

## 審議結果報告書

平成 25 年 3 月 19 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アクテムラ皮下注162 mgシリンジ、同皮下注162 mgオートインジェクター

[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成24年3月23日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 3 月 13 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

審査報告書 (2)

平成 25 年 3 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名]                    アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター  
 [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 24 年 3 月 23 日  
 [審 査 結 果]

平成 25 年 3 月 13 日に行われた薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会の本品目の審議における指摘を踏まえて追加の確認を行い、平成 25 年 2 月 25 日付の本品目の審査報告書を以下のように訂正する。なお、追加確認による審査結果の変更はない。

頁	行	訂正前	訂正後
25	10 ～ 21	<p>機構は、以下のとおり考える。</p> <p><u>ACR20%改善率はMRA-SC群がMRA-IV群を下回っていたものの、上記の回答を踏まえれば、大部分の患者においては皮下注用製剤と点滴静注用製剤で同程度の有効性が期待できると考えられ、皮下注では利便性の向上が期待できることも勘案すると、皮下注用製剤の有用性は認め得ると考える。ただし、本剤においては、少数ではあるが、高体重患者、高BMI患者等で血清中本薬トラフ濃度が1 µg/mL以上に維持されず、有効性が低くなる傾向が示されていることから、特に既承認の点滴静注用製剤から本剤に切り替える際には効果の減弱に関して注意が必要と考える。高体重及び高BMI患者、血清中本薬トラフ濃度が1 µg/mL未満の患者で一律に有効性が認められないわけではないため、本剤で十分な効果が得られない患者の特定は困難であるが、関連が示唆されているこれら</u></p>	<p>機構は、以下のとおり考える。</p> <p><u>本試験の結果については、非劣性マージンの設定根拠を踏まえれば、得られた成績から本剤のプラセボに対する有効性については担保可能であり、異なる試験間の比較ではあるものの他の生物製剤で示されている試験成績を踏まえても、本剤の有効性は特段劣るものではないと考えられ、皮下注では利便性の向上が期待できることも勘案すると、皮下注用製剤の有用性は認め得ると考える。</u></p> <p><u>ただし、点滴静注用製剤に比べ皮下注用製剤では有効性が低い傾向が認められており、特に既承認の点滴静注用製剤から本剤に切り替える際には効果の減弱に関して注意が必要と考える。追加解析結果を踏まえれば、高体重患者、高BMI患者等で血清中本薬トラフ濃度が1 µg/mL以上に維持されず、有効性が低くなる可能性が示されている。高体重及び高BMI患者、血清中本薬トラフ濃度が1 µg/mL未満の患者で一律に有効性が認められないわけではないため、本剤で十分な効果が得られない患者の特定は困難であるが、得られた臨床成績及び関連が示唆されているこれらの背景因子について臨床現場に適切に情報提供した上で、本剤で十分な有効性が認められない場合は静注用製剤等に変更することを考慮する旨を注意喚起する必要があると考える。</u></p>

		<p>の背景因子について臨床現場に適切に情報提供し、注意喚起する必要があると考える。</p> <p>なお、非劣性マージンを-18%と設定したことについては、設定根拠とされた臨床試験成績を踏まえれば有効性評価の観点からは理解できるが、臨床的意義の観点からは過大であった可能性があると考えます。</p>	<p>なお、非劣性マージンを-18%と設定したことについては、設定根拠とされた臨床試験成績を踏まえれば有効性評価の観点からは理解できるが、臨床的意義の観点からは過大であった可能性があると考えます。</p>
27	7 ～ 12	<p>機構は、国内MRA229JP試験では、皮下注用製剤162 mg 2週間隔投与において、既承認の点滴静注用製剤8 mg/kg 4週間隔投与とほぼ同程度のACR改善率、血清中トラフ濃度が得られることが示されていること、さらに上記の回答で示された、海外臨床試験（海外WA22762及びNA25220試験）における、皮下注用製剤162 mg 2週間隔投与と点滴静注用製剤8 mg/kg 4週間隔投与との有効性、血清中トラフ濃度等の関係を踏まえれば、日本人RA患者における皮下注用製剤162 mg 2週間隔投与の関節の構造的損傷の防止効果は、点滴静注用製剤8 mg/kg 4週間隔投与と同様に期待できるものと考えます。</p>	<p>機構は、本剤 162 mg 2 週間隔投与の用法・用量で実施された国内 MRA229JP 試験及び海外 NA25220 試験における、血清中本薬トラフ濃度－CRP－臨床効果等の比較に基づき、日本人 RA 患者において本剤 162 mg 2 週間隔投与時の関節の構造的損傷の防止効果を担保可能であるか、説明するよう求めた。</p> <p>申請者は、以下のとおり説明した。</p> <p>国内 MRA229JP 試験及び海外 NA25220 試験について、血清中本薬トラフ濃度－CRP－臨床効果の関係を比較したところ、表 24 及び表 25 のとおり、血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上及び未満の患者で、CRP が 0.3 mg/dL 以下(正常)となった患者の割合、並びに CRP が 0.3 mg/dL 以下及び超の患者での ACR 改善率は国内外で類似していると考えられた。また、海外 NA25220 試験における CRP と mTSS の変化量の関連を検討したところ、CRP が正常化した (Time averaged CRP が 0.3 mg/dL 以下) 患者集団における mTSS 変化量 (0.19±1.98) は正常化しなかった患者集団 (1.38±3.49) に比べ小さく、関節破壊の進展が抑制されていた (mTSS の変化量が 0.5 以下) 患者の割合についても、CRP が正常化した患者集団 (76.2% &lt;189/248 例&gt;) では正常化しなかった患者集団 (58.7% &lt;84/143 例&gt;) に比べ高いことが示された。以上の結果、さらに、前述のとおり 162 mg 2 週間隔投与において血中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上となった患者の割合及び CRP の正常化率は、海外 NA25220 試験に比べ国内 MRA229JP 試験でより高いことを踏まえると、海外 NA25220 試験成績に基づき、日本人 RA 患者においても、本剤 162 mg 2 週間隔投与により、関節の構造的損傷の防止効果が期待できると十分に推測可能と考えます。</p>

			<p>表 24 国内 MRA229JP 試験及び海外 NA25220 試験における血清中本薬トラフ濃度別の CRP 正常化率 (CRP 0.3 mg/dL 以下)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CRP</th> <th>血清中本薬濃度</th> <th>国内 MRA229JP 試験 162 mg/2 週 SC (159 例)</th> <th>海外 NA25220 試験 162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.3 mg/dL 以下</td> <td>1 µg/mL 未満</td> <td>31.6 (6/19)</td> <td>34.1 (28/82)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 µg/mL 以上</td> <td>98.6 (138/140)</td> <td>97.5 (231/237)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p> <p>表 25 国内 MRA229JP 試験及び海外 NA25220 試験における CRP 別の ACR20%、50%及び 70%改善率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CRP</th> <th>国内 MRA229JP 試験 162 mg/2 週 SC (159 例)</th> <th>海外 NA25220 試験 162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20% 改善率</td> <td>0.3 mg/dL 以下</td> <td>84.7 (122/144)</td> <td>69.1 (226/327)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.3 mg/dL 超</td> <td>26.7 (4/15)</td> <td>38.1 (40/105)</td> </tr> <tr> <td>ACR50% 改善率</td> <td>0.3 mg/dL 以下</td> <td>68.8 (99/144)</td> <td>46.5 (152/327)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.3 mg/dL 超</td> <td>13.3 (2/15)</td> <td>21.0 (22/105)</td> </tr> <tr> <td>ACR70% 改善率</td> <td>0.3 mg/dL 以下</td> <td>40.3 (58/144)</td> <td>23.5 (77/327)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.3 mg/dL 超</td> <td>6.7 (1/15)</td> <td>8.6 (9/105)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p> <p>機構は、以上の回答より、本剤 162 mg 2 週間隔投与における血清中本薬トラフ濃度－CRP－臨床効果の関係は国内外で類似していること、さらに 162 mg 2 週投与において血中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上となった患者の割合及び CRP の正常化率は国内でより高いことを踏まえれば、海外 NA25220 試験成績を日本人 RA 患者に外挿して評価することは可能と考えること、また、点滴静注用製剤では日本人 RA 患者においても関節の構造的損傷の防止効果が確認されていることも勘案し、日本人 RA 患者においても、本剤 162 mg 2 週間隔投与により、関節の構造的損傷の防止効果が期待できるとの評価は可能と判断した。</p>	CRP	血清中本薬濃度	国内 MRA229JP 試験 162 mg/2 週 SC (159 例)	海外 NA25220 試験 162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)	0.3 mg/dL 以下	1 µg/mL 未満	31.6 (6/19)	34.1 (28/82)		1 µg/mL 以上	98.6 (138/140)	97.5 (231/237)		CRP	国内 MRA229JP 試験 162 mg/2 週 SC (159 例)	海外 NA25220 試験 162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)	ACR20% 改善率	0.3 mg/dL 以下	84.7 (122/144)	69.1 (226/327)		0.3 mg/dL 超	26.7 (4/15)	38.1 (40/105)	ACR50% 改善率	0.3 mg/dL 以下	68.8 (99/144)	46.5 (152/327)		0.3 mg/dL 超	13.3 (2/15)	21.0 (22/105)	ACR70% 改善率	0.3 mg/dL 以下	40.3 (58/144)	23.5 (77/327)		0.3 mg/dL 超	6.7 (1/15)	8.6 (9/105)
CRP	血清中本薬濃度	国内 MRA229JP 試験 162 mg/2 週 SC (159 例)	海外 NA25220 試験 162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)																																								
0.3 mg/dL 以下	1 µg/mL 未満	31.6 (6/19)	34.1 (28/82)																																								
	1 µg/mL 以上	98.6 (138/140)	97.5 (231/237)																																								
	CRP	国内 MRA229JP 試験 162 mg/2 週 SC (159 例)	海外 NA25220 試験 162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)																																								
ACR20% 改善率	0.3 mg/dL 以下	84.7 (122/144)	69.1 (226/327)																																								
	0.3 mg/dL 超	26.7 (4/15)	38.1 (40/105)																																								
ACR50% 改善率	0.3 mg/dL 以下	68.8 (99/144)	46.5 (152/327)																																								
	0.3 mg/dL 超	13.3 (2/15)	21.0 (22/105)																																								
ACR70% 改善率	0.3 mg/dL 以下	40.3 (58/144)	23.5 (77/327)																																								
	0.3 mg/dL 超	6.7 (1/15)	8.6 (9/105)																																								
27	17	MRA229JP 試験における有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、	MRA229JP 試験における有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、																																								
28	2	表 25 のとおりであり、	表 27 のとおりであり、																																								
28		表 24 有害事象発現率	表 26 有害事象発現率																																								
28		表 25 留意すべき重要な有害事象における MRA-SC 群と MRA-IV 群での比較	表 27 留意すべき重要な有害事象における MRA-SC 群と MRA-IV 群での比較																																								
30	33 ～ 35	機構は、本剤の 162 mg/2 週皮下投与において、既承認である点滴静注用製剤の 8 mg/kg/4 週点滴静脈内投	機構は、本剤の 162 mg/2 週皮下投与において、国内第 III 相試験において臨床症状の改善効果が示され、日本人 RA 患者の有効性及び安全性が示されていることから、																																								

		与時と同程度の有効性及び安全性が示されていることから、本剤の通常用法・用量として当該用法・用量を設定することについて、大きな問題はないと考える。	本剤の通常用法・用量として当該用法・用量を設定することについて、大きな問題はないと考える。
32	9	表 26 のとおり、	表 28 のとおり、
32		表 26 自己投与開始後 12 週までの ACR20%、50%及び 70%改善率	表 28 自己投与開始後 12 週までの ACR20%、50%及び 70%改善率

(下線部変更)

## 審査報告書

平成 25 年 2 月 25 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]	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[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 24 年 3 月 23 日
[剤形・含量]	1 シリンジ 0.9 mL 又は 1 オートインジェクター 0.9 mL 中にトシリズマブ（遺伝子組換え）162 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 25 年 2 月 25 日

[販 売 名]            アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター  
[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 24 年 3 月 23 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の点滴静注用製剤から本剤への切り替え時、並びに本剤の自己投与時の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]            既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）  
[用法・用量]            通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[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 24 年 3 月 23 日
[剤形・含量]	1 シリンジ 0.9 mL 又は 1 オートインジェクター 0.9 mL 中にトシリズマブ (遺伝子組換え) 162 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
[申請時用法・用量]	通常、成人には、トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、患者の症状に応じて投与間隔を短縮又は延長できる。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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) (以下、「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、血小板増多等の生理作用を有することが明らかにされている。本薬は、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 が関与する疾患に対する治療薬として開発が進められてきた。

本邦においては、本薬を有効成分とするアクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg (以下、「点滴静注用製剤」) が「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善、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」を効能・効果として承認されている。また、海外において、本薬の点滴静注用製剤は、2012 年 12 月現在 100 ヶ国以上で承認されている。

本申請は、本薬の皮下注用製剤の追加に係るものである。点滴静注用製剤では患者は医療機関で投与を受ける必要があるため、自己投与も可能とし患者の利便性の向上を図ることを目的として、皮下注用製剤としてプレフィルドシリンジ (PFS) 製剤及びオートインジェクター (AI) 製剤 (以下、PFS 製剤及び AI 製剤を「本剤」という。) の開発が行われた。本邦では 2009 年 1 月より関節リウマチ (RA) を対象に臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験成績から RA に対する皮下注用製剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、海外において、2012 年 12 月現在皮下注用製剤が承認されている国はなく、欧州及び米国において 2012 年 12 月に承認申請が行われ、審査中である。



## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

本剤は既承認の点滴静注用製剤と同一の有効成分を含有する皮下注用製剤（PFS 製剤及び AI 製剤）である。本申請においては、製剤に係る資料のほか、原薬の製造方法、製造所、原薬組成並びに規格及び試験方法の変更に係る資料が提出された。

#### (1) 原薬

##### 1) 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、前生産培養、生産培養、ハーベスト、                    クロマトグラフィー、ウイルス不活化（                    ）、                    クロマトグラフィー、ウイルス除去（          ）、                    クロマトグラフィー、限外ろ過／透析ろ過、並びに保管及び試験工程からなる。限外ろ過／透析ろ過工程で得られた工程液が原薬とされ、高密度ポリエチレン（以下、「HDPE」）製容器に充填され、-50℃以下で保存される。重要工程は、生産培養、ウイルス不活化（                    ）及びウイルス除去（          ）工程とされている。なお、皮下注用製剤の原薬とするため、                    の原薬よりも原薬中の                    は                    され、製剤処方にあわせて L-アルギニン、L-アルギニン塩酸塩、L-メチオニン、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩水和物を含む溶液として製造される。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が適切に実施されている。

