

審査報告書

平成 20 年 1 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

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

審査結果

平成 20 年 1 月 22 日

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

[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日

[審査結果]

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

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

①

○既存治療で効果不十分な下記疾患

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

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

（下線部追加）

②

○既存治療で効果不十分な下記疾患

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

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

[用法・用量]

①

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

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病

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

（下線部追加）

②

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

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病

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

[承認条件]

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

審査報告（1）

平成 19 年 12 月 14 日作成

I. 申請品目

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

[申 請 時 効 能 ・ 効 果] ①

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

○全身型若年性特発性関節炎

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

（下線部追加）

②

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

○全身型若年性特発性関節炎

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

[申 請 時 用 法 ・ 用 量] ①

1. 関節リウマチの場合

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

2. 全身型若年性特発性関節炎の場合

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

隔で点滴静注する。

3. キャッスルマン病の場合

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

（下線部追加）

②

1. 関節リウマチの場合

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

2. 全身型若年性特発性関節炎の場合

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

3. キャッスルマン病の場合

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

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

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

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

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

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

2. 品質に関する資料

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

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるアクテムラ原液については、既承認製剤 (アクテムラ点滴静注用 200) の製造方法 (製法 B) から新たな製造方法 (製法 C) への変更が行われた。製法 B から製法 C への変更点は、① を目的とする製造施設の変更 (# 甲工場 から # 乙工場 へ変更)、②生産量向上を主目的とする培養工程の変更 (生産培養スケールを L から L へ変更、 コレステロール [培地成分] の由来の変更)、③生産量の増加への対応を目的とする精製工程の変更 (

新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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

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

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

新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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

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

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

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

新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 製剤

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

製剤の製造は、 #乙工場 ██████████ 製造施設及び

#甲工場にて行われる。

#甲工場で製法 A 又は製法 B により製造された原

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

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

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

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

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

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

新薬承認情報提供時に置き換えた

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

<審査の概略>

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

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

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

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

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

格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

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

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

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序に関する検討

IL-6は細胞膜結合性IL-6受容体 (mIL-6R) またはsIL-6Rと複合体を形成し、各複合体は細胞膜上に存在するgp130と会合することにより細胞内にシグナルが伝達される。RA患者の血液及び関節滑液中には高濃度のIL-6及びsIL-6R が存在しており、患者が呈する主な症状 (ESR の上昇、自己抗体の産生等) にIL-6が関与していることが示唆されている (Hirano T et al, *Eur J Immunol* 18: 1797-1801, 1988、Houssiau FA et al, *Arthritis Rheum* 31: 784-788, 1988、Madhok R et al, *Ann Rheum Dis* 52: 232-234, 1993、Desgeorges A et al, *J Rheumatol* 24: 1510-1516, 1997)。また、sJIAもRAと同様に血清中のIL-6及びsIL-6R 濃度が高く、病態形成にはIL-6が寄与していると報告されている (De Benedetti F et al, *J Clin Invest* 93: 2114-2119, 1994、Pignatti P et al, *J Rheumatol* 28: 1670-1676, 2001、de Benedetti F et al, *Arthritis Rheum* 52: 687-693, 2005)。

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

① sIL-6R に対する結合親和性 (4.2.1.1-1)

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

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

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

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

③ 他サイトカインのシグナル伝達に対する作用 (4.2.1.1-3)

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

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

2) 関節リウマチ病態モデルでの検討

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

① カニクイザルコラーゲン誘発関節炎モデル (4.2.1.1-4)

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

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

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

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

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

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

<審査の概略>

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

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

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

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

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

(1) 製法変更における臨床薬物動態の比較

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

(ii) 臨床薬物動態試験及び薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

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

（1）ヒト生体試料を用いた試験

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

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

(2) RA 患者における検討

<日本人における成績>

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

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

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

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

n=5, *,n=4

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

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

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

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

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

3) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-RA-1: MRA009JP)

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

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

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

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

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

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

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

したと考えられた。

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

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

平均値 ± 標準偏差

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

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

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

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

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

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

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

(3) sJIA 患者における検討

1) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-sJIA-1: MRA011JP)

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

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

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

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-sJIA-1: MRA316JP)

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

(4) 内因性要因の検討

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

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

表 腎機能障害患者に本剤を投与したときの血清中 MRA パラメータ

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

*: 1 例 (中等度腎機能障害患者) のみ C_{4h}

(5) 外因性要因の検討

1) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1: MRA220JP)

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

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

① オメプラゾールの体内動態への影響

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

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

表 本剤非併用/併用時の血漿中オメプラゾール薬物動態パラメータ

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

平均値 ± 標準偏差 (例数)

② デキストロメトルファン及び代謝物の体内動態への影響

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

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

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

n=13 平均値 ± 標準偏差

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態と用法・用量について

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

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

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

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

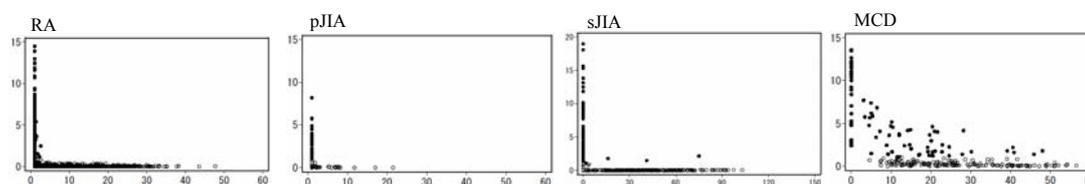


図 各疾患における血清中MRA濃度とCRP値(横軸:血清中MRA濃度(μ g/mL)、縦軸:CRP値(mg/dL))
● ; CRP \leq 1 mg/dL、○ ; CRP $>$ 1 mg/dL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) 代謝酵素への影響について

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

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

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

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

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

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

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

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

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

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

(2) 臨床薬理試験

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

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

総投与症例数 6 例全例が安全性解析対象であった。

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

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

られず、抗 MRA 抗体陽性例も認めなかった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

総投与症例 15 例全例が安全性及び有効性解析対象であった。

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

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

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

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

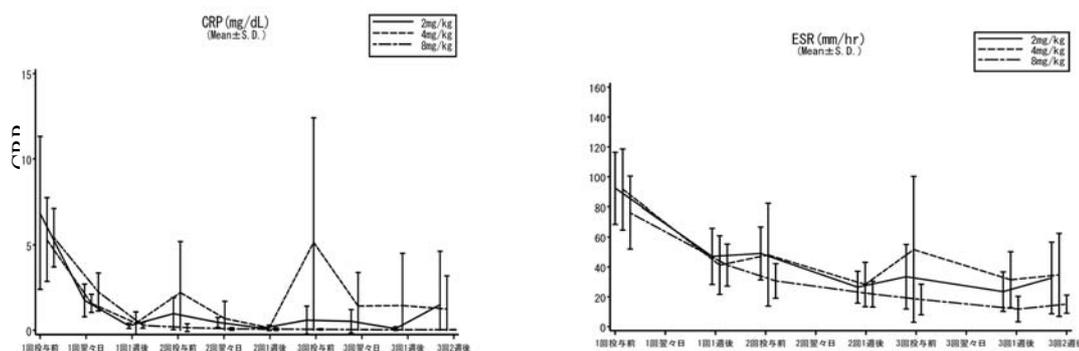


図 投与開始 6 週までの CRP 及び ESR の推移

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

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

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

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

副次的評価項目である ACR 基準 20%、50%、70%改善頻度の推移は、ACR 基準 20%改善頻度において H 群、L 群ともに 4 週時より P 群に比較し有意な改善が認められた (H 群: $p<0.001$ 、L 群: $p=0.002$ 、 χ^2 検定、

右図)。また、同 50%及び 70%改善頻度では、H 群で 8 週時より P 群に比較し有意な改善が認められ

(50%改善頻度: $p<0.001$ 、70%改善頻度: $p=0.008$ 、 χ^2 検定)、L 群においても同 50%改善頻度では 8 週時より ($p=0.002$ 、 χ^2 検定)、同 70%改善頻度では 12 週時より ($p=0.007$)、P 群に比較し有意な

改善が認められた。最終観察日までの DAS28⁴ (Modified Disease Activity

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

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

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

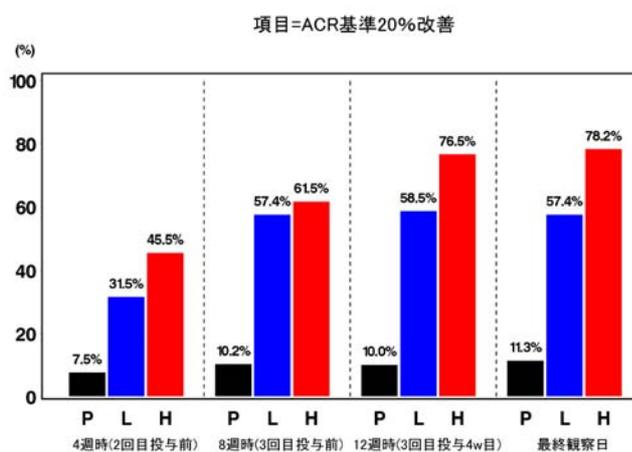


図 最終観察日の ACR 基準 20%改善頻度

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

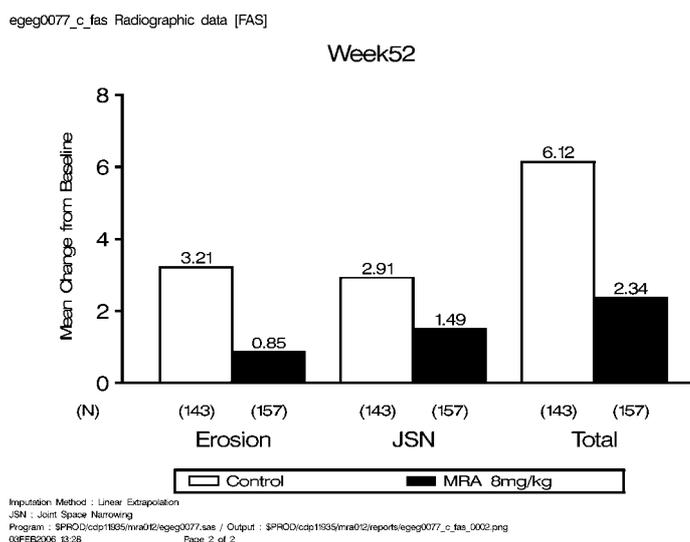


図 投与 52 週後の erosion score 等の変化量

群間差が認められた (それぞれ p=0.024、p=0.001、投与開

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

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

⁷ 目的変数及び共変量は順位に変換したデータを用いた。

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

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

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

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

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

⁸ コントロール群については、因果関係は判定されていない。

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

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

メトトレキサート (MTX) 8 mg/週を投与中で一定の活動性を有する⁹日本人 RA 患者 (目標症例数 1 群 60 例、計 120 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、MTX 8 mg/週 (MTX 群) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与又は MTX 8 mg を週 1 回経口投与とされ、ダブルダミー法により 24 週間投与された。

