

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

ヒト型抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体
サリルマブ（遺伝子組換え）製剤

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

KEVZARA® S. C. Injection

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	ケブザラ皮下注150mgシリンジ： 1製剤（1.14mL）中サリルマブ（遺伝子組換え）150mg ケブザラ皮下注200mgシリンジ： 1製剤（1.14mL）中サリルマブ（遺伝子組換え）200mg ケブザラ皮下注150mgオートインジェクター： 1製剤（1.14mL）中サリルマブ（遺伝子組換え）150mg ケブザラ皮下注200mgオートインジェクター： 1製剤（1.14mL）中サリルマブ（遺伝子組換え）200mg		
一般名	和名：サリルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Sarilumab（Genetical Recombination）（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日		シリンジ	オートインジェクター
	製造販売承認年月日	2017年9月27日	2017年9月27日
	薬価基準収載年月日	2017年11月22日	2018年11月28日
	販売開始年月日	2018年2月5日	2018年12月11日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：サノフィ株式会社 販売元：旭化成ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口 ケブザラ専用ダイヤル：0120-764-221 (9:00～17:45/土日祝・休業日を除く) 自己投与に関するお問い合わせ/24時間受付 医療関係者向けホームページ https://www.asahikasei-pharma.co.jp		

本 I F は 2020 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名 (命名法)…………… 4
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
 - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 9
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 9
 - (2) 電解質等の濃度…………… 9
 - (3) 熱量…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10

6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 11
 - (4) 容器の材質…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 12
3. 用法及び用量…………… 12
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 15
 - (2) 臨床薬理試験…………… 18
 - (3) 用量反応探索試験…………… 20
 - (4) 検証的試験…………… 20
 - 1) 有効性検証試験…………… 20
 - 2) 安全性試験…………… 45
 - (5) 患者・病態別試験…………… 48
 - (6) 治療的使用…………… 48
 - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 48
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 49
 - (7) その他…………… 49

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 50
2. 薬理作用…………… 50
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 50
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 50
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 56

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 57
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 57
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 57
 - (3) 中毒域…………… 58
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 58

2. 薬物速度論的パラメータ	59
(1) 解析方法	59
(2) 吸収速度定数	59
(3) 消失速度定数	59
(4) クリアランス	59
(5) 分布容積	59
(6) その他	59
3. 母集団（ポピュレーション）解析	60
(1) 解析方法	60
(2) パラメータ変動要因	60
4. 吸収	60
5. 分布	60
(1) 血液－脳関門通過性	60
(2) 血液－胎盤関門通過性	60
(3) 乳汁への移行性	61
(4) 髄液への移行性	61
(5) その他の組織への移行性	61
(6) 血漿蛋白結合率	61
6. 代謝	61
(1) 代謝部位及び代謝経路	61
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	61
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	61
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	61
7. 排泄	61
8. トランスポーターに関する情報	62
9. 透析等による除去率	62
10. 特定の背景を有する患者	62
11. その他	62

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	63
2. 禁忌内容とその理由	63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64
5. 重要な基本的注意とその理由	64
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
(1) 合併症・既往歴等のある患者	67
(2) 腎機能障害患者	69
(3) 肝機能障害患者	69
(4) 生殖能を有する者	69
(5) 妊婦	69
(6) 授乳婦	70
(7) 小児等	70
(8) 高齢者	70
7. 相互作用	70
(1) 併用禁忌とその理由	70
(2) 併用注意とその理由	70
8. 副作用	71

(1) 重大な副作用と初期症状	72
(2) その他の副作用	74
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	85
10. 過量投与	85
11. 適用上の注意	85
12. その他の注意	86
(1) 臨床使用に基づく情報	86
(2) 非臨床試験に基づく情報	86

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	87
(1) 薬効薬理試験	87
(2) 安全性薬理試験	87
(3) その他の薬理試験	87
2. 毒性試験	87
(1) 単回投与毒性試験	87
(2) 反復投与毒性試験	88
(3) 遺伝毒性試験	88
(4) がん原性試験	88
(5) 生殖発生毒性試験	88
(6) 局所刺激性試験	89
(7) その他の特殊毒性	89

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	90
2. 有効期間	90
3. 包装状態での貯法	90
4. 取扱い上の注意	90
5. 患者向け資材	90
6. 同一成分・同効薬	90
7. 国際誕生年月日	90
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	91
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
11. 再審査期間	91
12. 投薬期間制限に関する情報	91
13. 各種コード	92
14. 保険給付上の注意	92

XI. 文献

1. 引用文献	93
2. その他の参考文献	94

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	95
2. 海外における臨床支援情報	96

XIII. 備考

その他の関連資料	99
----------	----

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ケブザラ®皮下注（一般名：サリルマブ（遺伝子組換え）、以下「ケブザラ」）は、関節リウマチ（RA）患者に対する治療を目的として Sanofi 社及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.により共同開発されたヒト型抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体である。可溶性及び膜結合型 IL-6 受容体（IL-6R） α サブユニットに特異的に結合し、IL-6 の作用を抑制する。

RA 患者の滑液では IL-6 が高濃度に存在し、RA の特徴である病的炎症及び関節破壊の両方に重要な役割を果たしていると考えられている。IL-6 は、RA 患者の全身性炎症、滑膜炎、及び骨びらんにつながる T 細胞、B 細胞、単球、及び破骨細胞の関節局所への浸潤や活性化などの多様な生理的プロセスに関与している。ケブザラは、IL-6 の作用を抑制することによりその薬効を示すことが期待され、RA に対する治療薬として開発が進められた。

海外では、2017年1月にカナダ、同年5月に米国、6月に欧州で承認を取得した。

本邦では、海外臨床試験成績も活用した上で、2016年10月に新薬承認申請を行い、2017年9月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」の効能又は効果でケブザラ皮下注 150mg シリンジ・200mg シリンジ・150mg オートインジェクター・200mg オートインジェクターの製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. ケブザラ（一般名：サリルマブ（遺伝子組換え））は、可溶性及び膜結合型 IL-6 受容体 α サブユニットに特異的に結合するヒト IgG1のヒト型抗ヒト IL-6受容体モノクローナル抗体である。
（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）
2. ケブザラは、既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に対し、優れた有効性を示した。
（「V-5-(2)臨床薬理試験、V-5-(4)1有効性検証試験」の項参照）
3. 血清中サリルマブのトラフ濃度は、 16.1 ± 10.6 mg/L（150mg 皮下投与）、 30.5 ± 16.9 mg/L（200mg 皮下投与）であった。（反復投与24週後）
（「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
4. 国内における関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象症例325例中、副作用は217例（66.8%）に発現し、主な副作用は、鼻咽頭炎43例（13.2%）、好中球減少症40例（12.3%）、注射部位紅斑28例（8.6%）、口内炎17例（5.2%）等であった。（承認時）
（「VIII-8. 副作用」の項参照）
なお、重大な副作用は、感染症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、腸管穿孔、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肝機能障害である。
（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

1. ケブザラは、200mg・150mgがある。
それぞれに、オートインジェクターとシリンジの2種類のデバイスがあり、選択できる。
(「IV-1-(1)剤形の区別」の項参照)
2. オートインジェクターは注入ボタンがなく、皮膚に押しあてることで注射が可能である。
(「IV-1-(2)製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) ・患者向け資材 (自己注射ガイドブック) (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について [保医発 1121 第 11 号 平成 29 年 11 月 21 日、保 医発 1127 第 2 号 平成 30 年 11 月 27 日 (保医発 1130 第 1 号 平成 30 年 11 月 30 日 による改正 済)] (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 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】
重篤な感染症	悪性腫瘍	なし
腸管穿孔	免疫原性	
アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応		
間質性肺炎		
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		
血小板減少症		
肝機能障害		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（長期）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（長期）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスクの最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成と配布
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

KEVZARA® S.C. Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

サリルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sarilumab（Genetical Recombination）（JAN）
sarilumab（INN）

(3) ステム

免疫調節作用を有するヒト型モノクローナル抗体：-lumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFASYCQQ ANSFPTYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
```

II. 名称に関する項目

H 鎖

