% (197/424例)、プラセボ群23.9% (102/427例) に認められた。

¹⁷⁾ 本剤を非盲検で投与中に発現した。

¹⁸⁾ 最終来院日の15日後（治験薬最終投与56日後）に発現した。

表 25 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	150 mg q2w群 (431例)	200 mg q2w群 (424例)	プラセボ群 (427例)
好中球減少症	40 (9.3)	61 (14.4)	1 (0.2)
上気道感染	36 (8.4)	37 (8.7)	24 (5.6)
ALT増加	37 (8.6)	32 (7.5)	14 (3.3)
注射部位紅斑	25 (5.8)	28 (6.6)	5 (1.2)
偶発的過量投与	28 (6.5)	28 (6.6)	25 (5.9)
気管支炎	14 (3.2)	24 (5.7)	17 (4.0)
尿路感染	22 (5.1)	23 (5.4)	16 (3.7)
鼻咽頭炎	25 (5.8)	22 (5.2)	18 (4.2)
白血球減少症	9 (2.1)	18 (4.2)	0
下痢	12 (2.8)	17 (4.0)	9 (2.1)
頭痛	15 (3.5)	15 (3.5)	18 (4.2)
関節リウマチ	4 (0.9)	15 (3.5)	18 (4.2)
トランスアミナーゼ上昇	10 (2.3)	15 (3.5)	3 (0.7)
高血圧	18 (4.2)	14 (3.3)	14 (3.3)
悪心	9 (2.1)	13 (3.1)	9 (2.1)
インフルエンザ	15 (3.5)	11 (2.6)	17 (4.0)
注射部位そう痒感	13 (3.0)	11 (2.6)	1 (0.2)
咽頭炎	13 (3.0)	10 (2.4)	11 (2.6)

例数 (%)

7.3.2 TNF 阻害薬効果不十分な RA 患者を対象とした海外試験（CTD5.3.5.1-4：EFC10832 試験〔2012 年 10 月～2015 年 3 月〕）

TNF阻害薬で効果不十分なRA患者¹⁹⁾（目標例数522例〔各群174例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外27の国又は地域で実施された。

用法・用量は、一定用量のcDMARDs併用下、本剤150、200 mg又はプラセボを2週間隔で、24週間皮下投与することと設定された。投与12週以降に効果不十分な定義²⁰⁾を満たした患者は、継続投与試験（LTS11210試験）に移行することが可能とされた。

無作為化された546例（150 mg q2w群181例、200 mg q2w群184例、プラセボ群181例）全例がITT集団とされ、有効性解析集団とされた。無作為化された患者のうち、治験薬を1回以上投与された患者（150 mg q2w群181例、200 mg q2w群184例、プラセボ群181例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は150 mg q2w群17.1%（31/181例）、200 mg q2w群13.6%（25/184例）、プラセボ群9.4%（17/181例）に認められ、主な中止理由は有害事象（150 mg q2w群9.9%〔18/181例〕、200 mg q2w群9.2%〔17/184例〕、プラセボ群5.0%〔9/181例〕）等であった。

有効性について、投与 24 週後の ACR20 の改善率及び投与 12 週後の HAQ-DI のベースラインからの変化量が co-primary endpoint とされ、表 26 のとおり、プラセボ群と 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群との各対比較において、150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ともにいずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 150 mg 及び 200 mg の 2 週間隔投与の優越性が検証された。

¹⁹⁾ ①罹病期間 6 カ月以上、②圧痛関節数が 8 関節以上、③腫脹関節数が 6 関節以上、④CRP が 8 mg/L 以上、⑤1 種類以上の TNF 阻害薬を各国の承認用量で 3 カ月以上投与し、十分な効果が得られない又は忍容性がない、⑥1 種類以上の生物製剤以外の cDMARDs を 12 週以上使用しており、6 週間以上一定用量が投与されている、を満たす RA 患者。

²⁰⁾ 腫脹関節又は圧痛関節数の改善が 2 回連続（4 週間隔以上）してベースラインから 20%未満の患者。

表 26 有効性評価項目の成績 (ITT 集団)

	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
投与 24 週後の ACR20 改善率 ^{a)}	55.8 (101/181 例)	60.9 (112/184 例)	33.7 (61/181 例)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)} p 値 ^{c)}	2.71 [1.73, 4.25] p<0.0001	3.28 [2.11, 5.12] p<0.0001	
投与 12 週後の HAQ-DI の ベースラインからの変化量	-0.50±0.64 (165)	-0.49±0.56 (171)	-0.29±0.54 (170)
最小二乗平均値のプラセボ群との差 [95%CI] ^{d)} p 値 ^{e)}	-0.20 [-0.32, -0.09] p=0.0007	-0.21 [-0.33, -0.10] p=0.0004	

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

a) NRI

b) Mantel-Haenszel 推定値

c) 地域及び前治療としての TNF 阻害薬の薬剤数で層別化した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d) ベースラインを共変量とし、投与群、地域、前治療としての TNF 阻害薬の薬剤数、2～12 週的全評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM

e) 多重性の調整について、本剤用量群毎に有意水準両側 2.5%の下、1) 投与 24 週後の ACR20 の改善率、2) 投与 12 週後の HAQ-DI のベースラインからの変化量の順に階層的検定を実施する計画とされた。

有害事象は、150 mg q2w 群 65.7% (119/181 例)、200 mg q2w 群 65.2% (120/184 例)、プラセボ群 49.7% (90/181 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡はプラセボ群1例 (交通事故) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、150 mg q2w群3.3% (6/181例)、200 mg q2w群5.4% (10/184例)、プラセボ群3.3% (6/181例) に認められ、このうち150 mg q2w群3例 (好中球減少症、蜂巣炎/骨髄炎、出血性胃潰瘍各1例)、200 mg q2w群4例 (好中球減少症、好中球数減少、蜂巣炎、第二度房室ブロック各1例)、プラセボ群3例 (気管支炎/菌血症、蜂巣炎、混合型肝損傷各1例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg q2w群7.7% (14/181例)、200 mg q2w群9.2% (17/184例)、プラセボ群4.4% (8/181例) に認められた。

副作用は、150 mg q2w群33.7% (61/181例)、200 mg q2w群39.1% (72/184例)、プラセボ群16.6% (30/181例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	150 mg q2w群 (181例)	200 mg q2w群 (184例)	プラセボ群 (181例)
好中球減少症	23 (12.7)	23 (12.5)	2 (1.1)
尿路感染	6 (3.3)	13 (7.1)	12 (6.6)
ALT増加	5 (2.8)	10 (5.4)	2 (1.1)
偶発的過量投与	7 (3.9)	9 (4.9)	5 (2.8)
高血圧	3 (1.7)	8 (4.3)	4 (2.2)
鼻咽頭炎	11 (6.1)	7 (3.8)	9 (5.0)
注射部位紅斑	11 (6.1)	7 (3.8)	0
咽頭炎	2 (1.1)	6 (3.3)	3 (1.7)
上気道感染	4 (2.2)	6 (3.3)	6 (3.3)
頭痛	5 (2.8)	6 (3.3)	7 (3.9)
下痢	2 (1.1)	6 (3.3)	7 (3.9)
AST増加	2 (1.1)	6 (3.3)	0
高トリグリセリド血症	11 (6.1)	5 (2.7)	3 (1.7)
高コレステロール血症	6 (3.3)	4 (2.2)	0
関節リウマチ	3 (1.7)	4 (2.2)	8 (4.4)

例数 (%)

7.3.3 RA 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.2-1 : LTS13618 試験 [2015 年 2 月～2016 年 11 月])

RA患者²¹⁾ (目標例数90例<cDMARDs併用投与群30例〔各群15例〕及び単独投与群60例〔各群30例〕>)を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する無作為化二重盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤150又は200 mgを2週間隔で、52週間皮下投与することとされ、cDMARDs併用投与群では一定用量のcDMARDs (MTXを除く) を併用することと設定された。

無作為化された91例 (150 mg q2w群30例、200 mg q2w群31例、cDMARDs/150 mg q2w群15例、cDMARDs/200 mg q2w群15例) のうち、治験薬を1回以上投与された91例 (150 mg q2w群30例、200 mg q2w群31例、cDMARDs/150 mg q2w群15例、cDMARDs/200 mg q2w群15例) が安全性解析対象集団とされた。無作為化された患者のうち、治験薬が1回以上投与され、有効性の評価項目が評価可能な患者 (150 mg q2w群30例、200 mg q2w群31例、cDMARDs/150 mg q2w群15例、cDMARDs/200 mg q2w群15例) がmITT集団とされ、mITT集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、150 mg q2w群10.0% (3/30例)、200 mg q2w群3.2% (1/31例)、cDMARDs/150 mg q2w群13.3% (2/15例)、cDMARDs/200 mg q2w群40.0% (6/15例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (150 mg q2w群6.7% [2/30例]、200 mg q2w群3.2% [1/31例]、cDMARDs/150 mg q2w群13.3% [2/15例]、cDMARDs/200 mg q2w群33.3% [5/15例]) 等であった。

有効性の評価項目であるACR20改善率の経時変化は表28のとおりであった。

表 28 ACR20 改善率の経時変化 (mITT 集団)

	150 mg q2w群 (30例)	200 mg q2w群 (31例)	cDMARDs/150 mg q2w群 (15例)	cDMARDs/200 mg q2w群 (15例)
投与2週後	20.0 (6)	25.8 (8)	33.3 (5)	0
投与4週後	40.0 (12)	29.0 (9)	46.7 (7)	46.7 (7)
投与8週後	50.0 (15)	54.8 (17)	73.3 (11)	53.3 (8)
投与12週後	60.0 (18)	58.1 (18)	73.3 (11)	66.7 (10)
投与24週後	73.3 (22)	64.5 (20)	80.0 (12)	73.3 (11)
投与52週後	76.7 (23)	74.2 (23)	73.3 (11)	40.0 (6)

% (例数)

有害事象は、150 mg q2w群83.3% (25/30例)、200 mg q2w群90.3% (28/31例)、cDMARDs/150mg q2w群93.3% (14/15例)、cDMARDs/200 mg q2w群86.7% (13/15例) に認められ、主な有害事象は表29のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は150 mg q2w群3.3% (1/30例)、200 mg q2w群6.5% (2/31例)、cDMARDs/200 mg q2w群20.0% (3/15例) に認められ、このうち150 mg q2w群1例 (耳帯状疱疹)、200 mg q2w群1例 (細菌性肺炎)、cDMARDs/200 mg q2w群1例 (慢性副鼻腔炎/眼窩周囲膿瘍) については治験薬との因果関係は否定されなかった。また、試験終了後 (治験薬最終投与139日後) 200 mg q2w群1例に癒痕ヘルニアが認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg q2w群3.3% (1/30例)、cDMARDs/150 mg q2w群13.3% (2/15例)、cDMARDs/200 mg q2w群33.3% (5/15例) に認められた。

副作用は、150 mg q2w群60.0% (18/30例)、200 mg q2w群74.2% (23/31例)、cDMARDs/150 mg q2w群60.0% (9/15例)、cDMARDs/200 mg q2w群60.0% (9/15例) に認められた。

²¹⁾ ①罹病期間3ヵ月以上、②圧痛関節及び腫脹関節がそれぞれ4関節以上、③CRPが4 mg/L以上又は赤血球沈降速度が28 mm/h以上、④1種類以上の生物製剤以外のcDMARDs (MTXを除く) を12週以上使用しており、6週間以上一定用量が投与されている〔cDMARDs併用投与群のみ〕、⑤治験責任医師によりMTXの投与が不適切若しくはMTXに不耐容と判断される、又は12例を上限としてMTXを12週以上使用しており、6週間以上一定用量が投与されているが十分な効果が得られない〔単独投与群のみ〕、を満たすRA患者。