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

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

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

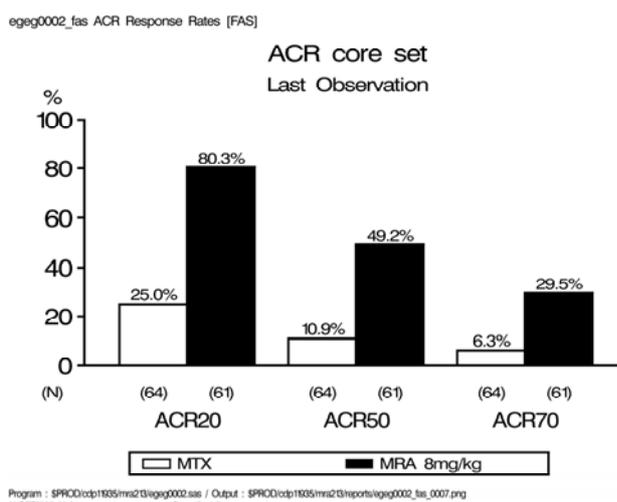


図 最終観察日における ACR 基準の改善頻度

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

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

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

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

本試験においては、抗 MRA 抗体の発現は認められなかった。

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

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

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

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

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

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

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

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

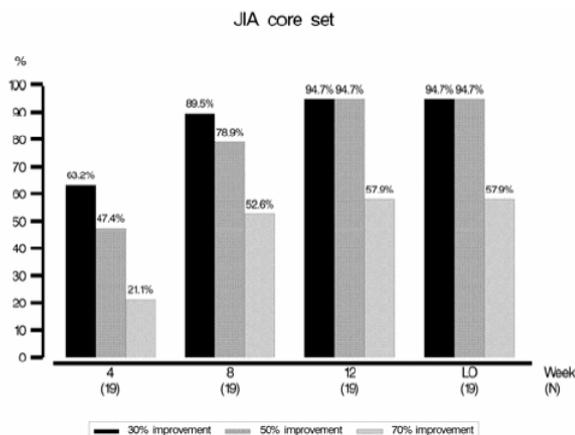


図 最終観察日の JIA core set 改善頻度

(CRP 0.5 mg/dL 未満に低下した症例の割合) は 84.2% (<16/19 例>) であった。最終観

察日までの疼痛の推移は、疼痛関節数において投与開始前及び最終観察日でそれぞれ 15.0 ± 10.9 関節及び 1.5 ± 1.4 関節、VAS による疼痛評価において 64.2 ± 27.5 及び 30.6 ± 25.2 であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

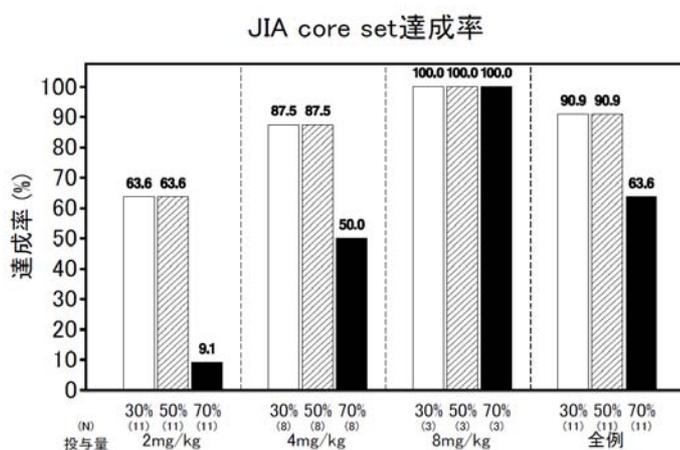


図 主要評価期間における JIA core set 改善頻度

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

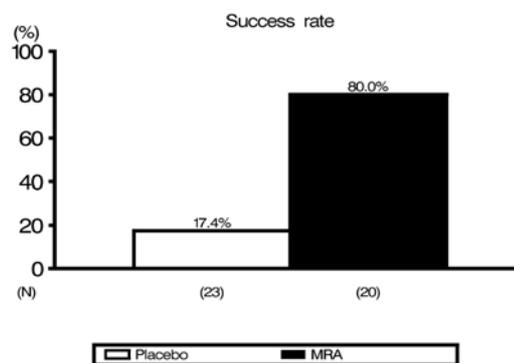


図 二重盲検期における効果維持率

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

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

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

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

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

抗MRA抗体は4/56例(いずれもIgE型抗体)で認められた。

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

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

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

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

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

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

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

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

抗MRA抗体の発現は認められなかった。

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

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

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

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

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

前治験を含めた期間の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、2011年11月カットオフ時において、99.3%（152/153例）2098件認められた。重篤な有害事象は39.9%（61/153例）138件に認められ、このうち15.0%（23/153例）61件（肺炎7件、帯状疱疹5件等）が副作用とされたが、EBウイルス再活性化に関連する事象、変形性脊椎炎、腱断裂、指変形及び脳幹梗塞以外の転帰は「消失/回復」又は「軽快」であった。死亡例は、前治験（MRA009JP）におけるEBウイルス再活性化1例であった。

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

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

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

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

（12）RA・pJIA患者に対する継続投与試験等の安全性情報

1）国内継続投与試験の安全性情報（2007年8月カットオフ）

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

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

った。

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

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

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

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

2) 海外臨床試験の安全性情報（参考資料）

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

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

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

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

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

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

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

(13) sJIA 患者に対する継続投与試験等の安全性情報

1) 国内継続投与試験の安全性情報(2007年8月カットオフ)

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

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

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

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

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

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

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

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

2) 海外臨床試験の安全性情報 (参考資料)

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

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

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

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

<機構における審査の概略>

(1) 有効性、効能・効果等について

1) 関節リウマチ (以下、RA) について

① 本剤の臨床的位置付け等について

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

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

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

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

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

表 本剤と既承認 TNF 阻害剤の国内用量設定試験結果の比較

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

(例数)

表 本剤と既承認 TNF 阻害剤の海外臨床試験結果の比較 (1 年後)

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

(例数)

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

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

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

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

ii) MTX との併用について

機構は、MTX は RA の標準的治療薬と位置づけられているものの、本邦における MTX との併用試験は薬理試験のみであることを踏まえ、本剤と MTX との併用の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤単独 8 mg/kg 群及び MTX (10~25mg/週) + 本剤 8 mg/kg 群の有効性及び安全性を比較検討した海外 LRO301 試験において、本剤単独群及び併用群の ACR 基準 20%改善頻度はそれぞれ 62.7%及び 73.5%、ACR 基準 50%改善頻度は 41.2%及び 53.1%、ACR 基準 70%改善頻度は 15.7%及び 36.7%であり、本剤と MTX の併用で効果が増強される傾向が認められた一方、安全性については、本剤単独群と MTX 併用群の有害事象発現率に有意差は認めなかったものの、MTX 併用群のみに敗血症 2 例、感染性関節炎 1 例を認め、また MTX 併用により ALT 及び AST 値が増加する傾向が認められたことなどから、本剤単独投与の方が安全性は高いものと考えられるが、当該試験における MTX の用量は本邦の承認用量より高いことから (MTX 併用群の 24/50 例 (48%) が MTX 15 又は 17.5 mg/週を使用)、当該成績を本邦にそのまま適用することは困難と考えられ、現状において本邦で本剤と MTX の併用を推奨する根拠はないものと考えている旨を説明した。

機構は、本邦での本剤と MTX との併用に関する申請者の見解は妥当なものであると考えるが、医療現場においては効果の増強を期待して MTX との併用が試みられることも想定されることから、製造販売後調査において、併用の実態及び併用時の安全性等を検討する必要があると考える。

② 関節の構造的損傷防止に係る有効性評価の妥当性について

機構は、関節の構造的損傷防止効果を検討した MRA012JP 試験について、MTX 等の特定の対照薬を設定せず、非盲検で実施したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、平成 18 年 2 月薬食審査発 0217001 号「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、関節の構造的損傷の防止に対する効果を第Ⅲ相試験で検証する場合は対照薬を置く必要があり、MTX 又はサラゾスルファピリジン等、その時点での世界の標準的抗リウマチ薬を選択するのが一般的であるとされているが、当該ガイドラインの公表が MRA0012JP 試験の開始後であったことに加え、MTX 及びサラゾスルファピリジンは欧米においては骨・関節破壊遅延化が証明されている (John TS, et al *Arthritis Rheum* 43 495-505, 2000) もの、本邦におけるこれらの薬剤の臨床用量は欧米の約半量であるため、当該用量での骨・関節破壊遅延効果は明らかではなく、これらの薬剤を対照薬に設定することは適切ではないと考えられたこと、本試験開始時には欧米で骨・関節破壊遅延化が証明されている DMARDs のうち、レフルノミドのみが本邦でも既に発売されていたが、市販直後の全例調査が開始されて間もない時期であり、対照薬として選択できる段階ではなかったこと、このような状況下では、本来はプラセボを対照として試験を実施するべきであるが、骨・関節破壊遅延化の評価には通常 1 年以上の期間を要するため、倫理的観点からプラセボ投与は困難と考えられたこと等から、本試験は特定の対照薬を置かず、プラセボとの比較より厳しい条件となる既存治療 (生物学的製剤及びレフルノミドを除く) 群を比較対照とした優越性試験とすることとし、さらに可能な限り長期の X 線フィルムデータを取得するためには症例の脱落を極力抑える配慮が必要であると考えられたことから、既存治療薬を特段の制限なく使用できるよう非盲検デザインで実施することとした旨を説明した。また申請者は、試験デザインは二重盲検ではないものの、主要評価対象である骨・関節 X 線フィルムデータの評価は独立した 2 名の読影者により盲検下で行われており、データ評価における客観性は確保されていると判断している旨を併せて説明した。

機構は、total Sharp score (TSS) の変化量に読影者間で極端な差が認められる症例が散見されることから、この原因を考察するとともに、試験結果の信頼性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TSS の変化量に 14 を超える読影者間差が認められた 41/306 例の X 線について再読影を実施し、再読影においても 14 を超える読影者間差を認めた 24 例のデータをもとにその原因を検討したところ、全般的に joint space narrowing score の変化量の読影者間差が erosion score の変化量の読影者間差より大きい傾向を認め、特に手関節の joint space narrowing score が読影者間差を生じる最大の要因であったと考えられたこと、一方、変化量の読影者間の差のばらつきから smallest detectable change (SDC) を定義し、これを超える変化量を示した症例を読影者間のばらつきを超える変化を示した症例と判断し、本剤群及び対照群の erosion score、joint space narrowing score 及び total Sharp score について、それぞれの SDC を超えた症例数を χ^2 検定、及び RA の罹病期間を共変量とした

Cochran-Mantel-Haenszel 検定により比較したところ (van der Heijde D et al., *Arthritis Rheum* 52:49-60 2005)、joint space narrowing score 及び 28 週の total Sharp score 以外のすべての項目において、いずれの検定でも本剤群で対照群に比し有意であったことから、読影者間差が結果の全般的な信頼性に及ぼす影響は少ないと考えられる旨を説明した。

機構は、本試験 (MRA0012JP) の主要評価項目である erosion score について、本剤群と既存治療群の差の臨床的意義を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、骨びらん (erosion) の進展は関節変形の重要な原因であり、海外で実施されたエタネルセプト、アバタセプト等の臨床試験においても評価指標とされ、感度の良い指標であることが示唆されていたことから、本試験における主要評価項目として erosion score を用いたことを説明した上で、本試験における本剤群と既存治療群の erosion score の比較結果は下表のとおりであり、治験前後 1 年あたりの変化量の比でみると本剤群における骨びらんの進行度は既存治療群の 29.1% であること、また、治験開始 52 週後に erosion score が進行した症例の頻度をカットオフ値 0.5 と定義 (Desiree H et al, *Arthritis Rheum* 47:215-8, 2002) して算出したところ、本剤群 31.8%、既存治療群 53.8% (すなわち、進行しなかった症例の頻度は本剤群 68.2%、既存治療群 46.2%) となり、本剤の投与により骨びらんの進行しない症例の比率が 20% 以上増加したと解釈し得ることなどから、当該成績は本剤の投与により骨・関節破壊の進行が抑制され、長期的には関節変形の進行が抑制されることを示唆するものであると考える旨を説明した。

表 本剤群と既存治療群の erosion score の比較 (MRA012JP 試験)

| | 本剤群 | 既存治療群 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| 平均罹病期間 (年) | 2.2±1.4 | 2.4±1.3 |
| 平均 erosion score (治験前) | 13.8±24.6 | 13.9±21.7 |
| erosion score の平均変化量 (治験前 1 年間) | 6.27 | 5.79 |
| erosion score の平均変化量 (本試験 (1 年間) 終了時) | 0.85±3.22 | 3.21±6.59 |
| 1 年あたりの変化量の比 | 0.16 | 0.55 |

平均値±標準偏差

機構は、MRA012JP 試験について、二重盲検デザインとせず、対照群として DMARDs を種類、用量等を問わず設定したことは比較の厳密性を考慮すると必ずしも適切ではなかったと考えるが、本試験の実施にあたり被験者への倫理的配慮が必要であったことは理解できること、また、X 線評価は盲検下で実施されていること、既存治療に対する本剤の優越性が検討されていることなどを勘案すると、本試験により本剤の RA 患者における関節の構造的損傷防止に対する有効性は確認されているものと判断する。また、RA 治療の最終目的には関節痛の軽減のみならず関節破壊の防止も含まれる (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, *Arthritis Rheum* 46 328-346 2002) ことが認識されている現状を勘案すると、本剤の RA に係る効能・効果に関節の構造的損傷防止を含め