```

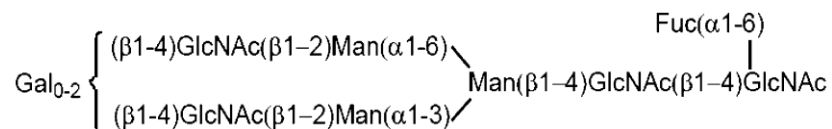
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASRFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG
ISWNSGRIGY ADSVKGRFTI SRDNAENSLF LQMNGLRAED TALYYCAKGR
DSFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

```

H 鎖 N296 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K446 : 部分的プロセッシング

L 鎖 C214-H 鎖 C219, H 鎖 C225-H 鎖 C225, H 鎖 C228-H 鎖 C228 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : サリルマブ ; C₆₃₈₈H₉₈₈₆N₁₇₁₈O₁₉₉₈S₄₄ (タンパク質部分、4 本鎖)

H 鎖 ; 分子式 C₂₁₇₂H₃₃₆₆N₅₈₆O₆₆₅S₁₆

L 鎖 ; 分子式 C₁₀₂₂H₁₅₈₁N₂₇₃O₃₃₄S₆

分子量 : サリルマブ ; 144,130.02

H 鎖 : 48,840.53

L 鎖 : 23,228.51

5. 化学名(命名法)又は本質

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SAR153191、REGN88

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに白濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法、他

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ、オートインジェクター）

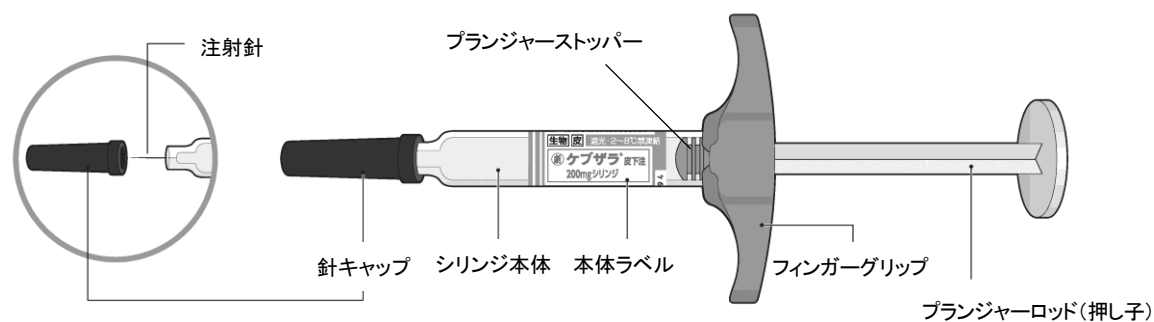
本剤は針付きのガラス製シリンジに薬液を充填・密封した使い捨てタイプのコンビネーション製品（プレフィルドシリンジ製剤及びオートインジェクター製剤）である。

規格：1 製剤（1.14mL）中にサリルマブ（遺伝子組換え）を 150mg 又は 200mg 含有

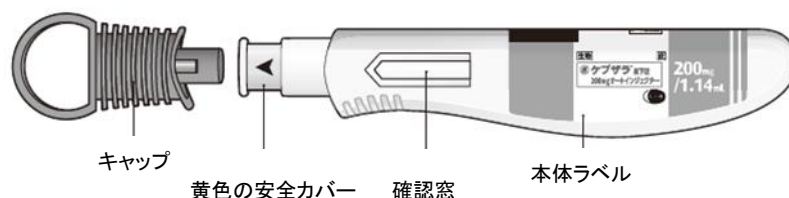
(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微黄色の澄明な液

（シリンジ）



（オートインジェクター）



図IV－1. 外観

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：ケブザラ皮下注 150mg シリンジ又はオートインジェクター；

1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

ケブザラ皮下注 200mg シリンジ又はオートインジェクター；

1.1～1.3（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-1. 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ケブザラ皮下注 150mg シリンジ	ケブザラ皮下注 150mg オートイ ンジェクター
成分		1 製剤 (1.14mL) 中の含量	
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	150mg	
添加剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	3.71mg ^{注2)}	
	L-アルギニン塩酸塩	8.94mg ^{注3)}	
	ポリソルベート 20	2.28mg	
	精製白糖	57mg	

販売名		ケブザラ皮下注 200mg シリンジ	ケブザラ皮下注 200mg オートイ ンジェクター
成分		1 製剤 (1.14mL) 中の含量	
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	200mg	
添加剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	3.71mg ^{注2)}	
	L-アルギニン塩酸塩	8.94mg ^{注3)}	
	ポリソルベート 20	2.28mg	
	精製白糖	57mg	

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

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

注3) L-アルギニン塩酸塩の分量を、L-アルギニンとしての量として示す。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

細胞バイオアッセイ法

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物、目的物質関連物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 箇月	ガラス製シリンジ (150mg、 200mg)	いずれの試験項目においても 36 箇月 まで規格内であった。
加速試験	—	—		純度の減少及び分子変化体の増加が 認められた。
苛酷試験	—	—		純度の減少、分子変化体の増加等の 変化が認められた。
光安定性試験	120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ²	—		光に不安定であった。 純度試験において、分子変化体の増 加が認められた。

試験項目：性状、pH、タンパク質濃度、純度試験 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「IV-1. 剤形」及び「IV-10-(4)容器の材質」の項参照

(2) 包装

ケブザラ皮下注150mg シリンジ：1.14mL×1シリンジ

ケブザラ皮下注200mg シリンジ：1.14mL×1シリンジ

ケブザラ皮下注150mg オートインジェクター：1.14mL×1本

ケブザラ皮下注200mg オートインジェクター：1.14mL×1本

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ケブザラ皮下注 150mg シリンジ・200mg シリンジ

シリンジ：無色ガラス

針：27G ステンレス

針キャップ：スチレンブタジエンエラストマー

プランジャーSTOPパー：ブROMOブチルエラストマー

プランジャーロッド（押し子）：ポリスチレン

フィンガーグリップ：ポリプロピレン

ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター・200mg オートインジェクター（シリンジの外側容器）

アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体（ABS）、ポリオキシメチレン（POM）、ステンレス鋼

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 [1.3 参照]

(解説)

本剤の臨床試験では、メトトレキサート (MTX) あるいは MTX 以外の DMARDs に効果不十分な中等度～重度の関節リウマチ患者を対象とし、MTX 併用下あるいは DMARDs 併用下又は単剤投与下における本剤の有効性及び安全性を評価した。本剤の適用に際しては、他の抗リウマチ薬での治療歴を確認し、既存治療で効果不十分な患者に投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内及び海外第 II/III 相プラセボ対象試験 (国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験 PartA 及び B) の試験結果に基づき設定した。

(「V-5-(4)1)有効性検証試験」の項参照)

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。

[8.10、8.11、9.1.7、9.3、11.1.2、11.1.6 参照]

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.3 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

(解説)

7.1 本剤の臨床試験において、好中球数減少、血小板数減少、及び ALT 上昇が報告されている。既存の IL-6 阻害剤における安全性情報によりこれら臨床検査値の異常変動が予想されたことから、本剤の臨床試験においては、異常変動のグレードに基づく基準により本剤の休薬・減量を可能とした。「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項も参照すること。

<参考>

海外長期投与試験¹⁾において、治験実施計画書に従って、臨床検査値の異常 (ANC $\geq 0.5 \sim 1.0$ Giga/L で感染症の併発なし、血小板数 $\geq 50 \sim 100$ Giga/L で出血性事象の併発なし、又は ALT $\geq 3 \sim 5 \times$ ULN) により、治験責任医師がサリルマブの用法・用量を 150mg q2w に減量した患者では、検査値異常が改善する傾向が認められた。

1.48 Dose reduction analyses in LTS11210

1.48.5 Summary of absolute neutrophil count by maximum grade for patients whose dose was either 200mg q2w or 150mg qw->200mg q2w prior to dose reduction and reason for dose reduction was neutrophil count decrease^a

Absolute neutrophil count (ANC)	Prior to dose reduction ^b (N=175)	1 month after dose reduction ^c (N=121)	3 months after dose reduction ^d (N=146)	6 months after dose reduction ^e (N=131)
>LLN	6 (3.4%)	42 (34.7%)	68 (46.6%)	63 (48.1%)
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - LLN	23 (13.1%)	26 (21.5%)	21 (14.4%)	21 (16.0%)
Grade 2: $\geq 1.0 - 1.5$ Giga/L	51 (29.1%)	33 (27.3%)	39 (26.7%)	39 (29.8%)
Grade 3: $\geq 0.5 - 1.0$ Giga/L	95 (54.3%)	17 (14.0%)	17 (11.6%)	8 (6.1%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	0	3 (2.5%)	1 (0.7%)	0

1.48 Dose reduction analyses in LTS11210

1.48.6 Summary of ALT by maximum grade for patients whose dose was either 200 mg q2w or 150 mg qw->200 mg q2w prior to dose reduction and reason for dose reduction was ALT increase^a

ALT	Prior to dose reduction ^b (N=61)	1 month after dose reduction ^c (N=34)	3 months after dose reduction ^d (N=46)	6 months after dose reduction ^e (N=46)
\leq ULN	1 (1.6%)	6 (17.6%)	13 (28.3%)	16 (34.8%)
> 1 and $\leq 1.5 \times$ ULN	1 (1.6%)	8 (23.5%)	12 (26.1%)	11 (23.9%)
> 1.5 and $\leq 3 \times$ ULN	7 (11.5%)	12 (35.3%)	20 (43.5%)	17 (37.0%)
> 3 and $\leq 5 \times$ ULN	50 (82.0%)	7 (20.6%)	1 (2.2%)	2 (4.3%)
> 5 and $\leq 10 \times$ ULN	2 (3.3%)	1 (2.9%)	0	0
> 10 and $\leq 20 \times$ ULN	0	0	0	0
> 20 \times ULN	0	0	0	0

7.2 一般に抗リウマチ薬の多くは効果発現まで 2~3 ヶ月を要し、関節リウマチ (RA) 管理に関するガイドラインでは、RA の不可逆的な関節破壊の進行を抑制するために、速やかに臨床的寛解又は暫定的に低疾患活動性の状態に到達させる事を治療目標に、3 ヶ月単位を目処とした治療サイクルが推奨されている。

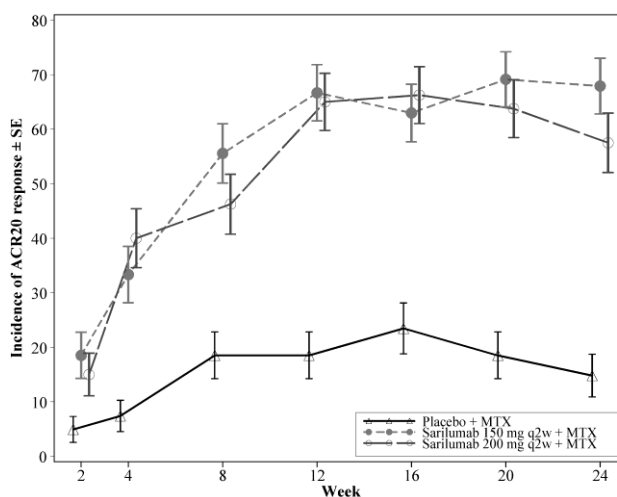
本剤の効果は投与開始から 12 週までには得られている。12 週までに治療効果が得られない場合、現行治療の継続について再考すること。

V. 治療に関する項目

<参考>

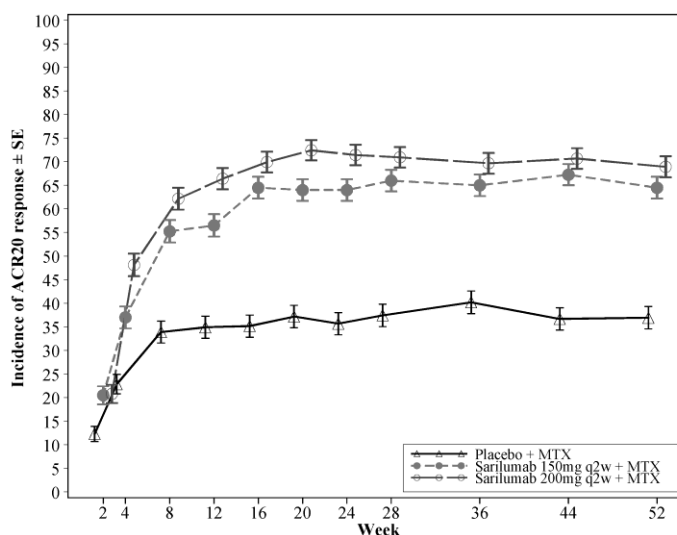
国内第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験²⁾において、ACR20改善率は本剤投与開始後2週～12週にかけて急速に上昇し、治験期間を通して効果が持続した(図V-1)。

海外第Ⅲ相臨床試験^{3,4)}においても本剤の治療効果は2週目から認められ、この効果は52週目まで持続した(図V-2)。



△ : プラセボ群、● : 150mg 群、○ : 200mg 群

図V-1. 各評価時点でのACR20改善率(国内プラセボ対照試験:メトトレキサート併用)



△ : プラセボ群、● : 150mg 群、○ : 200mg 群

図V-2. 各評価時点でのACR20改善率(海外プラセボ対照試験)

7.3 本剤承認時においてその他の抗リウマチ生物製剤との併用は検討されておらず、その有効性及び安全性は確立されていないことから、他の抗リウマチ生物製剤との併用は避けること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の薬物動態、有効性及び安全性は、下記の臨床データパッケージ（表）に示す評価資料とした 9 試験及び参考資料とした 15 試験に基づき評価された。

日本人又は外国人関節リウマチ（RA）患者を対象として実施した臨床第 I 相試験 4 試験、外国人 RA 患者を対象としてメトトレキサート（MTX）併用下に実施した臨床第 II 相試験 1 試験、日本人 RA 患者を対象に MTX 併用下に実施した臨床第 II/III 相試験 1 試験、日本人 RA 患者を対象に疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下又は単剤投与下に実施した臨床第 III 相試験 1 試験、外国人 RA 患者を対象に DMARDs あるいは MTX 併用下に実施した第 III 相試験 2 試験の計 9 試験を評価資料とした。

また、外国人健康男子又は RA 患者を対象とした海外臨床第 I 相試験 6 試験、MTX 併用下に RA 患者を対象とした海外臨床第 II 相試験 1 試験、RA 患者を対象として MTX、DMARDs 併用下又は単剤投与下に実施した海外臨床第 III 相試験 6 試験、さらに、強直性脊椎炎患者を対象とした海外臨床第 II 相試験 2 試験の計 15 試験を参考資料とした。

表 V-1. 臨床データパッケージ

<評価資料>

実施地域	試験番号	試験の Phase	対象	試験デザイン	例数	概要（試験目的）
日本	PDY14191	I	RA 患者	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与試験	本剤 150mg：15 例 トシリズマブ 162mg：15 例	単剤療法にて本剤又はトシリズマブを単回皮下投与したときの安全性と忍容性の検討
	TDU13402	I	RA 患者	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、連続コホート用量漸増試験	本剤 50mg：6 例 100mg：6 例 200mg：6 例 プラセボ：6 例	本剤を単回皮下投与したときの安全性と忍容性の検討
海外	PKM12058	I	RA 患者	ランダム化、多施設共同、単盲検、単回皮下投与、非プラセボ対照、並行群間試験	32 例	製造工程、細胞株、処方及び濃度が異なるサリルマブ製剤 200mg を単回皮下投与したときの安全性と忍容性の検討
	6R88-RA-1309	I	RA 患者	ランダム化多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験	本剤 150 mg：26 例 200 mg：26 例 トシリズマブ 4mg/kg：25 例 8mg/kg：24 例	MTX 併用下での本剤単回皮下投与後又はトシリズマブ単回静脈内投与後の薬力学（ANC、CRP、IL-6 及び sIL-6R α ）の検討
日本	EFC14059	II/III	MTX に効果不十分な RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（24 週間）、並行群間	本剤 150mg q2w：81 例 200mg q2w：80 例 プラセボ：82 例	MTX 併用下での本剤の有効性と安全性の検討
	LTS13618	III	併用療法：MTX 以外の DMARDs に効果不十分な RA 患者 単剤療法：MTX に不耐、不適切又は効果不十分な RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検	併用療法 本剤 150mg q2w：15 例 200mg q2w：15 例 単剤療法 本剤 150mg q2w：30 例 200mg q2w：31 例	MTX 以外の DMARDs 併用下での本剤皮下投与又は本剤単剤療法時の長期安全性の検討

V. 治療に関する項目

実施地域	試験番号	試験のPhase	対象	試験デザイン	例数	概要（試験目的）