表 29 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	150 mg q2w群 (30例)	200 mg q2w群 (31例)	cDMARDs/150 mg q2w群 (15例)	cDMARDs/200 mg q2w群 (15例)
鼻咽頭炎	13 (43.3)	14 (45.2)	4 (26.7)	5 (33.3)
注射部位紅斑	1 (3.3)	6 (19.4)	0	1 (6.7)
口内炎	3 (10.0)	4 (12.9)	3 (20.0)	4 (26.7)
肝機能異常	1 (3.3)	4 (12.9)	1 (6.7)	0
好中球減少症	1 (3.3)	3 (9.7)	5 (33.3)	3 (20.0)
高コレステロール血症	1 (3.3)	2 (6.5)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	2 (6.5)	0	0
口腔咽頭痛	3 (10.0)	2 (6.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (6.5)	0	0
上腹部痛	0	2 (6.5)	0	0
関節リウマチ	4 (13.3)	2 (6.5)	1 (6.7)	0
注射部位腫脹	0	2 (6.5)	0	1 (6.7)
湿疹	1 (3.3)	2 (6.5)	0	1 (6.7)
浮動性めまい	2 (6.7)	1 (3.2)	0	2 (13.3)
接触性皮膚炎	2 (6.7)	1 (3.2)	0	0
好中球数減少	2 (6.7)	1 (3.2)	1 (6.7)	1 (6.7)
胃腸炎	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (13.3)	0
鼻出血	2 (6.7)	0	0	0
胃炎	2 (6.7)	0	0	0
歯周炎	2 (6.7)	0	0	1 (6.7)
挫傷	2 (6.7)	0	3 (20.0)	0

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 海外臨床試験の利用可能性について

申請者は、本承認申請に係る海外臨床試験の成績の利用可能性について、以下のように説明している。

国内外における RA の定義、診断及び治療体系に大きな相違はないこと、日本人と外国人において本剤の薬物動態に本質的な民族差は認められていないこと（6.R.1 参照）等から、医薬品規制調和国際会議 E5 ガイドライン（「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）に基づき、本剤の国内開発を行うことは可能と考えた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC14059 試験）をブリッジング試験、海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験 Part B）をブリッジング対象試験と位置付けて実施し、ブリッジングが成立した場合には海外試験成績を外挿し、本承認申請に係る臨床データパッケージを構築する計画とした。

ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の投与 24 週後の ACR20 改善率は、表 30 のとおりであった。

表 30 ブリッジング試験及びブリッジング対象試験における投与 24 週後の ACR20 改善率（有効性解析対象集団、NRI）

	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
EFC14059 試験（ブリッジング試験）	67.9 (55/81)	57.5 (46/80)	14.8 (12/81)
プラセボ群とのオッズ比 [95% CI]	12.19 [5.58, 26.59]	7.23 [3.45, 15.16]	
EFC11072 試験 Part B（ブリッジング対象試験）	58.0 (232/400)	66.4 (265/399)	33.4 (133/398)
プラセボ群とのオッズ比 [95% CI]	2.77 [2.08, 3.70]	3.98 [2.96, 5.34]	

%（例数）

両試験の背景因子を比較検討したところ、EFC11072 試験 Part B と比較して、EFC14059 試験では年齢（国内 54.9±10.7 歳、海外 50.8±11.7 歳）が高く、女性被験者の割合（国内 77.8%、海外 81.7%）、体重（国内 56.62±11.81 kg、海外 74.39±18.52 kg）、BMI（国内 22.52±4.10、海外 28.26±6.34）、RA 罹患期間

(国内 7.84±7.86 年、海外 9.03±7.85 年) 及びリウマトイド因子陽性率 (国内 73.6%、海外 84.9%) が低い等の傾向が認められた。各部分集団における投与 24 週後の ACR20 改善率の結果は表 31 に示すとおりであり、症例数が少ない部分集団の結果解釈には注意が必要であるものの、部分集団解析の結果について、試験間で大きな差異は認められなかった。

表 31 ブリッジング及びブリッジング対象試験における投与 24 週後の ACR20 改善率の部分集団解析 (有効性解析対象集団、NRI)

背景因子		EFC14059 試験			EFC11072 試験 Part B		
		150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
年齢	65 歳未満	68.2 (45/66)	58.6 (34/58)	10.8 (7/65)	58.2 (209/359)	68.4 (238/348)	33.9 (121/357)
	65 歳以上	66.7 (10/15)	54.5 (12/22)	31.3 (5/16)	56.1 (23/41)	52.9 (27/51)	29.3 (12/41)
性別	男性	77.8 (14/18)	52.6 (10/19)	35.3 (6/17)	59.3 (48/81)	62.9 (39/62)	33.8 (26/77)
	女性	65.1 (41/63)	59.0 (36/61)	9.4 (6/64)	57.7 (184/319)	67.1 (226/337)	33.3 (107/321)
体重	60 kg 未満	67.9 (38/56)	60.0 (33/55)	12.3 (7/57)	70.2 (59/84)	80.7 (67/83)	26.7 (23/86)
	60 kg 以上	68.0 (17/25)	52.0 (13/25)	20.8 (5/24)	55.1 (173/314)	62.9 (198/315)	35.3 (110/312)
BMI	25 kg/m ² 未満	73.0 (46/63)	57.8 (37/64)	13.1 (8/61)	66.4 (97/146)	73.6 (95/129)	29.8 (37/124)
	25 kg/m ² 以上	50.0 (9/18)	56.3 (9/16)	20.0 (4/20)	54.0 (135/250)	63.2 (170/269)	35.2 (96/273)
RA 罹患期間	3 年以下	59.3 (16/27)	72.4 (21/29)	18.8 (6/32)	56.1 (60/107)	71.4 (70/98)	37.9 (39/103)
	3 年超	72.2 (39/54)	49.0 (25/51)	12.2 (6/49)	58.7 (172/293)	64.8 (195/301)	31.9 (94/295)
リウマトイド因子	陽性	72.6 (45/62)	56.7 (34/60)	16.4 (9/55)	59.4 (205/345)	69.8 (229/328)	33.0 (111/336)
	陰性	52.6 (10/19)	60.0 (12/20)	12.0 (3/25)	49.0 (25/51)	50.7 (35/69)	35.5 (22/62)

% (例数)

安全性については、表 23 及び表 25 のとおり、両試験において発現した有害事象は主に好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害、脂質増加及び注射部位反応であり、有害事象の発現割合が試験間で大きく異なる傾向は認められなかった。

以上より、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績等を利用して、本承認申請に係る臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

機構は、国内外で RA の病態、症状等に大きな差はなく、RA の診断、治療目標、治療体系等についても、国内外で臨床的に重要な差はないと考えられること、EFC14059 試験と EFC11072 試験 Part B 両試験の背景因子の違いによる ACR20 改善率等への影響は認められていないこと等を踏まえると、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (EFC11072 試験 Part B) 等の成績を臨床データパッケージに含めて、本剤の RA 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

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

MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC14059 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (EFC11072 試験 Part B) の主要評価項目である ACR20 改善率等は、いずれもプラセボ群に対する本剤 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 150 mg 及び 200 mg の 2 週間隔投与の優越性が検証された (7.2.1 及び 7.3.1 参照)。また、これらの試験における副次評価項目の成績は表 32 のとおりであり、いずれの評価項目についても、本剤 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 群においてプラセボ群を上回る結果が得られた。以上より、本剤の RA の臨床症状に対する有効性は示されたと考える。

なお、日本人における関節の構造的損傷の抑制効果については、今後、臨床試験を実施して評価する予定である。

表 32 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における投与 24 週後の有効性評価項目の成績（有効性解析対象集団）

	EFC14059 試験（国内）			EFC11072 試験 Part B（海外）		
	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
ACR20 改善率	67.9 (55/81)	57.5 (46/80)	14.8 (12/81)	58.0 (232/400)	66.4 (265/399)	33.4 (133/398)
ACR50 改善率	43.2 (35/81)	38.8 (31/80)	9.9 (8/81)	37.0 (148/400)	45.6 (182/399)	16.6 (66/398)
ACR70 改善率	18.5 (15/81)	15.0 (12/80)	3.7 (3/81)	19.8 (79/400)	24.8 (99/399)	7.3 (29/398)
HAQ-DI の変化量	-0.53 ±0.53	-0.56 ±0.52	-0.30 ±0.35	-0.62 ±0.58	-0.64 ±0.64	-0.43 ±0.61
DAS28-CRP の変化量	-2.83 ±1.04	-2.79 ±1.05	-1.53 ±1.22	-2.68 ±1.40	-3.02 ±1.26	-1.62 ±1.44
SDAI の変化量	-25.19 ±11.61	-23.82 ±11.25	-16.03 ±11.60	-28.01 ±14.83	-29.70 ±13.85	-20.37 ±16.54
SDAI 寛解率	6.2 (5/81)	12.5 (10/80)	1.2 (1/81)	10.3 (41/400)	13.0 (52/399)	4.8 (19/398)

機構は、EFC14059 試験及び EFC11072 試験 Part B において、投与 24 週後の ACR20 改善率のプラセボに対する本剤 150 mg 及び 200 mg の 2 週間隔投与の優越性が検証されたこと並びに副次評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められたことから、日本人 RA 患者における RA の臨床症状に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

一方、関節の構造的損傷の抑制効果は、海外試験において本剤の有効性が示されているが、日本人 RA 患者では検討されておらず、他の抗リウマチ治療薬との位置付け及び臨床症状の改善と並んで RA 治療の最終目的の 1 つとされる関節の構造的損傷の抑制効果（日本リウマチ学会診療ガイドライン 2014）を明確化するため、今後、臨床試験において確認すべきと考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、日本人 RA 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC14059 試験）及び第Ⅲ相試験（LTS13618 試験）を併合したデータ（日本人併合集団）、外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験（EFC11072 試験 Part A）及び第Ⅲ相試験（EFC11072 試験 Part B 及び EFC10832 試験）を併合したデータ（海外プラセボ対照集団）並びに外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験（EFC11072 試験 Part A）及び第Ⅲ相試験（EFC11072 試験 Part B、EFC10832 試験、SFY13370 試験、EFC11574 試験、MSC12665 試験及び LTS11210 試験）の成績を併合したデータ（海外長期安全性集団）に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における本剤の安全性の概要は表 33 のとおりであった。

表 33 RA 患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団		日本人併合集団	
	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群
例数	660	661	661	1,155	1,351	140	185
総曝露期間 (人・年)	440.7	441.4	382.3	701.9	1,758.6	135.0	169.4
死亡	2	1	3	2	7	0	0
有害事象	465 (70.5) 338.1	488 (73.8) 385.8	378 (57.2) 260.0	764 (66.1) 339.9	1,101 (81.5) 289.5	127 (90.7) 512.7	166 (89.7) 515.4
重篤な有害事象	42 (6.4) 15.2	59 (8.9) 18.4	31 (4.7) 12.8	62 (5.4) 13.7	187 (13.8) 15.6	9 (6.4) 8.9	16 (8.6) 10.6
投与中止に至った有害事象	72 (10.9) 20.4	83 (12.6) 20.6	31 (4.7) 8.6	116 (10.0) 20.5	211 (15.6) 13.6	15 (10.7) 13.3	21 (11.4) 14.2
副作用	234 (35.5) 133.4	289 (43.7) 167.0	139 (21.0) 59.9	402 (34.8) 136.9	695 (51.4) 118.7	91 (65.0) 280.0	126 (68.1) 294.0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数