ることは妥当と考える。

2) pJIA について

機構は、国際リウマチ学会 (ILAR) の基準をもとに、本剤の適応対象と想定される若年性特発性関節炎 (JIA) のサブタイプを明確に示すとともに、多関節に活動性を有する JIA を RA の効能・効果に含めることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JIA は 16 歳未満の小児に発症する関節症状を伴う原因不明の疾患の総称であり、ILAR の基準 (Petty RE, *J Rheumatol* 25 1991-1994, 1998) では、全身型、少関節発症型、リウマトイド因子 (RF) 陽性多関節発症型、RF 陰性多関節発症型、付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎、その他の関節炎の 7 病型に分類されており、このうち少関節発症型 (進展型) 及び多関節発症型 (RF 陽性及び RF 陰性) に分類され、治療を開始する時点で多関節に疾患活動性を有している JIA (本申請では「多関節に活動性を有する JIA」(pJIA) と定義)、並びに全身型の JIA (sJIA) が本剤の適応対象になると考えている旨を説明した上で、sJIA は弛張熱を主体とする全身症状を伴い、重篤性が高いことなどから他の JIA とは分離して適応取得を目指し、一方、pJIA については、臨床所見、RF 等の自己抗体、炎症性サイトカインプロファイル及び HLA 型等において RA との類似点が多く、医療現場においては RA に準じた治療が実施されていることから、小児の RA と位置付けて、RA に含めて適応を取得することが妥当と判断した旨を説明した。

機構は、pJIA を対象とした MRA318JP 試験は非盲検デザインで実施されていることから、当該試験成績に基づき、本剤の pJIA に対する有効性及び安全性を担保し得ると判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、pJIA を対象とした MRA318JP 試験については、RA との疾患類似性、並びに ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日付医薬審発第 1334 号) も考慮した結果、当該試験において pJIA 患者で RA と同様の用法・用量での安全性が確認され、成人 RA 患者と小児 pJIA 患者の薬物動態の類似性が示されれば、RA における有効性データを pJIA に外挿することが可能であると考えられたこと、2000 年に行われた厚生科学研究班による調査では本邦における JIA 発症頻度は小児人口 10 万人当たり 8.79 人であり、さらに pJIA では MTX 等の既存治療で治療可能な場合も多いため、臨床試験に組み入れ可能な症例数は多くはないと想定されたことから、少数例の非盲検試験として実施したことを説明した。また、本試験と RA を対象とした MRA009JP 試験の結果を比較したところ、薬物動態については、小児 pJIA 患者では成人 RA 患者に比べ血中トラフ濃度が低めに推移する傾向が認められたものの、両疾患の薬物動態/薬力学的作用 (血清中 MRA 濃度と CRP) の関係に大きな相違は認められないこと (「(ii) 臨床薬物動態試験及び薬力学試験成績の概要<審査の概略>」の項参照)、有効性については、比較可能な因子である CRP、ESR、疼痛及び腫脹関節数、VAS スケールによる評価及び CHAQ は両疾患で同様の成績であったこと (下表)、安全性についても pJIA 患者に特異的な有害事

象は認められなかったことから、本剤の pJIA に対する有効性及び安全性は担保し得ると考
える旨を説明した。

表 pJIA 対象 (MRA318JP) 試験と RA 対象 (MRA009JP) 試験における
有効性 (投与前後の変化量) の比較

| | MRA318JP 試験 | MRA009JP 試験 |
|-------------------|--------------|--------------|
| n | 19 | 55 |
| 疼痛関節数 | -13.5 ± 10.3 | -11.5 ± 8.3 |
| 腫脹関節数 | -8.8 ± 6.6 | -8.9 ± 6.2 |
| CRP (mg/dL) | -1.99 ± 1.85 | -3.59 ± 5.33 |
| ESR (mm/hr) | -31.2 ± 17.0 | -53.9 ± 32.0 |
| 患者による VAS 評価 (mm) | -31.0 ± 19.6 | -32.6 ± 26.5 |
| CHAQ/MHAQ | -0.43 ± 0.48 | -0.38 ± 0.44 |

平均値 ± 標準偏差

機構は、MRA318JP 試験には、選択基準に既存治療で効果不十分であること等の規定がない
ことから、pJIA 治療における既存治療薬と本剤の位置付けについて申請者の見解を説明
するよう求めた。

申請者は、MRA318JP 試験では、選択基準として既存治療薬で効果不十分であること等を
規定していなかったが、組み入れられた 19 例は、疾患活動性の高い¹⁷患者群であり、前治
療として MTX が全例で使用され、TNF 阻害剤使用経験例等も含まれていたこと、これら前
治療薬の中止理由は「無効」又は「効果不十分」が最も多かった (MTX は全例が該当) こ
とから、当該試験に組み入れられた症例は既存の抗リウマチ薬に抵抗性を示す症例であると
判断できることを説明し、本剤による治療は、RA の場合と同様に、少なくとも 1 剤の抗リ
ウマチ薬で効果不十分な pJIA 患者に対して実施されるべきものとする旨を説明した。

機構は、臨床症状、検査所見遺伝的背景等を踏まえ、RA と pJIA を類似の病態であると
捉えることに大きな問題はなく、RA の臨床試験成績等も参考に、pJIA に対する本剤の有効
性は確認されているものと判断する。しかしながら、pJIA を RA の効能・効果に含めるこ
とは適切ではなく、pJIA に係る効能・効果を別途規定し、pJIA に対する適正使用が図られ
るよう、適切な投与対象、小児における用法・用量等を明示する必要があると考える。

なお、pJIA のうち、少関節発症進展型及び RF 陰性多関節発症型においては、少数ながら
もぶどう膜炎等の通常 RA では認められない関節外症状を呈する症例が存在するとされて
おり (Saurenmann RK et al, *Arthritis Rheum* 56:647-657, 2007)、ぶどう膜炎は失明に至る場合
があることを踏まえ (Yancey C et al, *Pediatrics* 92:295-6, 1993)、製造販売後調査においては、
当該関節外症状を呈する pJIA 患者への本剤投与の影響についても確認する必要があると考
える。

¹⁷ 疼痛/圧痛及び可動制限を有する関節を 3 関節以上、炎症性腫脹を有する関節を 5 関節以上認め、ESR 30 mm/hr 以上又
は CRP 1.0 mg/dL 以上の炎症所見を有する。

3) sJIA について

機構は、sJIA に対する既存治療、臨床試験における投与対象等を踏まえて、sJIA 治療における本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、sJIA の治療では、関節炎症状のみならず、弛張熱、漿膜炎等の高度な炎症反応の沈静化が必要であり、軽症例には NSAIDs、NSAIDs 不応例にはステロイド剤が使用されること、ステロイド剤不応例等では免疫抑制剤や DMARDs が併用される場合があるものの十分な効果は期待できず、ステロイド剤の補助的な位置付けであること等を説明した。また申請者は、sJIA を対象とした第Ⅲ相試験 (MRA316JP) では、治療歴としてプレドニゾロン換算 0.2 mg/kg 相当以上の副腎皮質ステロイド剤を 3 ヶ月以上使用し、効果不十分あるいは副作用により継続又は増量が困難な難治性患者を対象としており、本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回投与した非盲検期間における最終観察日の JIA core set による 30 %改善頻度は 91.1 % (51/56 例)、CRP 正常化率 (CRP 0.5 mg/dL 未満) は 85.7 % (48/56 例) と高い改善効果を示したこと、また、sJIA の特徴である 38℃以上の弛張熱を生じた症例数は投与開始前では 16/54 例 (29.6 %) であったのに対し、本剤 3 回投与 2 週間後には 3/49 例 (6.1 %) に減少したことなどから、本剤は副腎皮質ステロイド剤の効果が不十分あるいは副作用のため継続又は増量が困難である sJIA 患者に対する第一選択薬に位置付けられるものと考えている旨を説明した。

機構は、sJIA を対象とした第Ⅲ相試験試験 (MRA316JP) において、全身症状に係る評価指標を主要評価項目とせず、JIA core set による 30%改善頻度等を主要評価項目としたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、JIA core set は、現在 PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) や ACR 等で正式に採用され、JIA の薬効評価の標準的な方法となっていること、また、その作成にあたっては、すべてのサブタイプをカバーできるよう関節炎、身体機能、一般的な全身状態に重点をおいて総合的な判断が可能となるようにデザインされていることから、本試験においても JIA core set による 30 %改善頻度を主要評価項目としたことは妥当であったと考える旨を説明した。さらに申請者は、全身症状の評価に関しては、最高体温、systemic feature score¹⁸等を有効性評価項目に含めているが、高用量のステロイド剤を併用している状況ではこれらの全身症状が必ずしも明確にならない場合もあること、症状が顕在化するまでステロイド剤の減量や wash-out を行うことは倫理的に困難であること等から、これらの項目は主要評価項目とはしなかった旨を併せて説明した。

機構は、ステロイド剤の投与量の変更が可能な条件で実施された前期第Ⅱ相試験 (MRA011JP) の継続投与期間及び第Ⅲ相試験 (MRA316JP) の継続投与試験 (MRA317JP) におけるステロイド剤の投与量の変動について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該試験に組み入れられた sJIA 患者 67 例 (2006 年 3 月時点) では全例でス

¹⁸ 発熱、皮疹、頸部リンパ節腫脹、腋窩リンパ節腫脹、単径リンパ節腫脹、肝腫、脾腫及び漿膜炎の 8 項目について、あり：1 点、なし：0 点で点数をつけ、その合計点数で sJIA の病態を評価。

ステロイド剤が併用されており、プレドニゾロン換算による平均投与量（最小値-最大値）は、本剤投与開始から12週で13.09 mg/日（0.6-36.9 mg/日）、投与12～24週で10.67 mg/日（0.6-27.7 mg/日）、投与24～36週で7.96 mg/日（0-21.4 mg/日）、投与36～48週で5.90 mg/日（0-17.8 mg/日）であり、投与48週時点（n=47）では、投与前と比較し30%以上、50%以上、70%以上及び90%以上の減量が可能であった症例が、それぞれ76.6%、57.4%、25.5%及び8.5%と、半数以上の症例で50%以上の減量が可能であり、離脱が可能であった症例も認められた（48週時点では7例）ことから、投与量変更に関する基準等は設定されておらず厳密な検討結果ではないものの、ステロイド剤の減量という観点からも、本剤の高い有用性が示唆されているものとする旨を説明した。

機構は、sJIAは全身症状を伴うことを特徴とし、その重篤性からも全身症状の改善が特に重要であると考えことから、sJIAに対する薬効評価においては全身症状をより反映した指標を主要評価項目として用いることが望ましいのではないかと考える。しかしながら、sJIAの全身症状の評価指標が十分に確立されていない現状では、JIAの有効性評価項目として一般的に用いられるJIA core setによる改善頻度等を主要評価項目としたことは理解でき、第Ⅲ相試験では当該項目において有効性が確認されるとともに、副次評価項目とされた最高体温の推移及びsystemic feature scoreにおいても改善傾向が示唆され、さらに継続投与試験等においてはsJIAの全身（関節外）症状等の治療における現時点での中心的薬剤であるステロイド剤の減量効果も示唆されていることを勘案すると、全身（関節外）症状も含めsJIAに対する本剤の有効性は確認されているものと判断する。ただし、本剤が個々の症状の改善にどの程度寄与し得るのか、長期的な予後を改善し得るのか等は明らかにされていないことから、製造販売後調査等においてこれらに係る情報も収集し、検討することが望ましいと考える。

