

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 エンスプリング皮下注120 mgシリンジ
〔一 般 名〕 サトラリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 中外製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和元年 11 月 8 日

〔審 議 結 果〕

令和 2 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

令和2年6月5日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] エンスプリング皮下注 120 mg シリンジ
[一 般 名] サトラリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 8 日

令和2年5月11日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
15	12	<u>トシリズマブ</u>	トリシズマブ

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和2年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] エンスプリング皮下注 120 mg シリンジ
- [一 般 名] サトラリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年 11 月 8 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にサトラリズマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] サトラリズマブは、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 IL-6

受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の 133、135、139、140、221、266、353、417 と 432 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser、Lys、Gly、Gly、Ser、Gln、Gln、Glu と Ala に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。サトラリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サトラリズマブは、443 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 146,000）である。

Satralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from a mouse anti-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at position 133, 135, 139, 140, 221, 266, 353, 417 and 432 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln, Glu and Ala respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Satralizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Satralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

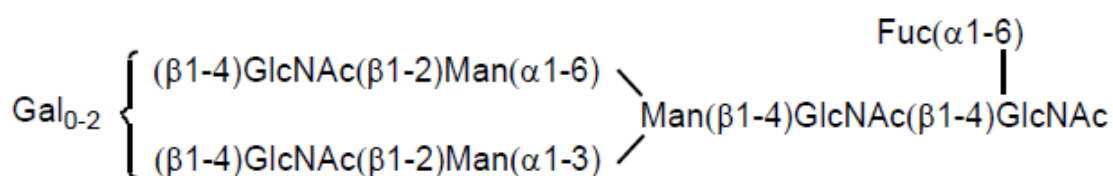
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDSVT ITCQASTDIS SHLNWYQQKP GKAPELLIYY
 GSHLLSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLEA EDAATYYCGQ GNRLPYTFGQ
 GTKVEIERTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVSGHSIS HDHAWSWVRQ PPGEGLIEWIG
 FISYSGITNY NPSLQGRVTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSL
 ARTTAMDYWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSNFGTQTY
 TCNVDHKPSN TKVDKTVKRC SCVECPPCA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV
 VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLF
 PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPMMLDSG
 SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMEAL HAHTQKSLT LSP

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N295：糖鎖結合

L鎖 C214－H鎖 C222、H鎖 C225－H鎖 C225、H鎖 C228－H鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造の推定構造



C₆₃₄₀H₉₇₇₆N₁₆₈₄O₂₀₂₂S₄₆（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₁₅₅H₃₃₂₈N₅₇₂O₆₇₁S₁₇

L鎖 C₁₀₁₅H₁₅₆₄N₂₇₀O₃₄₀S₆

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31 薬）第 443 号、令和元年 9 月 12 日付け薬生薬審
発 0912 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果] 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

[用法及び用量] 通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 2 年 3 月 25 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] エンスプリング皮下注 120 mg シリンジ
[一 般 名] サトラリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 8 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にサトラリズマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果] 視神経脊髄炎スペクトラム
[申請時の用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	57
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	57

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

NMOSD は、中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患であり、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする。NMOSD の発症機序として、中枢に発現している水チャネルである AQP4 に対する自己抗体である抗 AQP4 抗体が病態に関与すると考えられている一方、抗 AQP4 抗体が陰性の NMOSD 患者も認められており、抗 AQP4 抗体以外の自己抗体が関与する可能性も考えられている（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 922-30、Eur J Neurol 2015; 22: 1511-18）。NMOSD の未治療の状態での年間再発回数は平均 1～1.5 回であると報告されており（Brain 2012; 135: 1834-49）、再発を繰り返すことで障害が悪化する。再発時の重症度は重度であることが多く、単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもある。NMOSD 患者のうち約 35% の患者では最終的に不可逆性の脊髄障害をきたし、そのうち約 25% の患者では車椅子が必要となる（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。また、抗 AQP4 抗体価が高い患者では重篤な再発をきたす傾向にある（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。

NMOSD の有病率は全世界では 10 万人あたり 0.52～4.4 人（Mult Scler 2015; 21: 845-53）、本邦では 10 万人あたり 3.65 人（患者数は約 4370 人）（日本臨床 2014; 11: 1903-7）と推計されており、「視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患」を予定効能・効果として、本剤は希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（31 薬）第 443 号）。

本剤は、中外製薬株式会社で創製された IL-6R に対するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体である。

本邦では、2010 年 11 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、国際共同第Ⅲ相試験等により視神経脊髄炎スペクトラムに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、米国及び欧州において 2019 年 8 月に本剤の承認申請が行われ、現在、審査中である。なお、2020 年 2 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本邦で NMOSD に対する治療薬として、エクリズマブが「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」を効能・効果として 2019 年 11 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウス抗ヒト IL-6R モノクローナル抗体（XXXXXXXXXX）を産生するマウスハイブリドーマ細胞（J Immunol 1989; 143: 2900-6）から調製された重鎖及び軽鎖の可変領域のヒト化 XXXXXXXXXX を目的としたアミノ酸置換を行い、さらに改変したヒト IgG2 重鎖及びヒト κ 型軽鎖の定常領域と融合し、遺伝子断片が作製された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。XXXXXXXXXX、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の融解、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス
、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ろ過、
希釈及び調整、ろ過、充填、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、
、
及びとされている。

原薬の製造工程について、実生産スケール及びスケールダウンモデルでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く、未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	SV-40
ウイルス不活化			
クロマトグラフィー			
ウイルス			
総ウイルスクリアランス指数	≥ 15.92	≥ 8.16	≥ 10.44

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである (それぞれの製法を毒性試験用製法、G1 製法、申請製法とする)。なお、第 I 相試験及び第 III 相試験の二重盲検期では G1 製法の原薬を用いて製造された製剤が使用され、第 III 相試験の非盲検継続投与期間では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 毒性試験用製法から G1 製法：、等の変更
- G1 製法から申請製法：、の変更、の変更

G1 製法から申請製法の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における試験項目及び試験方法

一次構造／高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ 、 、 ）、二次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理化学的性質	分子量、等電点、分子量変化体（高分子量変化体、低分子量変化体）、電荷変化体
糖鎖構造	
生物学的性質	IL-6R 結合活性（pH 依存性）、IL-6 依存細胞増殖阻害
	FcγR 結合活性（ 、 、 、 ）、FcRn 結合活性、C1q 結合活性、ADCC 活性、CDC 活性

主な生物学的性質について、IL-6 依存性の を用いた試験系において、IL-6 依存的な増殖に対する本薬の競合阻害活性が確認された。また により抗原結合活性が評価され、pH pH pH 依存性の会合解離反応が認められた。

エフェクター機能については、IgG2 に特徴的な FcγR 結合活性プロファイルを示し、FcγR 結合活性及び C1q 結合活性はコントロール IgG2 抗体と同等かそれ以下であることが確認された。また、ADCC 及び CDC 活性はほとんど示さないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.5.1 における特性解析結果に基づき、変化体A* 、 変化体B* 、 、 変化体C* 、 、 変化体D* 、 、 変化体E* 、 変化体F* が、目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、変化体A* 、 、 は、原薬及び製剤の規格及び試験方法、 変化体E* は工程内管理試験により適切に管理される。その他の目的物質由来不純物については、含量が一定あるいは少ないこと、安定性試験における増加が認められていないこと等により、日常的な管理は設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA 及び製造工程由来不純物A*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元）、SEC 及び AEX）、エンドトキシン、微生物限度、 、力価（IL-6 依存細胞増殖阻害）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3 ^{a)}	 ± ℃	 カ月	
加速試験	申請製法	3	 ± ℃	 カ月	
苛酷試験	申請製法	1	 ± ℃/ %RH	 週	 容器

a) 1 ロットは カ月まで実施、全ロットで カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、 における 、 及び 、 における 及び 、並びに における 及び が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、 を用いて、 ℃以下で保存するとき、 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（1 mL）あたり本薬 120 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-アスパラギン酸、L-アルギニン、ポロキサマー188 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を封入した針付プラスチック製シリンジに投与後の針刺し事故を防止する装置が装着されたコンビネーション製品である。なお、針付プラスチック製シリンジは、XXXXXXXXXXである（XXXXXXXXXX）。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・密封、検査、組立、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。第Ⅲ相試験では製法 B 及び申請製法で製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：XXXXXXXXXX等の変更
- 製法 B から申請製法：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX等の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元）、SEC 及び AEX）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（IL-6 依存的細胞増殖阻害）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態 ^{q)}
長期保存試験	4	5±3℃	■ カ月 ^{b)}	■■■■■■■■■■製シリンジ並びに■■■■■■■■■■製キャップ及びプランジヤスト ツパー
加速試験	8	■■℃/■■%RH	■ カ月	
苛酷試験（光）	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 原薬及び製剤ともに申請製法

b) 1 ロットについては、XXXX カ月まで

c) 別途、XXXXXXXXXXそれぞれ 3 ロットについて、XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXの安定性への影響はないと評価されている

長期保存試験では、XXXXにおけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが認められた。また、XXXX以降に不溶性異物検査で確認される可視粒子が検出されるロットが認められ、当該可視粒子はXXXXによりタンパク質とXXXXからなる複合体であることが確認された。その他の試験項目については、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXにおけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として██████████製シリンジ並びに██████████製キャップ及びプランジヤストッパーを用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA : ██████████、██████████
██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████
██████████、██████████、外来性感感染性物質、██████████、██████████、██████████、██████████
██████████、██████████、██████████、無菌、██████████

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析をもとに、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法の組合せにより本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料について以下の検討を行い、製剤の安定性を向上させるためにさらなる検討を行う必要はあるものの、提出された資料から、現時点において原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤に認められた不溶性可視粒子について

機構は、長期保存条件下で ██████████以降に可視粒子が認められたロットが存在することを踏まえ、①これまでに検討された改善策と今後の対応、並びに②申請製剤の品質管理及び製剤の有効期間について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ① 製剤保存期間中に発生する可視粒子について、改善策として ██████████
██████████を検討したが、解消できなかった。可視粒子の発生原因としては、██████████が影響していると考えるが、保存中に可視粒子が発生した製剤も臨床試験において使用されており、安全性において大きな問題は認められていないこと（7.R.2.7 参照）を考慮すると、その品質は許容可能であり、製剤処方や剤形の変更等の対応は不要と考える。
- ② 本剤の可視粒子について、██████████は、日本薬局方 一般試験法 注射剤の不溶性異物検査法により管理する。██████████としては、██████████可視粒子が確認された場合には、██████████可視粒子成分がタンパク質と██████████の複合体であることを ██████████により確認することとする。██████████として、██████████可視粒子以外にたやすく認められる不溶性異物を

認めない旨を設定し、本剤の安定性を評価する。これらの管理及びその他の試験項目の成績により、本剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

- 製剤中の可視粒子は免疫原性の発現等のリスク因子であると考ええる。臨床試験で使用された治験薬についても可視粒子が発生しており、一定の投与経験はあると考えられるものの、可視粒子の発生状況はロット毎に異なっている。そのため、少なくとも [REDACTED] も含め、今後も、可視粒子の発生の原因究明と防止するための方策の検討を継続し、適切な対策を講じることが必要である。
- 本剤が皮下投与製剤であること、可視粒子を含む製剤を使用した臨床試験において現時点で可視粒子に関連すると考えられる安全性上の問題が認められていないことを踏まえると、今後、検討を進め適切な対応がとられることを前提とすれば、提示された製剤の不溶性異物の規格及び有効期間は受入れ可能である。

申請者は、上記の点について対応すると回答し、機構はこれを了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。独立した安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。特に記載のない限り、数値は幾何平均値（幾何標準偏差）で示し、*in vivo* 試験では溶媒として 150 mmol/L アルギニンアスパラギン酸緩衝液（20 mmol/L ヒスチジン、0.5 mg/mL ポロクサマー188 を含む）が用いられた。なお、以下では主な試験を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 IL-6R に対する結合親和性

ヒト又はカニクイザルの膜結合型 IL-6R を発現させた CHO 細胞を用いて、IL-6R に対する本薬及びトシリズマブ（抗 IL-6R 抗体）の結合親和性をフローサイトメトリーにより検討した結果、本薬及びトシリズマブはいずれも濃度依存的に結合し、ヒト膜結合型 IL-6R に対する EC_{50} は 0.019 $\mu\text{g/mL}$ （1.0）及び 0.017 $\mu\text{g/mL}$ （1.1）、カニクイザル膜結合型 IL-6R に対する EC_{50} は 0.019 $\mu\text{g/mL}$ （1.1）及び 0.018 $\mu\text{g/mL}$ （1.1）であった（CTD 4.2.1.1-1）。

ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-6R に対し、pH 7.4 条件下での本薬及びトシリズマブの結合親和性を SPR 法により検討した結果は表 5 のとおりであり、本薬はトシリズマブと比較してヒト可溶性 IL-6R に対し強い結合親和性を示した（CTD 4.2.1.1-2）。

表 5 ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-6R に対する結合親和性

	可溶性 IL-6R	k_d 値		k_d 値		K_D 値	
		幾何平均値 ($\times 10^4 [\text{mol/L}]^{-1}\text{s}^{-1}$)	幾何標準偏差	幾何平均値 ($\times 10^4 \text{s}^{-1}$)	幾何標準偏差	幾何平均値 (nmol/L)	幾何標準偏差
本薬	ヒト	61.4	1.0	9.4	1.0	1.5	1.0
	カニクイザル	57.9	1.0	11.8	1.0	2.0	1.0
トシリズマブ	ヒト	20.1	1.0	11.6	1.0	5.8	1.1
	カニクイザル	17.2	1.0	14.7	1.0	8.5	1.0

ヒト可溶性 IL-6R に対する pH 6.0、6.5、7.0 及び 7.4 の条件下での本薬の結合親和性を SPR 法により検討した結果は表 6 のとおりであり、pH が低くなるにつれて k_d 値及び K_D 値が増加したことから、本薬は pH が低くなるにつれてヒト可溶性 IL-6R から速やかに解離し、pH 依存的な結合親和性を持つことが示された (CTD 4.2.1.1-3)。

表 6 各 pH 条件下におけるヒト可溶性 IL-6R に対する本薬の結合親和性

pH	k_a 値 ($\times 10^4$ [mol/L] $^{-1}$ s $^{-1}$)	k_d 値 ($\times 10^{-4}$ s $^{-1}$)	K_D 値 (nmol/L)
6.0	32.7 $\pm$ 1.0	110 $\pm$ 1.0	33.6 $\pm$ 1.4
6.5	43.8 $\pm$ 3.9	29.9 $\pm$ 0.70	6.87 $\pm$ 0.80
7.0	47.0 $\pm$ 1.5	12.4 $\pm$ 0.96	2.64 $\pm$ 0.25
7.4	46.8 $\pm$ 1.7	8.85 $\pm$ 0.32	1.89 $\pm$ 0.026

平均値 $\pm$ 標準偏差

3.1.1.2 IL-6R を介した IL-6 活性発現に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-6)

BaF/hIL-6R 細胞株¹⁾とヒト IL-6、又は BaF/CyIL-6R 細胞株²⁾とカニクイザル IL-6 を用いて、膜結合型 IL-6R を介したシグナル伝達による細胞増殖に対する本薬及びトシリズマブの抑制作用を検討した。その結果、本薬及びトシリズマブはいずれも膜結合型 IL-6R を介した細胞増殖を濃度依存的に抑制し、ヒト膜結合型 IL-6R を介した細胞増殖に対する IC₅₀ は 11 μ g/mL (1.3) 及び 5.1 μ g/mL (1.8)、カニクイザル膜結合型 IL-6R を介した細胞増殖に対する IC₅₀ は 3.9 μ g/mL (2.3) 及び 2.1 μ g/mL (1.8) であった。

また、BaF/hgp130 細胞株³⁾、ヒト可溶性 IL-6R 及びヒト IL-6、又は BaF/hgp130 細胞株、カニクイザル可溶性 IL-6R 及びカニクイザル IL-6 を用いて、可溶性 IL-6R を介したシグナル伝達による細胞増殖に対する本薬及びトシリズマブの抑制作用を検討した。その結果、本薬及びトシリズマブはいずれも可溶性 IL-6R を介した細胞増殖を濃度依存的に抑制し、ヒト可溶性 IL-6R を介した細胞増殖に対する IC₅₀ は 0.038 μ g/mL (1.4) 及び 0.078 μ g/mL (1.3)、カニクイザル可溶性 IL-6R を介した細胞増殖に対する IC₅₀ は 0.046 μ g/mL (1.5) 及び 0.067 μ g/mL (1.6) であった。

3.1.1.3 FcRn 及び FcγR に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト及びカニクイザルの FcRn に対する本薬及びパニツムマブ (ヒト天然型 IgG2 抗体) の結合親和性を SPR 法により検討した結果、pH 6.0 条件下でのヒト FcRn に対する K_D 値はそれぞれ 0.68 μ mol/L (1.0) 及び 2.1 μ mol/L (1.0)、カニクイザル FcRn に対する K_D 値はそれぞれ 0.64 μ mol/L (1.0) 及び 1.9 μ mol/L (1.0) であり、本薬はパニツムマブと比較して FcRn に対して強い結合親和性を示した。

また、ヒト FcγR (Ia、IIa、IIb、IIIa、IIIb) 及びカニクイザル FcγR (Ia、IIa、IIb、IIIa) に対する本薬、ヒト天然型 IgG1 抗体であるトシリズマブ及びヒト天然型 IgG2 抗体であるパニツムマブの結合親和性を SPR 法により検討した結果、トシリズマブ及びパニツムマブと比較して本薬におけるヒト及びカニクイザルの FcγR に対する結合親和性が増強する傾向は認められなかった。

3.1.1.4 ADCC 活性及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト IL-6R を発現するヒト B リンパ腫由来の U266 細胞株を用いて、本薬の ADCC 活性及び CDC 活性を検討した結果、本薬の U266 細胞株に対する ADCC 活性 (本薬濃度: 0.0064~100 μ g/mL) 及び CDC 活性 (本薬濃度: 0.0064~10 μ g/mL) は認められなかった。

3.1.1.5 IL-6 によるヒトプラズマブラストの IgG1 産生に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-8)

1) マウス pro-B 細胞由来の Ba/F3 細胞株にヒト膜結合型 IL-6R 遺伝子及びヒト gp130 遺伝子を形質導入した細胞株

2) マウス pro-B 細胞由来の Ba/F3 細胞株にカニクイザル膜結合型 IL-6R 遺伝子及びヒト gp130 遺伝子を形質導入した細胞株

3) マウス pro-B 細胞由来の Ba/F3 細胞株にヒト gp130 遺伝子を形質導入した細胞株

健康成人の末梢血より単離したプラズマブラストを用いて、IL-6 によるプラズマブラストの IgG1 産生に対する本薬の作用を ELISA 法により検討した結果、本薬（1 µg/mL）は IL-6 によるプラズマブラストの IgG1 産生を抑制した。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 カニクイザルにおける IL-6 活性の抑制作用（CTD 4.2.1.1-11）

カニクイザルに本薬 0.5 mg/kg 又はトシリズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与し、投与 3 日後から 10 日後までの期間、連日カニクイザル IL-6（5 µg/kg）を反復皮下投与し、IL-6 による CRP 産生に対する作用を検討した。その結果、本薬はカニクイザル IL-6 の投与により誘導された CRP 産生を投与後 11 日間持続的に抑制した。また、トシリズマブは投与 7 日後に血漿中濃度が定量限界未満まで減少していたのに対し、本薬は投与 10 日後においても 0.984 ± 0.091 µg/mL（平均値±標準誤差）の血漿中濃度が維持されていた。

また、カニクイザルに本薬 1.0 若しくは 2.0 mg/kg 又はトシリズマブ 2.0 mg/kg を単回皮下投与し、投与 5 日後から 27 日後までの期間、隔日でカニクイザル IL-6（5 µg/kg）を反復皮下投与し、IL-6 による CRP 産生に対する作用を検討した。その結果、本薬 2.0 mg/kg はカニクイザル IL-6 の投与により誘導された CRP 産生を投与後 28 日間持続的に抑制した。また、トシリズマブは投与 14 日後、本薬 1.0 mg/kg では投与 26 日後に血漿中濃度が定量限界未満まで減少していたのに対し、本薬 2.0 mg/kg では投与 28 日後においても 1.14 ± 0.60 µg/mL（平均値±標準誤差）の血漿中濃度が維持されていた。

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験において、安全性薬理の評価項目が検討され、概要は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (各群雌雄各 4 例)	一般状態、呼吸数、心電図、血圧及び病理検査（剖検、並びに中枢神経系、呼吸系及び心血管系に関連する臓器及び組織の組織学的検査）	2、10、50 mg/kg 週 1 回、4 週間	皮下	影響なし	4.2.3.2-2
	カニクイザル (各群雌雄各 5 例)		2、10、50 mg/kg 週 1 回、26 週間	皮下	影響なし	4.2.3.2-3

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、NMOSD の発症機序を説明した上で、NMOSD に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD の発症機序として、抗 AQP4 抗体を介した中枢のアストロサイト傷害が主体と考えられており、中枢神経系に侵入した抗 AQP4 抗体がアストロサイトの機能不全及び局所炎症、さらに脱髄や軸索損傷を引き起こすことで、NMOSD に特徴的な神経学的症状が生じると考えられている（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）。抗 AQP4 抗体陰性の患者での発症機序は解明されていないが、抗 MOG 抗体や抗 GRP78 抗体等の自己抗体が発症に関与しているとの報告がある（Neurology 2014; 82: 474-81、Sci Transl Med 2017; 9）。また、NMOSD 患者では血中の Th17 細胞が上昇しているとの報告があり、Th17 細胞が発症に関与する可能性も示唆されている（J Clin Neurosci. 2011; 18: 1313-7）。

- IL-6 は、炎症反応、各種細胞の分化や増殖の誘導、免疫応答の調節、及び血小板産生等の多様な機能を有する炎症性サイトカインであり、NMOSD 患者では再発時に血清及び CSF で IL-6 が上昇するとの報告がある (Int J Neurosci 2010; 120: 71-5, Mult Scler 2010; 16: 1443-52)。IL-6 は、B 細胞による抗 AQP4 抗体等の抗体産生の促進、B 細胞から自己抗体産生細胞への成熟の促進、CD4 陽性 T 細胞の Th17 細胞への分化、並びに好中球等の白血球及び自己抗体の中枢神経系への侵入を促進する血液脳関門の透過性の増加等により、上記の NMOSD の発症機序に関与していると考えられている (Clin Exp Neuroimmunology 2013; 4: 167-72, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 4: e311)。
- 本薬は、ヒト IL-6R に対するヒト化モノクローナル抗体であり、膜結合型及び可溶性 IL-6R への IL-6 の結合を阻害することによって IL-6 シグナル伝達を阻害し、NMOSD に対する治療効果を示すと考えられる。

