

平成17年2月28日

医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

[販 売 名] アクテムラ原液（製剤原料）*、アクテムラ点滴静注用 200

[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）*

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成15年4月18日

* 注：アトリズマブ原液として申請されたが、審査中に本薬の一般名がアトリズマブ（遺伝子組換え）からトシリズマブ（遺伝子組換え）に変更され、原薬販売名がアクテムラ原液に変更されたことから、本報告では原薬販売名「アクテムラ原液」、一般名「トシリズマブ」に統一した。

[審議結果]

平成17年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目は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おいて審議することとされた。なお、本品目は生物由来製品に指定し、再審査期間は10年とし、原体及び製剤共に劇薬に指定すること、とされた。

審査報告書

平成 17 年 2 月 2 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]	アクテムラ原液（製剤原料）*、アクテムラ点滴静注用 200
[一 般 名]	トシリズマブ（遺伝子組換え）*
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 4 月 18 日
[剤型・含量]	1 バイアル 10mL 中トシリズマブ（遺伝子組換え）を 200mg 含有する点滴静脈注射用製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造式]	
分子式	主成分のポリペプチド部分の分子式： $C_{6428}H_{9976}N_{1720}O_{2018}S_{42}$ 主成分の L 鎖ポリペプチド部分の分子式： $C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$ 主成分の H 鎖ポリペプチド部分の分子式： $C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$
分子量	144,985.03（主成分のポリペプチド部分の理論分子量）
構造式	次ページの通り
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品
[審査担当部]	新薬審査第三部

※注 :アトリズマブ原液として申請されたが、審査中に本薬の一般名がアトリズマブ（遺伝子組換え）からトシリズマブ（遺伝子組換え）に変更され、原薬販売名がアクテムラ原液に変更されたことから、本報告では原薬販売名「アクテムラ原液」、一般名「トシリズマブ」に統一した。

1	10	20
pGlu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu		
21	30	40
Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr <u>Ser Asp His Ala Trp Ser</u> Trp Val Arg Gln		
41	50	60
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly <u>Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr</u>		
61	70	80
<u>Asn Pro Ser Leu Lys Ser</u> Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser		
81	90	100
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg <u>Ser Leu</u>		
101	110	120
<u>Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr</u> Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
121	130	140
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
141	150	160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
161	170	180
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
181	190	200
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr		
201	210	220
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
221	230	240
Ser Cys ^{*1} Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys ^{*2} Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
241	250	260
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
261	270	280
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
281	290	300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn ^{*4} Ser		
301	310	320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
321	330	340
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
341	350	360
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu		
361	370	380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
381	390	400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
401	410	420
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
421	430	440
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
441	450	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		

トシリズマブ主成分の H 鎖のアミノ酸配列 (pGlu1 - Gly448)

アンダーライン部分はマウス由来の CDR 領域を示す。

*1: H222-L214 disulfide bond

*2: H228-H228 disulfide bond

*3: H231-H231 disulfide bond

*4: Glycosylation site

pGlu : Pyroglutamic acid

```

1                               10                               20
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
21                               30                               40
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
41                               50                               60
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
61                               70                               80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
81                               90                               100
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
101                              110                              120
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
121                              130                              140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
141                              150                              160
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
161                              170                              180
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
181                              190                              200
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
201                              210
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys*1

```

トシリズマブ L 鎖のアミノ酸配列 (Asp1 - Cys214)

アンダーライン部分はマウス由来の CDR 領域を示す。

*1: H222-L214 disulfide bond

トシリズマブの H 鎖及び L 鎖の末端残基

H 鎖		L 鎖	
N 末端残基	C 末端残基	N 末端残基	C 末端残基
pGlu1 (主成分), Gln1	Gly448 (主成分), ██████████447, Lys449	Asp1	Cys214

G(0) <pre> Fuc ↓ GlcNAc→Man↘ Man→GlcNAc→GlcNAc GlcNAc→Man↗ </pre>	G(1)-1 <pre> Fuc ↓ Gal→GlcNAc→Man↘ Man→GlcNAc→GlcNAc GlcNAc→Man↗ </pre>
G(1)-2 <pre> Fuc ↓ GlcNAc→Man↘ Man→GlcNAc→GlcNAc Gal→GlcNAc→Man↗ </pre>	G(2) <pre> Fuc ↓ Gal→GlcNAc→Man↘ Man→GlcNAc→GlcNAc Gal→GlcNAc→Man↗ </pre>

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

トシリズマブの N 結合型糖鎖の構造

審査結果

平成 17 年 2 月 2 日

〔販 売 名〕	アクテムラ原液（製剤原料）、アクテムラ点滴静注用 200
〔一 般 名〕	トシリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 4 月 18 日
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品

〔審 査 結 果〕

有効性については、国内キャッスルマン病患者 35 例を対象とした第Ⅱ相臨床試験及びその継続投与試験において、主要評価項目である C 反応性タンパク、フィブリノーゲン、赤血球沈降速度、ヘモグロビン、アルブミン及び全身倦怠感について投与前と比較して有意な改善がみられた。

安全性については、本薬投与による Infusion Reaction、アナフィラキシーショック、抗体発現、感染症について十分な注意が必要であり、長期投与時の安全性等についても市販後に検討が必要であると考ええる。

提出された資料から、本薬の有効性及び安全性が示されたと判断するが、本疾患が希少疾病であり、臨床試験における患者数が 35 例と限られていたことから、市販後において有効性及び安全性について調査を行なう必要があると考える。

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・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

【用法・用量】

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

【承認条件】

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について調査*を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。

*；承認書上、市販後調査となった

審査報告（１）

平成 16 年 9 月 28 日作成

1. 申請品目

〔販売名〕	アトリズマブ原液（製剤原料）、アクテムラ点滴静注用 200
〔一般名〕	アトリズマブ（遺伝子組換え）
〔申請年月日〕	平成 15 年 4 月 18 日
〔申請者〕	中外製薬株式会社
〔申請時の効能・効果〕	キャッスルマン病
〔申請時の用法・用量〕	通常、アトリズマブとして 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。 なお、患者の症状により適宜調整するが、1 回 8mg/kg を上限とし、 1 週間まで投与間隔を短縮できる。
〔特記事項〕	希少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要 イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

キャッスルマン病はリンパ増殖性の疾患であり、1956 年 Castleman によって胸腺腫類似の縦隔リンパ節過形成を呈する疾病として報告された（Cancer 1956; 9: 822-838）。組織学上は、腫脹リンパ節中にガラス質様物質が充満している Hyaline-vascular（以下、HV）型、腫脹リンパ節の胚中心に活性化した形質細胞が濾胞を形成している Plasma cell（以下、PC）型あるいはこれらの組織像の混合型に分類され、形態学的分類により、単独のリンパ節が腫脹している限局型と全身の複数のリンパ節に腫脹が認められる多発型（Multicentric Castleman's Disease、以下、MCD）に分類される。HV 型では一般的に限局型で無症候性の場合が多い。PC 型では MCD の場合が多く、発熱、全身倦怠感、体重減少、皮疹、貧血、各種臨床検査値の異常（CRP 高値、ESR 亢進、高 γ グロブリン血症、低アルブミン血症、蛋白尿、自己抗体陽性等）等の症状を呈し、患者の QOL に影響を及ぼすとされている。また、MCD では、肝臓及び脾臓の腫大を伴う患者も認められる。さらに、患者の 20～30% は二次性のアミロイドーシスを合併し、長期経過中に Kaposi 肉腫、悪性リンパ腫あるいは間質性肺炎を合併することも報告されており、一般的に予後は不良であるとされている。

キャッスルマン病の病因については明らかではないものの、キャッスルマン病患者の腫脹リンパ節の胚中心に存在する活性化 B 細胞から大量のインターロイキン 6（以下、IL-6）が産生されていたことが報告され（Blood 1989; 74: 1360-7 *）、IL-6 がキャッスルマン病の病態形成に関与している可能性が示唆された。ヒト IL-6 トランスジェニックマウスでは、IgG 増加及び貧血の誘発などキャッスルマン病と類似した病態を発症することが報告されている（Proc Natl Acad Sci USA, 1989; 86: 7547-7551、J Clin Invest, 1990; 86: 592-599）。さらに、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体をキャッスルマン病患者に投与した時、CRP の減少、貧血の改善が認められ、アルブミンの増加、免疫グロブリンの減少、血清アミロイド A 蛋白の減少、二次性アミロイドーシスの症状改善、自己抗体の陰性化、腫脹リンパ節の縮小、リンパ濾胞の減少及び新生血管の消滅傾向などのキャッスルマン病に関わる所見の改善が認められた（Blood, 2000; 95: 56-61）。また、マウス抗ヒト IL-6 モノクローナル抗体をキャッスルマン病患者に投与した時、患者の臨床

症状が改善されたとの報告がある (New Eng J Med, 1994; 330: 602-605)。これらのことから、IL-6 による作用を阻害することで、キャッスルマン病の病態が改善される可能性が考えられた。

現在、国内外においてキャッスルマン病の適応を持った治療薬は承認されていない。キャッスルマン病に対する治療は、限局型の場合、手術によるリンパ節摘除により症状が改善するケースが多いが、摘除が不完全な症例では症状の改善は難しく、MCD の場合は、一部のリンパ節を摘除しても症状の改善は認められない。現状では、キャッスルマン病、特に MCD に対する治療法は極めて限られており、高度の貧血や低アルブミン血症、胸腹水などを認める場合には、副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤などによる対症療法が数カ月から数年単位で実施される。しかしながら、副腎皮質ホルモン剤は比較的高用量の使用となるため、その副作用により減量せざるを得ない場合も多く、結果的に症状が再燃することが多い。また、重症例では抗癌剤による化学療法が用いられる場合もあるが、ほとんどの症例で効果が一過性か不完全である。

本邦におけるキャッスルマン病の患者数に関しては公式な統計資料はなく、1990 年から 1999 年の 10 年間の文献を検索したところ、500～600 例が報告されている。

アトリズマブ（以下、本薬又は MRA）は、IgG1 サブクラスのヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体であり、大阪大学と中外製薬株式会社との共同研究により、マウスで作成された抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣（以下、CHO）細胞を用いて産生された。本薬は、IL-6 とそのレセプターとの結合を阻害し、IL-6 の生物学的作用発現を抑制することにより、キャッスルマン病の症状及び病態の改善に寄与することが期待され開発が進められた。

国内においては、19[]年[]月より健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（MRA001JP）を開始し、20[]年[]月よりキャッスルマン病患者を対象として実施した第Ⅱ相試験（MRA005JP）の結果、キャッスルマン病に対する有効性が認められたことから、[]年[]月[]日に希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2000*年12月20日に指定された。本薬は、海外においても承認されておらず、国内において現在、関節リウマチ、クローン病、若年性特発性関節炎に対して開発中であり、臨床試験が実施されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

1) 原薬の製造

(1) セルバンクの調製

本薬の発現遺伝子は、Yasukawa らにより樹立されたヒト骨髓腫細胞株 U266 から粗精製したヒト可溶性 IL-6 レセプター（以下、ヒト sIL-6R）（J Biochem 1990; 108: 673-676）に対するマウスモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞株（[]）から調製された重鎖（H 鎖）及び軽鎖（L 鎖）の[]領域を、ヒト IgG の可変領域（H 鎖はヒト[]抗体（[]由来の[]タンパク質）のフレームワーク領域、L 鎖はヒト[]抗体（[]由来の[]タンパク質）のフレームワーク領域）に組み込み、ヒト DNA ライブラリーからクローニングされた定常領域（H 鎖については[]らによってヒト DNA ライブラリーからクローニングされた[]にあるヒト[]領域、L 鎖については[]らによってヒト DNA ライブラリーからクローニングされた[]にあるヒト[]領域）とそれぞれ結合することにより構築されている。なお、[]に対する[]を[]に、[]では、[]、[]が[]

に (Cancer Research 1993; 53: 851-856)。

本薬の遺伝子発現プラスミド () は、プラスミド に H 鎖 cDNA 及び L 鎖 cDNA が組み込まれて構築された。発現プラスミドは宿主細胞であるチャイニーズハムスター (以下、CHO) 株由来株 (Mol Cell Biol 1982; 2: 93-96) にエレクトロポレーション法により導入された。CHO 株由来株は 欠損株であり、発現プラスミドが導入された細胞は となることから、 培地による培養により形質転換細胞が得られた。この形質転換細胞を、ウシ胎児血清 (以下、FBS) を含む培地で培養して得られた CHO 株が種細胞として選択された。CHO 株の凍結細胞を融解、培養により FBS を含まない培地に馴化した後、クローニングを行って得られた 株が初代マスターセルバンク (以下、MCB) として樹立された。初代 MCB から初代ワーキングセルバンク (以下、WCB) が調製された。

初代 MCB 樹立の際に使用した培地にはウシ血清アルブミン (以下、BSA) 及び 等の動物由来原料が含まれていたことから、感染性因子によるリスク低減のため、動物由来原料を可能な限り除去した培地で初代 MCB を馴化、拡大培養して新たな MCB 及びそれをもとにして WCB が調製された。MCB 及び WCB の管理は、MCB については 年に 度、WCB については使用時にそれぞれ 率を確認することにより行うこととされている。セルバンクの更新方法は、現在の MCB 及び WCB 調製時と同様な方法で MCB より調製するとされ、特性解析及び純度試験を実施して現在の MCB 及び WCB と同等な成績であることを確認することとされている。

セルバンクの特性解析は初代 MCB について詳細に検討され、それを基に初代 WCB、MCB、WCB 及び細胞齢の上限まで培養された細胞 (以下、CAL) が比較検討されている。

初代 MCB について、構造遺伝子の全塩基配列は発現プラスミドの塩基配列と一致することが確認された (検出限界: %) が、 分析では の と を 、これは が を とされ、本薬の発現遺伝子としては正常に機能していると説明された。初代 WCB、MCB、WCB 及び CAL も構造遺伝子の全塩基配列は発現プラスミドと一致し、 では初代 MCB の と一致する を 。

初代 MCB、初代 WCB、MCB、WCB 及び CAL について、 分析 ()、 、 分析、 、 等が検討されている。初代 MCB をコントロールとして初代 WCB 及び MCB が、MCB をコントロールとして WCB 及び CAL が、それぞれ が同等であった他、その他試験において細胞特性の同等性が確認されている。

外来性及び内因性感染性因子について無菌試験、マイコプラズマ試験及びウイルス試験が初代 MCB、初代 WCB、MCB、WCB 及び CAL について実施されている (原薬の特性の項参照)。

(2) 培養及び精製工程

製造工程は、培養工程と精製工程により構成されている。培養工程は、 工程 工程 工程及び 工程 の工程から構成されている。 工程及び 工程では WCB を融解、 及び L で順次拡大培養が行われ、 工程では、 L で培養され (L 、 L 培養)、

生産培養工程である工程に移される。工程のは、
る。工程では、工程から移
植された細胞がLので培養される。

工程で得られた培養上清はそれぞれ精製工程に供される。精製工程は6工程からなり、
第1工程は、カラムクロマトグラフィーによる精製、第2工程は、
処理及び、第3工程は、不純物の除去を目的とした
カラムクロマトグラフィー、第4工程は、主に
不純物の除去を目的としたカラムクロマトグラフィー、第5工程は、
MRAの濃縮、脱塩を目的とした限外ろ過（分画分子量万）、第6工程では、ウイルス除去及び
ろ過滅菌を目的として、孔径nm フィルターろ過及び滅菌ろ過により構成される。

申請者は、である工程、を行う工程及び
工程を重要工程と設定している。

WCBから製造されたロット（ただし、工程においてに
がしたため、のによりが
）について培養及び精製工程のプロセスバリデーションが実施され、培養工程については
の率及び並びにについて、精製工程においてはの率について、ロット
間変動が確認されている。プロセス評価を行った培養工程においての培養が
後の細胞をCALとし、無菌試験及びマイコプラズマ試
験において陰性、外来性ウイルス汚染も見られなかったこと、また、CALの特性試験である
試験、試験及び遺伝学的安定性試験を実施し、細胞の特性及び遺伝子発現構
成体を維持していることが確認されたことから、培養工程は適切に管理されているとしている。
また、工程由来不純物として、DNA、細胞由来タンパク質、エンドトキシン、培地由来不純物及
びについて精製工程の除去能力が評価され、精製工程のこれら不純物除去能力が確
認されている。

(3)製造方法の変更

開発の過程で、製造方法は変更されている（）。重要な変更は、
WCBが初代WCBから現行のWCBに変更され、かつの変更があった製法から
製法への変更である。なお、臨床試験において初代WCBを使用したA製法のロットは第Ⅰ相試
験（MRA001JP）、臨床薬理試験（MRA004JP）とキャスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試
験（MRA005JP、MRA006JP）の一部に、現行のWCBを使用したB製法のロットは第Ⅱ相試
験（MRA005JP、MRA006JP）の一部に使用されている。

軽微と考えられる製造施設、製造スケール及び工程の変更を含む
の変更、並びに工程の変更を含む製法から製法への変更について、
品質試験の各項目及び糖鎖分析（糖鎖マッピング及び糖組成分析）の結果が比較され、製法内
及び製法内では品質上の差異が認められないと判断されている。

重要な変更が行われた製法A及び製法Bについて、代表的な各ロットの構造、物理化学的性
質及び生物学的性質の種々の試験結果が、糖鎖（糖鎖マッピング及び糖組成分析）については代
表的なロットずつの試験結果が比較されている。その結果、
におけるのプロファイルに若干の差が認められたが、その他の品質試験、構造、

物理化学的性質及び生物学的性質の試験結果には差が認められなかった。[]における [] 間の IL-6 レセプター（以下、IL-6R）結合活性（[]）は同等であることが確認されていること、並びに製法 A 及び製法 B による原液について IL-6R 結合活性（[]）及び [] 細胞増殖阻害活性に差が認められなかったことから、両原液は生物学的に同等と判断されている。また、製法 A 及び製法 B による原液から製造された治験薬を用いた臨床試験における生物薬剤学的な解析結果より、生物薬剤学的な差異が認められなかったことから（へ項参照）、製法 A と製法 B による原薬は同等／同質であると結論されている。

2) 原薬の特性について

本薬の構造について、アミノ酸組成、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、ペプチドマップ、糖鎖マッピング、糖組成が明らかにされ、物理化学的性質として、分子量（MALDI-TOF-MS）、電気泳動的性質（等電点電気泳動（IEF）、SDS-PAGE）、紫外吸光スペクトル、円二色性スペクトル、溶解度及びクロマトグラフィー的性質（ゲルろ過クロマトグラフィー（GPC）及び IEC）について解析が実施された。また、免疫学的性質として免疫グロブリンサブクラス及びヒト IL-6R に対する解離定数が検討され、生物学的性質として IL-6R 結合活性（[]、[]）、[] 細胞の増殖阻害活性、及びカニクイザルにおける IL-6 の作用の阻害活性が検討された。

アミノ酸配列について、L 鎖は cDNA から予想されるアミノ酸配列を有しているが、H 鎖は N 末端がピログルタミル化されており、cDNA から予想される 449 残基より 1 つ少ない 448 残基のもの（C 末端 Lys 残基の欠落）が主要成分であることが確認された。

ジスルフィド結合について、エンドプロテイナーゼ Lys-C 消化又はトリプシン消化による LC-MS を用いたペプチドマップにより、Cys23(L)-Cys88(L)、Cys134(L)-Cys194(L)、Cys214(L)-Cys222(H)、Cys22(H)-Cys96(H)、Cys146(H)-Cys202(H)、Cys263(H)-Cys323(H) 及び Cys369(H)-Cys427(H) の 14 カ所のジスルフィド結合が同定されている。また、ヒンジ領域に存在する 2 カ所のシステイン Cys228(H) 及び Cys231(H) に関しては、上記と同様な解析から、ジスルフィド結合に関与することが確認されているが、特定までには至っていない。また、[] により変性した本薬の遊離スルフヒドリル基量は、[] mol/mol システインであったことから、本薬中の 32 残基のシステインはほとんどすべてジスルフィド結合を形成していることが示唆された。

糖鎖は H 鎖の 299 位の Asn 残基に結合しており、末端ガラクトースの数が異なる 4 種のバイアンテナ型 N 結合型糖鎖が同定されており、最も比率の高いアガラクトシルタイプ G(0) が [] % を占めた。

MRA の糖鎖マッピングによる糖鎖構成比

Oligosaccharide type	G(0)	G(1)-1	G(1)-2	G(2)
Peak area ratio(%)	[]	[]	[]	[]

ポリペプチド部分は、分子式：C₆₄₂₈H₉₉₇₆N₁₇₂₀O₂₀₁₈S₄₂、理論分子量は 144,985.03（H 鎖のアミノ酸残基 448 個、L 鎖のアミノ酸残基 214 個）であり、MALDI-TOF 質量分析による分子量は 148,000、多角度光散乱検出器を用いた GPC では 140,000 であった。

IEF の結果、pI [] ～ [] に [] 本のバンドが認められ、主バンドは pI [] であった。

免疫学的性質として、ヒトの IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4 に特異的な抗体を用いて評価した結果、本薬は IgG1 に特異的な免疫学的反応性を持つ抗体であることが確認され、ヒト IL-6 レセプターを発現する [] 細胞に対する解離定数は [] ± [] nmol/L (平均値 ± S.E.) であった。

生物活性では、96 穴プレートに固定した sIL-6R に対する本薬の結合を抗ヒト IgG 抗体で検出する直接法と、sIL-6R に対する結合を [] と [] させることにより測定する [] のいずれにおいても、用量依存的な結合量の増加が認められている。また、IL-6 依存性の [] 細胞である [] に対する用量依存的な増殖阻害活性が認められたほか、in vivo においてカニクイザルに IL-6 を投与したときの血小板増加を抑制し、IL-6 の活性発現を阻害することが確認されている。

[] では 7 本のピークが確認され、(A)*、(B)*、(C)*、(D)*、(E)*、(F)*、(G)*、このうち (E)* の構造を特定できなかった以外は [] 鎖の N 及び C 末端の多様性及び脱アミド体によることが確認され及び推定され、7 本のピークのいずれも生物活性は同等であったことから、目的物質又は目的物質関連物質と説明されている。

本薬は、ほ乳類細胞を宿主細胞として製造されることから、外来性感染性物質について、初代 MCB、初代 WCB、MCB、WCB 及び CAL に対して無菌試験、マイコプラズマ試験及びウイルス試験が実施された。電子顕微鏡観察で A 型及び C 型レトロウイルス様粒子が確認されたが、[] アッセイ、[] アッセイ、[] 細胞及び [] 細胞との共培養試験の結果感染性は認められず、CHO 細胞で存在が知られている感染性のない内在性のレトロウイルス様粒子と同様であったとされている。そのほかの外來性ウイルスの混入は認められなかった。未加工・未精製バルクについてウイルス試験が実施され、電子顕微鏡観察においてレトロウイルス様粒子が観察されている。また、製造工程中で初代 MCB の調製時に FBS (米国)、BSA (米国)、[] (米国、カナダ)、ヒト血漿由来トランスフェリン、ブタインスリン等が使用されていたことから、製造工程のウイルス除去・不活化能が検討されている。精製工程のウイルスクリアランス能が検討され、各種カラムクロマトグラフィー、[] 処理及びウイルス除去フィルターのウイルスの除去・不活化効率が、マウス白血病ウイルス、仮性狂犬病ウイルス、レオウイルス及びマウス微小ウイルスについて評価され、これら 4 種のウイルスについて高い除去・不活化効率を有することが示されている。得られた総クリアランス指数から未加工・未精製バルク中のレトロウイルス様粒子の除去について算定したところ、1 回に投与される本薬中のウイルス様粒子は [] 以下と算出された。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、申請時には性状、確認試験 (SDS-PAGE、ペプチドマップ)、pH、純度試験 (GPC)、エンドトキシン試験、定量法 (GPC、IL-6R 結合活性 ([])) が設定されている。純度試験では GPC により検出される本薬の二量体及び [] ピークについて限度値が定められている。

確認試験のペプチドマップの判定基準について、「一致する」のみの規定とされていたことから、一致についての判定基準を示すよう求め、[] ピーク [] ピークの []、[] ピーク [] が設定されたことからこれを了承した。

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

本薬では[]において H 鎖末端の多様性等に基づく数種の[]が確認されているが、分離された各ピークについて目的物質あるいは目的物質関連物質とすることにより、原薬及び製剤では純度試験で規格を設けて管理されていない。しかしながら、設定されている生物活性試験（IL-6R 結合活性）と臨床効果との関係が必ずしも明確にされているわけではないこと、類縁物質の抗原性について必ずしも明確にされているわけではないこと、原薬及び製剤の苛酷試験において GPC 及び生物活性試験にはあまり変化が認められないにもかかわらず、[]の溶出パターンには著しい変動が認められていることから、機構は、[]を規格試験として設定して管理することが必要ではないかと考え、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。これまでに製造した B 製法原薬のロット間で[]の比率に関し恒常性が確認されていること、各[]の生物活性に差が認められていないこと、CHO 細胞を用いて産生されるモノクローナル抗体では C 末端が酵素的な切断を受けることや、既存の抗体医薬品において N 末端アミノ酸、C 末端アミノ酸の違いによる[]が既に報告されていること、さらに、ヒトから得られた IgG においても C 末端残基のヘテロジェネイティーの存在が報告されていることから、[]に起因する抗原性の可能性は低いと考える。また、製法 A と製法 B では、[]における[]のプロファイルに差が認められ、製法 A の原液は C 末端の異性体である (C) * 、 (D) * の含量が製法 B のそれに比べて有意に[]が、両原液を用いた治験薬の薬物動態学的な比較において両者に差が認められていないことから、これらの[]の比率の違いによる血中薬物動態への影響はほとんどないと考えられた。さらに、[]溶出パターンの変化は苛酷な加熱条件においてのみ見られる現象であり、長期保存試験又は加速試験の試料においてはほとんど無視できる程度である。したがって、[]を規格試験法として設定せずとも本薬の品質は保証できると考える。

機構は、類縁物質の混合物である本薬は生物活性的には安定しているように見えるが、個々の類縁物質 1 つ 1 つについて詳細にその生物作用を見ているわけではなく、臨床における有効性及び安全性を発現できる条件は臨床試験で使用したロットと同様な混合物の場合と考えられることから、[]で検出される[]ピークについて規格を設定し管理する必要があると考え、再度申請者の見解を求めた。

申請者は[]を純度試験として設定し、[]ピーク、その他の類縁物質及び[]ピークについて規格を設定すると回答した。また、各構成成分について[]に規格を定めることについては、試験法の[]ため現段階では[]ピークについての測定結果を記録して製造実績を集積するに留め、[]のピークについて規格としては設定しないこととしたいと回答した。

機構は、本来、恒常的に同じ品質の医薬品を製造する上で、適切な純度試験とそれに応じた規格が設定されることは不可欠であると考えるが、少なくとも主要構成成分の[]は管理されていること、各成分に明確な生物活性の差は認められていないこと、精度は保証されていないが[]のピークの存在比も記録されていることから直ちに著しい品質の劣化を招くほどの危険は考えにくく、現段階ではやむをえないものと解し、測定系の改良について今後検討し、規格として設定することを条件に回答を了承した。

本薬は種々の生物由来原料を使用して製造されることから、原薬の規格として宿主由来タンパク質に関する試験が設定されていないことについて、各製造工程における適切な除去をどのように保証できると考えるか、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。培養[]工程における培養[]の細胞生存率は[]であり、培養上清液中の細胞由来タンパク質量も[]であること、精製工程は細胞由来タンパク質を恒常的に除去する能力を有し、原薬中では低レベルに維持されることを確認していることから適切な除去は保証できると考え、工程内管理規格及び製品規格に設定しなかった。

機構は、バイオ医薬品の品質の恒常性確保は、工程管理及び製品規格が相互に補完することによって保証され、有効成分及び不純物除去の量が一定に保たれていることについては製造実績によって保証され则认为。一方、本薬では申請書における製造方法の記載にかなりの自由度があり、製法変更の余地を残していることから、現段階では本薬の製造に関してより慎重に取り組むことが必要であると考え、申請者に再度見解を求めた。

申請者は申請書に製造方法をより詳細に記載するとともに、宿主細胞由来タンパク質については工程内管理試験として設定すると回答し、申請書の修正案を提出した。機構は修正案を確認し、これを了承した。

エンドトキシン試験について、設定された規格が実測値よりはるかに高いものであったことから、製造工程の恒常性を管理する面も含めて再度検討するよう求め、適切に対応されたことからこれを了承した。

機構は、定量法において生物活性試験として IL-6R 結合活性（[]法）を選択した理由について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬の生物活性測定法として、リガンドレセプターアッセイである IL-6R 結合活性と培養細胞を用いたバイオアッセイ（Cell-based Assay）である[]法を開発し、両試験法がともに本薬を特異的に検出すること、両試験法による生物活性は良好な相関関係にあることを確認した。IL-6R 結合活性試験法（[]法）は、[]法と比較して室内再現精度が良好であったことから、品質試験における生物活性測定法として IL-6R 結合活性（[]法）を選択した。本法は IL-6R に対する[]と本薬の[]反応を評価する方法であり、本薬は IL-6R 上の[]の近傍に結合することにより IL-6 とレセプターの結合を阻害することから、本薬の IL-6R への IL-6 結合阻害を評価する方法であると考え。したがって、IL-6R 結合活性（[]法）により測定される活性は、本薬の臨床効果を反映するものと考え。

機構は、本薬の生物活性を評価するために IL-6 との[]による測定系が検討されている（ホ項参照）にも拘らず、本薬と[]を[]させる方法を採用した理由について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬の作用機序を in vitro で証明するために、開発初期には本薬と[]による[]測定法を検討した。しかしながら、市販の[]の活性が一定でないなどの理由により十分な再現性が確保できなかったため、良い再現性の得られた[]の[]法を品質試験法として採用した。[]との[]法は、先にも述べたように、[]法と良い相関を示しており、本薬の臨床効果を反映するものと考え。

機構は、本薬の作用機序を考えると、生物活性を測定する方法としては IL-6 との[]法の方が適していると考えが、良好な系が確立されていないこと、[]との[]法においてバイオアッセイとの相関が確認されていることから、回答を了承した。

4)標準物質

確認試験及び定量法の標準として、自家一次標準物質及び自家用標準物質が立てられている。本薬の力価（[]）は初代自家一次標準物質の[]mg が[]U と定義されている。自

家一次標準物質については、本薬の構造及び特性を検討したときの試験項目を実施するとされ、常用標準物質については、自家一次標準物質を対照として規格が設定されている。

機構は、標準物質について規格が設定されていなかったことから規格を設定するよう求め、適切に対応されたことからこれを了承した。

5) 製剤の製造について

製剤は、原薬に安定化剤としてポリソルベート 80 及び白糖を添加し、pH 調整剤及び注射用水を加えて調製したもので、用時生理食塩液により希釈する溶液注射剤である。

製造方法は、凍結保存されていた原薬を融解したものを、あらかじめ混合・ろ過しておいた添加物と混合した後希釈して薬液を調製し、無菌ろ過後 20mL のガラスバイアルに充填、ゴム栓を打栓して製する。無菌ろ過工程及び充填・打栓・巻き締め工程が重要工程とされ、処置基準値が定められている。

開発の過程で製剤の処方 は 2 回変更されており、B 製法原薬への切り替え時に申請処方製剤に変更され、第Ⅱ相試験 (MRA005JP) 及び第Ⅱ相継続投与試験 (MRA006JP) の一部に使用されている。

用時生理食塩液で希釈して点滴静注する製剤であることから、希釈後の安定性及び輸液容器への吸着性が検討されている。市販の生理食塩液中に 0.1~8mg/mL の濃度で添加したものについて、30℃、照度 750lux で 27 時間まで保存したとき、外観、純度、不溶物、含量及び活性について変化又は低下は認められなかったことから、希釈後 24 時間まで安定であり、輸液容器への吸着もないと判断されている。また、輸液チューブ、インラインフィルター及び注射針に対する吸着もないことが確認されている。

6) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状、確認試験 (SDS-PAGE)、pH、純度試験 (GPC)、製剤試験及び定量法 (GPC、IL-6R 結合活性 (■法)) が設定されている。

原薬と同様、純度試験として■が追加設定された。

ハ. 安定性に関する資料

1) 原薬の安定性

原薬について、長期保存試験 (-50℃及び-80℃、24 カ月)、加速試験 (5℃、6 カ月) 及び苛酷試験 [温度 (40℃・3 カ月、50℃・3 カ月、60℃・3 週間)、光 (120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m²)] が実施された。

長期保存試験ではいずれの温度条件でも品質に変化は認められず、加速試験では、GPC において二量体のわずかな増加が認められ、■上で (A) * (脱アミド体) の増加傾向及び H 鎖の■の■による (F) * の減少が認められた。苛酷試験においては、高温条件下では SDS-PAGE、GPC 及び■に変化が認められ、■では (A) * が著しく増加しそのほかのピークがほとんど消失した。60℃保存では力価の低下が認められた。光照射条件下では SDS-PAGE 及び GPC で二量体の増加及び低分子量分解物の増加と含量の低下、■で (A) * の増加が認められた。

申請者は以上の試験結果より、原液について貯法を-50℃以下で遮光して保存するとき 24 カ月

と設定している。機構は、貯法の設定を妥当と判断した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

2) 製剤の安定性

製剤について、長期保存試験（5℃、24 カ月）、加速試験（25℃、6 カ月）及び苛酷試験〔温度（40℃・3 カ月、50℃・3 カ月、60℃・3 週間）、光（120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²）、倒立（5℃、3 カ月）、振動（JIS Z 0232 法により 60 分間振動）〕が実施された。

長期保存試験では SDS-PAGE 上で低分子量分解物の増加、GPC 上で二量体のわずかな増加及び¹H-NMR 上で (A) *（脱アミド体）の増加が認められたが、顕著な品質変化は認められなかった。加速試験では、¹H-NMR 上で (A) * の増加及び GPC 上で二量体の増加が認められた。苛酷試験においては、高温条件下では SDS-PAGE、GPC 及び¹H-NMR に変化が認められ、¹H-NMR では (A) * が著しく増加しそのほかのピークがほとんど消失した。50℃及び 60℃保存では力価の低下が認められた。光照射条件下では SDS-PAGE 及び GPC で二量体の増加及び低分子量分解物の増加と含量の低下が認められた。倒立条件下で、正立時と変化は認められず、また振動に対しても二量体の増加及び力価の低下は認められなかった。

申請者は以上の試験結果より、製剤について貯法を 2～8℃で遮光して保存するとき 24 カ月と設定している。機構は、貯法の設定を妥当と判断した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

二. 毒性に関する資料

1) 単回毒性試験

単回投与毒性試験としては、ラットとカニクイザル（いずれも静脈内投与）で実施され、bolus 投与可能な限界量と考えられる量において、投薬に起因した毒性学的変化は認められていない。ラットの投与後14日で抗MRA抗体は検出されていない（総抗体価測定法）。カニクイザルでは投与後14日以降の1及び10mg/kg投与群の雄で抗MRA抗体が検出されている（中和抗体価測定法）。概略の致死量は、ラットで150mg/kg（投与容量22.5mL/kg）以上、カニクイザルで100mg/kg（投与容量15mL/kg）以上と判断されている。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラットで2週（用量設定試験）及び4週、カニクイザルで2週（用量設定試験）を含む4週及び26週（いずれも静脈内投与）が実施されている。

ラット2週間投与試験の50mg/kg/日投与群（最高用量群）で赤血球系パラメータの低下や血清タンパク質の増加などが認められたが、軽度であること及び血漿中MRA濃度が投与期間を通じて上昇し2週間後でも定常状態に達してないことから、4週間投与試験における最高用量を50mg/kg/日と設定している。

ラット4週間投与試験の50mg/kg/日投与群の雌では摂餌量の低下に伴う体重の増加抑制と摂水量の低下が認められ、血液生化学的検査で血漿中MRA濃度の上昇に伴うγ-グロブリン分画比率の上昇、血液学的検査で血色素量及び平均赤血球血色素量の減少と平均赤血球血色素濃度の低下などがそれぞれ認められている。50mg/kg/日投与群の雄でのγ-グロブリン分画比率の高値以外

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

は休薬による回復性が認められている。投与期間終了時及び休薬期間終了時に行った抗体測定では投与用量、観察期間、性差などで一貫した検出結果が得られていない。血漿中のMRA濃度は各投与群とも反復投与により上昇し、最終投与後24時間の血漿中濃度では初回投与後と比べ約8～12倍であり、低用量ほどその上昇率は高かった。

カニクイザル2週間投与試験（用量設定試験）で最高投与量の50mg/kg/日投与群でも死亡や明らかな毒性変化は認められていない。最低用量の0.4mg/kg/日投与群の全例、2mg/kg/日投与群の雌雄各1例で抗MRA抗体が検出されているが、10及び50mg/kg/日投与群では全例陰性であった。4週間投与試験での所見は、50mg/kg/日投与群の血液学的検査で軽度の好中球数減少が認められ、その傾向は回復期間も継続していた。血液化学的検査で血漿中MRA濃度の上昇に伴うγ-グロブリン分画の比率の増加などが認められている。14日目における抗体測定では2mg/kg/日投与群の雌雄各4例中、雄3例、雌2例、10mg/kg/日投与群では雌雄各1例で抗MRA抗体が検出された。10mg/kg/日投与群の抗体陽性動物は28日間の休薬期間により1例は陰性化している。50mg/kg/日投与群はいずれの期間でも全例陰性であった。

カニクイザル26週間投与試験は、週1回投与で実施され、100mg/kg/週（週1回投与としては最高投与量）は14.3mg/kg/日に相当し、4週間投与での中間用量（10mg/kg/日）を上回る。1mg/kg/週投与群の雄で24週目（25回投与後）に投薬と関連しないと思われる急性鼓張症による死亡が1例認められたが、それ以外は一般状態など投薬に関連した毒性変化は全群で認められていない。血清中の抗MRA抗体は各投与群で投与開始2週間後以降に抗体価の上昇がみられ、測定中最も高い抗体価は10mg/kg/週投与群（中用量）の雄で投与開始後12週間の62,500倍（中和抗体測定法）であった。1mg/kg/週投与群の雌1/4例と100mg/kg/週投与群の雄3/5例、雌4/5例は抗MRA抗体が全期間陰性であった。抗体産生によると思われる影響は認められていない。血漿中MRA濃度は投与開始12週でほぼ定常状態に達している。

以上の結果より無毒性量はラット4週間投与試験で10mg/kg/日、カニクイザル4週間投与試験で10mg/kg/日、26週間投与試験で100mg/kg/週と判断されている。なお、カニクイザルの投与26週における血漿中MRAトラフ濃度は、臨床第Ⅱ相試験における8mg/kgの8回投与終了時の最高血清値濃度のおよそ10倍に相当する。

3)生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生への影響に関する試験、ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験、カニクイザル胚・胎児発生への影響に関する試験（いずれも静脈内投与）が実施されている。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、5mg/kg/日投与群以上の雄で血色素量及びヘマトクリット値の軽度な低下と50mg/kg/日投与群で体重及び摂餌量の軽度な低下が認められたが、剖検において異常は認められていない。性周期、交尾能、受胎能、精子検査ならびに胚の着床率及び着床後生存率において異常は認められなかった。5mg/kg/日投与群で性周期正常率が50%と有意に低下したが、高用量群で有意な低下が認められていないため本薬投与に関連した変化とは判断されていない。ラット胚・胎児発生への影響に関する試験で異常は認められなかった。ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験の用量設定予備試験では、5mg/kg/日投与群で50mg/kg/日投与群と比べ母動物の体重や摂餌量の低下、末期死亡胎児数の増加や胎児体重の低下が認められた。血清中の抗MRA抗体価は5mg/kg/日投与群で50mg/kg/日投与群より高値を示した。

ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験での投与量は0.5、5、50mg/kg/日で行われ、5mg/kg/日投与群で流産、摂餌量の減少、体重の増加抑制、胎児死亡率の増加、胎児体重の減少などが認められたが、0.5及び50mg/kg/日投与群では同様な変化は認められていない。全投与群で胎児の外形異常、内臓異常、骨格異常及び骨格変異の発生頻度ならびに骨化仙尾椎数に投薬による影響は認められていない。

カニクイザル胚・胎児発生への影響に関する試験は、0、2、10、50mg/kg/日を各群10匹に妊娠20～50日の器官形成期に投与し、妊娠100～102日に帝王切開し検討している。流産ないし胚・胎児死亡が対照群及び2mg/kg/日投与群で各1/10例、10mg/kg/日投与群で2/10例、50mg/kg/日投与群で3/10例に認められ、投与により発生が軽度ではあるが増加している可能性は否定できない。血漿中MRA濃度は各投与群とも妊娠50日（最終投与）で最高値を示しそれ以降低下した。10mg/kg/日投与群以上では胎児への移行も認められている。血漿中抗MRA抗体は2及び10mg/kg/日投与群の母動物、2mg/kg/日投与群の胎児で少数例認められたのみで、10mg/kg/日投与群の胎児、50mg/kg/日投与群の母動物及び胎児では検出されていない。以上の結果よりラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験での無毒性量は親動物の雌雄、胎児とも50mg/kg/日、ラット胚・胎児発生への影響に関する試験では母動物、胎児とも50mg/kg/日、ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験は母動物、胎児とも50mg/kg/日、カニクイザル胚・胎児発生への影響に関する試験は母動物、胎児ともに10mg/kg/日と判断されている。

4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験が実施されているが、いずれの試験でも遺伝毒性は認められていない。

5) がん原性試験

本薬は蛋白製剤であることから、その化学構造上、細胞膜を通過してDNA又は他の染色体成分に直接作用することは考えられないこと、遺伝毒性が認められなかったこと、1カ月間及び6カ月間反復投与毒性試験で特定の臓器に細胞増殖を示唆する所見は認められず、発がん性に直接結びつくような重篤な毒性所見はみられなかったこと、さらにはIL-6のシグナル伝達を抑制すると発がん率が上昇するといった2次発がんを示唆する知見も現時点では存在しないことから、がん原性試験は実施されていない。

6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験としては、ウサギ静脈内及び静脈周囲皮下投与が実施されている。局所刺激性は生理食塩液と同程度と判断されている。

7) 抗原性試験

抗原性試験は、マウスとモルモットで実施されており、マウスではIgE抗体を産生させにくいと判断されている。モルモットでは能動性全身アナフィラキシー反応陽性、受動性皮膚アナフィラキシー反応で検出される抗体産生が認められ、本薬はモルモットにおいて異種タンパク質として認識されることが示されている。

8)その他の試験

その他参考資料として、カニクイザルの単回、2週間、4週間及び26週間静脈内反復投与毒性試験におけるリンパ球及び顆粒球比率、CD4、CD8及びCD20の陽性細胞比率を計測し免疫学的検討を行っている。2週間及び4週間投与により顆粒球比率の減少、単回、4週間及び26週間投与によりCD20陽性細胞比率の減少傾向、4週間及び26週間投与によりCD8陽性細胞比率の増加傾向が認められているにもかかわらず免疫毒性として危惧される問題点は生じないと申請者は判断しているが、機構は提出された資料からはそのような断定は出来ないと考えている。また、カニクイザル26週間静脈内反復投与毒性試験における腸管IgA産生能の検討で、IgA陽性細胞数の変動が見られなかったことから局所免疫能に影響を及ぼさないと申請者は結論づけている。

本薬の心臓への影響評価は、カニクイザルの4週間及び26週間静脈内反復投与毒性試験における血清クレアチンホスホキナーゼ(CPK)のアイソザイム解析を行うことにより検討はされている。CPK活性の増減は、投与用量及び検査時期との関連に一定の傾向が認められず、その変動率も生理学的な変動範囲内と考えられることから、本薬の投薬による影響ではないと判断され、CPKの活性の増加は主として、カニクイザルのCPK活性の90%以上を占める骨格筋に由来するMMないし脳に由来するBBに依存しており、心筋に由来するMBの活性の増加は認められなかったことから、心筋由来のアイソザイム活性に変化がなかったとされている。

9)機構における審査の概略

機構は、反復投与試験における MRA 投与量と抗 MRA 抗体産生頻度、抗 MRA 抗体と毒性発現について説明を求めた。

申請者は以下のように回答をした。

＜ラット1カ月投与試験での MRA 投与量と抗 MRA 抗体産生頻度＞

投与終了時に認められたのは 2mg/kg/日投与群の雄 1/10 例のみであった。休薬期間終了時では 2mg/kg/日投与群の雄 2/8 例、雌 7/8 例、10mg/kg/日投与群の雄 4/7 例、雌 2/8 例、50mg/kg/日投与群の雄 1/8 例、雌 3/8 例であり全ての投与群で抗体が検出されたが、投与量と抗体産生に明確な関連は認められない。

＜抗 MRA 抗体と毒性発現＞

50mg/kg/日投与群の雌で体重増加抑制と摂餌量、摂水量の低下が認められたが、抗体産生との関連は低いと考えられる。

＜カニクイザル2週間、1カ月、6カ月投与試験での MRA 投与量と抗 MRA 抗体産生頻度＞

2週間投与試験では 0.4mg/kg/日投与群の雌雄とも 2/2 例、2mg/kg/日投与群の雌雄とも 1/2 例に抗体産生が認められたが、10 及び 50mg/kg/日投与群で抗体は検出されなかった。

1 カ月投与試験では 2mg/kg/日投与群の雄 3/4 例、雌 2/4 例、10mg/kg/日投与群の雄 1/4 例、雌 1/4 例において投与 14 日目に抗体が検出されたが、10mg/kg/日投与群の 2 匹は 28 日目に、2mg/kg/日投与群の雌で投与終了時が陽性だった動物が休薬期間中に陰性化した。50mg/kg/日投与群はいずれの時期でも陰性であった。

6 カ月投与試験では投与開始 2 週間以降に各群で抗体が検出された。1mg/kg/週投与群では雄 4/4 例、雌 3/4 例、10mg/kg/週投与群で雄 4/4 例、雌 4/4 例、100mg/kg/週投与群では雄 2/5 例、雌 1/5 例であった。カニクイザルでは連日投与より間欠投与、高用量より低・中用量でより抗体が産生されやすい傾向が認められた。

＜抗 MRA 抗体と毒性発現＞

2 週間投与では明らかな毒性は認められず、1 カ月投与では 50mg/kg/日投与群で好中球の減少が認められたが、同群での抗体産生はなかった。カニクイザルでの反復投与毒性試験では抗体産生と毒性発現を関連づけるデータは得られていない。

＜ウサギ胚・胎児発生試験での MRA 投与量と抗 MRA 抗体産生頻度＞

投与全群で抗体が検出されたが、MRA 投与量と抗体産生頻度には関連が認められなかった。しかし、各群における titer は 5mg/kg/日投与群で 0.5 及び 50mg/kg/日投与群と比べ明らかに高く、抗体価が高い個体では MRA 濃度が低い傾向があった。

＜抗 MRA 抗体と毒性発現＞

抗体価が高い中用量の 5mg/kg/日投与群で毒性変化が認められたが、高用量の 50mg/kg/日投与群で同様の毒性が認められないことから、中用量での変化は MRA 投与の直接的な作用ではないと考えられた。抗体価が高い個体と毒性変化が発現した個体が一致していたことより、産生された抗体との関連性が疑われる。しかし、抗体産生が妊娠ウサギに及ぼす影響については不明である。

機構はさらに投与用量と抗 MRA 抗体産生の機序について説明を求めた。

申請者はカニクイザルの反復投与試験などで低用量では抗 MRA 抗体が検出され、高用量で抗体が出来にくい理由について以下の説明を行った。

蛋白抗原を大量に投与すると抗体が出来にくくなる現象は、①高域免疫寛容(high dose tolerance)が誘導されることに起因すると考えられている。さらに、②IL-6 の作用の一つには B 細胞の最終分化段階に作用し抗体産生を誘導することが知られており、高用量では本薬の薬理作用による抗体産生の抑制が発現した可能性が考えられる。また、③血中に存在する MRA と産生された抗体による免疫複合体の形成が原理的には充分考えられ、血中 MRA 濃度が高いときには抗体が検出されない可能性がある。②の薬理効果は①の機序と協調的に作用していると考えられ、③については MRA の血中濃度が抗体検出可能と思われる濃度まで減少した休薬期間においても抗体が検出されなかったことから、免疫複合体形成による抗体非検出の可能性は低いと考えられる。

機構は正常動物での結果を IL-6 が過剰発現しているキャッスルマン病患者に外挿出来る可能性について説明を求めた。

申請者はキャッスルマン病患者で血中 IL-6 濃度が高いことが病態に関与し、本薬は IL-6 シグナルを遮断することで病態の改善を期待するものであると回答した。非臨床試験で安全性試験に用いた動物の血中 IL-6 濃度は通常低く維持されていると考えられること、さらに本薬を投与することにより IL-6 が高い状態で維持されていた生体内バランスが崩れることによって惹起される事象については正常動物では予測出来ない。キャッスルマン病患者は IL-6 濃度だけではなくさまざまな免疫系の異常が起きている点についても正常動物とは異なる反応を示す可能性がある。しかしながら、本薬投与により生理的レベルの IL-6 シグナルを遮断した時の影響を明らかにする上で、正常カニクイザルを用いた試験は重要と考えたと回答した。

機構は提出された資料からは MRA に特異的な毒性所見は見いだせなかった。しかしながら、

MRA 投与量と血中濃度の関連、さらに血漿中 MRA 濃度と抗 MRA 抗体産生の関係について解明されておらず、更なる解析が必要と考える。

ホ. 薬理作用に関する資料

1) 効力を裏付ける薬理試験

IL-6R との結合活性について、以下の検討が行われた。

ヒト可溶性 IL-6R (ヒト IL-6R 遺伝子 (1-344) を導入した CHO 細胞の培養上清より得た。以下、sIL-6R) を抗原とし、ELISA 法により本薬との結合性を検討したところ、本薬 (0.001～0.1 µg/mL) は sIL-6R と結合することが示唆された。

また、ヒト IL-6R 遺伝子を発現ベクターに組み込み導入した COS-7 細胞 (アフリカミドリザル腎臓由来) に対する本薬 (10 µg/mL) の結合性を FITC 標識間接蛍光抗体法で検討したところ、発現ベクターのみを導入した細胞への本薬の結合性に比べて高い結合性を示したことから、本薬は膜結合型 IL-6R に結合することが示唆された。さらに、IL-6R 発現 U266B1 細胞 (ヒト骨髓腫細胞由来) (1.1×10^6) における ^{125}I -MRA (11 nmol/L) 及び各種濃度の MRA を用いたスキャッチャードプロットの結果をもとに、製造方法の異なる本薬 2 ロットについて解析したところ、本薬の膜結合型 IL-6R に対する解離定数は、それぞれ $2.54 \pm 0.12 \text{ nmol/L}$ 及び $2.82 \pm 0.07 \text{ nmol/L}$ (mean $\pm$ S.E.) であった。

IL-6R に対する中和活性について、Phytohaemagglutinin (以下、PHA) 及び IL-6 による細胞内 ^3H チミジン取り込み上昇を指標として検討したところ、MRA はヒト及びカニクイザルの末梢血 T リンパ球では IL-6 による細胞内 ^3H チミジン取り込み上昇を抑制したが、ラット及びマウス脾臓 T 細胞では抑制しなかったことから、MRA はヒトやカニクイザルの IL-6R に対しては反応性を示すが、ラットやマウスの IL-6 R に対しては反応性を示さないことが示唆された。

2) 作用機序

sIL-6R と IL-6 との結合に対する MRA の阻害作用について、ヒト sIL-6R を抗原とし 10 ng/mL のビオチン標識ヒト IL-6 及び各種濃度の MRA を添加し、sIL-6R と結合した IL-6 を添加反応させ sIL-6R への IL-6 の結合を定量したところ、MRA (0.002～4 µg/mL) は IL-6 の sIL-6R への結合を濃度依存的に阻害した。本試験では IL-6 の作用は約 400 倍の MRA でほぼ完全に抑制されたが、KPM2 細胞 (IL-6 を産生し autocrine 増殖ヒト骨髓腫細胞株) を用いた IL-6 による骨髓腫細胞増殖促進活性を指標とした検討によれば、増殖活性を完全に抑制するためには、約 10^5 倍の MRA を必要とした (後述)。申請者は、このように IL-6 の活性抑制に必要とする MRA 濃度の乖離が認められたことについて、① 細胞表面には親和性の異なる IL-6R が存在し、sIL-6R とビオチン標識 IL-6 との結合は低親和性、増殖シグナルを伝達しているのは高親和性受容体である可能性があること、② IL-6 を autocrine 増殖因子としている場合、IL-6 産生から受容体結合までの時間及び移動距離は短く、濃度の偏りも生じている可能性があることから、細胞系では阻害活性を発揮しにくい可能性があること、③ 抗体分子は IL-6 より分子量が大きく、細胞表面では空間的な不利及び電氣的にも受容体に近づきにくい可能性があること、④ サイトカインとレセプターとの結合の解離速度は速いが、抗体との結合は遅いこと等と説明している。

機構は、以上の説明について可能性は否定しないが、それぞれが実証されていないことから、仮説にすぎないものとする。

また、IL-6 (100ng/mL) が sIL-6R (500ng/mL) と結合することによる、 ^3H チミジンの細胞内取り込みを指標とした BAF-h130 細胞(マウス pro-B 細胞株 BAF-B03 にヒト gp130 を発現させた細胞であり、ヒト IL-6/ sIL-6R 複合体が gp130 に結合することによって増殖する)の増殖を、MRA (0.01~100 $\mu\text{g/mL}$) は濃度依存的に抑制し、本薬が sIL-6R を介した IL-6 の活性発現を阻害することが示唆された。