海外プラセボ対照集団において認められた主な有害事象は表 34、日本人併合集団に含まれる EFC14059 試験のプラセボ対照期間（投与 24 週後）において認められた主な有害事象は表 22 のとおりであり、主な有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。また、海外長期安全性集団及び日本人併合集団において認められた主な有害事象は表 35 のとおりであり、有害事象の種類や発現率について明らかな差異は認められなかった。

表 34 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象（海外プラセボ対照集団）

事象名	150 mg q2w 群 (660例)	200 mg q2w 群 (661例)	プラセボ群 (661例)
好中球減少症	65 (9.8)	94 (14.2)	3 (0.5)
上気道感染	42 (6.4)	47 (7.1)	32 (4.8)
ALT増加	44 (6.7)	45 (6.8)	17 (2.6)
偶発的過量投与	36 (5.5)	40 (6.1)	34 (5.1)
尿路感染	29 (4.4)	38 (5.7)	28 (4.2)
注射部紅斑	35 (5.3)	35 (5.3)	6 (0.9)
鼻咽頭炎	37 (5.6)	28 (4.2)	31 (4.7)
気管支炎	17 (2.6)	25 (3.8)	19 (2.9)
下痢	15 (2.3)	25 (3.8)	16 (2.4)
白血球減少症	11 (1.7)	23 (3.5)	0
頭痛	22 (3.3)	22 (3.3)	24 (3.6)
高血圧	19 (2.9)	21 (3.2)	20 (3.0)
トランスアミナーゼ上昇	12 (1.8)	18 (2.7)	3 (0.5)
関節リウマチ	7 (1.1)	18 (2.7)	27 (4.1)
インフルエンザ	17 (2.6)	16 (2.4)	19 (2.9)
注射部そう痒感	17 (2.6)	16 (2.4)	1 (0.2)
咽頭炎	15 (2.3)	16 (2.4)	14 (2.1)
副鼻腔炎	14 (2.1)	16 (2.4)	11 (1.7)
悪心	10 (1.5)	15 (2.3)	12 (1.8)
背部痛	10 (1.5)	15 (2.3)	9 (1.4)
高トリグリセリド血症	19 (2.9)	12 (1.8)	5 (0.8)

例数 (%)

表 35 海外長期安全性集団及び日本人併合集団において認められた主な有害事象

海外長期安全性集団（いずれかの投与群で2%以上発現）			日本人併合集団（いずれかの投与群で3%以上発現）		
事象名	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	事象名	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
好中球減少症	130 (11.3)	228 (16.9)	鼻咽頭炎	49 (35.0)	64 (34.6)
ALT 増加	61 (5.3)	128 (9.5)	口内炎	14 (10.0)	23 (12.4)
上気道感染	72 (6.2)	121 (9.0)	好中球減少症	18 (12.9)	22 (11.9)
尿路感染	43 (3.7)	103 (7.6)	注射部位紅斑	10 (7.1)	19 (10.3)
偶発的過量投与	56 (4.8)	97 (7.2)	肝機能異常	10 (7.1)	14 (7.6)
鼻咽頭炎	63 (5.5)	88 (6.5)	上気道感染	9 (6.4)	13 (7.0)
注射部位紅斑	60 (5.2)	87 (6.4)	高血圧	5 (3.6)	11 (5.9)
高血圧	23 (2.0)	83 (6.1)	湿疹	9 (6.4)	10 (5.4)
気管支炎	33 (2.9)	73 (5.4)	胃腸炎	5 (3.6)	10 (5.4)
関節リウマチ	19 (1.6)	65 (4.8)	下痢	2 (1.4)	9 (4.9)
下痢	25 (2.2)	58 (4.3)	関節リウマチ	7 (5.0)	9 (4.9)
咽頭炎	23 (2.0)	48 (3.6)	悪心	0	8 (4.3)
白血球減少症	23 (2.0)	47 (3.5)	白血球数減少	5 (3.6)	8 (4.3)
頭痛	35 (3.0)	44 (3.3)	上腹部痛	1 (0.7)	7 (3.8)
副鼻腔炎	25 (2.2)	44 (3.3)	ALT 増加	12 (8.6)	7 (3.8)
背部痛	18 (1.6)	44 (3.3)	注射部位そう痒感	7 (5.0)	7 (3.8)
注射部位そう痒感	32 (2.8)	40 (3.0)	咽頭炎	5 (3.6)	6 (3.2)
インフルエンザ	22 (1.9)	40 (3.0)	発疹	6 (4.3)	6 (3.2)
転倒	20 (1.7)	36 (2.7)	不眠症	3 (2.1)	6 (3.2)
悪心	15 (1.3)	34 (2.5)	浮動性めまい	2 (1.4)	6 (3.2)
高トリグリセリド血症	23 (2.0)	32 (2.4)	好中球数減少	6 (4.3)	5 (2.7)
トランスアミナーゼ上昇	13 (1.1)	33 (2.4)	気管支炎	5 (3.6)	3 (1.6)
胃腸炎	13 (1.1)	31 (2.3)	挫傷	8 (5.7)	3 (1.6)
高コレステロール血症	20 (1.7)	29 (2.1)	歯周炎	6 (4.3)	2 (1.1)
血小板減少症	13 (1.1)	29 (2.1)	膀胱炎	5 (3.6)	2 (1.1)
AST 増加	10 (0.9)	29 (2.1)	結膜炎	5 (3.6)	0
脂質異常症	11 (1.0)	28 (2.1)			
関節痛	12 (1.0)	27 (2.0)			

例数 (%)

本剤投与群における死亡について、国内試験において死亡は認められなかった。海外試験では 22 例（肺炎 3 例、心不全、脳血管発作、ウイルス性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、遠隔転移を伴う子宮頸部癌、急性心不全/冠動脈解離/乳頭筋断裂、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う気管支癌、クロストリジウム・ディフィシル感染/左室不全、脳血管発作/急性呼吸窮迫症候群、心不全/急性呼吸不全、肺水腫、呼吸窮迫、死亡、突然死、多臓器不全、肺塞栓症、アルコール中毒/各種物質毒性各 1 例）に認められ、このうち急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、敗血症、ウイルス性肺炎及び遠隔転移を伴う子宮頸部癌は治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象について、日本人併合集団では 150 mg q2w 群 6.4% (9/140 例) 及び 200 mg q2w 群 8.6% (16/185 例) に認められ、いずれの投与群においても 2 例以上に認められた事象はなかった。海外長期安全性集団において 15.2% (439/2,887 例) に認められ、主な事象は肺炎 0.9% (27 例)、関節リウマチ 0.7% (21 例)、変形性関節症 0.7% (20 例)、好中球減少症 0.6% (16 例) 等であった。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

臨床試験における感染症の発現状況は表 36 のとおりであり、多くは軽度又は中等度の事象であった。国内試験及び海外試験で多く認められた感染症は、上気道感染及び鼻咽頭炎であった。

表 36 感染症に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
感染症	227 (34.4) 81.0	233 (35.2) 84.5	189 (28.6) 75.1	365 (31.6) 80.5	572 (42.3) 66.5	1,313 (45.5) 64.0	90 (64.3) 132.6	101 (54.6) 104.5
重篤な感染症	12 (1.8) 3.6	19 (2.9) 5.2	12 (1.8) 3.9	17 (1.5) 3.1	64 (4.7) 4.3	158 (5.5) 4.2	6 (4.3) 4.4	5 (2.7) 3.5
上気道感染	42 (6.4) 12.3	47 (7.1) 12.5	32 (4.8) 10.2	72 (6.2) 12.5	121 (9.0) 9.3	298 (10.3) 9.5	9 (6.4) 8.1	13 (7.0) 10.6
鼻咽頭炎	37 (5.6) 9.5	28 (4.2) 6.8	31 (4.7) 9.2	63 (5.5) 10.1	88 (6.5) 5.7	216 (7.5) 6.0	49 (35.0) 57.0	64 (34.6) 50.2
日和見感染	4 (0.6) 0.9	6 (0.9) 1.4	3 (0.5) 0.8	4 (0.3) 0.6	18 (1.3) 1.1	44 (1.5) 1.0	2 (1.4) 1.5	2 (1.1) 1.2
帯状疱疹 ^{a)}	4 (0.6) 0.9	5 (0.8) 1.1	3 (0.5) 0.8	4 (0.3) 0.6	16 (1.2) 1.0	36 (1.2) 0.8	0	0
結核 ^{b)}	0	0	0	0	0	2 (<0.1) 0.04	0	0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数

a) 医師により日和見感染と判断された帯状疱疹に関する事象

b) 医師により日和見感染と判断された結核に関する事象

海外長期安全性集団における重篤な感染症の発現率は、海外プラセボ対照集団における発現率と同程度であり、本剤の長期投与により重篤な感染症の発現率が增大する傾向は認められず、日本人併合集団における重篤な感染症の発現率とも大きな違いはなかった。また、海外試験（EFC14092試験）における本剤群とTNF阻害薬であるアダリムマブ群の重篤な感染症の発現率は同程度であったこと（両群ともに1.1%、2.5例/100人年）、並びに公表文献等におけるTNF阻害薬群及びトシリズマブ群の曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率は3.03～10.68例/100人年であり（Arthritis Res Ther 2015;17:74）、海外長期安全性集団での重篤な感染症の発現率は3.5例/100人年であることを踏まえると、RA患者における本剤投与による重篤な感染症の発現リスクは、TNF阻害薬及びトシリズマブによる発現リスクと同程度であると考えられる。

日和見感染症の発現について、日本人併合集団における日和見感染症はニューモシスチス・イロベチイ肺炎2例、せつ1例、耳帯状疱疹1例に認められ、いずれも回復した。海外長期安全性集団では44例に認められ、内訳は帯状疱疹36例、カンジダ感染6例及び結核2例であった。帯状疱疹36例のうち7例が重篤な有害事象とされ、転帰は1例の未回復を除いて回復、カンジダ感染は1例が重篤な有害事象とされ転帰は回復であった。海外試験で最も多く認められた日和見感染症は帯状疱疹であったが、既承認の生物製剤の公表されている国内市販後データにおける曝露期間で調整した帯状疱疹の発現率は1.3～2.2例/100人年であることを踏まえると、本剤投与による帯状疱疹の発現リスクは既承認の生物製剤と同程度であると考えられる。

結核については、日本人併合集団で認められず、海外長期安全性集団において2例に認められた。この2例は、結核が流行している地域（ブラジル及び南アフリカ）での発現例であり、スクリーニング評価時には潜在性結核感染症の検査は陰性であったことから、新たに感染したものと考えられる。

国内試験（EFC14059試験）において、B型肝炎DNA測定陽性が1例認められたが、肝炎は認められなかった。臨床試験においては、トシリズマブでは肝障害を伴わないトランスアミナーゼ上昇が認められていることから、ALT又はASTがULNの1.5倍超の患者、総ビリルビンがULNを超えている患者、B型肝炎に罹

患している又はB型肝炎感染の再活性化のリスクにある患者を除外しているため、本剤投与とB型肝炎ウイルスの再活性化の関連について検討することは困難である。

以上の臨床試験成績より、本剤投与による重篤な感染症、日和見感染（結核を含む）、B型及びC型肝炎ウイルスの再活性化について、RAに対して使用される既承認の生物製剤と同程度の発現リスクが示唆されることから、添付文書において、重篤な感染症、日和見感染、結核及びB型肝炎ウイルス等の感染症の発現に関して、本剤の投与前に十分な観察・検査等を実施すること及び本剤投与中に感染症の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに医師に連絡するよう患者を指導すること等を記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤群では、プラセボ群と比較して感染症の発現率が高い傾向にあり、感染症発現率の用量依存性及び日和見感染を含む一定数の重篤な感染症の発現が認められている。海外試験成績及び公表文献等から、本剤投与時の感染症の発現リスクは既承認の生物製剤と同程度と考えられることから、添付文書においてトシリズマブ等の生物製剤と同様に、重篤な感染症に対する厳重な安全対策を実施する必要がある。また、現時点での本剤の投与経験は限られており、長期投与に伴うリスク上昇の有無や類薬との感染症の発現リスクの差異も不明であることから、製造販売後調査等において収集される感染症発現例のデータを十分に精査し、更なる安全対策の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.2 消化管穿孔