機構は、本薬と既存の抗 IL-6R 抗体製剤（トシリズマブ等）との IL-6 シグナル伝達阻害に対する作用機序の差異について、本薬の IL-6R に pH 依存的に結合する特性による差異も踏まえて説明した上で、本薬で発現が想定される有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬は IL-6R への pH 依存的結合性を有し、酸性条件下で IL-6R から速やかに解離する (3.1.1.1 参照)。この特性により、エンドソーム内における抗体-抗原複合体の分解が抑制され、抗体が再び血漿中に戻ることで本薬の血中滞留性に寄与していると考えられる。
- 一方、ヒト血液及びヒト CSF のような生理的 pH 条件下での IL-6R からの本薬の解離はトシリズマブと同様である (3.1.1.1 参照)。また、本薬の IL-6R への結合活性及び IL-6 シグナル伝達を介した細胞増殖に対する抑制作用についてもトシリズマブと同様であった (3.1.1.2 参照)。これらの結果から、生理的 pH 条件下での本薬の IL-6 シグナル伝達阻害の作用機序はトシリズマブと同様であると考えられる。
- 以上より、本薬は IL-6R への pH 依存的結合性を有することにより血中濃度が長く維持されるが、生理的 pH 条件下での IL-6 シグナル伝達阻害の作用機序は、本薬と既存の抗 IL-6R 抗体製剤で差異はないものと考えられる。
- IL-6 は、免疫系における作用 (B 細胞の生存・分化、抗体産生、CD4 T 細胞の分化調整、制御性 T 細胞への分化阻害、Th17 細胞への分化、感染からの防御)、肝臓における作用 (急性期蛋白質産生、肝再生、肝臓類洞内細胞による CD8 T 細胞への抗原提示)、造血系における作用 (好中球動員、血小板増加、鉄代謝調節)、脂質系における作用 (脂質代謝調節) 等に関与することが報告されている (Int J Mol Sci 2018; 19: 3528, Immunity 2019; 50: 1007-23)。
- 既存の抗 IL-6R 抗体製剤において、これらの IL-6 の作用に関連する有害事象として、感染症、腸管穿孔、肝機能障害、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症、血小板減少、脂質異常の発現が報告されており、本薬においても IL-6 シグナル伝達阻害により同様に発現が想定される。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考ええるが、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本薬の有効性については、7.R.1.1 の項で、本薬の安全性については、7.R.2 の項で引き続き議論したいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、カニクイザルにおける吸収、分布及び排泄に関する試験成績が提出された。本薬はモノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様にペプチド及びアミノ酸へと分解されることが考えられることから、代謝に関する試験成績は提出されていない。血漿中本薬濃度は ELISA 法（定量下限: 0.05 µg/mL）、血漿中抗薬物抗体は電気化学発光免疫測定法及び ELISA 法（定量下限: 0.50 µg/mL）を用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。以下では、主な非臨床薬物動態試験成績のみを記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性カニクイザル（3 例/群）に本薬 0.4、2.0、10 又は 50 mg/kg を単回静脈内投与又は単回皮下投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC は低用量において非線形性を示した。また、単回皮下投与時のバイオアベイラビリティは 62.3～78.2%であった（CTD 4.2.2.2-1、CTD 4.2.2.2-2）。

静脈内投与した 12 例中 4 例において抗薬物抗体陽性となり、4 例すべてに中和活性が認められた。また、皮下投与した 12 例中 5 例において抗薬物抗体陽性となり、そのうち 4 例において中和活性が認められた。

表 8 雄性カニクイザルに本薬を単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (µg/mL)	$t_{\max}$ (日) ^{a)}	$t_{1/2}$ (日)	AUC _{0-7d} (µg・日/mL)	AUC _{inf} (µg・日/mL)	CTD
静脈内	0.4	10.3 ± 0.3 ^{b)}		1.9 ± 0.7	28.1 ± 3.9	33.1 ± 5.4	4.2.2.2-1
	2.0	51.5 ± 4.9 ^{b)}		6.4 ± 6.5	163 ± 15	—	
	10	258 ± 36 ^{b)}		25.8 ± 18.7	1040 ± 40	4460 ± 1420	
	50	1320 ± 150 ^{b)}		22.6 ± 2.2	5290 ± 1210	24400 ± 9600	
皮下	0.4	3.33 ± 0.35	4.0 [2.0, 4.0]	2.2 ± 0.8	18.3 ± 2.2	25.9 ± 5.6	4.2.2.2-2
	2.0	23.2 ± 2.6	4.0 [2.0, 4.0]	4.0 ^{c)}	131 ± 10	406 ^{c)}	
	10	108 ± 7	4.0 [2.0, 4.0]	22.7 ± 11.3	575 ± 46	2780 ^{c)}	
	50	616 ± 152	4.0 [4.0, 4.0]	18.4 ± 7.2	3190 ± 600	17400 ± 4500	

平均値±標準偏差、評価例数：3 例/群、—：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 外挿により算出した静脈内投与後 0 時間の血漿中濃度

c) 中和活性を有する抗薬物抗体陽性例で血漿中濃度が著しく低かったことから、抗薬物抗体陽性例を除外した 2 例の結果

4.1.2 反復投与試験

雌雄カニクイザル（5 例/群/性別）を用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の曝露量は投与回数の増加とともに上昇し、初回投与時に対する最終投与時の AUC の比は 2.7～11.6 であった。30 例中 9 例が抗薬物抗体陽性となり、そのうち 2 mg/kg 投与群の 4 例において中和活性が認められた。中和活性を有する 4 例中、最終投与時（26 週）の $C_{\max}$ が測定可能であった 2 例の $C_{\max}$ は 0.139 及び 24.7 µg/mL であり、抗薬物抗体陰性例と比較して血漿中本薬濃度が低かった（CTD 4.2.3.2-3）。

表9 雌雄カニクイザルに本薬を26週間反復皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

測定時点	用量 (mg/kg/週)	性別	評価 例数 ^{a)}	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	AUC _{0-7d} (μg・日/mL)	CTD
投与1日目	2	雄	4	11.2 ± 1.9	132 [96, 168]	58.3 ± 11.3	4.2.3.2-3
		雌	2	17.0	96 [96, 96]	89.6	
	10	雄	5	114 ± 28	96 [48, 168]	608 ± 125	
		雌	5	187 ± 88	96 [48, 168]	942 ± 458	
	50	雄	5	367 ± 70	96 [8, 168]	2150 ± 460	
		雌	5	1130 ± 280	96 [48, 168]	5040 ± 1580	
4週目	2	雄	4	87.2 ± 37.9	72 [48, 96]	488 ± 183	
		雌	2	51.9	72 [48, 96]	317	
	10	雄	5	378 ± 27	24 [8, 168]	2060 ± 300	
		雌	5	231 ± 64	8 [0, 168]	1280 ± 470	
	50	雄	5	1650 ± 190	48 [48, 96]	10400 ± 1000	
		雌	5	1360 ± 200	48 [0, 96]	7880 ± 1210	
13週目	2	雄	4	128 ± 36	16 [0, 24]	733 ± 204	
		雌	2	82.5	72 [48, 96]	513	
	10	雄	5	525 ± 83	96 [24, 96]	3310 ± 460	
		雌	5	399 ± 127	96 [24, 96]	2530 ± 830	
	50	雄	5	2460 ± 680	48 [24, 168]	15800 ± 4100	
		雌	5	2110 ± 360	24 [8, 48]	13400 ± 2100	
26週目	2	雄	4	107 ± 37	8 [8, 96]	679 ± 242	
		雌	2	95.2	8 [8, 8]	513	
	10	雄	5	541 ± 104	48 [24, 168]	3020 ± 640	
		雌	5	530 ± 142	24 [8, 48]	2580 ± 640	
	50	雄	5	3810 ± 950	48 [8, 168]	23000 ± 6700	
		雌	5	3300 ± 340	24 [0, 48]	20000 ± 1600	

平均値±標準偏差

a) 中和活性を有する抗薬物抗体陽性例を除く

b) 中央値 [最小値, 最大値]

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性

妊娠カニクイザル（16～17 例/群）を用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験が実施された。妊娠20日後から出産までカニクイザルに本薬2又は50 mg/kgを週1回反復皮下投与したとき、出生後14日目の母動物及び出生児の血漿中本薬濃度は表10のとおりであり、母動物に投与された本薬は血液胎盤関門を通過し、胎児に移行することが示唆された（CTD 4.2.3.5-1）。なお、申請者は、カニクイザルにおいて本薬の血液胎盤関門の通過が示唆されたことを踏まえ、妊婦への投与について、他の抗IL-6R抗体製剤と同様に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旨を注意喚起することを説明している。

表10 妊娠カニクイザルに本薬を反復投与したときの出生後14日目における血漿中本薬濃度

用量 (mg/kg/週)	母動物		出生児	
	評価例数	血漿中濃度 (μg/mL)	評価例数	血漿中濃度 (μg/mL)
2 ^{a)}	9	44.4 ± 13.8	14	46.2 ± 14.6
50 ^{b)}	11	1300 ± 480	13	1860 ± 460

平均値±標準偏差

a) 17例、b) 16例

4.3 排泄

4.3.1 乳汁排泄

妊娠カニクイザル（16～17 例/群）を用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験において、本薬の乳汁中への排泄が検討された。妊娠20日後から出産までカニクイザルに本薬2又は50 mg/kgを週1回反復皮下投与したとき、出産後14日目の母動物の乳汁中本薬濃度は表11のとおりであり、本薬は乳汁中へ

の排泄が認められた（CTD 4.2.3.5-1）。なお、申請者は、カニクイザルにおいて本薬の乳汁中への排泄が認められたことを踏まえ、授乳婦への投与について、他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様に治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起することを説明している。

表 11 妊娠カニクイザルに本薬を反復投与したときの出産後 14 日目における母動物の乳汁中本薬濃度

用量 (mg/kg/週)	評価例数	乳汁中濃度 (µg/mL)
2 ^{a)}	8	0.0320 ± 0.0712
50 ^{b)}	11	1.03 ± 0.48

平均値 ± 標準偏差

a) 17 例、b) 16 例

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性について、カニクイザルを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験において評価された（表 12）。本薬の概略の致死量はサルの静脈内投与時で 200 mg/kg 超、皮下投与時で 50 mg/kg 超と判断されている。

表 12 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{a)} 、8、40、200	急性毒性について 4 週間静脈内反復投与毒性試験にて評価 特記所見なし	>200	参考 4.2.3.2.-1
雌雄 カニクイザル	皮下	0 ^{b)} 、2、10、50	急性毒性について 4 及び 26 週間皮下反復投与毒性試験にて評価 特記所見なし	>50	4.2.3.2.-2 4.2.3.2.-3

a) 溶媒：50 mmol/L アルギニングルタミン酸緩衝液（20 mmol/L ヒスチジンを含む）

b) 溶媒：150 mmol/L アルギニンアスパラギン酸緩衝液（20 mmol/L ヒスチジン、0.5 mg/mL ポロキサマー188 を含む）

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（4 及び 26 週間）が実施された（表 13）。本薬投与により、本薬の薬理作用である IL-6R の阻害によると考えられる血中 IL-6 濃度増加が認められたが、特記すべき毒性所見は認められなかった。なお、26 週間反復皮下投与毒性試験での無毒性量（50 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC_{0-7d}：20,000～23,000 µg・日/mL）は、ヒトにおける臨床用量（120 mg を 0、2、4 週及びそれ以降は 4 週間隔で投与）投与時の曝露量（AUC_{0-28d}：705µg・日/mL⁴⁾）と比較して約 30 倍であった。

4) 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）から推定した国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の定常状態（52 週時点）における推定値の中央値

表 13 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	4 週 (1 回/週)	0 ^{a)} 、8、40、200	≧8：抗薬物抗体陽性（雄のみ） ^{b)}	200	参考 4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	皮下	4 週 (1 回/週)	0 ^{a)} 、2、10、50	≧2：血中 IL-6 濃度増加、抗薬物抗体陽性 ^{b)}	50	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル ^{d)}	皮下	26 週 (1 回/週) + 休薬 13 週	0 ^{a)} 、2、10、50	≧2：血中 IL-6 濃度増加、抗薬物抗体陽性 ^{b)} 、精巣の両側精細管萎縮 回復性：あり	50	4.2.3.2-3

a) 溶媒：50 mmol/L アルギニングルタミン酸緩衝液（20 mmol/L ヒスチジンを含む）

b) 中和活性あり。陽性例では本薬濃度の低下が認められた。

c) 溶媒：150 mmol/L アルギニンアスパラギン酸緩衝液（20 mmol/L ヒスチジン、0.5 mg/mL ポロクサマー188 を含む）

d) 月経周期、精子評価、精巣サイズ、雌雄生殖器官の病理組織学的検査による授受胎能の評価を含む。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であることから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はマウス及びラットの IL-6R に対し交差反応性を示さないこと、マウスにおける同種抗体（ラット抗マウス IL-6 抗体）が作製されているが、抗薬物抗体により血中薬物濃度が著しく低下し、免疫原性により解釈が困難であることから、げっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は実施されていない。TNF- α 等の免疫調節経路と同様に、IL-6 経路が腫瘍内環境の免疫細胞サーベイランスを制御することにより抗腫瘍反応に関与している可能性があることから、本薬の作用機序である IL-6R を介した IL-6 シグナル伝達阻害による悪性腫瘍リスクを完全には否定できないが、本薬及び類薬であるトシリズマブにおいて、交差反応性を示すカニクイザルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験で肥大又は過形成を含む腫瘍化に関連する事象は報告されていないことから、本薬は催腫瘍性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生試験が実施された（表 14）。催奇形性は認められず、出生児に対する無毒性量（50 mg/kg）における曝露量（AUC_{0-7d}：18,000 $\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ ）は、ヒトにおける臨床用量（120 mg を 0、2、4 週及びそれ以降は 4 週間隔で投与）投与時の曝露量（AUC_{0-28d}：705 $\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ ）と比較して 26 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	CTD
拡張型 出生前 及び出生 後の発生 試験	雌 カニクイザル	皮下	妊娠 20 日 ～出産 (1 回/週)	0 ^{a)} 、2、50	親動物： ≧2：血中 IL-6 増加、抗薬物抗体陽性 ^{b)} 出生児 ^{c)} ： ≧2：血中 IL-6 増加、TDAR 抑制、抗薬物抗体陽性 ^{b)}	親動物（一般毒性）：50 出生児：50	4.2.3.5-1

a) 溶媒：150 mmol/L アルギニンアスパラギン酸緩衝液（20 mmol/L ヒスチジン、0.5 mg/mL ポロクサマー188 を含む）

b) 中和活性あり。陽性例では本薬濃度の低下が認められた。

c) 出生児において 2 mg/kg 群では生後 63 日、50 mg/kg 群では生後 203 日まで血漿中に本薬が検出されている。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性については、カニクイザル 4 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験において評価され、

投与部位において刺激性は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの組織を用いた組織交差反応性試験（表 15）において、本薬は、IL-6R 発現部位として報告されている部位（Regul Toxicol Pharmacol 2009; 53: 46-51）において特異的な反応性が認められ、ヒト及びカニクイザルで同様の染色パターンを示した。

表 15 交差反応性試験の概要

試験の種類		主な所見	CTD
<i>in vitro</i>	ヒト及びカニクイザルの凍結組織切片を用い <i>in vitro</i> 組織交差反応性を評価	ヒト組織では、リンパ組織（リンパ節・脾臓・胸腺・扁桃・食道の腸間膜リンパ組織、末梢血）の単核細胞、骨髄造血細胞、唾液腺・胃・膀胱の固着性又は遊走性単核細胞、腎臓の糸球体細胞、胎盤のホープパウエル細胞、精巢の造精細胞、肝臓の類洞細胞、乳房・卵管・子宮・精巣網・小腸・膵臓・下垂体・唾液腺・皮膚・尿管・膀胱・尿道の上皮細胞等で特異的な反応性が認められた。また、カニクイザルでも同様の染色パターンが認められた。	4.2.3.7.7-1

5.7.2 ヒト血液適合性試験

ヒト血液を用いた血液適合性試験（表 16）において、溶血及び凝集反応は認められなかった。

表 16 ヒト血液適合性試験の概要

試験の種類		結果	CTD
<i>in vitro</i>	ヒト血液又は血漿（健康成人 5 例）を用い、溶血及び凝集反応を評価	本薬 1.182 mg/mL の濃度で溶血又は凝集反応は認められなかった。	4.2.3.7.7-2

5.7.3 サイトカイン放出症候群のリスクに関する評価

ヒト血液を用いたサイトカイン放出リスク評価試験（表 17）において、本薬は IL-6 又は IL-8 の放出を誘導し、IL-6、IL-8 及び TNF 増加の発現頻度の比較から、サイトカイン放出症候群のリスクは、臨床においてサイトカイン放出症候群が既知であるアレムツズマブ及び TGN1412⁵⁾より低く、トリシズマブと同程度であった。なお、申請者は、臨床試験において、アレムツズマブでは、薬剤投与により発熱、悪寒、悪心、低血圧、蕁麻疹、呼吸困難、発心、下痢、気管支痙攣等を主な症状とする infusion reaction が高頻度で発現することが報告されているが（平成 26 年 8 月 20 日付けマブキャンパス点滴静注 30 mg 審査報告書）、本薬及びトリシズマブでは薬剤投与によるサイトカイン放出症候群は報告されておらず、臨床用量における本薬のサイトカイン放出症候群のリスクは低いと説明している。

表 17 サイトカイン放出リスク評価の概要

試験の種類		結果	CTD
<i>in vitro</i>	血液（健康成人 12 例）を用い、本薬添加 24 時間後に IL-6、IL-8 及び TNF 濃度を測定	本薬（1～100 µg/mL）添加時に、4/12 例で IL-6 濃度又は IL-8 濃度の増加が認められた。 なお、トリシズマブでは 5/12 例で IL-6 濃度又は IL-8 濃度の増加、TGN1412 では 9/12 例で IL-6 濃度又は IL-8 濃度の増加、アレムツズマブでは 12/12 例で IL-6 濃度、IL-8 濃度又は TNF 濃度の増加が認められた。	参考 4.2.3.7.7-3

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本剤の使用にあたり毒性学的な懸念はないと判断するが、IL-6 経路が悪性腫瘍リスクと関連する可能性があることから（5.4 参照）、がん原性のリスクについては、引き続き 7.R.2.11 で検討する。

5) 申請者により作製された TGN1412 と同一配列を有する抗体

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。血清中本薬濃度は 法（定量下限： ng/mL）、本薬に対する結合抗体は 法（相対感度： ng/mL）、本薬に対する中和抗体は 法（相対感度： ng/mL）を用いて測定された。なお、本剤の臨床試験ではバイアル製剤又はプレフィルドシリンジ製剤が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）、日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験）、日本人及び外国人 NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）、外国人 NMOSD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）並びに母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1、CTD 5.3.3.5-2）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。以下では、主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 単回投与に関する検討

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 70 例）を対象に、プラセボ又は本剤 30、60、120 若しくは 240 mg を単回皮下投与、又は本剤 60 若しくは 120 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、単回皮下投与したときの血清中本薬濃度は用量比を上回って増加した（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）。また、本剤 60 及び 120 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（平均値 [90%信頼区間]）は、それぞれ 0.636 [0.425, 0.953] 及び 0.694 [0.564, 0.854] であった。

表 18 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与経路	日本人 /外国人	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	t _{1/2} (日)	AUC _{inf} (µg・日/mL)
30	皮下	日本人	6	1.94 ± 0.432	5.50 [3.33, 7.02]	3.81 ^{b)}	20.2 ^{b)}
60		日本人	6	6.33 ± 2.80	4.00 [3.33, 7.02]	5.26 ± 1.69 ^{c)}	105 ± 48.4 ^{c)}
120		日本人	12	15.3 ± 2.72	6.99 [3.33, 7.03]	4.56 ± 1.49	311 ± 74.4
		外国人	10	13.7 ± 2.67	4.00 [2.33, 7.05]	4.40 ± 1.24	255 ± 67.0
240		日本人	12	33.7 ± 7.45	5.50 [3.00, 14.0]	6.58 ± 2.78	987 ± 244
		外国人	12	25.9 ± 5.40	7.02 [4.00, 14.0]	5.92 ± 2.80	731 ± 179
60	静脈内	日本人	6	19.8 ± 1.71		6.25 ± 0.862	150 ± 19.1
120		日本人	6	38.7 ± 5.97		4.80 ± 1.06	442 ± 73.7

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 1 例、c) 4 例

6.2.2 反復投与に関する検討

日本人関節リウマチ患者（薬物動態評価例数 11 例/群）を対象に、本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に投与し、その後 30、60 又は 120 mg を 4 週間隔で 16 週まで投与したとき、血清中本薬トラフ濃度は表 19 のとおりであり、120 mg 群では初回投与後 4～8 週間で定常状態に達し、32 週目（投与終了から 16 週後）までにほぼ全被験者で血清中本薬濃度はほぼ消失した（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験）。

表 19 日本人関節リウマチ患者に本剤を反復投与したときの血清中本薬トラフ濃度

測定時点 (週)	8 週目以降の投与量					
	30 mg		60 mg		120 mg	
	例数	血清中濃度 (µg/mL)	例数	血清中濃度 (µg/mL)	例数	血清中濃度 (µg/mL)
1	11	6.98±3.68	11	7.94±2.02	11	10.9±3.27
2	11	5.27±3.88	11	7.54±2.93	11	9.78±2.71
4	10	12.3±7.27	10	16.1±4.98	10	19.3±4.13
8	10	10.1±8.82	10	17.0±8.10	9	19.7±4.76
12	10	3.83±5.29	9	10.4±8.05	9	18.6±4.90
16	9	1.55±2.40	9	6.24±5.88	9	18.3±5.41
20	9	0.713±1.22	9	4.64±5.38	9	20.3±6.13
24	9	0.100±0.00	7	1.09±2.04	9	8.37±4.95
28	—	—	8	0.113±0.0375	9	1.85±2.22
32	—	—	—	—	9	0.244±0.265