さらに、KPM2 細胞に IL-6 (0.01, 0.1, 1, 10, 100ng/mL) を添加したときの細胞増殖を ^3H チミジン取り込みを指標に測定したところ、MRA (0.01~100 $\mu\text{g/mL}$) は濃度依存的に細胞増殖を抑制した。IL-6 の 0.1 あるいは 1ng/mL による細胞増殖に対して、本薬が最大効果を発揮するのに必要な濃度は 10 あるいは 100 $\mu\text{g/mL}$ であったと申請者は説明している。骨髓腫患者における血液中 IL-6 濃度は 10~100pg/mL とされていること、患者では IL-6R 濃度 $\ll$ IL-6 濃度と考えられることから、必要な血中 MRA 濃度は 1~10 $\mu\text{g/mL}$ と推測された。また、培養期間が長くなり抗体との反応時間が長くなる程、細胞増殖抑制の程度も強くなる傾向にあったとされた。なお、最大濃度 (100 $\mu\text{g/mL}$) の本薬添加群であっても T/C% (各ヒト IL-6 濃度における MRA 無添加時の ^3H チミジン取り込み量を 100 として表示) は 40%または 60%であったため、IC₅₀ 値は算出されていない。

機構は、本試験においては概ね MRA の濃度に応じて ^3H チミジンの取り込みは阻害されていたが、① MRA を 100 $\mu\text{g/mL}$ まで増量しても各ヒト IL-6 濃度における本薬無添加時の ^3H チミジン取り込み量の 40%を下回ることができず、本試験条件下では阻害効果に限度が認められたこと、② ヒト IL-6 の 0.1ng/mL 添加時には、MRA (0.01 及び 0.1 $\mu\text{g/mL}$) により阻害よりむしろ増強作用が認められていたこと、③ ヒト IL-6 非添加条件下でも MRA は細胞増殖を抑制したこと等から、本試験条件ではヒト IL-6 の膜結合型 IL-6R への結合に対する MRA の阻害作用を定量的に評価することは困難であると考えられる。本試験の結果は MRA により IL-6 と IL-6R の結合が阻害された場合に、何らかのサルベージ回路による機能補完が行われた可能性も棄却しておらず、さらに、申請者は膜結合型 IL-6R の定量は困難であるとしていることから、そもそも生体内における膜結合型 IL-6R の総量は定量できないということになり、in vivo で IL-6 を介する生体反応を本薬の投与によってどの程度阻害できるか定量的な評価は不可能であると考えられる。

カニクイザルに本薬 5 mg/kg を静脈内投与し、その直後から 5 $\mu\text{g/kg}$ のヒト IL-6 を連日 7 日間皮下投与したところ、対照群で認められた CRP 増加 (IL-6 投与開始 1 日後より) 及び血小板数増加 (5~7 日後より) は本薬群で抑制され、本薬が in vivo において IL-6 に起因する CRP 増加を阻害することが示唆されたとされた。機構は、この結論の可能性について否定するものではないが、本薬がキャスルマン病に対する治療を目的としているのであれば、本薬投与のタイミングが適切であったかどうか疑問が残る。

また、本薬のヒト IL-6 トランスジェニックマウスにおける効果及び続発性アミロイドーシスモデルにおける効果について検討した結果が、参考資料として提出された。

キャスルマン病と類似した病態を呈するとして IL-6 トランスジェニックマウスに陰性対照であるラット抗ジニトロフェニル抗体 (イムノグロブリン (IgG) のアイソタイプがラット抗マウス IL-6 R 抗体と同じラット抗体) を 4 週齢時に 2mg/body を静脈内投与し、翌週より同抗体 100 $\mu\text{g/body}$ を週 2 回、18 週齢まで皮下投与した群では末梢赤血球数減少、血清 IgG1 濃度上昇、高 γ グロブリン血症 (100mg/mL 前後、14~18 週齢) が認められたが、ラット抗マウス IL-6 R 抗体を同様に処理した群では、末梢赤血球数減少が抑制され、血清 IgG1 濃度が観察期間中低く

保たれていた。さらに、陰性対照群では IL-6 非導入同腹子に比べて平均脾臓重量が 10 倍以上に増加し、死亡例が認められたが、ラット抗マウス IL-6R 抗体投与群では脾臓重量増加が有意に抑制され、死亡例は認められなかった。以上から、抗 IL-6R 抗体は、IL-6 遺伝子導入トランスジェニックマウスにおけるキャッスルマン病に類似した病態の発症を抑制することが示唆されたと申請者は考察している。

また、続発性アミロイドーシスモデルマウスにおいて、ラット抗ジニトロフェニル抗体 (100 mg/kg) の腹腔内投与では全てのマウスで脾臓、肝臓、腎臓へのアミロイド沈着 (組織学的評価) が認められたが、ラット抗マウス IL-6 R 抗体投与 (100mg/kg) ではアミロイド沈着はみられなかったことから、抗 IL-6 R 抗体は続発性アミロイドーシスの発症を抑制することが示唆されたと申請者は考察している。これについて機構は、本動物モデルの妥当性及び投与タイミングの妥当性について疑問は残るが、試験結果についてまで否定するものではなく、参考までに確認することとした。

3) 交差反応性試験

本承認申請時、カニクイザル in vivo 交差反応性試験、並びに FITC 標識 MRA の in vitro 交差反応性試験として、ラット、カニクイザル及びヒト組織交差反応性試験結果が提出された。しかしながら、医薬品機構 (現、機構) における信頼性書面調査において、FITC 標識 MRA の品質に問題があり当該抗体が試験に用いるのに十分な活性を有した適切な抗体でないことが明らかになり、交差反応性を検出するのに十分な感度を持つ抗体ではないと判断されたこと、FITC 標識 MRA と組織との反応について複数回検討されているが、同試験内においても各試験においても同様の反応性が認められたか確認できないこと、FITC 標識 MRA の検出に用いたパーオキシダーゼ抗 FITC 標識抗体とアルカリホスファターゼ抗 FITC 標識抗体を用いた場合とでは検出感度が異なるにもかかわらず、パーオキシダーゼ標識抗 FITC 抗体を用いた組織がどれであったか確認できないこと等が指摘され、申請者より参考資料とする旨の申し入れがあった。機構は、当該資料の成績については信頼性が担保できないため、評価資料とするべきではないと考えた。したがって、本薬の交差反応性を評価するための資料は、カニクイザル in vivo 交差反応性試験のみである。なお、当該試験については本薬を直接投与し、組織に結合した本薬の検出には FITC 標識抗ヒト IgG 抗体を用いている。その概要は以下のとおりである。

本薬 (10mg/kg) をカニクイザル (雄 1 例、雌 2 例) に静脈内単回持続投与し、心臓の筋線維並びに伝導系における MRA の結合部位を確認することを目的として、免疫組織化学的検討を行ったところ、心筋線維あるいは伝導系に隣接する間質の結合組織は陽性であったが、心筋並びに伝導系では陰性であった。その他、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓の血管内皮細胞、肝臓の肝門脈結合組織及び類洞細胞、肺の肺胞壁細胞及び肺泡マクロファージ、リンパ節の洞内皮、高内皮小静脈、胚中心及びマントル帯、脾臓の辺縁帯、脾柱表面、赤脾髄、胚中心及びマントル帯、腎臓の糸球体及び皮質尿細管上皮に、それぞれ陽性反応がみられた。

4) 一般薬理試験

提出された試験は、GLP に従って実施されたものではないが、申請者は、データの整合性並びに結果の解釈等については問題ないと説明している。

一般症状・中枢神経系 (0~133.4mg/kg、i.v. : マウス、ラット)、平滑筋・消化器系 (in vitro

では 200 µg/mL、in vivo では 0～133.4mg/kg、i.v.：モルモット、マウス、カニクイザル)、呼吸・循環器系 (0～133.4mg/kg、i.v.：イヌ、カニクイザル)、水電解質代謝 (0～133.4mg/kg、i.v.：ラット) に及ぼす影響について検討され、特記すべき事項は認められていない。

機構は、一般薬理試験について、本薬がラットやマウスの IL-6 R に対して中和活性を示さないと説明されていることから、選択された動物の妥当性については疑問が残る点もあるが、抗体製剤であることによる限界が考えられること、毒性試験において確認された内容もあること等を考慮して、提出された資料を評価することとした。

5) 機構における審査の概略

(1) 本薬の IL-6R における結合部位について

機構は、本薬が IL-6R タンパク質のどの部位を認識して結合しているのか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

IL-6R 細胞外領域の構造は、大きく分けて N 末端側からイムノグロブリンドメイン、2 つの III 型ファイブロネクチンドメインの 3 つに分けられる。本薬はマウス IL-6R に交差しないことが示唆されたため、それぞれのドメインをヒトとマウスで入れ替えたキメラ IL-6R を作製し本薬の結合部位の同定を試みたところ、C 末端側 III 型ファイブロネクチンドメインをマウスに置換したキメラ受容体には本薬が結合できなくなったため、本薬の結合部位は IL-6R 細胞外領域の C 末端側の III 型ファイブロネクチンドメインであることが予想された。また、還元条件下で行った Western blot においてヒト sIL-6R と反応しないため、結合領域の立体構造を認識していると考えられる。本薬の結合領域と考えられる C 末端側ファイブロネクチンドメインには、IL-6 結合サイトが存在するという報告がある。本薬は IL-6R 上の IL-6 結合部位の近傍に結合することにより、IL-6 が IL-6R に結合するのを阻害し、IL-6 によるシグナルを遮断すると考える。

機構は、回答を了承した。

(2) 補体活性化等の作用について

機構は、本薬が補体の活性化を引き起こす可能性、免疫反応に影響を及ぼす可能性、本薬に対する IgE 抗体の産生とそれに起因するアナフィラキシー等の発現の可能性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

① 補体活性化に関して

試験は実施していないが、抗体の補体活性化能は IgM>>IgG1, IgG3>IgG2, IgA と言われており (IMMUNOBIOLOGY, The immune system in health and disease, eds. Charles A. Janeway, Jr., Paul Travers, Mark Walport, J Donald Capra, 4th Edition, p.324-326)、本薬はヒト IgG1 であるため理論的には補体活性化能があると思われる。第 I 相臨床試験において、本薬投与後に認められた用量依存的な末梢血中の CH₅₀ や C4 活性の減少は、補体系の活性化により消費されたためと考えられる。本薬投与後に補体 (CH₅₀、C3、C4) の低下がみられたキャスルマン病患者もいるが、CH₅₀ 及び C3 は、本薬の投与継続により減少し続けることはなく、C4 は本薬投与開始直後に一時的に減少したが投与継続中に回復したことから、キャスルマン病では本薬による補体の活性化は一時的なものである可能性がある。

② 免疫反応に関して

抗マウス IL-6R 抗体を用いてマウスでの液性免疫及び細胞性免疫に及ぼす影響についてシミュ

レーションを行なった (Immunol. Lett. 2002; 84: 223-229)。液性免疫に及ぼす影響はマウスに抗原を免疫して抗原特異的抗体産生について評価したところ、抗マウス IL-6R 抗体は抗体産生にほとんど影響を及ぼさなかった。また、細胞性免疫に及ぼす影響は抗原に対する delayed-type hypersensitivity 反応を指標に評価したが、抗マウス IL-6R 抗体は影響を及ぼさなかった。一方、抗原をアジュバント併用で免疫した場合には、大量に IL-6 が産生され、このような条件下では、抗マウス IL-6R 抗体により抑制された。これらの結果から、病的な条件下で産生された IL-6 は免疫反応を増強することから、本薬は増強された免疫反応を抑制する。一方、正常状態での IL-6 の免疫反応への影響は少ないことから、本薬の免疫反応への影響も少ないと考えられる。

また、カニクイザルを用いた免疫毒性学的検討 (参一ニ一1、2) において、末梢血リンパ球サブセット検査で CD20 陽性細胞比率の減少が認められたが、好中球の走化性及び貪食能、リンパ球幼若化反応などの機能に異常は認められなかった。CD20 陽性細胞比率の減少については、一般毒性試験において γ グロブリン量等に影響がみられていないことから、問題のない範囲の変化と考えている。

③ 本薬に対する IgE 抗体の産生とそれに起因するアナフィラキシー等の発現の可能性について

国内では本薬投与後に全身性のアナフィラキシーを呈した患者はいないが、欧州で実施された試験 (LRO301) において低投与量 (2 及び 4mg/kg) 関節リウマチ患者 5 例にアナフィラキシー様の症状が報告されている。いずれも本薬の 3~4 回投与後に IgE 型抗 MRA 抗体の産生が確認されており、IgE 型抗 MRA 抗体によってアナフィラキシー様の症状が誘導されたと考える。

機構は、本回答内容はいずれも推測の域をでておらず、臨床試験においてアナフィラキシー様の症状が認められた症例もあり、注意喚起等が必要であると考えている。

(3) 本薬の IL-6R 以外に対する反応性について

機構は、IL-6R 以外にも反応性を有する可能性がないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

1993 年に Boston で開催された The 5th Human Leukocyte Differentiation Antigen Workshop (HLDA5) において、IL-6R は CD126 と命名され、PM1 (MRA のヒト化前の抗体) と MT18 (本薬とは異なるエピトープを有する抗 IL-6R モノクローナル抗体) は CD126 特異的な抗体であることが認知された。

MRA の結合部位である IL-6R の C 末端側の III 型ファイブロネクチンドメインとホモロジーを有するタンパクを National Center for Biotechnology Information で BLASTP プログラムを用いて検索したところ、高いホモロジーを有するものはブタ、マウス、ラットなどの IL-6R であった。MRA はマウス IL-6R に対して結合しないことが分かっており、MRA はヒト IL-6R に対して高い特異性を有しているものと思われる。

また、臨床試験においても他のサイトカイン類に対する交差反応性を示唆するような現象は見られていないと考えている。

機構は、本回答内容は交差反応性について直接検討しておらず、高いホモロジーのあるブタやラット、さらには本薬が IL-6 の作用を抑制したサルにおける IL-6R の相同性についても検討せずに、本薬がヒト IL-6R に高い特異性を有するとは結論できないと考える。このため、申請者に適切な回答を再度求めている。

(4) 心臓に及ぼす影響について

機構は、以下のように考えている。心臓における本薬の影響について、カニクイザルの *in vivo* 交差反応性試験において、心内膜や間質結合組織等の心臓組織では陽性であったが、心筋線維では陰性であったことについて、ヒトとカニクイザルにおける本薬の反応性がどの程度違っているのか明確にはなっていないことから、カニクイザルで陽性であった組織がヒトでも陽性である可能性はあるとしても、現在提出されている資料からは、カニクイザルで陰性であった組織がヒトでは陽性となる可能性を否定することができないと考える。さらに臨床試験においても心臓に関連する有害事象が認められていることから、ヒトとカニクイザルの相違について明確にした上で、本薬の投与により心臓に影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めているところである。なお、臨床使用時の影響についてはト項参照のこと。

(5) 交差反応性試験について

機構は、本薬の交差反応性試験結果について説明するよう求めたところ、申請者は以下のよう

に回答した。
正常ヒト組織を用いた交差反応性試験は、本薬がヒトに投与された際に結合する可能性のある臓器を明らかにし、有害事象発現の予測を行うことを目的として実施した。正常カニクイザル組織を用いた交差反応性試験及びラット組織を用いた交差反応性試験は、薬効・毒性試験に使用した動物の妥当性について検討する目的で実施した。

カニクイザルを用いた *in vivo* 交差反応性試験は、MRA (非標識) の 10mg/kg を静脈内単回投与した時に本薬が結合した臓器を、FITC 標識抗ヒト IgG 抗体を用いて検出することにより明らかにし、臨床開発初期に疑われたヒトでの心毒性を確認することを目的として実施した。

このうち、FITC 標識 MRA の *in vitro* 交差反応性試験 (ラット、カニクイザル及びヒト) に関しては、適合性書面調査において、生データの記録・保管に問題点があったこと、FITC 標識 MRA の特性が非標識 MRA と比較検討されておらず、標識後の安定性についても未検討であったことが指摘された。特に FITC 標識による MRA 特性の変化として、抗原結合能の低下が考えられることから、陽性臓器については MRA が交差反応性を示す可能性はあるが、陰性となった臓器についても MRA が交差反応性を示す可能性は否定できないことから、3 試験については評価することが困難であるとして、参考資料に変更することとした (既述)。また、ヒトにおける安全性を評価する上で重要と考えられる正常ヒト組織を用いた交差反応性試験などは、早急に追加試験を実施し、評価成績の不足を補う所存であると回答した。

その後、申請者より抗ヒト IgG 抗体を結合させた本薬 (Pre-complex 法) を使用し、正常ヒト組織及び正常カニクイザル組織を用いた *in vitro* 交差反応性試験が実施され、その結果が追加提出された。

ヒト及びカニクイザル組織において、市販抗ヒト IL-6R マウス・モノクローナル抗体 (間接抗体法を用いており、Pre-complex 法ではない) では、表皮、粘膜及び腺上皮細胞、内皮細胞 (ヒト組織のみ)、間質細胞、単核細胞等で陽性反応が認められたが、抗ヒト IgG 抗体を結合させた MRA では染色感度が低く、陽性組織や細胞を検出することができなかったと説明している。

申請者は、IL-6R は多様な臓器で発現していること、IL-6 と sIL-6R は複合体を形成して細胞表面に発現する gp130 と結合することにより、IL-6R が発現していない細胞でも IL-6 のシグナ

ルは伝達される。したがって、gp130 の発現している組織では IL-6 の作用が発現する可能性が考えられると説明した。

これについて機構は、gp130 の発現している組織はどのようなものがあるのか、また、それが阻害された場合に起こり得ることについて説明を求める必要があると考えている。

さらに申請者は、非臨床及び臨床試験において認められた陽性反応を示した組織に関連すると考えられる有害事象、及び当該組織において IL-6R が阻害された場合に起こりうる有害事象については、FITC 標識 MRA を用いたヒト組織交差反応性試験（結合活性が 60%を下回っていた可能性がある）の結果や、市販 IL-6R 抗体を用いた試験結果及び文献等から以下のように説明している。キャッスルマン病患者、関節リウマチ患者及びクローン病患者を含む 216 例について、各組織に関連する有害事象に関し、血管・リンパ系組織に関連する有害事象については発現頻度が低かったこと、血液については IL-6、IL-6R 以外の抗原との結合あるいは IL-6R への結合に起因する可能性があること、生殖・泌尿器系組織については発現頻度が低かったこと、肝臓については発現頻度は高かったものの軽度もしくは中等度でありカニクイザルの毒性試験では肝臓障害を示唆するような所見は認められなかったこと、肺では本薬投与により免疫機能が低下したことによる可能性があること、甲状腺及び膵臓の障害を強く示唆するような事象が認められていないこと（機構注釈：有害事象は認められているものの、発現頻度が低かった）が説明された。

カニクイザルの *in vivo* 交差反応性試験において、心内膜や間質結合組織等の心臓組織に陽性反応が認められたことに関連して、心臓に関して申請者より以下のように説明された。器官別大分類で心臓障害に分類された有害事象は、期外収縮 NOS が 4 例（1.9%）、動悸が 3 例（1.4%）、心室性期外収縮 2 例（0.9%）、狭心症、徐脈 NOS、心亢進性心疾患、心筋虚血、肺水腫 NOS が各 1 例（0.4%）に認められたが、副作用として判定されたものは狭心症 1 例のみであったとされた。なお、カニクイザルを用いた毒性試験及び一般薬理試験では、心電図に影響は認められていないとされた。

さらに、交差反応性試験において陽性反応を示した組織及び市販 IL-6R 抗体や文献上の検討から、IL-6R の発現が認められる組織では、それぞれの組織に関連すると考えられる有害事象が臨床試験で認められたが、一部の血液学的検査値及び肝機能検査値の異常等を除き、各々の事象の発現頻度は全体的に低く、これらの組織に対して直接的に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

また、非臨床安全性試験の結果からは、本薬投与により認められた変化が IL-6R への特異的結合か他の抗原タンパク質への交差反応かは確定できないものの、変化が認められたのは高用量群（50mg/kg/日）のみであり、その変化の程度を考慮すると、本薬が仮に IL-6R 以外のタンパク質に交差反応性を示したとしても、それによる影響は弱いものと考察された。

これについて機構は、ヒトと動物で半減期が異なる可能性があることから、「IL-6R 以外のタンパク質に交差反応性を示したとしても、それによる影響は弱い」との考察については再考する必要があると考えている。また、承認申請時に提出された FITC 標識 MRA を用いた試験は信頼性に問題があったこと、新たに実施された試験では本薬で陽性反応が認められておらず、市販抗ヒト IL-6R マウスモノクローナル抗体の結果のみから本薬のヒトにおける交差反応性について考察することは適当ではないと考えている。機構は、追加提出された交差反応性試験を評価資料と考えることの妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、市販抗ヒト IL-6R マウスモノクローナル抗体ではヒト及びカニクイザルにおける

IL-6R の正常臓器・組織での分布は明らかとなっており、この分布臓器が本薬の主たる毒性発現臓器と考えれば、予測は概ね可能であること、非臨床・臨床試験の結果より、その毒性学的特徴は把握されており、これを加味することでヒトでの安全性について予測することは可能であると説明した。なお、追加提出資料については、全ての組織で陰性となり本薬の組織交差反応性が示されていないことから、参考資料とする旨回答された。

機構は、本薬がヒトに対する感受性とカニクイザルに対する感受性にどの程度の差があるのか明確にはなっておらず、本薬と抗原認識部位が異なる市販抗ヒト IL-6R マウスモノクローナル抗体による結果及び承認申請時に提出されたカニクイザルによる *in vivo* 試験結果のみでは、本薬のヒトにおける安全性を予測する上でも、ヒトにおける本薬の交差反応性を十分に評価するに足る資料が提出されているとは考えられない。機構は、交差反応性評価に関する申請者の見解を求めた。

申請者は、交差反応性を評価するためには、正常ヒト組織を用いた *in vitro* 組織交差反応性試験の結果が重要であるが、現在の資料では本薬の活性を維持しつつ、十分な感度で組織交差反応性を評価できる結果を得ることができなかったことから、現在、新たな試験方法について検討しているところであると説明した。なお申請者は、本薬のヒト gp-130 サイトカインファミリーレセプターに対する本薬の中和活性を検討した結果の概略を提示し、本薬が IL-6R 以外の gp-130 サイトカインファミリーレセプター (IL-11R、LIF-R、CNTF-R、Oncostatin M-R) に対して交差反応性を示さなかったことから、本薬が IL-6R 以外のタンパク質に結合して毒性を発現する可能性は低いと説明した。

すなわち、申請者は、

- ① 現時点の組織交差反応性試験成績から、IL-6R への本薬の結合に伴う毒性発現臓器の最大限の見積もりは市販 IL-6R 抗体の成績から可能である
- ② IL-6R 以外のタンパク質に対する本薬の結合による毒性発現臓器の予測については、本薬が IL-6R の類似タンパク質に結合していないことから、それによる毒性発現の可能性は低い
- ③ 非臨床・臨床試験の結果を加味し、キャッスルマン病における本薬の有効性及び重要性を勘案すると、当該申請の範囲で考えられるヒトでのリスクは、キャッスルマン病患者のベネフィットを上回らないと考える

であると考えていること、本薬の組織交差反応性評価のための技術について検討しており、ヒト組織での交差反応性試験成績が得られ次第提出する所存であると回答している。

機構は、更なる試験を実施するとの申請者の回答を理解するものの、標識 MRA の予備的検討がある程度進んでいる段階にあるとのことであったことから、試験の実施可能性は必ずしも低くはないと考えている。さらに機構は、心臓における交差反応性について明確にはなっていないことから、少なくとも既に明らかになっている IL-6R の C 末端側のⅢ型ファイブロネクチンドメインに存在する本薬の抗原認識部位を生化学及び免疫学的手法を用いて同定し、その上で他のタンパク質 (受容体以外の機能タンパク質を含む) との交差反応性をホモロジー検索で予測し、また、非臨床試験で使用した動物の IL-6R の当該部位の交差反応性を同様に予測することが必要であるとする。また、市販 IL-6R 抗体のみからの考察は困難であること、動物による結果からヒトの交差反応性を完全に予測することは困難であること等から、更なる検討が必要であり、得られた結果についても十分に考察される必要があると考えている。

本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、その患者数も少数であり、本薬の有用性及び緊急性があるとのことであれば、リスクとベネフィットを考慮した上で、臨床現場で使用されることもやむを得ないとの考えも理解するが、臨床試験における症例数が少数例に限られていることから、臨床使用時に起こり得る可能性がある有害事象を予測する上で、組織交差反応性について明確にしておくことは重要であると考えている。しかしながら、現時点で得られている評価資料からは明確になっておらず、追加資料の提出及び更なる考察を行う必要があると考えている。

交差反応性も含めた本薬の薬理作用を評価する上で、現在までに提出されている資料では十分な評価が行えないとした機構の判断の妥当性については、専門委員の意見を踏まえ、最終的に判断したい。

本薬の非臨床薬理試験に関する資料について、交差反応性試験に限らず、検討中もしくは実施予定といった回答がみられ、本薬について必ずしも可能な範囲で十分な検討を行った上で信頼性のおける資料により承認申請されたものとは考えられない。新医療用医薬品を承認申請する申請者としての姿勢に疑念を抱かざるを得ないものの、本薬が対象とする疾患の重篤性に鑑み、本薬が抗体製剤であるが故の特殊性を考慮して、提出された資料の一部については評価することとした。今後、本薬については、更なる検討が必要であるとする。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、本薬の非標識体及び ^{125}I -標識体が用いられた。試料中の放射能は β -カウンターにより、血清（血漿）中及び尿中 MRA 濃度は酵素免疫測定法（EIA）によりそれぞれ測定した。

1) 非臨床薬物動態試験成績

(1) 吸収

雄性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 0.5、5 及び 50mg/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の血漿中総放射能濃度は 2 相性の消失を示した（消失半減期 $T_{1/2}(\alpha)$ 5.33～6.08 時間、 $T_{1/2}(\beta)$ 7.20～8.74 日）。また、AUC は投与量に比例して増大した。

雄性カニクイザルに本薬の ^{125}I -標識体 5mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度、TCA 沈殿画分放射能濃度及び MRA 濃度はいずれもほぼ一致した推移を示し、薬物動態パラメータ ($T_{1/2}(\beta)$ 、AUC (mg・hr/mL)、 CL_{total} (mL/hr/kg)、 V_{dss} (mL/kg)) が 3 測定法間でほぼ一致した値を示したことから、本薬は血漿中ではほとんどが未変化体として存在していると考えられた。

雌性カニクイザルに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中 MRA 濃度は、雄性カニクイザルに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中 MRA 濃度とほぼ一致した推移を示し、薬物動態パラメータ ($T_{1/2}(\beta)$ 、AUC (mg・hr/mL)、 CL_{total} (mL/hr/kg)、 V_{dss} (mL/kg)) に差がなかったことから、本薬単回静脈内投与後の血漿中 MRA 濃度推移に雌雄差はないと申請者は考察している。

雄性カニクイザルに本薬 5mg/kg を 1 週間に 1 回、8 週間反復静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中 MRA 濃度は投与回数の増加に伴い上昇し、5 回もしくは 6 回投与以降には定常状態に達した。また初回投与後及び最終投与後の AUC は 9.28 及び 9.66mg・hr/mL であったことから、本薬の血中動態は反復投与により変化しないと考えられた。3 例中 1 例において 6 回投与以降に

抗 MRA 抗体が検出されたが、単回投与試験も含め、抗 MRA 抗体が検出された個体では本薬の血漿中からの消失速度が速くなる現象が観察された。血漿中 MRA の消失速度が速くなる原因について申請者は、本薬と抗 MRA 抗体が免疫複合体を形成し、この免疫複合体が速やかに代謝されたためと考察している。

(2) 分布

雄性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 5mg/kg を単回静脈内投与した後の組織中総放射能濃度、TCA 沈殿画分放射能濃度及びヒト sIL-6R 反応性画分放射能濃度について検討したとき、いずれの測定においても組織中放射能濃度は測定した全ての組織で投与 30 分または 2 日後に最高値を示した。組織中の放射能は甲状腺を除き血漿とほぼ平行に消失し、貯留性を示す組織は認められなかった。

雄性カニクイザルに本薬の ^{125}I -標識体 5mg/kg を単回静脈内投与した後の組織中総放射能濃度及び TCA 沈殿画分放射能濃度について検討したとき、関節液、滑膜及び IL-6 が作用を示す組織 (Blood 1989; 74: 1-10) である副腎、肺、腎臓、肝臓、骨髄、脾臓が比較的高い総放射能濃度を示したことから、カニクイザルにおいて ^{125}I -標識体は IL-6 が作用を示す組織には分布するものと考えられた。

妊娠 20 日の雌性カニクイザルに妊娠 50 日まで本薬 2、10 及び 50mg/kg を 1 日 1 回、31 回反復静脈内投与したとき、10mg/kg 以上の投与群で MRA の胎児 (臍帯静脈血漿中) への移行性が確認された。また、2、10mg/kg 投与群の母動物及び 2mg/kg の胎児の一部の個体で血漿中に抗 MRA 抗体が検出された。

雄性ラット及び雄性カニクイザルにおける本薬の血球移行性について検討したとき、本薬投与 28 日後までの血球中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度の 0.08 倍以下及び 0.26 倍以下であった。

(3) 代謝

申請者は、本薬の代謝メカニズムについて以下のように考察している。

MRA は抗原認識部位を除き、ヒト IgG に由来しており、カニクイザル及びヒトにおける MRA の代謝経路としては、①ヒト IgG としての代謝経路、②sIL-6R と MRA が免疫複合体を形成し、免疫複合体として網内系の細胞により代謝される経路、③膜結合型 IL-6R を介する代謝経路の 3 種類の経路が考えられるが、いずれの経路においても MRA は細胞内に取り込まれた後、リソゾームにおいてペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推測される。

また、MRA に対する抗体 (抗 MRA 抗体) が産生され、MRA と抗 MRA 抗体が免疫複合体を形成した場合も、網内系の細胞により同様の代謝を受けると推測される。

一方、ラットでは IL-6R を介する代謝経路は存在しないと考えられる。従って、MRA が異種タンパク質として認識され、網内系の細胞によって分解される経路が主要な代謝経路と推定される。本薬の血漿中の存在様式について、雄性ラット及び雄性カニクイザルを用いて検討している。

雄性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 5mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中放射能プロファイルをマルチモードクロマトグラフィー (MCG) 及びゲルろ過 (GFC) で検出したところ、投与後 7 日までの全ての試料採取時間において、大部分の放射能は ^{125}I -MRA と同じ溶出位置に検出された。 ^{125}I -標識体と同じ溶出位置の放射性成分はヒト sIL-6R に対して ^{125}I -標識体と同程度 (93% 以

上)の反応性を示した。

雄性カニクイザルに本薬の ^{125}I -標識体 5mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中放射能プロファイルを MCG 及び GFC で検出したところ、MCG では投与後 14 日まで大部分の放射能は ^{125}I -標識体画分 (MRA 及び MRA よりも高分子の物質を含む画分) に溶出された。また、GFC では ^{125}I -標識体よりも高分子側にも全放射能ピークの 4.6~6.9% に相当するピークが検出されたが、この放射性成分はヒト sIL-6R に対して反応性を示さないことから、このピークは血漿中に存在するサル sIL-6R と ^{125}I -MRA との複合体に由来すると推察された。

これらのことより両動物種 (ラット及びカニクイザル) とともに本薬は血漿中では主として未変化体として存在していること、また、カニクイザルでは血漿中 MRA の一部は sIL-6R と複合体を形成していることが示唆されたと申請者は考察している。

(4) 排泄

雄性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 0.5、5 及び 50mg/kg を単回静脈内投与したとき、いずれの投与量においても、投与後 28 日までに総放射能として投与放射能の 6 割近く (62.7~64.7%) が尿中に排泄され、糞中への排泄は少なかった (6.86~7.67%)。尿中に排泄された TCA 沈殿分画放射能は投与放射能に比べて少ない (4.54~4.68%) ことから、MRA のほとんどは代謝されてから尿中に排泄されるものと考えられた。

雄性カニクイザルに本薬の ^{125}I -標識体 5mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 28 日までに総放射能として投与放射能の 74.3% 及び 2.46% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。尿中に排泄された TCA 沈殿分画放射能は投与放射能の 5.24% と少ないことから尿中に排泄されたほとんどの放射能は ^{125}I イオンまたは低分子の代謝物質に由来するものと考えられた。

以上のことから、本薬は未変化体としては尿中にほとんど排泄されないと考えられた。

本薬の乳汁中移行性に関する検討は実施されていないが、乳汁排泄について申請者は、IgG は乳汁中に排泄されることが知られており、また、本薬はヒト化 IgG であることから、静脈内投与された本薬の一部は乳汁中に排泄されると考察している。

(5) 薬物相互作用

本薬の薬物相互作用に関する検討は実施されていないが、薬物相互作用について申請者は以下のように考察している。

本薬はヒト IgG に由来していることから、本薬と結合する低分子薬物が存在する可能性は低く、また、本薬以外に IL-6R と特異的に結合する薬物は知られていない。一方、ヒト肝臓には IL-6R が発現しており、IL-6 は薬物代謝酵素である CYP (特に CYP3A4) の活性に影響を与えることが知られていることから (Biochem Biophys Res Commun 2000; 274: 707-713)、本薬が併用薬の血中濃度に影響を及ぼす可能性は否定出来ない。

2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において健康成人男性及びキャスルマン病患者を対象に検討された。

(1) 国内における第 I 相試験 (MRA001JP(評価資料ト-1)、MRA004JP (評価資料ト-2))

日本人健康成人男性を対象に、1 群 7 名 (本薬投与: 5 名、プラセボ投与: 2 名) に本薬の 0.15、0.5、1 及び 2mg/kg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したとき、 $C_{\max}$ は投与量と比例関係が認

められたが、消失速度 (k_{el}) 及び CL_{tot} は投与量の増加に伴い減少し、 $T_{1/2}$ 及び平均体内滞留時間 (MRT) が延長したことから、本薬の体内動態に非線形性が認められた。

本薬投与後の血清中 sIL-6R の存在様式は、6 日目では血清中 sIL-6R の大部分は MRA と 1:1 で結合 (1mg/kg 投与時の結合率: 98.6~98.7%、2mg/kg 投与時の結合率: 99.7~99.9%) しているが、13 日目では低用量では非結合型が増加した (1mg/kg 投与時の結合率: 8.58~15.1%、2mg/kg 投与時の結合率: 69.5~98.7%)。

以上より申請者は、血中に MRA が存在すると MRA は IL-6 と sIL-6R の結合を競合阻害するとともに、MRA-sIL-6R 複合体を形成することが明らかとなり、in vivo で MRA の薬理作用が確認できたと考察している。また、本薬投与後における全被験者の尿中 MRA 濃度は定量限界 (■ ng/mL) 未満であった。

(2) 国内キャスルマン病患者における第 II 相試験 (MRA005JP (評価資料ト-3))

日本人キャスルマン病患者を対象に、第一段階及び第二段階に分けて本薬の薬物動態の検討が行われた。

①臨床第 II 相試験・第一段階

キャスルマン病患者 7 例を対象に本薬の 2、4 及び 8mg/kg を患者内漸増法にてそれぞれ 2 週間隔で 3 回 (計 9 回) 2 時間点滴静脈内投与により検討を行った。

(i) 薬物動態の検討

本薬を 2 時間かけて点滴静脈内投与したとき、第 I 相試験と同様、 C_{max} は投与量と比例関係が認められるものの、 CL_{tot} は投与量の増加に伴い減少し、 $T_{1/2}$ 及び MRT は延長したことから、キャスルマン病患者においても本薬の体内動態に非線形性が認められた。

(ii) キャスルマン病患者と健康成人の薬物動態の比較

本薬の 2mg/kg をキャスルマン病患者に投与したときの薬物動態パラメータ ($T_{1/2}$ 、MRT 及び CL_{tot} : 48.4hr、70.7 hr 及び 0.90mL/hr/kg) を健康成人における薬物動態パラメータ ($T_{1/2}$ 、MRT 及び CL_{tot} : 74.3hr、106.5 hr 及び 0.63mL/hr/kg) と比較したとき、キャスルマン病患者における本薬の消失が速いことが示された。

(iii) PK/PD の検討

本薬投与後における血清中 MRA 濃度、IL-6、sIL-6R 濃度及び CRP 推移について検討したとき、CRP の低下に伴い IL-6 濃度は高値を示し、2mg/kg 投与時の投与 2 週間後には IL-6 の低下に伴い CRP の上昇が認められた。本薬は IL-6 の IL-6R への結合を競合的に阻害することから、IL-6 濃度に応じて血清中 MRA 濃度を維持することが必要と考えられた。また、本薬 8mg/kg 投与時における CRP の低下は 6 例中 5 例で認められ、CRP 正常化率は 50.0% (3/6 例) であったことから、キャスルマン病患者への本薬の推奨用法・用量は 8mg/kg の 2 週間隔投与であると申請者は説明している。

②臨床第 II 相試験・第二段階

キャスルマン病患者 28 例を対象に、第一段階で推奨用法・用量であると推定された本薬の 8 mg/kg を 2 週間隔にて 8 回 (全投与期間 16 週間) 1 時間点滴静脈内投与により推奨用量の有効性・安全性について検討された。

(i) 薬物動態の検討

本薬の 8mg/kg を 1 時間かけて点滴静脈内投与したとき、血清中 MRA トラフ濃度は初回投与時から 8 回目投与直前値まで上昇を続けた。初回投与後 6 回目投与まで CL_{tot} は減少し、MRT は延長したが、投与 6 回目以降でほぼ一定の値を示した。

(ii) 性差の検討

キャスルマン病に対する臨床第 II 相試験・第二段階のデータをもとに、本薬の体内動態に関する性差について C_{max} 、 AUC_{finite} 、 $T_{1/2}$ 、 CL_{tot} 、MRT 及び V_{dss} を比較したとき、いずれの薬物動態パラメータにおいても性別による本薬の薬物動態に差異はなかった。

(iii) 有効血中濃度の予測

本薬は IL-6 とそのレセプターとの結合を阻害することにより、IL-6 の生物学的作用発現を抑制することから、本薬の血清中 MRA 濃度、IL-6 濃度、レセプター解離定数、MRA の肝臓への移行率をラットにおける分布試験の結果と同等と仮定してレセプター占有率について Langmuir タイプの競合阻害モデル式を用いて有効血中濃度のシミュレーションを行ったとき、血清中 MRA 濃度（トラフ値）は予想有効血中濃度を満たした。

以上の結果より申請者は、本薬のトラフ値の上昇に伴い CRP の低下が認められたことから、キャスルマン病患者においては本薬の 8mg/kg を 2 週間隔で投与することは薬物動態の観点からも妥当であると説明している。

(3) 異なる製法／処方薬の薬物動態の比較（MRA005JP（評価資料ト-3）、添付資料へ-25）

キャスルマン病患者の限られた症例数から製法／処方間の生物学的同等性の検討を主目的とした試験は実施していないが、本疾患患者を対象とした臨床第 II 相試験における第一段階（製法 ■／処方 ■）及び第二段階（製法 ■／処方 ■）における本薬 8mg/kg の初回～3 回目投与後の薬物動態データより製法／処方の生物薬剤学的な検討について治験終了後にレトロスペクティブに解析を行ったとき、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{finite} 及び V_d の点推定値は ■～■、比の 90%信頼区間は ■～■であった。異なる製法／処方の薬物動態の比較について申請者は、本結果及び第一段階における被験者数が 7 例であることを考慮すると、両者は薬物動態学的に異なる製剤であると考察している（機構注釈：第一段階における本薬 8mg/kg 投与対象症例数は、6 例であった）。

3) 機構における審査の概略

機構は主として以下の点について審査を行った。

(1) 本薬の薬物動態の検討でみられた線形性・非線形性について

機構は、本薬投与後における血中薬物濃度と投与量との関係について、ラットでは線形性、カンクイザル及びヒトでは非線形性を示す理由について申請者に説明を求めた。申請者は以下のよう

に回答した。
種々のタンパク質において、タンパク質を生体に投与した場合、血中濃度推移は非線形性を示すことが知られている。その原因は主として、投与量の増加に伴いタンパク質特異的なレセプターや抗原への結合に飽和が起

こり、レセプターや抗原を介したクリアランスが低下するためと考えられている（薬物動態 1996; 11: 194-208、薬局 1997; 48: 759-763）。
ラットにおいて本薬の血漿中濃度推移と投与量との関係が線形性を示した理由として、本薬はラットの IL-6R とは交差反応性を示さず、また、ラットには IL-6R を介したクリアランス機構が存在しないためと考えられる。一方、カンクイザルやヒトにおいて本薬の血中薬物濃度と投与量

との関係が非線形性を示した原因としては、本薬とカニクイザルやヒトの IL-6R は交差反応性を示すことから、投与量の増加に伴い sIL-6R 及び膜結合型 IL-6R に対する本薬の結合に飽和が生じたことが原因と考えられる。

機構は、本薬の体内動態がラットでは線形性、カニクイザル及びヒトでは非線形性を示した原因について、カニクイザル及びヒトでは IL-6R 介在性のクリアランス機構の存在及びレセプターに対する本薬の結合飽和が考えられ、一方、ラットではこのような機構が存在しないためとする申請者の回答を了承した。

(機構注釈：申請者が主張するヒトの IL-6R にかかる交差反応性は確認されていない。)

(2) 本薬の血漿中からの消失と抗 MRA 抗体との関係について

本薬の血漿中からの消失と抗 MRA 抗体との関係については、現在申請者に照会中である。

(3) キャッスルマン病患者における本薬の薬物動態について

機構は、キャッスルマン病患者において健康成人よりも本薬の消失が速い理由について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

MRA の血中からの消失は主に 2 つの経路として①IL-6R と結合することによる消失、②生体内タンパク質としての代謝・異化が考えられる。一般に IgG1 は生体内での消失半減期が 21 日程度であることが知られており、キャッスルマン病患者に本薬 8mg/kg を投与したときの消失半減期が約 5 日(平均値 126.63 時間)であることから、MRA の消失にはレセプター依存的なクリアランスの寄与が大きいと考えられる。IL-6R には sIL-6R 及び膜結合性 IL-6R が存在する。膜結合性 IL-6R についてはその発現量に関する測定を行うことが困難であることから健康成人とキャッスルマン病患者の IL-6R 発現量を直接比較することはできないが、キャッスルマン病患者において IL-6R の発現量が健康成人より多く発現していると推察される。また、炎症性疾患において sIL-6R 濃度が上昇するという報告もある (FASEB J. 2001 Jan; 15 (1): 43-58)。

IL-6R 発現量に関する補完する報告として、全身の IL-6R の発現量について健康成人とキャッスルマン病患者の比較を行った報告はないが、末梢 B-cell における IL-6R については正常状態では IL-6R の発現が認められないものの、キャッスルマン病患者においては IL-6R の発現が認められたとの報告 (Ann Hematol 1996; 73: 179-182) があり、キャッスルマン病患者では少なくとも末梢 B-cell 相当分は IL-6R が多く発現していることとなる。したがって MRA のクリアランスが健康成人よりキャッスルマン病患者の方が速いのは IL-6R 発現量の差に起因すると推察された。

機構は、キャッスルマン病患者における本薬の消失が健康成人に比較して速い理由として、キャッスルマン病患者における IL-6R の発現量が健康成人に比較して多く発現していることに起因すると考察した申請者の回答を了承するものの、キャッスルマン病患者における IL-6R 発現量と本薬の薬物動態との関係が明確になっていないことから更なる解析が必要であると考えた。

(4) 薬物相互作用の可能性について

機構は、IL-6 の薬物代謝酵素への作用をもとに、本薬の薬物相互作用の可能性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

ヒト肝臓には IL-6R が発現している。IL-6 は heme oxygenase 活性を亢進させ、薬物代謝酵素である CYP (CYP3A、CYP2C、CYP1A2 等) の分解を促進する。また、pregnane X receptor

(PXR) 及び constitutive active receptor (CAR) (機構注釈：constitutive active receptor については、近年、constitutive androstane receptor として認識されている。) の発現を抑制することにより CYP の発現量を低下させることが知られている (Mol. Pharmacol. 1993; 44: 707-715)。

健康成人に比べて血清中 IL-6 濃度が高値を示すキャッスルマン病患者では、本薬投与前の状態において CYP 活性が低下していると考えられる。本薬は IL-6 の作用を遮断するため、本薬の投与は CYP 活性を正常レベルに戻す効果があると考えられる。すなわち、CYP 活性が低下した患者に本薬を投与した際に、CYP で代謝される薬物の代謝が促進される可能性は否定できない (機構注釈：本薬投与により CYP で代謝される薬物の代謝が正常レベルに戻る事が考えられると申請者は説明している)。一方、キャッスルマン病の治療には CYP3A4 等の薬物代謝酵素で代謝されることが知られている副腎皮質ホルモン剤が汎用されている。キャッスルマン病を対象とした臨床試験における副腎皮質ホルモン剤併用例の有害事象及び副作用の発現頻度を検討した結果、関節痛、背部痛等の筋骨格系及び結合組織障害に分類される事象及び総コレステロール上昇、LDH 上昇、血中ブドウ糖上昇などの臨床検査異常が副腎皮質ホルモン剤併用例で多かったが、重篤なものではなく、併用例においても特に臨床問題となる事象は認められなかった。

機構は、本薬は IL-6 の作用を遮断することから、CYP 活性を正常レベルに戻す効果があるとする申請者の考えを理解するものの、キャッスルマン病患者における本薬投与による CYP 活性の変動 (回復) 等についての検討がなされていないことから、本回答を可能性の一つとし、本薬が併用薬の血中濃度に影響を及ぼす可能性については十分な注意喚起を行う必要があると考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本申請にあたり、国内臨床試験として、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験、キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験及び継続試験の計 4 試験の成績が評価資料として提出された。なお、参考資料として、関節リウマチを対象とした国内 3 試験、海外 1 試験、クローン病を対象とした国内 1 試験の成績が提出された。

1) 第Ⅰ相試験 (試験番号：MRA001JP (評価資料ト-1)) (公表論文なし)

健康成人男性を対象に本薬単回点滴静脈内注入時の安全性の確認、安全用量範囲を検討することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、単盲検単回投与試験が実施された。

本試験の計画時における用法・用量は、本薬 6 用量 (0.15、0.5、1、2、4、7mg/kg) またはプラセボを投与速度 180mL/hr での点滴静脈内投与であった。用量は 0.15mg/kg から順次用量をステップアップすることとし、各ステップとも 4 週間目までに抗 MRA 抗体の発現がないこと及び血清中 MRA の消失を確認した上で、投与 1 週間目までの自他覚症状及び臨床検査値等の成績から安全性を総合的に判断し、医学専門家との協議により次用量への移行の可否を決定することとされた。2.0mg/kg まで増量した時点で、臨床的な問題となる所見は認められなかったものの、用量依存的に IL-6、sIL-6R の増加及び補体価の減少が認められたことから、試験対象が健康人であることを考慮し、用量の増量は 2.0mg/kg にて終了した。(薬物動態に関してはへ項参照)

本試験 (MRA001JP) の目標症例数は、6 用量 (0.15、0.5、1、2、4、7mg/kg) について、それぞれ本薬群 5 例、プラセボ群 2 例の計 7 例を計画していたが、2mg/kg 投与までで増量を中止したことから、評価対象症例は 28 例 (本薬群 20 例、プラセボ群 8 例) であった。

有害事象は 28 例中 20 例 (71.4%) 89 件 (0.15mg/kg 群：2 例 (40.0%) 5 件、0.5mg/kg 群：4 例 (80.0%) 25 件、1.0mg/kg 群：4 例 (80.0%) 25 件、2.0mg/kg 群：5 例 (100.0%) 12 件、

プラセボ群：5 例（62.5%）22 件）に認められた。

有害事象の大部分（89 件中 78 件、87.6%）は軽度であった。中等度の有害事象は 11 件（0.5mg/kg 群：唾液腺炎 NOS、咽喉頭疼痛、咽頭紅斑、口腔内痛、歯痛、顎の炎症、頸部痛、顎痛、熱感、頸部浮腫各 1 件、1.0mg/kg 群：上腹部痛 1 件）認められた。高度の有害事象は認められなかった。被験薬投与との因果関係を否定されなかった有害事象（副作用）は 28 例中 9 例（32.1%）36 件（0.5mg/kg 群：2 例（40.0%）22 件、1.0mg/kg 群：2 例（40.0%）4 件、2.0mg/kg 群：5 例（100.0%）10 件）認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。主な副作用は「免疫系障害 NOS」4 例 4 件（2.0mg/kg 群）、「好中球減少」3 例 3 件（1.0 mg/kg 群：2 例 2 件、2.0mg/kg 群：1 例 1 件）、「咽喉頭疼痛」2 例 2 件（0.5mg/kg 群：1 例 1 件、2.0mg/kg 群：1 例 1 件）、「鼻漏」2 例 2 件（0.5mg/kg 群：1 例 1 件、2.0mg/kg 群：1 例 1 件）、「咳嗽」2 例 2 件（0.5mg/kg 群：1 例 1 件、2.0mg/kg 群：1 例 1 件）、「リンパ球増加」2 例 2 件（1.0mg/kg 群：1 例 1 件、2.0 mg/kg 群：1 例 1 件）であった。軽度の副作用は 36 件中 28 件（77.8%）であった。中等度の副作用は 8 件（唾液腺炎 NOS、咽喉頭疼痛、口腔内痛、歯痛、顎の炎症、頸部痛、顎痛、熱感各 1 件）認められ、いずれも 0.5mg/kg 群であった。高度の副作用は認められなかった。

臨床検査値については IL-2 反応性の低下、sIL-6R、IL-6 の上昇、補体価の減少が用量依存的に認められたが、その変動に依存する臨床的異常所見は認められなかった。

抗体産生について、抗 MRA 抗体は検出されなかった。

2)臨床薬理試験第 I 相試験（MRA004JP（評価資料ト-2））（公表論文なし）

本試験（MRA004JP）は、英国におけるリウマチ患者を対象とした臨床第 I 相試験で重篤な有害事象として心筋虚血による死亡が 1 例認められたこと、国内第 I 相試験（MRA001JP）では 12 誘導心電図を投与開始前と投与開始 144 時間後しか実施していなかったことから、健康成人男性 6 例を対象に本薬単回点滴静脈内注入時（本薬 2mg/kg を生理食塩液で希釈し、500mL としたものを、2 時間かけて点滴静脈内に投与）の心電図に及ぼす影響の有無及び安全性を確認することを目的として、19 年 月 から 19 年 月 までの間、単回投与非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は 6 例全例に 30 件認められた。臨床検査値異常は 6 例 24 件であり、血中フィブリノーゲン（以下、Fib）減少、白血球数減少は全例に認められた。その他尿中蛋白陽性が 2 例に認められた。1 例の有害事象（咳嗽）が中等度であったことを除きすべて軽度であった。被験薬投与との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は 6 例 13 件であり、すべて臨床検査値異常（Fib 減少、白血球数減少各 6 件、好中球百分率減少 1 件）であり、いずれも軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、白血球数は本薬投与 1 日後に全例減少したが、基準範囲下限以下となった被験者は 2 例であった。投与 2 日後より白血球数は増加し始め 14 日後までには全例が本薬投与開始前のレベルまで回復した。Fib は 5 例で本薬投与 3 日後以降、1 例で投与 7 日後以降に減少し基準範囲下限以下となったが、投与 21 日後までには全例が本薬投与開始前のレベルまで回復した。白血球、Fib いずれの変動も一過性かつ軽度であった。バイタルサインにおいて特記すべき変化は認めなかった。また、抗 MRA 抗体は検出されなかった。

心電図計測値の各パラメータについては、本薬投与翌日に心拍数、PR 時間、QRS 時間が短縮した時点が認められたが、個々の被験者毎の推移においては各パラメータに特記すべき変化ある

いはその他の異常所見は認められなかったことから、本薬 2mg/kg 投与による明らかな心電図への影響は認められなかったと申請者は考察している。

3) 第Ⅱ相試験（試験番号：MRA005JP（評価資料ト-3））（公表論文なし）

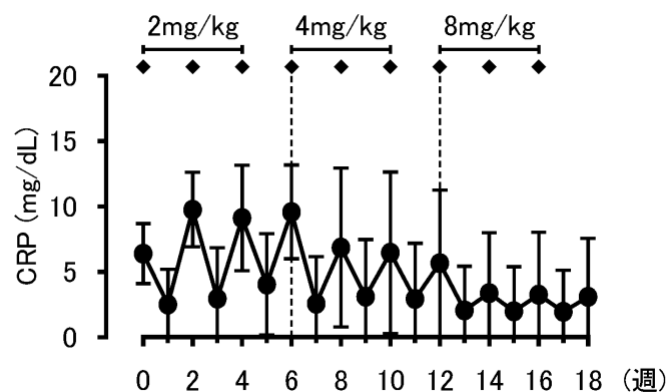
キャスルマン病患者における本薬の推奨用量の探索、推奨用量における有効性及び安全性を検証することを目的として、20 年 月 から 20 年 月 までの間、二段階に分けて、非盲検非対照試験が実施された。併用薬については継続されている抗癌剤、免疫抑制剤または副腎皮質ホルモン剤は併用可能であるが、一定量を維持する他、合併症の治療を目的とする本薬の薬効に影響がないと考えられる薬剤については併用可とされた。

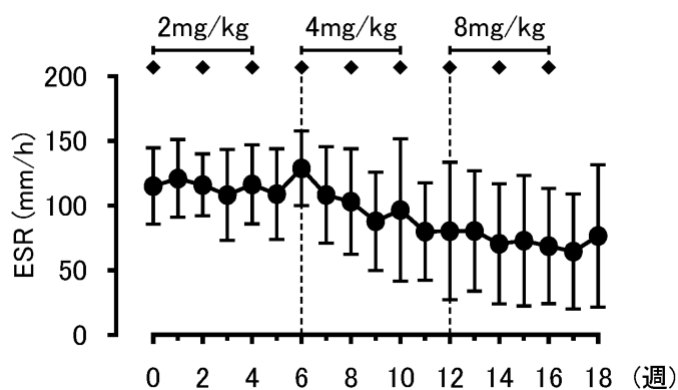
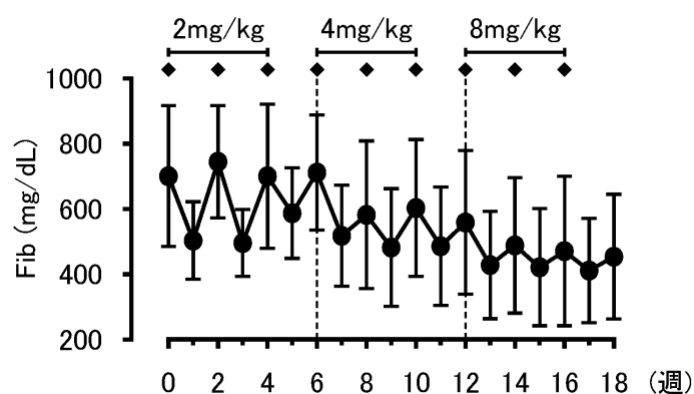
(1) 第一段階：推奨用量の探索、有効性及び安全性の評価