##### 2) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである。

- の原薬の製造方法から製法 \*A への変更：                    、種培養に用いる培地成分の                    、前生産培養及び生産培養の                    、                    方法、クロマトグラフィー用カラムの                    、ウイルス除去（          ）工程の                    及び製造工程内での                    、限外ろ過／透析ろ過工程の                    、並びに                    の変更
- 製法 \*A から申請製法への変更：                    、前生産培養及び生産培養に用いる培地成分の                    、クロマトグラフィー用カラムの                    、並びに限外ろ過／透析ろ過工程の                    の変更

これらの製法変更時には品質に係る試験が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー（以下、「IEC」）及びペプチドマップ法）、pH、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）及び IEC）、エンドトキシン、定量法（UV）、力価（          法）及び                    が設定されている。原薬の規格及び試験方法は                    の原薬の規格及び試験方法に基づくが、性状、pH、純度試験（IEC）、エンドトキシン及び定量法の                    は                    る。また、                    は、原薬中に                    等が含まれるため、新たに設定されたものである。

#### 4) 原薬の安定性

実施された原薬の安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 原薬の安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	1 (製法 *A )	-50℃、遮光	HDPE 製容器	30 ヶ月 <sup>a</sup>
	3 (申請製法)			12 ヶ月 <sup>a</sup>
加速試験	1 (製法 *A )	5±3℃、遮光		6 ヶ月
	3 (申請製法)			3 ヶ月
苛酷試験	1 (製法 *A )	40±2℃、遮光	ポリプロピレン製チューブ	8 週
	3 (申請製法)			

a: 安定性試験継続中

長期保存試験では、1 ロット (申請製法) において、12 ヶ月保存時の ██████ が高値を示したことを除き、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における二量体の増加傾向及び IEC における本薬の ██████ の ██████ の ██████ が ██████ である ██████ を含むピークの減少傾向が認められた。

苛酷試験では、SEC における二量体及び ██████ 不純物の増加、並びに IEC における ██████ を含むと推定される \*#A の増加及び \*#B の減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、遮光下、HDPE 製容器で-50℃以下で保存するとき、30 ヶ月とされた。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

### (2) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、針付きガラス製シリンジ (1 mL 容器) に本薬 162 mg を含有する液剤を充填した PFS 製剤及び AI 製剤 (PFS 製剤の ██████ の代わりに ██████ の ██████ により投与を行うためのパーツが装着された製剤) である。製剤には、ポリソルベート 80、L-アルギニン、L-アルギニン塩酸塩、L-メチオニン、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩水和物が添加剤として含まれる。

#### 2) 製造方法

PFS 製剤及び AI 製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・密封、検査、組立、包装・表示及び保管・試験工程からなる。重要工程は、無菌ろ過及び充填・密封工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が適切に実施されている。

#### 3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、██████、██████ 及び剤形の変更 (バイアル製剤から PFS 製剤及び AI 製剤への変更) が行われた。これらの変更時には品質に係る試験が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

#### 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IEC)、浸透圧比、pH、純度試験 (SEC 及び IEC)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法 (UV) 及び力価 (██████)

法) が設定されている。

## 5) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 製剤の安定性試験の概略

	ロット数 (原薬の製法)	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	■ (製法 *A )	5±3℃、遮光	ガラス製シリンジ	30 ヶ月 <sup>a</sup>
	4 (申請製法)			■ ヶ月 <sup>b</sup>
加速試験	■ (製法 *A )	25±2℃、遮光		6 ヶ月
	4 (申請製法)			6 ヶ月
苛酷試験	■ (製法 *A )	40±2℃、遮光		3 ヶ月
光安定性試験	■ (製法 *A )	120 万 lx・h 及び総近紫外エネルギー250W・h/m <sup>2</sup>	ガラス製シリンジ及びガラス製シリンジをアルミホイルで遮光	—

a: 安定性試験継続中。■ ロットは ■ ヶ月までの安定性試験結果が提出されている

b: 安定性試験継続中。■ ロットは ■ ヶ月までの安定性試験結果が提出されている

長期保存試験では、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における二量体及び■不純物の増加傾向、IEC における \*#A の増加傾向及び \*#B の減少傾向、並びに \*#C の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、SEC における二量体及び■不純物の増加、IEC における \*#A の増加及び \*#B の減少、並びに \*#C の増加傾向が認められた。

また、光安定性試験では、一次包装品 (ガラス製シリンジ) で、SEC における二量体が増加し、IEC における \*#A の増加傾向及び \*#B の減少傾向が認められたが、一次包装品をアルミホイルにより遮光した場合は、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、2~8℃で保存するとき、24 ヶ月とされた。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

### (3) 標準物質

本薬の自家一次標準物質及び自家常用標準物質は、点滴静注用製剤の自家一次標準物質及び自家常用標準物質と同じである。

### < 審査の概略 >

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

#### (1) 原薬の安定性について

機構は、申請製法により製造された原薬の長期保存試験において、■ ロットの ■ ヶ月時点の■が高値を示した原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

■、■及び■において逸脱原因となる問題は見出されず、原因は特定されなかったが、

当該ロットの 〇 〇 〇 カ月を除く 〇 〇 〇 カ月時点までの 〇 〇 〇 に大きな変動は認められないこと、 〇 〇 〇 カ月時点の SEC 及び IEC においては明確な変化が認められないこと、並びに当該ロットの加速試験及び苛酷試験の結果は他のロットと同等であることから、当該ロットの品質及び安定性に問題はないと考える。

機構は、当該原薬ロットを用いて製造された製剤の長期保存試験において、これまでに明確な品質変化が認められていないことも踏まえて、申請者の回答を了承した。

## (2) 製造販売用原薬及び製剤の有効期間について

製造販売用原薬及び製剤の有効期間は、製法 \*A により製造された原薬、及び当該原薬を用いて製造された製剤の長期保存試験結果に基づき設定されている。

機構は、製法 \*A から申請製法への変更内容が製品品質へ影響を与える懸念は小さいと考えられること、また、品質に係る試験結果より、製法変更前後の原薬及び製剤の同等性／同質性がそれぞれ確認されていることから、製法 \*A により製造された原薬、及び当該原薬を用いて製造された製剤の長期保存試験結果に基づき、製造販売用原薬及び製剤の有効期間を設定することは可能と判断した。なお、機構は、これまでに得られている安定性試験（実施中の長期保存試験及び加速試験）の結果からは、「<審査の概略> (1) 原薬の安定性について」で述べた点を除き、変更前後の原薬及び製剤の安定性プロファイルに差異は認められていないことを確認している。

## (3) 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例を超える量の L-メチオニンが含まれている。

### 1) 規格及び試験方法、並びに安定性について

機構は、L-メチオニンは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。

### 2) 安全性について

機構は、L-メチオニンの医薬品（静脈内投与及び皮下投与）としての使用実績、並びに本剤のカニクイザルを用いた 9 週間反復皮下投与毒性試験成績から、L-メチオニンに関して、本剤での使用量において安全性上特段の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際して、吸収に関する資料として、サルを用いた皮下投与試験が実施された。血漿中本薬濃度及び血漿中抗MRA抗体<sup>1</sup>濃度は、酵素免疫測定法（EIA法）（定量下限：0.781 及び 0.391 µg/mL）によ

<sup>1</sup> 本薬に対する抗体。本薬と同じ CDR を有する mPM-1（マウス抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体）を固相化したマイクロプレートを用いて、パーオキシダーゼ標識ヤギ抗サル IgG 抗体により検出された。

り測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1)

雄性カニクイザル（各群4例）に本薬1、5又は15 mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表3のとおりであった。同用量の本薬を単回静脈内投与した試験（初回申請時資料）のAUC<sub>0-t</sub>の比較から、本薬5 mg/kg皮下投与時のバイオアベイラビリティは72.1%と推定された。抗MRA抗体は1 mg/kg単回皮下投与22日以降に4例中2例、5 mg/kg単回皮下投与16日以降に4例中1例、投与22日以降に4例中1例、15 mg/kg単回皮下投与16日以降に4例中1例で検出された。抗体検出の有無により、薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

表3 カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>inf</sub> (mg·hr/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (mg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
1 <sup>a</sup>	s.c.	4	4.88±1.29	2.08±1.26	0.737±0.210	0.620±0.156	2.84±1.09
5 <sup>a</sup>	s.c.	4	30.1±11.8	3.00±0.82	7.86±2.26	7.45±2.11	4.65±0.36
15 <sup>a</sup>	s.c.	4	145±8	2.75±0.50	55.2±10.2	-	9.54±1.74
5 <sup>b</sup>	i.v.	3	-	-	-	10.3±2.0	5.62±2.57

平均値±標準偏差、-：データなし。C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、i.v.：静脈内投与、s.c.：皮下投与。a：4.2.2.2-1、b：初回申請時資料へ-16。

## <審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

## (ii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際して、毒性試験として、サルを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された。

## (1) 反復投与毒性試験

### 1) サルにおける9週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄カニクイザルに本薬0（生理食塩液）又は100 mg/kg/週が、週1回、9週間皮下投与された。投与量は、カニクイザルにおいて本薬投与によるIL-6受容体の中和作用が最大となる用量を上回り、かつ暴露量が予測臨床暴露量を10倍超上回るものとして設定された。また、投与期間は、カニクイザル単回皮下投与薬物動態試験（4.2.2.2-1）の結果より、週1回投与の場合、血漿中本薬濃度は8回目投与までにはほぼ定常状態に達すると予測されたことから9週間と設定された。

血漿中本薬濃度（トラフ値）は、カニクイザル6ヵ月間反復静脈内投与試験（初回申請時資料）の100 mg/kg/週群の値と同様であり、蓄積率もいずれの投与経路とも約3倍と同様であった。6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験と同様に、投与群において本薬投与の影響と考えられる明確な変化は投与部位を含めて認められなかった。試験期間を通じ本薬に対する抗体は検出されなかった。無毒性量は100 mg/kg/週と判断されている。

**(2) 局所刺激性試験**

独立した局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた9週間反復皮下投与毒性試験における投与部位の症状観察、剖検及び病理組織学的検査の結果から、本薬の局所刺激性に問題はないと判断されている。

**<審査の概略>**

**(1) 本剤に含まれる二量体及び不純物の毒性評価について**

申請者は、本剤に含まれる二量体及び不純物の皮下局所刺激性を含む安全性評価について、それぞれの規格値並びに毒性試験及び臨床試験における含量（表4）を示した上で、以下のように説明した。

表4 製剤及び原薬中の二量体及び不純物の含量

試験項目	規格	ロット番号				
		a	b	c	c	
純度試験	二量体	%以下	%	%	%	%
SEC	不純物	%以下				

a: カニクイザル9週間反復皮下投与毒性試験に使用した製剤、b: カニクイザル6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験に使用した原薬、c: 国内臨床試験に使用した製剤。

二量体については、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では臨床用量における規格上限量と比較して、皮下投与で約23倍、静脈内投与で約97倍までの二量体が投与されており、いずれの投与経路とも忍容性は良好であった。また、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験の皮下局所投与量における二量体の含量（mg）は、臨床用量における規格上限の二量体含量（mg）に相当しており、剖検及び病理組織学的検査のいずれにおいても異常は認められなかった。以上より、二量体の安全性については、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において全身毒性及び局所刺激性ともに問題ないと考ええる。

不純物については、毒性試験に用いられた製剤の含量は申請規格値を下回っているものの、これらは純度試験において及びにより構成されるものと判断され（初回申請時資料）、当該の生物活性はいずれも単量体と比較して低いことが示されていること等から、不純物の安全性についても問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本申請に係る毒性評価について特段の問題はないと判断した。

**4. 臨床に関する資料**

**(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要**

**<提出された資料の概略>**

評価資料として、日本人RA患者を対象とした第I/II相試験（5.3.5.1-1）及び第III相試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-4）、並びに母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）の成績が提出された。

血清中本薬濃度はサンドイッチELISA法（定量下限：100 ng/mL）により測定された。本薬に対する抗体（抗本薬抗体）として、抗MRA抗体<sup>2</sup>、抗MRA-Fab抗体<sup>3</sup>及び抗MRA IgE型抗体<sup>4</sup>が、それぞれブリッジングELISA法（定量下限：                    抗体濃度換算で15.6 ng/mL）、EIA法（定量下限：  抗体濃度換算で3.91 ng/mL）及びEIA法（標準抗原換算で0.34 UA/mL以上で陽性）により測定された。

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) 患者における検討

### 1) 日本人 RA 患者を対象とした第 I/II 相試験 (5.3.5.1-1 : MRA227JP 試験<20    年    月~    月>)

日本人 RA 患者(各群 8 又は 12 例)を対象とした非盲検用量漸増試験において、本剤 81 mg 又は 162 mg を単回皮下投与及び 2 週間隔で反復皮下投与したとき、並びに本剤 162 mg を 1 週間隔で反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。本剤 81 mg/2 週群又は 162 mg/2 週群では、第 I 期(単回投与期)として、本剤 81 mg 又は 162 mg を初回投与後 3 週まで観察することと設定され、その後、第 II 期(反復投与期)として、同用量を 2 週間隔で 3 回反復投与し、更に第 III 期(継続反復投与期)として、2 週間隔で 6 ヶ月間反復投与することと設定された。162 mg/週群は、第 II 期より投与が開始され、第 II 期として 162 mg を 1 週間隔で 3 回反復投与し、更に第 III 期として、同用量を 1 週間隔で 6 ヶ月間反復投与することと設定された。なお、第 III 期において、81 mg/2 週群では、関節症状、CRP により抗リウマチ効果が十分でない医師が判断した場合には 1 週間隔に投与間隔の短縮ができることとされ、162 mg/週群では、関節症状、CRP の正常化等十分な抗リウマチ効果が得られていると医師が判断した場合には 2 週間隔に投与間隔の延長ができることとされた。

81 mg/2 週群又は 162 mg/2 週群における初回投与 3 週後までの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。81 mg/2 週群における血清中本薬濃度は  $t_{max}$  以降、速やかに低下し、投与後 10 日において 5/8 例、投与後 14 日において 7/8 例が定量下限値 (0.1 µg/mL) 未満であり、投与後 21 日には全例 (8 例) が定量下限値未満であった。162 mg/2 週群では、投与後 17 日において 4/12 例、投与後 21 日においては 9/12 例が定量下限値未満であった。