平均値±標準偏差、—：未評価

6.2.3 NMOSD 患者における検討

12 歳以上の日本人及び外国人 NMOSD 患者（薬物動態評価例数 83 例）を対象に、基礎治療⁶⁾を行った上で、本剤 120 mg を 0、2、4 週後に投与し、その後 4 週間隔で投与したときの血清中本薬トラフ濃度を測定した（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）。また、18 歳以上の外国人 NMOSD 患者（薬物動態評価例数 95 例）を対象に、本剤 120 mg を単剤で 0、2、4 週後に投与し、その後 4 週間隔で投与したときの血清中本薬トラフ濃度を測定した（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）。結果は表 20 のとおりであった。

表 20 NMOSD 患者に本剤を反復投与したときの血清中本薬トラフ濃度

測定時点 (週)	SA-307JG 試験 (CTD 5.3.5.1-1)		SA-309JG 試験 (CTD 5.3.5.1-2)	
	例数	血清中濃度 (µg/mL)	例数	血清中濃度 (µg/mL)
2	41	11.3 ± 5.13	61	8.10 ± 4.54
4	38	22.2 ± 8.00	56	14.6 ± 8.93
8	39	21.2 ± 9.05	60	14.9 ± 9.96
12	38	20.9 ± 9.54	55	14.8 ± 10.7
16	35	20.3 ± 10.7	53	14.6 ± 11.3
20	33	20.1 ± 10.7	55	14.1 ± 12.5
24	30	20.2 ± 10.1	55	15.6 ± 13.3
36	26	21.1 ± 11.2	50	16.1 ± 14.6
48	25	23.3 ± 14.0	44	16.7 ± 16.8
60	24	23.1 ± 15.8	43	16.1 ± 14.8
72	23	26.6 ± 15.0	42	12.9 ± 13.8
84	21	27.0 ± 15.5	40	11.7 ± 13.7
96	21	26.8 ± 15.1	31	14.0 ± 12.6
108	21	26.1 ± 12.5	22	16.0 ± 13.5
120	20	24.9 ± 13.2	14	16.6 ± 16.8
144	15	28.0 ± 11.5	11	16.1 ± 13.8
168	9	23.7 ± 11.6	10	14.2 ± 9.91
192	2	32.7 ± 7.85	2	28.8 ± 22.4
216	1	28.6	—	—

平均値±標準偏差、—：未評価

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1、CTD 5.3.3.5-2)

健康成人における単回投与試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）、NMOSD 患者における国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）並びに NMOSD 患者における海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）から得られた血清中本薬濃度データ（226 例、4715 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、NMOSD 患者における本薬の薬物動態は一次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルで記述された。最終モデルでは、CL に対する病態の影響、CL、Q、Vc 及び Vp に対する

6) アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル及び/又は経口副腎皮質ステロイド剤

体重の影響、CL に対する製剤の影響、CL に対する抗薬物抗体発現の影響、及びバイオアベイラビリティに対する抗薬物抗体発現の影響が共変量として組み込まれた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態に及ぼす民族差の影響について

機構は、本剤の薬物動態に及ぼす民族差の影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、日本人と外国人における本剤の薬物動態について、以下のように説明した。

- 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）において、本剤 120 又は 240 mg を単回皮下投与したときの血清中本薬濃度は、外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められた（6.2.1 参照）。この要因について検討したところ、母集団薬物動態解析における共変量探索の結果から、体重、製剤種別及び抗薬物抗体発現の有無が本剤の薬物動態に影響していると考えられ、日本人と外国人では体重（日本人 120 mg 群：60.22±9.190 kg、240 mg 群：61.48±5.784 kg、外国人 120 mg 群：70.95±7.872 kg、240 mg 群：74.49±6.582 kg）及び抗薬物抗体の発現割合（日本人 120 mg 群：66.7%（8/12 例）、240 mg 群：16.7%（2/12 例）、外国人 120 mg 群：66.7%（8/12 例）、240 mg 群：66.7%（8/12 例））に差異があった。そのためこれらの差異（日本人では 10 kg 程度体重が軽く、抗薬物抗体の発現が低い）が、日本人と外国人の曝露量の差異の要因であると考えられた。SA-001JP 試験における単回皮下投与時の AUC_{inf} を体重あたりの投与量で調整した場合の日本人と外国人の AUC_{inf} の比の平均値 [90%信頼区間] は、120 mg で 0.973 [0.853, 1.11] 及び 240 mg で 0.895 [0.779, 1.03] であり、体重以外の民族的要因が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）において、日本人集団及び外国人集団別での有害事象の発現状況は類似しており、日本人患者集団における本剤に特有の有害事象の発現傾向は認められなかった（7.R.1.2.2 参照）。
- 以上より、外国人と比較して日本人で曝露が高い傾向にあったものの、民族的要因が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

6.R.2 薬物動態に及ぼす年齢の影響について

機構は、年齢が本剤の薬物動態に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 小児（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上 74 歳以下）における血清中本薬濃度について、国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）における初回投与 8 週後の血清中本薬濃度は、小児で 16.7±7.30 µg/mL、成人で 21.8±9.17 µg/mL であった。
- 小児における初回投与 8 週後の血清中本薬濃度は成人と比較して低い傾向にあったものの、小児と成人の血清中本薬濃度の範囲は概ね重なっており大きな差異は認められなかった。
- 母集団薬物動態解析（6.2.4 参照）において、年齢が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討したが、共変量として年齢が選択されなかった。また、母集団薬物動態解析から予測した SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験での定常状態（52 週時点）における C_{max} 及び血清中トラフ濃度の中央値 [5%タイル値, 95%タイル値] の推定値は、18 歳未満で 23.4 [9.49, 62.5] µg/mL 及び 13.7 [3.29, 44.5] µg/mL、18 歳

以上で 29.5 [10.4, 56.9] µg/mL 及び 18.8 [2.88, 40.2] µg/mL であり小児と成人で異なる傾向は認められなかった。

- 以上より、年齢が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

6.R.3 抗薬物抗体について

機構は、本剤投与時の抗薬物抗体の発現状況、並びに抗薬物抗体が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず本剤投与時の抗薬物抗体の発現状況について、抗薬物抗体の発現割合は健康成人対象の国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験) において 54.2% (39/72 例)、関節リウマチ患者対象の国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験) において 6.1% (2/33 例) であった。また、NMOSD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験) では、二重盲検期間において 41.5% (17/41 例)、全投与期間において 52.3% (34/65 例) であり、海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験) では、二重盲検期間において 71.4% (45/63 例)、全投与期間において 72.5% (58/80 例) であった。なお、中和抗体については、SA-001JP 試験では測定しておらず、SA-105JP 試験において 2 例、SA-307JG 試験では、二重盲検期間において 3 例、全投与期間において 11 例、SA-309JG 試験では、二重盲検期間において 17 例、全投与期間において 29 例に認められた⁷⁾。

その上で申請者は、抗薬物抗体が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。

- 抗薬物抗体の薬物動態への影響を母集団薬物動態解析 (6.2.4 参照) から検討した結果、母集団薬物動態解析から推定した抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者における薬物動態パラメータは表 21 に示すとおりであり、陰性患者と陽性患者の抗薬物抗体がバイオアベイラビリティと CL に及ぼす影響を考慮した解析から、抗薬物抗体陽性患者における曝露量は陰性患者と比較して小さい傾向にあった。一方、体重と抗薬物抗体の陽性率には正の相関が認められ、抗薬物抗体が陽性であった患者と陰性であった患者の体重の中央値 [5%タイル値, 95%タイル値] は、抗薬物抗体の陽性患者で 76.6 [49.8, 132] kg、陰性患者で 60.0 [47.9, 90.3] kg であり、抗薬物抗体以外に体重が血清中本薬濃度の低下に影響した可能性も考えられる。したがって、抗薬物抗体の陽性患者において陰性患者と比較して曝露量が小さかった要因として、抗薬物抗体と体重が影響したと考えられる。

表 21 母集団薬物動態解析から推定した本剤 120 mg 投与時の抗薬物抗体陽性患者及び陰性患者における薬物動態パラメータ

抗薬物抗体		C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC (µg/mL・日)
陰性		42.9 [21, 61.7]	28.7 [11.2, 45.2]	1010 [468, 1600]
陽性	解析 1 ^{a)}	30.1 [9.65, 57.2]	17.2 [1.88, 43.5]	671 [172, 1460]
	解析 2 ^{b)}	22.7 [6.99, 45.9]	11.9 [0.485, 34.2]	517 [109, 1160]
	解析 3 ^{c)}	17.4 [5.98, 39.2]	6.75 [0.17, 29.7]	304 [82.5, 988]

中央値 [95%信頼区間]

a) 抗薬物抗体の影響を考慮しない解析

b) 抗薬物抗体がバイオアベイラビリティに及ぼす影響を考慮した解析

c) 抗薬物抗体がバイオアベイラビリティと CL に及ぼす影響を考慮した解析

7) 血清中本薬濃度が 1 µg/mL を超える場合には、中和抗体の検査結果が偽陽性又は偽陰性になると考えられたことから、本剤初回投与後に抗薬物抗体が陽性と判定され、血清中本薬濃度が 1 µg/mL 以下を示した時点にのみ中和抗体の評価が実施された。

- 有効性について、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験における抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者別での二重盲検期間の初回 PDR の発現状況は表 22 のとおりであり、抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者のいずれにおいても有効性が示唆され、大きく異なる傾向は認められなかった。なお、中和抗体が陽性の患者での二重盲検期間における初回 PDR の発現割合は、SA-307JG 試験で 33.3% (1/3 例)、SA-309JG 試験で 17.6% (3/17 例) であり、抗薬物抗体陽性患者及び陰性患者と比較して、中和抗体が陽性の患者で PDR の発現割合が異なる傾向は認められなかった。

表 22 抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者別での初回 PDR の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験			SA-309JG 試験		
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
		抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性		抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性
評価例数	42	17	24	32	45	18
PDR 発現例数 (%)	18 (42.9)	5 (29.4)	3 (12.5)	16 (50.0)	14 (31.1)	5 (27.8)
ハザード比 ^{a)}		0.68	0.20		0.43	0.50
[95%信頼区間]		[0.25, 1.83]	[0.06, 0.68]		[0.20, 0.91]	[0.18, 1.40]

a) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

- 安全性について、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の全投与期間における抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者別での有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、SA-307JG 試験において投与中止に至った有害事象の発現割合は抗薬物抗体陰性患者と比較して陽性患者で高い傾向が認められたものの、注入に伴う反応により投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現割合は抗薬物抗体陰性患者と比較して陽性患者で高かったものの、免疫原性に関連した事象⁸⁾の発現は認められなかった。なお、中和抗体が陽性の患者では、SA-307JG 試験で 18.2% (2/11 例)、SA-309JG 試験で 10.3% (3/29 例) に注入に伴う反応が認められたが、抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者と比較して、中和抗体が陽性の患者で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 23 抗薬物抗体の陽性患者及び陰性患者別での有害事象の発現状況（全投与期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性
評価例数	34	31	58	22
すべての有害事象	31 (91.2)	30 (96.8)	55 (94.8)	21 (95.5)
死亡に至った事象	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	9 (26.5)	5 (16.1)	10 (17.2)	3 (13.6)
投与中止に至った有害事象	5 (14.7)	1 (3.2)	0	1 (4.5)
注入に伴う反応 ^{a)}	5 (14.7)	4 (12.9)	7 (12.1)	4 (18.2)

発現例数（発現割合（%））

a) 治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象（アレルギー反応ではないと判断できる事象を除く）

以上を踏まえ申請者は、抗薬物抗体発現により血清中本薬濃度が低下する可能性が示唆されるものの、抗薬物抗体の影響は明確ではないこと、抗薬物抗体陽性患者でも本剤の有効性は期待でき、安全性に大きな問題は認められていないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 抗薬物抗体の陽性患者における曝露量は陰性患者と比較して小さい傾向が認められており、抗薬物抗体が薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆されている。また、SA-307JG 試験において初回 PDR の発現割合は抗薬物抗体の陰性患者と比較して陽性患者で高い傾向が認められており、SA-307JG 試験

8) アナフィラキシー、溶血性貧血、血清病、及び糸球体腎炎

及び SA-309JG 試験において重篤な有害事象の発現割合は抗薬物抗体の陰性患者と比較して陽性患者で高い傾向が認められている。

- 臨床試験における症例数は限られている。
- 以上を踏まえると、免疫原性の影響について製造販売後にも引き続き検討を行うことが適切である。

6.R.4 臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量について

機構は、臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量の適切性について、第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠の観点から、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学的観点から以下のように説明した。

- 用量について、第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）における血清中 IL-6 濃度及び sIL-6R 濃度推移の検討から、IL-6 シグナルの阻害を 28 日間継続するには 120 mg 以上の投与量が必要であると考えられた。また、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験）における、血清中本薬濃度、sIL-6R、CRP 及び IL-6 濃度の推移は表 24 に示すとおりであり、いずれの用量においても血清中本薬濃度の上昇に伴い sIL-6R 及び IL-6 の増加及び CRP の減少が認められ、血清中本薬濃度の減少に伴い、sIL-6R 及び IL-6 の減少及び CRP はベースライン時の値まで戻る傾向が認められた。さらに、SA-105JP 試験において CRP が正常化した被験者の割合⁹⁾は表 25 のとおりであり、120 mg を 4 週間に 1 回投与した群において、IL-6 阻害作用による血清中 CRP 濃度の低下の維持が示された。

表 24 日本人関節リウマチ患者に本剤を反復投与したときの
本薬トラフ濃度、血清中 IL-6 濃度、血清中 sIL-6R 濃度及び血清中 CRP 濃度の推移

8 週目以降の 投与量	測定時点 (週)	評価 例数	本薬トラフ濃度 (µg/mL)	血清中 IL-6 濃度 (pg/mL)	血清中 sIL-6R 濃度 (ng/mL)	血清中 CRP 濃度 (mg/dL)
30 mg	投与前	11	—	57.9 ± 55.5	36.7 ± 11.1	1.78 ± 1.54
	2	11	5.27 ± 3.88	208 ± 175	455 ± 126	0.192 ± 0.241
	4	10	12.3 ± 7.27	158 ± 133	560 ± 152	0.0827 ± 0.136
	8	10	10.1 ± 8.82	88.5 ± 111	584 ± 251	0.382 ± 1.09
	12	10	3.83 ± 5.29	54.6 ± 63.3	365 ± 296	1.09 ± 1.43
	16	9	1.55 ± 2.40	26.4 ± 22.3	293 ± 326	1.40 ± 1.95
	20	9	0.713 ± 1.22	46.6 ± 52.1	216 ± 295	2.02 ± 2.54
60 mg	24	9	0.100 ± 0.00	33.5 ± 50.6	97.7 ± 131	2.32 ± 2.67
	投与前	11	—	49.6 ± 41.3	40.6 ± 11.9	2.23 ± 2.39
	2	11	7.54 ± 2.93	241 ± 277	491 ± 69.2	0.662 ± 1.78
	4	10	16.1 ± 4.98	211 ± 312	636 ± 60.1	0.0698 ± 0.154
	8	10	17.0 ± 8.10	107 ± 122	685 ± 103	0.0520 ± 0.108
	12	9	10.4 ± 8.05	91.9 ± 167	626 ± 131	0.0281 ± 0.0360
	16	9	6.24 ± 5.88	87.5 ± 147	560 ± 236	0.115 ± 0.159
120 mg	20	9	4.64 ± 5.38	74.4 ± 123	466 ± 256	0.250 ± 0.454
	24	7	1.09 ± 2.04	—	369 ± 258	0.848 ± 1.55
	28	8	0.113 ± 0.0375	34.4 ± 75.1	72.9 ± 49.5	1.80 ± 2.98
	投与前	11	—	32.2 ± 26.4	45.8 ± 16.8	0.942 ± 0.569
	2	11	9.78 ± 2.71	134 ± 112	537 ± 89.2	0.0284 ± 0.0459
	4	10	19.3 ± 4.13	112 ± 130	658 ± 72.0	0.0109 ± 0.0112
	8	9	19.7 ± 4.76	74.0 ± 83.5	783 ± 124	0.00742 ± 0.00663
	12	9	18.6 ± 4.90	58.5 ± 46.7	760 ± 126	0.0106 ± 0.0101
	16	9	18.3 ± 5.41	41.4 ± 40.3	802 ± 145	0.00837 ± 0.00876
	20	9	20.3 ± 6.13	53.8 ± 67.1	797 ± 129	0.00857 ± 0.00960
	24	9	8.37 ± 4.95	—	726 ± 178	0.0253 ± 0.0351
	28	9	1.85 ± 2.22	—	527 ± 207	0.197 ± 0.359
	32	9	0.244 ± 0.265	29.1 ± 47.6	227 ± 207	0.505 ± 0.593

平均値 ± 標準偏差、—：未評価

9) 血清中 CRP 濃度が 0.3 mg/dL 以下になった被験者の割合

表 25 関節リウマチ患者における CRP が正常化した被験者の割合

評価時点	30 mg 投与群	60 mg 投与群	120 mg 投与群
8 週時点	10/11 (90.9)	9/11 (81.8)	10/10 (100)
20 週時点	3/9 (33.3)	8/10 (80.0)	10/10 (100)

該当例数/評価例数 (割合 (%))

- 以上より、第Ⅲ相試験では、本剤の用法・用量を 120 mg を 0、2、4 週後及びそれ以降は 4 週間隔で投与するとした。

機構は、以下のように考える。

- 申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、SA-105JP 試験において本剤投与終了後 16 週までは sIL-6R 及び IL-6 の増加及び CRP の減少が認められていることから、本剤投与終了後においても IL-6 シグナル阻害が継続することについては、添付文書において注意喚起することが適切である。
- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の用法・用量の適切性については、7.R.5.1 で引き続き検討する。

6.R.5 薬物動態学的薬物相互作用について

機構は、本剤の薬物動態学的薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤が併用薬に及ぼす可能性のある薬物動態学的薬物相互作用について、以下のように説明した。

- IL-6 は CYP の発現量を抑制するサイトカインとして知られており、炎症反応を有する患者では IL-6 の過剰産生により CYP 発現が抑制されていることが報告されている (J Interferon Cytokine Res 2001; 21; 821-6、Br J Cancer 2002; 87: 277-80)。また、関節リウマチ患者に IL-6R 阻害剤を投与したとき、抑制されていた CYP3A4 及び CYP2C19 の発現が回復することが報告されている (臨床薬理 2007; 38 Suppl; S236)。したがって、本剤を投与することで IL-6 により抑制された CYP の発現が回復し、CYP の基質となる薬剤の代謝を促進する可能性がある。
- NMOSD 患者における治験薬投与開始前の血清中 IL-6 濃度の平均値 [最小値, 最大値] は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験) の本剤群で 1.92 [1.6, 9.6] pg/mL、プラセボ群で 1.63 [1.6, 4.1] pg/mL、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験) の本剤群で 3.49 [1.6, 37.2] pg/mL、プラセボ群で 3.66 [1.6, 34.2] pg/mL であり、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験) での各投与群 (30 mg 群 : 57.9 [1.57, 178] pg/mL、60 mg 群 : 49.6 [3.33, 116] pg/mL、120 mg 群 : 32.2 [1.57, 93.6] pg/mL) と比較して低い傾向にあった。したがって、本剤投与によって起こる IL-6 シグナル阻害作用による、CYP を介した薬物動態学的相互作用の影響は、関節リウマチ患者に比べ NMOSD 患者では相対的にその変化が小さいと考えられる。
- また、PBPK モデル¹⁰⁾ (CTD 5.3.2.2-1、AAPS J 2019; 21; 42) を用いた検討において、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験における血清中 IL-6 濃度を参考に、日本人集団において血清中 IL-6 濃度が 10 pg/mL から 0 pg/mL¹¹⁾に変化した際の併用薬の C_{max} 及び AUC に及ぼす影響のシミュレーション

10) PBPK モデル解析には Simcyp version 16 R1 が使用された。定常状態における IL-6 濃度の推定には minimal PBPK モデルが適用された。CYP の発現量と IL-6 の関係はセミメカニスティック直接反応モデルにより記述され、各 CYP の E_{min} 及び IndC₅₀ は公表文献 (Drug Metab Dispos 2011; 39: 1415-22) の値が用いられた。各基質となる薬剤のパラメータは Simcyp の初期値が用いられた。

11) 本剤による IL-6 シグナルの阻害を表現するため、IL-6 濃度を 0 pg/mL と仮定した。

ン¹²⁾を実施した。その結果、各 CYP の基質となる薬剤の C_{max} 及び AUC 比の推定値は表 26 のとおりであり、本剤投与により血清中 IL-6 濃度が低下することで、併用薬の薬物動態に臨床上問題となるような影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

表 26 日本人において血清中 IL-6 濃度が 0 から 10 pg/mL に変化した場合の各基質の C_{max} 及び AUC の変化割合の推定値

基質	幾何平均値の比 ^{a)} [95%信頼区間]	
	C_{max}	AUC
シンバスタチン (CYP3A4)	1.14 [1.13, 1.15]	1.17 [1.16, 1.17]
デキストロメトर्फアン (CYP2D6)	1.04 [1.03, 1.04]	1.05 [1.05, 1.05]
カフェイン (CYP1A2)	1.00 [1.00, 1.00]	1.01 [1.01, 1.01]
オメプラゾール (CYP2C19)	1.07 [1.06, 1.08]	1.12 [1.11, 1.13]
ミダゾラム (CYP3A4)	1.10 [1.09, 1.11]	1.15 [1.14, 1.16]
S-ワルファリン (CYP2C9)	1.00 [1.00, 1.00]	1.04 [1.04, 1.05]

a) 単独投与時/併用投与時

- 一方で、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において、治験薬投与開始前の血清中 IL-6 濃度の最大値は 37.2 pg/mL であったこと、NMOSD 患者における血清中 IL-6 濃度の最大値が 80 pg/mL と報告されていることから (Mult Scler 2010; 16; 1443-52)、ワーストケースとして血清中 IL-6 濃度が 100 pg/mL から 0 pg/mL に変化した場合の併用薬の C_{max} 及び AUC に及ぼす影響を、PBPK モデルを用いたシミュレーションから推定した。その結果、各 CYP の基質となる薬剤の C_{max} 及び AUC 比の推定値は表 27 のとおりであり、変化が最大であったシンバスタチンで AUC が約 56%減少すると予測されたが、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において、173 例中 157 例は血清中 IL-6 濃度が 5 pg/mL 未満で、10 pg/mL を超えた被験者は 5 例（それぞれ 10.1、14.3、17.3、34.2 及び 37.2 pg/mL）のみであり、NMOSD 患者において本剤による薬物相互作用の懸念は小さいと考えられる。