海外	EFC11072 PartA	II	MTX に効果不十分な RA 患者	多施設共同、用量設定、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	本剤 100mg q2w: 51 例、 150mg q2w: 51 例、 200mg q2w: 52 例、 100mg qw: 50 例、 150mg qw: 50 例 プラセボ: 52 例	MTX 併用下での本剤皮下投与の有効性の検討（12 週間）並びに本剤の至適用量・用法の特定
	EFC11072 PartB	III	MTX に効果不十分な RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	<コホート 2> 本剤 150mg q2w : 400 例 200mg q2w : 399 例 プラセボ : 398 例	MTX 併用下での本剤皮下投与の有効性と安全性の検討
	EFC10832	III	TNF- α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	本剤 150mg q2w : 181 例 200mg q2w : 184 例 プラセボ : 181 例	DMARDs 併用下での本剤皮下投与の有効性と安全性の検討

RA：関節リウマチ、MTX：メトトレキサート、DMARDs：疾患修飾性抗リウマチ薬、q2w：2週間に1回、qw：週1回、ANC：好中球絶対数、CRP：C反応性たん白、sIL-6R α ：可溶性IL-6受容体

<参考資料>

実施地域	試験番号	試験のPhase	対象	試験デザイン	例数	概要（試験目的）
海外	TDU11373	I	健康男性被験者	ランダム化、二重盲検、並行デザイン試験	53 例	製造工程及び処方が異なるサリルマブ製剤について、異なるサリルマブ濃度及び用量（100mg、150mg、200mg）を単回皮下投与したときの忍容性の検討
	INT12684	I	RA 患者	多施設共同、非盲検、単一投与順序、2期、2剤、非ランダム化	19 例	シンバスタチン 40mg 単回経口投与の薬物動態に対する本剤 200 mg の単回皮下投与の影響の検討
	TDU10808/6 R88-RA-0703	I	RA 患者	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増試験	7 例	MTX 併用下で本剤 0.6 又は 2.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性の検討
	TDU10809/6 R88-RA-0801	I	RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増試験	本剤 50mg: 4 例、 100mg: 4 例 200mg: 4 例 プラセボ: 3 例	MTX 併用下で本剤を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性の検討
	TDR10805/6 R88-RA-0802	I	RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復用量漸増、並行群間試験	本剤 50mg qw: 8 例、 100mg q2w: 8 例、 100mg qw: 8 例、 200mgq2w: 7 例、 150mg qw: 8 例、 150mg q2w: 8 例、 プラセボ: 13 例	MTX 併用下で本剤を皮下投与したときの安全性及び忍容性の検討

V. 治療に関する項目

実施地域	試験番号	試験のPhase	対象	試験デザイン	例数	概要（試験目的）
海外	ACT10804/ 6R88-RA- 0803	I	RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回投与試験	本剤 50 mg、100 mg、200 mg、プラセボ、各 8 例	MTX 併用下で本剤単回皮下投与したときの生物学的効果のプラセボとの比較検討
	ACT11575	II	2 剤までの TNF- α 阻害薬が奏効しなかった RA 患者	多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照	本剤 150mg qw : 7 例、ゴリムマブ 50mg q4w : 5 例、プラセボ 4 例	MTX 併用下での本剤の有効性の検討
	DRI11073	II	強直性脊椎炎患者	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間	本剤 100 mg qw : 52 例、150 mg qw : 49 例、100 mg q2w : 49 例、150 mg q2w : 51 例、200 mg q2w : 49 例、プラセボ : 50 例	投与 12 週時の本剤皮下投与の有効性の評価、至適用量・用法の検討
	LTS11298	II	強直性脊椎炎患者	多施設共同、非盲検、長期	223 例	本剤 150mg qw 皮下投与の長期安全性の検討
	SFY13370	III	TNF- α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	本剤 150mg q2w : 49 例、200mg q2w : 51 例、トシリズマブ 4mg/kg q4w : 102 例	DMARDs 併用下での本剤皮下投与及びトシリズマブの安全性の比較検討
	EFC13752	III	DMARDs に効果不十分又は不耐の RA 患者	多施設共同、国際共同、非盲検、ランダム化、並行群間	本剤 150 mg q2w : 65 例、200 mg q2w : 67 例	本剤単剤皮下投与の免疫原性及び安全性の検討
	EFC14092	III	MTX に不耐、不適切又は効果不十分な RA 患者	多施設共同、ランダム化、並行群間、ダブルダミー、二重盲検、実薬対照	本剤 200mg q2w : 184 例、アダリムマブ 40mg q2w : 184 例	投与 24 週時の本剤単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性の検証
	LTS11210	III	RA 患者	多施設共同、国際共同、非盲検、非対照、長期	本剤単剤 : 88 例、本剤 + DMARDs : 1910 例	本剤皮下投与（150mg qw、150mg q2w、200mg q2w）の長期安全性の検討
	MSC12665	III	DMARDs による治療を受けている RA 患者	多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間（12 週間）、継続投与 : 非盲検（1 年間）	本剤 <AI> 150mg q2w : 56 例、200mg q2w : 52 例、<PFS> 150mg q2w : 53 例、200mg q2w : 56 例	本剤皮下投与における AI（オートインジェクター）及び PFS（プレフィルドシリンジ）の有用性の検討
	EFC11574	III	MTX 併用下でアダリムマブに効果不十分な RA 患者	多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	<二重盲検投与期> 本剤 150mg q2w : 13 例、200mg q2w : 13 例、エタネルセプト 50mg qw : 17 例	投与 24 週時の MTX 併用下での本剤のエタネルセプトに対する優越性の検証

RA : 関節リウマチ、MTX : メトトレキサート、DMARDs : 疾患修飾性抗リウマチ薬、q2w : 2 週間に 1 回、qw : 週 1 回

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人関節リウマチ患者を対象とした単剤投与下の単回投与による臨床薬理試験 (PDY14191 試験)⁵⁾

日本人関節リウマチ (RA) 患者*) 30例を対象とし、サリルマブ150mg (本剤群: 15例) 又はトシリズマブ162mg (トシリズマブ群: 15例) を単回皮下投与して、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。

*) : 米国リウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ分類基準 (2010) に従い RA と診断され、生物学的製剤の単剤療法の適格者である日本人の成人患者

有害事象の発現率は、本剤群46.7% (7/15例)、トシリズマブ群26.7% (4/15例) であり、本剤群では好中球数減少/好中球減少症の発現により、有害事象の発現率が高かった。いずれかの群で2例以上発現した有害事象は、好中球数減少 (本剤群13.3% [2/15例]、トシリズマブ群0%[0/15例]) 及び咽頭炎 (本剤群6.7% [1/15例]、トシリズマブ群13.3%[2/15例]) であった。重篤な有害事象は、本剤群で1例 (好中球数減少) 報告され、死亡例の報告はなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤群及びトシリズマブ群ともに26.7% (4/15例) であった。

本剤群で好中球数減少の頻度は高かったが、好中球数の減少は一過性であり、感染症の併発は認められず、両群の安全性プロファイルは概して類似していた。

本剤150mg を単回皮下投与したときの薬物動態については、「VII. 薬物動態に関する項目-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。

なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

2) 日本人関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用下の単回投与による第 I 相臨床試験 (TDU13402 試験)⁶⁾

日本人関節リウマチ (RA) 患者*) 24例を対象として、メトトレキサート併用投与下にプラセボ又はサリルマブ (本剤) 50、100 及び200 mg の3用量を用量漸増にて単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。24例を3コホートにランダム化割付けし、各コホートで6例に本剤50mg、100mg、200 mg をそれぞれ投与し、2例にプラセボを投与した。

*) : 米国リウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ分類基準 (2010 年) に基づき RA と診断されており、罹病期間が3 ヶ月以上である20 歳以上65 歳以下の日本人患者 (男性又は女性)。スクリーニング来院前に MTX を8 週間以上投与されており、このうちスクリーニング来院前少なくとも4週間は MTX が一定用量 (6~16 mg/週) で継続治療を受けている患者

有害事象の発現率は、本剤50 mg 群66.7% (4/6例)、100 mg 群66.7% (4/6例)、200 mg 群100% (6/6例) 及びプラセボ群100% (6/6例) であった。

グレード2以上の好中球減少症が、本剤群の61.1 % (11 /18 例) に認められ、グレード3 (4例) 及びグレード4 (1例) の好中球減少症例に感染症は認めなかった。好中球減少症の他に多く報告された有害事象は、感染症 (本剤100 mg 群1例[口腔ヘルペス1例]、200 mg 群4例 [咽頭炎2例、気管支炎1例、胃腸炎1例]、プラセボ群2例[膀胱炎1例、鼻咽頭炎1例]) であった。重篤な有害事象は、本剤50 mg 群で1例 (好中球減少症) 報告された。死亡例及び投与中止に至った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できない有害事象の発現率は、本剤50 mg 群50.0% (3/6例)、100 mg 群50.0% (3/6例)、200 mg 群100% (6/6例)

V. 治療に関する項目

及びプラセボ群50% (3/6例) であった。

本剤200mg を単回皮下投与したときの薬物動態については、「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。

なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

3) 外国人関節リウマチ患者を対象としたシンバスタチンの薬物動態に対するサリルマブの影響を検討する臨床薬理試験 (INT12684 試験)^{7,8)}

外国人関節リウマチ (RA) 患者*) 19 例 (薬物動態[PK]解析対象: 17 例) を対象として、CYP3A4 の基質であるシンバスタチンの PK に対するサリルマブ (本剤) 単回皮下投与の影響、安全性及び有効性 (探索的) を検討した。

*) : 米国リウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ分類基準 (2010年) に基づき RA と診断されており、罹病期間が3 ヶ月以上である18 歳以上75 歳以下の活動性 RA 患者(男性又は女性)

シンバスタチン40 mg を単回経口投与し、休薬期間後、本剤200 mg を単回皮下投与し、1週間後にシンバスタチン40 mg を単回経口投与した。本剤投与1週間後にシンバスタチンを投与したところ、シンバスタチン及びシンバスタチン酸 (シンバスタチンの代謝物) の曝露量 (AUC) は、シンバスタチン単剤投与に比べて、それぞれ45%及び36% 減少した。

PK の詳細については、「VII-1-(4)食事・併用薬の影響」の項参照。

最も多く認められた有害事象は好中球減少症 (シンバスタチン単剤投与: 0 例[0%]、本剤単剤投与: 4 例[21.1%]、本剤投与後シンバスタチン投与: 1 例[5.3%]) であった。重篤な有害事象、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

外国人関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与によるプラセボ対照第Ⅱ相二重盲検比較試験 (EFC11072 試験 Part A) ⁹⁾

目的:

主要目的:

Week 12 での活動性関節リウマチ (RA) の徴候及び症状の軽減に対するメトトレキサート (MTX) 併用下でのサリルマブの有効性の評価、また、サリルマブの至適用量・用法の検討

副次目的:

- ・ MTX 併用下でサリルマブを投与したときの安全性の評価
- ・ MTX 併用下でサリルマブを投与したときの薬物動態の評価

探索的目的:

予測バイオマーカー開発のために将来的に使用するDNA、RNA及びその他のバイオマーカーの収集

試験デザイン: ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間

対象: MTX による治療に効果不十分な活動性 RA 患者

主な選択基準:

1. 米国リウマチ学会 (ACR) の関節リウマチ分類基準 (1987 年) に基づき RA と診断され、罹病期間が 3 ヶ月以上の患者
 2. 以下の通り定義される活動性RA患者
 - ・ 圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上
 - ・ 高感度 C 反応性たん白 (hs-CRP) >10mg/L
 - ・ ベースライン前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング前に 6 週間以上にわたり一定用量の MTX (10~25mg/週) で継続治療されている患者
-

主な除外基準

1. 年齢が18歳未満又は75歳を超える患者
 2. MTX以外のDMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬) をスクリーニング前4又は12 週間 (DMARDsの種類による) 以内に投与された患者
 3. 過去に腫瘍壊死因子 (TNF- α) 阻害薬又は他の生物学的製剤が無効であった患者
 4. RA治療のために過去3ヵ月以内に生物学的製剤の投与を受けた又は投与を受けている患者
 5. スクリーニング前4週間以内に糖質コルチコイドを非経口投与又は関節内投与された患者
 6. ベースライン前4週間以内にプレドニゾン又は同等の薬剤を10mg/日を上回る用量あるいは用量を変更して経口投与された患者
-

試験方法:

- ・ 本試験の適格患者は、Day 1に以下のいずれかの投与群にランダム化された。
 - ・ プラセボ群
 - ・ サリルマブ100mg q2w群
 - ・ サリルマブ150mg q2w群
 - ・ サリルマブ200mg q2w群
 - ・ サリルマブ100mg qw群
 - ・ サリルマブ150mg qw群
- ・ プラセボ群の患者には、プラセボを腹部に週1回皮下投与 (qw) した。
- ・ サリルマブ 100mg q2w (2週間に1回投与) 群、150mg q2w群及び200mg q2w群の患者には、各投与量 (100mg、150 mg又は200 mg) 及びプラセボを交互に2週ごとに1回腹部に皮下投与した。
- ・ サリルマブ100mg qw群及びサリルマブ150mg qw群の患者には、各投与量 (100mgあるいは150 mg) を腹部に週1回皮下投与した。

試験期間 (投与及び観察期間):

1. 投与期間:12 週間

2. 観察期間:最長 22 週間(スクリーニング期間:最長 4 週間、二重盲検法による投与期間:12 週間、追跡調査期間:6 週間)

V. 治療に関する項目

評価項目

主要評価項目：

<有効性>

- ・投与 12 週後の ACR20 改善率

副次評価項目：

<有効性>

- ・投与 12 週後の ACR50、ACR70 改善率
- ・投与 12 週後の ACR コアセット 7 項目のベースラインからの変化量
- ・投与 12 週後の Disease Activity Score 28 (DAS28) のベースラインからの変化量
- ・投与 12 週後の DAS28 寛解率
- ・投与 12 週後の EULAR 反応
- ・投与 12 週後の ACR-N

<安全性>

重篤な有害事象 (SAE)、有害事象 (AEPM：事前に定義したモニタリングを要する有害事象 [好中球減少症、血小板減少症、薬物性肝障害、日和見感染等] を含む)、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 (ECG)

<薬物動態及び薬力学>

血清中サリルマブ濃度を測定し、探索的ポピュレーションPKモデルを構築した。薬剤曝露パラメータの測定値及びモデル予測値と有効性及び安全性(好中球数、CRP、ACR20、ACR50、ACR70及びDAS28)との関連性について評価した。

統計手法：

解析対象集団：

- ・有効性解析は、intent-to-treat (ITT) 集団を対象に実施した。ITT 集団は、同意が得られ、ランダム化されたすべての患者とした。
- ・安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者とした。