表 5 日本人 RA 患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/2 週)	例数	$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{max}$ (day)	$AUC_{last}$ (µg·day/mL)	$AUC_{inf}$ (µg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	Vd/F (L)	CL/F (L/day)
81	8	3.39±4.29	2.65±1.39	21.4±33.3	-	-	-	-
162	12	10.9±5.63	4.55±2.41	96.7±53.7	104±51.6	1.61±0.236	4.71±2.68	2.00±1.09

平均値±標準偏差

本剤を反復投与したとき、162 mg/2 週群及び 162 mg/週群における投与後 15 週目以降の血清中本薬トラフ濃度(平均値)は、それぞれ 6~9 µg/mL 及び 25~30 µg/mL で推移した。なお、81 mg/2 週群では 7/8 例で投与後 9 週目まで定量下限値未満であったため、投与後 9 週目以降で全例(中止例を除く 7 例)において投与間隔が 1 週間隔に短縮された。

81 mg/2 週群、162 mg/2 週群及び 162 mg/週群における抗 MRA 抗体陽性例は、それぞれ 3/8 例、0/12 例

<sup>2</sup> 本薬に対する抗体。                    を固相化したプレートに                    した本薬を結合し、                    した本薬により検出された。

<sup>3</sup> 本薬の Fab に対する抗体。本薬の Fab 部分を固相化したマイクロプレートを用いて、                    した本薬の Fab により検出された。

<sup>4</sup> 本薬に対する IgE 型抗体。                    が用いられ、本薬を                    に結合させ、                    抗 IgE により検出された。

及び 2/12 例、抗 MRA IgE 型抗体陽性例はそれぞれ 3/8 例、2/12 例及び 0/12 例であり、抗 MRA-Fab 抗体はいずれの群でも認められなかった。

第 I 期終了時、第 II 期終了時及び観察終了時（81 mg/2 週群及び 162 mg/2 週群では投与開始後 35 週、162 mg/週群では投与開始後 28 週）における CRP 及び ESR の正常化率（それぞれ 1 mg/dL 未満及び施設基準値内と定義されている）は表 6 のとおりであった。

表 6 第 I 期終了時、第 II 期終了時及び観察終了時における CRP 及び ESR

	CRP (<1.0 mg/dL)			ESR (施設基準値内)		
	81 mg/2 週群	162 mg/2 週群	162 mg/週群	81 mg/2 週群	162 mg/2 週群	162 mg/週群
第 I 期終了時	0 (0/8)	50.0 (6/12)	-	0 (0/8)	0 (0/12)	-
第 II 期終了時	25.0 (2/8)	100 (12/12)	100 (12/12)	12.5 (1/8)	50.0 (6/12)	75.0 (9/12)
観察終了時 <sup>a</sup>	83.3 (5/6) <sup>b</sup>	100 (12/12)	100 (12/12)	66.7 (4/6) <sup>b</sup>	83.3 (10/12)	66.7 (8/12)

% (例数)

a : 観察終了時（投与開始後 35 週、162 mg/週群は 28 週）。

b : 81 mg/2 週群は初回投与 9 週後に中止した 1 例を除く 7 例全例で初回投与 9 週後以降の投与を 1 週間隔に短縮した。

## 2) 日本人 RA 患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1-2 : MRA229JP 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 カットオフ >)

日本人 RA 患者（各群 173 例）を対象とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 162 mg を 2 週間隔で皮下投与（MRA-SC 群）したとき、又は点滴静注用製剤 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静脈内投与（MRA-IV 群）したときの薬物動態が検討された。24 週間の二重盲検期において、MRA-SC 群では、本剤 162 mg を 2 週間隔で皮下投与、MRA-IV 群では点滴静注用製剤 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静脈内投与することと設定された。その後、二重盲検期の投与を完了した MRA-SC 群及び MRA-IV 群の被験者を対象に、非盲検下で本剤 162 mg を 2 週間隔で 84 週間皮下投与することと設定された。なお、非盲検期の 8 回目の投与以降は、臨床症状又は臨床検査値の推移に応じて、3 週間隔又は 1 週間隔で投与することも可とされた。

血清中本薬トラフ濃度は、投与後 12 週で MRA-SC 群では  $9.74 \pm 7.18$  及び MRA-IV 群では  $10.5 \pm 7.22$   $\mu\text{g/mL}$ （以下、同順）、投与後 16 週で  $10.3 \pm 7.20$  及び  $11.2 \pm 7.14$   $\mu\text{g/mL}$ 、投与後 24 週で  $10.6 \pm 7.79$  及び  $12.4 \pm 7.89$   $\mu\text{g/mL}$  であり、個体間変動は大きいものの、投与後 16 週までにはほぼ定常状態に達していると考えられた。血清中本薬トラフ濃度が 1  $\mu\text{g/mL}$  以上であった患者の割合は、投与後 4 週で 80.2% (138/172 例) 及び 73.1% (125/171 例)、投与後 12 週で 87.2% (143/164 例) 及び 86.6% (142/164 例)、投与後 24 週で 85.9% (134/156 例) 及び 89.4% (143/160 例)、血清中 CRP 濃度は、投与後 4 週で  $0.551 \pm 2.126$  及び  $0.238 \pm 0.651$  mg/dL、投与後 12 週で  $0.334 \pm 1.480$  及び  $0.171 \pm 0.940$  mg/dL、投与後 24 週で  $0.434 \pm 1.914$  及び  $0.171 \pm 0.759$  mg/dL であり、いずれも両群で同程度であった。また、投与後 24 週で CRP が 1 mg/dL 未満であった患者の割合は 93.1% (148/159 例) 及び 96.2% (150/156 例) であった。

MRA-IV 群において、点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週点滴静脈内投与から本剤 162 mg/2 週皮下投与に変更前後の血清中本薬トラフ濃度は、投与後 20 及び 24 週（静脈内投与後 20 及び 24 週）でそれぞれ  $11.8 \pm 7.46$  及び  $12.4 \pm 7.89$   $\mu\text{g/mL}$  であり、投与後 28、36、48 及び 72 週目（皮下投与後 4、12、24 及び 48 週）でそれぞれ  $10.7 \pm 7.60$ 、 $9.82 \pm 7.45$ 、 $11.3 \pm 7.80$  及び  $11.2 \pm 8.20$   $\mu\text{g/mL}$  であったことから、投与経路変更による血清中本薬トラフ濃度への影響は小さいと考えられた。

二重盲検期終了後、MRA-SC 群 6 例及び MRA-IV 群 11 例で投与間隔が短縮され、MRA-SC 群 65 例及び



MRA-IV群 59 例で投与間隔が延長された<sup>5</sup>。投与間隔を短縮したMRA-SC群 6 例について、投与後 24 週における血清中本薬トラフ濃度は  $4.03 \pm 4.21 \mu\text{g/mL}$  であり、短縮後の投与後 48 及び 72 週ではそれぞれ  $11.2 \pm 8.01$  及び  $24.5 \pm 16.2 \mu\text{g/mL}$  であった。投与間隔を短縮したMRA-IV群 11 例について、短縮前の投与後 24 週における血清中本薬トラフ濃度は  $10.4 \pm 8.13 \mu\text{g/mL}$  であったが、皮下投与へ変更後に血清中本薬トラフ濃度が  $1.26 \pm 1.69 \mu\text{g/mL}$  と低下したことから投与間隔を短縮したところ、投与後 48 及び 72 週の血清中本薬トラフ濃度はそれぞれ  $9.15 \pm 10.1$  及び  $13.9 \pm 13.3 \mu\text{g/mL}$  であった。投与間隔を延長したMRA-SC群 65 例について、延長前の投与後 24 週における血清中本薬トラフ濃度は  $10.6 \pm 8.46 \mu\text{g/mL}$  であり、延長後の投与後 48 及び 72 週における血清中本薬トラフ濃度はそれぞれ  $8.56 \pm 7.12$  及び  $8.99 \pm 7.58 \mu\text{g/mL}$  であった。投与間隔を延長したMRA-IV群 59 例について、延長前の投与後 24 週における血清中本薬トラフ濃度は  $13.4 \pm 8.10 \mu\text{g/mL}$  であり、延長後の投与後 48 及び 72 週における血清中本薬トラフ濃度はそれぞれ  $11.8 \pm 8.06$  及び  $9.58 \pm 6.57 \mu\text{g/mL}$  であった。

投与後 24 週における ACR20%、50% 及び 70% 改善率を血清中本薬トラフ濃度が  $1 \mu\text{g/mL}$  以上又は未満であった被験者集団別に検討した結果、MRA-SC 群において  $1 \mu\text{g/mL}$  未満であった集団 (19 例) ではそれぞれ 36.8%、26.3% 及び 5.3%、 $1 \mu\text{g/mL}$  以上であった集団 (140 例) ではそれぞれ 85.0%、68.6% 及び 41.4%、MRA-IV 群において  $1 \mu\text{g/mL}$  未満であった集団 (15 例) ではそれぞれ 73.3%、40.0% 及び 26.7%、 $1 \mu\text{g/mL}$  以上であった集団 (141 例) ではそれぞれ 90.1%、70.2% 及び 42.6% であり、いずれの投与経路においても血清中本薬トラフ濃度が  $1 \mu\text{g/mL}$  以上を維持している集団において高い結果が認められた。

二重盲検期における抗 MRA 抗体、抗 MRA-Fab 抗体及び抗 MRA IgE 型抗体陽性例は、MRA-SC 群ではそれぞれ 6/173 例、1/173 例及び 25/173 例であり、MRA-IV 群では抗 MRA IgE 型抗体のみ 9/173 例で陽性であった。これらの抗体陽性例において、血清中本薬濃度が明らかに低下する傾向は認められなかった。

## (2) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1)

日本人 RA 患者を対象とした臨床試験 (MRA227JP 試験及び MRA229JP 試験) より得られた血清中本薬濃度 (378 例、2785 測定点) を用いて、NONMEM により母集団薬物動態解析が実施された。

1 次吸収及び線形と非線形の 2 つの消失経路を含む 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、有意な共変量として CL に対して性別及びアルブミン、 $V_{\max}$  に対して HDL コレステロール、アルブミン、血清クレアチニン及び体重、 $V_c$  に対して体重が選択された。多くの共変量が薬物動態パラメータに  $\pm 30\%$  程度の変動を与え、各共変量の 5% 点、中央値、95% 点をそれぞれ独立に変動させ、血清中本薬濃度の推移を推定したとき、その中でも体重が 95% 点である場合に投与後 24 週時点の母集団平均トラフ濃度が最低有効血清中本薬濃度とされる  $1 \mu\text{g/mL}$  を下回ると予想された。一方、血清中本薬濃度の個体内変動が  $1.67 \mu\text{g/mL}$  であることから、現時点で共変量として検出された因子によって用量調整を行う必要はない旨、申請者は説明している。

## <審査の概略>

### (1) 臨床薬理学的観点に基づく、用法・用量の設定の妥当性について

点滴静注用製剤においては、血清中本薬トラフ濃度が  $1 \mu\text{g/mL}$  以上存在することで、IL-6 のシグナル伝達を阻害すること (Nishimoto N et al. *Blood*. 112: 3959-64, 2008) が知られており、本試験において、IL-6

<sup>5</sup> 投与間隔の短縮と延長の両方を実施した 4 例は薬物動態解析の対象外とされた。

シグナル伝達障害のバイオマーカーと考えられる CRP は、血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持された患者ではほぼ完全に陰性化 (0.05 mg/dL 未満) されたこと、RA に対する点滴静注用製剤の本邦における承認用法・用量である 8 mg/kg 4 週間隔投与において、大部分の患者で 1 µg/mL 以上の血清中本薬トラフ濃度が得られることから、皮下投与製剤の国内臨床試験における用法・用量は、点滴静注用製剤を 8 mg/kg 4 週間隔投与で投与したときと同程度の血清中本薬トラフ濃度が得られることを目安として、臨床薬理学的観点から探索・設定されている。国内第 I / II 相試験 (MRA227JP 試験) の結果、162 mg/2 週の皮下投与において、点滴静注用製剤の第 III 相試験 (MRA213JP 試験、RA/JIA 効能追加申請時資料) における投与後 12 週以降の血清中本薬トラフ濃度 (平均値) である 9.64~12.7 µg/mL と同程度の血清中本薬トラフ濃度が得られ、ほとんどの患者で CRP 及び ESR も正常化 (それぞれ 1 mg/dL 未満及び施設基準値内) すること等が示されたことから、国内第 III 相試験 (MRA229JP 試験) の用法・用量として 162 mg/2 週を選択した旨、申請者は説明している。

機構は、本薬の点滴静脈内投与時と皮下投与時では血清中本薬トラフ濃度が同程度であっても、C<sub>max</sub>、AUC 等は大きく異なることから、点滴静脈内投与で確認された血清中本薬トラフ濃度－CRP－臨床効果の関係が実際に皮下投与でも認められるのか、国内第 III 相試験 (MRA229JP 試験) 成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

MRA229JP 試験における CRP と血清中本薬トラフ濃度及び ACR 改善率との関係は、表 7 のとおりであり、CRP がほぼ完全に陰性化 (0.05 mg/dL 未満) されている患者では、MRA-SC 群及び MRA-IV 群の両群で、大部分の患者で血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持され、ACR 改善率は高い傾向を示した。また、MRA229JP 試験において投与後 24 週の血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上であった患者は MRA-SC 群及び MRA-IV 群でそれぞれ 88.1% (140/159 例) 及び 90.4% (141/156 例) とほぼ同頻度であり、血清中本薬トラフ濃度と ACR 改善率との関係は、表 8 のとおり血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されている患者における ACR 改善率は、MRA-SC 群及び MRA-IV 群の両群でほぼ同程度であった。以上より、いずれの投与経路においても血清中本薬トラフ濃度－CRP－臨床効果の関係は同様であると考える旨を説明した。

表 7 MRA229JP 試験における CRP 別の血清中本薬トラフ濃度、ACR20%、50%及び 70%改善率

	CRP	MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)
血清中本薬トラフ濃度 1 µg/mL 以上	0.05 mg/dL 未満	97.0 (130/134)	97.0 (131/135)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	80.0 (8/10)	83.3 (10/12)
	0.3 mg/dL 超	13.3 (2/15)	0 (0/9)
ACR20%改善率	0.05 mg/dL 未満	85.1 (114/134)	88.9 (120/135)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	80.0 (8/10)	100.0 (12/12)
	0.3 mg/dL 超	26.7 (4/15)	66.7 (6/9)
ACR50%改善率	0.05 mg/dL 未満	69.4 (93/134)	71.1 (96/135)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	60.0 (6/10)	66.7 (8/12)
	0.3 mg/dL 超	13.3 (2/15)	11.1 (1/9)
ACR70%改善率	0.05 mg/dL 未満	38.8 (52/134)	43.7 (59/135)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	60.0 (6/10)	41.7 (5/12)
	0.3 mg/dL 超	6.7 (1/15)	0 (0/9)