表 27 日本人において血清中 IL-6 濃度が 0 から 100 pg/mL に変化した場合の各基質の C_{max} 及び AUC の変化割合の推定値

基質	幾何平均値の比 ^{a)} [95%信頼区間]	
	C_{max}	AUC
シンバスタチン (CYP3A4)	1.96 [1.91, 2.02]	2.25 [2.18, 2.32]
デキストロメトर्फアン (CYP2D6)	1.28 [1.25, 1.30]	1.39 [1.36, 1.42]
カフェイン (CYP1A2)	1.01 [1.01, 1.01]	1.06 [1.06, 1.06]
オメプラゾール (CYP2C19)	1.41 [1.38, 1.45]	1.88 [1.83, 1.94]
ミダゾラム (CYP3A4)	1.59 [1.54, 1.64]	2.06 [1.99, 2.13]
S-ワルファリン (CYP2C9)	1.02 [1.02, 1.03]	1.29 [1.26, 1.33]

a) 単独投与時/併用投与時

- 以上より、NMOSD 患者に本剤を投与したとき、本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられるものの、本剤投与により抑制された CYP の発現が回復し、CYP で代謝される併用薬の効果が減弱する可能性があることについて、添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す試験が提出された。

12) Simcyp を用いて 100 例の仮想集団を生成した。人口動態、生理学的パラメータ、CYP の遺伝子多型は Simcyp の初期値を用いた。身長、体重及び腎重量は厚生労働省が公表しているデータ (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryo/kenkou/kenkouinippon21/eiyouchousa/keinen_henka_shintai.html, <http://www.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/data-kou18/data12/junkan-h12-4.pdf>) で調整した。シミュレーション条件：(シンバスタチン) 40 mg 単回経口投与、(デキストロメトर्फアン) 30 mg 単回経口投与、(カフェイン) 150 mg 単回経口投与、(オメプラゾール) 20 mg 単回経口投与、(ミダゾラム) 5 mg 単回経口投与、(S-ワルファリン) 10 mg 単回経口投与

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	SA-001JP試験 5.3.3.1-1	I	日本人及び外国人健康成人男性	84	A パート：プラセボ又は本剤 30、60、120 若しくは 240 mg を単回皮下投与（日本人） B パート：プラセボ又は本剤 120 若しくは 240 mg を単回皮下投与（外国人） C パート：本剤 60 又は 120 mg を単回静脈内投与（日本人）	安全性 薬物動態
	国内	SA-105JP試験 5.3.3.2-1	I	日本人 関節リウマチ患者	33	主要評価期間 グループ A：本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に皮下投与し、その後 120 mg を 4 週間隔で 16 週後まで皮下投与 グループ B：本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に皮下投与し、その後 60 mg を 4 週間隔で 16 週後まで皮下投与 グループ C：本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に皮下投与し、その後 30 mg を 4 週間隔で 16 週後まで皮下投与	安全性 薬物動態
					28	継続投与期間： 本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に皮下投与し、その後 120 mg を 4 週間隔で皮下投与	
	国際共同	SA-307JG試験 5.3.5.1-1	III	日本人及び外国人 NMO及びNMOSD患者	83	二重盲検期間： 基礎治療に加えてプラセボ又は本剤120mgを0、2及び4週後に皮下投与し、以降は4週間隔で皮下投与	有効性 安全性 薬物動態
					42	非盲検継続投与期間： 基礎治療に上乗せ又は基礎治療なしの単剤として本剤120 mgを0、2及び4週後に皮下投与し、以降は4週間隔で皮下投与	
	海外	SA-309JG試験 5.3.5.1-2	III	外国人NMO及びNMOSD患者	95	二重盲検期間： プラセボ又は本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に皮下投与し、以降は 4 週間隔で皮下投与	有効性 安全性 薬物動態
					35	非盲検継続投与期間： 本剤 120 mg を 0、2 及び 4 週後に皮下投与し、以降は 4 週間隔で皮下投与	

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験＜2010 年 11 月～2011 年 6 月＞）

日本人及び外国人健康成人男性（目標被験者数 84 例）を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、A パート（日本人）、B パート（外国人）、及び C パート（日本人）から構成される臨床試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

①A パート

日本人健康成人男性（目標被験者数 44 例（プラセボ群 8 例、本剤 30 mg 群 6 例、60 mg 群 6 例、120 mg 群 12 例及び 240 mg 群 12 例））を対象に、本剤を単回皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 30、60、120 若しくは 240 mg を腹部に単回皮下投与すると設定された。

治験薬が投与された 44 例（プラセボ群 8 例、本剤 30 mg 群 6 例、60 mg 群 6 例、120 mg 群 12 例及び 240 mg 群 12 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群では認められず、本剤 30 mg 群の 33.3%（2/6 例）、60 mg 群の 83.3%（5/6 例）、120 mg 群の 83.3%（10/12 例）、240 mg 群の 83.3%（10/12 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群では認められず、本剤 30 mg 群の 16.7%（1/6 例）、60 mg 群の 83.3%（5/6 例）、120 mg 群の 83.3%（10/12 例）、240 mg 群の 75.0%（9/12 例）に認められ、主な事象は血中フィブリノゲン減少（プラセボ群 0 例、本剤 30 mg 群 0 例、60 mg 群 3 例、120 mg 群 8 例、240 mg 群 9 例、以下同順）、口腔咽頭痛（0 例、0 例、3 例、3 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

②B パート

外国人健康成人男性（目標被験者数 28 例（プラセボ群 4 例、本剤 120 mg 群 12 例、240 mg 群 12 例））を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 120 若しくは 240 mg を腹部に単回皮下投与すると設定された。

治験薬が投与された 28 例（プラセボ群 4 例、本剤 120 mg 群 12 例、240 mg 群 12 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 50.0%（2/4 例）、本剤 120 mg 群の 58.3%（7/12 例）、240 mg 群の 58.3%（7/12 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 50.0%（2/4 例）、本剤 120 mg 群の 41.7%（5/12 例）、240 mg 群の 25.0%（3/12 例）に認められ、主な事象は血中フィブリノゲン減少（プラセボ群 0 例、本剤 120 mg 群 5 例、240 mg 群 3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

③C パート

日本人健康成人男性（目標被験者数 12 例（本剤 60 mg 群 6 例、120 mg 群 6 例））を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 60 又は 120 mg を単回点滴静脈内投与すると設定された。

治験薬が投与された 12 例（本剤 60 mg 群 6 例、120 mg 群 6 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 60 mg 群の 83.3%（5/6 例）、120 mg 群の 100.0%（6/6 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 60 mg 群の 83.3%（5/6 例）、120 mg 群の 100%（6/6 例）に認められ、主な事象は血中フィブリノゲン減少（本剤 60 mg 群 4 例、120 mg 群 4 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験＜2012 年 3 月～2013 年 9 月＞）

日本人関節リウマチ患者¹³⁾（目標被験者数 30 例、各グループ 10 例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。本試験は主要評価期間（本剤 120 mg 群（グループ A）：32 週間、本剤 60 mg 群（グループ B）：28 週間、本剤 30 mg 群（グループ C）：24 週間）と継続投与期間から構成された。

用法・用量は、主要評価期間では、本剤 120 mg を 2 週毎に 3 回（第 0、2 及び 4 週）腹部に皮下投与した後、本剤 30、60 又は 120 mg を 4 週毎に 3 回（第 8、12 及び 16 週）腹部に皮下投与すると設定され

13) 下記項目のすべてに該当する患者を対象とした。

- ・アメリカリウマチ学会の 1987 年分類基準によって関節リウマチと診断され、罹病期間が 6 カ月以上の患者
- ・治験薬投与開始前 2 週間以内の検査において CRP が施設基準値上限を超える患者

た。第 16 週目以降、本剤 120 mg 群（グループ A）では原則 16 週間、本剤 60 mg 群（グループ B）では原則 12 週間、本剤 30 mg 群（グループ C）では原則 8 週間、投与終了後に観察を行うとされた¹⁴⁾。その後、継続投与期間では、いずれのグループにおいても本剤 120 mg を 2 週毎に 3 回（継続投与期間の第 0、2 及び 4 週目）腹部に皮下投与した後、本剤 120 mg を 4 週毎に 4 回（継続投与期間の第 8、12、16 及び 20 週）腹部に皮下投与し、継続投与期間の第 32 週目まで観察を行うことと設定された。

無作為化された 33 例（グループ A 11 例、グループ B 11 例、グループ C 11 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は全期間において 9 例（1 例、4 例、4 例）であり、中止理由は効果不十分（0 例、2 例、3 例）、有害事象（1 例、0 例、1 例）、治療拒否又は協力を得られず（0 例、2 例、0 例）であった。

全期間の有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ A の 90.9%（10/11 例）、グループ B の 81.8%（9/11 例）及びグループ C の 72.7%（8/11 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、グループ A の 1 例（間質性肺疾患）及びグループ B の 1 例（気管支肺炎）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ A の 54.5%（6/11 例）、グループ B の 45.5%（5/11 例）及びグループ C の 63.6%（7/11 例）（以下同順）に認められ、主な事象は、注射に伴う反応（2 例、0 例、0 例）、咽頭炎（1 例、0 例、1 例）、高脂血症（0 例、1 例、1 例）、糖尿病（0 例、1 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験＜2014 年 2 月～継続中（2018 年 6 月データカットオフ）＞）

2006 年の基準（Neurology 2006; 66: 1485-9）で NMO と診断された、又はスクリーニング時に抗 AQP4 抗体が陽性であり 2007 年の基準（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）により NMOSD と診断された 12～74 歳の日本人及び外国人の NMO 及び NMOSD 患者（目標被験者数 70 例：プラセボ群 35 例、本剤群 35 例）を対象¹⁵⁾に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 11 の国又は地域¹⁶⁾で実施された（薬物動態については、6.2.3 参照）。

用法・用量は、二重盲検期間では、プラセボ又は本剤 120 mg を 2 週毎に 3 回皮下投与（第 0、2 及び 4 週）した後、4 週毎に皮下投与することとされた¹⁷⁾。非盲検継続投与期間では、本剤 120 mg を 2 週毎に 3 回皮下投与（第 0、2 及び 4 週）した後、4 週毎に皮下投与された¹⁸⁾。また基礎治療として、経口副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤による治療が行われた¹⁹⁾。

14) 20 週時以降で血清中本薬濃度が検出限界未満であった場合には継続投与期間に移行可能とされた。

15) スクリーニング前 2 年間に 2 回以上の再発（初発を含む）の記録があり、少なくとも 1 回はスクリーニング前 12 カ月間に発現している患者を対象とした。抗 AQP4 抗体が陰性の患者割合は 18～74 歳の患者の約 30%を上限とした。12～17 歳の患者は最低 8 例登録されることとし、抗 AQP4 抗体が陽性の患者を最低 4 例登録することとした。

16) スペイン、ドイツ、英国、フランス、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、台湾、ウクライナ及び米国

17) 二重盲検期間では、プラセボ又は本剤はバイアル製剤が用いられた。

18) 非盲検継続投与期間の実施中に、本剤はバイアル製剤からプレフィルドシリンジ製剤に切り替えられた。プレフィルドシリンジ製剤導入前に既に非盲検継続投与期間に移行していた患者は、プレフィルドシリンジ製剤導入時までバイアル製剤で本剤の投与を受けた。

19) ベースライン時の少なくとも 8 週間前から、アザチオプリン（3 mg/kg/日以下）、ミコフェノール酸モフェチル（3000 mg/日以下）、又は経口副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロンに換算して 15 mg/日以下）のいずれかを単剤を安定した用量で投与することとされ、試験期間中安全性の理由から減量は可能であるが、増量せず継続することとされた（小児患者においてはアザチオプリンと経口副腎皮質ステロイド剤、又はミコフェノール酸モフェチルと経口副腎皮質ステロイド剤の併用も可）。

なお、二重盲検期間は臨床主要評価判定委員会により確認された治験実施計画書で規定された再発（PDR）²⁰⁾の総数が 26 件に達した時点で終了することとされた。また、二重盲検期間に再発した患者²¹⁾は、再発した日から 31～60 日以内の疾患が安定した時期に非盲検継続投与期間へ移行可能とされ、二重盲検期間に再発を起こさなかった患者は、最終投与から 4 週後に非盲検継続投与期間へ移行可能とされた。なお、非盲検継続投与期間に自己投与が実施された²²⁾。

無作為化された 83 例（プラセボ群 42 例、本剤群 41 例、以下同順）全例が主要な有効性解析対象集団（ITT 集団）及び安全性解析対象集団であった。二重盲検期間における中止例は 13 例（10 例、3 例）であり、中止理由は有害事象（5 例、3 例）、治療拒否又は協力を得られず（2 例、0 例）、同意撤回（2 例、0 例）、選択除外基準違反（1 例、0 例）であった。非盲検継続投与期間における中止例はデータカットオフ時点で 9 例（5 例、4 例）であり、中止理由は有害事象（2 例、1 例）、効果不十分（臨床的再発）（3 例、0 例）、同意撤回（0 例、2 例）、治療拒否又は協力を得られず（0 例、1 例）であった。

主要評価項目である二重盲検期間における初回 PDR までの期間²³⁾は表 29 及び図 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 29 二重盲検期間における初回 PDR までの期間（SA-307JG 試験、ITT 集団）

	投与群	評価例数	PDR 発現例数 (%)	初回 PDR までの期間 (週) ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	P 値 ^{c)}	96 週後までの無再発患者の割合 (%)
全体集団	プラセボ群	42	18 (42.9)	120.6 (29.4, 178.1)	0.38 [0.16, 0.88]	0.0184	58.68%
	本剤群	41	8 (19.5)	— (110.0, —)			77.58%
日本人集団	プラセボ群	10	3 (30.0)	— (68.7, —)	—	—	51.85%
	本剤群	11	0	—			100%

—：算出不可

a) 中央値（第 1 四分位点、第 3 四分位点）

b) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

c) 割付因子を層とした層別 log-rank 検定

割付因子：ベースライン時の年間再発率（1 又は 1 を超える）、地理的地域（アジア又は欧州/その他）

20) NMO 又は NMOSD に起因する神経症状が新たに発現するか悪化した場合とされ、以下のいずれかに該当するものとされた。

- ・ EDSS スコアがベースライン時に 1 点以上であった場合は 1 点以上、ベースライン時に 0 点であった場合は 2 点以上の増加
- ・ 適切な FSS の 1 項目で 2 点以上の増加
- ・ 適切な FSS がベースライン時に 1 点以上であった場合、適切な FSS の 2 項目以上で 1 点以上の増加
- ・ 片目の FSS がベースライン時に 1 点以上であった場合、その目の FSS で 1 点以上の増加

スコア増加の比較の基準には、再発前の直近の EDSS/FSS 評価のスコアが用いられ、適切な FSS とは錐体路、小脳、脳幹、感覚、直腸/膀胱、又は視機能（片目）の少なくとも 1 つの機能に影響を及ぼすものとされた。

21) 急性期治療を受けた臨床的再発を発現、及び/又は PDR を発現した患者

22) 日本の実施施設では、治験責任（分担）医師が自己投与可能と判断した患者に対して、医療従事者がプレフィルドシリンジ製剤を 24 週間投与した後（医療従事者投与期間）、自己投与の実施方法について訓練され、治験責任医師又は治験分担医師の監視下で患者又は介護者が自己投与を実施した（自己投与期間）。

23) 患者が症状を施設へ報告後 7 日以内に、実施医療機関の評価担当者により EDSS/FSS 評価がされた再発のうち、CEC が PDR と判断したものが、無作為化から二重盲検期間中に初めて起きるまでの期間

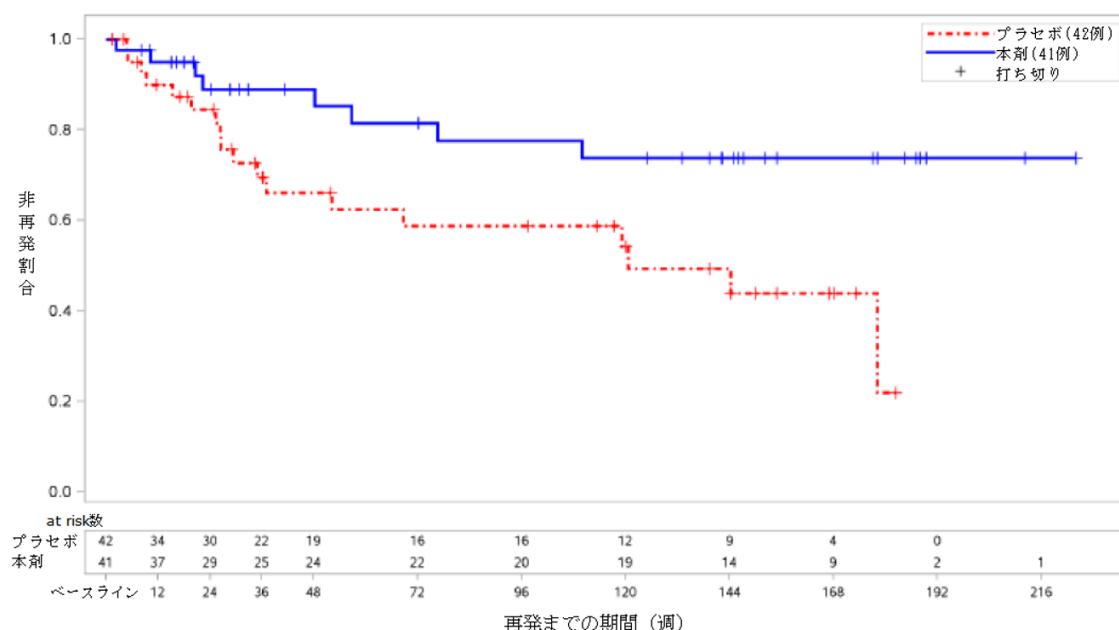


図 1 二重盲検期間における初回 PDR までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (SA-307JG 試験、ITT 集団)

二重盲検期間において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 95.2%（40/42 例）、本剤群の 90.2%（37/41 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (SA-307JG 試験、安全性解析対象集団、二重盲検期間)

投与群	発現割合	内訳
プラセボ群	21.4% (9/42 例)	肝臓、白血球減少症*・子宮ポリープ*、リンパ球減少症*・大腸菌性敗血症*、自己免疫性血小板減少症*、網膜静脈血栓症、腹痛・尿路感染、乳癌、虫垂炎*、排尿困難各 1 例
本剤群	17.1% (7/41 例)	大球性貧血、大腿骨骨折、緊張性頭痛、子宮頸部上皮異形成、脊椎圧迫骨折、肺炎*、自殺企図・尿路感染各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

日本人において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 100%（10/10 例）、本剤群の 100%（11/11 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例（虫垂炎）、本剤群の 5 例（肺炎、子宮頸部上皮異形成、脊椎圧迫骨折各 1 例）に認められ、プラセボ群の虫垂炎、本剤群の肺炎については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 47.6%（20/42 例）及び本剤群の 41.5%（17/41 例）に認められ、主な事象は膀胱炎（プラセボ群 3 例、本剤群 0 例、以下同順）、尿路感染（2 例、0 例）、白血球減少症（3 例、5 例）、リンパ球減少症（3 例、3 例）、貧血（3 例、1 例）、血中トリグリセリド増加（2 例、0 例）、好中球数減少（0 例、2 例）、高コレステロール血症（3 例、2 例）、注射に伴う反応（1 例、5 例）、発熱（2 例、0 例）、高トランスアミナーゼ血症（2 例、0 例）、口腔咽頭痛（0 例、2 例）であった。

非盲検継続投与期間を含めた本剤投与全期間において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、93.8%（61/65 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 21.5%（14/65 例）に認められた。非盲検継続投与期間において新たに認められた重篤な有害事象は、脊椎圧迫骨折・緑内障、感染性小腸結腸炎、心内膜炎、蜂巣炎、上肢骨折・E 型肝炎・インフルエンザ、パーキンソニズム・歩行

障害、痙攣・尿路性敗血症、全身性エリテマトーデス（各 1 例）であり、そのうち脊椎圧迫骨折・緑内障、感染性小腸結腸炎、上肢骨折・E 型肝炎・インフルエンザは日本人において認められた。また、心内膜炎、感染性小腸結腸炎、緑内障は治験薬との因果関係が否定されていない。

本剤投与全期間において、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、53.8%（35/65 例）に認められ、主な事象は白血球減少症（11 例）、注射に伴う反応（8 例）、リンパ球減少症（5 例）であった。

本剤投与全期間において、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験＜2014 年 8 月～継続中（2018 年 10 月データカットオフ＞）

2006 年の基準で NMO と診断された、又はスクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性で 2007 年の基準により NMOSD と診断された 18～74 歳の外国人 NMO 及び NMOSD 患者（目標被験者数 90 例：プラセボ群 30 例、本剤群 60 例）を対象²⁴⁾に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 13 の国又は地域²⁵⁾で実施された（薬物動態については、6.2.3 参照）。

用法・用量は、二重盲検期間では、プラセボ又は本剤 120 mg を 2 週毎に 3 回投与（第 0、2 及び 4 週）した後、4 週毎に皮下投与することとされた²⁶⁾。非盲検継続投与期間では、本剤 120 mg を 2 週毎に 3 回皮下投与（第 0、2 及び 4 週）した後、4 週毎に皮下投与された²⁷⁾。ベースライン時から NMOSD の再発予防に対する薬剤は併用禁止とされた²⁸⁾。なお、二重盲検期間は、PDR²⁹⁾の総数が 44 件に達した時点又は最終症例が割り付けられてから 1.5 年経過時のいずれか早い時期で終了することとされた。また、二重盲検期間に再発した患者²⁹⁾は、再発した日から 31 日後以降の疾患が安定した時期に非盲検継続投与期間へ移行可能とされ、二重盲検期間に再発を起こさなかった患者は、最終投与から 4 週後に非盲検継続投与期間へ移行可能とされた。