用法については、本薬を点滴静脈内投与（開始速度 20mL/hr で 15 分後点滴速度を速め、2 時間程度で終了）するものとし、用量については、2mg/kg を 2 週間隔で計 3 回治験薬を投与し、3 回目の治験薬投与 2 週間後から、4mg/kg を 2 週間隔で 3 回投与、同様に 8mg/kg まで増量することとした。

仮登録された 10 例のうちキャスルマン病診断における不適格例（臨床・病理所見）とされた 3 例を除く 7 例が本登録され、7 例全例が有効性解析対象（Full Analysis Set<FAS>、Per Protocol Set<PPS>）、安全性解析対象とされた。2 mg/kg の 3 回目投与前に抗 MRA 抗体（中和抗体・IgE 型抗体）が出現したため投与を中止された 1 例を除き、6 例については投与を完了した。

有効性について主要評価項目として炎症マーカー（CRP、フィブリノーゲン、ESR）の推移が検討され、その推移は以下のとおりであった。





各炎症マーカーの推移

各投与量における投与回数 3 回目の結果

項目	用量	Mean $\pm$ SD (n)			投与 2 週間後の 正常化率 (%)
		ベースライン値	1 週間後	2 週間後	
CRP (mg/dL)	2 mg/kg	6.39 $\pm$ 2.30 (7)	4.03 $\pm$ 3.87 (6)	9.57 $\pm$ 3.58 (7)	0.0 (0/7 例)
	4 mg/kg	—	2.93 $\pm$ 4.25 (6)	5.66 $\pm$ 5.59 (6)	16.7 (1/6 例)
	8 mg/kg	—	1.95 $\pm$ 3.18 (6)	3.09 $\pm$ 4.45 (6)	50.0 (3/6 例)
Fib (mg/dL)	2 mg/kg	700.4 $\pm$ 215.7 (7)	586.8 $\pm$ 138.6 (6)	711.4 $\pm$ 176.8 (7)	0.0 (0/7 例)
	4 mg/kg	—	485.8 $\pm$ 181.5 (6)	558.5 $\pm$ 220.2 (6)	33.3 (2/6 例)
	8 mg/kg	—	411.2 $\pm$ 159.5 (6)	453.7 $\pm$ 191.2 (6)	50.0 (3/6 例)
ESR (mm/hr)	2 mg/kg	115.0 $\pm$ 29.5 (7)	108.8 $\pm$ 34.9 (6)	128.7 $\pm$ 28.8 (7)	0.0 (0/7 例)
	4 mg/kg	—	79.8 $\pm$ 37.6 (6)	80.2 $\pm$ 53.2 (5)	0.0 (0/5 例)
	8 mg/kg	—	64.4 $\pm$ 44.5 (5)	76.5 $\pm$ 55.0 (6)	0.0 (0/6 例)

副次評価項目（発熱、全身倦怠感、体重、VEGF、貧血（赤血球数、Hb、Ht）、血清アミロイ

ド A 蛋白、アルブミン、免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM)) について、平均値の推移では、本薬の投与量の増加とともに、貧血、低アルブミン血症、高 γ グロブリン血症の改善、体重の増加、全身倦怠感の低下等が認められた。血清アミロイド A 蛋白の推移は、2mg/kg 評価時に上昇が認められたが、4、8mg/kg 評価時には投与前に比較して低値を示した。一方、体温は、投与前から顕著な発熱を示す症例がなく、投与後に大きな変動は認められなかった。

患者の全身倦怠感を VAS にて測定した結果では、本薬投与により CRP が正常化した症例では、各用量の投与期間中の推移にばらつきがあるものの、最終観察時では初回治験薬投与前に比べて改善した。CRP が正常化しなかった 3 例のうち、1 例では若干改善したが、残り 2 例は、本薬投与によっても改善が認められず、このうち、各治験薬投与 2 週間後に CRP がまったく減少しなかった症例では、悪化傾向にあった。血清アミロイド A 蛋白は、CRP と極めて類似した挙動を示し、本薬投与により CRP が改善しなかった 1 例を除く全ての症例において改善した。また、本薬投与により CRP 値が正常化した症例では、8mg/kg 投与終了時の血清アミロイド A 蛋白は正常化していた。IgG、IgA、IgM については、全症例において 2 mg/kg 評価時より改善した。

各用量の安全性の評価時期は 2mg/kg は 0 週～6 週投与前まで、4mg/kg は 6 週投与後～12 週投与前まで、8mg/kg は 12 週投与後～18 週後までとし、それぞれの評価時期内で発現・継続している有害事象・副作用を集計した。認められた有害事象の重症度はいずれも「軽度」もしくは「中等度」であった。また、本薬投与との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）、各投与期間で新たに発現した副作用の発現頻度に大きな差はなかった。

7 例中 1 例で、2mg/kg 評価時に抗 MRA 抗体（中和抗体、IgE 型抗体）の発現が認められ、治験実施計画書の中止基準に従い投与を中止したが、臨床所見上、明らかなアレルギー様反応は観察されなかった。なお、有害事象の発現により投与を中止した症例はなかった。

以上より 8mg/kg 評価時において各症例の所見の改善が最も顕著であり、また有害事象及び副作用の発現頻度も明らかな増加がないことから、8mg/kg の 2 週間隔投与が推奨用法・用量であると申請者は考察している。

(2)第二段階：推奨用法・用量 8 mg/kg の 2 週間隔投与における有効性及び安全性の評価

用法・用量は、第一段階の試験結果より、本薬 8mg/kg を 2 週間隔で 8 回、点滴静脈内投与（速度 10mL/hr で投与開始し、15 分後点滴速度を速め、1 時間程度で終了）とされた。

第二段階では仮登録された 30 例のうちキャスルマン病診断における不適格例（臨床所見）とされた 1 例を除く 29 例が本登録され、患者からの離脱希望により 1 例が投与未実施のまま試験を中止したことから、本薬の投与を受けた 28 例が有効性（FAS、PPS）・安全性解析対象とされた。本薬投与例のうち 1 例については、効果不十分につき別途計画された継続投与試験にて投与間隔を短縮して投与を継続したため、5 回目 2 週後で投与を中止したことから、投与を完了した症例は 27 例であった。

有効性について CRP、Fib、ESR、血清アルブミン、Hb、全身倦怠感（VAS）の推移が主要評価項目とされた。

本薬投与前の CRP 値（Mean $\pm$ SD、以下同じ）は 8.71 $\pm$ 4.99mg/dL と高値を示したが、初回投与 1 週間後には 0.71 $\pm$ 0.67mg/dL と有意に減少した（ $p<0.001$ ；対応のある t 検定）。また、初回投与 16 週後の時点では 0.92 $\pm$ 1.96mg/dL であり、26 例中 18 例（69.2%）に CRP 正常化が認められた。

Fib 及び ESR についても本薬投与前の値はそれぞれ $639.1 \pm 188.2 \text{mg/dL}$ 及び $113.67 \pm 34.12 \text{mm/hr}$ と高値を示したが、初回投与 16 週後の時点では $317.1 \pm 138.7 \text{mg/dL}$ 及び $48.15 \pm 40.21 \text{mm/hr}$ と有意に減少した（それぞれ $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。また、初回投与前に正常値を示す症例は存在しなかったが、初回投与 16 週後では、Fib で 25 例中 20 例（80%）、ESR で 24 例中 8 例（33.3%）に正常化が認められた。

血清アルブミン値は、本薬投与により全ての症例において上昇し、初回投与（ $2.72 \pm 0.53 \text{g/dL}$ ）より 6 週間後（ $3.56 \pm 0.52 \text{g/dL}$ ）あるいは 8 週間後（ $3.62 \pm 0.47 \text{g/dL}$ ）の時点でほぼ定常状態となり、投与前値に比し有意に増加した（ $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。なお、初回投与前では、全例が施設基準値以下であったが、初回投与 16 週間後（ $3.68 \pm 0.46 \text{g/dL}$ ）では 26 例中 10 例（38.5%）において施設基準値内へ改善した。また、試験期間中に基準値上限を越えた症例は認められなかった。

Hb 値は、初回投与（ $9.23 \pm 2.30 \text{g/dL}$ ）より 6 週間後（ $11.60 \pm 1.88 \text{g/dL}$ ）あるいは 8 週間後（ $11.73 \pm 1.90 \text{g/dL}$ ）の時点でほぼ定常状態となり、投与前値に比し有意に増加した（ $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。なお、初回投与前では、3 例のみが施設基準値内の値を示したが、初回投与 16 週間後（ $11.99 \pm 2.11 \text{g/dL}$ ）では 26 例中 11 例（42.3%）が施設基準値内へ改善した。なお、赤血球数及び Ht も同様に改善した。

全身倦怠感の VAS の平均値推移は、初回投与前 $29.9 \pm 22.8 \text{mm}$ に比べ、初回投与 16 週間後は $17.7 \pm 16.5 \text{mm}$ と有意に改善した（ $p = 0.008$ ；対応のある t 検定）。

副次的評価項目である体重、BMI、血清アミロイド A 蛋白（SAA）、IgG、IgA、IgM、血管内皮細胞成長因子（以下、VEGF）、発熱の初回投与前と初回投与 16 週後の数値はそれぞれ体重（ 56.31 ± 10.53 （初回投与前）→ $60.11 \pm 11.28 \text{kg}$ （初回投与 16 週間後））、BMI（ 21.59 ± 3.07 → $23.11 \pm 3.00 \text{kg/m}^2$ ）、血清アミロイド A 蛋白（SAA）（ 455.3 ± 353.7 → $30.3 \pm 61.5 \mu\text{g/mL}$ ）、IgG（ 5219.6 ± 1956.6 → $2666.6 \pm 1260.0 \text{mg/dL}$ ）、IgM（ 713.4 ± 384.7 → $344.4 \pm 195.7 \text{mg/dL}$ ）、IgA（ 318.6 ± 162.6 → $247.0 \pm 148.3 \text{mg/dL}$ ）、VEGF（ 1043.9 ± 585.2 → $439.4 \pm 354.6 \text{pg/mL}$ ）、発熱（ 36.53 ± 0.39 → $36.35 \pm 0.39^\circ\text{C}$ ）であり、発熱以外の項目において統計学的に有意に減少した（ $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。

安全性について有害事象は 28 例中 27 例（96.4%）に 227 件認められ、10%以上の頻度で認められた有害事象は好中球減少 9 例（32.1%）、掻痒症 NOS 9 例（32.1%）、鼻咽頭炎 7 例（25.0%）、倦怠感 5 例（17.9%）、ALT 増加 5 例（17.9%）、血中トリグリセリド増加 5 例（17.9%）、背部痛 4 例（14.3%）、発熱 4 例（14.3%）、鉄代謝障害 3 例（10.7%）、頭痛 NOS 3 例（10.7%）、咳嗽 3 例（10.7%）、咽頭炎 3 例（10.7%）、嘔気 3 例（10.7%）、湿疹 3 例（10.7%）、胸痛 3 例（10.7%）、関節痛 3 例（10.7%）、AST 増加 3 例（10.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加 NOS 3 例（10.7%）、 γ -GTP 増加 3 例（10.7%）、血清フェリチン減少 3 例（10.7%）であった。いずれも軽度あるいは中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として蜂巣炎が 1 例報告された。本症例は 6□*歳の男性で本薬 8mg/kg の投与 3 回目終了後に左足底に蜂巣炎が認められたため抗生剤の点滴にて加療したところ症状は軽快した。蜂巣炎が発症した原因は判断できないが、蜂巣炎が進行した原因は、患者が掻破したことが影響した可能性があるものの、本薬投与により感染抵抗性が減弱した可能性も考えられることから、本薬との因果関係は否定できないとされた。入院の延長をきたしたため重篤な有害事象となったが高度ではなかった。

本薬投与と因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）発現例数と発現件数は、28 例中

26 例 (92.9 %) 160 件であった。

10%以上の頻度で認められた副作用は好中球減少 9 例 (32.1%)、掻痒症 NOS 5 例 (17.9%)、鼻咽頭炎 5 例 (17.9%)、血中トリグリセリド増加 5 例 (17.9%)、倦怠感 4 例 (14.3%)、発熱 4 例 (14.3%)、ALT 増加 3 例 (10.7%)、 γ -GTP 増加 3 例 (10.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 NOS 3 例 (10.7%)、血清フェリチン減少 3 例 (10.7%) であった。本試験においては抗 MRA 抗体が検出された患者は見られなかった。

以上の試験結果から、8mg/kg の 2 週間間隔投与の忍容性が確認されたと申請者は結論付けている。

4) 第Ⅱ相継続試験 (MRA006JP (評価資料ト-4)) (公表論文なし)

本試験は、第Ⅱ相試験 (MRA005JP) の継続投与試験 (MRA006JP) として 20 年 月 から実施されており、申請時には、20 年 月 時点の成績として投与継続症例として第一段階完了例 6 例からの継続症例 5 例 (1 例については他治療に変更) (個々の症例ごとにデータをカットオフしているため平均観察期間として 500.6 日) 及び第二段階からの継続症例 28 例 (同 202.1 日) を合わせた 33 例の結果が提出された。また、審査の過程において 2002 年 12 月時点の成績として第一段階からの継続症例 5 例 (平均観察期間として 711.8 日) 及び第二段階からの継続症例 27 例 (396.6 日) (1 例については合併症 (慢性骨髄単球性白血病) 悪化のため今回集計時まで中止) の結果が追加資料として提出された。継続投与試験の現在までに入手した試験成績の概略については以下の通りである。

本集計時点まで 33 例に投与が継続されたが、1 例が合併症 (慢性骨髄単球性白血病) 悪化のため (詳細は死亡例の項に記載) 中止とされ、32 例が 1 年以上継続投与された (最短 367 日、最長 783 日)。

なお、本試験においては、8mg/kg の 2 週間間隔投与を原則とし、1 回 8mg/kg を上限とし、1 週間までの投与間隔の短縮が可能とされた。

有効性について、第Ⅱ相試験中に既に認められていた主要評価項目 (CRP、Fib、ESR、全身倦怠感、Hb、アルブミン) の改善は、本試験中においても維持され、CRP、Fib 及び ESR については、以下の通りであった。

主要評価項目の平均値の推移

	投与前	12 週後	24 週後	48 週後	60 週後	84 週後	108 週後
CRP (mg/dL)	8.25±4.65 n=35	2.00±3.57 n=34	1.23±2.46 n=32	0.58±0.80 n=29	0.77±1.55 n=27	0.36±0.25 n=4	0.20 n=1
Fib (mg/dL)	651.3±192.3 n=35	386.1±192.5 n=34	356.3±160.5 n=32	343.1±126.5 n=29	303.9±98.3 n=22	394.0±107.5 n=4	211.0 n=1
ESR (mm/hr)	113.9±32.8 n=34	59.8±44.5 n=33	51.4±42.3 n=32	42.1±32.2 n=29	44.8±35.8 n=27	46.8±30.5 n=4	14.0 n=1

【症例数、値については申請者に確認中】

併用された、副腎皮質ホルモン剤の投与量の推移では、副腎皮質ホルモン剤併用例 22 例 (プレドニゾン換算平均投与量: 16.5mg/日) のうち 15 例で減量が可能であり、5mg/日以下に減量された症例も 9 例存在し、4 例では副腎皮質ホルモン剤からの離脱が可能であった。

参考評価項目として、新たに腫脹リンパ節のデータが追加され、短径の平均（範囲）は本薬投与前で 12.4mm（7.5～17.5mm、n=30 例）、申請時中間報告まで 8.5mm（4.5～12mm、n=29 例）、第 2 回中間報告まで 8.0mm（4～12mm、n=29 例）であった。

用法・用量については、第Ⅱ相試験（MRA005JP）で薬効発現が十分ではなかったことから本試験で投与間隔を 2 週間より短縮した 7 例では、薬効の増強及び持続が認められた。また、有効性の観点から第Ⅱ相試験（MRA005JP）よりも投与間隔を延長（最大 4 週間）できた症例が 9 例、投与量を 4mg/kg に減量できた症例が 1 例あったが、いずれも 8mg/kg の 2 週間隔投与とほぼ同様の効果が維持された。一方、有害事象のため用法・用量が変更されたのは、肺クリプトコッカス症発現のため投与間隔を 3 週間隔に延長した症例及び肝機能検査値の上昇が発現したため、投与量を 4mg/kg に減量した症例の 2 例であるが効果は維持された。

安全性について、第Ⅱ相試験（MRA005JP）で試験を中止した症例も含めた安全性解析対象全 35 例に 571 件の有害事象が認められた。20%以上の症例に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 60.0%（21/35 例）、掻痒感 NOS 37.1%（13/35 例）、下痢 NOS 28.6%（10/35 例）、頭痛 NOS・皮疹・関節痛・好中球数減少各 25.7%（9/35 例）、胸痛・ALT 増加・血中ブドウ糖増加各 22.9%（8/35 例）、嘔気・背部痛・発熱・倦怠感・AST 増加各 20.0%（7/35 例）であった。重篤な有害事象として、1 例に合併症の CMMoL の悪化が認められ当該症例は治験を中止された。本有害事象の治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は「高度」と判定された。この症例以外の有害事象はいずれも重症度は「軽度」もしくは「中等度」であり、治験薬の投与中止に至るものは認められなかった。副作用は 35 例中 33 例（94.3%）348 件に認められた。10%以上の症例に認められた副作用は、鼻咽頭炎 54.3%（19/35 例）、好中球数減少 25.7%（9/35 例）、掻痒感 NOS 22.9%（8/35 例）、下痢 NOS・倦怠感・血中トリグリセリド増加各 17.1%（6/35 例）、咽頭炎・皮疹 NOS・皮疹・背部痛・発熱・ALT 増加各 14.3%（5/35 例）、尿路感染 NOS・咳嗽・咽喉頭疼痛・上腹部痛・胸痛・ALPNOS 増加・LDH 増加・AST 増加・血中コレステロール増加・血中ブドウ糖増加・血清フェリチン減少各 11.4%（4/35 例）であった。副作用の重症度は「軽度」もしくは「中等度」であり、治験薬の投与中止に至るものは認められなかった。個々の有害事象及び副作用では、継続投与により発現頻度が高くなった事象や新たに高頻度に発現した事象は認められなかった。

重篤な有害事象（治療のための入院あるいは入院期間の延長）として、上記 CMMoL 悪化症例以外では、蜂巣炎が 2 例、胃腸炎 NOS、腹痛 NOS、慢性腎不全増悪、倦怠感及び鼠径ヘルニア NOS が各 1 例に認められた。治験薬との因果関係は、蜂巣炎の 2 例は「おそらく関連あり」及び「どちらともいえない」と判断されたが、急性胃腸炎、倦怠感、鼠径ヘルニアは「関連なし」、腹痛及び慢性腎不全の悪化は「ほとんど関連なし」と判断され、いずれも治験薬の投与は継続された。抗 MRA 抗体は本試験移行後から第 2 回中間解析時点まで検出されていない。

機構は、継続投与試験（MRA006JP）における 2002 年 12 月以降から直近までのデータを提出するよう求めたが、本審査報告書作成までに正式な資料は提出されていない。

5) 安全性の評価（MRA002JP（参考資料ト-1）、MRA003JP（参考資料ト-2）、MRA009JP（参考資料ト-3）、LRO300（参考資料ト-4）、MRA007JP（参考資料ト-5））

本薬が使用された、他の疾患における臨床試験が参考資料（クローン病（MRA007JP）、関節リウマチ（MRA002JP、MRA003JP、MRA009JP、LRO300））として提出された。さらに現在

進行中の臨床試験（クローン病（MRA008JP）、関節リウマチ（MRA010JP、MRA012JP、MRA213JP、LRO301）、多発性骨髄腫（LRO310、MRA005US）、若年性特発性関節炎（MRA011JP、LRO320）、キャッスルマン病（MRA001US））も含めて 2004 年 6 月までに報告された重篤な有害事象についても参考資料として提出された。

6) 機構での審査の概要

(1) 本薬の位置付けについて

機構は、キャッスルマン病の診断基準、現状の治療状況及び治療における本薬の位置付けについて、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

＜キャッスルマン病の診断基準＞

キャッスルマン病は、組織学的診断により、腫脹リンパ節中にガラス質が充満している HV 型と腫脹リンパ節の胚中心に活性化した形質細胞が濾胞を形成している PC 型に分類される。また、形態学的分類により、単独のリンパ節が腫脹している限局型と全身の複数のリンパ節に腫脹が認められる MCD に分類される。診断としては、倦怠感、発熱などの臨床所見、検査値の異常、画像検査での異常所見などを踏まえ、最終的に病理所見（リンパ節生検による）で確定診断される（Modern Physician 1989; 9: 209-211）。本疾患と類似の臨床症状を示す疾患との鑑別も、リンパ節の病理所見（①リンパ節の基本構造が保たれており、②濾胞の過形成が著明で、③血管の増生（PC 型では主として濾胞間組織のみ）が見られる）によって鑑別される。また、本疾患の病態は組織型により大きく左右され、HV 型の場合、一般的に限局型で無症候性の場合が多く、PC 型は、MCD の場合が多く、発熱、全身倦怠感、体重減少、皮疹、貧血、各種臨床検査値の異常（CRP 高値、ESR 亢進、高 γ グロブリン血症、低アルブミン血症、蛋白尿、自己抗体陽性等）等の症状を呈し、患者 QOL に大きな影響を及ぼすとされる。

＜現状の治療状況＞

既存の治療は、限局型の場合、手術によるリンパ節摘除により完治する 경우가多いが、限局型であっても腫脹リンパ節の完全な摘除が困難な患者では症状の改善は難しい。また、MCD の場合は、一部のリンパ節を摘除しても症状の改善は認められない（Blood 1989; 74: 1360-7）。現時点では、本疾患に対して適応を持った治療薬はなく、副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤などによる対症療法が数カ月から数年単位で実施される。しかしながら、副腎皮質ホルモン剤は、その副作用により減量せざるを得ない場合も多く、結果的に症状が再燃することが多い（Semin Oncol. 1993; 20: 636-47）。

また、化学療法が実施される場合もあるが、本疾患は悪性腫瘍ではなく、長期にわたる寛解が得られる場合も稀に認められるが、ほとんどの症例で効果が一過性か不完全であり、それに比して安全性の懸念が大きいことから、最適な治療法の検討がなされない限りは、推奨されないものとする。

＜本薬の位置付け＞

キャッスルマン病に対する治療は、これまでのところ体系的に検討されておらず、適応を持つ治療薬もないことから、学会等において本疾患に対する治療ガイドライン等の統一された見解は得られていない。

本疾患の病態と IL-6 の過剰産生との関係を考えると、本薬の適応となるキャッスルマン病患者は、①病理所見が PC 型か、混合型の症例で、②MCD 型か、もしくは限局型であっても外科的

摘除が困難な症例であり、③倦怠感、貧血及び高 γ グロブリン血症等の臨床所見が認められる患者と考えられる。実際に、キャッスルマン病に対する第Ⅱ相試験（MRA005JP）及び継続投与試験（MRA006JP）においても、これらの選択基準に合致した症例が参加し、本薬投与により著明な症状の改善が得られたこと、1年を超える投与によっても概ね安全と考えられたことから、これらの選択基準に合致するキャッスルマン病患者では、ファーストラインとして使用可能と申請者は考えている。

一方、副腎皮質ホルモン剤等の治療により良好に病状がコントロールされている症例でも、その用量と有効性の関係を観察し、病状の悪化もしくは副作用等の問題が認められた場合には、本薬がセカンドラインとして単独もしくは他の治療との併用により投与されるものと考えている。

機構は、キャッスルマン病の発病メカニズム及び分類等について、病態所見と IL-6 量が健康人よりも多く産生されている等の情報はあがるが、過剰な IL-6 が本疾病を引き起こしているのか、本疾病の進展により結果的に IL-6 量が増加しているのか不明である等未解明な部分が多いことから、どのような作用メカニズムがキャッスルマン病の治療に有効であるのか科学的に完全に検証することができないが、これまでに報告されている傍証に鑑み、本薬が IL-6R と結合することにより過剰な IL-6 パスウェイに起因する症状に対して何らかの寄与が期待できるものと理解した。なお、本薬の臨床試験のエントリー基準において副腎皮質ホルモン剤は併用可とされており、また、副腎皮質ホルモン剤等との比較臨床試験が実施されていないことから、現時点において本薬がキャッスルマン病の治療薬として既存治療と並んでファーストラインになりえる科学的根拠は皆無であり、この点については市販後において更なる検討が必要であると考ええる。

(2) 効能・効果について

① 対象患者について

本薬について申請された効能・効果は「キャッスルマン病」であるが、実際の臨床試験（MRA005JP）の対象となった患者は、「全身性のリンパ節腫張が認められ、MCD と診断された患者、又は限局性のリンパ節腫張が認められ、腫張リンパ節の病理学的所見からキャッスルマン病と診断され、かつ PC 型又は混合型でリンパ節摘除が困難な患者」とされていることから、機構は、キャッスルマン病のうち、特に外科的な手術の適用が受けられない患者に限定することが適当であると考ええる。

② 認められる臨床効果について

また、本薬の投与により、主要評価項目として改善が確認されたのは、CRP 等の臨床検査値のみであることから、機構は、本薬の効能・効果をキャッスルマン病ではなく、随伴症状である諸症状（CRP、フィブリノーゲン、ESR、全身倦怠感、Hb、アルブミン）の改善に限定すべきであると考ええる。

以上のことから、機構は、本薬の効能・効果は以下の通り修正することが適当であると考ええる。

効能・効果：キャッスルマン病（ただし、全身性のリンパ節腫張が認められ MCD と診断された患者、又は限局性のリンパ節腫張が認められ腫張リンパ節の病理学的所見から

キャッスルマン病と診断され、かつ PC 型又は混合型であってリンパ節摘除が困難な患者に限る）に伴う諸症状（CRP、フィブリノーゲン、ESR、全身倦怠感、Hb、アルブミン）の改善

(3)用量、用法の設定について

機構は、推奨用量を 8 mg/kg としたことの妥当性について説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

キャッスルマン病に対する第Ⅱ相試験（MRA005JP）の開始にあたって、in vitro 試験の結果より、本薬は sIL-6 と IL-6（10 ng/mL）の結合を、本薬の濃度が 1 µg/mL で 90%以上、10 µg/mL でほぼ 100%阻害することが示されていた。（機構注釈：実際には in vitro 試験は行っておらず、Langmuir タイプの式に文献値を代入してレセプター占有率を予測した結果を示している。）また、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験で算出された投与量 2mg/kg までのクリアランスをカニクイザルと比較すると、同じ投与量の場合にはほぼ同様のクリアランスが認められたことから、ヒトでの血清中 MRA 濃度推移が 2mg/kg 以上の投与量でもカニクイザルと同様の推移を示すと仮定した場合、2～8mg/kg の 2 週間隔投与とした場合の血清中 MRA トラフ濃度は 1.52～7.79 µg/mL と推定された。これらのことから、投与期間中にわたって IL-6 のシグナルを十分阻害できることを予想した投与量として 2～8mg/kg を設定した。

また、カニクイザルでの無毒性量が 10mg/kg/日であり、6 カ月反復投与試験（1 週間隔）では 100mg/kg/週でも本薬に起因した毒性所見が認められなかったことから、第Ⅰ相試験（MRA001JP）において検討された最高用量である 2mg/kg を開始用量として安全性を確認しつつ、4、8mg/kg と増量することとした。第Ⅱ相試験（MRA005JP）・第一段階の結果、CRP 値は、2mg/kg 評価時では、7 例全例が投与 2 週間後には初回投与前より高値を示したため、効果が不十分であり、4mg/kg 評価時では、6 例中 3 例で、効果が不十分な症例が存在した。8mg/kg 評価時では、6 例中 5 例において、投与 2 週間後でも低値が維持された。また、各用量評価時における副作用の発現頻度に明らかな違いがなかったことから 8mg/kg の 2 週間隔投与が推奨用量として選択された。

機構は、第Ⅱ相試験（MRA005JP）及び継続試験（MRA006JP）において用量依存的に有効性が増加する傾向、短期間での安全性に関しては用量間に大きな差が認められていないことについて確認したが、用量設定の根拠となったデータは 6 例の患者に各用量を各 3 回漸増投与した時の CRP 等の推移を比較したものであり、より長期に投与した時の有効性及び安全性は用量間で不明であること、投与間隔の調整や 8mg/kg を越える用量に関する検討もほとんど実施されておらず、十分な検討が実施されたとは言い難いと考ええる。

しかしながら、対象疾患が希少疾病とされているキャッスルマン病であることから至適用量を設定する臨床試験の実施に困難がともなうことを踏まえ、現時点までの成績では 8mg/kg を用量とすることはやむを得ないと考ええる。また、8mg/kg 投与においても無効な症例が認められており、これらの症例に対して投与間隔を短縮することの妥当性及び至適用量に関する機構の判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて検討したい。

(4)有効性について

①主要評価項目について

機構は、キャッスルマン病における真のエンドポイントとそれを踏まえたときの本試験で設定した主要評価項目の妥当性について説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

キャッスルマン病の病状及び病態の評価に関しては、これまでのところ体系的な研究はなされておらず、広く認められている評価方法及び指標は存在しないが、重症の感染症や合併症、悪性腫瘍の発現等により死亡する場合もあることから、生存期間の延長が本疾患の真のエンドポイントであると考えられる。

一方で、キャッスルマン病は悪性腫瘍ではなく慢性炎症疾患であることから、各症状の改善による QOL の改善及び病状の活動性を抑制することが重要と考えられる。このため、患者の QOL を反映するキャッスルマン病に関連した症状の改善及び死に至る症例も報告されている各種合併症等の改善または進行を防止することが、臨床的に重要な意義を持つと考えられ、本試験における主要評価項目として設定した。

推奨用量を推定することを目的とした第Ⅱ相試験・第一段階において、キャッスルマン病に関連した症状を検討するにあたり、過剰に産生された IL-6 が本疾患の病態に深く関与していることから、「IL-6 の作用の抑制」を評価することが妥当であると考えた。IL-6 は炎症反応において中心的役割を果たすことが知られており、キャッスルマン病の過剰な炎症状態を把握するのに有用な指標として、CRP、フィブリノーゲン、ESR の炎症マーカーを第一段階での主要評価項目として設定した。特に、これら主要評価項目のうち CRP は他の急性期タンパク質と異なり、短時間で急激に増加し、かつ血中半減期も 4～6 時間と短いため、検査時の生体内の炎症状態を正確に反映すると考えられる。したがって、キャッスルマン病の本薬の薬効を推定するにあたり最も簡便で有用な指標と考えられた。

しかし、キャッスルマン病に伴う様々な症状をより正確に評価するためには、CRP、フィブリノーゲン、ESR などの炎症マーカーを評価することに加え、その他の副次的評価項目（発熱、全身倦怠感、体重、VEGF、貧血（赤血球数、Hb、Ht）、血清アミロイド A 蛋白、アルブミン、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）の推移）についても総合的に検討することが重要であると考え、これらの項目についても検討を加えた。

以上より、本試験において設定した主要評価項目は、本疾患における真のエンドポイントの一部を反映するものであり、評価項目としての妥当性はあると考える。

機構は、キャッスルマン病の発症メカニズムは不明であるものの、病態として炎症性疾患としての所見を示す本疾患において炎症反応を改善することが患者の全身状態の改善に繋がることを了解し、今回設定した評価項目は臨床的には妥当なものとする。しかしながら真のエンドポイントとされる生存時間の延長と全身状態の改善との関連については両者の相関の根拠となる試験成績は得られていないことから、本疾患に伴う合併症への影響とも併せて、今後長期にわたる十分な検討を行い、本薬の寄与について確認する必要があると考える。

②効果不十分な症例について

本薬投与による有効性が認められない症例が存在することから、有効性が認められなかった症例について詳細な説明を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬 8mg/kg の投与によっても有効性が 2 週間維持されなかった症例は、第Ⅱ相試験（MRA005JP）・第一段階の 6 例中 1 例のみであった。本症例の CRP 値は、2mg/kg の 2 週間隔

投与では投与 3 日後あるいは 1 週後に本薬投与前より減少したが、その効果は 2 週間持続せず、投与 2 週後には初回投与前より高値を示した。4mg/kg 評価時には、1 週後においても CRP は高値を示し、その状態は 8mg/kg 評価時においても同様であった。本症例では、血中 MRA 濃度はいずれの投与量においても 1 週後には測定可能であったが、投与 2 週後では、8mg/kg の 3 回目投与後の 1 ポイントを除き、いずれの測定ポイントでも定量限界以下であった。8mg/kg を 3 回投与した時の本症例の $T_{1/2}$ は 60.70hr であり、第一段階全体の $T_{1/2}$ (Mean $\pm$ SD) が 133.29 $\pm$ 69.43hr であるのに比較して短く、クリアランスが大きかったことにより MRA の血中トラフ濃度を維持できなかったことが原因で、効果が持続しなかった可能性が考えられる。

機構は、実際の臨床現場では容易に本薬の血中濃度を測定できないことに鑑み、このような本薬 8mg/kg の投与では有効血中濃度の持続が得られない症例に対してはどのように対応するのか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本症例も含め、血中トラフ濃度が 2 週間は保てないものの 1 週後において測定可能な症例においては、投与間隔を 1 週間まで短縮することにより有効性が期待できるものと考えられ、継続投与試験 (MRA006JP) での投与間隔を 1 週間まで短縮できるようにプロトコルを変更した。上記症例はプロトコル変更以前に中止となり、継続投与試験 (MRA006JP) での投与はなされなかったが、プロトコル変更後の継続投与試験 (MRA006JP) における成績から治療効果の維持が不十分であった症例では投与間隔の短縮により継続して症状が改善することが確認されている。以上のことから 8mg/kg の 2 週間隔投与では有効血中濃度の持続が得られない症例に対しては投与間隔を短縮 (最短 1 週間まで) することにより効果の持続が可能となるものとする。なお、1 週間まで投与間隔を短縮しても効果が得られない場合には、本薬の投与中止等の対応を考慮する必要があると考える。

機構は、投与間隔を 1 週間まで短縮することにより臨床検査値の改善が認められた症例も存在するが、短縮することにより血中濃度が高値 (100~150 μ g/mL) を持続していること及び 1 週間隔投与時の長期安全性が確認されていないことから、投与間隔の短縮については現在までに提出されたデータからは不明確であるとする。この点について専門委員と議論した上で、最終的な判断をすることとする。

③リンパ節の大きさの変化について

第Ⅱ相継続試験 (MRA006JP) において、参考評価項目として測定したリンパ節の短径が縮小したと申請者が説明している。機構は、リンパ増殖性疾患である本疾患の病態改善を直接的に観測できるものであることから有効性の評価を行う上でも極めて重要であると考えたが、測定に利用した CT のスライス間隔が 5mm であることから、径 10mm 前後のリンパ節のサイズの変化を評価するには不適切と言わざるを得ず、本データから治療効果を評価することは困難であるとする。MRI によりリンパ節の縮退を観測するかあるいは CT を用いる場合にあってはスライス間隔 1mm で測定する等評価対象の大きさに応じた分解能で計測すべきものと考えられ、今後、精度の高い検査にて調査を行う必要があると考える。

④キャッスルマン病に伴う合併症に対する本薬の有効性について

キャッスルマン病における真のエンドポイントである生存期間に寄与する要因としてキャッスルマン病に伴う合併症の問題があることから合併症に対する本薬の有効性について申請者の見解

を求めた。申請者は以下のように回答した。

臨床検査値に反映される症状だけではなく、検査値の推移では症状の確認が困難であるキャッスルマン病に伴う合併症等は、その進行により死亡に至る症例も報告されており、これら症状の抑制もしくは改善が及ぼす臨床的意義は大きいと考える。以下にキャッスルマン病に対する第Ⅱ相試験及び継続投与試験（MRA005JP 及び MRA006JP）において、経過が確認された合併症等の所見を示す。

(i) 間質性肺炎

本薬投与前後で評価可能であった 26 例で、間質性肺炎の高分解能 CT（HRCT）所見をスコアリングして解析した結果、スリガラス陰影、小葉性中心粒状影、小葉間隔壁の肥厚、気管支血管束の肥厚に関して改善が認められた。（胸部の高感度 CT（HRCT）にて評価された。HRCT は、びまん性肺疾患に対する通常のプロトコールにて実施し、スライス間隔を 10mm、スライス厚を 2mm 以下として、各撮影時に同一スライスロケーションとなるよう留意して実施された）。

(ii) 二次性アミロイドーシス

アミロイドーシスが確定診断された症例 3 例のうち、1 例で本薬投与後に消化管のアミロイド沈着の減少及び下痢、腹痛の改善等、消化管症状の改善が認められた。当該症例では、下痢・腹痛などにより絶食・IVH 管理となり食事の経口摂取がほとんど不可能な状態が続いていたが、本薬の投与によりクローン食だけでなく常食の摂取も可能となった。

(iii) 皮疹

皮疹を有する患者において、担当医師のコメントをもとに本薬投与後の変化を検討したところ、15 例中 10 例（66.7%）に色調の低下、結節の扁平化等の改善が認められた。

(iv) 肝臓及び脾臓の腫大

本薬投与前には 13 例に脾臓の腫大が、5 例に肝臓の腫大が認められ、担当医師のコメントをもとに本薬投与後の変化を検討したところ、それぞれ 6 例、3 例で縮小が認められた。

以上より、キャッスルマン病に伴う合併症の進行防止もしくは改善が示唆された。特に、急速に病状が進行し死に至る症例の報告もある間質性肺炎及び二次性アミロイドーシスは、適応可能な治療法が限られていることから、本薬投与により進行防止もしくは改善が示唆されたことは、予後の観点からもその意義は大きいと考えられる。

機構は、本薬投与後に合併症の改善が認められた症例が存在することを確認したが、比較試験において得られた成績ではなく、投与前及び投与中止後の推移も明らかではないことから本薬投与がどの程度これらの改善に寄与していたか、現時点では明らかではないと考える。しかしながら、間質性肺炎及び二次性アミロイドーシスについては生存期間に関与する可能性があることから、長期投与時の合併症の推移については投与中止症例も含めて今後も観察し、症例を集積して解析する必要があると考えている。また、皮疹及び肝脾腫大の改善についてはどの程度本疾患の予後改善に寄与しているか不明のため今後の検討が必要となる。

(5) 安全性について

① 感染症について

申請者は感染症について、以下のように述べている。キャッスルマン病患者では、感染症の発現頻度が高いとの報告があり、実際、キャッスルマン病において「感染症及び寄生虫症」に分類された有害事象の発現頻度は 71.4%で、関節リウマチ（25.3%）及びクローン病（30.4%）と比

較して高かった。しかし、「感染症及び寄生虫症」のうち最も頻度の高い有害事象は鼻咽頭炎で発現率は 54.3%であったが、観察期間が第一段階からの患者で約 500 日間、第二段階からの患者で約 200 日間と比較的長期間であることを考慮すると、本薬投与後に発現した事象であることから因果関係は否定されなかったものの、偶発的な事象とも考えられる。鼻咽頭炎以外の事象で発現頻度が 10%を越えたものは尿路感染 NOS (4/35 例)のみであり、その他頻度の高い感染症は認められなかった。関節リウマチに対する後期第Ⅱ相試験 (MRA009JP)、クローン病に対する臨床第Ⅱ相試験 (MRA007JP) では、MRA 投与群における「感染症及び寄生虫症」の発現頻度は、プラセボ群に比較して大きな差は認められなかった。キャッスルマン病を対象とした試験ではコントロール群を設けていないために、本薬投与が感染症発症率を上昇させたかどうかは明らかではないが、IL-6 の生理学的な作用を考慮すると易感染性の懸念も考えられることから、本薬投与の際には感染症の発現には十分に注意する必要があると考えられる。

機構は、本薬を投与すると炎症反応が抑えられ CRP 等の検査値や発熱などの臨床症状に異常が見つかりにくく感染症の発見が遅れる可能性が危惧されるため対応策について見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

キャッスルマン病に対する第Ⅱ相試験 (MRA005JP) 及び継続投与試験 (MRA006JP) において、第Ⅱ相試験の投与開始から今回の中間集計まで (2003 年 6 月時点まで) に報告された重篤な有害事象で、「感染症及び寄生虫症」に分類された事象は、解析対象 35 例のうち蜂窩織炎 (2 件)、急性胃腸炎 (1 件)、上気道感染症 (1 件)、肺炎 (2 件) であった。これらの事象のうち、蜂窩織炎及び急性胃腸炎の詳細に関しては何れも外見上病変が確認できるか、もしくは症状の訴えから診断されており、感染症発見の遅延という観点では、特に問題とはならないと考えられる。

上気道感染症及び肺炎は、申請後追加データ提出時の安全性情報に含まれた事象である。上気道感染症を発症した症例に関しては、胸腹部 X 線検査において異常が認められず、特に治療の必要もなく、症状の経過から判断して高度なものでないと判断されたことから、臨床上特に問題となる事象ではなかったものと考えられる。

肺炎を発症した症例に関しては、初発の肺炎の治癒を確認後、本薬の投与を再開した時点で肺炎が再発し、同一症例において 2 件の肺炎が報告されたものである。キャッスルマン病では感染症のリスクが高く、肺炎等の感染症を来す症例も報告されているが、本症例の肺炎発現までの経過から考えると、自覚症状が軽度で発熱等を認めない状態で、その後重篤な肺炎を発症していることから、本薬投与により感染症の症状が抑制され、発見が遅延した可能性は否定できない。

以上より、これまでに得られた安全性情報からも、本薬投与により発熱などの急性期反応が抑制され、感染症発見が遅延する可能性が考えられる。したがって、本薬の投与中は患者の状態に十分に注意し、急性期反応が認められない場合でも感染症が疑われた場合は、速やかに感染症に対する処置を行うよう、添付文書への記載等により注意喚起を図ることとしたい。

機構は、本薬投与により易感染性が上昇するにもかかわらず、発熱等の急性期反応が抑制され、感染症がマスクされる可能性があることから、申請者の主張している添付文書等に記載し、医療機関に対し十分な注意喚起を行うことだけで注意喚起が十分であるかについて疑問が残る。この点に関する具体的方策、情報提供用資料等については、専門協議において議論することとする。

②心電図及び心疾患に与える影響について

機構は、本疾患の臨床試験における 35 例中、10 例で投与期間中に心電図の異常が認められた

ことから、この 10 例の詳細について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

10 例のうち、本薬投与開始前より異常所見が見られその後も同様の所見が継続して見られた症例が 2 例、一過性に異常所見が見られた症例が 7 例、投与継続中に途中から断続的に異常所見が見られた症例が 1 例であった。

本薬投与前より心電図異常の見られた 2 例の所見は、それぞれ「軽度 ST 低下、T 波の陰性」と「右軸偏位」（投与前は心室性期外収縮も認められた）で、本薬投与中は継続してこれらの所見がみられ、特に悪化等は認められなかった。

本薬投与中に一過性に心電図異常が見られた 7 例の所見は、「期外収縮」、「左室肥大」、「房室ブロック」、「T 波の陰性、T 波の平定化」等で、投与初期に見られるものもあったが、3～4 カ月経過した頃に単発的に見られ、その後速やかに消失した。

投与継続中に途中から断続的に心電図異常が見られた症例では、投与後 22 週頃より「QT 延長」、「QRS 延長」が認められ、その後も継続して発現した。なお、本症例ではこれらの所見が継続するものの、その他特に大きな問題は認められず、本薬の投与は継続された。

また、関節リウマチに対する後期第 II 相試験（MRA009JP）では心電図検査が初回投与時の投与前後のみの実施であるが、いずれも臨床的に問題ないと判断された所見であった。クローン病に対する第 II 相試験（MRA007JP）及び英国における関節リウマチに対する第 I 相試験（LRO300）においては、初回投与時及び最終観察時に心電図検査が実施されたが、同様に、いずれも臨床的に問題ないと判断された所見であった。

関節リウマチに対する第 I/II 相試験及び継続投与試験（MRA002JP、MRA003JP）では、経時的に心電図検査を実施しており、T 波の逆転が認められた 2 例を除いて、いずれの異常所見も一過性であり臨床的に問題のないものと判断された。

症例番号 34 では、継続投与 13 回目（Day 379）に T 波の逆転が認められた後、各種検査により精査した結果、労作性狭心症（重篤な有害事象）と診断された。本症例では、試験開始前より心電図異常を指摘され、狭心症症状を認めたためジビリダモール*を服用しており、高血圧を合併するなど心疾患のリスクの高い患者であったが、本薬投与後にこれらの事象が発現したため、本薬との因果関係は否定できないと判断され、投与中止となった。

症例番号 36 では、継続投与 19 回目（Day 554）頃より同様に T 波の逆転が認められているが、心筋シンチの結果から虚血の疑いがなかったため、特に問題ないと判断され、投与は継続された。

以上より、本薬の臨床試験において心電図の異常所見が観察されてはいるが、ほとんどの所見は一過性もしくは投与前より見られる所見で、特に増悪もなく臨床的に問題のないものと考えられ、継続投与されている。また、観察された異常所見に特に一定の傾向は認められなかった。

機構は本試験において 35 例中 10 例（28.6%）の症例で心電図異常が認められており、実際、海外試験において心電図異常（T 波の逆転）が認められた症例の死亡が報告されていることから詳細を検討すべきと考え、現在心電図を提出するよう申請者に照会中である。また、心疾患について重篤な副作用として慢性心筋症による二次性心不全及び労作性狭心症が報告されていることから、心疾患を基礎にもつ患者に対しては十分な注意を払って使用することが必要と考える。心疾患を合併する患者に対する使用については専門協議にて判断したいと考える。

③長期投与の安全性について

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

これまでに提出された継続投与試験成績において重篤な蜂巣炎及び肺炎が認められており、これらは本薬が IL-6 の作用を抑制することとの関連が懸念される。機構は、臨床適用においては本薬の投与期間が長期に及ぶことから、長期投与において、感染症以外にも IL-6 の生物活性から考えてどのようなリスクが想定されるか説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

キャスルマン病患者では、過剰産生された IL-6 によって様々な異常が発現しており、生体はこれらの変化に適応するために多様な反応を起こしていることが推定される。本薬投与により IL-6 の活性が阻害されることは、病因の除去に値し、本疾患の治療には望ましいことであると考えられるが、生体内では本薬が IL-6 の作用を阻害することにより新たな適応を要求され、この変化に伴う有害事象が生じる可能性もある。しかしながら、この変化は生体にとって異常な状態から正常な状態への変化であり、また、IL-6 と類似の作用を有するサイトカイン (IL-6 ファミリー・サイトカイン) により IL-6 の有する生理活性の一部が補完される可能性もあるため、IL-6 の生理学的な作用の全てが本薬の投与により阻害されることはないと考えられる。

また試験参加 35 例中 32 例において現在も投与継続中であるが、認められた副作用はいずれも対処可能なものであった。本薬の作用メカニズムから推察すると長期的に想定されるリスクに関しては、B 細胞の抗体産生誘導、T 細胞の増殖、分化誘導、マクロファージの分化、巨核球の成熟、骨代謝、神経系などに影響を及ぼす可能性が考えられる。

＜B 細胞の抗体産生誘導＞

IL-6 は活性化 B 細胞の分化を誘導し、免疫グロブリンの産生を誘導することが知られているが、これはキャスルマン病患者において免疫グロブリンが異常高値を示すことに符合している。第Ⅱ相試験 (MRA005JP) 及び継続試験 (MRA006JP) において、投与前より免疫グロブリンが異常高値を示していたが、本薬投与により低下し、本薬の継続投与 (MRA006JP) により免疫グロブリンは低下しつづけることはなく、ほぼ一定レベルで推移し異常変動と判定された症例はなかったことから、本薬の作用は過剰な免疫グロブリン産生が抑制されるにとどまるものと考えられる。

＜T 細胞の増殖、分化誘導、マクロファージの分化＞

IL-6 は T 細胞の増殖・分化を誘導する作用を有することが知られている (J Exp Med. 1988; 167: 1253-8) が、IL-6 ノックアウトマウスの実験からは、IL-6 が T 細胞の産生及び活性に関して主要な役割を果たしているとは必ずしもいえないと考えられ、第Ⅱ相試験 (MRA005JP) 及び継続試験 (MRA006JP) において測定した細胞表面マーカーの推移を検討すると、個々の症例では変動が見られるものの、特に一定の傾向は認められなかった。

マクロファージの分化に及ぼす影響に関しては、*in vitro* の検討でマウス骨髄性白血病細胞株 (M1 細胞) のマクロファージへの分化を IL-6 が誘導することが知られているが、Leukemia Inhibitory Factor 及び Oncostatin M も同様の作用を有することが知られていることから、IL-6 の作用が補完される可能性も考えられ、T 細胞及びマクロファージに何らかの影響を及ぼす可能性は完全には否定できないが、その程度は必ずしも大きいとは言えない。

＜巨核球の成熟＞

IL-6 は巨核球の成熟因子としての作用を有することが知られているが、これはキャスルマン病患者において、IL-6 の過剰産生により血小板数が高値を示す症例が多く認められたことに符合している。本薬投与により血小板数の減少が観察されたが、継続投与しても血小板数は減少しつづけることはなく、正常範囲内でほぼ一定レベルで推移し、凝固・止血系の異常を示す有害事象も認められなかったことから、病態により高値を示した血小板数が、本薬投与により是正され低

下し、臨床上特に問題となる変動とは考えられなかった。

＜骨代謝に及ぼす影響＞

IL-6 は、破骨細胞の増殖と活性化を促進し、関節リウマチでは関節の破壊の進行に関与し、IL-6 が閉経後の骨粗鬆症にも関与していると考えられている。第Ⅱ相試験（MRA005JP）及び継続試験（MRA006JP）において、骨形成マーカーとしてインタクトのオステオカルシンとⅠ型プロコラーゲン C 末端プロペプチド、骨吸収マーカーとしてピリジノリンとデオキシピリジノリンを測定した。これらの検査値の推移を検討すると、投与初期にⅠ型プロコラーゲン C 末端プロペプチドの一過性の上昇が認められた以外に特に一定の傾向は認められず、全体としては特に顕著な変動は見られなかったことから、特に問題とはならないものと考えられる。

＜神経系に及ぼす影響＞

中枢神経系における IL-6 の発現レベルは、通常の生理学的な状態では極めて低いか、検出されないことが多い（Prog Neurobiol. 1998; 56: 307-40）。IL-6 の神経系に及ぼす作用としては、各種神経系細胞の保護及び分化作用の報告があるが、一方で神経変性疾患等において有害な作用を示唆する所見もあり、その作用は必ずしも一定ではない（Prog Neurobiol. 1998; 56: 307-40）。

本薬投与により全身的に免疫学的な変化が生じ、中枢神経系に対して何らかの影響を及ぼす可能性は否定できないが、臨床試験結果からは神経系の有害事象として頭痛、感覚減退（しびれ感など）、めまい等の報告があるものの、いずれも程度は軽度もしくは中等度であり、特に臨床上大きな問題となる事象は認められていない。また、末梢神経に IL-6 の受容体が発現し、神経損傷時の神経保護に関与していることが報告（Brain Res. 1996; 726: 91-7）されており、本薬が末梢神経に影響を及ぼす可能性も否定できないが、キャッスルマン病に関連した症状として多発神経障害の報告（Semin Oncol. 1993; 20: 636-47）もあることから、その影響の判断は難しい。

機構は、これまでに提出された継続試験成績においてこれらが問題とならなかったとしても限られた症例及び期間であることから、現段階において申請者の想定するリスクの程度については明言できないと考える。また、本薬投与により血液中には IL-6 は過剰に存在しており、さらに IL-6R のコンプレックスが体内に大量に存在することを考慮すれば、正常な状態に戻ったと言いはし難い。その上、キャッスルマン病において本薬は長期投与となる可能性が高くなることから過剰な状態が長期に継続することが予想され、上記の想定されたリスクに留意するとともに今後も十分な調査が必要と考える。また、想定されたリスク以外にも出現した有害事象はもれなく収集し、早急に医療機関に情報をフィードバックする等の対応がなされることが重要であると考え。

④脂質に与える影響について

機構は血中コレステロール、トリグリセリド上昇が認められていることから心血管系に対する（長期的な）影響に関して見解を示すよう求めた。申請者は以下のように回答した。

キャッスルマン病に対する第Ⅱ相試験（MRA005JP）に参加した 35 例の投与前の総コレステロール、トリグリセリドは低値を示し、その平均（範囲）は、それぞれ 117.1mg/dL（52～231mg/dL）及び 57.2mg/dL（27～184mg/dL）であった。

ヒト遺伝子組換え IL-6 の乳癌及び肺癌患者での臨床試験において血中コレステロールの減少が報告（Blood 1994; 84: 1434-41）されており、また、IL-6 がアポリポ蛋白の合成及び分泌を抑制する可能性が報告（Arterioscler Thromb. 1994; 14: 8-13）されていることから、IL-6 が脂質

代謝に深く関与しているものと考えられる。このため、キャッスルマン病患者においては、IL-6 の作用により脂質代謝が抑制された状態にあると推測される。今回の対象症例では、本薬投与により血中コレステロール、トリグリセリドの上昇が見られたものの、ほとんどの症例で正常範囲内の推移であったことから、これら脂質の変動は、過剰な IL-6 の発現による作用が是正されたものと考えられた。