4) JIAにおける本剤の使用医師について

機構は、sJIAで認められる所見は非特異的であり病態が類似した疾患との鑑別が適切に行われない可能性がある一方、その重篤性から速やかな診断及び治療が要求されることから、専門医による確定診断が必要であると考えられること、同様にpJIAの診断についても関節数に基づくものであり専門性を要すると考えられること、またILARのJIA分類基準のうち、少関節発症型の持続型症例はNSAIDs単独で治療可能な場合も多く、その予後及び治療法は本剤の適応対象となるpJIAとは異なるため、本剤の投与に際しては、JIAのサブタイプが的確に診断される必要があり、専門医の積極的な関与が重要であると考えられること等から、本剤の使用医師を小児リウマチ専門医に限定する必要性、その実施可能性（小児リウマチ専門医数及びその地域的偏在による障害等を含む）について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、小児リウマチ専門医が在籍する施設は現在全国で26施設（関東14、近畿5、九州4、中部2、東北1）であり、在籍地区に偏りが見られることから、JIAに対する本剤の

使用を当該施設のみで対応することは困難であると考えられ、専門性を確保しつつ全国に散在する JIA 患者への対応が可能となるよう、本剤の使用経験のある医師から JIA に関する診断、治療方法、本剤使用に際しての留意事項等の指導を受けた医師にも本剤が使用できるような方策を講じることが妥当と考えている旨を説明した。また、これらの医師のトレーニングの方法に関しては関連学会等と連携して検討する予定であり、製造販売後調査についても医師の要件を規定し、使用施設を限定して実施すること、さらに RA 及び JIA ともに、本剤についての十分な知識と当該疾患の治療経験をもつ医師が使用することを添付文書の警告欄に記載する予定であることを併せて説明した。

機構は、専門医から JIA の診断等に関する指導を受けた医師にも本剤の使用を可能とすることは、現状を鑑みやむを得ないと考えるものの、その上では使用医師に対する適切な専門的トレーニングの内容とその実効性の担保が重要になると考えることから、関連学会等の協力のもと、トレーニング方法、小児リウマチ専門医との連携方法等を含む、使用医師への支援体制を早急に整備する必要があると考える。

5) 本申請に係る効能・効果について

機構は、RA、pJIA 及び sJIA を対象とした国内臨床試験成績、回答等を踏まえ、本申請に係る効能・効果は以下のとおり修正し、既存治療については別途、効能・効果に関連する使用上の注意の項で規定することが適切ではないかと考える。

[効能・効果] ○既存治療で効果不十分な下記疾患
 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

なお、この妥当性については、専門協議での議論を踏まえ判断することとしたい。

(2) 用法・用量について（「(ii) 臨床薬物動態試験及び薬力学試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の薬物動態と用法・用量について」の項参照）

機構は、申請用法・用量により最低有効血中 MRA 濃度と想定される 1 µg/mL を大きく上回る場合があることから、本剤のトラフ濃度の上昇に伴う有害事象の発現率の上昇や重症化が認められないか説明し、安全性担保の観点から、CRP 値やトラフ濃度を指標に本剤の減量又は投与間隔の延長を考慮する必要はないか申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、MRA トラフ濃度の平均値及び最大値は、RA の第Ⅲ相試験である MRA213JP 試験では 12 週以降の測定点でそれぞれ 9.64～12.7 µg/mL 及び 28.6～33.3 µg/mL、同様に MRA012JP 試験では 20 週以降の測定点で 11.1～15.1 µg/mL 及び 33.1～47.7 µg/mL、pJIA の第Ⅲ相試験（MRA318JP 試験）では投与開始後 12 週までの各測定点でそれぞれ 3.83～5.71 µg/mL 及び 11.8～21.5 µg/mL、sJIA の第Ⅲ相試験（MRA316JP 試験）の二重盲検期間である

投与開始後 6 週から 18 週までの各測定点ではそれぞれ 41.9~54.7 µg/mL 及び 69.3~103 µg/mL であり、いずれの疾患においても血清中 MRA トラフ濃度が 1 µg/mL を大きく上回る症例が認められたものの、各疾患の血清中 MRA トラフ濃度と有害事象発生イベント数の関係を検討したところ、下図のとおり、いずれの疾患においてもトラフ濃度の上昇に伴った有害事象の増加は認められなかったこと、また、有害事象の程度については、RA の 2 つの第Ⅲ相試験において、最終観察時の血清中 MRA トラフ濃度とそれまでに発生した有害事象の重症度の中に相関は認められず（下表）、pJIA 及び sJIA の第Ⅲ相試験では、発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり、高度のものは認められなかったことなどから、有害事象の発現時には投与間隔の延長等を考慮すべきと考えるが、安全性確保の観点から CRP 値、トラフ濃度等を指標として一律に用法・用量を調節する必要はないと考える旨を説明した。

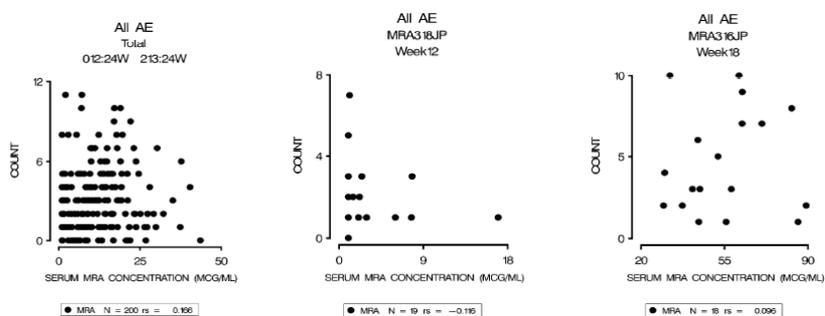


図 血清中 MRA トラフ濃度と有害事象発生イベント数

表 血清中トラフ濃度と有害事象の発現

| | 定量限界以下 | 1~10 µg/mL | 10~20 µg/mL | 20 µg/mL 以上 |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| n | 30 | 67 | 75 | 46 |
| 軽度 | 81 (74.3) | 252 (92.3) | 327 (91.3) | 200 (88.9) |
| 中等度 | 18 (16.5) | 17 (6.2) | 26 (7.3) | 23 (10.2) |
| 高度 | 10 (9.2) | 4 (1.5) | 5 (1.4) | 2 (0.9) |
| 計 | 109 (100.0) | 273 (100.0) | 358 (100.0) | 225 (100.0) |

例数 (%)

機構は、RA、pJIA 及び sJIA の各臨床試験において、本剤の投与間隔を短縮又は延長した症例の有効性及び安全性について説明し、各疾患について症状に応じて投与間隔を調整（短縮又は延長）する必要性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、RA、pJIA 及び sJIA を対象とした臨床試験で本剤の投与間隔を短縮又は延長した症例の有効性及び安全性について、それぞれ以下のように説明した。

- ① RA については、継続投与試験（MRA003JP、MRA010JP、MRA214JP、MRA215JP、MRA222JP）において、臨床症状、臨床検査値の推移等に応じて投与期間の調整を可能とした。このうち投与間隔の調整理由が調査可能であった3試験（MRA214JP、MRA215JP、MRA222JP）について、「有効性」を理由として3回以上連続して短縮している期間を抽出し、短縮前直近の ACR 改善頻度と短縮期間中で最良の ACR 改善頻度を比較したところ、該当期間のあった 15 例延べ 21 期間中 7 例延べ 8 期間（38.1%）では短縮後に少な

くとも1回はACR改善頻度の向上を認め、8例延べ11期間(52.4%)では不変、2例2期間(9.5%)では悪化した。これらの症例のうち15例中9例は血清中MRAトラフ濃度が定量限界以下であったが、投与間隔短縮後に9例全例がトラフ濃度1 μ g/mL以上に達した。短縮前のCRP値は15例中9例で陽性であったが、短縮後は全例で正常化した。安全性については、短縮期間中に発現した有害事象に特に発現率や重症度の高い事象は認められなかった。また、当該試験における投与間隔の延長は、「有害事象」及び「患者あるいは医療機関の都合」によるものがほとんどであり、延長による特異的な有害事象は発現せず、急激な症状の悪化等の反跳現象も認められなかった。

- ② pJIAについては、MRA318JP試験の継続投与試験において、投与間隔の2週間までの短縮又は延長(上限規定せず)を可能とした。「有効性」を理由に投与間隔を21日以下に短縮した経験のある症例は9例であった。9例中6例は血清中MRAトラフ濃度が維持できない症例であったが、投与間隔短縮後に全例がトラフ濃度1 μ g/mL以上に達し、CRPも正常化した。このうち3例では投与間隔短縮後にJIA core set70%改善に至り、2例では効果の増強を認めず、残る1例はCRP等が正常化しないために投与間隔を短縮した症例でありJIA core set70%改善は短縮前後で維持されていた。一方、9例中3例は血清中MRAトラフ濃度が維持されていた症例であった。このうち1例は投与間隔短縮後にJIA core set50%改善から70%改善に至り、2例は投与間隔短縮前にJIA core set70%改善を達成していたが、両症例とも短縮後に関節炎罹患関節数が減少した。安全性については、投与間隔の短縮により有害事象発現率の上昇傾向等は認められなかった。また、投与間隔を35日以上に延長した症例は4例認められたが、いずれも「患者あるいは医療機関の都合による」ものであり、投与間隔延長前後でJIA core setによる有効性評価に変化はなく、延長による特異的な有害事象等は認められなかった。
- ③ sJIAについては、MRA011JP試験の継続投与期間及びMRA317試験において、投与間隔の1週間までの短縮又は延長(上限規定せず)を可能とした。当該試験において「有効性」を理由に2週間隔から1週間隔への短縮が継続して行われた症例は6例であった。このうち4例は短縮直前のトラフ値が低く(検出限界未満~8.4 μ g/mL)、CRPの正常化、JIA core set70%改善のいずれかが認められない症例であったが、短縮後は全例でCRPの正常化及びJIA core set70%改善に至った。残る2例は、トラフ値はそれぞれ45.3及び67.2 μ g/mLであったが、いずれも血清IL-6の急激な上昇を認めたため投与期間が短縮されたと考えられ、1例では短縮後にJIA core set70%改善から50%改善に至った後、JIA core set70%改善に回復し、1例では短縮前後でJIA core set70%改善が維持された。安全性については、短縮期間中に発現した有害事象に特に発現率や重症度の高い事象は認められなかった。有効性の維持を理由として、投与間隔の延長(3週間隔以上)が3回以上継続された症例は22例延べ30期間であり、当該症例では延長中のほぼ全期間でJIA core set70%改善及びCRP正常化が維持された。また、当該試験及び一般臨床試験(MRA324JP試験)においては、投与間隔の延長が91例中73例(80.2%)に189回実

施され、このうち「有効性の維持」を理由とするものが 90 回 (47.6 %)、「有害事象」によるものが 41 回 (21.7 %)、「患者あるいは医療機関の都合による」によるものが 64 回 (33.9 %) であった (理由の重複あり)。延長時の投与間隔の平均 (範囲) は 3.06 週 (2.5~10 週) であり、ほとんどが 3 週間隔までの延長であった。延長例 73 例のうち病状再燃 (JIA core set30 %未満) が確認された症例は 5 例 (6.8 %) であり、症状再燃までの期間は延長開始から 18~427 日であった。症状再燃時の血清中 MRA 濃度は 2 例で 1 $\mu\text{g/mL}$ 未満、3 例は 20 $\mu\text{g/mL}$ 程度であり、CRP 値は 1 例で上昇していたが、他の症例では変動はみられなかった。

以上より申請者は、いずれの疾患においても推奨用法・用量で効果不十分な場合には投与間隔の短縮により効果の増強が期待できるが、投与間隔の短縮を推奨すべき背景因子の特定には至っておらず、特に RA 及び pJIA においては血清中 MRA トラフ濃度又は CRP の正常化を維持できなくても効果が認められる症例も存在することから、無用な投与間隔の短縮を避けるために、本剤の投与に際してはまずは臨床症状等を十分に観察することが重要であり、その上で病態の改善が不十分と判断される場合にのみ投与間隔の短縮を考慮することが適切と考えていることを説明し、各疾患ともに、症状の改善が不十分でありかつ CRP を指標として IL-6 阻害が不十分であると考えられる場合には、投与間隔を 1 週間短縮できる旨を添付文書に記載する方針で検討していることを併せて回答した。また、sJIA においては、病態の改善が維持された症例での投与間隔の延長も試みられており、ステロイド剤が十分減量された時点で疾患活動性が十分に抑制された状態であれば、投与間隔の延長も考慮し得ることが示唆されているが、少数例での経験であり、一般化し得る方法は確立されていないことから、投与間隔を延長する場合には、症状の再燃を防ぐため大幅な延長は避け、臨床症状及び炎症マーカーを十分にモニタリングしながら徐々に延長する等の慎重な対応が必要と考えることを説明した。