無作為化された 95 例（プラセボ群 32 例、本剤群 63 例、以下同順）全例主要な有効性解析対象集団（ITT 集団）及び安全性解析対象集団であった。二重盲検期間における中止例は 11 例（4 例、7 例）であり、中止理由は同意撤回（2 例、2 例）、有害事象（1 例、1 例）、治療拒否又は協力を得られず（0 例、1 例）、その他の治験実施計画書逸脱（0 例、1 例）、その他（1 例、2 例）であった。非盲検継続投与期間における中止例はデータカットオフ時点で 6 例（3 例、3 例）であり、中止理由は同意撤回（1 例、1 例）、その他（1 例、1 例）、効果不十分（臨床的再発）（1 例、0 例）、治療拒否又は協力を得られず（0 例、1 例）であった。

主要評価項目である二重盲検期間における初回 PDR までの期間²³⁾は表 31 及び図 2 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

24) 少なくとも 1 回（初発を含む）はスクリーニング前 12 カ月間に臨床的再発を発現し、初回投与前 30 日以内に臨床的再発を発現していない患者を対象とした。抗 AQP4 抗体が陰性の患者割合は全患者の約 30%を上限とした。

25) ブルガリア、カナダ、クロアチア、イタリア、ジョージア、韓国、マレーシア、ポーランド、ルーマニア、トルコ、台湾、ウクライナ及び米国

26) 二重盲検期間では、プラセボ又は本剤はバイアル製剤が用いられた。

27) 非盲検継続投与期間の実施中に、本剤はバイアル製剤からプレフィルドシリンジ製剤に切り替えられた。プレフィルドシリンジ製剤導入前に既に非盲検継続投与期間に移行していた患者は、プレフィルドシリンジ製剤導入時までバイアル製剤で本剤の投与を受けた。

28) ベースライン前に NMOSD に対する再発予防薬の投与を中止している患者又は再発予防薬を投与されていない患者を対象とし、ベースラインから試験の終了時まで NMOSD に対する再発予防薬の投与を禁止とした。

29) CEC により確認された PDR を発現した患者

表 31 二重盲検期間における初回 PDR までの期間 (SA-309JG 試験、ITT 集団)

投与群	評価例数	PDR 発現例数 (%)	初回 PDR までの期間 (週) ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	P 値 ^{c)}	96 週後までの 無再発患者の割合 (%)
プラセボ群	32	16 (50.0)	128.3 (11.7, -)	0.45 [0.23, 0.89]	0.0184	51.21%
本剤群	63	19 (30.2)	- (69.3, -)			72.14%

-: 算出不可

a) 中央値 (第 1 四分位点、第 3 四分位点)

b) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

c) 割付因子を層とした層別 log-rank 検定

割付因子: NMOSD の再発予防のための前治療 (B 細胞枯渇製剤又は免疫抑制剤/その他)、スクリーニング前の直近の発症 (初発又は再発)

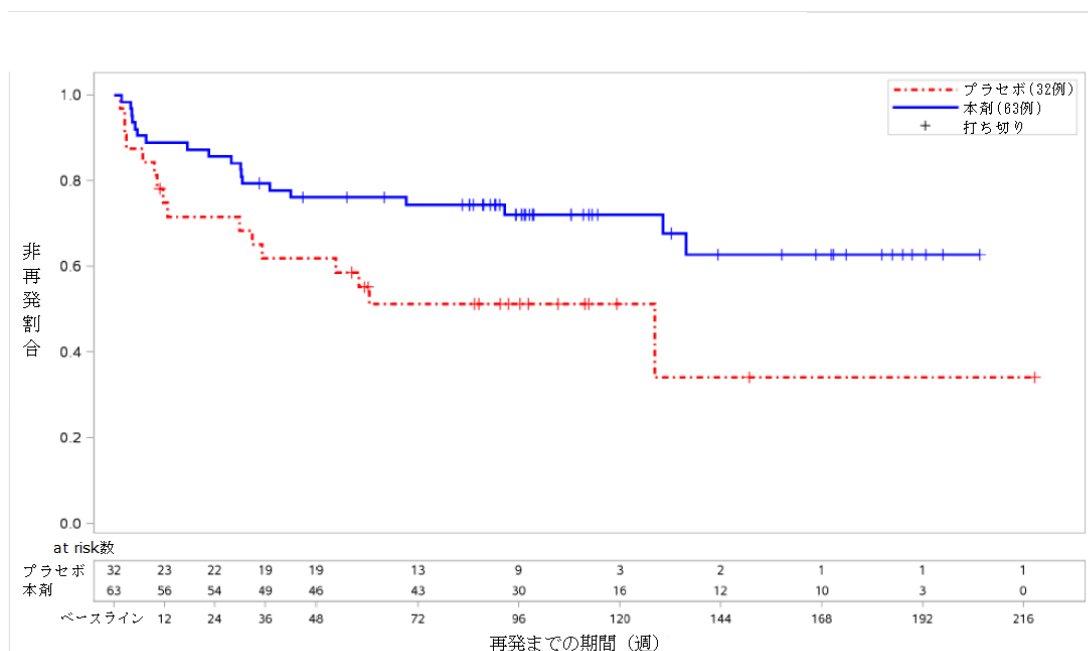


図 2 二重盲検期間における初回 PDR までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (SA-309JG 試験、ITT 集団)

二重盲検期間において、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 75.0% (24/32 例) 及び本剤群の 92.1% (58/63 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (SA-309JG 試験、安全性解析対象集団、二重盲検期間)

投与群	発現割合	内訳
プラセボ群	15.6% (5/32 例)	膀胱炎、視神経脊髄炎、頸髄神経根障害、上気道感染、尿路感染*各 1 例
本剤群	19.0% (12/63 例)	インフルエンザ 2 例、悪心・急性心筋梗塞、橈骨骨折、非心臓性胸痛、視力障害・尿路性敗血症・精神状態変化、腸炎、腎盂腎炎・徐脈・無呼吸・低体温・精神状態変化、肺水腫、肺敗血症*、損傷、肺炎*各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

二重盲検期間において、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 34.4% (11/32 例) 及び本剤群の 34.9% (22/63 例) に認められ、主な事象は好中球減少症 (プラセボ群 1 例、本剤群 2 例、以下同順)、リンパ球減少症 (0 例、2 例)、低フィブリノゲン血症 (0 例、2 例)、注射に伴う反応 (5 例、6 例)、上気道感染 (1 例、2 例)、尿路感染 (2 例、1 例)、副鼻腔炎 (0 例、2 例)、リンパ球数減少 (0 例、2 例)、白血球数減少 (0 例、2 例)、下痢 (0 例、4 例)、悪心 (1 例、2 例)、インフルエンザ様疾患 (0 例、2 例)、四肢痛 (1 例、2 例) であった。

非盲検継続投与期間を含めた本剤投与全期間において、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、95.0% (76/80 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 16.3% (13/80 例) に認め

られ、非盲検継続投与期間において新たに認められた事象は、処置後血腫、頭蓋内動脈瘤（各 1 例）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されている。

本剤投与全期間において、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、37.5%（30/80 例）に認められ、主な事象は注射に伴う反応（9 例）、上気道感染、下痢（各 5 例）であった。

本剤投与全期間において、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の有効性について

機構は、抗 AQP4 抗体の有無により NMOSD の発症機序が異なる可能性があることから（3.R.1 参照）、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での NMOSD 患者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- IL-6 シグナル阻害により抗 AQP4 抗体陰性の患者においても有効性が期待できると考えたこと、NMOSD の治療にあたり抗 AQP4 抗体の有無によらず診断後に速やかに治療を開始することが望ましいと考えたことから、より多くの NMOSD 患者に対して治療機会を提供できるよう、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）では、抗 AQP4 抗体陽性の患者だけでなく、抗 AQP4 抗体陰性の患者も含めて臨床試験を実施した。
- SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験における抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での有効性について、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の初回 PDR の発現状況は表 33 のとおりであり、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において抗 AQP4 抗体陽性の患者では本剤の有効性が認められた一方、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する本剤の有効性は、症例数が少ないこと及び抗 AQP4 抗体陰性の患者の臨床的多様性により結論付けられなかった。

表 33 抗 AQP4 抗体陽性・陰性別での初回 PDR の発現状況（二重盲検期間）

試験	投与群	抗 AQP4 抗体陽性				抗 AQP4 抗体陰性			
		評価例数	PDR 発現例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	P 値 ^{b)}	評価例数	PDR 発現例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	P 値 ^{b)}
SA-307JG 試験	プラセボ群	28	12 (42.9)	0.21 [0.06, 0.75]	0.0086	14	6 (42.9)	0.66 [0.20, 2.23]	0.50
	本剤群	27	3 (11.1)			14	5 (35.7)		
SA-309JG 試験	プラセボ群	23	13 (56.5)	0.26 [0.11, 0.63]	0.0014	9	3 (33.3)	1.19 [0.30, 4.78]	0.80
	本剤群	41	9 (22.0)			22	10 (45.5)		

a) 各試験の割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

b) 各試験の割付因子を層とした層別 log-rank 検定。当該解析は探索的な位置付けの検討であり、検定の多重性は考慮されていない。

- また、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において抗 AQP4 抗体陰性の患者において有効性の評価に影響を与えた要因を検討するため、被験者背景因子³⁰⁾別の部分集団解析を実施したが、両試験におけ

30) 年齢、人種、地域、ベースラインの年間再発率、NMO 又は NMOSD、基礎治療薬の種類、性別、ベースライン時の EDSS、NMOSD 再発予防のための前治療、スクリーニング前の直近の発現のタイプ（初発又は再発）、過去の年間再発率

る抗 AQP4 抗体陰性の患者の症例数が少なく、抗 AQP4 抗体陰性の患者における有効性の評価に影響を与えた要因を明確に示すことは困難であると考えられた（7.R.1.3 参照）。

その上で申請者は、以下の点から、本剤は抗 AQP4 抗体陰性の患者に対しても有効性が期待され、本剤が治療選択肢の一つになり得ると考えることを説明した。

- 血中及び CSF 中 IL-6 は NMOSD の再発中に上昇することが報告されており（Int J Neurosci 2010; 120: 71-5、J Neurol 2009; 256: 2082-4、Mult Scler 2010; 16: 1443-52）、抗 AQP4 抗体及びその他の自己抗体産生の促進、NMOSD の病変発生への関与、血液脳関門の透過性亢進に伴う白血球及び自己抗体の中樞神経系への誘導（Clin Exp Neuroimmunology 2013、Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 4: e311）等に関与することが報告されている。したがって、IL-6R 阻害作用を持つ本剤は、NMOSD 患者における抗 AQP4 抗体依存的及び非依存的な病態のいずれに対しても有効性が期待できる。
- SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の二重盲検期間における抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の再発時の重症 PDR の被験者割合は表 34 のとおりであり、症例数が限られることから抗 AQP4 抗体陰性の患者における本剤の有効性を明確に示すことは困難であるものの、抗 AQP4 抗体陽性の患者だけでなく抗 AQP4 抗体陰性の患者に対しても、本剤投与により再発時の重症 PDR の被験者割合が少なくなる可能性がある。

表 34 二重盲検期間における抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の再発時の重症 PDR の被験者割合

	SA-307JG 試験				SA-309JG 試験			
	プラセボ群		本剤群		プラセボ群		本剤群	
	評価 例数	重症 PDR 発現例数 ^{a)} (%)	評価 例数	重症 PDR 発現例数 ^{a)} (%)	評価 例数	重症 PDR 発現例数 ^{a)} (%)	評価 例数	重症 PDR 発現例数 ^{a)} (%)
全体集団	42	6 (14.3)	41	1 (2.4)	32	6 (18.8)	63	4 (6.3)
抗 AQP4 抗体陽性	28	6 (21.4)	27	1 (3.7)	23	5 (21.7)	41	3 (7.3)
抗 AQP4 抗体陰性	14	0	14	0	9	1 (11.1)	22	1 (4.5)

a) 再発時の EDSS スコアが再発前から 2 点以上悪化したものを重症とした。

以上より、申請者は、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において抗 AQP4 抗体陰性の患者における有効性は明確ではなかったものの、IL-6 が NMOSD の病態に関与すること、及び本剤投与により再発時の重症 PDR の被験者割合が低くなる可能性が示唆されたことから、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対しても本剤の有効性が期待されると考える。

機構は、以下のように考える。

- 抗 AQP4 抗体陽性の患者について、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の部分集団解析において、本剤群でプラセボ群と比較して再発リスクが低下しており、再発時の重症 PDR の被験者割合が低いことから、抗 AQP4 抗体陽性の患者においては本剤の有効性が示されている。
- 一方、抗 AQP4 抗体陰性の患者について、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の部分集団解析において、初回 PDR の発現例数の評価で本剤群とプラセボ群の結果に明確な差異は認められていない。また、再発の例数が少なく評価が困難であるものの、再発時の重症 PDR の被験者割合についても SA-307JG 試験では違いが認められておらず、本剤投与により抗 AQP4 抗体陰性の患者において再発時の重症 PDR の被験者割合が低下していると明確に判断することは困難である。そのため、抗 AQP4 抗体陰性の患者において、本剤の有効性が期待できると判断することは困難である。
- 以上より、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別で本剤の有効性が異なる傾向が示されており、抗 AQP4 抗体陰性の患者においては、本剤の有効性は明確になっていない。

- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の投与対象に抗 AQP4 抗体陰性の患者を含めることの適切性については、7.R.4.2 で引き続き議論する。

7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

7.R.1.2.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）を国際共同試験として実施したことについて、本剤の有効性及び安全性に及ぼす民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、以下の点から国内外で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- 日本人及び外国人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）において、日本人及び外国人のいずれも本剤 240 mg までの単回投与における安全性及び忍容性に問題は認められなかった（7.1.1 参照）。また、薬物動態に関して、外国人の血清中本薬濃度は日本人と比較して低い傾向が認められたものの、体重で調整をした結果、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった（6.R.1 参照）。また、SA-001JP 試験、SA-307JG 試験及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）を用いて実施した母集団薬物動態解析において、薬物動態に影響を与える因子を検討したところ、人種は共変量として組み込まれなかった（6.2.4 参照）。
- SA-307JG 試験は、2006 年の基準で NMO と診断された患者、又は 2007 年の基準により NMOSD と診断された抗 AQP4 抗体陽性の患者を対象とした。これらの基準は国際的に汎用されており、また日本人と外国人で NMO 及び NMOSD の病態に差があるという報告はない。
- SA-307JG 試験実施時点において、NMOSD 治療薬として比較試験等のエビデンスに基づいた治療薬は存在しなかったが、慣習的に、NMOSD の再発予防として、本邦では主に副腎皮質ステロイド剤、欧米では主に免疫抑制剤及びリツキシマブが使用されていた（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017、Mult Scler Relat Disord 2012; 1: 180-7）。SA-307JG 試験においては全例が基礎治療薬を使用しており、基礎治療薬の使用割合は表 35 のとおりであったが、表 36 のとおり基礎治療薬別での本剤の有害事象の発現割合には大きな差異は認められなかった。

表 35 日本人集団及び外国人集団別の NMOSD に対する基礎治療薬（SA-307JG 試験）

	プラセボ群		本剤群	
	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	10	32	11	30
経口副腎皮質ステロイド剤単独	10 (100.0)	10 (31.3)	11 (100.0)	6 (20.0)
アザチオプリン単独	0	13 (40.6)	0	16 (53.3)
ミコフェノール酸モフェチル単独	0	8 (25.0)	0	4 (13.3)
アザチオプリン及び経口副腎皮質ステロイド剤併用	0	0	0	3 (10.0)
ミコフェノール酸モフェチル及び経口副腎皮質ステロイド剤併用	0	1 (3.1)	0	1 (3.3)

例数（割合（％））

表 36 基礎治療薬別での有害事象発現状況（SA-307JG 試験、二重盲検期間）

	プラセボ群		本剤群	
	例数	有害事象 発現例数（％）	例数	有害事象 発現例数（％）
経口副腎皮質ステロイド剤単独	20	19 (95.0)	17	16 (94.1)
アザチオプリン単独	13	13 (100.0)	16	14 (87.5)
ミコフェノール酸モフェチル単独	8	7 (87.5)	4	4 (100.0)
アザチオプリン及び経口副腎皮質ステロイド剤併用	0	0	3	2 (66.7)
ミコフェノール酸モフェチル及び経口副腎皮質ステロイド剤併用	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)

7.R.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）における本剤の有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、有効性について、日本人集団及び外国人集団別での初回 PDR の発現状況は表 37 のとおりであり、日本人集団及び外国人集団のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で PDR の発現割合が低下しており、同様の傾向であったことを説明した。

表 37 日本人集団及び外国人集団別での初回 PDR の発現状況（SA-307JG 試験、二重盲検期間）

	全体集団				抗 AQP4 抗体陽性				抗 AQP4 抗体陰性			
	日本人集団		外国人集団		日本人集団		外国人集団		日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	10	11	32	30	9	10	19	17	1	1	13	13
PDR 発現例数 (%)	3 (30.0)	0	15 (46.9)	8 (26.7)	3 (33.3)	0	9 (47.4)	3 (17.6)	0	0	6 (46.2)	5 (38.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	—		0.51 [0.21, 1.24]		—		0.39 [0.10, 1.57]		—		0.66 [0.20, 2.23]	

—：推定不能

a) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

また、申請者は安全性について、日本人集団及び外国人集団別での有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、日本人集団及び外国人集団での有害事象の発現状況は類似しており、日本人特有の有害事象の発現は認められなかったことを説明した。

表 38 日本人集団及び外国人集団別での有害事象の発現状況（SA-307JG 試験、二重盲検期間）

	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	10	11	32	30
すべての有害事象	40 (95.2)	37 (90.2)	10 (100.0)	11 (100.0)	30 (93.8)	26 (86.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	9 (21.4)	7 (17.1)	1 (10.0)	3 (27.3)	8 (25.0)	4 (13.3)
主な有害事象						
鼻咽頭炎	7 (16.7)	10 (24.4)	2 (20.0)	5 (45.5)	5 (15.6)	5 (16.7)
頭痛	4 (9.5)	10 (24.4)	3 (30.0)	2 (18.2)	1 (3.1)	8 (26.7)
上気道感染	6 (14.3)	10 (24.4)	1 (10.0)	0	5 (15.6)	10 (33.3)
尿路感染	7 (16.7)	7 (17.1)	0	1 (9.1)	7 (21.9)	6 (20.0)
白血球減少症	4 (9.5)	6 (14.6)	0	1 (9.1)	4 (12.5)	5 (16.7)
注射に伴う反応	2 (4.8)	5 (12.2)	0	0	2 (6.3)	5 (16.7)
咽頭炎	3 (7.1)	4 (9.8)	2 (20.0)	2 (18.2)	1 (3.1)	2 (6.7)
胃炎	0	4 (9.8)	0	2 (18.2)	0	2 (6.7)
背部痛	5 (11.9)	4 (9.8)	3 (30.0)	1 (9.1)	2 (6.3)	3 (10.0)
高コレステロール血症	5 (11.9)	4 (9.8)	2 (20.0)	0	3 (9.4)	4 (13.3)
膀胱炎	4 (9.5)	3 (7.3)	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (9.4)	1 (3.3)
口腔咽頭痛	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (10.0)	2 (18.2)	0	1 (3.3)
貧血	5 (11.9)	3 (7.3)	1 (10.0)	0	4 (12.5)	3 (10.0)
鉄欠乏性貧血	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (10.0)	2 (18.2)	0	0
圧迫骨折	0	2 (4.9)	0	2 (18.2)	0	0
高脂血症	0	2 (4.9)	0	2 (18.2)	0	0
齲歯	2 (4.8)	2 (4.9)	2 (20.0)	1 (9.1)	0	1 (3.3)
便秘	7 (16.7)	2 (4.9)	4 (40.0)	0	3 (9.4)	2 (6.7)
血中 CPK 増加	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (20.0)	0	0	1 (3.3)
発熱	5 (11.9)	0	1 (10.0)	0	4 (12.5)	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上の 7.R.1.2.1～1.2.2 に関して、基礎治療に用いられている薬剤の使用状況に国内外で差異が認められたものの、基礎治療薬別での本剤の有害事象の発現割合に日本人集団と外国人集団で大きな

差異は認められなかったこと、SA-307JG 試験において有効性及び安全性において、日本人集団と外国人集団で明らかな国内外差は認められなかったことから、有効性及び安全性に影響を及ぼす民族的要因に大きな差異はないとの申請者の説明について、特に問題はないと考える。

7.R.1.3 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）において、抗 AQP4 抗体陽性の患者における背景因子別の初回 PDR の発現状況の部分集団解析結果は表 39 のとおりであり、いずれの背景因子別の解析においても本剤群でプラセボ群と比較して PDR 発現割合が低下しており、抗 AQP4 抗体陽性の患者において有効性に影響を及ぼす因子は特定されなかった。なお、抗 AQP4 抗体陰性の患者について、被験者背景因子別の部分集団解析を実施したが、両試験における抗 AQP4 抗体陰性の患者の症例数が少なく、抗 AQP4 抗体陰性の患者における有効性の評価に影響を与えた要因を明確に示すことは困難であると考えられた。