一方、本薬投与中に、総コレステロールが高脂血症の基準である 220mg/dL 以上となった症例が 10 例、トリグリセリドが 150mg/dL 以上となった症例が 16 例認められた。食後採血等の影響も考えられ、また、ほとんどの症例では軽度の変動であったことから臨床的に問題ないと判断され、有害事象と判定された症例は、総コレステロールでは 4 例、トリグリセリドでは 6 例であった。NCI CTC version 3 (June 10, 2003) の基準においても、Grade 2 となった症例は、総コレステロールで 2 例、トリグリセリドで 3 例のみであり、Grade 3 の異常が見られた症例はなかった。

したがって、本薬の投与により、軽度ではあるが高脂血症の基準を超える総コレステロール値及びトリグリセリド値を示す症例が散見されることから、これらの症例では高脂血症薬等による治療が必要となる場合も考えられる。

機構は、血中コレステロール、トリグリセリド上昇が認められるが軽度であることを確認し上記回答を了承した。しかし、長期に上昇が続くと心血管系に影響を及ぼす可能性も示唆されることから血中脂質の上昇には注意を払う必要があると考える。

⑤高齢者への使用について

機構は、高齢者（65 歳以上）に対する有効性、安全性について、提出されたデータからどのように評価したのか説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

今回のキャッスルマン病を対象とした試験では、65 歳以上の症例が 1 例しかなく、評価症例数が少数例であることから、高齢者での評価は十分ではないと考えられるため、一般に高齢者では免疫機能等の生理機能が低下していることを考慮し、本薬の投与に際しては十分に注意して投与するよう使用上の注意に反映した。

機構は、65 歳以上の症例数が少ないことから市販後の調査において情報収集が必要と考える。

⑥抗体産生について

抗 MRA 抗体陽性例は、申請時に提出された資料において、キャッスルマン病では第Ⅱ相試験（MRA005JP）の 1/35 例（2.9%）及び治験外提供での 2 例の合計 3 例と、その他国内の関節リウマチの臨床試験で 2/158 例（1.3%）報告されている。第Ⅱ相試験の症例では、投与直後に軽度の口渇及びぼてり感等が認められているが、その他の 4 例では、特に投与後に症状は認められていない。機構は、抗 MRA 抗体が発現した症例と発現しなかった症例の違いについて患者背景から考察するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

キャッスルマン病患者において抗 MRA 抗体が発現した 3 例についてキャッスルマン病に対する第Ⅱ相試験（MRA005JP）に参加した 35 例の主な患者背景を比較した。抗 MRA 抗体発現例では、治験参加症例全体の患者背景と比較して、抗 MRA 抗体発現と強い関連が示唆される因子は特に認められず、いずれの症例も副腎皮質ホルモン剤を併用していた。なお、治験薬投与前の臨床検査値では、治験外の症例では CRP、IL-6 濃度が高値を示していた。また、関節リウマチ

患者も含め抗 MRA 抗体発現例（ただし、治験外症例を除く）は 2mg/kg 又は 4mg/kg 投与時に発現が認められており、欧州における関節リウマチを対象とした用量設定試験（LRO301 試験）においてアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様症状が発現した症例は、2 mg/kg 投与群で 53 例中 4 例、4mg/kg 投与群で 54 例中 1 例（発現時は 8mg/kg 投与）であり（これら 5 例ともに IgE 型抗 MRA 抗体の産生が確認されている）、8mg/kg 投与群では発現がなかったことから、低用量において抗 MRA 抗体の発現頻度が高くなっている可能性が推察された。したがって、投与開始用量を 8mg/kg とすることで、抗体産生頻度を低く抑えられる可能性もあると考えられる。

機構は、患者背景において現時点では抗 MRA 抗体の出現傾向に差を特に見出せないことを確認した。また、抗 MRA 抗体発現と投与量との関係については、治験中の患者では低投与量時に発現しているものの、治験外提供の患者では 8mg/kg 及び 400mg/body 投与時に認められていることから、8mg/kg 投与時においても発現する可能性は否定できないと考える。今回抗 MRA 抗体の発現が認められた治験中の患者 3 例について、全例で IgE が検出されていること、第Ⅱ相試験の 1 例では中和抗体が検出されていることから、抗体の発現に伴い安全性及び有効性に問題が生じる可能性が高いと考えられるため投与中には注意が必要である。本薬には一部マウス由来の構造が含まれることから、抗体が発現する可能性は否定できないため、今後も発現頻度や背景等を継続して調査すべきと考える。

⑦投与時反応について

本薬投与中又は投与当日中に発現した有害事象を infusion reaction として集計したところ、キャスルマン病に対する第Ⅱ相試験及び継続投与試験における発現率は 54.3% (19/35) であり、国内の関節リウマチ対象試験における 17.5% (25/143) 及びクローン病対象試験における 43.5% (10/23) と比較して高い発現率であったが、申請者はキャスルマン病の臨床試験では投与回数が他の効能での試験よりも多いことが原因と考察している。Infusion reaction と分類された主な副作用は、発熱、熱感、悪寒、ほてり、潮紅、嘔気、下痢、多汗、そう痒症等であり、いずれも投与中止にいたるものではなかった。重篤な infusion reaction に関しては、欧州の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（LRO301）において投与 3～4 回目にアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状を発現した患者 5 例が報告されている。これらの患者は、いずれも副腎皮質ホルモン剤等の処置により軽快したと説明されている。また、遅発性過敏症においては、発現のメカニズムが明確にはなっておらず、本薬においてはこれまでに報告がないことから想定されるリスクとしての判断は難しいと申請者は説明している。

機構は、本薬投与症例において重篤なアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状が報告されていることから、本疾患に対する投与においても発現する可能性があること、それを踏まえて投与時の患者の状態を注意深く観察すること、症状発現時には適切な処置（副腎ステロイド、抗ヒスタミン剤、エピネフリン等の投与）を行うことについて注意喚起が必要であると考えられる。

⑧本薬投与における死亡例について

本臨床試験（MRA006JP）では死亡例が 1 例認められた。また他疾患における臨床試験では 8 例の死亡例、治験外提供では 3 例の死亡例が報告されている。以下にその詳細を記載する。

国内：MRA006JP 試験（キャッスルマン病：症例番号 17）

6□*歳男性。以前より慢性骨髄単球性白血病（CMMoL）と診断されていた。本薬 8mg/kg を 19 回投与後（投与開始 268 日）に CMMoL の急性転化が発症し死亡し、担当医師は、CMMoL 発症から 3 年 8 カ月経過しており、治験開始時より末梢血に 1～2%の芽球が出現していたことから急性白血病への転化は自然経過として矛盾せず本薬との因果関係はないと判断し、また経過中に認められた肺炎に関しても CMMoL 及び抗癌剤治療による好中球低下に伴うものが主原因と考えられた。

国内：MRA009JP 試験（関節リウマチ：症例番号 9-5）

6□歳女性。本薬 8mg/kg を 1 回投与後（投与開始 8 日）に EB ウイルス再活性による白血球減少、肝機能異常が認められ、その後 DIC、血球貪食症候群が増悪し死亡し、担当医師は EB ウイルス再活性と本薬との因果関係は多分ありと判断した。

海外：LRO300 試験（関節リウマチ：症例番号 24）

7□*歳女性。本薬 1mg/kg を 1 回投与後（投与開始 39 日）に心筋梗塞にて死亡した。担当医師は因果関係はないと判断しており、申請者も本薬投与後 6 週後に発現していること、剖検時に血管がアテローム性動脈硬化症で 60%狭窄していたこと、虚血性心疾患の発症リスクが高い患者（極度の肥満、高血圧、高脂血症の合併）であること、投与前に凝固能が亢進（D-Dimer420ng/mL）していたことから因果関係はないと判断した。

海外：LRO301 試験（関節リウマチ：症例番号 079）

6□歳男性。本薬 2mg/kg を 1 回投与（MTX 併用）後（投与開始 25 日）に肺癌にて死亡し、担当医師は肺病変は試験開始以前より存在していたものと考え本薬との因果関係はないと判断した。

海外：LRO310 試験（多発性骨髄腫：症例番号 002/01）

6□*歳女性。本薬 4mg/kg を 2 回投与後（投与開始 21 日）に発熱性好中球減少を発現し治療により回復。投与開始 41 日に腎不全を発現し透析により回復したが、その後投与開始 97 日に敗血症にて死亡。担当医師は発熱性好中球減少症は本薬との因果関係はどちらも言えないと考えるが腎不全、敗血症は因果関係なしと判断した。

海外：LRO310 試験（多発性骨髄腫：症例番号 002/04）

6□歳女性。本薬 4mg/kg を 1 回投与後（投与開始 9 日）に骨髄腫の進行により死亡し、担当医師は本薬との因果関係はないと判断した。

海外：LRO310 試験（多発性骨髄腫：症例番号 004/04）

5□*歳女性。本薬 8mg/kg を 2 回投与後（投与開始 25 日）に神経学的症状（見当識喪失、振戦、健忘症）を認め入院。細菌性肺炎、胆のう炎を合併していた。その後病状の進行により死亡し、担当医師は骨髄腫の進行と考え本薬との因果関係はないと判断した。

海外：LRO310 試験（多発性骨髄腫：症例番号 004/05）

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

7□*歳女性。本薬 8mg/kg を 3 回投与後（投与開始 39 日）に不全体麻痺にて入院、T1、T9 の骨髄圧排を認めた。その後病状の進行により死亡し、担当医師は骨髄腫の進行と考え本薬との因果関係はないと判断した。

海外：LRO310 試験（多発性骨髄腫：症例番号 001/06）

7□*歳女性。本薬 4mg/kg を 3 回投与後（投与開始 76 日）に気管支肺症にて入院、Cephtriaxone、Ciprofloxacin により治療し回復。その後急性腎不全のため入院し Ciprofloxacin による腎不全のため死亡し、担当医師は気管支肺症、腎不全は本薬との因果関係はないと判断した。

海外：治験外（キャッスルマン病）

3□*歳男性。本薬 0.25mg1 回、1mg1 回、10mg1 回、50mg1 回、100mg19 回投与後（投与開始 128 日）に死亡（原因不明）。本症例は HIV 陽性患者であり詳細は不明である。

海外：治験外（成人スティル病）

5□*歳男性。本薬 1mg/kg を 1 回、5mg/kg を 1 回投与後（投与開始 28 日）に心不全のため死亡。本症例は拡張型心筋症を合併しており、剖検にても拡張型心筋症以外冠動脈に異常所見認めず、感染症もなかったことから拡張型心筋症による心不全と判断された。担当医師は本薬との因果関係はないと判断した。

海外：治験外（多発性骨髄腫）

5□*歳男性。4mg/kg を 2 回投与後（投与開始 46 日）に病状の進行により死亡し、担当医師は骨髄腫の進行と考え本薬との因果関係はないと判断した。

(6)長期投与時の成績について

機構は、本疾患が希少疾病であり限られた症例での第Ⅱ相試験（MRA005JP）であったこと、本薬は長期使用され得る薬剤であることを鑑みて、専門協議前に第Ⅱ相継続試験（MRA006JP）の申請以降直近までに集計された試験成績の提出を申請者に求めたところ、申請者による信頼性保証未了の粗集計ベースのデータが提出され、また、粗集計以降の解析もされていないことから、評価可能な成績は提出されなかった。したがって本審査報告（1）においては継続投与されている患者の成績は未入手であり、事実上 1 年半以上前までの成績しか評価の対象とはできなかった。機構は、本薬が年余にわたり長期的に使用される可能性が高い薬剤であること、新規メカニズムに基づく治療薬であること、対象が希少疾病でありこれまでに得られたデータは非常に限られていることから、長期投与時の安全性及び有効性を確認することは非常に重要であると考え。また、直近のデータの有無だけでなく、申請者が投与中の患者データを未集計のまま有効性及び安全性を評価せずに長期間投与を継続していることについて非常に問題があると考え。長期投与の成績の評価に関して、必要と考えられる投与期間等も含め専門協議で議論したい。

(7)併用薬との有効性及び安全性について

機構は、併用薬との有効性及び安全性について見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

(i)副腎皮質ホルモン剤との併用による有効性

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

本試験において第Ⅱ相試験（MRA005JP）の第二段階では、本疾患に対する併用薬として試験開始前より一定量の経口副腎皮質ホルモン剤を投与している症例が 15 例、未使用の症例が 13 例であったが、副腎皮質ホルモン剤の併用の有無にかかわらず、ほぼ同様の改善が認められた。

副腎皮質ホルモン剤を併用しなかった 13 例の理由の内訳は、副腎皮質ホルモン剤の効果不十分もしくは副作用によるものが 7 例、治療法を検討中であったものが 4 例、担当医の異動等の理由により詳細不明であった症例が 2 例であった。

したがって、副腎皮質ホルモン剤併用例において本薬によりさらに異常所見が改善し、非併用例では少なくとも 13 例中 7 例では副腎皮質ホルモン剤の十分な効果が得られていなかったと考えられることから、キャスルマン病の症状の改善に対する副腎皮質ホルモン剤の有効性には限界があると考えられる。

一方、継続投与試験（MRA006JP）において、副腎皮質ホルモン剤併用例 22 例のうち、本薬投与により 13 例で減量が可能となった。さらに、生理的必要量の上限とされる 5mg/日以下に減量可能となった症例が 4 例認められ、うち 1 例では副腎皮質ホルモン剤からの離脱が可能となった。これらのことから、本薬投与による病状改善により副腎皮質ホルモン剤の減量が可能であると考えられた。

副腎皮質ホルモン剤との併用の意義に関しては、臨床試験成績から、副腎皮質ホルモン剤併用例においても本薬の投与を開始することによってさらに改善が認められており、安全性に関しても、特に臨床的に問題となるような所見は認められていないことから、副腎皮質ホルモン剤との併用により良好に病状がコントロールできると考えられる。

一方、副腎皮質ホルモン剤の併用例では、比較的高用量を長期にわたり使用していることから様々な副作用が临床上の問題となっており、本薬投与により副腎皮質ホルモン剤が減量可能となることも临床上大きなベネフィットになると考えられる。

機構は、副腎皮質ホルモン剤の有無による有効性の比較を症例ごとの経過により確認し、申請者の回答を了承した。

(ii) 化学療法剤との併用による有効性

化学療法剤を併用した症例は、シクロホスファミドを併用した 1 例のみであった。この症例では本薬投与前よりシクロホスファミドによる治療が実施されていたものの、体温及び IgM を除く全ての主要評価項目及び副次的評価項目において異常値・異常所見を示していたが、本薬投与により改善が認められた。なお、本症例では本薬投与開始 27 週目にシクロホスファミド投与を終了しても、薬効の特記すべき減弱は認められなかった。

化学療法剤の併用に関しては、本薬との併用効果及び長期間にわたる寛解が期待できるものの、臨床試験では化学療法剤との併用例がこれまでのところ 1 例しかなく、安全性に関しては十分な情報はないと考えられる。

(iii) 副腎皮質ホルモン剤及び化学療法との併用による安全性

キャスルマン病を対象とした試験において、副腎皮質ホルモン剤の併用有無別で「感染症及び寄生虫症」に分類された有害事象の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤非併用群では 61.5%（13 例中 8 例）であったのに対し、併用群では 77.3%（22 例中 17 例）であり、副腎皮質ホルモン剤併用群で若干発現頻度が高かった。一方、副作用発現頻度を比較した場合、副腎皮質ホルモン剤非併用群では 61.5%（13 例中 8 例）、併用群では 63.6%（22 例中 14 例）であった。また、本薬の投与中止には至らないものの、比較的重症と考えられる事象として、副腎皮質ホルモン剤併用

例にクリプトコッカス症、帯状疱疹、MRSA 感染（2 例）、肺炎、カンジダ感染及び四肢膿瘍が、非併用例に、蜂巣炎、帯状疱疹及びカンジダ感染が認められたが、副腎皮質ホルモン剤併用の有無で特に大きな差は見られないものと考えられた。

同様にキャッスルマン病を対象とした試験において、化学療法剤を併用した症例は、シクロホスファミドを併用した 1 例のみであった。本症例において、約 1 年 4 カ月にわたる本薬の投与期間中に報告された「感染症及び寄生虫症」に分類された有害事象は 4 件であったが、このうちシクロホスファミドの併用期間中に発現した感染症は、寒気（感冒）、舌カンジダの 2 件であり、シクロホスファミドの併用が中止された投与開始後 27 週目（191 日後）以降に報告された事象は、MRSA 感染、帯状疱疹の 2 件であった。1 例のみの臨床経験から評価することは困難であるが、本症例のデータから判断すると感染症発現頻度が化学療法剤との併用で増したとは言い難い。

しかしながら、一般的に副腎皮質ホルモン剤及び化学療法剤の投与により感染症発症の懸念があること、また本薬の投与によっても感染症発症の発現頻度が高くなる可能性があることから、副腎皮質ホルモン剤及び化学療法剤との併用により感染症のリスクが増す可能性は否定できない。

機構は、上記の有効性及び安全性を踏まえ、副腎皮質ホルモン剤及び化学療法剤との併用について以下のように考える。副腎皮質ホルモン剤併用の有無で有効性に大きな差が認められなかったことを確認し、また、一部の症例では副腎皮質ホルモン剤の減量が可能となっていることから、副腎皮質ホルモン剤の長期使用にかかるリスクを低下することができる可能性があると考ええる。化学療法剤との併用については現在までの成績では評価できない。一方で、併用することによりこれまでに安全性上の大きな問題は検知されていないものの、薬理作用から考えて感染症のリスクが増加することが懸念されるため、使用に関しては十分な注意喚起を行う必要があると考ええる。

(8)臨床部分の総合評価

機構は以上のような議論の結果以下の結論に達した。

現在、根治治療のない MCD 等手術が適用できないキャッスルマン病患者において本薬が主要評価項目である炎症所見、副次評価項目である臨床症状を改善すること、併用する副腎皮質ホルモン剤の減量が可能となった症例も一部存在することから短期的な病態改善において有効性はあると考える。しかしながら、本疾病の本体であるリンパ節の腫脹並びに合併症である間質性肺炎やアミロイドーシスに対する本薬投与の影響については、十分な評価がなされていないことから今後詳細に検討する必要があると考える。また、本薬の投与は長期にわたると考えられることから、長期投与における有効性及び感染症の発症などの安全性を確認することが重要であると考え、提出を求めている長期投与時の有効性及び安全性データ、他疾患の安全性データが未だ提出されていないことから、機構としては、これらのデータも十分に評価した後に承認の可否を検討したいと考えている。この判断の妥当性について専門協議で議論したいと考える。

3. 承認審査資料適合性調査結果

1) 適合性書面調査結果

医薬品機構（現機構）により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、多数の不備（試験成績の誤記等）が明らかとなり、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）。また、機構における審査の過程においても誤記等が発見された。さらには申請者から提出した資料についての数多くの訂正を求める大部の文書が提出された。

in vitro ラット、カニクイザル及びヒトの交差反応性試験において、信頼性に疑義が生じたため数多くの照会を行ったが、申請者は当該照会に回答することに代え、当該資料を評価資料から参考資料に変更することで対応した。このため、本薬の薬効の根拠となる薬理試験において主要な評価資料がなくなってしまう結果となった。

機構は、本薬が希少疾病用医薬品である性格上、臨床試験において統計的な評価が十分に行える症例数を確保できないことに鑑み、本薬の薬効を支持する薬理試験の再提出を求めたが、申請者は本薬における別効能の申請までには当該試験成績を補完する薬理試験成績を提出するとしながらも、既に臨床試験において有効な成績を示しているとして本審査の継続を強く要望した。

本来、希少疾病用医薬品は対象患者が少ないことから、臨床試験において患者数が統計解析に耐え得る症例数を確保できる他の効能と異なり、臨床試験における要求事項を相当部分減免することとしているが、これは科学的な根拠の堅牢性を求めるあまり患者数が少ない希少疾病の治療薬の開発を阻害することに配慮したものであり、臨床試験で確認できない有効性・安全性にかかるとする貴重な情報を非臨床試験の成績で補完することが前提となって可能となるものである。

このような状況下にあつて、機構は限られた臨床試験成績と薬効メカニズムが十分に確認されていないリスクと、本薬の審査を保留することにより患者の治療の選択肢を奪うリスクとを慎重に検討し、本薬の対象患者において現在有効な治療薬がないこと、臨床試験において本薬の想定される作用機序に係る重大な有害事象の発生が見られていないことから、早急に本薬の薬理作用を示す薬理試験成績を提出すること、市販後の安全対策を徹底することを条件に、キャスルマン病の治療を目的とすることに限り審査を継続し、評価することは妥当であると判断した。

2) GCP 実地調査結果

医薬品機構（現機構）により GCP 実地調査を実施したところ、治験中に発生した重篤な有害事象に関する治験責任医師及び医療機関への情報伝達の遅延、併用薬の記載漏れ、症例報告と原資料との記載の不整合及びこれらについてモニターが事実を確認していない等の問題が指摘されたが、GCP 不適合に該当する違反事例にまでは当たらないと判断し、機構としては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

本薬については不明な点が多く、特に本薬の安全性を支持するヒト動物の交差反応性試験及び長期投与時のデータが不足していることから早急な確認が重要であると考え、これらの提出を申請者に求めた。しかし、申請者からは技術の限界等の理由により試験実施が困難であるとの回答が示され、また、長期投与のデータについても迅速かつ的確な提示は見込めないことから、本薬の科学的評価を行う上で多くの障害があったものの、本薬が希少疾病用医薬品であることに配慮し、現時点で申請者が提示できる申請資料を評価し、本薬に係る審査の継続の可否、追加資料の要否等について専門家の意見を聞くことが妥当と考える。

なお、有効性に関して、キャスルマン病に認められる異常所見である主要評価項目（CRP、フィブリノーゲン、ESR、全身倦怠感、Hb、アルブミン）において有意な改善が見られたとされているが、本病態の診断基準となるリンパ節の異常（濾胞の過形成、血管の増生）の改善自体については、主要評価項目ではなく実施可能施設のみの腫脹リンパ節の参考測定であるにとどまり、試験精度においても改善値（平均値で 4mm（12.44→8.48mm）程度）が分解能（5mm スライス）

よりも小さいことから、一部症状の改善に有効であることについては評価に値するが、これを根拠にキャッスルマン病の治療自体に有効であると判断するには問題が残ると考える。キャッスルマン病において腫脹リンパ節の改善は重要な意味を持つと考えられることから、機構は、腫脹リンパ節の改善についてより詳細かつ、科学的な検証を引き続き行うことが必要であると考える。

以上

審査報告 (2)

平成 17 年 2 月 2 日

1. 申請品目

[販売名]	アクテムラ原液（製剤原料）、アクテムラ点滴静注用 200
[一般名]	トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 4 月 18 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ホ. 薬理に関する資料

1) 交差反応性試験について

申請者より、新たに実施された正常ヒト組織交差反応性試験（XXXXXXXXXX）の成績が追加提出された。なお、陰性対照として FITC 標識ヒト IgG が使用された。

FITC 標識 MRA 染色で陽性反応が認められたのは、リンパ・造血器系の組織・細胞のみであり、血液におけるリンパ球、骨髄、リンパ節、扁桃、小腸・消化管付属リンパ組織、大腸・消化管付属リンパ組織における単核細胞に加え、副腎、腎臓、肝臓、膀胱の遊走性単核細胞であった。キヤッスルマン病患者、関節リウマチ患者及びクローン病患者を含む安全性評価対象 216 例の成績から、陽性反応が認められた組織及び細胞に関連すると考えられる有害事象について検討された。関連する有害事象の中で、好中球数減少及び血小板数減少の発現頻度が 5.6%及び 3.2%と比較的高かったが、一過性の変動で速やかに回復しており、ほぼ正常範囲内で推移していた。なお、市販抗ヒト IL-6 受容体マウスモノクローナル抗体で陽性反応が認められ IL-6R の存在が示された組織であっても、FITC 標識 MRA による陽性反応が認められなかった組織が存在した。これについては、MRA 自体の結合親和性の低さに起因するものであり、市販抗体は高感度であることから、IL-6R の分布する組織・細胞を広範囲に検出したものと考えたと申請者は説明した。

また、カニクイザルの in vivo 交差反応性試験において、非標識 MRA 投与により心筋線維や刺激伝導系では陰性であったものの、心内膜や間質結合組織等では陽性反応が認められたことについて、ヒト組織を用いた本試験結果では心臓に対して陰性であった。本薬の心循環系に及ぼす影響についてはカニクイザル 4 試験及びイヌ 1 試験で評価され、いずれの試験においても心電図波形に影響は認められなかった。以上、本薬は心臓への選択的結合性を示さなかったこと（in vitro 試験）、心臓への移行性は低く（in vivo 試験）、貯留性がなかったこと（カニクイザルにおける分布試験）、QT 延長を含む心伝導系及び冠血流量を含む心循環系に影響を及ぼさなかったことから、本薬が心臓・心機能に影響を与える可能性は低いと申請者は説明した。

機構は、新たに実施された試験について申請者の説明を妥当なものとして判断した。

へ、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

1)本薬の血中からの消失と抗 MRA 抗体の関係について

機構は、抗 MRA 抗体が検出されたカニクイザルでは血漿中 MRA の消失半減期が短縮した一方で、抗 MRA 抗体が検出されたキャッスルマン病患者における本薬の消失半減期は抗体出現前後で同程度であったことから、両者における本薬の消失の相違を含めて、本薬の血中からの消失に及ぼす抗 MRA 抗体の影響について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。カニクイザルを対象とした本薬の反復静脈内投与試験及びキャッスルマン病を対象とした臨床試験（MRA005JP、MRA006JP）について検討した結果、カニクイザルとヒトにおいて本薬は同じ代謝経路で血中から消失し、本薬の薬物動態には両種間で大きな差はないと考えられる。また、MRA と抗 MRA 抗体の免疫複合体に関しても、カニクイザルとヒトにおいて産生された抗 MRA 抗体は種特異的なイムノグロブリンであることから、免疫複合体を構成する抗 MRA 抗体の Fc region がそれぞれの種の網内系細胞に認識され、同じメカニズムで速やかに処理され则认为られる。したがって、カニクイザルとヒトにおいて抗 MRA 抗体が MRA の血中からの消失に対して異なった影響を及ぼした原因は消失メカニズムの違いではなく、MRA 濃度と抗 MRA 抗体濃度の関係にあると认为られる。すなわち、抗 MRA 抗体濃度が高くなると、血中 MRA の多くが抗 MRA 抗体と免疫複合体を形成し速やかに代謝されるため、MRA の血中からの消失が速くなると认为られる。一方、抗 MRA 抗体濃度が MRA 濃度と比べて低いときには抗 MRA 抗体と免疫複合体を形成する MRA は血中 MRA 全体の一部に過ぎないため、MRA の血中濃度はほとんど影響を受けないと认为られる。

機構は、実際の血清中 MRA 濃度と抗 MRA 抗体濃度との関係が明確になっていないが、症例数がごく限られたものであること、また、抗 MRA 抗体が検出されたキャッスルマン病患者は 35 例中 1 例（2.9%）と非常に少ない（35 例の他に治験外提供 2 症例（キャッスルマン病）にも抗体が確認されている。）ことから十分な注意を払うとともに、市販後の調査において更なる検討が必要であるとする。

2)他剤への影響について

本薬投与により IL-6 の作用が遮断されキャッスルマン病患者において低下していた肝薬物代謝酵素（CYPs）活性が正常レベルに戻る作用があると申請者が推察していること、また、血中 IL-6 濃度が高値を示す関節リウマチ患者を対象に本薬の肝薬物代謝酵素発現量に及ぼす影響を検討する臨床試験を実施中であることから、機構は使用上の注意欄に現時点で得られている肝薬物代謝酵素（CYPs）に関する注意事項について可能な限り詳細に記載するように申請者に求めたところ、申請者は以下のように注意喚起すると説明した。

【使用上の注意】

8.その他の注意

（2）ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されている。本剤は IL-6 のシグナル伝達を阻害することから、本剤投与による CYP 活性への影響は否定できない。

機構は回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 効能・効果について

機構は、申請された効能・効果は「キャッスルマン病」であるが、臨床試験の対象とされた患者はリンパ節の外科的切除が適応とならない患者（MCD もしくは限局型でも PC 型かつ混合型でリンパ節摘除が困難な患者）に限られていたこと、臨床試験の主要評価項目で改善が確認されたのは、CRP 等の臨床検査値のみであったことから、本薬の効能・効果を「キャッスルマン病に伴う諸症状（C 反応性たんぱく質、フィブリノーゲン、赤血球沈降速度、倦怠感、ヘモグロビン、アルブミン）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。」のように限定することが妥当であるとする機構の考えは専門委員に支持された。これに基づき、臨床試験の対象患者及び評価項目から、効能・効果については訂正するよう申請者に求めたところ、申請者は効能・効果を以下のように改めると説明した。

【効能・効果（申請時）】

キャッスルマン病

【効能・効果（訂正後）】

キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

機構は、妥当なものに改められたと判断した。

2) 長期投与の有効性及び安全性について

キャッスルマン病における使用実績は極めて少ないこと及び本薬を長期間投与することが予想されることから、可能な限り長期間投与した試験成績を基に有効性及び安全性の評価を行うべきであるという機構の判断は、専門委員に支持された。これを受けて申請者に継続投与試験の直近のデータを集計するとともに、他の疾病を対象とした臨床試験成績等における安全性情報についてもあわせて取りまとめて提出することを求めたところ、申請者は、キャッスルマン病患者を対象とする継続投与試験及びクローン病、関節リウマチ等の他疾病を対象とした臨床試験の安全性情報を取りまとめた資料を提出した。

(1) 継続投与試験（MRA006JP）追加成績について

提出された第 4 回中間成績（2004 年 10 月時点の成績）は、第Ⅱ相試験（MRA005JP）からの投与継続症例として、第一段階完了例 6 例から他治療に変更した 1 例を除く 5 例（個々の症例ごとにデータをカットオフしているため平均観察期間として 195.1 週）及び第二段階完了例 28 例から合併症（慢性骨髄単球性白血病）悪化のため第 2 回集計時までに中止した症例及び有害事象（肺炎）発現のため今回集計時までに中止した各 1 例（合計 2 例）を除く継続症例 26 例（141.2 週：中止例を含む）を併せた 31 例の成績が提出された。

有効性について、第Ⅱ相試験（MRA005JP）中に既に認められていた主要評価項目（CRP、Fib、ESR、血清アルブミン、Hb、全身倦怠感、アルブミン）の改善は、本試験中においても維持された。また、腫脹リンパ節については、短径の平均は、本薬投与前 12.4 ± 2.8 mm（平均±SD、n=30）から、4 回目評価時（102 週）で 7.2 ± 2.5 mm（平均±SD、n=30）に縮退していた。

用法・用量については、継続投与試験に移行した 33 例中 16 例がほぼ 2 週間隔で投与を継続し、薬効発現が十分ではないことを理由に投与間隔を 2 週間より短縮した症例が 7 例、有効性の観点から投与間隔を延長（最大 4 週間）した症例が 12 例であった。また、33 例中 30 例で 8mg/kg の投与が継続され、投与量が 4～6mg/kg に減量・維持された症例は 3 例であった。なお、併用された副腎皮質ホルモン剤の投与量の推移では、副腎皮質ホルモン剤併用例 22 例のうち 18 例で減量が可能であり、減量例は前回の中間報告よりさらに 3 例増加した。そのうち 5mg/日以下に減量された症例は 12 例、副腎皮質ホルモン剤からの離脱が可能であった症例は 6 例と、前回より増加した。

安全性について、第Ⅱ相試験（MRA005JP）で試験を中止した症例も含めた安全性解析対象 35 例全例に 782 件の有害事象が認められ、副作用は 35 例中 33 例（94.3%）に 460 件認められた。新たに認められた重篤な有害事象は 1 例（肺炎）であった。重篤な有害事象として、第Ⅱ相試験（MRA005JP）開始から今回の集計までに 9 例 17 件が報告されている。

本薬との因果関係が否定されなかった事象は 3 例 4 件で、蜂巣炎が 2 例 2 件及び肺炎が 1 例 2 件であった。蜂巣炎の 2 例は抗生剤の投与により回復し、本薬の投与は継続された。肺炎の症例は 6□*歳の男性で本薬 8mg/kg の投与 40 回目に発症した。抗生剤の点滴により症状（右胸部痛、背部痛）が改善したため本薬の投与を再開したが、再開後の投与 2 回目にショック状態（血圧低下、低酸素血症）となり人工呼吸器装着、抗生剤点滴、免疫グロブリン製剤点滴による加療が必要であった。転帰は軽快であったが、本薬の投与は中止された。

抗 MRA 抗体は、第Ⅱ相試験（MRA005JP）移行後から継続投与試験（MRA006JP）の今回中間解析時点まで検出されていない（第Ⅱ相試験（MRA005JP）において 1 症例観察されている）。

(2)他の疾病を対象とした臨床試験結果等における安全性情報について

臨床試験については今回集計までに本薬投与 997 例中 9 例の死亡が報告された。治験外提供において既に死亡例が 3 例（キャスルマン病、スチール病、多発性骨髄腫各 1 例）が報告されているが、今回の集計で新たに死亡が報告された 1 例（全身性若年性特発性関節炎（国内））が報告された。この症例については担当医師は間質性肺炎の治療のため使用したシクロホスファミドによる二次性の白血病である可能性が高いと考え本薬との因果関係はないと判断している。

今回集計までに報告された重篤な有害事象は 333 件であり、対象疾患毎ではキャスルマン病 27 件、クローン病 13 件、スチール病 2 件、関節リウマチ 233 件、若年性特発性関節炎 22 件、多発性骨髄腫 35 件及び全身性エリテマトーデス 1 件であった。今回新たに報告された重篤な有害事象は 54 件で、主な内容は関節破壊が 5 件、胃腸炎が 3 件、肺炎、白内障及びアナフィラキシー様反応が各 2 件であった。抗 MRA 抗体が陽性となった症例数は、37 症例（機構注釈：キャスルマン病患者の治験外提供においてこの他に 2 症例抗体産生が確認されている。）であった。

また、重篤なアナフィラキシー様反応・ショック及び過敏症が、主に低用量の投与群において、8 症例 8 件認められた。

機構は、今回提出された継続投与試験（MRA006JP）における有効性については、症例ごとに投与期間の調節を行いながらも CRP を低値に維持し、副腎皮質ホルモン剤の減量が可能となった症例も存在することから、本薬の効果が継続投与により維持されていることについては確認した。安全性については、今回新たに出現した事象及び頻度が増加した事象は認められていない。しかし重篤な副作用として肺炎の報告がなされ、また他の疾病を対象とした試験において重篤なアナフィラキシー様反応・ショック及び過敏症が認められていることから、これら 2 点については十分

な注意喚起が必要であると考える。

なお、今後も本薬の安全性に関する新たな知見が得られた場合には、速やかに情報提供していく必要があり、少なくとも現在進行している臨床試験成績については、定期的かつ最新のデータを整備し、速やかに有効性及び安全性の評価を行った上で報告するよう申請者に指示した。

3)用法・用量について

(1)効果不十分な症例に対する用法・用量について

継続投与試験において効果が不十分であると判断された症例では、本薬の投与間隔が短縮されていることから、効果が不十分と判断する判断基準、判断時期を明確にするとともに、本薬の投与間隔を2週に1回から週1回へ短縮したときの本薬の蓄積の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

<判断基準及び判断時期>

効果不十分の判断基準は、炎症状態をモニターするために通常行われる臨床検査項目のひとつであるCRPにより、各医療機関の正常域を基準として正常化したかどうかで判断することが、簡便で迅速に結果が入手でき適切であると考えている。なお、効果不十分と判断するまでに必要な観察期間については、本薬投与の都度CRPをモニタリングすることで、投与早期からの投与間隔短縮の要否を判断すべきであると考え。臨床試験において投与間隔短縮を行った時期は本薬8mg/kgを2週間隔で6、8回投与後であったが、CRPの変動には個人差があることから、判断時期について一律に設定するよりも、各患者のCRPの推移をみて判断するのが適当であると考え。

<本薬の蓄積性>

継続投与試験(MRA006JP)の結果から、実測された被験者のトラフにおける血清中MRA濃度は投与間隔の短縮により上昇するものの、ほぼ一定値で推移していることが示された。本試験における8mg/kg/week投与時の血清中MRA濃度は、シミュレーションから得られた予測血清中濃度とほぼ同一であり、いずれの症例においても、投与間隔の短縮による異常な上昇はみられなかった。したがって、これまでに得られている結果から血清中濃度の予測は可能であり、蓄積の可能性は低いと考える。(機構注釈：8mg/kg 2週間隔8回投与における半減期は約140時間)

機構は、上記回答を了承した。なお、本薬の血中濃度を上昇させる方法として、投与量増量と投与間隔短縮が考えられるが、臨床試験においては投与量増量の実績がなく、投与間隔を短縮した実績のみであったことから、投与間隔の短縮に限定した用法とすることが妥当であるという機構の判断は専門委員に支持されている。

(2)効果持続症例に対する用法・用量について

臨床試験における投与量が少ない(8mg/kg 2週間隔投与よりも、1回投与量が少ないもしくは投与間隔が長い)場合に抗MRA抗体が多く発現している結果を考慮すると、特に安全性上の問題がないのであれば投与量減量は行うべきではないという機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、効果持続症例に対する減量投与について、抗体産生のリスクを踏まえた上で見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、キャスルマン病及び開発中の他疾患における国内外でのヒトへの投与の実績で抗体産生がみられた39症例(治験外提供のキャスルマン病患者2症例を含む)の血清中MRAトラフ濃度推移、投与量、投与間隔並びに抗体陽性時期及び抗体濃度を提示し、以下のように回答

した。

<投与間隔を延長することについて>

投与間隔の延長又は1回投与量の減量については、これまでに得られた結果から安全性を確保しながら実施するための定量的な基準を示すことができないため、安易に実施すべきではないが、やむを得ず投与間隔の延長又は減量が必要となった場合には、CRP 値を指標に徐々に投与間隔の延長もしくは減量を行うことが、現状では最善の方策と考えられる。臨床試験において投与間隔を延長した症例では、急激な原疾患の再燃や抗MRA抗体が産生された症例は認められなかった。

また、抗 MRA 抗体が発現した症例のうち多くの症例で、抗体発現前に血清中 MRA トラフ濃度が定量限界未満になっていることが確認されている。

なお、投与間隔延長もしくは減量のための定量的な判断基準に関しては、市販後調査において投与間隔延長（休薬も含む）もしくは減量を実施する症例で測定を予定している血清中 MRA トラフ濃度や血清中 IL-6 濃度をもとに検討を進める予定である。

機構は提出された抗体産生症例において、キャスルマン病患者（治験外提供）2 症例（うち 1 症例は 4mg/kg 2 週間隔投与から治療開始し、投与 3 回目より 8mg/kg 投与）、クローン病患者 1 症例（投与前から IgE 抗体が観測されていたが、吸収試験により 3 回投与まで陰性であった）、若年性特発性関節炎患者 1 例において通常用量である 8mg/kg 2 週間隔投与においても IgE 抗体が産生されていることから、投与量の減量及び投与間隔の延長時だけでなく、用法・用量を遵守した場合に抗体が産生される可能性について申請者に尋ねた。

<用法・用量を遵守した場合の抗体産生の可能性について>

キャスルマン病患者の治験外提供症例 1 症例（初回から通常用量 8mg/kg 2 週間隔投与の症例）及び若年性関節炎患者の 1 症例については、8mg/kg 2 週間隔投与であるにもかかわらず、抗体が発現していることから、本薬自体が抗体産生を引き起こす潜在的风险があることを意味しており、このような症例を完全に回避することはできないものとする。（機構注釈：申請者は本薬の抗体産生は低用量で発現頻度が高くなる傾向があり、免疫寛容により通常用量 8mg/kg 2 週間投与では抗体は発現しないものと当初説明していた。）しかし、抗体産生がみられた多くの症例の経過を踏まえると、CRP の改善がみられない場合にそのままの用法・用量で長期間投与することのないように注意すれば、抗体産生は回避できる可能性が高くなるものと考えられる。そのためにも CRP を指標にし、効果が不十分の際には投与間隔の短縮を検討することが必要であるとする。

機構は、抗体産生リスクがどのような条件下で高くなるのか情報を得ることは本薬による治療を行う上で重要な情報となることから、市販後調査において抗体産生と血清中 MRA トラフ濃度又は CRP 値等の関係を調査するとする申請者の回答を了承した。また、現時点では抗体産生のメカニズムが必ずしも明らかになっていないため、以上の用法・用量に関する注意点について注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に下記のように注意事項を記載すると回答した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 症状改善が不十分であると判断された場合には、投与間隔を短縮できるが、この場合は用法・用量の範囲で CRP*を指標に行うこと。

*: C 反応性タンパク

機構は回答を了承した。

4)心電図及び心疾患への影響について

提出された資料において 35 例中 10 例に心電図異常が認められたとされており、また、QT 延長が観測された症例があるとされていたため、専門委員に QT 延長観測症例の心電図を中心に心電図異常症例について意見を求めたところ、申請者による心電図の評価が必ずしも適切ではないのではないかとの指摘を受けた。これを受けて心電図異常が認められた 10 症例を中心に全症例の心電図について循環器専門医による再評価を実施した上で再度考察をするよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。「QT 延長を認める」と報告のあった 1 症例については、専門家の評価では QT 延長は認められなかったとされ、自動計測では QT 延長に誤差が生じ、QT 時間が長く算出されたものと推察された。治験薬投与前後の QTc 時間の比較において、治験薬投与前後で 60msec を超える QTc 時間の延長はなく、その変化に一定の方向性はなかった。また、その他の心電図所見で異常ありとされた 9 例についても再評価した結果、いずれも臨床上問題ないものであると考えられた。なお、2004 年 9 月に提出した追加中間集計において、新たに 4 例が治験担当医師により心電図所見で異常ありと報告されたが、専門医による再評価を行い、治験担当医師の判断は妥当であるが臨床的には問題のないことが確認された。(機構注釈：QT 延長の事実がなかったとして申請者は申請資料を修正し、QT 延長に係る記載を削除するとした。)

申請者より「QT 延長を認める」と報告のあった 1 症例を含め、10 例について再度専門医の評価を受けた結果が提出され、専門委員（循環器）からもこれらの症例における心電図変化は臨床的には大きな問題とならないとの意見を得たことから、機構は申請者の回答を了承した。

また、心疾患を有する患者については、今回の心電図変化からは明らかな心臓に対する影響を示唆する所見が得られていないことから適応から除外せず、市販後に引き続き十分な注意のもとデータを蓄積していくことが適当であると考ええる。

なお、心電図異常が多数報告され、QT 延長の可能性のある症例が出現していたにも拘わらず、十分な再確認及び専門医の評価を受けるなどの、心臓への影響に対する十分な考察を実施せずに単に注意喚起することのみで対応した申請者に対し、本薬の安全性に対する評価が不十分であったと考えられることから、厳重なる注意を行ったことを付記する。

5)感染症等について

本薬は IL-6 応答を遮断することから、多種多様なプロセスに影響を与えられ、特に免疫系への影響が多く現れることが予想されることから、感染症が本薬の薬理作用のために見落とされるおそれがある点（特に発熱、炎症反応の抑制など）を添付文書において注意喚起するとともに、医師への十分な情報提供を行うべきであるという機構の判断は専門委員に支持された。これを受けて、申請者に警告の設定も考慮にいれ添付文書を整備するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の IL-6 阻害作用が感染症に伴う急性期反応（発熱、CRP 上昇等）を抑制し、感染症の発見及びその処置を遅延させ、感染症を悪化させる可能性があることから「重要な基本的注意」に関連する注意を設定していたが、下記の通り、「警告欄」に追記し「重要な基本的注意」を補足することとする。

【警告】

本剤投与により、敗血症、肺炎などの重篤な感染症が報告されている。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 上昇等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制される。そのため感染症発見が遅れる可能性があることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。急性期反応が認められないときでも、感染症が疑われた場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

【重要な基本的注意】

(3)本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 上昇等）が抑制され、感染症発見が遅れる可能性が考えられるため、下記の点に留意すること。

- 1)投与開始に際しては、肺炎などの感染症の既往・合併に十分留意し、再燃・悪化のおそれがあるときには、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、感染症が疑われる症状がある場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
- 2)治療中は、CRP を投与毎に測定すること。急性期反応が認められないときでも、喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

機構は回答を了承した。

6)市販後調査について

機構は、本薬による有効性及び安全性については、市販後調査の中でさらに検討すべきであると考え、申請者に本薬の市販後調査に係る計画について尋ねた。また、専門委員より、本薬の薬理作用から感染症を見落とす可能性もあり、使用はキャスルマン病の治療経験のある専門医に限定すべきであるとの意見も出されたことから、使用する医師を限定することに対する申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の長期投与により、発現する副作用の特徴及び発現頻度の把握を行い、重篤な副作用発現の要因等、本薬のリスクを適切に確認することを目的とし、販売開始より 3 年間、全投与患者を対象にして以下の検討事項について使用成績調査を実施し、評価結果を踏まえて調査期間延長を検討する。また、本薬を使用する医師については適切な説明を受けた医師が使用するよう登録制をとることとする。

検討事項 1（目的：長期投与による副作用発現状況の把握、感染症及び重篤な副作用発現のリスクと予測因子となり得る検査項目の把握）

検討項目－長期投与時における感染症及び副作用発現傾向（種類、頻度、重篤度）の把握、感染症及び重篤な副作用の種類、診断の根拠となった所見及び検査結果、発現までの経過、治療経過、転帰

検討事項 2（目的：特別な背景を有する患者における有効性・安全性の検討）

検討項目－高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、化学療法の有無の背景因子で層別解析を行なう。

検討事項 3（目的：IL-6 作用の抑制による影響が否定できない検査項目への影響の把握）

検討項目－白血球数（分画含む）、血小板数、脂質（コレステロール、トリグリセリド）、免疫グロブリン

検討事項 4（目的：患者毎の適切な投与調整方法となり得る臨床症状及び検査項目の探索）

検討項目－臨床症状：全身倦怠感

検査値：血清中 MRA 濃度、CRP 値、血清中 IL-6 濃度、抗 MRA 抗体

検討事項 5（目的：本薬投与によるキャッスルマン病の病態への影響の確認）

検討項目－1 測定可能な腫脹リンパ節を有する患者でのリンパ節の大きさの変化

2 合併症（間質性肺炎、二次性アミロイドーシス、皮疹、肝臓及び脾臓の腫脹）への本薬投与による影響

機構は回答を了承した。

7)市販後安全対策について

機構は、本薬投与中の安全性を確保するために、実診療において最低限確認すべき点については情報提供することが重要であると考え、必須と考えられる臨床検査について具体的に添付文書に記載するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでの安全性データの検討から、一般的な臨床検査によって安全性の把握は可能と考えられるが、IL-6 の作用を抑制することによる免疫抑制作用、血小板減少、脂質上昇については副作用につながるおそれを否定しきれないため、白血球数（分画を含む）、血小板数、総コレステロール、トリグリセリド、免疫グロブリンに関しては特に留意すべきと判断し、「重要な基本的注意」に、以下を追加することとする。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (4) IL-6 の作用を抑制することにより、副作用が発現する可能性は否定できない。また、希少疾病であるキャッスルマン病における本剤の臨床試験成績が限られることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察するとともに、下表の頻度を目安に臨床検査の推移に注意すること。

項目	頻度
CRP	投与毎
白血球数（分画を含む）	投与開始 1 カ月間まで：投与毎、
血小板数	以後 1 カ月毎
脂質（総コレステロール、トリグリセリド）	投与開始 3 カ月まで：1 カ月毎、
免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM)	以後 3 カ月毎
	3 カ月毎

- (5)本剤を休薬・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

機構は、回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、下記の承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であり、希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。なお、本薬は生物由来製品に該当し、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】

キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン濃度低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

【用法・用量】

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

【承認条件】

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について調査*を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。

*；承認書上、市販後調査となった

審査報告書（２）

平成 17 年 2 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名]	アクテムラ原液（製剤原料）、アクテムラ点滴静注用 200
[一 般 名]	トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 4 月 18 日
[剤型・含量]	1 バイアル 10mL 中トシリズマブ（遺伝子組換え）を 200mg 含有する点滴静脈注射用製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（１）新有効成分含有医薬品

[審 査 結 果]

承認申請のあった上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（審査報告書）中、心電図及び心疾患への影響について、新たな知見が得られ、申請者から提出された資料記載内容に変更があったので、これに伴い該当部分（審査報告（２） ト．臨床試験の試験成績に関する資料 ４）心電図及び心疾患への影響について）を以下のように訂正する（下線部が修正箇所）。

4) 心電図及び心疾患への影響について

提出された資料において 35 例中 10 例に心電図異常が認められたとされており、また、QT 延長が観測された症例があるとされていたため、専門委員に QT 延長観測症例の心電図を中心に心電図異常症例について意見を求めたところ、申請者による心電図の評価が必ずしも適切ではないのではないかと指摘を受けた。これを受けて心電図異常が認められた 10 症例を中心に全症例の心電図について循環器専門医による再評価を実施した上で再度考察をするよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。「QT 延長を認める」と報告のあった 1 症例（症例番号 6）について、治験担当医より「QT 延長を認める」と報告のあった 14 ポイントの心電図全てについて循環器専門家によるマニュアル計測と自動計測の結果を比較したところ、自動計測では 13 ポイントで 470msec を超えていたが、マニュアル計測ではそのような QT 延長は認められなかったとされ、自動計測では QT の測定に誤差が生じ、QT 時間が長く算出されたものと推察された。更に心電図を循環器専門医が再検討したところ全測定ポイント 138 ポイントのうち QTc が 470msec を超えるポイントが試験中 8 ポイントあり（うち 1 ポイントは 500msec を超える）、本薬投与前で 5 ポイント、投与後で 3 ポイントであった。一方、治験薬投与前後の QTc 時間の比較において、治験薬投与前後で 60msec を超える QTc 時間の延長はなく、30msec を超える延長は 3 ポイント認めたが、一方 30msec を超える短縮も 4 ポイント認めており、その変化に一定の方向性はなかった。なお、本症例について新たに循環器専門医によりマニュアルによる心電図測定及び解析を行なった結果、投与前後とも QTc は 430msec と正常範囲であり、これまでのところ不整脈等の心疾患に関連する症状は認められていない。本症例について、解析を担当した循環器専門医より、「一定間隔の継続投与にも拘わらず各回投与前の心電図で持続的な QT 延長を認めず、また、各

回投与前後でも延長または短縮という両方向への変化を認めており、一定方向への変動は観察されていない。以上の点から特定の誘因に基づく心電図所見の変化が生じているとは考えがたい。本症例にみられた QTc 時間の変動は、本症例特有の日内変動をあらわすもので、所見の経時的な進展を示唆するものではなく、本治療開始前後の比較において、臨床上特に問題とすべき所見とは言いがたい」と考えるとの意見を得ている。

また、その他の心電図所見で異常ありとされた 9 例についても再評価した結果、いずれも臨床上問題ないものであると考えられた。なお、2004 年 9 月に提出した追加中間集計において、新たに 4 例が治験担当医師により心電図所見で異常ありと報告されたが、専門医による再評価を行い、治験担当医師の判断は妥当であるが臨床的には問題のないことが確認された。

申請者より「QT 延長を認める」と報告のあった上記 1 症例を含め、10 例について再度専門医の評価を受けた結果が提出され、専門委員（循環器）からもこれらの症例における心電図変化は臨床的には大きな問題とならないとの意見を得たことから、機構は申請者の回答を了承した。しかしながら、症例数が極めて少ないこと、軽微とはいえ QT 延長が見られたことから、QT 延長の可能性を注意喚起するとともに適切な心電図検査の実施について添付文書の重要な基本的注意に記載する必要があると考える。

また、心疾患を有する患者については、今回の心電図変化からは明らかな心臓に対する影響を示唆する所見が得られていないことから適応から除外せず、市販後に引き続き十分な注意のもとデータを蓄積していくことが適当であると考ええる。

なお、心電図異常が多数報告され、QT 延長の可能性のある症例が出現していたにも拘わらず、十分な再確認及び専門医の評価を受けるなどの、心臓への影響に対する十分な考察を実施せずに単に注意喚起することのみで対応した申請者に対し、本薬の安全性に対する評価が不十分であったと考えられることから、嚴重なる注意を行ったことを付記する。

審査報告書

平成 20 年 1 月 22 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]	アクテムラ点滴静注用 80mg、同 200mg、同 400mg
[一 般 名]	トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 28 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え）を 80mg、200mg 又は 400mg 含有する点滴静注用注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（7）剤型追加に係る医薬品、（9）その他の医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 18 年 7 月 19 日指定）、迅速審査（平成 18 年 7 月 19 日指定）
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 1 月 22 日

[販 売 名] ①アクテムラ点滴静注用 200mg、②同 80mg、同 400mg

[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、感染症等の重篤な副作用も報告されていることから、本剤の投与に際しては、患者の症状等を十分に観察した上で、リスク・ベネフィットを慎重に判断すること、患者に対しても本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、投与後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。また、製造販売後には全投与症例を対象とした大規模な製造販売後調査、悪性腫瘍、感染症等の発現について検討する長期特別調査を実施する必要があると考える。

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・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

①

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

（下線部追加）

②

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

[用法・用量]

①

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを4週間
隔で点滴静注する。

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

（下線部追加）

②

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを4週間隔で点滴静注する。

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

[承認条件]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

審査報告（１）

平成 19 年 12 月 14 日作成

I. 申請品目

- [販 売 名] ①アクテムラ点滴静注用 200、②同 80、同 400（申請時）
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え）を 200mg、80mg 又は 400mg 含有する点滴静注用注射剤
[申請時効能・効果] ①

○関節リウマチにおける症状の緩和、著明な臨床的反応、関節の構造的損傷の防止、機能障害の防止（非ステロイド性抗炎症薬及び少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬で効果不十分な場合に限る。）

○全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

（下線部追加）

②

○関節リウマチにおける症状の緩和、著明な臨床的反応、関節の構造的損傷の防止、機能障害の防止（非ステロイド性抗炎症薬及び少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬で効果不十分な場合に限る。）