申請者は、本剤投与時の消化管穿孔の発現状況について、以下のように説明している。

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブに関する国内市販後データでは、トシリズマブでのみ消化管穿孔（0.2%、0.3例/100人年）が報告されていることから（J Rheumatol 2014; 41: 15-23）、本剤投与時の消化管穿孔の発現リスクについて検討した。

国内試験において消化管穿孔は認められなかった。海外長期安全性集団において全用量併合の0.2%（7/2,887例）に認められ、100人年当たりの発現率は0.16件であった。大規模医療データベースを用いた推定（Clin Rheumatol 2011; 30: 1471-4）から、副腎皮質ステロイド又はTNF阻害薬を投与されたRA患者における消化管穿孔の100人年当たりの発現率はそれぞれ0.39件並びに0.13件であり、本剤投与による発現率と同程度であった。RA患者において、年齢、憩室炎の既往、並びに副腎皮質ステロイド及びNSAIDsの使用が消化管穿孔のリスク因子とされている（Clin Rheumatol 2011;30:1471-4）。

以上を踏まえ、消化管穿孔のリスクが高い患者に対して本剤の投与は慎重に行うべきと考え、消化管穿孔について添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は以下のように考える。

消化管穿孔は致命的な転帰に至る可能性のある重篤な事象であり、臨床試験において本剤投与例で消化管穿孔の発現が認められたこと、類薬であるトシリズマブを投与されたRA患者において発現率の上昇が示唆されている（Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2612-7）ことから、トシリズマブと同様に、注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後調査等において発現症例の患者背景等の情報を集積するとともに、消化管穿孔の発現状況について引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜情報提供する必要がある。

る。

7.R.3.3 過敏症及びアナフィラキシー

申請者は、本剤投与時の過敏症及びアナフィラキシーの発現状況について、以下のように説明している。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団において過敏症に関連する有害事象の発現状況は表37のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向が認められた。

表 37 過敏症に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
過敏症 ^{a)}	45 (6.8)	48 (7.3)	26 (3.9)	78 (6.8)	99 (7.3)	243 (8.4)	30 (21.4)	32 (17.3)
重篤な過敏症 ^{a)}	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	0	0
投与中止に至った過敏症 ^{a)}	3 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.2)	7 (0.6)	11 (0.8)	27 (0.9)	0	0

例数 (%)

a) MedDRA 標準検索式「過敏症」に基づく事象

日本人併合集団で認められた主な事象は、湿疹、発疹及び接触性皮膚炎等であり、海外長期安全性集団で認められた主な事象は、注射部位発疹、発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎等であった。重篤な過敏症は、海外長期安全性集団において4例（注射直後反応、血管浮腫、過敏症及び皮膚壊死）に認められたが、転帰は他の有害事象による死亡に伴い未回復であった皮膚壊死を除き、回復であった。また、いずれの集団においても、アナフィラキシーは認められなかった。投与中止に至った過敏症は、海外長期安全性集団において27例に認められ、主な事象は全身性皮疹、紅斑性皮疹及び注射部位発疹等であった。日本人併合集団では重篤な過敏症及び投与中止に至った過敏症は認められなかった。

ADA発現の有無別の過敏症関連事象の発現は、日本人併合集団ではADA陽性例34.8%（8/23例）、ADA陰性例17.9%（54/302例）、海外長期安全性集団ではADA陽性例5.3%（22/417例）、ADA陰性例8.5%（181/2138例）に認められ、ADA陽性例で発現が一貫して高い傾向は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、過敏症関連事象の発現率がプラセボ群と比較し本剤群で高いこと、本剤投与による重篤な過敏症が発現していることから、重大な副作用として重篤な過敏症反応を記載し、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文章に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、臨床試験ではアナフィラキシーの発現は認められていないが、過敏症に関連する有害事象の発現率がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められており、ショック及びアナフィラキシーを含む重篤な過敏症の発現も否定できないことから、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等においてショック及びアナフィラキシー等の発現状況を引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、本剤投与時の注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における注射部位反応に関連した有

害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群に多く発現が認められたが、大部分の事象は軽度又は中等度であった。いずれの集団においても重篤な注射部位反応は認められず、投与中止に至った注射部位反応のうち、重度と判定されたのは海外長期安全性集団における 200 mg q2w 群の 1 例及び全用量併合群の 4 例であった。

以上の臨床試験成績より、本剤投与による注射部位反応は一般的な皮下投与時に認められるものと同程度であると考ええる。

表 38 注射部位反応に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
注射部位反応 ^{a)}	53 (8.0)	63 (9.5)	9 (1.4)	92 (8.0)	134 (9.9)	311 (10.8)	15 (10.7)	22 (11.9)
重篤な注射部位反応 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った注射部位反応 ^{a)}	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.3)	9 (0.7)	18 (0.6)	0	0

例数 (%)

a) 高位用語「注射部位反応」に基づく事象

機構は、臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で注射部位反応の発現率が高いことから、注射部位反応の発現について注意喚起するとともに、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.5 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

既承認の生物製剤は免疫抑制効果があるため、悪性腫瘍に対する潜在的リスクがあると考え、本剤投与時の悪性腫瘍の発現リスクについて検討した。

日本人併合集団では、200 mg q2w群に悪性腫瘍が2例（女性乳癌及び胃癌）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は胃癌が軽快、乳癌が回復であった。海外プラセボ対照集団及び海外長期安全性集団における悪性腫瘍の発現状況は、表39のとおりであり、プラセボ群と本剤群の悪性腫瘍の発現率は同程度であった。

表 39 悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
悪性腫瘍 ^{a)}	5 (0.8) 1.1	4 (0.6) 0.9	3 (0.5) 1.0	9 (0.8) 1.3	14 (1.0) 0.9	33 (1.1) 0.8	0 0	3 (1.6) 1.8
NMSC ^{b)}	0 0	2 (0.3) 0.5	2 (0.3) 0.8	1 (<0.1) 0.1	7 (0.5) 0.4	11 (0.4) 0.2	0 0	1 (0.5) 0.6
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	5 (0.8) 1.1	2 (0.3) 0.5	1 (0.2) 0.3	8 (0.7) 1.1	8 (0.6) 0.5	23 (0.8) 0.5	0 0	2 (1.1) 1.2
固形癌 (NMSC を除く)	5 (0.8) 1.1	2 (0.3) 0.5	1 (0.2) 0.3	8 (0.7) 1.1	8 (0.6) 0.5	22 (0.8) 0.5	0 0	2 (1.1) 1.2
血液がん	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.0	0 0	0 0

上段：例数 (%) 下段：総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数

a) MedDRA 標準検索式「悪性および詳細不明の腫瘍」に基づく事象

b) 高位用語「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」に基づく事象

SEER及びClinformatics Data Mart データベースを用いて、一般的な集団及びRA患者における悪性腫瘍

の発現数と海外長期安全性集団における本剤投与集団の悪性腫瘍の発現数を比較したところ、本剤投与集団の標準化罹患比はそれぞれ1.09及び0.60であること、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブの国内市販後データに基づく悪性腫瘍の発現率は0.3～1.0例/100人年であること、データベースを用いて日本人RA患者の悪性腫瘍のリスクを評価した報告（Mod Rheumatol 2016; 26: 642-50）では、生物製剤投与時の非血液学的悪性腫瘍の非調整発現率（100人年当たり）はインフリキシマブ0.401件、エタネルセプト0.578件、アダリムマブ0.597件、トシリズマブ0.451件とされていることを踏まえると、本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

機構は、現時点までに得られているデータからは、本剤の悪性腫瘍発現リスクについて結論付けることは困難であると考え。臨床試験において悪性腫瘍の発現が認められていること、本剤の薬理作用を踏まえると本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが上昇する可能性は否定できないことから、悪性腫瘍の発現に関して情報提供した上で、製造販売後調査等において長期投与時を含めた本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況を引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.6 間質性肺疾患

申請者は、本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

間質性肺疾患はRA患者で高頻度にみられる合併症であり、致命的な転帰をたどる可能性もあることから、本剤投与時の間質性肺疾患の発現リスクについて検討した。

国内臨床試験では、間質性肺疾患に関連する事象²²⁾が1例（肺線維症）認められ、当該事象は重篤かつ投与中止に至った有害事象であったが、転帰は軽快であった。海外長期安全性集団における間質性肺疾患関連事象の発現状況は、150 mg q2w群0.2%（2/1,155例、0.3件/100人年）、200 mg q2w群0.3%（4/1,351例、0.2件/100人年）、全用量併合0.4%（12/2,887例、0.3件/100人年）に認められ、12例の内訳は特発性肺線維症、間質性肺疾患、肺臓炎及び肺線維症各3例であった。このうち重篤な間質性肺疾患は7例であったが、これらの患者には喫煙歴、スクリーニング時の胸部X線検査で異常所見（無気肺、肺気腫）、試験開始前のCOPD/肺硬化症及びCOPD/肺炎の発現、生物製剤による治療歴等が認められた。国内の市販後データではインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブの観察期間6カ月～28週間での間質性肺疾患の発現率は0.5～0.7%（Ann Rheum Dis. 2008;67:189-94、Mod Rheumatol 2011;21:343-51、Mod Rheumatol 2014;24:390-8、J Rheumatol 2014;41:15-23）であり、本剤投与における発現率と同程度であった。

以上より、本剤投与による間質性肺疾患の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

機構は、臨床試験において間質性肺疾患が認められ、日本人RA患者で重篤例も認められていること、本剤と他の抗リウマチ薬との併用によりこれらの発現リスクがさらに高まる可能性も否定できないことから、本剤投与時に間質性肺疾患が発現する可能性について注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査等において長期投与時を含めた本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況を引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

²²⁾ MedDRA 標準検索式「間質性肺疾患」に基づく事象

7.R.3.7 好中球減少症

申請者は、本剤投与時の好中球減少症の発現状況及び感染症の発現との関連について、以下のように説明している。

本薬の毒性試験（5.2 参照）、本剤の第 I 相試験及びトシリズマブの臨床試験（Arthritis Res Ther 2011; 13: 1-13、Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66: 344-54）において IL-6 阻害に関連する一過性の好中球数の減少が認められていることから、本剤投与時の好中球減少症の発現リスクについて検討した。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における好中球減少症及び好中球数減少の発現状況は表 40 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高く、用量に依存して発現率が高くなる傾向が認められたが、多くの事象は Grade 1 又は 2 に分類された。また、Grade 3 以上の好中球数減少は一過性であり、本剤投与期間中又は投与中止後に回復する傾向が認められた。

表 40 好中球減少症に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
好中球減少症	65 (9.8)	94 (14.2)	3 (0.5)	130 (11.3)	228 (16.9)	486 (16.8)	18 (12.9)	22 (11.9)
好中球数減少 (Grade 1)	89 (13.5)	107 (16.3)	24 (3.6)	179 (15.5)	267 (19.8)	548 (19.0)	25 (17.9)	36 (19.5)
好中球数減少 (Grade 2)	82 (12.4)	99 (15.0)	7 (1.1)	152 (13.2)	246 (18.3)	522 (18.1)	31 (22.1)	51 (27.6)
好中球数減少 (Grade 3)	32 (4.8)	55 (8.4)	1 (0.2)	68 (5.9)	131 (9.7)	282 (9.8)	19 (13.6)	19 (10.3)
好中球数減少 (Grade 4)	8 (1.2)	6 (0.9)	0	11 (1.0)	15 (1.1)	40 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.5)