表 39 抗 AQP4 抗体陽性の患者における背景因子別の初回 PDR の発現状況の部分集団解析結果（二重盲検期間）

	投与群	SA-307JG 試験				SA-309JG 試験			
		分類	評価 例数	PDR 発現 例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	分類	評価 例数	PDR 発現 例数 (%)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
体重 (kg) ^{b)}	プラセボ群	58.4	11	3 (27.3)	0.56	70.5	14	6 (42.9)	0.19
	本剤群	未満	16	2 (12.5)	[0.07, 4.18]	未満	18	2 (11.1)	[0.04, 0.95]
	プラセボ群	58.4	17	9 (52.9)	0.14	70.5	9	7 (77.8)	0.24
	本剤群	以上	11	1 (9.1)	[0.02, 1.15]	以上	23	7 (30.4)	[0.07, 0.82]
ベースライン時の 経口副腎皮質ステ ロイド剤使用	プラセボ群	有	14	6 (42.9)	<0.01				
	本剤群		15	0	[0.00, —]				
	プラセボ群	無	14	6 (42.9)	0.64				
	本剤群		12	3 (25.0)	[0.14, 2.88]				
NMOSD の初発か ら初回投与までの 期間 (年) ^{b)c)}	プラセボ群	3.4	16	7 (43.8)	0.17	2.7	14	6 (42.9)	0.44
	本剤群	未満	11	1 (9.1)	[0.02, 1.41]	未満	18	6 (33.3)	[0.14, 1.38]
	プラセボ群	3.4	12	5 (41.7)	0.27	2.7	9	7 (77.8)	0.07
	本剤群	以上	16	2 (12.5)	[0.05, 1.46]	以上	23	3 (13.0)	[0.01, 0.36]
過去の年間再発率 ^{b)}	プラセボ群	1	0	0	—	1	7	3 (42.9)	0.36
	本剤群	未満	0	0		未満	19	4 (21.1)	[0.07, 1.82]
	プラセボ群	1	28	12 (42.9)	0.21	1	16	10 (62.5)	0.16
	本剤群	以上	27	3 (11.1)	[0.06, 0.75]	以上	22	5 (22.7)	[0.05, 0.49]
ベースライン時の EDSS スコア ^{b)}	プラセボ群	3.5	12	4 (33.3)	<0.01	3.5	11	6 (54.5)	0.13
	本剤群	未満	5	0	[0.00, —]	未満	12	1 (8.3)	[0.02, 1.11]
	プラセボ群	3.5	15	8 (53.3)	0.21	3.5	12	7 (58.3)	0.30
	本剤群	以上	22	3 (13.6)	[0.05, 0.82]	以上	29	8 (27.6)	[0.10, 0.88]

—：推定不能

a) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

b) 中央値で分類

c) 試験で収集可能であった NMOSD の最も古い発現日を初発日として扱った。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の安全性について

機構は、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別の NMOSD 患者における本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）における抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での主な有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別で本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 40 抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験				SA-309JG 試験			
	抗 AQP4 抗体陽性		抗 AQP4 抗体陰性		抗 AQP4 抗体陽性		抗 AQP4 抗体陰性	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	28	27	14	14	23	41	9	22
すべての有害事象	27 (96.4)	25 (92.6)	13 (92.9)	12 (85.7)	16 (69.6)	36 (87.8)	8 (88.9)	22 (100)
重篤な有害事象	7 (25.0)	7 (25.9)	2 (14.3)	0	3 (13.0)	7 (17.1)	2 (22.2)	5 (22.7)
主な有害事象								
上気道感染	3 (10.7)	5 (18.5)	3 (21.4)	5 (35.7)	5 (21.7)	6 (14.6)	1 (11.1)	4 (18.2)
尿路感染	5 (17.9)	4 (14.8)	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (21.7)	8 (19.5)	3 (33.3)	3 (13.6)
咽頭炎	2 (7.1)	3 (11.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	1 (2.4)	0	0
鼻咽頭炎	5 (17.9)	8 (29.6)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (4.3)	5 (12.2)	0	4 (18.2)
口腔ヘルペス	3 (10.7)	0	0	2 (14.3)	0	1 (2.4)	1 (11.1)	0
背部痛	4 (14.3)	3 (11.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (13.0)	3 (7.3)	0	1 (4.5)
筋肉痛	2 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	3 (7.3)	0	1 (4.5)
注射に伴う反応	1 (3.6)	2 (7.4)	1 (7.1)	3 (21.4)	3 (13.0)	4 (9.8)	2 (22.2)	4 (18.2)
白血球減少症	4 (14.3)	3 (11.1)	0	3 (21.4)	0	1 (2.4)	0	1 (4.5)
好中球減少症	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (4.3)	4 (9.8)	0	0
リンパ球減少症	3 (10.7)	2 (7.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0
貧血	3 (10.7)	3 (11.1)	2 (14.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (4.5)
高フィブリノゲン血症	2 (7.1)	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
高コレステロール血症	5 (17.9)	3 (11.1)	0	1 (7.1)	0	1 (2.4)	0	1 (4.5)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
頭痛	3 (10.7)	8 (29.6)	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (13.0)	4 (9.8)	1 (11.1)	6 (27.3)
下痢	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (7.1)	0	0	2 (4.9)	0	2 (9.1)
悪心	2 (7.1)	2 (7.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (8.7)	6 (14.6)	0	5 (22.7)
便秘	6 (21.4)	2 (7.4)	1 (7.1)	0	2 (8.7)	2 (4.9)	0	1 (4.5)
発熱	5 (17.9)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)

発現例数（発現割合（％））

機構は、以上の申請者の説明について了承し、その上で本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の有害事象として、感染症関連の有害事象、B 型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象、血小板減少関連の有害事象、肝機能障害関連の有害事象、過敏症関連の有害事象、脂質異常及び心障害関連の有害事象、腸管穿孔関連の有害事象、間質性肺炎関連の有害事象、悪性腫瘍関連の有害事象について、以下のように検討した。

7.R.2.2 感染症関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において感染症が注意喚起されていること、本剤は液性免疫を制御するサイトカインである IL-6 を阻害すること、NMOSD 患者の多くが免疫抑制効果のある薬剤を使用していること（7.R.1.2.1 参照）から、本剤投与による感染症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における感染症関連の有害事象³¹⁾の発現状況は表 41 のとおりであり、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験のいずれにおいても、有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本

31) MedDRA SOC「感染症及び寄生虫症」に含まれる事象

剤群で高かったものの、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であったことを説明した。

表 41 感染症関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	26 (61.9)	28 (68.3)	14 (43.8)	34 (54.0)
重篤な有害事象	3 (7.1)	2 (4.9)	3 (9.4)	6 (9.5)
主な有害事象				
上気道感染	6 (14.3)	10 (24.4)	6 (18.8)	10 (15.9)
鼻咽頭炎	7 (16.7)	10 (24.4)	1 (3.1)	9 (14.3)
尿路感染	7 (16.7)	7 (17.1)	8 (25.0)	11 (17.5)
咽頭炎	3 (7.1)	4 (9.8)	0	0
膀胱炎	4 (9.5)	3 (7.3)	0	0
鼻炎	0	3 (7.3)	0	0
副鼻腔炎	0	3 (7.3)	0	0
口腔ヘルペス	3 (7.1)	2 (4.9)	0	0
インフルエンザ	4 (9.5)	0	2 (6.3)	5 (7.9)
蜂巣炎	0	0	0	4 (6.3)
気管支炎	0	0	2 (6.3)	2 (3.2)
口腔カンジダ	0	0	2 (6.3)	0
歯膿瘍	0	0	2 (6.3)	0

発現例数（発現割合（％））

機構は、炎症の急性期反応を本剤が抑制することにより、感染症の発見が遅れ、重篤化に至る懸念がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において、炎症の急性期反応が抑制された結果感染症の発見が遅れ重篤化した症例は認められておらず、本剤投与と重篤な感染症発現との関連性は明らかではないと考えることを説明した。しかしながら申請者は、IL-6 シグナル阻害により炎症の急性期反応が抑制され、感染症の発見が遅れ重篤化する可能性は考えられることから、本剤においても他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様の注意喚起を添付文書において行うことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、感染症関連の事象は本剤の薬理作用から想定されるリスクであること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、感染症関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3 B 型肝炎ウイルスの再活性化について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において B 型肝炎ウイルスの再活性化が注意喚起されていることから、本剤投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における B 型肝炎ウイルスの再活性化関連の有害事象³²⁾の発現状況について、

32) MedDRA PT で以下に該当する事象

急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎、先天性 B 型肝炎感染症、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、B 型肝炎、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 DNA 測定値陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 e 抗体陽性、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎表面抗体陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎ウイルス検査陽性、ウイルス性肝炎、感染性肝炎、無症候性ウイルス性肝炎、肝感染、肝炎ウイルスキャリアー、肝炎ウイルス検査陽性、肝胆道系感染

SA-307JG 試験の本剤群で B 型肝炎 DNA 測定値陽性が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定され、事象に対する処置は行われず、本剤投与は継続された。本症例は B 型肝炎既往感染者であり、投与 12 週時の B 型肝炎ウイルス DNA の検出量が 1.76 IU/mL で B 型肝炎ウイルス DNA の陽性化が報告されたが、以降治験期間中に約 4 週間の間隔で定期的に B 型肝炎ウイルス DNA を測定し、いずれも陰性であった。B 型肝炎ウイルス DNA 量が 20 IU/mL を下回っており、以降の B 型肝炎ウイルス DNA 量の上昇もみられていないことから、B 型肝炎ウイルスの再活性化には該当しないと考える。

しかしながら、臨床試験に組み入れられた B 型肝炎の既往感染者数は SA-307JG 試験に登録された 1 例のみであり、十分な評価ができる例数は集積されていないことも考慮し、他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様の注意喚起を添付文書において行う。

機構は、以下のように考える。

- 他の関節リウマチに係る効能・効果で承認されている抗 IL-6R 抗体製剤と同様に、NMOSD 患者においても副腎皮質ステロイド剤等の治療によって免疫抑制状態となる場合があることが想定され、B 型肝炎ウイルスの再活性化により重篤な肝炎が生じる可能性があるものの、適切に注意喚起し投与前のスクリーニング及び投与中のモニタリングを適切に行うことで重篤化を回避することは可能である。
- したがって、他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様の注意喚起を添付文書において行うとの申請者の説明に、特に異論はない。
- なお、B 型肝炎ウイルスの再活性化は本剤の薬理作用から想定されうるリスクであること及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、B 型肝炎ウイルスの再活性化関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4 好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において好中球減少・白血球減少・無顆粒球症が注意喚起されていること、IL-6 阻害作用により好中球及び白血球減少が起こりうることから（3.R.1 参照）、本剤投与による好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象³³⁾の発現状況は表 42 のとおりであり、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験のいずれにおいても、有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、本剤群で重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

33) MedDRA HLT「好中球減少症」、「白血球減少症 NEC」に含まれる事象及び PT「好中球数減少」、「白血球数減少」、「顆粒球数減少」「好中球数異常」、「杆状核好中球数減少」、「白血球数異常」に該当する事象

表 42 好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	5 (11.9)	11 (26.8)	3 (9.4)	11 (17.5)
重篤な有害事象	2 (4.8)	0	0	0
有害事象				
白血球減少症	4 (9.5)	6 (14.6)	0	2 (3.2)
リンパ球減少症	4 (9.5)	3 (7.3)	0	2 (3.2)
好中球減少症	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.1)	4 (6.3)
好中球数減少	0	2 (4.9)	2 (6.3)	1 (1.6)
白血球数減少	0	1 (2.4)	0	5 (7.9)

発現例数（発現割合（％））

また、申請者は、好中球減少及び白血球減少のリスクに関して、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の二重盲検期間において、ベースライン後に NCI-CTCAE グレード³⁴⁾の悪化に至った好中球数減少及び白血球数減少を発現した被験者の割合は表 43 のとおりであり、好中球数減少及び白血球数減少のいずれにおいても本剤群ではプラセボ群と比較して発現割合が高かったことを説明した。

表 43 ベースライン後に NCI-CTCAE グレードの悪化に至った好中球数減少及び白血球数減少を発現した被験者の割合（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
好中球数減少	8 (19.0)	12 (29.3)	8 (25.0)	21 (33.3)
白血球数減少	20 (47.6)	26 (63.4)	5 (15.6)	19 (30.2)

発現例数（発現割合（％））

一方で申請者は、以下の理由から、本剤投与により生じる好中球数減少及び白血球数減少により、感染症のリスクが増加する可能性は低いと考えることを説明した。

- 好中球数及び白血球数の最低値（NCI-CTCAE グレード）別での感染症の発現状況は表 44 のとおりであり、SA-307JG 試験では、好中球数（最低値）のグレードが高いほど感染症の発現割合が高い傾向が認められたが、プラセボ群及び本剤群で同程度の発現割合であった。SA-309JG 試験では、好中球数（最低値）のグレードによる感染症の発現割合に差異は認められなかった。

表 44 好中球数及び白血球数の最低値（NCI-CTCAE グレード）別での感染症の発現状況（二重盲検期間）

		SA-307JG 試験				SA-309JG 試験			
		プラセボ群		本剤群		プラセボ群		本剤群	
		評価例数	感染症発現例数 ^{a)}	評価例数	感染症発現例数 ^{a)}	評価例数	感染症発現例数 ^{a)}	評価例数	感染症発現例数 ^{a)}
全体		42	26 (61.9)	41	28 (68.3)	32	14 (43.8)	63	34 (54.0)
好中球数 グレード	グレード 0	33	17 (51.5)	29	18 (62.1)	24	10 (41.7)	42	22 (52.4)
	グレード 1 以上	9	9 (100.0)	12	10 (83.3)	8	4 (50.0)	21	12 (57.1)
	グレード 3 以上	2	2 (100.0)	5	5 (100.0)	2	2 (100.0)	5	3 (60.0)
白血球数 グレード	グレード 0	28	14 (50.0)	15	9 (60.0)	21	7 (33.3)	25	14 (56.0)
	グレード 1 以上	14	12 (85.7)	26	19 (73.1)	11	7 (63.6)	38	20 (52.6)
	グレード 3 以上	4	4 (100.0)	4	4 (100.0)	0	0	2	0

a) 発現例数（発現割合（％））

34) (好中球) グレード 1: 1500 /mm³以上 2000 /mm³未満、グレード 2: 1000 /mm³以上 1500 /mm³未満、グレード 3: 500 /mm³以上 1000 /mm³未満、グレード 4: 500 /mm³未満、(白血球) グレード 1: 3000 /mm³以上 3300 /mm³未満、グレード 2: 2000 /mm³以上 3000 /mm³未満、グレード 3: 1000 /mm³以上 2000 /mm³未満、グレード 4: 1000 /mm³未満

- 好中球数及び白血球数の感染症発現直前値（NCI-CTCAE グレード）別での感染症の発現件数は表 45 のとおりであった。感染のリスクが高くなると報告（Support Care Cancer 2016; 24: 4377-83）されている好中球数がグレード 3 以上の症例において、SA-307JG 試験では本剤群で 2 例 2 件（鼻咽頭炎 1 例、鼻炎 1 例）、SA-309JG 試験では本剤群で 2 例 3 件（腎盂腎炎・尿路感染 1 例、肺炎 1 例）の感染症が発現した。重症度が高度であった事象は SA-309JG 試験の腎盂腎炎のみであったが、本剤との因果関係は否定された。白血球数については、感染症発現直前にグレード 3 以上であった症例での感染症発現に関して、プラセボ群と本剤群とで発現傾向に明らかな差異は認められなかった。

表 45 好中球数及び白血球数の感染症発現直前値（NCI-CTCAE グレード）別での感染症の発現件数（二重盲検期間）

		SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
全体		89	104	66	115
好中球数 グレード	Not low ^{a)}	85	89	62	107
	グレード 1	1	3	0	2
	グレード 2	3	10	4	3
	グレード 3	0	2	0	2
	グレード 4	0	0	0	1
白血球数 グレード	Not low ^{a)}	56	63	54	86
	グレード 1	28	21	8	26
	グレード 2	4	19	4	3
	グレード 3	1	1	0	0
	グレード 4	0	0	0	0

a) グレード 1 以上に該当しない症例

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験において認められた好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象はすべて非重篤であったこと、本剤投与による好中球減少及び白血球減少が感染症発現リスクを増大させる傾向は認められておらず、臨床上問題となるような事象は認められていないことを説明した。一方で申請者は、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の有害事象はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向にあること、好中球減少・白血球減少は IL-6 シグナル阻害により発現が想定される事象であることから、他の抗 IL-6 抗体製剤と同様の注意喚起を添付文書において行うことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の事象の発現は本剤の薬理作用から想定されうるリスクであること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 血小板減少関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において血小板減少が注意喚起されていること、IL-6 阻害作用により血小板減少が起こりうることから（3.R.1 参照）、本剤投与による血小板減少関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における血小板減少関連の有害事象³⁵⁾の発現状況は表 46 のとおりであり、SA-309JG 試験では、有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、

35) MedDRA HLT「血小板減少症」に含まれる事象及び PT「血小板数減少」、「血小板数異常」に該当する事象

SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験のいずれにおいても本剤群で重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

表 46 血小板減少関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (4.8)
重篤な有害事象	1 (2.4)	0	0	0
有害事象				
血小板減少症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (4.8)
自己免疫性血小板減少症	1 (2.4)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、血小板減少のリスクに関して、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の二重盲検期間において、ベースライン後に NCI-CTCAE グレードの悪化に至った血小板数減少を発現した被験者の割合は表 47 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して高かったことを説明した。

表 47 ベースライン後に NCI-CTCAE グレードの悪化に至った血小板数減少を発現した被験者の割合（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
血小板数減少	6 (14.3)	11 (26.8)	1 (3.1)	14 (22.2)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験において認められた血小板減少関連の有害事象はすべて非重篤であり、臨床上問題となるような事象は認められていないことを説明した。一方で申請者は、血小板減少は IL-6 シグナル阻害により発現が想定される事象であることから、他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様の注意喚起を添付文書において行うことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、血小板減少関連の事象は本剤の薬理作用から想定されうるリスクであること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、血小板減少関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.6 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において肝機能障害が注意喚起されていること、IL-6 阻害作用により肝機能障害の発現が起りうることから（3.R.1 参照）、肝機能障害の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における肝機能障害関連の有害事象³⁶⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験のいずれにおいても本剤群で重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

36) MedDRA SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」及び HLT「肝細胞障害および肝炎 NEC」に含まれる事象

表 48 肝機能障害関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	6 (14.3)	4 (9.8)	2 (6.3)	9 (14.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0
主な有害事象				
AST 増加	3 (7.1)	1 (2.4)	0	1 (1.6)
ALT 増加	2 (4.8)	1 (2.4)	0	4 (6.3)
高トランスアミナーゼ血症	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0
γ-GTP 増加	1 (2.4)	0	0	1 (1.6)
低フィブリノゲン血症	0	1 (2.4)	0	2 (3.2)

発現例数（発現割合（％））

また申請者は、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の二重盲検期間において、薬物誘発性肝障害を示唆する肝機能検査値異常³⁷⁾を呈した患者又は黄疸の臨床兆候を報告した患者は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験において認められた肝機能障害関連の有害事象はすべて非重篤であり、臨床上問題となるような事象は認められていないことを説明した。一方で申請者は、肝機能障害は IL-6 シグナル阻害作用により発現が想定される事象であることから、他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様の注意喚起を添付文書において行うことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、肝機能障害関連の事象は本剤の薬理作用から想定されうるリスクであること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、肝機能障害関連の事象について製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.7 過敏症関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤においてアナフィラキシーショック等の過敏症関連の事象が注意喚起されていることから、本剤投与による過敏症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における過敏症関連の有害事象³⁸⁾の発現状況は表 49 のとおりであり、アナフィラキシー及び重篤な有害事象は認められなかったものの、本剤はタンパク製剤であり、他のタンパク製剤と同様にアナフィラキシーショック等の過敏症関連の事象の発現が想定されることから、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

表 49 過敏症関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	2 (4.8)	5 (12.2)	6 (18.8)	11 (17.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0
主な有害事象				
注射に伴う反応	2 (4.8)	5 (12.2)	5 (15.6)	8 (12.7)
過敏症	0	0	1 (3.1)	2 (3.2)

発現例数（発現割合（％））

37) 基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンの上昇又は臨床的な黄疸を伴う基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST の上昇

38) MedDRA SMQ 「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」、「アナフィラキシー反応（狭域）」、HLT 「注射部位反応」、「注入部位反応」、「投与部位反応 NEC」に含まれる事象及び PT 「過敏症」、「注射に伴う反応」に該当する事象

機構は、本剤は長期保存条件下で可視粒子が認められていることから（2.R.1 参照）、臨床試験における可視粒子を含む製剤による過敏症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ プレフィルドシリンジ製剤では長期保存条件下で █████ 以降に可視粒子が発生し得るが、可視粒子の発生時期は個々の製剤により異なり、臨床試験における可視粒子の発生時期を特定することは困難であった。
- ・ SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の非盲検継続投与期間において、製造から投与までの期間が 1 年未満と 1 年以上のプレフィルドシリンジ製剤の投与状況は表 50 のとおりであった。

表 50 プレフィルドシリンジ製剤の製造から投与までの期間別の投与状況（非盲検継続投与期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	1 年未満	1 年以上	1 年未満	1 年以上
総投与例数	11	34	23	29
総投与回数	11	266	112	147

- ・ 製造から投与までの期間が 1 年未満のプレフィルドシリンジ製剤投与時に過敏症関連の有害事象はいずれの試験においても認められなかったが、製造から投与までの期間が 1 年以上のプレフィルドシリンジ製剤投与時に、SA-307JG 試験で 2 例 2 件（注射に伴う反応、注射部位内出血各 1 件）、SA-309JG 試験で 1 例 2 件（注射に伴う反応 2 件）の有害事象が認められた。アナフィラキシー及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象も認められなかった。
- ・ 以上より、製造から投与までの期間が 1 年未満と 1 年以上のプレフィルドシリンジ投与時では、それぞれの製剤の総投与回数の違いを考慮すると、大きな差異は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、過敏症関連の事象の発現は他の生物学的製剤と同様に想定されうるリスクであること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、過敏症関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.8 脂質異常及び心障害関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において脂質異常が注意喚起されていること、IL-6 がアポリポタンパクの合成・分泌の抑制に関与し、本剤の IL-6 阻害作用により脂質異常症に関連する事象の発現が想定されることから（3.R.1 参照）、本剤投与による脂質異常及び心障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間における脂質異常関連の有害事象³⁹⁾の発現状況は表 51 のとおりであり、重篤な事象は認められなかったことを説明した。

39) MedDRA SMQ「脂質異常症（狭域）」に含まれる事象

表 51 脂質異常関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	7 (16.7)	8 (19.5)	2 (6.3)	6 (9.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0
主な有害事象				
高コレステロール血症	5 (11.9)	4 (9.8)	0	2 (3.2)
高脂血症	0	2 (4.9)	1 (3.1)	1 (1.6)
血中コレステロール増加	0	2 (4.9)	0	1 (1.6)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (4.9)	0	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	2 (4.8)	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

また申請者は、SA-307JG 試験と SA-309JG 試験の二重盲検期間において、ベースライン後に総コレステロール濃度及びトリグリセリド濃度の NCI-CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は表 52 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向にあったものの、重症度が高度なものではなく、治験薬の投与中止に至った事象も認められなかったことを説明した。

表 52 ベースライン後に総コレステロール及びトリグリセリドの NCI-CTCAE グレードが悪化した被験者の割合（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
総コレステロール	15 (35.7)	15 (36.6)	10 (31.3)	29 (46.0)
トリグリセリド	22 (52.4)	24 (58.5)	14 (43.8)	42 (66.7)