% (例数)

表8 MRA229JP試験における血清中本薬トラフ濃度別のACR20%、50%及び70%改善率

	血清中本薬濃度	MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)
ACR20%改善率	1 µg/mL 未満	36.8 (7/19)	73.3 (11/15)
	1 µg/mL 以上	85.0 (119/140)	90.1 (127/141)
	計	79.2 (126/159)	88.5 (138/156)
ACR50%改善率	1 µg/mL 未満	26.3 (5/19)	40.0 (6/15)
	1 µg/mL 以上	68.6 (96/140)	70.2 (99/141)
	計	63.5 (101/159)	67.3 (105/156)
ACR70%改善率	1 µg/mL 未満	5.3 (1/19)	26.7 (4/15)
	1 µg/mL 以上	41.4 (58/140)	42.6 (60/141)
	計	37.1 (59/159)	41.0 (64/156)

% (例数)

機構は、以上の回答を踏まえると、点滴静脈内投与及び皮下投与にかかわらず血清中本薬トラフ濃度－CRP－臨床効果には一定の関係が示唆されていると考えられ、臨床薬理学的観点から、国内第Ⅲ相試験（MRA229JP 試験）における本剤の用法・用量を 162 mg 2 週間隔投与と設定したことについては理解できる。なお、当該用法・用量の臨床推奨用量としての妥当性については、有効性及び安全性成績等も踏まえて判断したいと考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

## (2) 点滴静脈内投与時と皮下投与時における抗本薬抗体発現の差異について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（MRA229JP 試験）成績に基づき、点滴静脈内投与時と皮下投与時における抗本薬抗体発現の差異及び抗本薬抗体の発現が有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。（抗本薬抗体の発現が安全性に及ぼす影響については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」＜審査の概略＞の項参照。）

国内第Ⅲ相試験（MRA229JP 試験）の二重盲検期（投与後 24 週まで）における MRA-SC 群及び MRA-IV 群の抗本薬抗体の発現率は、抗 MRA 抗体：3.5%（6/173 例）及び 0%（0/173 例）、抗 MRA-Fab 抗体：0.6%（1/173 例）及び 0%（0/173 例）、抗 MRA IgE 型抗体：14.5%（25/173 例）及び 5.2%（9/173 例）であり、いずれの抗体についても MRA-SC 群で発現率が高い傾向が認められた。一般的に皮膚には抗原提示細胞が多く発現していること、皮下投与では投与部位に長く薬剤が留まること等から、皮下投与は静脈内投与に比較して抗薬剤抗体の発現頻度が高いことが知られており（Schellekens H. *Biotechnol Annu Rev.* 14: 191-202, 2008、Jahn EM and Schneider CK. *N Biotechnol.* 25: 280-286, 2009）、MRA-SC 群で抗本薬抗体の発現率が高かったことは一般的な所見に合致したものと考えられる。

抗本薬抗体の発現が有効性に及ぼす影響について、MRA229JP 試験の 20██年██月██日のデータカットオフの成績より、抗 MRA 抗体発現例が 7 例認められた。投与後 24 週までに抗 MRA 抗体を発現した 6 例中 5 例が投与後 24 週において ACR20%改善に達しておらず、その後 6 例中 2 例は効果不十分により治験を中止した。6 例中 4 例は投与を継続（投与期間の短縮を含む）しており、そのうち 2 例は ACR70%改善又は DAS28 による臨床的寛解を達成し、残る 2 例も ACR20%改善を達成した。投与後 24 週以降に発現した 1 例は、MRA-IV 群からの切り替えであり、投与後 36 週で発現が認められたものの、ACR70%改善及び DAS28 による臨床的寛解が維持されていた。抗 MRA-Fab 抗体発現例は 2 例認められた。1 例は投与後 20 週に発現が認められ、投与後 24 週において ACR20%改善に達しておらず、投与継続により ACR20%改善を達成した。別の 1 例は MRA-IV 群からの切り替えであり、投与後 36 週で発現が認められたものの、ACR70%改善及び DAS28 による臨床的寛解が維持されていた。抗 MRA IgE 型抗体発現例は 44 例認められた（二重盲検期に MRA-IV 群で発現した 9 例を含む）。有効性解析対象集団における投与

後 24 週までの発現例は 22 例であり、投与後 24 週の MRA-SC 群での ACR20%改善率は、抗 MRA IgE 型抗体陽性例及び陰性例でそれぞれ 77.3% (17/22 例) 及び 79.6% (109/137 例) であった。

以上より、抗 MRA 抗体及び抗 MRA-Fab 抗体の発現により有効性が低下する可能性は否定できないものの、これらの抗体発現例において血清中本薬濃度が明らかに低下する傾向は認められず、また、抗体発現が確認される以前より十分な有効性が得られておらず、抗本薬抗体産生による明らかな二次無効例は示されていないことから、現時点で抗本薬抗体の発現が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、点滴静脈内投与時と比べ皮下投与時には抗本薬抗体の発現率が高い傾向が認められていることを踏まえると、抗本薬抗体の発現の影響により、皮下投与時には相対的に本薬の有効性が減弱する可能性も否定できないと考えられることから、製造販売後に皮下注用製剤において効果の減弱が多く発現する場合等には、抗本薬抗体の発現と有効性との関係についてさらに検討する必要があると考える。

## (ii) 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>

評価資料として、本剤の安全性、薬物動態等を検討した試験成績として、日本人 RA 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (5.3.5.1-1)、本剤と点滴静注用製剤との有効性、安全性及び薬物動態を検討するための国内第 III 相試験 (5.3.5.1-2) の成績が提出された。また、参考資料として、本剤の有効性及び安全性等を検討した海外第 III 相試験 (5.3.5.1-5、5.3.5.1-6、5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8) 等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、本剤は PFS 製剤が用いられた。

### (1) 国内臨床試験

#### 1) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.1-1 : MRA227JP 試験<20■■年■■月～■■月>)

日本人活動性RA患者<sup>6</sup> (目標症例数 32 例) を対象に、本剤皮下投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検個体間漸増試験が実施された。(薬物動態については「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)

用法・用量は、本剤 81 mg/2 週群又は 162 mg/2 週群では、第 I 期 (単回投与期) として、本剤 81 mg 又は 162 mg を投与後 3 週まで観察することと設定され、その後、第 II 期 (反復投与期) として、同用量を 2 週間隔で 3 回反復投与し、更に第 III 期 (継続反復投与期) として、2 週間隔で 6 ヶ月間反復投与することと設定された。162 mg/週群は、第 II 期より投与が開始され、第 II 期として 162 mg を 1 週間隔で 3 回反復投与し、更に第 III 期として、同用量を 1 週間隔で 6 ヶ月間反復投与することと設定された。なお、第 III 期において、81 mg/2 週群では、関節症状、CRP により抗リウマチ効果が十分でないとして医師が判断した場合には 1 週間隔に投与間隔の短縮ができることと設定され、162 mg/週群では、関節症状、CRP の正常化等十分な抗リウマチ効果が得られていると医師が判断した場合には 2 週間隔に投与間隔の延長ができることと設定された。

<sup>6</sup> 米国リウマチ学会 (ACR) の 1987 年分類基準によって RA と診断され、罹病期間 6 ヶ月以上、1 剤以上の DMARDs あるいは免疫抑制剤による治療において効果不十分とされ、ESR (Westergren 法) が 30 mm/h 以上若しくは CRP が 1.0 mg/dL 以上の RA 患者

登録された 32 例（81 mg/2 週群 8 例、162 mg/2 週群 12 例、162 mg/週群 12 例）全例が安全性解析集団及び Per Protocol Set (PPS) とされ、有効性解析対象集団とされた。なお、第Ⅲ期において、81 mg/2 週群では、有害事象のため中止した 1 例を除く 7/8 例で投与間隔が 1 週間に短縮され、162 mg/週群では、4/12 例で 1 回以上投与間隔が延長された（有効性が認められていたため継続的に延長されたのは 1 例であり、残りの 3 例では有害事象による 1 回のみ延長であった）。

有効性の評価項目である ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率の推移は表 9 のとおりであった。

表 9 ACR20%、50%及び 70%改善率 (PPS、LOCF)

	評価時期	81 mg/2 週群	162 mg/2 週群	162 mg/週群
ACR20%改善率	第 3 週	12.5 (1/8)	66.7 (8/12)	41.7 (5/12)
	第 9 週	12.5 (1/8)	66.7 (8/12)	66.7 (8/12)
	観察終了時 <sup>a</sup>	50.0 (4/8) <sup>b</sup>	83.3 (10/12)	91.7 (11/12)
ACR50%改善率	第 3 週	0 (0/8)	16.7 (2/12)	33.3 (4/12)
	第 9 週	0 (0/8)	66.7 (8/12)	66.7 (8/12)
	観察終了時 <sup>a</sup>	37.5 (3/8) <sup>b</sup>	75.0 (9/12)	83.3 (10/12)
ACR70%改善率	第 3 週	0 (0/8)	0 (0/12)	16.7 (2/12)
	第 9 週	0 (0/8)	16.7 (2/12)	33.3 (4/12)
	観察終了時 <sup>a</sup>	37.5 (3/8) <sup>b</sup>	75.0 (9/12)	58.3 (7/12)

% (例数)

a : 観察終了時 (投与開始後 35 週、162 mg/週群は 28 週)

b : 81 mg/2 週群は初回投与 9 週後に中止した 1 例を除く 7 例全例で初回投与 9 週後以降の投与を 1 週間隔に短縮した。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、81 mg/2 週群 100% (8/8 例)、162 mg/2 週群 100% (12/12 例)、162 mg/週群 100% (12/12 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、81 mg/2 週群 12.5% (1/8 例<腎盂腎炎 1 例>) に認められた。中止に至った有害事象は、81 mg/2 週群 12.5% (1/8 例<好中球数減少/白血球数減少 1 例>) に認められた。

副作用は、81 mg/2 週群 100% (8/8 例)、162 mg/2 週群 83.3% (10/12 例)、162 mg/週群 100% (12/12 例) に認められた。

表 10 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象

	81mg/2 週群 (8 例)	162mg/2 週群 (12 例)	162mg/週群 (12 例)
血中トリグリセリド増加	1 (12.5)	5 (41.7)	4 (33.3)
低比重リポ蛋白増加	2 (25.0)	2 (16.7)	4 (33.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
血中コレステロール増加	2 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
好中球数減少	1 (12.5)	2 (16.7)	2 (16.7)
血小板数減少	0	2 (16.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (25.0)	0	0
血中尿酸増加	0	0	2 (16.7)
鼻咽頭炎	2 (25.0)	3 (25.0)	4 (33.3)
咽頭炎	1 (12.5)	2 (16.7)	2 (16.7)
帯状疱疹	0	0	2 (16.7)
萎縮性胃炎	0	3 (25.0)	0
湿疹	2 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
変形性脊椎炎	0	2 (16.7)	1 (8.3)
節足動物刺傷	0	2 (16.7)	0
咳嗽	0	2 (16.7)	0

例数 (%)

## 2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : MRA229JP 試験<20 年 月~20 年 月カットオフ>)

疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 又は生物製剤で効果不十分な日本人活動性RA患者<sup>7</sup> (目標症例数 330 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、点滴静注用製剤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。

二重盲検期における本剤の用法・用量<sup>8</sup>は、162 mgを 2 週間隔で皮下投与することと設定された (MRA-SC群)。また、点滴静注用製剤は 8 mg/kgを 4 週間隔で点滴静脈内投与することと設定された (MRA-IV群)。二重盲検期の投与期間は 24 週間と設定され、二重盲検期の投与を完了した両群の被験者を対象に、非盲検下で本剤 162 mgを 2 週間隔で継続皮下投与することと設定され、非盲検期の投与期間は 84 週間と設定された。非盲検期の 8 回目の投与以降は、臨床症状や臨床検査値の推移に応じて、医師が投与可能と判断した場合、3 週間隔又は 1 週間隔で投与できることと設定された。また、投与可能と判断された被験者では、非盲検期の 7 回目の投与から原則として 2 週間隔で自己投与することと設定された。自己投与は、原則としてPFS製剤により開始され、その後、AI製剤による投与が可能と判断された被験者は、二重盲検期の初回投与後 36 週、48 週、60 週又は 72 週目に設定されたいずれかの血液検査日からAI製剤に切り替えることと設定された。

本試験は、点滴静注用製剤に対する本剤の非劣性を検証することを目的として実施され、点滴静注用製剤の第Ⅲ相試験 (MRA213JP 試験) における点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週群と MTX 群との投与後 24 週の ACR20%改善率の差 (57.3%) の 1/3 は 19.1%であり、後期第Ⅱ相試験 (MRA009JP 試験) における点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週群とプラセボ群との投与後 12 週の ACR20%改善率の差 (65.5%) の 1/3 は 21.8%であることを踏まえ、非劣性マージンは、18%と設定された。

無作為化された 348 例のうち、総投与症例 346 例 (MRA-SC 群 173 例、MRA-IV 群 173 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、治験実施計画違反例、早期中止例及び用法用量違反例 (投与率が 80%未満の被験者) の合計 31 例 (MRA-SC 群 14 例、MRA-IV 群 17 例) を除く 315 例 (MRA-SC 群 159 例、MRA-IV 群 156 例) が PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与後 24 週における ACR20%改善率は、MRA-SC 群 79.2% (126/159 例)、MRA-IV 群 88.5% (138/156 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は-9.4 [-17.6, -1.2] %であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとして事前に設定した-18%を上回ったことから、MRA-IV に対する MRA-SC の非劣性が検証された。副次評価項目である投与後 24 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 11 のとおりであった。

表 11 投与後 24 週における ACR20% (主要評価項目)、50%及び 70%改善率 (PPS、LOCF)

	MRA-SC 群	MRA-IV 群	群間差[95%信頼区間]
ACR20%改善率	79.2 (126/159)	88.5 (138/156)	-9.4[-17.6, -1.2]
ACR50%改善率	63.5 (101/159)	67.3 (105/156)	-4.3[-14.7, 6.0]
ACR70%改善率	37.1 (59/159)	41.0 (64/156)	-3.8[-14.5, 6.8]

% (例数)

