

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 19

目 次

図 目 次.....	3
略号と用語の定義	4
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.1 疾患の概要及び治療法.....	5
1.2 開発の経緯.....	6
1.2.1 非臨床試験.....	6
1.2.1.1 薬理試験.....	6
1.2.1.2 薬物動態試験	7
1.2.1.3 毒性試験.....	7
1.2.2 臨床試験.....	8
1.2.2.1 海外臨床開発計画	8
1.2.2.2 国内臨床開発計画	8
1.2.2.3 有効性及び安全性の概略	10
1.2.3 申請効能・効果、用法・用量.....	13
1.2.4 開発の経緯図	14
2 参考文献	18

図 目 次

図 1 - 臨床データパッケージ	9
図 2 サリルマブに係る開発の経緯図	15

略号と用語の定義

ACR:	American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）
ADA:	anti-drug antibody（抗サリルマブ抗体、抗薬物抗体）
AE:	adverse event（有害事象）
CDAI:	clinical disease activity index（圧痛関節数+腫脹関節数+患者による全般的評価+医師による全般的評価）
CRP:	c-reactive protein（C 反応性たん白）
DAS28:	disease activity score 28（28 関節の疾患活動性スコア）
DMARDs:	disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ePPND:	enhanced pre-/postnatal developmental（拡充型出生前及び出生後の発生）
HAQ-DI:	health assessment questionnaire-disability index（健康評価基準を用いた機能障害指数）
ICH:	International Council for Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IgG:	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IL-6:	interleukin-6（インターロイキン-6）
IL-6R α :	interleukin-6 receptor α -subunit（インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
JAK:	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
MACE:	major adverse cardiovascular events（主要心血管イベント）
MTX:	methotrexate（メトトレキサート）
q2w:	once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）
RA:	rheumatoid arthritis（関節リウマチ）
SAE:	serious adverse event（重篤な有害事象）
TEAE:	treatment emergent adverse events（治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象）
TK:	toxicokinetic(s)（トキシコキネティクス）
TNF- α :	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

IL-6 は炎症性関節疾患の病因における主要なサイトカインであり、関節リウマチ（RA）を含むさまざまな炎症性疾患で、可溶性 IL-6 受容体 α サブユニット（sIL-6R α ）濃度の上昇が観察されている(1)。IL-6 は IL-6R α と直接相互作用し、IL-6/IL-6R α 複合体は gp130 サブユニットとともに細胞表面に高親和性複合体を形成する。これによりシグナル伝達兼転写活性化因子 3（STAT3）がリン酸化され、二量体化して核に移行し、STAT3 応答配列を含む遺伝子の転写を活性化する。さらに sIL-6R α と IL-6 の複合体（IL-6/sIL-6R α 複合体）は、gp130 を発現しているが膜結合性 IL-6R α を発現していない細胞の活性化を促進させることから、関節の滑膜細胞など IL-6R α を発現していない細胞及び組織において重要な活性化経路として機能していると考えられている(2)(3)。

サリルマブ（SAR153191 又は REGN88）は遺伝子組換え技術によってチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて産生されるヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IL-6R α に選択的に結合する。サリルマブはジスルフィド結合で連結した 2 本のヒト免疫グロブリンの重鎖を有し、さらに重鎖のそれぞれが κ 型軽鎖とジスルフィド結合にて共有結合し、可変領域が組み合わさって、抗体内に標的である IL-6R α との結合部位を形成している。

海外では Sanofi 社及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.（Regeneron）社が関節リウマチ患者に対する治療を目的としてサリルマブの共同開発を行っており、本邦においては、サノフィ社が既存治療で効果不十分なりウマチ患者に皮下投与されることを目的として開発している。

1.1 疾患の概要及び治療法

関節リウマチは、自己免疫による慢性の全身性炎症疾患であり、軟骨及び骨の進行性かつ不可逆的な破壊並びに多くの可動関節における持続性滑膜炎を特徴とする。日本における RA 罹患率は約 0.7% と推定されており、女性の有病率が高く、日本では男性の 3～4 倍程度と報告されている(4)(5)。RA 患者での健康関連 QOL は、本疾患による痛み、身体機能の低下及び疲労のために著しく毀損しており、衰弱の進行により、就業機会の喪失及び休職に至ったり、生産性が低下する(6)(7)。また、RA 患者の死亡率は一般人口よりも 1.5～1.6 倍高い(8)。

RA 患者の治療に関する海外の現行ガイドラインでは、綿密な観察に基づいて治療法を頻繁に調整するか又は切替えることを推奨している。その治療目的は、炎症の病態活性による徴候及び症状並びに身体機能の改善、構造的損傷の進行抑制であり、これらを治療開始後 3～6 ヶ月以内に達成し、かつ永続的に維持することを目指している(9)(10)(11)。効果的な治療がされない状況においては、関節障害は慢性かつ不可逆的に進行し(12)、身体機能の障害及び身体障害に至る(13)(14)。したがって、長期にわたって有益な効果が持続する治療法が必要であり、これらの診療方針は日本でも基本的に同様である(15)。

日本において、MTX は RA に対する基本的な治療法であるが、MTX に不耐又は投与が適切でない場合や MTX を 3 ヶ月投与しても治療効果が不十分な場合には、その他の DMARDs としてブシラミン、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

スルファサラジン、レフルノミドやタクロリムスが使用されている(15)。近年では生物学的製剤、とりわけ TNF- α 阻害薬の導入により、RA 治療に利用可能な選択肢は大きく改善された(9)。しかし、欧米において、患者の 30%~40%が抗 TNF- α 療法で効果不十分又は不耐となり、治療が開始されてから最初の 1 年間のうちに患者の 26%~36%、5 年以降では 38%~55%が治療を中止したという報告もある(16)(17)。これらの欧米での状況は日本でも同様である(18)(19)。最初の TNF- α 阻害薬が効果不十分となるか又は不耐となった患者に対しては、異なる機序を有する生物学的製剤による治療に切り替えた方が、より大きな臨床上的効果が得られる可能性があることを示唆する結果が得られている(20)。

近年、日本では経口投与が可能な JAK-3 阻害薬（トファシチニブ）が承認され、生物学的製剤では、ヒト TNF- α 阻害薬（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ及びセルトリズマブ）、T 細胞選択的共刺激調節剤（アバタセプト）及びヒト化抗ヒト IL-6R モノクローナル抗体（トシリズマブ）が RA の治療で承認されている。

DMARDs（MTX を含む）及び TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐である RA 患者が多いことから、従来と異なる効果的な標的特異性のある DMARD に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

生物学的製剤は MTX や他の DMARDs との併用だけでなく、これらの製剤に不耐であった患者、安全性上の理由で投与できない患者又は禁忌である患者に対しては単剤投与での使用が必要となる場合もある。実際、欧米では 30%の患者が生物学的製剤を単剤で使用しているという報告がある(21)(22)。トシリズマブにおいて DMARDs 併用時の効果と単剤投与時の効果が同等であった旨の報告があり(23)、また単剤投与の条件下でトシリズマブの有効性が TNF- α 阻害薬に対し優越性が示された試験成績がある(24)ことなどからも、サリルマブのような IL-6R 阻害薬が期待されており、RA 治療の新たな選択肢となると考えられる。

1.2 開発の経緯

1.2.1 非臨床試験

1.2.1.1 薬理試験

サリルマブの *in vitro* 薬理試験として、ヒト及び種々の動物由来 IL-6R α への結合能を検討した結果、げっ歯類、ウサギ、イヌ等の IL-6R α に結合しなかったが、ヒト及びサル IL-6R α には結合し、その K_D 値に大きな差異が見られなかったことから、非臨床試験に用いる動物種としてサルが適切であることが裏付けられた。またサリルマブはヒト IL-6 と IL-6R α の結合、IL-6R α 及び gp130 活性化を介した IL-6 シグナル伝達阻害及び細胞増殖抑制、sIL-6R α 介在性 IL-6 トランスシグナリングを阻害した。抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害に関する試験では、Fc エフェクター機能活性は検出されなかった。

ダブルヒト化 *Il6^{hu/hu}/Il6 α ^{hu/hu}* マウスを用いた *in vivo* 試験において、サリルマブは急性期炎症反応のバイオマーカーである血清アミロイド A の増加を抑制した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

サリルマブはマウス IL-6R α と交差反応しないことから、マウス IL-6R α に対するモノクローナル相同抗体 REGN844 を作製した。In vitro 及び in vivo 薬理試験を実施し、REGN844 はサリルマブの適切な相同抗体であることが示され、マウスを用いた毒性試験に使用することの妥当性が確認された。

副次的薬理試験としては、IL-6 の役割を考慮し、腫瘍細胞増殖における STAT3 リン酸化並びに免疫不全マウスにおけるヒト異種移植腫瘍の増殖と STAT3 活性に対する作用を検討する in vitro 及び in vivo 試験を実施し、サリルマブを長期投与してもがんのリスクは増加しないというがん原性リスク評価の結論が裏付けられた。

GLP 適用の安全性薬理試験は実施しなかったが、サルを用いた反復投与毒性試験の一部として、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の評価を実施し、サリルマブに関連した影響は見られなかった。この方法は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6（R1）ガイドラインに合致するものである(25)。

1.2.1.2 薬物動態試験

サリルマブをサルに皮下又は静脈内投与したときの曝露量を検討するために、薬物動態試験及びトキシコキネティクス（TK）試験を実施し、抗薬物抗体（ADA）についても測定した。またラットを用いた薬物動態試験も実施するとともに、マウス相同抗体である REGN844 をマウスに静脈内又は皮下投与したときの TK プロファイルについても検討した。異なる細胞株又は工程変更により製造したサリルマブ製剤の同等性については、ラット及びサルで比較した。毒性試験における用量は臨床用量を上回っており、臨床で到達した曝露量を大幅に上回る曝露量が得られた。

さらに妊娠中のサルにサリルマブを静脈内投与して出生児での血清中濃度を測定した結果、サリルマブは胎盤を通過することが示された。

なお、サリルマブの代謝及び排泄試験は実施しなかった。

1.2.1.3 毒性試験

サルを用いた最長 26 週間の静脈内投与及び最長 13 週間の皮下投与によりサリルマブの安全性プロファイルの評価し、TK プロファイル及び ADA についても検討した。それぞれ最高用量である 50 mg/kg/週及び 100 mg/kg/週までサリルマブの忍容性は良好であり、認められた変化は IL-6 阻害作用に一致し、臨床試験で報告された変化と同じく、好中球減少、CRP 濃度減少、フィブリノゲン濃度減少及び IL-6 濃度増加であった。

生殖発生毒性試験として、サルを用いた静脈内持続投与による拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（ePPND 試験）、マウス相同抗体である REGN844 を用いたマウス生殖発生毒性試験及び幼若マウスを用いた 9 週間反復投与毒性試験を皮下投与により実施した。サルでは TK プロファイル及び ADA、マウスでは TK プロファイルについても評価した。その結果、ヒトの生殖パラメータ及び催奇形性に関するリスクは低く、幼若マウスにおいても、毒性変化と考えられる所見は認められなかった。

また、ヒト及びカニクイザルの組織を用いてビオチン化サリルマブによる in vitro 組織交差反応性試験を実施した結果、両者の染色パターンは類似性を示した。

すべての重要な毒性試験は、ICH ガイドライン [ICH S6(R1)] (25)に従い、必要に応じて GLP 基準を適用して実施した。

1.2.2 臨床試験

1.2.2.1 海外臨床開発計画

米国では 2015 年 10 月に承認申請を行い、当該申請に用いた CTD のカットオフ日（20 年 月 日）の時点で、RA を対象としたサリルマブの臨床開発プログラムは、第 I 相試験 9 試験、第 II 相及び第 III 相試験が 9 試験であった。第 II 相及び第 III 相試験について 4 試験が完了し、その他 3 試験が進行中、2 試験は患者登録の遅延のため中止となった。

安全性データベースには、サリルマブの投与を少なくとも 1 回以上受けた RA 患者 3000 名以上が含まれており、このうち 1500 名以上が曝露期間が 1 年を超えていた。データベースの規模及び曝露量は、欧米の規制当局ガイダンス及び当該規制当局との合意事項に沿ったものである。これらの安全性を評価し、欧米での申請においては通常の用法・用量としてサリルマブ 200 mg を隔週皮下投与することとし、好中球数減少や血小板数減少あるいは肝トランスアミナーゼの上昇が見られる患者に対しては、適切な処置をした後に用量を 150 mg 隔週皮下投与に減量できることを選択肢として設定した。

その後、欧州では、サリルマブ又はアダリムマブを単剤投与して比較検討した第 III 相試験結果を追加承認申請（2016 年 6 月）を行っている。

1.2.2.2 国内臨床開発計画

本邦での RA に関する臨床開発において、海外データを用いたブリッジング戦略による臨床開発を計画し、第 I 相試験（TDU13402 試験）終了後に医薬品第 II 相試験終了後相談（ 年 月 日実施）を実施した。

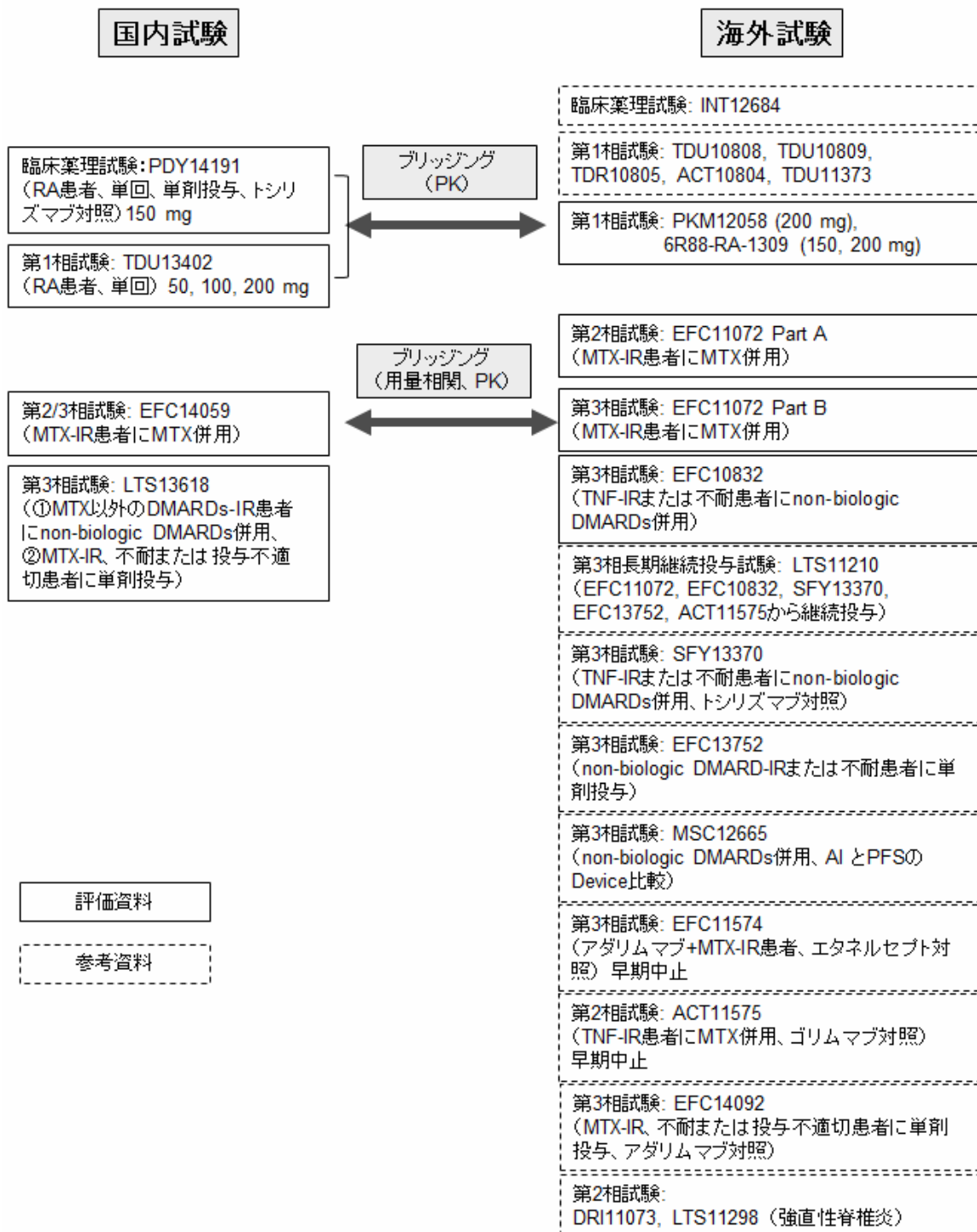
相談の結果、ブリッジング試験として国内第 II/III 相 EFC14059 試験を実施し、海外検証的試験である EFC11072 試験パート B をブリッジング対象試験として、

との助言を得た。また、EFC14059 試験と合わせて 100 例程度の日本人患者に本剤の至適用量を 1 年間投与したときの長期安全性データを取得する必要がある旨、また、

との助言に従い、日本人 RA 患者を対象とした長期投与試験（LTS13618 試験）を実施することとした。これに加えて、単剤療法としてサリルマブ 150 mg を単回皮下投与後の好中球減少症及び免疫原性の発現率及びその他の安全性を評価するため第 I 相 PDY14191 試験を実施することとした。本試験では比較対照としてトシリズマブ皮下投与後の安全性データも収集した。

臨床データパッケージを図 1 に示す。

図 1 - 臨床データパッケージ



1.2.2.3 有効性及び安全性の概略

これまでに得られたサリルマブの有効性及び安全性の概略を以下に示す。

- 有効性

国内ブリッジング試験 (EFC14059 試験) の主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率において、海外ブリッジング対象試験 (EFC11072 試験パート B) と同様に、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ともにプラセボに対する優越性が検証されたことから、当該海外臨床成績の外挿は可能と判断した。

EFC14059試験において、Week 24でのACR20改善率は、150 mg q2w群 (67.9%) 及び200 mg q2w群 (57.5%) で同程度であったが、より達成が困難な評価項目である臨床的寛解 (Week 24でのDAS28-CRPが2.6未満、SDAIが3.3以下及びCDAIが2.8以下) については、200 mg q2w群の効果が150 mg q2w群よりも一貫して高く、200 mg q2w群ではすべての項目でプラセボ群に対して高い有効性を示した (プラセボに対するp値: DAS28-CRP; <0.0001、SDAI; 0.0043、CDAI; 0.0147)。

日本人RA患者において、MTX併用下での投与、単剤投与又はMTX以外のDMARDs併用下での投与にて認められた有効性プロファイルに違いは見られなかった。

海外臨床開発プログラムでは、MTX が効果不十分であった患者を対象とした海外 EFC11072 試験並びに少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者を対象とした EFC10832 試験の 2 つのプラセボ対照第 III 相試験においてサリルマブの有効性を検証した。

主要評価項目である ACR20 (Week 24) 及び HAQ-DI (EFC11072 試験パート B では Week 16、EFC10832 試験では Week 12) では、プラセボ群に対して有意な改善が見られたことから、MTX が効果不十分であった患者及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者に対するサリルマブの効果が検証された。

また、ACR20 改善の効果持続は、EFC10832 試験では 1 年以上、EFC11072 試験パート B では 3 年以上で認められた (継続投与試験への移行後も含む)。

一方、部分集団解析において、有効性も体重の影響を受けることが示されたが、体重に基づく部分集団 (体重 60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上) において、200 mg q2w 群は 150 mg q2w 群より一貫して効果が高かった。国内 EFC14059 試験では 60 kg 未満の RA 患者が 70% 以上を占めていたことから、RA の徴候及び症状の改善 並びに 疾患活動性の低下については、150 mg q2w の用法・用量で対処可能であるとも考えられた。しかし、EFC11072 試験パート B では、体重 60 kg 未満の患者においても、ACR20、DAS28-CRP の改善及び SDAI、CDAI での寛解率で 200 mg q2w の用法・用量の方が数値的に良好な結果が得られた。

参考データではあるが、EFC11072 試験パート B における 200 mg q2w での X 線学的進行抑制は、投与開始後の早くも 24 週目に見られ、投与開始 1 年後においてプラセボに比較して 91% 抑制されること

が示された。150 mg q2w においても進行が 68%抑制されたが、その程度は 200 mg q2w の効果には至らなかった。

国内 LTS13618 試験において、MTX 以外の DMARDs で効果不十分であった患者に MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与した場合も、MTX に不耐、MTX 治療が不適切あるいは MTX の効果が不十分であった患者にサリルマブ単剤を投与した場合も、200 mg q2w 群及び 150 mg q2w 群ともに、国内 EFC14059 試験と同程度の RA の徴候及び症状の改善、疾患活動性の低下及び身体機能の改善が見られた。

他の海外第 III 相試験においても、サリルマブを単剤投与したとき（EFC13752 試験）又は DMARDs 療法と併用したとき（SFY13370 試験及び MSC12665 試験）の臨床上的有効性プロファイルは、上述の国内外でのプラセボ対照第 III 相試験で得られた結果と一貫していた。MTX の継続投与に対して効果不十分、不耐又は不適切と判断された患者にサリルマブ 200 mg q2w を単剤投与した海外 EFC14092 試験での有効性プロファイルもプラセボ対照試験での結果と一貫しており、また、アダリムマブ（欧米での承認用量：40mg を 2 週に 1 回皮下投与し、効果不十分な場合、2 週に 1 回投与から週 1 回投与に変更可）と比較して、サリルマブ 200 mg の効果の優越性が検証された。

● 安全性

サリルマブの臨床開発プログラムでは IL-6 阻害に関連する可能性があるいくつかの事象が見られており、国内及び海外試験のいずれにおいても感染症、好中球絶対数の減少、ALT 増加及び脂質増加についての発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。

重篤な感染症が見られたものの、この発現率は他の生物学的製剤の DMARDs を投与した RA 患者で見られたものと大きな違いはなかった。国内及び海外試験で結核、播種性カンジダ症及びニューモシスティス症についての新規の症例を含む日和見感染症が低頻度であるが報告された。海外試験で最も多く報告された日和見感染症は非播種性の帯状疱疹で、その発現率は国内試験で認められた日和見感染症 1 件を含めてサリルマブの両投与群とプラセボ群間で大きな違いはなかった。また、国内又は海外試験で臨床検査値の異常が特定されたものの、これによる臨床的な影響は見られておらず、国内及び海外試験のいずれにおいても好中球絶対数の減少は重篤な感染症を含む感染症のリスクの増大には関連しないと考えられた。

一般に皮下投与時に認められるものと同様に、サリルマブ皮下投与による注射部位反応、発疹等の過敏症反応が認められたが、概して軽度であり、処置を伴うことなく回復した。サリルマブ単剤投与及び DMARDs 併用投与を受けた患者では、これらの事象の発現率は同程度であった。

国内試験では結核、憩室炎に伴う消化管穿孔、消化管潰瘍又は主要心血管イベント（MACE）は Week 24 まで認められなかった。海外試験では悪性腫瘍、MACE が認められたが、その発現率はプラセボ群での発現率及び一般人口での発現率や RA 患者集団で報告されているものよりも高くなることはなかった。消化管穿孔の症例はまれであり、この発現率は TNF- α 阻害薬による治療を受けた RA 患者で報告

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

された発現率と同程度であった。国内及び海外試験でサリルマブの投与期間中においてループス様症候群又は脱髄性疾患と判断された症例はなかった。

日本人及び外国人患者において、サリルマブ及びトシリズマブの安全性プロファイルは類似しており、サリルマブと MTX の併用、サリルマブと DMARDs の併用及びサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルにも大きな違いは認められなかった。

日本人患者での ADA 陽性の発現率は低く、ADA 又は中和抗体の発現による有効性及び安全性への影響は認められなかった。

なお、海外で実施したアダリムマブと比較した単剤投与試験において、TEAE、SAE 及び投与中止に至った AE の発現率は、サリルマブ 200 mg 又はアダリムマブ 40 mg q2w を投与された患者で同程度であった。

国内で得られたデータに基づくと、体重60 kg未満の患者でも200 mg q2wによる治療は150 mg q2wによる治療と比較してリスクが増えてはいなかった。

以上のことから、サリルマブの 200 mg q2w 投与により、RA の徴候及び症状の改善、疾患活動性の低下、身体機能の改善が見られ、参考データではあるが、海外試験において進行性かつ不可逆性の関節破壊を最大2年間抑制していたことが示されていることから、少なくとも1剤のDMARDsが効果不十分又は不耐であった患者に対しては、200 mg q2w が推奨される。150 mg q2w では、主要有効性解析及び副次有効性解析において、200 mg q2w と同様に、プラセボに対して有意な優越性が示されているが、効果の程度は 200 mg q2w よりも全体的に低かった。

国内において関節の構造的損傷の防止に関する臨床試験は承認後に実施を予定しているが、海外試験の結果から、国内での承認後の試験においても、関節障害に関連した長期の機能不全を抑制するためには 200 mg q2w の用法・用量で治療を開始することが望ましいと考えられるが、体重によってはサリルマブ 150 mg を投与することができると考え、これを申請用法・用量として、承認申請を行った。

承認申請後、PMDA との協議を踏まえて以下の追加解析等を行った。

国内 EFC14059 試験において、投与開始3ヵ月以内のRAの徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった。サリルマブの初回投与後に CRP が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも数値的に DAS28-CRP の減少が大きかった。

以上のことから、国内試験でのサリルマブ200 mg q2w 群とサリルマブ150 mg q2w 群の有効性の差は、海外試験に比べ小さいが、総合的な有効性及び安全性の試験結果に基づき、海外と同様、すべての患者においてサリルマブ200 mg q2w が推奨用量と考える。但し、患者の状態又は臨床反応によりサリルマブ150 mg q2w を可能とする。海外試験でMTX との併用による長期治療において、本剤1回200 mg を2週間隔で投与する方が1回150 mgの投与よりも関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

唆されていること等も踏まえ、本剤の投与量を調整する際には患者の状態や臨床反応、検査所見又は投与期間等を考慮することとした。

1.2.3 申請効能・効果、用法・用量

MTX を含む DMARDs が効果不十分又は不耐である成人 RA 患者に、サリルマブを MTX 又は MTX 以外の DMARDs 併用下にて使用あるいは単剤療法として使用したときのベネフィットはリスクを上回っており、新たな治療の選択肢の一つとして期待できる。

サリルマブ 200 mg q2w 及び 150 mg q2w ともに関節リウマチに対して有効であるが、200 mg q2w では、効果の発現がより早期に得られているとともに、200 mg q2w の用法・用量は臨床的寛解に到達できる患者の割合を増加する可能性がある。また海外試験成績であるものの、構造的損傷の進行速度の抑制については 150 mg q2w では 200 mg q2w と同程度の効果が得られていない。効果の発現が早く、より良好な効果が期待でき、かつ長期にわたる関節障害を抑制することが重要であるため、これらは 200 mg q2w を推奨用量とする根拠となる。

サリルマブの有効性及び安全性プロファイル並びに同じ体重の日本人及び外国人患者間の薬物動態及び曝露量-反応プロファイルの類似性は、通常、成人にはサリルマブとして1回200 mgを2週間隔で皮下投与するという推奨用法・用量を支持している。体重によりサリルマブ1回150 mgを2週間隔で投与することも可能であり、より具体的な目安として用法及び用量に関連する使用上の注意に、体重60kg未満の患者に対して150 mg 2週間隔の投与も考慮することと付記した。

従って、以下に示した申請効能・効果、申請用法・用量として、承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

【用法及び用量】

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

体重 60 kg 未満の患者では 1 回 150 mg の投与も考慮すること。

その後の PMDA との協議を踏まえて、以下の通り改訂することを提案する。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

【用法及び用量】

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下投与する。また、患者の状態又は臨床反応により 1 回 150 mg を投与することができる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

海外試験でメトトレキサートとの併用による長期治療において、本剤 1 回 200 mg を 2 週間隔で投与する方が 1 回 150 mg の投与よりも関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示唆されていること等も踏まえ、本剤の投与量を調整する際には患者の状態や臨床反応、検査所見又は投与期間等を考慮すること。

1.2.4 開発の経緯図

サリルマブの開発の経緯図を [図 2](#) に示す。

図 2 サリルマブに係る開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

資料 区分	試験項目	
第四部	薬理試験	効力薬理
		副次的薬理
	薬物動態	分析方法・バリデーション
		吸収
	毒性試験	反復投与毒性
		生殖発生毒性
		その他の毒性

————— : 国内試験
■ ■ ■ ■ ■ : 外国試験
* : 外国試験の報告日
数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

資料 区分	試験項目	
第五部	臨床試験	分析方法・ バリデーション
		第Ⅰ相試験
		第Ⅱ相試験
		第Ⅱ/Ⅲ相試験
		第Ⅲ相試験

————— : 国内試験
■■■■■ : 外国試験
数字は開始及び終了月を示す。

2 参考文献

1. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 2:S4:1-5.
2. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*. 1989 Aug 11;58(3):573-81.
3. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006; 80(2), 227-36.
4. 山本一彦. 関節リウマチの概念と診断基準・分類: 関節リウマチ - 成因研究から治療の新時代へ - . 日本臨床. 2005; 63(増刊号 1): 5-9.
5. 山中寿. 膠原病 - 関節リウマチ. 最新医学. 2013; 68(6): 1217-26.
6. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):123-30.
7. Cutolo M, Kitis GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):479-88.
8. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
9. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25.
10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509.
11. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print]
12. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2004 Mar;69:55-65.
13. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, et al; SCQM physicians. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):671-7
14. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3702-11.

15. 日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. 大阪: メディカルレビュー社; 2014.
16. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89.
17. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):354-60.
18. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253-9
19. Sato E, Tanaka E, Ochiai M, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, et al. Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012. *Mod Rheumatol*. 2015 May;25(3):350-7.
20. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
21. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen M et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2156-65.
22. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1664-72.
23. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75.
24. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013; 381:1541–50.
25. International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline: ICH guideline S6 (R1) - preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. 16 Jul 1997. (Addendum, June 2011).

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目 次

1	外国での承認（許可）及び使用状況	3

1 外国での承認（許可）及び使用状況

サリルマブは 2017 年 1 月 12 日にカナダで承認され、同年 5 月 22 日に米国、6 月 23 日に欧州連合で承認された（表 1）。2017 年 6 月 30 日現在、米国及び欧州を含む 6 カ国・地域で承認されており、■ カ国・地域にて承認審査中である。

本剤の米国および欧州の添付文書並びに企業中核安全性情報（CCSI）を添付する。

表 1 - 米国及び欧州における承認状況

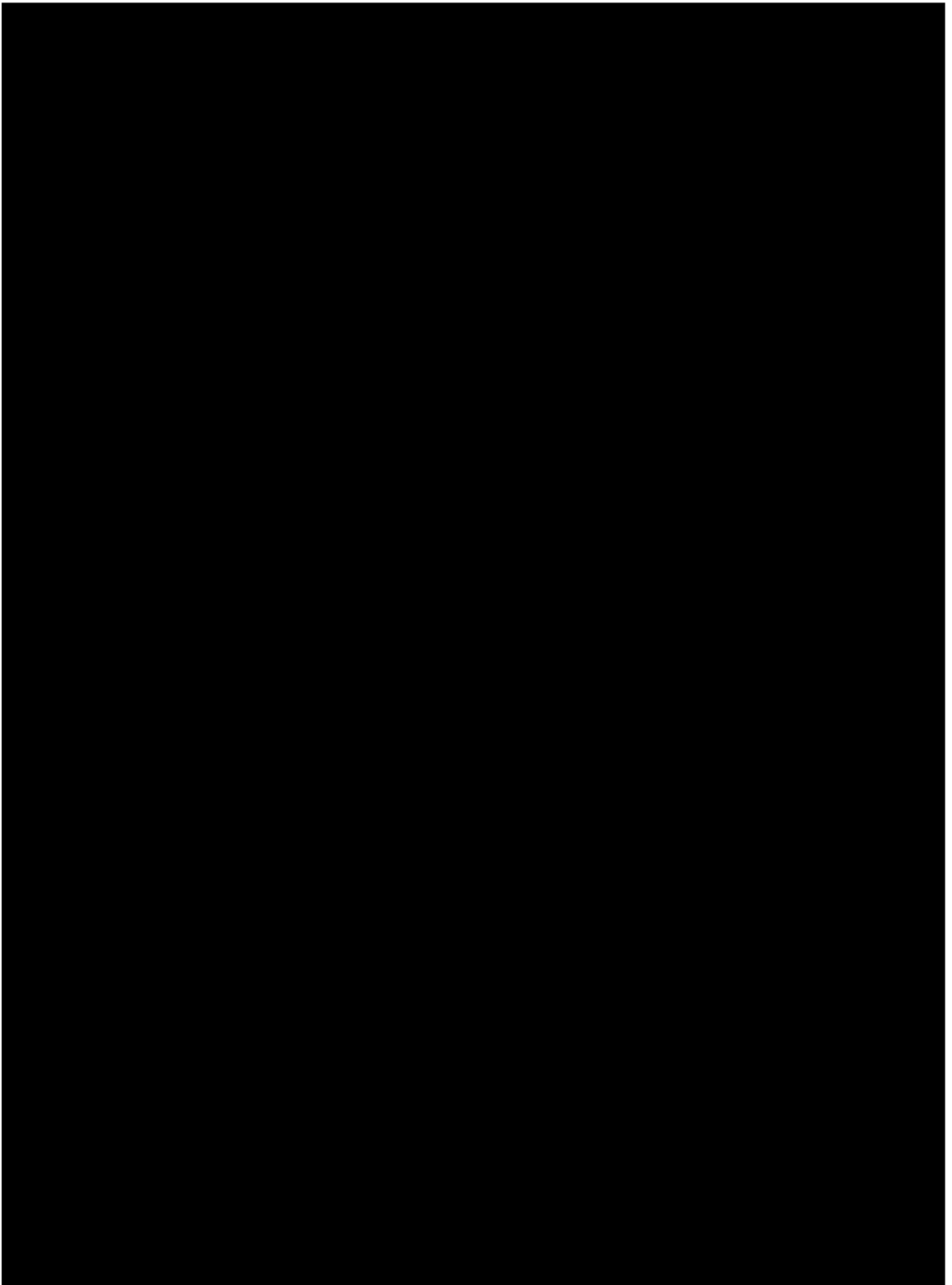
	米国	欧州連合（中央審査方式）
販売名	KEVZARA	KEVZARA
申請年月日	2015 年 10 月 30 日	2016 年 6 月 24 日
承認年月日	2017 年 5 月 22 日	2017 年 6 月 23 日
効能・効果	KEVZARA は、1 種以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は不耐容を示す中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の関節リウマチを適応とする。	KEVZARA は、メトトレキサート（MTX）との併用下において、1 種以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は不耐容を示す中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の関節リウマチを適応とする。 KEVZARA は MTX に不耐容又は MTX による治療が適切でない場合には、単独投与することができる。
用法・用量	本剤は皮下注射用として単独投与してもメソトレキサート等（MTX）の他の既存の DMARD と併用しても差し支えない。 本剤の推奨用量は 200 mg であり、2 週間ごとに 1 回投与する。 好中球減少症、血小板減少症、肝酵素増加の管理には、2 週ごとに 1 回 150 mg へ減量すること。	本剤の推奨用量は 200 mg であり、2 週間ごとに 1 回皮下投与する。 好中球減少症、血小板減少症、肝酵素増加の管理には、2 週ごとに 1 回 150 mg へ減量することが推奨される。
剤形・含量	150mg プレフィルドシリンジ 200mg プレフィルドシリンジ	150mg プレフィルドシリンジ 200mg プレフィルドシリンジ 150mg オートインジェクター 200mg オートインジェクター



SARILUMAB
Solution for Injection

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION





HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KEVZARA® safely and effectively. See full prescribing information for KEVZARA.

KEVZARA (sarilumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious infections leading to hospitalization or death including bacterial, viral, invasive fungal, and other opportunistic infections have occurred in patients receiving KEVZARA. (5.1)
- If a serious infection develops, interrupt KEVZARA until the infection is controlled. (5.1)
- Cases of tuberculosis (TB) have been reported. Prior to starting KEVZARA, test for latent TB; if positive, start treatment for TB. (5.1)
- Closely monitor patients for signs and symptoms of infection during treatment with KEVZARA. (5.1)

INDICATIONS AND USAGE

KEVZARA® is an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist indicated for treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- KEVZARA may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) or other conventional DMARDs. (2.1)
- The recommended dosage of KEVZARA is 200 mg once every two weeks, administered as a subcutaneous injection. (2.1)

General Considerations for Administration

- KEVZARA initiation is not recommended in patients with ANC less than 2000/mm³, platelets less than 150,000/mm³ or liver transaminases above 1.5 times ULN. (2.2)

Dosage Modifications

- Modify dosage to manage neutropenia, thrombocytopenia, and/or elevated liver transaminases. (2.1, 2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL solution in a single-dose pre-filled syringe (3)

CONTRAINDICATIONS

KEVZARA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to sarilumab or any of the inactive ingredients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Infections: Avoid KEVZARA use during an active infection. (5.1)
- Neutropenia, Thrombocytopenia, Elevated Liver Enzymes, Lipid Abnormalities: Monitor laboratory parameters. (5.2)
- Gastrointestinal (GI) Perforation: Risk may be increased with concurrent diverticulitis or concomitant use of NSAIDs or corticosteroids. Promptly evaluate acute abdominal signs or symptoms. (5.3)
- Hypersensitivity reactions. (5.5)
- Live vaccines: Avoid use with KEVZARA due to the risk of infection. Follow vaccination guidelines. (5.7, 7.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence at least 3%) are neutropenia, increased ALT, injection site erythema, upper respiratory infections and urinary tract infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact sanofi-aventis at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 General Considerations for Administration
- 2.3 Important Administration Instructions
- 2.4 Dosage Modifications for Laboratory Abnormalities or Serious Infection

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious Infections
- 5.2 Laboratory Abnormalities
- 5.3 Gastrointestinal Perforation
- 5.4 Immunosuppression
- 5.5 Hypersensitivity Reactions
- 5.6 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment
- 5.7 Live Vaccines

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Use with Other Drugs for Treatment of Rheumatoid Arthritis
- 7.2 Interactions with CYP450 Substrates
- 7.3 Live Vaccines

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with KEVZARA are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death [see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]. Opportunistic infections have also been reported in patients receiving KEVZARA. Most patients who developed infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

Avoid use of KEVZARA in patients with an active infection.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before KEVZARA use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to KEVZARA use.**
- **Invasive fungal infections, such as candidiasis, and pneumocystis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.**
- **Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens.**

Closely monitor patients for signs and symptoms of infection during treatment with KEVZARA. If a serious infection develops, interrupt KEVZARA until the infection is controlled.

Consider the risks and benefits of treatment with KEVZARA prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

1 INDICATIONS AND USAGE

KEVZARA[®] is indicated for treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

KEVZARA may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) or other conventional DMARDs.

The recommended dosage of KEVZARA is 200 mg once every two weeks given as a subcutaneous injection.

Reduce dose to 150 mg once every two weeks for management of neutropenia, thrombocytopenia and elevated liver enzymes [see *Dosage and Administration* (2.4), *Warnings and Precautions* (5.2) and *Adverse Reactions* (6.1)].

2.2 General Considerations for Administration

- KEVZARA initiation is not recommended in patients with an absolute neutrophil count (ANC) less than 2000 per mm³, platelet count less than 150,000 per mm³, or who have ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN) [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Prior to initiating KEVZARA, test patients for latent tuberculosis (TB). If positive, consider treating for TB prior to KEVZARA use [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Avoid using KEVZARA with biological DMARDs because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection. The concurrent use of KEVZARA with biological DMARDs such as TNF antagonists, IL-1R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies and selective co-stimulation modulators has not been studied.
- Avoid KEVZARA use in patients with active infections [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.3 Important Administration Instructions

- KEVZARA is intended for use under the guidance of a healthcare professional. A patient may self-inject KEVZARA or the patient's caregiver may administer KEVZARA. Provide proper training to patients and/or caregivers on the preparation and administration of KEVZARA prior to use according to the Instructions for Use (IFU).
- Allow the pre-filled syringe to sit at room temperature for 30 minutes prior to subcutaneous injection. Do not warm KEVZARA in any other way.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. KEVZARA solution should be clear and colorless to pale yellow. Do not use if the solution is cloudy, discolored or contains particles, or if any part of the pre-filled syringe appears to be damaged.
- Instruct patients to inject the full amount in the syringe (1.14 mL), which provides 200 mg or 150 mg of KEVZARA, according to the directions provided in the IFU.
- Rotate injection sites with each injection. Do not inject into skin that is tender, damaged, or has bruises or scars.

2.4 Dosage Modifications for Laboratory Abnormalities or Serious Infection

If a patient develops a serious infection, hold treatment with KEVZARA until the infection is controlled.

Modify dosage in case of neutropenia, thrombocytopenia or liver enzyme elevations (see Table 1). For treatment initiation criteria, see [*Dosage and Administration* (2.2)].

Table 1: KEVZARA Dosage Modification for Neutropenia, Thrombocytopenia, or Elevated Liver Enzymes

Low Absolute Neutrophil Count (ANC) <i>[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)]</i>	
Lab Value (cells/mm³)	Recommendation
ANC greater than 1000	Maintain current dosage of KEVZARA.
ANC 500-1000	Hold treatment with KEVZARA until ANC greater than 1000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.
ANC less than 500	Discontinue KEVZARA.

Low Platelet Count <i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i>	
Lab Value (cells/mm³)	Recommendation
50,000-100,000	Hold treatment with KEVZARA until platelets greater than 100,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.
Less than 50,000	If confirmed by repeat testing, discontinue KEVZARA.

Liver Enzyme Abnormalities <i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i>	
Lab Value	Recommendation
ALT greater than ULN to 3 times ULN or less	Consider dosage modification of concomitant DMARDs as clinically appropriate.
ALT greater than 3 times ULN to 5 times ULN or less	Hold treatment with KEVZARA until ALT less than 3 times ULN. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.
ALT greater than 5 times ULN	Discontinue KEVZARA.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL colorless to pale-yellow solution in a single-dose pre-filled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

KEVZARA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to sarilumab or any of the inactive ingredients *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving immunosuppressive agents including KEVZARA for rheumatoid arthritis (RA). The most frequently observed serious infections with KEVZARA included pneumonia and cellulitis [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Among opportunistic infections, tuberculosis, candidiasis, and pneumocystis were reported with KEVZARA. Some patients presented with disseminated rather than localized disease and were often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids, which in addition to RA may predispose them to infections. While not reported in KEVZARA clinical studies, other serious infections (e.g., histoplasmosis, cryptococcus, aspergillosis) have been reported in patients receiving other immunosuppressive agents for the treatment of RA.

Avoid use of KEVZARA in patients with an active infection, including localized infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating KEVZARA in patients who have:

- chronic or recurrent infection;
- a history of serious or opportunistic infections;
- underlying conditions, in addition to RA, that may predispose them to infection;
- been exposed to tuberculosis; or
- lived in or traveled to areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during treatment with KEVZARA, as signs and symptoms of acute inflammation may be lessened due to suppression of the acute phase reactants [*see Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1)*].

Hold treatment with KEVZARA if a patient develops a serious infection or an opportunistic infection.

Perform a prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient who develops a new infection during treatment with KEVZARA; initiate appropriate antimicrobial therapy, and closely monitor the patient.

Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis (TB) risk factors and test for latent infection prior to initiating treatment with KEVZARA. Treat patients with latent TB with standard antimycobacterial therapy before initiating KEVZARA. Consider anti-TB therapy prior to initiation of KEVZARA in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent TB but having risk factors for TB infection. When considering anti-TB therapy, consultation with a physician with expertise in TB may be appropriate.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of TB including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

Viral Reactivation

Viral reactivation has been reported with immunosuppressive biologic therapies. Cases of herpes zoster were observed in clinical studies with KEVZARA [see *Adverse Reactions* (6.1)]. The risk of Hepatitis B reactivation with KEVZARA is unknown since patients who were at risk for reactivation were excluded.

5.2 Laboratory Abnormalities

Neutropenia

Treatment with KEVZARA was associated with a higher incidence of decrease in absolute neutrophil count (ANC), including neutropenia [see *Adverse Reactions* (6.1)].

- Assess neutrophil count prior to initiation of KEVZARA and monitor neutrophil count 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. For recommendations regarding initiating KEVZARA therapy and dosage modifications based on ANC results see [Dosage and Administration (2.2) and (2.4)].
- Based on the pharmacodynamics of the changes in ANC [see *Clinical Pharmacology* (12.2)], use results obtained at the end of the dosing interval when considering dose modification.

Thrombocytopenia

Treatment with KEVZARA was associated with a reduction in platelet counts in clinical studies [see *Adverse Reactions* (6.1)].

- Assess platelet count prior to initiation of KEVZARA and monitor platelets 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. For recommendations regarding initiating KEVZARA therapy and dosage modifications based on platelet counts see [Dosage and Administration (2.2) and (2.4)].

Elevated Liver Enzymes

Treatment with KEVZARA was associated with a higher incidence of transaminase elevations. These elevations were transient and did not result in any clinically evident hepatic injury in clinical studies [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Increased frequency and magnitude of these elevations were observed when potentially hepatotoxic drugs (e.g., MTX) were used in combination with KEVZARA.

- Assess ALT/AST levels prior to initiation of KEVZARA and monitor ALT and AST levels 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. When clinically indicated, consider other liver function tests such as bilirubin. For recommendations regarding initiating KEVZARA therapy and dosage modifications based on transaminase elevations see [Dosage and Administration (2.2) and (2.4)].

Lipid Abnormalities

Treatment with KEVZARA was associated with increases in lipid parameters such as LDL cholesterol, HDL cholesterol and/or triglycerides [see *Adverse Reactions (6.1)*].

- Assess lipid parameters approximately 4 to 8 weeks following initiation of treatment with KEVZARA, then at approximately 6 month intervals.
- Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

5.3 Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinal perforations have been reported in clinical studies, primarily as complications of diverticulitis. GI perforation risk may be increased with concurrent diverticulitis or concomitant use of NSAIDs or corticosteroids. Promptly evaluate patients presenting with new onset abdominal symptoms [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.4 Immunosuppression

Treatment with immunosuppressants may result in an increased risk of malignancies. The impact of treatment with KEVZARA on the development of malignancies is not known but malignancies were reported in clinical studies [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.5 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in association with KEVZARA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation were reported in 0.3% of patients in controlled RA trials. Injection site rash, rash, and urticaria were the most frequent hypersensitivity reactions. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of a hypersensitivity reaction. If anaphylaxis or other hypersensitivity reaction occurs, stop administration of KEVZARA immediately. Do not administer KEVZARA to patients with known hypersensitivity to sarilumab [see *Contraindications (4)* and *Adverse Reactions (6.1)*].

5.6 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment

Treatment with KEVZARA is not recommended in patients with active hepatic disease or hepatic impairment, as treatment with KEVZARA was associated with transaminase elevations [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Use in Specific Populations (8.6)*].

5.7 Live Vaccines

Avoid concurrent use of live vaccines during treatment with KEVZARA due to potentially increased risk of infections; clinical safety of live vaccines during KEVZARA treatment has not been established. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving KEVZARA. The interval between live vaccinations and initiation of KEVZARA therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents [see *Drug Interactions* (7.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Serious infections [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Neutropenia, thrombocytopenia, elevated liver enzymes, lipid abnormalities [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Gastrointestinal perforation [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Immunosuppression [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.5)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

All patients in the safety data described below had moderately to severely active rheumatoid arthritis.

The safety of KEVZARA in combination with conventional DMARDs was evaluated based on data from seven studies, of which two were placebo-controlled, consisting of 2887 patients (long-term safety population). Of these, 2170 patients received KEVZARA for at least 24 weeks, 1546 for at least 48 weeks, 1020 for at least 96 weeks, and 624 for at least 144 weeks.

The pre-rescue placebo-controlled population includes patients from the two Phase 3 efficacy studies (Studies 1 and 2) from weeks 0 to 16 for Study 1 and weeks 0 to 12 for Study 2, and was used to assess common adverse reactions and laboratory abnormalities prior to patients being permitted to switch from placebo to KEVZARA. In this population, 582 patients, 579 patients, and 579 patients received KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo once every two weeks, respectively, in combination with conventional DMARDs.

The 52-week placebo-controlled population includes patients from one Phase 2 study of 12 week duration and two Phase 3 efficacy studies (one of 24 week duration and the other of 52 week duration). This placebo-controlled population includes all subjects from the double-blind, placebo-controlled periods from each study and was analyzed under their original randomization assignment. In this population, 661 patients, 660 patients, and 661 patients received KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo once every two weeks, respectively, in combination with conventional DMARDs.

Most safety data are described for the pre-rescue population. For rarer events, the 52-week placebo-controlled population is used.

The most common serious adverse reactions were infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The most frequent adverse reactions (occurring in at least 3% of patients treated with KEVZARA in combination with DMARDs) observed with KEVZARA in the clinical studies were neutropenia, increased ALT, injection site erythema, upper respiratory infections, and urinary tract infections.

In the pre-rescue placebo-controlled population, premature discontinuation due to adverse reactions occurred in 8%, 6% and 3% of patients treated with KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, and placebo, respectively.

The most common adverse reaction (greater than 1%) that resulted in discontinuation of therapy with KEVZARA was neutropenia.

The use of KEVZARA as monotherapy was assessed in 132 patients, of which 67 received KEVZARA 200 mg and 65 patients received KEVZARA 150 mg without concomitant DMARDs. The safety profile was generally consistent with that in the population receiving concomitant DMARDs.

Overall Infections

In the pre-rescue placebo-controlled population, the rate of infections in the 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD group was 110 and 105 events per 100 patient-years, respectively, compared to 81 events per 100 patient-years in the placebo + DMARD group. The most commonly reported infections (2% to 4% of patients) were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and nasopharyngitis.

In the 52-week placebo-controlled population, 0.8% of patients (5 patients) treated with KEVZARA 200 mg + DMARD, 0.6% (4 patients) treated with KEVZARA 150 mg + DMARD and 0.5% (3 patients) treated with placebo + DMARD had an event of herpes zoster [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The overall rate of infections with KEVZARA + DMARD in the long-term safety population was consistent with rates in the controlled periods of the studies.

Serious Infections

In the pre-rescue population, the rate of serious infections in the 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD group was 3.8 and 4.4 events per 100 patient-years, respectively, compared to 2.5 events per 100 patient-years in the placebo + DMARD group. In the 52-week placebo-controlled population, the rate of serious infections in the 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD group was 4.3 and 3.0 events per 100 patient-years, respectively, compared to 3.1 events per 100 patient-years in the placebo + DMARD group.