例数（％）

次に、申請者は、SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の二重盲検期間における心障害関連の有害事象⁴⁰⁾の発現状況は表 53 のとおりであり、いずれの試験でも有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、SA-307JG 試験では重篤な有害事象はなく、SA-309JG 試験では本剤群で重篤な有害事象が 3 例（急性心筋梗塞、徐脈、肺水腫各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係が否定されたことを説明した。

表 53 心障害関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	2 (4.8)	5 (12.2)	1 (3.1)	15 (23.8)
重篤な有害事象	0	0	0	3 (4.8)
主な有害事象				
血中 CPK 増加	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (3.1)	4 (6.3)
末梢性浮腫	0	1 (2.4)	0	4 (6.3)
徐脈	0	1 (2.4)	0	2 (3.2)
頻脈	0	0	0	2 (3.2)

発現例数（発現割合（％））

さらに申請者は、脂質異常関連の有害事象と心障害関連の有害事象の発現状況については表 54 のとおりであり、SA-309JG 試験の本剤群で脂質異常関連の有害事象を発現した症例で心障害関連の有害事象が 3 例に発現したが、2 例は重症度が軽度の血中 CPK 増加のみの発現であり、残りの 1 例では頻脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患が発現したものの、2 型糖尿病を合併している患者であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与が継続された症例であったことを説明した。

40) MedDRA SOC「心臓障害」及び SMQ「心不全（広域）」、「不整脈（広域）」、「虚血性心疾患（広域）」に含まれる事象

表 54 心障害関連の有害事象と脂質異常関連の有害事象の発現状況（二重盲検期間）

心障害関連の有害事象	脂質異常関連の有害事象							
	SA-307JG 試験				SA-309JG 試験			
	プラセボ群		本剤群		プラセボ群		本剤群	
	発現あり	発現なし	発現あり	発現なし	発現あり	発現なし	発現あり	発現なし
評価例数	7	35	8	33	2	30	6	57
発現あり	1 (14.3)	1 (2.9)	0	5 (15.2)	1 (50.0)	0	3 (50.0)	12 (21.1)
発現なし	6 (85.7)	34 (97.1)	8 (100.0)	28 (84.8)	1 (50.0)	30 (100.0)	3 (50.0)	45 (78.9)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、以下のように説明した。

脂質異常について、本剤の臨床試験における脂質異常関連の有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められず、認められた事象もすべて非重篤であり、本剤群で認められた総コレステロール濃度及びトリグリセリド濃度の NCI-CTCAE グレードの悪化は軽度から中等度であった。

また心障害について、本剤の臨床試験における心障害関連の有害事象はプラセボ群と比較して本剤群で多く、SA-309JG 試験では本剤群で重篤な有害事象が 3 例に認められたが、認められた重篤な有害事象と本剤との因果関係は否定されており、また脂質異常関連の有害事象と心障害関連の有害事象の発現に明確な関連は認められなかった。

したがって、臨床上問題となるような安全性上の懸念は示されていないと考えるものの、本剤群ではプラセボ群と比較して脂質異常に関連する事象の発現が多く、脂質代謝に関与している IL-6 シグナル阻害により脂質異常に関連する事象の発現が想定されることから、添付文書において脂質異常に関する注意喚起を行う。一方、心障害関連の有害事象について、本剤と因果関係のある重篤な心障害関連有害事象は発現しておらず、現時点では明確な安全性上の懸念が認められていない。そのため、添付文書において注意喚起する必要はないと考えるが、心障害関連の有害事象の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、心障害関連の事象は他の抗 IL-6R 抗体製剤において発現が認められ注意喚起されていること、及び本剤の臨床試験における症例は限られていることから、心障害関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.9 腸管穿孔関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤において腸管穿孔が注意喚起されていることから、本剤投与による腸管穿孔関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）において腸管穿孔関連の有害事象⁴¹⁾は認められなかった。また、腸管穿孔発現のリスク因子として NSAIDs の高用量での使用が報告されているが（臨床リウマチ 2013; 25: 159-63）、他の抗 IL-6R 抗体製剤の主な対象患者である関節リウマチ患者においては NSAIDs の使用頻度が高い一方（臨床リウマチ 2007; 19: 11-16）、NMOSD 患者では NSAIDs の使用頻度は関節リウマチ患者と比較して低いと考えられることから、NMOSD 患者では関節リウマチ患者よりリスクが低いと考えられる。以上より、添付文書での注意喚起を行う必要はないと考えるが、他の抗 IL-6R 抗体製剤では発現が認められており、IL-6

41) MedDRA SMQ「消化管の穿孔（狭域）」に含まれる事象

シグナル阻害作用から発現する可能性は否定できないと考えることから、腸管穿孔関連の有害事象の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、腸管穿孔関連の事象は他の抗 IL-6R 抗体製剤において発現が認められ注意喚起されていること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、腸管穿孔関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると考える。

7.R.2.10 間質性肺炎関連の有害事象について

機構は、他の抗 IL-6R 抗体製剤の添付文書において間質性肺炎に対する注意喚起が行われていることから、本剤投与による間質性肺炎関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）において間質性肺炎関連の有害事象⁴²⁾は認められなかった。また、他の抗 IL-6R 抗体製剤の主な対象患者である関節リウマチ患者では、疾患自体で間質性肺病変が認められること（短縮版 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き、日本呼吸器学会）、関節リウマチ治療の第一選択薬であるメトトレキサートは間質性肺炎のリスクを有することから、関節リウマチ患者では間質性肺炎を発現するリスクが高いと考えられる。一方、本剤の投与対象である NMOSD 患者では間質性肺病変が認められるとの報告は得られておらず、間質性肺炎のリスクは低いと考えられる。以上より、添付文書で注意喚起を行う必要はないと考えるが、間質性肺炎は他の抗 IL-6R 抗体製剤では発現が認められている事象であり発現する可能性は否定できないと考えることから、間質性肺炎関連の有害事象の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、間質性肺炎関連の事象は他の抗 IL-6R 抗体製剤において発現が認められ注意喚起されていること、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、間質性肺炎関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると考える。

7.R.2.11 悪性腫瘍関連の有害事象について

機構は、IL-6 経路が抗腫瘍反応に関与している可能性があることから（5.4 参照）、抗 IL-6R 抗体製剤の悪性腫瘍の発生状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 抗 IL-6R 抗体製剤のトシリズマブにおいて、中等度から重度の関節リウマチ患者を対象として実施した臨床試験及び現在実施中の臨床試験⁴³⁾の安全性データより、被験者集団全体では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を含む）の期間全体での発生率は、100 患者・年当たり 1.54 件（95%信頼区間：1.35-1.74）、36 カ月以上の長期間投与での発生率は 100 患者・年当たり 1.60 件（95%信頼区間：1.32-1.93）であり、より短期間の投与と比較して明らかに増加することはなかった。

42) MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」に含まれる事象

43) WA17822、WA17823、WA18063、WA18062、WA17824、WP18663、WA18695、WA18696、WA19924 試験

- トシリズマブの悪性腫瘍リスクについて、臨床試験⁴³⁾における非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発症例数と、一般集団で発現が予測される例数⁴⁴⁾の発生比⁴⁵⁾に統計学的有意差は認められなかったが、肺及び気管支における悪性腫瘍の発生比は 2.19 (95%信頼区間: 1.47-3.15)、子宮頸部における悪性腫瘍の発生比は 3.51 (95%信頼区間: 1.13-8.19) であり、一般集団で予測される症例数より高かった。この原因として、関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発生率を検討したメタアナリシスにおいて、関節リウマチ患者での肺癌の発生比は 1.63 (95%信頼区間: 1.43-1.87) と、関節リウマチ患者では一般集団より肺癌の発生率が高いと報告されていること (Arthritis Res Ther 2008; 10: R45)、臨床試験で認められた子宮頸部癌は南米及び東欧で主に認められたが、これらの地域では子宮頸部癌を早期にスクリーニングする体制が十分に整備されていないこと等が背景にあったものと考えられる。また、非黒色腫皮膚癌について、臨床試験⁴⁶⁾において主に認められた基底細胞癌及び扁平上皮癌の発生率は、100 患者・年当たり 0.20 件 (95%信頼区間: 0.15-0.27) 及び 0.09 件 (95%信頼区間: 0.05-0.14) であり、これらの臨床試験に主に登録されていた米国での一般集団の発生率⁴⁷⁾ (Adv Exp Med Biol 2014; 810: 120-40) と比較して高い傾向は認められなかった。
- 以上より、トシリズマブの投与を受けた関節リウマチ患者における悪性腫瘍のリスクが一般集団における悪性腫瘍のリスクを大きく上回ることを示唆する根拠はなく、免疫抑制に関連したがん原性リスクの可能性は低いと考えられる。

次に機構は、本剤投与による悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験) の二重盲検期間における悪性腫瘍関連の有害事象⁴⁸⁾の発現状況は表 55 のとおりであり、SA-309JG 試験の二重盲検期間において、本剤群で扁平上皮癌が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定され、本剤投与の中止及び休薬には至らなかった。プラセボ群との発現状況に差異は認められておらず、本剤との関連性は明確ではないことから添付文書での注意喚起は行わないものの、本剤の作用機序からは悪性腫瘍の発生リスクが増大する可能性を完全に否定することはできないことから、悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

表 55 悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況 (二重盲検期間)

	SA-307JG 試験		SA-309JG 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	42	41	32	63
すべての有害事象	2 (4.8)	0	0	1 (1.6)
重篤な有害事象	2 (4.8)	0	0	0
有害事象				
扁平上皮癌	0	0	0	1 (1.6)
肝癌	1 (2.4)	0	0	0
乳癌	1 (2.4)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

44) 米国国立癌研究所の SEER プログラムを用いて算出された、一般集団の悪性腫瘍の発生率に基づき予測される症例数。なお、SEER で集計されていない非黒色腫皮膚癌は除く。

45) 間接標準化法を用いて算出された、年齢と性別で調整された標準化発生比 (予測される悪性腫瘍件数に対する観察された悪性腫瘍件数の比)

46) WA17823、WA18063、WA18062、WA17824、WA18695、WA18696、WA19926、WA22762、NA25220 試験

47) 基底細胞癌: 100 患者・年当たり男性 0.92 件及び女性 0.49 件、扁平上皮癌: 100 患者・年当たり男性 0.36 件及び女性 0.15 件

48) MedDRA SMQ 「悪性腫瘍 (狭域)」に含まれる事象

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、他の抗 IL-6R 抗体製剤と同様に悪性腫瘍の発生リスクが増大する可能性を完全に否定することはできないこと、及び本剤の臨床試験における症例数は限られていることから、悪性腫瘍関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする免疫性中枢神経疾患であり、その疾患概念は、本剤の開発時期と一部重なる形で経時的に変化してきた。以前は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎からなる単相性疾患という概念として「Devic 病」と呼ばれていたが、2004 年に抗 AQP4 抗体が発見され（Lancet 2004; 364: 2106-12）、2006 年に NMO の診断基準が提唱された（Neurology 2006; 66: 1485-9）。その後、抗 AQP4 抗体陽性の患者の解析が進むにつれて、NMO の部分症と考えられる視神経炎や脊髄炎の単独例も多く、単独の脳病変例での抗 AQP4 抗体陽性の患者も認められることが明らかになった。また、病理学的な検討や動物モデルによる検討により、抗 AQP4 抗体が単なる疾患マーカーではなく中枢神経系への病原性をもつことが確定的となった。このことにより、抗 AQP4 抗体が陽性であれば同一の疾患概念に含まれると考えられるようになり、2007 年に抗 AQP4 抗体が関与するスペクトラムが定義され、NMOSD と命名された（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）。2015 年には、国際的パネルである International Panel for NMO Diagnosis により診断基準がさらに整備された結果、NMOSD が統一用語として定義され（Neurology 2015; 85: 177-89）、抗 AQP4 抗体という特異な自己抗体を生じ得る共通の病態を背景とする一群を広く包括する基準となった。現在、本邦においては 2015 年の基準が広く用いられている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。
- NMOSD の再発予防に対する治療薬として、2019 年 11 月にエクリズマブが本邦で承認された。エクリズマブはヒト補体である C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、補体 C5 の開裂を阻害することで、抗 AQP4 抗体を介した補体活性化によるアストロサイトの傷害を抑制すると考えられている。一方、本剤は IL-6R に対するヒト化モノクローナル抗体であり、IL-6 シグナル伝達を阻害することで、B 細胞による抗体産生や血液脳関門の透過性を抑制し、アストロサイトの傷害を抑制すると考えられている（3.R.1 参照）。
- 本剤とエクリズマブの臨床的位置付けの差異について、直接比較した臨床試験は実施されていないため検討には限界があるものの、いずれの製剤でも NMOSD の再発予防効果が認められており、本剤では IL-6 阻害作用に起因する感染症が、エクリズマブでは補体複合体産生阻害に起因する髄膜炎菌感染症が特に懸念すべき事象と考えられ、髄膜炎菌感染症の危険因子を持つ又はリスク管理が難しい患者では本剤が治療選択肢として考えられる。また、用法・用量について、エクリズマブは 2 週に 1 回静脈内投与する製剤である一方、本剤は 4 週に 1 回（投与開始 4 週までは 2 週に 1 回）皮下投与する製剤である。
- 以上より、本剤又はエクリズマブの位置付けに言及した診療ガイドラインはないものの、本剤とエクリズマブは、両製剤の安全性、利便性及び患者背景や患者の状態等に応じて選択されると考える。
- エクリズマブ以外の NMOSD の再発予防の標準治療として、経口副腎皮質ステロイド剤及びその他の免疫抑制療法（アザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチル等）の投与が推奨されている（多

発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)。しかしながら、多くの患者で再発を抑制できない場合があることや、再発が抑えられても副腎皮質ステロイド剤等の長期投与に伴う副作用が生じること等から、新たな治療選択肢が求められている。

- 今般、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）の二重盲検期間において、NMOSD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤は NMOSD 患者の再発予防に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム」とすることについて

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）では、2006 年の基準により NMO と診断又は 2007 年の基準により NMOSD と診断された患者を対象に実施されたこと、及び SA-307JG 試験では再発患者を対象に実施されていたことから、効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与対象を視神経脊髄炎スペクトラムとすることの適切性について、以下のように説明した。

- SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において、本剤の有効性及び安全性が示された（7.2.1 及び 7.2.2 参照）。
- 本邦で現在広く用いられている 2015 年の NMOSD の基準を満たす患者集団の大部分は、2006 年の NMO の基準又は 2007 年の NMOSD の基準に該当する。
- 2015 年の NMOSD の基準を満たし、かつ SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の選択基準に該当しない患者集団が一部存在する可能性があるものの、いずれも抗 AQP4 抗体陽性、又は抗 AQP4 抗体陰性で視神経炎や脊髄炎を有し、両試験の患者集団と同様の病態を呈すると考えられることから、両試験の患者集団と同様に本剤の有効性及び安全性が期待できると考える。

次に申請者は、初発患者も投与対象とすることの適切性について、以下のように説明した。

- SA-309JG試験ではスクリーニング前12カ月間に少なくとも1回（初発を含む）臨床的再発を発現した患者が対象とされ、再発患者だけでなく、初発患者も投与対象に含まれていた。SA-309JG試験において、初発患者及び再発患者での初回PDRの発現状況は表56、有害事象の発現状況は表57のとおりであり、初発患者の症例数が少ないため、比較には限界があるものの、初発患者と再発患者で明らかに異なる有効性の傾向は認められず、また安全性プロファイルも大きく異ならなかった。
- NMOSDは再発を繰り返す疾患であり、再発時の重症度が重度であることが多く、再発予防のための治療は、診断が確定した時点で速やかに開始することが望ましいこと、また再発予防自体が疾患の治療となると考えられることから、初発で診断された患者に対しても再発予防のための治療が必要と考える。
- 以上より、初発患者も投与対象とすることが適切であると考ええる。

表56 初発患者及び再発患者での初回PDRの発現状況 (SA-309JG試験、二重盲検期間)

	全体集団				抗AQP4抗体陽性				抗 AQP4 抗体陰性			
	初発患者		再発患者		初発患者		再発患者		初発患者		再発患者	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	4	7	28	56	4	5	19	36	0	2	9	20
PDR発現例数 (%)	1 (25.0)	3 (42.9)	15 (53.6)	16 (28.6)	1 (25.0)	1 (20.0)	12 (63.2)	8 (22.2)	0	2 (100)	3 (33.3)	8 (40.0)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.995 [0.090, 11.018]		0.417 [0.205, 0.851]		0.693 [0.043, 11.156]		0.236 [0.094, 0.594]		—		1.192 [0.298, 4.775]	

—：推定不能

a) 割付因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づく

表 57 初発患者及び再発患者での有害事象の発現状況 (SA-309JG 試験、二重盲検期間)

	初発患者		再発患者	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	4	7	28	56
すべての有害事象	2 (50.0)	5 (71.4)	22 (78.6)	53 (94.6)
死亡以外の重篤な有害事象	0	1 (14.3)	5 (17.9)	11 (19.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (3.6)	1 (1.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
主な有害事象				
尿路感染	0	0	8 (28.6)	11 (19.6)
上気道感染	2 (50.0)	1 (14.3)	4 (14.3)	9 (16.1)
そう痒症	0	1 (14.3)	0	5 (8.9)
頭痛	0	1 (14.3)	4 (14.3)	9 (16.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (14.3)	0	0
悪心	0	1 (14.3)	2 (7.1)	10 (17.9)
下痢	0	0	0	4 (7.1)
四肢痛	0	2 (28.6)	3 (10.7)	7 (12.5)
糖尿	0	1 (14.3)	0	0
注射に伴う反応	0	0	5 (17.9)	8 (14.3)
好中球減少症	0	0	1 (3.6)	4 (7.1)
低ナトリウム血症	0	0	1 (3.6)	0

発現例数（発現割合 (%)）

機構は、SA-307JG試験及びSA-309JG試験の主要評価項目は初回PDRまでの期間であり、本剤は再発予防を目的に使用される治療薬であると考え、及び国内の診療ガイドラインにおいても急性期治療と再発予防治療は区別して記載されており（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）、急性期治療と再発予防治療では治療の選択肢が異なることを踏まえ、本剤の効能・効果において、再発予防である旨を明記することの必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSDの障害は各発症（初発又は再発）後に蓄積され、二次的に進行していくことは稀であり、NMOSDは再発予防を通じて障害進行の抑制をすることが重要な疾患である。再発予防自体が疾患の治療となると考えられることから、本剤の申請効能・効果は「視神経脊髄炎スペクトラム」とした。
- 一方、本剤の承認申請後、エクリズマブが「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」に対して承認された状況を踏まえると、効能・効果の記載がエクリズマブと本剤と異なることは医療現場に混乱を与える可能性がある。
- したがって、本剤の効能・効果に「再発予防」を追加することが適切と考えるため、効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」に変更する。

機構は、本剤の効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」

とすることについて、以下の点を踏まえると問題はないと考える。

- SA-307JG試験及び SA-309JG試験の主要評価項目は「初回再発までの期間」であり、本剤は再発予防を目的に使用される治療薬であると考えること。
- 国内の診療ガイドラインにおいても、急性期治療と再発予防治療は区別して記載されており（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）、急性期治療と再発予防治療では治療の選択肢が異なることも踏まえると、「再発予防」である旨を記載することで医療現場においても本剤の使用目的が明確になると考えること。

7.R.4.2 抗 AQP4 抗体陰性の患者への投与について

機構は、抗AQP4抗体陰性の患者に対する本剤の有効性が臨床試験で明確になっていないことを踏まえ（7.R.1.1参照）、抗AQP4抗体陰性のNMOSDを本剤の効能・効果に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、抗AQP4抗体陰性のNMOSDにおいても本剤が治療選択肢の一つになり得ると考えることを説明した。

- NMOSDの再発は重い障害を残す可能性があるため、抗AQP4抗体検査結果に関わらず診断が確定した時点で速やかに治療を開始することが望ましいと考えられる。また、抗AQP4抗体検査結果が測定系や測定のタイミング等により偽陰性になり得るが、その後のNMOSDの再発予防に対する基本的な治療方針は同じであると考えられる。そのため、抗AQP4抗体陽性の患者のみに本剤の治療対象を限定することにより、抗AQP4抗体陰性の患者の治療機会が失われる可能性がある。
- 抗AQP4抗体陰性の患者及び当該患者における特定の背景因子を有する集団において、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG試験）の成績からは有効性が明確ではなく、本剤を投与することでベネフィットがリスクを上回るとは結論付けられなかったものの、抗AQP4抗体陰性の患者においても本剤投与ではプラセボと比較して再発時の重症PDRの被験者割合が低くなる可能性が示された（7.R.1.1参照）。また、安全性について抗AQP4抗体の陽性・陰性別で大きな違いが認められなかった（7.R.2.1参照）。
- 抗AQP4抗体依存的及び非依存的な病態のいずれにもIL-6が関与し、本剤の作用機序から有効性が期待できる（3.R.1参照）。
- 抗MOG抗体や抗AQP4抗体の陽性・陰性別における病態について、現時点では疾患概念を差別化するほどの情報は集積していないが、抗AQP4抗体陽性の患者のみを投与対象とする場合には、抗AQP4抗体が偽陰性の患者や抗AQP4抗体が陰性であっても抗MOG抗体が陽性で血清中IL-6濃度が高い患者等、本剤による治療効果が得られる可能性がある患者に対して、治療選択肢を狭めてしまう可能性があることが懸念される。

また、申請者は、医療現場に適切に情報提供するため添付文書において、抗AQP4抗体陰性の患者における本剤の使用経験は少なく、有効性を示すデータは限られている旨、及びこれらの患者に本剤を投与する場合には、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起した上で、本剤の投与対象として抗AQP4抗体陽性の患者に加えて抗AQP4抗体陰性の患者も含めることが適切であると考えたことを説明した。