機構は、推奨用法・用量で本剤の効果が不十分な場合には、投与間隔を短縮することで効果の増強を図ることが可能であることは理論的には理解できるが、現時点では投与間隔を短縮した際の有効性及び安全性は十分に確認されていないことから、少なくとも RA 及び pJIA については添付文書に投与間隔の短縮に係る規定を設けることは適切ではないと考えており、今後情報を集積した上でその有効性、安全性、適切な調整方法等をさらに検討する必要があると考える。一方、sJIA については、RA 及び pJIA と同様に投与間隔の短縮を支持する科学的な根拠は十分に示されていない段階ではあるものの、疾患の重篤性、治療の緊急性等も考慮した上で添付文書への記載の必要性を慎重に検討する必要があると考えるため、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。また機構は、本剤の総曝露量が長期的な安全性にどのような影響を及ぼすかは現時点では不明であるため、可能な限り曝露量を抑えることが望ましいと考えており、本剤投与後に継続的な病態の改善がみられた際の投与間隔の延長方法、休薬の是非等についても今後さらに検討されることが望ましいと考える。

(3) 安全性について¹⁹⁾

1) 比較的良好にみられる有害事象、重篤な有害事象等について

① 感染症について

i) 感染症全般に係る注意喚起について

機構は、国内臨床試験で発現した感染症及び寄生虫症の有害事象について整理して示すとともに、本剤投与により炎症性マーカーが抑制されることで感染症の発見が遅れ重篤化する可能性があることを踏まえ、添付文書（案）において感染症に係る十分な注意喚起が行われているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20██年██月時点（安全性データカットオフ、以下同様）で、国内 RA、pJIA 及び sJIA 安全性評価対象例における感染症及び寄生虫症の有害事象及び副作用発現頻度は下表のとおりであり、本剤投与後に感染症が比較的高頻度に発現していること、また、比較対照群をおいた RA の 3 試験では本剤群における感染症の発現頻度が比較対照群に比べ高く（下表）、重症度も高かったこと、本剤投与により肺炎、敗血症等の重篤な感染症が報告されていることから、本剤においては感染症が最も注意すべき有害事象と考えている旨を説明した。

表 国内安全性評価例における感染症及び寄生虫症の発現頻度

| | RA | pJIA | sJIA |
|---------|--|---------------------------|-------------------------|
| 有害事象 | 83.0% (499/601 例) | 94.7% (18/19 例) | 80.5% (103/128 例) |
| 副作用 | 78.0% (469/601 例) | 89.5% (17/19 例) | 78.9% (101/128 例) |
| 重篤な有害事象 | 肺炎（細菌性肺炎含む）25 例 27 件、帯状疱疹 12 例 12 件、蜂巣炎 11 例 12 件等 | 肺炎 1 例 1 件、重症筋無力症 1 例 1 件 | 胃腸炎 6 例 7 件、肺炎 5 例 8 件等 |

表 比較対照群を設定した臨床試験における感染症及び寄生虫症の発現頻度

| | 本剤群 | | 比較対照群 | | |
|-------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|
| | 4 mg/kg | 8 mg/kg | プラセボ | 既存治療 | MTX |
| MRA009JP 試験 | 22.2% (12/54 例) | 23.6% (13/55 例) | 16.7% (9/54 例) | - | - |
| MRA012JP 試験 | - | 58.0% (91/157 例) | - | 51.0% (74/145 例) | - |
| MRA213JP 試験 | - | 39.3% (24/61 例) | - | - | 25.0% (16/64 例) |

また申請者は、本剤投与により CRP 産生等の急性期反応が抑制され、感染症に伴う症状も抑制されるため感染症の発見が遅れ重篤化する可能性があることから、本剤投与時には感染症を発現していないか否かを十分見極めることが重要であり、感染症を合併している患者ではその治療を行った後に投与を開始する必要があること、患者に対しても感染症が疑われ

¹⁹⁾ 本剤の安全性については主に、評価資料である国内臨床試験及び申請時点までに終了し参考資料として提出された海外臨床試験（LRO300、LRO301、LRO301A、LRO320）とこれらの試験の継続投与試験の中間報告（2007年8月カットオフ）における安全性情報（計1110例）に基づいて検討し、必要に応じて申請時点で未終了又は申請後に開始された RA、pJIA、sJIA を対象とする臨床試験、その他の疾患の臨床試験、治験外提供データ等を含む全ての MRA 安全性評価症例より集積された重篤な有害事象に関する情報（約4600例、2007年9月カットオフ）に基づいて検討した。

る症状がある場合は速やかに担当医師に相談するよう指示を行うことが重要であると考え、旨を説明し、これらの対処が適切になされるよう、添付文書には、警告として、本剤投与により重篤な感染症があらわれること、本剤の作用の影響により感染症の発見が遅れ重症化する恐れがあること等を記載するとともに、禁忌及び慎重投与の項にそれぞれ「重篤な感染症を合併している患者」及び「感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者」を記載し、さらに重要な基本的注意として、本剤の投与に先立ち感染症の有無を確認すること、感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること等を記載する予定である旨を回答した。

機構は、これらの注意喚起に加え、例えば各臨床試験で設定された免疫不全に係る除外基準（白血球数 $3500/\text{mm}^3$ 未満、好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）を製造販売後にも適用し、感染症発現リスクの高い患者を本剤の投与対象から除外する必要性はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、好中球数については、sJIA を対象とした国内臨床試験で好中球数の一時的な減少が認められたため、sJIA の臨床試験でのみ除外基準を設定したこと、白血球数については、第 I 相試験で好中球の一時的な減少が認められたこと、リンパ球数については、EB ウイルス再活性化により死亡した症例の初回投与直前のリンパ球数が $304/\text{mm}^3$ と非常に低値であったことから、RA、pJIA 及び sJIA の国内臨床試験においてこれらの検査値に係る除外基準を設定した旨を説明した。その上で申請者は、国内臨床試験では初回投与前の白血球数及び好中球数が基準を下回った症例はなく、該当患者へ本剤を投与した際の安全性データは得られていないが、これまでに発熱性好中球減少症や骨髄抑制等の有害事象は発現していないことから、本剤投与後のこれら検査値の変動には注意する必要があるものの、現時点では市販後の安全対策として白血球数及び好中球数に係る除外基準を設定する必要はないと考えていること、一方、リンパ球数については RA 患者では 601 例中 16 例、sJIA 患者では 128 例中 2 例が基準以下に該当し、このうち 4 例で重篤な感染症（EB ウイルス感染、上気道炎、帯状疱疹及び肺炎各 1 例）が発現しており、リンパ球数が低値を示す患者では感染症のリスクが高いと考えられることから、添付文書の重要な基本的注意の項に、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\text{mm}^3$ ）は投与を開始しないことを追記したいと考える旨を回答した。

機構は、これらの感染症に係る注意喚起（案）は現時点では妥当なものであると考えるが、製造販売後調査等において収集される感染症発現例のデータを十分に精査した上で、さらなる注意喚起の必要性を今後とも検討していく必要があると考える。

ii) 結核について

機構は、RA を対象とした MRA214JP 試験において 3 例²⁰の結核（肺結核 2 例、粟粒結核 1 例）が認められていることから、IL-6-IL-6 受容体相互作用の阻害が TNF- α に及ぼす影響

²⁰ 20 年 月カットオフの安全性評価例のデータによれば、当該症例に加えて海外臨床試験（WA18695 試験）において結核 1 例の発現が認められている。

を考察した上で、本剤についても TNF 阻害剤と同様に、結核スクリーニングの義務化、抗結核剤の予防投与等を添付文書に規定する必要はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、TNF 阻害剤投与による結核の発症は、TNF- α の作用を阻害することにより肉芽形成が阻害され、潜在感染として肉芽中に封じ込められていた結核菌が再活性化することにより起るものと考えられている (Ehlers S et al, *J Rheumatol* 32:35-39, 2005) が、IL-6 については結核菌感染時の肉芽形成への関与を示唆する報告はなく、直接的に TNF- α の産生に影響を及ぼすとの報告も確認されていないこと、また、MRA214JP 試験で結核を発症した 3 例のうち 1 例はガフキー検査の結果が陽性であるため結核と診断されたが詳細は不明であり、他の 2 例については、1 例は本剤投与前からツベルクリン反応が強陽性であり、1 例は治験参加前の CT にて炎症性と考えられる索状影と結節影が確認されていたことからいずれも潜在感染例であった可能性があるものの、TNF 阻害剤による結核は比較的投与初期に好発している<中央値 12 週、1~52 週 (Joseph K et al, *N Engl J Med* 345:1098-1104, 2001)> のに対し、当該 3 例の発症時期は本剤投与 1 年半~2 年半後であることから、本剤による結核の発症機序は肉芽中結核菌の放出によるものとは異なる可能性が高いと推察されること、さらに、本邦での治験に参加した 748 例中、結核の既往を有する症例が 14 例認められたが、いずれの症例においても本剤投与期間中抗結核薬の併用はなく結核の再発は認められていないことを勘案すると、本剤については潜在感染例に対する結核症状の顕在化リスクを示唆する根拠はないと考える旨を説明した。以上より、感染症全般に対する対応として胸部 X 線写真撮影を含む感染症のスクリーニング検査を実施し、胸部 X 線写真上陳旧性肺結核が疑われる症例、ツベルクリン反応陽性例、結核既往例等の患者背景を確認することは重要であると考え、他の感染症と区別して結核に限定した予防措置、注意喚起等を行うことは現時点では不要と考える旨を説明した。

機構は、現時点では本剤の結核顕在化リスクを示唆する明確な根拠はないものとするが、IL-6 のシグナル伝達阻害が TNF- α の動向に及ぼす影響は不明確であることも踏まえ、結核に対する予防措置等の必要性については専門協議での検討を踏まえ判断することとしたい。

iii) EB ウイルス感染症について

機構は、RA を対象とした MRA009JP 試験において EB ウイルス感染症による死亡例 (1 例) が発現していることを踏まえ、EB ウイルス感染症に対する注意喚起の必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、当該症例は EB ウイルス量増加の既往があり、本剤投与前より血清中の EB ウイルス DNA が検出され、著しい EB ウイルスの再活性化を示すとされる EADR-IgG 抗体価が基準値の 640 倍と高値であったことより、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) であったと考えられ、本剤が EB ウイルスの再活性化に関与した可能性は否定できないものの、本剤の EB ウイルス感染症発症リスクを示唆する事例ではないと考えることを説明した。また、当該症例のリンパ球数が $304/\text{mm}^3$ と非常に低値であったことを踏まえ、臨床試験の除

外基準にリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満を規定して以後は、重篤な潜伏感染の顕在化は認められていないことから、前述のとおり、市販後にもリンパ球数減少に係る注意喚起を設けることによりウイルス等の感染又は潜伏ウイルス等の再活性化リスクを軽減し得ると考えられること、さらに CAEBV に関しては、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫等の症状が sJIA、キャッスルマン病をはじめとするリウマチ性疾患と類似することから本剤の投与に際しては十分な鑑別が必要と考えるが、感染症全般に係る重要な基本的注意として、投与開始に際し原疾患の臨床症状と感染症との鑑別を十分に行う旨を記載していることから、現時点では EB ウイルス感染症、CAEBV 等に特記した注意喚起は不要と考える旨を説明した。

機構は、結核、CAEBV 等についても、感染症全般に係る注意喚起により対処し得るとの申請者の見解については一定の理解はするものの、再活性化を来し得る感染性疾患の既往を有する患者への本剤の投与は慎重を期す必要があると考えることから、より踏み込んだ対応の必要性について専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