In the long-term safety population, the overall rate of serious infections was consistent with rates in the controlled periods of the studies. The most frequently observed serious infections included pneumonia and cellulitis. Cases of opportunistic infection have been reported [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Perforation

In the 52-week placebo-controlled population, one patient on KEVZARA therapy experienced a gastrointestinal (GI) perforation (0.11 events per 100 patient-years).

In the long-term safety population, the overall rate of GI perforation was consistent with rates in the controlled periods of the studies. Reports of GI perforation were primarily reported as complications of diverticulitis including lower GI perforation and abscess. Most patients who developed GI perforations were taking concomitant nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs) or corticosteroids. The contribution of these concomitant medications relative to KEVZARA in the development of GI perforations is not known [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Hypersensitivity Reactions

In the pre-rescue placebo-controlled population, the proportion of patients who discontinued treatment due to hypersensitivity reactions was higher among those treated with KEVZARA (0.3% in 200 mg, 0.2% in 150 mg) than placebo (0%). The rate of discontinuations due to hypersensitivity in the long-term safety population was consistent with the placebo-controlled period.

Injection Site Reactions

In the pre-rescue placebo-controlled population, injection site reactions were reported in 7% of patients receiving KEVZARA 200 mg, 6% receiving KEVZARA 150 mg, and 1% receiving placebo. These injection site reactions (including erythema and pruritus) were mild in severity for the majority of patients and necessitated drug discontinuation in 2 (0.2%) patients receiving KEVZARA.

Laboratory Abnormalities

Decreased neutrophil count

In the pre-rescue placebo-controlled population, decreases in neutrophil counts less than 1000 per mm^3 occurred in 6% and 4% of patients in the 200 mg KEVZARA + DMARD and 150 mg KEVZARA + DMARD group, respectively, compared to no patients in the placebo + DMARD groups. Decreases in neutrophil counts less than 500 per mm^3 occurred in 0.7% of patients in both the 200 mg KEVZARA + DMARD and 150 mg KEVZARA + DMARD groups. Decrease in ANC was not associated with the occurrence of infections, including serious infections.

In the long-term safety population, the observations on neutrophil counts were consistent with what was seen in the placebo-controlled clinical studies [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Decreased platelet count

In the pre-rescue placebo-controlled population, decreases in platelet counts less than 100,000 per mm^3 occurred in 1% and 0.7% of patients on 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD, respectively, compared to no patients on placebo + DMARD, without associated bleeding events.

In the long-term safety population, the observations on platelet counts were consistent with what was seen in the placebo-controlled clinical studies [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Elevated liver enzymes

Liver enzyme elevations in the pre-rescue placebo-controlled population (KEVZARA + DMARD or placebo + DMARD) are summarized in Table 2. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as interruption of KEVZARA or reduction in dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes [see *Dosage and Administration* (2.4)]. These elevations were not associated with clinically relevant increases in direct bilirubin, nor were they associated with clinical evidence of hepatitis or hepatic impairment [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Table 2: Incidence of Liver Enzyme Elevations in Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis*

	Placebo + DMARD N=579	KEVZARA 150 mg + DMARD N=579	KEVZARA 200 mg + DMARD N=582
AST			
Greater than ULN to 3 times ULN or less	15%	27%	30%
Greater than 3 times ULN to 5 times ULN	0%	1%	1%
Greater than 5 times ULN	0%	0.7%	0.2%
ALT			
Greater than ULN to 3 times ULN or less	25%	38%	43%
Greater than 3 times ULN to 5 times ULN	1%	4%	3%
Greater than 5 times ULN	0%	1%	0.7%

* Phase 3 placebo-controlled safety population through the pre-rescue period

ULN = Upper Limit of Normal

Lipid Abnormalities

Lipid parameters (LDL, HDL, and triglycerides) were first assessed at 4 weeks following initiation of KEVZARA + DMARDs in the placebo-controlled population. Increases were observed at this time point with no additional increases observed thereafter. Changes in lipid parameters from baseline to Week 4 are summarized below:

- Mean LDL increased by 12 mg/dL in the KEVZARA 150 mg every two weeks + DMARD group and 16 mg/dL in the KEVZARA 200 mg every two weeks + DMARD group.

- Mean triglycerides increased by 20 mg/dL in the KEVZARA 150 mg every two weeks + DMARD group and 27 mg/dL in the KEVZARA 200 mg every two weeks + DMARD group.
- Mean HDL increased by 3 mg/dL in both the KEVZARA 150 mg every two weeks + DMARD and KEVZARA 200 mg every two weeks + DMARD groups.

In the long-term safety population, the observations in lipid parameters were consistent with what was observed in the placebo-controlled clinical studies.

Malignancies

In the 52-week placebo-controlled population, 9 malignancies (exposure-adjusted event rate of 1.0 event per 100 patient-years) were diagnosed in patients receiving KEVZARA+ DMARD compared to 4 malignancies in patients in the control group (exposure-adjusted event rate of 1.0 event per 100 patient-years).

In the long-term safety population, the rate of malignancies was consistent with the rate observed in the placebo-controlled period [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Other Adverse Reactions

Adverse reactions occurring in 2% or more of patients on KEVZARA + DMARD and greater than those observed in patients on placebo + DMARD are summarized in Table 3.

Table 3: Common Adverse Reactions* in Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis[†]

Preferred Term	Placebo + DMARD (N=579)	KEVZARA 150 mg + DMARD (N=579)	KEVZARA 200 mg + DMARD (N=582)
Neutropenia	0.2%	7%	10%
Alanine aminotransferase increased	2%	5%	5%
Injection site erythema	0.9%	5%	4%
Injection site pruritus	0.2%	2%	2%
Upper respiratory tract infection	2%	4%	3%
Urinary tract infection	2%	3%	3%
Hypertriglyceridemia	0.5%	3%	1%
Leukopenia	0%	0.9%	2%

* Adverse reactions occurring in 2% or more in the 150mg KEVZARA + DMARD or 200mg KEVZARA + DMARD groups and greater than observed in Placebo + DMARD

[†] Pre-rescue, placebo-controlled population

Medically relevant adverse reactions occurring at an incidence less than 2% in patients with rheumatoid arthritis treated with KEVZARA in controlled studies was oral herpes.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be

influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to sarilumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In the pre-rescue population, 4.0% of patients treated with KEVZARA 200 mg + DMARD, 5.7% of patients treated with KEVZARA 150 mg + DMARD and 1.9% of patients treated with placebo + DMARD, exhibited an anti-drug antibody (ADA) response. Neutralizing antibodies (NAb) were detected in 1.0% of patients on KEVZARA 200 mg + DMARD, 1.6% of patients on KEVZARA 150 mg + DMARD, and 0.2% of patients on placebo + DMARD.

In patients treated with KEVZARA monotherapy, 9.2% of patients exhibited an ADA response with 6.9% of patients also exhibiting NAb. Prior to administration of KEVZARA, 2.3% of patients exhibited an ADA response.

No correlation was observed between ADA development and either loss of efficacy or adverse reactions.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Use with Other Drugs for Treatment of Rheumatoid Arthritis

Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate (MTX) on sarilumab clearance. KEVZARA has not been investigated in combination with JAK inhibitors or biological DMARDs such as TNF antagonists [*see Dosage and Administration (2.2)*].

7.2 Interactions with CYP450 Substrates

Various *in vitro* and limited *in vivo* human studies have shown that cytokines and cytokine modulators can influence the expression and activity of specific cytochrome P450 (CYP) enzymes and therefore have the potential to alter the pharmacokinetics of concomitantly administered drugs that are substrates of these enzymes. Elevated interleukin-6 (IL-6) concentration may down-regulate CYP activity such as in patients with RA and hence increase drug levels compared to subjects without RA. Blockade of IL-6 signaling by IL-6R α antagonists such as KEVZARA might reverse the inhibitory effect of IL-6 and restore CYP activity, leading to altered drug concentrations.

The modulation of IL-6 effect on CYP enzymes by KEVZARA may be clinically relevant for CYP substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation or discontinuation of KEVZARA, in patients being treated with CYP substrate medicinal products, perform therapeutic monitoring of effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., theophylline) and adjust the individual dose of the medicinal product as needed.

Exercise caution when coadministering KEVZARA with CYP3A4 substrate drugs where decrease in effectiveness is undesirable, e.g., oral contraceptives, lovastatin, atorvastatin, etc. The effect of KEVZARA on CYP450 enzyme activity may persist for several weeks after stopping therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Live Vaccines

Avoid concurrent use of live vaccines during treatment with KEVZARA [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to KEVZARA during pregnancy. Physicians are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-877-311-8972.

Risk Summary

The limited human data with KEVZARA in pregnant women are not sufficient to inform drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Monoclonal antibodies, such as sarilumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the in utero exposed infant [see *Clinical Considerations*]. From animal data, and consistent with the mechanism of action, levels of IgG, in response to antigen challenge, may be reduced in the fetus/infant of treated mothers [see *Clinical Considerations and Data*]. In an animal reproduction study, consisting of a combined embryo-fetal and pre- and postnatal development study with monkeys that received intravenous administration of sarilumab, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with exposures up to approximately 84 times the maximum recommended human dose (MRHD) [see *Data*]. The literature suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. KEVZARA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to KEVZARA in utero [see *Warnings and Precautions (5.7)*]. From the animal data, and consistent with the mechanism of action, levels of IgG, in response to antigen challenge, may be reduced in the fetus/infant of treated mothers [see *Data*].

Data

Animal Data

In a combined embryo-fetal and pre- and postnatal development study, pregnant cynomolgus monkeys received sarilumab at intravenous doses of 0, 5, 15, or 50 mg/kg/week from

confirmation of pregnancy at gestation day (GD) 20, throughout the period of organogenesis (up to approximately GD 50), and continuing to natural birth of infants at around GD 165.

Maintenance of pregnancy was not affected at any doses. Sarilumab was not embryotoxic or teratogenic with exposures up to approximately 84 times the MRHD (based on AUC with maternal intravenous doses up to 50 mg/kg/week). Sarilumab had no effect on neonatal growth and development evaluated up to one month after birth. Sarilumab was detected in the serum of neonates up to one month after birth, suggesting that the antibody had crossed the placenta.

Following antigen challenge, decreased IgG titers attributed to the immunosuppressive action of sarilumab were evident in studies with older monkeys, with exposures up to approximately 80 times the MRHD (based on AUC with intravenous doses up to 50 mg/kg/week) and juvenile mice treated with an analogous antibody, which binds to murine IL-6R α to inhibit IL-6 mediated signaling, at subcutaneous doses up to 200 mg/kg/week. These findings suggest the potential for decreased IgG titers, following antigen challenge, in infants of mothers treated with KEVZARA.

Parturition is associated with significant increases of IL-6 in the cervix and myometrium. The literature suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition. For mice deficient in IL-6 (Il6^{-/-} null mice), parturition was delayed relative to wild-type (Il6^{+/+}) mice. Administration of recombinant IL-6 to Il6^{-/-} null mice restored the normal timing of delivery.

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of sarilumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal IgG is present in human milk. If sarilumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to sarilumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of KEVZARA to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KEVZARA and the potential adverse effects on the breastfed child from KEVZARA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of KEVZARA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in clinical studies of KEVZARA [see *Clinical Studies (14)*], 15% were 65 years of age and over, while 1.6% were 75 years and over. In clinical studies, no overall differences in safety and efficacy were observed between older and younger patients. The frequency of serious infection among KEVZARA and placebo-treated patients 65 years of age and older was higher than those under the age of 65. As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

8.6 Hepatic Impairment

The safety and efficacy of KEVZARA have not been studied in patients with hepatic impairment, including patients with positive HBV or HCV serology [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment. KEVZARA has not been studied in patients with severe renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

Sarilumab is a human recombinant monoclonal antibody of the IgG1 subclass that binds to the IL-6 receptor and has an approximate molecular weight of 150 kDa. Sarilumab is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary cell suspension culture.

KEVZARA (sarilumab) injection for subcutaneous administration is supplied as a sterile, colorless to pale yellow, preservative-free solution of approximately pH 6.0. KEVZARA is supplied in a single-dose pre-filled syringe. Each syringe delivers 1.14 mL of solution containing 150 mg or 200 mg of sarilumab, arginine (8.94 mg), histidine (3.71 mg), polysorbate 20 (2.28 mg), sucrose (57 mg) and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sarilumab binds to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (sIL-6R and mIL-6R), and has been shown to inhibit IL-6-mediated signaling through these receptors. IL-6 is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine produced by a variety of cell types including T- and B-cells, lymphocytes, monocytes, and fibroblasts. IL-6 has been shown to be involved in diverse physiological processes such as T-cell activation, induction of immunoglobulin secretion, initiation of hepatic acute phase protein synthesis, and stimulation of hematopoietic precursor cell proliferation and differentiation. IL-6 is also produced by synovial and endothelial cells leading to local production of IL-6 in joints affected by inflammatory processes such as rheumatoid arthritis.

12.2 Pharmacodynamics

Following single-dose subcutaneous administration of sarilumab 200-mg and 150-mg in patients with RA, rapid reduction of CRP levels was observed. Levels were reduced to normal within 2 weeks after treatment initiation. Following single-dose sarilumab administration, in patients with RA, absolute neutrophil counts decreased to the nadir between 3 to 4 days and thereafter recovered towards baseline [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Treatment with sarilumab resulted in decreases in fibrinogen and serum amyloid A, and increases in hemoglobin and serum albumin.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of sarilumab were characterized in 1770 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with sarilumab which included 631 patients treated with 150 mg and 682 patients treated with 200 mg doses by subcutaneous injection every two weeks for up to 52 weeks. The median $t_{\max}$ was observed in 2 to 4 days.

At steady state, exposure over the dosing interval measured by area under curve (AUC) increased 2-fold with an increase in dose from 150 to 200 mg every two weeks. Steady state was reached in 14 to 16 weeks with a 2- to 3-fold accumulation compared to single dose exposure.

For the 150 mg every two weeks dose regimen, the estimated mean ($\pm$ SD) steady-state AUC, $C_{\min}$ and $C_{\max}$ of sarilumab were 202 ± 120 mg.day/L, 6.35 ± 7.54 mg/L, and 20.0 ± 9.20 mg/L, respectively.

For the 200 mg every two weeks dose regimen, the estimated mean ($\pm$ SD) steady-state AUC, $C_{\min}$ and $C_{\max}$ of sarilumab were 395 ± 207 mg.day/L, 16.5 ± 14.1 mg/L, and 35.6 ± 15.2 mg/L, respectively.

Distribution

In patients with RA, the apparent volume of distribution at steady state was 7.3 L.

Elimination

Sarilumab is eliminated by parallel linear and non-linear pathways. At higher concentrations, the elimination is predominantly through the linear, non-saturable proteolytic pathway, while at lower concentrations, non-linear saturable target-mediated elimination predominates. The half-life of sarilumab is concentration-dependent. At 200 mg every 2 weeks, the concentration-dependent half-life is up to 10 days in patients with RA at steady state. At 150 mg every 2 weeks, the concentration-dependent half-life is up to 8 days in patients with RA at steady state. After the last steady state dose of 150 mg and 200 mg sarilumab, the median times to non-detectable concentration are 28 and 43 days, respectively.

Population pharmacokinetic analyses in patients with RA revealed that there was a trend toward higher apparent clearance of sarilumab in the presence of anti-sarilumab antibodies.

Metabolism

The metabolic pathway of sarilumab has not been characterized. As a monoclonal antibody sarilumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Excretion

Monoclonal antibodies, including sarilumab, are not eliminated via renal or hepatic pathways.

Specific Populations

Population pharmacokinetic analyses in adult patients with rheumatoid arthritis showed that age, gender and race did not meaningfully influence the pharmacokinetics of sarilumab. Although body weight influenced the pharmacokinetics of sarilumab, no dose adjustments are recommended for any of these demographics.

Hepatic impairment

No formal study of the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of sarilumab was conducted.

Renal impairment

No formal study of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of sarilumab was conducted. Based on population pharmacokinetic analysis of data from 1770 patients with RA, including patients with mild (creatinine clearance (CL_{cr}): 60 to 90 mL/min; N=471 at baseline) or moderate (CL_{cr} : 30 to 60 mL/min; N=74 at baseline) renal impairment, CL_{cr} was correlated with sarilumab exposure. However, the effect of CL_{cr} on exposure is not sufficient to warrant a dose adjustment [see *Use in Specific Populations* (8.7)]. Patients with severe renal impairment were not studied.

Drug-Drug Interactions

CYP450 substrates

Simvastatin is a CYP3A4 and OATP1B1 substrate. In 17 patients with RA, one week following a single 200-mg subcutaneous administration of sarilumab, exposure of simvastatin and simvastatin acid decreased by 45% and 36%, respectively [see *Drug Interactions* (7.2)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenicity potential of sarilumab. Literature indicates that the IL-6 pathway can mediate anti-tumor responses by promoting increased immune cell surveillance of the tumor microenvironment. However, available published evidence also supports that IL-6 signaling through the IL-6 receptor may be involved in pathways that lead to tumorigenesis. The malignancy risk in humans from an antibody that disrupts signaling through the IL-6 receptor, such as sarilumab, is presently unknown.

Fertility and reproductive performance were unaffected in male and female mice treated with an analogous antibody, which binds to murine IL-6R α to inhibit IL-6 mediated signaling, at subcutaneous doses of 10, 25, and 100 mg/kg twice per week.

14 CLINICAL STUDIES

Design of Clinical Studies in Adults with Moderately to Severely Active RA

The efficacy and safety of KEVZARA were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter studies (Study 1 and Study 2) in patients older than 18 years with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline.

Study 1 evaluated 1197 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had inadequate clinical response to methotrexate (MTX). Patients received subcutaneous KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo every two weeks with concomitant MTX. After Week 16 in Study 1, patients with an inadequate response could have been rescued with KEVZARA 200 mg every two weeks.

Study 2 evaluated 546 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response or were intolerant to one or more TNF- α antagonists. Patients received subcutaneous KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo every two weeks

with concomitant conventional DMARD(s) (MTX, sulfasalazine, leflunomide, and/or hydroxychloroquine). After Week 12 in Study 2, patients with an inadequate response could have been rescued with KEVZARA 200 mg every two weeks.

In Studies 1 and 2, the primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 24. Other key endpoints evaluated included change from baseline in HAQ-DI at Week 16 in Study 1 and at Week 12 in Study 2, and change from baseline in van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) at Week 52 in Study 1.

Clinical Response

The percentages of KEVZARA every two weeks + MTX/DMARD-treated patients achieving ACR20, ACR50 and ACR70 responses in Studies 1 and 2 are shown Table 4. In both studies, patients treated with either 200 mg or 150 mg of KEVZARA every two weeks + MTX/DMARD had higher ACR20, ACR50, and ACR70 response rates versus placebo + MTX/DMARD-treated patients at Week 24.

In Studies 1 and 2, a greater proportion of patients treated with KEVZARA 200 mg or 150 mg every two weeks plus MTX/DMARD achieved a low level of disease activity as measured by a Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein (DAS28-CRP) <2.6 compared with placebo + MTX/DMARD at the end of the studies (Table 4). In Study 1, the proportion of patients achieving DAS28-CRP <2.6 who had at least 3 or more active joints at the end of Week 24 was 33.1%, 37.8% and 20%, in the KEVZARA 200mg + MTX/DMARD arm, KEVZARA 150mg + MTX/DMARD arm, and placebo arm respectively.

Table 4: Clinical Response in Placebo-Controlled Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA*

Percentage of Patients						
	Study 1			Study 2		
	Placebo + MTX N=398	KEVZARA 150 mg + MTX N=400	KEVZARA 200 mg + MTX N=399	Placebo + DMARD(s) † N=181	KEVZARA 150 mg + DMARD(s) † N=181	KEVZARA 200 mg + DMARD(s) † N=184
ACR20						
Week 12						
Difference from placebo, (95% CI) [‡]	34.7%	54.0% 19.4% (12.6%, 26.1%)	64.9% 30.2% (23.6%, 36.8%)	37.6%	54.1% 16.6% (6.7%, 26.5%)	62.5% 25.3% (15.7%, 34.8%)
Week 24 [§]						
Difference from placebo, (95% CI) [‡]	33.4%	58.0% 24.6% (18.0%, 31.3%)	66.4% 33.0% (26.5%, 39.5%)	33.7%	55.8% 22.1% (12.6%, 31.6%)	60.9% 27.4% (17.7%, 37.0%)
Week 52						
Difference from placebo, (95% CI) [‡]	31.7%	53.5% 21.9% (15.2%, 28.5%)	58.6% 27.0% (20.5%, 33.6%)	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
ACR50						

Week 12 Difference from placebo, (95% CI) [‡]	12.3%	26.5% 14.2% (8.9%, 19.6%)	36.3% 24.1% (18.4%, 29.8%)	13.3%	30.4% 17.1% (9.2%, 25.1%)	33.2% 20.1% (12.0%, 28.3%)
Week 24 Difference from placebo, (95% CI) [‡]	16.6%	37.0% 20.4% (14.5%, 26.3%)	45.6% 29.1% (23.0%, 35.1%)	18.2%	37.0% 18.8% (10.2%, 27.4%)	40.8% 22.8% (14.0%, 31.6%)
Week 52 Difference from placebo, (95% CI) [‡]	18.1%	40.0% 21.9% (15.8%, 28.0%)	42.9% 24.8% (18.7%, 30.9%)	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
ACR70						
Week 12 Difference from placebo, (95% CI) [‡]	4.0%	11.0% 7.0% (3.4%, 10.6%)	17.5% 13.5% (9.4%, 17.7%)	2.2%	13.8% 11.6% (6.2%, 17.0%)	14.7% 12.5% (7.1%, 17.9%)
Week 24 Difference from placebo, (95% CI) [‡]	7.3%	19.8% 12.5% (7.8%, 17.1%)	24.8% 17.5% (12.6%, 22.5%)	7.2%	19.9% 12.7% (6.1%, 19.3%)	16.3% 9.2% (2.8%, 15.7%)
Week 52 Difference from placebo, (95% CI) [‡]	9.0%	24.8% 15.7% (10.6%, 20.8%)	26.8% 17.8% (12.6%, 23.0%)	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
Major clinical response[#] Responders	3.0%	12.8%	14.8%	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
Difference from placebo, (95% CI) [‡]		9.7% (6.1%, 13.4%)	11.8% (7.9%, 15.6%)			
DAS28-CRP < 2.6^b						
Week 12 Percentage of patients	4.8%	18.0%	23.1%	3.9%	17.1%	17.9%
Difference from placebo (95% CI) [‡]		13.3% (9.0%, 17.5%)	18.3% (13.7%, 23.0%)		13.3% (7.3%, 19.3%)	14.1% (8.0%, 20.3%)
Week 24 Percentage of patients	10.1%	27.8%	34.1%	7.2%	24.9%	28.8%
Difference from placebo (95% CI) [‡]		17.7% (12.5%, 23.0%)	24.0% (18.5%, 29.5%)		17.7% (10.5%, 24.9%)	21.7% (14.3%, 29.1%)

* Patients who were rescued or discontinued were considered non-responders for the analyses included in this table. In Study 1, at week 52, 196, 270, and 270 patients remained on placebo, KEVZARA 150 mg, and KEVZARA 200 mg respectively.

[†] DMARDs in Study 2 included MTX, sulfasalazine, leflunomide, and/or hydroxychloroquine

[‡] Weighted estimate of the rate difference; CI=confidence interval

[§] Primary end point

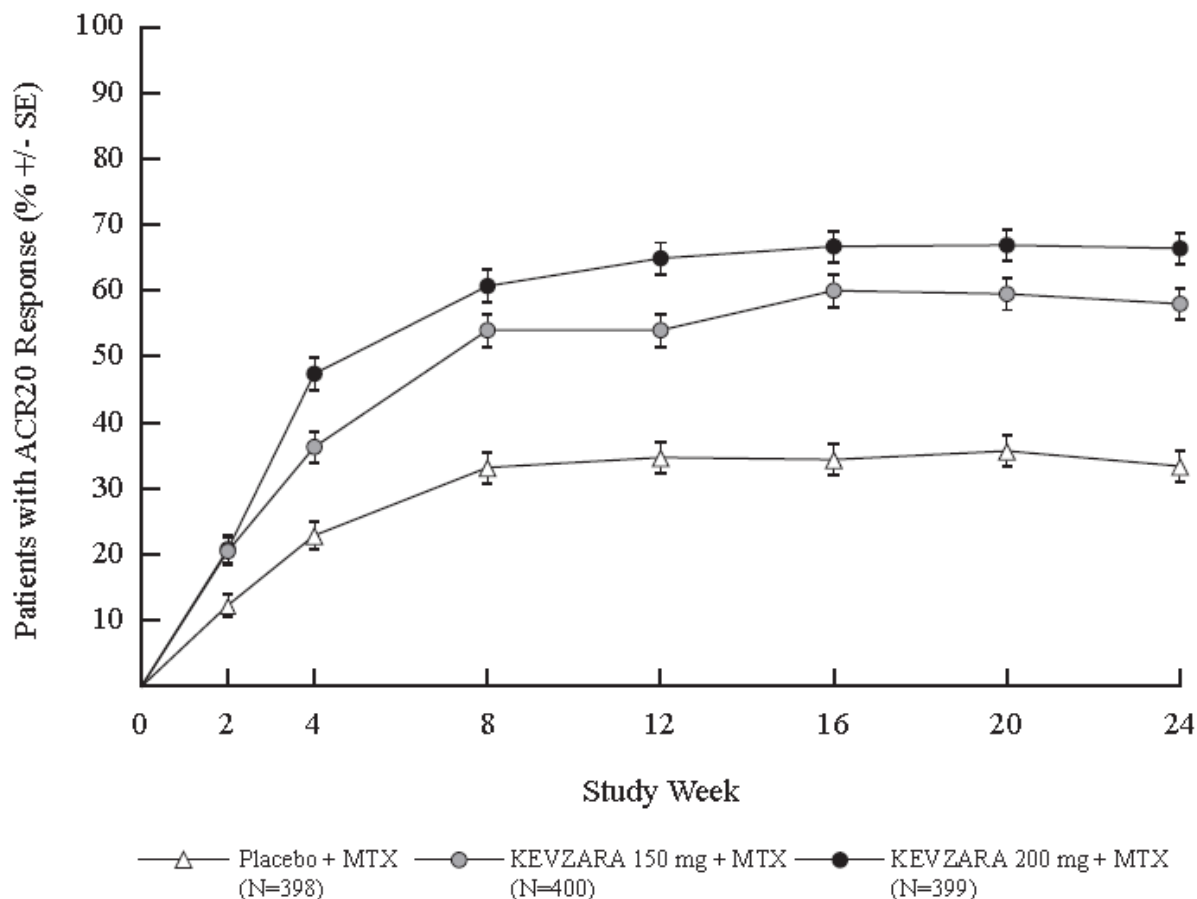
[¶] NA=Not Applicable as Study 2 was a 24-week study

[#] Major clinical response = ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period.

^b Patients with DAS28-CRP < 2.6 may have active joints

The percent ACR20 response by visit in Study 1 is shown in Figure 1. A similar response curve was observed in Study 2.

Figure 1: Percent of ACR20 Response by Visit for Study 1 (Adults with Moderately to Severely Active RA)



The results of the components of the ACR response criteria at Week 12 for Studies 1 and 2 are shown in Table 5.

Table 5: Mean Change from Baseline in Components of ACR Score at Week 12 (Prior to Rescue) in Adults with Moderately to Severely Active RA

Component means (range/units)	Study 1			Study 2		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	KEVZARA 150 mg + DMARD (N=181)	KEVZARA 200 mg + DMARD (N=184)

Tender Joints (0-68)						
Baseline	26.80	27.21	26.50	29.42	27.66	29.55
Week 12	16.25	12.88	11.78	19.18	13.38	13.10
Change from baseline	-10.51	-14.42	-14.94	-9.79	-14.11	-15.92
Swollen Joints (0-66)						
Baseline	16.68	16.60	16.77	20.21	19.60	19.97
Week 12	9.66	7.50	6.79	12.50	8.82	8.28
Change from baseline	-7.02	-9.03	-10.12	-7.25	-10.77	-10.89
Pain VAS* (0-100 mm)						
Baseline	63.71	65.48	66.71	71.57	71.02	74.86
Week 12	49.25	41.47	36.93	54.77	43.45	41.66
Change from baseline	-14.45	-23.73	-29.77	-16.12	-27.95	-32.77
Physician global VAS* (0-100 mm)						
Baseline	62.86	63.43	63.59	68.39	68.10	67.76
Week 12	39.25	31.32	28.47	43.73	33.65	30.18
Change from baseline	-23.63	-31.85	-34.84	-24.60	-34.92	-36.92
Patient global VAS* (0-100 mm)						
Baseline	63.70	64.43	66.49	68.77	67.71	70.89
Week 12	49.37	41.52	38.05	53.67	41.99	41.74
Change from baseline	-13.92	-22.88	-28.39	-15.05	-26.05	-28.83
HAQ-DI (0-3)						
Baseline	1.61	1.63	1.69	1.80	1.72	1.82
Week 12	1.34	1.15	1.13	1.49	1.23	1.33
Change from baseline	-0.27	-0.47	-0.57	-0.29	-0.50	-0.49
CRP (mg/L)						
Baseline	20.46	22.57	22.23	26.02	23.60	30.77
Week 12	19.61	9.24	3.30	21.72	9.21	4.58
Change from baseline	-0.58	-13.59	-18.31	-3.39	-14.24	-25.91

* VAS=visual analog scale

Radiographic Response

In Study 1, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as the van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Radiographs of hands and feet were obtained at baseline, 24 weeks, and 52 weeks and scored independently by at least two well-trained readers who were blinded to treatment group and visit number.

Both doses of KEVZARA + MTX were superior to placebo + MTX in the change from baseline in mTSS over 52 weeks (see Table 6). Less progression of both erosion and joint space narrowing scores over 52 weeks was reported in the KEVZARA + MTX treatment groups compared to the placebo + MTX group.

Treatment with KEVZARA + MTX was associated with significantly less radiographic progression of structural damage as compared with placebo + MTX. At Week 52, 55.6% of patients receiving KEVZARA 200 mg + MTX and 47.8% of patients receiving KEVZARA 150 mg + MTX had no progression of structural damage (as defined by a change in the Total Sharp Score of zero or less) compared with 38.7% of patients receiving placebo.

Table 6: Mean Radiographic Change from Baseline at Week 52 in Study 1 in Adults with Moderately to Severely Active RA^{*}

	Study 1		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)
Modified Total Sharp Score (mTSS)			
Mean change	2.78	0.90	0.25
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-1.88 (-2.74, -1.01)	-2.52 (-3.38, -1.66)
Erosion score			
Mean change	1.46	0.42	0.05
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-1.03 (-1.53, -0.53)	-1.40 (-1.90, -0.90)
Joint space narrowing score			
Mean change	1.32	0.47	0.20
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-0.85 (-1.34, -0.35)	-1.12 (-1.61, -0.63)

^{*}Week 52 analysis employs linear extrapolation method to impute missing or post-rescue data

[†]LS=least squares;

[‡]CI=confidence interval

Physical Function Response

In Studies 1 and 2, physical function and disability were assessed by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Patients receiving KEVZARA 200 mg every two weeks + MTX/DMARD and KEVZARA 150 mg every two weeks + MTX/DMARD demonstrated greater improvement from baseline in physical function compared to placebo + MTX/DMARD at Week 16 and Week 12 in Studies 1 and 2, respectively (Table 7).

Table 7: Physical function in Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA

	Study 1			Study 2		
	Week 16			Week 12		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	KEVZARA 150 mg + DMARD (N=181)	KEVZARA 200 mg + DMARD (N=184)
HAQ-DI						
Change from baseline	-0.30	-0.54	-0.58	-0.29	-0.50	-0.49
Difference from placebo (95% CI)*		-0.24 (-0.31, -0.16)	-0.26 (-0.34, -0.18)		-0.20 (-0.32, -0.09)	-0.21 (-0.33, -0.10)
% of patients with clinically meaningful improvement†	42.5%	53.8%	57.4%	35.9%	47%	51.1%

* Difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + DMARD at Week 16 (Study 1) or Week 12 (Study 2) and 95% confidence interval for that difference.

† Change from baseline greater than 0.3 units

Other Health Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36) in Studies 1 and 2. Patients receiving KEVZARA 200 mg every two weeks + MTX/DMARD demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo + MTX/DMARD in the physical component summary (PCS) at Week 24, but there was no evidence of a difference between the treatment groups in the mental component summary (MCS) at Week 24. Patients receiving KEVZARA 200 mg + MTX/DMARD reported greater improvement relative to placebo in the domains of *Physical Functioning, Role Physical, Bodily Pain, General Health Perception, Vitality, Social Functioning and Mental Health, but not in the Role Emotional domain.*

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KEVZARA (sarilumab) injection is supplied as a colorless to pale yellow solution in a single-dose pre-filled syringe.

Strength	Package Size	NDC Number
150 mg/1.14 mL	2 syringes per pack	0024-5908-01
200 mg/1.14 mL	2 syringes per pack	0024-5910-01

Storage and Stability

Refrigerate at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

If needed, patients/caregivers may store KEVZARA at room temperature up to 77°F (25°C) up to 14 days in the outer carton. Do not store above 77°F (25°C). After removal from the refrigerator, use KEVZARA within 14 days or discard.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Infections

Inform patients that KEVZARA may lower their resistance to infections. Instruct patients to contact their physician immediately when symptoms suggesting infection appear, to ensure rapid evaluation and appropriate treatment [see *Warning and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Perforation

Inform patients that some patients, particularly those also taking NSAIDs, and/or steroids, have had tears (perforations) of the stomach or intestines. Inform patients that gastrointestinal perforations have been reported in KEVZARA-treated patients in clinical studies, primarily as a complication of diverticulitis. Instruct patients to contact their physician immediately when symptoms of severe, persistent abdominal pain appear to ensure rapid evaluation and appropriate treatment.

Hypersensitivity and Serious Allergic Reaction

Assess patient suitability for home use for SC injection. Inform patients that some patients who have been treated with KEVZARA have developed serious allergic reactions. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptom of serious allergic reactions.

Pregnancy Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to KEVZARA during pregnancy. Encourage participation in the registry [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Instruction on Injection Technique

Instruct patients and caregivers to read the Instructions for Use before the patient starts using KEVZARA, and each time the patient gets a refill as there may be new information they need to know.

Provide guidance to patients and caregivers on proper subcutaneous injection technique, including aseptic technique, and how to use the pre-filled syringe correctly (see *Instructions for Use*).

The pre-filled syringe should be left at room temperature for 30 minutes prior to use. The syringe should be used within 14 days after being taken out of the refrigerator. A puncture-resistant container for disposal of syringes should be used and should be kept out of the reach of children. Instruct patients or caregivers in the technique as well as proper pre-filled syringe disposal, and caution against reuse of these items.

REGENERON

SANOFI GENZYME 

Manufactured by:

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807,
A SANOFI COMPANY
U.S. License # 1752

Marketed by:

sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) and
Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

KEVZARA[®] is a registered trademark of Sanofi Biotechnology

©2017 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

Issue Date: May 2017

処方情報の最重要点

この最重要点には KEVZARA を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれていない。KEVZARA の正規の処方情報を参照。

静脈内投与用 KEVZARA (sarilumab) 注射液 米国初
期承認：20xx

警告：RISK OF SERIOUS INFECTIONS

詳細な枠組み警告については [正規の処方情報](#) を参照。

- 本剤を投与した患者において、細菌、ウイルス、侵襲性真菌及びその他の日和見感染等の重篤な感染による入院又は死亡例が発生している。(5.1)
- 重篤な感染症が発現した場合には、当該感染の治療効果が現れるまで本剤の投与を中止すること。(5.1)
- 結核 (TB) の症例が報告されている。本剤の投与開始前に潜在性 TB の検査を行い、陽性の場合には TB の治療を開始すること。(5.1)
- 本剤による治療中は感染の徴候及び症状の有無を十分に

適応症及び使用法

KEVZARA は インターロイキン 6 (IL-6) 受容体拮抗薬であり、1 種以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の関節リウマチを適応症とする。(1.1)

用法・用量

- 本剤は皮下注射用として単独投与してもメソトレキセート (MTX) 等の既存の DMARD と併用しても差し支えない。(2.1)
- 本剤の推奨用量は 200 mg であり、2 週間ごとに 1 回投与する。(2.1)
- $ANC < 2000/mm^3$ 、血漿板数 $< 150,000/mm^3$ 又は肝トランスアミナーゼが 1.5 X ULN 超の患者に対して本剤による投与開始は推奨されない。(2.2)
- 好中球減少症、血小板減少症又は肝トランスアミナーゼ上昇の管理ためには用量を調整すること。(2.1, 2.4)

剤形及び力価

注射薬：単回投与用プレフィルドシリンジ (3) に 200 mg/1.14 mL 又は 150 mg/1.14 mL 溶液が充填されている。

禁忌

本剤に過敏であることが判明している患者には本剤を使用しないこと。(4)

警告及び使用上の注意

- 重篤な感染症：活動性感染を有する患者には本剤の投与を避けること。(5.1)
- 好中球減少症、血小板減少症、肝酵素増加及び脂質異常：臨床検査パラメーターをモニターすること (5.2)
- 消化管穿孔：NSAIDs、コルチコステロイドとの併用によりリスクが上昇する。また腹部徴候又は腹部症状を早期に評価すること。(5.3)
- 過敏症反応 (5.5)
- 生ワクチン：感染リスクのため本剤との併用は避けること。ワクチン接種ガイドラインに従うこと。(5.7, 7.3)

副作用

主な副作用 (発現率 $\geq 3\%$) は好中球減少症、ALT 増加、注射部位紅斑、上気道感染及び尿路感染である。(6.1)

副作用の疑いがある場合にはサノフィ・アベンティス社 (1-800-633-1610)、FDA (1-800-FDA-1088) 又は www.fda.gov/medwatch に連絡を取り報告すること。

特別な患者集団における使用

- 授乳婦：母体に対する重要性を勘案し薬物投与又は授乳を中止させること。(8.2)

患者カウンセリング情報及び薬物治療ガイドについては 17 参照。

改訂：05/2017

完全な処方情報：目次*

WARNING: 重篤な感染のリスク 1 適応症及び使用法

1.1 関節リウマチ

2 用法及び用量

2.1 関節リウマチ

2.2 投与に関する一般事項

2.3 投与に関する重要な指示

2.4 用量の修正

3 剤形及び力価

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な感染

5.2 臨床検査値

5.3 消化管穿孔

5.4 免疫抑制

5.5 活動性肝疾患及び肝障害

5.6 予防接種

6 副作用

6.1 臨床試験で得られた知見

6.2 免疫原性

7 薬物相互作用

7.1 関節リウマチの治療のための他の薬剤との併用

7.2 CYP450 基質との相互作用

7.3 生ワクチン

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊娠

8.2 授乳

8.4 小児患者への使用

8.5 高齢患者への使用

8.6 肝障害

8.7 腎機能障害

11 製剤

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学的特徴

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能低下

14 臨床試験

16 包装/保管及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

*完全な処方情報から割愛した項又は小区分は記載していない。

警告：重篤な感染のリスク

本剤の投与を受けた患者では、重篤な感染症の発現により入院又は死に至るリスクが増大する〔[警告及び使用上の注意 \(5.1\)](#)、[副作用 \(6.1\)](#) 参照〕。本剤の投与を受けた患者で日和見感染も報告されている。感染が発現した患者は大部分がメソトレキセートやコルチコステロイドのような免疫抑制薬を併用していた。

活動性感染を有する患者には本剤の投与を避けること。

報告されている感染を以下に示す：

- ・ 活動性結核。肺又は肺外疾患と併存することもある。患者は KEVZARA 投与前及び投与中に潜在性結核についての検査を受ける必要がある。KEVZARA 投与を開始する前に、潜在性結核の治療を開始すること。
- ・ カンジダ症などの侵襲性真菌感染症、及びニューモシスチス感染症。中には局所性ではなく播種性疾患を呈す患者もある。
- ・ 日和見病原体による細菌性、ウイルス性及びその他の感染症。本剤投与の前に結核検査を行うこと。本剤使用の前に潜在性結核の治療を開始すること〔[警告及び使用上の注意 \(5.1\)](#) 参照〕。

本剤投与中は感染の徴候及び症状の有無を十分観察すること。重篤な感染が発現した場合には当該感染がコントロールできるまで本剤の投与を中止すること。

慢性又は再発感染を有する患者に対して治療を開始する際は、事前に本剤による治療のリスクとベネフィットを慎重に検討すること。

1 適応症及び使用法

1.1 関節リウマチ

KEVZARA は、1 種以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の関節リウマチを適応とする。

2 用法及び用量

2.1 関節リウマチ

本剤は皮下注射用として単独投与してもメソトレキセート等（MTX）の他の既存の DMARD と併用しても差し支えない。

本剤の推奨用量は 200 mg であり、2 週間ごとに 1 回投与する。

好中球減少症、血小板減少症、肝酵素増加の管理には、2週ごとに1回150 mgへの減量が推奨される。〔用法・用量（2.4）、警告及び使用上の注意（5.2）及び副作用（6.1）参照〕。

2.2 投与に関する一般事項

- 好中球絶対数（ANC）が2,000/mm³未満、血小板数が150,000/mm³未満、又はALT又はASTが基準範囲上限（ULN）の1.5倍を超える患者に対して本剤の投与を開始することは推奨されない。〔用法・用量（2.4）及び警告及び使用上の注意（5.2）参照〕
- 本剤投与に先立ち、潜在性結核（TB）についての検査を患者に行うこと。検査で陽性である場合には、本剤を投与する前に結核の治療を検討すること〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕
- 免疫抑制作用の増強及び感染リスク上昇の可能性があるため、本剤と生物学的DMARDとの併用は避けること。TNF拮抗薬、IL-1R拮抗薬、抗CD20モノクローナル抗体及び選択的共刺激調節薬等の生物学的DMARDと本剤の併用についてはこれまで検討されていない。
- 活動性感染症の患者に本剤を使用することは避けること。〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕

2.3 投与に関する重要な指示

- 本剤は医療専門家の指導下で使用する事が想定されている。本剤は患者が自分自身で注射しても患者の保護者が投与してもよい。事前に、取扱説明書（IFU）に従った本剤の調製と投与について、患者及び／又は介護者に適切な教育を行うこと。
- プレフィルドシリンジは皮下注射を行う前に室温に30分間静置する。本剤を他の方法で温めないこと。
- 非経口製剤では投与に先立ち微粒子や変色について目視で確認するべきである。本剤の注射液は澄明で無色～微黄色でなくてはならない。注射液に曇り、変色、又は微粒子が認められた場合、又はプレフィルドシリンジに何らかの損傷が認められた場合、使用してはならない。
- 取扱説明書の指示に従い、KEVZARAが200 mg又は150 mg含まれたシリンジの全量（1.14 mL）を注射するよう、患者に指導すること。
- 注射部位は注射するごとに変えること。皮膚の敏感な部分、損傷を受けている部分、挫傷又は創傷がある部分には注射しないこと。

2.4 用量の調節

患者に重篤な感染が発現した場合には、感染がコントロールされるまで本剤の投与を一時中止すること。

好中球減少症、血小板減少症、又は肝酵素増加がみられた場合の推奨される用量変更 (Table 1 参照)。治療開始の基準については [用法及び用量 (5.1) 参照]。

Table 1: KEVZARA Dosage Modification for Neutropenia, Thrombocytopenia, or Elevated Liver Enzymes

好中球絶対数 (ANC) 低値 [警告及び使用上の注意 (5.2) 並びに臨床薬理 (12.2) 参照]	
臨床検査値 (cells/mm ³)	推奨
ANC > 1,000	本剤の現行用量を維持すること。
ANC 500～1,000	1000 を超えるまで本剤の投与を見合わせる。 その後本剤を 2 週ごと 150 mg で再開し、臨床的に必要に応じて 2 週ごとに 200 mg に増量することが可能である。
ANC < 500	本剤の投与を中止すること。

血小板数低値 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。	
臨床検査値 (cells/mm ³)	推奨
50,000～100,000	100,000 を超えるまで本剤の投与を見合わせる。 その後本剤を 2 週ごと 150 mg で再開し、臨床的に必要に応じて 2 週ごとに 200 mg に増量することが可能である。
< 50,000	再検査で確認された場合には本剤の投与を中止すること。

肝酵素異常 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。	
臨床検査値	推奨
ALT > 1～< 3 × ULN	臨床的に必要に応じて併用 DMARD の容量変更を検討する。
ALT > 3～< 5 × ULN	3 × ULN 未満になるまで本剤の投与を保留。 その後本剤を 2 週ごと 150 mg で再開し、臨床的に必要に応じて 2 週ごとに 200 mg に増量することが可能である。
ALT > 5 × ULN	本剤の投与を中止すること。

3 剤形及び力価

注射薬：単回投与型プレフィルドシリンジに無色～微黄色の液が 200 mg/1.14 mL 又は 150 mg/1.14 mL 含有

4 禁忌

本剤又は本剤の賦形剤に対し過敏症のある患者には本剤を投与しないこと〔使用上の注意(5.5) 及び副作用(6.1) 参照〕。

5 警告および使用上の注意

5.1 重篤な感染

細菌、マイコバクテリア、侵襲性真菌、ウイルス、その他の日和見病原体による、重篤な、時には致死的な感染症が、関節リウマチ（RA）に対する免疫抑制薬投与を受けている患者で報告されている。本剤の使用に伴い最もよく観察された重篤な感染症は肺炎、蜂巣炎等であった〔副作用(6.1) 参照〕。日和見感染のうち本剤で、結核、カンジダ症、ニューモシスチス感染症が報告されている。中には局所性ではなく播種性疾患を呈す患者もある。またメトトレキサート又は副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制薬を併用していた患者も多く、RAに加えてそのことが感染を誘発する。本剤の臨床試験では報告されていないが、他の重篤な感染（ヒストプラズマ症、クリプトコッカス、アスペルギルス症）が、RAに対する他の免疫抑制薬投与を受けた患者で報告されている。

局所性感染を含む活動性感染を有する患者には本剤を投与してはならない。以下の状況を有する患者は、本剤投与を開始する前に、治療のリスクとベネフィットを検討すること：

- 慢性又は再発性感染
- 重篤な感染又は日和見感染の既往
- 感染を誘発する可能性のある基礎疾患
- 結核患者への接触の経験がある
- 結核又は真菌症流行地域での居住又は旅行経験

本剤の投与中は、急性期反応物質の抑制により急性炎症の徴候及び症状が弱まる可能性があるため、感染症の徴候及び症状の発現を十分に観察すること〔用法・用量(2.4)、副作用(6.1) 及び患者カウンセリング情報(17) 参照〕。

患者に重篤な感染又は日和見感染が発現した場合は本剤の投与を一時中止すること。

本剤投与中に新たな感染症が発現した患者には免疫不全患者に適した迅速で完全な診断検査を受けさせること。また、適切な抗菌薬療法を開始し、患者を十分に観察すること。

結核

本剤投与を開始する前に、患者の結核のリスク因子を評価し、潜在性感染についての検査

を行うこと。潜在性結核を有する患者には、本剤投与を開始する前に標準的なマイコバクテリアに対する治療を行うこと。過去に潜伏性又は活動性結核の既往があり、適切な治療が行われたか確認が取れない患者、また、潜在性結核検査は陰性であっても結核のリスク因子がある患者は、本剤投与を開始する前に結核に対する治療を検討すること。抗結核薬療法を検討する場合には、結核の専門知識を有する医師と相談するほうがよいかもしれない。

治療開始前に潜在性結核検査が陰性であった患者も含め、結核の徴候及び症状が発現した患者は緊密に監視すること。

ウイルス再活性化

免疫抑制生物製剤による治療においてウイルス再活性化が報告されている。52週間プラセボ対照集団において、KEVZARA 200 mg+DMARD 投与患者の 0.8% (5 例)、KEVZARA 150 mg+DMARD 投与患者の 0.6% (4 例)、プラセボ+DMARD 投与患者の 0.5% (3 例) が帯状疱疹の事象を発現した。B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクは、再活性化リスクのある患者は除外されていたためこれまでに明らかになっていない。

5.2 臨床検査値

好中球

本剤投与は好中球減少症を含め好中球絶対数 (ANC) 減少の発生率上昇と関連していた [副作用 (6.1) 参照]。

- 本剤投与に先立ち好中球数を検査し、投与開始 4～8 週後と、その後は 3 ヶ月ごとにモニターすること [臨床薬理 (12.2) 参照]。ANC の結果に基づく開始用量及び用量調節の推奨に関しては、[用法・用量 (2.4)] を参照すること。
- 用量調節を検討する場合には、ANC の変化 [臨床薬理 (12.2) 参照] の薬力学に基づき、投与間隔の終了時点で得られる結果を使用すること。

血小板数

臨床試験において本剤投与は血小板数減少と関連していた [副作用 (6.1) 参照]。

- 本剤投与に先立ち血小板数を検査し、投与開始 4～8 週後と、その後は 3 ヶ月ごとにモニターすること。血小板数に基づく開始用量及び用量調節の推奨に関しては、[用法・用量 (2.4)] を参照すること。

肝酵素

本剤投与はトランスアミナーゼ上昇の発生率上昇と関連していた。この上昇は一時的であり、臨床試験では肝損傷の臨床所見は認められなかった [副作用 (6.1) 参照]。潜在的に肝毒性を有する薬剤 (MTX など) を本剤と併用した場合、トランスアミナーゼ上昇の頻度上昇及び程度の増大が認められた。

- 本剤投与に先立ち ALT と AST の値を検査し、投与開始 4～8 週後と、その後は 3 ヶ月ごとにモニターすること。トランスアミナーゼ上昇に基づく開始用量及び用量調節の推奨に関しては、[用法・用量 (2.2) 及び (2.4)] を参照すること。

脂質異常

本剤投与は、LDL コレステロール、HDL コレステロール及び／又はトリグリセリド等の脂質検査項目の上昇と関連していた [副作用 (6.1) 参照]。

- 本剤投与に先立ち脂質パラメーターを検査し、投与開始 4～8 週後と、その後はおよそ 6 ヶ月ごとに脂質パラメーターを評価すること。
- 高脂血症管理の臨床ガイドラインに従い患者を管理すること。