○全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

[申請時用法・用量] ①

1. 関節リウマチの場合

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。

2. 全身型若年性特発性関節炎の場合

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間

隔で点滴静注する。

3. キャッスルマン病の場合

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

（下線部追加）

②

1. 関節リウマチの場合

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。

2. 全身型若年性特発性関節炎の場合

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。

3. キャッスルマン病の場合

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるトシリズマブ（遺伝子組換え）（本薬又は MRA）は、IgG1 サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン 6（IL-6）レセプターモノクローナル抗体である。大阪大学と中外製薬株式会社により創製され、マウスで作成された抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて産生される。IL-6 は、B 細胞を形質細胞に分化誘導する T 細胞由来の液性因子として発見されたサイトカインであり、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節、血小板増多等の多様な生理作用を有することが明らかにされている（Akira S et al, *Adv Immunol* 54: 1-78, 1993）。MRA は、IL-6 の生物学的作用を阻害することによりその薬効を示すことが期待され、IL-6 の関与が示唆されている関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病、クローン病、多発性骨髄腫等（Yoshizaki K et al, *Springer Seminars in Immunopathology* 20:247, 1998 他）に対する治療薬として国内外で開発が進められており、本邦においては、2005 年 4 月に本薬を有効成分とする注射剤であるアクテムラ点滴静注用

200 が、キャッスルマン病に係る効能・効果で承認されている。2007 年 11 月現在、海外において本薬は承認されておらず、2007 年 11 月に米国及び 12 月に EU において関節リウマチを対象として承認申請がなされたところである。

本薬の関節リウマチ (RA) に対する臨床開発は、19 年 月より本邦において開始され、全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) に対する臨床開発は、20 年 月より開始された。今般、国内臨床試験成績において RA 及び sJIA に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、アクテムラ点滴静注用 200 の承認事項一部変更承認申請、新たな含量であるアクテムラ点滴静注用 80 及び同 400 の製造販売承認申請が平成 18 年 4 月 28 日に行われた。なお、本申請に際しては多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (pJIA) を対象とした臨床試験も実施されているが、申請者は当該疾患を小児の RA 疾患と位置付けており、RA の効能・効果に含めて申請している。

sJIA を効能・効果とする申請については、当該疾患の重篤性及び本邦においてはこれに対する効能・効果を有する生物学的製剤が存在しないことを鑑み、優先審査の対象とする旨厚生労働省から通知が発出されている (平成 18 年 7 月 19 日：厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)。また、RA に係る申請については、あわせて迅速に処理するよう厚生労働省から通知が発出されている (平成 18 年 7 月 19 日：厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)。

本剤は「アクテムラ点滴静注用 200、同 80、同 400」として申請されたが、リスクマネージメントの観点から、アクテムラ点滴静注用 80 及び 400 については、審査途中で「アクテムラ点滴静注用 80mg 及び 400mg」に変更され、また、アクテムラ点滴静注用 200 については、「アクテムラ点滴静注用 200mg」への販売名変更代替新規申請が行われた後に、平成 19 年 11 月 9 日に承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

本薬 200mg 製剤は既承認薬であるが、今般の申請において、原薬の製法、製造スケール及び製造場所の変更、製剤の製造スケール、製造場所の追加、規格及び試験方法の変更、含量の追加が行われ、これらに係る資料が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるアクテムラ原液については、既承認製剤 (アクテムラ点滴静注用 200) の製造方法 (製法 B) から新たな製造方法 (製法 C) への変更が行われた。製法 B から製法 C への変更点は、① を目的とする製造施設の変更 (# 甲工場 から # 乙工場

へ変更)、②生産量向上を主目的とする培養工程の変更 (生産培養スケールを L から L へ変更、 コレステロール [培地成分] の由来の変更)、③生産量の増加への対応を目的とする精製工程の変更 (

新薬承認情報提供時に置き換えた

の変更)であり、あわせてワーキングセルバンク (WCB) のロットが変更され、培地中の動物由来原料に起因するリスクが低減された。

製法 C は、製法 B と同様に培養工程と精製工程からなる。培養工程においては、WCB のチューブ本を融解後、種培養を目的として、 mL 、 mL 、 L 、 L の順に を用いた拡大培養が行われる。 L で 、その培養液の必要量が L に播種され を用いて培養される。次に生産培養を目的として、 L の培養液が L に播種され、 を用いた培養が行われる。精製工程は の変更等以外は製法 B と同様である。 、 、 が重要工程とされている。実生産スケールでの ロットの製造について、プロセスバリデーションが実施された。培養工程については、細胞齢に依存した MRA 産生量、細胞生存率の変動傾向は観察されていない。また *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞 (CAL) の特性解析試験、遺伝学的安定性試験、純度試験から細胞の特性及び遺伝子発現構成体の維持が確認され、培養工程は良好な恒常性を示すとされた。精製工程については各精製ステップの MRA 濃度、MRA 回収率及び による純度の確認が行われた。

製法 B で使用される原材料のうち、WCB の培地はヒト又は動物に由来する成分を含んでいたが、製法 C においては、ガラクトース以外の動物由来成分を非動物由来成分に置き換えた WCB の継代用培地及び凍結培地が開発され、これらの培地を用いて既承認マスターセルバンク (MCB) から新規 WCB が構築されている。また製法 B においては、培養工程の培地成分として羊毛由来のコレステロールが使用されていたが、製法 C では合成品のコレステロールに変更されている。

製法 C で製造された原薬の特性については、Lot No. # X1 を用いて、ペプチドマップによる一次構造決定、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、アミノ酸組成分析、ジスルフィド結合位置の分析、分子量、円偏光二色性 (CD) スペクトルによる高次構造、糖組成分析、糖鎖マッピング、糖鎖結合位置の分析が検討された。また同ロットを用いて、物理的・化学的性質として、性状、紫外吸収 (UV) スペクトル、MRA の比吸光度、SDS-ゲル電気泳動 (SDS-PAGE)、等電点電気泳動 (IEF)、GPC、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) が検討された。製法 C で製造された原薬の生物学的性質については、Lot No. # X1 等を用いて、#ABC 細胞の増殖阻害活性 (#ABC法)、ヒト可溶性 IL-6 受容体に対する解離定数、MRA の Fc 受容体への結合親和性が検討された。製法 C で製造された原薬の目的物質関連物質及び目的物質由来物質については、Lot No. # X1 等を用いて、IEC にて観測されるピークの構造及びその他の特性の解明を目的として、SDS-PAGE、IEF、N 末端アミノ酸配列分析 (エドマン分解)、ペプチドマップによる一次構造解析、 による脱アミド化の検出、シアリル糖鎖の確認、IL-6 受容体結合活性、#ABC 細胞増殖阻

新薬承認情報提供時に置き換えた

害活性が検討された。また製法 C で製造された原薬 (Lot No.#X2) の分解性について、加熱により生成する二量体、多量体及び低分子分解物、加熱による本薬のイオン交換クロマトグラムの変化が検討され、分解スキームについての考察が行われている。製造工程由来不純物及び混入汚染物質については、製法 C の実生産スケールで製造された ■ ロットから検討されている。

原薬の製法変更が品質に与える影響について、出荷試験における試験結果、構造及びその他の特性の結果の比較、製造工程における試験結果の比較、安定性試験結果の比較に基づき考察が行われている。その結果、IEC を除くすべての結果において、製法 C と製法 B ■ に差は認められないと結論されている。IEC については、製法 B ■ と比較して製法 C で # B の増加、 # C 及び # D の減少が認められたが、製法 C におけるアイソフォームの量比は製法 A 及び製法 B における量比の中間に相当し、製法 A から製法 B への変更前後で原薬は生物学的に同等/同質と判断されていること、製法 B ■ から製法 C への変更においてアクテムラ原液の生物学的性質が同等/同質であること、各アイソフォームは互いに生物活性が同等であることから、品質に影響するものではないとされた。これらの評価結果から製法 B ■ 及び製法 C により製造された原薬は同等/同質であると判断されている。

本申請においては、原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、pH、純度試験 (類縁物質、GPC 及び IEC)、エンドトキシン試験、定量法 (UV)、力価 (#ABC法) が設定されている。初回承認時の規格及び試験方法から、①性状の試験方法の改良、②確認試験 (ペプチドマップ) の ■ の改良による規格変更、③類縁物質の解析方法 (IEC) の改良、④エンドトキシン試験の規格変更、⑤定量法の GPC 法から UV 法への試験方法の変更、⑥生物学的活性を測定する試験法の定量法 (IL-6 受容体結合活性) から力価測定法 (#ABC法) への変更が行われている。

製法 B ■ から製法 C への変更に伴い、新たに製法 C により製造されたアクテムラ原液 Lot No. #X1 が第二世代の自家一次標準物質として選定されている。新たな自家一次標準物質の力価は、IL-6 受容体結合活性により初代自家一次標準物質を対照とした ■ 回の繰り返し測定による検定の平均値に基づいて ■ × ■ U/mg と決定された。

製法 C で製造された原薬の安定性については、実生産スケール (■ L) で製造された原薬について、長期保存試験 (-50℃、24 ヶ月)、加速試験 (5℃、6 ヶ月)、苛酷試験 (温度 [40℃、3 ヶ月])、苛酷試験 (光安定性試験 [120 万 lux・hr+200 W・h/m²]) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験 (SDS-PAGE [クマシー染色及び銀染色])、pH、純度試験 (GPC 及び IEC)、ポリソルベート 80、定量法 (GPC)、定量法 (UV)、定量法 (IL-6 受容体結合活性)、力価 (#ABC法) が測定項目とされた (一部の項目は苛酷試験では非測定項目とされている)。これらの試験の結果は、製法 B ■ により製造された原薬の試験結果と同等であった。原薬の有効期間は、長期保存試験の実測データに基づいて 24 ヶ月に設定された。

新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 製剤

本申請では既承認のアクテムラ点滴静注用 200 mg に加え、新たにアクテムラ点滴静注用 80 mg 及び同 400 mg が追加されている。これらは製剤の処方成分及び濃度は同一（トシリズマブ濃度 20 mg/mL）であり、充てん量のみが異なる。アクテムラ点滴静注用 80 mg は 10 mL バイアル中に 4 mL、同 200 mg は 20 mL バイアル中に 10 mL、同 400 mg は 20 mL バイアル中に 20 mL 充填された製剤であり、施栓系はゴム栓及びフリップオフキャップである。

製剤の製造は、 #乙工場 製造施設及び

#甲工場にて行われる。 #甲工場で製法 A 又は製法 B により製造された原液を用いて #甲工場で製造された製剤は Drug Product1 (DP1 製剤)、 #乙工場で製法 C により製造された原液を用いて #甲工場で製造された製剤は Drug Product2 (DP2 製剤)、原液（製法 C）、製剤とも #乙工場で製造された製剤は Drug Product3 (DP3 製剤) とされている。DP2 製剤は、パイロットスケールの安定性試験、臨床試験（継続投与を含む）及び海外臨床試験に用いられた。

製剤の製法は既承認製剤と同一である。 #乙工場 製造施設において各製剤について最小仕込み量 (L) ロット、最大仕込み量 (L) ロットの製造についてプロセスバリデーションが実施されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SDS-PAGE)、pH、純度試験（類縁物質 [GPC] 及び [IEC]）、不溶性異物試験、無菌試験、エンドトキシン試験、不溶性微粒子試験、採取容量試験、定量法 (UV)、力価 (#ABC法) が設定されている。本申請において初回承認時の規格及び試験方法のうち実容量試験は採取容量試験に変更され、定量法 (GPC 法) は定量法 (UV 法) に変更された。また定量法 (IL-6 受容体結合活性) に代えて力価 (#ABC 法) が設定された。DP1 製剤、DP2 製剤及び DP3 製剤のロット分析結果において、DP3 製剤は DP1 製剤と同等であることが確認されている。

製剤の安定性については、パイロットスケール (L) である DP2 製剤の各容量 3 ロットを用いて長期保存試験 (5℃、倒置又は正置、24 ヶ月)、加速試験 (25℃、倒置又は正置、6 ヶ月) 苛酷試験（温度 [40℃、正置、3 ヶ月、各容量 1 ロットで実施]、光 [正置、120 万 lux・hr+200W・h/m²、200mg 製剤 1 ロットで実施]、振動 [正置、5~50Hz、最大 60 分間、200mg 製剤 1 ロットで実施]）が実施された。これに加えて、実生産スケール (L) である DP3 を用いて長期保存試験 (5℃、倒置、18 ヶ月、各容量 3 ロット)、加速試験 (25℃、倒置、6 ヶ月、各容量 1 ロット)、苛酷試験（温度、光、振動、[ロット数については DP2 製剤と同様]）が実施された。これらの試験においては、性状、確認試験

(SDS-PAGE [クマシー染色及び銀染色])、pH、浸透圧比、純度試験 (GPC、IEC)、不溶性異物、無菌試験、エンドトキシン試験、不溶性微粒子試験、実容量試験、ポリソルベート 80 含量、定量法 (GPC、UV 及び IL-6 受容体結合活性)、力価 (#ABC試験法) が測定項目とされた（一部の項目は苛酷試験では非測定項目とされている）。

DP2 製剤及び DP3 製剤の長期保存試験、加速試験、苛酷試験（光）、苛酷試験（振動）の

新薬承認情報提供時に置き換えた

結果は、既承認製剤（DP1 製剤）の結果と同等であった。また苛酷試験（温度）においては、会合化（二量体の増加）、低分子化（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの生成）及び # A の増加（XXXXXXXXXXと推定）、生物活性の低下が認められたが、DP1 製剤、DP2 製剤及び DP3 製剤の試験結果に差は認められなかった。これらの試験結果から DP2 製剤及び DP3 製剤の安定性は DP1 製剤と同等と考えられ、有効期間は長期保存試験の実測データに基づいて 24 ヶ月と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、原薬及び製剤の試験方法として、IL-6 受容体結合活性に代えて#ABC試験法を設定した理由とともに、#ABC試験法について IL-6 受容体結合活性と比較して広い規格幅を許容することの妥当性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、IL-6 受容体結合活性は、MRA の IL-6 受容体への結合能を評価する ELISA 法であるのに対し、#ABC法は、MRA の IL-6 受容体への結合能のみならず、IL-6/IL-6 受容体系の細胞内シグナル伝達の阻害活性を#ABC細胞の増殖阻害により評価する cell-based assay であり、より臨床効果を反映した生物学的活性試験であると考えられること、本剤の 40℃、3 ヶ月の苛酷試験時に#ABC細胞増殖阻害活性には有意な低下が認められる一方で、IL-6 受容体結合活性の低下はわずかであり、#ABC 法ではより微細な活性変化を検出できる可能性が示唆されたことから、IL-6 受容体結合活性に代えて#ABC細胞増殖阻害活性を試験方法に設定したことを説明した。その上で、①免疫学的な手法により結合量を定量する試験法と比較し、培養細胞を用いた生物活性試験ではばらつきが大きくなるため、#ABC 試験法の規格幅は IL-6 受容体結合活性と比較して広く設定されているが、生物学的活性試験としては許容し得るものと考えること、②実測値に基づいた再検討の結果、規格値をアクテムラ原液「 $\blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mg} \sim \blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mg}$ 」(申請時 $\blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mg} \sim \blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mg}$)、製剤 $\blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mL} \sim \blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mL}$ 」(申請時 $\blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mL} \sim \blacksquare \times \blacksquare \text{ U/mL}$)に変更すること、③今後試験法の精度向上及び堅牢性の改善を行い、将来的に規格幅を狭める検討を行っていく予定であることを説明した。

機構は、初回申請時と比較した場合に、IEC 法の試験法は改良されているものの、[REDACTED]
[REDACTED]の規格値の設定に至っていない点について申請者に説明を求めた。

申請者は、初回申請時の IEC 法では[]
[]にばらつきが生じること、[]
等の問題点があり、今般の申請までにピーク面積百分率のばらつきについては改良されたものの、[]に
ついては現在もなお検討中であり、[]の規格値の設定には至らなかったことを説明し、
今後も[]面積百分率を算出し、記録することにより対応すること、また本申請後も引
き続き試験方法の改良を検討することを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及び有効期間並びに製剤の規

格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本薬の薬理作用については、作用機序及び安全性薬理試験（一般薬理試験）も含め既承認効能取得時にも評価が行われている。

本申請においては、効力を裏付ける試験のうち作用機序に関する資料として、本薬の可溶性 IL-6受容体（sIL-6R）に対する解離定数、IL-6/sIL-6R複合体に対する解離作用、他のサイトカインのシグナル伝達に対する影響について新たな試験結果が提出されている。また、RAの病態モデルでの作用に関する資料として、カンクイザルコラーゲン誘発関節炎モデルを用いた治療効果について資料が提出されている。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序に関する検討

IL-6は細胞膜結合性IL-6受容体（mIL-6R）またはsIL-6Rと複合体を形成し、各複合体は細胞膜上に存在するgp130と会合することにより細胞内にシグナルが伝達される。RA患者の血液及び関節滑液中には高濃度のIL-6及びsIL-6Rが存在しており、患者が呈する主な症状

（ESRの上昇、自己抗体の産生等）にIL-6が関与していることが示唆されている（Hirano T et al, *Eur J Immunol* 18: 1797-1801, 1988、Houssiau FA et al, *Arthritis Rheum* 31: 784-788, 1988、Madhok R et al, *Ann Rheum Dis* 52: 232-234, 1993、Desgeorges A et al, *J Rheumatol* 24: 1510-1516, 1997）。また、sJIAもRAと同様に血清中のIL-6及びsIL-6R濃度が高く、病態形成にはIL-6が寄与していると報告されている（De Benedetti F et al, *J Clin Invest* 93: 2114-2119, 1994、Pignatti P et al, *J Rheumatol* 28: 1670-1676, 2001、de Benedetti F et al, *Arthritis Rheum* 52: 687-693, 2005）。

本薬はIL-6の受容体への結合を阻害することによりIL-6による細胞内シグナル伝達を遮断することが示されている（初回承認時資料）。

① sIL-6R に対する結合親和性（4.2.1.1-1）

本薬はmIL-6Rに対して結合能を有する（K_d 値約2～3nmol/L）ことが確認されている（初回承認時資料）。一方、RA患者の関節滑液中ではIL-6及びsIL-6Rの濃度も上昇しており、病態形成への関与が考えられることから、本薬（製法Cロット）のsIL-6Rに対する解離定数（K_D 値）を表面プラズモン共鳴センサー装置を用いて測定したところ、0.713nmol/Lであった。また本薬の製法B $\blacksquare$ ロット及び製法B $\blacksquare$ ロットでも同様なK_D値が得られた。

② IL-6/sIL-6R 複合体からのIL-6の解離作用（4.2.1.1-2）

試験管内で形成させた組換えヒトIL-6（rhIL-6）とsIL-6Rの複合体に対して本薬を添加し

たとき、rhIL-6 の sIL-6R に対する結合率は本薬の濃度に依存して減少し、本薬 1 μ g/mL 以上では 10%以下となった。一方、本薬 0.001～0.1 μ g/mL の sIL-6R に対する結合率は濃度依存的に増加し、0.1 μ g/mL 以上ではほぼプラトーに達した。陰性対照であるヒト IgG₁ は sIL-6R に結合せず、rhIL-6 の sIL-6R に対する結合率にも影響を及ぼさなかった。

③ 他サイトカインのシグナル伝達に対する作用 (4.2.1.1-3)

RAの病態に関与することが示されているTNF- α 、IL-1 β 及びIL-15並びに免疫系の活性化に関与することが示されているIL-2のシグナル伝達に対する本薬の影響が検討された。

ME-180細胞に対するTNF- α による細胞傷害作用はTNF- α 濃度 0.3 ng/mL から濃度依存的に観察され、A375.S2細胞に対する IL-1 β による細胞傷害作用はIL-1 β 濃度 0.03 ng/mL から濃度依存的に観察された。また、NK-92細胞に対する IL-15による細胞増殖作用はIL-15濃度 0.3 ng/mL から濃度依存的に観察され、NK-92細胞に対する IL-2による細胞増殖作用はIL-2濃度 0.1 ng/mLから濃度依存的に観察された。これらの作用に対し本薬(2～250 μ g/mL; 本薬8mg/kgをRA患者に点滴静注した直後の平均血中濃度は137 μ g/mL) の添加は全く影響を及ぼさなかった。

2) 関節リウマチ病態モデルでの検討

本薬はヒト及びカニクイザルの IL-6 受容体には中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 受容体には中和活性を示さないことから (初回承認時資料)、RA の病態モデルとして汎用されているコラーゲン誘発関節炎をカニクイザルに惹起し、本薬の治療効果が検討されている。

① カニクイザルコラーゲン誘発関節炎モデル (4.2.1.1-4)

雌カニクイザルにウシⅡ型コラーゲンを2回感作することにより関節炎を惹起し、近位指節間関節 (PIP 関節) における腫脹 (四肢の親指を除く 16 指の平均橢円面積) により発症が確認された個体が対照群に 6 頭及び本薬群に 8 頭割り付けられた。対照群には PBS を、本薬群には 30mg/kg を週 1 回間隔で 4 回静脈内投与された。本薬が投与された 8 例中 7 例に本薬に対する抗体が検出されたが、そのうち 2 例では 4 回目投与以降、抗体濃度が高値を示し、血漿中本薬濃度が定量限界以下となった (以下、抗体高値例)。

関節腫脹に対する評価を目的として、PIP 関節の平均橢円面積を指標に検討したところ、対照群では 6 例中 3 例が投与期間中に悪化、3 例に改善 (-14～-17%) が認められた。これに対し本薬群では 8 例中 6 例に改善 (-46～-93%) が認められ、残り 2 例中 1 例は投与開始後一過性に悪化した後改善に転じ、残り 1 例は投与期間中悪化し続けた。この 1 例は抗体高値例であった。

関節破壊に対する評価を目的として、腫脹の評価に用いた PIP 関節の X 線撮影により関節腔の消失あるいは組織学的な変性が認められた関節数 (総スコア) を指標に検討したところ、対照群では 6 例中 3 例で総スコアが上昇し、残り 3 例では変化が認められなかったのに対し、本薬群では 8 例中 3 例で総スコアが上昇し、2 例で減少、3 例で変化が認められなかった。X 線撮影像による評価の妥当性を検討する目的で PIP 関節の組織病理学的評価と対比

させたところ、X線撮影で異常なしと判定された関節では、関節軟骨変性、線維化、肉芽組織形成、骨破壊及び骨形成スコアが異常ありと判定された関節よりも明らかに低いことが示された。また、本薬群においては、肉芽組織形成及び骨破壊スコアで低い傾向が認められた。X線撮影による関節破壊に対する本薬の効果が明確でなかったことに関して、申請者はX線総スコアの個体間差が大きかったこと、初回投与時に高いスコアを示す個体があったこと、対照群の半数でスコアの上昇が認められなかったことから関節破壊の進行を評価することができなかった旨説明している。

血液生化学的検査値に関しては、検査値の悪化にIL-6が関与するCRP及びアルブミン以外の検査値（ASAT、ALAT、ALP、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪）には明らかな変化は認められなかった。CRP値は初回感作前と比較し初回投与時には全例で著しい増加が認められ、対照群ではそれ以降徐々に低下したのに対し、本薬群では全例で2回目投与時に感作前の値まで低下し8例中6例で維持された。残り2例では3回目投与時以降CRP値の再上昇が認められたが、この2例は抗体高値例であった。アルブミン値は初回感作前と比較し初回投与時には全例で低下が認められ、対照群では投与期間中感作前の値まで回復しなかったのに対し、本薬群では8例中6例で回復した。回復しなかった残りの2例は抗体高値例であった。骨代謝マーカーであるBAP値は対照群6例中5例及び本薬群8例中7例で上昇したが、本薬の投与による影響は認められなかった。

血漿中IL-6レベルは感作前には検出できなかったが、初回投与時には全例で検出された。対照群ではそれ以降1例を除き徐々に低下したが、本薬群では初回投与後著しく増加し、それ以降徐々に低下した。一方、血漿中sIL-6R濃度に関しては、対照群では感作前から試験期間を通じて変化は認められなかったが、本薬群では初回投与後著しく増加し8例中6例で増加傾向を維持した。血漿中sIL-6R濃度が減少した2例は抗体高値例であった。

<審査の概略>

機構は、本薬投与後に認められた血漿中IL-6及びsIL-6R濃度の著しい上昇に関して、その機序を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のIL-6Rに対する結合親和性を検討した試験結果から、コラーゲン誘発関節炎を発症させたカンクイザルに本薬を投与した場合には、mIL-6Rは本薬によって占有され、血中に存在するsIL-6Rも本薬と複合体を形成しているものと推定され、実際に、カンクイザルに¹²⁵Iでラベルした本薬（¹²⁵I-本薬）を5 mg/kgで単回静脈内投与後の血漿中放射能をゲルろ過分析した結果、放射能の90%以上が¹²⁵I-本薬であったが、残りのほとんど（放射能の4.6～6.9%）は¹²⁵I-本薬/sIL-6R複合体であった（初回承認時資料）こと、さらにカンクイザルに本薬を前投与または非投与の状態では¹²⁵I-hsIL-6Rの消失速度を比較したところ、本薬投与群では¹²⁵I-hsIL-6R投与直後から血漿中¹²⁵I-hsIL-6Rのほとんどが¹²⁵I-hsIL-6R/本薬複合体として存在しており、この¹²⁵I-hsIL-6R/本薬複合体の消失速度は非結合型のsIL-6R（本薬非投与）よりも遅いことが示唆された（社内データ）ことなどから、本薬投与後にみら

れる血漿中sIL-6R の上昇は、sIL-6R/本薬複合体の消失速度が非結合型のsIL-6R（本薬投与前）よりも遅いことに起因すると推定されること、一方、IL-6については、IL-6のノックアウトマウスにrhIL-6をインフュージョンし、血清中rhIL-6レベルを一定に維持した状態で、抗マウスIL-6R 抗体（MR16-1）を単回腹腔内投与し（本薬はマウスIL-6R に結合できないため MR16-1を使用）、血清中rhIL-6の濃度変化を検討したところ、MR16-1投与後に血清中rhIL-6濃度は最大で3倍上昇した（社内データ）ことから、IL-6は本薬投与後も継続して局所の炎症部位等から産生されるものの、本薬と結合したsIL-6R又はmIL-6R には結合できないため、IL-6R を介したクリアランスが阻害され、血清中の非結合型IL-6濃度が著明に上昇したものと推定されることを説明した。なお申請者は、sIL-6R は本薬投与により血漿中濃度が上昇しても、本薬と複合体を形成しIL-6結合能を失っているため、本薬の薬効には影響を及ぼさないと考えられること、またIL-6は血中に非結合型として高濃度に滞留するものの、RAにおいてIL-6の生物活性を阻止するに足る本薬の血中濃度を維持することは可能と思われるので、gp130を介した作用が発現する可能性はないと考えられることを併せて説明した。

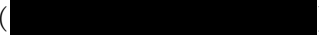
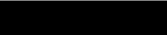
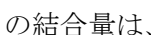
機構は、以上の試験結果、回答等の提出された資料から、本薬の RA 並びにその類似疾患である pJIA 及び sJIA に対する薬理効果は説明可能と判断した。なお、IL-6 が肝細胞に作用し産生が誘導される CRP は関節リウマチの活動性や細菌感染症の指標として用いられる検査値であるものの、本薬の投与により、実際の炎症の程度によらず低下することに留意する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、本薬の血漿中からのクリアランスに及ぼす糖鎖の影響を検討した試験（4.2.2.7-1）の成績が提出された。

(1) その他の薬物動態試験

ガラクトース結合レクチン（（）、（）、（））と糖鎖末端ガラクトース比率が異なる 4 種類の本薬との結合量を検討したところ、陽性対照として用いた  の結合量は、すべてのレクチンにおいて試料添加濃度の増加に伴って増加したが、本薬はいずれも 1.95～500 µg/mL の濃度範囲において、すべてのレクチンに対して結合しなかったことから、本薬の糖鎖末端ガラクトース比率の変動は糖鎖受容体に対する結合親和性に影響を及ぼさず、また本薬の血漿中からの消失に対する糖鎖受容体の寄与は小さいと推測されている。

機構は、当該試験成績については特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請では小児も適用対象に含まれるが、①幼若動物における毒性試験に一般に用いられ

るラット及びイヌは本薬に交差反応性を示さず、適切な毒性評価は困難と考えられること、②幼若サルを用いた試験については、動物の年齢（月齢）、投与期間、実験条件等が確立されておらず、また、初回承認申請時に実施したカニクイザルの1ヵ月及び6ヵ月間反復投与毒性試験ではそれぞれ3～4歳及び2～4歳と比較的若齢の動物を用いており、性成熟に達していない若齢動物に対する本薬の影響もこれらの試験の中で併せて評価されたと考えられたことを理由に、本申請にあたり毒性に係る新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し実施された臨床試験において使用された現行の市販製剤（製法B）と、新規に販売を予定している製剤（製法C）について、臨床薬物動態試験成績をレトロスペクティブに比較した結果が提出された。なお、両製剤に関しては品質試験の結果から同等であると判断されている。

（1）製法変更における臨床薬物動態の比較

製法Bの原薬から製造された治験薬を用いたRA患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-RA-1: MRA009JP及び5.3.5.1-RA-5: MRA012JP）及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-RA-4: MRA213JP）と製法Cの原薬から製造された治験薬を用いたRA患者を対象とした薬物相互作用試験（5.3.3.4-1: MRA220JP）について、本剤8mg/kg初回投与4週間後の血清中トシリズマブ（MRA）濃度を比較したとき、製法Cの原薬より製造された治験薬を投与された患者の個体間変動（ $5.65 \pm 4.34 \mu\text{g/mL}$ ；平均値 ± 標準偏差）は製法Bの原薬より製造された治験薬を投与された患者の個体間変動（ $4.88 \pm 3.60 \mu\text{g/mL}$ ；平均値 ± 標準偏差）とほぼ同様であった。

（ii）臨床薬物動態試験及び薬力学試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請にあたり、新たな評価資料として、国内で実施されたRA患者を対象とした試験（5.3.5.2-RA-1: MRA002JP、5.3.5.4-RA-1: MRA003JP、5.3.5.1-RA-1: MRA009JP、5.3.5.4-RA-2: MRA010JP、5.3.5.1-RA-4: MRA213JP、5.3.5.1-RA-5: MRA012JP、5.3.3.4-1: MRA220JP）、pJIA患者を対象とした試験（5.3.5.2-RA-2: MRA318JP）及びsJIA患者を対象とした試験（5.3.5.2-sJIA-1: MRA011JP、5.3.5.1-sJIA-1: MRA316JP）の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施されたRA患者を対象とした試験（5.3.5.1-RA-2: LRO300、5.3.5.1-RA-3: LRO301、5.3.5.2-RA-3: LRO301A）及びsJIA患者を対象とした試験（5.3.5.2-sJIA-2: LRO320）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験成績（5.3.2.2-1、5.3.2.3-3）

が提出された。血清中及び尿中の非結合型 MRA 濃度は、EIA 法（定量下限：血清 1 µg/mL、尿 15.62 ng/mL）によりバリデートされた方法で定量された。また、血清中抗 MRA 中和抗体及び血清中抗 MRA IgE 抗体はそれぞれ、 を固定化したプレートを用いた EIA 法（定量下限： 抗体濃度換算で ng/mL）及び を結合させた を用いた EIA 法（定量下限：標準抗原換算で UA/mL）により、バリデートされた方法で定量された。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 ± 標準偏差で示されている。

（１）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝細胞に IL-6（20、500 及び 12500 pg/mL）を単独もしくは IL-6（12500 pg/mL）と MRA（250 µg/mL）を共に添加し、肝薬物代謝酵素（CYPs）の発現量に与える影響を検討したところ、高濃度（12500 pg/mL）の IL-6 を単独で添加した場合には CYP2E1 を除き、測定したすべての CYPs（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）において mRNA 発現量の減少が認められ、その減少は CYP3A4 で最も顕著であったが、MRA を共存させた場合には CYPs の mRNA 発現量に顕著な変動は認められなかったことから、高濃度の IL-6 による CYPs の発現量減少を MRA が抑制することが示唆された。なお、20 pg/mL の IL-6 を単独で添加したとき、CYP2C19 の mRNA 発現量は増加したが、その他の CYPs の mRNA 発現量は変化せず、500 pg/mL の IL-6 を単独で添加したときは、CYP3A4 の mRNA 発現量が減少し、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 の mRNA 発現量は増加した。IL-6 濃度によって CYPs の発現量に異なる影響が生じる原因については不明であるが、*in vivo* による検討（5.3.3.4-1: MRA220JP）では、本剤投与により RA 患者において CYP2C19 及び CYP3A4 の発現量が増加することが示唆されていることから、本剤の投与対象となる患者の生理的 IL-6 濃度条件下においては少なくとも CYP2C19 及び CYP3A4 の発現量は減少した状態にあり、本剤投与によりこれら酵素の発現量減少が抑制されるものと推察された。（5.3.3.2-1）

製造方法を既承認製法である製法 B-2 から製法 C に変更するにあたり、各製法で製造された原薬を用いて、ヒト末梢血単核球の細胞膜上に発現した Fc 受容体に対する MRA の結合親和性を比較したところ、両製法間で差は認められなかった。また製法 B-2 の MRA（¹²⁵I 標識体、10 nmol/mL）を用いて Fc 受容体に対する MRA の結合に及ぼすヒト IgG（10～1000 nmol/mL）の影響を検討したところ、MRA の 100 倍に相当するヒト IgG 存在下（1000 nmol/mL）での Fc 受容体への結合量は非存在下の 6.6 % であった。このときのヒト血液 1 mL 中に存在する単核球総数（ 0.456×10^6 cells と仮定）に対する MRA の結合量は 0.0017 ng と見積もられたが、この結合量は MRA の最低有効血中濃度と考えられる 1 µg/mL と比較して極めて低いものであった。以上のことから、MRA に対して過剰量の内因性 IgG（8～18 mg/mL）が存在するヒト血清中では、Fc 受容体に対する MRA の結合はその大部分が内因性 IgG によって阻害されていると考えられた。（5.3.2.3-3）

(2) RA 患者における検討

<日本人における成績>

1) 第 I/II 相試験 (5.3.5.2-RA-1: MRA002JP)

日本人 RA 患者（各群 5 例）を対象として、本剤 2、4 又は 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤の体内動態は非線形であった。この原因として、投与量の増加に伴い、IL-6 受容体に対する MRA の飽和が生じたことにより、受容体を介したクリアランスが低下することが考えられた。

表 日本人 RA 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血清中 MRA パラメータ

		C _{1hr} (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{finite} (hr·µg/mL)	CL _{total} (mL/hr)
1 回目	2 mg/kg	43.6 ± 10.1	74.4 ± 18.3	3440.4 ± 822.5	28.8 ± 10.9
	4 mg/kg	49.0 ± 12.6	96.9 ± 50.2	4663.4 ± 2184.9	50.6 ± 33.2
	8 mg/kg	82.5 ± 32.4	160.2 ± 34.3	10660.8 ± 4069.7	30.5 ± 11.9
2 回目	2 mg/kg	44.0 ± 9.1	77.0 ± 13.9	3571.5 ± 800.8	26.7 ± 9.0
	4 mg/kg	55.1 ± 12.3	122.2 ± 64.2	5669.3 ± 2754.2	42.2 ± 29.9
	8 mg/kg	105.6 ± 36.6	191.5 ± 45.6	16995.8 ± 8233.8	18.6 ± 7.7
3 回目	2 mg/kg	27.9 ± 12.3	86.6 ± 18.4*	3013.5 ± 1069.8	28.2 ± 11.1*
	4 mg/kg	49.5 ± 10.1	139.8 ± 71.1	6035.3 ± 3200.3	40.7 ± 34.7
	8 mg/kg	129.9 ± 48.1	241.8 ± 71.4	19939.0 ± 8900.3	13.5 ± 5.3

n=5, *, n=4

いずれの群においても、本剤投与後に血清中 CRP は速やかに低下し、投与 7 日目には正常化（1 mg/dL 未満）に至ったが、2 及び 4 mg/kg 群では投与 14 日目に再度上昇した。血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL（定量下限値）以上に維持されている場合には CRP は大部分の測定点で正常化しており、本剤投与による IL-6 シグナル伝達障害には 1 µg/mL 以上の血清中 MRA 濃度が必要であることが示唆された。

血清中 IL-6 濃度は本剤投与後に上昇し、血清中 MRA 濃度の減少とともに低下した。また、血清中可溶性 IL-6 受容体（sIL-6R）濃度は本剤初回投与後から上昇し、最終測定時点（42 日）まで上昇した値で維持されていた。本剤投与後の血清中 sIL-6R の存在様式をゲルろ過法により検討したところ、血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上のときには sIL-6R の 90 % 以上が MRA と結合しており、免疫複合体を形成していると考えられた。なお、本剤投与後の血清中 sIL-6R の上昇は、sIL-6R が MRA と免疫複合体を形成したために、sIL-6R の消失半減期が延長したことに起因すると推察された（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項参照）。

2) 第 I/II 相試験の継続投与試験 (5.3.5.4-RA-1: MRA003JP)

第 I/II 相試験からの継続症例（15 例）を対象として、本剤を原則 8 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与（臨床症状及び臨床検査値の推移に応じて投与量、投与間隔の調整可、1 回の投与量の上限は 8 mg/kg、最短投与間隔は 2 週間隔）したところ、血清中 MRA トラップ濃度が 1 µg/mL 以上のとき血清中 CRP はほとんどの測定点で正常化しており、長期投与時におい

ても、最低有効血清中 MRA 濃度は短期投与時と同様に 1 µg/mL であることが確認された。

3) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-RA-1: MRA009JP)

日本人 RA 患者 (109 例) を対象として、本剤 4 又は 8 mg/kg を 4 週間隔で計 3 回静脈内投与したとき、4 mg/kg 投与群の血清中 MRA トラフ濃度は 1 回目投与 4 週後で全例 (52 例) が定量下限値未満、2 回目投与 4 週後で 48/49 例が定量下限値未満、3 回目投与 4 週後で 45/47 例が定量下限値未満であり、ほとんどの症例で血清中 MRA トラフ濃度を 1 µg/mL 以上に維持できなかった。一方、8 mg/kg 投与群における血清中 MRA トラフ濃度は、1 回目投与 4 週後で 31/53 例、2 回目投与 4 週後で 34/50 例、3 回目投与 4 週後で 37/48 例が 1 µg/mL 以上であり、検出例での平均血清中 MRA 濃度はそれぞれ 3.2 ± 4.3 µg/mL、 6.8 ± 7.1 µg/mL 及び 9.3 ± 8.7 µg/mL であった。

3 回目投与後の血清中 MRA 濃度を用いて、各個体の薬物動態パラメータを算出したところ (モデルによらない解析)、 AUC_{finite} は 4 及び 8 mg/kg 投与群でそれぞれ 9028.72 ± 3982.87 及び 32073.73 ± 10818.55 hr·µg/mL、 C_{1h} (投与終了 1 時間後の血清中 MRA 濃度) はそれぞれ 72.33 ± 16.07 及び 160.25 ± 36.48 µg/mL であり、AUC は投与量の増加率を上回って増加した。

いずれの測定点においても、血清中 MRA トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されている状態では血清中 CRP 濃度が正常化していたことから、IL-6 シグナル伝達を阻害するための最低有効血清中 MRA 濃度は 1 µg/mL であると考えられた。

4) 後期第Ⅱ相試験の継続投与試験 (5.3.5.4-RA-2: MRA010JP)

後期第Ⅱ相試験からの継続症例 (144 例) を対象として、本剤を原則 8 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与 (臨床症状及び臨床検査値の推移に応じて投与量、投与間隔の調整可、1 回の投与量の上限は 8 mg/kg、最短投与間隔は 2 週間隔) したとき、血清中 MRA トラフ濃度は多くの症例で 50 µg/mL 未満で推移し、CRP は血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上を示したときに大半の測定点で正常化しているものの、血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上に維持されていても CRP が正常化しない測定点も認められた。

5) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (5.3.5.1-RA-4: MRA213JP)

日本人 RA 患者 (薬物動態解析対象例 61 例) を対象として、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で 24 週間投与したとき、血清中 MRA トラフ濃度が 1 µg/mL 以上であった患者の割合は初回投与 4 週後で 71.7 % (43/60 例)、2 回目投与 4 週後 (初回投与 8 週後) で 79.2 % (38/48 例)、3 回目投与 4 週後 (初回投与 12 週後) で 82.6 % (38/46 例) であり、それ以降の割合は 85.0 ~ 89.6 % であった。血清中 MRA 濃度の平均値は、初回投与後から投与回数を重ねるごとに上昇したが、下表のとおり、12 週以降はほぼ同様の値で推移しており、個々の患者の血清中 MRA 濃度も初回投与 12 週後以降の最大値は 28.6~33.3 µg/mL、最低値は 1.12~1.20 µg/mL であったことから、血清中 MRA トラフ濃度は初回投与 12 週以降ほぼ一定の値を示

したと考えられた。

表 日本人 RA 患者に本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で反復静脈内投与したときの血清中 MRA トラフ濃度

初回投与後週数	4	8	12	16	20	24
定量可能例数	43	38	38	43	43	34
血清中 MRA トラフ濃度 (μg/mL)	5.14 ± 3.98	8.36 ± 4.64	9.64 ± 6.27	10.6 ± 7.01	11.1 ± 6.72	12.7 ± 7.04

平均値 ± 標準偏差

6) 第Ⅲ相無作為割付比較試験 (5.3.5.1-RA-5: MRA012JP)

日本人 RA 患者（薬物動態解析例 157 例）を対象として、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で 52 週間投与したとき、各採血時期における血清中 MRA トラフ濃度は下表のとおりであり、血清中 MRA 濃度が 1 μg/mL 以上であった症例の割合は初回投与 4 週後で 59.6 % (81/136 例)、4 回目投与 4 週後（初回投与 16 週後）で 90.1 % (109/121 例) であり、それ以降では 87.6 ~ 93.9 % で推移した。血清中 MRA 濃度の平均値は、初回投与後から投与回数を重ねるごとに上昇したが、その推移は下表のとおりであり、個々の患者の血清中 MRA 濃度も初回投与 20 週後以降の最大値は 33.1 ~ 47.7 μg/mL、最低値は 1.00 ~ 1.43 μg/mL であったことから、血清中 MRA トラフ濃度は初回投与 20 週以降ほぼ一定の値を示したと考えられた。

表 日本人 RA 患者に本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で反復静脈内投与したときの血清中 MRA トラフ濃度

初回投与後週数		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
定量可能例数		81	98	107	109	108	99	100	98	107	93	100	101	87
血清中 MRA トラフ濃度 (μg/mL)	平均値	5.10	7.94	9.82	9.92	11.1	12.3	11.9	12.5	12.7	13.1	12.8	13.4	15.1
	標準偏差	3.52	5.85	7.45	6.96	7.14	8.58	7.52	8.14	8.28	8.32	8.02	7.98	8.64

また、血清中 IL-6 濃度は本剤投与 4 週後に一過性に上昇し、その後低下した。血清中 sIL-6R は本剤投与後に上昇し、最終測定時点（52 週）まで上昇した値で維持されていた。

7) pJIA に対する一般臨床試験 (5.3.5.2-RA-2: MRA318JP)

日本人 pJIA 患者を対象として、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で 3 回静脈内投与したとき、各採血時期で血清中 MRA 濃度が 1 μg/mL 以上であった症例の割合及び平均トラフ濃度は初回投与 4 週後で 11/18 例 (61.1 %) 及び 3.83 ± 3.47 μg/mL、2 回目投与 4 週後（初回投与 8 週後）で 11/17 例 (64.7 %) 及び 5.71 ± 5.71 μg/mL、2 回目投与 8 週後（初回投与 12 週後）で 11/18 例 (61.1 %) 及び 4.88 ± 4.68 μg/mL であった。血清中 CRP 濃度は、血清中 MRA トラフ濃度が 1 μg/mL 以上であった場合はほとんどの測定点で正常化しており、RA 患者での試験成績と同様であった。

(3) sJIA 患者における検討

1) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-sJIA-1: MRA011JP)

2 ~ 20 歳（発症時年齢は 16 歳未満）の日本人全身型 JIA (sJIA) 患者 (11 例) を対象とし

て、患者内漸増法（初回投与の 5 日目以降の検査で CRP が 1.5 mg/dL 未満に減少しない場合には、次用量に増量）にて本剤 2、4 及び 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与したとき、最終用量での 3 回目投与前の平均血清中 MRA 濃度は、2 mg/kg（3 例）では 1 µg/mL 未満（3 例とも定量下限未満）、4 mg/kg（5 例）では 10.57 ± 5.98 µg/mL（1 例は定量下限未満）、8 mg/kg（3 例）では 13.83 ± 6.87 µg/mL であったことから、全症例で血清中 MRA 濃度を 1 µg/mL 以上に維持できるのは 8 mg/kg/2 wk であると考えられた。さらに、投与間隔・投与量を調節可とした継続投与を行ったところ、投与 8 週後以降はすべての症例で血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 未満となった時点は認められず、CRP はほとんどの測定点で正常化していた。

また、血清中 MRA 濃度と血清中 IL-6 濃度に明確な相関性は認められず、血清中 sIL-6R 濃度は本剤投与後に上昇したが、RA 患者を対象とした試験成績と比較して個体間変動が大きかった。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-sJIA-1: MRA316JP)

2～20 歳（発症時年齢は 16 歳未満）の日本人 sJIA 患者（56 例）を対象として、本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与し、最終観察日に CRP 0.5 mg/dL 未満かつ JIA core set 30 %改善を達成した患者を二重盲検期間に移行（移行期間は 0 ないし 1 日）させ、本剤 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間隔で 6 回静脈内投与したところ、非盲検期間においては、初回投与 2 及び 6 週間後でそれぞれ 53/56 例及び 46/50 例で血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上を示した。二重盲検期間においては、本剤投与群では最終投与 2 週間後まで全例で血清中 MRA 濃度は 1 µg/mL 以上であったのに対し、プラセボ群では血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上であった症例は、本剤最終投与（二重盲検期間開始 2 週間前）4 週間後で 15/20 例、6 週間後で 8/15 例、7 週間後で 0/14 例であった。非盲検期間での AUC_{last} （全例で算出）は投与回数に応じて増加し、投与 1、2 及び 3 回目でそれぞれ 21722.5 ± 7201.0 、 27898.1 ± 12328.3 及び 30564.4 ± 11897.5 hr·µg/mL であった。また、非盲検期間での最終投与後の $t_{1/2}$ （消失相を評価可能なプラセボ投与移行群で算出）は 121.7 ± 31.9 hr であった。本剤投与群の血清中 MRA 濃度は、14/20 例が初回投与 8 週から 14 週の範囲で定常状態に達し、その際の平均濃度は 57.4 ± 20.6 µg/mL であった。一方、定常状態に達しなかった 6 例の血清中 MRA 濃度は初回投与 14 週後で 33.9 ± 9.30 µg/mL（n=5）、初回投与 18 週後で 47.5 ± 11.7 µg/mL（n=5）であり、定常状態に達したと考えられた症例より消失速度が大きい可能性が示唆された。

(4) 内因性要因の検討

腎機能が低下した日本人 RA 患者（軽度 4 例、中等度 5 例、重度 3 例）及び腎機能が正常な日本人 RA 患者（2 例）を対象として、本剤 8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、各患者層での血清中 MRA 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、RA 患者を対象とした MRA009JP、MRA213JP 及び MRA012JP 試験における腎機能が正常と考えられる部分集団と本試験における投与後 4 週での血清中 MRA トラフ濃度を比較したところ、本

試験で得られたトラフ濃度のばらつきは腎機能が正常と考えられる RA 患者の個体間変動の範囲内であったことから、本剤の体内動態は腎機能により大きな影響を受けないものと考えられた。

表 腎機能障害患者に本剤を投与したときの血清中 MRA パラメータ

腎機能 (例数)	C _{1h} * (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr・μg/mL)	CL (mL/hr/kg)
軽度 (4)	174.0 ± 29.1	101.2 ± 38.41	20816.0 ± 9334.4	0.49 ± 0.35
中等度 (5)	177.0 ± 18.9	143.3 ± 51.5	24796.2 ± 7710.3	0.34 ± 0.11
重度 (3)	172.3 ± 35.0	148.0 ± 14.5	28728.7 ± 10061.9	0.29 ± 0.10
正常 (2)	176.0 ± 25.5	118.9 ± 15.2	23417.7 ± 3472.3	0.34 ± 0.06

*: 1 例 (中等度腎機能障害患者) のみ C_{4h}

(5) 外因性要因の検討

1) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1: MRA220JP)

CRP が 1.5 mg/dL 以上の IL-6 シグナル伝達が明らかに過剰と考えられる日本人 RA 患者を対象として、Day 0 及び Day 14 に臭化水素酸デキストロメトルファン 30 mg (CYP3A4 群; 13 例) 又はオメプラゾール 10 mg (CYP2C19 EM¹群 (IM 含む); 13 例、CYP2C19 PM 群; 5 例) を単回経口投与し、Day 7 に本剤 8 mg/kg を単回静脈内投与し、本剤投与による IL-6 シグナル伝達阻害に伴う CYP3A4 及び CYP2C19 への影響を検討した。

本剤単回投与後の血清中 MRA 濃度と CRP には負の相関関係が認められ、各被験者において本剤投与後に CRP は低下し正常化した。その後、血清中 MRA 濃度が低下し、1 μg/mL 未満になるとともに CRP 値は上昇し、血清中 MRA 濃度が 1 μg/mL 以上のときに IL-6 シグナル伝達が阻害されていることが確認された。なお、Day 14 においては全被験者で CRP が正常化していたことから、MRA により IL-6 シグナル伝達が阻害されていたと考えられ、当該デザインにより CYPs に対する IL-6 シグナル伝達阻害の影響を検討することは妥当であると判断された。

① オメプラゾールの体内動態への影響

Day 0 及び Day 14 における血漿中オメプラゾール濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、CYP2C19 EM 群において C_{max}、AUC_{last} 及び t_{1/2} は低下し、CL/F は上昇したことから、本剤投与による IL-6 シグナル伝達阻害により CYP2C19 発現量は増加していることが示唆された。CYP2C19 IM 群においては、C_{max}、AUC_{last} 及び t_{1/2} の変化は有意ではないものの、いずれも低下傾向が認められ、CL/F は上昇傾向が認められた。なお、CYP2C19 PM 群においても CYP2C19 IM 群と同様の傾向が認められたが、これはオメプラゾールの代謝には CYP3A4 も関与することが報告されていることから、本剤投与により IL-6 シグナル伝達が阻害され CYP3A4 の発現量が増えた結果、オメプラゾールの CL/F が増加したことによるものと推察された。

¹ CYP2C19*2 (G681A) 及び*3 (G636A) の一塩基遺伝子多型がホモ接合体の場合を PM、ヘテロ接合体の場合を IM、欠損がない場合を EM と定義した。

表 本剤非併用/併用時の血漿中オメプラゾール薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr•ng/mL)	CL/F (L/hr)
EM	Day 0	417.2 ± 216.6 (8)	1.06 ± 0.76 (7)	844.1 ± 909.3 (8)	15.53 ± 8.97 (7)
	Day 14	211.9 ± 204.6 (8)	0.79 ± 0.54 (4)	443.2 ± 703.9 (8)	26.23 ± 14.94 (4)
IM	Day 0	585.9 ± 271.2 (5)	1.42 ± 0.79 (4)	1461.6 ± 1101.4 (5)	6.77 ± 3.39 (4)
	Day 14	556.7 ± 321.4 (5)	1.16 ± 0.62 (5)	1123.5 ± 860.8 (5)	14.04 ± 11.81 (5)
PM	Day 0	612.1 ± 221.1 (5)	2.43 ± 1.05 (5)	2545.8 ± 2032.7 (5)	4.81 ± 2.06 (5)
	Day 14	563.5 ± 171.5 (5)	1.94 ± 0.52 (5)	1679.1 ± 775.9 (5)	6.18 ± 2.11 (5)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

② デキストロメトルファン及び代謝物の体内動態への影響

Day 0 及び Day 14 における血漿中デキストロメトルファン及び代謝物デキストロファン濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤投与により血漿中デキストロメトルファンの体内動態に影響は認められなかったが、血漿中デキストロファン濃度は低下した。デキストロメトルファンは CYP3A4 及び CYP2D6 により、それぞれ 3-メトキシモルフィナン及びデキストロファンに代謝され、さらに 3-メトキシモルフィナンは CYP2D6、デキストロファンは CYP3A4 で二次代謝を受けることが報告されていることから、以上の結果は、本剤投与による IL-6 シグナル伝達阻害が、デキストロメトルファンの代謝酵素である CYP2D6、もしくはデキストロファンの代謝酵素である CYP3A4 の発現に影響を及ぼした可能性を示唆するものであると考えられた。

表 本剤非併用/併用時の血漿中デキストロメトルファン及びデキストロファン薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr•ng/mL)	CL/F (L/hr)
デキストロ メトルファン	Day 0	2.76 ± 3.19	6.66 ± 2.07	20.0 ± 27.9	2343 ± 2017
	Day 14	2.17 ± 2.36	7.63 ± 2.10	18.2 ± 23.3	2585 ± 2347
デキストロ ファン	Day 0	7.45 ± 4.32	3.09 ± 0.93	27.5 ± 16.6	1037 ± 726
	Day 14	4.36 ± 2.04	3.01 ± 0.76	17.9 ± 9.0	1417 ± 933

n=13 平均値 ± 標準偏差

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態と用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量は、RA 及び pJIA では 4 週間隔投与、sJIA では 2 週間隔投与と異なることから、各疾患における用法・用量の設定根拠を説明するとともに、各疾患における血中 MRA 濃度等を比較し、その妥当性を説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、RA については、第 I/II 相試験における投与間隔はキャッスルマン病 (MCD) の場合と同様に有効血中濃度が維持される可能性が高い 2 週間隔と設定したが、当該試験における血清中 MRA トラフ濃度と CRP の関係をもとにシミュレーションを行った結果、8 mg/kg では 4 週間隔投与においても IL-6 作用の抑制効果が維持できると予想され、後期第 II 相試験でプラセボ、本剤 4 及び 8 mg/kg の 4 週間隔 3 回投与により至適用量を検討したところ、8 mg/kg 群では ACR 基準 20 %改善頻度が 78.2 %と高い有効性を示し、薬物動態にお