体重及び前治療 (抗 TNF 製剤) の使用の有無を層とした Mantel-Haenszel 法

<sup>7</sup> 米国リウマチ学会 (ACR) の 1987 年分類基準によって RA と診断され、罹病期間 6 ヶ月以上で、MTX、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミド、タクロリムス、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのうち、1 剤以上について、通常量を 12 週間以上継続するも治験責任医師又は治験分担医師により効果不十分と判断され、登録時に腫脹関節数 6 関節以上、圧痛関節数 8 関節以上、及び ESR  $\geq 30$  mm/h 又は CRP  $\geq 1.0$  mg/dL を有する RA 患者。

<sup>8</sup> 国内第 I / II 相試験 (MRA227JP 試験) 成績に基づき、点滴静注用製剤の既承認用法・用量である 8 mg/kg で 4 週間隔点滴静脈内投与したときとほぼ同程度の血清中本薬トラフ濃度が得られる用法・用量として、設定された。

安全性について、投与後 24 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MRA-SC 群 89.0%（154/173 例）、MRA-IV 群 90.8%（157/173 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、MRA-SC 群 7.5%（13/173 例）、MRA-IV 群 5.8%（10/173 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、帯状疱疹（MRA-IV 群 2 例）、肺炎（MRA-IV 群 2 例）であった。中止に至った有害事象は、MRA-SC 群 1.7%（3/173 例）、MRA-IV 群 5.2%（9/173 例）に認められた。

副作用は、MRA-SC 群 83.2%（144/173 例）、MRA-IV 群 86.1%（149/173 例）に認められた。

表 12 いずれかの投与群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与後 24 週まで）

	MRA-IV 群 (173 例)	MRA-SC 群 (173 例)
鼻咽頭炎	36(20.8)	31(17.9)
血中コレステロール増加	33(19.1)	31(17.9)
低比重リボ蛋白増加	30(17.3)	24(13.9)
血中トリグリセリド増加	18(10.4)	18(10.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18(10.4)	17(9.8)
上気道感染	13(7.5)	16(9.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(6.9)	15(8.7)
白血球数減少	12(6.9)	14(8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(8.7)	8(4.6)
好中球数減少	11(6.4)	12(6.9)
注射部位紅斑	5(2.9)	17(9.8)
咽頭炎	11(6.4)	9(5.2)
高血圧	7(4.0)	9(5.2)
高脂血症	10(5.8)	6(3.5)
口内炎	11(6.4)	4(2.3)
湿疹	6(3.5)	8(4.6)
発疹	9(5.2)	4(2.3)
そう痒症	6(3.5)	5(2.9)
肝機能異常	6(3.5)	5(2.9)
頭痛	1(0.6)	10(5.8)
接触性皮膚炎	4(2.3)	6(3.5)
体重増加	3(1.7)	6(3.5)
好酸球数増加	6(3.5)	2(1.2)
背部痛	6(3.5)	1(0.6)

例数(%)

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5、5.3.5.1-6：WA22762 試験<20■■年■■月～20■■年■■月カットオフ>）<参考資料>

DMARDs又は抗TNF製剤で効果不十分な外国人活動性RA患者<sup>9</sup>（目標症例数 1200 例）を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討するため、点滴静注用製剤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。

二重盲検期における用法・用量は、組み入れ前と同用量の DMARDs 併用下で、本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与（MRA-SC 群）又は点滴静注用製剤 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静脈内投与（MRA-IV 群）することと設定され、二重盲検期の投与期間は 24 週間と設定された。二重盲検期を完了した全被験者を対象に、非盲検下で本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与又は点滴静注用製剤 8 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投

<sup>9</sup> 米国リウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準によって RA と診断され、罹病期間 6 ヶ月以上で、1 剤以上の DMARDs（MTX、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン）を 8 週間以上一定用量で投与され、腫脹関節数 4 関節以上及び圧痛関節数 4 関節以上、及び ESR ≥ 28 mm/h 又は CRP ≥ 1 mg/dL を有する RA 患者。

与することと設定された。非盲検期の投与期間は72週間と設定された。

本試験は、点滴静注用製剤に対する本剤の非劣性を検証することを目的として実施され、非劣性マージンは、点滴静注用製剤の第Ⅲ相試験（WA17822、WA17823及びWA18063）の統合データに基づく投与後24週のACR20%改善率の点滴静注用製剤8mg/kg/4週群とプラセボ群との群間差（34.3%）の65%を有することが担保可能な値として-12%と設定された。

無作為化された1262例（MRA-SC群631例、MRA-IV群631例）全例が安全性解析対象集団及びITT（Intent to Treat）とされ、治験実施計画違反例（MRA-SC群67例、MRA-IV群75例）及び用法用量違反例〈投与回数が2/3未満又は4/3を超える被験者〉（MRA-SC群6例、MRA-IV群19例）を除く1095例（MRA-SC群558例、MRA-IV群537例）がPPSとされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与後24週におけるACR20%改善率は、MRA-SC群69.4%（387/558例）、MRA-IV群73.4%（394/537例）であり、ACR20%改善率の群間差〔95%信頼区間〕は-4.0〔-9.2, 1.2〕%であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとして事前に設定した-12%を上回ったことから、MRA-IVに対するMRA-SCの非劣性が検証された。副次評価項目である投与後24週のACR50%、ACR70%改善率は表13のとおりであった。

表13 投与後24週におけるACR20%（主要評価項目）、50%及び70%改善率（PPS、non-responder 補完）

	MRA-SC 群	MRA-IV 群	群間差〔95%信頼区間〕
ACR20%改善率	69.4 (387/558)	73.4 (394/537)	-4.0〔-9.2, 1.2〕
ACR50%改善率	47.0 (262/558)	48.6 (261/537)	-1.8〔-7.5, 4.0〕
ACR70%改善率	24.0 (134/558)	27.9 (150/537)	-3.8〔-9.0, 1.3〕

%（例数）

体重及び地域を層としたCochran-Mantel-Haenszel法

安全性について、投与後24週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MRA-SC群76.2%（481/631例）、MRA-IV群77.0%（486/631例）に認められ、主な事象は表14のとおりであった。死亡例はMRA-IV群に1例（敗血症）認められた。重篤な有害事象は、MRA-SC群4.6%（29/631例）、MRA-IV群5.2%（33/631例）に認められ、いずれかの群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎（MRA-SC群2例、MRA-IV群2例）、細菌性関節炎（MRA-IV群2例）、変形性脊椎症（MRA-IV群2例）、坐骨神経痛（MRA-SC群1例、MRA-IV群2例）、一過性脳虚血発作（MRA-IV群2例）、乳癌（MRA-SC群2例）、過敏症（MRA-SC群2例、MRA-IV群1例）であった。中止に至った有害事象は、MRA-SC群4.8%（30/631例）、MRA-IV群6.5%（41/631例）に認められた。

副作用は、MRA-SC群48.3%（305/631例）、MRA-IV群43.9%（277/631例）に認められた。



表 14 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与後 24 週まで）

	MRA-SC 群 (631 例)	MRA-IV 群 (631 例)
上気道感染	46 (7.3)	73 (11.6)
鼻咽頭炎	36 (5.7)	36 (5.7)
尿路感染	26 (4.1)	32 (5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	118 (18.7)	104 (16.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	85 (13.5)	66 (10.5)
悪心	25 (4.0)	29 (4.6)
下痢	27 (4.3)	26 (4.1)
注射部位紅斑	28 (4.4)	5 (0.8)
頭痛	28 (4.4)	33 (5.2)
好中球減少症	25 (4.0)	25 (4.0)
高血圧	26 (4.1)	38 (6.0)

例数 (%)

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-7、5.3.5.1-8 : NA25220 試験<20 年 月~20 年 月カットオフ>) <参考資料>

DMARDs又は抗TNF製剤で効果不十分な外国人活動性RA患者<sup>10</sup> (目標症例数 600 例) を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

二重盲検期における用法・用量は、組み入れ前と同用量の DMARDs 併用下で、本剤 162 mg 又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。二重盲検期を完了した全被験者を対象に、非盲検下で本剤 (PFS 製剤又は AI 製剤) 162 mg を 2 週間隔で皮下投与することと設定された。非盲検期の投与期間は 72 週間と設定された。

無作為化された 656 例 (MRA-SC 群 437 例、プラセボ群 219 例) 全例が ITT とされ、有効性解析対象集団とされ、投与開始後の少なくとも 1 つ以上の安全性データを有する 655 例 (MRA-SC 群 437 例、プラセボ群 218 例) が安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与後 24 週における ACR20%改善率は、MRA-SC 群 60.9% (266/437 例)、プラセボ群 31.5% (69/219 例) であり、MRA-SC 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する MRA-SC の優越性が検証された。副次評価項目である投与後 24 週の ACR50%、ACR70%改善率は表 15 のとおりであった。

表 15 投与後 24 週における ACR20% (主要評価項目)、50%及び 70%改善率 (ITT、non-responder 補充)

	プラセボ群	MRA-SC 群	群間差[95%信頼区間]
ACR20%改善率	31.5 (69/219)	60.9 (266/437)	29.5[22.0, 37.0] p<0.0001
ACR50%改善率	12.3 (27/219)	39.8 (174/437)	27.9[21.5, 34.4]
ACR70%改善率	5.0 (11/219)	19.7 (86/437)	14.8[9.8, 19.9]

% (例数)

体重及び地域を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

副次評価項目である投与後 24 週における van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであった。

<sup>10</sup> 米国リウマチ学会 (ACR) の 1987 年分類基準によって RA と診断され、罹病期間 6 ヶ月以上で、1 剤以上の DMARDs (MTX、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン) を 8 週間以上一定用量で投与され、腫脹関節数 6 関節以上及び圧痛関節数 8 関節以上、及び ESR ≥ 28 mm/h 又は CRP ≥ 1 mg/dL を有する RA 患者。

表 16 投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量 (ITT、LE<sup>a)</sup>)

	プラセボ群 (186 例)	MRA-SC 群 (391 例)
ベースライン	60.38±66.47	59.01±65.90
ベースラインからの変化量	1.23±2.82	0.62±2.69
群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-0.598 [-1.076, -0.119]

平均値±標準偏差 (例数)

a : linear extrapolation (LE) 法により投与後 24 週における欠測値を補完。

b : 投与群、地域及び体重を説明変数とした共分散分析モデル。

安全性について、投与後 24 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MRA-SC 群 62.7% (274/437 例)、プラセボ群 57.8% (126/218 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。死亡例は MRA-SC 群に 3 例（敗血症 2 例、下気道感染 1 例）認められた。重篤な有害事象は、MRA-SC 群 4.6% (20/437 例)、プラセボ群 3.7% (8/218 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎（MRA-SC 群 1 例、プラセボ群 2 例）、敗血症（MRA-SC 群 2 例、プラセボ群 1 例）、下気道感染（MRA-SC 群 2 例）、卵巣嚢胞（MRA-SC 群 2 例）であった。中止に至った有害事象は、MRA-SC 群 2.1% (9/437 例)、プラセボ群 1.4% (3/218 例) に認められた。

副作用は、MRA-SC 群 33.2% (145/437 例)、プラセボ群 21.6% (47/218 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (投与後 24 週まで)

	MRA-SC 群 (437 例)	プラセボ群 (218 例)
上気道感染	28 (6.4)	14 (6.4)
尿路感染	18 (4.1)	7 (3.2)
鼻咽頭炎	19 (4.3)	5 (2.3)
インフルエンザ	9 (2.1)	7 (3.2)
咽頭炎	8 (1.8)	7 (3.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	58 (13.3)	11 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (8.2)	8 (3.7)
頭痛	23 (5.3)	13 (6.0)
好中球減少症	20 (4.6)	0
高血圧	16 (3.7)	8 (3.7)

例数 (%)

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

#### 1) 関節痛等の症状に対する軽減効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（MRA229JP 試験）の主要評価項目である ACR20%改善率について、MRA-SC 群と MRA-IV 群の群間差の 95%信頼区間の下限値（PPS<表 11>、FAS<表 18>）は、事前に設定された非劣性マージンである-18%を上回っており、非劣性マージンの設定根拠（点滴静注用製剤の第Ⅲ相試験<MRA213JP 試験>における点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週群と MTX 群との投与後 24 週の ACR20%改善率の差は 57.3%で、その 1/3 は 19.1%であること、後期第Ⅱ相試験<MRA009JP 試験>における点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週群とプラセボ群との投与後 12 週の ACR20%改善率の差は 65.5%で、その 1/3 は 21.8%であることを踏まえ、18%と設定された）を踏まえれば、MRA-SC のプラセボに対する優越性は担保可能と考えるものの、点推定値では MRA-SC 群が MRA-IV 群を下回っていることから、その要因について考察するとともに、皮下投与時の有効性が臨床的な意義をもって点滴静注時に比べ劣る可能性がないか説

明するよう求めた。

表 18 投与後 24 週における ACR20%、50%及び 70%改善率 (FAS、LOCF)

	MRA-SC 群	MRA-IV 群	群間差 [95%信頼区間]
ACR20%改善率	79.2 (137/173)	86.0 (148/172)	-7.0[-15.0, 1.0]
ACR50%改善率	62.4 (108/173)	64.5 (111/172)	-2.3[-12.3, 7.8]
ACR70%改善率	36.4 (63/173)	38.4 (66/172)	-2.0[-12.1, 8.1]

% (例数)

体重及び前治療 (抗 TNF 製剤) の使用の有無を層とした Mantel-Haenszel 法

申請者は、以下のとおり説明した。

MRA-SC 群と MRA-IV 群の ACR 改善率の差異の要因について検討するため、患者背景因子及び有効性評価に影響を及ぼす可能性がある各因子 (性別、年齢、体重、BMI (Body Mass Index)、罹病期間、Steinbrocker class、stage 分類、抗 TNF 製剤前投与、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、ステロイド投与量、DAS28、抗 MRA-Fab 抗体陽性、抗 MRA IgE 型抗体陽性) に基づき、ACR20%、50%及び 70%改善率の部分集団解析 (表 19) を実施した結果、高体重 (60 kg 以上) 及び高 BMI (第 4 四分位 ; 23.4 kg/m<sup>2</sup> 以上) が MRA-SC 群と MRA-IV 群との群間差に影響を及ぼす可能性が示唆された。

表 19 MRA229JP 試験における ACR20%、50%及び 70%改善率の部分集団解析 (PPS)