主要評価項目：

<有効性>

有効性の主要評価項目は、Week 12 の ACR20 改善率とした。主要仮説は、有効性の主要評価項目について検討したサリルマブの用量範囲のうち少なくとも 1 用量でプラセボとの差が認められることとした。

有効性の主要評価項目は、生物学的製剤の使用歴及び地域を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって解析を行った。サリルマブの各用量群とプラセボ群との間で ACR20 改善率についてそれぞれ対比較を行った。サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対するオッズ比の Mantel-Haenszel 推定値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した。サリルマブの各用量の検定で生じる多重性は Hommel の手順に従って調整した。

副次評価項目：

<有効性>

有効性の副次評価項目のうちカテゴリカル変数については、有効性の主要評価項目と同じ手法で解析した。ACR コアセットの各項目などの連続変数については、ベースラインからの変化量をベースライン値、投与群、地域及び生物学的製剤の使用歴を含む共分散分析 (ANCOVA) モデルによって解析した。サリルマブの各用量群とプラセボ群との差の 95%CI を同モデルから算出した。ACR-N は、投与群、地域及び生物学的製剤の使用歴を含む ANOVA モデルによって解析した。サリルマブの各用量群とプラセボ群との差の 95%CI も同モデルにより算出した。

<安全性>

安全性解析対象集団を用いて記述的に解析した。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。複数の投与方法を使用した場合は、保守的に、投与された最低用量の薬剤群で認められた事象として解析した。

試験成績：

<対象集団>

ランダム化された RA 患者 306 例 (サリルマブ 100 mg q2w 群 51 例、150 mg q2w 群 51 例、200 mg q2w 群 52 例、100 mg qw 群 50 例、150 mg qw 群 50 例、プラセボ群 52 例) 全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

ランダム化された患者のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者 305 例 (100 mg q2w 群 51 例、150 mg q2w 群 52 例、200 mg q2w 群 51 例、100 mg qw 群 50 例、150 mg qw 群 50 例、プラセボ群 51 例) が、安全性解析対象集団⁾とされた。

⁾：治験薬が投与されなかった 200 mg q2w 群 1 例が除外された。また、プラセボ群 1 例において一過的に本剤 150 mg が 2 週間隔で投与されたため、当該患者は安全性解析対象集団では 150 mg q2w 群とされた。

ITT 集団全例の年齢の中央値は 54.0 歳 (範囲：19~74 歳)、女性が 79.4%、白人が 93.8%であった。体重の中央値は 74.1 kg (範囲：46.0~110.0 kg)、RA 罹患期間の平均値±標準偏差は 7.81±8.08 年 (範囲：0.3~43.3 年)であった。ACR 機能分類クラス II は 70.3% (215/306 例)、生物学的製剤の治療歴「あり」が 24.5% (75/306 例)であった。また、リウマチ因子陽性が 79.7% (243/305 例)、抗環状シトルリン化ペプチド (抗 CCP) 抗体陽性が 82.0% (105/128 例)であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各投与群間で類似していた。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

<有効性>

主要解析では両側Cochran-Mantel-Haenszel検定によりサリルマブの各用量群とプラセボ群を比較し、Hommel の手順に従って多重性を調整した。

Week 12 のACR20 改善率は、プラセボ群（46%）と比較してサリルマブ150 mg qw 群（72%）で統計学的に有意に高かった（Hommel の手順による多重性を調整 p 値=0.0203）。

その他のサリルマブ用量群でのACR20 改善率は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差（多重性を調整）は認められなかったが、サリルマブ150 mg q2w 群、200 mg q2w群及び100 mg qw群で、それぞれ67%、65%及び62%であった。

ACR20 改善率の結果から、100 mg q2w は無効用量であり、最大有効用量は150 mg qw であった。

投与 12 週後の ACR20 改善率 (ITT 集団、LOCF)

	100 mg q2w群	150 mg q2w群	200 mg q2w群	100 mg qw群	150 mg qw群	プラセボ群
ACR20 改善率	49.0 (25/51)	66.7 (34/51)	65.4 (34/52)	62.0 (31/50)	72.0 (36/50)	46.2 (24/52)
プラセボ群との オッズ比 [95% CI] ^{a)} 調整 p値 ^{b)}	1.17 [0.52, 2.61] p=0.7119	2.38 [1.06, 5.35] p=0.1090	2.34 [1.03, 5.29] p=0.1277	1.99 [0.85, 4.64] p=0.2311	3.84 [1.53, 9.63] p=0.0203	

% (例数)、LOCF：最終観測値の代入

a) Mantel-Haenszel 推定値

b) 生物製剤の使用歴及び地域を層とした両側Cochran-Mantel-Haenszel 検定により本剤の各用量群とプラセボ群を比較し、有意水準両側5%の下、Hommel の手順に従って多重性を調整

副次評価項目：

<有効性 (ACR50 改善率及び ACR70 改善率) >

ACR50 改善率は、プラセボ群15.4% (8/52例)、100 mg q2w 群21.6% (11/51例)、150 mg q2w 群35.3% (18/51例)、200 mg q2w 群40.4% (21/52例)、100 mg qw 群40.0% (20/50例)及び150 mg qw 群30.0% (15/50例) であった。プラセボ群と比較して、100 mg qw 群及び200 mg q2w 群で統計学的に有意に高かった（多重性を調整p<0.01）。

ACR70 改善率は、プラセボ群1.9% (1/52例)、100 mg q2w 群5.9% (3/51例)、150 mg q2w 群11.8% (6/51例)、200 mg q2w 群17.3% (9/52例)、100 mg qw 群16.0% (8/50例)及び150 mg qw 群16.0% (8/50例)であった。200 mg q2w 群のみが、プラセボ群（1.9%）と比較して統計学的に有意に高かった（多重性を調整 p<0.01）。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団は 305 例であった。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象の発現率は、サリルマブ 100 mg q2w 群で 43.1% (22/51 例)、150 mg q2w 群で 53.8% (28/52 例)、200 mg q2w 群で 64.7% (33/51 例)、100 mg qw 群で 72.0% (36/50 例)、150 mg qw 群で 54.0% (27/50 例)、プラセボ群で 47.1% (24/51 例) であった。サリルマブ群の有害事象の発現に明らかな用量依存性は認められなかった。

死亡は 100 mg q2w 群 1 例 (脳血管発作/急性呼吸窮迫症候群) に認められ、急性呼吸窮迫症候群については治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は 100 mg q2w 群 5.9% (3/51 例)、100 mgqw 群 6.0% (3/50 例)、プラセボ群 3.9% (2/51 例) に認められ、このうち 100mg q2w 群 2 例 (急性呼吸急迫症候群、関節リウマチ各 1 例)、100mg qw 群 2 例 (好中球減少症、過敏症各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止例は、100 mg q2w 群 11.8% (6/51 例)、150 mg q2w 群 5.9% (3/51 例)、200 mg q2w 群 11.5% (6/52 例)、100 mg qw 群 26.0% (13/50 例)、150 mg qw 群 8.0% (4/50 例)、プラセボ群 5.8% (3/52 例) に認められた。

中止に至った有害事象は、100 mg q2w 群 7.8% (4/51 例)、150 mg q2w 群 3.8% (2/52 例)、200 mg q2w 群 7.8% (4/51 例)、100 mg qw 群 26.0% (13/50 例)、150 mg qw 群 6.0% (3/50 例)、プラセボ群 3.9% (2/51 例) に認められた。

因果関係が否定できない有害事象は、100 mg q2w 群 15.7% (8/51 例)、150 mg q2w 群 23.1% (12/52 例)、200 mg q2w 群 37.3% (19/51 例)、100 mg qw 群 42.0% (21/50 例)、150 mg qw 群 32.0% (16/50 例)、プラセボ群 15.7% (8/51 例) に認められた。

副次評価項目：

<薬物動態の結果>

RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与したときの Week 12 の機能的サリルマブの血清中トラフ濃度の平均値 ± 標準偏差は、100 mg q2w 群で 250 ± 949 ng/mL、150 mg q2w 群で 4521 ± 5293 ng/mL、200 mg q2w 群で 14106 ± 12242 ng/mL、100 mg qw 群で 17011 ± 11256 ng/mL 及び 150 mg qw 群で 38289 ± 20337 ng/mL であった。

血清中機能的サリルマブ濃度は、好中球数、CRP 及び DAS28 との間に相関が認められ、ACR 改善率との相関は認められなかった。

<ADA の結果>

全体として、抗サリルマブ抗体 (ADA) 陽性患者の割合は低用量群で高く、血清中機能的サリルマブ濃度の平均値は ADA 陽性患者で低かった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下投与する。

なお、患者の状態により 1 回150mg に減量すること。

V. 治療に関する項目

(2) 比較試験

①日本人関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与による第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (EFC14059 試験)²⁾

目的:

主要目的:

メトトレキサート (MTX) 治療に効果不十分な日本人関節リウマチ (RA) 患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブ 150 mg 及び200 mg を2週間に1回 (q2w) 投与したときのWeek 24でのRAの徴候及び症状の軽減に対する有効性の評価

副次目的:

MTX 治療に効果不十分な日本人RA患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブを投与したときの安全性の評価

探索的目的:

- ・MTX 治療に効果不十分な日本人RA患者を対象に、MTX 併用下でのサリルマブ150 mg 及び200 mg q2wの52週間投与に対する治療反応の評価
- ・MTX 治療に効果不十分な日本人RA患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブを投与したときの薬物動態の評価

試験デザイン: ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間

対象: メトトレキサート治療に効果不十分な中等度から重度の日本人活動性関節リウマチ患者

主な選択基準:

1. 米国リウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ分類基準 (2010年) に基づきRAと診断されており、罹病期間が3ヵ月以上である患者
 2. ACR 機能分類 (1991年改訂基準) がクラスⅠ～Ⅲの患者
 3. ランダム化前に12週間以上継続してMTX投与を受け、スクリーニング来院前に6週間以上に渡って一定用量のMTX (日本の添付文書に従い6～16 mg/週) で継続治療されている患者
 4. 下記によって定義される中等度から重度の活動性RA患者
 - ・スクリーニング来院時に圧痛関節数が68関節中8関節以上、腫脹関節数が66関節中6関節以上
 - ・スクリーニング来院時に高感度C反応性たん白 (hs-CRP) 濃度が6 mg/L 以上
 5. 試験手順の開始前に文書による同意が得られた患者
-

主な除外基準

1. 年齢が20歳未満又は75歳を超える患者
 2. MTX以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間 (DMARDsの種類による) を経過していない患者
 3. 過去に腫瘍壊死因子 (TNF- α) 阻害薬又は他の生物学的製剤が無効であった患者
 4. 過去又は現在RA治療のため生物学的製剤の投与を受けており、ランダム化前に十分な休薬期間 (生物学的製剤の種類による) を経過していない患者
 5. トシリズマブ又はサリルマブ (ただし、これらに限定されない) の抗インターロイキン-6 (抗IL-6) 又は抗インターロイキン-6受容体 (抗IL-6R) 阻害薬の投与歴のある患者
-

V. 治療に関する項目

試験方法：

- ・本試験は、4群にランダム化された52週間の並行群間試験であり、24週間のプラセボ対照期間を含んだ。
- ・生物学的製剤の治療歴の有無及び体重（55 kg 未満、55 kg 以上）を層別因子として、以下のいずれかの投与群に2：2：1：1の比率でランダムに割り付け、サリルマブ150 mg、サリルマブ200 mg又はプラセボを2週間に1回（q2w）皮下投与した。また、すべての患者に基礎治療としてMTXを投与した。

サリルマブ

- ・150 mg q2w 群：サリルマブ 150 mg q2w 皮下投与
- ・200 mg q2w 群：サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与

プラセボ

- ・プラセボ/200 mg q2w 群：プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 200 mg q2w 皮下投与に切替え
- ・プラセボ/150 mg q2w 群：プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 150 mg q2w 皮下投与に切替え
- ・プラセボ/200 mg q2w 群及びプラセボ/150 mg q2w 群のデータはプラセボ群として24週時に併合して解析した。24週時解析のために治験依頼者により盲検を解除したが、治験実施医療機関及び患者には治験薬コードを通知しなかった。

Week 16以降、腫脹関節数又は圧痛関節数の改善が2回連続して（少なくとも4週間あけて）、効果不十分（ベースラインから20%未満）の定義に該当する患者は、サリルマブ200 mg q2w 皮下投与による救済治療を受けることを可とした。試験を完了した患者又は早期に試験を中止した患者には、治験薬投与期間終了時から6週後に追跡調査を行った。

本試験では24週時及び52週時の解析を実施した。Week 24までの有効性、安全性及び薬物動態データについて解析し、52週時解析は、試験終了時に実施し、試験終了までの有効性、安全性及び薬物動態データを解析した。52週時解析では、Week 24までプラセボを投与した患者には、ランダムに割付けられた投与群に従い、Week 24でプラセボから本剤150 mg q2w 又は200 mg q2w に切り替え、その結果を提示した。

試験期間（投与及び観察期間）：

- 1.投与期間:52週間（24週時解析を実施した）
- 2.観察期間:最長62週間（スクリーニング期間:最長4週間、投与期間:52週間、追跡調査期間:6週間）

有効性評価及び安全性評価：

有効性の評価は、主要評価項目及び探索的評価項目に基づき行われ、また、安全性の評価は副次評価項目に基づき行われた（「評価項目」の項を参照）。

薬物動態／薬力学用：

機能性サリルマブ（少なくとも1つの遊離結合部位を有するサリルマブ）の血清中濃度測定用の血清試料をWeek 0（投与前）、Week 2、4、12、16、20、24、投与期間終了時来院（Week 52）及び投与期間終了後の追跡調査来院時（Week 58）又は早期中止来院時点に採取した（血清検体採取は、治験薬投与前に行った）。

抗サリルマブ抗体（ADA）測定用の血清試料をWeek 0（投与前）、Week 2、4、12、24、投与期間終了時来院（Week 52）及び投与期間終了後の追跡調査来院時（Week 58）、又は早期中止来院時点に採取した（血清検体採取は、治験薬投与前に行った）。

重篤な有害事象が発現した場合、血清中サリルマブ濃度測定及びADA評価のために、可能な限り重篤な有害事象の発現時及び回復時又はそれに近い時点で採血した。

V. 治療に関する項目

評価項目

主要評価項目：

<有効性>

Week 24 での ACR20 改善率

副次評価項目：

<安全性>

重篤な有害事象 (SAE) 及び特に注目すべき有害事象 (AE SI : 好中球減少症、血小板減少症、肝障害、脂質増加、心血管イベント、感染症 [日和見感染及び結核を含む] 等) を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 (ECG)

探索的評価項目：

<有効性>

- Week 12、Week 52 及び各評価時点*) での ACR20 改善率
- Week 12、Week 24、Week 52 及び各評価時点*) での ACR50/70 改善率