例数 (%) [好中球減少症の発現率については、測定された被験者数に基づき算出]

好中球数の減少による臨床的な懸念は感染症リスクが増大することであり、Grade 4 の好中球数減少が 10 日以上継続することが感染症の頻度及び重篤度と関係するとされている（Am Soc Hematol Educ Program 2001: 113-39）ことを踏まえ、好中球数減少と感染症の発現について検討を行った。好中球数減少の Grade 別の感染症の発現は表 41 のとおりであり、海外長期安全性集団及び日本人併合集団において好中球数減少と感染症の発現に関連は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、好中球数減少については、本剤投与開始前に好中球数を測定し本剤の投与の可否を判断するとともに、本剤投与中は好中球数をモニタリングする旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

表 41 好中球数減少の Grade 別の感染症及の発現状況

		海外長期安全性集団			日本人併合集団	
		150 mg q2w 群 (1,153 例)	200 mg q2w 群 (1,346 例)	全用量併合 (2,879 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
好中球数が LLN 以上	例数	743	687	1,487	66	83
	感染症	240 (32.3)	295 (42.9)	642 (43.2)	39 (59.1)	40 (48.2)
	重篤な感染症	11 (1.5)	29 (4.2)	76 (5.1)	4 (6.1)	4 (4.8)
好中球数が LLN 未満	例数	410	659	1392	74	102
	感染症	125 (30.5)	277 (42.0)	671 (48.2)	51 (68.9)	61 (59.8)
	重篤な感染症	6 (1.5)	35 (5.3)	82 (5.9)	2 (2.7)	1 (1.0)
好中球数減少 (Grade 1)	例数	179	267	548	23	35
	感染症	55 (30.7)	114 (42.7)	267 (48.7)	16 (69.6)	18 (51.4)
	重篤な感染症	4 (2.2)	20 (7.5)	44 (8.0)	0	0
好中球数減少 (Grade 2)	例数	152	246	522	30	48
	感染症	46 (30.3)	117 (47.6)	257 (49.2)	22 (73.3)	27 (56.3)
	重篤な感染症	1 (0.7)	13 (5.3)	28 (5.4)	0	1 (2.1)
好中球数減少 (Grade 3)	例数	68	131	282	19	18
	感染症	24 (35.3)	40 (30.5)	138 (48.9)	12 (63.2)	15 (83.3)
	重篤な感染症	1 (1.5)	2 (1.5)	10 (3.5)	2 (10.5)	0
好中球数減少 (Grade 4)	例数	11	15	40	2	1
	感染症	0	6 (40.0)	9 (22.5)	1 (50.0)	1 (100)
	重篤な感染症	0	0	0	0	0

例数 (%)

機構は、好中球数減少は本剤の薬理作用より想定される事象であり、臨床試験において、本剤群の好中球減少症の発現率はプラセボ群と比較して高い傾向が認められていること、本剤投与に伴う好中球数の減少によって感染症の発現リスクが上昇する可能性も否定できないことから、本剤投与時の好中球数減少の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において感染症の発現との関連も含め引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.8 血小板減少症

申請者は、本剤投与時の血小板減少症の発現状況について、以下のように説明している。

トシリズマブの臨床試験 (7.R.3.7 参照) において一過性の血小板数の減少が認められていることから、本剤投与時の血小板減少症の発現リスクについて検討した。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における血小板減少症に関連する有害事象の発現状況は表42のとおりであり、本剤群のみに発現が認められた。日本人併合集団では150 mg q2w群と200 mg q2w群の発現は同程度であったが、海外プラセボ対照集団及び海外長期安全性集団においては、150 mg q2w群と比較して200 mg q2w群での発現率が高く、血小板数の減少も大きい傾向が認められた。重篤な血小板減少症は海外試験において4例認められ、転帰は心原性肺水腫による死亡のため未回復となった1例及び転帰不明の1例を除き回復した。投与中止に至った血小板減少症のうち、海外試験では3例の未回復例が認められ、日本人併合集団では全例が回復した。

大部分の被験者では血小板数の減少は一過性であった。日本人併合集団では、血小板減少症が発現した被験者に出血事象は認められなかった。海外長期安全性集団において血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満となった被験者57例のうち5例でMedDRA標準検索式「出血」に基づく事象が認められたが、4例は当該事象と血小板数減少の発現時期が一致せず、1例は注射部位斑状出血²³⁾であった。

以上の臨床試験成績より、本剤投与と血小板数の減少について関連は認められるものの、出血への明ら

²³⁾ 発現時の血小板数は $58 \sim 91 \times 10^9/L$ であった。

かな影響は認められていないと考える。血小板数減少については、本剤投与開始前に血小板数を測定し本剤の投与の可否を判断するとともに、本剤投与中は血小板数をモニタリングする旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

表 42 血小板減少症に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
血小板減少症 ^{a)}	6 (0.9)	11 (1.7)	0	15 (1.3)	35 (2.6)	70 (2.4)	6 (4.3)	7 (3.8)
重篤な血小板減少症 ^{a)}	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	0	0
投与中止に至った 血小板減少症 ^{a)}	1 (0.2)	3 (0.5)	0	1 (<0.1)	5 (0.4)	12 (0.4)	0	3 (1.6)
血小板数減少 (75×10^9 以上 $100 \times 10^9/L$ 未満)	3 (0.5)	5 (0.8)	0	6 (0.5)	21 (1.6)	33 (1.1)	2 (1.4)	3 (1.6)
血小板数減少 (50×10^9 以上 $75 \times 10^9/L$ 未満)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	2 (0.2)	4 (0.3)	14 (0.5)	2 (1.4)	3 (1.6)
血小板数減少 (25×10^9 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.7)	0
血小板数減少 ($25 \times 10^9/L$ 未満)	0	2 (0.3)	0	0	3 (0.2)	7 (0.2)	0	0

例数 (%) [血小板減少症の発現率については、測定された被験者数に基づき算出]

a) MedDRA 標準検索式「造血障害による血小板減少症」に基づく事象

機構は、臨床試験において、血小板数減少の発現は本剤群のみに認められていること、本剤投与に伴う血小板数の減少によって出血が発現するリスクが上昇する可能性も否定できないことから、本剤投与時の血小板減少症の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において出血に係る事象の発現との関連も含め引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.9 肝機能障害

申請者は、本剤投与時の肝障害の発現状況について、以下のように説明している。

MTX 等の cDMARDs の投与やトシリズマブの臨床試験 (7.R.3.7 参照) においてトランスアミナーゼ上昇が認められていることから、本剤投与時の肝機能障害の発現リスクについて検討した。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況は表43のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向が認められた。日本人併合集団では150 mg q2w群と200 mg q2w群の発現は同程度であったが、海外長期安全性集団においては150 mg q2w群と比較して200 mg q2w群での発現率が高く、Gradeが高い傾向が認められた。

表 43 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
肝障害 ^{a)}	63 (9.5)	72 (10.9)	25 (3.8)	87 (7.5)	178 (13.2)	378 (13.1)	27 (19.3)	32 (17.3)
重篤な肝障害 ^{a)}	5 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.5)	12 (0.4)	0	0
投与中止に至った肝障害 ^{a)}	15 (2.3)	14 (2.1)	3 (0.5)	22 (1.9)	34 (2.5)	80 (2.8)	5 (3.6)	6 (3.2)
ALT								
1～1.5 ^{b)} ×ULN	163 (24.7)	178 (27.1)	127 (19.2)	269 (23.4)	373 (27.7)	752 (26.1)	30 (21.4)	52 (28.1)
1.5～3 ^{b)} ×ULN	124 (18.8)	162 (24.7)	70 (10.6)	203 (17.6)	353 (26.2)	725 (25.2)	33 (23.6)	32 (17.3)
3～5 ^{b)} ×ULN	36 (5.5)	31 (4.7)	10 (1.5)	48 (4.2)	85 (6.3)	191 (6.6)	15 (10.7)	11 (5.9)
5～10 ^{b)} ×ULN	9 (1.4)	10 (1.5)	1 (0.2)	11 (1.0)	27 (2.0)	53 (1.8)	2 (1.4)	5 (2.7)
10～20 ^{b)} ×ULN	4 (0.6)	1 (0.2)	0	4 (0.3)	2 (0.1)	6 (0.2)	0	0
20×ULN<	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)	4 (0.1)	0	0
総ビリルビン								
1.5×ULN<	17 (2.6)	18 (2.7)	1 (0.2)	34 (3.0)	51 (3.8)	117 (4.1)	3 (2.1)	6 (3.2)
2×ULN<	5 (0.8)	5 (0.8)	1 (0.2)	8 (0.7)	17 (1.3)	37 (1.3)	0	2 (1.1)

例数 (%) [ALT 及びビリルビンについては、測定された被験者数に基づき算出]

a) MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に基づく事象

b) 上限値を含み、下限値を含まない

重篤な肝機能障害は海外試験において12例に認められたが、薬剤誘発性の肝機能不全が示唆された患者はなく、全例でALTが正常値となるか又は最終的なALT値はULNの1.5倍未満となった。ビリルビンでは臨床的に意味のある増加を伴った被験者は認められなかった。ALT値の増加はULN 3倍以下の事象が多く、ULN 3倍超であった被験者においても大部分が本剤投与終了又は中止後に正常値又はULN 1.5倍以下となった（海外長期安全性集団：150 mg q2w群50/63例、200 mg q2w群72/117例、全用量併合202/254例、日本人併合集団：150 mg q2w群13/17例、200 mg q2w群11/16例）。また、いずれの集団においてもHy's law²⁴⁾に該当する被験者はなかった。

以上の臨床試験成績より、本剤投与とトランスアミナーゼの上昇について関連は認められるものの、肝炎及び肝機能不全は示唆されていないと考える。肝機能障害については、本剤投与開始前に肝機能検査値を測定し投与の可否を判断するとともに、本剤投与中は肝機能検査値をモニタリングする旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、臨床試験において、肝機能異常に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていること等、本剤投与時の肝機能障害の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において引き続き発現状況を検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.10 脂質異常及び心血管イベントについて

申請者は、本剤投与時の脂質異常及び心血管イベントの発現状況について、以下のように説明している。

トシリズマブの臨床試験（7.R.3.7参照）において脂質パラメータの増加が認められていることから、本剤投与時の脂質異常の発現リスクについて検討した。海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における脂質増加に関連する有害事象の発現状況は表44のとおりであり、プラセボ群と比

²⁴⁾ ①ALTがULNの3倍超、②総ビリルビンがULNの2倍超、③薬剤性肝障害が疑われる、の3要素で構成される。

較して本剤群で、150 mg q2w群と比較して200 mg q2w群で、発現率が高い傾向が認められた。重篤な脂質増加は海外長期安全性集団1例（高トリグリセリド血症）に認められたが、当該被験者では高脂血症薬の投与量が推奨用量の1/3とされていた。日本人併合集団の200 mg q2w群1例に高脂血症の軽度増悪を伴う急性膵炎が認められたが、回復した。

表 44 脂質上昇に関連する有害事象の発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
脂質増加 ^{a)}	39 (5.9)	33 (5.0)	13 (2.0)	60 (5.2)	118 (8.7)	263 (9.1)	3 (2.1)	12 (6.5)
重篤な脂質増加 ^{a)}	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	0
投与中止に 至った脂質増加 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) MedDRA 標準検索式「脂質異常症」に基づく事象

