

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] トシリズムブ（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）からトシリズムブ（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「トシリズムブ」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 :アトリス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スマブ（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</u>	<u>Asp</u>	<u>His</u>	<u>Ala</u>	<u>Trp</u>	<u>Ser</u>	Trp	Val	Arg	Gln
41									50										60
Pro	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Ser</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ser</u>	<u>Gly</u>	<u>Ile</u>	<u>Thr</u>	<u>Thr</u>	<u>Tyr</u>
61									70										80
<u>Asn</u>	<u>Pro</u>	<u>Ser</u>	<u>Leu</u>	<u>Lys</u>	<u>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</u>	<u>Leu</u>
101									110										120
<u>Ala</u>	<u>Arg</u>	<u>Thr</u>	<u>Thr</u>	<u>Ala</u>	<u>Met</u>	<u>Asp</u>	<u>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	<sup>*1</sup> Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	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	<sup>*4</sup> Asn	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

```

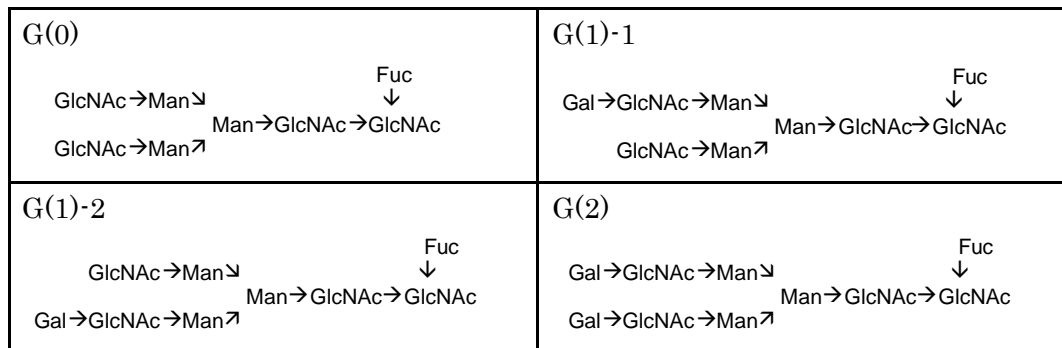
トシリズマブ L 鎖のアミノ酸配列 ( Asp1 - Cys214 )

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



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、国内キャスルマン病患者 35 例を対象とした第 Ⅰ 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ます。

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ます。

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 ]	アトリズムブ原液(製剤原料)、アクテムラ点滴静注用 200
[ 一般名 ]	アトリズムブ(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、アトリズムブとして 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。

アトリスマブ (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 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 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 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 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 順次拡大培養が行われ、 工程では、 及び 培養され ( 及び 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 種のハイアンテナ型 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： $C_{6428}H_{9976}N_{1720}O_{2018}S_{42}$ 、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。そのほかの外来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、マウス白血球ウイルス、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、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ると考える。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 ( 本項参照 ) 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。[ ] 法との [ ] 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常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 相試験 (MRA005JP) 及び第 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。

### 八．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/m<sup>2</sup>) ] 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/m<sup>2</sup>）、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 XXXXXXXXXX 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、XXXXXXXXXX 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 XXXXXXXXXX に変化が認められ、XXXXXXXXXX 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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Ⅰ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、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、IL-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、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。の薬理効果はの機序と協調的に作用していると考えられ、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。キャスルマン病患者は IL-6 濃度だけで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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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 (ヒト骨髄腫細胞由来) ( $1.1 \times 10^6$ ) における  $^{125}$ I-MRA (11nmol/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  $2.54 \pm 0.12$ nmol/L 及び  $2.82 \pm 0.07$ 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 $^3$ H]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 $^3$ H]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 10ng/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  $\mu$ g/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、KPMM2 細胞 (IL-6 を産生し autocrine 増殖ヒト骨髄腫細胞株) を用いた IL-6 による骨髄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、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、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、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気的にも受容体に近づきにくい可能性があること、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、<sup>[3H]</sup>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 μg/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<sup>[3H]</sup>チミジン取り込みを指標に測定したところ、MRA (0.01 ~ 100 μg/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 μg/mL であったと申請者は説明している。骨髄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 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 μg/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 μg/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<sup>[3H]</sup>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、IC<sub>50</sub> 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<sup>[3H]</sup>チミジンの取り込みは阻害されていたが、MRA を 100 μg/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<sup>[3H]</sup>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、ヒト IL-6 の 0.1ng/mL 添加時には、MRA (0.01 及び 0.1 μg/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、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 μg/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 μg/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胞マクロファージ、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。