いても、3 回目投与 4 週後に約 8 割の症例で血清中 MRA 濃度を 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上に維持できたことから、8 mg/kg/4 wk を臨床推奨用法・用量とすることが妥当と判断したこと、pJIA については、本疾患が RA と類似した病態を示し、既存の治療薬においても RA と同様の用法・用量で十分な効果が得られることが報告されており、JIA に対する他の IgG 型治療薬の治療効果も RA と同様の用法・用量で確認されていることから、RA と同様に臨床推奨用法・用量を 8 mg/kg/4 wk と設定し、第Ⅲ相試験における血清中 MRA トラフ濃度と CRP の関係等よりその妥当性を確認したことを説明した。一方、sJIA については、MCD 及び RA での検討の結果、疾患により CRP を正常化するための血清中 MRA トラフ濃度が異なり、血清中 IL-6 が非常に高濃度となる MCD ではより高い MRA 濃度が必要であることが示唆されたこと、また sJIA では RA に比べ滑液中 IL-6 濃度が高いことが報告されていることを踏まえ、前期第Ⅱ相試験における投与間隔を MCD と同様に 2 週間とし、CRP を指標として 2~8 mg/kg に段階的に増量することにより至適用量を検討したところ、4 mg/kg では CRP の低下を維持できない症例が認められたが、8 mg/kg 群では全例で維持できたことから、8 mg/kg/2 wk を臨床推奨用法・用量と判断したことを説明した。

また申請者は、各疾患の臨床試験で得られた血清中 MRA トラフ濃度と CRP 値との関係を比較したところ、下図のとおり、CRP を正常化するための最低有効血中濃度は RA、pJIA、sJIA とともに 1 $\mu\text{g/mL}$ 程度と考えられ、sJIA 患者で認められた血清中 MRA トラフ濃度は最低有効血中濃度を大きく上回っていることが示唆されたが、sJIA では併用されているステロイド剤の用量が RA 及び pJIA に比べて多く、ステロイド剤の CRP 値への影響を考慮すると、sJIA における最低有効血中濃度を低く見積もっている可能性も否定できないこと、sJIA では 8 mg/kg/2 wk においても血清中 MRA 濃度を 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上に維持できない症例が 10 %程度（MRA316JP 試験、6 週終了時で 4/50 例）存在したこと、さらに当該疾患はときにマクロファージ活性化症候群（MAS）を併発するなど重篤性が高く、病態のより速やかかつ確実な抑制が必要であると考えられること等を勘案すると、sJIA においては 8 mg/kg/2 wk が必要かつ妥当な用量であると考える旨を併せて説明した。

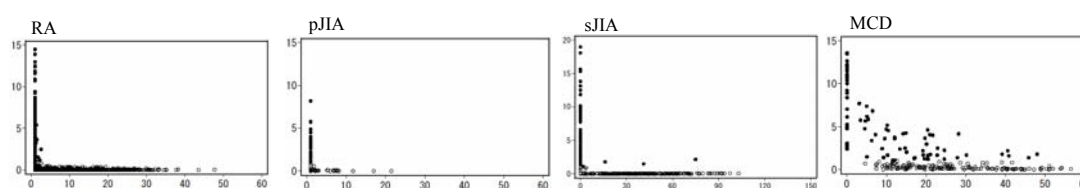


図 各疾患における血清中 MRA 濃度と CRP 値(横軸:血清中 MRA 濃度($\mu\text{g/mL}$)、縦軸:CRP 値(mg/dL))
● ; CRP ≤ 1 mg/dL 、○ ; CRP > 1 mg/dL

機構は、RA、pJIA（及び sJIA）における最低有効血清中 MRA 濃度を 1 $\mu\text{g/mL}$ と考えることの妥当性について、MRA と IL-6 の IL-6R に対する占有率等の観点からも説明するよう申請者に求めた。

申請者は、競合阻害時の受容体占有率を検討した *in vitro* 試験の結果（初回申請時添付資

料へ-25) から、IL-6 が 100 pg/mL のときの最低有効血清中 MRA 濃度は 0.93 µg/mL と計算されたことを説明し、これをもとに RA、pJIA 及び sJIA 患者を対象とした各臨床試験における本剤初回投与後 (RA、pJIA では 4 週後、sJIA では 2 週後) の平均血清中 IL-6 濃度 (それぞれ 88.97、57.0 及び 117.2 pg/mL、75 %タイルはそれぞれ 117、68.3 及び 130.00 pg/mL) を用い、各疾患の IL-6 阻害に必要な MRA 濃度を算出したところ、それぞれ 0.7、0.3 及び 1.3 µg/mL (75 %タイルは 1.3、0.4 及び 1.6 µg/mL) となることから、いずれの疾患においても血清中 MRA 濃度を 1 µg/mL 以上に維持することを指標に用法・用量を決定することは妥当であると考える旨を説明した。

機構は、pJIA 患者では RA 患者よりも血清中 MRA 濃度が低く推移する原因について考察するとともに、血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上に達しない患者の割合は、RA 患者 (約 15 ~20 %) に比し pJIA 患者 (約 40 %) で高いことを踏まえ、pJIA における投与間隔を RA と同様に 4 週間と設定することの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、pJIA を対象とした MRA318JP 試験について、本剤初回及び 3 回投与後の血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 未満であった集団と 1 µg/mL 以上であった集団で症例背景を比較したところ、低身長、低体重、低年齢の症例において血清中 MRA 濃度を維持できない傾向が示唆され、この原因として、小児では体重あたりの肝臓容積が大きいいため本剤のクリアランスが高くなる可能性等が考えられることを説明した。一方、血清中 MRA 濃度が治験期間を通じて 1 µg/mL 以上であった集団といずれかの測定ポイントで 1 µg/mL 未満となった集団の最終観察時点 (3 回目投与 4 週後) における JIA core set 改善頻度を比較したところ、JIA core set 70 %改善頻度は、血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 未満の集団 (40.0 %) では 1 µg/mL 以上の集団 (77.8 %) に比べ低い傾向が示されたものの、JIA core set 30 %及び 50 %改善頻度については両集団ともに 90 %以上の高い達成率を示したこと、さらに pJIA と RA における有効性についてもほぼ同様であることが示唆されていること (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 有効性、効能・効果等について、2) pJIA について」の項参照) から、pJIA における投与間隔を RA と同様に 4 週間とすることは妥当と考える旨を説明した。

機構は、sJIA 及び RA についても、血清中 MRA 濃度が 1 µg/mL 以上に維持できない症例に共通する背景因子を検討し、添付文書等で当該因子に係る注意喚起を行う必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、sJIA 患者についても pJIA 患者と同様に低体重、低年齢、低身長の要因を有する患者において血清中 MRA 濃度を 1 µg/mL 以上に維持できない傾向があることを説明し、疾患の重篤性を考慮すると特に sJIA では有効血中濃度が維持されるよう配慮する必要があると考えられることから、添付文書において当該因子のいずれかを有する患者では本薬の消失速度が大きくなる可能性がある旨の注意喚起を行うことを回答した。また、RA 患者については、性別、体重、年齢、肝障害及び腎障害等による血清中 MRA トラフ濃度への影響を検討したところ、男性の低体重群で体重あたりの血清中 MRA 濃度が低値を示す傾向がみられ

たが、男性の高体重群の個体間変動の範囲内であったことから、特段の注意喚起は要しないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承するものの、特に pJIA、sJIA については臨床試験における検討症例数が非常に限られていることから、製造販売後調査等において、使用実態下における有効性、安全性データ等をもとにその妥当性を確認する必要があると考える。また、体重、身長、年齢等が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆されていることを踏まえ、これら因子を始め有効性、安全性等に影響を及ぼす可能性のある因子についてもさらに検討を行うとともに、本剤の適正使用に資するよう、当該情報を医療現場に適切に提供することが重要であるとする。

(2) 代謝酵素への影響について

機構は、薬物相互作用試験等において RA 患者に本剤を投与することにより CYP2C19、CYP3A4 等の発現量が増加することが示唆されていることを踏まえ、これらの CYPs が代謝に関与しており、本剤との併用が想定される薬剤の体内動態に本剤投与が及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成人 RA 患者 (MRA009JP、MRA213JP、MRA012JP) 及び sJIA (MRA316JP) 患者を対象とした試験で併用された薬剤について、本剤投与前後の投与量に関して検討を行ったところ、CYP3A4 で代謝されるグリベンクラミドを併用していた 5 例中 1 例で本剤投与後にグリベンクラミドの増量が行われていたが、他の 1 例は減量、3 例は不変と一定の傾向は認められていないこと、CYP3A4、2C19 等で代謝されることが知られているその他の併用薬剤については本剤投与後に増量が行われていないこと等を説明した。また申請者は、薬物相互作用試験成績等を踏まえ、添付文書には本剤投与により併用薬の効果が減弱する可能性がある旨の注意喚起を記載する予定であることを説明した。

機構は、IL-6 シグナルによる影響が示唆される CYP2C19、CYP3A4 等で代謝を受ける薬物の中には血中濃度の慎重な調整が必要な薬物もあることから、これらの CYPs により代謝される可能性のある薬剤を本剤と併用した際の安全性及び有効性については、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、RA 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (MRA002JP)、国内第 II 相試験 (MRA009JP)、国内第 III 相試験 (MRA012JP、MRA213JP) 及び pJIA 患者を対象とした MRA318JP) 及び国内継続投与試験 (MRA003JP、MRA010JP)、sJIA 患者を対象とした国内第 II 相試験 (MRA011JP) 及び国内第 III 相試験 (MRA316JP) の成績、安全性評価資料として健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (MRA001JP)、健康成人及び RA 患者を対象とした国内臨床薬理試験 (MRA220JP、MRA221JP 及び MRA004JP)

の成績が提出された。また、審査の過程において、国内継続投与試験等の中間報告に基づく安全性情報が提出された。

(1) 第 I 相試験 (添付資料 5.3.3.1-1 : MRA001JP<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 49 例) を対象として、本剤の安全性、安全用量範囲の推定及び薬物動態を検討するため単盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤 6 用量 (0.15 ~7.0 mg/kg) を低用量から順に 7 ステップで単回静脈内投与することとされ、各ステップともに対照群 (プラセボ群) が設定された。なお、本試験は対象が健康成人であることから倫理的観点に配慮し、2.0 mg/kg (第 4 ステップ) にて終了された。観察期間は試験薬投与開始後 49 日間であった。

総投与症例数 28 例 (本剤群 20 例<各群 5 例>、プラセボ群 8 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、71.4 % (20/28 例) 89 件に認められた。本剤群における因果関係の否定できない有害事象 (副作用) (臨床検査値異常を含む) は、45.0 % (9/20 例) 36 件 (0.5 mg/kg 群 : 2 例 22 件、1.0 mg/kg 群 : 2 例 4 件、2.0 mg/kg 群 : 5 例 10 件) であった。主な事象は IL-2 反応性低下 4 件、好中球数減少 3 件、咽喉頭疼痛、咳嗽、鼻漏各 2 件等であったが、死亡及び重篤な事象は認められず、抗 MRA 抗体陽性例も認めなかった。なお、有害事象として評価されなかったものの、本剤 2.0 mg/kg 群 4/5 例において薬理作用を示唆する血清補体価 (CH50) の低下が認められた。

以上の成績より、申請者は本剤投与により感染症に対する抵抗性が減弱する可能性があるものの、安全性に大きな問題はないと判断した旨を説明した。

(2) 臨床薬理試験

1) 心電図に及ぼす影響の有無並びに安全性の検討試験 (添付資料 5.3.3.1-2 : MRA004JP<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 6 例) を対象として、本剤の心電図に及ぼす影響及び安全性を検討するため非盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤 2 mg/kg を単回静脈内投与とされた。本剤投与翌日まで経時的に心電図を測定し、投与前日 (コントロールとして生理食塩液を投与) の心電図と比較するよう設定された。観察期間は事後検査を含め 4 週間であった。

総投与症例数 6 例全例が安全性解析対象であった。

心電図の推移には、観察期間を通じていずれの被験者にも臨床上問題となる異常変動・異常所見は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、100.0 % (6/6 例) 30 件に認められた。副作用 (臨床検査値異常を含む) は、6 例 13 件に認められ、主な事象は白血球数減少 (6 例)、血中フィブリノーゲン減少 (6 例)、好中球数減少 (1 例) であったが、死亡及び重篤な事象は認め

られず、抗 MRA 抗体陽性例も認めなかった。

2) RA 患者を対象とした薬物相互作用試験 (添付資料 5.3.3.4-1 : MRA220JP<20 年 月 ~20 年 月>)

日本人 RA 患者 (目標症例数 CYP3A4 群 : 13 例、CYP2C19-PM 群 : 5 例、CYP2C19-EM 群 : 13 例) を対象として、本剤投与による IL-6 シグナル伝達阻害が薬物代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C19) に与える影響、安全性及び有効性を検討するため非盲検試験が実施された。用法・用量は、Day 0 及び Day 14 に臭化水素酸デキストロメトルファン 30 mg (CYP3A4 群) 又はオメプラゾール 10 mg (CYP2C19-PM 群及び CYP2C19-EM 群) を経口投与、Day 7 に本剤 8 mg/kg を単回静脈内投与と設定された。観察期間は 42±2 日であった。

総投与症例数 31 例 (CYP3A4 群 : 13 例、CYP2C19-PM 群 : 5 例、CYP2C19-EM 群 : 13 例) 全例が安全性及び有効性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、67.7 % (21/31 例) 36 件<CYP3A4 群 : 76.9 % (10/13 例) 21 件、CYP2C19-PM 群 : 80.0 % (4/5 例) 6 件、CYP2C19-EM 群 : 53.8 % (7/13 例) 9 件>に認められた。副作用 (臨床検査値異常を含む) は、48.4 % (15/31 例) 20 件<CYP3A4 群 : 69.2 % (9/13 例) 12 件、CYP2C19-PM 群 : 60.0 % (3/5 例) 4 件、CYP2C19-EM 群 : 23.1 % (3/13 例) 4 件>に認められ、主な事象は白血球数減少及び口内炎各 3 例、気管支炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、足部白癬、頭位性眩暈、狭心症、末梢血管障害、胃炎、湿疹、紫斑、蕁麻疹、ALT 増加、AST 増加及び尿中ブドウ糖陽性各 1 例であった。死亡及び重篤な事象は認められなかった。

最終観察日の ACR 基準 20 %改善頻度は、CYP3A4 群 92.3 % (12/13 例)、CYP2C19-PM 群 80.0 % (4/5 例)、CYP2C19-EM 群 84.6 % (11/13 例) であった。

3) 腎障害を有する RA 患者を対象とした薬物動態並びに安全性検討試験 (添付資料 5.3.3.3-1 : MRA221JP<20 年 月 ~20 年 月>)

腎機能障害 (クレアチニン-クリアランス (CrCL) の平均値を指標に、腎障害の程度を軽度 : $50 < \text{CrCL} \leq 80$ 、中等度 : $30 < \text{CrCL} \leq 50$ 、重度 : $10 < \text{CrCL} \leq 30$ と定義) を有する日本人 RA 患者 (目標症例数:軽度 4 例以上、中等度 4 例以上、重度制限なし、計 10 例以上) を対象として、本剤投与後の薬物動態及び安全性を検討するため非盲検試験が実施された。用法・用量は本剤 8 mg/kg を単回静脈内投与とされ、観察期間は 35 日であった。

総投与症例数 14 例 (軽度 : 4 例、中等度 : 5 例、重度 : 3 例、非腎障害例² : 2 例) 全例が、有効性及び安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、92.9 % (13/14 例) 29 件<軽度 : 100.0 % (4/4 例) 11 件、中等度 100.0 % (5/5 例) 13 件、重度 : 100.0 % (3/3 例) 4 件、非腎障害例 : 50.0 %

² 当該症例は、登録時の CrCL は 80 mL/min 以下であり選択基準を満たしていたが、入院中に測定した 2 回の CrCL の平均値が 80 mL/min を超えていた。

(1/2 例) 1 件>に認められた。副作用（臨床検査値異常を含む）は、64.3 % (9/14 例) 18 件 <軽度：4/4 例、中等度 60.0 % (3/5 例)、重度：66.7 % (2/3 例)、非腎障害例：0 % (0/2 例)>であり、器官別大分類別の主な事象は「臨床検査」が 7 例 9 件（このうち血中トリグリセリド増加が 2 件）、「皮膚及び皮下組織障害」が 2 例 3 件、「感染症及び寄生虫症」が 2 例 2 件等であり、重篤な副作用は中等度腎障害例に 1 例（皮膚潰瘍及び末梢性ニューロパチー）認められたが、転帰は皮膚潰瘍が「消失/回復」、末梢性ニューロパチーが「軽快」であった。なお、死亡例は認められなかった。

投与時反応として感覚減退（軽度腎障害例 1 例）、薬疹（中等度腎障害例 1 例）が認められたものの、抗 MRA 抗体陽性例、バイタルサイン及び心電図の臨床的に問題となる変動例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である本剤投与 28 日後の ACR 基準 20 %改善頻度は、28.6 % (4/14 例) <軽度：25.0 % (1/4 例)、中等度 20.0 % (1/5 例)、重度：33.3 % (1/3 例)、非腎障害例：50.0 % (1/2 例)>であった。

（3）RA 患者に対する第 I / II 相試験（添付資料 5.3.5.2-RA-1：MRA002JP<19 年 月～20 年 月>）

日本人 RA 患者（目標症例数 1 群 5 例、計 15 例）を対象として、本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため非盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤 2 mg/kg、4 mg/kg 又は 8 mg/kg のいずれか（被験者の登録順に割り付け）を 2 週間間隔で 3 回静脈内投与とされ、低用量群から試験を開始し、3 回目投与 2 週間後までの安全性に問題がないと判断された場合は順次より高い用量群に移行するとされた。各群とも 3 回目投与 2 週間後までの安全性に問題がなく、CRP 又は ESR の改善がみられた症例については、投与間隔を 2～4 週間で適宜調整し、初回投与より最長 24 週間まで継続投与が可能とされた。

総投与症例 15 例全例が安全性及び有効性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、100.0 % (15/15 例) 132 件 <2 mg/kg 群：5/5 例 55 件、4 mg/kg 群：5/5 例 51 件、8 mg/kg 群：5/5 例 26 件>に認められた。副作用（臨床検査値異常を含む）は、14/15 例 70 件（2 mg/kg 群：5/5 例 37 件、4 mg/kg 群：5/5 例 20 件、8 mg/kg 群：4/5 例 13 件）であり、主な事象は血中コレステロール増加 10 件、低比重リポ蛋白増加 7 件、血中乳酸脱水素酵素増加及び鉄代謝障害各 4 件、血中トリグリセリド増加、血中ブドウ糖増加及び血中尿素増加各 3 件、発熱、鼻咽頭炎及び白血球数減少各 2 件等であった。なお、各事象の発現率に用量依存性は認められず、いずれの事象も軽度あるいは中等度であった。重篤な有害事象は 2 mg/kg 群において带状疱疹が認められたものの、因果関係は否定されている。また、死亡例は認められなかった。抗 MRA 抗体陽性例、バイタルサイン及び心電図の臨床的に問題となる変動例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である本剤投与開始 6 週までの CRP 及び ESR の推移は、下図のとおりであった。投与開始 6 週後の CRP 値の投与前値に対する変化量及び変化率（平均値±

標準偏差)は、それぞれ 2 mg/kg 群: -5.36 ± 5.40 mg/dL 及び -78.1 ± 46.3 % ($p=0.091$ 及び $p=0.020$ 、対応のある t 検定 (以下同様))、4 mg/kg 群: -4.05 ± 2.22 mg/dL 及び -81.3 ± 30.8 % ($p=0.015$ 及び $p=0.004$)、8 mg/kg 群: -5.40 ± 1.72 mg/dL 及び -99.4 ± 0.2 % ($p=0.002$ 及び $p<0.001$) であり、2 mg/kg 群における変化量を除き、いずれの群においても有意な低下が認められたものの、用量反応性は認められなかった ($p=0.492$ 及び $p=0.081$ 、Jonckheere 検定)。なお、血清中 MRA 濃度が定量限界 (1 $\mu\text{g/mL}$) 未満であった 3 例 (2 mg/kg 群 1 例、4 mg/kg 群 2 例) では、治験期間中の CRP 陰性化は認められなかった。投与開始 6 週後の ESR 値の投与前値に対する変化量及び変化率はそれぞれ 2 mg/kg 群: -59.8 ± 19.4 mm/hr 及び -66.6 ± 18.8 % ($p=0.002$ 及び $p=0.001$ 、対応のある t 検定 (以下同様))、4 mg/kg 群: -57.0 ± 12.0 mm/hr 及び -66.5 ± 21.2 % ($p<0.001$ 及び $p=0.002$)、8 mg/kg 群: -61.1 ± 18.4 mm/hr 及び -80.8 ± 2.7 % ($p=0.002$ 及び $p<0.001$) であり、いずれの群においても有意な低下が認められたものの、CRP と同様に用量反応性は認められなかった ($p=0.751$ 及び $p=0.316$ 、Jonckheere 検定)。

以上より申請者は、RA 患者に対する本剤 8 mg/kg、2 週間隔反復投与の忍容性が確認され、本剤の有効性が示唆されたと考える旨を説明した。

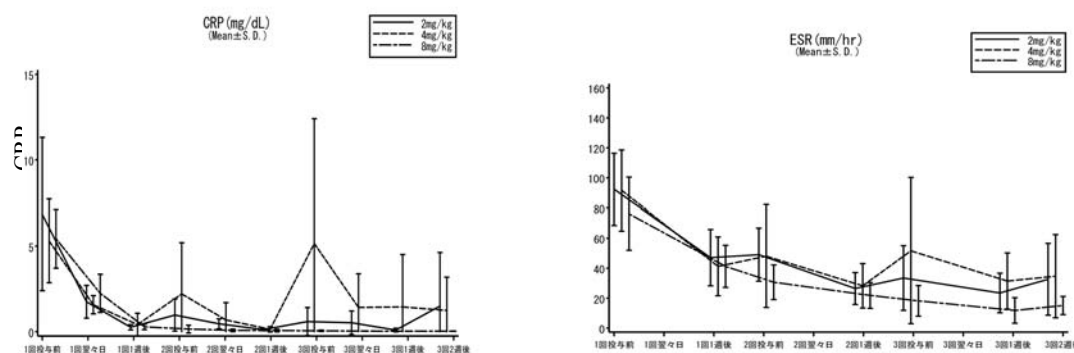


図 投与開始 6 週までの CRP 及び ESR の推移

(4) RA 患者に対する後期第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.1-RA-1 : MRA009JP<20 年 月 ~20 年 月>)

日本人 RA 患者 (目標症例数 1 群 45 例、計 135 例) を対象に、本剤の至適用量を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 4 mg/kg (L 群)、8 mg/kg (H 群) 又はプラセボ (P 群) を 4 週間隔で 3 回静脈内投与することとされ、最終投与後観察期間 1 ヶ月を含め、計 3 ヶ月の治療期間が設定された。

総登録症例数は 164 例 (L 群 55 例、H 群 55 例、P 群 54 例) であり、未投与例 1 例を除く 163 例 (L 群 54 例、H 群 55 例、P 群 54 例) が安全性解析対象であり、このうち治験薬投与前 4 週間以内に副腎皮質ホルモン剤を投与された 1 例を除く 162 例 (L 群 54 例、H 群 55 例、P 群 53 例) が有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象、さらに治験実施計画書違反 3 例及び早期中止 6 例の計 9 例を除く 153 例 (L 群 54 例、H 群 51 例、P 群 48 例) が PPS (Per Protocol Set) 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における最終観察日の ACR 基準 20 %改善頻度³は、H 群 78.2 % (43/55 例)、L 群 57.4 % (31/54 例)、P 群 11.3 % (6/53 例) であり、H 群では P 群と比較し有意な改善が認められた ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。また、L 群では P 群に対し、H 群では L 群に対しそれぞれ有意な改善が認められた (P 群 vs. L 群 : $p<0.001$ 、L 群 vs. H 群 : $p=0.020$ 、 χ^2 検定)。

副次的評価項目である ACR 基準 20 %、50 %、70 %改善頻度の推移は、ACR 基準 20 %改善頻度において H 群、L 群ともに 4 週時より P 群に比較し有意な改善が認められた (H 群 : $p<0.001$ 、L 群 : $p=0.002$ 、 χ^2 検定、右図)。また、同 50 %及び 70 %改善頻度では、H 群で 8 週時より P 群に比較し有意な改善が認められ (50 %改善頻度 : $p<0.001$ 、70 %改善頻度 : $p=0.008$ 、 χ^2 検定)、L 群においても同 50 %改善頻度では 8 週時より ($p=0.002$ 、 χ^2 検定)、同 70 %改善頻度では 12 週時より ($p=0.007$)、P 群に比較し有意な改善が認められた。最終観察日まで

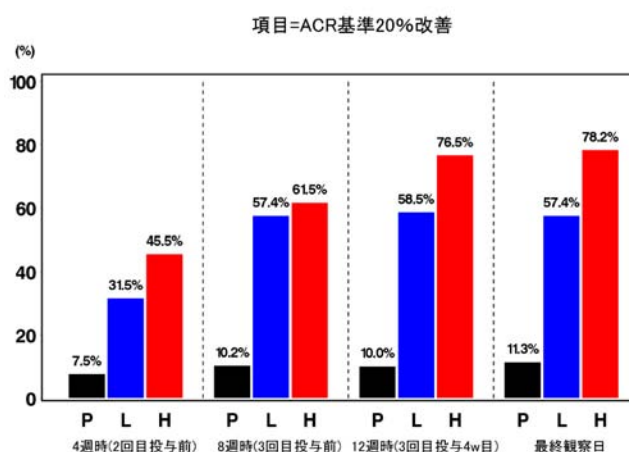


図 最終観察日の ACR 基準 20%改善頻度

の DAS28⁴ (Modified Disease Activity Score on 28 Joint Counts) の推移は、4 週時より P 群と H 群、P 群と L 群、L 群と H 群のすべての比較において有意差が認められた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、H 群 89.1 % (49/55 例) 205 件、L 群 81.5 % (44/54 例) 128 件、P 群 72.2 % (39/54 例) 89 件に認められた。重篤な有害事象として、H 群では Epstein-Barr(EB)ウイルス再活性化による死亡例 1 例及びアレルギー性胞隔炎 1 例、L 群では二次感染 NOS 1 例が認められ、いずれも副作用とされた。P 群ではくも膜下出血 NOS 1 例及び大腿骨骨折 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、H 群 85.5 % (47/55 例) 166 件、L 群 72.2 % (39/54 例) 85 件、P 群 48.1 % (26/54 例) 49 件に認められ、主な事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は、鼻咽頭炎 (H 群 3 例、L 群 5 例、P 群 3 例)、高コレステロール血症 (H 群 3 例、L 群 2 例、P 群 0 例)、発熱 (H 群 3 例、L 群 1 例、P 群 1 例) 等であり、主な臨床検査値異常変動は、血中コレステロール増加 (H 群 27 例、L 群 15 例、P 群 2 例)、血中トリグリセリド増加 (H 群 8 例、L 群 7 例、P 群 3 例)、 γ -GTP 増加 (H 群 7 例、L 群 1 例、P 群 1 例)、

³ 米国リウマチ学会が定めた基準で、疼痛関節数及び腫脹関節数が 20%以上改善し、かつ 1. 患者による疼痛評価、2. 患者による全般評価、3. 医師による全般評価、4. MHAQ、5. CRP 又は ESR の 5 項目のうち 3 項目以上で 20%以上の改善が認められた場合 ACR 基準 20%改善と定義。50%及び 70%改善も同様に定義。

⁴ 観察対象関節 28 関節における疼痛 (圧痛又は運動痛) 関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC) ならびに、ESR、患者による全般評価 (GH) を用いて以下の計算式より算出。DAS28= $0.56\sqrt{TJC}+0.28\sqrt{SJC}+0.7\ln ESR+0.014\times GH$

高比重リポ蛋白増加（H 群 5 例、L 群 3 例、P 群 1 例）、白血球数減少（H 群 5 例、L 群 4 例、P 群 0 例）等であった。

本剤投与中又は投与後当日中に発現した有害事象を投与時反応と定義した場合、その発現率は H 群 16.4 %（9/55 例）、L 群 13.0 %（7/54 例）、P 群 18.5 %（10/54 例）であり、このうち H 群 12.7 %（7/55 例）、L 群 3.7 %（2/54 例）、P 群 11.1 %（6/54 例）が副作用とされたが、重篤な事例は認められず、H 群の 3 例（耳閉感/倦怠感/高血圧 NOS 1 例、血圧上昇 1 例、血圧低下 1 例）、L 群の 2 例（咳嗽/喀痰増加 1 例、皮疹 1 例）、P 群の 2 例（血圧上昇 2 例）が中等度、その他の事例はいずれも軽度と判定された。

抗 MRA 抗体は H 群、L 群及び P 群に各 1 例に認められ、治験実施計画書の中止基準に従って治験薬の投与が中止された。再評価により H 群及び L 群の各 1 例は IgE 型抗体陽性、P 群の 1 例は陰性と判断され、中和抗体陽性例は認めなかった。なお、抗体出現によるアナフィラキシーショック等の事象は認められなかった。

有害事象による投与中止は、H 群 2 例（EB ウイルス再活性化及び白血球減少）、P 群 4 例（末梢腫脹、交通事故、大腿骨頸部骨折、そう痒 NOS/動悸/尿潜血陽性各 1 例）に認められ、H 群の 2 例及び P 群のそう痒 NOS/動悸/尿潜血陽性各 1 例は副作用とされた。

以上より申請者は、RA に対する本剤の有効性は 4 mg/kg 群と比較し 8 mg/kg 群で高く、8 mg/kg までの忍容性が確認できたことから、臨床推奨用量は 8 mg/kg（4 週間隔投与）であると考える旨を説明した。

（5）RA 患者に対する第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-RA-5 : MRA012JP<20 年 月～20 年 月>）

少なくとも 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）又は免疫抑制剤が投与され（投与中も含む）、一定の活動性を有する⁵日本人 RA 患者（目標症例数 1 群 150 例、計 300 例）を対象に、本剤の骨・関節破壊に対する遅延効果を確認し、また本剤の長期投与による安全性を確認するために既存治療（コントロール群）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群では本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与、コントロール群では RA 治療を目的とした薬剤（海外臨床試験等において骨・関節破壊遅延効果が示されているインフリキシマブ、エタネルセプト及びレフルノミド等を除く）を用量に制限は設けないものの適切な処方により投与することとされ、投与期間は 52 週間と設定された。なお、本剤群ではインフリキシマブ、エタネルセプト及びレフルノミド等に加え、DMARDs、免疫抑制剤等の併用が禁止された。また、ビスフォスフォネート製剤は、多発性骨髄腫及び乳癌骨転移患者における知見から骨・関節破壊に対して抑制効果を示す可能性があることから両群ともに併用禁止とし、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算

⁵ 本登録時（治験薬投与前 2 週間以内）に、1) 日本リウマチ財団薬効検定委員会基準 1) に示された 49 関節のうち、6 関節以上に疼痛（運動痛又は圧痛）を有する、2) 日本リウマチ財団薬効検定委員会基準 1) に示された 46 関節のうち、6 関節以上に炎症性腫脹を有する、3) ESR（Westergren 法） ≥ 30 mm/hr かつ CRP ≥ 2.0 mg/dL の 3 項目すべてを満たす患者。

10 mg/日以下) はコントロール群で用量制限なし、本剤群で本剤投与開始日時点における用量を上限として増減可能とされた。

総登録例数は 306 例 (コントロール群 148 例、本剤群 158 例) であり、初回観察前に中止したコントロール群 3 例、本剤投与前に中止した本剤群 1 例を除く 302 例 (コントロール群 145 例、本剤群 157 例) が安全性及び有効性の FAS 解析対象であり、治験薬の早期中止 8 例、重要な選択・除外基準違反 4 例 (早期中止との重複が 1 例あり)、併用禁止薬使用 1 例を除く 290 例 (コントロール群 139 例、本剤群 151 例) が PPS 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 52 週後の modified Sharp 法による erosion score の変化量の平均値 (中央値)⁶は、コントロール群 3.21 (1.0)、本剤群 0.85 (0.0) であり (投与前値は、コントロール群 14.10±21.78、本剤群 13.83±24.59)、骨びらんの有意な進行抑制が認められた (p<0.001、投与開始時の score 及び罹病期間を共変量とした共分散分析⁷、右図)。なお、Linear extrapolation 法で欠測値を補完する他に、LOCF (Last observation carried forward) 法で補完した場合及び欠測値を補完しなかった場合でも同様に有意な群間差が認められた。

副次的評価項目である投与 52 週後の modified Sharp 法による joint space narrowing score の変化量の平均値 (中央値) はコントロール群 : 2.91 (1.0)、本剤群 : 1.49 (0.0)、total Sharp score の変化量の平均値 (中央値) はコントロール群 : 6.12 (2.5)、本剤群 : 2.34 (0.5) であり、同様に有意な

群間差が認められた (それぞれ p=0.024、p=0.001、投与開

始時の score 及び罹病期間を共変量とした共分散分析⁷)。また、最終観察時の ACR 基準 20 % 改善頻度は、コントロール群 35.2 % (50/142 例)、本剤群 89.2 % (140/157 例)、同 50 % 改善頻度は、コントロール群 14.1 % (20/142 例)、本剤群 71.3 % (112/157 例)、同 70 % 改善頻度は、コントロール群 5.6 % (8/142 例)、本剤群 46.5 % (73/157 例) であり、いずれも有意な改善が認められた (いずれも p<0.001、 χ^2 検定)。最終観察時の DAS28 score の変化量 (平均値±標準偏差) は、コントロール群 : -0.978±1.318、本剤群 : -4.026±1.312 であり、同様に有意な改善が認められた (p<0.001、Student の t 検定)。

egeg0077_c_fas Radiographic data [FAS]

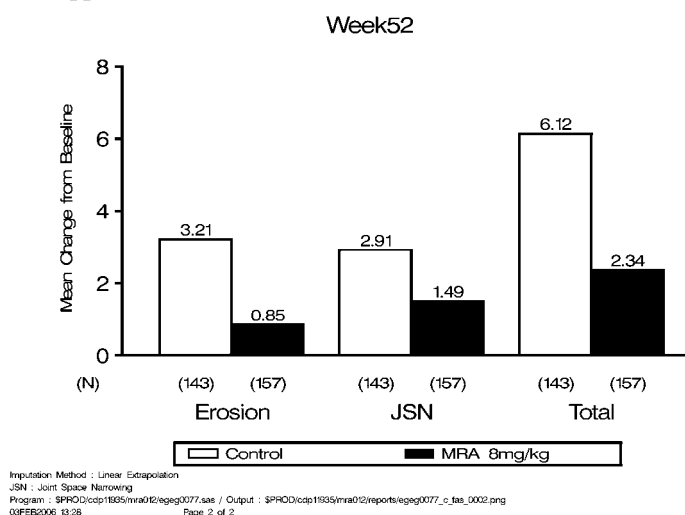


図 投与 52 週後の erosion score 等の変化量

⁶ 投与 52 週後のデータが欠測値の場合は Linear extrapolation 法にて補完することとし、X 線評価は盲検下で実施された。

⁷ 目的変数及び共変量は順位に変換したデータを用いた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、コントロール群 86.9 %（126/145 例 439 件）、本剤群 95.5 %（150/157 例 754 件）に認められ、重篤な有害事象の発現はコントロール群 13.1 %（19/145 例 32 件）、本剤群 18.5 %（29/157 例 30 件）であった。本剤群における重篤な副作用は 17 例 18 件（蜂巣炎、肺炎、胸膜炎<各 2 件>、喉頭蓋炎、胃腸炎、带状疱疹、感染、肛門周囲膿瘍、細菌性肺炎、乳癌、乳房の上皮内癌、結腸癌、心室性頻拍、胃炎、肝機能異常<各 1 件>）に認められたものの、これらの転帰は「消失/回復」又は「軽快」であった。なお、コントロール群、本剤群ともに死亡例は認められなかった。主な有害事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、鼻咽頭炎（本剤群 35.7 %<56 例>、コントロール群 32.4 %<47 例>）、発疹（本剤群 10.8 %<17 例>、コントロール群 4.1 %<6 例>）、下痢（本剤群 8.3 %<13 例>、コントロール群 9.0 %<13 例>）、頭痛（本剤群 7.0 %<11 例>、コントロール群 2.1 %<3 例>）等であり、主な臨床検査値異常変動は、血中コレステロール増加（本剤群 38.2 %<60 例>、コントロール群 4.1 %<6 例>）、低比重リポ蛋白増加（本剤群 26.1 %<41 例>、コントロール群 2.8 %<4 例>）、血中トリグリセリド増加（本剤群 16.6 %<26 例>、コントロール群 2.8 %<4 例>）、ALT 増加（本剤群 12.7 %<20 例>、コントロール群 9.7 %<14 例>）、AST 増加（本剤群 10.8 %<17 例>、コントロール群 7.6 %<11 例>）等であった。

本剤投与時の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 88.5 %（139/157 例）540 件に認められ⁸、主な事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、鼻咽頭炎 29.9 %（47 例）、下痢 7.0 %（11 例）、発疹 5.7 %（9 例）、爪囲炎 5.7 %（9 例）であり、主な臨床検査値異常変動は、血中コレステロール増加 38.2 %（60 例）、低比重リポタンパク増加 26.1 %（41 例）、血中トリグリセリド増加 12.7 %（20 例）、ALT 増加 10.8 %（17 例）、AST 増加 8.9 %（14 例）、 γ -GTP 増加 7.0 %（11 例）、好中球数減少及び白血球数減少各 6.4 %（各 10 例）であった。

本剤群における投与時反応の発現率は 7.6 %（12/157 例）21 件であり、副作用とされた事象は 7.0 %（11/157 例）14 件（頭痛、悪心、発疹、注射部位紅斑、血圧上昇各 2 例、嘔吐、高血圧、そう痒症、倦怠感各 1 例）であった。重症度は頭痛、胸痛が中等度とされたものの、その他の事象は軽度であった。

有害事象による投与中止例は、コントロール群 5 例（脊椎圧迫骨折 2 件、大腿骨頸部骨折、骨密度減少、腱断裂各 1 件）、本剤群 17 例（肺炎、心室性頻脈、胸膜炎各 2 件、胃炎、発疹、期外収縮、意識レベルの低下、 γ -GTP 増加、ALT 増加、AST 増加、乳癌、感染、喘息、結腸癌、蜂巣炎、心電図 T 波逆転、心電図 T 波振幅減少、肝機能異常、リウマチ肺、肛門周囲膿瘍各 1 例）に認められ、本剤群の心室性頻脈の 1 件、期外収縮、意識レベルの低下、喘息及びリウマチ肺以外の事象は副作用とされた。

抗 MRA 抗体は IgE 型抗体が本剤群 4 例に認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。4 例中 2 例においては、投与時反応（頭痛/振戦/悪心/嘔吐/発疹/胸痛/冷感 1 例、血圧上昇 1 例）が認められた。

⁸ コントロール群については、因果関係は判定されていない。

以上より申請者は、本剤の投与により有意な骨・関節破壊の進行抑制及び ACR 基準改善頻度の達成が確認され、安全性も許容できるものとする旨を説明した。

(6) RA 患者に対するメトトレキサート (MTX) を対照とした第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-RA-4 : MRA213JP<20 年 月~20 年 月>)

メトトレキサート (MTX) 8 mg/週を投与中で一定の活動性を有する⁹日本人 RA 患者 (目標症例数 1 群 60 例、計 120 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、MTX 8 mg/週 (MTX 群) を対照とした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、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与又は MTX 8 mg を週 1 回経口投与とされ、ダブルダミー法により 24 週間投与された。

総登録例数は 127 例 (MTX 群 66 例、本剤群 61 例)、治験薬投与前に中止した MTX 群 2 例を除く 125 例 (MTX 群 64 例、本剤群 61 例) が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であり、MTX 服薬不遵守 1 例、治験薬投与回数不足 5 例及び重要な選択・除外基準違反 3 例 (投与回数不足との重複が 1 例あり) を除く 117 例 (MTX 群 58 例、本剤群 59 例) が PPS 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における最終観察日の ACR 基準 20 %改善頻度は、MTX 群で 25.0 % (16/64 例)、本剤群で 80.3 % (49/61 例) であり、有意な群間差を認めた ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。副次的評価項目である ACR 基準 50 %改善頻度は MTX 群で 10.9 % (7/64 例)、本剤群で 49.2 % (30/61 例)、ACR 基準 70 %改善頻度は MTX 群で 6.3 % (4/64 例)、本剤群で 29.5 % (18/61 例) であり、いずれも有意な群間差を認めた (ACR 基準 50 %改善頻度: $p<0.001$ 、ACR 基準 70 %改善頻度: $p<0.001$ 、いずれも χ^2 検定、下図)。

副次的評価項目である最終観察日までの DAS28 の推移は、投与 4 週以降いずれの時期でも本剤群の方が MTX 群より低かった。最終観察日の DAS28 score の変化量 (平均値±標準偏差) は MTX 群で -0.693 ± 1.258 、本剤群で -3.182 ± 1.270 であり、本剤群で有意な改善を認めた ($p<0.001$ 、Student の t 検定)。有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、MTX 群 71.9 % (46/64 例)、本剤群 91.8 % (56/61 例) に認められ、

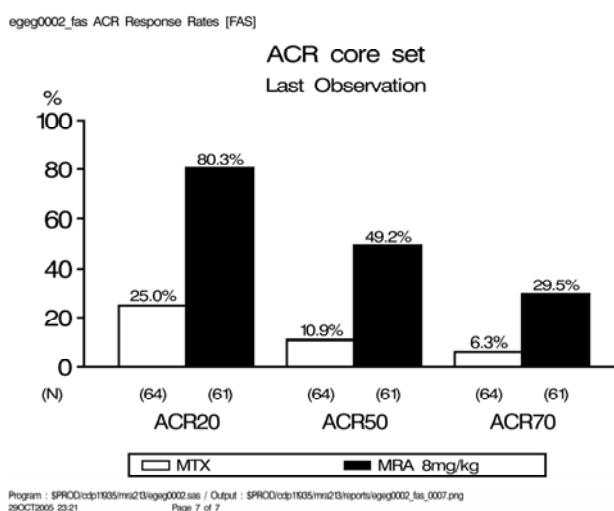


図 最終観察日における ACR 基準の改善頻度

⁹ 登録時 (治験薬投与開始前 2 週間以内) に、1) 日本リウマチ財団薬効検定委員会基準に示された 49 関節のうち、6 関節以上に疼痛 (運動痛又は圧痛) を有する、2) 日本リウマチ財団薬効検定委員会基準に示された 46 関節のうち、6 関節以上に炎症性腫脹を有する、3) ESR (Westergren 法) ≥ 30 mm/hr 又は CRP ≥ 1.0 mg/dL の 3 項目すべてを満たす患者。

重篤な有害事象の発現は MTX 群 4.7 % (3/64 例：肺炎、脊椎圧迫骨折及び大腿骨頸部骨折各 1 例)、本剤群 6.6 % (4/61 例：肺炎、感染性関節炎、結腸ポリープ及び頭痛各 1 例) であり、このうち MTX 群の肺炎、本剤群の肺炎及び感染性関節炎は副作用とされたが、転帰は本剤群及び MTX 群の肺炎がいずれも「消失/回復」、本剤群の感染性関節炎が「軽快」であった。なお、死亡例は認められなかった。

副作用は、MTX 群 57.8 % (37/64 例) 74 件、本剤群 82.0 % (50/61 例) 150 件に認められ、主な事象（臨床検査値異常を含まない）は、鼻咽頭炎（MTX 群 6/64 例、本剤群 7/61 例）、口内炎（MTX 群 0/64 例、本剤群 5/61 例）、上気道の炎症（MTX 群 3/64 例、本剤群 2/61 例）、高脂血症（MTX 群 0/64 例、本剤群 4/61 例）、頭痛（MTX 群 2/64 例、本剤群 2/61 例）、そう痒症（MTX 群 1/64 例、本剤群 3/61 例）であった。主な臨床検査値異常は、血中コレステロール増加（MTX 群 2/64 例、本剤群 22/61 例）、低比重リポ蛋白増加（MTX 群 2/64 例、本剤群 17/61 例）、血中トリグリセリド増加（MTX 群 1/64 例、本剤群 10/61 例）、血中乳酸脱水素酵素増加（MTX 群 3/64 例、本剤群 4/61 例）、高比重リポ蛋白増加（MTX 群 2/64 例、本剤群 4/61 例）であった。

投与時反応の発現率は本剤群 14.8 % (9/61 例)、MTX 群 6.3 % (4/64 例) であり、副作用とされた事象は本剤群 11.5 % (7/61 例 8 件：そう痒症 2 例、頭痛、潮紅、発疹、関節痛及び異常感/血圧上昇各 1 例)、MTX 群 4.7 % (3/64 例 3 件：過敏症、そう痒症及び発熱各 1 例) であった。重症度は本剤群の関節痛が中等度であったものの、その他の事象は軽度であった。

本試験においては、抗 MRA 抗体の発現は認められなかった。

有害事象による投与中止例は MTX 群 3 例（全身性蕁麻疹、肺炎、大腿骨頸部骨折）、本剤群 2 例（肺炎、感染性関節炎）であり、大腿骨頸部骨折以外は副作用とされた。

以上より申請者は、MTX 使用中で一定の活動性を有する RA に対する本剤の有効性が二重盲検下で確認され、安全性も許容できると考える旨を説明した。

(7) pJIA 患者に対する第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.2-RA-2 : MRA318JP<20 年 月～20 年 月>）

2 歳以上 20 歳未満（発症時年齢は 16 歳未満）の多関節に活動性を有する¹⁰日本人若年性特発性関節炎患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で 3 回静脈内投与することとされ、12 週間の治療期間が設定された。

総投与症例数 19 例全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であり、選択除外基準違反 1 例及び併用薬違反 1 例の計 2 例を除く 17 例が PPS 解析対象であった。

¹⁰ 登録時（治験薬投与開始前 2 週間以内）に、1) 観察 74 関節のうち、3 関節以上に疼痛／圧痛及び可動制限を有する、2) 観察 74 関節のうち、5 関節以上に炎症性腫脹を有する、3) ESR（Westergren 法） ≥ 30 mm/hr 又は CRP ≥ 1.0 mg/dL の 3 項目のすべてを満たす患者。

主要評価項目である最終観察日の JIA core set¹¹による 30 %改善頻度は、94.7 % (18/19 例) であった。なお、50 %及び 70 %改善頻度はそれぞれ 94.7 % (18/19 例) 及び 57.9 % (11/19 例) であった (右図)。

副次的評価項目であるFASにおける最終観察日までのCRPの推移は、本剤投与開始前に 2.63 ± 1.99 mg/dL (平均値 $\pm$ 標準偏差) であったが、投与開始2週後には低下し、以後若干の変動を認めたものの、最終観察日には 0.64 ± 1.50 mg/dL (CRPの正常化率

(CRP 0.5 mg/dL未満に低下した症例の割合) は84.2 %(<16/19例>) であった。最終観察日までの疼痛の推移は、疼痛関節数において投与開始前及び最終観察日でそれぞれ 15.0 ± 10.9 関節及び 1.5 ± 1.4 関節、VASによる疼痛評価において 64.2 ± 27.5 及び 30.6 ± 25.2 であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、89.5 % (17/19例) 38件に認められ、重篤な有害事象は3例 (胃腸炎、細菌性胃腸炎及び感覚障害) に認められたものの、いずれも因果関係は否定され、転帰は感覚障害が「軽快」、その他の2件が「消失/回復」であった。なお、死亡例及び有害事象により投与を中止した患者はいなかった。副作用は68.4% (13/19例) 21件に認められ、主な事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は上気道感染5例 (26.3 %)、鼻咽頭炎4例 (21.1 %)、下痢2例 (10.5 %) 等であったが、いずれも重症度は軽度であった。

臨床検査値異常変動は 10.5 % (2/19 例) 2 件 (尿中血陽性及びリンパ球数減少) に認められ、いずれも副作用とされたものの重症度は軽度と判定された。また、ALP の平均値は正常範囲を逸脱する方向へ上昇する傾向が認められたが、NCI-CTC (National cancer institutes common toxicity criteria) グレードが 2 以上変動した患者は認められなかった。

投与時反応は 10.5 % (2/19 例) 2 件 (悪心<1 回目投与時>及び浮動性めまい<3 回目投与時>) に発現し、悪心は副作用とされたものの、以後同様の事象が再発することはなかった。抗 MRA 抗体 (中和抗体) は最終観察日に 1 例で陽性となった。

以上より申請者は、本剤は pJIA 患者に対して有効であり、安全性も忍容の範囲内であると考える旨を説明した。

(8) sJIA 患者に対する前期第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.2-sJIA-1 : MRA011JP<20 年 月~20 年 月>)

2 歳以上 20 歳未満 (発症時年齢は 16 歳未満) の日本人 sJIA 患者 (目標症例数 10 例) を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため非盲検試験が実施された。

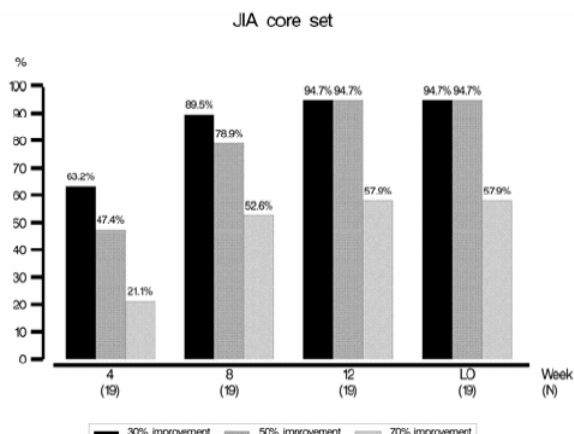


図 最終観察日の JIA core set 改善頻度

¹¹ 以下の 6 項目中 3 項目で 30%以上の改善が認められかつ、30%以上の悪化が 1 項目以下である場合 30%改善と定義。50%及び 70%改善も同様に定義された。1. 医師による全般評価 (VAS)、2. 両親/法的保護者又は患者による全般評価 (VAS)、3. 機能評価 (日本語版 CHAQ)、4. 活動性関節数、5. 可動域制限のある関節数、6. ESR。

用法・用量は、主要評価期間では、本剤 2 mg/kg の 2 週間隔投与から開始し、1 回目又は 2 回目投与後に CRP 1.5 mg/dL 以上の場合は本剤 4 mg/kg へ、さらに同様の条件で 4 mg/kg で効果不十分とされた場合は 8 mg/kg へ増量することとし、最終投与量を 2 週間隔で 3 回静脈内投与することとされた。また、継続投与期間では、主要評価期間を 2 mg/kg で終了した患者には本剤 4 mg/kg を上限、4 mg/kg 又は 8 mg/kg まで増量した患者には 8 mg/kg を上限として投与することとされ、投与間隔は最短 1 週間と設定された。なお、評価委員会による中間検討により、本剤 8 mg/kg までの安全性が確認されたため、全例で投与量上限が 8 mg/kg に変更されている。治療期間は、主要評価期間では 42～98 日、継続投与期間では 1 年以上とされた。

総投与症例数 11 例全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であった。なお、主要評価期間における本剤の最終投与量は、2 mg/kg 群 3 例、4 mg/kg 群 5 例、8 mg/kg 群 3 例であり、継続投与期間では、11 例中 10 例が最終的に本剤 8 mg/kg を最短 1 週間隔で投与された。

主要評価項目である FAS における CRP の推移は、いずれの投与量（2、4 及び 8 mg/kg）においても 1 回目投与後から低下し、治療期間を通じて低値を維持し、主要評価期間の最終観察日には全例が 0.1 mg/dL 以下であった。主要評価期間における各投与量での最終観察時点の CRP の正常化率（CRP 0.2 mg/dL 以下¹²に低下した症例の割合）は、最終投与量が 4 及び 8 mg/kg であった症例も含め、2 mg/kg を投与した期間では 27.3 %、4 mg/kg を投与した期間では 62.5 %、8 mg/kg を投与した期間では 100 %であった。

ESR の推移も同様に本剤 1 回目投与後から低下し、主要評価期間の最終観察日には 2 mg/kg 群で 13.7 mm/hr、4 mg/kg 群で 3.4 mm/hr、8 mg/kg 群 1.3 mm/hr であった。主要評価期間における各投与量での最終観察時点の ESR の正常化率（男性：10 mm/hr、女性：15 mm/hr 以下に低下した症例の割合）は、2 mg/kg を投与した期間では

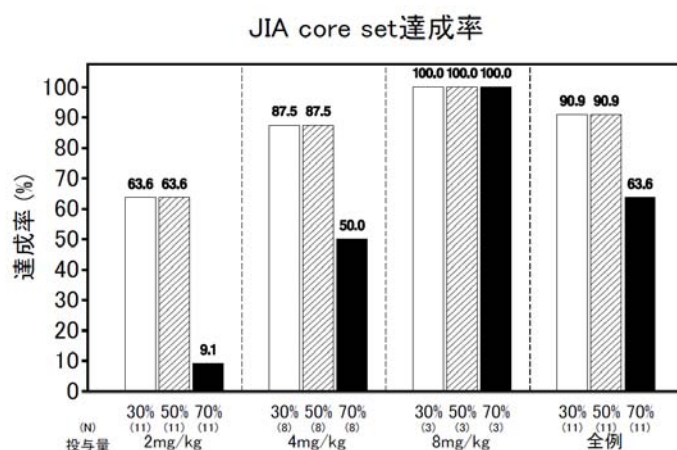


図 主要評価期間における JIA core set 改善頻度

27.3 %、4 mg/kg を投与した期間では 75.0 %、8 mg/kg を投与した期間では 100 %であった。

副次的評価項目である主要評価期間の JIA core set による 30 %、50 %及び 70 %改善頻度は、全例の解析ではそれぞれ 90.9 %、90.9 %及び 63.6 %であった。また、2 mg/kg を投与した期間ではそれぞれ 63.6 %、63.6 %及び 9.1 %であり、4 mg/kg を投与した期間ではそれぞれ