本剤投与により脂質増加の発現率が上昇することに加え、RA患者では、慢性の炎症状態が関連した心血管疾患の罹患率及び死亡率の増加が報告されていることから（Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 428-37）、本剤投与時の心血管イベントの発現リスクについて検討した。治験依頼者が設置した心血管イベント独立判定委員会により判定された心血管イベントの発現率は表45のとおりであり、cDMARDsが投与されているRA患者における心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び脳卒中）の発現率（1.11例/100人年、Ann Rheum Dis 2015; 74: 326-32）を上回らなかった。

表 45 心血管イベントの発現状況

	海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
心血管イベント ^{a)}	2 (0.3) 0.5	2 (0.3) 0.5	0 0	2 (0.2) 0.3	12 (0.9) 0.7	26 (0.9) 0.6	0 0	0 0
心血管イベント (狭義) ^{b)}	2 (0.3) 0.5	2 (0.3) 0.5	0 0	2 (0.2) 0.3	11 (0.8) 0.6	23 (0.8) 0.5	0 0	0 0

上段：例数 (%) 下段：総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率 (件数)

a) 心血管死（死亡原因が不明なものも含む）、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する不安定狭心症及び入院を要する一過性脳虚血発作

b) 心血管死（死亡原因が不明なものも含む）、心筋梗塞、脳卒中

以上の臨床試験成績より、本剤投与により脂質検査値異常が発現すること、本剤投与中は定期的に脂質検査を実施する旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

RA 自体が動脈硬化のリスク因子である可能性も示唆され、また、RA 患者では心血管イベントの発現リスクが高いことが知られている。脂質検査値異常が心血管イベントのリスク因子の一つであることも踏まえ、本剤投与時の脂質検査値異常の発現について注意喚起を行う必要がある。また、現在までに得られているデータからは、本剤投与に伴う脂質増加が膵炎及び心血管イベントに及ぼす影響がないと判断することは困難であり、脂質検査値異常について、製造販売後調査等において膵炎及び心血管イベントの発現との関連も含め引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.11 高齢者における投与について

申請者は、高齢者における有害事象の発現状況について、以下のとおり説明している。

海外プラセボ対照集団、海外長期安全性集団及び日本人併合集団における高齢患者（65 歳以上）及び非高齢患者（65 歳未満）の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、いずれの集団においても非高齢患者と比較して、高齢患者で重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められた。重篤な感染症、好中球数減少及び ALT 増加については、重篤な感染症及び好中球数減少の発現率が海外プラセボ対照集団及び海外長期安全性集団の高齢患者で高い傾向が認められた。

以上の臨床試験成績より、全般的に高齢患者と非高齢患者の本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められないものの、一般的に高齢者は生理機能の低下により感染症のリスクが上昇すると考えられることから、高齢者には本剤を慎重に投与する旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

表 46 年齢区分別の有害事象の発現状況

		海外プラセボ対照集団			海外長期安全性集団			日本人併合集団	
		150 mg q2w 群 (660 例)	200 mg q2w 群 (661 例)	プラセボ群 (661 例)	150 mg q2w 群 (1,155 例)	200 mg q2w 群 (1,351 例)	全用量併合 (2,887 例)	150 mg q2w 群 (140 例)	200 mg q2w 群 (185 例)
65 歳未満	例数	574	569	573	983	1,165	2,464	109	139
	有害事象	406 (70.7)	418 (73.5)	326 (56.9)	643 (65.4)	949 (81.5)	1,965 (79.7)	98 (89.9)	125 (89.9)
	重篤な有害事象	35 (6.1)	42 (7.4)	24 (4.2)	47 (4.8)	139 (11.9)	332 (13.5)	5 (4.6)	9 (6.5)
	死亡に至った有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.4)	11 (0.4)	0	0
	投与中止に至った有害事象	60 (10.5)	66 (11.6)	24 (4.2)	92 (9.4)	168 (14.4)	429 (17.4)	13 (11.9)	13 (9.4)
	重篤な感染症	8 (1.4)	15 (2.6)	10 (1.7)	10 (1.0)	51 (4.4)	121 (4.9)	4 (3.7)	4 (2.9)
	好中球数減少 ^{a)}	34 (5.9)	50 (8.8)	0	63 (6.4)	119 (10.2)	269 (10.9)	15 (13.8)	17 (12.2)
	ALT 増加 ^{b)}	46 (8.0)	41 (7.2)	10 (1.7)	59 (6.0)	109 (9.4)	235 (9.5)	16 (14.7)	14 (10.1)
65 歳以上	例数	86	92	88	172	186	423	31	46
	有害事象	59 (68.6)	70 (76.1)	52 (59.1)	121 (70.3)	152 (81.7)	349 (82.5)	29 (93.5)	41 (89.1)
	重篤な有害事象	7 (8.1)	17 (18.5)	7 (8.0)	15 (8.7)	48 (25.8)	107 (25.3)	4 (12.9)	7 (15.2)
	死亡に至った有害事象	1 (1.2)	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	8 (1.9)	0	0
	投与中止に至った有害事象	12 (14.0)	17 (18.5)	7 (8.0)	24 (14.0)	43 (23.1)	109 (25.8)	2 (6.5)	8 (17.4)
	重篤な感染症	4 (4.7)	4 (4.3)	2 (2.3)	7 (4.1)	13 (7.0)	37 (8.7)	2 (6.5)	1 (2.2)
	好中球数減少 ^{a)}	6 (7.0)	11 (12.0)	1 (1.1)	16 (9.3)	27 (14.5)	53 (12.5)	6 (19.4)	4 (8.7)
	ALT 増加 ^{b)}	3 (3.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (2.3)	8 (4.3)	19 (4.5)	1 (3.2)	2 (4.3)

例数 (%)

a) $1.0 \times 10^9/L$ 未満、b) $3 \times ULN <$

機構は、以下のように考える。

現時点で、加齢に伴う安全性への影響について結論付けることは困難であるが、高齢患者で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められることから、高齢者に対して本剤を投与する際には慎重に経過を観察するよう注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験では高齢患者への投与例は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

以上の 7.R.3 の検討を踏まえ、機構は、本剤投与時には感染症、消化管穿孔、過敏症、注射部位反応、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害及び脂質異常等の発現に留意する必要があると考えるが、本剤の臨床試験において RA に対して使用される既承認の生物製剤を上回る安全性上のシグナルは認められておらず、本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識と経験をもつ医師による使用を前提として、RA に対して使用される既承認の生物製剤と同様の安全対策を講じることで管理可能と考える。ただし、臨床試験において、好中球減少、血小板減少及び肝機能障害に関連する有害事象は 150 mg q2w

群と比較して 200 mg q2w 群で発現が高い傾向が認められることから、本剤の用法・用量については慎重に選択することが重要と考える（7.R.4 参照）。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 通常用法・用量について

申請者は、本剤の用法及び用量は、以下に示す国内外の RA 患者を対象とした EFC14059 試験並びに EFC11072 試験 Part A 及び Part B の試験成績等に基づき、通常用法・用量として 200 mg を 2 週間隔で投与するとすることが適当と考える旨を説明した。

- ・ EFC11072 試験 Part B では、主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率をはじめとする複数の有効性評価項目について 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群で高い傾向が認められた（7.R.2.1 参照）。
- ・ RA 診療ガイドラインでは臨床的寛解又は低疾患活動性を治療目標とし、この状態に速やかに到達させ、不可逆的な関節破壊の進行を抑制することが推奨されており（Ann Rheum Dis 2016;75:3-15、Arthritis Care & Res 2016;68:1-25、Ann Rheum Dis 2014;73:492-509）、EFC14059 試験における投与 12 週後の成績（表 47）では、本剤 200 mg q2w 群の方が良好な結果が得られている。
- ・ 類薬のトシリズマブでは、投与開始後 12 週以内に CRP 値が正常化した日本人 RA 患者は、正常化しなかった患者よりも、投与 24 及び 52 週後の DAS28-ESR 寛解達成率並びに腫脹関節数及び圧痛関節数の改善率が高かったと報告されている（Mod Rheumatol 2013;23:977-85）。EFC14059 試験において CRP 値が 0.1 mg/dL 未満となった患者の割合は図 3 のとおりであり、投与開始 2 週目以降、200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも一貫して高かった。
- ・ 国内外臨床試験において、150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められておらず、200 mg q2w 群の忍容性に大きな問題は認められていない（7.R.3 参照）。

表 47 EFC14059 試験における投与 12 週後の有効性評価項目（mITT 集団、NRI）

	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
ACR20 改善率	66.7 (54/81)	65.0 (52/80)	18.5 (15/81)
ACR50 改善率	27.2 (22/81)	31.3 (25/80)	6.2 (5/81)
ACR70 改善率	6.2 (5/81)	18.8 (15/80)	1.2 (1/81)
DAS28-CRP 寛解率	25.9 (21/81)	33.8 (27/80)	3.7 (3/81)
SDAI 寛解率	2.5 (2/81)	8.8 (7/80)	0 (0/81)
CDAI 寛解率	1.2 (1/81)	6.3 (5/80)	0 (0/81)

%（例数）

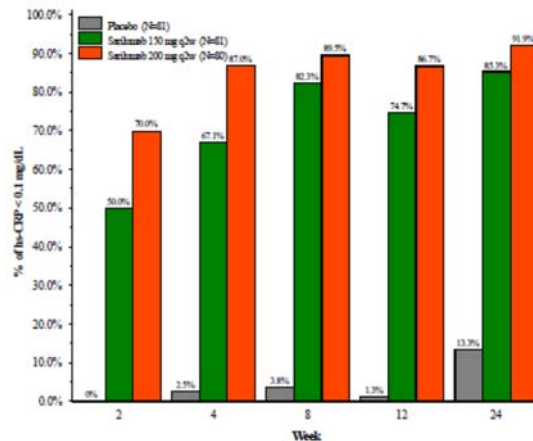


図3 EFC14059 試験における CRP 値が 0.1 mg/dL 未満の患者の割合

機構は、提出された臨床試験成績及び近年の RA 診療ガイドライン等における早期に臨床的寛解を目指すとの治療方針を踏まえると、本剤の通常用法・用量を 200 mg の 2 週間隔投与と設定することが適当と考える。

7.R.4.2 用量調節について

機構は、臨床試験成績を踏まえ、150 mg への用量調節を設定する根拠について説明を求めた。

申請者は、申請時の用法・用量「体重により 1 回 150 mg を投与することができる。」及び用法・用量に関連する使用上の注意「体重 60 kg 未満の患者では 1 回 150 mg の投与も考慮すること。」の設定根拠について、以下のように説明している。

外国人 RA 患者を対象とした EFC11072 試験 Part B では 150 mg q2w 群と比較して 200 mg q2w 群で一貫して良好な成績が得られたのに対し（7.R.2 参照）、日本人 RA 患者を対象とした EFC14059 試験では、150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群で有効性評価項目の多くは同程度であった。当該結果の違いは、被験者の平均体重が日本人（56.6 kg）と外国人（74.3 kg）で異なり、日本人被験者への本剤 150 mg の 2 週間隔投与時の曝露量は、外国人被験者への本剤 200 mg の 2 週間隔投与時の曝露量と同程度であった点が要因の一つと考えられ、被験者の体重による安全性上の懸念は認められなかったものの、体重による用量調節を申請時の用法・用量並びに用法・用量に関連する使用上の注意に設定した。

しかしながら、承認申請後の検討の結果、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の体重層別の体重 60 kg 未満の被験者において、150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群で ACR20 改善率が同程度であることを示唆する傾向は認められず（表 48）、また、150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群で有効性が同程度となるような体重の層も示唆されなかったことから、体重により用量調節する規定を削除することが適当と判断した。