② 抗体産生について

機構は、本剤の投与量、投与回数等と抗 MRA 抗体の発現との関連、また抗体発現時の有効性及び安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外 RA・pJIA（4週に1回投与）及び sJIA（2週に1回投与）安全性評価例において抗 MRA 抗体陽性は 57/1110 例（中和型 20 例、IgE 型 45 例、両抗体陽性 8 例）に認められており、①投与量別の発現頻度は、下表のとおりであり、中和型抗体、IgE 型抗体のいずれにおいても用量依存的な低下が認められたこと、②投与回数別の発現例数は、中和型抗体では 1 回目投与後に 2 例、3 回目投与後に 2 例、4 回目投与後に 12 例等、IgE 型抗体では 1 回目投与後に 10 例、2 回目投与後に 15 例、3 回目投与後に 9 例、4 回目投与後に 5 例であったこと、③抗 MRA 抗体（中和型又は IgE 型）が陽性となった全 56 例（投与前発現例 1 例を除く）のうち、抗体発現時までの血清中 MRA トラフ濃度が継続的に定量限界未満であった症例は 37 例であったことなどを勘案すると、抗 MRA 抗体は本剤低用量投与において投与初期に発現する傾向があり、血清中 MRA 濃度が定量下限値未満の症例で発現リスクが高いと考えられる旨を説明した。また、有効性への影響については、理論的には中和型抗体の発現により効果が減弱することが考えられるものの、現時点までに抗体発現後に有効性が低下した症例は確認されておらずその影響は不明であること、安全性への影響については、IgE 型抗体では理論的にアナフィラキシーとの関係が考えられるが、IgE 型抗体が陽性であった 45 例中アナフィラキシー症状が認められたのは 7 例であり、陽性例全例に必ずしもアナフィラキシーが発現しているわけではないこと、また、現時点ではアナフィラキシーを除き抗体発現例に特異的な有害事象は認められていないことを説明した。

表 抗 MRA 抗体の発現頻度の用量間の比較

| | MRA 2 mg/kg | MRA 4 mg/kg | MRA 8 mg/kg |
|-------|----------------|----------------|----------------|
| n | 145 | 177 | 788 |
| 中和型 | 11 (7.6) | 3 (1.7) | 6 (0.8) |
| IgE 型 | 11 (7.6) | 10 (5.6) | 23 (2.9) |

例数 (%)

機構は、MTX 等の併用による本剤の抗体産生への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、RA を対象とした海外 LRO301 試験において、本剤群単独群と MTX 併用群 (MTX10~25mg/週併用) の抗 MRA 抗体発現頻度を比較したところ、下表のとおり、MTX 併用群では本剤単独群に比べ抗体発現頻度が低下することが示唆されたが、抗 MRA 抗体の発現は本剤高用量投与において低下し、申請用量である本剤 8 mg/kg 単独群における抗体発現のリスクは MTX 併用群と同様に低かったことを踏まえると、本剤の抗体産生リスクを低減する観点から、本剤に MTX 等を併用する必要はないと考える旨を説明した。

表 LRO301 試験における抗 MRA 抗体の発現頻度

| | MRA 2 mg/kg | MRA 4 mg/kg | MRA 8 mg/kg | MRA 2 mg/kg + MTX | MRA 4 mg/kg + MTX | MRA 8 mg/kg + MTX |
|-------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| n | 53 | 54 | 52 | 52 | 49 | 50 |
| 中和型 | 10 (18.9) | 2 (3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) | 0 (0.0) |
| IgE 型 | 9 (17.0) | 7 (13.0) | 0 (0.0) | 2 (3.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

例数 (%)

機構は、現時点では抗体発現による影響を結論付けることは困難であり、抗体産生のリスク因子、並びに抗体発現時の有効性、安全性、薬物動態等への影響について、今後とも情報を集積・精査した上で検討を行うとともに、これらの検討結果が医療現場に適切に情報提供されることが重要であると考え。また、本剤投与時に抗体検査を全例で行うことは困難と思われるが、少なくとも投与時反応等の発現時には可能な限り抗体検査を実施し、抗体発現との関係についてさらに検討することも必要と考える。

③ 投与時反応及びアナフィラキシーについて

機構は、国内外臨床試験で発現した投与時反応及びアナフィラキシーについて整理し、特にアナフィラキシーを回避するために講じ得る対策及び発現時の対処法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外 RA・pJIA 安全性評価例において、投与時反応は 150/964 例 (15.6%) (うち国内症例は 91/620 例 (14.7%)) に認められ、投与回数別の発現頻度は 1 回目投与時に 56/964 例 (5.8%) と最も高く、2 回目投与以降は最大 3.2% であったこと、同様に国内外 sJIA 安全性評価例 146 例における投与時反応は 30/146 例 (20.5%) (うち国内症例は 22/128

例 (17.2%) に認められ、投与回数別の発現頻度は1回目投与時に12/146例 (8.2%) と最も高く、2回目以降は最大6.3%であったこと、また、アナフィラキシー (アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、過敏症を含む) については、国内外RA・pJIA及びsJIA安全性評価対象例1110例のうち13例に認められ、9例 (RA7例、sJIA2例) は因果関係が否定されず、このうち国内で認められたのはRA1例、sJIA2例であったこと (ただし、国内臨床試験では中止基準に抗MRA抗体陽性が含まれているため、発現例数が少ない可能性あり)、因果関係が否定できない9例のうち、7例はアナフィラキシー症状発現時もしくはその4週後に抗MRA抗体 (IgE型) が陽性であったが、2例は陰性であり、発現時期はいずれも投与開始早期 (2~5回) であり、点滴開始20~30分後に発現し、1時間以上経過後に発現した症例はなかったこと、さらにIgE型が陽性であった症例は45例認められたが、アナフィラキシー症状が認められた症例はそのうち7例であったことなどを説明した。

また申請者は、アナフィラキシーを回避するための対策について、アナフィラキシーが発現した症例でIgE型抗体陽性例が多いものの、必ずしも抗体発現例だけで認められているわけではなく、逆に抗体発現例すべてにアナフィラキシーが発現しているものでもないことなどから、抗体の測定を定期的に行うこと等よりも、アナフィラキシーの発現を前提とした点滴方法、さらに症状発現時に適切な対処をすることが重要であると考えており、これを踏まえ、添付文書には、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと、血清中MRAトラフ濃度が定量下限値未満の状態が継続されると抗MRA抗体が発現する可能性が高くなるため用法・用量を遵守すること、投与開始時は患者の状態を十分観察しながら緩徐に点滴を開始すること、アナフィラキシーショック等が発現した場合は本剤の投与を中止し、エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等の薬物治療や緊急処置を直ちに実施できるよう準備しておくこと等を記載し注意喚起する予定である旨を説明した。

機構は、上記回答を了承した。

④ マクロファージ活性化症候群 (MAS) について

機構は、sJIAでは重症例、悪化例とは病態の異なるマクロファージ活性化症候群 (MAS) を併発する場合があります、現在実施中のsJIAを対象とした一般臨床試験 (MRA324JP) では2007年9月までにMAS発症が2例に認められ、このうち1例は死亡していることを踏まえ、本剤投与によりMASが誘発される可能性、及びMAS発症時の本剤投与の可否について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、MASはTNF- α 、IL-1、IFN- γ 、IL-6等が過剰産生されるサイトカインストームが病態を形成していると考えられているが、その病因は解明されておらず、本剤による誘発の可能性を議論することは困難であるものの、本剤の投与を延期もしくは中止しなければならない場合に原疾患の増悪を来たし惹起される可能性、本剤投与中に感染症を発症し惹起される可能性、本剤投与によるIL-6のシグナル阻害によりTNF- α 、IL-1、IFN- γ 等に何らかの

影響が生じ惹起される可能性等も否定はできないと考える旨を説明した。また、MAS 発症時の本剤の投与に関しては、IL-6 の抑制のみで MAS の病態を抑制できるとの根拠はなく、本剤投与時には MAS の臨床症状や検査所見が軽度となり、適切な対処が困難となることも想定されることから、MAS 発症時には本剤の投与開始は避けるべきであり、本剤投与中に MAS が発症した場合も、速やかに MAS に対する治療（ステロイドパルス療法やシクロスポリン投与等）を開始し、MAS から離脱するまでは本剤の投与を中止することが適切と考える旨を説明し、添付文書等においてもその旨を注意喚起する予定であることを併せて回答した。

機構は、本剤が MAS を誘発する可能性については今後情報を集積し、慎重に検討する必要があると考える。また、本剤投与中に MAS が発症した場合には本剤の投与を中止し、MAS の治療を優先すべきとの見解には異論はないが、MAS 離脱後の本剤の投与に関しては、MAS の致命的な経過を考慮し、投与禁忌等のより強い注意喚起をすべきではないか、専門協議において議論することとしたい。

⑤ 脂質代謝異常について

機構は、国内成人 RA 安全評価例においては血中コレステロールの増加が 45.8% (275/601 例) に認められるなど、本剤投与後に脂質系検査値の増加が認められていることから、本剤による脂質代謝異常について機序を考察するとともに、当該事象が心血管系イベントのリスクを増加させる可能性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本剤の非臨床試験では脂質系の検査値異常は認められていないが、公表論文ではヒト肝細胞由来 HEP G2 細胞を IL-6 で処理することにより細胞内のトリグリセリド、コレステロール等が低下すること (Ettinger WH et al, *Arterioscer Tromb* 14:8-13, 1994)、アカゲザルへの rhIL-6 投与により総コレステロールの減少が認められること (Ettinger WH et al, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50:M137-M140, 1995) などが報告されていることから、臨床試験においては、原疾患に起因する IL-6 の増加の影響により減少していた脂質系の検査値が本剤投与により増加した可能性が考えられることを説明した。また、RA の国内比較試験において総コレステロール、LDL コレステロール及び中性脂肪の平均値は本剤投与開始後に増加しているものの、いずれも 12 週以降は基準値上限付近で安定化していること、さらに国内 RA 安全性評価症例のうち虚血性心疾患を発現した 6 例について、脂質関連検査項目（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、Atherogenic index）の推移とイベント発現時期との関係を検討したところ、本剤投与 1 回後にイベントが発現した 1 例についてはその関係を評価することは困難であったが、他の 5 例については、いずれも本剤投与後に脂質関連検査項目（総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール等）の増加を認めているもののイベント発現時点まで極端な高値を示し続けた症例はなかったこと、また 1 例は治験前より冠動脈狭窄を認め、3 例は冠動脈危険因子を有するハイリスク例であったことから、これらの症例での心血管イベントの発現と本剤投与後の脂質系検査

値の増加との間に明らかな関連性はないと考えられることなどを勘案すると、現時点では本剤投与により心血管イベントのリスクが増加する傾向は示されていないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では上記の回答を了承するが、RA では少量ながらもステロイド剤の使用頻度が高く、ステロイド剤の副作用として高脂血症が認められること、RA 自体も冠動脈危険因子である可能性が示唆されていること（Solomon DH et al, *Circulation* 107:1303-7, 2003）などを踏まえると、本剤投与による脂質関連検査値異常とこれらの危険因子が重なることにより心血管イベントの発現リスクが高まる可能性も否定できないと考えることから、本剤投与が心血管イベントの発現に及ぼす影響については引き続き慎重な検討が必要であり、製造販売後調査等において長期的な検討を行う必要があると考える。

⑥ 胸膜炎について

機構は、国内 RA 安全性評価症例において胸膜炎が 5 例に認められていることから、本剤との関連性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、当該症例 5 例中 3 例はいずれも確定診断はなされていないものの、その臨床所見、経過等から 2 例は RA に伴う胸膜炎、1 例は薬剤性 BOOP と考えられ、他の 2 例は詳細不明（ただし 1 例はステロイドで治療されており非感染性の可能性が高く、1 例は抗生剤治療のみのため感染症と考えられる）であることを説明し、本剤との関連性は明らかではないが、非感染性が疑われる事例が報告されていることを踏まえると、本剤投与中に胸膜炎が発現した場合には感染性か否かの鑑別が重要であると考えことから、添付文書の「重要な基本的注意」の項にその旨を記載し注意喚起する予定としていることを説明した。

機構は、胸膜炎の合併はリウマチ肺の一つとして一般的に臨床現場で認められる事象（Koopman W J et al, *Arthritis and Allied Conditions 14th ed.* p1113-1114）であるものの、上記事象は本剤と遊離 IL-6 受容体による免疫複合体の形成及び補体活性化が何らかの影響を及ぼして発症した可能性も否定はできないと考える。