5.3 消化管穿孔

臨床試験で消化管穿孔が報告されており、主に憩室炎の合併症として発現した。消化管穿孔のリスクは憩室炎の合併症又は NSAID 若しくは副腎皮質ステロイドの併用投与により増加する可能性がある。新たな腹部症状の発現がみられる場合には直ちに患者を診察すること [副作用 (6.1) 参照]。

5.4 免疫抑制

免疫抑制薬の投与は悪性腫瘍のリスク増大につながる可能性がある。悪性腫瘍の発現に対する本剤投与の影響は知られていないが、臨床試験では悪性腫瘍が報告されている [副作用 (6.1) 参照]。

5.5 過敏症反応

本剤投与との関連で過敏症反応が報告されている [副作用 (6.1) 参照]。Controlled RA 試験の患者の 0.3% に投与中止を要する過敏症反応が報告された。注射部位発疹、発疹及び蕁麻疹が頻度の高い過敏症反応であった。過敏症反応の症状が発現したら直ちに医師の診察を受けるよう助言すること。アナフィラキシー又はその他の過敏症反応が発現したら、直ちに本剤の投与を中止すること。Sarilumab に対して過敏症を有する患者には本剤を投与しないこと [禁忌 (4) 及び副作用 (6.1) 参照]。

5.6 活動性肝疾患及び肝障害

活動性肝疾患又は肝障害を有する患者への本剤の投与は推奨しない [副作用 (6.1) 、特別な患者集団における使用 (8.6) 参照]。

5.7 生ワクチン

臨床的安全性が確立されていないため、本剤投与中の生ワクチン併用は避けること。生ワク

チンを接種した人から本剤の投与を受けている患者への二次感染に関するデータはない。生ワクチンの予防接種と本剤投与開始の間隔は免疫抑制剤に関する最新の予防接種ガイドラインに従うこと [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

6 副作用

次の重篤な有害反応が本添付文書中に記載されている。

- 重篤な感染 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 好中球減少症、血小板減少症、肝酵素増加、脂質異常 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 消化管穿孔 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 免疫抑制 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]

6.1 臨床試験で得られた知見

臨床試験は広く多様な状況下で実施されているため、薬剤の臨床試験で認められる副作用の発生率は、他の薬剤の臨床試験での発生率と直接比較することはできない。また実際の診療でみられる発生率を反映していない可能性がある。

安全性データに含まれた患者は全て、中等度～重度の活動性関節リウマチを有していた。

本剤と DMARD の併用の安全性は、2 件のプラセボ対照試験を含む 7 件の試験のデータに基づき評価され、2,887 例を対象とした（長期安全性解析対象集団）。このうち 2,170 例は 24 週以上、1,546 例は 48 週以上、1,020 例は 96 週以上、624 例は 144 週以上、本剤の投与を受けた。

Pre-rescue 治療を受けたプラセボ対照集団には 2 件の第 3 相有効性試験（試験 1 及び 2）の第 0～16 週（試験 1）及び第 0～12 週（試験 2）の患者が含まれ、患者がプラセボから KEVZARA への切替えが認められる以前の高頻度の副作用及び臨床検査値異常を評価した。この集団では、DMARD と併用して 582 例が KEVZARA 200 mg、579 例が KEVZARA 150 mg、579 例がプラセボの投与を、2 週ごとに受けた。

52 週プラセボ対照集団には、1 件の 12 週間第 2 相試験と 2 件の第 3 相有効性試験（1 件は 24 週間、1 件は 52 週間）が含まれる。この集団では、DMARD と併用して、661 例が本剤 200 mg、660 例が本剤 150 mg、661 例がプラセボの投与を、2 週ごとに受けた。

大部分の安全性データは、pre-rescue 治療を受けた集団について記載している。稀な事象については、52 週プラセボ対照集団を用いる。

主な重篤な有害事象は感染であった [警告及び使用上の注意 (5.1)] 参照]。

臨床試験において、本剤に高い頻度で認められた副作用（本剤と DMARD の併用投与を受けた患者の 3%以上で認められた）は、好中球減少症、ALT 増加、注射部位紅斑、上気道感染であった。

Pre-rescue プラセボ対照集団において、副作用による早期の中止は、本剤 200 mg 群の 8%、本剤 150 mg 群の 6%、プラセボ群の 3%に発生した。

頻度が高い本剤投与中止に至った副作用（>1%）は、本剤投与群での好中球減少症であった。

本剤の単剤治療は 132 例を対象に評価されており、うち 67 例が本剤 200 mg、65 例が本剤 150 mg の投与を DMARD の併用なしに受けた。安全性プロファイルはおおむね DMARD 併用集団と一致していた。

感染全般

Pre-rescue プラセボ対照集団における感染の発生率は、200 mg 及び 150 mg 本剤+DMARD 群ではそれぞれ 110 及び 105 件/100 人・年であったのに対し、プラセボ+DMARD 群では 81 件/100 人・年であった。高頻度で報告された感染（患者の 2%～4%）は上気道感染、尿路感染、鼻咽頭炎であった。

長期安全性解析対象集団の本剤+DMARD 投与患者全体の感染発生率は、試験のプラセボ対照期間における発生率と一致していた。

重篤な感染

Pre-rescue 集団における重篤な感染の発生率は、200 mg 及び 150 mg 本剤+DMARD 群ではそれぞれ 3.8 及び 4.4 件/100 人・年であったのに対し、プラセボ+DMARD 群では 2.5 件/100 人・年であった。52 週プラセボ対照集団における重篤な感染の発生率は、200 mg 及び 150 mg 本剤+DMARD 群ではそれぞれ 4.3 及び 3.0 件/100 人・年であったのに対し、プラセボ+DMARD 群では 3.1 件/100 人・年であった。

長期安全性解析対象集団の全体の重篤な感染発生率は、試験のプラセボ対照期間における発生率と一致していた。頻度の高い重篤な感染は、肺炎、蜂巣炎などであった。日和見感染の症例も報告されている [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

消化管穿孔

52 週プラセボ対照集団では本剤投与を受けた 1 例に消化管（GI）穿孔（0.11 件/100 人・年）が認められた。

長期安全性解析対象集団の全体の GI 穿孔発生率は、試験のプラセボ対照期間における発生率と一致していた。GI 穿孔は、下部 GI 穿孔や膿瘍など、主に憩室炎の合併症として報告さ

れた。GI穿孔が発現した患者の多くが、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、副腎皮質ステロイド、又はメトトレキサートを併用していた。このような併用薬が消化管穿孔の一因として本剤に比べて大きな影響を及ぼすかどうかは不明である〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

過敏症反応

Pre-rescue プラセボ対照集団では、過敏症反応により投与を中止した患者の割合は、本剤投与を受けた患者（200 mg 群 0.3%、150 mg 群 0.2%）のほうがプラセボ群（0%）より高かった。長期安全性解析対象集団の過敏症による中止の発生率は、プラセボ対照期間と一致していた。

注射部位反応

Pre-rescue プラセボ対照集団において、注射部位反応が本剤 200 mg 投与患者の 7%、本剤 150 mg 投与患者の 6%、プラセボ投与患者の 1%で報告された。これらの注射部位反応（紅斑、そう痒症など）は大半の患者で軽度であり、投与中止が必要となったのは本剤の投与を受けた患者 2 例（0.2%）であった。

臨床検査値異常

好中球

Pre-rescue プラセボ対照集団において、好中球数の $1,000/\text{mm}^3$ 未満への減少が、200 mg 及び 150 mg 本剤+DMARD 群ではそれぞれ 6%及び 4%の患者で発現したのに対し、プラセボ+DMARD 群では発現しなかった。好中球数の $500/\text{mm}^3$ 未満への減少は、200 mg 及び 150 mg 本剤+DMARD 群ともにそれぞれ 0.7%の患者で発現した。ANC 減少は、重篤な感染を含め、感染の発生率上昇と関連していなかった。

長期安全性解析対象集団での好中球数に関する所見はプラセボ対照試験の結果と一致した〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

血小板数

Pre-rescue プラセボ対照集団において、血小板数の $100,000/\text{mm}^3$ 未満への減少が、200 mg 及び 150 mg 本剤+DMARD 群ではそれぞれ 1%及び 0.7%の患者で発現したのに対し、プラセボ+DMARD 群では発現しなかった。血小板数減少は、出血イベントとは関連しなかった。

長期安全性解析対象集団において観察された血小板数はプラセボ対照試験の結果と一致した〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

肝酵素増加

Pre-rescue プラセボ対照集団（本剤+DMARD 又はプラセボ+DMARD）の肝酵素増加の要約を表 2 に示す。単剤治療集団において、トランスアミナーゼ上昇の発生率は本剤投与群のほうが DMARD 投与群より低かった。肝酵素が上昇した患者において本剤の投与中止又は減量等の治療レジメンの修正を行ったところ、肝酵素の低下又は正常化がみられた〔用法・用量（2.4）参照〕。このような上昇にもかかわらず、間接ビリルビンの臨床的に重要な増加はみられず、肝炎及び肝機能障害の臨床所見も認められなかった〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

Table 2: Incidence of Liver Enzyme Elevations in Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis*

	Placebo + DMARD N=579	KEVZARA 150mg + DMARD N=579	KEVZARA 200mg + DMARD N=582
AST			
Greater than ULN to 3 times ULN or less	15%	27%	30%
Greater than 3 times ULN to 5 times ULN	0%	1%	1%
Greater than 5 times ULN	0%	0.7%	0.2%
ALT			
Greater than ULN to 3 times ULN or less	25%	38%	43%
Greater than 3 times ULN to 5 times ULN	1%	4%	3%
Greater than 5 times ULN	0%	1%	0.7%

* Phase 3 placebo-controlled safety population through the pre-rescue period

ULN = Upper Limit of Normal

脂質

脂質パラメーター（LDL、HDL、トリグリセリド）の最初の評価は、プラセボ対照集団では本剤+DMARD の投与開始後 4 週の時点で行った。この時点で増加が認められたが、その後は、それ以上の増加は認められなかった。ベースラインから第 4 週までの脂質パラメーターの変化を以下に要約する。

- LDL 平均値は、KEVZARA 150 mg を 2 週ごと+DMARD 投与群で 12 mg/dL、KEVZARA 200 mg を 2 週ごと+DMARD 投与群で 16 mg/dL 増加した。
- トリグリセリド平均値は、KEVZARA 150 mg を 2 週ごと+DMARD 投与群で 20 mg/dL、KEVZARA 200 mg を 2 週ごと+DMARD 投与群で 27 mg/dL 増加した。
- HDL 平均値は、KEVZARA 150 mg を 2 週ごと+DMARD 投与群及び KEVZARA 200 mg を 2 週ごと+DMARD 投与群の両方で 3 mg/dL 増加した。

長期安全性解析対象集団における脂質パラメーターに関する観察結果は、プラセボ対照試験と一致していた。

悪性腫瘍

52 週プラセボ対照集団において、KEVZARA+DMARD 併用投与群の患者で 9 件（曝露量補正事象発生率は 1.0 件/100 人・年）及び対照群の患者で 4 件（曝露量補正事象発生率は 1.0 件/100 人・年）の悪性腫瘍が診断された。

長期安全性解析対象集団における悪性腫瘍発現率はプラセボ対照期間でみられた発現率と一致した〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

その他の有害反応

KAVZARA+DMARD 投与患者の 2%以上に発現し、プラセボ+DMARD 投与患者より発生率が高かった副作用を表 3 に要約する。

Table 3: Common Adverse Reactions* in Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis†

Preferred Term	Placebo + DMARD N=579	KEVZARA 150mg + DMARD N=579	KEVZARA 200mg + DMARD N=582
Neutropenia	0.2%	7%	10%
Alanine aminotransferase increased	2%	5%	5%
Injection site erythema	0.9%	5%	4%
Injection site pruritus	0.2%	2%	2%
Upper respiratory tract infection	2%	4%	3%
Urinary tract infection	2%	3%	3%
Hypertriglyceridemia	0.5%	3%	1%
Leukopenia	0%	0.9%	2%

* Adverse reactions occurring in 2% or more in the 150mg KEVZARA + DMARD or 200mg KEVZARA + DMARD groups and greater than observed in Placebo + DMARD

† Pre-rescue, placebo-controlled population

プラセボ対照試験で本剤の投与を受けた関節リウマチ患者の 2%未満に発現した、頻度が低く医学的に意味のある副作用は、口腔ヘルペスのみであった。

6.2 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様、KEVZARA は免疫原性を有する可能性がある。抗体形成の検出は使用したアッセイの感度及び特異性に非常に左右される。また、アッセイにおける抗体（中和抗体含む）陽性の発生率は、アッセイの方法、検体の取扱い、検体採取のタイミング、併用薬、基礎疾患などいくつかの因子の影響を受ける可能性がある。したがって、以下に記載される各試験における sarilumab に対する抗体の発現率と、他の研究における、又は他の製剤に対する抗体の発現率との比較は誤解を招く可能性がある。

Pre-rescue プラセボ対照集団では、KEVZARA 200 mg+DMARD 投与患者の 4.0%、KEVZARA 150 mg+DMARD 投与患者の 5.7%、プラセボ+DMARD 投与患者の 1.9%が、抗薬物抗体（ADA）反応を示した。中和抗体（NAb）が KEVZARA 200 mg+DMARD 投与患

者の 1.0%、KEVZARA 150 mg+DMARD 投与患者の 1.6%、プラセボ+DMARD 投与患者の 0.2%に検出された。

本剤単剤治療を受けた患者では、9.2%の患者が ADA 反応を示し、6.9%の患者には NAb も認められた。本剤投与前では 2.3%の患者が ADA 反応を示した。

ADA の発現と、有効性の欠如又は副作用との間には、相関は認められなかった。

7 薬物相互作用

7.1 関節リウマチの治療のための他の薬剤との併用

Sarilumab の曝露は、メトトレキサート (MTX) の併用による影響を受けなかった。本剤と JAK 阻害薬又は TNF 拮抗薬等の生物学的 DMARD との併用は検討していない [用法・用量 (2.2) 参照]。

7.2 CYP450 基質との相互作用

さまざまな in vitro 試験や限られた in vivo ヒト試験では、サイトカイン及びサイトカイン調節薬が特定のチトクロム P450 (CYP) 酵素の発現及び活性に影響を及ぼすことがあり、そのため CYP 酵素の基質となる薬剤を併用した場合に、その薬物動態を変化させる可能性があることが示されている。例えば RA 患者では、インターロイキン-6 (IL-6) 濃度の上昇が CYP 活性を低下させるため、RA ではない被験者に比べて薬物濃度が上昇すると考えられている。IL-6 シグナル伝達を sarilumab などの IL-6R α 阻害薬で遮断すると、IL-6 の阻害作用が無効になり、CYP 活性が回復し、結果として薬物濃度が変化するかもしれない。

Sarilumab による CYP 酵素に対する IL-6 作用の調節は、治療指数が小さく、個別に用量調整が行われる CYP 基質にとっては臨床的に意味があると考えられる。

本剤投与を開始又は中止する際、CYP 基質医薬品の投与を受けている患者では、作用（ワルファリンなど）又は薬物濃度（テオフィリンなど）の治療監視を行い、必要に応じてその医薬品の用量を調節すること。

本剤を CYP3A4 基質（経口避妊薬、ロバスタチン、アトルバスタチン）と併用する場合には、曝露量の減少により CYP3A4 基質の活性が抑制される可能性があるので注意すること。本剤が CYP450 酵素活性に及ぼす影響は、投与を中止した後数週間持続する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。

7.3 生ワクチン

本剤投与中の生ワクチンの併用は避けること [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊娠

妊娠時の医薬品使用に関するレジストリ

妊娠中に本剤の投与を受けた女性の妊娠の転帰をモニタリングする妊娠時の医薬品使用に関するレジストリがある。医師は患者の登録を勧め、妊婦には 1-877-311-8972 に電話して自分自身で登録するよう勧める。

リスクの要約

妊娠女性における KEVZARA のデータは少なく、重大な奇形及び流産に関する薬剤関連リスクを特徴付けるには十分ではない。Sarilumab などのモノクローナル抗体は、妊娠後期に胎盤を通過して能動的に移行し、子宮内曝露した乳児の免疫反応に影響を及ぼす〔臨床における一般事項を参照〕。動物データから、また作用機序と一致して、投与を受けた母親の胎児／乳児では抗原誘発に応答した IgG 量が低下する可能性がある〔臨床における一般事項及びデータを参照〕。sarilumab の静脈内投与を受けたサルを用いた胚・胎児発生及び出生前後発育統合試験である動物生殖試験では、ヒトにおける最大推奨用量 (MRHD) の最高約 84 倍の曝露量により、胚毒性又は胎児奇形のエビデンスは認められなかった〔データ参照〕。文献では、IL-6 シグナル伝達の阻害により、子宮頸管の熟化及び拡張並びに子宮筋層の収縮活動が阻害され、分娩が遅延する可能性が示唆されている〔データ参照〕。

指定された集団の重大な奇形及び流産の推定背景リスクは明らかにされていない。全妊娠には奇形、流産、又はその他の有害な転帰の自然発生リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認められる妊娠における重大な奇形及び流産の推定自然発生率は、それぞれ 2～4% 及び 15～20% である。妊娠中の KEVZARA 使用は、胎児の潜在的リスクに対して妥当な潜在的ベネフィットがある場合にのみ行うべきである。

臨床的考慮

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

モノクローナル抗体は、妊娠が進むにつれて胎盤を通過して移行する量が増加し、妊娠後期に移行量が最大となる。KEVZARA に子宮内曝露した乳児への生又は弱毒生ワクチンの投与前にはリスクとベネフィットを検討する必要がある〔警告及び注意 (5.7) を参照〕。動物データから、また作用機序と一致して、投与を受けた母親の胎児／乳児では抗原誘発に応答した IgG 量が低下する可能性がある〔データを参照〕。

データ

動物データ

胚・胎児発生及び出生前後発育統合試験では、妊娠したカニクイザルに、在胎日数（GD）20での妊娠確認から器官発生期間（最長約 GD 50 日）まで sarilumab を 0、5、15、50 mg/kg/週の用量で静脈内投与し、約 GD 165 の自然出産まで飼育した。いずれの用量でも妊娠の維持に影響は認められなかった。Sarilumab は、MRHD の最大約 84 倍まで胚毒性又は催奇形性ではなかった（母親に対する最大 50 mg/kg/週の静脈内投与による AUC に基づく）。Sarilumab は新生児期の発育及び出生後 1 ヶ月目まで評価した発育に影響はみられなかった。Sarilumab は、出生後 1 ヶ月目まで新生児の血清中に検出され、本抗体が胎盤を通過することが示唆された。

MRHD の最大約 80 倍の量（静脈内投与量最大 50 mg/kg/週による AUC に基づく）を投与した高齢サル、並びに構造類似抗体（マウス IL-6R α に結合して IL-6 シグナル伝達を阻害する）を最大 200 mg/kg/週の用量で皮下投与した若齢マウスを用いた研究において、抗原誘発後に、sarilumab の免疫抑制作用に起因する IgG 力価の低下が認められた。これらの結果から、KEVZARA 投与後の母親から産まれた乳児において、抗原誘発後に IgG 力価が低下する可能性が示唆された。

分娩は、子宮頸管及び子宮筋層における IL-6 の有意な増加に関連する。文献では、IL-6 シグナル伝達の阻害により、子宮頸管熟化及び拡張並びに子宮筋層収縮活動が阻害され、分娩が遅延する可能性が示唆されている。IL-6 欠損マウス（116-/-null マウス）では、分娩が野生型（116+/+）マウスに比べて遅延した。116-/-マウスに組換え型 IL-6 を投与したとき、分娩の正常なタイミングが回復した。

8.2 授乳

リスクの要約

Sarilumab のヒト母乳中の有無、母乳を与えられた乳児への影響、母乳産生への影響に関する情報はない。ヒト母乳には母親の IgG が存在する。Sarilumab がヒト母乳に移行したときの、乳児の消化管における sarilumab への局所曝露及び少量の全身曝露の影響は明らかにされていない。授乳中の臨床データがないため、KEVZARA が授乳中の乳児に与えるリスクは明確に決定されていない。したがって、授乳の発育及び健康ベネフィットは、母親にとっての KEVZARA の臨床的必要性及び KEVZARA 又は母親の基礎疾患が授乳中の乳児に及ぼす有害な影響と併せて検討すること。

8.4 小児患者への使用

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢患者への使用

本剤の臨床試験 [臨床試験 (14) 参照] の全被験者の 15.0%が 65 歳以上で 1.6%が 75 歳以

上であった。臨床試験では高齢患者と若齢患者の安全性及び有効性には全般的な差は認められなかった。

本剤投与群及びプラセボ投与群における重篤な感染の発現頻度は 65 歳以上の被験者のほうが 65 歳未満の被験者よりも高かった。一般的に高齢者集団のほうが感染の発現率が高いので高齢者を治療する際は注意すること。

8.6 肝障害

HBV 又は HCV 血清学的検査陽性の患者等の肝障害患者を対象とした本剤の安全性及び有効性試験は実施していない〔警告及び使用上の注意 (5.6) 参照〕。

8.7 腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する患者における用量調節は必要ない。重度の腎障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

11 製剤

Sarilumab はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。IL-6 受容体に結合し、分子量は約 150 kDa である。Sarilumab は、組換え DNA 技術により浮遊培養チャイニーズハムスター卵巣細胞で製造される。

KEVZARA (sarilumab) 皮下注射液は、無菌、無色～微黄色、保存剤フリーの溶液であり、およそ pH 6.0 である。KEVZARA は使い捨てプレフィルドシリンジに充填され提供される。各シリンジは 150 mg 又は 200 mg の sarilumab、アルギニン (8.94 mg)、ヒスチジン (3.71 mg)、ポリソルベート 20 (2.28 mg)、スクロース (57 mg)、注射用水 (USP) を含む 1.14 mL の溶液を供給する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Sarilumab は水溶性及び膜結合型両方の IL-6 受容体 (sIL-6R 及び mIL-6R) に結合し、これらの受容体により IL-6 が介在するシグナル伝達を阻害することが示されている。IL-6 は、T 細胞及び B 細胞、リンパ球、単球、線維芽細胞など様々な細胞型により産生される多機能炎症促進性サイトカインである。IL-6 は、T 細胞活性化、免疫グロブリン分泌の誘発、肝臓の急性期タンパク質合成の開始、造血前駆細胞増殖及び分化の誘発など、多様な生理学的プロセスに関与することが示されている。IL-6 は、関節リウマチなどの炎症プロセスに罹患した関節における IL-6 の局所産生をもたらす滑膜及び内皮細胞でも産生される。

12.2 薬力学的特徴

関節リウマチ（RA）患者に sarilumab 200 mg 及び 150 mg を単回皮下投与したとき、CRP 値の急速な低下が認められた。値は投与開始後 4 日と早期に正常値まで低下した。RA 患者に sarilumab を単回投与したところ、好中球絶対数は 3～4 日で最下点まで減少し、その後はベースラインまで回復した〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。sarilumab の投与によりフィブリノーゲン及び血清アミロイド A は減少し、ヘモグロビン及び血清アルブミンは増加した。

12.3 薬物動態

吸収

Sarilumab の薬物動態を、52 週目まで sarilumab 150 mg を隔週皮下投与した 631 例及び 200 mg を隔週皮下投与した 682 例を含む関節リウマチ（RA）患者 1,770 例において検討した。 t_{max} の中央値を 2～4 日間観察した。

定常状態では、用量を 150 mg 隔週投与から 200 mg 隔週投与に増量すると、曲線下面積（AUC）で評価した投与間隔での曝露は 2 倍に増加した。単剤投与による曝露と比較して 2～3 倍の蓄積率で 14～16 週間で定常状態に達した。

150 mg 隔週投与レジメンでは、sarilumab の定常状態の AUC、 C_{min} 及び C_{max} の推定平均（ $\pm$ SD）値はそれぞれ 202 ± 120 mg.day/L、 6.35 ± 7.54 mg/L 及び 20.0 ± 9.20 mg/L であった。

200 mg 隔週投与レジメンでは、sarilumab の定常状態の AUC、 C_{min} 及び C_{max} の推定平均（ $\pm$ SD）値はそれぞれ 395 ± 207 mg.day/L、 16.5 ± 14.1 mg/L 及び 35.6 ± 15.2 mg/L であった。

分布

RA 患者では、定常状態の見かけの分布容積は 7.3 L であった。

消失

Sarilumab は並行する線形及び非線形の経路により消失する。高濃度では主に線形の不飽和性の蛋白質分解経路により消失するが、低濃度では主に非線形の飽和性の標的介在性経路により消失する。sarilumab の半減期は濃度依存的である。定常状態の RA 患者において、200 mg の 2 週ごと投与では、濃度依存的半減期は最長 10 日である。定常状態の RA 患者において、150 mg の 2 週ごと投与では、濃度依存的半減期は最長 8 日である。

定常状態での sarilumab 150 mg 及び 200 mg の最終投与後、濃度検出不能となるまでの時間の中央値はそれぞれ 28 日及び 43 日であった。

RA 患者における母集団薬物動態解析では、抗 sarilumab 抗体の存在下で sarilumab の見かけのクリアランスが高くなる傾向が認められることが明らかにされた。

代謝

Sarilumab の代謝経路は明らかにされていない。モノクローナル抗体である sarilumab は、内因性 IgG と同様に異化経路を介して低分子ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

モノクローナル抗体は腎臓及び肝臓の経路を介して消失することはない。

特別な患者集団における薬物動態

成人関節リウマチ患者の母集団薬物動態解析では、年齢、性別及び人種は sarilumab の薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことが示された。体重は sarilumab の薬物動態に影響を及ぼしたが、これらの人口統計学的特徴のいずれについても用量調整は推奨されない。

肝障害

肝障害が sarilumab の薬物動態に及ぼす影響に関する正式な試験は実施されなかった。

腎機能障害

Sarilumab の薬物動態に対する腎障害の影響については正式な試験は実施されていない。軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：60～90 mL/分；ベースライン時に 471 例）～中等度（CLcr：30～60 mL/分；ベースライン時に 74 例）腎障害患者を含む RA 患者 1,770 例から得られたデータの集団薬物動態解析に基づき、CLcr は sarilumab 曝露量に相関した。しかし、CLcr が曝露量に与える影響は、用量調節の妥当性を保証するほど大きくはなかった〔特別な集団患者における使用（8.7）を参照〕。重度腎障害患者は検討しなかった。

薬物相互作用

CYP450 基質

シンバスタチンは CYP3A4 基質である。RA 患者 17 例に 200 mg の sarilumab を単回皮下投与したところ、投与 1 週間後のシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量はそれぞれ 45%、36%減少した〔薬物相互作用（7.2）参照〕。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能低下

Sarilumab の発がん性について明らかにするための長期動物試験は実施されていない。文献からは、IL-6 経路が腫瘍微小環境の免疫細胞サーベイランスの増加を促進することによって抗腫瘍反応を調節することが示されている。しかし、既発表のエビデンスでは、IL-6 受容体による IL-6 シグナル伝達が、腫瘍発生をもたらす経路に関与する可能性も支持されている。Sarilumab などの IL-6 受容体によってシグナル伝達を阻害する抗体によるヒトの悪性腫瘍リスクは、現時点で明らかにされていない。

マウス IL-6R α に結合して IL-6 シグナル伝達を阻害する構造類似抗体を、10、25、100 mg/kg で週 2 回皮下投与された雌雄マウスにおいて、生殖及び生殖能力に影響は認められなかった。

14 臨床試験

中等度から重度の関節リウマチ患者の臨床試験のデザイン

本剤の有効性及び安全性を、米国リウマチ学会（ACR）の基準に従い中等度から重度の活動性関節リウマチと診断された 18 歳以上の患者を対象とした 2 件の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）において評価した。患者はベースライン時点で少なくとも 8 ヶ所の関節圧痛と 6 ヶ所の関節腫脹を有していた。

試験 1 では、メトトレキサート（MTX）に対し効果不十分であった中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 1,197 例を評価した。被験者には MTX と併用して本剤 200 mg、本剤 150 mg 又はプラセボを 2 週間ごとに 1 回皮下投与した。16 週投与以降、効果不十分な患者には rescue 群として本剤 200mg を 2 週間ごとに投与した。

試験 2 では、1 回以上の TNF- α 阻害薬に対し効果不十分又は不耐であった中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 546 例を評価した。患者に本剤 200 mg、本剤 150 mg 又はプラセボを従来の DMARD との併用で 2 週ごとに皮下投与した。12 週投与以降、効果不十分な患者には rescue 群として本剤 200mg を 2 週間ごとに投与した。

試験 1 及び 2 において、主要評価項目は投与 24 週時点で ACR20 を達成した患者の割合であった。評価を行った他の主な項目は、試験 1 の投与 16 週時点及び試験 2 の投与 12 週時点における健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）のベースラインからの変化、及び試験 1 の投与 52 週時点における van der Heijde-modified Total Sharp スコア（mTSS）のベースラインからの変化であった。

臨床反応

試験 1 及び試験 2 で ACR20、ACR50、及び ACR70 を達成した本剤+MTX/DMARD 投与患者の割合を表 4 に示す。両試験において、本剤 200 mg 又は 150 mg+MTX/DMARD を 2 週ごとに投与した患者では、プラセボを投与した患者よりも、投与 24 週時点での ACR20、ACR50、及び ACR70 達成率が高かった。

試験 1 及び 2 において、試験終了時に、KEVZARA 200 mg 又は 150 mg を 2 週ごと+MTX/DMARD 投与患者では、疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白（DAS28-CRP）2.6 未満で測定される低疾患活動性を達成した患者の割合が、プラセボ+MTX/DMARD 投与患者よりも高かった（表 4）。試験 1 では、投与 24 週の終わりの時点で DAS28-CRP 2.6 未満を達成し、3 関

節以上が活動性であった患者の割合が、KEVZARA 200 mg+MTX/DMARD 群、KEVZARA 150 mg+MTX/DMARD 群、プラセボ群でそれぞれ 33.1%、37.8%、20%であった。

Table 4: Clinical Response in Placebo-Controlled Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA*

	Percentage of Patients					
	Study 1			Study 2		
	Placebo + MTX N=398	KEVZARA 150mg + MTX N=400	KEVZARA 200mg + MTX N=399	Placebo + DMARD(s) † N=181	KEVZARA 150mg + DMARD(s) † N=181	KEVZARA 200mg + DMARD(s) † N=184
ACR20						
Week 12	34.7%	54.0%	64.9%	37.6%	54.1%	62.5%
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		19.4% (12.6%, 26.1%)	30.2% (23.6%, 36.8%)		16.6% (6.7%, 26.5%)	25.3% (15.7%, 34.8%)
Week 24§	33.4%	58.0%	66.4%	33.7%	55.8%	60.9%
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		24.6% (18.0%, 31.3%)	33.0% (26.5%, 39.5%)		22.1% (12.6%, 31.6%)	27.4% (17.7%, 37.0%)
Week 52	31.7%	53.5%	58.6%	NA ¶	NA ¶	NA ¶
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		21.9% (15.2%, 28.5%)	27.0% (20.5%, 33.6%)			
ACR50						
Week 12	12.3%	26.5%	36.3%	13.3%	30.4%	33.2%
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		14.2% (8.9%, 19.6%)	24.1% (18.4%, 29.8%)		17.1% (9.2%, 25.1%)	20.1% (12.0%, 28.3%)
Week 24	16.6%	37.0%	45.6%	18.2%	37.0%	40.8%
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		20.4% (14.5%, 26.3%)	29.1% (23.0%, 35.1%)		18.8% (10.2%, 27.4%)	22.8% (14.0%, 31.6%)
Week 52	18.1%	40.0%	42.9%	NA ¶	NA ¶	NA ¶
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		21.9% (15.8%, 28.0%)	24.8% (18.7%, 30.9%)			
ACR70						
Week 12	4.0%	11.0%	17.5%	2.2%	13.8%	14.7%
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		7.0% (3.4%, 10.6%)	13.5% (9.4%, 17.7%)		11.6% (6.2%, 17.0%)	12.5% (7.1%, 17.9%)
Week 24	7.3%	19.8%	24.8%	7.2%	19.9%	16.3%
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		12.5% (7.8%, 17.1%)	17.5% (12.6%, 22.5%)		12.7% (6.1%, 19.3%)	9.2% (2.8%, 15.7%)
Week 52	9.0%	24.8%	26.8%	NA ¶	NA ¶	NA ¶
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		15.7% (10.6%, 20.8%)	17.8% (12.6%, 23.0%)			
Major clinical response#						
Responders	3.0%	12.8%	14.8%	NA ¶	NA ¶	NA ¶
Difference from Placebo, (95% CI) ‡		9.7% (6.1%, 13.4%)	11.8% (7.9%, 15.6%)			
DAS29-CRP < 2.6^b						
Week12						
Percentage of Patients	4.8%	18.0%	23.1%	3.9%	17.1%	17.9%
Difference from Placebo,		13.3%	18.3%		13.3%	14.1%

(95% CI) ‡		(9.0%, 17.5%)	(13.7%, 23.0%)		(7.3%, 19.3%)	(8.0%, 20.3%)
Week 24						
Percentage of Patients	10.1%	27.8%	34.1%	7.2%	24.9%	28.8%
Difference from Placebo,		17.7%	24.0%		17.7%	21.7%
(95% CI) ‡		(12.5%, 23.0%)	(18.5%, 29.5%)		(10.5%, 24.9%)	(14.3%, 29.1%)

* Patients who were rescued or discontinued were considered non-responders for the analyses included in this table. In Study 1, at week 52, 196, 270, and 270 patients remained on placebo, KEVZARA 150 mg, and KEVZARA 200 mg respectively.

† DMARDs in Study 2 included MTX, sulfasalazine, leflunomide, and/or hydroxychloroquine

‡ Weighted estimate of the rate difference; CI=confidence interval

§ Primary end point

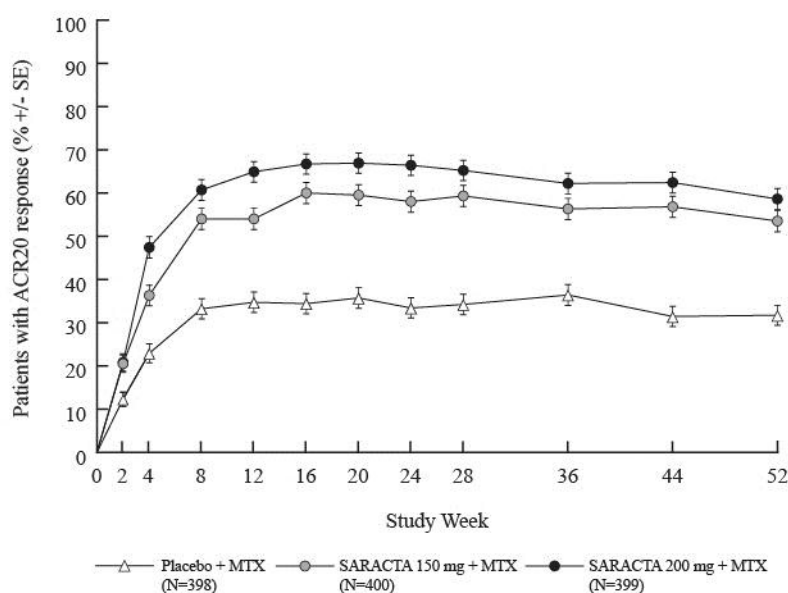
¶ NA=Not Applicable as Study 2 was a 24-week study

Major clinical response = ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period.

‡ Patients with DAS28-CRP < 2.6 may have active joints

試験 1 での Visit ごとの ACR20 達成率を図 1 に示す。同様の反応曲線が試験 2 でも示された。

Figure 1: Percent of ACR20 Response by Visit for Study 1 (Adults with Moderately to Severely Active RA)



試験 1 及び 2 の投与 12 週時点での ACR 達成基準の各項目の結果を表 5 に示す。

Table 5: Mean Change from Baseline in Components of ACR Score at Week 12 (Prior to Rescue) in Adults with Moderately to Severely Active RA

Component means (range/units)	Study 1			Study 2		
	Placebo + MTX N=398	KEVZARA 150mg + MTX N=400	KEVZARA 200mg + MTX N=399	Placebo + DMARD(s) N=181	KEVZARA 150mg + DMARD(s) N=181	KEVZARA 200mg + DMARD(s) N=184
Tender Joints(0-68)						
Baseline	26.80	27.21	26.50	29.42	27.66	29.55
Week 12	16.25	12.88	11.78	19.18	13.38	13.10
Change from baseline	-10.51	-14.42	-14.94	-9.79	-14.11	-15.92
Swollen Joints(0-66)						
Baseline	16.68	16.60	16.77	20.21	19.60	19.97
Week 12	9.66	7.50	6.79	12.50	8.82	8.28
Change from baseline	-7.02	-9.03	-10.12	-7.25	-10.77	-10.89
Pain VAS* (0-100mm)						
Baseline	63.71	65.48	66.71	71.57	71.02	74.86
Week 12	49.25	41.47	36.93	54.77	43.45	41.66
Change from baseline	-14.45	-23.73	-29.77	-16.12	-27.95	-32.77
Physician global VAS* (0-100mm)						
Baseline	62.86	63.43	63.59	68.39	68.10	67.76
Week 12	39.25	31.32	28.47	43.73	33.65	30.18
Change from baseline	-23.63	-31.85	-34.84	-24.60	-34.92	-36.92
Patient global VAS* (0-100mm)						
Baseline	63.70	64.43	66.49	68.77	67.71	70.89
Week 12	49.37	41.52	38.05	53.67	41.99	41.74
Change from baseline	-13.92	-22.88	-28.39	-15.05	-26.05	-28.83

HAQ-DI (0-3)						
Baseline	1.61	1.63	1.69	1.80	1.72	1.82
Week 12	1.34	1.15	1.13	1.49	1.23	1.33
Change from baseline	-0.27	-0.47	-0.57	-0.29	-0.50	-0.49
CRP (mg/L)						
Baseline	20.46	22.57	22.23	26.02	23.60	30.77
Week 12	19.61	9.24	3.30	21.72	9.21	4.48
Change from baseline	-0.58	-13.59	-18.31	-3.39	-14.24	-25.91

* VAS=visual analog scale

X線像上の改善

試験 1 において、関節破壊を X 線像により評価し、mTSS 及びその各項目、びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの変化で示した。手足の X 線像をベースライン、投与 24 週、及び投与 52 週の時点で入手し、投与群と来院数を知らされていない 2 人以上の十分トレーニングを受けた読影者が独立してスコア評価した。

52 週を超えた mTSS のベースラインからの変化は、両用量の本剤+MTX 群のほうがプラセボ+MTX 群よりも優れていた（表 6 参照）。本剤+MTX 群ではプラセボ+MTX 群と比較して、52 週を超えたびらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの両方の進行遅延が報告された。

本剤+MTX 投与群はプラセボ投与群と比較して、関節破壊の X 線像上での有意な遅延と関連していた。投与 52 週時点では、本剤 200 mg を投与した患者の 55.6%及び本剤 150 mg を投与した患者の 47.8%で関節破壊の進行がみられなかった（TSS の変化が 0 以下と定義）のに対し、プラセボを投与した患者では 38.7%であった。

Table 6: Mean Radiographic Change from Baseline at Week 52 in Study 1 in Adults with Moderately to Severely Active RA*

	Study 1		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200mg + MTX (N=399)
Modified Total Sharp Score (mTSS)			
Mean change	2.78	0.90	0.25
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-1.88 (-2.74, -1.01)	-2.52 (-3.38, -1.66)
Erosion Score			
Mean change	1.46	0.42	0.05
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-1.03 (-1.53, -0.53)	-1.40 (-1.90, -0.90)
Joint space narrowing score			
Mean change	1.32	0.47	0.20
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-0.85 (-1.34, -0.35)	-1.12 (-1.61, -0.63)

* Week 52 analysis employs linear extrapolation method to impute missing or post-rescue data

[†] LS=least squares;

[‡] CI=confidence interval

身体機能改善

試験 1 及び 2 において、身体機能と機能障害を健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ DI）スコアにより評価した。本剤 200 mg 及び 150 mg + MTX/DMARD を 2 週ごとに投与した患者では、プラセボを投与した患者と比較して、試験 1 の投与 16 週時点及び試験 2 の投与 12 週時点の身体機能のベースラインからのより大きな改善が示された（表 7）。

Table 7: Physical function in Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA

	Study 1			Study 2		
	Week 16			Week 12		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200mg + MTX (N=399)	Placebo + DMARD(s) (N=181)	KEVZARA 150mg + DMARD(s) (N=181)	KEVZARA 200mg + DMARD(s) (N=184)
HAQ-DI						
Change from baseline	-0.30	-0.54	-0.58	-0.29	-0.50	-0.49
Difference from placebo (95% CI) *		-0.24 (-0.31, -0.16)	-0.26 (-0.34, -0.18)		-0.20 (-0.32, -0.09)	-0.21 (-0.33, -0.10)
% of patients with clinically meaningful improvement†	42.5%	53.8%	57.4%	35.9%	47%	51.1%

* Difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + DMARD at Week 16 (Study 1) or Week 12 (Study 2) and 95% confidence interval for that difference.

† Change from baseline greater than 0.3 units

他の健康関連アウトカム

簡易 36 健康調査（SF-36）により全般的な健康状態を評価した。試験 1 及び 2 の 24 週目では、KEVZARA 200 mg + MTX/DMARD（2 週間ごとに 1 回投与）投与群 被験者においても KEVZARA 150 mg + MTX/DMARD（2 週間ごとに 1 回投与）投与群 被験者においても、身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）はプラセボ投与群被験者に比べてベースライン値から大きく改善し、精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）に悪化はみられなかった。KEVZARA 200 mg + MTX/DMARD 投与群の被験者は身体機能、日常役割機能－身体、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能及び心の健康のドメインにおいてプラセボに比べて大きい改善がみられたことを報告した。

16 包装／保管及び取扱い

KEVZARA (sarilumab) 注射剤は、無色から微黄色の液体を充填した単回投与型プレフィルドシリンジとして供給される。

力価	パッケージサイズ	NDC 番号
150 mg/1.14 mL	2 シリンジ/パック	0024-5908-01
200 mg/1.14 mL	2 シリンジ/パック	0024-5910-01

保管及び安定性

36°F～46°F（2°C～8°C）で冷蔵保管すること。凍結してはならない。振ってはならない。

患者／介護者は、KEVZARA を、必要に応じてカートン中で最高 25°C（77°F）の室温で最長 14 日間保管できる。25°C（77°F）以上で保管しないこと。KEVZARA は、冷蔵庫から取り出した後 14 日以内に使用するか、廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

患者に、FDA 承認済みの患者向け添付文書（医薬品ガイド及び使用指示書）を読むよう助言すること。

感染：

本剤により感染に対する患者の抵抗力が低下する可能性があることを患者に知らせること。感染を示唆する症状が現れた場合には、直ちに医師に連絡して確実に迅速な診察及び適切な治療を受けるよう指示すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

消化管穿孔

特に NSAIDs あるいはステロイドを併用した患者では、胃又は腸に裂け目（穿孔）が認められる場合があったことを患者に知らせること。患者に、臨床試験の KEVZARA 投与患者において主に憩室炎の合併症として消化管穿孔が報告されていることを伝えること。重度で持続的な腹痛が現れたときには、直ちに医師に連絡して確実に迅速な診察及び適切な治療を受けるよう患者に指示すること。

過敏症及び重篤なアレルギー反応：

患者による皮下自己注射の自宅使用が適切かどうかを評価すること。患者に、KEVZARA を投与された一部の患者が重篤なアレルギー反応を発現したことを伝えること。患者に、重篤なアレルギー反応の症状が発現したら直ちに医師の診察を受けるよう助言すること。

妊娠登録：

妊娠中に本剤の投与を受けた女性の妊娠の転帰をモニタリングする妊娠中の医薬品使用に関するレジストリがある。 レジストリへの参加を勧めること [特別な患者集団への使用 (8.1) 参照]。

注射手法に関する指示：

患者が知る必要のある新たな情報がある可能性があるので、本剤の使用開始前、また、患者が詰め替え品を入手するたびに、患者及び介護者には、使用指示書を読むように指示すること。

無菌操作及びプレフィルドシリンジの正しい使用法等の適切な皮下投与手技について患者及び介護者に指導すること（使用指示書参照）。

プレフィルドシリンジは使用前 30 分間室温におくこと。シリンジは冷蔵庫から出したあと 14 日以内に使用すること。シリンジの廃棄には針刺し防止用容器を使用し、小児の手の届かない場所に保管すること。患者及び介護者には、手技並びに適切なプレフィルドシリンジの廃棄法を指示するとともに、それらの品目を再使用しないよう注意を促すこと。

REGENERON

SANOFI 

製造者：

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807,
A SANOFI COMPANY
米国ライセンス # 1752

販売者：

sanofi-aventis U.S. LLC、（Bridgewater, NJ 08807）及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
（Tarrytown, NY 10591）

KEVZARA は Sanofi Biotechnology の登録商標である。

©201X Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

発行日：2016 年 10 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kevzara 150 mg solution for injection in pre-filled syringe
Kevzara 150 mg solution for injection in pre-filled pen
Kevzara 200 mg solution for injection in pre-filled syringe
Kevzara 200 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

150 mg solution for injection

Each single-dose pre-filled syringe contains 150 mg sarilumab in 1.14 ml solution (131.6 mg/ml).
Each single-dose pre-filled pen contains 150 mg sarilumab in 1.14 ml solution (131.6 mg/ml).

200 mg solution for injection

Each single-dose pre-filled syringe contains 200 mg sarilumab in 1.14 ml solution (175 mg/ml).
Each single-dose pre-filled pen contains 200 mg sarilumab in 1.14 ml solution (175 mg/ml).

Sarilumab is a human monoclonal antibody selective for the interleukin-6 (IL-6) receptor, produced in Chinese Hamster Ovary cells by recombinant DNA technology.
For the full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

Clear, colourless to pale yellow sterile solution of approximately pH 6.0.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kevzara in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs). Kevzara can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Patients treated with Kevzara should be given the patient alert card.

Posology

The recommended dose of Kevzara is 200 mg once every 2 weeks administered as a subcutaneous injection.

Reduction of dose from 200 mg once every 2 weeks to 150 mg once every 2 weeks is recommended for management of neutropenia, thrombocytopenia, and liver enzyme elevations.

Dose modification:

Treatment with Kevzara should be withheld in patients who develop a serious infection until the infection is controlled.

Initiating treatment with Kevzara is not recommended in patients with a low neutrophil count, i.e., absolute neutrophil count (ANC) less than $2 \times 10^9/L$.

Initiating treatment with Kevzara is not recommended in patients with a platelet count below $150 \times 10^3/\mu L$.

Recommended dose modifications in case of neutropenia, thrombocytopenia, or liver enzyme elevations (see sections 4.4 and 4.8):

Low Absolute Neutrophil Count (see section 5.1)	
Lab Value (cells $\times 10^9/L$)	Recommendation
ANC greater than 1	Current dose of Kevzara should be maintained.
ANC 0.5-1	Treatment with Kevzara should be withheld until $>1 \times 10^9/L$. Kevzara can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.
ANC less than 0.5	Treatment with Kevzara should be discontinued.

Low Platelet Count	
Lab Value (cells $\times 10^3/\mu L$)	Recommendation
50 to 100	Treatment with Kevzara should be withheld until $>100 \times 10^3/\mu L$. Kevzara can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.
Less than 50	If confirmed by repeat testing, treatment with Kevzara should be discontinued.

Liver Enzyme Abnormalities	
Lab Value	Recommendation
ALT > 1 to $3 \times$ Upper Limit of Normal (ULN)	Clinically appropriate dose modification of concomitant DMARDs should be considered.
ALT > 3 to $5 \times$ ULN	Treatment with Kevzara should be withheld until $< 3 \times$ ULN. Kevzara can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.
ALT $> 5 \times$ ULN	Treatment with Kevzara should be discontinued.

Missed dose

If a dose of Kevzara is missed and it has been 3 days or less since the missed dose, the next dose should be administered as soon as possible. The subsequent dose should be administered at the regularly scheduled time. If it has been 4 days or more since the missed dose, the subsequent dose should be administered at the next regularly scheduled time, the dose should not be doubled.

Special Populations

Renal impairment:

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment. Kevzara has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment:

The safety and efficacy of Kevzara have not been studied in patients with hepatic impairment, including patients with positive hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) serology (see section 4.4).

Elderly:

No dose adjustment is required in patients over 65 years of age (see section 4.4).

Paediatric population:

The safety and efficacy of Kevzara in children up to 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of Administration

Subcutaneous use.

The total content (1.14 ml) of the pre-filled syringe/pre-filled pen should be administered as a subcutaneous injection. Injection sites (abdomen, thigh and upper arm) should be rotated with each injection. Kevzara should not be injected into skin that is tender, damaged, or has bruises or scars.

A patient may self-inject Kevzara or the patient's caregiver may administer Kevzara if their healthcare professional determines that it is appropriate. Proper training should be provided to patients and/or caregivers on the preparation and administration of Kevzara prior to use.

For further details on administration of this medicinal product see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients listed in section 6.1.
Active, severe infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability of Kevzara

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Serious infections

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during treatment with Kevzara (see sections 4.2 and 4.8). As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

Kevzara should not be administered in patients with an active infection, including localised infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating Kevzara in patients who have:

- chronic or recurrent infection;
- a history of serious or opportunistic infections;
- HIV infection;
- underlying conditions that may predispose them to infection;
- been exposed to tuberculosis; or
- lived in or travelled to areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses.

Treatment with Kevzara should be withheld if a patient develops a serious infection or an opportunistic infection.

A patient who develops an infection during treatment with Kevzara should also undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, and the patient should be closely monitored.

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving immunosuppressive agents including Kevzara for RA. The most frequently observed serious infections with Kevzara included pneumonia and cellulitis (see section 4.8). Among opportunistic infections, tuberculosis, candidiasis, and pneumocystis were reported with Kevzara. In isolated cases, disseminated rather than localised infections were observed in patients often taking concomitant immunosuppressants such as MTX or corticosteroids, which in addition to RA may predispose them to infections.

Tuberculosis

Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors and tested for latent infection prior to initiating treatment with Kevzara. Patients with latent or active tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating Kevzara. Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of Kevzara in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. When considering anti-tuberculosis therapy, consultation with a physician with expertise in tuberculosis may be appropriate.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of tuberculosis including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

Viral reactivation

Viral reactivation has been reported with immunosuppressive biologic therapies. Cases of herpes zoster were observed in clinical studies with Kevzara. No cases of Hepatitis B reactivation were reported in the clinical studies; however patients who were at risk for reactivation were excluded.