		ACR20%改善率		ACR50%改善率		ACR70%改善率	
		MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)	MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)	MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)
性別	男性	80.8 (21/26)	92.9 (26/28)	69.2 (18/26)	67.9 (19/28)	42.3 (11/26)	35.7 (10/28)
	女性	78.9 (105/133)	87.5 (112/128)	62.4 (83/133)	67.2 (86/128)	36.1 (48/133)	42.2 (54/128)
年齢	< 43.0	85.0 (34/40)	91.9 (34/37)	70.0 (28/40)	78.4 (29/37)	40.0 (16/40)	54.1 (20/37)
	43.0 -< 54.0	77.5 (31/40)	85.0 (34/40)	70.0 (28/40)	65.0 (26/40)	37.5 (15/40)	45.0 (18/40)
	54.0 -< 61.0	80.0 (24/30)	92.3 (36/39)	66.7 (20/30)	59.0 (23/39)	46.7 (14/30)	30.8 (12/39)
	61.0 -<	75.5 (37/49)	85.0 (34/40)	51.0 (25/49)	67.5 (27/40)	28.6 (14/49)	35.0 (14/40)
ベースライン時の体重 (kg)	< 60	81.0 (98/121)	88.8 (103/116)	66.1 (80/121)	62.9 (73/116)	39.7 (48/121)	37.1 (43/116)
	60 -<	73.7 (28/38)	87.5 (35/40)	55.3 (21/38)	80.0 (32/40)	28.9 (11/38)	52.5 (21/40)
ベースライン時の体重 (kg)	< 47.10	77.8 (28/36)	85.0 (34/40)	55.6 (20/36)	62.5 (25/40)	25.0 (9/36)	32.5 (13/40)
	47.10 -< 53.30	93.0 (40/43)	86.8 (33/38)	74.4 (32/43)	63.2 (24/38)	48.8 (21/43)	42.1 (16/38)
	53.30 -< 59.80	71.4 (30/42)	94.6 (35/37)	66.7 (28/42)	62.2 (23/37)	42.9 (18/42)	35.1 (13/37)
	59.80 -<	73.7 (28/38)	87.8 (36/41)	55.3 (21/38)	80.5 (33/41)	28.9 (11/38)	53.7 (22/41)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 19.4	90.0 (36/40)	89.5 (34/38)	72.5 (29/40)	65.8 (25/38)	40.0 (16/40)	34.2 (13/38)
	19.4 -< 21.3	78.6 (33/42)	89.2 (33/37)	61.9 (26/42)	62.2 (23/37)	31.0 (13/42)	45.9 (17/37)
	21.3 -< 23.4	86.1 (31/36)	90.5 (38/42)	69.4 (25/36)	73.8 (31/42)	55.6 (20/36)	45.2 (19/42)
	23.4 -<	63.4 (26/41)	84.6 (33/39)	51.2 (21/41)	66.7 (26/39)	24.4 (10/41)	38.5 (15/39)
RA 罹病期間 (年)	< 2.10	79.2 (38/48)	85.2 (23/27)	70.8 (34/48)	77.8 (21/27)	39.6 (19/48)	40.7 (11/27)
	2.10 -< 5.30	82.9 (29/35)	91.3 (42/46)	68.6 (24/35)	73.9 (34/46)	45.7 (16/35)	54.3 (25/46)
	5.30 -< 11.00	82.1 (32/39)	87.8 (36/41)	61.5 (24/39)	58.5 (24/41)	35.9 (14/39)	34.1 (14/41)
	11.00 -<	73.0 (27/37)	88.1 (37/42)	51.4 (19/37)	61.9 (26/42)	27.0 (10/37)	33.3 (14/42)
Steinbrocker Class	I	80.0 (20/25)	80.0 (16/20)	76.0 (19/25)	70.0 (14/20)	48.0 (12/25)	45.0 (9/20)
	II	77.7 (87/112)	89.8 (106/118)	59.8 (67/112)	70.3 (83/118)	34.8 (39/112)	42.4 (50/118)
	III	86.4 (19/22)	88.9 (16/18)	68.2 (15/22)	44.4 (8/18)	36.4 (8/22)	27.8 (5/18)
Steinbrocker Stage	I	95.0 (19/20)	87.5 (7/8)	85.0 (17/20)	87.5 (7/8)	45.0 (9/20)	62.5 (5/8)
	II	79.2 (42/53)	93.3 (56/60)	69.8 (37/53)	73.3 (44/60)	47.2 (25/53)	48.3 (29/60)
	III	76.6 (36/47)	85.7 (36/42)	57.4 (27/47)	61.9 (26/42)	25.5 (12/47)	38.1 (16/42)
	IV	74.4 (29/39)	84.8 (39/46)	51.3 (20/39)	60.9 (28/46)	33.3 (13/39)	30.4 (14/46)
抗 TNF 製剤の使用経歴	あり	73.3 (22/30)	89.2 (33/37)	56.7 (17/30)	51.4 (19/37)	40.0 (12/30)	29.7 (11/37)
	なし	80.6 (104/129)	88.2 (105/119)	65.1 (84/129)	72.3 (86/119)	36.4 (47/129)	44.5 (53/119)
ベースライン時のリウマトイド因子	陽性	80.2 (101/126)	87.8 (115/131)	65.9 (83/126)	64.9 (85/131)	39.7 (50/126)	38.9 (51/131)
	陰性	75.8 (25/33)	92.0 (23/25)	54.5 (18/33)	80.0 (20/25)	27.3 (9/33)	52.0 (13/25)
ベースライン時の抗 CCP 抗体	陽性	79.6 (113/142)	89.4 (127/142)	64.8 (92/142)	66.9 (95/142)	38.0 (54/142)	40.1 (57/142)
	陰性	76.5 (13/17)	78.6 (11/14)	52.9 (9/17)	71.4 (10/14)	29.4 (5/17)	50.0 (7/14)
ベースライン時のステロイド投与量 (mg/日)	0	79.6 (39/49)	87.5 (56/64)	59.2 (29/49)	73.4 (47/64)	22.4 (11/49)	51.6 (33/64)
	0 -< 2.5	76.5 (26/34)	88.2 (15/17)	67.6 (23/34)	76.5 (13/17)	50.0 (17/34)	35.3 (6/17)
	2.5 -< 5.0	80.4 (41/51)	87.5 (49/56)	64.7 (33/51)	57.1 (32/56)	43.1 (22/51)	30.4 (17/56)
	5.0 -<	80.0 (20/25)	94.7 (18/19)	64.0 (16/25)	68.4 (13/19)	36.0 (9/25)	42.1 (8/19)
ベースライン時の DAS28	< 5.5	75.6 (31/41)	91.9 (34/37)	65.9 (27/41)	59.5 (22/37)	34.1 (14/41)	35.1 (13/37)
	5.5 -< 6.2	77.5 (31/40)	89.7 (35/39)	60.0 (24/40)	64.1 (25/39)	30.0 (12/40)	30.8 (12/39)
	6.2 -< 6.7	81.1 (30/37)	82.9 (34/41)	64.9 (24/37)	75.6 (31/41)	32.4 (12/37)	51.2 (21/41)
	6.7 -<	82.9 (34/41)	92.1 (35/38)	63.4 (26/41)	71.1 (27/38)	51.2 (21/41)	47.4 (18/38)
抗 MRA-Fab 抗体	陽性	0 (0/1)		0 (0/1)		0 (0/1)	
	陰性	79.7 (126/158)	88.5 (138/156)	63.9 (101/158)	67.3 (105/156)	37.3 (59/158)	41.0 (64/156)
抗 MRA IgE 型抗体	陽性	77.3 (17/22)	100.0 (5/5)	63.6 (14/22)	100.0 (5/5)	36.4 (8/22)	80.0 (4/5)
	陰性	79.6 (109/137)	88.1 (133/151)	63.5 (87/137)	66.2 (100/151)	37.2 (51/137)	39.7 (60/151)

% (例数)

さらに、MRA-SC 群と MRA-IV 群における ACR 構成要素の各項目の 20%改善率を比較した結果、表 20 のとおり、特に患者による主観評価指標である、患者による全般評価、患者による疼痛評価及び JHAQ において、MRA-IV 群に比較して MRA-SC 群で改善率が低い傾向が認められた。これらの患者主観評価について、20%以上改善・非改善例のロジスティック解析を上記因子に基づき実施した結果、患者による全般評価及び患者による疼痛評価の群間差へ影響を及ぼすと考えられる因子として高 BMI が特定された。また、MRA-SC 群の高体重又は高 BMI 患者で、投与後 24 週の血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されていた患者の割合はそれぞれ 76.3% (29/38 例) 及び 73.0% (27/37 例) であり、いずれも第 1 四分

位から第3四分位の割合（91.7% < 111/121 例 > 及び 89.9% < 107/119 例 >）よりも低かった。血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されない場合には、有効性が大きく低下することが示されていることから（「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、このことが MRA-SC 群の高体重又は高 BMI 患者において有効性が低かった要因と考えられた。なお、血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 未満となった患者背景について、MRA-IV 群では明らかな共通点は認められなかったが、体重当たりの投与量を用いる点滴静注用製剤とは異なり、皮下注用製剤では一律の量を投与することから、高体重及び高 BMI 患者で 1 µg/mL 未満となった患者が多く認められたと考えられた。

表 20 MRA229JP 試験における ACR 構成要素の各項目の 20%改善率

	MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)
腫脹関節数	95.0 (151/159)	97.4 (152/156)
圧痛関節数	93.1 (148/159)	94.2 (147/156)
患者による全般評価	77.7 (122/157)	85.9 (134/156)
医師による全般評価	93.1 (148/159)	95.5 (149/156)
患者による疼痛評価	73.6 (117/159)	85.3 (133/156)
JHAQ スコア	69.5 (107/154)	76.5 (117/153)
CRP	95.6 (152/159)	98.1 (153/156)
ESR	95.6 (152/159)	96.8 (150/155)

% (例数)

一方、投与後 24 週の血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 未満となった患者は、MRA-SC 群では 19/159 例、MRA-IV 群では 15/156 例と同程度であったが、このうち ACR20%改善を達成した患者の割合は、表 21 のとおり、MRA-SC 群では 36.8% (7/19 例)、MRA-IV 群では 73.3% (11/15 例) と、MRA-SC 群でより低かった。この要因として、血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されない患者において、血清中本薬濃度が 1 µg/mL 未満に低下する頻度は MRA-IV 群は 4 週間に 1 度であるのに対し、MRA-SC 群では 2 週間に 1 度であるため、血清中本薬濃度の低下に伴って症状が再燃する頻度が MRA-SC 群においてより高いと考えられることが、MRA-SC 群と MRA-IV 群の患者主観評価の差、すなわち ACR 改善率の差として現れたと推察された。

MRA-SC 群の ACR 改善率が MRA-IV 群よりも低くなった要因については、以上のように考察するが、血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されず、かつ有効性が現れない患者は 7.5% (12/159 例) と限られることから、臨床上大きな問題となる差異ではないと考える。

表 21 MRA229JP 試験における血清中本薬トラフ濃度別の ACR20%、50%及び 70%改善率 (表 8 再掲)

	血清中本薬 トラフ濃度	MRA-SC 群 (159 例)	MRA-IV 群 (156 例)
ACR20%改善率	1 µg/mL 未満	36.8 (7/19)	73.3 (11/15)
	1 µg/mL 以上	85.0 (119/140)	90.1 (127/141)
	計	79.2 (126/159)	88.5 (138/156)
ACR50%改善率	1 µg/mL 未満	26.3 (5/19)	40.0 (6/15)
	1 µg/mL 以上	68.6 (96/140)	70.2 (99/141)
	計	63.5 (101/159)	67.3 (105/156)
ACR70%改善率	1 µg/mL 未満	5.3 (1/19)	26.7 (4/15)
	1 µg/mL 以上	41.4 (58/140)	42.6 (60/141)
	計	37.1 (59/159)	41.0 (64/156)

% (例数)

機構は、MRA229JP 試験において 24 週間の二重盲検期終了後に点滴静注用製剤から本剤へ切り替えた症例について、切り替え前後の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

MRA-IV群で 24 週間の二重盲検期の点滴静脈内投与を終了し、非盲検期から皮下投与を実施した患者は 160 例であり、これらの患者のACR20%、50%及び 70%改善率は、投与後 24 週（二重盲検期）：88.8%、68.1%及び 41.3%、投与後 36 週（切り替え後 12 週）：85.0%、66.9%及び 36.9%であり、大きな差は認められなかった。また、投与後 24 週と投与後 36 週でACR改善率について、1 カテゴリ<sup>11</sup>以上の悪化が認められた患者の割合は 24.6% (35/142 例) 及び 1 カテゴリ以上の改善が認められた患者の割合は 33.0% (31/94 例) であり、2 カテゴリ以上の悪化が認められた患者の割合は 9.2% (10/109 例) 及び 2 カテゴリ以上の改善が認められた患者の割合は 5.9% (3/51 例) であったことから、大半の患者では点滴静注用製剤から本剤への切り替えにより有効性が大きく変化することはないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

ACR20%改善率はMRA-SC群がMRA-IV群を下回っていたものの、上記の回答を踏まえれば、大部分の患者においては皮下注用製剤と点滴静注用製剤で同程度の有効性が期待できると考えられ、皮下注では利便性の向上が期待できることも勘案すると、皮下注用製剤の有用性は認め得ると考える。ただし、本剤においては、少数ではあるが、高体重患者、高BMI患者等で血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されず、有効性が低くなる傾向が示されていることから、特に既承認の点滴静注用製剤から本剤に切り替える際には効果の減弱に関して注意が必要と考える。高体重及び高BMI患者、血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 未満の患者で一律に有効性が認められないわけではないため、本剤で十分な効果が得られない患者の特定は困難であるが、関連が示唆されているこれらの背景因子について臨床現場に適切に情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

なお、非劣性マージンを-18%と設定したことについては、設定根拠とされた臨床試験成績を踏まえれば有効性評価の観点からは理解できるが、臨床的意義の観点からは過大であった可能性があると考え。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議において確認することとしたい。

## 2) 関節の構造的損傷の防止効果について

機構は、申請効能・効果は「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」とされているが、国内臨床試験において皮下注用製剤の関節の構造的損傷の防止効果は検討されていないことから、日本人RA患者における当該効果を担保可能と考える根拠について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

点滴静注用製剤については、国内では発症後 5 年未満のDMARDsで効果不十分な日本人RA患者を対象に、8 mg/kg 4 週間隔で点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした既存治療対照無作為化並行群間比較試験（国内MRA012JP試験）において、van der Heijde-modified Sharp法により評価された投与後 52 週におけるTSSのベースラインからの変化量の平均値は、既存治療群 6.12、本剤群 2.34 であり、統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果が示された（ $p=0.001$ 、投与開始時のスコア及び罹病期間を共変量とした共分散分析＜目的変数及び共変量は順位に変換したデータを用いた＞）。また、海外ではMTX効果不十分な外国人RA患者を対象に、MTX併用下、4又は8 mg/kg 4 週間