表 48 投与 24 週後の体重層別の ACR20 改善率（有効性解析対象集団、NRI）

体重層 ^{a)}	EFC14059 試験			EFC11072 試験 Part B		
	150 mg q2w 群 (81 例)	200 mg q2w 群 (80 例)	プラセボ群 (81 例)	150 mg q2w 群 (400 例)	200 mg q2w 群 (399 例)	プラセボ群 (398 例)
～50 kg	77.8 (21/27)	70.0 (14/20)	16.0 (4/25)	70.6 (12/17)	75.9 (22/29)	26.7 (4/15)
50 kg～60 kg	58.6 (17/29)	54.3 (19/35)	9.4 (3/32)	69.1 (47/68)	83.3 (45/54)	26.8 (19/71)
60 kg～70 kg	69.2 (9/13)	44.4 (8/18)	17.6 (3/17)	57.0 (61/107)	68.9 (62/90)	34.4 (32/93)
70 kg～80 kg	85.7 (6/7)	50.0 (2/4)	0 (0/3)	57.8 (52/90)	66.7 (68/102)	37.5 (36/96)
80 kg～90 kg	33.3 (1/3)	100.0 (2/2)	50.0 (1/2)	58.3 (28/48)	62.0 (31/50)	36.5 (19/52)
90 kg～100 kg	50.0 (1/2)	100.0 (1/1)	0 (0/1)	46.7 (14/30)	45.9 (17/37)	30.0 (12/40)
100 kg～	0 (0/0)	0 (0/0)	100.0 (1/1)	45.0 (18/40)	54.1 (20/37)	35.5 (11/31)

%（例数）

a) 下限値を含み、上限値を含まない

一方で、本薬の薬理作用により好中球数、血小板数及び肝機能検査値に対する影響が予測され、臨床試験においても用量依存的な影響が認められた（7.R.3.7～9 参照）。これを踏まえ、海外継続投与試験である LTS11210 試験で開始用量²⁵⁾を本剤 200 mg の 2 週間隔投与とし、臨床検査値異常の減量規定²⁶⁾に該当した場合は 150 mg の 2 週間隔投与に減量可能と設定したところ、被験者の 15.2%（248/1,630 例）が減量投与され、主な減量理由は好中球数減少（163 例）及び ALT 増加（51 例）等であった。本剤減量後の減量理由とされた臨床検査値の変化は、減量前と比較して減量後に改善する傾向が認められた（表 49）。また、減量前と比較して明らかな有効性の低下は認められなかった（表 50）。

以上より、好中球数減少等が認められる患者においては 150 mg の 2 週間隔投与に減量することにより治療継続が可能となると考え、用法・用量の「体重により」を削除し、「患者の状態又は臨床反応により」に変更することが適当と考えた。

²⁵⁾ 第Ⅲ相試験における用法・用量が決定される前については、本剤 150 mg の 1 週間隔投与であった。

²⁶⁾ ①好中球数が 0.5×10^9 以上 $1.0 \times 10^9/L$ 未満で感染症の併発がない、②血小板数が 50×10^9 以上 $100 \times 10^9/L$ で出血性事象の併発がない、③ ALT 値が $3 \times ULN$ 以上 $5 \times ULN$ 未満、のいずれか

表 49 LTS11210 試験における減量被験者の減量理由とされた臨床検査値の変化

好中球数	減量前 (175 例) ^{b)}	減量 1 カ月後 (121 例) ^{b)}	減量 3 カ月後 (146 例) ^{b)}	減量 6 カ月後 (131 例) ^{b)}
LLN 以上	6 (3.4)	42 (34.7)	68 (46.6)	63 (48.1)
1.5×10 ⁹ /L～LLN ^{a)}	23 (13.1)	26 (21.5)	21 (14.4)	21 (16.0)
1.0～1.5×10 ⁹ /L ^{a)}	51 (29.1)	33 (27.3)	39 (26.7)	39 (29.8)
0.5～1.0×10 ⁹ /L ^{a)}	95 (54.3)	17 (14.0)	17 (11.6)	8 (6.1)
0.5×10 ⁹ /L 未満	0	3 (2.5)	1 (0.7)	0
ALT	減量前 (61 例) ^{c)}	減量 1 カ月後 (34 例) ^{c)}	減量 3 カ月後 (46 例) ^{c)}	減量 6 カ月後 (46 例) ^{c)}
ULN 以下	1 (1.6)	6 (17.6)	13 (28.3)	16 (34.8)
1～1.5 ^{d)} ×ULN	1 (1.6)	8 (23.5)	12 (26.1)	11 (23.9)
1.5～3 ^{d)} ×ULN	7 (11.5)	12 (35.3)	20 (43.5)	17 (37.0)
3～5 ^{d)} ×ULN	50 (82.0)	7 (20.6)	1 (2.2)	2 (4.3)
5～10 ^{d)} ×ULN	2 (3.3)	1 (2.9)	0	0
10～20 ^{d)} ×ULN	0	0	0	0
20×ULN<	0	0	0	0

例数 (%)

a) 下限値を含み、上限値を含まない

b) 開始用量が本剤 150 mg の 1 週間隔投与から本剤 200 mg の 2 週間隔投与に変更された被験者、及び治験責任医師の判断で減量基準に合致しないが好中球数が 1.0×10⁹/L 未満となることを避けるために減量された被験者を含む

c) 開始用量が本剤 150 mg の 1 週間隔投与から本剤 200 mg の 2 週間隔投与に変更された被験者、及び治験責任医師の判断で減量基準に合致しないが ALT 値が 3×ULN 超となることを避けるために減量された被験者を含む

d) 上限値を含み、下限値を含まない

表 50 LTS11210 試験における本剤減量後の ACR20 改善率

	被験者が無作為化された試験	
	EFC11072 試験 Part B (1,197 例)	EFC10832 試験 (546 例)
減量直前	79.1 (125/158)	88.1 (37/42)
減量 12 週後	80.0 (124/155)	81.0 (34/42)
減量 24 週後	83.3 (115/138)	77.4 (24/31)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

以上の検討内容を踏まえると、好中球数減少等の臨床検査値異常が認められた患者では 150 mg の 2 週間隔投与に減量することによって臨床検査値の回復傾向を示す患者が多く認められ、一定の有効性も期待できることから、患者の状態により 150 mg の 2 週間隔投与に用量を調節することは可能である。なお、臨床試験における臨床検査値異常による本剤の減量又は中止の基準を、参考情報として臨床現場に提供する必要があると考える。

以上の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 臨床的位置付けについて

7.R.5.1 既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

申請者は、RA に対して使用される既承認の生物製剤と比較した本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において、RA に対する基本的な治療法として MTX が用いられるが、MTX を 3 カ月投与しても治療効果が不十分な場合や MTX に不耐容又は禁忌の場合には、他の cDMARDs としてブシラミン、スルファサラジン及びレフルノミド等が使用され、これらの治療で効果不十分又は不耐容な患者に対しては TNF 阻

害薬等の生物製剤が使用されている（関節リウマチ診療ガイドライン2014）。患者の30～40%がTNF阻害薬で効果不十分又は不耐容となり、治療が開始されてから最初の1年間のうちに患者の26～36%、5年以降では38～55%が治療を中止したと海外で報告されており、国内も同様である（Nature Rev Rheumatol 2015; 11: 276-89、Mod Rheumatol 2015; 25: 350-7等）。TNF阻害薬が効果不十分又は不耐容となった患者に対しては、異なる機序を有する生物製剤による治療に切り替えた方が、より大きな臨床上的効果が得られる可能性が示唆されており（Arthritis Rheum 2007; 56: 13-20）、従来と異なる作用機序を有する薬剤が必要と考えられる。

本剤と既承認の生物製剤であるトシリズマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの主要な臨床試験での日本人 RA 患者における有効性成績は表 51 のとおりであり、異なる試験間の比較であるため結果解釈には留意する必要があるものの、本剤の RA 患者に対する有効性は、既承認の生物製剤と同程度と考えられた。

表 51 日本人 RA 患者における本剤及び他の生物製剤の臨床試験における有効性の比較（MTX 併用下）

	本剤 ^{a)} (242 例)	トシリズマブ ^{b)} (164 例)	インフリキシマブ ^{c)} (147 例)	エタネルセプト ^{d)} (147 例)	アダリムマブ ^{e)} (334 例)
対象 RA 患者	MTX 効果不十分	cDMARDs 効果不十分	MTX 効果不十分	cDMARDs 効果不十分	cDMARDs 効果不十分
評価時点	投与 12 週後	投与 12 週後	投与 14 週後	投与 12 週後	投与 12 週後
ACR20 改善率	150 mg : 66.7% 200 mg : 65.0%	4 mg/kg : 57.4% 8 mg/kg : 78.2%	3 mg/kg : 61.2% 10 mg/kg : 59.2%	10 mg : 64.0% 25 mg : 65%	76.6%
ACR50 改善率	150 mg : 27.2% 200 mg : 31.3%	4 mg/kg : 25.9% 8 mg/kg : 40.0%	3 mg/kg : 30.6% 10 mg/kg : 35.3%	—	53.2%
ACR70 改善率	150 mg : 6.2% 200 mg : 18.8%	4 mg/kg : 20.4% 8 mg/kg : 16.4%	3 mg/kg : 10.2% 10 mg/kg : 15.7%	—	25.7%

a) EFC14059 試験、b) Arthritis Rheum 2004;50:1761-9、c) J Rheumatol 2006;33:37-44、d) Mod Rheumatol 2015;25:173-86、e) Ann Rheum Dis 2014;73:536-43

安全性については表 52 に示すとおりであり、主要な有害事象の発現について本剤が既承認の生物製剤を上回る傾向は認められなかった。

表 52 本剤の臨床試験成績と他の生物製剤の国内市販後データを用いた安全性の比較

	本剤		トシリズマブ ^{a)}	インフリキシマブ ^{b)}	エタネルセプト ^{c)}	アダリムマブ ^{d)}
	海外長期安全性集団	日本人併合集団				
例数	2,887	296	7,901	5,000	13,894	7,740
総曝露期間（人・年）	4,481.8	118.5	3,831.8	2,359.3	6,942.2（推定）	4,153.4（推定）
重篤な感染症	158 (3.5)	6 (5.1)	298 (7.8)	202 (8.6)	330 (4.8)	182 (4.4)
結核	2 (<0.1)	0	5 (0.1)	14 (0.6)	12 (0.2)	9 (0.2)
带状疱疹	36 (0.8)	4 (3.4)	86 (2.2)	—	115 (1.7)	56 (1.3)
ニューモシスチス肺炎	0	1 (0.8)	14 (0.4)	22 (0.9)	25 (0.4)	26 (0.6)
悪性腫瘍	33 (0.7)	2 (1.7)	39 (1.0)	9 (0.4)	30 (0.4)	13 (0.3)
脱髄性疾患	0	0	—	—	0	2 (<0.1)
注射部位反応	311 (6.9)	30 (25.3)	—	—	610 (8.8)	317 (7.6)
ループス様症候群	4 (0.1)	0	—	—	5 (0.1)	—
消化管穿孔	7 (0.2)	0	13 (0.3)	—	—	—

例数（総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現例数）

a) J Rheumatol 2014;41:15-23、b) Ann Rheum Dis 2008;67:189-94、c) Mod Rheumatol 2011;21:343-51、d) Mod Rheumatol 2014;24:390-8

以上より、本剤は既承認の生物製剤と比較して同程度の有効性及び安全性が期待でき、RA 治療の新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は RA に対して使用される既承認の生物製剤と同じ臨床的位置付けとなると考える。

7.R.5.2 既存治療との併用及び本剤の単独投与について

申請者は、既存治療との併用及び単独投与について、以下のように説明している。

本剤の国内外の臨床試験における投与24週後のACR20改善率は表53のとおりであり、それぞれの試験成績を直接比較することは困難であるものの、本剤は既存治療で効果不十分なRA患者に対して、単独又はcDMARDsとの併用により一定の有効性が認められた。