#### 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, 4<sup>th</sup> 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 Ⅲ 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 CH<sub>50</sub> 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 (CH<sub>50</sub>、C3、C4) の低下がみられたキャスルマン病患者もいるが、CH<sub>50</sub> 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。

#### 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 - ニ - 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 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。

#### **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 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つたと説明している。

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、

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

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

非臨床・臨床試験の結果を加味し、キャ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 末端側の型ファイブロネクチ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<sup>125</sup>I-標識体が用いられた。試料中の放射能は $\beta$ -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<sup>125</sup>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<sup>125</sup>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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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、ヒト IgG としての代謝経路、sIL-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、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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -MRA と同じ溶出位置に検出された。 $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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、GCF では  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$  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。

### 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。

### 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、カニ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、カニ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 IL-6R と結合することによる消失、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られる。

#### (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 相試験 2 試験、キャスルマン病患者を対象とした第 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 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（1.0mg/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、2.0mg/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 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 相試験 (試験番号: MRA005JP (評価資料ト-3))(公表論文なし)

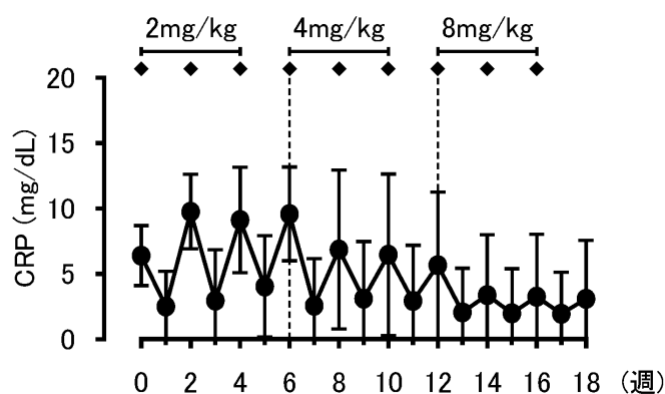
キャスルマン病患者における本薬の推奨用量の探索、推奨用量における有効性及び安全性を検証することを目的として、20 年 月 から 20 年 月 までの間、二段階に分けて、非盲検非対照試験が実施された。併用薬については継続されている抗癌剤、免疫抑制剤または副腎皮質ホルモン剤は併用可能であるが、一定量を維持する他、合併症の治療を目的とする本薬の薬効に影響がないと考えられる薬剤については併用可とされた。

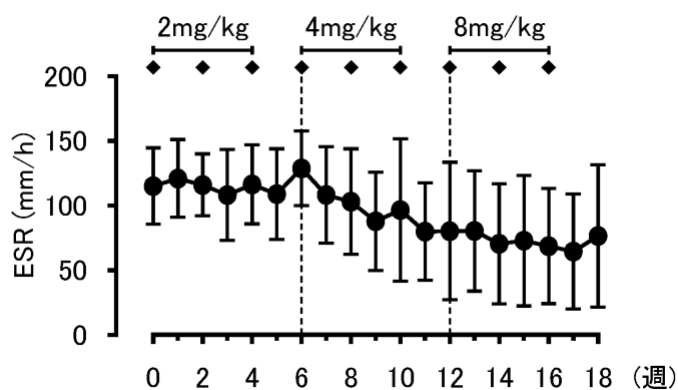
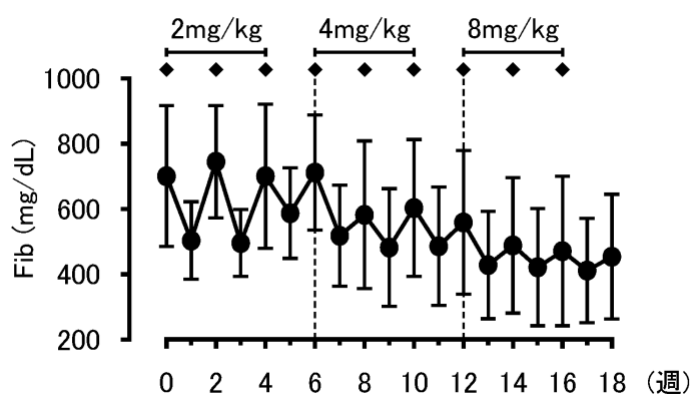
#### (1) 第一段階: 推奨用量の探索、有効性及び安全性の評価

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 回試験薬を投与し、3 回目の試験薬投与 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 ±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 ± 2.30 (7)	4.03 ± 3.87 (6)	9.57 ± 3.58 (7)	0.0 (0/7 例)
	4 mg/kg	-	2.93 ± 4.25 (6)	5.66 ± 5.59 (6)	16.7 (1/6 例)
	8 mg/kg	-	1.95 ± 3.18 (6)	3.09 ± 4.45 (6)	50.0 (3/6 例)
Fib (mg/dL)	2 mg/kg	700.4 ± 215.7 (7)	586.8 ± 138.6 (6)	711.4 ± 176.8 (7)	0.0 (0/7 例)
	4 mg/kg	-	485.8 ± 181.5 (6)	558.5 ± 220.2 (6)	33.3 (2/6 例)
	8 mg/kg	-	411.2 ± 159.5 (6)	453.7 ± 191.2 (6)	50.0 (3/6 例)
ESR (mm/hr)	2 mg/kg	115.0 ± 29.5 (7)	108.8 ± 34.9 (6)	128.7 ± 28.8 (7)	0.0 (0/7 例)
	4 mg/kg	-	79.8 ± 37.6 (6)	80.2 ± 53.2 (5)	0.0 (0/5 例)
	8 mg/kg	-	64.4 ± 44.5 (5)	76.5 ± 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 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  $8.71 \pm 4.99$ mg/dL と高値を示したが、初回投与 1 週間後には  $0.71 \pm 0.67$ mg/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  $0.92 \pm 1.96$ mg/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 週間後の数値はそれぞれ体重（ $56.31 \pm 10.53$ （初回投与前）  $60.11 \pm 11.28\text{kg}$ （初回投与 16 週間後））、BMI（ $21.59 \pm 3.07$   $23.11 \pm 3.00\text{kg/m}^2$ ）、血清アミロイド A 蛋白（SAA）（ $455.3 \pm 353.7$   $30.3 \pm 61.5\mu\text{g/mL}$ ）、IgG（ $5219.6 \pm 1956.6$   $2666.6 \pm 1260.0\text{mg/dL}$ ）、IgM（ $713.4 \pm 384.7$   $344.4 \pm 195.7\text{mg/dL}$ ）、IgA（ $318.6 \pm 162.6$   $247.0 \pm 148.3\text{mg/dL}$ ）、VEGF（ $1043.9 \pm 585.2$   $439.4 \pm 354.6\text{pg/mL}$ ）、発熱（ $36.53 \pm 0.39$   $36.35 \pm 0.39$ ）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%）、 $\gamma$ -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  $8\text{mg/kg}$  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%)、 $\gamma$ -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 相継続試験 (MRA006JP (評価資料ト-4))(公表論文なし)

本試験は、第 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 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 (プレドニゾロン換算平均投与量: 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 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 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 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（リンパ節の基本構造が保たれており、濾胞の過形成が著明で、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ケースが多いが、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性を考えると、本薬の適応となるキャッスルマン病患者は、病理所見がPC型か、混合型の症例で、MCD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、倦怠感、貧血及び高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Ⅰ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られる。