Laboratory parameters

Neutrophil count

Treatment with Kevzara was associated with a higher incidence of decrease in ANC. Decrease in ANC was not associated with higher incidence of infections, including serious infections.

- Initiating treatment with Kevzara is not recommended in patients with a low neutrophil count, i.e., ANC less than $2 \times 10^9/L$. In patients who develop an ANC less than $0.5 \times 10^9/L$, treatment with Kevzara should be discontinued.
- Neutrophil count should be monitored 4 to 8 weeks after start of therapy and according to clinical judgment thereafter. For recommended dose modifications based on ANC results see section 4.2.
- Based on the pharmacodynamics of the changes in ANC, use results obtained at the end of the dosing interval when considering dose modification (see section 5.1).

Platelet count

Treatment with Kevzara was associated with a reduction in platelet counts in clinical studies.

Reduction in platelets was not associated with bleeding events (see section 4.8).

- Initiating treatment with Kevzara is not recommended in patients with a platelet count below $150 \times 10^3/\mu L$. In patients who develop a platelet count less than $50 \times 10^3/\mu L$, treatment with Kevzara should be discontinued.
- Platelet count should be monitored 4 to 8 weeks after start of therapy and according to clinical judgment thereafter. For recommended dose modifications based on platelet counts see section 4.2.

Liver enzymes

Treatment with Kevzara was associated with a higher incidence of transaminase elevations. These elevations were transient and did not result in any clinically evident hepatic injury in clinical studies (see section 4.8). Increased frequency and magnitude of these elevations were observed when potentially hepatotoxic medicinal products (e.g., MTX) were used in combination with Kevzara.

Initiating treatment with Kevzara is not recommended in patients with elevated transaminases, ALT or AST greater than $1.5 \times ULN$. In patients who develop elevated ALT greater than $5 \times ULN$, treatment with Kevzara should be discontinued (see section 4.2).

ALT and AST levels should be monitored 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. When clinically indicated, consider other liver function tests such as bilirubin. For recommended dose modifications based on transaminase elevations see section 4.2.

Lipid abnormalities

Lipid levels may be reduced in patients with chronic inflammation. Treatment with Kevzara was associated with increases in lipid parameters such as LDL cholesterol, HDL cholesterol, and/or triglycerides (see section 4.8).

Lipid parameters should be assessed approximately 4 to 8 weeks following initiation of treatment with Kevzara, then at approximately 6 month intervals.

Patients should be managed according to clinical guidelines for the management of hyperlipidaemia.

Gastrointestinal perforation

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical studies, primarily as complications of diverticulitis. Use Kevzara with caution in patients with previous history of intestinal ulceration or diverticulitis. Patients presenting with new onset abdominal symptoms such as persistent pain with fever should be evaluated promptly (see section 4.8).

Malignancies

Treatment with immunosuppressants may result in an increased risk of malignancies. The impact of treatment with Kevzara on the development of malignancies is not known but malignancies were reported in clinical studies (see section 4.8).

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in association with Kevzara (see section 4.8). Injection site rash, rash, and urticaria were the most frequent hypersensitivity reactions. Patients should be advised to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of a hypersensitivity reaction. If anaphylaxis or other hypersensitivity reaction occurs, administration of Kevzara should be stopped immediately. Kevzara should not be administered to patients with known hypersensitivity to sarilumab (see section 4.3).

Hepatic impairment

Treatment with Kevzara is not recommended in patients with active hepatic disease or hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.8).

Vaccinations

Avoid concurrent use of live vaccines as well as live attenuated vaccines during treatment with Kevzara as clinical safety has not been established. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving Kevzara. Prior to initiating Kevzara, it is recommended that all patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines. The interval between live vaccinations and initiation of Kevzara therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents (see section 4.5).

Cardiovascular risk

RA patients have an increased risk for cardiovascular disorders and risk factors (e.g. hypertension, hyperlipidaemia) should be managed as part of usual standard of care.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Sarilumab exposure was not affected when coadministered with MTX based on the population pharmacokinetic analyses and across study comparisons. MTX exposure is not expected to be changed by sarilumab coadministration; however, no clinical data was collected. Kevzara has not been

investigated in combination with Janus kinase (JAK) inhibitors or biological DMARDs such as Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonists.

Various *in vitro* and limited *in vivo* human studies have shown that cytokines and cytokine modulators can influence the expression and activity of specific cytochrome P450 (CYP) enzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4) and therefore have the potential to alter the pharmacokinetics of concomitantly administered medicinal products that are substrates of these enzymes. Elevated levels of interleukin-6 (IL-6) may down-regulate CYP activity such as in patients with RA and hence increase drug levels compared to subjects without RA. Blockade of IL-6 signalling by IL-6R α antagonists such as sarilumab might reverse the inhibitory effect of IL-6 and restore CYP activity, leading to altered medicinal products concentrations.

The modulation of IL-6 effect on CYP enzymes by sarilumab may be clinically relevant for CYP substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation or discontinuation of Kevzara in patients being treated with CYP substrate medicinal products, therapeutic monitoring of effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., theophylline) should be performed and the individual dose of the medicinal product should be adjusted as needed.

Caution should be exercised in patients who start Kevzara treatment while on therapy with CYP3A4 substrates (e.g., oral contraceptives or statins), as Kevzara may reverse the inhibitory effect of IL-6 and restore CYP3A4 activity, leading to decreased exposure and activity of CYP3A4 substrate. (see section 5.2). Interaction of sarilumab with substrates of other CYPs (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) has not been studied.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception during and up to 3 months after treatment.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of sarilumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Kevzara should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with sarilumab.

Breast-feeding

It is unknown whether sarilumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. The excretion of sarilumab in milk has not been studied in animals (see section 5.3). Because IgG1 are excreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue sarilumab therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No data are available on the effect of sarilumab on human fertility. Animal studies showed no impairment of male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kevzara has no or negligible influence on the ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions observed with Kevzara in clinical studies were neutropenia, increased ALT, injection site erythema, upper respiratory infections, and urinary tract infections. The most common serious adverse reactions were infections (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of Kevzara in combination with DMARDs was evaluated based on data from seven clinical studies, of which two were placebo-controlled, consisting of 2887 patients (long-term safety population). Of these, 2170 patients received Kevzara for at least 24 weeks, 1546 for at least 48 weeks, 1020 for at least 96 weeks, and 624 for at least 144 weeks.

The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: ADRs in controlled clinical studies

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Infections and Infestations	Common	Upper respiratory tract infection
		Urinary tract infection
		Nasopharyngitis
		Oral herpes
Blood and Lymphatic System Disorders	Very Common	Neutropenia
	Common	Thrombocytopenia
Metabolism and Nutrition Disorders	Common	Hypercholesterolemia
		Hypertriglyceridemia
Hepatobiliary Disorders	Common	Transaminases increased
General Disorders and Administration Site Conditions	Common	Injection site erythema
		Injection site pruritus

Description of selected adverse reactions

Infections

In the placebo-controlled population, the rates of infections were 84.5, 81.0, and 75.1 events per 100 patient-years, in the 200 mg and 150 mg Kevzara + DMARDs and placebo + DMARDs groups respectively. The most commonly reported infections (5% to 7% of patients) were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and nasopharyngitis. The rates of serious infections were 4.3, 3.0, and 3.1 events per 100 patient-years, in the 200 mg, 150 mg Kevzara + DMARDs, and placebo + DMARDs groups, respectively.

In the Kevzara +DMARDs long-term safety population, the rates of infections and serious infection were 57.3 and 3.4 events per 100-patient years, respectively.

The most frequently observed serious infections included pneumonia and cellulitis. Cases of opportunistic infection have been reported (see section 4.4).

The overall rates of infections and serious infections in the Kevzara monotherapy population were consistent with rates in the Kevzara + DMARDs population.

Gastrointestinal perforation

In the placebo-controlled population, one patient on Kevzara therapy experienced a gastrointestinal (GI) perforation (0.11 events per 100 patient-years). In the Kevzara + DMARDs long-term safety population, the rate of GI perforations was 0.14 events per 100 patient-years.

Reports of gastrointestinal perforation were primarily reported as complications of diverticulitis including lower GI perforation and abscess. Most patients who developed gastrointestinal perforations were taking concomitant nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate. The contribution of these concomitant medications relative to Kevzara in the development of gastrointestinal perforations is not known (see section 4.4).

There were no reports of gastrointestinal perforation in the Kevzara monotherapy population.

Hypersensitivity reactions

In the placebo-controlled population, the proportion of patients who discontinued treatment due to hypersensitivity reactions was higher among those treated with Kevzara (0.9% in 200 mg group, 0.5% in 150 mg group) than placebo (0.2%). The rates of discontinuations due to hypersensitivity in the Kevzara + DMARDs long-term safety population and the Kevzara monotherapy population were consistent with the placebo-controlled population. In the placebo-controlled population, 0.2% of the patients treated with Kevzara 200 mg q2w + DMARD reported serious adverse events of hypersensitivity reactions, and none from Kevzara 150 mg q2w + DMARD group.

Injection site reactions

In the placebo-controlled population, injection site reactions were reported in 9.5%, 8%, and 1.4% of patients receiving Kevzara 200 mg, 150 mg, and placebo respectively. These injection site reactions (including erythema and pruritus) were mild in severity for the majority of patients. Two patients on Kevzara (0.2%) discontinued treatment due to injection site reactions.

Laboratory abnormalities

To allow for a direct comparison of frequency of laboratory abnormalities between placebo and active treatment, data from weeks 0-12 were used as this was prior to patients being permitted to switch from placebo to Kevzara.

Neutrophil count

Decreases in neutrophil counts below $1 \times 10^9/L$ occurred in 6.4% and 3.6% of patients in the 200 mg and 150 mg Kevzara + DMARDs group, respectively, compared to no patients in the placebo + DMARDs group. Decreases in neutrophil counts below $0.5 \times 10^9/L$ occurred in 0.8% and 0.6% of patients in the 200 mg and 150 mg Kevzara + DMARDs groups, respectively. In patients experiencing a decrease in absolute neutrophil count (ANC), modification of treatment regimen such as interruption of Kevzara or reduction in dose resulted in an increase or normalization of ANC (see section 4.2). Decrease in ANC was not associated with higher incidence of infections, including serious infections.

In the Kevzara + DMARDs long-term safety population and the Kevzara monotherapy population, the observations on neutrophil counts were consistent with those seen in the placebo-controlled population (see section 4.4).

Platelet count

Decreases in platelet counts below $100 \times 10^3/\mu L$ occurred in 1.2% and 0.6% of patients on 200 mg and 150 mg Kevzara + DMARDs, respectively, compared to no patients on placebo + DMARDs.

In the Kevzara + DMARDs long-term safety population and the Kevzara monotherapy population, the observations on platelet counts were consistent with those seen in the placebo-controlled population.

There were no bleeding events associated with decreases in platelet count.

Liver enzymes

Liver enzyme abnormalities are summarised in Table 2. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as interruption of Kevzara or reduction in dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes (see section 4.2). These elevations were not associated with clinically relevant increases in direct bilirubin, nor were they associated with clinical evidence of hepatitis or hepatic insufficiency (see section 4.4).

Table 2: Incidence of liver enzyme abnormalities in controlled clinical studies

	Placebo + DMARD N = 661	Kevzara 150 mg + DMARD N = 660	Kevzara 200 mg + DMARD N = 661	Kevzara Monotherapy Any Dose N = 467
AST				
>3 x ULN – 5 x ULN	0%	1.2%	1.1%	1.1%
>5 x ULN	0%	0.6%	0.2%	0%
ALT				
>3 x ULN – 5 x ULN	0.6%	3.2%	2.4%	1.9%
>5 x ULN	0%	1.1%	0.8%	0.2%

Lipids

Lipid parameters (LDL, HDL, and triglycerides) were first assessed at 4 weeks following initiation of Kevzara+ DMARDs in the placebo-controlled population. At Week 4 the mean LDL increased by 14 mg/dL; mean triglycerides increased by 23 mg/dL; and mean HDL increased by 3 mg/dL. After Week 4 no additional increases were observed. There were no meaningful differences between doses.

In the Kevzara + DMARDs long-term safety population and the Kevzara monotherapy population, the observations in lipid parameters were consistent with those seen in the placebo-controlled population.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with Kevzara.

In the placebo-controlled population, 4.0%, 5.6%, and 2.0% of patients treated with Kevzara 200 mg + DMARDs, Kevzara 150 mg + DMARDs and placebo + DMARDs respectively, exhibited a positive response in the anti-drug antibody (ADA) assay. Positive responses in the neutralizing antibody (NAb) assay were detected in 1.0%, 1.6%, and 0.2% of patients on Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg, and placebo respectively.

In the Kevzara monotherapy population, observations were consistent with the Kevzara + DMARDs population.

Anti Drug Antibody (ADA) formation may affect pharmacokinetics of Kevzara. No correlation was observed between ADA development and either loss of efficacy or adverse events.

The detection of an immune response is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assays used and testing conditions. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Kevzara with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Malignancies

In the placebo-controlled population, malignancies occurred at the same rate in patients receiving either Kevzara + DMARDs or placebo + DMARDs (1.0 events per 100 patient-years).

In the Kevzara + DMARDs long-term safety population and the Kevzara monotherapy population, the rates of malignancies were consistent with the rate observed in the placebo-controlled population (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There are limited data available on overdose with Kevzara. There is no specific treatment for Kevzara overdose. In the event of an overdose, the patient should be closely monitored, treated symptomatically, and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Interleukin inhibitors, ATC code: L04AC14

Mechanism of action

Sarilumab is a human monoclonal antibody (IgG1 subtype) that specifically binds to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (IL-6R α), and inhibits IL-6-mediated signalling which involves ubiquitous signal-transducing glycoprotein 130 (gp130) and the Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT-3).

In functional human cell-based assays, sarilumab was able to block the IL-6 signalling pathway, measured as STAT-3 inhibition, only in the presence of IL-6.

IL-6 is a pleiotropic cytokine that stimulates diverse cellular responses such as proliferation, differentiation, survival, and apoptosis and can activate hepatocytes to release acute-phase proteins, including C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A. Elevated levels of IL-6 are found in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and play an important role in both the pathologic inflammation and joint destruction which are hallmarks of RA. IL-6 is involved in diverse physiological processes such as migration and activation of T-cells, B-cells, monocytes, and osteoclasts leading to systemic inflammation, synovial inflammation, and bone erosion in patients with RA.

The activity of sarilumab in reducing inflammation is associated with laboratory changes such as decrease in ANC and elevation in lipids (see section 4.4).

Pharmacodynamic effects

Following single-dose subcutaneous (SC) administration of sarilumab 200 mg and 150 mg in patients with RA rapid reduction of CRP levels was observed. Levels were reduced to normal as early as 4 days after treatment initiation. Following single-dose sarilumab administration, in patients with RA, ANC decreased to the nadir between 3 to 4 days and thereafter recovered towards baseline (see section 4.4). Treatment with sarilumab resulted in decreases in fibrinogen and serum amyloid A, and increases in haemoglobin and serum albumin.

Clinical efficacy

The efficacy and safety of Kevzara were assessed in three randomised, double-blind, controlled multicentre studies (MOBILITY and TARGET were placebo-controlled studies and MONARCH was an active comparator-controlled study) in patients older than 18 years with moderately to severely active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline.

Placebo-controlled studies

MOBILITY evaluated 1197 patients with RA who had inadequate clinical response to MTX. Patients received Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg, or placebo every 2 weeks with concomitant MTX. The primary endpoints were the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 24, changes from baseline in Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) score at Week 16, and change from baseline in van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) at Week 52.

TARGET evaluated 546 patients with RA who had an inadequate clinical response or were intolerant to one or more TNF- α antagonists. Patients received Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg, or placebo every 2 weeks with concomitant conventional DMARDs (cDMARDs). The primary endpoints were the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 24 and the changes from baseline HAQ-DI score at Week 12.

Clinical response

The percentages of Kevzara + DMARDs-treated patients achieving ACR20, ACR50, and ACR70 responses in MOBILITY and TARGET are shown Table 3. In both studies, patients treated with either 200 mg or 150 mg of Kevzara + DMARDs every two weeks had higher ACR20, ACR50, and ACR70 response rates versus placebo-treated patients at Week 24. These responses persisted through 3 years of therapy in an open-label extension study.

In MOBILITY, a greater proportion of patients treated with Kevzara 200 mg or 150 mg every two weeks plus MTX achieved remission, defined as Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein (DAS28-CRP) < 2.6 compared with placebo + MTX at Week 52. Results at 24 weeks in TARGET were similar to the results at 52 weeks in MOBILITY (see Table 3).

Table 3: Clinical Response at Weeks 12, 24, and 52 in Placebo-Controlled Studies, MOBILITY and TARGET

	Percentage of Patients					
	MOBILITY			TARGET		
	MTX Inadequate Responders			TNF Inhibitor Inadequate Responders		
	Placebo + MTX N = 398	Kevzara 150 mg + MTX N = 400	Kevzara 200 mg + MTX N = 399	Placebo + cDMA RDs [*] N = 181	Kevzara 150 mg + cDMARD ^s N = 181	Kevzara 200 mg + cDMARD ^s N = 184
Week 12						
DAS28-CRP remission (< 2.6)	4.8%	18.0% ^{†††}	23.1% ^{†††}	3.9%	17.1% ^{†††}	17.9% ^{†††}
ACR20	34.7%	54.0% ^{†††}	64.9% ^{†††}	37.6%	54.1% [†]	62.5% ^{†††}
ACR50	12.3%	26.5% ^{†††}	36.3% ^{†††}	13.3%	30.4% ^{†††}	33.2% ^{†††}
ACR70	4.0%	11.0% ^{††}	17.5% ^{†††}	2.2%	13.8% ^{†††}	14.7% ^{†††}
Week 24						
DAS28-CRP remission (< 2.6)	10.1%	27.8% ^{†††}	34.1% ^{†††}	7.2%	24.9% ^{†††}	28.8% ^{†††}
ACR20[‡]	33.4%	58.0% ^{†††}	66.4% ^{†††}	33.7%	55.8% ^{†††}	60.9% ^{†††}
ACR50	16.6%	37.0% ^{†††}	45.6% ^{†††}	18.2%	37.0% ^{†††}	40.8% ^{†††}
ACR70	7.3%	19.8% ^{†††}	24.8% ^{†††}	7.2%	19.9% ^{††}	16.3% [†]
Week 52						
DAS28-CRP remission (< 2.6)	8.5%	31.0% ^{†††}	34.1% ^{†††}	NA [§]	NA [§]	NA [§]
ACR20	31.7%	53.5% ^{†††}	58.6% ^{†††}			
ACR50	18.1%	40.0% ^{†††}	42.9% ^{†††}			
ACR70	9.0%	24.8%	26.8%			
Major clinical response[¶]	3.0%	12.8% ^{†††}	14.8% ^{†††}			

^{*} cDMARDs in TARGET included MTX, sulfasalazine, leflunomide and hydroxychloroquine

[†] p-value <0.01 for difference from placebo

^{††} p-value <0.001 for difference from placebo

^{†††} p-value <0.0001 for difference from placebo

[‡] Primary endpoint

[§] NA=Not Applicable as TARGET was a 24-week study

[¶] Major clinical response = ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period

In both MOBILITY and TARGET, higher ACR20 response rates were observed within 2 weeks compared to placebo and were maintained for the duration of the studies (see Figures 1 and 2).

Figure 1: Percent of ACR20 Response by Visit for MOBILITY

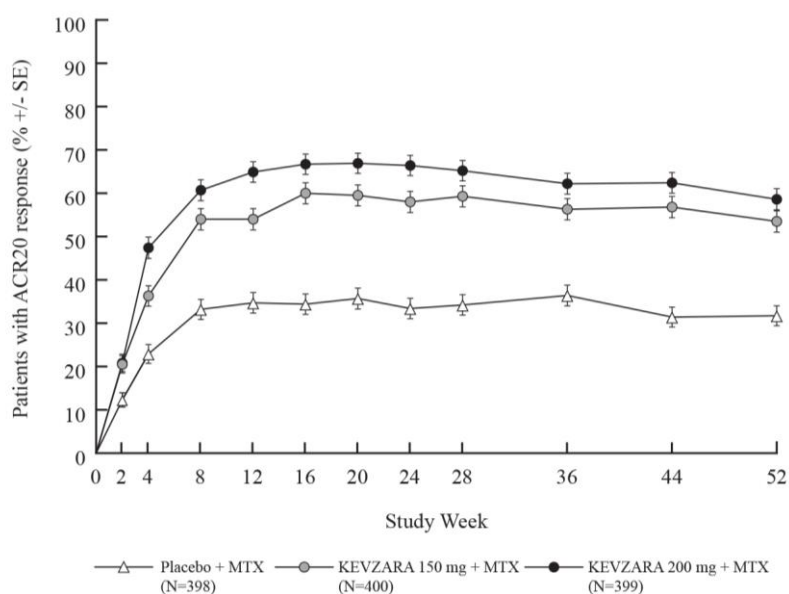
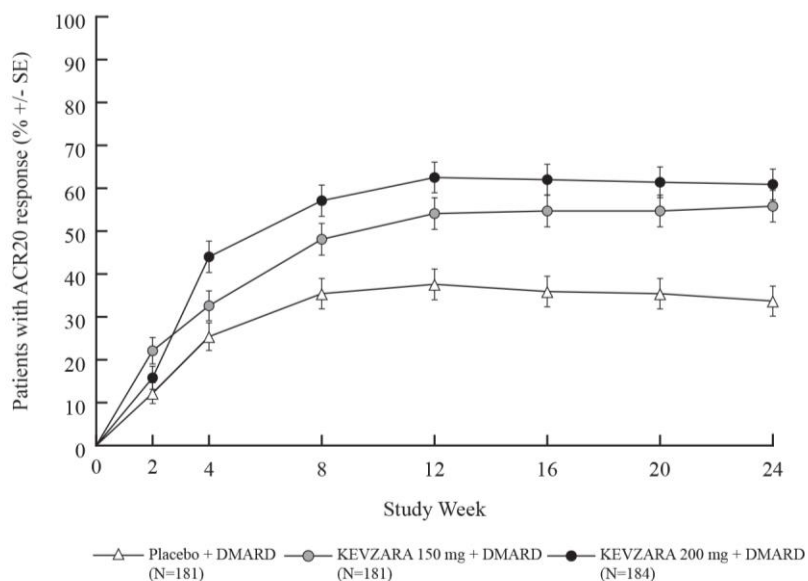


Figure 2: Percent of ACR20 Response by Visit for TARGET



The results of the components of the ACR response criteria at Week 24 for MOBILITY and TARGET are shown in Table 4. Results at 52 weeks in MOBILITY were similar to the results at 24 weeks for TARGET.

Table 4: Mean reductions from baseline to Week 24 in components of ACR score

Component (range)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg q2w* + MTX (N = 399)	Placebo + cDMARDs (N = 181)	KEVZARA 150 mg q2w* + cDMARDs (N = 181)	KEVZARA 200 mg q2w* + cDMARDs (N = 184)
Tender Joints (0-68)	-14.38	-19.25 ^{†††}	-19.00 ^{†††}	-17.18	-17.30 [†]	-20.58 ^{†††}
Swollen Joints (0-66)	-8.70	-11.84 ^{†††}	-12.43 ^{†††}	-12.12	-13.04 ^{††}	-14.03 ^{†††}
Pain VAS[†] (0-100 mm)	-19.43	-30.75 ^{†††}	-34.35 ^{†††}	-27.65	-36.28 ^{††}	-39.60 ^{†††}
Physician global VAS[‡] (0-100 mm)	-32.04	-40.69 ^{†††}	-42.65 ^{†††}	-39.44	-45.09 ^{†††}	-48.08 ^{†††}
Patient global VAS[‡] (0-100 mm)	-19.55	-30.41 ^{†††}	-35.07 ^{†††}	-28.06	-33.88 ^{††}	-37.36 ^{†††}
HAQ-DI (0-3)	-0.43	-0.62 ^{†††}	-0.64 ^{†††}	-0.52	-0.60 [†]	-0.69 ^{††}
CRP	-0.14	-13.63 ^{†††}	-18.04 ^{†††}	-5.21	-13.11 ^{†††}	-29.06 ^{†††}

* q2w = every 2 weeks

‡ Visual analogue scale

† p-value <0.01 for difference from placebo

†† p-value <0.001 for difference from placebo

††† p-value <0.0001 for difference from placebo

Radiographic response

In MOBILITY, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score, and joint space narrowing score at Week 52. Radiographs of hands and feet were obtained at baseline, 24 weeks, and 52 weeks and scored independently by at least two well-trained readers who were blinded to treatment group and visit number.

Both doses of Kevzara + MTX were superior to placebo + MTX in the change from baseline in mTSS at 24 and 52 weeks (see Table 5). Less progression of both erosion and joint space narrowing scores at 24 and 52 weeks was reported in the sarilumab treatment groups compared to the placebo group.

Treatment with Kevzara + MTX was associated with significantly less radiographic progression of structural damage as compared with placebo. At Week 52, 55.6% of patients receiving Kevzara 200 mg and 47.8% of patients receiving Kevzara 150 mg had no progression of structural damage (as defined by a change in the TSS of zero or less) compared with 38.7% of patients receiving placebo.

Treatment with Kevzara 200 mg and 150 mg + MTX inhibited the progression of structural damage by 91% and 68%, respectively, compared to placebo + MTX at Week 52.

The efficacy of sarilumab with concomitant DMARDs on inhibition of radiographic progression that was assessed as part of the primary endpoints at Week 52 in MOBILITY was sustained up to three years from the start of treatment.

Table 5: Mean Radiographic Change from Baseline at Week 24 and Week 52 in MOBILITY

	MOBILITY		
	MTX Inadequate Responders		
	Placebo + MTX (N = 398)	Kevzara 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	Kevzara 200 mg q2w* + MTX (N = 399)
Mean change at Week 24			
Modified Total Sharp Score (mTSS)	1.22	0.54 [†]	0.13 ^{††}
Erosion score (0-280)	0.68	0.26 [†]	0.02 ^{††}
Joint space narrowing score	0.54	0.28	0.12 [†]
Mean change at Week 52			
Modified Total Sharp Score (mTSS) [‡]	2.78	0.90 ^{††}	0.25 ^{††}
Erosion score (0-280)	1.46	0.42 ^{††}	0.05 ^{††}
Joint space narrowing score	1.32	0.47 [†]	0.20 ^{††}

* q2w=every two weeks

[†] p-value <0.001

^{††} p-value <0.0001

[‡] Primary end point

Physical function response

In MOBILITY and TARGET, physical function and disability were assessed by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Patients receiving Kevzara 200 mg or 150 mg + DMARDs every two weeks demonstrated greater improvement from baseline in physical function compared to placebo at Week 16 and Week 12 in MOBILITY and TARGET, respectively.

MOBILITY demonstrated significant improvement in physical function, as measured by the HAQ-DI at Week 16 compared to placebo (-0.58, -0.54, and -0.30 for Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX, and placebo + MTX, every two weeks, respectively). TARGET demonstrated significant improvement in HAQ-DI scores at Week 12 compared to placebo (-0.49, -0.50, and -0.29 for Kevzara 200 mg + DMARDs, Kevzara 150 mg + DMARDs, and placebo + DMARDs, every two weeks, respectively).

In MOBILITY, the improvement in physical functioning as measured by HAQ-DI was maintained up to Week 52 (-0.75, -0.71, and -0.46 for Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX, and placebo + MTX treatment groups, respectively).

Patients treated with Kevzara + MTX (47.6% in the 200 mg treatment group and 47.0% in the 150 mg treatment group) achieved a clinically relevant improvement in HAQ-DI (change from baseline of ≥ 0.3 units) at Week 52 compared to 26.1% in the placebo + MTX treatment group.

Patient reported outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). In MOBILITY and TARGET, patients receiving Kevzara 200 mg + DMARDs every two weeks or Kevzara 150 mg + DMARDs every two weeks demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo + DMARDs in physical component summary (PCS) and no worsening on the mental component summary (MCS) at Week 24. Patients receiving Kevzara 200 mg + DMARDs reported greater improvement relative to placebo in the domains of *Physical Functioning*, *Role Physical*, *Bodily Pain*, *General Health Perception*, *Vitality*, *Social Functioning*, and *Mental Health*.

Fatigue was assessed by the FACIT-Fatigue scale. In MOBILITY and TARGET, patients receiving sarilumab 200 mg + DMARDs every two weeks or sarilumab 150 mg + DMARDs every two weeks demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo + DMARDs.

Active Comparator-controlled Study

MONARCH was a 24 –week randomised double-blind, double-dummy study that compared Kevzara 200 mg monotherapy with adalimumab 40 mg monotherapy administered subcutaneously every two weeks in 369 patients with moderately to severely active RA who were inappropriate for treatment with MTX including those who were intolerant of or inadequate responders to MTX.

Kevzara 200 mg was superior to adalimumab 40 mg in reducing disease activity and improving physical function, with more patients achieving clinical remission over 24 weeks (see Table 6).

Table 6: Efficacy results for MONARCH

	Adalimumab 40 mg q2w* (N=185)	Kevzara 200 mg q2w (N=184)
DAS28-ESR (primary endpoint) p-value versus adalimumab	-2.20 (0.106)	-3.28 (0.105) < 0.0001
DAS28-ESR remission (< 2.6), n (%) p-value versus adalimumab	13 (7.0%)	49 (26.6%) < 0.0001
ACR20 response, n (%) p-value versus adalimumab	108 (58.4%)	132 (71.7%) 0.0074
ACR50 response, n (%) p-value versus adalimumab	55 (29.7%)	84 (45.7%) 0.0017
ACR70 response, n (%) p-value versus adalimumab	22 (11.9%)	43 (23.4%) 0.0036
HAQ-DI p-value versus adalimumab	-0.43(0.045)	-0.61(0.045) 0.0037

*Includes patients who increased the frequency of dosing of adalimumab 40 mg to every week because of an inadequate response

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Kevzara (sarilumab) in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic arthritis (including rheumatoid arthritis, spondylarthritis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of sarilumab were characterised in 2186 patients with RA treated with sarilumab which included 751 patients treated with 150 mg and 891 patients treated with 200 mg subcutaneous doses every two weeks for up to 52 weeks.

Absorption

The absolute bioavailability for sarilumab after SC injection was estimated to be 80% by population PK analysis. The median t_{max} after a single subcutaneous dose was observed in 2 to 4 days. After multiple dosing of 150 to 200 mg every two weeks, steady state was reached in 12 to 16 weeks with a 2- to 3-fold accumulation compared to single dose exposure.

For the 150 mg every two weeks dose regimen, the estimated mean ($\pm$ standard deviation, SD) steady-state area under curve (AUC), C_{min} , and C_{max} of sarilumab were 210 ± 115 mg.day/L, 6.95 ± 7.60 mg/L, and 20.4 ± 8.27 mg/L, respectively.

For the 200 mg every two weeks dose regimen, the estimated mean ($\pm$ SD) steady-state AUC, C_{min} and C_{max} of sarilumab were 396 ± 194 mg.day/L, 16.7 ± 13.5 mg/L, and 35.4 ± 13.9 mg/L, respectively.

In a usability study sarilumab exposure after 200 mg Q2W was slightly higher ($C_{\max} + 24\text{-}34\%$, $AUC_{(0-2w)} + 7\text{-}21\%$) after use of a pre-filled pen compared to the pre-filled syringe.

Distribution

In patients with RA, the apparent volume of distribution at steady state was 8.3 L.

Biotransformation

The metabolic pathway of sarilumab has not been characterised. As a monoclonal antibody sarilumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Elimination

Sarilumab is eliminated by parallel linear and non-linear pathways. At higher concentrations, the elimination is predominantly through the linear, non-saturable proteolytic pathway, while at lower concentrations, non-linear saturable target-mediated elimination predominates. These parallel elimination pathways result in an initial half-life of 8 to 10 days, and at steady-state an effective half-life of 21 days is estimated.

After the last steady state dose of 150 mg and 200 mg sarilumab, the median times to non-detectable concentration are 30 and 49 days, respectively.

Monoclonal antibodies are not eliminated via renal or hepatic pathways.

Linearity/non-linearity

A more than dose-proportional increase in pharmacokinetic exposure was observed in patients with RA. At steady state, exposure over the dosing interval measured by AUC increased approximately 2-fold with a 1.33-fold increase in dose from 150 to 200 mg every two weeks.

Interactions with CYP450 substrates

Simvastatin is a CYP3A4 and OATP1B1 substrate. In 17 patients with RA, one week following a single 200-mg subcutaneous administration of sarilumab, exposure of simvastatin and simvastatin acid decreased by 45% and 36%, respectively (see section 4.5).

Special populations

Age, gender, ethnicity and body weight

Population pharmacokinetic analyses in adult patients with RA (ranging in age from 18 to 88 years with 14% over 65 years) showed that age, gender and race did not meaningfully influence the pharmacokinetics of sarilumab.

Body weight influenced the pharmacokinetics of sarilumab. In patients with higher body weight (>100 Kg) both 150 mg and 200 mg doses demonstrated efficacy; however, patients weighing >100 Kg had greater therapeutic benefit with the 200 mg dose.

Renal impairment

No formal study of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of sarilumab was conducted. Mild to moderate renal impairment did not affect the pharmacokinetics of sarilumab. No dosage adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment. Patients with severe renal impairment were not studied.

Hepatic impairment

No formal study of the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of sarilumab was conducted (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on repeated-dose toxicity studies, carcinogenic risk assessment and reproductive and developmental toxicity studies.

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenicity potential of sarilumab. The weight of evidence for IL-6R α inhibition mainly indicates anti-tumour effects mediated by multiple mechanisms predominantly involving STAT-3 inhibition. *In vitro* and *in vivo* studies with sarilumab using human tumour cell lines showed inhibition of STAT-3 activation and inhibition of tumour growth in human tumour xenograft animal models.

Fertility studies conducted in male and female mice using a murine surrogate antibody against mouse IL-6R α showed no impairment of fertility.

In an enhanced pre-/postnatal developmental toxicity study, pregnant Cynomolgus monkeys were administered sarilumab once-weekly intravenously from early gestation to natural birth (approximately 21 weeks) Maternal exposure up to approximately 83 times the human exposure based on AUC after subcutaneous doses of 200 mg every 2 weeks, did not cause any maternal or embryo-fetal effects. Sarilumab had no effect on maintenance of pregnancy or on the neonates evaluated up to 1 month after birth in body weight measurements, in parameters of functional or morphological development including skeletal evaluations, in immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes, and in microscopic evaluations. Sarilumab was detected in the serum of neonates up to 1 month. The excretion of sarilumab in Cynomolgus monkey's milk has not been studied.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Arginine
Polysorbate 20
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

Once removed from the refrigerator, Kevzara should be administered within 14 days and should not be stored above 25 °C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

Store pre-filled syringe/pre-filled pen in the original carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

All presentations contain a 1.14 ml solution in a syringe (type 1 glass) equipped with a stainless steel staked needle and an elastomer plunger stopper.

Pre-filled syringe 150 mg:

The single-use pre-filled syringe has a styrene-butadiene elastomer needle cap and is equipped with a white polystyrene plunger rod and a light-orange polypropylene finger flange.

Pre-filled syringe 200 mg:

The single-use pre-filled syringe has a styrene-butadiene elastomer needle cap and is equipped with a white polystyrene plunger rod and a dark-orange polypropylene finger flange.

Pre-filled pen 150 mg:

The syringe components are pre-assembled into a single-use pre-filled pen with a yellow needle cover and light-orange cap.

Pre-filled pen 200 mg:

The syringe components are pre-assembled into a single-use pre-filled pen with a yellow needle cover and dark-orange cap.

Pack sizes:

- 2 pre-filled syringes
- Multipack containing 6 (3 packs of 2) pre-filled syringes
- 2 pre-filled pens
- Multipack containing 6 (3 packs of 2) pre-filled pens

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The pre-filled syringe/pre-filled pen should be inspected before use. The solution should not be used if it is cloudy, discoloured, or contains particles, or if any part of the device appears to be damaged.

After removing the pre-filled syringe/pre-filled pen from the refrigerator, it should be allowed to reach room temperature (<25°C) before injecting Kevzara.

Comprehensive instructions for the administration of Kevzara in a pre-filled syringe/pre-filled pen are given in the package leaflet.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. After use, place the pre-filled syringe/ pre-filled pen into a puncture-resistant container and discard as required by local regulations. Do not recycle the container. Keep the container out of sight and reach of children.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/17/1196/001
EU/1/17/1196/002
EU/1/17/1196/003
EU/1/17/1196/004
EU/1/17/1196/005
EU/1/17/1196/006

EU/1/17/1196/007
EU/1/17/1196/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧表

※ 最新の添付文書を参照してください。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	ケブザラ皮下注 150mg シリンジ ケブザラ皮下注 200mg シリンジ ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター	アクテムラ皮下注 162mg シリンジ アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター
会社名	サノフィ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	201〇年〇月〇日	2013 年 3 月 25 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	〇〇、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注 1)} 注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること
構造式	サリルマブは、ヒトインターロイキン-6 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サリルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質
剤形・含量	150mg シリンジ(1.14mL)又は 150mg オートインジェクター（1.14mL）中、サリルマブ（遺伝子組換え）150 mg 含有 200mg シリンジ(1.14mL)又は 200mg オートインジェクター（1.14mL）中、サリルマブ（遺伝子組換え）200 mg 含有	1 シリンジ（0.9mL）又はオートインジェクター（0.9mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）162mg 含有
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	○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）
効能又は効果に関連する使用上の注意	過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。	過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法及び用量	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回 150mgに減量すること。	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。
用法及び用量に関連する使用上の注意	1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照] 2. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。[「適用上の注意」の項参照] 3. 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] 4. 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。	1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。 2. 1回に本剤の全量を使用すること。 3. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照） 4. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
警告	1. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] 2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。 3. 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。[〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項参照] 4. 本剤についての十分な知識と関節リウマチの知識・治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。	1. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。 3. 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチの治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。] 2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。] 2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕 (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (5) 腸管憩室のある患者〔「重大な副作用」の項参照〕 (6) 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 (2) 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、痒痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕 (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照） (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 (2) 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、痒痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (4) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\mu\text{L}$）は、投与を開始しないこと。 3) 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。 (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。 (6) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化	現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (4) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\mu\text{L}$）は、投与を開始しないこと。 3) 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。 (5) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 (6) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	の徴候や症状の発現に注意すること。 (7) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するように説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。 (8) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。 (9) 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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヶ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床	を指導すること。 (7) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するように説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。 (8) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。 (9) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。 (10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヶ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。 (11) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 (12) 自己投与における注意 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。 3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。	上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。 (11) 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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。 (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。 (13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 (14) 本剤の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから、本剤で十分な効果が認められない場合には、点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること（【臨床成績】の項参照）。 (15) 自己投与における注意 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。 3) 使用済みの注射器を再使用しないよう

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）						
		に患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。						
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>CYP3A4 基質 経口避妊薬、 シンバスタチン、ミダゾラム等</td><td>CYP3A4 基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。</td><td>リウマチ患者では IL-6 値の上昇に伴い CYP 活性が下方制御を受け、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などの IL-6Rα 受容体阻害剤により IL-6 シグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 基質 経口避妊薬、 シンバスタチン、ミダゾラム等	CYP3A4 基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リウマチ患者では IL-6 値の上昇に伴い CYP 活性が下方制御を受け、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などの IL-6R α 受容体阻害剤により IL-6 シグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3A4 基質 経口避妊薬、 シンバスタチン、ミダゾラム等	CYP3A4 基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リウマチ患者では IL-6 値の上昇に伴い CYP 活性が下方制御を受け、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などの IL-6R α 受容体阻害剤により IL-6 シグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。						

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	4. 副作用 国内における関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象症例 325 例中、副作用は 217 例（66.8%）に発現し、主な副作用は、鼻咽頭炎 43 例（13.2%）、好中球減少症 40 例（12.3%）、注射部位紅斑 28 例（8.6%）、口内炎 17 例（5.2%）等であった。（承認時）	3. 副作用 国内第Ⅲ相臨床試験における安全性解析対象症例 346 例のうち、初回投与 24 週後までに、皮下投与群 173 例中 144 例（83.2%）、点滴静注群 173 例中 149 例（86.1%）に副作用が認められた。皮下投与群の主な副作用は、上気道感染 55 例（31.8%）、コレステロール増加 31 例（17.9%）、LDL 増加 24 例（13.9%）、注射部位反応 21 例（12.1%）、トリグリセリド増加 18 例（10.4%）等であった。点滴静注群の主な副作用は、上気道感染 53 例（30.6%）、コレステロール増加 33 例（19.1%）、LDL 増加 30 例（17.3%）、発疹 19 例（11.0%）、トリグリセリド増加 17 例（9.8%）、ALT (GPT) 上昇 17 例（9.8%）等であった。（承認時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験 828 例（キャッスルマン病：35 例、関節リウマチ：625 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例、全身型若年性特発性関節炎：149 例）、製造販売後調査 9,726 例（キャッスルマン病：384 例、関節リウマチ：8,747 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：178 例、全身型若年性特発性関節炎：417 例）及び皮下注製剤の国内臨床試験（関節リウマチ）378 例の結果を合わせて算出した。 ※本剤の効能・効果は関節リウマチである。

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(1) 重大な副作用 1) 感染症…蜂巣炎（1.2%）、肺炎（0.6%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 2) 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（1.8%）、好中球減少症（12.3%）、血小板減少症（2.8%）…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 3) 腸管穿孔…消化管穿孔（頻度不明）が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 4) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）…血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒疹感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。 5) 間質性肺炎（頻度不明）…間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに	(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシーショック（0.1%）、アナフィラキシー（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒疹感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。 2) 感染症：肺炎（3.3%）、带状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.8%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺炎（0.5%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 4) 腸管穿孔（0.2%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	ニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 6) 肝機能障害…AST(GOT) (1.2%)、ALT(GPT) (3.4%) の上昇等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	5) 無顆粒球症 (0.1%未満)、白血球減少 (4.7%)、好中球減少 (1.9%)、血小板減少 (2.1%) : 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 6) 心不全 (0.2%) : 心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）				トシリズマブ（遺伝子組換え）			
使用上の注意	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。				(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。			
		5%以上	1～5%未満	1%未満	項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
	感染症	鼻咽頭炎	上気道感染、口腔ヘルペス	尿路感染	抵抗機構	ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ	口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
	代謝		高コレステロール血症	高トリグリセリド血症	呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(12.2%)、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽	副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、喘息、胸膜炎、咽頭不快感、咯血、咽頭紅斑、鼻出血、鼻閉	気管支拡張症
	肝臓		肝機能異常、ALT増加		代謝	コレステロール増加(5.5%)、トリグリセリド増加、LDL増加、高脂血症、高コレステロール血症	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、CK (CPK) 上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血清フェリチン減少、血中リン増加	血中リン減少、血中カルシウム減少
	循環器		高血圧		肝臓	肝機能異常、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇	ビリルビン増加、Al-P 上昇、脂肪肝、胆石症	
	消化器	口内炎			循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇	T波振幅増加
	その他	注射部位紅斑	注射部位そう痒感		血液・凝固	リンパ球数減少	貧血、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、白血球数増加、好中球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少	TAT増加
					消化器	口内炎、胃腸炎、下痢、腹痛	便秘、悪心、嘔吐、口唇炎、腹部不快感、胃・腸ボリープ、逆流性食道炎、痔核、腹部膨満、食欲不振、胃潰瘍、舌炎、消化不良、急性膵炎	口渇
						歯周病	齦歯、歯痛	
					精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
					耳		中耳炎、眩暈、外耳炎、耳鳴、突発難聴	耳不快感

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）			
使用上 の注意		項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
		眼		結膜炎、麦粒腫、結膜出血、眼乾燥、霰粒腫、眼瞼炎、白内障	硝子体浮遊物、網膜出血
		皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、痒痒症、白癬、皮膚感染、蕁麻疹	爪感染、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、角化症、脱毛症、嵌入爪、さ瘡、皮膚乾燥、水疱、皮膚嚢腫	
		筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頸部痛、四肢痛、骨密度減少、若年性関節炎増悪	
		泌尿器	膀胱炎	尿路感染、尿中赤血球陽性、BUN 増加、尿糖、腎盂腎炎、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿	尿中白血球陽性
		生殖器		膣感染、性器出血	子宮頸管ポリープ
		その他	膿瘍、発熱	浮腫、注射部位反応〔紅斑、痒痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、倦怠感、免疫グロブリン G 減少、悪寒、季節性アレルギー、胸痛、CRP 増加、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、気分不良、体重増加、ほてり、潮紅、抗核抗体陽性 ^{注 3)} 、DNA 抗体陽性 ^{注 3)} 、血栓性静脈炎、発汗障害	リウマチ因子陽性
		注 3) 点滴静注用製剤における関節リウマチ第Ⅲ相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例 (4.6%)、陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例 (11.1%)、陽性化 18 例 (8.3%) である。			

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない。]	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与に先立ち、室温に戻しておくこと。 2) 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。 3) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。 (3) 投与时	7. 適用上の注意 (1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 室温に戻しておくこと。 2) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。 (3) 投与时 1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。 2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 (4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 (4) 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。 (5) 注射器を分解しないこと。 (6) アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
	9. その他の注意 国内のプラセボ対照第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験では、投与開始後 24 週までに抗サリルマブ抗体は本剤 200mg+メトトレキサート投与群、本剤 150mg+メトトレキサート投与群及びプラセボ+メトトレキサート投与群でそれぞれ 1.3% (1/80)、1.2% (1/81)、1.2% (1/81) で持続的に認められ、そのうち中和抗体は本剤 200mg+メトトレキサート投与群 1.3%(1/80) に認められた。海外試験併合安全性集団では、抗サリルマブ抗体は本剤 200mg+DMARDs 投与群、本剤 150mg+DMARDs 投与群及びプラセボ+DMARDs 投与群でそれぞれ 4.0% (24/607)、5.6% (34/607)、2.0% (12/608) で持続的に認められ、そのうち中和抗体はそれぞれ 1.0% (6/607)、1.6% (10/607)、0.2% (1/608) に認められた。抗サリルマブ抗体形成は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。	8. その他の注意 (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（皮下注製剤の国内臨床試験（皮下投与群）：205 例中 37 例（18.0%）、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601 例中 18 例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{注4)}：19 例中 1 例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎^{注4)}：128 例中 11 例（8.6%）、キャスルマン病^{注4)}：35 例中 1 例（2.9%））。 (2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の 3 倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：8mg/kg+DMARD 群 103/1582 例（6.5%）、プラセボ+DMARD 群 18/1170 例（1.5%）、単剤療法：8mg/kg 群 6/288 例（2.1%）、MTX 単剤群 14/284 例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		(3) 本剤の臨床試験は、国内では 80 週（投与期間 2～92 週の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。なお、点滴静注用製剤の国内の臨床試験では 2.9 年（投与期間 0.1～8.1 年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では 4.6 年（投与期間 0.0～5.8 年の中央値）までの期間で実施されている。 (4) ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。 (5) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。 (6) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	サリルマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		(7) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、8mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800mgとされている。 (8) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。 注4) 本剤では承認外である。
添付文書の作成年月	201〇年〇月作成（第1版）	2016年11月改訂（第9版）
備考		

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL エンブレル皮下注用 25mg エンブレル皮下注用 10mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
会社名	製造販売：ファイザー株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社	製造販売（輸入）元：アッヴィ合同会社 販売元：エーザイ株式会社
承認年月日	50mg ペン 1.0mL：2013 年 3 月 22 日 50mg シリンジ 1.0mL：2010 年 2 月 5 日 25mg シリンジ 0.5mL：2008 年 3 月 14 日 皮下注用 25mg：2005 年 1 月 19 日 皮下注用 10mg：2009 年 7 月 7 日	20mg シリンジ 0.4mL：2011 年 7 月 1 日 40mg シリンジ 0.8mL：2008 年 4 月 16 日 40mg シリンジ 0.4mL：2016 年 6 月 17 日 80mg シリンジ 0.8mL：2016 年 6 月 17 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注 1） （注 1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
構造式	本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa（p75）のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体（TNFR-II）の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。	本質：ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG ₁ の重鎖（ γ 1 鎖）及び軽鎖（ κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（C ₂₁₉₇ H ₃₃₉₆ N ₅₈₄ O ₆₇₈ S ₁₅ ；分子量：49,318.95、C 末端のリジン残基が欠落しているもの C ₂₁₉₁ H ₃₃₈₄ N ₅₈₂ O ₆₇₇ S ₁₅ ；分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（C ₁₀₂₇ H ₁₆₀₆ N ₂₈₂ O ₃₃₂ S ₆ ；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質
剤形・含量	50mg ペン 1.0mL/50mg シリンジ 1.0mL：エタネルセプト（遺伝子組換え）50mg 含有 25mg シリンジ 0.5mL/皮下注用 25mg：エタネルセプト（遺伝子組換え）25mg 含有 皮下注用 10mg：エタネルセプト（遺伝子組換え）10mg 含有	20mg シリンジ 0.4mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg 含有 40mg シリンジ 0.8mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg 含有 40mg シリンジ 0.4mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg 含有 80mg シリンジ 0.8mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg 含有

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）																																																	
効能又 は効果	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）	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） （参考） <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="4">ヒュミラ皮下注</th></tr><tr><th>20mg /0.4mL</th><th>40mg /0.8mL</th><th>40mg /0.4mL</th><th>80mg /0.8mL</th></tr><tr><td>関節リウマチ</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>尋常性乾癬， 関節症性乾癬</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>強直性脊椎炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>多関節に活動性を有する 若年性特発性関節炎</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>－</td></tr><tr><td>腸管型ベーチェット病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>クローン病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>非感染性の中間部、後部 又は汎ぶどう膜炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>		ヒュミラ皮下注				20mg /0.4mL	40mg /0.8mL	40mg /0.4mL	80mg /0.8mL	関節リウマチ	－	○	○	○	尋常性乾癬， 関節症性乾癬	－	○	○	○	強直性脊椎炎	－	○	○	○	多関節に活動性を有する 若年性特発性関節炎	○	○	○	－	腸管型ベーチェット病	－	○	○	○	クローン病	－	○	○	○	潰瘍性大腸炎	－	○	○	○	非感染性の中間部、後部 又は汎ぶどう膜炎	－	○	○	○
				ヒュミラ皮下注																																															
20mg /0.4mL	40mg /0.8mL		40mg /0.4mL	80mg /0.8mL																																															
関節リウマチ	－	○	○	○																																															
尋常性乾癬， 関節症性乾癬	－	○	○	○																																															
強直性脊椎炎	－	○	○	○																																															
多関節に活動性を有する 若年性特発性関節炎	○	○	○	－																																															
腸管型ベーチェット病	－	○	○	○																																															
クローン病	－	○	○	○																																															
潰瘍性大腸炎	－	○	○	○																																															
非感染性の中間部、後部 又は汎ぶどう膜炎	－	○	○	○																																															