<sup>11</sup> ACR 基準について、「未達成」、「20%改善達成」、「50%改善達成」及び「70%改善達成」をカテゴリとした。

隔で点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ（MTX）対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（海外 WA17823 試験）において、total Genant-modified Sharp 法により評価された投与後 52 週における TSS のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群 1.13、4 mg/kg/4 週投与群 0.34、8 mg/kg/4 週投与群 0.29 であり、いずれの用量においても統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果が示された（プラセボに対していずれも  $p < 0.0001$ 、van Elteren 検定）。各試験成績に基づき、国内外いずれにおいても、点滴静注用製剤は関節の構造的損傷の防止に係る効能・効果を取得している。

皮下注用製剤については、DMARDs 又は抗 TNF 製剤で効果不十分な外国人活動性 RA 患者を対象に、DMARDs と併用投与下、本剤 162 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（海外 NA25220 試験）において、van der Heijde-modified Sharp 法により評価された投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群 1.23±2.82、本剤群 0.62±2.69 であり、統計学的に有意な関節の構造的損傷の防止効果が認められた（ $p = 0.0149$ 、van Elteren 検定）。

海外臨床試験（WA22762 及び NA25220 試験）に基づき、点滴静注用製剤と皮下注用製剤を比較したところ、海外 WA22762 試験において、ACR 改善率については、皮下注用製剤 162 mg 1 週間隔投与が点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与と非劣性であることが示されており（「(ii) 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>」の項参照）、異なる試験間の比較ではあるものの、表 22 のとおり、本剤 162 mg 2 週間隔投与は点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与よりも有効性が低い傾向であることが示唆されている。また、投与後 24 週の血清中トラフ濃度が 1 µg/mL 以上であった患者の割合も、本剤 162 mg 1 週投与群（WA22762 試験）では 98.1%（464/473 例）、点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週投与群（WA22762 試験）では 94.8%（453/478 例）であったのに対し、本剤 162 mg/2 週投与群（NA25220 試験）では 74.3%（237/319 例）であり、点滴静注用製剤 8 mg/kg/4 週投与群（WA22762 試験）に比べやや低かった。なお、表 23 のとおり、外国人 RA 患者においても、IL-6 シグナル伝達阻害のバイオマーカーと考えられる CRP と本薬の血清中トラフ濃度との関係は、日本人 RA 患者と同様であった。

表22 海外臨床試験におけるACR20%、50%及び70%改善率（ITT）

	WA22762 試験		NA25220 試験	
	162 mg/週 SC + DMARD (631 例)	8 mg/kg/4 週 IV + DMARD (631 例)	162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)	プラセボ/2 週 SC + DMARD (219 例)
ACR20%改善率	67.7 (427/631)	70.2 (443/631)	60.9 (266/437)	31.5 (69/219)
ACR50%改善率	45.5 (287/631)	46.6 (294/631)	39.8 (174/437)	12.3 (27/219)
ACR70%改善率	23.6 (149/631)	26.5 (167/631)	19.7 (86/437)	5.0 (11/219)

%（例数）

表 23 海外臨床試験における CRP 別の血清中本薬トラフ濃度、ACR20%、50%及び 70%改善率

	CRP	WA22762 試験 (PPS)		NA25220 試験 (ITT)
		162 mg/週 SC + DMARD (558 例)	8 mg/kg/4 週 IV + DMARD (537 例)	162 mg/2 週 SC + DMARD (437 例)
血清中本薬トラフ濃度 1 µg/mL 以上	0.05 mg/dL 未満	99.7 (333/334)	99.4 (322/324)	96.5 (167/173)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	99.2 (126/127)	96.7 (119/123)	74.4 (64/86)
	0.3 mg/dL 超	41.7 (5/12)	38.7 (12/31)	10.0 (6/60)
ACR20%改善率	0.05 mg/dL 未満	74.3 (284/382)	78.4 (280/357)	70.6 (151/214)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	63.8 (95/149)	65.0 (89/137)	66.4 (75/113)
	0.3 mg/dL 超	29.6 (8/27)	58.1 (25/43)	38.1 (40/105)
ACR50%改善率	0.05 mg/dL 未満	51.3 (196/382)	54.6 (195/357)	48.1 (103/214)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	41.6 (62/149)	37.2 (51/137)	43.4 (49/113)
	0.3 mg/dL 超	14.8 (4/27)	34.9 (15/43)	21.0 (22/105)
ACR70%改善率	0.05 mg/dL 未満	27.5 (105/382)	31.7 (113/357)	27.6 (59/214)
	0.05 以上 0.3 mg/dL 以下	18.8 (28/149)	21.9 (30/137)	15.9 (18/113)
	0.3 mg/dL 超	3.7 (1/27)	16.3 (7/43)	8.6 (9/105)

% (例数)

以上より、外国人 RA 患者において、点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与に比べ、ACR 改善率、血清中トラフ濃度が 1 µg/mL 以上の患者の割合等がやや劣る皮下注用製剤 162 mg 2 週間隔投与においても、関節の構造的損傷の防止効果が認められたことを踏まえれば、日本人 RA 患者においても、既承認の点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与と同程度の ACR 改善率、血清中トラフ濃度が得られる皮下注用製剤 162 mg 2 週間隔投与において、点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与と同様に関節の構造的損傷の防止効果が得られると推測可能と考える。

機構は、国内 MRA229JP 試験では、皮下注用製剤 162 mg 2 週間隔投与において、既承認の点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与とほぼ同程度の ACR 改善率、血清中トラフ濃度が得られることが示されていること、さらに上記の回答で示された、海外臨床試験（海外 WA22762 及び NA25220 試験）における、皮下注用製剤 162 mg 2 週間隔投与と点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与との有効性、血清中トラフ濃度等の関係を踏まえれば、日本人 RA 患者における皮下注用製剤 162 mg 2 週間隔投与の関節の構造的損傷の防止効果は、点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与と同様に期待できるものと考え。

なお、以上の機構の判断の妥当性については、専門協議において確認することとしたい。

## (2) 安全性について

申請者は、本剤と既承認の点滴静注用製剤の安全性プロファイルの異同について、以下のように説明している。

MRA229JP 試験における有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現率には、MRA-SC 群と MRA-IV 群とで大きな違いは認められなかった。また、MRA229JP 試験において MRA-IV 群よりも MRA-SC 群の有害事象発現率が 3%以上高かった事象(PT)は、注射部位紅斑(MRA-SC 群 9.8%、MRA-IV 群 2.9%)及び頭痛(MRA-SC 群 5.8%、MRA-IV 群 0.6%)であった。注射部位紅斑はいずれも軽度であった。頭痛はいずれも軽度で、本剤投与と発現までの時間に一定の傾向はなく、成人 RA 患者 601 例に点滴静注用製剤を 6 ヶ月投与した際の発現率 (4.3% : RA/JIA 効能追加申請時資料) と大きな差異はなかった。

また、点滴静注用製剤において認められた重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様症状、悪性腫瘍、脱髄関連疾患、間質性肺疾患、好中球数減少とそれに伴う感染症、



血小板数減少とそれに伴う重篤な出血関連事象、肝機能検査値異常とそれに伴う肝機能障害、並びに脂質検査値上昇とそれに伴う心血管及び脳血管事象の発現状況は、表 25 のとおりであり、MRA-SC 群と MRA-IV 群とで大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは点滴静注用製剤とほぼ同様であると考える。

表 24 有害事象発現率

	国内 MRA229JP 試験 (二重盲検期)	
	MRA-SC 群 (173 例)	MRA-IV 群 (173 例)
有害事象	154 (89.0)	157 (90.8)
重篤な有害事象	13 (7.5)	10 (5.8)
高度の有害事象	3 (1.7)	5 (2.9)
死亡に至った有害事象	0	0
中止に至った有害事象	3 (1.7)	9 (5.2)
副作用 例数 (%)。	144 (83.2)	149 (86.1)

表 25 留意すべき重要な有害事象における MRA-SC 群と MRA-IV 群での比較

	国内 MRA229JP 試験 (二重盲検期)	
	MRA-SC 群 (173 例)	MRA-IV 群 (173 例)
感染症	72 (41.6)	78 (45.1)
重篤な感染症	2 (1.2)	5 (2.9)
結核	0	0
投与部位反応	21 (12.1)	9 (5.2)
アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様症状	0	1 (0.6)
悪性腫瘍	1 (0.6)	0
間質性肺疾患	0	0
脱髄疾患	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.6)
血液障害 <sup>a</sup>	2 (1.2)	4 (2.3)
好中球数減少	12 (6.9)	11 (6.4)
好中球数減少 (グレード 3 以上)	5 (2.9)	5 (2.9)
血小板数減少	3 (1.7)	2 (1.2)
血小板数減少 (グレード 2 以上)	1 (0.6)	0
肝機能障害 <sup>b</sup>	10 (5.8)	6 (3.5)
肝機能検査値異常		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.6)	15 (8.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (9.8)	18 (10.4)
血中ビリルビン増加	4 (2.3)	5 (2.9)
脂質検査値上昇		
血中コレステロール増加	31 (17.9)	33 (19.1)
血中トリグリセリド増加	18 (10.4)	18 (10.4)

例数 (%)。a: 血液およびリンパ系障害 (SOC)、b: 肝胆道系障害 (SOC)

## 1) 抗本薬抗体産生と安全性との関係について

機構は、MRA229JP 試験における抗 MRA IgE 型抗体の発現率は、MRA-IV 群に比べ MRA-SC 群で高い傾向が認められていることから、抗 MRA IgE 型抗体の発現と投与時全身反応、投与部位反応等との関連について、点滴静注用製剤でこれまでに得られている知見も含めて検討し、点滴静脈内投与時に比べ本剤投与時においてこれらの発現が多くなる可能性がないか考察するよう求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

MRA229JP試験のMRA-SC群において投与時全身反応<sup>12</sup>が発現した6/173例のうち、抗MRA IgE型抗体が陽性となった症例は1例のみであり、投与時全身反応発現後に、抗MRA IgE型抗体が陽性となった。一方で、抗MRA IgE型抗体の発現の有無に関わらず、投与時全身反応の発現例は認められており、同時に、抗MRA IgE型抗体を発現している症例であっても、投与時全身反応を発現していない症例も認められた。また、点滴静注用製剤では、RA/JIA効能追加時申請資料において、国内安全性評価対象例において抗MRA IgE型抗体陽性例は2.5% (15/601例)であり、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、過敏症が13例に認められ、因果関係が否定されない10例中7例で抗MRA IgE型抗体が症状発現時若しくはその4週後に陽性であった。RAに対する国内製造販売後調査（全例調査）において、点滴静注用製剤使用時のアナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状に分類される事象を発現した症例は0.13% (10/7901例)であり、10例のうち抗MRA IgE型抗体の測定に同意が得られた患者9例中5例で抗MRA IgE型抗体陽性であった。以上より、点滴静注用製剤においても、抗MRA IgE型抗体の陽性例の一部にアナフィラキシーを発現した症例が認められているものの、抗MRA IgE型抗体発現例に必ずしもアナフィラキシー等の重篤な過敏症は発現しておらず、また、重篤な過敏症を発現している患者全例に抗MRA IgE型発現が認められている状況でもないことから、抗MRA IgE型抗体発現とアナフィラキシー発現との関連性については明らかではないと考えられた。

投与部位反応については、MRA227JP及びMRA229JP試験のデータ（20██年██月██日データカットオフ）より、本剤を皮下投与した365例中12.3% (45/365例)に認められた。45例中15例で抗MRA IgE型抗体が1回以上陽性となり、抗MRA IgE型抗体陽性と投与部位反応の発現に明らかな時間的関連を認めた患者は5例であった。その他の10例では、抗MRA IgE型抗体陽性と投与部位反応の発現に明らかな時間的関連は認めず、投与部位反応が発現していても、抗MRA IgE型抗体が陰性の患者も認められた。また、45例中、投与部位反応の発現が2回であった7例では抗MRA IgE型抗体の発現は認められなかったが、3回以上であった8例のうち6例、投与部位反応の発現期間が14日以上であった14例のうち6例が抗MRA IgE型抗体陽性であり、繰り返し投与部位反応を発現した症例では、抗MRA IgE型抗体陽性の発現割合が高い傾向が認められた。いずれも軽度で繰り返し投与による反応の増強はなく、投与中止が必要となる等、投与継続にあたって問題となるものではなかった。なお、抗MRA IgE型抗体陽性であった47例のうち、32例（68.1%）では投与部位反応は認められなかった。

以上より、抗MRA IgE型抗体陽性の患者では、一部で投与部位反応との関連が疑われたが一貫した傾向は認められず、抗MRA IgE型抗体と投与部位反応の関連は明らかではないと考える。

機構は、現時点では抗MRA IgE型抗体発現と投与時全身反応、投与部位反応等との関連について結論付けることは困難であるものの、本剤の使用経験は限られていることも踏まえ、皮下投与時には点滴静脈内投与時と比べ抗MRA IgE型抗体の発現率が高く、アナフィラキシー等の発現率が高くなる可能性も視野に入れて、本剤投与時には十分な安全対策が講じられるよう、注意喚起する必要があると考える。

## 2) 低体重患者における安全性について

<sup>12</sup> アナフィラキシー反応とは報告されないものの、投与24時間以内に認められる全身反応に関連する事象。MRA229JP試験においては、投与時全身反応に該当すると判断された事象のうち、①皮下投与開始から24時間以内に発現した事象、かつ②症例報告書で「皮下投与部位に起きた事象ですか？」が「いいえ」である事象と定義された。ただし、医学専門家によるメディカルレビューで明らかにアレルギー反応を介さないと判断された事象は除外された。

機構は、本剤は点滴静注用製剤と異なり体重による用量の調節が行われないことから、暴露量が高くなると考えられる低体重の患者における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