¹² 本試験においては施設基準上限（0.2mg/dL 以下）を用いて CRP 正常化率が判定された。

87.5 %、87.5 %及び 50.0 %、8 mg/kg を投与した期間ではいずれも 100.0 %であった（右図）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、主要評価期間及び継続投与期間を併せた期間で 11 例全例に計 214 件認められた。重篤な有害事象の発現は 7 例 10 件に認められ、発現事象は胃腸炎（3 件）、肺炎、十二指腸穿孔、腸重積症、膵径ヘルニア、多形紅斑、発疹及び関節脱臼（各 1 件）であり、このうち胃腸炎（2 件）、肺炎、十二指腸穿孔、多形紅斑（各 1 件）は副作用とされたが、いずれの事象も消失又は回復している。有害事象による投与中止例は十二指腸穿孔 1 例であり、重症度は「高度」であった。なお、死亡例は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 11 例全例に 162 件発現し、主な事象（臨床検査値異常変動を含まない）は胃腸炎及び鼻咽頭炎 90.9 %（各 10 例）、上気道感染 63.6 %（7 例）、四肢膿瘍 54.5 %（6 例）、湿疹 45.5 %（5 例）、気管支炎及び便秘 36.4 %（各 4 例）等であり、主な臨床検査値異常変動は ALT 増加及び β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 54.5 %（各 6 例）、AST 増加、血中コレステロール増加及び血中免疫グロブリン G 減少 36.4 %（各 4 例）等であった。

投与時反応は 1 例に倦怠感が出現したのみであった。また、抗 MRA 抗体陽性例は認められなかった。

以上より申請者は、sJIA に対する本剤 8 mg/kg の 2 週間隔投与での忍容性が確認され、有効性が示唆されたと考える旨を説明した。

（9）sJIA 患者に対する第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-sJIA-1：MRA316JP<20 年 月～20 年 月>）

2 歳以上 20 歳未満（発症時年齢は 16 歳未満）で副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算 0.2 mg/kg 相当量以上で 3 ヶ月以上継続）の投与で効果不十分もしくは副作用のため継続又は増量が困難である日本人 sJIA 患者（目標症例数 45 例：二重盲検期間 1 群 20 例、非盲検期間中の脱落を見込む）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非対照の非盲検期間に引き続き、無作為化プラセボ対照二重盲検期間に移行する試験が実施された。用法・用量は、非盲検期間では本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与し、非盲検期間の最終観察日に CRP 0.5 mg/dL 未満かつ JIA core set 30 %改善を達成した患者は二重盲検期間に移行（移行期間は 0 ないし 1 日）し、本剤 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間隔で 6 回静脈内投与することとされた。治療期間は非盲検期間が 6 週間、二重盲検期間が 12 週間と設定された。

非盲検期間における総投与症例数 56 例全例が安全性解析対象、有効性の FAS 解析対象及び PPS 解析対象であった。非盲検期間を完了した 50 例のうち、移行基準を満たした 44 例（プラセボ群 23 例、本剤群 21 例）が二重盲検期間に移行し、プラセボ群では全例が安全性解析対象、有効性の FAS 解析対象及び PPS 解析対象であり、本剤群は全例が安全性解析対

象、盲検性を維持できなかった 1 例¹³を除く 20 例が有効性の FAS 解析対象、併用薬違反 1 例を除く 19 例が PPS 解析対象であった。

非盲検期間の主要評価項目である最終観察日の JIA core set による 30 %改善頻度は 91.1 % (51/56 例) <95 %信頼区間 [80.4,97.0] >であった。なお、50 %及び 70 %改善頻度はそれぞれ 85.7 % (48/56 例) 及び 67.9 % (38/56 例) であった。また、最終観察日の CRP 改善頻度 (CRP が 0.5 mg/dL 未満に低下した患者の割合) は、85.7 % (48/56 例) <95 %信頼区間 [73.8,93.6] >であった。副次的評価項目である最終観察日までの CRP 及び ESR の推移は本剤投与開始後 2 週後には低下し、以後低値で推移し最終観察日の値は本剤投与前値と比較しいずれも有意に低かった ($p<0.001$ 、対応のある t 検定)。同様に最終観察日までの JIA core set による 30 %、50 %及び 70 %改善頻度の推移、JIA core set の各項目の推移、疼痛の推移 (VAS)、最高体温の推移及び systemic feature score¹⁴の推移においても概ね改善が認められた。

二重盲検期間の主要評価項目である効果維持率¹⁵はプラセボ群 17.4 % (4/23 例) <95 %信頼区間 [5.0,38.8]、本剤群 80.0 % (16/20 例) <95 %信頼区間 [56.3,94.3] >であり、本剤群において有意に維持率が高かった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定 (exact)、右図)。

本剤を投与した 56 例において、非盲検期間及び二重盲検期間を通じて有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 98.2 % (55 例) 273 件に認められた。重篤な有害事象は非盲検期間に 2 例 (アナフィラキシー様症状、消化管出血各 1 例) 認められ、いずれの事象も副作用とされたが、投与中止により消失又は回復した。有害事象による中止例は非盲検期間に 2 例 (アナフィラキシー様症状及び消化管出血)、二重盲検期間にプラセボ群及び本剤群に各 1 例 (それぞれ帯状疱疹及び ALT 上昇) 認められた。本剤を投与した 56 例において認められた副作用は 94.6 % (53 例) 206 件であり、主な事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は、鼻咽頭炎 26.8 % (15 例)、上気道感染 19.6 % (11 例)、咽頭炎 12.5 % (7 例)、胃腸炎、嘔吐各 10.7 % (各 6 例)、主な臨床検査値異常変動は ALT 増加 23.2 % (13 例)、AST 増加、血中コレステロール増加各 14.3 % (各 8 例)、及びリンパ球減少 10.7 % (6 例) であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。なお、二重盲検期間に認められた副作用は本剤群 19 例 73 件、プラセボ群 23 例 89 件であり、主な事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は、鼻咽頭炎 (本剤群 8 例、

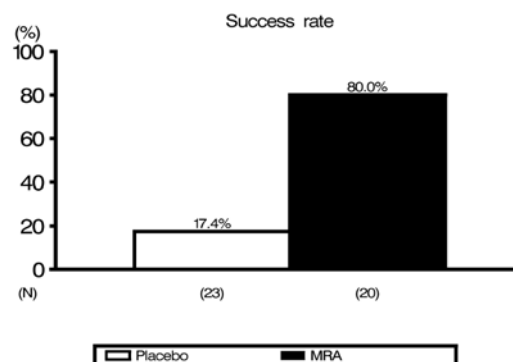


図 二重盲検期における効果維持率

¹³ 当該症例については、中央検査施設の人為的ミスにより二重盲検期間の盲検項目 (血清中 MRA 濃度、IL-6、sIL-6R) のデータが治験実施施設に開示されたまま二重盲検期間が実施されていた。

¹⁴ 発熱、皮疹、頸部リンパ節腫脹、腋窩リンパ節腫脹、鼠径部リンパ節腫脹、肝腫、脾腫、漿膜炎の 8 項目について、あり：1 点、なし：0 点で点数をつけ、その合計点数で全身型 JIA の病態を評価した。

¹⁵ 二重盲検期間中に中止基準又はレスキュー対象に該当することにより試験を終了することなく、最終観察を終了した症例の割合。(二重盲検期間中に CRP 1.5 mg/dL 以上となった場合又は JIA core set 30%改善基準を満たさなくなった場合はレスキュー対象とされ、レスキュー対象となった場合は最終観察を実施後に本治験を終了した。)

プラセボ群6例)、上気道感染(本剤群3例、プラセボ群7例)、咽頭炎(本剤群3例、プラセボ群4例)、胃腸炎(本剤群3例、プラセボ群2例)、嘔吐(本剤群3例、プラセボ群1例)、上気道の炎症(本剤群3例、プラセボ群2例) そう痒症(本剤群1例、プラセボ群4例)、下痢(本剤群1例、プラセボ群3例)、口内炎(本剤群1例、プラセボ群3例)、主な臨床検査値異常変動はALT増加(本剤群5例、プラセボ群6例)、AST増加(本剤群4例、プラセボ群3例)、リンパ球数減少(本剤群2例、プラセボ群4例)、血中コレステロール増加(本剤群2例、プラセボ群3例)、血中免疫G減少(本剤群1例、プラセボ群3例)、血中アルカリホスファターゼ増加(本剤群1例、プラセボ群4例)、血中乳酸脱水素酵素増加(本剤群2例、プラセボ群1例)、好中球数減少(本剤群2例、プラセボ群2例)であった。

投与時反応は非盲検期間では17.9%(10例) 19件(悪寒5例、発熱4例、頭痛及び嘔吐各3例、悪心2例、アナフィラキシー様反応及びそう痒症各1例)認められ、1回目投与時が2例2件、2回目投与時が6例14件、3回目投与時が3例3件であった。二重盲検期間(4回目投与以降)では本剤群に3例4件(頭痛、嘔吐、そう痒症及び血圧低下)発現した。

抗MRA抗体は4/56例(いずれもIgE型抗体)で認められた。

以上より申請者は、sJIA患者における本剤の有害事象発現率は高かったものの高度な事象はなく、申請用法・用量での忍容性に大きな問題はないと考えられ、有効性も確認されたと考える旨を説明した。

(10) RA患者に対する長期投与試験－第I/II相試験の継続投与試験(添付資料5.3.5.4-RA-1: MRA003JP<20■年■月～20■年■月(継続中)>)

RA患者を対象とした第I/II相試験(MRA002JP)に組み入れられた患者のうち、継続投与を希望する患者(目標症例数15例)を対象に、本剤の長期継続投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験を実施中であり、申請時には20■年■月カットオフの中間報告が提出された。用法・用量は、8 mg/kgを上限として2～4週間隔で投与し、投与量・投与間隔は臨床症状及び臨床検査値の推移に応じて調整可能とされた。投与期間は前治験の初回投与時より1年以上を目標とされた。

MRA002JP試験の治験薬投与症例全例が本試験に登録され、総登録症例数15例全例が安全性解析対象及び有効性のFAS解析対象及びPPS解析対象であった。2005年1月時点で本剤が投与されている症例は8例、投与中止例は7例であり、本試験における主な投与中止理由は、有害事象(3例)、被験者による離脱希望(1例)、症状の停滞・増悪(1例)等であった。

本試験及び前治験を合わせた平均投与期間は1307日(2005年1月カットオフ時)であった。ACR基準20%改善頻度は、12週時73.3%(11/15例)、24週時86.7%(13/15例)、48週時76.9%(10/13例)、108週時90.0%(9/10例)、156週時90.0%(9/10例)、204週時100.0%(9/9例)、240週時100.0%(8/8例)、264週時100.0%(5/5例)であった。

前治験を含めた期間の有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、2005年1月カットオフ

時において、100.0 % (15/15例) 325件認められた。重篤な有害事象は7例16件に認められ、尿路感染/蜂巣炎/血小板数減少、带状疱疹、関節リウマチ、皮下組織膿瘍、狭心症/心電図T波逆転各1例は副作用とされたが、関節リウマチ以外の転帰は、「消失/回復」又は「軽快」であった。死亡例は認められなかった。副作用(臨床検査値異常変動を含む)は100.0 % (15/15例) 178件に認められ、主な事象(臨床検査値異常変動を含まない)は、鼻咽頭炎53.3 % (8例)、鉄欠乏性貧血、咽喉頭疼痛及び上腹部痛20.0% (各3例) 等であり、主な臨床検査値異常変動は、血中コレステロール増加80.0 % (12例)、低比重リポ蛋白増加66.7 % (10例)、血中トリグリセリド増加40.0 % (6例)、血中乳酸脱水素酵素増加33.3 % (5例) 等であった。有害事象発現による投与中止例は、血小板数減少、大腿骨頸部骨折、狭心症/心電図T波逆転の各1例であった。

投与時反応は 46.7 % (7/15 例) 7 件に認められ、3 例(発熱 2 例、蕁麻疹 1 例)は副作用とされた。

抗 MRA 抗体の発現は認められなかった。

以上より申請者は、RA 患者に対する長期投与の安全性及び有効性が示唆されたと考える旨を説明した。

(1 1) RA 患者に対する長期投与試験—後期第Ⅱ相試験の継続投与試験(添付資料 5.3.5.4-RA-2 : MRA010JP<20 年 月～20 年 月(継続中)>)

RA 患者を対象とする後期第Ⅱ相試験(MRA009JP)に組み入れられた患者のうち、治験薬が 2 回以上投与され、継続投与を希望する患者(目標症例数 MRA009JP 試験の登録症例数以内)を対象に、本剤の長期継続投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験を実施中であり、申請時には 20 年 月カットオフの中間報告が提出された。用法・用量は、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与後、8 mg/kg を上限として 2～4 週間隔で投与し、投与量・投与間隔は臨床症状及び臨床検査値の推移に応じて調整可能とされた。投与期間は前治験の初回投与時より 1 年以上を目標とされた。

MRA009JP 試験の治験薬投与症例 163 例のうち 144 例が本試験に登録され、143 例に対して本剤が投与された。MRA009JP 試験及び本試験で本剤が 1 回以上投与された 153 例全例が安全性解析対象であり、選択・除外基準違反 2 例を除外した 151 例が有効性の FAS 解析対象、さらに早期中止 5 例及び併用薬違反 3 例を除いた 143 例が PPS 解析対象であった。2005 年 4 月時点での本剤の投与継続例は 105 例、投与中止例は 38 例であり、本試験における主な投与中止理由は、有害事象(28 例)、被験者による離脱希望(6 例)、抗 MRA 抗体の出現(1 例) 等であった。

本試験及び前治験を合わせた平均投与期間は 989 日(20 年 月カットオフ時)であった。ACR 基準 20 %改善頻度は、12 週時 54.1 % (79/146 例)、24 週時 66.4 % (87/131 例)、48 週時 79.3 % (96/121 例)、108 週時 78.8 % (82/104 例)、144 週時 85.0 % (85/100 例) であった。

前治験を含めた期間の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、2011年12月カットオフ時において、99.3 %（152/153例）2098件認められた。重篤な有害事象は39.9 %（61/153例）138件に認められ、このうち15.0 %（23/153例）61件（肺炎7件、带状疱疹5件等）が副作用とされたが、EBウイルス再活性化に関連する事象、変形性脊椎炎、腱断裂、指変形及び脳幹梗塞以外の転帰は「消失/回復」又は「軽快」であった。死亡例は、前治験（MRA009JP）におけるEBウイルス再活性化1例であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は98.0 %（150/153例）1320件に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、鼻咽頭炎48.4 %（74例）、白癬感染17.6 %（27例）、発疹13.1 %（20例）、頭痛12.4 %（19例）、そう痒症11.1 %（17例）、口内炎10.5 %（16例）等であり、主な臨床検査値異常変動は、血中コレステロール増加51.0 %（78例）、血中トリグリセリド増加27.5 %（42例）、白血球数減少20.3 %（31例）、ALT増加19.0 %（29例）、高比重リポ蛋白増加16.3 %（25例）、 γ -GTP増加15.0 %（23例）、血中乳酸脱水素酵素増加14.4 %（22例）、AST増加13.1 %（20例）等であった。前治験を含め有害事象の発現により30例が投与を中止した。

投与時反応は23.5 %（36/153例）57件に認められた。このうち17.0 %（26/153例）41件が副作用とされ、主な事象は頭痛及び咳嗽各4例、浮動性めまい3例等であった。

抗MRA抗体の発現は5例に認められ、前治験を含め3例は抗MRA抗体出現のため投与を中止し、他の2例についても患者希望及びアナフィラキシー様症状により投与を中止した。抗体はいずれもIgE型抗体であり、中和抗体は検出されなかった。

以上より申請者は、RA患者に対する長期投与時の有効性及び効果維持が確認され、安全性も許容できると考える旨を説明した。

（12）RA・pJIA患者に対する継続投与試験等の安全性情報

1）国内継続投与試験の安全性情報（2007年8月カットオフ）

上記の継続試験（MRA003JP試験及びMRA010JP試験）に加え、RA患者を対象としたMRA222JP試験（MRA220JP試験またはMRA221JP試験の継続投与試験）、MRA214JP試験（MRA012JP試験の継続投与試験）及びMRA215JP試験（MRA213JP試験の継続投与試験）、pJIA患者を対象としたMRA319JP試験（MRA318JP試験の継続投与試験）が申請時に継続投与試験として国内で実施されており、申請時の試験成績に、継続投与試験の中間報告（2007年8月カットオフ）を併合した安全性情報が提出された。これら継続中の試験の用法・用量は、いずれも原則として本剤8 mg/kgを4週間隔で投与することとされた。

安全性解析対象は、本剤が投与されたRA患者601例及びpJIA患者19例であり、平均投与期間はRA患者1149日、pJIA患者861日であった。投与中止例はRA患者175例、pJIA患者4例であり、RA患者における投与中止の主な理由は、有害事象発現（99例）、医師による継続投与困難との判断（24例）、被験者による離脱希望（17例）、抗MRA抗体の出現（11例）等であり、pJIA患者の投与中止の主な理由は、症状の停滞・増悪（2例）等であ

った。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、RA患者で99.0 %（595/601例） 6679件、pJIA患者で100.0 %（19/19例） 125件認められた。重篤な有害事象は、RA患者で39.1 %（235/601例）、pJIA患者で21.1 %（4/19例）であり、副作用とされた事象は、それぞれ19.0 %（114/601例）、10.5 %（2/19例）であった。RA患者及びpJIA患者で認められた重篤な副作用のうち主な発現事象は、RA患者では肺炎22例、帯状疱疹12例、蜂巣炎11例、腎盂腎炎4例、胃腸炎、胸膜炎、細菌性肺炎、肝機能異常、血小板数減少各3例であり、pJIA 患者では肺炎1例、重症筋無力症1例であった。死亡例は、EBウイルス再活性化（MRA009JP試験）、胃癌（MRA214JP試験）、肺線維症/気管支肺アスペルギルス症（MRA214JP試験）各1例であり、EBウイルス再活性化、胃癌、肺線維症が副作用とされた。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、RA患者で97.3 %（585/601例） 4254件、pJIA患者で97.7 %（18/19例） 85件認められた。RA患者における主な発現事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、鼻咽頭炎52.4 %（315例）、上気道の炎症11.0 %（66例）、口内炎、発疹各9.3 %（56例）、頭痛8.3 %（50例）、咽頭炎8.2 %（49例）、湿疹7.7 %（46例）、そう痒症7.5 %（45例）、膀胱炎7.2 %（43例）、肺炎6.8 %（41例）、高血圧6.7 %（40例）であり、主な臨床検査値異常変動は、血中コレステロール増加45.1 %（271例）、低比重リポ蛋白増加24.3 %（146例）、血中トリグリセリド増加19.8 %（119例）、ALT増加14.5 %（87例）、白血球数減少10.3 %（62例）、AST増加10.3 %（62例）等であった。pJIA患者で認められた主な事象（臨床検査値異常変動を含む）は、鼻咽頭炎73.7%（14例）、上気道感染31.6 %（6例）、咽頭炎26.3 %（5例）、上気道の炎症、湿疹各21.1%（各4例）、口内炎各15.8 %（3例）等であった。

有害事象による投与中止例は、RA患者で16.5 %（99/601例） 138件であり、主な事象は、肺炎（13例）蜂巣炎（4例）等であった。pJIA患者では重症筋無力症による1例が投与中止となった。

投与時反応は、RA 患者で 14.8 %（89/601 例） 126 件、pJIA 患者で 10.5 %（2/19 例） 2 件認められた。このうち、RA 患者では 11.3 %（68/601 例） 92 件が副作用とされ、主な事象は頭痛 13 例、血圧上昇 12 例、そう痒症 9 例、発熱 7 例、浮動性めまい、血圧低下及び倦怠感各 5 例、高血圧、咳嗽及び発疹各 4 例等であった。pJIA 患者においては、悪心 1 例が副作用とされた。

2) 海外臨床試験の安全性情報（参考資料）

RA 患者を対象とした海外臨床試験として LRO300 試験（第 I 相試験）及び LRO301 試験（第 II 相用量比較試験）が申請時に完了しており、これらの試験の安全性に係る情報（2 試験の併合データ）が提出された。LRO300 試験の用法・用量は、単回投与（最大 10mg/kg）とされ、LRO301 試験の用法・用量は 2、4 又は 8mg/kg 単独または MTX 併用にて 4 週間隔投与とされた。

安全性解析対象は、本剤が投与された RA 患者 344 例（LRO300 試験 34 例、LRO301 試験

310 例) であり、平均投与期間は 98 日 (LRO300 試験 29 日、LRO301 試験 106 日) であった。投与中止例は 65 例であり、投与中止の主な理由は、有害事象発現 (32 例)、医師による継続投与困難との判断 (19 例)、症状の停滞・増悪 (11 例) 等であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、57.0% (196/344例) 509件、重篤な有害事象は、8.4% (29/344例) 認められ、副作用とされた事象は、4.1 % (14/344例) であった。重篤な副作用のうち主な発現事象は、敗血症3例、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び関節リウマチ各2例等であった。死亡例は、2例 (心筋虚血、肺の悪性新生物) であり、いずれも因果関係は否定された。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、26.7% (92/344例) 160件認められた。主な発現事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は、悪心1.5% (5/344例)、下痢1.2% (4/344例) 等であった。

有害事象による投与中止例は、8.4% (29/344例) 31件であり、主な事象は、関節リウマチ 1.7% (6/344例)、肝機能検査値異常0.9% (3/344例)、敗血症及び発疹各0.6% (2/344例) 等であった。

投与時反応は、17.2% (59/344 例) 76 件に認められ、7.6% (26/344 例) 31 件が副作用とされ、主な事象は発疹 2.3% (8/344 例) 等であった。

(1 3) sJIA 患者に対する継続投与試験等の安全性情報

1) 国内継続投与試験の安全性情報 (2007 年 8 月カットオフ)

MRA011JP 試験及び MRA316JP 試験に組み入れられた sJIA 患者のうち、継続投与を希望する患者 (目標症例数 55 例) を対象に、本剤の長期継続投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験 (MRA317JP 試験) が継続投与試験として実施中であり、また、MRA324JP 試験が、長期投与試験として実施されている。MRA011JP 試験及び MRA316JP 試験の試験成績に、これらの試験の中間報告 (2007 年 8 月カットオフ) を併合した安全性情報が提出された。継続投与試験における用法・用量は、本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で投与するとされた。

安全性解析対象は、本剤が投与された sJIA 患者 128 例であり、平均投与期間は 668 日であった。投与中止例は 14 例であり、投与中止の主な理由は、有害事象発現 (8 例)、抗 MRA 抗体の発現 (5 例) 等であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、93.8 % (120/128例) 1235件認められた。重篤な有害事象は35.9 % (46/128例) であり、このうち25.8 % (33/128例) が副作用とされ、主な事象は、胃腸炎6例、肺炎5例、ALT増加及びAST増加各3例等であった。

死亡例は、MRA324JP試験において、貪食細胞性組織球症及び心アミロイドーシス各1例が認められ、貪食細胞性組織球症については副作用とされた。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、89.8 % (115/128例) 952件認められ、主な事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は、鼻咽頭炎50.8 % (65例)、上気道感染33.6 % (43例)、

胃腸炎32.0 % (41例)、咽頭炎25.0 % (32例)、上気道の炎症21.1 % (27例) 等であり、主な臨床検査値異常変動は、ALT増加21.1 % (27例)、AST増加15.6 % (20例)、リンパ球数減少14.8 % (19例)、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中コレステロール増加各13.3 % (17例) 等であった。

有害事象による投与中止例は、7.8 % (10/128例) 10件 (アナフィラキシー様反応及び注入に関連した反応各2例、帯状疱疹、十二指腸穿孔、胃腸出血、貪食細胞性組織球症、心アミロイドーシス及びALT増加各1例) ¹⁶であった。

投与時反応は 17.2 % (22/128 例) 40 件認められ、このうち 17.2 % (22 例) 39 件が副作用とされ、主な事象は頭痛、発熱、悪寒及び嘔吐各 5 例等であった。

2) 海外臨床試験の安全性情報 (参考資料)

sJIA 患者を対象とした海外臨床試験として LRO320 試験 (第 I 相単回投与試験) が申請時に完了しており、当該試験の安全性に係る情報が提出された。本試験の用法・用量は、2、4 又は 8mg/kg の単回投与である。

安全性解析対象は、本剤が投与された sJIA 患者 18 例であり、平均投与期間は 15 日であった。投与中止例はない。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、83.3 % (15/18例) 60件、重篤な有害事象は、22.2 % (4/18例) 認められ、副作用とされた事象は、5.6 % (1/18例2件、単純ヘルペス及び関節炎) であった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、16.7 % (3/18例) 8件認められた。主な発現事象は、AST増加、ALT増加及びLDH増加が各11.1 % (2/18例)、単純ヘルペス及び関節炎各5.6 % (各1例) 等であった。有害事象による投与中止例、投与時反応は認められていない。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性、効能・効果等について

1) 関節リウマチ (以下、RA) について

① 本剤の臨床的位置付け等について

i) TNF 阻害剤 (インフリキシマブ及びエタネルセプト) との使い分けについて

機構は、RA 治療における本剤と TNF 阻害剤の使い分け等について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤と TNF 阻害剤の効果を直接比較した試験はないこと等から、本剤の位置付けを明確に規定することは困難と考えるものの、国内で実施されたインフリキシマブ、エタネルセプト及び本剤の用量設定試験成績の比較 (下表)、さらにインフリキシマブ及びエタネルセプトの海外第Ⅲ相試験及び本剤の国内第Ⅲ相試験成績の比較 (下表) から、本剤の

¹⁶ MRA316 試験において有害事象により投与を中止したが、MRA317 試験で登録、継続中の 2 例 (帯状疱疹、ALT 増加) を含む。

効果は TNF 阻害剤の効果に劣るものではないと考えられること、安全性については TNF 阻害剤と同様に本剤も特に感染症の発現に留意する必要があるが、現時点において特定の感染症の発現頻度の上昇等は認められておらず、インフリキシマブ及びエタネルセプトに比べ使用例数が限られていることを考慮する必要があるものの、TNF 阻害剤に比べ特段に懸念すべき安全性上の問題はないと考えられることから、本剤は既存の TNF 阻害剤と少なくとも同等の位置付けで使用できると考える旨を説明した。なお、本剤は、TNF 阻害剤と同様に既存治療で効果不十分な患者に投与すべきと考えるが、臨床試験の選択基準に鑑み、既存治療の範囲は「1 剤以上の抗リウマチ薬」とすることが適切と考える旨を併せて説明した。

表 本剤と既承認 TNF 阻害剤の国内用量設定試験結果の比較

	本剤（トシリズマブ） MRA009JP 試験 (3 ヶ月)			エタネルセプト 202-JA 試験 (3 ヶ月)			インフリキシマブ TA-650-P3-01 試験 (14 週)		
	プラセボ	4 mg/kg	8 mg/kg	プラセボ	10 mg	25 mg	プラセボ	3 mg/kg	10mg/kg
ACR20	11.3% (6/53)	57.4% (31/54)	78.2% (43/55)	6.3% (3/48)	64.0% (32/50)	65.3% (32/49)	23.4% (11/47)	61.2% (30/49)	52.9% (27/51)
ACR50	1.9% (1/53)	25.9% (14/54)	40.0% (22/55)	0.0% (0/48)	32.0% (16/50)	26.5% (13/49)	8.5% (4/47)	30.6% (15/49)	35.3% (18/51)
ACR70	0.0% (0/53)	20.4% (11/54)	16.4% (9/55)	0.0% (0/48)	12.0% (6/50)	10.2% (5/49)	不明	不明	不明

(例数)

表 本剤と既承認 TNF 阻害剤の海外臨床試験結果の比較（1 年後）

	本剤 8 mg/kg MRA012JP 試験	エタネルセプト 25 mg ERA 試験	インフリキシマブ 3 mg/kg ATTRACT 試験	インフリキシマブ 10mg/kg ATTRACT 試験
ACR20	77.7% (122/157)	69% (142/207)	41.9% (36/86)	58.6% (51/87)
ACR50	64.3% (101/157)	48% (99/207)	-	-
ACR70	43.3% (68/157)	24% (49/207)	-	-

(例数)

機構は、本剤と TNF 阻害剤の併用の妥当性、TNF 阻害剤から本剤、本剤から TNF 阻害剤へ切り替える際の留意点について安全性の観点から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本剤と TNF 阻害剤の併用については、臨床試験成績及び使用経験がなく、その有効性及び安全性は確立されておらず、基礎研究等においても本剤と TNF 阻害剤との相乗効果を示唆する成績は得られていないこと、臨床試験成績から判断して本剤単独でも良好な有効性が期待できることから、併用によるメリットは少ないと考える旨を説明した。また、TNF 阻害剤と本剤の切り替えについては、本剤と TNF 阻害剤が血中に同時に存在した場合、感染症のリスクを増幅する可能性があるため、血中から薬物が消失した後に本剤又は TNF 阻害剤に切り替えることが適切と考えられ、血中からの薬物消失には半減期の 5～7 倍程度の期間を要すると考えられることを勘案すると（灘井雅行. *日児腎誌* 19:111-23, 2000）、インフリキシマブ（平均血中半減期；約 175 時間）又はエタネルセプト（平均血中半減期；約 86 時間）から本剤への切り替え時には、最終投与後それぞれ 8 週以上又は 4 週以上経過後

に本剤の投与を開始し、本剤から TNF 阻害剤への切り替え時には、本剤（最大血中半減期；約 203 時間）の最終投与後 8 週以上経過後に TNF 阻害剤の投与を開始することが望ましいと考えられること、さらに TNF 阻害剤投与時には潜伏感染として肉芽中に封じ込められていた結核菌が TNF- α による肉芽形成作用が阻害されることにより再活性化する可能性があることを踏まえると（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項参照)、結核に対する問診、胸部レントゲン検査、ツベルクリン反応検査等の結果から抗結核薬を服用しながら TNF 阻害剤を投与されていた患者については、本剤に切り替え後も抗結核薬の服用を継続することが適切と考える旨を説明した。

機構は、現時点では、RA 治療における本剤と TNF 阻害剤の臨床的位置付けをほぼ同様とみなすことに大きな問題はないと考えるが、今後、両剤の特性、安全性及び有効性に係る情報を十分に集積した上で、関連学会等の協力のもとに、両剤の適切な投与対象、使い分け等が検討されることが望ましいと考える。また、本剤と TNF 阻害剤は作用機序が異なるため医療現場においては相互に切り替えて使用されることが想定されることから、不適切な切り替え方法による有害事象の発現・増加等を回避できるよう、切り替え時の安全性及び有効性に係る情報を医療現場に十分に情報提供することも重要と考える。

ii) MTX との併用について

機構は、MTX は RA の標準的治療薬と位置づけられているものの、本邦における MTX との併用試験は薬理試験のみであることを踏まえ、本剤と MTX との併用の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤単独 8 mg/kg 群及び MTX（10～25mg/週） + 本剤 8 mg/kg 群の有効性及び安全性を比較検討した海外 LRO301 試験において、本剤単独群及び併用群の ACR 基準 20%改善頻度はそれぞれ 62.7%及び 73.5%、ACR 基準 50%改善頻度は 41.2%及び 53.1%、ACR 基準 70%改善頻度は 15.7%及び 36.7%であり、本剤と MTX の併用で効果が増強される傾向が認められた一方、安全性については、本剤単独群と MTX 併用群の有害事象発現率に有意差は認めなかったものの、MTX 併用群のみに敗血症 2 例、感染性関節炎 1 例を認め、また MTX 併用により ALT 及び AST 値が増加する傾向が認められたことなどから、本剤単独投与の方が安全性は高いものと考えられるが、当該試験における MTX の用量は本邦の承認用量より高いことから（MTX 併用群の 24/50 例（48%）が MTX 15 又は 17.5 mg/週を使用）、当該成績を本邦にそのまま適用することは困難と考えられ、現状において本邦で本剤と MTX の併用を推奨する根拠はないものと考えている旨を説明した。

機構は、本邦での本剤と MTX との併用に関する申請者の見解は妥当なものであると考えるが、医療現場においては効果の増強を期待して MTX との併用が試みられることも想定されることから、製造販売後調査において、併用の実態及び併用時の安全性等を検討する必要があると考える。

② 関節の構造的損傷防止に係る有効性評価の妥当性について

機構は、関節の構造的損傷防止効果を検討した MRA012JP 試験について、MTX 等の特定の対照薬を設定せず、非盲検で実施したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、平成 18 年 2 月薬食審査発 0217001 号「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、関節の構造的損傷の防止に対する効果を第Ⅲ相試験で検証する場合は対照薬を置く必要があり、MTX 又はサラゾスルファピリジン等、その時点での世界の標準的抗リウマチ薬を選択するのが一般的であるとされているが、当該ガイドラインの公表が MRA0012JP 試験の開始後であったことに加え、MTX 及びサラゾスルファピリジンは欧米においては骨・関節破壊遅延化が証明されている（John TS, et al *Arthritis Rheum* 43 495-505, 2000）ものの、本邦におけるこれらの薬剤の臨床用量は欧米の約半量であるため、当該用量での骨・関節破壊遅延効果は明らかではなく、これらの薬剤を対照薬に設定することは適切ではないと考えられたこと、本試験開始時には欧米で骨・関節破壊遅延化が証明されている DMARDs のうち、レフルノミドのみが本邦でも既に発売されていたが、市販直後の全例調査が開始されて間もない時期であり、対照薬として選択できる段階ではなかったこと、このような状況下では、本来はプラセボを対照として試験を実施するべきであるが、骨・関節破壊遅延化の評価には通常 1 年以上の期間を要するため、倫理的観点からプラセボ投与は困難と考えられたこと等から、本試験は特定の対照薬を置かず、プラセボとの比較より厳しい条件となる既存治療（生物学的製剤及びレフルノミドを除く）群を比較対照とした優越性試験とすることとし、さらに可能な限り長期の X 線フィルムデータを取得するためには症例の脱落を極力抑える配慮が必要であると考えられたことから、既存治療薬を特段の制限なく使用できるよう非盲検デザインで実施することとした旨を説明した。また申請者は、試験デザインは二重盲検ではないものの、主要評価対象である骨・関節 X 線フィルムデータの評価は独立した 2 名の読影者により盲検下で行われており、データ評価における客観性は確保されていると判断している旨を併せて説明した。

機構は、total Sharp score (TSS) の変化量に読影者間で極端な差が認められる症例が散見されることから、この原因を考察するとともに、試験結果の信頼性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TSS の変化量に 14 を超える読影者間差が認められた 41/306 例の X 線について再読影を実施し、再読影においても 14 を超える読影者間差を認めた 24 例のデータをもとにその原因を検討したところ、全般的に joint space narrowing score の変化量の読影者間差が erosion score の変化量の読影者間差より大きい傾向を認め、特に手関節の joint space narrowing score が読影者間差を生じる最大の要因であったと考えられたこと、一方、変化量の読影者間の差のばらつきから smallest detectable change (SDC) を定義し、これを超える変化量を示した症例を読影者間のばらつきを超える変化を示した症例と判断し、本剤群及び対照群の erosion score、joint space narrowing score 及び total Sharp score について、それぞれの SDC を超えた症例数を χ^2 検定、及び RA の罹病期間を共変量とした

Cochran-Mantel-Haenszel 検定により比較したところ (van der Heijde D et al, *Arthritis Rheum* 52:49-60 2005)、joint space narrowing score 及び 28 週の total Sharp score 以外のすべての項目において、いずれの検定でも本剤群で対照群に比し有意であったことから、読影者間差が結果の全般的な信頼性に及ぼす影響は少ないと考えられる旨を説明した。

機構は、本試験 (MRA0012JP) の主要評価項目である erosion score について、本剤群と既存治療群の差の臨床的意義を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、骨びらん (erosion) の進展は関節変形の重要な原因であり、海外で実施されたエタネルセプト、アバタセプト等の臨床試験においても評価指標とされ、感度の良い指標であることが示唆されていたことから、本試験における主要評価項目として erosion score を用いたことを説明した上で、本試験における本剤群と既存治療群の erosion score の比較結果は下表のとおりであり、治験前後 1 年あたりの変化量の比でみると本剤群における骨びらんの進行度は既存治療群の 29.1%であること、また、治験開始 52 週後に erosion score が進行した症例の頻度をカットオフ値 0.5 と定義 (Desiree H et al, *Arthritis Rheum* 47:215-8, 2002) して算出したところ、本剤群 31.8%、既存治療群 53.8% (すなわち、進行しなかった症例の頻度は本剤群 68.2%、既存治療群 46.2%) となり、本剤の投与により骨びらんの進行しない症例の比率が 20%以上増加したと解釈し得ることなどから、当該成績は本剤の投与により骨・関節破壊の進行が抑制され、長期的には関節変形の進行が抑制されることを示唆するものであると考える旨を説明した。

表 本剤群と既存治療群の erosion score の比較 (MRA012JP 試験)

	本剤群	既存治療群
平均罹病期間 (年)	2.2±1.4	2.4±1.3
平均 erosion score (治験前)	13.8±24.6	13.9±21.7
erosion score の平均変化量 (治験前 1 年間)	6.27	5.79
erosion score の平均変化量 (本試験 (1 年間) 終了時)	0.85±3.22	3.21±6.59
1 年あたりの変化量の比	0.16	0.55

平均値±標準偏差

機構は、MRA012JP 試験について、二重盲検デザインとせず、対照群として DMARDs を種類、用量等を問わず設定したことは比較の厳密性を考慮すると必ずしも適切ではなかったと考えるが、本試験の実施にあたり被験者への倫理的配慮が必要であったことは理解できること、また、X 線評価は盲検下で実施されていること、既存治療に対する本剤の優越性が検討されていることなどを勘案すると、本試験により本剤の RA 患者における関節の構造的損傷防止に対する有効性は確認されているものと判断する。また、RA 治療の最終目的には関節痛の軽減のみならず関節破壊の防止も含まれる (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, *Arthritis Rheum* 46 328-346 2002) ことが認識されている現状を勘案すると、本剤の RA に係る効能・効果に関節の構造的損傷防止を含め

ることは妥当と考える。

2) pJIA について

機構は、国際リウマチ学会（ILAR）の基準をもとに、本剤の適応対象と想定される若年性特発性関節炎（JIA）のサブタイプを明確に示すとともに、多関節に活動性を有する JIA を RA の効能・効果に含めることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JIA は 16 歳未満の小児に発症する関節症状を伴う原因不明の疾患の総称であり、ILAR の基準（Petty RE, *J Rheumatol* 25 1991-1994, 1998）では、全身型、少関節発症型、リウマトイド因子（RF）陽性多関節発症型、RF 陰性多関節発症型、付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎、その他の関節炎の 7 病型に分類されており、このうち少関節発症型（進展型）及び多関節発症型（RF 陽性及び RF 陰性）に分類され、治療を開始する時点で多関節に疾患活動性を有している JIA（本申請では「多関節に活動性を有する JIA」（pJIA）と定義）、並びに全身型の JIA（sJIA）が本剤の適応対象になると考えている旨を説明した上で、sJIA は弛張熱を主体とする全身症状を伴い、重篤性が高いことなどから他の JIA とは分離して適応取得を目指し、一方、pJIA については、臨床所見、RF 等の自己抗体、炎症性サイトカインプロファイル及び HLA 型等において RA との類似点が多く、医療現場においては RA に準じた治療が実施されていることから、小児の RA と位置付けて、RA に含めて適応を取得することが妥当と判断した旨を説明した。

機構は、pJIA を対象とした MRA318JP 試験は非盲検デザインで実施されていることから、当該試験成績に基づき、本剤の pJIA に対する有効性及び安全性を担保し得ると判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、pJIA を対象とした MRA318JP 試験については、RA との疾患類似性、並びに ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付医薬審発第 1334 号）も考慮した結果、当該試験において pJIA 患者で RA と同様の用法・用量での安全性が確認され、成人 RA 患者と小児 pJIA 患者の薬物動態の類似性が示されれば、RA における有効性データを pJIA に外挿することが可能であると考えられたこと、2000 年に行われた厚生科学研究班による調査では本邦における JIA 発症頻度は小児人口 10 万人当たり 8.79 人であり、さらに pJIA では MTX 等の既存治療で治療可能な場合も多いため、臨床試験に組み入れ可能な症例数は多くはないと想定されたことから、少数例の非盲検試験として実施したことを説明した。また、本試験と RA を対象とした MRA009JP 試験の結果を比較したところ、薬物動態については、小児 pJIA 患者では成人 RA 患者に比べ血中トラフ濃度が低めに推移する傾向が認められたものの、両疾患の薬物動態/薬力学的作用（血清中 MRA 濃度と CRP）の関係に大きな相違は認められないこと（「(ii) 臨床薬物動態試験及び薬力学試験成績の概要＜審査の概略＞」の項参照）、有効性については、比較可能な因子である CRP、ESR、疼痛及び腫脹関節数、VAS スケールによる評価及び CHAQ は両疾患で同様の成績であったこと（下表）、安全性についても pJIA 患者に特異的な有害事

象は認められなかったことから、本剤の pJIA に対する有効性及び安全性は担保し得ると考える旨を説明した。

表 pJIA 対象 (MRA318JP) 試験と RA 対象 (MRA009JP) 試験における
有効性 (投与前後の変化量) の比較

	MRA318JP 試験	MRA009JP 試験
n	19	55
疼痛関節数	-13.5 ± 10.3	-11.5 ± 8.3
腫脹関節数	-8.8 ± 6.6	-8.9 ± 6.2
CRP (mg/dL)	-1.99 ± 1.85	-3.59 ± 5.33
ESR (mm/hr)	-31.2 ± 17.0	-53.9 ± 32.0
患者による VAS 評価 (mm)	-31.0 ± 19.6	-32.6 ± 26.5
CHAQ/MHAQ	-0.43 ± 0.48	-0.38 ± 0.44

平均値 ± 標準偏差

機構は、MRA318JP 試験には、選択基準に既存治療で効果不十分であること等の規定がないことから、pJIA 治療における既存治療薬と本剤の位置付けについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、MRA318JP 試験では、選択基準として既存治療薬で効果不十分であること等を規定していなかったが、組み入れられた 19 例は、疾患活動性の高い¹⁷患者群であり、前治療として MTX が全例で使用され、TNF 阻害剤使用経験例等も含まれていたこと、これら前治療薬の中止理由は「無効」又は「効果不十分」が最も多かった (MTX は全例が該当) ことから、当該試験に組み入れられた症例は既存の抗リウマチ薬に抵抗性を示す症例であると判断できることを説明し、本剤による治療は、RA の場合と同様に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬で効果不十分な pJIA 患者に対して実施されるべきものとする旨を説明した。

機構は、臨床症状、検査所見遺伝的背景等を踏まえ、RA と pJIA を類似の病態であると捉えることに大きな問題はなく、RA の臨床試験成績等も参考に、pJIA に対する本剤の有効性は確認されているものと判断する。しかしながら、pJIA を RA の効能・効果に含めることは適切ではなく、pJIA に係る効能・効果を別途規定し、pJIA に対する適正使用が図られるよう、適切な投与対象、小児における用法・用量等を明示する必要があると考える。

なお、pJIA のうち、少関節発症進展型及び RF 陰性多関節発症型においては、少数ながらもぶどう膜炎等の通常 RA では認められない関節外症状を呈する症例が存在するとされており (Saurenmann RK et al, *Arthritis Rheum* 56:647-657, 2007)、ぶどう膜炎は失明に至る場合があることを踏まえ (Yancey C et al, *Pediatrics* 92:295-6, 1993)、製造販売後調査においては、当該関節外症状を呈する pJIA 患者への本剤投与の影響についても確認する必要があると考える。

¹⁷ 疼痛/圧痛及び可動制限を有する関節を 3 関節以上、炎症性腫脹を有する関節を 5 関節以上認め、ESR 30 mm/hr 以上又は CRP 1.0 mg/dL 以上の炎症所見を有する。

3) sJIA について

機構は、sJIA に対する既存治療、臨床試験における投与対象等を踏まえて、sJIA 治療における本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、sJIA の治療では、関節炎症状のみならず、弛張熱、漿膜炎等の高度な炎症反応の沈静化が必要であり、軽症例には NSAIDs、NSAIDs 不応例にはステロイド剤が使用されること、ステロイド剤不応例等では免疫抑制剤や DMARDs が併用される場合があるものの十分な効果は期待できず、ステロイド剤の補助的な位置付けであること等を説明した。また申請者は、sJIA を対象とした第Ⅲ相試験 (MRA316JP) では、治療歴としてプレドニゾロン換算 0.2 mg/kg 相当以上の副腎皮質ステロイド剤を 3 ヶ月以上使用し、効果不十分あるいは副作用により継続又は増量が困難な難治性患者を対象としており、本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回投与した非盲検期間における最終観察日の JIA core set による 30 %改善頻度は 91.1 % (51/56 例)、CRP 正常化率 (CRP 0.5 mg/dL 未満) は 85.7 % (48/56 例) と高い改善効果を示したこと、また、sJIA の特徴である 38℃以上の弛張熱を生じた症例数は投与開始前では 16/54 例 (29.6 %) であったのに対し、本剤 3 回投与 2 週間後には 3/49 例 (6.1 %) に減少したことなどから、本剤は副腎皮質ステロイド剤の効果が不十分あるいは副作用のため継続又は増量が困難である sJIA 患者に対する第一選択薬に位置付けられるものと考えている旨を説明した。

機構は、sJIA を対象とした第Ⅲ相試験試験 (MRA316JP) において、全身症状に係る評価指標を主要評価項目とせず、JIA core set による 30%改善頻度等を主要評価項目としたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、JIA core set は、現在 PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) や ACR 等で正式に採用され、JIA の薬効評価の標準的な方法となっていること、また、その作成にあたっては、すべてのサブタイプをカバーできるよう関節炎、身体機能、一般的な全身状態に重点をおいて総合的な判断が可能となるようにデザインされていることから、本試験においても JIA core set による 30 %改善頻度を主要評価項目としたことは妥当であったと考える旨を説明した。さらに申請者は、全身症状の評価に関しては、最高体温、systemic feature score¹⁸等を有効性評価項目に含めているが、高用量のステロイド剤を併用している状況ではこれらの全身症状が必ずしも明確にならない場合もあること、症状が顕在化するまでステロイド剤の減量や wash-out を行うことは倫理的に困難であること等から、これらの項目は主要評価項目とはしなかった旨を併せて説明した。

機構は、ステロイド剤の投与量の変更が可能な条件で実施された前期第Ⅱ相試験 (MRA011JP) の継続投与期間及び第Ⅲ相試験 (MRA316JP) の継続投与試験 (MRA317JP) におけるステロイド剤の投与量の変動について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該試験に組み入れられた sJIA 患者 67 例 (2006 年 3 月時点) では全例でス

¹⁸ 発熱、皮疹、頸部リンパ節腫脹、腋窩リンパ節腫脹、単径リンパ節腫脹、肝腫、脾腫及び漿膜炎の 8 項目について、あり：1 点、なし：0 点で点数をつけ、その合計点数で sJIA の病態を評価。

テロイド剤が併用されており、プレドニゾロン換算による平均投与量（最小値-最大値）は、本剤投与開始から12週で13.09 mg/日（0.6-36.9 mg/日）、投与12～24週で10.67 mg/日（0.6-27.7 mg/日）、投与24～36週で7.96 mg/日（0-21.4 mg/日）、投与36～48週で5.90 mg/日（0-17.8 mg/日）であり、投与48週時点（n=47）では、投与前と比較し30 %以上、50 %以上、70 %以上及び90 %以上の減量が可能であった症例が、それぞれ76.6 %、57.4 %、25.5 %及び8.5 %と、半数以上の症例で50 %以上の減量が可能であり、離脱が可能であった症例も認められた（48週時点では7例）ことから、投与量変更に関する基準等は設定されておらず厳密な検討結果ではないものの、ステロイド剤の減量という観点からも、本剤の高い有用性が示唆されているものとする旨を説明した。

機構は、sJIAは全身症状を伴うことを特徴とし、その重篤性からも全身症状の改善が特に重要であると考えことから、sJIAに対する薬効評価においては全身症状をより反映した指標を主要評価項目として用いることが望ましいのではないかと考える。しかしながら、sJIAの全身症状の評価指標が十分に確立されていない現状では、JIAの有効性評価項目として一般的に用いられるJIA core setによる改善頻度等を主要評価項目としたことは理解でき、第Ⅲ相試験では当該項目において有効性が確認されるとともに、副次評価項目とされた最高体温の推移及びsystemic feature scoreにおいても改善傾向が示唆され、さらに継続投与試験等においてはsJIAの全身（関節外）症状等の治療における現時点での中心的薬剤であるステロイド剤の減量効果も示唆されていることを勘案すると、全身（関節外）症状も含めsJIAに対する本剤の有効性は確認されているものと判断する。ただし、本剤が個々の症状の改善にどの程度寄与し得るのか、長期的な予後を改善し得るのか等は明らかにされていないことから、製造販売後調査等においてこれらに係る情報も収集し、検討することが望ましいと考える。

4) JIAにおける本剤の使用医師について

機構は、sJIAで認められる所見は非特異的であり病態が類似した疾患との鑑別が適切に行われない可能性がある一方、その重篤性から速やかな診断及び治療が要求されることから、専門医による確定診断が必要であると考えられること、同様にpJIAの診断についても関節数に基づくものであり専門性を要すると考えられること、またILARのJIA分類基準のうち、少関節発症型の持続型症例はNSAIDs単独で治療可能な場合も多く、その予後及び治療法は本剤の適応対象となるpJIAとは異なるため、本剤の投与に際しては、JIAのサブタイプが的確に診断される必要があり、専門医の積極的な関与が重要であると考えられること等から、本剤の使用医師を小児リウマチ専門医に限定する必要性、その実施可能性（小児リウマチ専門医数及びその地域的偏在による障害等を含む）について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、小児リウマチ専門医が在籍する施設は現在全国で26施設（関東14、近畿5、九州4、中部2、東北1）であり、在籍地区に偏りが見られることから、JIAに対する本剤の

使用を当該施設のみで対応することは困難であると考えられ、専門性を確保しつつ全国に散在する JIA 患者への対応が可能となるよう、本剤の使用経験のある医師から JIA に関する診断、治療方法、本剤使用に際しての留意事項等の指導を受けた医師にも本剤が使用できるような方策を講じることが妥当と考えている旨を説明した。また、これらの医師のトレーニングの方法に関しては関連学会等と連携して検討する予定であり、製造販売後調査についても医師の要件を規定し、使用施設を限定して実施すること、さらに RA 及び JIA ともに、本剤についての十分な知識と当該疾患の治療経験をもつ医師が使用することを添付文書の警告欄に記載する予定であることを併せて説明した。

機構は、専門医から JIA の診断等に関する指導を受けた医師にも本剤の使用を可能とすることは、現状を鑑みやむを得ないと考えるものの、その上では使用医師に対する適切な専門的トレーニングの内容とその実効性の担保が重要になると考えることから、関連学会等の協力のもと、トレーニング方法、小児リウマチ専門医との連携方法等を含む、使用医師への支援体制を早急に整備する必要があると考える。

5) 本申請に係る効能・効果について

機構は、RA、pJIA 及び sJIA を対象とした国内臨床試験成績、回答等を踏まえ、本申請に係る効能・効果は以下のとおり修正し、既存治療については別途、効能・効果に関連する使用上の注意の項で規定することが適切ではないかと考える。

[効能・効果] ○既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

なお、この妥当性については、専門協議での議論を踏まえ判断することとしたい。

（2）用法・用量について（「(ii) 臨床薬物動態試験及び薬力学試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の薬物動態と用法・用量について」の項参照）

機構は、申請用法・用量により最低有効血中 MRA 濃度と想定される 1 µg/mL を大きく上回る場合があることから、本剤のトラフ濃度の上昇に伴う有害事象の発現率の上昇や重症化が認められないか説明し、安全性担保の観点から、CRP 値やトラフ濃度を指標に本剤の減量又は投与間隔の延長を考慮する必要はないか申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、MRA トラフ濃度の平均値及び最大値は、RA の第Ⅲ相試験である MRA213JP 試験では 12 週以降の測定点でそれぞれ 9.64～12.7 µg/mL 及び 28.6～33.3 µg/mL、同様に MRA012JP 試験では 20 週以降の測定点で 11.1～15.1 µg/mL 及び 33.1～47.7 µg/mL、pJIA の第Ⅲ相試験（MRA318JP 試験）では投与開始後 12 週までの各測定点でそれぞれ 3.83～5.71 µg/mL 及び 11.8～21.5 µg/mL、sJIA の第Ⅲ相試験（MRA316JP 試験）の二重盲検期間である

投与開始後 6 週から 18 週までの各測定点ではそれぞれ 41.9～54.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 69.3～103 $\mu\text{g/mL}$ であり、いずれの疾患においても血清中 MRA トラフ濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ を大きく上回る症例が認められたものの、各疾患の血清中 MRA トラフ濃度と有害事象発生イベント数の関係を検討したところ、下図のとおり、いずれの疾患においてもトラフ濃度の上昇に伴った有害事象の増加は認められなかったこと、また、有害事象の程度については、RA の 2 つの第Ⅲ相試験において、最終観察時の血清中 MRA トラフ濃度とそれまでに発生した有害事象の重症度の間に相関は認められず（下表）、pJIA 及び sJIA の第Ⅲ相試験では、発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり、高度のものは認められなかったことなどから、有害事象の発現時には投与間隔の延長等を考慮すべきと考えるが、安全性確保の観点から CRP 値、トラフ濃度等を指標として一律に用法・用量を調節する必要はないと考える旨を説明した。