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

効能又は効果に関連する使用上の注意	1. 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]	関節リウマチ (1) 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。 (2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

※エタネルセプト（遺伝子組換え）の効能又は効果以降の記載は 50mg ペン 1.0mL の内容による

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能又は効果に関連する使用上の注意		尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (1) 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。 (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。 強直性脊椎炎 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。 腸管型ベーチェット病 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 クローン病 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能又は効果に関連する使用上の注意		潰瘍性大腸炎 (1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること〔国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）〕。 (2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。 非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
用法及び用量	本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

		換え）として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。 強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。 腸管型ベーチェット病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法及び用量		クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 潰瘍性大腸炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

用法及び用量に関連する使用上の注意	1. 本剤は、1回の投与量が 50mg の患者にのみ投与すること。なお、1 回に本剤の全量を使用すること。 2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照] 3. 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。	(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。 (3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法及び用量に関連する使用上の注意		(5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (6) 腸管型ベーチェット病において、12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。 (7) クロウン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 4 週以内に得られる。4 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mg への増量は、40mg による治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mg に増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。 (8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週以内に得られる。8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。 (9) 本剤は 1 回に全量を使用すること。

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
警告	1. 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 感染症 (1) 重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 (2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。 また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。	1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 感染症 (1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 (2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
警告	3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。	3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとを使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。 6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
警告		8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 9. クロウン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 11. 非感染性ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者〔敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照〕 2. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	る患者	5. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
禁忌	5. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 6. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照〕	
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕 (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕 (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕 (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕 (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕 (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。 (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。 (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。[「その他の注意」の項参照] (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[「副作用」の「その他の副作用」の項参照] (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。	(3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照] また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (8) 本剤ペン先端部のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、キャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること。 (9) 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照] (10) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。[「その他の注意」の項参照]	(4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。 (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。 (6) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(11) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 2) 使用済みのペンを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、ペンを廃棄する容器を提供すること。 (12) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。 (13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。	(7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。 (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。 (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。 (10) 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。 (11) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量を行わないこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
		(12) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。 (13)1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。 (14) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
		(15) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）												
使用上 の注意	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>サラゾスルファピリジン</td><td>サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>メトトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明												
	4. 副作用 ＜国内臨床試験成績＞（凍結乾燥製剤のデータ） 本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与ならびに本剤の 25mg 及び 50mg 週 1 回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象 660 例中 448 例（67.9%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症 ^{（注2）} 282 例（42.7%）、注射部位反応 ^{（注3）} 156 例（23.6%）、発疹 ^{（注4）} 106 例（16.1%）、そう痒症 26 例（3.9%）、頭痛 25 例（3.8%）、浮動性めまい 21 例（3.2%）、下痢 21 例（3.2%）等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇 34 例（5.2%）、AST（GOT）上昇 25 例（3.8%）等であった。（週 2 回投与 2008 年 5 月集計時、一変承認時） （注 2）鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、帯状疱疹、肺炎、口腔ヘルペス、歯周炎等 （注 3）注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等 （注 4）湿疹、皮膚炎、紅斑等 ＜国内使用成績調査結果（全例調査）＞（凍結乾燥製剤のデータ） 市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象 13894 例中 3714 例（26.7%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症 ^{（注5）} 1207 例（8.7%）、注射部位反応 609 例（4.4%）、発疹 ^{（注6）} 557 例（4.0%）、鼻咽頭炎 242 例（1.7%）、肝機能異常 228 例（1.6%）、発熱 222 例（1.6%）等であった。（2008 年 4 月集計時） （注 5）鼻咽頭炎、気管支炎、肺炎、帯状疱疹等 （注 6）紅斑、湿疹、皮膚炎等	4. 副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。 ＜国内臨床試験＞ 関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 389 例（30.0%）、注射部位紅斑 126 例（9.7%）、注射部位反応 111 例（8.6%）、発疹 98 例（7.6%）、上気道感染 83 例（6.4%）等であった。 ＜海外臨床試験＞ 海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 361 例（5.5%）、頭痛 347 例（5.3%）、注射部位反応 316 例（4.8%）、注射部位疼痛 247 例（3.7%）、上気道感染 231 例（3.5%）等であった。												

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<海外臨床試験成績>（凍結乾燥製剤のデータ） 本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与を検討した海外（米国）の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 154 例中、感染症 88 例（57.1%）、注射部位反応 71 例（46.1%）、その他 118 例（76.6%）の有害事象^{（注 7）}が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応 70 例（45.5%）、頭痛 8 例（5.2%）、発疹 5 例（3.2%）、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各 4 例（2.6%）等であった。（承認時） （注 7）本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象 本剤の 25mg 週 2 回投与及び 50mg 週 1 回投与を検討した海外（米国及びカナダ）の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 367 例中 166 例（45.2%）に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応 67 例（18.3%）、頭痛 21 例（5.7%）、悪心 20 例（5.4%）、発疹 17 例（4.6%）等であった。（承認時）	
	（1）重大な副作用 1) 敗血症（0.2%）、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）（1.5%）、真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.6%） このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。	（1）重大な副作用 1) 敗血症（0.3%）、肺炎（2.8%）等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	2) 結核（0.1%未満） 本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 重篤なアレルギー反応（0.5%） 血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 重篤な血液障害（0.9%） 再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。 5) 脱髄疾患（頻度不明^{（注8）}） 脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。	2) 結核（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) ループス様症候群（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 4) 脱髄疾患（頻度不明^{（注）}）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明^{（注）}）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症）（頻度不明^{（注）}）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	6) 間質性肺炎（0.7%） 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満） 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 8) 肝機能障害（3.1%） AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明^{（注8）}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満） 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明^{（注8）}） 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	7) 間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明^{（注）}）：劇症肝炎、著しい AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。 ^{（注）} 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）				アダリムマブ（遺伝子組換え）					
使用上の 注意	11) 急性腎不全（0.1％）、ネフローゼ症候群（0.1％未満） 急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。									
	12) 心不全（0.1％未満） 心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。									
	(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				(2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					
頻度 種類		1％以上	0.1～1％未満	0.1％未満	頻度不明 ^(注8)		5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明 ^(注1)
呼 吸 器		感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水		精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパシー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯覚を含む）、睡眠障害
皮 膚		発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症	蕁麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿疱疹、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、胼胝、光線過敏症、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹					
消 化 器			胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齦炎、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎（口角炎等）、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、腭炎						
投 与 部 位		注射部位反応 ^(注9) （紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等）								

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）					アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	頻度 種類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注B)		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
使用上の 注意	泌 尿 器		尿路感染（膀胱炎等）、腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石		血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（16.5%）	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリブシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
	精 神 神 経 系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠	錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚						
	肝 臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ALP上昇、LDH上昇							
	循 環 器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等）						
	血 液		白血球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加						
	眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、眼の異常感						
	筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）	関節痛、筋痛、ルーブス様症候群 ^(注10) 、滑膜炎、肩こり、靱帯障害、関節脱臼、脊椎症						
	抵抗機構		带状疱疹、蜂巣炎、インフルエンザ、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス		代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK（CPK）上昇、CRP上昇、体重減少、高脂血症、糖尿病	血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK（CPK）減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）					アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	頻度 種類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注8)		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
使用上の注意	生殖器			月経不順、乳腺炎		感覚器		結膜炎、眼の異常感、麦粒腫	難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜炎、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
	その他	発熱	倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 ^(注10) 、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少		循環器		高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
						呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（55.5%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中薬症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫

（注8）自発報告あるいは海外からの報告

（注9）注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

（注10）「その他の注意」参照のこと。

頻度は国内の臨床試験（関節リウマチ及び若年性特発性関節炎）及び国内使用成績調査結果（全例調査、関節リウマチ）の集計結果による。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
使用上の注意						
			5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
		消化器 下痢		腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齦歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘍，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲腫瘍，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便秘不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンビロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，脾臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，癰疽ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，脾腫大，急性脾炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
		肝臓 肝酵素上昇		脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うつ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
使用上 の注意						
				</		

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
使用上 の注意			5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
		泌尿器・生殖器		血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、陰分泌物、尿pH上昇、陰囊水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、陰腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
		全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）														
使用上の注意		<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応^{注2)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等) (25.6%)</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> (頻度は国内の臨床試験の集計結果による) 注 1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている. 注 2) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し, その後減少している.						5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等) (25.6%)			
		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}											
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等) (25.6%)															
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。	5. 高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。														
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。[本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告がある。] (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。 (2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。 (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること[本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている]。														
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	7. 小児等への投与 (1) 若年性特発性関節炎 4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない.) (2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない.)														

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	8. 過量投与 ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に 60mg/m² までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量 32mg/m² の静脈内投与〔その後は皮下投与 16mg/m²（～25mg）を 1 週間に 2 回投与〕であった。本剤の解毒薬は知られていない。	8. 過量投与 ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。
	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤ペン先端部のキャップを外さないこと。 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。 (3) 投与时 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。 (4) その他 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	9. 適用上の注意 (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。 (2) 投与时： 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	10. その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間（長期試験の投与期間 3 週～112 週の中央値）まで、海外では 5 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 (2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（$\geq 1:40$）、抗 dsDNA 抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。 (3) 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が 2 倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。 (4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。	10. その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。 (2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。 (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。 (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(6) 海外で敗血症性ショックの患者 141 例を対象に、プラセボ又は本剤 0.15、0.45、1.5mg/kg を単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である 28 日間死亡率は、プラセボ群で 30%（10/33 例）、本剤 0.15mg/kg 群で 30%（9/30 例）、0.45mg/kg 群で 48%（14/29 例）、1.5mg/kg 群で 53%（26/49 例）であった。 (7) 海外でうっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7 カ月、5.7 カ月であった）。最初の試験では、本剤 25mg 週 2 回群（308 例）及び本剤 25mg 週 3 回群（308 例）のいずれも、プラセボ群（309 例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後 24 週の心不全の悪化は、本剤 25mg 週 2 回群が 89 例（29%）、25mg 週 3 回群が 83 例（27%）、プラセボ群が 62 例（20%）であった。また最終死亡例数は、本剤 25mg 週 2 回群が 55 例（18%）、25mg 週 3 回群 61 例（20%）、プラセボ群が 44 例（14%）であった。2 番目の試験では、1123 例が本剤 25mg 週 1 回群、本剤 25mg 週 2 回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった。なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。 (8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。	
添付文書の作成年月	50mg ペン 1.0mL：2015 年 1 月改訂（第 5 版）	2016 年 11 月改訂（第 24 版）
備考		

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	シンボニー皮下注 50mg シリンジ	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 発売元：田辺三菱製薬株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日	80mg：2008 年 4 月 16 日 200mg：2007 年 9 月 10 日（販売名変更による） 400mg：2008 年 4 月 16 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	2016 年 9 月
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品* *注意－医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注 1)} 注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
構造式	本質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。 ゴリムマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。 ゴリムマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 149,802 ～151,064) である。	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質
剤形・含量	1 シリンジ 0.5mL 中、ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg 含有	アクテムラ点滴静注用 80mg： 1 バイアル中、トシリズマブ（遺伝子組換え）80mg 含有 アクテムラ点滴静注用 200mg： 1 バイアル中、トシリズマブ（遺伝子組換え）200mg 含有 アクテムラ点滴静注用 400mg： 1 バイアル中、トシリズマブ（遺伝子組換え）400mg 含有

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
効能又は効果	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） 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○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。
効能又は効果に関連する使用上の注意	関節リウマチ 1. 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 潰瘍性大腸炎 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。	関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 全身型若年性特発性関節炎： 1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 2. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法及び用量	関節リウマチ メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100mg を使用することができる。 メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。 潰瘍性大腸炎 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200mg、初回投与 2 週後に 100mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。	○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 8mg/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、キャスルマン病 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。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法及び用量に関連する使用上の注意	関節リウマチ 1. 100mg 投与を行う際は、100mg 投与は 50mg 投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） 2. 本剤 3～4 回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。 3. メトトレキサート併用下での 100mg 投与は、50mg 投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 4. 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 潰瘍性大腸炎 本剤の投与開始後、14 週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。	1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。 2. 全身型若年性特発性関節炎：症状改善が不十分であり、かつ CRP*を指標として IL-6 作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。 3. キャッスルマン病：投与毎に CRP を測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRP を指標として投与間隔を短縮できる。 *：C 反応性タンパク 4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は 20mg/mL である。患者の体重から換算した必要量を体重 25kg 以下の場合は 50mL、25kg を超える場合は 100～250mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。 <<体重あたりの換算式>> $\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\square \square (\text{kg}) \times 8 (\text{mg/kg})}{20 (\text{mg/mL})}$ 5. 投与方法 (1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め 1 時間程度で投与する。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
警告	1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 感染症 1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。	1. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。 3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。 4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
警告	3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 5. 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。	
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1) 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕	1. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕 2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 4) 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照） 6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないため、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕 (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照） (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。 また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。 患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。 さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。 2) 本剤を含む抗 TNF 製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験において、抗 TNF 製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。 また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。 さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。 本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。	2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 (2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。 (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 (1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 (3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）	2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/μL）は、投与を開始しないこと。 3) 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。 (4) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、B 型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。 5) 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。 6) 抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 7) 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること。	(6) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。 (7) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。 (8) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	8) 充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。 9) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 10) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。	(9) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床に必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。 (10) 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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。 (11) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合 本剤を休薬・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。 (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。 (13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	3. 副作用 関節リウマチ 既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時） 潰瘍性大腸炎 既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同試験及び国内臨床試験における安全性評価対象症例 1357 例中 453 例（33.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 40 例（2.9%）、発疹 36 例（2.7%）、鼻咽頭炎 35 例（2.6%）、上気道感染 30 例（2.2%）、細菌感染 23 例（1.7%）であった。日本人では 212 例中 66 例（31.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 11 例（5.2%）、細菌感染 6 例（2.8%）、帯状疱疹 4 例（1.9%）、鼻咽頭炎 4 例（1.9%）、発疹 4 例（1.9%）であった。（効能追加承認時）	3. 副作用 キャッスルマン病、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及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の安全性解析対象症例計 828 例（各々 35 例、625 例、19 例、149 例）において、副作用は 802 例（96.9%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 574 例（69.3%）、コレステロール増加 310 例（37.4%）、発疹 239 例（28.9%）、LDL 増加 163 例（19.7%）、胃腸炎 148 例（17.9%）等であった。（再審査終了時） キャッスルマン病、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及び全身型若年性特発性関節炎の製造販売後調査の安全性解析対象症例計 9,726 例（各々 384 例、8,747 例、178 例、417 例）において、副作用は 4,237 例（43.6%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 546 例（5.6%）肝機能異常 499 例（5.1%）、白血球減少 402 例（4.1%）、肺炎 281 例（2.9%）、発疹 230 例（2.4%）等であった。（再審査終了時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。
	1) 重大な副作用 (1) 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.9%）等の重篤な感染症：重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。	(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシーショック（0.1%）、アナフィラキシー（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(2) 間質性肺炎（0.5%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 (3) 結核（頻度不明）：結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (4) 脱髄疾患（頻度不明）：中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (5) 重篤な血液障害（頻度不明）：汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (6) うっ血性心不全（頻度不明）：うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (7) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあり、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	2) 感染症：肺炎（3.3%）、带状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺炎（0.5%）：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 4) 腸管穿孔（0.2%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 5) 無顆粒球症（0.1%未満）、白血球減少（4.5%）、好中球減少（1.6%）、血小板減少（2.1%）：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 6) 心不全（0.2%）：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）																																																	
使用上の注意	(8) ループス様症候群（頻度不明）：ループス様症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																																		
	2) その他の副作用	(2) その他の副作用																																																	
	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^(注)</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>鼻咽頭炎、上気道感染</td><td>咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎</td><td>扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症</td><td>ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコプラズマ感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症</td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>アレルギー反応</td><td>サルコイドーシス</td><td>自己抗体陽性</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td>浮動性めまい</td><td></td><td>錯感覚</td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧</td><td>全身性血管炎</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>ALT（GPT）上昇</td><td>AST（GOT）上昇</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td><td>乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症</td><td>皮膚剥脱、水疱性皮膚炎</td></tr><tr><td>全身障害および投与局所様態</td><td>注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）</td><td>発熱</td><td></td><td></td></tr></table> 頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。 注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコプラズマ感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症	血液およびリンパ系障害			貧血		免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性	神経系障害		浮動性めまい		錯感覚	血管障害		高血圧	全身性血管炎		胃腸障害		便秘			肝胆道系障害		ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇		皮膚および皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎	全身障害および投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱		
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)																																															
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコプラズマ感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症																																															
血液およびリンパ系障害			貧血																																																
免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性																																															
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚																																															
血管障害		高血圧	全身性血管炎																																																
胃腸障害		便秘																																																	
肝胆道系障害		ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇																																																
皮膚および皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎																																															
全身障害および投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱																																																	
		<table><tr><td>項目名</td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>抵抗機構</td><td>ヘルペスウイルス感染</td><td>インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（10.6%）、気管支炎、咽喉頭疼痛</td><td>咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、咯血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血</td><td>気管支拡張症</td></tr><tr><td>代謝</td><td>コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL 増加</td><td>LDH 上昇、HDL 増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK（CPK）上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少</td><td>血中リン減少、血中カルシウム減少</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇</td><td>γ-GTP 上昇、ビリルビン増加、ALP 上昇、脂肪肝、胆石症</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td>血圧上昇、血圧低下、動悸、T 波逆転、T 波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮</td><td>ST 部分上昇、ST 部分下降、T 波振幅増加</td></tr><tr><td>血液・凝固</td><td></td><td>リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少</td><td>TAT 増加</td></tr></table>	項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染		呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（10.6%）、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、咯血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症	代謝	コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL 増加	LDH 上昇、HDL 増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK（CPK）上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少	肝臓	肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇	γ-GTP 上昇、ビリルビン増加、ALP 上昇、脂肪肝、胆石症		循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T 波逆転、T 波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST 部分上昇、ST 部分下降、T 波振幅増加	血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	TAT 増加																					
項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満																																																
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染																																																	
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（10.6%）、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、咯血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症																																																
代謝	コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL 増加	LDH 上昇、HDL 増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK（CPK）上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少																																																
肝臓	肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇	γ-GTP 上昇、ビリルビン増加、ALP 上昇、脂肪肝、胆石症																																																	
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T 波逆転、T 波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST 部分上昇、ST 部分下降、T 波振幅増加																																																
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	TAT 増加																																																

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的 名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）																																											
使用上 の注意		<table><tr><th>項目名</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td rowspan="2">消化器</td><td>口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛</td><td>悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎</td><td>口渇</td></tr><tr><td></td><td>歯周病、齦炎、歯痛</td><td></td></tr><tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー</td><td></td></tr><tr><td>耳</td><td></td><td>中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴</td><td>耳不快感</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎</td><td>硝子体浮遊物、網膜出血</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、痒痒症、白癬、皮膚感染</td><td>爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚囊腫</td><td></td></tr><tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頸部痛、若年性関節炎増悪</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>膀胱炎、尿路感染、BUN 増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿</td><td>尿中白血球陽性</td></tr><tr><td>生殖器</td><td></td><td>膣感染、性器出血</td><td>子宮頸管ポリープ</td></tr><tr><td>その他</td><td>膿瘍、発熱</td><td>浮腫、倦怠感、免疫グロブリン G 減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP 増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA 抗体陽性^{注 3)}、体重増加、抗核抗体陽性^{注 3)}</td><td>リウマチ因子陽性、発汗障害</td></tr></table>	項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎	口渇		歯周病、齦炎、歯痛		精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー		耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感	眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血	皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、痒痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚囊腫		筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頸部痛、若年性関節炎増悪		泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN 増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿	尿中白血球陽性	生殖器		膣感染、性器出血	子宮頸管ポリープ	その他	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリン G 減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP 増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA 抗体陽性 ^{注 3)} 、体重増加、抗核抗体陽性 ^{注 3)}	リウマチ因子陽性、発汗障害
		項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満																																								
		消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎	口渇																																								
				歯周病、齦炎、歯痛																																									
		精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー																																									
		耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感																																								
		眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血																																								
		皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、痒痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚囊腫																																									
		筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頸部痛、若年性関節炎増悪																																									
		泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN 増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿	尿中白血球陽性																																								
生殖器		膣感染、性器出血	子宮頸管ポリープ																																										
その他	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリン G 減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP 増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA 抗体陽性 ^{注 3)} 、体重増加、抗核抗体陽性 ^{注 3)}	リウマチ因子陽性、発汗障害																																										
注 3) 関節リウマチ第Ⅲ相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例（4.6%）、陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例（11.1%）、陽性化 18 例（8.3%）である。																																													

1.7 同種同効品一覧表

SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。] 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。 [本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。
	7. 過量投与 臨床試験において、10mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。[本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。] 2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。 2) 本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	8. 適用上の注意 1) 投与経路：皮下のみに投与すること。 2) 投与方法 皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。 (1) 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 (2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。	8. その他の注意 (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）[以上、効能追加時]、キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）[承認時]）。 (2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の3倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：本剤 8mg/kg+DMARD 群 103/1582 例（6.5%）、プラセボ+DMARD 群 18/1170 例（1.5%）、単剤療法：本剤 8mg/kg 群 6/288 例（2.1%）、MTX 単剤群 14/284 例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。
	9. その他の注意 1) 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。 2) 本剤のがん原性試験は実施されていない。 3) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。 4) 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。	(3) 国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.03（1 例）であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5547 人年で 0.14（8 例）と高かった。 (2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 2.54（64 例）であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5549 人年で 4.40（159 例）と高かった。また、100 人年あたりの結核の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.13（4 例）であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.34（19 例）と高かった。さらに、100 人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.09（3 例）であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.31（17 例）と高かった。 (3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.00（0 例）であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5545 人年で 0.13（7 例）と高かった。	(4) ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。 (5) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。 (6) 本薬はヒトとカンクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (7) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤 8mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重 100kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限は 800mg とされている。

1.7 同種同効品一覧表
SAR153191 – サリルマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		(8) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
添付文書の 作成年月	2017 年 3 月改訂（第 9 版）	2016 年 11 月改訂（第 18 版）
備考		

添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

ヒト型抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体

ケブザラ皮下注 150mg シリンジ
 ケブザラ皮下注 200mg シリンジ
 ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター
 ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター
KEVZARA

サリルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
876399
承認番号
薬価収載
販売開始
国際誕生

【警告】

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

3. 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。[〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項参照]

4. 本剤についての十分な知識と関節リウマチの知識・治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-アルギニン塩酸塩 ポリソルベート 20 精製白糖	3.71 mg ^{注2)} 8.94 mg ^{注3)} 2.28 mg 57 mg
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液（注射剤）	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	1.1～1.3（生理食塩液に対する比）	

注 1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注 2) L-ヒスチジンと L-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンとしての量として示す。

注 3) L-アルギニン塩酸塩の分量を、L-アルギニンとしての量として示す。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

【用法及び用量】

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
2. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。[「適用上の注意」の項参照]
3. 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
4. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。]
2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ケブザラ皮下注 150mg シリンジ ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター	
成分（1 製剤（1.14 mL）中）		
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	150 mg
添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-アルギニン塩酸塩 ポリソルベート 20 精製白糖	3.71 mg ^{注2)} 8.94 mg ^{注3)} 2.28 mg 57 mg
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液（注射剤）	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）	

販売名	ケブザラ皮下注 200mg シリンジ ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター	
成分（1 製剤（1.14 mL）中）		
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	200 mg

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者 [感染症が悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者） [結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的

【注意】の項参照]

- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕**「重大な副作用」**の項参照]
- (5) 腸管憩室のある患者〔**「重大な副作用」**の項参照]
- (6) 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕**「重大な副作用」**の項参照]
- (7) 高齢者〔**「高齢者への投与」**の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- (2) 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、痒痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (4) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
 - 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/ μ L）は、投与を開始しないこと。
 - 3) 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。
- (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
- (6) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (7) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有

無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。

- (8) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (9) 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、トランスアミンアゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヶ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (11) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (12) 自己投与における注意
 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - 2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
 - 3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4基質 経口避妊薬、シンバスタチン、ミダゾラム等	CYP3A4 基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リウマチ患者ではIL-6 値の上昇に伴いCYP 活性が下方制御を受け、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などの IL-6R α 受容体阻害剤により IL-6 シグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。

4. 副作用

国内における関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象症例 325 例中、副作用は 217 例（66.8%）に発現し、主な副作用は、鼻咽頭炎 43 例（13.2%）、好中球減少症 40 例（12.3%）、注射部位紅斑 28 例（8.6%）、口内炎 17 例（5.2%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

- 1) 感染症…蜂巣炎（1.2%）、肺炎（0.6%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（1.8%）、好中球減少症（12.3%）、血小板減少症（2.8%）…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) 腸管穿孔…消化管穿孔（頻度不明）が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 4) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）…血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。
- 5) 間質性肺炎（頻度不明）…間質性肺炎があらわれること

があるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシス肺炎との鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

- 6) 肝機能障害…AST(GOT)（1.2%）、ALT(GPT)（3.4%）の上昇等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎	上気道感染、口腔ヘルペス	尿路感染
代謝		高コレステロール血症	高トリグリセリド血症
肝臓		肝機能異常、ALT 増加	
循環器		高血圧	
消化器	口内炎		
その他	注射部位紅斑	注射部位そう痒感	

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路
皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与前
1) 投与に先立ち、室温に戻しておくこと。
2) 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
3) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。
- (3) 投与时
1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は

前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

- 2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。
- (4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

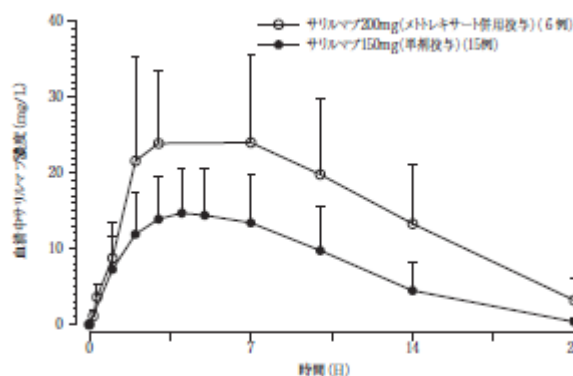
国内のプラセボ対照第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験では、投与開始後24週までに抗サリルマブ抗体は本剤200mg+メトトレキサート投与群、本剤150mg+メトトレキサート投与群及びプラセボ+メトトレキサート投与群でそれぞれ1.3% (1/80)、1.2% (1/81)、1.2% (1/81) で持続的に認められ、そのうち中和抗体は本剤200mg+メトトレキサート投与群1.3%(1/80) に認められた。海外試験併合安全性集団では、抗サリルマブ抗体は本剤200mg+DMARDs投与群、本剤150mg+DMARDs投与群及びプラセボ+DMARDs投与群でそれぞれ4.0% (24/607)、5.6% (34/607)、2.0% (12/608) で持続的に認められ、そのうち中和抗体はそれぞれ1.0% (6/607)、1.6% (10/607)、0.2% (1/608) に認められた。抗サリルマブ抗体形成は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与^{1), 2)}

日本人関節リウマチ患者にサリルマブ150 mg（単剤投与）又は200 mg（メトトレキサート併用投与）を単回皮下投与した。血清中サリルマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。



日本人関節リウマチ患者にサリルマブ150 mg又は200 mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+SD）

日本人関節リウマチ患者にサリルマブ150 mg又は200 mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

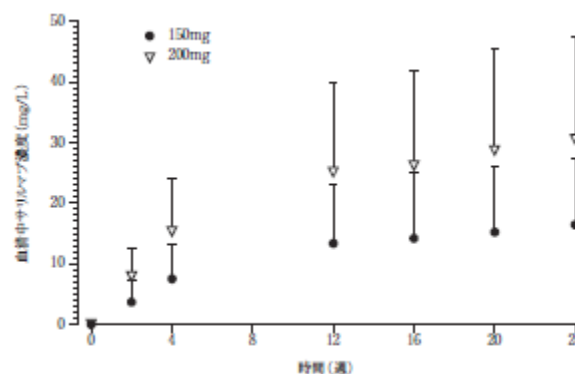
投与量 (mg)	例数	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^a (day)	t _{1/2z} (day)	AUC _{last} (mg·day/L)	AUC (mg·day/L)	CL/F (L/day)	V _{ss} /F (L)
150 ^b	15	15.4±6.17	3.91	2.34±0.334	164±84.8	167±84.7	1.46±1.58	8.90±6.81
200 ^c	6	27.7±12.6	3.00	3.49±1.35	399±173	409±126	0.536±0.194	5.02±1.47

平均値±SD, a:中央値; b:サリルマブ150 mg単剤投与;

c:サリルマブ200 mg+メトトレキサート併用投与

(2) 反復投与³⁾

日本人関節リウマチ患者にメトトレキサート併用下でサリルマブ150 mg又は200 mgを2週に1回皮下投与したとき、24週時までの血清中サリルマブのトラフ濃度推移を以下に示した。初回投与24週後の血清中サリルマブ濃度は16.1±10.6 mg/L (150 mg皮下投与、67例) 及び30.5±16.9 mg/L (200 mg皮下投与、57例) であった。



日本人関節リウマチ患者にサリルマブ150 mg又は200 mgを2週に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移（平均値+SD）

(150 mg : 67-81例、200 mg : 57-80例)

2. 薬物相互作用

薬物代謝酵素に関わる相互作用⁴⁾（外国人データ）

シンバスタチンはCYP3A4代謝を受ける基質である。17名の外国人関節リウマチ患者に本剤200 mg単回皮下投与後の1週後にシンバスタチンを投与したとき、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量はそれぞれ45%及び36%減少した。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 第Ⅱ／Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）³⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における24週時のACR改善率（ACR20、ACR50、ACR70）*を以下に示す。24週時のACR20改善率は、プラセボ群14.8%に対し、本剤150 mg q2w群67.9%及び200 mg q2w群57.5%といずれも有意に高かった（P<0.0001³⁾）。

*ACR コアセットのうち、圧痛関節数及び腫脹関節数ともにそれぞれ20%、50%、70%以上改善し、またその他の5評価項目のうち3項目以上で20%、50%、70%以上改善した症例の割合。

24 週時の ACR 改善率 (ACR20、ACR50、ACR70) - (国内臨床試験：MTX 併用試験)

	本剤+MTX		
	プラセボ	150 mg q2w	200 mg q2w
24 週時	+ MTX (81 例)	(81 例)	(80 例)
ACR20	12 (14.8%)	55 (67.9%)	46 (57.5%)
プラセボ群との改善率の差 [95%信頼区間] ^b	-	52.9% [40.9% , 64.9%]	42.6% [29.5% , 55.8%]
P 値 ^a	-	<.0001	<.0001
ACR50	8 (9.9%)	35 (43.2%)	31 (38.8%)
ACR70	3 (3.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)
MTX=メトトレキサート q2w =2 週に 1 回投与			

^a 生物学的製剤治療歴の有無及び体重 (55kg 未満、55kg 以上) を考慮した Mantel-Haenszel の方法による推測
^b 生物学的製剤治療歴の有無及び体重 (55kg 未満、55kg 以上) を考慮した Miettinen-Nurminen の方法による推測

(2) 第Ⅲ相二重盲検試験 (メトトレキサート以外の DMARDs 併用又は単剤投与試験)⁵⁾
 関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート以外の DMARDs 併用下で本剤を投与したとき、又は本剤を単剤投与したときの安全性及び有効性を検討した二重盲検試験における 24 週時の ACR 改善率 (ACR20、ACR50、ACR70) を以下に示す。

24 週時の ACR 改善率 (ACR20、ACR50、ACR70) - (国内臨床試験：MTX 以外の DMARDs 併用又は単剤投与試験)

	本剤			
	単剤投与		DMARDs 併用投与	
	150 mg q2w (30 例)	200 mg q2w (31 例)	150 mg q2w + DMARDs (15 例)	200 mg q2w + DMARDs (15 例)
24 週時				
ACR20	22(73.3%)	20(64.5%)	12(80.0%)	11(73.3%)
ACR50	14(46.7%)	14(45.2%)	10(66.7%)	8(53.3%)
ACR70	9(30.0%)	8(25.8%)	6(40.0%)	5(33.3%)
DMARDs=疾患修飾性抗リウマチ薬 q2w =2 週に 1 回投与				

2. 海外臨床試験

(1) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用試験：MOBILITY Part-B)⁶⁾
 メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (MOBILTY) における 24 週時の ACR 改善率 (ACR20、ACR50、ACR70) を以下に示す。24 週時の ACR20 改善率は、プラセボ群 33.4%に対し、本剤 150 mg q2w 群 58.0%及び 200 mg q2w 群 66.4%といずれも有意に高かった (P<0.0001⁸⁾。

24 週時の ACR 改善率 (ACR20、ACR50、ACR70) - (海外臨床試験：MTX 併用試験 MOBILTY Part-B)

	プラセボ	本剤+MTX	
	+ MTX (398 例)	150 mg q2w (400 例)	200 mg q2w (399 例)
24 週時			
ACR20	133 (33.4%)	232 (58.0%)	265 (66.4%)
プラセボ群との改善率の差 [95%信頼区間] ^b	-	24.6% [18.0% , 31.3%]	33.0% [26.5% , 39.5%]
P 値 ^a	-	<.0001	<.0001
ACR50	66 (16.6%)	148 (37.0%)	182 (45.6%)
ACR70	29 (7.3%)	79 (19.8%)	99 (24.8%)
MTX=メトトレキサート q2w =2 週に 1 回投与			

16 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -0.29±0.028 (最小二乗平均値±SE^c) に対し、本剤 150 mg q2w 群 -0.53±0.029 及び 200 mg q2w 群 -0.55±0.029 といずれも有意に高かった (P<0.0001⁸⁾。

^a 生物製剤治療歴の有無及び地域を考慮した Mantel-Haenszel の方法による推測
^b 生物製剤治療歴の有無及び地域を考慮した Miettinen-Nurminen の方法による推測
^c HAQ-DI のベースライン値、投与群、生物学的製剤治療歴の有無、地域、時点、及び投与群と時点の交互作用を用いた mixed model repeated measures (MMRM) による解析

3. 悪性腫瘍発現頻度 (海外試験)

海外試験併合安全性集団における曝露期間で調整した非黒色腫皮膚癌を含む全悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 0.9 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 1.1 件/100 人年及びプラセボ群 1.0 件/100 人年、非黒色腫皮膚癌を除く全悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 0.5 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 1.1 件/100 人年及びプラセボ群 0.3 件/100 人年であった。
 DMARDs 併用長期安全性集団では、全悪性腫瘍の発現率は 0.8 件/100 人年であり、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 0.5 件/100 人年であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

IL-6 高値は関節リウマチ患者の滑液にみられ、関節リウマチの特徴である病的炎症及び関節破壊の両方に重要な役割を果たしている。IL-6 は、関節リウマチ患者の全身性炎症、滑膜炎、及び骨びらんにつながる T 細胞、B 細胞、単核細胞、及び破骨細胞の遊走や活性化などの多様な生理的プロセスに関与している。本剤は可溶性及び膜結合型 IL-6 受容体 α サブユニット (IL-6R α) に特異的に結合し、IL-6 を介するシグナル伝達を阻害する。

- ヒト IL-6R α に対する K_D 値は 54 pmol/L であった。
- IL-6 刺激による細胞のシグナル伝達を阻害し、B 細胞株の増殖を抑制した (シス-シグナリング阻害)。
- IL-6/可溶性 IL-6R α による gp130 発現/IL-6R α 非発現細胞のシグナル伝達を阻害した (トランス-シグナリング阻害)。
- Fc エフェクター活性を示さず、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘導しなかった。

2. 薬理作用

- ・ヒト IL-6 とヒト IL-6R α を共発現するトランスジェニックマウスにおいて、本剤はテレピン油誘発炎症モデルの血清アミロイド A 上昇を抑制した。
- ・野生型マウスの試験で、マウス IL-6R α に対するマウス相同抗体は、テレピン油誘発炎症モデルの血清アミロイド A 上昇を抑制し、コラーゲン誘発関節炎モデルの炎症及び骨侵食を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: サリルマブ（遺伝子組換え）

Sarilumab (Genetical Recombination)

本質: サリルマブは、ヒトインターロイキン-6 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サリルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

【取扱い上の注意】

遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

【承認条件】

【包装】

ケブザラ皮下注 150mg シリンジ：150mg/1.14mL $\times$ 1 シリンジ

ケブザラ皮下注 200mg シリンジ：200mg/1.14mL $\times$ 1 シリンジ

ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター：150mg/1.14mL $\times$ 1 本

ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター：200mg/1.14mL $\times$ 1 本

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第 I 相単回投与試験（メトトレキサート併用試験）
- 2) 社内資料：国内第 I 相単回投与試験（単剤投与試験）
- 3) 社内資料：国内第 II／III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）
- 4) 社内資料：海外第 I 相薬物相互作用試験（シンバスタチン）
- 5) 社内資料：国内第 III 相二重盲検試験（メトトレキサート以外の DMARDs 併用又は単剤投与試験）
- 6) 社内資料：海外第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1 「効能又は効果」（案）

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[設定根拠]

サリルマブは、可溶性及び膜結合型の両 IL-6 受容体（sIL-6Rα 及び mIL-6Rα）に特異的に結合して IL-6 介在性のシグナル伝達を阻害する、組換えヒト免疫グロブリン G（IgG）1 モノクローナル抗体である。サリルマブは mIL-6Rα と sIL-6Rα の両受容体を阻害するため、関節内及び全身の IL-6 のシグナル伝達を阻害する作用を有する。多くの非臨床研究及び臨床研究から、IL-6 のシグナル伝達を阻害することによって RA の徴候及び症状の多くを軽減し、関節破壊の進行を抑制することが可能であることが明らかにされている。

日本人 RA 患者にサリルマブを投与した時の有効性は、プラセボを対照とした国内第 II/III 相 EFC14059 試験、海外第 III 相 EFC11072 試験パート B 及び海外第 III 相 EFC10832 試験の 3 試験に加え、日本人 RA 患者を対象とした安全性評価を主要評価とする国内第 III 相 LTS13618 試験により評価した。いずれの試験も中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とし、国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B では、MTX が効果不十分な患者に MTX 併用下でサリルマブを投与し、海外 EFC10832 試験では、TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者に DMARDs 併用下でサリルマブを投与しプラセボを対照として有効性及び安全性の検討を行った。国内 LTS13618 試験では、MTX 以外の DMARDs が効果不十分な患者に MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与する集団と、MTX の投与が不適切又は不耐の患者あるいは MTX の効果が不十分な患者にサリルマブを単剤投与する集団で検討を行った。

国内及び海外のプラセボ対照第 III 相試験で認められた試験の結果は以下の通りであった。

- 各試験の主要有効性評価項目であり、RA の徴候及び症状の改善の指標である Week 24 での ACR20 改善率において、サリルマブの 150 mg q2w 及び 200 mg q2w とともにプラセボに対して有意な優越性を示した（各試験においてプラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$ ）。
- RA の疾患活動性の指標である Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量において、サリルマブの両投与量とともにプラセボに対して高い改善を示した（各試験においてプラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$ ）。
- 身体機能の改善を示す Week 12 での HAQ DI のベースラインからの変化量において、サリルマブの両投与量とともにプラセボに対して高い改善を示した（EFC14059 試験及び EFC11072 試験の

1.8 添付文書案

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

両用量ともプラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$ 、EFC10832 試験のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群で対プラセボ群それぞれ $p = 0.0006$ 及び 0.0004 ）。

また、国内第Ⅲ相試験において、MTX 併用下サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与した EFC14059 試験と、サリルマブの単剤投与又は MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与した LTS13618 試験で各用量に認められた有効性プロファイルに違いは見られなかった。

以上、本剤において、MTX その他の DMARDs で効果不十分、又は TNF 阻害薬で効果不十分な RA 患者を対象とした臨床試験において、MTX 併用及びその他の DMARDs 併用下、又は単剤療法により RA に対する有効性を認めたことから、本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定した。

2 「用法及び用量」（案）

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

[設定根拠]

本剤の用法及び用量は、国内及び海外第Ⅱ／Ⅲ相プラセボ対照試験（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート A 及び B）の試験結果に基づき設定した。

国内及び海外の第Ⅱ／Ⅲ相プラセボ対照試験において、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w とともに徴候及び症状の改善、身体機能の改善に対して効果が認められ、以下に示す有効性結果より、サリルマブ 200 mg q2w の用法及び用量の方が RA 患者において臨床的反応が良好であることが示された。

- 海外 EFC11072 試験で行った機能性サリルマブ濃度データの解析から、サリルマブ 200 mg q2w 群にはトラフ値（投与直前値）の機能性サリルマブ濃度が測定可能レベルにあった患者がサリルマブ 150 mg q2w 群より高い割合で存在した。また、バイオマーカー（CRP、SAA、IL-6 及び sIL-6Rα）の解析では、サリルマブ 150 mg q2w 群のほうがサリルマブ 200 mg q2w 群より IL-6 シグナル伝達の抑制のレベルが低かった。この結果から、DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、サリルマブ 150 mg q2w でも RA の徴候及び症状をコントロールできる可能性もあるが、2 週間という投与間隔を通して IL-6 シグナル伝達により完全に抑制されるのはサリルマブ 200 mg q2w であることが示唆された。
- RA の徴候及び症状の解析では、RA 患者において、サリルマブ 150 mg q2w に比較してサリルマブ 200 mg q2w の方がおおむね良好であった。また、この差は CRP に対する薬力学的効果のみでなく、他の ACR コアセットや CRP 以外の複合的評価項目から算出される SDAI 及び CDAI にも認められた。海外 EFC11072 試験パート B において、複数の有効性評価項目について、Week 12、Week 24 及び Week 52 でサリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群でより高い有効性を一貫して示した。国内 EFC14059 試験において ACR20/50/70 といった徴候及び症状の指標で両投与量の効果が同程度であったが、DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI の疾患活動性指標において、より達成が困難な臨床的寛解を指標とした場合、サリルマブ 200 mg q2w 群で一貫して 150 mg q2w 群に対し高い効果が認められた。海外 EFC11072 試験パート B の部分集団解析では、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陰性であった患者においてもサリルマブ 200 mg q2w 群の方が数値的に良好であった。

- RA 管理に関するガイドラインでは Treat-to-Target が推奨され、RA の不可逆的な関節破壊の進行を抑制するために、速やかに臨床的寛解又は暫定的に低疾患活動性の状態に到達させる事を治療目標に3ヵ月単位を目処とした治療サイクルが推奨されている。国内 EFC14059 試験において、臨床的に重要な投与開始3ヵ月以内の RA の徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった。また、Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えた患者（29 名）において切り替え後の 12 週間の有効性データを、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の有効性データ（161 名）に追加し探索的に事後解析を行った結果、サリルマブの両投与群にプラセボからの切り替え患者が追加されても、投与開始初期（Week 4 及び Week 12）において、サリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群で反応率が高かった。
- 生物学的 DMARDs であるトシリズマブでは投与開始後 12 週以内に CRP 値が正常化した日本人 RA 患者は、正常化しなかった患者よりも、投与 24 週後及び 52 週後の DAS28-ESR 寛解達成率が高かったと報告されている。また、日本人 RA 患者において、ベースラインの CRP 値が高いことは、1 年で mTSS の変化量が 3.0 以上増加する要因の 1 つであり、生物学的 DMARDs を早期に投与することにより、その増加量を低下させることが報告されている。EFC14059 試験において、Week 2（初回投与後）の CRP が正常化したとみなせる 0.3 mg/dL 未満の患者及び CRP が正常化しなかった 0.3 mg/dL 以上の患者における DAS28-CRP の経時推移の事後解析を探索的に行った結果、サリルマブ 200 mg q2w 群（86%）の方が 150 mg q2w 群（69%）よりも CRP 値が正常化（0.3 mg/dL 未満）した患者の割合が高かった。また、初回投与後に CRP が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも DAS28-CRP の減少が大きかった。
- 身体機能に関する HAQ-DI のベースラインからの変化量についても、徴候及び症状と同様の傾向がみられた。すなわち、海外試験においてはサリルマブ 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群の方が良好な効果を示し、国内試験においては両投与量の効果が同程度であったが、これらは国内外の患者の平均体重の差による違いであると考えられた。
- 海外 EFC11072 試験パート B の 1 年間の追跡調査後の X 線学的な関節の構造的損傷の進行（X 線学的進行）について、サリルマブ 200 mg q2w 群は、サリルマブ 150 mg q2w 群よりも X 線学的進行を抑制した。Week 52 での抑制の程度は、プラセボ群に対しサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 68% 及び 91% であった。X 線学的進行がみられなかった患者（mTSS の変化が 0 以下）の割合においても、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群より高かった（mTSS：それぞれ 55.6% 及び 47.8%、びらんスコア：62.2% 及び 54.8%、関節裂隙狭小化：70.4% 及び 61.8%）。X 線学的進行がみられなかった患者の割合について、Week 52 でのサリルマブ 200 mg q2w 群と 150 mg q2w 群との差（7.8%）は、150 mg q2w 群とプラセボ群との間

1.8 添付文書案

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

の差（9.1%）と同程度であった。オッズ比は、サリルマブ 200 mg q2w 群で 150 mg q2w 群に対し Week 24 で 1.516（p 値 0.0034）、Week 52 で 1.365（p 値 0.0270）であった。

体重 60 kg 未満の外国人 RA 患者について、52 週間にわたって X 線学的に関節障害の進行を示さなかった（mTSS の変化が 0 以下）患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w（53.6%）と比較し、サリルマブ 200 mg q2w 群（66.3%）で高かった。また、進行を示さなかった患者のプラセボ群に対するオッズ比は、サリルマブ 150 mg q2w 群（オッズ比 2.0）に比べサリルマブ 200 mg q2w 群（オッズ比 3.2）で大きかった。

海外 EFC11072 試験の長期継続試験において 200 mg q2w で投与を開始し検査値異常が認められた場合 150 mg q2w に減量する方法に従って投与した場合にもサリルマブの 200 mg の有効性が持続した。200 mg q2w から 150 mg q2w に減量した患者を対象とした解析では、RA の徴候及び症状、並びに身体機能の改善の効果において明らかな効果減弱は認められなかった。また、安全性の結果から、200 mg q2w 群では 150 mg q2w 群よりも臨床検査値の異常変動が多い可能性があるものの感染症などの有害事象の発現頻度は用量に依存していなかった。

以上のことから、サリルマブの用法・用量は、「通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。」を推奨している。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【警告】

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

3. 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。〔〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項参照〕

4. 本剤についての十分な知識と関節リウマチの知識・治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

[設定根拠]

1. IL-6 は種々の免疫応答に関与していることから、本剤の投与により免疫機能が低下する可能性があり、そのため感染症が重篤化するおそれがあることから、本剤の CCSI（企業中核安全性情報）の記載を参照し、設定した。
2. ～4. 本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[設定根拠]

1. 及び 2. 本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。
3. 一般的な注意事項として、本剤の CCSI の記載を参照し、設定した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

[設定根拠]

本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「**重要な基本的注意**」の項参照〕
2. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。〔「**適用上の注意**」の項参照〕
3. 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。〔「**慎重投与**」、「**重要な基本的注意**」及び「**重大な副作用**」の項参照〕
4. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

[設定根拠]

1. 本剤は医師により妥当と判断された患者に対しては自己投与を適用できることとするが、その場合でも投与時の安全性確認及び投与手技の確認のため、投与開始時は医師によるか、医師の監督のもとで投与する必要があることから、本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。
2. 本剤の臨床試験において注射部位反応が報告されていることから、本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。
3. 本剤の臨床試験において好中球数減少、血小板数減少、及び ALT 上昇が報告されていることから、本剤の CCSI の記載を参照し、設定した。
4. 本剤の臨床試験の成績及び類薬の記載を参照し、設定した。

【使用上の注意】

1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。「**重要な基本的注意**」の項参照〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「**重要な基本的注意**」の項参照〕
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「**重大な副作用**」の項参照〕
- (5) 腸管憩室のある患者〔「**重大な副作用**」の項参照〕
- (6) 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。「**重大な副作用**」の項参照〕
- (7) 高齢者〔「**高齢者への投与**」の項参照〕

[設定根拠]

- (1) ～(5) 本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。
- (6) 白血球数、好中球数及び血小板数に対する IL-6 阻害の影響を踏まえ、本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。
- (7) 高齢者に対する一般的な注意として設定した。（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- (2) 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、痒痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (4) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分にすること。
 - 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/ μ L）は、投与を開始しないこと。
 - 3) 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。
- (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
- (6) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (7) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3) インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。

(8) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

(9) 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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヶ月を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

(11) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(12) 自己投与における注意

1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。

3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

[設定根拠]

(1) ～(11) 本剤の CCSI 及び類薬の記載を参照し、設定した。

(12) 自己注射に関する一般的な注意事項として、類薬の記載も参照し、設定した。

3 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 基質 経口避妊薬、シンバスタチン、ミダゾラム 等	CYP3A4 基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リウマチ患者では IL-6 値の上昇に伴い CYP 活性が下方制御を受け、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などの IL-6R α 受容体阻害剤により IL-6 シグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。

[設定根拠]

本剤の薬物相互作用の成績と CYP450 に対する IL-6 阻害の影響を踏まえ、CCSI の記載を参照し、設定した。

4 副作用

国内における関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象症例 325 例中、副作用は 217 例（66.8%）に発現し、主な副作用は、鼻咽頭炎 43 例（13.2%）、好中球減少症 40 例（12.3%）、注射部位紅斑 28 例（8.6%）、口内炎 17 例（5.2%）等であった。（承認時）

[設定根拠]

本剤の国内で実施した臨床試験の成績を基に設定した。

(1) 重大な副作用

1) 感染症…蜂巣炎（1.2%）、肺炎（0.6%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 2) 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（1.8%）、好中球減少症（12.3%）、血小板減少症（2.8%）
…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) 腸管穿孔…消化管穿孔（頻度不明）が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 4) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）…血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。
- 5) 間質性肺炎（頻度不明）…間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。
- 6) 肝機能障害…AST(GOT)（1.2%）、ALT(GPT)（3.4%）の上昇等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