MRA227JP 試験及び MRA229JP 試験のデータ (20■年■月■日データカットオフ) を用いて、体重の 10%点未満 (42.9 kg 未満)、10-90%点 (42.9 kg 以上-67.0 kg 未満)、及び 90%点以上 (67.0 kg 以上) に層別した有害事象の発現率を検討した結果、SOC 分類では、「皮膚および皮下組織障害」(45.9% < 17/37 例>、41.1% < 123/299 例> 及び 26.2% < 11/42 例>)、「筋骨格系および結合組織障害」(32.4% < 12/37 例>、20.7% < 62/299 例> 及び 16.7% < 7/42 例>)、「眼障害」(16.2% < 6/37 例>、9.4% < 28/299 例> 及び 2.4% < 1/42 例>) 及び「血液およびリンパ系障害」(13.5% < 5/37 例>、7.7% < 23/299 例> 及び 0% < 0/42 例>) において、低体重になるにつれ発現頻度が上昇した。当該 SOC 内の事象を PT 毎に比較したところ、「発疹」(13.5% < 5/37 例>、6.0% < 18/299 例>、0% < 0 例>) 及び「紅色汗疹」(8.1% < 3/37 例>、1.0% < 3/299 例>、0% < 0 例>) が低体重の集団で高頻度に認められたが、すべて軽度であり、その他、特に低体重の集団で発現頻度が高い PT は認められなかった。また、本剤投与後に変動が認められる臨床検査値である白血球数、好中球数、血小板数、AST、ALT、総コレステロール及び中性脂肪のうち、42.9 kg 未満の低体重の集団において白血球数減少及び好中球数減少が高い割合で認められたが、その他の臨床検査値では差は認められず、点滴静注用製剤における血清中本薬濃度の薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ) の上昇に伴い好中球数減少が多く認められるとの報告 (Zhang X and Peck R. *Clin. Pharmacol.* 4: 539-558, 2011) と一致するものであった。しかしながら、いずれの体重区分の集団においても、白血球数又は好中球数減少 (grade3 以上) を発現した患者での重篤な感染症が認められなかったことから、これらの臨床検査値異常が臨床問題となる可能性は低いと考える。

以上より、低体重患者への皮下注用製剤投与時には、血清中本薬濃度の上昇に伴い高体重の患者と比較して、好中球数減少及び白血球数減少の発現頻度が上昇する可能性があるものの、その他の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が大きく増加する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承するが、現時点で低体重患者における安全性情報は限られていることから、低体重患者における安全性について製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

### (3) 効能・効果について

機構は、上記「(1) 有効性について」の項のとおり、本剤の効能・効果について、国内外臨床試験成績より、RA に対する臨床症状の改善効果並びに関節の構造的損傷抑制効果を支持するデータが得られていると判断されることから、既承認の点滴静注用製剤と同様に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」とすることは許容可能と考える。

### (4) 用法・用量について

#### 1) 通常用量 (本剤 162 mg の 2 週間隔皮下投与) について

機構は、本剤の 162 mg/2 週皮下投与において、既承認である点滴静注用製剤の 8 mg/kg/4 週点滴静脈内投与時と同程度の有効性及び安全性が示されていることから、本剤の通常用法・用量として当該用法・用量を設定することについて、大きな問題はないと考える。(「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照。)

## 2) 投与間隔の短縮・延長について

申請者は、投与間隔を短縮・延長したときの本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

MRA229JP 試験において、非盲検期（投与後 24 週以降）に疾患活動性が高い患者は投与間隔を 1 週間隔に短縮可能と規定し、非盲検期に本剤を投与した 319 例中 21 例において投与間隔が短縮された。1 週間隔で本剤が投与された症例における DAS28 は、投与間隔短縮直前に  $4.83 \pm 1.52$  であったのに対し、短縮後 12 週では  $2.53 \pm 1.19$  と改善が認められた。安全性について、MRA229JP 試験では投与間隔を短縮した 21 例において発現頻度の上昇や新たな有害事象の発現は認められなかった。また、投与間隔を短縮した MRA-SC 群 6 例において、投与後 24 週における血清中本薬トラフ濃度は  $4.03 \pm 4.21 \mu\text{g/mL}$  であり、短縮後の投与後 48 及び 72 週ではそれぞれ  $11.2 \pm 8.01$  及び  $24.5 \pm 16.2 \mu\text{g/mL}$  であった。投与間隔を短縮した MRA-IV 群 11 例において、皮下投与へ変更前の投与後 24 週における血清中本薬トラフ濃度は  $10.4 \pm 8.13 \mu\text{g/mL}$  であったが、皮下投与へ変更後の投与後 36 週における血清中本薬トラフ濃度は  $1.26 \pm 1.69 \mu\text{g/mL}$  と低下し、投与間隔を短縮したところ、投与後 48 及び 72 週の血清中本薬トラフ濃度はそれぞれ  $9.15 \pm 10.1$  及び  $13.9 \pm 13.3 \mu\text{g/mL}$  であった。

また、MRA229JP 試験の二重盲検期初回投与日以降において DAS28 が 3.2 未満を 6 ヶ月以上継続することを目安として、非盲検期における投与間隔を 3 週間隔に延長可能と規定し、非盲検期に本剤を投与した 319 例中 26 例において有効性が得られたことで投与間隔が延長された。投与間隔が延長された症例における DAS28 は、延長直前に  $1.85 \pm 0.65$  であったのに対し、延長後 12 週では  $1.87 \pm 0.80$  と疾患活動性は低く維持されていた。また、3/26 例では投与間隔を 2 週に戻し投与されており、データカットオフ時点で 3 週毎の投与間隔を継続していた 23 例のうち、臨床的寛解 (DAS28 < 2.6) 及び低疾患活動性 (DAS28 ≤ 3.2) が得られていたのはそれぞれ 18 及び 21 例であった。安全性については、投与間隔の延長により、投与部位反応、投与时反応の発現率の上昇等の問題となる有害事象は認められなかった。

海外 NA25220 試験においても、救済治療として、投与後 12 週以降においてベースラインからの圧痛関節数及び腫脹関節数の改善率がいずれも 20% 未満の場合に、非盲検下で本剤 162 mg を 1 週間隔で投与可能と規定し、MRA-SC 群の 437 例中 72 例が 162 mg 2 週間隔投与から 162 mg 1 週間隔投与に投与間隔を短縮した。投与間隔短縮投与後 12 週のデータが得られた症例における投与間隔短縮開始時をベースラインとした ACR20% 改善率は 58.2% (39/67 例) であった。

以上より、血清中本薬トラフ濃度が維持されず、十分な効果が得られない患者が一部存在し、そのような患者では投与間隔を短縮し、血清中本薬濃度を維持することで有効性が得られる可能性があると考えられること、また、162 mg 2 週間隔投与により疾患活動性が良好にコントロールされている患者では投与間隔を 3 週まで延長しても、有効性が維持されることが示唆されたことから、患者の症状や血清中本薬トラフ濃度との関連が示唆されている CRP 値に応じて投与間隔の短縮・延長を可能とすることは妥当と考えた。

機構は、本薬において、血清中本薬トラフ濃度と有効性に一定の関連は示唆されているものの、血清中本薬トラフ濃度は  $1 \mu\text{g/mL}$  未満の患者でも十分な効果が得られる場合、逆に  $1 \mu\text{g/mL}$  以上の患者でも十分な効果が得られない場合もあり、血清中本薬トラフ濃度と有効性との関連は必ずしも明確ではないこと、DAS28、ACR 改善率等は主観的な評価項目であり、非盲検非対照での検討において、投与間隔を

短縮・延長した際の有効性及び安全性を適切に評価することは困難であることを踏まえると、現時点では十分なエビデンスは得られておらず、本剤の用法・用量に投与間隔の短縮及び延長に係る規定を設けることは適切ではないと考える。

なお、以上の機構の判断の妥当性については、専門協議において確認することとしたい。

### (5) 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、MRA229JP 試験の成績より以下のように説明している。

MRA229JP 試験の非盲検期において、医師により自己投与が可能と判断され、PFS 製剤又は AI 製剤で自己投与が実施された患者は 82 例であり（20 年 月データカットオフ時点）、表 26 のとおり、自己投与開始後 12 週までの ACR20%、50%及び 70%改善率に大きな変動はなく、本剤の自己投与においても、医療従事者による投与と同様の有効性が得られると考える。

表 26 自己投与開始後 12 週までの ACR20%、50%及び 70%改善率

	ACR20%改善率	ACR50%改善率	ACR70%改善率
0 週	84.8 (67/79)	64.6 (51/79)	48.1 (38/79)
4 週	87.3 (69/79)	64.6 (51/79)	41.8 (33/79)
8 週	85.0 (68/80)	65.0 (52/80)	42.5 (34/80)
12 週	87.5 (70/80)	75.0 (60/80)	51.3 (41/80)

% (例数)

安全性について、MRA229JP 試験の非盲検期に PFS 製剤又は AI 製剤を用いて自己投与を行った 82 例における、自己投与開始前後 12 週間ずつの有害事象の発現率は、それぞれ 87.8% (72/82 例) 及び 86.6% (71/82 例) で、自己投与開始前後で同程度であった。また、自己投与開始前 12 週間及び開始後 12 週間の投与部位反応の発現率は、それぞれ 3.7% (3/82 例) 及び 7.3% (6/82 例) と開始後で高く、医療従事者と患者の投与技術の違い及び投与部位反応の確認方法の違い等が影響した可能性が考えられるが、いずれの事象も重症度は軽度であり、投与部位反応により自己投与を中止した患者はいなかったことから、臨床上大きな問題は認められていないと考える。

機構は、本剤の製造販売後の自己投与に係る医療従事者への説明及び患者に対する具体的な教育方法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の自己投与適用に関しては、患者が自己投与を希望した場合、医師は自己投与が妥当な患者であるか判断した上で自己投与のメリット、デメリットについて説明し、患者による練習後に自己投与が可能か否かを再度検討して、可能と判断される場合のみ自己投与を開始する。また、自己投与適用後も、患者が適切に自己投与を行えない、又は自己投与に不安をもつ場合は、自己投与を一時中断して再教育を行う、又は医療従事者による投与に変更することとする。

また、教育手段と情報提供のために、医療従事者向けの資料として、①自己注射説明用 DVD、②自己注射指導のためのガイドブック、③自己注射手技確認用チェックシート等、患者向けの資料として、①自己注射説明用 DVD、②自己注射実施ガイドブックを作成するとともに、コールセンターの設置及び本剤に関連する情報のウェブサイトへの掲載等も併せて検討している。

機構は、本剤の自己投与に関して、MRA229J 試験の結果において、PFS 製剤又は AI 製剤の自己投与時の安全性及び有効性について特段の問題は示唆されていないと考えるが、現時点で自己投与時の安全性及び有効性情報は限られていることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、自己投与移行時の管理体制については、類薬の状況も参考に十分に整備しておく必要があると考える。

#### **(6) 製造販売後の安全対策について**

機構は、本剤について、点滴静注用製剤と比較して臨床上大きな問題となる安全性の差異は認められていないと考えるものの、本剤については、一部の患者では点滴静注用製剤から本剤への切り替えにより有効性が低下する可能性も否定できないこと、自己投与時の情報も限られていることから、製造販売後調査の中で点滴静注用製剤と本剤の切り替え時、並びに自己投与時の安全性及び有効性についてさらに情報を収集して検討する必要があると考える。また、本剤の適正使用の推進のため、本剤に関する十分な知識と RA 治療の経験をもつ医師に本剤の使用を限定する等、現在、点滴静注用製剤で実施している製造販売後の安全対策と同様の対応をとる必要があると考える。

### **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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### **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（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、他の医療機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に関する不備及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### **Ⅳ. 総合評価**

提出された資料から、既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、医師による適切な指導のもと患者による自己投与も可能になる製剤であり、患者の利便性の向上が期待され、臨床的意義はあると考える。安全性については、既承認の点滴静注用製剤と同様のプロファイルであると考えられるが、点滴静注用製剤から本剤への切り替え時、並びに自己投与時の安全性及び有効性等について製造販売後調査の中でさらに情報収集し、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て特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないも

のと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 21 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[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 24 年 3 月 23 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性について

本剤の関節痛等の症状に対する軽減効果について、高体重、高 BMI 等の一部の患者で点滴静注用製剤に比べ有効性が低くなる傾向が認められたものの、大部分の患者においては点滴静注用製剤と同程度の有効性が期待できること、及び皮下注用製剤である本剤では患者の利便性の向上が期待できることも勘案すると、本剤の有効性は認め得るとの機構の判断、並びに本剤の関節の構造的損傷の防止効果について、点滴静注用製剤と同様の有効性が期待できるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 用法・用量について

患者の症状や血清中本薬トラフ濃度との関連が示唆されている CRP 値に応じて本剤の投与間隔の短縮・延長を可能とすることが妥当との申請者の見解に対して、血清中本薬トラフ濃度と有効性との関連は必ずしも明確でないこと、また、関節リウマチにおける DAS28、ACR 改善率等の有効性評価項目は主観的な評価項目であり、非盲検非対照試験において投与間隔の短縮・延長時の有効性の適切な評価は困難であることから、本申請において提出された試験成績に基づき、本剤の用法・用量に投与間隔の短縮・延長の規定を設けることは適切ではないと判断することの妥当性について、専門委員の意見を求めた。専門委員より、寛解導入後の投与間隔の延長等、投与間隔の調節が可能となることは臨床現場において望ましいと考えるものの、本剤は安全性の観点から適正使用が強く求められる生物製剤であることも踏まえると、用法・用量に投与間隔の短縮及び延長を規定するためには今般提示された非盲検非対照試験成績では不十分であり、より厳密な科学的根拠に基づきその有効性及び安全性を検討すべきであるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

#### (3) 自己投与について

専門協議において、本剤投与時には急性期反応（発熱、CRP 増加等）や感染症症状が抑制され、感染症の発見が遅れ重篤化する懸念があることから、本剤の自己投与については、既存の生物製剤以上の安



全対策を講じる必要があるとの意見が専門委員より出された。専門協議における議論を踏まえ、自己投与への移行に係る安全対策を再整備するよう指示したところ、申請者は、本剤のリスクについて患者が十分に理解していること、適切な使用、受診を遵守できる患者であること等を十分に確認した上で、自己投与の妥当性が判断されるよう、自己投与への移行手順を改訂すること、患者に対しても、常に感染症等の副作用の発現に注意する必要があることを注意喚起し、自己投与適用後も定期的に医師の診察を受けること、何らかの異常を感じた場合には速やかに医師まで連絡することを改めて周知すること等を回答した。

機構は、以上の情報提供等については、医療関係者及び患者に周知徹底されるよう、継続して行われることが重要と考える。また、製造販売後調査において、自己投与に伴う感染症の発見の遅延、重篤化が認められていないか精査し、自己投与時の安全対策の充足性について引き続き検討する必要があると考える。

#### (4) 製造販売後調査について

機構は、点滴静注用製剤から本剤への切り替え前後、並びに自己投与時の安全性及び有効性等について検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討するため、観察期間を26週とする製造販売後調査を実施し、点滴静注剤からの切り替え例の安全性及び有効性、自己投与実施症例における安全性及び有効性等について検討すること、本剤の安全性及び有効性について点滴静注用製剤の製造販売後調査の結果とも比較検討すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
[用法・用量]	通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162mgを2週間隔で皮下注射する。