- 各評価時点*) での ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24、Week 52 及び各評価時点*) での Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP) のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP 寛解率
- 各評価時点*) での ACR-N
- Week 12、Week 16、Week 24 及び Week 52 での Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 までの HAQ-DI のベースラインからの変化量の standardized AUC
- Week 24 及び Week 52 までの HAQ-DI 反応 (Week 24 及び Week 52 までのベースラインからの変化量の standardized AUC ≤ -0.3)
- Week 24 及び Week 52 までの HAQ-DI 反応 (Week 24 及び Week 52 までのベースラインからの変化量の standardized AUC ≤ -0.22)
- Week 12、Week 16、Week 24 及び Week 52 での HAQ-DI 反応 (ベースラインからの変化量 ≤ -0.3)
- Week 12、Week 16、Week 24 及び Week 52 での HAQ-DI 反応 (ベースラインからの変化量 ≤ -0.22)
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での Simplified Disease Activity Index (SDAI) のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での Clinical Disease Activity Index (CDAI) のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での CDAI 寛解率 (CDAI ≤ 2.8)
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での SDAI 寛解率 (SDAI ≤ 3.3)

*) : Week 2、4、8、12、16、20、24、28、36、44、52 の各評価時点で行われた。

<薬物動態>

サリルマブの血清中トラブ濃度、抗サリルマブ抗体 (ADA) 評価

統計手法：

解析対象集団：

主要有効性解析対象集団は modified intent-to-treat (mITT) 集団とした。mITT 集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要評価項目が評価可能なすべての患者とした。患者データは、ランダムに割付けられた投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回又は 1 回投与量の一部を投与されたすべての患者とした。患者データは、実際に投与された薬剤群に従って解析された。

24 週間のデータの解析では、プラセボ 2 群を併合して解析を行った。

薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも 1 つの血清中サリルマブ濃度データが得られたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 検体が採取されたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

主要評価項目：

<有効性>

有効性の主要評価項目は、生物学的製剤の治療歴及び体重 (55 kg 未満、55 kg 以上) を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって解析を行った。Hochberg の手順に従い、両用量群では p 値が 0.05 未満の場合、いずれかの用量群ではもう一方の用量群の p 値に関わらず p 値が 0.025 未満の場合に統計学的に有意であるとした。サリルマブの各用量群とプラセボ群との間で ACR20 改善率についてそれぞれ対比較を行った。

主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率が、プラセボ群と比較してサリルマブ群の少なくとも 1 用量で統計学的な有意差を示した場合、本試験の目的が達成されたとした。

救済治療を受けた患者又は治験薬の投与を中止した患者は効果不十分例とみなした。Week 24 までに救済治療を開始又は治験薬の投与を中止した患者について、ACR20 の改善状態を last observation carried forward (LOCF) により補完し、感度分析を行った。

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

<安全性>

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象として投与群別に記述的に要約した。曝露期間で調整した場合の発現率及び調整しない場合の発現率の両方を提示した。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象、重篤な有害事象（死亡を含む）、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は、医師により報告された事象名の MedDRA のコーディングに基づき投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及びECGについては、PCSA (potentially clinically significant abnormality) に該当する患者の割合、実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。

52 週時解析では、全投与期間サリルマブを投与された患者については、ベースラインから追跡調査期間までに発現した有害事象 について集計した。

Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者については、Week 24 から追跡調査期間までに発現した有害事象について集計し、全投与期間サリルマブを投与された患者と分けて提示した。

独立判定委員会で検討されたすべての心血管イベントについて、治験薬投与後の心血管イベントの発現例数及び割合を心血管イベントのカテゴリーごとに示した。また、心血管イベントの一覧を投与群及び患者ごとに示した。

投与期間中の好中球数減少の発現例数を最大グレード別に投与群別に要約した。好中球絶対数 (ANC) の投与群別の平均値の経時的推移をグラフで示した。グレード3 及びグレード4 の好中球減少症の最初の発現までの時間について、Kaplan-Meier プロットを用いて投与群別に示した。血小板減少症、肝機能検査値異常及び脂質の変化についても同様の解析を行った。

探索的評価項目：

<有効性>

Week 24 での探索的な有効性評価項目の2 値変数については主要評価項目と同様に解析した。Week 24 でのACRコアセットの各項目などの連続変数については、ベースラインからの変化量をmixed model repeated measures (MMRM) を用いて解析した。投与群、生物学的製剤の治療歴、スクリーニング時の体重 (55 kg未満、55 kg 以上)、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量としたモデルを用いて、ベースラインからの変化量についてサリルマブの各用量群とプラセボ群との群間差を検定した。

サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対する最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間 (CI) 及びp値を算出した。さらに、各評価時点での探索的な有効性評価項目の2値変数については基本的に記述的に解析し、投与群ごとの反応例数及び反応率について投与群別に示した。各評価時点での連続変数についても基本的に記述的に解析し、observed case (OC) に基づき規定来院での評価時点における例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値について投与群別に示した。

52週時解析の探索的な有効性評価項目の2値変数及び連続変数については、サリルマブ150 mg q2w群、サリルマブ200 mg q2w群、Week 24でプラセボからサリルマブ150 mg q2wに切り替えた群及びWeek 24でプラセボからサリルマブ200 mg q2w に切り替えた群の4群で示した。治験開始時からサリルマブを投与された患者については全投与期間 (ベースラインからWeek 52 まで) の結果を示した。Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者については、サリルマブが投与された期間 (Week 24 からWeek 52 まで) の結果を示し、全投与期間サリルマブを投与された患者と表及びグラフを分けて提示した。

試験成績：

<対象集団>

ランダム化された243 例 (150 mg q2w 群81 例、200 mg q2w 群80 例、プラセボ/150 mg q2w 群42 例、プラセボ/200 mg q2w 群40 例) のうち、治験薬を1 回以上投与され主要評価項目が評価可能な患者が mITT 集団**) (150 mg q2w 群81 例、200 mg q2w 群80 例、プラセボ群81 例) とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。ランダム化された患者のうち、治験薬を1 回以上投与された患者が安全性解析対象集団**) (150 mg q2w 群81 例、200 mg q2w 群80 例、プラセボ群81 例) とされた。

投与 24 週後までの中止例は、150 mg q2w 群 8.6% (7/81 例)、200 mg q2w 群 12.5% (10/80 例)、プラセボ群 12.2% (10/82 例) に認められ、中止理由は有害事象 (150 mg q2w 群 7.4% [6/81 例]、200 mg q2w 群 10.0% [8/80 例]、プラセボ群 6.1% [5/82 例]) 及び効果不十分 (150 mg q2w 群 1.2% [1/81 例]、200 mg q2w 群 2.5% [2/80 例]、プラセボ群 6.1% [5/82 例]) であった。

**): 治験薬が投与されなかったプラセボ/150 mg q2w 群1 例が除外された。

薬物動態及び免疫原性の解析対象集団は242 例であり、その内訳は mITT 集団と同じであった。

ランダム化された集団の各投与群の年齢の中央値は55~57 歳であった。年齢が65 歳未満の患者は全例の78.2%、女性患者は全例の77.8%であった。全例の平均体重は56.62 kg (範囲: 36.7~100 kg) であった。また、各投与群のRA罹患期間の中央値は4.5~6.16 年の範囲であった。全例の86%はACR 機能分類がクラスII 又はIIIで、ACR 機能分類クラスII の患者は72.4%であり、全例の70.0%は生物学的製剤の治療歴「なし」であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各投与群間で類似していた。

V. 治療に関する項目

人口統計学的特性及び疾患特性（ランダム化集団）

	プラセボ群 (N=82)	150 mg q2w 群 (N=81)	200 mg q2w 群 (N=80)	全例 (N=243)
年齢（歳） 平均値（SD） 中央値 範囲	53.4 (11.5) 55.0 29 : 74	56.1 (9.5) 57.0 35 : 73	55.3 (11.0) 56.0 31 : 73	54.9 (10.7) 56.0 29 : 74
年齢別				
<65歳	66 (80.5%)	66 (81.5%)	58 (72.5%)	190 (78.2%)
≥65歳	16 (19.5%)	15 (18.5%)	22 (27.5%)	53 (21.8%)
性別				
男性	17 (20.7%)	18 (22.2%)	19 (23.8%)	54 (22.2%)
女性	65 (79.3%)	63 (77.8%)	61 (76.3%)	189 (77.8%)
人種				
アジア人	82 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	243 (100%)
その他	0	0	0	0
体重（Kg） 平均値（SD） 中央値 範囲	56.55 (12.18) 55.50 37.3 : 100.0	56.62 (12.43) 55.80 36.7 : 92.9	56.70 (10.88) 55.25 40.7 : 98.4	56.62 (11.81) 55.40 36.7 : 100.0
罹病期間（年） 平均値（SD） 中央値 範囲	8.17 (9.01) 4.53 0.3 : 43.1	7.04 (6.24) 6.07 0.3 : 37.5	8.32 (8.11) 6.16 0.3 : 33.6	7.84 (7.86) 5.60 0.3 : 43.1
ACR機能分類				
I	12 (14.6%)	11 (13.6%)	11 (13.8%)	34 (14.0%)
II	57 (69.5%)	59 (72.8%)	60 (75.0%)	176 (72.4%)
III	13 (15.9%)	11 (13.6%)	9 (11.3%)	33 (13.6%)
IV	0	0	0	0
生物学的製剤の治療歴の有無				
あり	23 (28.0%)	28 (34.6%)	22 (27.5%)	73 (30.0%)
なし	59 (72.0%)	53 (65.4%)	58 (72.5%)	170 (70.0%)
リウマチ因子				
陽性	56 (69.1%)	62 (76.5%)	60 (75.0%)	178 (73.6%)
陰性	25 (30.9%)	19 (23.5%)	20 (25.0%)	64 (26.4%)
抗CCP抗体				
陽性	68 (84.0%)	71 (87.7%)	71 (88.8%)	210 (86.8%)
陰性	13 (16.0%)	10 (12.3%)	9 (11.3%)	32 (13.2%)

SD:標準偏差

<有効性の結果>

主要評価項目：

<有効性>

Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群、200 mg q2w 群及びプラセボ群でそれぞれ 67.9%、57.5%及び 14.8%であり、サリルマブ 2 用量群ともにプラセボ群に対する優越性が示された (p<0.0001)。

投与 24 週後の ACR20 改善率 (mITT 集団、NRI)

	150 mg q2w 群	200 mg q2w 群	プラセボ群
ACR20 改善率	67.9 (55/81)	57.5 (46/80)	14.8 (12/81)
プラセボ群とのオッズ比[95%CI] ^{a)} p値 ^{b)}	12.19[5.58, 26.59] p<0.0001	7.23[3.45, 15.16] p<0.0001	

% (例数), NRI:ノンレスポonder補完法

a)Mantel-Haenszel 推定値

b)生物製剤の使用歴及び体重を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により本剤の各用量群とプラセボ群を比較し、有意水準両側 5%の下、Hochberg の手順に従って多重性を調整

V. 治療に関する項目

探索的評価項目：

<有効性>

ACR20/50/70 の各評価時点の改善率、DAS28-CRP、SDAI、CDAI 及び HAQ-DI を含む全ての探索的な有効性評価項目で、サリルマブ 200 mg q2w 群のプラセボ群に対する優越性が示された。主な探索的評価項目の結果を以下に示す。

主な探索的評価項目の結果

	プラセボ+ MTX (N=81)	サリルマブ 150 mg q2w + MTX (N=81)	サリルマブ 200 mg q2w + MTX (N=80)
Exploratory Endpoints			
ACR50 responders at Week 24	8 (9.9%)	35 (43.2%)	31 (38.8%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	6.979 (2.950, 16.507)	5.497 (2.364, 12.780)
P-value vs placebo ^b	-	< 0.0001	< 0.0001
ACR70 responders at Week 24	3 (3.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	5.732 (1.600, 20.529)	4.816 (1.295, 17.914)
P-value vs placebo ^b	-	0.0033	0.0120
Change from baseline in DAS28-CRP at Week 24			
Change Mean (SD)	-1.53 (1.22)	-2.83 (1.04)	-2.79 (1.05)
LS mean (SE) ^c	-0.85 (0.160)	-2.67 (0.131)	-2.56 (0.135)
LS mean diff, 95% CI ^c	-	-1.820 (-2.226, -1.414)	-1.717 (-2.127, -1.307)
P-value vs placebo ^c	-	< 0.0001	< 0.0001
DAS28-CRP remission at Week 24	6 (7.4%)	29 (35.8%)	32 (40.0%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	7.002 (2.699, 18.161)	8.052 (3.175, 20.419)
P-value vs placebo ^b	-	< 0.0001	< 0.0001
SDAI (<= 3.3) remission at Week 24	1 (1.2%)	5 (6.2%)	10 (12.5%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	5.083 (0.576, 44.871)	12.167 (1.479, 100.074)
P-value vs placebo ^b	-	0.1104	0.0043
CDAI (<= 2.8) remission at Week 24	1 (1.2%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	5.083 (0.576, 44.871)	9.077 (1.106, 74.506)