また、因果関係は不明であるものの国内外安全性評価症例において 6 例 6 件で「Ⅲ型免疫複合体反応」が認められていることなども踏まえると、本剤投与による新たな自己免疫疾患の発症の可能性にも今後注意すべきと考えられ、製造販売後調査において情報を収集する必要があると考える。

⑦ 心臓障害について

機構は、RA 安全性評価症例において重篤な不整脈・虚血性心疾患等の心臓障害が認められていることを踏まえ、本剤との関連性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、国内外安全性評価症例1110例において重篤な心臓障害が14例15件（国内RA：10例11件、海外RA：3例3件、国内sJIA：1例1件）に認められ、このうち国内RA患者で発現した5件（狭心症、急性心筋梗塞、心室性頻脈、動悸、急性冠動脈症候群各1例）では因果関係

が否定されていないが、これらの症例の多くでは既往歴や合併症に心疾患、高血圧等の病歴を有することから、現時点では本剤投与との関連性は明らかではないと考えているものの、因果関係の否定できない重篤な事象が認められていることを勘案し、添付文書の「重要な基本的注意」の項に本剤の治療に際しては、必要に応じ心電図検査を行い、心疾患を合併している患者に投与する際には定期的に心電図検査を行う旨を記載するとともに、製造販売後調査において心臓障害の発現頻度を確認する予定としていることを説明した。

機構は、上記回答を概ね了承した。

⑧ 消化管穿孔のリスクについて

機構は、海外で実施中の臨床試験で消化管穿孔症例が集積し、治験薬概要書等の改訂、海外規制当局からの照会が行われていることを踏まえ、本剤との関連性及び添付文書等での注意喚起の必要性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、国内外 RA 安全性評価例 945 例及び Roche 実施試験における安全性評価例 3545 例計 4490 例において、14 例 15 件（上部消化管穿孔 5 例 5 件、下部消化管穿孔 10 例 10 件）発現していることを説明し、上部消化管穿孔を発現した 5 例については、NSAIDs 及びステロイド剤の投与にもかかわらず制酸剤が投与されていない（4 例）、内視鏡検査が施行されている（1 例）など、本剤以外のリスク因子があることから、現時点では本剤が直接的な原因であるとは考え難いこと、一方、下部消化管穿孔を発現した 10 例については、1 例はクローン病の症例であり、内視鏡検査も施行されていることから二次的に発現した事象である可能性が高いこと、他の 9 例では全例で NSAIDs またはステロイド剤（7 剤で両剤併用）が併用されており、RA 患者への NSAIDs 又はステロイド剤の使用により潰瘍、大腸炎等の下部消化管病変が報告されていること（松本主之ら、*胃と腸* 35:1147-1158, 2000、Bombardier C et al, *N Engl J Med.* 343:1520-1528, 2000、Laine L et al, *Gastroenterology* 124:288-292, 2003）、S 状結腸憩室膿瘍穿孔はステロイド剤の投与と関連が強いとの報告があること（Mpofu S et al, *Ann Rheum Dis.* 63:588-590, 2004）等を踏まえると、いずれもリスク因子を有する症例であったと考えられるが、7/10 例は憩室（S 状結腸 3 件、その他大腸 4 件、）に発現していることを勘案すると、本剤の感染症発現リスクの影響により憩室炎を悪化させ、穿孔に至らしめた可能性も否定はできないものと考えている旨を説明した。以上より、申請者は、上部消化管穿孔については現時点では特段の注意喚起は要しないと考えているが、下部消化管穿孔については、憩室を有する症例では本質的に憩室炎を発症しやすいと考えられることから、添付文書において、「腸管憩室のある患者」には慎重に投与することを明示し、さらに重要な基本的注意として、腹痛・発熱等が発現し憩室炎・穿孔が疑われる場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなどの適切な処置を行う旨を記載すること等により、注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、現時点においては消化管穿孔に係る因果関係の検討、注意喚起（案）に大きな問題はないと考えるが、消化管穿孔は死亡に至る恐れのある重篤な事象であることから、製造

販売後調査等において背景因子等も含めて情報を集積し、本剤との関連性を慎重に検討する必要があると考える。

⑨ 悪性腫瘍について

機構は、本剤投与後に悪性腫瘍を発現した症例について整理し、本剤による悪性腫瘍発現リスクについて申請者の見解を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外 RA 安全性評価例 945 例及び Roche 実施試験における安全性評価例 3545 例計 4490 例（プラセボ投与群を除く、ブラインドが維持されている症例は含む）において発現した因果関係を問わない全悪性腫瘍は固形癌が 57 件、血液癌が 2 件（このうち国内症例は 14 件及び 2 件）であり、固形癌のうち頻度の高いものは、乳癌 10 例、肺癌 9 例、子宮癌 8 例等であったこと、sJIA については国内で急性骨髄性白血病 1 件（治験外提供）が報告されているが因果関係は否定されていること、pJIA では現時点で国内外ともに悪性腫瘍の発現例はないことを説明した。また、上記国内外 RA 患者 4490 例における悪性腫瘍の発現率をスウェーデンの大規模 RA 患者コホート²¹と比較したところ、固形癌全体では本剤試験での発現率が有意に低く（本剤試験での発現率<8.21 event (E) /1000patient・year (PY) > に対する RA コホートでの発現率<11.37 E/1000PY>の比[95%信頼区間]:0.722[0.556-0.938]）、癌腫別では、個々の発現例数が少ないことから解釈には注意を要するものの、子宮癌（本剤試験での発現率<1.15E/1000PY>に対する RA コホートでの発現率<0.39E/1000PY>の比[95%信頼区間]:2.925 [1.429-5.988]）を除き有意差は認められなかったこと、子宮癌についても、本剤試験における 8 例の発現部位は子宮体癌 1 例、子宮頸癌 5 例（うち 1 例は子宮頸部上皮有棘細胞癌）、部位不明 2 例と必ずしも一定の傾向はなく、子宮頸癌の 1 例及び部位不明の 1 例は二重盲検試験中で投与群が不明であるなど、そのリスクを示す段階には至っていないと考えられることなどから、有害事象として悪性腫瘍の報告はあるものの、現時点では本剤投与による悪性腫瘍発現リスクを示唆する明らかな根拠はないと考える旨を説明した。なお申請者は、今後、製造販売後調査等において悪性腫瘍の発生状況を確認し、本剤投与と悪性腫瘍発現との関係をさらに検討する予定である旨を併せて回答した。

機構は、現時点では本剤投与による悪性腫瘍発現リスクは明らかではないとの申請者の見解に異論はないが、今後、国内外での大規模かつ長期的な検討により、その関連性を明確にしていく必要があると考える。

2) 新たに追加された海外臨床試験等の安全性データについて

機構は、申請時に実施中または申請後に開始された RA、pJIA、sJIA を対象とする海外臨床試験等の安全性情報を提示し、申請時及び審査時に提出されている安全性情報と比較して、安全性プロファイルに差異がないか説明するよう求めた。

²¹ 2003 年までに RA と診断された 53067 例を対象とする悪性腫瘍発現率の調査であり、抗 TNF 製剤投与例は 4160 例である。

申請者は、申請時時点で実施中又は申請後に開始された RA、pJIA、sJIA を対象とする臨床試験は下表のとおりであり、申請時及び審査時に提出された国内外試験における安全性評価症例（1110 例 [RA：945 例、pJIA：19 例、sJIA：146 例]）と下表の試験を併合した MRA 安全性評価例（併合後計 4667 例 [RA：4502 例、pJIA：19 例、sJIA：146 例]）、さらに治験外提供例及び RA、pJIA、sJIA 以外の疾患（約 200 例）において、2007 年 9 月時点までに下表に示す死亡例及び重篤な有害事象が集積されていることを説明した。

表 安全性情報が新たに追加された主な国内外臨床試験の内容

| 対象疾患 | 試験名 | 試験デザイン | 被験薬投与方法 | 被験者数 | 投与期間 |
|------|----------------|---|---|--|---|
| RA | WA17822 海外 | 二重盲検比較 (プラセボ、用量間) MTX 併用 | プラセボ、4、8mg/kg 4 週間隔 | P 群：204 例 4 群：212 例 8 群：206 例 | 24 週間 |
| RA | WA17823 海外 | 二重盲検比較 (プラセボ、用量間) MTX 併用 引き続きオープン試験 | 二重盲検試験期間 プラセボ、4、8mg/kg 4 週間隔 オープン期間 8mg/kg 4 週間隔 | P 群：392 例 4 群：399 例 8 群：399 例 | 二重盲検期試験 52 週 オープン試験 1 年間 (52 週) |
| RA | WA18062 海外 | 二重盲検比較 (プラセボ、用量間) MTX 併用 | プラセボ、4、8mg/kg 4 週間隔 | P 群：160 例 4 群：163 例 8 群：175 例 | 24 週間 |
| RA | WA18063 海外 | 二重盲検比較 プラセボ対照 DMARDs 併用 | プラセボ、8mg/kg 4 週間隔 | P 群：414 例 MRA 群：802 例 | 24 週間 |
| RA | WA17824 海外 | Main study 二重盲検比較 MTX 対照 Sub-study 二重盲検比較 MTX 対照 プラセボ対照 | Main study MRA8mg/kg 投与群 MTX 投与群 Sub-study MRA8mg/kg 投与群 MTX 投与群 プラセボ投与群 4 週間隔 | Main study MRA 群：288 例 MTX 群：284 例 Sub-study MRA 群：92 例 MTX 群：88 例 プラセボ投与群： 101 例 | Main study 24 週間 Sub-study 24 週間 |
| RA | WA18695 海外 | オープン (長期投与試験) WA17822 の継続 | 8mg/kg 4 週間隔 | 両試験を併せて 2439 例 | 264 週 (継続中) |
| RA | WA18696 海外 | オープン (長期投与試験) WA18062、 WA18063、 WA17824 の継続 | 8mg/kg 4 週間隔 | | 264 週 (継続中) |
| RA | MRA225JP 国内 | オープン | 8mg/kg 上限 4 週間隔 | 目標 20 例 | 1 年以上 |

表 国内外 MRA 安全性評価例における死亡及び重篤な有害事象

| | 国内 RA 及び pJIA 安全性評価症例 | 海外 RA 安全性評価症例 | 国内及び海外 sJIA 安全性評価症例 | RA、pJIA、sJIA 以外の疾患 |
|-------------------------------|---|--|--|---|
| 死亡例数 | 4 | 28 | 4 | 10 |
| 事象名 (因果関係を否定できない事象は下線で示した) | <p>[MRA009JP 試験] <u>EB ウイルス感染</u></p> <p>[MRA214JP 試験] <u>肺線維症/気管支肺炎</u> <u>スベルギルス症、胃癌</u></p> <p>[MRA225JP 試験] <u>腎機能の悪化/心不全</u></p> | <p>[WA17823 試験] <u>気管支肺炎、クモ膜下出血、敗血症、胃腸感染、肺塞栓症</u></p> <p>[WA17824 試験] <u>心肺停止、消化管穿孔、心筋虚血</u></p> <p>[WA18063 試験] <u>縦隔炎/敗血症、出血性卒中</u></p> <p>[WA18695 試験] <u>胃癌、心筋梗塞、急性心筋梗塞</u></p> <p>[WA18696 試験] <u>心不全、死亡、特発性進行性多発ニューロバシー、憩室穿孔/腸管虚血、β溶血性レンサ球菌感染、慢性閉塞性肺疾患、心筋梗塞、心筋梗塞、急性腎不全、自殺既遂、敗血症性ショック、細菌性気管支炎、肺炎</u></p> <p>[LRO300 試験] 心筋虚血</p> <p>[LRO301 試験] 肺の悪性新生物</p> | <p>[MRA324JP 試験] <u>貪食細胞性組織球症、</u> 心アミロイドーシス</p> <p>[治験外提供] 急性骨髄性白血病、若年性関節炎 (いずれも国内)</p> | <p>[治験外提供] <u>心不全(国内)、多発性骨髄腫、死亡、心不全(以上、海外)</u></p> <p>[MRA006JP 試験(国内)] 骨髄異形成症候群</p> <p>[LRO310 試験(海外)] 急性腎不全、敗血症、口腔内出血/無力症、神経学的症状/肺炎/胆嚢炎、不全対麻痺</p> |
| 重篤な有害事象 | 866 例 1300 件 | | 59 例 106 件 | 55 例 108 件 |
| 重篤な副作用 | 341 例 452 件 | | 40 例 70 件 | 23 例 35 件 |
| 重篤な副作用の主な事象名 | 肺炎 52 件、蜂巣炎 28 件、帯状疱疹 19 件、尿路感染 7 件、憩室炎、細菌性関節炎、敗血症各 6 件、腎盂腎炎、間質性肺疾患、気管支炎、骨髄炎、好中球減少各 5 件等 | | 肺炎 8 件、関節炎、ALT 増加、AST 増加各 4 件等 | 胃腸出血、肝機能異常、蜂巣炎各 2 件等 |