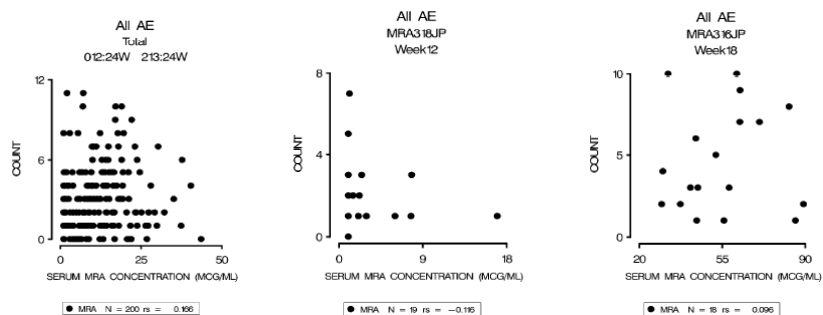


図 血清中 MRA トラフ濃度と有害事象発生イベント数

表 血清中トラフ濃度と有害事象の発現

	定量限界以下	1～10 $\mu\text{g/mL}$	10～20 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$ 以上
n	30	67	75	46
軽度	81 (74.3)	252 (92.3)	327 (91.3)	200 (88.9)
中等度	18 (16.5)	17 (6.2)	26 (7.3)	23 (10.2)
高度	10 (9.2)	4 (1.5)	5 (1.4)	2 (0.9)
計	109 (100.0)	273 (100.0)	358 (100.0)	225 (100.0)

例数 (%)

機構は、RA、pJIA 及び sJIA の各臨床試験において、本剤の投与間隔を短縮又は延長した症例の有効性及び安全性について説明し、各疾患について症状に応じて投与間隔を調整（短縮又は延長）する必要性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、RA、pJIA 及び sJIA を対象とした臨床試験で本剤の投与間隔を短縮又は延長した症例の有効性及び安全性について、それぞれ以下のように説明した。

- ① RA については、継続投与試験（MRA003JP、MRA010JP、MRA214JP、MRA215JP、MRA222JP）において、臨床症状、臨床検査値の推移等に応じて投与期間の調整を可能とした。このうち投与間隔の調整理由が調査可能であった3試験（MRA214JP、MRA215JP、MRA222JP）について、「有効性」を理由として3回以上連続して短縮している期間を抽出し、短縮前直近の ACR 改善頻度と短縮期間中で最良の ACR 改善頻度を比較したところ、該当期間のあった 15 例延べ 21 期間中 7 例延べ 8 期間（38.1 %）では短縮後に少な

くとも1回はACR改善頻度の向上を認め、8例延べ11期間(52.4%)では不変、2例2期間(9.5%)では悪化した。これらの症例のうち15例中9例は血清中MRAトラフ濃度が定量限界以下であったが、投与間隔短縮後に9例全例がトラフ濃度1 μ g/mL以上に達した。短縮前のCRP値は15例中9例で陽性であったが、短縮後は全例で正常化した。安全性については、短縮期間中に発現した有害事象に特に発現率や重症度の高い事象は認められなかった。また、当該試験における投与間隔の延長は、「有害事象」及び「患者あるいは医療機関の都合」によるものがほとんどであり、延長による特異的な有害事象は発現せず、急激な症状の悪化等の反跳現象も認められなかった。

- ② pJIA については、MRA318JP 試験の継続投与試験において、投与間隔の2週間までの短縮又は延長(上限規定せず)を可能とした。「有効性」を理由に投与間隔を21日以下に短縮した経験のある症例は9例であった。9例中6例は血清中MRAトラフ濃度が維持できない症例であったが、投与間隔短縮後に全例がトラフ濃度1 μ g/mL以上に達し、CRPも正常化した。このうち3例では投与間隔短縮後にJIA core set70%改善に至り、2例では効果の増強を認めず、残る1例はCRP等が正常化しないために投与間隔を短縮した症例でありJIA core set70%改善は短縮前後で維持されていた。一方、9例中3例は血清中MRAトラフ濃度が維持されていた症例であった。このうち1例は投与間隔短縮後にJIA core set50%改善から70%改善に至り、2例は投与間隔短縮前にJIA core set70%改善を達成していたが、両症例とも短縮後に関節炎罹患関節数が減少した。安全性については、投与間隔の短縮により有害事象発現率の上昇傾向等は認められなかった。また、投与間隔を35日以上に延長した症例は4例認められたが、いずれも「患者あるいは医療機関の都合による」ものであり、投与間隔延長前後でJIA core setによる有効性評価に変化はなく、延長による特異的な有害事象等は認められなかった。
- ③ sJIA については、MRA011JP 試験の継続投与期間及びMRA317 試験において、投与間隔の1週間までの短縮又は延長(上限規定せず)を可能とした。当該試験において「有効性」を理由に2週間隔から1週間隔への短縮が継続して行われた症例は6例であった。このうち4例は短縮直前のトラフ値が低く(検出限界未満~8.4 μ g/mL)、CRPの正常化、JIA core set70%改善のいずれかが認められない症例であったが、短縮後は全例でCRPの正常化及びJIA core set70%改善に至った。残る2例は、トラフ値はそれぞれ45.3及び67.2 μ g/mLであったが、いずれも血清IL-6の急激な上昇を認めたため投与期間が短縮されたと考えられ、1例では短縮後にJIA core set70%改善から50%改善に至った後、JIA core set70%改善に回復し、1例では短縮前後でJIA core set70%改善が維持された。安全性については、短縮期間中に発現した有害事象に特に発現率や重症度の高い事象は認められなかった。有効性の維持を理由として、投与間隔の延長(3週間隔以上)が3回以上継続された症例は22例延べ30期間であり、当該症例では延長中のほぼ全期間でJIA core set70%改善及びCRP正常化が維持された。また、当該試験及び一般臨床試験(MRA324JP 試験)においては、投与間隔の延長が91例中73例(80.2%)に189回実

施され、このうち「有効性の維持」を理由とするものが 90 回 (47.6 %)、「有害事象」によるものが 41 回 (21.7 %)、「患者あるいは医療機関の都合による」によるものが 64 回 (33.9 %) であった (理由の重複あり)。延長時の投与間隔の平均 (範囲) は 3.06 週 (2.5~10 週) であり、ほとんどが 3 週間隔までの延長であった。延長例 73 例のうち病状再燃 (JIA core set30 %未満) が確認された症例は 5 例 (6.8 %) であり、症状再燃までの期間は延長開始から 18~427 日であった。症状再燃時の血清中 MRA 濃度は 2 例で 1 $\mu\text{g/mL}$ 未満、3 例は 20 $\mu\text{g/mL}$ 程度であり、CRP 値は 1 例で上昇していたが、他の症例では変動はみられなかった。

以上より申請者は、いずれの疾患においても推奨用法・用量で効果不十分な場合には投与間隔の短縮により効果の増強が期待できるが、投与間隔の短縮を推奨すべき背景因子の特定には至っておらず、特に RA 及び pJIA においては血清中 MRA トラフ濃度又は CRP の正常化を維持できなくても効果が認められる症例も存在することから、無用な投与間隔の短縮を避けるために、本剤の投与に際してはまずは臨床症状等を十分に観察することが重要であり、その上で病態の改善が不十分と判断される場合にのみ投与間隔の短縮を考慮することが適切と考えていることを説明し、各疾患ともに、症状の改善が不十分でありかつ CRP を指標として IL-6 阻害が不十分であると考えられる場合には、投与間隔を 1 週間短縮できる旨を添付文書に記載する方針で検討していることを併せて回答した。また、sJIA においては、病態の改善が維持された症例での投与間隔の延長も試みられており、ステロイド剤が十分減量された時点で疾患活動性が十分に抑制された状態であれば、投与間隔の延長も考慮し得ることが示唆されているが、少数例での経験であり、一般化し得る方法は確立されていないことから、投与間隔を延長する場合には、症状の再燃を防ぐため大幅な延長は避け、臨床症状及び炎症マーカーを十分にモニタリングしながら徐々に延長する等の慎重な対応が必要と考えることを説明した。

機構は、推奨用法・用量で本剤の効果が不十分な場合には、投与間隔を短縮することで効果の増強を図ることが可能であることは理論的には理解できるが、現時点では投与間隔を短縮した際の有効性及び安全性は十分に確認されていないことから、少なくとも RA 及び pJIA については添付文書に投与間隔の短縮に係る規定を設けることは適切ではないと考えており、今後情報を集積した上でその有効性、安全性、適切な調整方法等をさらに検討する必要があると考える。一方、sJIA については、RA 及び pJIA と同様に投与間隔の短縮を支持する科学的根拠は十分に示されていない段階ではあるものの、疾患の重篤性、治療の緊急性等も考慮した上で添付文書への記載の必要性を慎重に検討する必要があると考えるため、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。また機構は、本剤の総曝露量が長期的な安全性にどのような影響を及ぼすかは現時点では不明であるため、可能な限り曝露量を抑えることが望ましいと考えており、本剤投与後に継続的な病態の改善がみられた際の投与間隔の延長方法、休薬の是非等についても今後さらに検討されることが望ましいと考える。

(3) 安全性について¹⁹

1) 比較的良好にみられる有害事象、重篤な有害事象等について

① 感染症について

i) 感染症全般に係る注意喚起について

機構は、国内臨床試験で発現した感染症及び寄生虫症の有害事象について整理して示すとともに、本剤投与により炎症性マーカーが抑制されることで感染症の発見が遅れ重篤化する可能性があることを踏まえ、添付文書（案）において感染症に係る十分な注意喚起が行われているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2011年11月時点（安全性データカットオフ、以下同様）で、国内 RA、pJIA 及び sJIA 安全性評価対象例における感染症及び寄生虫症の有害事象及び副作用発現頻度は下表のとおりであり、本剤投与後に感染症が比較的高頻度に発現していること、また、比較対照群をおいた RA の3試験では本剤群における感染症の発現頻度が比較対照群に比べ高く（下表）、重症度も高かったこと、本剤投与により肺炎、敗血症等の重篤な感染症が報告されていることから、本剤においては感染症が最も注意すべき有害事象と考えている旨を説明した。

表 国内安全性評価例における感染症及び寄生虫症の発現頻度

	RA	pJIA	sJIA
有害事象	83.0% (499/601 例)	94.7% (18/19 例)	80.5% (103/128 例)
副作用	78.0% (469/601 例)	89.5% (17/19 例)	78.9% (101/128 例)
重篤な有害事象	肺炎（細菌性肺炎含む）25 例 27 件、帯状疱疹 12 例 12 件、蜂巣炎 11 例 12 件等	肺炎 1 例 1 件、重症筋無力症 1 例 1 件	胃腸炎 6 例 7 件、肺炎 5 例 8 件等

表 比較対照群を設定した臨床試験における感染症及び寄生虫症の発現頻度

	本剤群		比較対照群		
	4 mg/kg	8 mg/kg	プラセボ	既存治療	MTX
MRA009JP 試験	22.2% (12/54 例)	23.6% (13/55 例)	16.7% (9/54 例)	－	－
MRA012JP 試験	－	58.0% (91/157 例)	－	51.0% (74/145 例)	－
MRA213JP 試験	－	39.3% (24/61 例)	－	－	25.0% (16/64 例)

また申請者は、本剤投与により CRP 産生等の急性期反応が抑制され、感染症に伴う症状も抑制されるため感染症の発見が遅れ重篤化する可能性があることから、本剤投与時には感染症を発現していないか否かを十分見極めることが重要であり、感染症を合併している患者ではその治療を行った後に投与を開始する必要があること、患者に対しても感染症が疑われ

¹⁹ 本剤の安全性については主に、評価資料である国内臨床試験及び申請時点までに終了し参考資料として提出された海外臨床試験（LRO300、LRO301、LRO301A、LRO320）とこれらの試験の継続投与試験の中間報告（2007年8月カットオフ）における安全性情報（計1110例）に基づいて検討し、必要に応じて申請時点で未終了又は申請後に開始された RA、pJIA、sJIA を対象とする臨床試験、その他の疾患の臨床試験、治験外提供データ等を含む全ての MRA 安全性評価症例より集積された重篤な有害事象に関する情報（約4600例、2007年9月カットオフ）に基づいて検討した。

る症状がある場合は速やかに担当医師に相談するよう指示を行うことが重要であると考え、旨を説明し、これらの対処が適切になされるよう、添付文書には、警告として、本剤投与により重篤な感染症があらわれること、本剤の作用の影響により感染症の発見が遅れ重症化する恐れがあること等を記載するとともに、禁忌及び慎重投与の項にそれぞれ「重篤な感染症を合併している患者」及び「感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者」を記載し、さらに重要な基本的注意として、本剤の投与に先立ち感染症の有無を確認すること、感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること等を記載する予定である旨を回答した。

機構は、これらの注意喚起に加え、例えば各臨床試験で設定された免疫不全に係る除外基準（白血球数 $3500/\text{mm}^3$ 未満、好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）を製造販売後にも適用し、感染症発現リスクの高い患者を本剤の投与対象から除外する必要性はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、好中球数については、sJIA を対象とした国内臨床試験で好中球数の一時的な減少が認められたため、sJIA の臨床試験でのみ除外基準を設定したこと、白血球数については、第 I 相試験で好中球の一時的な減少が認められたこと、リンパ球数については、EB ウイルス再活性化により死亡した症例の初回投与直前のリンパ球数が $304/\text{mm}^3$ と非常に低値であったことから、RA、pJIA 及び sJIA の国内臨床試験においてこれらの検査値に係る除外基準を設定した旨を説明した。その上で申請者は、国内臨床試験では初回投与前の白血球数及び好中球数が基準を下回った症例はなく、該当患者へ本剤を投与した際の安全性データは得られていないが、これまでに発熱性好中球減少症や骨髄抑制等の有害事象は発現していないことから、本剤投与後のこれら検査値の変動には注意する必要があるものの、現時点では市販後の安全対策として白血球数及び好中球数に係る除外基準を設定する必要はないと考えていること、一方、リンパ球数については RA 患者では 601 例中 16 例、sJIA 患者では 128 例中 2 例が基準以下に該当し、このうち 4 例で重篤な感染症（EB ウイルス感染、上気道炎、帯状疱疹及び肺炎各 1 例）が発現しており、リンパ球数が低値を示す患者では感染症のリスクが高いと考えられることから、添付文書の重要な基本的注意の項に、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\text{mm}^3$ ）は投与を開始しないことを追記したいと考える旨を回答した。

機構は、これらの感染症に係る注意喚起（案）は現時点では妥当なものであると考えるが、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た上で、さらなる注意喚起の必要性を今後とも検討していく必要があると考える。

ii) 結核について

機構は、RA を対象とした MRA214JP 試験において 3 例²⁰の結核（肺結核 2 例、粟粒結核 1 例）が認められていることから、IL-6-IL-6 受容体相互作用の阻害が TNF- α に及ぼす影響

²⁰ 20 年 月カットオフの安全性評価例のデータによれば、当該症例に加えて海外臨床試験（WA18695 試験）において結核 1 例の発現が認められている。

を考察した上で、本剤についても TNF 阻害剤と同様に、結核スクリーニングの義務化、抗結核剤の予防投与等を添付文書に規定する必要はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、TNF 阻害剤投与による結核の発症は、TNF- α の作用を阻害することにより肉芽形成が阻害され、潜在感染として肉芽中に封じ込められていた結核菌が再活性化することにより起るものと考えられている (Ehlers S et al, *J Rheumatol* 32:35-39, 2005) が、IL-6 については結核菌感染時の肉芽形成への関与を示唆する報告はなく、直接的に TNF- α の産生に影響を及ぼすとの報告も確認されていないこと、また、MRA214JP 試験で結核を発症した 3 例のうち 1 例はガフキー検査の結果が陽性であるため結核と診断されたが詳細は不明であり、他の 2 例については、1 例は本剤投与前からツベルクリン反応が強陽性であり、1 例は治験参加前の CT にて炎症性と考えられる索状影と結節影が確認されていたことからいずれも潜在感染例であった可能性があるものの、TNF 阻害剤による結核は比較的投与初期に好発している<中央値 12 週、1~52 週 (Joseph K et al, *N Engl J Med* 345:1098-1104, 2001)> のに対し、当該 3 例の発症時期は本剤投与 1 年半~2 年半後であることから、本剤による結核の発症機序は肉芽中結核菌の放出によるものとは異なる可能性が高いと推察されること、さらに、本邦での治験に参加した 748 例中、結核の既往を有する症例が 14 例認められたが、いずれの症例においても本剤投与期間中抗結核薬の併用はなく結核の再発は認められていないことを勘案すると、本剤については潜在感染例に対する結核症状の顕在化リスクを示唆する根拠はないと考える旨を説明した。以上より、感染症全般に対する対応として胸部 X 線写真撮影を含む感染症のスクリーニング検査を実施し、胸部 X 線写真上陳旧性肺結核が疑われる症例、ツベルクリン反応陽性例、結核既往例等の患者背景を確認することは重要であると考え、他の感染症と区別して結核に限定した予防措置、注意喚起等を行うことは現時点では不要と考える旨を説明した。

機構は、現時点では本剤の結核顕在化リスクを示唆する明確な根拠はないものとするが、IL-6 のシグナル伝達阻害が TNF- α の動向に及ぼす影響は不明確であることも踏まえ、結核に対する予防措置等の必要性については専門協議での検討を踏まえ判断することとしたい。

iii) EB ウイルス感染症について

機構は、RA を対象とした MRA009JP 試験において EB ウイルス感染症による死亡例 (1 例)が発現していることを踏まえ、EB ウイルス感染症に対する注意喚起の必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、当該症例は EB ウイルス量増加の既往があり、本剤投与前より血清中の EB ウイルス DNA が検出され、著しい EB ウイルスの再活性化を示すとされる EADR-IgG 抗体価が基準値の 640 倍と高値であったことより、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) であったと考えられ、本剤が EB ウイルスの再活性化に関与した可能性は否定できないものの、本剤の EB ウイルス感染症発症リスクを示唆する事例ではないと考えることを説明した。また、当該症例のリンパ球数が $304/\text{mm}^3$ と非常に低値であったことを踏まえ、臨床試験の除

外基準にリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満を規定して以後は、重篤な潜伏感染の顕在化は認められていないことから、前述のとおり、市販後にもリンパ球数減少に係る注意喚起を設けることによりウイルス等の感染又は潜伏ウイルス等の再活性化リスクを軽減し得ると考えられること、さらに CAEBV に関しては、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫等の症状が sJIA、キャッスルマン病をはじめとするリウマチ性疾患と類似することから本剤の投与に際しては十分な鑑別が必要と考えるが、感染症全般に係る重要な基本的注意として、投与開始に際し原疾患の臨床症状と感染症との鑑別を十分に行う旨を記載していることから、現時点では EB ウイルス感染症、CAEBV 等に特記した注意喚起は不要と考える旨を説明した。

機構は、結核、CAEBV 等についても、感染症全般に係る注意喚起により対処し得るとの申請者の見解については一定の理解はするものの、再活性化を来とし得る感染性疾患の既往を有する患者への本剤の投与は慎重を期す必要があると考えることから、より踏み込んだ対応の必要性について専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

② 抗体産生について

機構は、本剤の投与量、投与回数等と抗 MRA 抗体の発現との関連、また抗体発現時の有効性及び安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外 RA・pJIA（4 週に 1 回投与）及び sJIA（2 週に 1 回投与）安全性評価例において抗 MRA 抗体陽性は 57/1110 例（中和型 20 例、IgE 型 45 例、両抗体陽性 8 例）に認められており、①投与量別の発現頻度は、下表のとおりであり、中和型抗体、IgE 型抗体のいずれにおいても用量依存的な低下が認められたこと、②投与回数別の発現例数は、中和型抗体では 1 回目投与後に 2 例、3 回目投与後に 2 例、4 回目投与後に 12 例等、IgE 型抗体では 1 回目投与後に 10 例、2 回目投与後に 15 例、3 回目投与後に 9 例、4 回目投与後に 5 例であったこと、③抗 MRA 抗体（中和型又は IgE 型）が陽性となった全 56 例（投与前発現例 1 例を除く）のうち、抗体発現時までの血清中 MRA トラフ濃度が継続的に定量限界未満であった症例は 37 例であったことなどを勘案すると、抗 MRA 抗体は本剤低用量投与において投与初期に発現する傾向があり、血清中 MRA 濃度が定量下限値未満の症例で発現リスクが高いと考えられる旨を説明した。また、有効性への影響については、理論的には中和型抗体の発現により効果が減弱することが考えられるものの、現時点までに抗体発現後に有効性が低下した症例は確認されておらずその影響は不明であること、安全性への影響については、IgE 型抗体では理論的にアナフィラキシーとの関係が考えられるが、IgE 型抗体が陽性であった 45 例中アナフィラキシー症状が認められたのは 7 例であり、陽性例全例に必ずしもアナフィラキシーが発現しているわけではないこと、また、現時点ではアナフィラキシーを除き抗体発現例に特異的な有害事象は認められていないことを説明した。

表 抗 MRA 抗体の発現頻度の用量間の比較

	MRA 2 mg/kg	MRA 4 mg/kg	MRA 8 mg/kg
n	145	177	788
中和型	11 (7.6)	3 (1.7)	6 (0.8)
IgE 型	11 (7.6)	10 (5.6)	23 (2.9)

例数 (%)

機構は、MTX 等の併用による本剤の抗体産生への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、RA を対象とした海外 LRO301 試験において、本剤群単独群と MTX 併用群 (MTX10～25mg/週併用) の抗 MRA 抗体発現頻度を比較したところ、下表のとおり、MTX 併用群では本剤単独群に比べ抗体発現頻度が低下することが示唆されたが、抗 MRA 抗体の発現は本剤高用量投与において低下し、申請用量である本剤 8 mg/kg 単独群における抗体発現のリスクは MTX 併用群と同様に低かったことを踏まえると、本剤の抗体産生リスクを低減する観点から、本剤に MTX 等を併用する必要性はないと考える旨を説明した。

表 LRO301 試験における抗 MRA 抗体の発現頻度

	MRA 2 mg/kg	MRA 4 mg/kg	MRA 8 mg/kg	MRA 2 mg/kg + MTX	MRA 4 mg/kg + MTX	MRA 8 mg/kg + MTX
n	53	54	52	52	49	50
中和型	10 (18.9)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
IgE 型	9 (17.0)	7 (13.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

機構は、現時点では抗体発現による影響を結論付けることは困難であり、抗体産生のリスク因子、並びに抗体発現時の有効性、安全性、薬物動態等への影響について、今後とも情報を集積・精査した上で検討を行うとともに、これらの検討結果が医療現場に適切に情報提供されることが重要であると考ええる。また、本剤投与時に抗体検査を全例で行うことは困難と思われるが、少なくとも投与時反応等の発現時には可能な限り抗体検査を実施し、抗体発現との関係についてさらに検討することも必要と考える。

③ 投与時反応及びアナフィラキシーについて

機構は、国内外臨床試験で発現した投与時反応及びアナフィラキシーについて整理し、特にアナフィラキシーを回避するために講じ得る対策及び発現時の対処法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外 RA・pJIA 安全性評価例において、投与時反応は 150/964 例 (15.6 %) (うち国内症例は 91/620 例 (14.7 %)) に認められ、投与回数別の発現頻度は 1 回目投与時に 56/964 例 (5.8 %) と最も高く、2 回目投与以降は最大 3.2 % であったこと、同様に国内外 sJIA 安全性評価例 146 例における投与時反応は 30/146 例 (20.5 %) (うち国内症例は 22/128

例（17.2 %）に認められ、投与回数別の発現頻度は1回目投与時に12/146例（8.2 %）と最も高く、2回目以降は最大6.3 %であったこと、また、アナフィラキシー（アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、過敏症を含む）については、国内外RA・pJIA及びsJIA安全性評価対象例1110例のうち13例に認められ、9例（RA7例、sJIA2例）は因果関係が否定されず、このうち国内で認められたのはRA1例、sJIA2例であったこと（ただし、国内臨床試験では中止基準に抗MRA抗体陽性が含まれているため、発現例数が少ない可能性あり）、因果関係が否定できない9例のうち、7例はアナフィラキシー症状発現時もしくはその4週後に抗MRA抗体（IgE型）が陽性であったが、2例は陰性であり、発現時期はいずれも投与開始早期（2～5回）であり、点滴開始20～30分後に発現し、1時間以上経過後に発現した症例はなかったこと、さらにIgE型が陽性であった症例は45例認められたが、アナフィラキシー症状が認められた症例はそのうち7例であったことなどを説明した。

また申請者は、アナフィラキシーを回避するための対策について、アナフィラキシーが発現した症例でIgE型抗体陽性例が多いものの、必ずしも抗体発現例だけで認められているわけではなく、逆に抗体発現例すべてにアナフィラキシーが発現しているものでもないことなどから、抗体の測定を定期的に行うこと等よりも、アナフィラキシーの発現を前提とした点滴方法、さらに症状発現時に適切な対処をすることが重要であると考えており、これを踏まえ、添付文書には、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと、血清中MRAトラフ濃度が定量下限値未満の状態が継続されると抗MRA抗体が発現する可能性が高くなるため用法・用量を遵守すること、投与開始時は患者の状態を十分観察しながら徐々に点滴を開始すること、アナフィラキシーショック等が発現した場合は本剤の投与を中止し、エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等の薬物治療や緊急処置を直ちに実施できるよう準備しておくこと等を記載し注意喚起する予定である旨を説明した。

機構は、上記回答を了承した。

④ マクロファージ活性化症候群（MAS）について

機構は、sJIAでは重症例、悪化例とは病態の異なるマクロファージ活性化症候群（MAS）を併発する場合があります、現在実施中のsJIAを対象とした一般臨床試験（MRA324JP）では2007年9月までにMAS発症が2例に認められ、このうち1例は死亡していることを踏まえ、本剤投与によりMASが誘発される可能性、及びMAS発症時の本剤投与の可否について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、MASはTNF- α 、IL-1、IFN- γ 、IL-6等が過剰産生されるサイトカインストームが病態を形成していると考えられているが、その病因は解明されておらず、本剤による誘発の可能性を議論することは困難であるものの、本剤の投与を延期もしくは中止しなければならない場合に原疾患の増悪を来とし惹起される可能性、本剤投与中に感染症を発症し惹起される可能性、本剤投与によるIL-6のシグナル阻害によりTNF- α 、IL-1、IFN- γ 等に何らかの

影響が生じ惹起される可能性等も否定はできないと考える旨を説明した。また、MAS 発症時の本剤の投与に関しては、IL-6 の抑制のみで MAS の病態を抑制できるとの根拠はなく、本剤投与時には MAS の臨床症状や検査所見が軽度となり、適切な対処が困難となることも想定されることから、MAS 発症時には本剤の投与開始は避けるべきであり、本剤投与中に MAS が発症した場合も、速やかに MAS に対する治療（ステロイドパルス療法やシクロスポリン投与等）を開始し、MAS から離脱するまでは本剤の投与を中止することが適切と考える旨を説明し、添付文書等においてもその旨を注意喚起する予定であることを併せて回答した。

機構は、本剤が MAS を誘発する可能性については今後情報を集積し、慎重に検討する必要があると考える。また、本剤投与中に MAS が発症した場合には本剤の投与を中止し、MAS の治療を優先すべきとの見解には異論はないが、MAS 離脱後の本剤の投与に関しては、MAS の致死的な経過を考慮し、投与禁忌等のより強い注意喚起をすべきではないか、専門協議において議論することとしたい。

⑤ 脂質代謝異常について

機構は、国内成人 RA 安全評価例においては血中コレステロールの増加が 45.8% (275/601 例) に認められるなど、本剤投与後に脂質系検査値の増加が認められていることから、本剤による脂質代謝異常について機序を考察するとともに、当該事象が心血管系イベントのリスクを増加させる可能性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本剤の非臨床試験では脂質系の検査値異常は認められていないが、公表論文ではヒト肝細胞由来 HEP G2 細胞を IL-6 で処理することにより細胞内のトリグリセリド、コレステロール等が低下すること (Ettinger WH et al, *Arterioscler Tromb* 14:8-13, 1994)、アカゲザルへの rhIL-6 投与により総コレステロールの減少が認められること (Ettinger WH et al, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50:M137-M140, 1995) などが報告されていることから、臨床試験においては、原疾患に起因する IL-6 の増加の影響により減少していた脂質系の検査値が本剤投与により増加した可能性が考えられることを説明した。また、RA の国内比較試験において総コレステロール、LDL コレステロール及び中性脂肪の平均値は本剤投与開始後に増加しているものの、いずれも 12 週以降は基準値上限付近で安定化していること、さらに国内 RA 安全性評価症例のうち虚血性心疾患を発現した 6 例について、脂質関連検査項目（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、Atherogenic index）の推移とイベント発現時期との関係を検討したところ、本剤投与 1 回後にイベントが発現した 1 例についてはその関係を評価することは困難であったが、他の 5 例については、いずれも本剤投与後に脂質関連検査項目（総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール等）の増加を認めているもののイベント発現時点まで極端な高値を示し続けた症例はなかったこと、また 1 例は治験前より冠動脈狭窄を認め、3 例は冠動脈危険因子を有するハイリスク例であったことから、これらの症例での心血管イベントの発現と本剤投与後の脂質系検査

値の増加との間に明らかな関連性はないと考えられることなどを勘案すると、現時点では本剤投与により心血管イベントのリスクが増加する傾向は示されていないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では上記の回答を了承するが、RA では少量ながらもステロイド剤の使用頻度が高く、ステロイド剤の副作用として高脂血症が認められること、RA 自体も冠動脈危険因子である可能性が示唆されていること（Solomon DH et al, *Circulation* 107:1303-7, 2003）などを踏まえると、本剤投与による脂質関連検査値異常とこれらの危険因子が重なることにより心血管イベントの発現リスクが高まる可能性も否定できないと考えることから、本剤投与が心血管イベントの発現に及ぼす影響については引き続き慎重な検討が必要であり、製造販売後調査等において長期的な検討を行う必要があると考える。

⑥ 胸膜炎について

機構は、国内 RA 安全性評価症例において胸膜炎が 5 例に認められていることから、本剤との関連性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、当該症例 5 例中 3 例はいずれも確定診断はなされていないものの、その臨床所見、経過等から 2 例は RA に伴う胸膜炎、1 例は薬剤性 BOOP と考えられ、他の 2 例は詳細不明（ただし 1 例はステロイドで治療されており非感染性の可能性が高く、1 例は抗生剤治療のみのため感染症と考えられる）であることを説明し、本剤との関連性は明らかではないが、非感染性が疑われる事例が報告されていることを踏まえると、本剤投与中に胸膜炎が発現した場合には感染性か否かの鑑別が重要であると考えことから、添付文書の「重要な基本的注意」の項にその旨を記載し注意喚起する予定としていることを説明した。

機構は、胸膜炎の合併はリウマチ肺の一つとして一般的に臨床現場で認められる事象（Koopman W J et al, *Arthritis and Allied Conditions 14th ed.* p1113-1114）であるものの、上記事象は本剤と遊離 IL-6 受容体による免疫複合体の形成及び補体活性化が何らかの影響を及ぼして発症した可能性も否定はできないと考える。

また、因果関係は不明であるものの国内外安全性評価症例において 6 例 6 件で「Ⅲ型免疫複合体反応」が認められていることなども踏まえると、本剤投与による新たな自己免疫疾患の発症の可能性にも今後注意すべきと考えられ、製造販売後調査において情報を収集する必要があると考える。

⑦ 心臓障害について

機構は、RA 安全性評価症例において重篤な不整脈・虚血性心疾患等の心臓障害が認められていることを踏まえ、本剤との関連性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、国内外安全性評価症例 1110 例において重篤な心臓障害が 14 例 15 件（国内 RA : 10 例 11 件、海外 RA : 3 例 3 件、国内 sJIA : 1 例 1 件）に認められ、このうち国内 RA 患者で発現した 5 件（狭心症、急性心筋梗塞、心室性頻脈、動悸、急性冠動脈症候群各 1 例）では因果関係

が否定されていないが、これらの症例の多くでは既往歴や合併症に心疾患、高血圧等の病歴を有することから、現時点では本剤投与との関連性は明らかではないと考えているものの、因果関係の否定できない重篤な事象が認められていることを勘案し、添付文書の「重要な基本的注意」の項に本剤の治療に際しては、必要に応じ心電図検査を行い、心疾患を合併している患者に投与する際には定期的に心電図検査を行う旨を記載するとともに、製造販売後調査において心臓障害の発現頻度を確認する予定としていることを説明した。

機構は、上記回答を概ね了承した。

⑧ 消化管穿孔のリスクについて

機構は、海外で実施中の臨床試験で消化管穿孔症例が集積し、治験薬概要書等の改訂、海外規制当局からの照会が行われていることを踏まえ、本剤との関連性及び添付文書等での注意喚起の必要性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、国内外 RA 安全性評価例 945 例及び Roche 実施試験における安全性評価例 3545 例計 4490 例において、14 例 15 件（上部消化管穿孔 5 例 5 件、下部消化管穿孔 10 例 10 件）発現していることを説明し、上部消化管穿孔を発現した 5 例については、NSAIDs 及びステロイド剤の投与にもかかわらず制酸剤が投与されていない（4 例）、内視鏡検査が施行されている（1 例）など、本剤以外のリスク因子があることから、現時点では本剤が直接的な原因であるとは考え難いこと、一方、下部消化管穿孔を発現した 10 例については、1 例はクローン病の症例であり、内視鏡検査も施行されていることから二次的に発現した事象である可能性が高いこと、他の 9 例では全例で NSAIDs またはステロイド剤（7 剤で両剤併用）が併用されており、RA 患者への NSAIDs 又はステロイド剤の使用により潰瘍、大腸炎等の下部消化管病変が報告されていること（松本主之ら、*胃と腸* 35:1147-1158, 2000、Bombardier C et al, *N Engl J Med.* 343:1520-1528, 2000、Laine L et al, *Gastroenterology* 124:288-292, 2003）、S 状結腸憩室膿瘍穿孔はステロイド剤の投与と関連が強いとの報告があること（Mpofu S et al, *Ann Rheum Dis.* 63:588-590, 2004）等を踏まえると、いずれもリスク因子を有する症例であったと考えられるが、7/10 例は憩室（S 状結腸 3 件、その他大腸 4 件、）に発現していることを勘案すると、本剤の感染症発現リスクの影響により憩室炎を悪化させ、穿孔に至らしめた可能性も否定はできないものと考えている旨を説明した。以上より、申請者は、上部消化管穿孔については現時点では特段の注意喚起は要しないと考えているが、下部消化管穿孔については、憩室を有する症例では本質的に憩室炎を発症しやすいと考えられることから、添付文書において、「腸管憩室のある患者」には慎重に投与することを明示し、さらに重要な基本的注意として、腹痛・発熱等が発現し憩室炎・穿孔が疑われる場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなどの適切な処置を行う旨を記載すること等により、注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、現時点においては消化管穿孔に係る因果関係の検討、注意喚起（案）に大きな問題はないと考えるが、消化管穿孔は死亡に至る恐れのある重篤な事象であることから、製造

販売後調査等において背景因子等も含めて情報を集積し、本剤との関連性を慎重に検討する必要があると考える。

⑨ 悪性腫瘍について

機構は、本剤投与後に悪性腫瘍を発現した症例について整理し、本剤による悪性腫瘍発現リスクについて申請者の見解を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外 RA 安全性評価例 945 例及び Roche 実施試験における安全性評価例 3545 例計 4490 例（プラセボ投与群を除く、ブラインドが維持されている症例は含む）において発現した因果関係を問わない全悪性腫瘍は固形癌が 57 件、血液癌が 2 件（このうち国内症例は 14 件及び 2 件）であり、固形癌のうち頻度の高いものは、乳癌 10 例、肺癌 9 例、子宮癌 8 例等であったこと、sJIA については国内で急性骨髄性白血病 1 件（治験外提供）が報告されているが因果関係は否定されていること、pJIA では現時点で国内外ともに悪性腫瘍の発現例はないことを説明した。また、上記国内外 RA 患者 4490 例における悪性腫瘍の発現率をスウェーデンの大規模 RA 患者コホート²¹と比較したところ、固形癌全体では本剤試験での発現率が有意に低く（本剤試験での発現率<8.21 event (E) /1000patient・year (PY) > に対する RA コホートでの発現率<11.37 E/1000PY>の比[95%信頼区間]:0.722[0.556-0.938]）、癌腫別では、個々の発現例数が少ないことから解釈には注意を要するものの、子宮癌（本剤試験での発現率<1.15E/1000PY>に対する RA コホートでの発現率<0.39E/1000PY>の比[95%信頼区間]:2.925 [1.429-5.988]）を除き有意差は認められなかったこと、子宮癌についても、本剤試験における 8 例の発現部位は子宮体癌 1 例、子宮頸癌 5 例（うち 1 例は子宮頸部上皮有棘細胞癌）、部位不明 2 例と必ずしも一定の傾向はなく、子宮頸癌の 1 例及び部位不明の 1 例は二重盲検試験中で投与群が不明であるなど、そのリスクを示す段階には至っていないと考えられることなどから、有害事象として悪性腫瘍の報告はあるものの、現時点では本剤投与による悪性腫瘍発現リスクを示唆する明らかな根拠はないと考える旨を説明した。なお申請者は、今後、製造販売後調査等において悪性腫瘍の発生状況を確認し、本剤投与と悪性腫瘍発現との関係をさらに検討する予定である旨を併せて回答した。

機構は、現時点では本剤投与による悪性腫瘍発現リスクは明らかではないとの申請者の見解に異論はないが、今後、国内外での大規模かつ長期的な検討により、その関連性を明確にしていく必要があると考える。

2) 新たに追加された海外臨床試験等の安全性データについて

機構は、申請時に実施中または申請後に開始された RA、pJIA、sJIA を対象とする海外臨床試験等の安全性情報を提示し、申請時及び審査時に提出されている安全性情報と比較して、安全性プロファイルに差異がないか説明するよう求めた。

²¹ 2003 年までに RA と診断された 53067 例を対象とする悪性腫瘍発現率の調査であり、抗 TNF 製剤投与例は 4160 例である。

申請者は、申請時時点で実施中又は申請後に開始された RA、pJIA、sJIA を対象とする臨床試験は下表のとおりであり、申請時及び審査時に提出された国内外試験における安全性評価症例（1110 例 [RA：945 例、pJIA：19 例、sJIA：146 例]）と下表の試験を併合した MRA 安全性評価例（併合後計 4667 例 [RA：4502 例、pJIA：19 例、sJIA：146 例]）、さらに治験外提供例及び RA、pJIA、sJIA 以外の疾患（約 200 例）において、2007 年 9 月時点までに下表に示す死亡例及び重篤な有害事象が集積されていることを説明した。

表 安全性情報が新たに追加された主な国内外臨床試験の内容

対 象 疾患	試験名	試験デザイン	被験薬投与方法	被験者数	投与期間
RA	WA17822 海外	二重盲検比較 (プラセボ、用量 間) MTX 併用	プラセボ、4、8mg/kg 4 週間隔	P 群：204 例 4 群：212 例 8 群：206 例	24 週間
RA	WA17823 海外	二重盲検比較 (プラセボ、用量 間) MTX 併用 引き続きオープン 試験	二重盲検試験期間 プラセボ、4、8mg/kg 4 週間隔 オープン期間 8mg/kg 4 週間隔	P 群：392 例 4 群：399 例 8 群：399 例	二重盲検期試験 52 週 オープン試験 1 年間（52 週）
RA	WA18062 海外	二重盲検比較 (プラセボ、用量 間) MTX 併用	プラセボ、4、8mg/kg 4 週間隔	P 群：160 例 4 群：163 例 8 群：175 例	24 週間
RA	WA18063 海外	二重盲検比較 プラセボ対照 DMARDs 併用	プラセボ、8mg/kg 4 週間隔	P 群：414 例 MRA 群：802 例	24 週間
RA	WA17824 海外	Main study 二重盲検比較 MTX 対照 Sub-study 二重盲検比較 MTX 対照 プラセボ対照	Main study MRA8mg/kg 投与群 MTX 投与群 Sub-study MRA8mg/kg 投与群 MTX 投与群 プラセボ投与群 4 週間隔	Main study MRA 群：288 例 MTX 群：284 例 Sub-study MRA 群：92 例 MTX 群：88 例 プラセボ投与群： 101 例	Main study 24 週間 Sub-study 24 週間
RA	WA18695 海外	オープン (長期投与試験) WA17822 の継続	8mg/kg 4 週間隔	両試験を併せて 2439 例	264 週 (継続中)
RA	WA18696 海外	オープン (長期投与試験) WA18062、 WA18063、 WA17824 の継続	8mg/kg 4 週間隔		264 週 (継続中)
RA	MRA225JP 国内	オープン	8mg/kg 上限 4 週間隔	目標 20 例	1 年以上

表 国内外 MRA 安全性評価例における死亡及び重篤な有害事象

	国内 RA 及び pJIA 安全性評価症例	海外 RA 安全性評価症例	国内及び海外 sJIA 安全性評価症例	RA、pJIA、sJIA 以外の疾患
死亡例数	4	28	4	10
事象名 (因果関係を否定できない事象は下線で示した)	[MRA009JP 試験] <u>EB ウイルス感染</u> [MRA214JP 試験] <u>肺線維症/気管支肺炎</u> <u>スペルギルス症、胃癌</u> [MRA225JP 試験] <u>腎機能の悪化/心不全</u>	[WA17823 試験] <u>気管支肺炎、クモ膜下出血、敗血症、胃腸感染、肺塞栓症</u> [WA17824 試験] <u>心肺停止、消化管穿孔、心筋虚血</u> [WA18063 試験] <u>縦隔炎/敗血症、出血性卒中</u> [WA18695 試験] <u>胃癌、心筋梗塞、急性心筋梗塞</u> [WA18696 試験] <u>心不全、死亡、特発性進行性多発ニューロパシー、憩室穿孔/腸管虚血、β 溶血性レンサ球菌感染、慢性閉塞性肺疾患、心筋梗塞、心筋梗塞、急性腎不全、自殺既遂、敗血症性ショック、細菌性気管支炎、肺炎</u> [LRO300 試験] <u>心筋虚血</u> [LRO301 試験] <u>肺の悪性新生物</u>	[MRA324JP 試験] <u>食食細胞性組織球症、心アミロイドーシス</u> [治験外提供] <u>急性骨髄性白血病、若年性関節炎</u> (いずれも国内)	[治験外提供] <u>心不全 (国内)、多発性骨髄腫、死亡、心不全 (以上、海外)</u> [MRA006JP 試験 (国内)] <u>骨髄異形成症候群</u> [LRO310 試験 (海外)] <u>急性腎不全、敗血症、口腔内出血/無力症、神経学的症状/肺炎/胆嚢炎、不全対麻痺</u>
重篤な有害事象	866 例 1300 件		59 例 106 件	55 例 108 件
重篤な副作用	341 例 452 件		40 例 70 件	23 例 35 件
重篤な副作用の主な事象名	肺炎 52 件、蜂巣炎 28 件、帯状疱疹 19 件、尿路感染 7 件、憩室炎、細菌性関節炎、敗血症各 6 件、腎盂腎炎、間質性肺疾患、気管支炎、骨髄炎、好中球減少各 5 件等		肺炎 8 件、関節炎、ALT 増加、AST 増加各 4 件等	胃腸出血、肝機能異常、蜂巣炎各 2 件等

また、申請者は、国内外安全性評価例（1110 例）と MRA 安全性評価例（4667 例）を比較した場合、① RA 患者での重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 264.6 及び 186.6 E/1000PY であり、器官別大分類について、MRA 安全性評価例に比べ国内外 RA 安全性評価例で発現率が高かったものは、感染症および寄生虫症（国内外安全性評価例 64.0、MRA 安全性評価例 48.5 E/1000PY、以後同様）、免疫系障害（5.0、2.6）、眼障害（5.5、1.9）、肝胆道系障害（6.6、3.5）、皮膚および皮下組織障害（5.0、2.2）、筋骨格系および結合組織障害（57.5、24.1）、臨床検査（15.6、4.9）、障害、中毒および処置合併症（29.7、19.3）であり、一方、MRA 安全

性評価例で発現率が高かったものは、心臓障害（7.1、10.4）及び血管障害（3.0、6.1）であったこと、② pJIA 患者での重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 134.0、132.4 E/1000PY と差が認められず、器官別大分類ごとの発現率も同様であったこと、③ sJIA 患者での重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 392.1、385.2 E/1000PY と差が認められず、器官別大分類ごとでは眼障害の発現率（8.5、28.1 E/1000PY）が併合安全性評価例で高かったことを説明し、重篤な有害事象の発現率は個々の器官別大分類において差が認められたものの、特筆すべき有害事象は認められず、安全性プロファイルに大きな差はないと考えられる旨を説明した。

機構は、追加された海外臨床試験等の安全性データに基づき、本邦の添付文書に反映すべき事項がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、①海外臨床試験では、本剤単独群に比較し DMARDs（主に MTX）併用群においてトランスアミナーゼの上昇がより高頻度で認められており、これは海外試験では国内試験と比較し高用量の MTX が併用されていることによる影響とも考えられるものの、本邦においても市販後に DMARDs と併用されることが想定されることを勘案し、重要な基本的注意において、肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意する旨、その他の注意として、海外試験においてトランスアミナーゼ値の一過性の上昇が認められており、本剤単独群に比較し DMARDs 併用群でより発現頻度が高い旨を追記すること、②海外試験の本剤 8mg/kg 群及び本剤 8mg/kg+DMARDs 群における 1.0×10^9 /L 未満（グレード 3 又はグレード 4）の好中球減少の発現頻度はそれぞれ 3.1%（9/287 例）及び 3.4%（54/1579 例）と国内 RA+pJIA 試験（本剤 8mg/kg 群 9/620 例）に比べ重症度、頻度ともに高く、重篤な感染症発現との関連は特に認めなかったものの、低値を持続した症例が認められており、国内においても例数は少ないものの同様に低値を持続した症例が存在することから、副作用の項に、一過性の好中球減少が認められ、まれにグレード 3 以上で継続した症例が報告されている旨を追記すること、③海外試験では因果関係の否定できない感染症による死亡例が 5 例（胃腸感染、肺炎、縦隔炎/敗血症、細菌性気管支炎、 β 溶血性レンサ球菌感染各 1 例）集積されていることを踏まえ（国内では EB ウイルス感染症の 1 例）、警告及び重大な副作用の項に、場合によっては致死的な経過をたどることがある旨を追記することを説明した。

機構は、上記事項の添付文書への追記は妥当なものであると考える。また、今後得られる海外臨床試験及び海外市販後の安全性データにも十分に留意し、適切な安全性対策を講じていく必要があると考える。

3) 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤では結核等の重篤な感染症、心血管系への影響、悪性腫瘍等の副作用が発現する可能性を否定できず、長期の安全性については未知の点も多いこと等を踏まえ、TNF- α 阻害剤で実施している製造販売後での対応と同様の対応をとり、本剤の適正使用の推進及び

安全性の検討を進めていくことが不可欠であると考えており、医師及び患者全例を登録して実施する大規模使用成績調査、悪性腫瘍の発現等についても適切にフォローする3年以上の長期特別調査、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、患者に対してリスクとベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等が必要であり、市販後に収集された情報を整理して臨床現場へ提供し、適正使用に役立てていくことが重要であるとする。

この点について機構は、より詳細な計画を早急に検討するよう申請者に求めており、市販後の安全性対策については、専門協議においてもさらに検討することとしたい。

Ⅲ. 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

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-RA-1、5.3.5.4-RA-1、5.3.5.1-RA-1、5.3.5.4-RA-2、5.3.5.2-sJIA-1、5.3.5.1-RA-5、5.3.5.1-RA-4、5.3.3.4-1、5.3.3.3-1、5.3.5.1-sJIA-1、5.3.5.2-RA-2）に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験審査委員会の治験継続の可否の意見を治験依頼者及び治験責任医師に文書で通知していない事例、治験薬の投与方法に係る治験実施計画書からの逸脱（以上、治験実施医療機関）が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の RA、pJIA 及び sJIA に対する有効性は示されていると判断する。「効能・効果」、「用法・用量」等の記載についてはさらに検討が必要である。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に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必要があると考える。また、添付文書等における感染症発現等に係る注意喚起の記載についてもさらに検討が必要である。さらに、本剤については、大規模な製造販売後調査（長期特別調査等を含む）の実施が不可欠であり、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、RA、pJIA 及び sJIA に

係る効能追加を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 20 年 1 月 22 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」１及び２（１）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

１．効能・効果について

本剤の効能・効果について、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）を関節リウマチ（RA）に含めず別途明記すること、また全身型若年性特発性関節炎（sJIA）についても既存治療で効果不十分な患者を本剤の適用対象とすることが適切であるとの機構の判断は専門委員から支持され、機構は、「効能・効果」を下記のとおり変更するよう、申請者に対応を求めた。

〔効能・効果〕 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

申請者は、これを了承した。

２．用法・用量について

推奨用法・用量で十分な効果が得られない RA 及び pJIA 患者における投与間隔の短縮については、投与間隔短縮時の有効性及び安全性を担保し得る十分な科学的根拠は得られておらず、用法・用量に規定することは適切ではないとの機構の判断は専門委員から支持された。

一方、sJIA 患者における投与間隔の短縮については、申請者側の医学専門家による「本疾患は全身性に及ぶ炎症症状を呈する重度の疾患であり、疾患活動性の抑制を維持できない場合には致死的なマクロファージ活性化症候群（MAS）を合併することがあるため、治療に際しては、病状の悪化・再燃予防が重要であり、本剤の投与量不足による病態再燃の危険性を最小限に抑制するために投与間隔の短縮は必要であると考え」との見解も踏まえた検討の結果、sJIA の疾患の重篤性を鑑み、キャスルマン病の場合と同様に投与間隔の短縮を用法・用量に規定することが必要な処置であると判断した。しかしながら、臨床試験において投与間隔の短縮が試みられた症例は非常に限られていることから、製造販売後調査において投与間隔短縮時の有効性及び安全性を十分に確認する必要があると考える。また、投与間隔の短縮に際して、CRP のみを指標とした安易な判断が行われることがないよう、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、総合的な疾患活動性の評価から症状改善

が不十分であると判断された場合にのみ投与間隔を短縮する旨を明確に規定することも必要であると考ええる。

3. 本剤の安全性について

機構は、結核、EB ウイルス感染、MAS 等に関するさらなる注意喚起の必要性について、専門協議における検討を踏まえ、以下のように判断した。

1) 結核について

本剤投与時の結核の発現に関しては、現時点までの発現状況を勘案すると TNF 阻害剤と比較して結核の再燃リスクは高くはないと考えられるが、長期投与時の結核の発症頻度に関する十分なデータは得られていないこと、日本人高齢者における結核罹患率は高いこと等を勘案すると、TNF 阻害剤に準じた措置として、添付文書の「慎重投与」の項に結核の既感染患者を記載すること、「重要な基本的注意」の項に本剤投与に先立って結核感染の有無を確認すること等を記載することにより注意喚起を行うことが適切であると判断した。添付文書に当該注意喚起の記載を求めたところ、申請者はこれを了承した。

2) EB ウイルス感染について

現時点では EB ウイルス感染等に特記した注意喚起は要しないものの、感染症に係る現行の注意喚起案に加え、潜伏感染、日和見感染等への対処も包含する注意喚起として、添付文書の「慎重投与」の項に易感染性の状態にある患者を記載することが適切であると判断した。添付文書に当該注意喚起の記載を求めたところ、申請者はこれを了承した。

3) MAS について

sJIA 患者における MAS 離脱後の本剤の投与に関し投与禁忌等の制限を設ける必要性については、MAS 離脱後においては疾患活動性を抑制することで MAS の再燃を防ぐことが治療の主体となることから、本剤の投与を制限することは適切ではない等の専門委員の意見を踏まえ、現時点では特段の制限は要しないと判断した。ただし、疾患活動性に伴う MAS の発症以外に、ウイルス感染症等を契機に MAS を発症する場合があることから、易感染性の状況下における本剤の投与には注意が必要であり、MAS 離脱後の本剤投与の安全性等については製造販売後調査において検討する必要があると考える。

4. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については重篤な副作用の発現が認められることから、TNF 阻害薬（インフリキシマブ及びエタネルセプト）における安全対策を踏まえて、適正使用に係る情報の医療機関への周知徹底、副作用情報の把握の徹底等を目的に、製造販売後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、全例調査を実施する旨を回答し、① RA については実施にあたり 3000 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは全例調査を継続すること、② pJIA、sJIA については、特に症例数を設定せず適切な時点で解析し、規制当局の最終評

価が得られるまで全例調査を継続すること、③ 全例調査への文書による協力確認が納入前に得られた医療機関のみに対して本剤を納入し、契約のない状況で患者への治療が開始されないよう措置を講じること、④ キャッスルマン病で本剤が既に納入されている施設が RA 又は JIA の納入対象であった場合には、全例調査の契約締結及び患者登録が実施されるまで、登録されているキャッスルマン病以外の患者に本剤が投与されないよう薬剤部に事前説明を行い、薬剤管理を依頼することにより、全例調査に登録のない患者への投与を防止すること、⑤ 各症例について 6 ヶ月以上観察し、感染症、消化管穿孔、心臓障害、悪性腫瘍、投与時反応、脂質関連検査値等を重点調査項目として、有害事象発現について観察すること、⑥ 全例調査でのデータは 1 ヶ月に 1 度の頻度で収集した副作用情報等をまとめ、医療機関へ情報提供を行うことなどを説明した。

機構は、また、悪性腫瘍、感染症等の発現等について検討するため、RA 患者を対象とする長期特定使用成績調査を別途計画するよう申請者に求めた。

申請者は、RA 患者を対象として 36 ヶ月にわたり観察する長期特定使用成績調査を実施すると回答し、悪性腫瘍、心臓障害、感染症等の発現状況と関連要因について探索する予定であることを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、本剤の安全性について詳細に検討することが重要であると考え。また、機構は本剤の承認に際しては以下の事項を承認条件とすることが適切であると判断した。

- [承認条件] 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本剤の既承認の効能・効果はキャッスルマン病に係るもののみであり、本剤のキャッスルマン病への適用については希少疾病用医薬品として指定されていることから、本効能に係る再審査期間は、5 年 10 ヶ月とすることが適当と判断する。また、80mg 製剤及び 400mg 製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると考える。

[効能・効果]

①

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

（下線部追加）

②

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

[用法・用量]

①

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを4週間
隔で点滴静注する。

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを2週間
隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮で
きる。

（下線部追加）

②

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを4週間
隔で点滴静注する。

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを2週間
隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮で
きる。

[承認条件]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。