P-value vs placebo ^b	-	0.1104	0.0147
Change from baseline in HAQ-DI at Week 16			
Change Mean (SD)	-0.18 (0.35)	-0.44 (0.47)	-0.47 (0.51)
LS mean (SE) ^c	-0.14 (0.050)	-0.43 (0.050)	-0.46 (0.051)
LS mean diff, 95% CI ^c	-	-0.291 (-0.429, -0.152)	-0.320 (-0.460, -0.180)
P-value vs placebo ^c	-	< 0.0001	< 0.0001

ACR=American College of Rheumatology; CI= confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MMRM=mixed model for repeated measures; MTX=methotrexate; OR=Odds ratio; SD=standard deviation

^a Mantel-Haenszel estimate

^b CMH test stratified by prior biologic use (Yes, No) and weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg)

^c MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction

V. 治療に関する項目

<薬物動態>

血清中機能性サリルマブ濃度のトラフ値は、投与 20 週から 24 週の間で定常状態に達し、投与 24 週後の濃度は、初回投与 2 週後の濃度と比較して約 4 倍の上昇が認められた。また、用量間の比較では、用量比を超える濃度の上昇が認められた。サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ともに機能性サリルマブのトラフ値は、Week 24 から Week 52 まで定常状態を維持した。

血清中機能性サリルマブ濃度の平均値は、ADA 陽性患者で ADA 陰性患者と比較して低かったが、ADA 陽性患者と陰性患者の間で機能性サリルマブのトラフ濃度の分布には重なりがあり、特に 200 mg q2w 群で大きく重なっていた。ADA 陽性患者と陰性患者での血清中機能性サリルマブのトラフ濃度の分布の重なりに加え、ADA 陽性患者が少数であったことから、ADA 発現の有無とサリルマブの薬物動態との間に明確な関連性は示されなかった。

<安全性の結果>

投与 24 週後までの有害事象は、150 mg q2w 群 80.2% (65/81 例)、200 mg q2w 群 75.0% (60/80 例)、プラセボ群 60.5% (49/81 例) に認められた。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、150 mg q2w 群 4.9% (4/81 例)、200 mg q2w 群 5.0% (4/80 例)、プラセボ群 7.4% (6/81 例) に認められた。プラセボ群から本剤非盲検投与に移行後に重篤な有害事象が認められた 3 例及びプラセボ群で試験終了後に認められた 1 例を加えた 18 例のうち、150 mg q2w 群 4 例 (慢性胃炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、帯状疱疹、敗血症各 1 例)、200 mg q2w 群 2 例 (器質性肺炎、肺線維症各 1 例)、プラセボ群 5 例 (脊柱管狭窄症、白血球減少症^{*)}、細菌性胃腸炎^{*)}、肺炎球菌性肺炎^{*)}、臍断裂各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

^{*)}:本剤 200mg を非盲検で投与中に発現した。

中止に至った有害事象は、150 mg q2w 群 7.4% (6/81 例)、200 mg q2w 群 8.8% (7/80 例)、プラセボ群 3.7% (3/81 例) に認められた。

因果関係が否定出来ない有害事象は、150 mg q2w 群 51.9% (42/81 例)、200 mg q2w 群 48.8% (39/80 例)、プラセボ群 27.2% (22/81 例) に認められた。

投与開始から 52 週までの全試験期間における本剤 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の有害事象は、150 mg q2w 群 93.8% (76/81 例)、200 mg q2w 群 88.8% (71/80 例) に認められた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、150 mg q2w 群 9.9% (8/81 例)、200 mg q2w 群 6.3% (5/80 例) に認められ、投与 24 週後までの有害事象に加え、150 mg q2w 群 2 例 (咽頭膿瘍、感染性筋炎各 1 例)、プラセボ/200 mg q2w 群 2 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腰部脊柱管狭窄症各 1 例)、試験終了後の 200 mg q2w 群 1 例 (リンパ腫) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、150 mg q2w 群 13.6% (11/81 例)、200 mg q2w 群 10.0% (8/80 例) に認められた。

因果関係が否定出来ない有害事象は、150 mg q2w 群 70.4% (57/81 例)、200 mg q2w 群 58.8% (47/80 例) に認められた。

また、プラセボから本剤に Week 24 で切り替えられた症例での有害事象の発現率は、150 mg q2w 群 85.7% (12/14 例)、200 mg q2w 群 86.7% (13/15 例)、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は、150 mg q2w 群 50.0% (7/14 例)、200 mg q2w 群 73.3% (11/15 例) であり、投与群間に差異はみられなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下投与する。

なお、患者の状態により 1 回 150mg に減量すること。

②外国人関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与による第Ⅲ相プラセボ対照 二重盲検比較試験 (EFC11072 試験 Part B : MOBILITY 試験 Part B) ^{3,4)}

目的:

メトトレキサート治療に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性の評価

主要目的:

メトトレキサート (MTX) 併用下でのサリルマブの有効性の評価

- ・ Week 24 での活動性関節リウマチ (RA) の徴候及び症状の軽減
- ・ Week 52 での関節の構造的損傷の防止
- ・ Week 16 での身体機能の改善

副次目的:

MTX 併用下でサリルマブを投与したときの Week 52 の有効性、安全性及び薬物動態の評価

探索的目的:

予測バイオマーカー開発のために将来的に使用する DNA、RNA 及びその他のバイオマーカーの収集

V. 治療に関する項目

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照

対象：メトトレキサート治療に効果不十分な活動性関節リウマチ患者

主な選択基準：

1. 米国リウマチ学会（ACR）の関節リウマチ分類基準（1987年）に基づき診断された罹患期間が3ヵ月以上の中等度から重度の活動性RA患者
2. ランダム化前に12週間以上のMTX投与を受け、スクリーニング前に6週間以上にわたり一定用量のMTXで継続治療されている患者
3. X線検査で1ヵ所以上の骨びらんの記録がある、抗環状シトルリン化ペプチド（抗CCP）抗体陽性又はリウマチ因子陽性のいずれかに該当する患者
4. 高感度C反応性たん白（hs-CRP）が6mg/L（治験実施計画書改訂前は10mg/L）を上回る患者

主な除外基準：

1. 経口DMARDs：MTX以外のDMARDs；スクリーニング前の4週間以内
2. 生物学的製剤：TNF- α 阻害薬又は他のDMARDsに効果不十分、DMARDs；ランダム化前3ヵ月以内
3. コルチコステロイド：
 - ・スクリーニング来院前の4週間以内にコルチコステロイドを非経口投与又は関節内投与された患者
 - ・ランダム化前の4週間以内にプレドニゾン若しくは同等の薬剤を10mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又は用量を変更した患者

試験方法：

EFC11072 PartBは、MTX治療に効果不十分な活動性RA患者を対象にMTX併用下でのサリルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、52週間の検証的試験であり、生物学的製剤の治療歴及び地域を層別因子としてランダム化した。Part Bでは2つのコホートを設定した。

本試験開始時点ではEFC11072試験Part A（「臨床成績（4）検証的試験（1）有効性検証試験（1）無作為化並行用量反応試験」を参照）が完了していなかったため、コホート1の用法・用量は、一定用量のMTX併用下、100mg qw、150mg qw、100mg q2w、150mg q2w、200mg q2w又はプラセボqwを52週間皮下投与することと設定され、EFC11072試験Part A完了後に、選択された本剤2用量群以外の本剤3用量群の患者は試験を中止（継続投与[LTS11210試験]への参加は可能）することと設定された（選択された本剤2用量群又はプラセボを投与された患者は試験を継続）。

コホート2の用法・用量は、一定用量のMTX併用下で、上記の選択された本剤2用量又はプラセボを52週間皮下投与することと設定された。EFC11072試験Part Aの結果、本試験での用法・用量として、本剤150又は200mgを2週間隔で皮下投与することが選択された。

投与16週以降に効果不十分な定義（腫脹関節又は圧痛関節数の改善が2回連続してベースラインから20%未満の患者）を満たした患者は、その時点での本剤の最高用量（コホート2開始までは本剤150mgを1週間隔、それ以降は本剤200mgを2週間隔で皮下投与とされた）を非盲検で投与することが可能と設定された。

- ・コホート1：プラセボを含む6用量群
 - サリルマブ100mg qw、150mg qw、プラセボqw、
 - サリルマブ100mg、150mg又は200mgとプラセボをそれぞれ交互にq2w
- ・コホート2：プラセボを含む3用量群
 - サリルマブ150mg、200mg又はプラセボをq2w
- ・救済治療：救済治療群への移行時に、最高用量のサリルマブが投与可能
 - コホート2開始までは150mg qw、それ以降は200mg q2w

試験期間（投与及び観察期間）：

1. 投与期間：最長52週間
2. 観察期間：最長62週間（スクリーニング期間：最長4週間、二重盲検投与期間：最長52週間、追跡調査期間：6週間 [LTS11210試験へ参加しない場合]

有効性評価及び安全性評価：

有効性の評価は、主要評価項目に基づき、また、安全性の評価は副次評価項目に基づき行われた（「評価項目」の項参照）。

薬物動態／薬理学用：

機能性及び結合型の血清中サリルマブ濃度測定用血液試料をWeek 0（投与前）、Week 2、4、12、24及び52のC_{trough}時点で採取した。総sIL-6R α 測定用血清試料をWeek 0、2、4、12、24及び52、IL-6測定用血清試料をWeek 0、2、4、8、12、16、20、24、28、36、44及び52に採取した。

血清中サリルマブ濃度をバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。血清総sIL-6R α 濃度をELISAにより測定し、血清IL-6濃度をバリデートされた免疫測定法を用いて測定した。

血清検体中の抗サリルマブ抗体（ADA）及び中和抗体について、バリデートされた電気化学発光法を用いて測定した。

V. 治療に関する項目

評価項目

主要評価項目：

<有効性>

- ・ Week 24 での ACR20 改善率
 - ・ Week 16 での Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) のベースラインからの変化量により評価した身体機能の改善
 - ・ Week 52 での van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) の変化量
-

副次評価項目：

<有効性>

主な副次評価項目：

- ・ 著明な臨床的反応（52 週間の投与期間に ACR70 反応が 24 週間持続した患者の割合）

その他の副次評価項目：

- ・ Week 36 及び Week 52 での ACR20 改善率
- ・ Week 24、Week 36 及び Week 52 での ACR50/70 改善率
- ・ 各評価時点^{*)}での ACR20/50/70 改善率
- ・ 各評価時点^{*)}での ACR コアセット 7 項目のベースラインからの変化量
- ・ 各評価時点^{*)}での ACR-N
- ・ Week 52 までの HAQ-DI のベースラインからの変化量の standardized AUC
- ・ 52 週間の HAQ-DI
- ・ 各評価時点^{*)}での Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP) のベースラインからの変化量
- ・ Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP 寛解率
- ・ Week 24 及び Week 52 での EULAR 反応
- ・ Week 24 及び Week 52 での Clinical Disease Activity Index (CDAI) 寛解率
- ・ Week 24 及び Week 52 での Simplified Disease Activity Index (SDAI) 寛解率
- ・ Week 24 及び Week 52 での CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量
- ・ Week 24 及び Week 52 での ACR/EULAR 寛解率 (Boolean 基準)
- ・ Week 52 でのびらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量
- ・ Week 24 での mTSS、びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量
- ・ 各評価時点^{*)}でのびらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量
- ・ Week 52 での mTSS、びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアに基づく X 線学的進行
- ・ QOL及び医療経済評価：Week 24 及びWeek 52 での36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)、Week 24 及びWeek 52 でのFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) 倦怠感スケール、Week 24 及びWeek 52 での睡眠Visual Analogue Scale (VAS) 評価、Week 12 及びWeek 52での仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (WPAI)

^{*)}：Week 2、4、8、12、16、20、24、28、36、44、52 の各評価時点で行われた。

<安全性>

重篤な有害事象 (SAE) 及び特に注目すべき有害事象 (AESI：好中球減少症、血小板減少症、肝障害、脂質増加、心血管イベント、感染症[日和見感染及び結核を含む]等)を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 (ECG)

<薬物動態>

サリルマブの血清中トラフ濃度、抗サリルマブ抗体 (ADA) 評価

統計手法：

解析対象集団：

有効性解析は、コホート2 のintent-to-treat (ITT) 集団を対象に実施した。ITT 集団は、同意が得られ、ランダム化されたすべての患者とした。

安全性解析は、コホート2 及びコホート1 の選択された用量群の安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも1 回投与されたすべての患者とした。

薬物動態解析は、コホート2 及びコホート1 の選択された用量群の薬物動態解析対象集団を対象に実施した。薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも1つの血清中サリルマブ濃度データが得られたすべての患者とした。

V. 治療に関する項目

主要評価項目：

<有効性>

- 有効性の主要評価項目のうちWeek 24 でのACR20 改善率は、生物学的製剤の治療歴及び地域を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel検定によって解析を行った。サリルマブの各用量群（150 mg q2w及び200 mgq2w）とプラセボ群との間で改善率について、それぞれ対比較を行った。サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対するオッズ比のMantel-Haenszel 推定値とその95%信頼区間（CI）を算出した。
- 有効性の主要評価項目のうちWeek 16 でのHAQ-DI のベースラインからの変化量は、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、生物学的製剤の治療歴、時点（Week 2～16 の全評価時点）及び投与群と時点の交互作用を因子としたmixed model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。また、投与群と地域及び生物学的製剤の治療歴の交互作用について評価した。