## (2) 効能・効果について

### 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られる。

### 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られる。

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られる。

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 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 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 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 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

### 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 Ⅰ 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。

### 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 Ⅰ 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  $133.29 \pm 69.43$ hr 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が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  $\mu$ 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。

### リンパ節の大きさの変化について

第 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。

### 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關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

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 相試験 (MRA009JP)、クローン病に対する臨床第 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。

キャスルマン病に対する第 相試験 (MRA005JP) 及び継続投与試験 (MRA006JP) において、第 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。

#### **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 Ⅲ 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 Ⅲ 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。

## 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

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 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 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 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 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は言いがたい。その上、キャ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、上記の想定されたり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、想定されたり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られる。

#### **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。

キャスルマン病に対する第 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。

### 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。

### 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 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 相試験の症例では、投与直後に軽度の口渇及びほ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 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 Ⅲ 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。

#### 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 Ⅲ 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。

#### 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と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 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 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 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臨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臨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られる。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られる。

## (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られるが、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(一部臨床試験での試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おいて、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。

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。キャスルマン病患者、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ると考えられる。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考えられる。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考えられる。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考えられる。

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考えられる。

### 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 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 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  $12.4 \pm 2.8$  mm (平均  $\pm$  SD、n = 30) から、4 回目評価時(102 週)で  $7.2 \pm 2.5$  mm (平均  $\pm$  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 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 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 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 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、スティル病、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、スティル病 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

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

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る。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る。

##### <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を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リスク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 週間隔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考える。

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られる。

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) 血小板数	投与開始 1 カ月間まで：投与毎、 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、 以後 3 カ月毎
免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM)	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 ポイント認めたと、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。