国内外の臨床試験成績、CCSI 及び類薬の情報に基づき、本剤の投与により特に注意が必要と考えられる副作用を列挙し、異常が認められた場合には適切に処置されるよう設定した。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎	上気道感染、口腔ヘルペス	尿路感染
代謝		高コレステロール血症	高トリグリセリド血症
肝臓		肝機能異常、ALT 増加	
循環器		高血圧	

消化器	口内炎		
その他	注射部位紅斑	注射部位そう痒感	

[設定根拠]

国内で実施した臨床試験の結果及び CCSI の記載を参照し、設定した。

5 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

[設定根拠]

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しており、また高齢者では重篤な有害事項の発現率の上昇が認められていることから、設定した。

6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。〕

[設定根拠]

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性はこれまでに確立していないことから、本剤の CCSI の記載を参照し、設定した。
- (2) 本剤は IgG1 サブクラスに属するモノクローナル抗体である。乳児への影響は不明であるが、IgG は少量ながらヒト乳汁中に分泌されるため、授乳中の乳児に影響を及ぼす可能性があることから、本剤の CCSI の記載を参照し、設定した。

7 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

[設定根拠]

これまでの国内外の使用経験を踏まえ、本剤の CCSI の記載を参照し、設定した。

8 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 投与に先立ち、室温に戻しておくこと。
- 2) 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
- 3) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

(3) 投与时

- 1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
- 2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。

(4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

[設定根拠]

本剤の CCSI の情報及び既存の皮下投与製剤の記載を参照し、設定した。

9 その他の注意

国内のプラセボ対照第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験では、投与開始後 24 週までに抗サリルマブ抗体は本剤 200mg+メトトレキサート投与群、本剤 150mg+メトトレキサート投与群及びプラセボ+メトトレキサート投与群でそれぞれ 1.3% (1/80) 、1.2% (1/81) 、1.2% (1/81) で持続的に認められ、そのうち中和抗体は本剤 200mg+メトトレキサート投与群 1.3%(1/80) に認められた。海外試験併合安全性集団では、抗サリルマブ抗体は本剤 200mg+DMARDs 投与群、本剤 150mg+DMARDs 投与群及びプラセボ+DMARDs 投与群でそれぞれ 4.0% (24/607) 、5.6% (34/607) 、2.0% (12/608) で持続的に認められ、そのうち中和抗体はそれぞれ 1.0% (6/607) 、1.6% (10/607) 、0.2% (1/608) に認められた。抗サリルマブ抗体形成は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

[設定根拠]

国内外で実施した第Ⅲ相臨床試験の結果及び本剤の CCSI の記載を参照し、設定した。

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 4

1 JAN

医薬品名称専門協議において以下のように決定され、平成 28 年 7 月 5 日付薬生薬審発第 0705 第 3 号により通知された。

JAN: (日本名) サリルマブ（遺伝子組換え）

(英名) Sarilumab (Genetical Recombination)

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

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

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

1.9 一般的名称に係る文書

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```

DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIG SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG
      |
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFASYICQQ ANSFPTTFGQ
      |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN RGEC
  
```

H 鎖

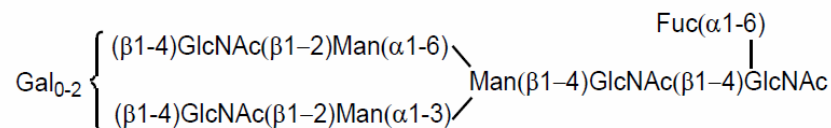
```

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

H 鎖 N296：糖鎖結合；H 鎖 K446：部分的プロセッシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C219, H 鎖 C225 – H 鎖 C225, H 鎖 C228 – H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₈₈H₉₈₈₆N₁₇₁₈O₁₉₉₈S₄₄（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₁₇₂H₃₃₆₆N₅₈₆O₆₆₅S₁₆

L 鎖 C₁₀₂₂H₁₅₈₁N₂₇₃O₃₃₄S₆

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol.26, No. 3, 2012 (r-INN list 68) に以下の名称で掲載された。

INN : sarilumab

薬生薬審発 0705 第 3 号
平成 28 年 7 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 26-4-B8

JAN (日本名) : トレメリムマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Tremelimumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合:

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQSIN SYLDWYQQKP GKAPKLLIYA
 ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYSTPFTFGP
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEK

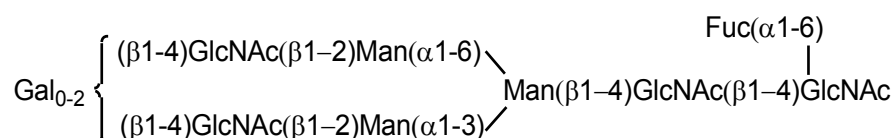
H 鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSRLR SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP
 RGATLYYYYY GMDVWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVRKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
 MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
 K

H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N301 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K451 : 部分的プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C227, H 鎖 C139 – H 鎖 C228, H 鎖 C231 – H 鎖 C231, H 鎖 C234 – H 鎖 C234; ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



C₆₅₀₀H₉₉₇₄N₁₇₂₆O₂₀₂₆S₅₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₂₁₉H₃₄₀₉N₅₉₁O₆₇₆S₂₀

L 鎖 C₁₀₃₁H₁₅₉₆N₂₇₂O₃₃₇S₆

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。トレメリムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

Tremelimumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Tremelimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tremelimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-1-B1

JAN（日本名）：ロモソズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Romosozumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
INPNSGGAGY NQKFVKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG
YDDIYDDWYF DVWGQGTITV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

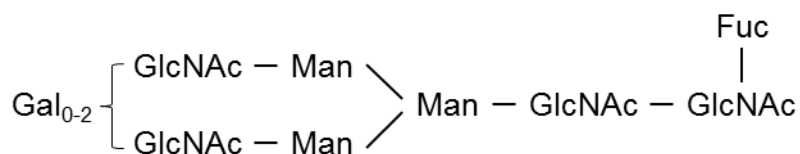
H 鎖 E1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N299: 糖鎖結合; H 鎖 K449: 部分的プロセシング

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C150 – H 鎖 C206, H 鎖 C263 – H 鎖 C323, H 鎖 C369 – H 鎖 C427: 鎖内ジスルフィド結合; L 鎖 C214 – H 鎖 C225, H 鎖 C137 – H 鎖 C226, H 鎖 C229 – H 鎖 C229, H 鎖 C232 – H 鎖 C232: 鎖間ジスルフィド結合

または

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C150 – H 鎖 C206, H 鎖 C229 – H 鎖 C232, H 鎖 C263 – H 鎖 C323, H 鎖 C369 – H 鎖 C427: 鎖内ジスルフィド結合; L 鎖 C214 – H 鎖 C225, H 鎖 C137 – H 鎖 C226: 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₄₅₂H₉₉₂₆N₁₇₁₄O₂₀₄₀S₅₄ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₉₅H₃₃₇₆N₅₈₂O₆₈₃S₂₁

L 鎖 C₁₀₃₁H₁₆₀₅N₂₇₅O₃₃₇S₆

ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロスチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

Romosozumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human sclerostin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG2. Romosozumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Romosozumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-1-B11

JAN（日本名）：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Tralokinumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

SYVLTQPPSV SVAPGKTARI TCGGNIIGSK LVHWYQQKPG QAPVLVIYDD
GDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DTGSDPVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAV
KADSSPVKAG VETTTSPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

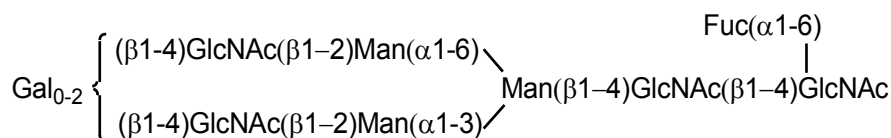
H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGLSWVRQA PGQGLEWMGW
ISANNGDTNY GQEFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARD
SSSWARWFFD LWGRGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPV VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TYRVSVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK

H 鎖 Q1: ピログルタミン酸; H 鎖 N299: 糖鎖結合; H 鎖 K449: 部分的プロセッシング

L 鎖 C 213 – H 鎖 C136, H 鎖 C228 – H 鎖 C228, H 鎖 C231 – H 鎖 C231: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₈₆H₉₈₃₈N₁₇₀₂O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₁₉₃H₃₃₇₈N₅₈₄O₆₈₄S₁₇

L 鎖 C₁₀₀₀H₁₅₅₇N₂₆₇O₃₂₄S₅

トラロキヌマブは、ヒトインターロイキン-13 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。トラロキヌマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トラロキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Tralokinumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human interleukin-13. Tralokinumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tralokinumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-2-B1

JAN（日本名）：サリルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Sarilumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRV ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG
      |
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFASYCQQ ANSFPYTFGQ
      |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN R GEC
```

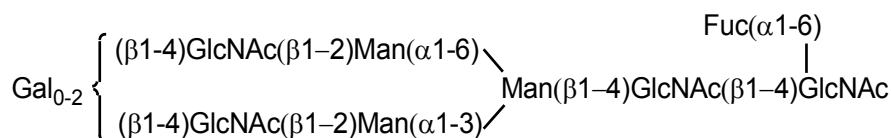
H 鎖

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

H 鎖 N296：糖鎖結合；H 鎖 K446：部分的プロセシング

L 鎖 C214－H 鎖 C219，H 鎖 C225－H 鎖 C225，H 鎖 C228－H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₈₈H₉₈₈₆N₁₇₁₈O₁₉₉₈S₄₄（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₁₇₂H₃₃₆₆N₅₈₆O₆₆₅S₁₆

L 鎖 C₁₀₂₂H₁₅₈₁N₂₇₃O₃₃₄S₆

サリルマブは、ヒトインターロイキン-6 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巢細胞により産生される。サリルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 150,000) である。

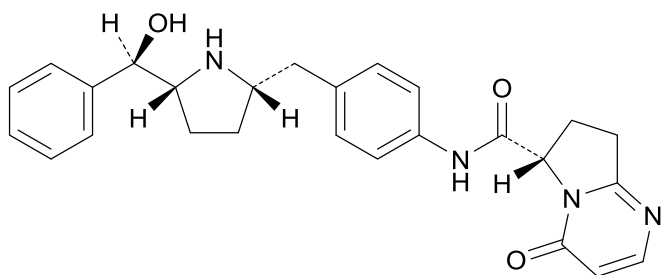
Sarilumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-6 receptor α subunit.

Sarilumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Sarilumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-3-B9

JAN（日本名）：ビベグロン

JAN（英 名）：Vibegron



C₂₆H₂₈N₄O₃

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-2-イル}メチル)フェニル]-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-6-カルボキサミド

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

登録番号 27-4-B5

JAN（日本名）：テデュグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Teduglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：

HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD

$C_{164}H_{252}N_{44}O_{55}S$

テデュグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) 類縁体であり、2 番目の Ala が Gly に置換されている。テデュグルチドは、33 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

Teduglutide is a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly. Teduglutide is a peptide consisting of 33 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 68

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 68

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 68

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

acidum deoxycholicum

deoxycholic acid

3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid

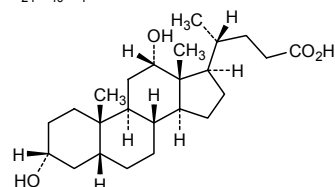
acide désoxycholique

acide 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

ácido desoxicólico

ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico

C₂₄H₄₀O₄



acidum florilglutamicum (¹⁸F)

florilglutamic acid (¹⁸F)

(4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamic acid

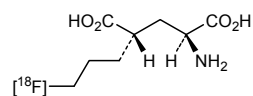
acide florilglutamique (¹⁸F)

acide (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamique

ácido florilglutámico (¹⁸F)

ácido (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropil)-L-glutámico

C₈H₁₄¹⁸FNO₄



acidum tiazoticum

tiazotic acid

[(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

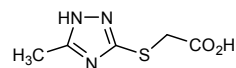
acide tiazotique

acide [(5-méthyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acétique

ácido tiazótico

ácido [(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]acético

C₅H₇N₃O₂S



amitifadinum

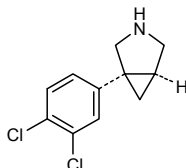
amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadina

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanoC₁₁H₁₁Cl₂N**bamosiranum**

bamosiran

siRNA inhibitor of β_2 -adrenergic receptor production;

RNA duplex of cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du récepteur adrénergique β_2 ;

duplex ARN du brin cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine avec le brin anti-sens thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosirán

ARN interferente pequeño (siRNA) inhibidor de la producción del receptor adrenérgico β_2

ARN dúplex de la cadena citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina con la cadena antisentido timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina

C₄₀₁H₅₀₀N₁₅₀O₂₉₀P₄₀

(3'-5')CAUUGUGCAUGUGAUCCAG-dT-dT
(5'-3')dT-dT-GUAACACGUACACUAGGUC

brexpiprazolum

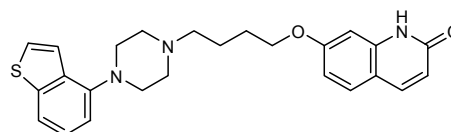
brexpiprazole

7-{4-[4-(1-benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}quinolin-2(1*H*)-one

brexpiprazole

7-{4-[4-(1-benzothiophén-4-yl)pipérazin-1-yl]butoxy}quinoléin-2(1*H*)-one

brexpiprazol

7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}quinolin-2(1*H*)-ona $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ **buparlisibum**

buparlisib

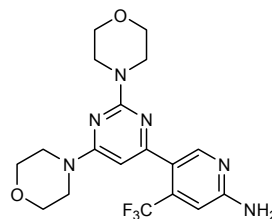
5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

 $C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$ **camicinalum**

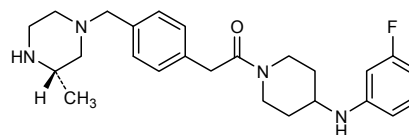
camicinal

1-{4-[(3-fluorophenyl)amino]piperidin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl]ethan-1-one

camicinal

1-{4-[(3-fluorophényl)amino]pipéridin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]phényl]éthan-1-one

camicinal

1-{4-[(3-fluorofenil)amino]piperidin-1-il}-2-{4-[[[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]etan-1-ona $C_{25}H_{33}FN_4O$ 

caplacizumabum #

caplacizumab

immunoglobulin VH-linker-VH fragment, anti-[*Homo sapiens* VWF (von Willebrand factor) A1 domain], humanized monoclonal antibody;
 VH-linker-VH chain (1-259) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -
 trialanyl linker (129-131) -[humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)

caplacizumab

immunoglobuline fragment VH-linker-VH, anti-[*Homo sapiens* VWF (facteur de von Willebrand) domaine A1], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne VH-linker-VH (1-259) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -
 trialanyl linker (129-131) -[VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)

caplacizumab

immunoglobulina fragmento VH-conector-VH, anti-[VWF (factor de von Willebrand) de *Homo sapiens* dominio A1], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena VH-conector-VH (1-259) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -trialanil conector (129-131) -[VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRFTS YNPMGWFRQA PGKGRELVA 50
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDPAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG 100
VRAEDGRVTR LPSEYTFWQG GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR 150
LSCAASGRFT SYNPMGWFRQ APKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT 200
ISRDPAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRADGRVR TLPSEYTFW 250
QGTQVTVSS 259
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-chain 22-96 153-227

cerlapirdinum

cerlapirdine

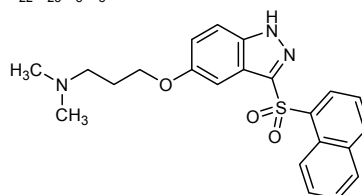
N,N-dimethyl-3-[[3-(naphthalene-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]propan-1-amine

cerlapirdine

N,N-diméthyl-3-[[3-(naphtalène-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]propan-1-amine

cerlapirdina

N,N-dimetil-3-[[3-(naftaleno-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-il]oxi]propan-1-amina

C₂₂H₂₃N₃O₃S**dexmecamylaminum**

dexmecamylamine

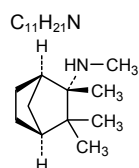
(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

dextmécamylamine

(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tétraméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

dexmecamilamina

(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tetrametilbicio[2.2.1]heptan-2-amina



drisapersenum
drisapersen

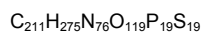
all-P-ambo-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridine

drisapersen

tout-P-ambo-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridine

drisapersén

todo-P-ambo-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridina



(3'-5')(P-thio)(Um-Cm-Am-Am-Gm-Gm-Am-Am-Gm-Am-Um-Gm-Gm-Cm-Am-Um-Um-Um-Cm-Um)

faldaprevirum
faldaprevir

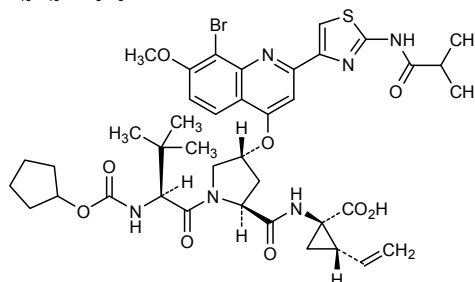
(1*R*,2*S*)-1-[[[2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-methoxy-2-[2-(2-methylpropanamido)-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl]oxy]-1-[[2*S*)-2-[[cyclopentyloxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-ethenylcyclopropane-1-carboxylic acid

faldaprévir

acide (1*R*,2*S*)-1-[[[(2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-méthoxy-2-[2-(2-méthylpropanamido)-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl]oxy]-1-[(2*S*)-2-[[[(cyclopentylloxy)carbonyl]amino]-3,3-diméthylbutanoyl]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-éthénylcyclopropane-1-carboxylique

faldaprevir

ácido (1*R*,2*S*)-1-[[[(2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-methoxy-2-[2-(2-metilpropanamido)-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il]oxi]-1-[(2*S*)-2-[[[(ciclopentiloxi)carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-2-carboxamido]-2-etenilciclopropano-1-carboxílico

C₄₀H₄₉BrN₆O₉S

flanvotumabum #
flanvotumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TYRP1 (tyrosinase-related protein 1, 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase, DHICA oxidase, TRP1, melanoma antigen gp75)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

flanvotumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TYRP1 (protéine 1 apparentée à la tyrosinase, oxydase de l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique, DHICA-oxydase, TRP1, antigène gp75 du mélanome)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

flanvotumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[TYRP1 de *Homo sapiens* (proteína 1 relacionada con la tirosinasa), oxidasa del ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico, DHICA-oxidasa, TRP1, antígeno gp75 de melanoma)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGSE LKKPGASVKI SCKASGYTFT SYAMNWVRQA PGQGLESMGW 50
 INTNTGNPTY AQGFTGRFVF SMDTSVSTAY LQISSLKAED TAIYYCAPRY 100
 SSSWYLDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFFAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
 ICNVNHKPSN TKVDKRVPEK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS 300
 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
 DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD 50
 ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISLEP EDFAVYYCQ RSNWLMYTFG 100
 QGTGLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TSKADYEKH KVICEVTHQ 200
 GLSSPVTKSF NRGEC 215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427
 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
 Intra-L 23'-88" 135'-195"
 23"-88'" 135'"-195'"
 Inter-H-L 222-215' 222"-215"
 Inter-H-H 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

folitropinum gamma #
 follitropin gamma

heterodimer of human glycoprotein hormones alpha chain and
 follitropin subunit beta (FSH-beta), follicle stimulating hormone,
 glycoform gamma

folitropine gamma

hétérodimère constitué de la chaîne alpha des hormones
 glycoprotéiques et de la sous-unité bêta de la follitropine (FSH-bêta)
 humaines, hormone folliculostimulante, forme glycosylée gamma

folitropina gamma

heterodímero formado por la cadena alfa de las hormonas
 glicoprotéicas y la subunidad beta de la folitropina (FSH-beta)
 humanas, hormona estimulante del folículo, forma glicosilada
 gamma

C₉₇₅H₁₄₉₃N₂₆₇O₃₀₅S₂₆ (peptide)

Alpha subunit / Sous-unité alpha / Subunidad alfa

APDVQDCPEC TLQENPFPSQ PGAPILQCMG CCFSTRAYPTP LRSKKTMLVQ 50
 KNVTSSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYH KS 92

Beta subunit / Sous-unité bêta / Subunidad beta

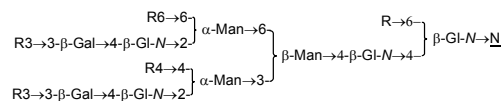
NSCELTNITI ALEKEECRFC ISINTWCAG YCYTRDLVYK DPAPPKIQKT 50'
 CTFKELVYET VRVPGCAHHA DSLTYFPVAT QCHCGKCDSD STDCTVRGLG 100'
 PSYCSFGEMK E 111'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

7-31 10-60 28-82 32-84 59-87
 3'-51' 17'-66' 20'-104' 28'-82' 32'-84' 87'-94'

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-7' Asn-24' Asn-52 Asn-78



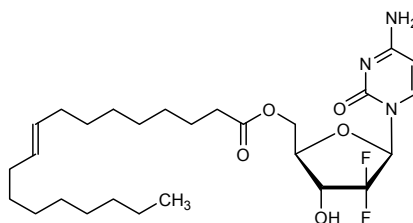
R = α -Fuc or H, R3 = α -Sia or H, R4 and R6 = R3 $\rightarrow$ 3- β -Gal $\rightarrow$ 4- β -Gl-N or H

gemcitabini elaidas

gemcitabine elaidate

élaïdate de gemcitabine

elaidato de gemcitabina

2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine 5'-(9*E*)-octadec-9-enoate5'-(9*E*)-octadéc-9-énoate de 2'-déoxy-2',2'-difluorocytidine5'-(9*E*)-octadec-9-enoato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina $C_{27}H_{43}F_2N_3O_5$ **glyceroli phenylbutyras**

glycerol phenylbutyrate

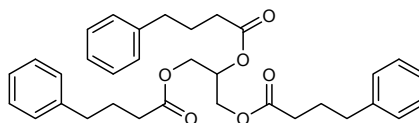
phénylbutyrate de glycérol

fenilbutirato de glicerol

propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

tris(4-phénylbutanoate) de propane-1,2,3-triyle

tris(4-fenilbutanoato) de propano-1,2,3-triilo

 $C_{33}H_{38}O_6$ **idursulfasum beta #**

idursulfase beta

idursulfase bêta

idursulfasa beta

iduronate 2-sulfatase (α -L-iduronate sulfate sulfatase), human pro-enzyme produced in CHO cells (glycoform beta)iduronate 2-sulfatase (α -L-iduronate sulfate sulfatase), proenzyme humaine produite par des cellules CHO (glycoforme bêta)iduronato 2-sulfatasa (α -L-iduronato sulfato sulfatasa), proenzima humana producida por células CHO (forma glicosilada beta)

C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃

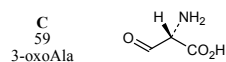
```

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSFNID QLASHSLLFQ 50
NAFAQQAVCA PSRVSF LTGR RPDTRTRYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE 100
NGYVTMSVGK VFHGGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD 150
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY 200
HKPHIFFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMMDIQRD 250
VQALNISVPY GPIPVDFQRK TRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDQLAN 300
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPC RTASLPEAGE 350
KLFFYLDPFD SASQLMEPGR QSMDLVLELV LFPPTLAGLAG LQVPPRCVPF 400
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW 450
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV 500
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP 525

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
146-159 397-407

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-6 Asn-90 Asn-119 Asn-221 Asn-255 Asn-300 Asn-488 Asn-512

inlacumabum # inlacumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SELP (selectin P, CD62)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 hinge S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

inlacumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SELP (sélectine P, CD62)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 charnière S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

inlacumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[SELP de *Homo sapiens* (selectina P, CD62)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 bisagra S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada			
EVQLVESGGG	LVRPGGSLRL	SCAASGFTFS	NYDMHWVRQA
ITAAAGDIYYP	GSVKGRFTIS	RENAKNSLYL	QMNSLRAGDT
SGSGSYNDW	FDPWGGQTLV	TVSSASTKGP	SVFPLAPCSR
CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSL
GKTTYTCNVD	HKPSNTKVDK	RVESKYGP	PCPAPPEFEG
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SQEDPEVQFN	WYVDGVEVHN
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	GLPSSIEKTI
QVYTLPPSQE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ
VLDSDGGSFFL	YSRLTVDKSR	WQEGNVFSCS	VMHEALHNHY
K			
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera			
EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSLT	LSKADYEKHK
LSSPVTKSFN	RGEC		
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro			
Intra-H	22-95	151-207	265-325
Intra-L	23'-88'	134'-194'	
Inter-H-L	138-214'	138"-214"	
Inter-H-H	230-230"	233-233"	
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación			
301, 301"			

lucerastatum
lucerastat

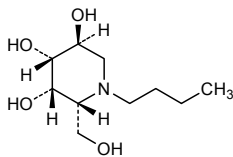
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

lucérastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxyméthyl)pipéridine-3,4,5-triol

lucerastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butil-2-(hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol



naltalimidum
naltalimide

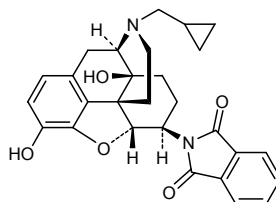
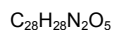
2-[17-(cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6β-yl]isoindole-1,3-dione

naltalimide

2-[-17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6β-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

naltalimida

2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6β-il]isoindol-1,3-diona



netazepidum
netazepide

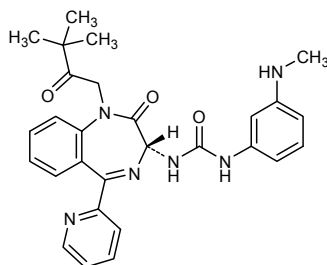
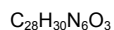
1-[(3*R*)-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-[3-(methylamino)phenyl]urea

nétazépide

1-[(3*R*)-1-(3,3-diméthyl-2-oxobutyl)-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-3-yl]-3-[3-(méthylamino)phényl]urée

netazepida

1-[(3*R*)-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]-3-[3-(metilamino)fenil]urea



niraparibum
niraparib

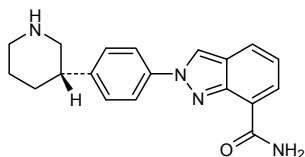
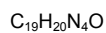
2-[4-[(3*S*)-piperidin-3-yl]phenyl]-2*H*-indazole-7-carboxamide

niraparib

2-[4-[(3*S*)-pipéridin-3-yl]phényl]-2*H*-indazole-7-carboxamide

niraparib

2-[4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil]-2*H*-indazol-7-carboxamida



ondelopranum

ondelopran

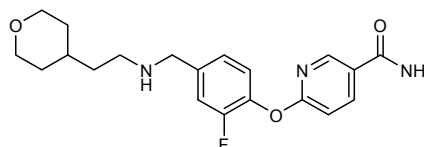
6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino}methyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide

ondélopran

6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyridine-3-carboxamide

ondeloprán

6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]piridina-3-carboxamida

 $C_{20}H_{24}FN_3O_3$ **patiromerum calcium**

patiromer calcium

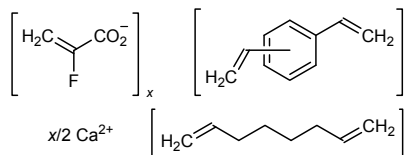
cross-linked polymer of calcium 2-fluoroprop-2-enoate with diethenylbenzene and octa-1,7-diene

patiromère calcique

polymère réticulé de 2-fluoroprop-2-énoate de calcium avec du diéthénylbencène et de l'octa-1,7-diène

patirómero cálcico

polímero reticulado de 2-fluoroprop-2-enoato de calcio con dietenilbenceno y octa-1,7-dieno

 $[[C_3H_2FO_2)_2 Ca]_9 [C_8H_{14}] [C_{10}H_{10}]]_n$ **patritumabum #**

patritumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117) -IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; (226-226'':229-229'')-bisdisulfide dimer

patritumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117) -IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

patritumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor de tirosina-proteína quinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117)-IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF S GYWSWIRQP PGKGLEWIGE 50
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VETSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARDKW 100
TWYFDLWGRG TLTVTSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTQTYIC 200
NVNHHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCPCPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL 400
DGSFPLYSKL TVDKSRWQQG NPFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIEMTQSPDS LAVSLGERAT INCRSSQSVL YSSSNRNYLA WYQNPQGQPP 50
KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQYYST 100
PRTFGQGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNFPYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSITYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22'-95" 144'-200" 261'-321" 367'-425"
22"-95" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
Intra-L 23'-94" 140'-200"
23"-94" 140"-200"
Inter-H-L 220'-220" 220"-220"
Inter-H-H 226'-226" 229'-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
297, 297"

plazomicinum

plazomicin

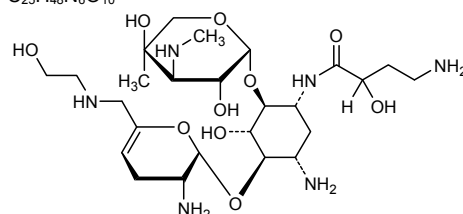
(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-[[[3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)-β-*L*-arabinopyranosyl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide

plazomicine

(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hydroxyéthyl)amino]méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-[[[3-déoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-*L*-arabinopyranosyl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide

plazomicina

(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hidroxietil)amino]metil]-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il]oxi]-2-[[[3-desoxi-4-*C*-metil-3-(metilamino)-β-*L*-arabinopiranosil]oxi]-3-hidroxiciclohexil]-2-hidroxiutanamida

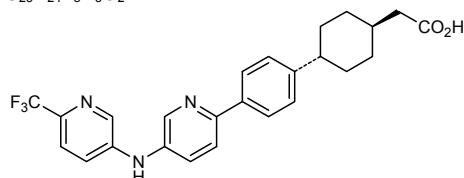
C₂₅H₄₈N₆O₁₀

pradigastatum

pradigastat

{{(1*r*,4*r*)-4-[4-(5-[[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]amino]pyridin-2-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid

pradigastat	acide { <i>trans</i> -4-[4-(5-{[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-2-yl)phényl]cyclohexyl}acétique
pradigastat	ácido {(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-[4-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}piridin-2-il)fenil]ciclohexil}acético

C₂₅H₂₄F₃N₃O₂

pritelivirum
pritelivir

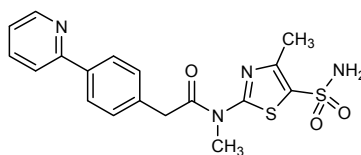
N-methyl-N-(4-methyl-5-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-yl)phenyl]acetamide

pritélivir

N-méthyl-N-(4-méthyl-5-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-yl)phényl]acétamide

pritelivir

N-metil-N-(4-metil-5-sulfamoil-1,3-tiazol-2-il)-2-[4-(pyridin-2-il)fenil]acetamida

C₁₈H₁₈N₄O₃S₂

quilizumabum #
quilizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE connecting region (CO) M1 prime (in alternatively spliced heavy chain of membrane IgE on B cells)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer

quilizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE région de connexion (CO) M1 prime (dans la chaîne lourde des IgE membranaires à la surface des lymphocytes B, épissée de manière alternative)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

quilizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE región de conexión (CO) M1 prime (en la cadena pesada de las IgE de membrana de la superficie de los linfocitos B, ensamblada de modo alternativo)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	DYGIWVRQA	PGKGLEWVAF	50
ISDLYATIIY	ADTVTGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARDN	100
WDAMDYWGQG	TLVTVSSAST	KGPSVFPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF	150
PEPVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVVTGPS	SSLGTQTYIC	200
NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKTHTCPPCP	APPELLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	300
RVSVLTIVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPDSIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPPVLD	400
DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVME	ALHNHYTQKS	LSLSFGPK	447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRSSQSLV	HNNANTYLHW	YQQKPGKAPK	50
LLIYKVSINRF	SGVPSRFRSGS	GSCTDFTLTI	SSLQPEDFAT	YYCSQNTLVP	100
WTFPGQGTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNRFYPREAK	150
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSITYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLLSPV	TKSFNRGEC				219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 144-200 261-321 367-425
22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"

Intra-L 23'-93' 139'-199'
23'''-93''' 139'''-199'''

Inter-H-L 220-219' 220"-219"

Inter-H-H 226-226" 229-229"

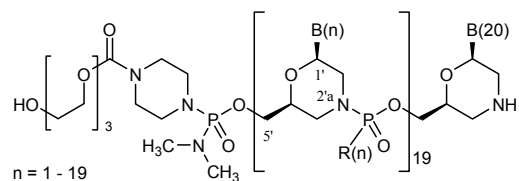
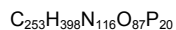
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

297, 297" (non-fucosylated oligosaccharides)

radavirsenum

radavirsen

all-P-ambo-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-5'-O-{P-[4-({2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}carbonyl)piperazin-1-yl]-N,N-dimethylphosphonamidoyl}-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidine



$n = 1 - 19$

B(1-20) : C-G-G-T-T-A-G-A-A-G-A-C-T-C-A-T-C-T-T-T

R(1-3) = R(5-11) = R(13-16) = R(18) = R(19) = -N(CH₃)₂

R(4) = R(12) = R(17) = HN(CH₃)₂

rafigrelidum
rafigrelide

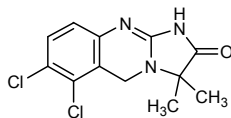
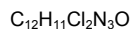
6,7-dichloro-3,3-dimethyl-5,10-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

rafigrélide

6,7-dichloro-3,3-diméthyl-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

rafigrelida

6,7-dicloro-3,3-dimetil-5,10-dihidroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ona



refametinibum
refametinib

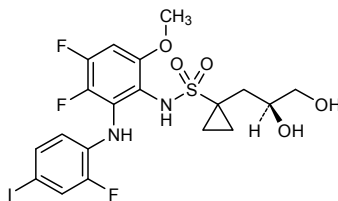
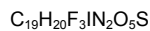
N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6-methoxyphenyl)-1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropane-1-sulfonamide

réfamétinib

N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]-6-méthoxyphényl)-1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropane-1-sulfonamide

refametinib

N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6-metoxifenil)-1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropano-1-sulfonamida



rigosertibum

rigosertib

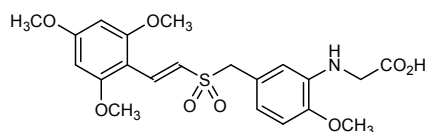
N-[2-methoxy-5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl)methyl}phenyl]glycine

rigosertib

N-[2-méthoxy-5-({[(1E)-2-(2,4,6-triméthoxyphényl)éthényl]sulfonyl)méthyl}phényl]glycine

rigosertib

N-[2-metoxi-5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etenil]sulfonyl)metil}fenil]glicina

C₂₁H₂₅NO₈S**riodipinum**

riodipine

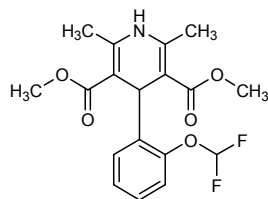
dimethyl 4-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

riodipine

4-[2-(difluorométhoxy)phényl]-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle

riodipino

4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo

C₁₈H₁₉F₂NO₅**romosozumabum #**

romosozumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclerostin)], humanized monoclonal antibody;
 gamma2 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (225-225':226-226':229-229':232-232')-tetrakisdisulfide dimer

romosozumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclérostine)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma2 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225':226-226':229-229':232-232')-tétrakisdisulfure

romosozumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[SOST (esclerostina) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225':226-226":229-229":232-232")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE 50
INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG 100
YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLS VVTVPSSNFG 200
TQYTYCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPFPPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
TFRVSVSLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQK GKAPKLLIYY 50
TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG 100
GTRKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 150-206 263-323 369-427
 22"-96" 150"-206" 263"-323" 369"-427"
 Intra-L 23'-88' 134'-194'
 23"-88" 134"-194"
 Inter-H-L 137'-214' 137"-214"
 Inter-H-H 225-225" 226-226" 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

samidorphanum

samidorphan

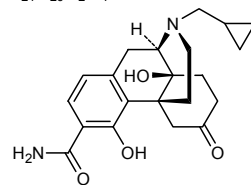
17-(cyclopropylmethyl)-4,14-dihydroxy-6-oxomorphinan-3-carboxamide

samidorphan

17-(cyclopropylméthyl)-4,14-dihydroxy-6-oxomorphinane-3-carboxamide

samidorfano

17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinan-3-carboxamida

C₂₁H₂₆N₂O₄

sapitinibum

sapitinib

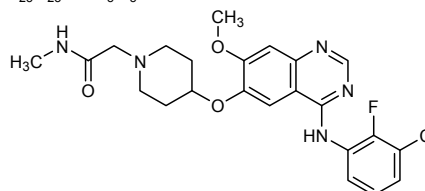
2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide

sapitinib

2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophényl)amino]-7-méthoxyquinazolin-6-yl}oxy)pipéridin-1-yl]-N-méthylacétamide

sapatinib

2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida

C₂₃H₂₅ClFN₅O₃sarilumabum #
sarilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (interleukin 6 receptor, IL-6R, CD126)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (225-225'':228-228'')-bisdisulfide dimer

sarilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (récepteur de l'interleukine 6, IL-6R, CD126)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure

sarilumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (receptor de la interleukina 6, IL-6R, CD126)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGRSRLR	SCAASRFTFD	DYAMHWVRQA	PGKLEWVSG	50
ISWNSGRIGY	ADSVKGRFTI	SRDNAENSLF	LQMNGLRAED	TALYYCAKGR	100
DSFDIWGGQT	MVTVSSASTK	GPSVFPLAPS	SKSTSGGTAA	LGCLVKDYFP	150
EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	SLGTQTYICN	200
VNHKPSNTKV	DKKVEPKSCD	KHTCTPCPCA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	350
PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSPDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPPVLDSD	400
GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK	446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	VSASVGDRVT	ITCRASQGIS	SWLAWYQQKP	GKAPKLLIYG	50
ASSLESGVPS	RFGSGSGGTD	FTLTISSLQP	EDFASYQCQ	ANSFPYTFQG	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYERHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	143-199	260-320	366-424
	22"-96"	143"-199"	260"-320"	366"-424"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	219-214'	219"-214'"		
Inter-H-H	225-225"	228-228"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
296, 296"

secretinum humanum

secretin human

human peptide hormone secretin;
 L-histidyl-L-seryl-L-aspartylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-
 L-threonyl-L-seryl-L-glutamyl-L-leucyl-L-seryl-L-arginyl-L-leucyl-
 L-arginyl-L-glutamylglycyl-L-alanyl-L-arginyl-L-leucyl-L-glutamyl-
 L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamylglycyl-L-leucyl-L-valinamide

sécrétine humaine

sécrétine humaine hormone peptidique;
 L-histidyl-L-séryl-L-aspartylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanil-
 L-thréonyl-L-séryl-L-glutamyl-L-leucyl-L-séryl-L-arginyl-L-leucyl-
 L-arginyl-L-glutamylglycyl-L-alanyl-L-arginyl-L-leucyl-L-glutamyl-
 L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamylglycyl-L-leucyl-L-valinamide

secretina humana

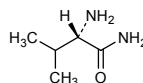
secretina humana, hormona peptídica;
 L-histidil-L-seril-L-aspartilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-
 L-glutamil-L-leucil-L-seril-L-arginil-L-leucil-L-arginil-L-glutamilglicil-
 L-alanil-L-arginil-L-leucil-L-glutaminil-L-arginil-L-leucil-L-leucil-
 L-glutaminilglicil-L-leucil-L-valinamida

C₁₃₀ H₂₂₀ N₄₄ O₄₀

HSDGTFTSEL SRLREGARLQ RLLQGLV 27

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado

$\frac{V}{27}$
 valinamide

**selisistatum**

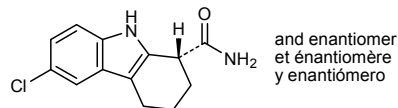
selisistat

rac-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-1-carboxamide

sélisistat

rac-6-chloro-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole-1-carboxamide

selisistat

rac-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-1-carboxamidaC₁₃H₁₃ClN₂O**setrobuvirum**

setrobuvir

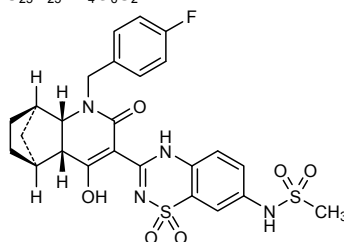
N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8-methanoquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1*λ*⁶,2,4-benzothiadiazin-7-yl)methanesulfonamide

sétrobuvir

N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorophényl)méthyl]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8-méthanoquinoléin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1*λ*⁶,2,4-benzothiadiazin-7-yl)méthanesulfonamide

setrobuvir

N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-5,8-metanoquinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1*λ*⁶,2,4-benzotiadiazin-7-il)metanosulfonamida



sevuparinum natricum
sevuparin sodium

sodium salt of a low molecular mass heparin obtained by depolymerization through periodate oxidation of heparin from porcine intestinal mucosa, followed by reduction and mild acid hydrolysis of the product; the majority of the components have a 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose derivative structure at both ends of their chain, the one at the reducing end can be substituted with threonic acid or erythronic acid; the relative average molecular mass range is approximately 7,500 daltons with about 90% ranging between 2,000 and 15,000 daltons; the degree of sulfation is 2 to 2.5 per disaccharidic unit

sévuparine sodique

sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'une oxydation périodique, d'héparine de muqueuse intestinale de porc, suivi par une réduction et par une hydrolyse douce; la majorité des composants de la sévuparine sodique possèdent une structure 2-amino-2-déoxy-D-glucopyranose aux deux extrémités, la réductrice peut être substituée par un acide thréonique ou érythronique; la masse moléculaire relative moyenne est approximativement de 7500 daltons, et celles de 90% sont comprises entre 2000 à 15000; le degré de sulfatation est de 2 à 2,5 par unité disaccharide.

sevuparina sódica

sal sódica de una heparina de baja masa molecular obtenida por despolimerización, mediante oxidación periódica, de heparina de mucosa intestinal porcina, seguida de reducción e hidrólisis con ácido débil; la mayoría de los componentes de la sevuparina sódica tienen una estructura 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa en los dos extremos, el reductor puede estar substituido con un ácido treónico o eritrónico; la masa molecular relativa media es aproximadamente de 7500 dalton, y con el 90% comprendido entre 2000 y 15000; el grado de sulfatación es de 2 a 2,5 por unidad de disacárido

solitomabum #
solitomab

immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* EPCAM (epithelial cell adhesion molecule, tumor-associated calcium signal transducer 1, TACSTD1, gastrointestinal tumor-associated protein 2, GA733-2, epithelial glycoprotein 2, EGP-2, KSA, KS1/4 antigen, M4S1, tumor antigen 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], *Mus musculus* monoclonal antibody bispecific single chain;
scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tetraglycyl-seryl linker (249-253) -scFv anti-CD3E [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer linker (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidine (497-502)

solitomab

immunoglobuline scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* EPCAM (molécule d'adhésion des cellules épithéliales, transducteur 1 du signal calcium associé aux tumeurs, TACSTD1, protéine 2 associée aux tumeurs gastrointestinales, GA733-2, glycoprotéine épithéliale 2, EGP-2, KSA, antigène KS1/4, M4S1, antigène tumoral 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], *Mus musculus* anticorps monoclonal bispécifique à chaîne unique; scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tétraglycyl-séryl linker (249-253) -scFv anti-CD3E [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer linker (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidine (497-502)

solitomab

immunoglobulina scFv-scFv, anti-[EPCAM de *Homo sapiens* (molécule de adhésion de células epiteliales, transductor 1 de la señal de calcio asociado a tumores, TACSTD1, proteína 2 asociada a tumores gastrointestinales, GA733-2, glicoproteína epitelial 2, EGP-2, KSA, antígeno KS1/4, M4S1, antígeno tumoral 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], anticuerpo monoclonal biespecífico monocatenario de *Mus musculus*; scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tetraglicil-seril conector (249-253) -scFv anti-CD3E [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer conector (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidina (497-502)

```
ELVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLN NSGNQKNYLT WYQKPGQPP 50
KLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCNDYSY 100
PLTFGAGTKL EIKGGGGSGG GSGGGGSEV QLLEQSGAEL VRPGTSVKIS 150
CKASGYAFTN YLWGWVQRQ GHGLEWIGDI FPGSGNIHYN EKFKGKATLT 200
ADKSSSTAYM QLSSLTFFDS AVYFCARLRN WDEPMDYWGQ GTTIVTVSSGG 250
GGSDDVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCASGY TFTRYTMHWV RQAPGQGLEW 300
IGYINPSRGY TNYADSVKGR FTITTDKSTS TAYMELSSLR SEDTATYYCA 350
RYYDDHYCLD YWQGGTTVTY SSGEGTSTGS GSGSGSGGAD DIVLTQSPAT 400
LSLSPGERAT LSCRASQSVS YMNWYQKPG KAPKRWIYDT SKVASGVPAR 450
FSGSGSGTDY SLTINSLEAE DAATYYCQW SSNPLTFGGG TKVEIKHHHH 500
HH
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-chain 23-94 151-225 275-349 413-477

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
305 (but Pro in 306)

sovaprevirum
sovaprevir

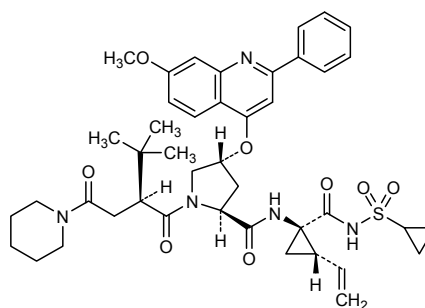
(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanoyl]-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl]-4-[(7-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamide

sovaprévir

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(pipéridin-1-yl)butanoyl]-
N-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-
 2-éthénycyclopropyl]-4-[(7-méthoxy-2-phénylquinoléin-
 4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamide

sovaprevir

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(pipéridin-1-il)butanoil]-
N-{[(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropanosulfonyl)carbamoil]-2-etenilciclopropil]-
 4-[(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-il)oxi]pirrolidina-2-carboxamida

C₄₃H₅₃N₅O₈S**sutezolidum**

sutezolid

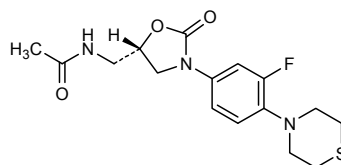
N-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(thiomorpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-
 1,3-oxazolan-5-yl)méthyl}acetamide

sutézolid

N-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(thiomorpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-
 1,3-oxazolidin-5-yl)méthyl}acétamide

sutezolid

N-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(tiomorfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolan-
 5-il)metil}acetamida

C₁₆H₂₀FN₃O₃S**tanzisertibum**

tanzisertib

(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-yl]-8-[(2,4,6-trifluorophényl)amino]-
 9*H*-purin-2-yl}amino)cyclohexan-1-ol

tanzisertib

(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-yl]-8-[(2,4,6-trifluorophényl)amino]-
 9*H*-purin-2-yl}amino)cyclohexan-1-ol

tanzisertib

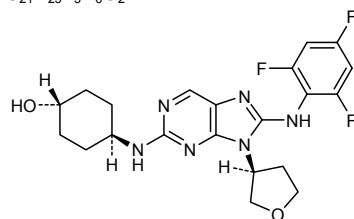
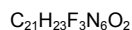
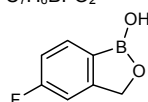
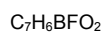
(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-il]-8-[(2,4,6-trifluorfenil)amino]-9*H*-purin-
 2-il}amino)ciclohexan-1-ol

tavaborolum

tavaborole

tavaborole

tavaborol

5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol**tedatioxetinum**

tedatioxetine

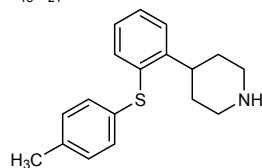
tedatioxétine

tedatioxetina

4-{2-[(4-methylphenyl)sulfanylmethyl]phenyl}piperidine

4-{2-[(4-méthylphényl)sulfanylméthyl]phényl}pipéridine

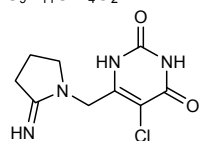
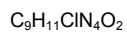
4-{2-[(4-metilfenil)sulfanilmetil]fenil}piperidina

**tipiracilum**

tipiracil

tipiracil

tipiracilo

5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)méthyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione5-cloro-6-[(2-iminopirrolidin-1-il)metil]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona

tirasemtivum

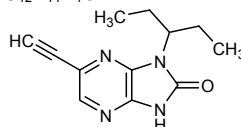
tirasemtiv

6-ethynyl-1-(pentan-3-yl)-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-one

tirasemtiv

6-éthynyl-1-(pentan-3-yl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-one

tirasemtiv

6-etinil-1-(pentan-3-il)-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-onaC₁₂H₁₄N₄O**tozadenantum**

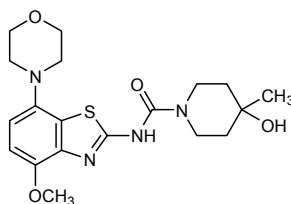
tozadenant

4-hydroxy-*N*-[4-methoxy-7-(morpholin-4-yl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-methylpiperidine-1-carboxamide

tozadénant

4-hydroxy-*N*-[4-méthoxy-7-(morpholin-4-yl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-méthylpipéridine-1-carboxamide

tozadenant

4-hidroxi-*N*-[4-metoksi-7-(morfolin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamidaC₁₉H₂₆N₄O₄S**trebananibum #**

trebananib

immunoglobulin G1 Fc fragment fused with two synthetic polypeptides that bind the *Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensin 2); methionyl (1) -gamma1 heavy chain fragment (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 hinge (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fused, at the C-terminal end, with a synthetic polypeptide that comprises two 14-mer amino acid repeats that bind angiotensin 2 (229-287) [linker (229-235) -14-mer (236-249) -linker (250-271) -14-mer (272-285) -leucyl-glutamate]; (7-7':10-10')-bisdisulfide dimer

trébananib

immunoglobuline G1 fragment Fc fusionné à deux polypeptides synthétiques qui se lient à l'*Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensine 2); méthionyl (1) -fragment de chaîne gamma1 (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 charnière (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fusionné, à l'extrémité C-terminale, à un polypeptide synthétique qui comprend deux motifs répétés de 14 acides aminés qui se lient à l'angiotensine 2 (229-287) [linker (229-235) -14-mer (236-249) -linker (250-271) -14-mer (272-285) -leucyl-glutamate]; dimère (7-7':10-10')-bisdisulfure

trebananib

inmunoglobulina G1 fragmento Fc fusionado con dos polipéptidos sintéticos que se unen a la ANGPT2 (angiotensinogenina 2) de *Homo sapiens*; metionil (1) -fragmento de cadena gamma1 (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 bisagra (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fusionada con el extremo C-terminal de un polipéptido sintético que comprende dos secuencias repetidas de 14 aminoácidos que se unen a la angiotensinogenina 2 (229-287) [conector (229-235) -14-mer (236-249) -conector (250-271) -14-mer (272-285) -leucil-glutamato]; dímero (7-7':10-10')-bisdisulfuro