- 有効性の主要評価項目のうちWeek 52 でのmTSS のベースラインからの変化量は、投与群、生物学的製剤の治療歴及び地域を因子としベースラインで調整したrank ANCOVA（両側）により解析した。プラセボ群との比較は、サリルマブの用量群ごとに行った。共変量であるmTSS のベースライン値及びmTSS の変化量について、生物学的製剤の治療歴及び地域ごとに標準化ランクを求めた。
- 全体の第1 種の過誤確率を5%に制御するため、主要評価項目3 項目及び主要な副次評価項目1 項目について、コホート2 で用いた各用量群で多重性の調整を適用した。本手順によって、少なくとも1 つの評価項目で1 用量又は2 用量でプラセボと比較して統計学的な有意差が示された場合、本試験の目的が達成されることとした。各評価項目について、用量群ごとにそれぞれ $\alpha=0.025$ として階層的検定を実施した。階層手順は、Week 24 でのACR20 改善率、Week 16 でのHAQ-DI のベースラインからの変化量、Week 52 でのmTSS の変化量、52 週間に著明な臨床的反応を達成した患者の割合の順とした。

副次評価項目：

<有効性>

- 有効性の主要な副次評価項目である52 週間の著明な臨床的反応及びその他の有効性の評価項目の2 値変数は、ACR20 と同じ手法で解析した。サリルマブの各用量群とプラセボ群の間でそれぞれ対比較し、サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対するオッズ比のMantel-Haenszel 推定値とその95%CI を算出した。
- 有効性の副次評価項目のうちベースラインからの変化量などの連続変数についてはMMRMを用いて解析した。MMRM による解析は制限付き最尤法に基づいて行い、患者内誤差の共分散構造を無構造と仮定した。投与群、地域、生物学的製剤の治療歴、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量としたモデルを用いて、Week 24 及びWeek 52 でのベースラインからの変化量についてサリルマブの各用量群とプラセボ群との群間差を検定した。Week 24 及びWeek 52 でのEULAR 反応は、EULAR 反応率（反応良好、中等度反応又は反応なし）について、ACR20 と同様に解析した。ACR-N は上述したMMRMを用いて解析した。モデルには投与群、地域、生物学的製剤の治療歴、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果とし、Week 24 及びWeek 52 でのACR-N のサリルマブの各用量群とプラセボ群との差を検定した。
- 有効性の副次評価項目で、選択された各用量群とプラセボ群との比較には、 $\alpha=0.025$ （2 用量のため多重性はBonferroni 法によって調整）として階層的検定を実施した。階層手順は、Week 24 でのDAS28-CRPのベースラインからの変化量、Week 24 でのACR50/70 改善率、Week 24 でのDAS28-CRP 寛解率、Week52 までのHAQ-DI のベースラインからの変化量のstandardized AUC、Week 52 でのmTSS に基づくX 線学的進行の割合、Week 24 でのCDAI、FACIT 倦怠感スケール及びSF-36 のベースラインからの変化量、Week 12 でのWPAI のベースラインからの変化量、Week 24 での睡眠VAS 評価のベースラインからの変化量、Week 52 でのFACIT 倦怠感スケールのベースラインからの変化量、Week 52 でのSF-36 のベースラインからの変化量の順とした。

<薬物動態>

血清中の機能的・結合型サリルマブ濃度及び免疫原性（陰性又は陽性）は、投与群別に来院ごとに算術平均、幾何平均、SD、SEM、変動係数、最小値、中央値及び最大値を含む記述統計を用いて要約された。

IL-6及びsIL-6R α の血清濃度は、投与群別に来院ごとに算術平均、幾何平均、SD、SEM、変動係数、最小値、中央値及び最大値を含む記述統計量を用いて要約された。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

ランダム化された1,369例（コホート1：100 mg q2w群28例、150 mg q2w群30例、200 mg q2w群28例、100 mgqw群29例、150 mg qw群27例、プラセボ群30例、コホート2：150 mg q2w群400例、200 mg q2w群399例、プラセボ群398例）全例がITT集団とされ、コホート2のITT集団の1,197例が有効性解析対象集団とされた。

ランダム化されたコホート2の全例並びにコホート1の150 mg q2w群、200 mg q2w群及びプラセボ群のうち、治験薬を1回以上投与された患者1,282例（150 mg q2w群431例、200 mg q2w群424例、プラセボ群427例）が安全性解析対象集団*とされた。

コホート2における二重盲検下での中止例は、150 mg q2w群18.3%（73/400例）、200 mgq2w群20.6%（82/399例）、プラセボ群11.6%（46/398例）に認められ、主な中止理由は有害事象（150 mg q2w群12.5%〔50/400例〕、200 mg q2w群14.3%〔57/399例〕、プラセボ群5.3%〔21/398例〕）等であった。

薬物動態の解析対象集団も1,282例であり、その内訳は安全性解析集団と同じであった。

*): 治験薬が投与されなかったコホート2の150 mg q2w群2例及び200 mg q2w群1例が除外された。また、コホート2において治験薬の投与ミスがあり、150 mg q2w群2例に200 mg、200 mg q2w群3例に150 mg、プラセボ群1例に200 mgがいずれも1回のみ投与された。これらの患者は、安全性解析対象集団では、投与された最小の用量群として評価された。

本試験では、コホート2及びコホート1（選択された2用量：本剤150 mg q2w並びに200 mg q2w）の各投与群（サリルマブ150 mg q2w群、200 mg q2w群並びにプラセボ群）にランダムに1,285例が割り付けられた。平均年齢は50.8歳（範囲：18～75歳）、女性は81.7%、白人は86.4%であり、平均体重は、74.39 kg（範囲：31.5～173.1 kg）であった。人口統計学的特性（ランダム化された集団）は、コホート2及びコホート1の各投与群で均等であった。

RA罹患期間の平均値は9.03年（標準偏差：7.85）、範囲は0.3～44.7年であり、1,285例のうち、ACR機能分類がクラスIIのRA患者が67.2%、生物学的製剤の治療歴ありが27.9%、また、リウマチ因子陽性が1,279例のうち84.9%、抗CCP抗体陽性が1,281例のうち86.9%であり、疾患特性（ランダム化された集団）は、コホート2及びコホート1の各投与群で均等であった。DAS28-CRPの平均値は5.96であり、ACRコアセットの各項目のスコア、DAS28-CRP値、CDAIスコア及びSDAIスコアも各群で同程度であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

<有効性>

投与24週後のACR20の改善率、投与16週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量及び投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と150 mg q2w群及び200 mg q2w群との各対比較で、150 mg q2w群及び200 mg q2w群ともにいずれの評価項目でも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤150 mg及び200 mgの2週間隔投与の優越性が示された。

コホート2における有効性評価項目の成績（ITT集団）

	150mgq2w群	200mgq2w群	プラセボ群
投与24週後のACR20改善率 ^{a)}	58.0(232/400)	66.4(265/399)	33.4(133/398)
プラセボ群とのオッズ比[95%CI] ^{b)} p値 ^{d)g)}	2.77[2.08, 3.70] p<0.0001	3.98[2.96, 5.34] p<0.0001	
投与16週後のHAQ-DIのベースラインからの 変化量(平均値±標準偏差)	-0.54±0.55(362)	-0.58±0.63(365)	-0.30±0.58(378)
投与16週後のHAQ-DIのベースラインからの 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)	-0.53±0.029(362)	-0.55±0.029(365)	-0.29±0.028
最小二乗平均値のプラセボ群との差[95%CI] ^{d)} p値 ^{d)g)}	-0.24[-0.31, -0.16] p<0.0001	-0.26[-0.34, -0.18] p<0.0001	
投与52週後のmTSSの ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差) ^{e)}	0.90±4.66(352)	0.25±4.61(359)	2.78±7.73(352)
中央値(第一四分位点,第三四分位点) p値 ^{f)g)}	0.00(-1.00, 2.00) p<0.0001	0.00(-0.50, 1.00) p<0.0001	1.00 (0.00, 4.31) -

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)、最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

a) NRI

b) Mantel-Haenszel 推定値

c) 生物製剤の使用歴及び地域で層別化した両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

d) ベースラインを共変量とし、投与群、地域、生物製剤の使用歴、2～16週的全評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果としたMMRM

e) 線形外挿法

f) 投与群、生物製剤の使用歴及び地域を因子としベースラインで調整したrank ANCOVA (両側)

g) 多重性の調整について、本剤用量群毎に有意水準両側2.5%の下、1) 投与24週後のACR20の改善率、2) 投与16週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量、3) 投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量の順に階層的検定を実施する計画とされた。

V. 治療に関する項目

主な副次的評価項目：

<有効性>

- ・ 著明な臨床的反応（52週間の投与期間にACR70反応が24週間持続）を達成した患者の割合は、本剤150 mg q2w 群12.8%、本剤200 mg q2w 群14.8%、プラセボ群3.0%であり、プラセボ群と比較してサリルマブ群で統計学的に有意に高かった（ $p < 0.0001$ ）。
- ・ 階層的検定を用いた臨床的反応に関する副次的評価項目（Week 24でのACR50/70改善率、DAS28-CRP及びCDAIスコアの減少）で、プラセボ群と比較して本剤の両投与群は統計学的に有意なRAの徴候及び症状の改善を示した（ $p < 0.0001$ ）。また、その他の臨床的反応に関する副次的評価項目のいずれでも、本剤投与群はWeek 24及びWeek 52でのRAの徴候及び症状の改善を示した。Week 24及びWeek 52でのEULAR反応は、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。Week 24及びWeek 52でのACR/EULARのBoolean基準による寛解率でも同様の結果が示された。
- ・ 本剤の両投与群ともにWeek 24及びWeek 52でのACRコアセットのすべての項目（圧痛関節数、腫脹関節数、医師による全般的評価VAS、患者による全般的評価VAS、疼痛VAS、HAQ-DI及びCRP）で改善が示された（名目上の p 値 < 0.0001 ）。
- ・ HAQ-DIの改善について、臨床的に意味のある改善として0.22超又は0.3超の改善の2通りを設定した結果、本剤の両投与群でいずれの定義でもWeek 16、24及び52での身体機能に対する臨床的に意味のある改善効果が認められた。
- ・ SF-36の身体的側面及び精神的側面のQOLサマリースコアについては、本剤の両投与群ともにWeek 24にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示し、さらにベースラインからの臨床的に意味のある変化が認められた。また、FACIT倦怠感スケールについても、Week 24にプラセボ群と比較して本剤の両投与群ともに統計学的に有意な改善を示し、ベースラインからの臨床的に意味のある変化が認められた。
- ・ Week 24の睡眠VAS、Week 52のFACIT倦怠感スケール及びWeek 52のSF-36身体的側面のQOLサマリースコアについて、サリルマブ150 mg q2w 群で統計学的に有意な臨床的に意味のある改善が認められた。

<安全性の結果>

有害事象は、150 mg q2w 群74.5%（321/431例）、200 mg q2w 群78.1%（331/424例）、プラセボ群61.6%（263/427例）に認められ、主な有害事象は以下のとおりであった。

死亡は150 mg q2w群2例（肺水腫、呼吸窮迫各1例）、200 mg q2w群3例（脳血管発作、遠隔転移を伴う気管支癌*）、肺炎**）各1例）、プラセボ群3例（自殺既遂、急性呼吸不全/心血管不全/脳浮腫、膵腺管癌*）各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

*):本剤を非盲検で投与中に発現した。

**):最終来院日の15日後（治験薬最終投与56日後）に発現した。

重篤な有害事象は、150 mg q2w群8.8%（38/431例）、200 mg q2w群11.3%（48/424例）、プラセボ群5.4%（23/427例）に認められ、このうち150 mg q2w群16例（好中球減少症〔2例〕、好中球減少/血小板減少症、細菌性関節炎、ALT増加、皮膚エリテマトーデス、トランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害、間質性肺疾患、胃腸炎、四肢膿瘍、乳腺浸潤性小葉癌、塞栓性脳梗塞/大動脈血栓症/動脈塞栓症、上気道感染、心膜炎、出血性十二指腸潰瘍各1例）、200 mg q2w群21例（好中球減少症〔4例〕、慢性閉塞性肺疾患/悪性黒色腫、真菌性気管支炎、骨盤膿瘍、丹毒/蜂巣炎、带状疱疹、丹毒、血小板減少症、ALT増加、肺炎、気管支炎、注射直後反応、白血球減少症、血中アルカリホスファターゼ増加、腎盂腎炎、腹壁血腫、骨髄炎、呼吸困難各1例）、プラセボ群8例（気管支炎〔2例〕、蜂巣炎〔2例〕、髄膜腫、失神、尿路感染、発熱/亜急性心内膜炎/十二指腸潰瘍/心筋虚血/虚血性脳卒中/十二指腸炎/痔核各1例）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、本剤の非盲検投与中に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、150 mg q2w群3例（失神、創傷感染、大腸菌性尿路感染各1例）、200 mg q2w群1例（横断性脊髄炎）、プラセボ群5例（第7脳神経麻痺、蜂巣炎、好中球減少症、爪囲炎、皮下組織膿瘍各1例）に認められた。

中止に至った有害事象は、150 mg q2w群12.5%（54/431例）、200 mg q2w群13.9%（59/424例）、プラセボ群4.7%（20/427例）に認められた。

因果関係が否定出来ない有害事象は、150 mg q2w群38.1%（164/431例）、200 mg q2w群46.5%（197/424例）、プラセボ群23.9%（102/427例）に認められた。

<薬物動態>

サリルマブを反復皮下投与したときの少数回採血法によるサリルマブのトラフ値から、サリルマブ濃度はWeek 12（200 mg q2w）から次の評価時点であるWeek 24（150 mg q2w）までの間に定常状態に達し、約3~4倍の蓄積が示された。サリルマブの平均血清中トラフ濃度は、150 mg q2w~200 mg q2wの用量範囲で用量比を上回って増加した。RA患者にMTX併用下でサリルマブを投与したときのWeek 24の機能性サリルマブの血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、150 mg q2w群で7490 ± 9570 ng/mL、200 mg q2w群で18400 ± 16100 ng/mLであった。

ADA陽性患者での機能性サリルマブの平均血清中濃度はADA陰性患者と比較して低かったが、血清中濃度の範囲はADA陽性患者と陰性患者で重なっていた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。

なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

V. 治療に関する項目

③腫瘍壊死因子（TNF- α ）阻害薬に効果不十分又は不耐の関節リウマチ患者を対象として生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用投与による第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（EFC10832：TARGET試験）^{10, 11)}

目的：

主要目的：

腫瘍壊死因子（TNF- α ）阻害薬に効果不十分又は不耐の活動性関節リウマチ（RA）患者を対象として、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下で、サリルマブを投与したときのWeek 24でのRAの徴候及び症状の軽減並びにWeek 12での身体機能の改善に関する有効性の評価

副次目的：

- ・ TNF- α 阻害薬に対して効果不十分又は不耐の活動性RA患者を対象として、生物学的製剤以外のDMARDs併用下でサリルマブを投与したときの以下に関する有効性の評価
 - Week 12でのRAの徴候及び症状の軽減
 - Week 24での身体機能の改善
 - Week 12及び24での疾患活動性スコアの改善
 - 中間評価時点及びWeek 24での患者報告アウトカムによって評価するQOLの改善
- ・ 生物学的製剤以外のDMARDs併用下でサリルマブを投与したときの薬物動態の評価
- ・ サリルマブの安全性の評価

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照