また、申請者は、国内外安全性評価例（1110 例）と MRA 安全性評価例（4667 例）を比較した場合、① RA 患者での重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 264.6 及び 186.6 E/1000PY であり、器官別大分類について、MRA 安全性評価例に比べ国内外 RA 安全性評価例で発現率が高かったものは、感染症および寄生虫症（国内外安全性評価例 64.0、MRA 安全性評価例 48.5 E/1000PY、以後同様）、免疫系障害（5.0、2.6）、眼障害（5.5、1.9）、肝胆道系障害（6.6、3.5）、皮膚および皮下組織障害（5.0、2.2）、筋骨格系および結合組織障害（57.5、24.1）、臨床検査（15.6、4.9）、障害、中毒および処置合併症（29.7、19.3）であり、一方、MRA 安全

性評価例で発現率が高かったものは、心臓障害（7.1、10.4）及び血管障害（3.0、6.1）であったこと、② pJIA 患者での重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 134.0、132.4 E/1000PY と差が認められず、器官別大分類ごとの発現率も同様であったこと、③ sJIA 患者での重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 392.1、385.2 E/1000PY と差が認められず、器官別大分類ごとでは眼障害の発現率（8.5、28.1 E/1000PY）が併合安全性評価例で高かったことを説明し、重篤な有害事象の発現率は個々の器官別大分類において差が認められたものの、特筆すべき有害事象は認められず、安全性プロファイルに大きな差はないと考えられる旨を説明した。

機構は、追加された海外臨床試験等の安全性データに基づき、本邦の添付文書に反映すべき事項がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、①海外臨床試験では、本剤単独群に比較し DMARDs（主に MTX）併用群においてトランスアミナーゼの上昇がより高頻度で認められており、これは海外試験では国内試験と比較し高用量の MTX が併用されていることによる影響とも考えられるものの、本邦においても市販後に DMARDs と併用されることが想定されることを勘案し、重要な基本的注意において、肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意する旨、その他の注意として、海外試験においてトランスアミナーゼ値の一過性の上昇が認められており、本剤単独群に比較し DMARDs 併用群でより発現頻度が高い旨を追記すること、②海外試験の本剤 8mg/kg 群及び本剤 8mg/kg+DMARDs 群における $1.0 \times 10^9/L$ 未満（グレード 3 又はグレード 4）の好中球減少の発現頻度はそれぞれ 3.1%（9/287 例）及び 3.4%（54/1579 例）と国内 RA+pJIA 試験（本剤 8mg/kg 群 9/620 例）に比べ重症度、頻度ともに高く、重篤な感染症発現との関連は特に認めなかったものの、低値を持続した症例が認められており、国内においても例数は少ないものの同様に低値を持続した症例が存在することから、副作用の項に、一過性の好中球減少が認められ、まれにグレード 3 以上で継続した症例が報告されている旨を追記すること、③海外試験では因果関係の否定できない感染症による死亡例が 5 例（胃腸感染、肺炎、縦隔炎/敗血症、細菌性気管支炎、 β 溶血性レンサ球菌感染各 1 例）集積されていることを踏まえ（国内では EB ウイルス感染症の 1 例）、警告及び重大な副作用の項に、場合によっては致死的な経過をたどることがある旨を追記することを説明した。

機構は、上記事項の添付文書への追記は妥当なものであると考える。また、今後得られる海外臨床試験及び海外市販後の安全性データにも十分に留意し、適切な安全性対策を講じていく必要があると考える。

3) 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤では結核等の重篤な感染症、心血管系への影響、悪性腫瘍等の副作用が発現する可能性を否定できず、長期の安全性については未知の点も多いこと等を踏まえ、TNF- α 阻害剤で実施している製造販売後での対応と同様の対応をとり、本剤の適正使用の推進及び

安全性の検討を進めていくことが不可欠であると考えており、医師及び患者全例を登録して実施する大規模使用成績調査、悪性腫瘍の発現等についても適切にフォローする3年以上の長期特別調査、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、患者に対してリスクとベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等が必要であり、市販後に収集された情報を整理して臨床現場へ提供し、適正使用に役立てていくことが重要であるとする。

この点について機構は、より詳細な計画を早急に検討するよう申請者に求めており、市販後の安全性対策については、専門協議においてもさらに検討することとしたい。

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

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-RA-1、5.3.5.4-RA-1、5.3.5.1-RA-1、5.3.5.4-RA-2、5.3.5.2-sJIA-1、5.3.5.1-RA-5、5.3.5.1-RA-4、5.3.3.4-1、5.3.3.3-1、5.3.5.1-sJIA-1、5.3.5.2-RA-2）に対してGCP実地調査が行われ、その結果、一部の医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験審査委員会の治験継続の可否の意見を治験依頼者及び治験責任医師に文書で通知していない事例、治験薬の投与方法に係る治験実施計画書からの逸脱（以上、治験実施医療機関）が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤のRA、pJIA及びsJIAに対する有効性は示されていると判断する。「効能・効果」、「用法・用量」等の記載についてはさらに検討が必要である。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、添付文書等における感染症発現等に係る注意喚起の記載についてもさらに検討が必要である。さらに、本剤については、大規模な製造販売後調査（長期特別調査等を含む）の実施が不可欠であり、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、RA、pJIA及びsJIAに

係る効能追加を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 20 年 1 月 22 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 効能・効果について

本剤の効能・効果について、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）を関節リウマチ（RA）に含めず別途明記すること、また全身型若年性特発性関節炎（sJIA）についても既存治療で効果不十分な患者を本剤の適用対象とすることが適切であるとの機構の判断は専門委員から支持され、機構は、「効能・効果」を下記のとおり変更するよう、申請者に対応を求めた。

〔効能・効果〕 既存治療で効果不十分な下記疾患

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

申請者は、これを了承した。

2. 用法・用量について

推奨用法・用量で十分な効果が得られない RA 及び pJIA 患者における投与間隔の短縮については、投与間隔短縮時の有効性及び安全性を担保し得る十分な科学的根拠は得られておらず、用法・用量に規定することは適切ではないとの機構の判断は専門委員から支持された。

一方、sJIA 患者における投与間隔の短縮については、申請者側の医学専門家による「本疾患は全身性に及ぶ炎症症状を呈する重度の疾患であり、疾患活動性の抑制を維持できない場合には致死的なマクロファージ活性化症候群（MAS）を合併することがあるため、治療に際しては、病状の悪化・再燃予防が重要であり、本剤の投与量不足による病態再燃の危険性を最小限に抑制するために投与間隔の短縮は必要であると考え」との見解も踏まえた検討の結果、sJIA の疾患の重篤性を鑑み、キャスルマン病の場合と同様に投与間隔の短縮を用法・用量に規定することが必要な処置であると判断した。しかしながら、臨床試験において投与間隔の短縮が試みられた症例は非常に限られていることから、製造販売後調査において投与間隔短縮時の有効性及び安全性を十分に確認する必要があると考える。また、投与間隔の短縮に際して、CRP のみを指標とした安易な判断が行われることがないよう、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、総合的な疾患活動性の評価から症状改善

が不十分であると判断された場合にのみ投与間隔を短縮する旨を明確に規定することも必要であると考ええる。

3. 本剤の安全性について

機構は、結核、EB ウイルス感染、MAS 等に関するさらなる注意喚起の必要性について、専門協議における検討を踏まえ、以下のように判断した。

1) 結核について

本剤投与時の結核の発現に関しては、現時点までの発現状況を勘案すると TNF 阻害剤と比較して結核の再燃リスクは高くはないと考えられるが、長期投与時の結核の発症頻度に関する十分なデータは得られていないこと、日本人高齢者における結核罹患率は高いこと等を勘案すると、TNF 阻害剤に準じた措置として、添付文書の「慎重投与」の項に結核の既感染患者を記載すること、「重要な基本的注意」の項に本剤投与に先立って結核感染の有無を確認すること等を記載することにより注意喚起を行うことが適切であると判断した。添付文書に当該注意喚起の記載を求めたところ、申請者はこれを了承した。

2) EB ウイルス感染について

現時点では EB ウイルス感染等に特記した注意喚起は要しないものの、感染症に係る現行の注意喚起案に加え、潜伏感染、日和見感染等への対処も包含する注意喚起として、添付文書の「慎重投与」の項に易感染性の状態にある患者を記載することが適切であると判断した。添付文書に当該注意喚起の記載を求めたところ、申請者はこれを了承した。

3) MAS について

sJIA 患者における MAS 離脱後の本剤の投与に関し投与禁忌等の制限を設ける必要性については、MAS 離脱後においては疾患活動性を抑制することで MAS の再燃を防ぐことが治療の主体となることから、本剤の投与を制限することは適切ではない等の専門委員の意見を踏まえ、現時点では特段の制限は要しないと判断した。ただし、疾患活動性に伴う MAS の発症以外に、ウイルス感染症等を契機に MAS を発症する可能性があることから、易感染性の状況下における本剤の投与には注意が必要であり、MAS 離脱後の本剤投与の安全性等については製造販売後調査において検討する必要があると考える。

4. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については重篤な副作用の発現が認められることから、TNF 阻害薬（インフリキシマブ及びエタネルセプト）における安全対策を踏まえて、適正使用に係る情報の医療機関への周知徹底、副作用情報の把握の徹底等を目的に、製造販売後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、全例調査を実施する旨を回答し、① RA については実施にあたり 3000 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは全例調査を継続すること、② pJIA、sJIA については、特に症例数を設定せず適切な時点で解析し、規制当局の最終評

価が得られるまで全例調査を継続すること、③ 全例調査への文書による協力確認が納入前に得られた医療機関のみに対して本剤を納入し、契約のない状況で患者への治療が開始されないよう措置を講じること、④ キャッスルマン病で本剤が既に納入されている施設が RA 又は JIA の納入対象であった場合には、全例調査の契約締結及び患者登録が実施されるまで、登録されているキャッスルマン病以外の患者に本剤が投与されないよう薬剤部に事前説明を行い、薬剤管理を依頼することにより、全例調査に登録のない患者への投与を防止すること、⑤ 各症例について6ヶ月以上観察し、感染症、消化管穿孔、心臓障害、悪性腫瘍、投与時反応、脂質関連検査値等を重点調査項目として、有害事象発現について観察すること、⑥ 全例調査でのデータは1ヶ月に1度の頻度で収集した副作用情報等をまとめ、医療機関へ情報提供を行うことなどを説明した。

機構は、また、悪性腫瘍、感染症等の発現等について検討するため、RA 患者を対象とする長期特定使用成績調査を別途計画するよう申請者に求めた。

申請者は、RA 患者を対象として36ヶ月にわたり観察する長期特定使用成績調査を実施すると回答し、悪性腫瘍、心臓障害、感染症等の発現状況と関連要因について探索する予定であることを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、本剤の安全性について詳細に検討することが重要であると考え。また、機構は本剤の承認に際しては以下の事項を承認条件とすることが適切であると判断した。

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

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本剤の既承認の効能・効果はキャッスルマン病に係るもののみであり、本剤のキャッスルマン病への適用については希少疾病用医薬品として指定されていることから、本効能に係る再審査期間は、5年10ヶ月とすることが適切と判断する。また、80mg 製剤及び400mg 製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると考える。

[効能・効果]

①

○既存治療で効果不十分な下記疾患

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

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

（下線部追加）

②

○既存治療で効果不十分な下記疾患

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

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

[用法・用量]

①

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

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

（下線部追加）

②

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

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

[承認条件]

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

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