機構は、以下のよう考える。

- 抗AQP4抗体陰性の患者への投与について、NMOSDの再発時の重篤性を考慮すると、抗AQP4抗体陰性の患者に本剤を用いることの医療上の必要性があるとする申請者の説明を否定するものではないが、以下の理由から、抗AQP4抗体陰性の患者に対して本剤を投与した際にリスクを上回るベネフィットを得られるか不明である。したがって、本剤の投与対象は原則として抗AQP4抗体陽性のNMOSDとすることが適切である。
- (1) SA-307JG試験及びSA-309JG試験において、抗AQP4抗体陽性の患者と抗AQP4抗体陰性の患者では本剤の有効性に異なる傾向が認められており、抗AQP4抗体陰性の患者での有効性は明らかになっていないこと。
- (2) 抗AQP4抗体陰性のNMOSDに対する本剤の作用機序が不明であること。
- なお、抗AQP4抗体陰性の患者を投与対象に含めることの可否については、専門協議における検討を踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）では基礎治療を行った上で本剤が投与されていたことから、単独投与も含めた用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）では、第Ⅰ相単回投与試験（CTD 5.3.3.1-1: SA-001JP 試験）及び第Ⅰ相反復投与試験（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験）における検討から、本剤 120 mg を 2 週間隔で 3 回投与した後、本剤 120 mg を 4 週間隔で投与することで本薬の血清中濃度が安定して維持され、IL-6 シグナルが継続して阻害されたことを踏まえ、当該用法・用量を設定した（6.R.4 参照）。
- NMOSD は失明等を伴う可能性のある不可逆性の疾患のため、血清中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させ、治療の早期から薬剤の効果を発揮させる必要があり、血清中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させるため、初回から 3 回目までの投与を 2 週間間隔とした。
- SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において、本剤の有効性が確認され、また安全性に大きな懸念は認められなかったこと（7.2 参照）、本剤の有効性に影響を与える特定の背景因子は認められなかったこと（7.R.1.3 参照）から、本剤の用法・用量を、本剤 120 mg を 2 週間隔で 3 回投与した後、4 週間隔で投与すると設定することは妥当であると考ええる。

次に、申請者は、単独投与も含めることの適切性について、以下のように説明した。

- SA-307JG 試験では基礎治療を行った上で本剤投与を行ったが、SA-309JG 試験では基礎治療を行わない設定とした。単独投与の SA-309JG 試験でプラセボとの比較により本剤の有効性は示されており、安全性において特段の懸念は認められなかった（7.2.2 参照）。また、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）において、日本人集団と外国人集団での結果に一貫性が認められたこと（7.R.1.2 参照）から、SA-309JG 試験の結果から日本人集団においても単独投与の有効性は期待でき、安全性に問題はないと考える。なお、日本人患者を SA-309JG 試験に組み入れなかったのは NMOSD は再発時に失明や死亡に至る可能性があり、基礎治療を行わないプラセボ群を設定した比較試験の実施は本邦では倫理的に困難であると判断し、実施可能性も考慮したためである。

- 本剤単独投与が行われる場合として、本剤が基礎治療薬（経口副腎皮質ステロイド剤等）と併用して投与開始されたが、基礎治療薬の副作用等により基礎治療薬のみが中止される場合や、基礎治療薬が無効のため基礎治療薬が中止された後に、本剤が単独で投与開始される場合が想定されるため、本邦における本剤単独での使用についての医療上の必要性はあると考えられる。
- 以上を踏まえ、単独投与も含めることは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

- SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において本剤の有効性が示され、安全性に大きな懸念は認められていないことから、本剤の用法・用量を、本剤 120 mg を 2 週間隔で 3 回投与した後、4 週間隔で投与すると設定することに問題はない。
- また、単独投与が実施された SA-309JG 試験において、本剤の有効性は示されており、安全性において特段の懸念は認められなかったことから、単独投与も含めることに問題はないと考えるが、用法・用量の適切性を含め、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 小児における用法・用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG試験）における小児の対象患者を12歳以上とした理由、及び12歳以上の小児における用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、SA-307JG 試験における対象患者を 12 歳以上の小児とした理由について、以下のように説明した。

- NMOSDの発症のピークは30歳代前半から40歳代前半であるが、発症は小児から高齢者まで多岐にわたること（Pediatrics 2008; 122: e1039-47、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 医学書院; 2017）、約4%の症例では小児期に発症すること（Neurology 2016; 86: 245-52）、小児NMOSD患者の年齢の中央値は10～14歳であること（Arch Neurol 2012; 69: 1039-43、Neurology 2008; 71: 93-100）が報告されている。
- 小児NMOSDの多くの臨床学的、神経画像的及び臨床検査学的特徴は成人のNMOSDと類似しており、成人の診断基準を小児に当てはめることは適切と考えられていること（Neurology 2015; 85: 177-89）、再発時には失明等の障害を残す可能性がある重篤な疾患であることから、小児患者を含め幅広い患者を対象に開発することが適切と考えた。
- 12歳以上としたことについて、12歳以上の小児では薬物消失過程が既に成熟していると考えられること、本邦における12歳の男児及び女児の平均体重はそれぞれ44.0 kg及び43.7 kgであるが（平成30年度学校保健統計調査. 文部科学省）、成人の関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP試験）において本剤120 mg群には42.3～72.5 kgの被験者が組み入れられ、被験者間の薬物動態に大きな差異は認められなかった。
- したがって、12歳以上の小児であれば成人と同じ用法・用量で同一の試験での評価が可能と判断し、SA-307JG試験の投与対象には12歳以上の小児も含めることとした。なお、欧州において12歳未満の小児における開発を計画中であり、2歳から12歳未満のNMOSD患者を対象とした臨床試験を実施予定である。

次に申請者は、12歳以上の小児における用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

- 薬物動態について、SA-307JG試験における18歳未満の平均血清中本薬濃度は18歳以上と比較して低

い傾向にあったものの、大きな差異は認められなかった（6.R.2参照）。また、SA-307JG試験及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG試験）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析から、小児患者の薬物動態は成人患者の薬物動態と類似していた（6.R.2参照）。

- 有効性について、SA-307JG試験における年齢別の初回PDRの発現状況は表58に示すとおりであり、18歳未満の症例数が少なく評価が困難であるものの、18歳未満の集団において本剤群でプラセボ群と比較して明らかに悪化する傾向は認められなかった。また、48週後までのPDRの無再発患者の割合 [95%信頼区間] は、18歳未満の集団においてプラセボ群で推定不能⁴⁹⁾、本剤群で75.00 [12.79, 96.05] %、18歳以上の集団においてプラセボ群で68.14 [49.72, 81.01] %、本剤群で90.59 [73.42, 96.89] %であった。なお、実際にSA-307JG試験に組み入れられた患者の最低年齢は13歳であったが、SA-307JG試験に組み入れられた被験者の体重の中央値 [最小値, 最大値] は、18歳未満で79.60 [47.5, 140.4] kg、18歳以上で58.00 [39.4, 103.0] kgであり、本邦における12歳の男児及び女児の平均体重を含んでいたこと、1歳の差異で生じる体重差による影響は個体間変動のばらつきの範囲に収まることが想定され、有効性、安全性及び薬物動態プロファイルに違いが認められる可能性は低いと考えることから、本剤の有効性は12歳以上の小児においても期待できると考える。

表 58 年齢別の初回 PDR の発現状況（SA-307JG 試験、二重盲検期間）

	全体集団				抗 AQP4 抗体陽性				抗 AQP4 抗体陰性			
	18 歳未満		18 歳以上		18 歳未満		18 歳以上		18 歳未満		18 歳以上	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	3	4	39	37	2	1	26	26	1	3	13	11
PDR 発現例数 (%)	1 (33.3)	1 (25.0)	17 (43.6)	7 (18.9)	1 (50.0)	0	11 (42.3)	3 (11.5)	0	1 (33.3)	6 (46.2)	4 (36.4)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	—		0.36 [0.15, 0.88]		—		0.22 [0.06, 0.82]		—		0.60 [0.17, 2.19]	

—：推定不能

a) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

- また安全性プロファイルについて、SA-307JG試験における年齢別の有害事象の発現状況は表59のとおりであり、18歳未満の症例数は限られるものの、年齢により本剤の安全性プロファイルが異なる傾向は認められず、小児患者に特有の有害事象の発現は認められなかった。

49) 48 週時点で治験を継続していた被験者がいなかったため推定不能とされた。

表 59 年齢別の有害事象の発現状況 (SA-307JG 試験、二重盲検期間)

	18 歳未満		18 歳以上	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	3	4	39	37
すべての有害事象	2 (66.7)	3 (75.0)	38 (97.4)	34 (91.9)
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	9 (23.1)	7 (18.9)
投与中止に至った有害事象	0	0	5 (12.8)	3 (8.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
主な有害事象				
上気道感染	1 (33.3)	0	5 (12.8)	10 (27.0)
爪感染	1 (33.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (33.3)	0	6 (15.4)	10 (27.0)
鼻炎	0	1 (25.0)	0	2 (5.4)
AST 増加	1 (33.3)	0	2 (5.1)	1 (2.7)
ALT 増加	1 (33.3)	0	1 (2.6)	1 (2.7)
ヘモグロビン減少	0	1 (25.0)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (25.0)	2 (5.1)	0
血清フェリチン減少	0	1 (25.0)	3 (7.7)	0
血中フィブリノゲン増加	1 (33.3)	0	0	0
リンパ球減少症	0	1 (25.0)	4 (10.3)	2 (5.4)
咳嗽	0	1 (25.0)	2 (5.1)	0
口腔咽頭痛	0	1 (25.0)	1 (2.6)	2 (5.4)
鼻出血	0	1 (25.0)	0	1 (2.7)
挫傷	0	1 (25.0)	0	0
頭痛	0	1 (25.0)	4 (10.3)	9 (24.3)
浮動性めまい	0	1 (25.0)	1 (2.6)	1 (2.7)
月経困難症	0	1 (25.0)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上を踏まえ、12歳以上の小児において成人と同様の用法・用量を設定することに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

- SA-307JG試験で小児集団と成人集団で薬物動態、有効性及び安全性に大きな差異は認められておらず、本邦における12歳の小児における体重の平均値はSA-307JG試験に組み入れられた被験者の範囲内であり体重別の有効性に大きな差異は認められていない (7.R.1.3参照)。また、NMOSDの病態は小児と成人で同様である。以上を踏まえると、小児において臨床試験と同程度の体重を示す患者であれば、成人と同様の用法・用量を設定することに問題はない。
- なお、12歳未満の小児患者においても、治療機会の提供が遅れることがないよう医療現場のニーズに応じて開発することが重要と考えるが、小児における用法・用量の適切性を含め、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.3 本剤の投与中止について

機構は、どのような場合に本剤の投与中止を考慮する必要があると考えられるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSDに対する本剤の治療目的は再発予防であり、永続的な神経学的損傷及び障害に至るおそれのある再発を防ぐために長期的かつ継続的な投与が必要であると考え。そのため、本剤を一定期間投与後に再発頻度の減少が認められる場合等、再発の抑制が達成されたと考えられる場合、次の再発を予防することに臨床的意義はあり、一律に本剤の投与を中止する必要はないと考える。
- 一方で、本剤投与中に再発が認められた患者は、本剤の投与前の再発の頻度や本剤投与中の再発時

期等を踏まえて、本剤の継続又は他の再発予防治療薬への切り替えが想定される。そのため、本剤投与中に再発が認められた患者において、本剤の投与前と比較して再発の頻度の増加が認められる等、本剤の効果が認められないと考えられる場合には、本剤を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で、本剤の投与中止が判断されることがあると考える。

- 以上を踏まえ、添付文書では、本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、本剤の有効性が得られていない場合には投与の中止を検討するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- NMOSDに対する本剤の治療目的は再発予防であり、再発の抑制が達成されたと考えられる場合、一律に本剤の投与を中止する必要はないとの考えに問題はない。
- 本剤投与中の患者において再発が認められた場合には、本剤を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で、本剤の投与中止を判断するとの考えに問題はなく、添付文書において注意喚起することは適切である。

7.R.6 自己投与について

機構は、自己投与又は医療従事者による投与により本剤の有効性及び安全性に差異が生じないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG試験）の非盲検継続投与期間中、自己投与に同意した日本人患者15例に医療従事者がその実施方法の説明を行い、その後治験実施施設において治験責任医師又は治験分担医師の監視下で患者又は介護者が自己投与を実施した。自己投与開始直前の24週間と自己投与開始後の24週間で自己投与による有効性及び安全性に差異がないか検討を行った。
- 有効性について、当該期間に対象となった患者における臨床的再発は、自己投与期間に1例1件にのみ認められた。データは限られていたものの、自己投与による再発頻度の明らかな悪化は認められなかった。
- 安全性について、医療従事者による投与期間と自己投与期間における有害事象の発現状況は表60のとおりであった。自己投与期間に重篤な有害事象としてインフルエンザが1例に発現したが、本剤との因果関係は否定された。そのほか、医療従事者による投与と自己投与とで安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。
- 以上より、自己投与による有効性及び安全性の観点での特段の懸念はないと考える。

表 60 医療従事者による投与期間と自己投与期間との有害事象の比較（SA-307JG 試験、日本人集団）

	医療従事者による 投与期間	自己 投与期間
評価例数	15	15
有害事象	10 (66.7)	13 (86.7)
重篤な有害事象	0	1 (6.7)
治験薬と関連のある有害事象	0	0
主な有害事象		
鼻咽頭炎	3 (20.0)	4 (26.7)
下痢	1 (6.7)	3 (20.0)
インフルエンザ	1 (6.7)	2 (13.3)
口腔ヘルペス	1 (6.7)	2 (13.3)
補体因子減少	0	2 (13.3)

発現例数（発現割合（％））

なお、申請者は、以下の理由から、添付文書において、「本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降は、その投与を基点とし、当初の投与間隔どおりに投与すること。」と注意喚起を行う予定であることを説明した。

- NMOSD の再発は重篤性が高く、本剤の投与が予定から遅れた場合には、両試験で有効性の示された血清中濃度を維持するために次回投与日を待たずに可能な限り速やかに投与する必要があると考えること。
- 投与忘れ等により本剤の投与が予定から遅れる場合が想定されるが、次回投与を待たずに投与した場合は、その投与を基点に当初の投与間隔通りに投与していくことで、良好な安全性プロファイルを示した血清中濃度を維持できると考えること。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、NMOSDは視力障害を呈し得る疾患であることに配慮し、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又はその介護者が理解し、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必要があると考える。また、機構は、患者向け資材を用いて医師により患者に適切な指導が行われるようにする必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、臨床試験に組み入れられた症例数が少なく本剤の安全性プロファイルが十分に検討されていないことから、感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症、血小板減少、過敏症、腸管穿孔、肝機能障害、心障害、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性について、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

なお申請者は、使用実態下における本剤の安全性を把握するため、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象に観察期間 2 年 6 カ月、予定症例数 300 例とする一般使用成績調査を実施予定であると説明している。

機構は、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NMOSD の再発予防に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は NMOSD 患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する有効性、効能・効果、小児における用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない
と考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年5月11日

申請品目

[販 売 名] エンスプリング皮下注 120 mg シリンジ
[一 般 名] サトラリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 8 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び効能・効果について

国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験)及び海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験)において、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での本剤の有効性が異なる傾向が示されていることから、抗 AQP4 抗体陰性の患者における本剤の有効性は明確になっていないと機構は考えた(審査報告(1) 7.R.1.1 参照)。また、効能・効果について、抗 AQP4 抗体陰性の患者での有効性は明らかになっておらず、抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD に対する本剤の作用機序が不明であることから、抗 AQP4 抗体陰性の患者に対して本剤を投与した際にリスクを上回るベネフィットを得られるか不明であるため、本剤の投与対象は原則として抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD とすることが適切であると機構は考えた(審査報告(1) 7.R.4 参照)。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- 抗 AQP4 抗体陰性の場合は NMOSD の詳細な発症機序は明らかになっていない上、抗 AQP4 抗体陽性の患者では副腎皮質ステロイド剤に対して難治性であり血漿浄化療法の有効性が高いが、抗 AQP4 抗体陰性の患者では副腎皮質ステロイド剤で一定の効果が認められること等、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別で、臨床症状は類似していても背景となる病態が異なると考えられる。
- 本剤の臨床試験成績から抗 AQP4 抗体陰性の患者に対する有効性は示されておらず、抗 AQP4 抗体陰性の患者に本剤を用いる意義はない。
- 抗 AQP4 抗体検査は医療現場でも確立された容易に測定可能な検査であり、結果が得られるまでもそれほど時間を要せず、複数回の測定も可能である。
- 多発性硬化症治療薬であるインターフェロンβ製剤を抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に使用した場合、むしろ症状が悪化することが報告されている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライ

ン 2017. 医学書院; 2017)。この事例を考えると、発症機序が明らかになっていない抗 AQP4 抗体陰性の患者に本剤を投与することにより、悪影響を及ぼす可能性について慎重に検討する必要がある。

以上を踏まえ機構は、添付文書の効能・効果に関連する注意の項に、以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

<効能・効果に関連する注意>

抗 AQP4 抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。

1.2 用法・用量について

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）において本剤の有効性が示され、安全性に大きな懸念は認められていないことから、本剤の用法・用量を、本剤 120 mg を 2 週間隔で 3 回投与した後、4 週間隔で投与すると設定することに問題はなく、また、単独投与が実施された SA-309JG 試験において、本剤の有効性は示されており、安全性において特段の懸念は認められなかったことから、単独投与も含めることに問題はないと機構は考えた（審査報告（1）7.R.5.1 参照）。また、第Ⅰ相反復投与試験（CTD 5.3.3.2-1: SA-105JP 試験）において本剤投与終了後 16 週までは sIL-6R 及び IL-6 の増加及び CRP の減少が認められていることから、本剤投与終了後においても IL-6 シグナル阻害が継続することについては、添付文書において注意喚起することが適切であると機構は考えた（審査報告（1）6.R.4 参照）。以上の機構の判断は専門委員に支持された。

小児における用法・用量について、SA-307JG 試験で小児集団と成人集団で薬物動態、有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、NMOSD の病態は小児と成人で同様であることから、小児において臨床試験と同程度の体重を示す患者であれば、成人と同様の用法・用量を設定することに問題はなく、用法・用量において、12 歳以上の小児に限定する必要はないと機構は考えた（審査報告（1）7.R.5.2 参照）。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備し、添付文書の用法・用量に関連する注意及び重要な基本的注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

<用法・用量に関連する注意>

小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否を検討すること。

<重要な基本的注意>

本剤は消失半減期が長く、投与中止後の本剤の血中からの消失は緩徐であり、その間 IL-6 シグナルの抑制効果が持続するため、感染症の発現等に注意すること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 61 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・感染症 ・好中球減少・白血球減少・無顆粒球症 ・血小板減少	・過敏症 ・肝機能障害 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・免疫原性 ・心障害 ・悪性腫瘍 ・腸管穿孔 ・間質性肺炎	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{a)}	・市販直後調査による情報提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と配布 ・患者向け資材の作成と配布

a) 継続中の SA307-JG 試験及び JN41468 試験⁵⁰⁾を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、NMOSD 患者を対象として、表 63 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 63 一般使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての患者
観察期間	登録されてから調査期間終了の 6 カ月前までの期間（最大 6 年間）
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、体重、再発状況、既往歴、合併症等） 前治療薬、併用薬 本剤の投与状況 有害事象 再発状況 抗薬物抗体の発現状況

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要があると考ええる。

1.4 継続中の臨床試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: SA-307JG 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: SA-309JG 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SA-307JG 試験のデータカットオフ日（2018 年 6 月 6 日）及び SA-309JG 試験のデータカットオフ日（2018 年 10 月 12 日）以降、2019 年 6 月 7 日までに収集された有害事象として、死亡に至った

50) SA307-JG 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

有害事象は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 64 のとおりであったことを説明し、これまでに得られた臨床試験における重篤な有害事象の発現状況（審査報告（1）7.2.1 及び 7.2.2 参照）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 64 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

試験名	内訳
SA-307JG 試験	肺炎*、子宮頸部上皮異形成、子宮平滑筋腫、白内障各 1 例
SA-309JG 試験	仙骨骨折・子宮平滑筋腫、肺炎、尿路感染、卵巣腺腫、子宮平滑筋腫各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	表 3	製容器	製容器

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

[用法・用量] 通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覽]

略語	英語	日本語
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX	Anion Exchange Chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン 4
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CD	Cluster of Differentiation	表面抗原分類
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CEC	Clinical Endpoint Committee	臨床主要評価判定委員会
CE-SDS	Capillary gel Electrophoresis with Sodium Dodecyl Sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Linear Clearance	線形クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive Protein	C 反応性蛋白質
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	Effective Concentration, 50%	50%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度スケール
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
E _{min}	Minimum Amount of Active Enzyme Observed in the <i>in vitro</i> System	－
EVA	Ethylene Vinyl Acetate	エチレン・酢酸ビニル
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ Receptor	Fcγ 受容体
FSS	Functional System Score	機能系スコア
GRP	Glucose-regulated Protein	グルコース調節蛋白質
HCP	Host Cell Protein	宿主細胞由来タンパク
IC ₅₀	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-6R	Interleukin-6 Receptor	インターロイキン 6 受容体
IndC ₅₀	Concentration of Inducer that Supports the Half Maximal Induction/Suppression	－
ITT	Intention to Treat	治療企図（解析）

k _a	Association Rate Constant	結合速度定数
k _d	Dissociation Rate Constant	解離速度定数
K _D	Dissociation Constant	解離定数
MCB	Master Cell Bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug	非ステロイド性抗炎症薬
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PDR	Protocol-defined Relapse	治験実施計画書で規定された再発
PPC	Post Process Cells	製造条件を超えて培養された細胞
PT	Preferred Term	基本語
Q	Inter-compartmental Clearance	コンパートメント間クリアランス
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
SEC	Size Exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	－
sIL-6R	Soluble Interleukin 6 Receptor	可溶性インターロイキン 6 受容体
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
TDAR	T-cell-dependent Antibody Response	T 細胞依存性抗体反応
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
V _c	Central Volume of Distribution	中心コンパートメント容積
V _p	Peripheral Volume of Distribution	末梢コンパートメント容積
WCB	Working Cell Bank	ワーキング・セル・バンク
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
アレムツズマブ	－	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
エクリズマブ	－	エクリズマブ（遺伝子組換え）
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
トシリズマブ	－	トシリズマブ（遺伝子組換え）
パニツムマブ	－	パニツムマブ（遺伝子組換え）
本剤	－	エンスプリング皮下注 120 mg シリンジ
本薬	－	サトラリズマブ（遺伝子組換え）
リツキシマブ	－	リツキシマブ（遺伝子組換え）

以上