表 53 投与 24 週後の ACR20 改善率の比較

対象RA患者	MTX効果不十分		cDMARDs ^{a)} 効果不十分	TNF阻害薬効果不十分 又は不耐容	MTX効果不十分 又は不耐容	cDMARDs 効果不十分
併用cDMARDs	MTX		cDMARDs ^{a)}	cDMARDs	なし	なし
実施地域	国内	海外	国内	海外	国内	海外
試験名	EFC14059試験	EFC11072試験 Part B	LTS13618試験	EFC10832試験	LTS13618試験	EFC13752試験
150 mg q2w群	67.9 (55/81)	58.0 (232/400)	80.0 (12/15)	55.8 (101/181)	73.3 (22/30)	73.8 (48/65)
200 mg q2w群	57.5 (46/80)	66.4 (265/399)	73.3 (11/15)	60.9 (112/184)	64.5 (20/31)	71.6 (48/67)
プラセボ群	14.8 (12/81)	33.4 (133/398)	—	33.7 (61/181)	—	—

% (例数)

a) MTXを除く

以上より、本剤は次のような患者への使用が想定される。

- ・ cDMARDsで効果不十分な患者における本剤とcDMARDsの併用投与
- ・ TNF阻害薬で効果不十分又は不耐容な患者における本剤とcDMARDsの併用投与
- ・ MTXに不耐容又は効果不十分な患者における本剤の単独投与

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、本剤は単独又は cDMARDs の併用が想定されるが、いずれも検討例数は限られていることから、製造販売後調査等において安全性等への影響について更に情報を収集し、得られた情報を医療現場に提供する必要がある。なお、本剤は RA に使用される既承認の生物製剤と同様のリスクを有すると考えられ、当該生物製剤との併用経験もないことから、本剤と生物製剤との併用は避けるべきである。

7.R.6 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 臨床的位置付けについて」の項における検討から、本剤は既存治療で効果不十分な RA 患者に対して使用することが適切であり、本剤の効能又は効果を、申請のとおり「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定することは適切と考える。また、添付文書の効能又は効果に関連する使用上の注意の項において、過去に少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても効果が不十分な場合に投与する旨を注意喚起する必要があると考える。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、EFC14059試験の自己投与例の成績より、以下のように説明している。

EFC14059試験のうち自己投与が行われた患者は150 mg q2w群22/81例、200 mg q2w群19/80例、プラセボ群17/81例であった。このうち、24週間の治験薬投与期間中すべて自己投与（投与回数：11回）を行った患者は、150 mg q2w群18.2%（4/22例）、200 mg q2w群31.6%（6/19例）及びプラセボ群11.8%（2/17例）であった。自己投与例と非自己投与例の有効性評価項目（ACR20、ACR50及びACR70）は表54のとおりであり、自己投与による有効性への影響は認められなかった。

表 54 自己投与の有無による有効性の比較（EFC14059 試験）

	自己投与あり			自己投与なし		
	150 mg q2w 群 (22 例)	200 mg q2w 群 (19 例)	プラセボ群 (17 例)	150 mg q2w 群 (59 例)	200 mg q2w 群 (61 例)	プラセボ群 (64 例)
ACR20 改善率	72.7 (16/22)	52.6 (10/19)	0 (0/17)	66.1 (39/59)	59.0 (36/61)	18.8 (12/64)
ACR50 改善率	45.5 (10/22)	42.1 (8/19)	0 (0/17)	42.4 (25/59)	37.7 (23/61)	12.5 (8/64)
ACR70 改善率	13.6 (3/22)	15.8 (3/19)	0 (0/17)	20.3 (12/59)	14.8 (9/61)	4.7 (3/64)

%（例数）

安全性について、自己投与例が少ないことから評価には限界があるものの、投与24週後までの有害事象の発現率は、自己投与ありの集団では150 mg q2w群81.8%（18/22例）200mg q2w群57.9%（11/19例）及びプラセボ群41.2%（7/17例）、自己投与なしの集団では150 mg q2w群79.7%（47/59例）、200 mg q2w群80.3%（49/61例）及びプラセボ群65.6%（42/64例）であり、大きな差異は認められなかった。注射部位反応の発現率は、自己投与ありの集団では150 mg q2w群13.6%（3/22例）、200 mg q2w群5.3%（1/19例）及びプラセボ群0%、自己投与なしの集団では150 mg q2w群8.5%（5/59例）、200 mg q2w群11.5%（7/61例）及びプラセボ群0%であり、自己投与実施の有無による明らかな違いは認められなかった。

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

機構は、以下のように考える。

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

7.R.8 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の安全対策について以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下において本剤の長期投与を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査を実施することにより重篤な感染症や消化管穿孔等の発現状況を収集し、新たな安全性の懸念又は既知の安全性の懸念に対する新たな情報が得られた場合には、添付文書並びに医療従事者向け及

び患者向け資材の改訂を検討する予定である。

機構は、本剤の安全性プロファイルはトシリズマブ等の既承認の生物製剤と大きく解離するものではなく、現時点において既承認の生物製剤を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、長期投与等、本剤の使用経験は限られていること、また既承認の生物製剤と同様に免疫抑制作用を有する薬剤に共通して発現が懸念される重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況について更に情報収集が必要と考えることから、これらの情報が収集可能な製造販売後調査等を実施する必要があると考える。

また、既承認の生物製剤と同様の安全対策を講じる必要があり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する資料の提供、本剤投与時のリスクについて適切かつ分かりやすく記載した患者向け資材等の作成等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な RA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は RA における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、RA に対して使用される生物製剤と同様の安全対策を講じることが必要であり、製造販売後調査において、長期投与時における重篤な感染症の発現状況等について、さらに検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR20、50 又は 70 改善率	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数がベースラインから 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、被験者による VAS を用いた疼痛評価、被験者による VAS を用いた全般評価、医師による VAS を用いた全般評価、日常生活動作の評価 (HAQ-DI : RA 特有の健康評価に関する質問票)、CRP のうち 3 項目以上が、ベースラインから 20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合
CDAI	28 関節における圧痛関節数 (TJC) 及び腫脹関節数 (SJC)、医師による VAS を用いた全般評価 (EGA) 並びに被験者による VAS を用いた全般評価 (PGA) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{EGA} + \text{PGA}$
CDAI 寛解	評価時に CDAI が 2.8 以下
DAS28-CRP	28 関節における圧痛関節数 (TJC) 及び腫脹関節数 (SJC)、CRP、並びに被験者による VAS を用いた全般評価 (GH) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{CRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$
DAS28-CRP 寛解	評価時に DAS28-CRP が 2.6 未満
HAQ-DI	RA 患者の日常生活動作に関連する 8 分野 (衣服の着脱/身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用) の質問について、被験者による自己認識難易度 (0~3) から算出 (各分野のスコアの平均) される身体機能の評価スコア
mTSS	両手/両手首及び両足の X 線画像より、44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化し、合算して算出される関節の構造的損傷の評価スコア
SDAI	28 関節における圧痛関節数 (TJC) 及び腫脹関節数 (SJC)、CRP、医師による VAS を用いた全般評価 (EGA) 並びに被験者による VAS を用いた全般評価 (PGA) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{CRP} + \text{EGA} + \text{PGA}$
SDAI 寛解	評価時に SDAI が 3.3 以下

VAS : Visual analog scale

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 18 日

申請品目

- [販 売 名] ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 150 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg オートインジェクター
- [一 般 名] サリルマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 10 月 7 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載したケブザラ皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 150 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg オートインジェクター（以下、「本剤」）の有効性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 国内外の臨床試験成績から本剤の通常用量を 200 mg の 2 週間隔投与（以下、「q2w」）と設定することは可能と考えるが、国内臨床試験の主要評価項目等で、150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群で同程度の成績が得られていることを踏まえ、本剤の用量の設定理由についてより詳細な説明が必要である。

機構は、「7.R.4 用法・用量について」に記載した内容に加え、以下に示す理由等から、本剤の通常用量を 200 mg の 2 週間隔投与とし、臨床検査値等の患者の状態に応じて、150 mg の 2 週間隔投与を考慮することが適当と判断した。

- 最新の国内外の関節リウマチ（以下、「RA」）診療ガイドラインでは、2010 年に発表された T2T（Treat to Target）リコメンデーション（Ann Rheum Dis 2010; 69: 631-7）に基づき、より早期に臨床的寛解又は低疾患活動性を達成することが治療目標とされ、不可逆的な関節破壊の進行を抑制することが推奨されている。また、米国/欧州リウマチ学会より、RA の臨床試験における臨床的寛解の指標として、SDAI 及び CDAI を含む寛解基準を用いることが推奨されており（Ann Rheum Dis 2011; 70: 404-413）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC14059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験 Part B）における SDAI 寛

解率及び CDAI 寛解率は、200 mg q2w 群が 150 mg q2w 群を上回る傾向であった（表 55）。

- 国内外の臨床試験において、本剤 200 mg の 2 週間隔投与の忍容性に大きな問題は認められていないが、臨床検査値の用量依存的な変動及び 150 mg への減量による当該検査値の回復傾向が認められたことを踏まえると（「7.R.4.2 用量調節について」参照）、臨床検査値等を含む個々の患者の状態に応じて投与量を 150 mg に調節する必要性もある。

表 55 EFC14059 試験及び EFC11072 試験 Part B における SDAI 及び CDAI 寛解率の成績（有効性解析対象集団）

	投与 12 週後			投与 24 週後		
	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験						
SDAI 寛解率	2.5 (2/81)	8.8 (7/80)	0 (0/81)	6.2 (5/81)	12.5 (10/80)	1.2 (1/81)
CDAI 寛解率	1.2 (1/81)	6.3 (5/80)	0 (0/81)	6.2 (5/81)	10.0 (8/80)	1.2 (1/81)
海外第Ⅲ相試験						
SDAI 寛解率	3.5 (14/400)	7.5 (30/399)	2.0 (8/398)	10.3 (41/400)	13.0 (52/399)	4.8 (19/398)
CDAI 寛解率	3.8 (15/400)	7.0 (28/399)	3.0 (12/398)	10.3 (41/400)	13.8 (55/399)	5.0 (20/398)

% (例数)

機構は、専門協議における議論も踏まえ、用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、臨床試験で規定された臨床検査値異常による本剤の減量又は中止の基準を、参考情報として臨床現場に提供するように申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

[用法及び用量]

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。

1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 56 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 57 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後調査の実施を申請者に指示した。

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症 ・腸管穿孔 ・アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応 ・間質性肺炎 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・好中球減少、白血球減少、無顆粒球症 ・血小板減少症 ・肝機能障害	・悪性腫瘍 ・免疫原性	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用）	・市販直後調査 ・医療関係者向け資材の作成と配布 ・患者向け資材の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

申請者は、以下のとおり説明した。

表 58 のとおり、既存治療で効果不十分な RA 患者を対象に、観察期間を 1 年間（52 週）、目標例数を 1,000 例とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症（結核を含む）、腸管穿孔、重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、重篤な血液障害、肝機能障害、悪性腫瘍及び心血管系事象を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、観察期間終了後は投与開始 3 年後まで重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施し、長期投与時の安全性等について更に検討する。

表 58 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の長期投与における使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な RA 患者
観察期間	1 年間（52 週）（観察期間終了後、2 年間の追跡調査を実施）
予定症例数	1,000 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	・重点調査項目：重篤な感染症（結核を含む）、腸管穿孔、重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、重篤な血液障害、肝機能障害、悪性腫瘍、心血管系事象 ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、前治療歴、合併症等） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[用法及び用量]

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を2週間隔で皮下投与する。なおまた、
患者の状態体重により1回 150 mg に減量を投与することができる。

（取消線部削除、下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上