```
MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE 50
DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY 100
KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLFPSRDEL TKNQVSLTCLV 150
KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPFVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ 200
GNVFSQCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG GGGAQQEECE WDPWTCEHMG 250
SGSATGSGSGS TASSGSGSAT HQEECEWDPW TCEHMLE 287
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-chain 42'-102' 148'-206' 239'-246' 275'-282'

42'-102' 148'-206' 239'-246' 275'-282'

Inter-chains 7-7' 10-10'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

78, 78'

trelagliptinum

trelagliptin

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)methyl}-4-fluorobenzonitrile

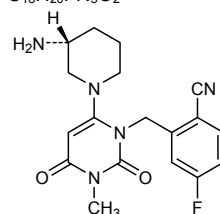
trélagliptine

2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridin-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)méthyl}-4-fluorobenzonitrile

trelagliptina

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo

C₁₈H₂₀FN₅O₂



umeclidinii bromidum

umeclidinium bromide

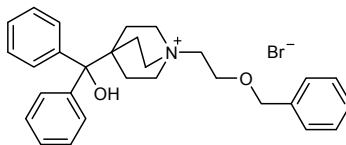
1-{2-[(benzyl)oxy]ethyl}-4-[hydroxydi(phenyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-1-ium bromide

bromure d'uméclidinium

bromure de 1-{2-[(benzyl)oxy]éthyl}-4-[hydroxydi(phényl)méthyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octanium

bromuro de umeclidinio

bromuro de 1-{2-[(bencil)oxi]etil}-4-[hidroxidi(fenil)metil]-1-azabíciclo[2.2.2]octan-1-io

$C_{29}H_{34}BrNO_2$ **vapendavirum**

vapendavir

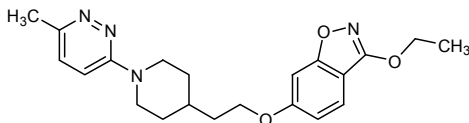
3-ethoxy-6-{2-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)piperidin-4-yl]ethoxy}-1,2-benzoxazole

vapendavir

3-éthoxy-6-{2-[1-(6-méthylpyridazin-3-yl)pipéridin-4-yl]éthoxy}-1,2-benzoxazole

vapendavir

3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzoxazol

 $C_{21}H_{26}N_4O_3$ **vonoprazanum**

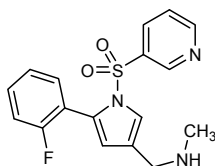
vonoprazan

1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine

vonoprazan

1-[5-(2-fluorophényl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-méthylméthanamine

vonoprazán

1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridina-3-sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-metilmetanamina $C_{17}H_{16}FN_3O_2S$ **vortioxetinum**

vortioxetine

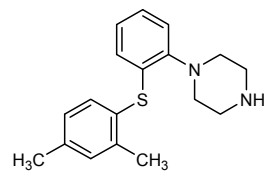
1-{2-[(2,4-dimethylphenyl)sulfonyl]phenyl}piperazine

vortioxétine

1-{2-[(2,4-diméthylphényl)sulfonyl]phényl}pipérazine

vortioxetina

1-{2-[(2,4-dimetilfenil)sulfanil]fenil}piperazina

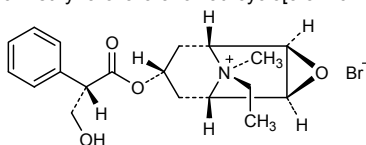
$C_{18}H_{22}N_2S$ 

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 17
(*Chronicle of the WHO, 1977, Vol. 31, No. 10*)

p. 7 **oxitropii bromidum**
 oxitropium bromide *replace the description and the structure by the following ones*

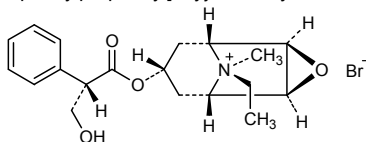
(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-ethyl-7-[[*(2S)*-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 17
(*Chronique de l'OMS, Vol. 31, No. 10, 1977*)

p. 7 **oxitropii bromidum**
 bromure d'oxitropium *remplacer la description et la structure par les suivantes*

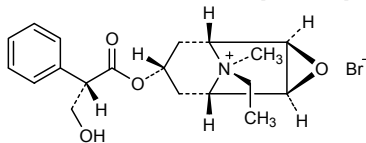
bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-éthyl-7-[[*(2S)*-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 17
(*Crónica de la OMS, Vol. 31, No. 10, 1977*)

p. 7 **oxitropii bromidum**
 bromuro de oxitropio *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

bromuro de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-etil-7-[[*(2S)*-2-fenil-3-hidroxipropanoil]oxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 58
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 58
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 58
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007)

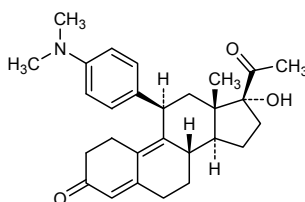
p. 260 **ulipristalum**

& 261 ulipristal

ulipristal

ulipristal

replace the structure by the following
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 60
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 60
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 60
(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 3, 2008)

p. 229 **conestatum alfa #**

conestat alfa

conestat alfa

conestat alfa

replace the structure by the following
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente

```

NPNATSSSSQ DPESLQDRGE GKVATTVISK MLFVEPILEV SSLPTTNSST 50
NSATKITANT TDEPTTQPTT EPTTQPTIQP TQPTTQLPTD SPTQPTTGSF 100
CPGPVTLCSL LESHSTEAVL GDALVDFSLK LYHAFSAMKK VETNMAFSPF 150
SIASLLTQVL LGAGENTKTN LESILSYPKD FTCVHQALKG FTTKGVTSVS 200
QIFHSPDLAI RDTFVNASRT LYSSSPRVLS NNSDANLELI NTWVAKNTNN 250
KISRLDLSLP SDTRLVLLNA IYLSAKWKT FDKKTRMEP FHFKNVSIKV 300
PMMNSKKYPV AHFIDQTLKA KVGQLQLSHN LSLVILVPQN LKRRLEDMEQ 350
ALSPSVFKAI MEKLEMSKFP PTLTLPLRIK VTTSQDMLSI MEKLEFFDFS 400
YDLNLCGLTE DFDLQVSAMQ HQTVLELTET GVEAAAAASAI SVARTLLVFE 450
VQQPFLEVLW DQHKHFFVFM GRVYDPRA 478

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 101-406 108-183

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
 Asn-3 Thr-26 Ser-42 Asn-47 Thr-49 Asn-59 Thr-61
 Thr-66 Thr-70 Thr-74 Asn-216 Asn-231 Asn-330

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 61
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 61
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 61
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009)

p. 67 **macitentanum**

macitentan

replace the chemical name by the following
N-[5-(4-bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}
pyrimidin-4-yl]-N-propylsulfuric diamide

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 62
Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 263 & **solanezumabum #**
 264

solanezumab *replace the description and the structure by the following ones*
 solanezumab *remplacer la description et la structure par les suivantes*
 solanezumab *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid-beta (Abeta) peptide soluble monomer], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (221-221'':224-224'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloïde-bêta (Abeta) peptide monomère soluble], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (221-221'':224-224'')-bisdisulfure

immunoglobulina G1-kappa, anti-[péptido amiloide-beta (Abeta) monomérico soluble de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (221-221'':224-224'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMSWVRQA PGKGLELVAQ 50
 INSVGNTSTYY PDTVKGRTI SRDIAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD 100
 YWGQGTLLTVT SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT 150
 VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT QTYICNVNHK 200
 PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV 300
 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR 350
 DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF 400
 LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALNH YTKSLSLSP GK 442

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSLI YSDGNAYLHW FLQKPGQSPR 50
 LLIIYKVSNNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP 100
 WTEFGQGTKEV IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 139-195 256-316 362-420
 22"-96" 139"-195" 256"-316" 362"-420"
 Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23'''-93''' 139'''-199'''
 Inter-H-L 215-219' 215"-219"
 Inter-H-H 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H VH CDR2-IMGT N63:
 56, 56"
 H CH2 N84.4:
 292, 292"

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 64
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 64
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 64
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 4, 2009)

p. 264 & **dalotuzumabum #**
 265

dalotuzumab
 dalotuzumab
 dalotuzumab

replace the description and the structure by the following ones
remplacer la description et la structure par les suivantes
sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R, IGF-1R, CD221), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (226-226'':229-229'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGYSIT GGYLWNWIRQ PPGKLEWIG 50
 YISYDGTNNY KPSLKDRTVI SRDTSKNQFS LKLSSTVTAAD TAVVYCARYG 100
 RVFFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC 200
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FREEQYNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPFSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLDL 400
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMEH ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSIIV HSNNGTYLQW YLQKPGQSPQ 50
 LLIIYKVSRL YGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSHPV 100
 WFTGQGTQVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 144-200 261-321 367-425
 22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"

Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23"-93" 139"-199"

Inter-H-L 220-219' 220'-219"
 Inter-H-H 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4
 297, 297"

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 67
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 67
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 67
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012)

p. 70 **lipegfilgrastimum #**

lipegfilgrastim

lipegfilgrastim

lipegfilgrastim

replace the description and the structure by the following ones

remplacer la description et la structure par les suivantes

sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

pegylated granulocyte colony stimulating factor (human short isoform);
 $O^{3,137}$ -[{{3,5-dideoxy-5-[(N-[[w-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl]glycyl)amino]-
D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylonic acid}-(2 $\rightarrow$ 6)-2-(acetylamino)-2-deoxy-
 α -D-galactopyranosyl]-des-(37-39)-[1-methionine]human granulocyte
colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoietin)

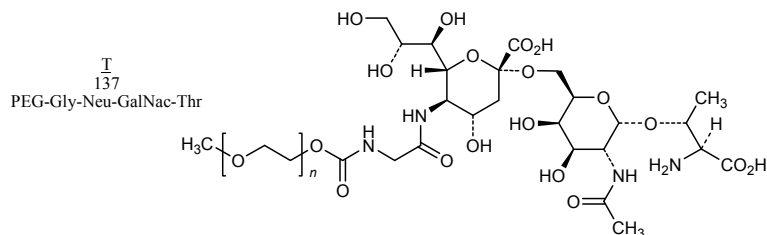
facteur de stimulation de colonie de granulocytes (isoforme court humain) pégylé;
 $O^{3,137}$ -[{{acide 3,5-didéoxy-5-[(N-[[w-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl]glycyl)amino]-
D-glycéro- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylonique}-(2 $\rightarrow$ 6)-2-(acétylamino)-2-déoxy-
 α -D-galactopyranosyl]-dès-(37-39)-[1-méthionine]facteur humain de stimulation de
colonie de granulocytes (G-CSF, pluripoïétine)

factor de estimacin de colonías de granulocitos (isoforme corto humano) pegilado;
 $O^{3,137}$ -[{{ácido 3,5-didesoxi-5-[(N-[[w-metoxipoli(oxietileni)]carbonil]glicil)amino]-
D-glicero- α -D-galacto-non-2-ulopiranosilonico}-(2 $\rightarrow$ 6)-2-(acetilamino)-2-desoxi-
 α -D-galactopiranosil]-dès-(37-39)-[1-metionina]factor humano de estimación de
colonías de granulocitos (G-CSF, pluripoyetina)

MTPLGPASSL PQSFLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKL---C ATYKLCHPEE 50
LVLLGHSLGI PWAPLSSCPS QALQLAGCLS QLHSGFLFYQ GLLQALEGIS 100
PELGPTLDTL QLDVADFATT IWQQMEELGM APALQPTQGA MPAFASAFQR 150
RAGGVLVASH LQSFLEVSyr VLRHLAQP 178

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
40-46 68-78

Modified residues / Résidu modifié / Residuo modificado



- # Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>
- # Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>
- # Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	サリルマブは、ヒトインターロイキン-6 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。 サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サリルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。 (別名：サリルマブ（遺伝子組換え）)					
構造式	別紙のとおり					
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ					
用法・用量	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下投与する。また、体重により 1 回 150mg を投与することができる。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	ケブザラ皮下注 150mg シリンジ、ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター：1 製剤（1.14mL）中にサリルマブ（遺伝子組換え）150mg 含有 ケブザラ皮下注 200mg シリンジ、ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター：1 製剤（1.14mL）中にサリルマブ（遺伝子組換え）200mg 含有					
毒性	急性（反復投与試験の初回投与時の成績を参考にした）：					
	動物種	投与経路(評価に用いた試験)		概略の致死量 (mg/kg)		
	サル	静脈内(13 週間反復投与試験)		> 50		
		皮下(13 週間反復投与試験)		> 50		
	亜急性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
	サル	5 週間 (1 回/週)	静脈内	0, 5, 10, 40	40	サリルマブに関連した毒性変化は認められなかった。
		13 週間 (1 回/週)	静脈内	0, 1, 10, 50	50	
		13 週間 (2 回/週)	皮下	0, 2, 10, 30, 100 (0, 1, 5, 15, 50 mg/kg/回)	100 (50 mg/kg/回)	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

	慢性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
	サル	26 週間 (1 回/週)	静脈内	0, 0.5, 5, 15, 50	50	サリルマブに関連した毒性変化は認められなかった。
副作用	国内における慢性リウマチ患者を対象とした臨床試験において認められた主な副作用は以下の通りである。					
	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 155/296 例（52.4%）					
	副作用の種類			例数（%）		
	好中球減少症			32/296 (10.8%)		
	注射部位紅斑			23/296 (7.8%)		
	鼻咽頭炎			21/296 (7.1%)		
	肝機能異常			14/296 (4.7%)		
	口内炎			11/296 (3.7%)		
会社	サノフィ株式会社					

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```

DIQMTQSPSS VSASVGDRVIT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG
      |-----|
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFASYICQQ ANSFPTYTFGQ

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |-----|
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

```

H 鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASRFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG
      |-----|
ISWNSGRIGY ADSVKGRFTI SRDNAENSLF LQMNGLRAED TALYYCAKGR

DSFDIWQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
      |-----|
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS SLGTQTYICN

VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL

MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
      |-----|
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL

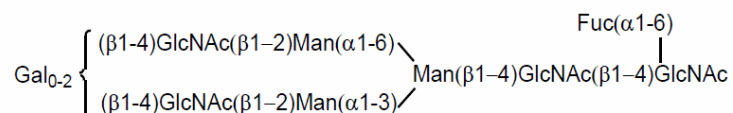
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
      |-----|
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

```

H 鎖 N296 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K446 : 部分的プロセッシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C219, H 鎖 C225 – H 鎖 C225, H 鎖 C228 – H 鎖 C228 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₃₈₈H₉₈₈₆N₁₇₁₈O₁₉₉₈S₄₄ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₇₂H₃₃₆₆N₅₈₆O₆₆₅S₁₆

L 鎖 C₁₀₂₂H₁₅₈₁N₂₇₃O₃₃₄S₆

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ（案）

一般名：	サリルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ ケブザラ皮下注 150 mg オートインジェクター ケブザラ皮下注 200 mg シリンジ ケブザラ皮下注 200 mg オートインジェクター
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
用法・用量：	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回200 mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150 mgに減量すること。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；CHO 細胞株（ XXXXXXXXXX ）、N-Z-アミン（ウシ乳及びブタ膵臓）
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加剤、 ☐ その他（ ）
原材料の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	当該原料についてウイルスクリアランス試験は実施していない。ただし別紙 1 に示すとおり、当該原料を用いて製造した原薬の製造工程は適切なウイルスクリアランス能力を有すると考えられた。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	CHO 細胞株 () (チャイニーズハムスター卵巣細胞)
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	別紙 3 のとおり
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	当該原料についてウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし別紙 3 に示すとおり、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、 細胞及び <i>in vitro</i> 細胞齢の上限レベルを超えて培養したにおいて、感染性物質の存在は否定されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	N-Z-アミン (ウシ乳及びブタ膵臓)
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☒ その他 (下記参照)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	原料の採取元のウシ及びブタは屠殺前及び屠殺後に原産国政府管轄の施設により検査を受けている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	マスターセルバンク (MCB) 及びワーキングセルバンク (WCB) の製造工程及び細胞株を樹立する際に細胞選択用試薬として用いた [] の製造で使用する N-Z-アミンは、 [] を原産国とするブタ膵臓 [] により、 []、 [] [] を原産国とするウシの乳由来の [] を加水分解することにより製造される。反芻動物由来原料基準ではウシ乳は「低リスク原料」とされており、また、ブタは EMEA/410/01 により TSE 感染性を有していないとされていることから、両原料の TSE/BSE リスクは極めて低いと考えられる。なお、当該 [] を用いて調製されたマスター及びワーキングセルバンクの特性解析結果より、各セルバンクへの感染性物質の混入が無いことが確認されている (別紙 3 参照)。以上のことから当該 N-Z アミンは生物由来原料基準に適合すると考えられる。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	原薬の製造工程にて不活化及び除去処理が実施されることから、当該原料を使用したセルバンクを使用して製造される原薬及び製剤の製造工程の概要を別紙 2 に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	当該原料についてウイルスクリアランス試験は実施していない。ただし別紙 1 に示すとおり、当該原料を使用したセルバンクを用いて製造した原薬の製造工程は適切なウイルスクリアランス能力を有すると考えられた。

1 ウイルスクリアランス

精製工程におけるウイルス除去及び不活化能を評価するため、ウイルススクリアランス試験を実施した。試験に用いるモデルウイルスの選択、精製工程中のウイルス除去及び不活化能を有する工程及びウイルススクリアランス性能の評価方法、並びに各試験結果及び結論を以下に示す。

1.1 モデルウイルスの選択

ウイルススクリアランス試験のモデルウイルスとして選択した 5 種のウイルスを表 1 に示す。

CHO 細胞株は、内在性の非感染性レトロウイルス様粒子（ERVLP）を含んでいることから、タイプ A 及び C のレトロウイルスのモデルウイルスである異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）を選択した。また、MMV はパルボウイルスのサイズの小さいモデルウイルスであり、細胞培養を行う製造施設での混入が知られている。レオウイルス 3 型（Reo 3）及び脳心筋炎ウイルス（EMCV）は、外被を有さないリボ核酸（RNA）ウイルスであり、MMV と X-MuLV の中間的サイズである。仮性狂犬病ウイルス（PRV）は、外被を有し、比較的サイズの大きいデオキシリボ核酸（DNA）ウイルスであることから選択した。

以上 5 種類のウイルスは、外被の有無、サイズ、ゲノム、抵抗性についてそれぞれ異なる物理化学的性質を有するため、精製工程におけるレトロウイルス及び製造工程に混入の可能性のある様々なウイルスの除去能力を評価することができる。

表 1 - ウイルスクリアランス試験で用いたウイルス

ウイルス	科	ゲノム	外被	サイズ (nm)
X-MuLV	レトロウイルス	RNA	有り	80～110
MMV	パルボウイルス	DNA	無し	18～24
Reo 3	レオウイルス	RNA	無し	60～80
PRV	ヘルペスウイルス	DNA	有り	120～200
EMCV	ピコルナウイルス	RNA	無し	25～30

X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス

MMV：マウス微小ウイルス

Reo3：レオウイルス 3 型

PRV：仮性狂犬病ウイルス

EMCV：脳心筋炎ウイルス

1.2 ウイルスクリアランス試験デザイン

1.2.1 ウイルス除去及び不活化工程

原薬の製造工程のうち、ウイルススクリアランスに寄与する工程につき、選択したモデルウイルスを用いたチャレンジ試験を実施した。ウイルススクリアランス試験を実施した工程を以下に示す。

- [REDACTED]クロマトグラフィー工程(クロマトグラフィー[REDACTED]: [REDACTED])
- [REDACTED]工程
- [REDACTED]クロマトグラフィー工程(クロマトグラフィー[REDACTED]: [REDACTED])
- ウイルス除去工程(フィルター: [REDACTED])

なお、[REDACTED]クロマトグラフィー工程及び[REDACTED]クロマトグラフィー工程で使用する[REDACTED]は[REDACTED]使用するため、[REDACTED]が設定されている。したがって、ウイルススクリアランス評価は、[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]を使用して実施した。一方、ウイルス除去フィルターは、[REDACTED]を用いている。したがって、[REDACTED]を用い、独立した試験を2回繰り返してウイルススクリアランス評価を行った。ウイルス除去工程及び[REDACTED]によるウイルス不活化工程の評価は、製造条件のワーストケースの条件で試験を実施し、[REDACTED]フィルター及び[REDACTED]によるウイルス不活化について追加評価を行った。また、製造工程における[REDACTED]操作で使用する[REDACTED]の、ウイルスの不活化に及ぼす[REDACTED]の影響についても検討した。

1.2.1.1 ウイルスクリアランス評価

ウイルススクリアランス性能は、ICH Q5Aに従って、ウイルススクリアランス指数(LRF)を求めることで評価した。製造工程全体の総クリアランス指数を算出するため、個々の製造工程につき独立したウイルススクリアランス試験を実施し、各工程のクリアランス指数を求めた。以下に、評価方法の詳細を述べる。

1.2.1.1.1 ウイルスの調製

各製造工程中間体に、5種類のモデルウイルスをそれぞれ添加して、試験に使用するウイルスを調製した。表2に、各製造工程、添加したウイルス及び添加したウイルス量を示す。

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

表 2 - ウイルスクリアランス試験に用いた各中間体のウイルス添加量 (v/v%)

製造工程	ウイルス種				
	X-MuLV	MMV	RPV	EMCV	Reo 3
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■
ウイルス除去	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

1.2.1.1.2 ウイルス力価の測定

各検体中のウイルス力価は、方法 () 及び 法により測定した。クロマトグラフィー工程の検体では、を区別するために、方法に加えて、法も用いてウイルス力価を測定した。

1.2.1.2 スケールダウンモデルデザイン

ウイルススクリアランス試験は、実生産スケールを反映したスケールダウンモデルで実施した。

以下、ウイルススクリアランス試験を実施した各工程と工程パラメーターについて、スケールダウンモデルと実生産スケールとの比較を示す。

1.2.1.2.1 クロマトグラフィー工程

クロマトグラフィー工程及びクロマトグラフィー工程のウイルススクリアランス試験は、適格性を確認したスケールダウンモデルで実施した。

表 3 に各クロマトグラフィー工程で使用したスケールダウンモデルを示す。スケールダウンモデルに用いた は、実生産スケールと同様の製品を使用した。また、 は、実生産スケールとほぼ同様の条件で実施した。

表 3 - 実生産スケール及びスケールダウンモデルにおける[]の比較

[]クロマトグラフィー		
[]	実生産	スケールダウンモデル
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]
スケール比	—	[]
[]クロマトグラフィー		
[]	実生産	スケールダウンモデル
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]
スケール比	—	[]

1.2.1.2.2 []工程

表 4に、実生産スケール及びウイルスクリアランス試験における[]によるウイルス不活性化工程の処理条件を示す。ウイルスクリアランス試験は、ワーストケースを想定して実生産スケールの管理基準[]の上限値よりわずかに[]で行った。また、ウイルス不活性化の[]を評価するために、[]、[]ウイルス力価を測定した。

表 4 - 実生産スケール及びウイルスクリアランス試験における[]条件

[]項目	実生産	ウイルスクリアランス試験
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]	[]	[]

1.2.1.2.3 ウイルス除去工程

表 5に、実生産スケール及びウイルスクリアランス試験でのろ過条件を示す。スケールダウンモデルは、実生産スケールと同様の条件を再現するため、[REDACTED]を用いて実施した。

表 5 - 実生産スケール及びスケールダウンモデルにおけるウイルス除去条件

項目	実生産	スケールダウンモデル
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.2.1.2.4 クロマトグラフィー [REDACTED]

クロマトグラフィー [REDACTED] には、[REDACTED]を使用する。

[REDACTED] クロマトグラフィー及び [REDACTED] クロマトグラフィー [REDACTED] は [REDACTED] で4～8時間 [REDACTED] を浸潤することで実施する。また [REDACTED] についても、ウイルス不活化動態を評価した。[REDACTED] は [REDACTED] に対する耐性を持たないため、[REDACTED] で [REDACTED] した。クロマトグラフィー [REDACTED] のウイルス不活化動態は、[REDACTED] を使用中、実生産スケールで想定される [REDACTED] ウイルス力価を測定することで評価した。表 6に、実生産スケール及びスケールダウンモデルでの [REDACTED] 条件を示す。

表 6 - 実生産スケール及びスケールダウンモデルにおける[]条件

	実生産	スケールダウンモデル
[]クロマトグラフィー[]		
洗浄液	[]	[]
洗浄[]	[]	[]
[]	[]	[]
[]クロマトグラフィー[]		
洗浄液	[]	[]
洗浄[]	[]	[]
[]	[]	[]

[]に制御されている。

[]種類の洗浄液

[]について実施した。

1.2.2 ウイルスクリアランス試験結果

1.1項及び1.2項に示した内容に従い、ウイルスクリアランス試験を実施した。以下、ウイルスクリアランス試験の結果及び各製造工程におけるウイルスクリアランス能の詳細を述べる。

1.2.2.1 総ウイルスクリアランス指数

ウイルスクリアランス試験結果を表 7に示す。

表 7 - ウイルスクリアランス試験結果のまとめ

工程		ウイルススクリアランス指数 (Log ₁₀)				
		X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo 3
クロマトグラフィー (ステップ 1)						
	()					
(ステップ 2)	試験 1 回目					
	試験 2 回目					
(ステップ 3)	使用開始時					
	()					
	()					
ウイルス除去 (ステップ 4)	試験 1 回目					
	試験 2 回目					
総ウイルススクリアランス指数 ^g		> 18.0	> 12.1	> 19.9	> 9.4	> 16.3

下線：繰り返し試験のうち、ウイルススクリアランス指数の低い方を下線で示した。

検出限界に相当するウイルススクリアランス指数は、ICH Q5A に従い、ポワソン分布を用いて算出した。

^g

1.2.2.2 によるウイルス不活化

工程は、PRV 及び X-MuLV の 2 種について 2 回行った。結果を表 8 及び表 9 に示す。

ウイルススクリアランス試験は、実生産プロセスと同一の温度条件で行い、pH は 設定し、ワーストケース条件で評価した。 の を使用してウイルススクリアランス指数 (log₁₀) を求めたところ、PRV 及び X-MuLV について、それぞれ 及び LRF (Log₁₀ reduction factor) であった (表 8 及び表 9)。

試験対照として、 におけるウイルススクリアランス指数を測定し、 による上記のウイルス不活化効果が、 による によるものであることを確認した。

、クロマトグラフィー工程の溶出液を使用し、ウイルスクリアランス指数 ($\log_{10}$) は LRF 未満であった。一方、陽性対照であるにおいてウイルスはされ、に検出限界以下となった。

また、PRV 及び X-MuLV いずれも、開始にウイルスクリアランス指数が、それぞれ及び LRF まで到達しており、のによるウイルスが確認された。

表 8 - によるウイルス不活化依存性の評価：PRV

試験		ウイルス力価 ($\log_{10}$)		ウイルスクリアランス指数 ($\log_{10}$)	
		試験 1 回目	試験 2 回目	試験 1 回目	試験 2 回目

検出限界に相当するウイルスクリアランス指数は、ICH Q5A に従い、ポワソン分布を用いて算出した。

表 9 - によるウイルス不活化依存性の評価：X-MuLV

試験		ウイルス力価 (Log ₁₀)		ウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)	
		試験 1 回目	試験 2 回目	試験 1 回目	試験 2 回目

検出限界に相当するウイルスクリアランス指数は、ICH Q5A に従い、ポワソン分布を用いて算出した。

1.2.2.3 ウイルス除去工程

ウイルス除去工程におけるウイルスクリアランス試験は、表 1 に示した全てのウイルス種について 2 回行った。表 10 に、ウイルス除去工程における各ウイルス負荷試験の結果を示す。

MMV は、実生産プロセスでの ワーストケースの負荷量 でウイルスクリアランス試験を実施した。その結果、ウイルスクリアランス指数は、2 回の試験でそれぞれ 及び LRF であった。また、におけるウイルス力価も測定し、後のウイルス力価が検出限界以下となることを確認した。X-MuLV のウイルスクリアランス指数は、及び LRF (負荷量：) であったが、Reo3、PRV 及び EMCV のウイルスクリアランス指数は、全て再現性良く であった。

によるウイルス除去性能は、ウイルスのサイズに依存することから、試験に使用したウイルス種のうち最小の MMV による試験が、ウイルス除去工程のワーストケースとなる。したがって、負荷量の条件において、良好な MMV の除去性能が得られたことから、PRV などのサイズの大きなウイルス種に対しても、同条件で完全な除去が可能であると考えられる。

表 10 - ウイルスろ過によるウイルス負荷試験の結果

ウイルス	試験回数	ウイルス力価 (Log ₁₀)				ウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀) ^b
X-MuLV	1					
	2					
MMV	1					
	2					
EMCV	1					
	2					
PRV	1					
	2					
Reo 3	1					
	2					

b

1.2.2.4 クロマトグラフィー工程

クロマトグラフィー工程におけるウイルスクリアランス試験は、表 1 に示した全てのウイルス種について行った。試験では、各精製画分におけるウイルス力価及び外被を持たないウイルス種 (MMV、Reo3 及び EMCV) のも評価した。また、のによるウイルスクリアランス性能への影響は、及びを用いて試験した。ウイルスクリアランス試験の結果を表 11 に示す。

表 11 のとおり、X-MuLV 及び MMV に対しては、のウイルス除去性能が得られ、によるウイルスクリアランス性能の減少も認められなかった。一方、EMCV、Reo3 及び PRV に対してはのウイルス除去性能が得られたが、EMCV 及び PRV では、(表 11)。

表 11 - ウイルス除去性能の評価：クロマトグラフィー工程

ウイルス種		LRF (Log ₁₀)				
		X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo3
	I					

1.2.2.5 クロマトグラフィー工程

クロマトグラフィー工程におけるウイルスクリアランス試験は、表 1 に示した全てのウイルス種について行った。によるウイルスクリアランス性能への影響は、を用いて試験した。

表 12 のとおり、X-MuLV、Reo3 及び PRV に対しては、のウイルス除去性能が得られ、によるウイルスクリアランス性能の減少は認められなかった。一方、MMV に対しては、によりウイルスクリアランス性能のが認められた。以上より、これらのモデルウイルスに対して、により、ウイルスクリアランス性能は減少しないことが示された。なお、クロマトグラフィー工程の MMV に対するウイルス除去性能は、ワーストケースを想定し、ウイルスクリアランス指数の LRF を採用することとした。

一方、EMCV に対しては、が得られなかった。したがって、EMCV はの工程条件において、

表 12 - ウイルス除去性能の評価：クロマトグラフィー工程

ウイルス種		LRF (Log ₁₀)				
		X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo3
	I					

検出限界に相当するウイルスクリアランス指数は、ICH Q5A に従い、ポワソン分布を用いて算出した。

1.2.2.5.1 クロマトグラフィー

クロマトグラフィーは、いずれも幅広いウイルス種に対しウイルス不活化性能を示した。以下、各クロマトグラフィー工程における、ウイルスクリアランス試験結果を記載する。

- クロマトグラフィー工程 ()

クロマトグラフィー工程におけるのウイルスクリアランス性能は、2つの試験により評価した。1つ目の試験は、に設定し、2つ目の試験は、におけるウイルス不活化性能を評価した。

ごとに通常の工程を行い、ウイルスクリアランス指数を算出した結果、X-MuLVは、いた。MMV、EMCV 及び PRV に対しては、Reo3 に対してものウイルス不活化性能を示した。以上のとおり、による顕著なウイルス不活化性能が示されたことから、バッチ間でウイルス汚染の拡大が生じる懸念は小さいと考えられる。

- クロマトグラフィー工程 ()

クロマトグラフィー工程におけるについては、ウイルス不活化性能を評価した。ウイルスクリアランス指数を算出した結果、エンベロープ型ウイルス (X-MuLV 及び PRV) は、まで減少した。さらに、非エンベロープ型ウイルス (MMV、EMCV 及び Reo3) に対しては、それぞれ LRF (MMV)、LRF (EMCV) 及び LRF (Reo3) のウイルス不活化性能を示した。また、X-MuLV、MMV、Reo3 及び PRV に対しては、

のウイルスクリアランス指数と[]が得られた。一方、EMCV に対しては[]が必要であることが示された。

[]へのウイルス添加試験と併せて、非エンベロープ型ウイルス（MMV、EMCV 及び Reo3）に対し、[]を実施した。その結果、[]クロマトグラフィー工程における、[]の可能性は低いことが示された。

1.2.3ウイルスクリアランス試験の結論

1.2項に従い、原薬製造工程中のウイルス不活化及び除去に貢献する工程のスケールダウンモデルについてモデルウイルスを用いたチャレンジ試験を実施し、各工程のウイルスクリアランス性能を評価した。以下に、ウイルスクリアランス試験で得られた結論を示す。

- サリルマブ製造工程におけるレトロウイルス安全係数

[]つの工程（[]工程）は、マウスモデルウイルス（X-MuLV）に対し、頑健なクリアランス能を有する。[]工程もクリアランスに寄与し、各工程のクリアランス能の合計は> 18.0 LRFであった。

また、[]を用いて実施した、[]中のレトロウイルス様粒子数、及び上記 X-MuLV のクリアランス試験の結果より、サリルマブ製造工程におけるレトロウイルス安全係数は、[]と算出された。計算の詳細は、1.2.4項に記載する。

- 各ウイルス種に対するクリアランス能

- MMV :

[]工程が、MMV に対する頑健なクリアランス能を有する。[]クロマトグラフィー及び[]クロマトグラフィー工程もクリアランスに寄与し、各工程のクリアランス能の合計は> 12.1 LRF であった。

- PRV :

[]つの工程（[]工程）が、PRV に対する頑健なクリアランス能を有する。[]クロマトグラフィー工程もクリアランスに寄与し、各工程のクリアランス能の合計は> 19.9 LRF であった。

- EMCV

■つの工程（■■■■■■■■■■工程）が、EMCV に対する頑健なクリアランス能を有する。各工程のクリアランス能の合計は、>9.4 LRF であった。

- Reo3 :

■つの工程（■■■■■■■■■■工程）が、Reo3 に対する頑健なクリアランス能を有する。■■■■■■■■■■クロマトグラフィー工程もクリアランスに寄与し、各工程のクリアランス能の合計は> 16.3 LRF であった。

1.2.4 レトロウイルスリスク評価

サリルマブの製造で用いる CHO 細胞には、ERVLP が存在することが知られている。この CHO 細胞の ERVLP は感染性を示さないが、これらは製造工程、中間体、原薬及び最終製剤中に工程由来不純物として混入する可能性が考えられる。したがって、レトロウイルス及びレトロウイルス様粒子の安全性評価を実施した。

レトロウイルス及びレトロウイルス様粒子の安全係数は、以下の項目で評価した。

1. バルク回収液（生産培養工程終了時）に含まれる内在性レトロウイルス様粒子数
2. 1 バッチ当たりのサリルマブ原薬収量
3. 本剤の投与量
4. 製造工程のレトロウイルスクリアランス能

上記の項目を評価するため、まず■■■■■■■■■■を用い、■■■■■■■■■■を求めたところ、結果は■■■■■■■■■■であった（表 13）。さらに、表 14 に示すとおり、その他の項目についても評価し、レトロウイルス様粒子の安全係数を求めた。

計算の結果、■■■■■■■■■■であり、これは■■■■■■■■■■に残存すると想定されるレトロウイルス様粒子数は■■■■■■■■■■個、また■■■■■■■■■■投与量当たり 1 粒子存在することに相当する。

表 13 - 工程で得られた の ERVLP 量

製造プロセス	製造エリア	バッチ	原薬バッチ	ERVLP (個/mL)
	PA5			
	PA5			
	PA5			
	PA6			
	PA6			
	PA6			

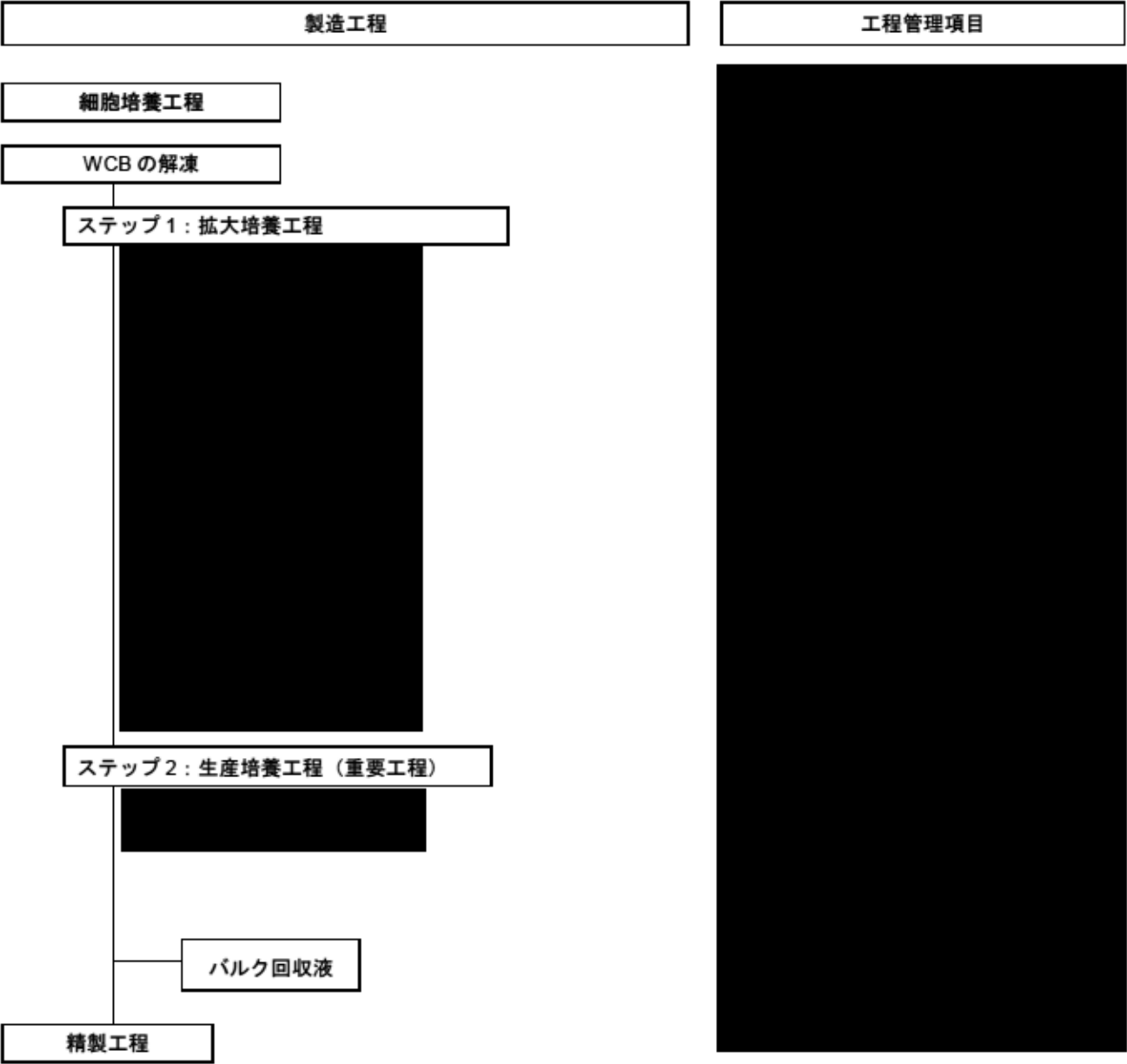
表 14 - サリルマブ原薬のレトロウイルス様粒子安全性評価

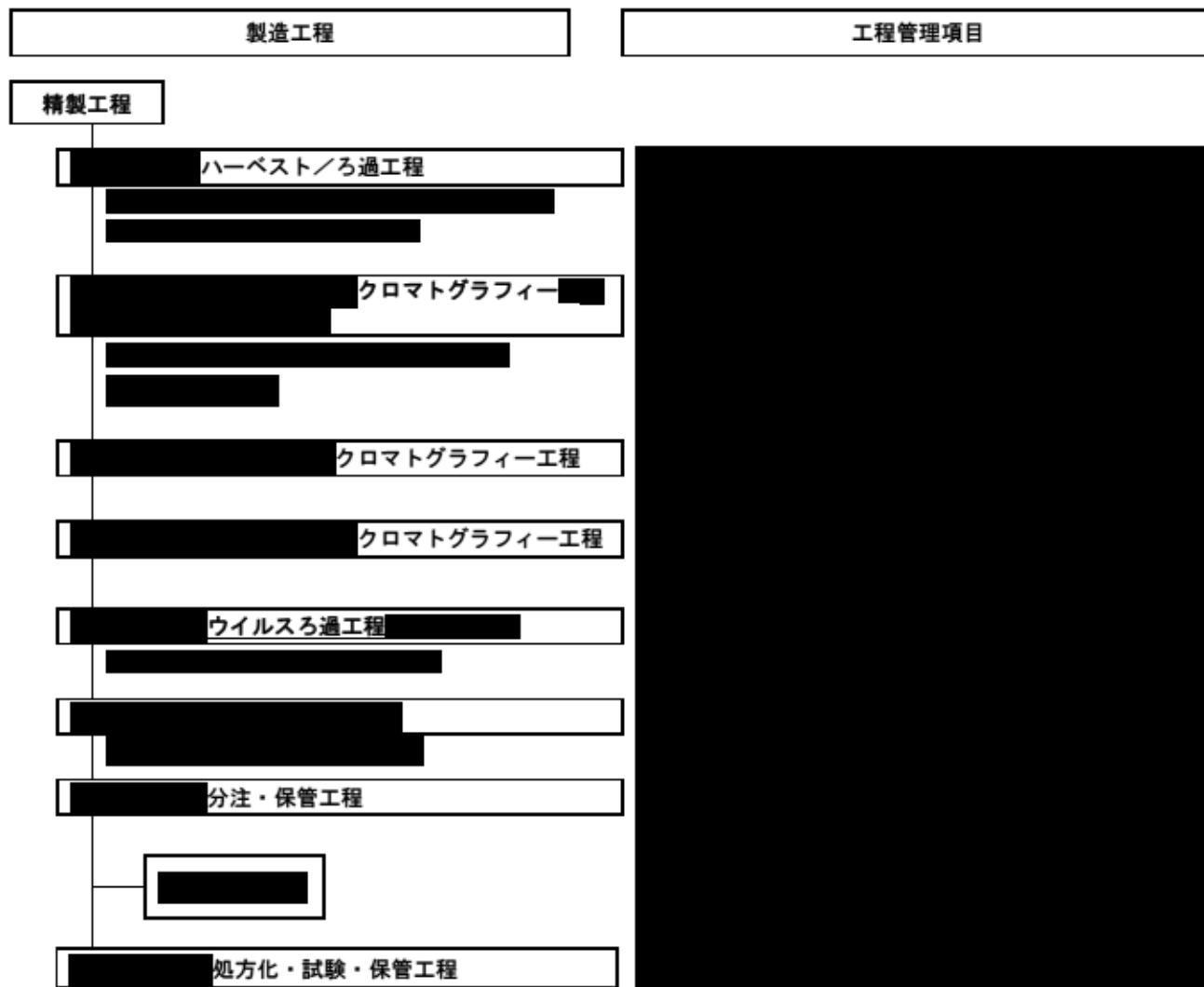
項目	内容	値	単位
A			
B			
C			I
D			I
E			I
F			I
G			
H			
I			
J			
K			

1.3 結論

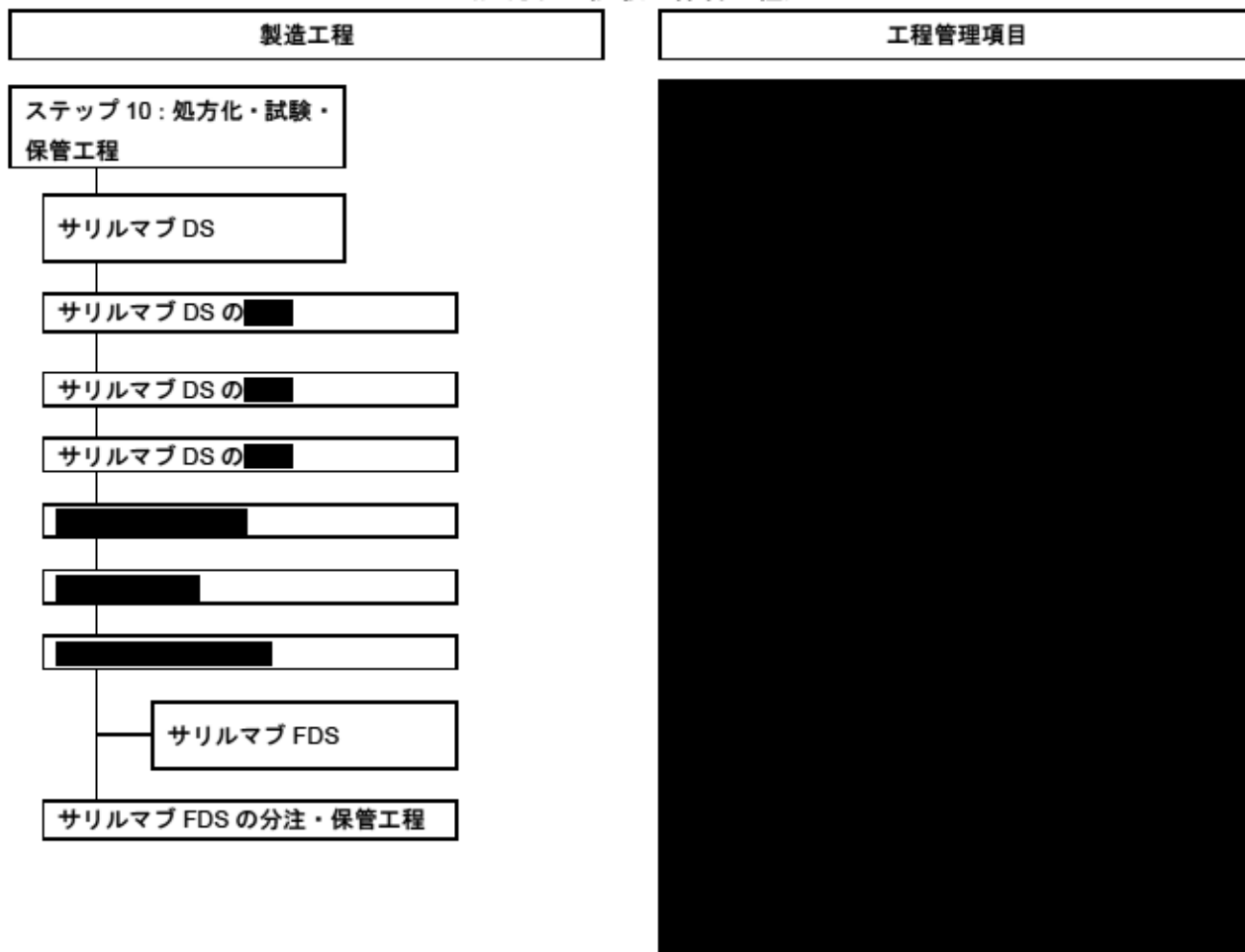
以上のとおり、サリルマブ原薬の製造工程で使用される原材料の安全性、並びに製造工程中に混入する可能性のある感染性物質を検出、評価及び除去する適切なアプローチを確認することにより、サリルマブ原薬の製造工程は、外来性感染性物質に対し高い安全性を有することが示された。

サリルマブ(遺伝子組換え)製造工程フロー図
(細胞培養工程)



サリルマブ(遺伝子組換え)製造工程フロー図 (続き)
(精製工程)

サリルマブ(遺伝子組換え)製造工程フロー図 (続き)
(処方化・試験・保管工程)



ケブザラ皮下注シリンジの製造工程フロー図



ケブザラ皮下注オートインジェクター 製造工程のフロー図



1 MCB の純度試験

MCB () について純度試験を実施した。MCB の純度試験の試験結果を表 1 に示す。また、レトロウイルス様粒子の混入について、 で観察した結果を表 2 に示す。これらの結果から、構築された MCB は、ウイルス及び微生物感染は認められなかった。

表 1 - MCB () の純度試験

試験項目	試験方法	結果
外来性ウイルス試験		
<i>in vivo</i> ウイルス試験		陰性
<i>in vitro</i> ウイルス試験		陰性
ハムスター抗体産生試験 (HAP)		陰性
マウス抗体産生試験 (MAP)		陰性
ブタウイルス試験		陰性
ウシウイルス試験		陰性
ウシポリオーマウイルス		陰性

表 1 - MCB [REDACTED] の純度試験（続き）

試験項目	試験方法	結果
レトロウイルス試験		
感染性試験	[REDACTED]	陰性
逆転写酵素活性試験	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 観察	[REDACTED]	[REDACTED]
非ウイルス性微生物混入試験		
無菌試験	[REDACTED]	陰性
無菌試験の適格性試験	[REDACTED]	[REDACTED]
マイコプラズマ試験	直接培養法（28 日間培養）及び DNA 蛍光色素染色法（8 日間培養）（米 国薬局方<63>）	陰性
マイコプラズマ試験の 適格性試験	[REDACTED]	[REDACTED]

表 2 - MCB（[REDACTED]）の [REDACTED] の結果

レトロウイルス様粒子 （タイプ）	粒子を含む細胞数			
	粒子数：0	粒子数：1～5	粒子数：6～20	粒子数：> 20
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2 WCB の純度試験

WCB () について純度試験を実施した。

WCB の純度試験の結果を表 3 に示す。これらの結果から、構築された WCB は、ウイルス及び微生物の混入は認められなかった。

表 3 - WCB () の純度試験

試験項目	試験方法	結果
外来性ウイルス試験：		
ブタウイルス試験		陰性
ウシウイルス試験		陰性
ウシポリオーマウイルス		陰性
<i>in vitro</i> ウイルス試験		陰性
非ウイルス性微生物混入試験		
無菌試験		陰性
無菌試験の適格性試験		
マイコプラズマ試験	直接培養法（28 日間培養）及び DNA 蛍光色素染色法（8 日間培養）（米 国薬局方<63>）	陰性
マイコプラズマ試験 の適格性試験		

3 *In vitro* 細胞齢の上限を超えて培養された細胞 (LIVCA)

3.1 LIVCA (Limit of *in vitro* cell age) の特性解析試験及び純度試験

生産培養終了時の細胞について、特性解析試験及び純度試験を行った。試験の結果、LIVCA は CHO 細胞由来の細胞であり、感染性ウイルス及び外来性生物の混入は認められなかった (表 4)。

表 4 - LIVCA [REDACTED] パッチのバルク回収液における特性解析試験及び純度試験

試験項目	試験方法	規格	結果
種同定試験	[REDACTED]	CHO 細胞	CHO 細胞由来であった。
微生物試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	マイコプラズマ	陰性	陰性
外来性ウイルス試験	<i>in vitro</i> ウイルス試験 [REDACTED]	陰性	陰性
	[REDACTED]	陰性	陰性
MVM	[REDACTED]	陰性	陰性
レトロウイルス試験	逆転写酵素活性試験 : [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	感染性試験 : [REDACTED]	陰性	陰性
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
その他のウイルス試験	[REDACTED]	陰性	陰性
	[REDACTED]	陰性	陰性
	[REDACTED]	陰性	陰性
	[REDACTED]	陰性	陰性
	[REDACTED]	陰性	陰性



サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of manufacturing process and process controls		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-6	Description of manufacturing process and process controls		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-7	Description of manufacturing process and process controls [Attachment]		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-8	Raw materials		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-9	Cell line development		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-10	Master Cell Bank		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-11	Working Cell Bank		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-12	Cell substrate stability		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-13	Annotated sequence		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-14	Controls of critical steps and intermediates		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-15	In-process control development report		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-16	Process validation and/or evaluation		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-86	Resin lifetime report		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-17	Manufacturing process development		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-18	S1* -S2* comparability report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-19	S1* -S2* comparability report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-20	S1* -S2* comparability report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-21	S1* -S2* comparability report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-22	S2* -S4* comparability study report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-23	S2* -S4* comparability study report		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-24	Elucidation of structure and other characteristics		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-25	Characterization of		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-26	Characterization of species		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-27	Characterization of species		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-28	Impurities		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-29	Specification		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-30	Analytical procedures		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-31	Appearance		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-32	pH measurement		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-33	Identity by peptide mapping		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-34	Identity by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-87	Identity by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-35	Total Protein by UV Spectrophotometry		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-36	Potency by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-37	Purity by CE-SDS (Reduced and non-reduced)		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-38	Purity by SE-HPLC		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-39	Charge variant Analysis by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-40			—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-41	Osmolality		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-42			—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-43			—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-44	CHO Protein Content		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-45	CHO		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-46	CHO DNA Content		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-47	Bioburden		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-48	Endotoxin		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-49	Validation of analytical procedures		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-50	Validation_Identity by Peptide Mapping		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-51	Validation_Identity by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-88	Revalidation_Identity by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-52	Validation_Total Protein by UV Spectrophotometry		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-53	Validation_Potency by Bioassay		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.S-54	Validation Suppl_Potency by [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-55	Validation Suppl_Potency by [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-56	Validation_Purity by CE-SDS (Reduced and non-reduced)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-57	Validation_Purity by SE-HPLC	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-58	Validation_Charge variant Analysis by [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-59	Validation [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-60	Validation [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-61	Validation_CHO HCP	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-62	Validation_CHO DNA	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-63	Validation_Bioburden (DS)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-64	Validation_Bioburden (FDS)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-65	Validation_Bioburden (FDS memo)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-66	Validation_Bioburden ([REDACTED])	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-67	Validation_Bioburden ([REDACTED])	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-68	Validation_Endotoxin (DS)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-69	Validation_Endotoxin (FDS)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-70	Endotoxin [REDACTED] Report	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-71	Introduction Batch analyses	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-72	Batch analyses-DS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-73	Batch analyses-FDS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-74	Justification of specification	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-75	Reference standards or materials		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-76	Reference Standards - Test Method Description and Qualification		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-77	primary RS qualification report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-89	Reference Standard Program		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-78	Container closure systems		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-79	Stability summary and conclusions-DS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-80	Stability summary and conclusions-FDS		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-81	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-82	Stability data-DS		20 年 月～	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-83	Stability data-FDS		20 年 月～20 年終了	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-84	Photostability data		20 年 月	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-85	Forced Degradation Report		20 年 月終了	USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（PFS）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of the drug product		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Drug product		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Manufacturing process development - Bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-5	Manufacturing process development - PFS		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-6	Container closure system - Bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-7	Container closure system - PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-8	study		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-9	Extractable_report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-10	Leachable_report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-11	Study - PFS		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Microbiological attributes	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Compatibility	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-14	Manufacturer(s)	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Batch formula	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-16	Description of manufacturing process and process controls - Bulk PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-17	Description of assembly process and process controls - PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	Controls of critical steps and intermediates - Bulk PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-19	Specification - Bulk PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Process validation - Bulk PFS	■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-21	Efficacy of aseptic processing for Bulk PFS	■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-22	Process validation assembly PFS	■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	Specifications	■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-24	Analytical procedures	■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-25	Validation of analytical procedures	■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-26	Justification of specifications	■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-27	Excipient Certificate of Analyses	■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-28	Excipients of human or animal origin	■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-29	Novel Excipients	■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-30	Specification - PFS		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-31	Introduction analytical procedures - Bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-32	Introduction analytical procedures - PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-33	Identity by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-34	Identity-		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-35	Total-protein by UV spectrometry		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-36	Potency by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-37	Purity by CE-SDS (reduced and non-reduced)		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-38	Purity by size exclusion HPLC		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-39	Change variant analysis by		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-40	Endotoxin content		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P-41	Particulate matter		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-42	Sterility		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-43	Volume in container (expellable volume)		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-44	Container Closure Integrity		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-45	Container Closure Integrity		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-46	Break-loose and Glide Force - LTR		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-47			—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
該当資料なし

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.P-48	Introduction to batch analyses		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-49	Batch analyses - bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-50	Batch analyses - PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-51	Batch analyses - Historical lots		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.P-52	Characterization of impurities		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-53	Justification of specifications Bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-54	Justification of specifications - PFS		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-55	Reference standards or materials		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-56	Bulk PFS - description of container closure system		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-57	PFS - description of container closure system		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-58	Stability summary and conclusions - Bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-59	Stability summary and conclusions - PFS		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-60	Post-approval stability protocol and stability commitment - PFS		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-61	Stability Data - Bulk PFS		20 年 月～	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-62	Stability Data - PFS		20 年 月～	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-63	Stability_data_photo stability		20 年 月～20 年 月	USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（AI）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-64	Description and composition of the drug product - AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分
PFS参照

3.2.P.2.2 製剤
PFS参照

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-65	Manufacturing process development - AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-66	Container closure system - AI		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-67	Attachment to - AI - Performance test ISO		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-68	study report - Summary - AI		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-69	Microbiological - attributes - AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性
PFS参照

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-70	Manufacturer(s)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方
PFS参照

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-71	Description of assembly process - AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-72	Control of critical steps and intermediates - AI		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-73	 of Bulk PFS for autoinjector		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-74	Process validation and/or evaluation assembly - AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法
PFS参照

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）
PFS参照

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
PFS参照

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性
PFS参照

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤
PFS参照

3.2.P.4.6 新規添加剤
PFS参照

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-75	Specification - AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-76	Introduction - Analytical procedures - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-77	Appearance - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-78	Activation force - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-79	Injection depth - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-80	Injection time - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-81	Dose accuracy - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-82	Container closure integrity - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
該当資料なし

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-83	Batch analyses - AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性
PFS参照

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-84	Justification of specification(s) AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質
PFS参照

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-85	Description of container closure system AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-86	Stability summary and conclusions AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-87	Post-approval stability protocol and stability commitment AI	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-88	Stability Data - AI	[REDACTED]	20[REDACTED]年 月～[REDACTED]年 月	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料
3.2.P-89	Stability_data_AI photostability	[REDACTED]	20[REDACTED]年 月	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-1	Facilities and Equipment - Regeneron		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-2	Facilities and Equipment - Sanofi Le Trait - Bulk PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-3	Facilities and Equipment - Sanofi Le Trait - PFS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-4	Facilities and Equipment - Sanofi Frankfurt - assembly AI		—	—	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-5	Adventitious Agents Safety Evaluation		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-6	Viral Testing Results		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-7	Viral Testing Results		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-8	Identity and Viral Reports		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-9	Certificate of Analysis		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-10	Supplier AARAP Questionnaires		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-11	AARAP Questionnaire		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-12	Certificate of Analysis Lot		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-13	Certificate of Origin Lot		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-14	Certificates of Analysis		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-15	Risk Assessment		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-16	Certificates of Analysis		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-17	Supplier AARAP Questionnaire		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-18	Risk Assessment and Certificate of Origin		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-19	Rev02		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-20	Certificate of Origin		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-21	Animal Health Risk Statement		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-22	Certificate of Analysis		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-23	Supplier AARAP Questionnaire		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

3.2.A-24	TransIT_Certificate_of_Analysis		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-25	TransIT_Supplier_AARAP Questionnaire		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-26	Certificate		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-27	Certificate_of_Analysis		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-28	Supplier_AARAP Questionnaire		—	—	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-29	Novel Excipients		—	—	社内資料	評価資料

3.2.R 各種の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	REGN88-MX-07016: Determination of equilibrium binding constants for the interaction of human and monkey IL-6 receptor with REGN88	[REDACTED]	20[REDACTED] - 20[REDACTED] (Report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	REGN88-MX-11078-SA-01V1: Cross-reactivity of Sarilumab (REGN88) against IL-6Ralpha of non-human primate and non-primate species	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	REGN88-MX-07015-SR-01V2: Evaluation of Fc effector function for REGN88	[REDACTED]	20[REDACTED] - 20[REDACTED] (Amended report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	REGN88-MX-14072-SR-01V1: In vitro studies demonstrating that REGN88 directly blocks binding of IL-6 to IL-6Ralpha	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	REGN88-MX-11077-SA-01V1: Characterization of REGN88 activity in a cell proliferation assay	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	REGN88-MX-13129-SR-01V1: In vivo pharmacodynamic activity of IL-6Ralpha blockade in humanized mice by sarilumab/REGN88	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	REGN844-MX-09073-SR-01V2: Determination of the equilibrium binding constants for the interaction of REGN844 with Mouse IL-6Ralpha	[REDACTED]	20[REDACTED] (Amended report signed date)	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.2.1.1-8	REGN844-MX-09074-SR-01V2: Inhibition of IL-6 binding to mouse IL-6Ralpha by REGN844		2011/11/11 (Amended report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	REGN844-MX-09075-SR-01V2: In vitro inhibition of mouse IL-6Ralpha signaling by REGN844		2011/11/11 (Amended report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	REGN844-MX-09076-SR-01V2: In vivo pharmacodynamic activity of IL-6Ralpha blockade in mice by REGN844		2011/11/11 (Amended report signed date)	USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	REGN844-MX-14076: In vivo pharmacodynamic activity of mIL-6Ralpha blockade in a murine model of rheumatoid arthritis by REGN844 antibody		2011/11/11 (Report signed date)	USA	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	REGN88-MX-11050-SR-01V2: Characterization of the effects of sarilumab (REGN88) on STAT3 activation and tumor xenograft growth		2011/11/11 (Amended report signed date)	USA	社内資料	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	REGN88-AV-07003-VA-01V3: Validation of a bioanalytical method for quantitative measurement of total REGN88 in monkey serum		2011/11/11 - 2011/11/11	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	REGN88-AV-07006-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for Semi-Quantitative Analysis of REGN88 Reactive Antibodies in Monkey Serum		2011/11/11 - 2011/11/11	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.2.2.1-3	REGN88-AV-09011-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of REGN88 Reactive Antibodies in Monkey Serum using Electrochemiluminescence		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	REGN88-AV-09101-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of REGN844 in Mouse Serum		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	REGN88-MX-14147: Development of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Free REGN88 in Rat Serum		-2011	USA	社内資料	参考資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	PK06006-88-SA_01V2: Pharmacokinetic analysis of REGN88 in rat serum samples		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	PK07002-88-SA_01V2: Pharmacokinetic analysis of REGN88 in rat serum samples		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	PK07004-88-SA_01V2: Pharmacokinetic analysis of REGN88 in rat serum samples		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	REGN88-PK-09060-SA-01V1: Pharmacokinetic analysis of REGN88 in rat serum samples		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	REGN88-PK-06041: A Single Intravenous or Subcutaneous Dose Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics Study of REGN88, an Anti-IL6R Monoclonal Antibody, in Cynomolgus Monkeys		2011-2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-6	REGN88-PK-09092: A Single Dose Pharmacokinetics and Bioavailability Study of REGN88 Monoclonal Antibody in Cynomolgus Monkeys (GLP): a Process Comparability Study		2011-2012	USA	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	DIV1267: Exploratory 4-week subcutaneous and intravenous toxicity study in mice with REGN844	■	2011 - 2012	sanofi-aventis U.S. Inc., USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	IL6R-TX-06029: A 4-week subcutaneous and intravenous tolerability study of REGN88 in cynomolgus monkeys	■	2011 - 2012	■ USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	REGN88-TX-06040: A 4-week intravenous infusion study of REGN88 (anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) in cynomolgus monkeys followed by a 9-week recovery period	■	2011 - 2012	■ USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	REGN88-TX-06037: A 13-week intravenous infusion study of REGN88 (anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week recovery period	■	2011 - 2012	■ USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	REGN88-TX-06038: A 13-week subcutaneous injection study of REGN88 (anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) in cynomolgus monkeys followed by a 12-week recovery period	■	2011 - 2012	■ USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-6	REGN88-TX-08031: A 6-month once weekly 30-minute intravenous infusion study of REGN88 in cynomolgus monkeys followed by a 12-week recovery period	■	2011 - 2012	■ USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.2-7	REGN88-MX-14095-PK-01V2: Sarilumab: Supplemental pharmacokinetic analyses in support of pharmacokinetic and toxicokinetic studies in the mouse and monkey (Abbreviated Report)		2011	USA	社内資料	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験
該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験
該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.1 長期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	FER0480: SAR153191 (REGN88): Subcutaneous fertility study in mice with REGN844		2011 - 2011	sanofi-aventis U.S. Inc., USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	REGN88-TX-08030: Study of the effects of REGN88 on embryo-fetal development and pre- and post-natal development when administered weekly by intravenous infusion to pregnant cynomolgus monkeys		2011 - 2011	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.4-1	JUP0016: SAR153191/REGN88: Exploratory subcutaneous 4-week toxicity study in the juvenile mouse with REGN844		2011 - 2012	ENGLAND	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-2	JUV0030: REGN844: 9 week subcutaneous toxicity study in the juvenile mouse followed by a 13-week recovery period		2011 - 2012	ENGLAND	社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	REGN88-TX-06036: Cross-reactivity study of biotinylated REGN88 With normal human and cynomolgus monkey tissues		2011 - 2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-2	REGN88-TX-09053: A 13-week bridging subcutaneous toxicity study of REGN88 in cynomolgus monkeys		2011 - 2012	USA	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-3	SAR153191 - Amended Carcinogenicity Risk Assessment		2011	sanofi-aventis U.S. Inc., USA	社内資料	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Betelli E, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. <i>Nature</i> . 2006;441:235-8.
4.3-2	Chamanza R, et al. Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates. <i>Toxicol Pathol</i> . 2006;34:357-63.
4.3-3	Chamanza R, et al. Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) used in toxicity studies. <i>Toxicol Pathol</i> . 2010;38:642-57.
4.3-4	Cho YG, et al. Type II collagen autoimmunity in a mouse model of human rheumatoid arthritis. <i>Autoimmun Rev</i> 2007;7:65-70
4.3-5	Choy EHS, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2002;46:3143-50.
4.3-6	Coe CL, et al. Progressive improvement in the transfer of maternal antibody across the order primates. <i>Am J Primatol</i> . 1994;32:51-5.
4.3-7	DeLise A. Historical control - oral fertility study in mice. 09Sep2010. Sanofi report number FER0485.
4.3-8	Dienz O, et al. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. <i>Clin Immunol</i> . 2009;130: 27-33.
4.3-9	Dienz O, et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4 T cells. <i>J Exp Med</i> . 2009;206:69-78.
4.3-10	Drevon-Gaillet E, et al. A review of background findings in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) from three different geographical origins. <i>Experimental and Toxicologic Pathology</i> . 2006;58:77-88.
4.3-11	Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008;67:1516-23.
4.3-12	Eyles JL, et al. A key role for G-CSF-induced neutrophil production and trafficking during inflammatory arthritis. <i>Blood</i> 2008;112:5193-201.
4.3-13	Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. <i>J Clin Rheumatol</i> . 2005;11:S39-44.
4.3-14	Flieger D, et al. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. <i>Cell Immunol</i> . 2000;204:55-63.
4.3-15	Foster JR. Spontaneous and drug-induced hepatic pathology of the laboratory beagle dog, the cynomolgus macaque and the marmoset. <i>Toxicologic Pathology</i> . 2005;33:63-74.
4.3-16	Galeotti C, et al. Sustained remission of multicentric Castleman Disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. <i>Mol Cancer Ther</i> . 2012;11:1623-6.
4.3-17	Gazzano-Santoro H, et al. A non-radioactive complement-dependent cytotoxicity assay for anti-CD20 monoclonal antibody. <i>J Immunol Methods</i> . 1997;202:163-71.
4.3-18	Gershewald JE, et al. Interleukin 1 receptor blockade attenuates the host inflammatory response. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1990;87:4966-70.
4.3-19	Gibiansky L, et al. Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i> . 2012;39:5-16.
4.3-20	Guo Y, et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2012;38:904-10.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.3-21	Hashizume M, et al. IL-6 plays an essential role in neutrophilia under inflammation. Cytokine. 2011;54:92-9.
4.3-22	Hendrie TA, et al. Frequency of Prenatal Loss in a Macaque Breeding Colony. American Journal of Primatology. 1996;40:41-53.
4.3-23	Hirano T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature. 1986;324:73-6.
4.3-24	Holmberg CA, et al. Clinicopathological studies of gastrointestinal disease in macaques. Vet Pathol. 1982;19(suppl 7):163-70.
4.3-25	Illei GG, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus - data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. Arthritis Rheum. 2010;62:542-52.
4.3-26	Ito T, et al. Spontaneous lesions in cynomolgus monkeys used in toxicity studies. Exp Anim. 1992;41:455-69.
4.3-27	Janeway CA Jr, et al. Immunobiology: The immune system in health and disease. Chapter 9. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
4.3-28	Jones AR, et al. Blood –brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24:1759-71.
4.3-29	Kaspereit J, et al. Spontaneous neoplasms observed in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) during a 15 year period. Experimental and Toxicologic Pathology. 2007;59:163-69.
4.3-30	Kaspereit J, et al. Spontaneous tumours observed in laboratory primates during a 20-year period (1992-2012). Poster presented at the 12th FELASA SECAL Congress, Barcelona, Spain. 10-13Jun2013.
4.3-31	Kawano M, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. Nature. 1988;332:83-5
4.3-32	Kishimoto T. Interleukin-6 (IL-6), In The Cytokine Handbook (Forth Edition), Thomson AW and Lotze MT, ed. (London: Academic Press). 2003; 281-304.
4.3-33	Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. Arthritis Res Ther. 2006;8(Suppl2):S2:1-6.
4.3-34	Kopf M, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. Nature. 1994;368:339-42.
4.3-35	Kopf M, et al. Interleukin 6 influences germinal center development and antibody production via a contribution of C3 complement component. J Exp Med. 1998;188:1895-906.
4.3-36	Lee FD. The role of interleukin-6 in development. Dev Biol. 1992; 151: 331-38.
4.3-37	Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2006;8(Suppl 2):S4:1-5.
4.3-38	Lowenstine, LJ. Chapter 53: Neoplasms and proliferative disorders in nonhuman primates. In Primates - the road to self-sustaining populations. Benirschke K editor. Springer-Verlag, New York, NY. 1986; p.781-814.
4.3-39	Lust JA, et al. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. Cytokine. 1992;4:96-100.
4.3-40	Macdonald LE, et al. Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:5147-52.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.3-41	Maenaka K, et al. The human low affinity Fc gamma receptors IIa, IIb, and III bind IgG with fast kinetics and distinct thermodynamic properties. <i>J Biol Chem.</i> 2001;276:44898-904.
4.3-42	Maini RN, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006;54:2817-29.
4.3-43	McClure HM. Neoplastic diseases in nonhuman primates: Literature review and observations in an autopsy series of 2176 animals. In <i>The Comparative Pathology of Zoo Animals.</i> Mantali, RS and Migaki G, Eds. Smithsonian Institution Press, Washington DC. 1980; p. 549-65.
4.3-44	McInnes IB, et al. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2011;365:2205-19.
4.3-45	Müllberg J, et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. <i>Eur J Immunol.</i> 1993;23:473-80.
4.3-46	Muraguchi A, et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. <i>J Exp Med.</i> 1988;167:332-44.
4.3-47	Murphy AJ, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2014;111:5153-8.
4.3-48	Nishikawa T, et al. Transcriptional complex formation of c-Fos, STAT3, and hepatocyte NF-1 alpha is essential for cytokine-driven C-reactive protein gene expression. <i>Journal of Immunology.</i> 2008;180:3492-501.
4.3-49	Nishimoto N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50:1761-9.
4.3-50	Nishimoto N, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. <i>Blood.</i> 2005;106:262-32.
4.3-51	Nishimoto N, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. <i>Blood.</i> 2008;112:3959-64.
4.3-52	Pentšuk N, et al. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. <i>Birth Defects Research (Part B).</i> 2009;86:328-44.
4.3-53	Pesce B, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. <i>Clin Exp Immunol.</i> 2012;171:237-42.
4.3-54	Poli V, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. <i>EMBO J.</i> 1994;13:1189-96.
4.3-55	Poli V, et al. Chapter 13: IL-6 Knockout Mice. In <i>Contemporary Immunology: Cytokine Knockouts</i> , 2nd ed. Fantuzzi G. editor. Humana Press, Inc. Totowa, NJ. 2003; p. 213-35.
4.3-56	Roll P, et al. In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment. <i>Arthritis & Rheumatism.</i> 2011; 63: 1255-64.
4.3-57	Rose-John S, et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. <i>J Leukoc Biol.</i> 2006;80:227-36.
4.3-58	Rothstein JL, et al. Gene expression during preimplantation mouse development. <i>Genes Dev.</i> 1992;6:1190-201.
4.3-59	Rubio CA, et al. Chronic colitis in <i>Macaca fascicularis</i> : similarities with chronic colitis in humans. <i>In Vivo.</i> 2002;16: 191-5.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.3-60	Sakurai T, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on fertility, embryo-fetal development, and immunization in vivo. <i>Birth Defects Research (Part B)</i> . 2012;95:304-17.
4.3-61	Sakurai T, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on immune system, reproductive and skeletal development in juvenile mice. <i>Birth Defects Research (Part B)</i> . 2013;98:170-82.
4.3-62	Samson M, et al. Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2012;64:2499-503.
4.3-63	Sato J, et al. Histopathology of incidental findings in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) used in toxicity studies. <i>J Toxicol Pathol</i> . 2012; 25: 63-101.
4.3-64	Schiff MH, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. <i>Arthritis Research & Therapy</i> . 2011; 13: (R141.) 1-13.
4.3-65	Sesbuppha W, et al. Stillbirths in <i>Macaca fascicularis</i> . <i>J Med Primatol</i> . 2008; 37: 169-72.
4.3-66	Shirotta Y, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;72:118-28.
4.3-67	Smolen JS, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. <i>Lancet</i> . 2008;371:987-97.
4.3-68	██████ historical control data in cynomolgus monkeys: Pregnancy loss, stillbirth, and infant loss. 20███1.
4.3-69	Sondermann P, et al. Molecular basis for immune complex recognition: a comparison of Fc-receptor structures. <i>J Mol Biol</i> . 2001;309:737-49.
4.3-70	Springer, TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. <i>Cell</i> . 1994; 76:301-14.
4.3-71	Squire RA, et al. Chapter 12: Tumors. In <i>Pathology of Laboratory Animals</i> , Vol. II. Benirschke BK, Garner FM, and Jones TC Eds. Springer-Verlag, New York, NY. 1978; p.1232-5 & Table 12.18.
4.3-72	Srirangan S, et al. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. <i>Ther Adv Musculoskel Dis</i> . 2010;2:247-56.
4.3-73	Suematsu S, et al. Generation of plasmacytomas with the chromosomal translocation t(12;15) in interleukin 6 transgenic mice. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1992;89:232-5.
4.3-74	Suwa T, et al. The effect of interleukin-6 on L-selectin levels on polymorphonuclear leukocytes. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> . 2002; 283: H879-84.
4.3-75	Tabrizi M, et al. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. <i>AAPS J</i> . 2010; 12:33-43.
4.3-76	Taga T, et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. <i>Cell</i> . 1989;58:573-81.
4.3-77	Taga T, et al. Functional inhibition of hematopoietic and neurotrophic cytokines by blocking the interleukin 6 signal transducer gp130. <i>Proc Natl Acad Sci</i> . 1992;89:10998-1001.
4.3-78	Uchiyama Y, et al. Anti-IL-6 receptor antibody increases blood IL-6 level via the blockade of IL-6 clearance, but not via the induction of IL-6 production. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2008;8:1595-601.
4.3-79	Valenzuela DM, et al. High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. <i>Nat Biotechnol</i> . 2003;21:652-9.
4.3-80	Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. <i>Molecular Immunology</i> . 2001;38:189-97.

1.12 添付資料一覧

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.3-81	Wipke BT, et al. Essential role of neutrophils in the initiation and progression of a murine model of rheumatoid arthritis. J. Immunol. 2001; 167: 1601-8.
4.3-82	Yamasaki K, et al. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. Science. 1988;241:825-8.
4.3-83	Zhang D, et al. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. J Biol Chem. 1996;271:9503-9.
4.3-84	Zhang N, et al. Serum amyloid A-luciferase transgenic mice: response to sepsis, acute arthritis, and contact hypersensitivity and the effects of proteasome inhibition. J. Immunol. 2005;174:8125-34.
4.3-85	Zhu J, et al. CD4 T cells: fates, functions, and faults. Blood. 2008;112:1557-69.

第5部の添付資料

5.2 臨床試驗一覽表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 〔電子データ・有無〕
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物藥劑学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.1.4-1	REGN88-AV-07026-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Functional REGN88 in Human Serum	[REDACTED]	2020-11-20	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-2	REGN88-AV-13131-VA-01V1: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Functional REGN88 in Human Serum	[REDACTED]	2020-11-20	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-3	REGN88-AV-08010-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for the Measurement of Bound IL-6α:REGN88 Complex in Human Serum	[REDACTED]	2020-11-20	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-4	REGN88-MX-12039-SR-01V1: Evaluation of the Effect of Heterophilic Blocking Reagent 1 (HBR-1) on Assay Performance in the Bound REGN88 Assay (SOP PCL2381)	[REDACTED]	2020-11-20	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-5	DOH1012: Validation of an ELISA method for the quantitation of free sIL-6R in human serum	[REDACTED]	2020-11-20	Disposition, Safety & Animal Research, Sanofi U.S. Inc. 1041 Route 202-206, Bridgewater, NJ 08807-0800, USA	社内資料	評価資料 [無]

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.1.4-6	DOH1007: Validation of an ELISA method for the quantitation of total sIL-6R in human serum		20 20	Disposition, Safety & Animal Research, Sanofi U.S. Inc. 1041 Route 202-206, Bridgewater, NJ 08807-0800, USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-7	DOH1163: Validation of an ELISA Method for Determination of Total sIL-6R in Human Serum		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-8	REGN88-AV-10017-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN88 Antibodies in Acid Treated Human Serum using Electrochemiluminescence		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-9	REGN88-MX-14118-SR-01V1: Determination of Study-specific Screening and Titer Cut Points for Sarilumab (REGN88) Anti-Drug Antibody (ADA) Assay Using Baseline Patient Serum Samples from Clinical Study EFC11072 Part B		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-10	REGN88-MX-14130-SR-01V1: Anti-sarilumab Antibody Results from Clinical Study EFC11072 Part B Using Study-Specific Cut Points		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-11	REGN88-MX-14033-SR-01V1: Screen, Confirmation and Titer Cut Point Determination for Sarilumab Anti-drug Antibody (ADA) Assay Using Serum Samples from Rheumatoid Arthritis Patients		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-12	REGN88-MX-15057-SR-01V1: Determination of Study-specific Screening Confirmation and Titer Cut Points for Sarilumab (REGN88) Anti-Drug Antibody (ADA) Assay Using Baseline Patient Serum Samples from Clinical Study EFC13752		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.1.4-13	REGN88-AV-12055-VA-01V3: Validation of a Competitive Ligand Binding Assay for Detection of Neutralizing Anti-REGN88 Antibodies in Human Serum		20 20	USA	社内資料	評価資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.1-1	Randomized, double-blind, single subcutaneous dose, parallel-design study of the tolerability of different SAR153191 drug products, that differ with respect to manufacturing processes and formulation, at different concentrations and doses, in healthy male subjects	(USA)	2010.07- 2010.12	米国	社内資料	参考資料 [無]

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.2-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study of the safety and tolerability of subcutaneously administered sarilumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate	(、日本)	2013.05- 2013.12	日本	社内資料	評価資料 [有]
5.3.3.2-2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN88 (IL6R-mAb) in Subjects with Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate	(USA)	2007.11- 2008.07	米国	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.3.2-3	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of Subcutaneously (SC) Administered REGN88 in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Receiving Concomitant Methotrexate (MTX)	() USA)	2008.08- 2009.03	米国	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.2-4	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Parallel Group Study of the Safety and Tolerability of REGN88 in Subjects with Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate	() USA)	2008.12- 2009.08	米国	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.2-5	A randomized, single-blind, parallel group study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of a new SAR153191 drug product, that differs with respect to manufacturing process, cell line, formulation and concentration, in comparison to a previously tested drug product, after administration of a 200 mg single subcutaneous dose to rheumatoid arthritis patients	() USA)	2011.05- 2011.09	米国	社内資料	評価資料 [有]

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.4-1	A multi-center, open-label, 2-treatment, single-sequence clinical study to evaluate the effects of a single 200 mg subcutaneous injection of sarilumab on the pharmacokinetics of a single 40 mg oral dose of simvastatin, with optional 1-year extension of open-label treatment of sarilumab, in patients with rheumatoid arthritis	() Republic of Korea)	2014.02- 2015.02	韓国、米国、モルドバ	社内資料	参考資料 [無]

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.5-1	POH0428: Population Pharmacokinetic Analysis of Sarilumab Using Pooled Data from Phase 1, 2 and 3 Studies		2017 2018	Sanofi U.S. Inc. Pharmacokinetics Projects/Pharmacometrics Disposition, Safety and Animal Research 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.3.5-2	POH0497: Population Pharmacokinetic Analysis of Sarilumab Using Pooled Data from Eight Phase 1, One Phase 2, and Seven Phase 3 Studies		2017 2018	Sanofi U.S. Inc. Pharmacokinetics Projects/Pharmacometrics Disposition, Safety and Animal Research 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA	社内資料	評価資料 [有]
5.3.3.5-3	POH0429: Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the effect of sarilumab on neutrophil counts data from combined Phase 1, 2 and 3 studies		2017 2018	Sanofi U.S. Inc. Pharmacokinetics Projects/Pharmacometrics Disposition, Safety and Animal Research 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.3.5-4	POH0446: Population pharmacokinetic/Pharmacodynamic analysis of the effect of sarilumab on disease activity score-C reactive protein (DAS28-CRP) using data from combined Phase 2 and 3 studies		2017 2018	Sanofi U.S. Inc. Pharmacokinetics Projects/Pharmacometrics Disposition, Safety and Animal Research 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA	社内資料	評価資料 [無]
5.3.3.5-5	POH0455: Empirical Exposure/Response Modeling of Selected Efficacy and Safety Endpoints for Sarilumab Phase 2/3 studies		2017 2018	Sanofi U.S. Inc. Biostatistics Disposition, Safety and Animal Research 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA	社内資料	評価資料 [無]

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.4.2-1	An open-label, randomized, parallel group, single-dose study to describe the safety of IL-6 receptor blockade with sarilumab or tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis (PDY14191)	(日本)	2015.05- 2016.03	日本	社内資料	評価資料 [有]
5.3.4.2-2	A Single-dose, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Study of Subcutaneous REGN88 in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate	(Russia)	2009.01- 2009.05	ロシア	社内資料	参考資料 [無]
5.3.4.2-3	A Multicenter, Open-Label, Randomized, Single-Dose Study Assessing The Pharmacodynamic Parameters Of IL-6 Receptor Blockade With Sarilumab Or Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis On Stable Methotrexate Treatment	(USA)	2014.03- 2015.04	米国	社内資料	評価資料 [有]

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.1-1	A randomized, double-blind, multicenter study with a placebo-controlled period assessing the efficacy and safety of Sarilumab added to methotrexate (MTX) in Japanese patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are inadequate responders to MTX therapy (EFC14059試験)	(日本) (日本)	2014.11- 20 ■	日本、95施設	社内資料	評価資料 [有]

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.1-1a	A randomized, double-blind, multicenter study with a placebo-controlled period assessing the efficacy and safety of sarilumab added to methotrexate (MTX) in Japanese patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are inadequate responders to MTX therapy (EFC14059試験-Final Analysis)	(日本) (日本)	2014.11- 2016.10	日本、95施設	社内資料	評価資料 [有]
5.3.5.1-2	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, two-part, dose ranging and confirmatory study with an operationally seamless design, evaluating efficacy and safety of SAR153191 on top of methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who are inadequate responders to MTX therapy (EFC11072試験Part A)	TWJ Huizinga (Leiden University Medical Center, The Netherlands)	2010.03- 2011.05	米国他、101施設	社内資料	評価資料 [無]
5.3.5.1-3	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, two-part, dose ranging and confirmatory study with an operationally seamless design, evaluating efficacy and safety of SAR153191 on top of methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who are inadequate responders to MTX therapy (EFC11072試験Part B)	Mark C Genovese (Stanford University School of Medicine, USA)	2011.03- 2013.10	米国他、199施設	社内資料	評価資料 [有]

1.12 添付資料一覧

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.1-4	A randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sarilumab added to non-biologic DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis who are inadequate responders to or intolerant of TNF- α antagonists (EFC10832試験)	Roy Fleischmann (University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, USA)	2012.10-2015.03	米国他、240施設	社内資料	評価資料 [無]
5.3.5.1-5	A randomized, double-blind, parallel-group study assessing the efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (EFC14092試験)	Gerd R. Burmester (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany)	2015.02-2016.01	ドイツ他、86施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.1-6	A randomized, double-blind, double-dummy study assessing the safety and tolerability of sarilumab and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis who are inadequate responders to or intolerant of TNF antagonists (SFY13370試験)	(, UK)	2013.03-2014.10	英国他、78施設	社内資料	参考資料 [無]

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.2-1	A randomized, double-blind, multicenter study evaluating the safety and efficacy of sarilumab added to non-methotrexate (MTX) disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis (LTS13618試験)	(日本) (日本)	2015.02-2015.12	日本、40施設	社内資料	評価資料 [有]

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.2-1a	A randomized, double-blind, multicenter study evaluating the safety and efficacy of sarilumab added to non-methotrexate (non-MTX) disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis (LTS13618試験-Final Analysis)	(日本) (日本)	2015.02-2016.11	日本、40施設	社内資料	評価資料 [有]
5.3.5.2-2	A multi-center, uncontrolled extension study evaluating the efficacy and safety of sarilumab in patients with active Rheumatoid Arthritis (RA) (LTS11210試験)	Gerd R. Burmester (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany)	2010.06-2015.04	ドイツ他、334施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.2-3	An Open-label, Randomized, Parallel Group Study Assessing the Immunogenicity and Safety of Sarilumab Administered as Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (EFC13752試験)	Alvin F. Wells (Rheumatology & Immunotherapy Center, USA)	2014.06-2015.05	米国他、28施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.2-4	A multicenter, randomized, open-label, parallel-group usability study of the sarilumab autoinjector device and the prefilled syringe in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who are candidates for anti-IL6R therapy (MSC12665試験)	Joel Kremer The Center for Rheumatology, LLP, USA)	2014.03-2015.02	米国他、57施設	社内資料	参考資料 [無]

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.3-1	Supporting analyses for summary of clinical efficacy		-	-	社内資料	-

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.3-2	Supporting analyses for summary of clinical efficacy / Appendices		-	-	社内資料	-
5.3.5.3-3	Statistical Analysis Plan for the Summary of Clinical Safety - Phase 2 and 3 Programs		-	-	社内資料	-
5.3.5.3-4	Integrated summary of safety	-	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-5	Additional ISS Appendices	-	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-6	ISS amended tables		-	-	社内資料	-
5.3.5.3-7	Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: Sarilumab treatment in EFC11072 Part B, and EFC10832	-	-	-	社内資料	-

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.4-1	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active comparator-controlled study assessing the clinical benefit of SAR153191 subcutaneous (SC) on top of methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) who have failed previous tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) antagonists (ACT11575試験)	E. Fudman (Austin Rheumatology Research PA, USA)	2010.11-2011.09	米国他、10施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-2	A randomized, controlled study of sarilumab and methotrexate (MTX) versus etanercept and MTX in patients with rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to 4 months of treatment with adalimumab and MTX (EFC11574試験)	Paul Emery (University of Leeds, UK)	2013.05-2015.01	英国他、228施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-3	A randomized double blind placebo controlled dose ranging study to evaluate the efficacy and safety of SAR153191 in patients with Ankylosing Spondylitis (AS) (DRI11073試験)	(Germany)	2010.02-2011.06	ドイツ他、68施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-4	A multicenter uncontrolled extension study evaluating the long term safety and efficacy of SAR153191 in patients with Ankylosing Spondylitis (AS) (LTS11298試験)	(Germany)	2010.06-2011.12	ドイツ他、56施設	社内資料	参考資料 [無]

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表（該当資料なし）
5.3.7-2	副作用症例一覧表（Listing of related AEs）
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	ACTEMRA® (tocilizumab) Prescribing Information. 2014
5.4-2	Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> . 2006;36(3):182-8.
5.4-3	Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2005;7(4):R796-806.
5.4-4	Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. <i>Arthritis Rheum</i> . 2010;62(9):2569-81.
5.4-5	Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against Rheumatism collaborative initiative. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010;69(9):1580-8.
5.4-6	Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
5.4-7	Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011 Dec;63(12):3702-11.
5.4-8	Amezaga Urruela M, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. <i>Curr Rheumatol Rep</i> . 2012 Oct;14(5):428-37.
5.4-9	Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 1988;31(3):315-24.
5.4-10	Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. <i>Semin Immunopathol</i> . 2014 May;36(3):313-25.
5.4-11	Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Apr;65(4):453-8.
5.4-12	Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. <i>Nature</i> . 2006 May 11;441(7090):235-8.
5.4-13	Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012 Jun;71(6):836-44.
5.4-14	Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2004 Aug;114(2):371-6.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-15	Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.
5.4-16	Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24(6):733-45.
5.4-17	Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, Iida S, Yoneyama K, Tanigawa T, et al. A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: Are Japanese phase I studies still needed? J Clin Pharmacol. 2014;54:483-94.
5.4-18	Choy E, Taylor P, McAuliffe S, Roberts K, Sargeant I. Variation in the use of biologics in the management of rheumatoid arthritis across the UK. Curr Med Res Opin. 2012 Oct;28(10):1733-41.
5.4-19	Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51 Suppl 5:v3-11.
5.4-20	Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):413-6.
5.4-21	Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J Allergy Clin Immunol. 2010 Mar;125(3):569-74, 574.e1-574.e7.
5.4-22	Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb;43(4):479-88.
5.4-23	Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2013 Jan;80(1):29-33.
5.4-24	Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46-56.
5.4-25	Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford). 2010 Jan;49(1):15-24.
5.4-26	Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, Wienkers LC, Slatter JG. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. Drug Metab Dispos. 2011;39(8):1415-22.
5.4-27	Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001:113-39.
5.4-28	Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. J Rheumatol. 2006 Apr;33(4):681-9.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-29	European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDS for treatment of rheumatoid arthritis. (CPMP/EWP/556/95 rev 1/Final). EMEA. London, UK. 2003 Dec 17:1-8.
5.4-30	FDA Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Dec 2009.
5.4-31	Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995 Jun;38(6):727-35.
5.4-32	Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):404-13.
5.4-33	Field M, Chu C, Feldmann M, Maini RN. Interleukin-6 localisation in the synovial membrane in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1991;11:45-50.
5.4-34	Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(Suppl 39):S93-9.
5.4-35	Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013; 381:1541-50.
5.4-36	Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. Rheumatology (Oxford). 2015 Sep;54(9):1664-72.
5.4-37	Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):229.
5.4-38	Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2013 Feb;72(2):229-34.
5.4-39	Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, Ejbjerg B, Foltz V, Brown AK, et al. Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from a followup MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. J Rheumatol. 2014 Feb;41(2):398-406.
5.4-40	Gonzalez-Garay ML, Cranford SM, Braun MC, Doris PA. Diversity in the pre-immune immunoglobulin repertoire of SHR lines susceptible and resistant to end organ injury. Genes Immun. 2014 Dec;15(8):528-33.
5.4-41	Gout T, Ostor AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. Clin Rheumatol. 2011 Nov;30(11):1471-4.
5.4-42	Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, Carson DA, Lotz M. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro: contribution to local and systemic manifestations of arthritis. J Clin Invest. 1989;83:585-92.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-43	Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. <i>Biochem J.</i> 1990 Feb 1;265(3):621-36.
5.4-44	Hishitani Y1, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis.2013;42(4):253-9
5.4-45	Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1992 May;35(5):498-502.
5.4-46	Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. <i>Depress Anxiety.</i> 2009;26(5):447-55.
5.4-47	Howe A, Eyck LT, Dufour R, Shah N, Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2014 Dec;20(12):1236-44.
5.4-48	Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. <i>Psychosom Med.</i> 2009 Feb;71(2):171-86.
5.4-49	HUMIRA (adalimumab) Prescribing Information. 2013.
5.4-50	Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and Disease. <i>Nat Immunol.</i> 2015 May;16(5):448-57.
5.4-51	Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Jan;56(1):13-20.
5.4-52	Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Mar;72(3):329-36.
5.4-53	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. <i>Pharm Res.</i> 2007 Sep;24(9):1759-71.
5.4-54	Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. <i>J Exp Med.</i> 1999;189(3):599-604.
5.4-55	Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2015 Dec;54(12):2156-65.
5.4-56	Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010 Apr 14;(4):CD008495.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-57	Kim J, Bronson CL, Hayton WL, Radmacher MD, Roopenian DC, Robinson JM, et al. Albumin turnover: FcRn-mediated recycling saves as much albumin from degradation as the liver produces. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> . 2006;290:G352–60.
5.4-58	Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. <i>Clin Immunol</i> . 2007;122(2):146–55.
5.4-59	Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2006;8 Suppl 2:S2.
5.4-60	Klarenbeek NB, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. <i>BMJ</i> . 2010 Dec;341:c6942.
5.4-61	Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011 Mar;63(3):609-21.
5.4-62	Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2006;8 Suppl 2:S4.
5.4-63	Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2013 Jan;52(1):53-61.
5.4-64	Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. <i>Ann Rheum Dis</i> . 1993 Mar;52(3):232-4.
5.4-65	Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 health survey, third edition. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011:1-355.
5.4-66	Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2014 Oct;44(2):123-30.
5.4-67	Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003 Dec 15;49(6):784-8.
5.4-68	Matsushima S, Huang Y, Suzuki H, Nishino J, Lloyd P. Ethnic sensitivity assessment - pharmacokinetic comparability between Japanese and non-Japanese healthy subjects on selected mAbs. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2015;11(2):179-91.
5.4-69	McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. <i>Nat Rev Immunol</i> . 2007 Jun;7(6):429-42.
5.4-70	Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL 6/IL 6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. <i>Clin Sci</i> . 2012;122:143-59.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-71	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16.
5.4-72	Mould DR, Sweeney KRD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies--mechanistic modeling applied to drug development. Curr Opin Drug Discov Devel. 2007;10(1):84-96.
5.4-73	Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koop SH, von Kempis J, et al, SCQM physicians. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. Rheumatology (Oxford). 2014 Apr;53(4):671-7.
5.4-74	Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. Ann Rheum Dis. 2015 Feb;74(2):354-60.
5.4-75	Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2014 Nov;53(11):2110-8.
5.4-76	Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J Rheumatol. 2003;30(7):1426-35.
5.4-77	Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, Yoshimoto K, Kameda H, Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):945-7.
5.4-78	O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. Hum Psychopharmacol. 2004 Aug;19(6):397-403.
5.4-79	Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Mar;66(3):344-54.
5.4-80	Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015 Feb;74(2):326-32.
5.4-81	Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Nat Genet. 2012;44(5):511-6.
5.4-82	Pesce B, Soto L, Sabugo F, Wurmman P, Cuchacovich M, Lopez M.N, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. Clinical and Experimental Immunology. 2012; 171:237-42.
5.4-83	Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: Evolving concepts. Arthritis Rheum. 2001;44(6):1234-6.
5.4-84	Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al; BRAGGSS. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):69-74.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-85	Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2009 Dec;48(12):1557-9.
5.4-86	Riccio A, Postiglione L, Sabatini P, Linvelli M, Soriente I, Sangiolo MG, et al. Similar serum levels of IL-6 and its soluble receptors in patients with HCV- related arthritis and rheumatoid arthritis: a pilot study. <i>Int J Immunopathol Pharmacol</i> . 2012;25(1):281-85.
5.4-87	Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. <i>J Leukoc Biol</i> . 2006; 80(2), 227-36.
5.4-88	Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012 Jul;51 Suppl 5:v38-47.
5.4-89	Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008;59(6):762-84.
5.4-90	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2006 Feb;117(2):391-7.
5.4-91	Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief report: Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2012 Aug;64(8):2499-503.
5.4-92	Sato E, Tanaka E, Ochiai M, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, et al. Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012. <i>Mod Rheumatol</i> . 2015 May;25(3):350-7.
5.4-93	Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2012 Nov;8(11):656-64.
5.4-94	Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2011;13:1-13.
5.4-95	Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2011 May;89(5):735-40.
5.4-96	Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol Suppl</i> . 2004 Mar;69:55-65.
5.4-97	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharm Biomed Anal</i> . 2008; 48(5):1267-81.
5.4-98	Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. <i>Vaccine</i> . 2003 Jul 28;21(24):3365-9.

1.12 添付資料一覧
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-99	Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2016 Jan;68(1):1-25.
5.4-100	Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2015 May;11(5):276-89.
5.4-101	Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <i>Lancet</i> . 2008 Mar 22;371(9617):987-97.
5.4-102	Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print]
5.4-103	Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Mar;73(3):492-509.
5.4-104	Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010;69:964-75.
5.4-105	Soderlin MK, Geborek P. Changing pattern in the prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis. A 7-year follow-up of 1839 patients in southern Sweden. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008 Jan;67(1):37-42.
5.4-106	Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
5.4-107	Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. <i>J Rheumatol</i> . 2011 Aug;38(8):1720-7.
5.4-108	Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012 Oct;51(10):1860-9.
5.4-109	Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2015 Apr;67(4):475-83.
5.4-110	Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. <i>Drugs</i> . 2010;70(2):121-45.
5.4-111	Swaak AJ, van Rooyen A, Nieuwenhuis E, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases. <i>Scand J Rheumatol</i> . 1988;17(6):469-74.
5.4-112	Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. <i>AAPS J</i> . 2010 Mar;12(1):33-43.
5.4-113	Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. <i>Cell</i> . 1989 Aug 11;58(3):573-81.
5.4-114	Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. <i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i> . 2014 Sep 4;6(10):a016295.

1.12 添付資料一覧

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-115	The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2009 Feb. Available at https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/full-guideline-242191261 (last accessed 30 August 2016)
5.4-116	Tran TN, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - a systematic evaluation of the literature. Open Access Rheumatology: Research and Reviews. 2013;5:21-32.
5.4-117	US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 2005;1-30.
5.4-118	US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis(RA). FDA. Silver Spring, MD. 1999 Feb. 50 p.
5.4-119	Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine. 2003 Jul 28;21(24):3374-6.
5.4-120	Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, Van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet. 1989;1:1036-8.
5.4-121	van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis. 2007 Oct;66(10):1356-62.
5.4-122	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
5.4-123	Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeir DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol. 1993 Mar;20(3):557-60.
5.4-124	Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, MacLean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45(10):1238-46.
5.4-125	Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014 Jan;24(1):33-40.
5.4-126	Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(5):731-6.
5.4-127	Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM. Should clinical pharmacokinetic bridging studies between caucasian and asian populations be required for approval of monoclonal antibodies? J Clin Pharmacol. 2012;52:1273-6.
5.4-128	Zhuang Y, de Vries DE, Xu Z, Marciniak SJ Jr, Chen D, Leon F, et al. Evaluation of disease-mediated therapeutic protein-drug interactions between an anti-interleukin-6 monoclonal antibody (sirukumab) and cytochrome P450 activities in a phase 1 study in patients with rheumatoid arthritis using a cocktail approach. J Clin Pharmacol. 2015;55(12):1386-94.
5.4-129	高地雄太. 関節リウマチのゲノム解析. 医学のあゆみ. 2009;230(9):585-90.
5.4-130	山中寿. 関節リウマチ. 最新医学. 2013;68(6):1217-26.
5.4-131	山本一彦. 関節リウマチの概念と診断基準・分類. 日本臨床. 2005;63(Suppl 1):5-9.

1.12 添付資料一覧

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4-132	山本一彦. 関節リウマチの疾患関連遺伝子. 日本臨床. 2013; 71(7): 1155-59.
5.4-133	猪狩勝則, 山中寿. 関節リウマチ. 医学と薬学. 2013;70(4):713-9.
5.4-134	日本リウマチ学会. 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン (2015年3月12日改訂版). Available from: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf
5.4-135	日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対するトシリズマブ使用ガイドライン(2014年11月9日改訂版). Available from: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tcz.pdf
5.4-136	鈴木康夫, 山田千穂. MTXの治療法が変わった. 治療. 2012;94(2):255-61.
5.4-137	Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715. [Epub ahead of print]
5.4-138	Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2013 Sep;23(5):977-85.
5.4-139	Koga T, Okada A, Fukuda T, Hidaka T, et al; Japanese RA Patients with RRP Study Group.. Prognostic Factors Toward Clinically Relevant Radiographic Progression in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: A Japanese Multicenter, Prospective Longitudinal Cohort Study for Achieving a Treat-to-Target Strategy. Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(17):e3476.
5.4-140	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. Mod Rheumatol. 2016;26(3):323-30.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（PFS）
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（AI）
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7-1 試験症例一覧表