対象：TNF- α 阻害薬に対して効果不十分又は不耐の活動性RA患者

主な選択基準：

1. 米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010年）に基づき診断された罹病期間が6ヵ月以上の中等度から重度の活動性RA（ACR機能分類がクラスⅠ～Ⅲ）患者で、抗TNF- α 療法に奏効しなかった患者
 - 抗TNF- α 療法に奏効しなかった患者とは、3ヵ月以上継続して当該療法を受けた後に医師により臨床的反応が不十分と評価された又は少なくとも1剤のTNF- α 阻害薬に対して不耐であった、もしくはその両方に該当し、これらの理由で当該療法の中止に至ったか又は中止が必要となった患者と定義した。
 2. さらに、ランダム化前に12週間以上継続して生物学的製剤以外のDMARDsの単剤又は併用投与を受け、スクリーニング前に6週間以上にわたり一定用量で継続治療されている患者
-

主な除外基準：

1. 経口DMARDs：トファシチニブ又は他のJAK阻害剤の投与
 2. 生物学的製剤：
 - ・ エタネルセプト又はanakinra：ランダム化前28日以内
 - ・ インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴール、又はアバタセプト：ランダム化前42日以内
 - ・ DMARDs:スクリーニング前12週間
 - ・ リツキシマブ又は他の細胞枯渇薬：ランダム化前直近の6ヵ月又は総リンパ球数及びCD19陽性リンパ球数の正常化に要する期間のいずれか長い期間
 - ・ 抗IL-6又は抗IL-6Rの投与
 3. コルチコステロイド：
 - ・ ランダム化前の4週間以内にコルチコステロイドを非経口投与又は関節内投与された患者
 - ・ ランダム化前の4週間以内にプレドニゾン若しくは同等の薬剤を10mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又は用量を変更した患者
-

V. 治療に関する項目

試験方法：

本試験は、3 群、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の24 週間の第Ⅲ相試験であった。組入れ時の地域及び前治療として使用したTNF- α 阻害薬の薬剤数(1 剤のみ及び2 剤以上)を層別因子として割り付けた。用法・用量は、一定量のcDMARDs併用下、本剤150、200 mg又はプラセボを2週間隔で、24週間皮下投与することと設定された。投与12週以降に効果不十分の定義*)を満たした患者は、継続投与試験(LTS11210試験)に移行することが可能とされた。

*)：腫脹関節数又は圧痛関節数の改善が2 回連続して(少なくとも4 週間あけて)ベースラインから20%未満であった患者

・サリルマブ

- サリルマブ150 mg q2w群：サリルマブ150 mgを2週間に1回皮下投与
- サリルマブ200 mg q2w群：サリルマブ200 mgを2週間に1回皮下投与

・プラセボ

- プラセボ群：プラセボを2週間に1回皮下投与

治験薬以外の薬剤(DMARDs)は各国で承認された投与方法に準拠して投与された。メトトレキサート(MTX)を服用中であったすべての患者は各国での推奨に従い葉酸/フォリン酸を投与された。

試験期間(投与及び観察期間)：

1. 投与期間：最長24週間
2. 観察期間：最長34週間(スクリーニング期間：最長4週間、二重盲検投与期間：最長24 週間、追跡調査期間：6 週間 [LTS11210試験へ参加しない場合])

有効性評価及び安全性評価：

有効性の評価は、主要評価項目に基づき、また、安全性の評価は副次評価項目に基づき行われた(「評価項目」の項を参照)。

薬物動態/薬力学用：

抗サリルマブ抗体(ADA)測定用の血清を採取した。SAEを発現した場合、血清中サリルマブ濃度測定及びADA評価のため、可能な限りSAE発現時及び回復時又はそれに近い時点で採血を行った。

血清中の機能性サリルマブ及びADA測定用血液試料を、Week 0(投与前)、Week 2、4、12及び24のC_{trough}時点並びに追跡調査のためにWeek 30(該当する場合)に採取した。

評価項目

主要評価項目：

<有効性>

- ・ Week 24 での ACR20 改善率
- ・ Week 12 での Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) のベースラインからの変化量により評価した身体機能の改善

副次評価項目：

<有効性>

副次評価項目：

- ・ Week 12 での ACR20/50/70 及び Week 24 での ACR50/70
- ・ Week 12 及び Week 24 での ACR-N
- ・ Week 12 及び 24 での ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量
- ・ Week 12 及び 24 での Disease Activity Score 28 (DAS28) /EULAR 反応
- ・ Week 12 及び 24 での 2.6 未満の DAS28-CRP (寛解)
- ・ Week 12 及び 24 での EULAR 反応
- ・ Week 12 及び 24 での ACR/EULAR 寛解 (Boolean 基準)
- ・ Simplified Disease Activity Index (SDAI) /Clinical Disease Activity Index (CDAI)
- ・ 患者報告アウトカム：36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)、EQ-5D-3L (EuroQol)、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) 倦怠感スケール、朝のこわばり Visual Analogue Scale (VAS)、Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis (WPS-RA)、Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)

<安全性>

重篤な有害事象(SAE)及び特に注目すべき有害事象(AESI：好中球減少症、血小板減少症、肝障害、脂質増加、心血管イベント、感染症[日和見感染及び結核を含む]等)を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図(ECG)

<薬物動態>

抗サリルマブ抗体(ADA)測定用の血清を採取した。SAEを発現した場合、血清中サリルマブ濃度測定及びADA評価のため、可能な限りSAE発現時及び回復時又はそれに近い時点で採血を行った。

V. 治療に関する項目

統計手法：

解析対象集団：

主要な有効性解析対象集団は、**intent-to-treat (ITT)** 集団とした。ITT 集団は、ランダム化されたすべての患者とした。患者データはランダムに割り付けられた投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、本試験の治験薬投与期間中に治験薬を少なくとも1回又は1回投与量の一部を投与されたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも1つの血清中サリルマブ濃度データが得られたすべての患者とした。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも1つの評価可能なADA 検体が採取されたすべての患者とした。

主要評価項目：

<有効性>

主要評価項目のうちWeek 24 でのACR20 改善率の評価では、救済治療を受けるためLTS11210 試験に移行した患者又は治験薬の投与を中止した患者について、移行又は中止以降の評価を効果不十分とみなした。

ACR20改善率は、地域及び前治療としてのTNF- α 阻害薬の薬剤数を層とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定による解析を行い、サリルマブの各用量群とプラセボ群との間で対比較を行った。

主要評価項目のうち Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量については、Week 12 又はそれ以前に得られたデータを使用し、治験薬投与中止後又は救済治療移行後に収集したデータは欠測とした。欠測値の補完は行わなかった。本評価項目は、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、前治療としての TNF- α 阻害薬の薬剤数、時点及び投与群と時点の交互作用を因子とした **mixed model repeated measures (MMRM)** を用いて解析した。全体の第1種の過誤確率を5%に制御するため、2つの主要評価項目について、各用量群で多重性の調整を適用した。ACR20 改善率でいずれかの用量群でプラセボと比較して統計学的な有意差が示された場合、本試験の目的が達成されることとした。各評価項目について、用量群ごとにそれぞれ $\alpha=0.025$ として階層的検定を実施した (Bonferroni 法による調整)。階層手順は、Week 24 での ACR20 改善率、Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量の順とした。

副次評価項目：

<有効性>

副次評価項目のうち2 値変数については、ACR20 改善率と同様に両側Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。副次評価項目のうち連続変数については、HAD-QI と同じ手法で解析した。

<安全性>

安全性解析対象集団を対象に安全性データを解析した。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象 は、医師により報告された事象名の MedDRA のコーディングに基づき投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG については、**potentially clinically significant abnormality (PCSA)** に該当する患者の割合、実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。

試験成績

<対象集団>

ランダム化された546例 (150 mg q2w群181例、200 mg q2w群184例、プラセボ群181例) 全例がITT集団とされ、有効性解析集団とされた。

ランダム化された患者のうち、治験薬を1回以上投与された患者 (150 mg q2w群181例、200 mg q2w群184例、プラセボ群181例) が安全性解析対象集団とされた。

中止例は150 mg q2w群17.1% (31/181例)、200 mg q2w群13.6% (25/184例)、プラセボ群9.4% (17/181例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (150 mg q2w群9.9% [18/181例]、200 mg q2w群9.2% [17/184例]、プラセボ群5.0% [9/181例]) 等であった。

薬物動態の解析対象集団は、362例 (150 mg q2w群180例、200 mg q2w群182例)、免疫原性：542 例 (150 mg q2w群180例、200 mg q2w群182例、プラセボ群180例) であった。

割り付けられた集団のベースライン平均年齢は、52.9 歳 (範囲：19~88 歳) であり、女性患者は81.9%、白人患者は71.1%であった。平均体重は78.22 kg (範囲：39.7~183.2 kg) であり、人口統計学的特性は、投与群間で類似していた。ベースラインのRA 罹患期間の平均値 \pm 標準偏差は、12.09 \pm 9.40 年 (範囲：0.6~54.0 年) であった。546例のうち、ACR 機能分類がクラスIIのRA患者が57.7%、1 剤のTNF- α 阻害薬の治療歴が76.8%、リウマチ因子陽性が75.5%、抗環状シトルリン化ペプチド (抗CCP) 抗体陽性が78.1%であり、疾患特性は投与群間で類似していた。

V. 治療に関する項目

人口統計学的特性（各投与群にランダムに割り付けられた集団）				
	プラセボ + DMARD (N=181)	サリルマブ		全例 (N=546)
		150mg q2w + DMARD (N=181)	200mg q2w + DMARD (N=184)	
年齢（歳）				
Mean (SD)	51.9 (12.4)	54.0 (11.7)	52.9 (12.9)	52.9 (12.4)
Median	53.0	54.0	54.0	54.0
Min : Max	24 : 79	23 : 88	19 : 87	19 : 88
性別 [n (%)]				
Male	27 (14.9%)	39 (21.5%)	33 (17.9%)	99 (18.1%)
Female	154 (85.1%)	142 (78.5%)	151 (82.1%)	447 (81.9%)
人種 [n (%)]				
Caucasian/White	124 (68.5%)	134 (74.0%)	130 (70.7%)	388 (71.1%)
Black	7 (3.9%)	8 (4.4%)	5 (2.7%)	20 (3.7%)
Asian/Oriental	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.5%)	5 (0.9%)
Other	49 (27.1%)	36 (19.9%)	48 (26.1%)	133 (24.4%)
体重 (kg)				
Mean (SD)	79.41 (21.30)	78.59 (22.04)	76.68 (21.25)	78.22 (21.52)
Median	76.00	74.00	73.25	74.25
Min : Max	44.5 : 149.6	39.7 : 183.2	46.3 : 146.3	39.7 : 183.2
SD:標準偏差				
疾患特性（各投与群にランダムに割り付けられた集団）				
	プラセボ + DMARD (N=181)	サリルマブ		全例 (N=546)
		150mg q2w + DMARD (N=181)	200mg q2w + DMARD (N=184)	
罹病期間（年）				
Mean (SD)	12.04 (9.99)	11.55 (8.55)	12.68 (9.63)	12.09 (9.40)
Median	9.53	10.20	10.34	9.90
Min : Max	0.6 : 54.0	0.7 : 45.6	0.6 : 46.2	0.6 : 54.0
ACR 機能分類 [n(%)]				
I	13 (7.2%)	20 (11.0%)	19 (10.3%)	52 (9.5%)
II	110 (60.8%)	100 (55.2%)	105 (57.1%)	315 (57.7%)
III	58 (32.0%)	61 (33.7%)	60 (32.6%)	179 (32.8%)
IV	0	0	0	0
リウマチ因子 [n(%)]				
Positive	142 (78.9%)	135 (74.6%)	132 (72.9%)	409 (75.5%)
Negative	38 (21.1%)	46 (25.4%)	49 (27.1%)	133 (24.5%)
抗 CCP 抗体 [n(%)]				
Positive	150 (83.3%)	135 (75.0%)	137 (76.1%)	422 (78.1%)
Negative	30 (16.7%)	45 (25.0%)	43 (23.9%)	118 (21.9%)
Number of non-biological DMARDs [n(%)]				
None	0	0	0	0
1	98 (54.1%)	93 (51.4%)	101 (54.9%)	292 (53.5%)
2	50 (27.6%)	50 (27.6%)	50 (27.2%)	150 (27.5%)
≥3	33 (18.2%)	38 (21.0%)	33 (17.9%)	104 (19.0%)
TNF-α 阻害薬の治療歴 [n(%)]				
1	135 (74.6%)	143 (79.4%)	140 (76.5%)	418 (76.8%)
>1	46 (25.4%)	37 (20.6%)	43 (23.5%)	126 (23.2%)
CRP (mg/L)				
Mean (SD)	26.02 (25.20)	23.60 (23.44)	30.77 (28.35)	26.82 (25.89)
Median	17.00	16.80	21.70	17.75
Min : Max	1.2 : 147.0	0.2 : 148.0	0.3 : 142.0	0.2 : 148.0
SD:標準偏差				

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

<有効性>

投与24 週後のACR20 の改善率及び投与12 週後のHAQ-DI のベースラインからの変化量がco-primary endpoint とされ、以下のとおり、プラセボ群と150 mg q2w 群及び200 mg q2w 群との各対比較において、150 mg q2w 群及び200 mg q2w 群ともいずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤150 mg 及び200 mg の2 週間に1回投与の優越性が示された。

主要評価項目の成績 (ITT 集団)

	150mg q2w 群	200mg q2w 群	プラセボ群
投与 24 週後の ACR20 改善率 ^{a)}	55.8(101/181 例)	60.9(112/184 例)	33.7(61/181 例)
プラセボ群とのオッズ比[95%CI] ^{b)} p 値 ^{c, e)}	2.71[1.73,4.25] p<0.0001	3.28[2.11,5.12] p<0.0001	
投与 12 週後の HAQ-DI の ベースラインからの変化量	-0.50±0.64(165)	-0.49±0.56(171)	-0.29±0.54(170)
最小二乗平均値のプラセボ群との差[95%CI] ^{d)} p 値 ^{d, e)}	-0.20[-0.32, -0.09] p=0.0007	-0.21[-0.33, -0.10] p=0.0004	

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

a)NRI

b)Mantel-Haenszel 推定値

c)地域及び前治療としての TNF 阻害薬の薬剤数で層別化した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d)ベースラインを共変量とし、投与群、地域、前治療としての TNF 阻害薬の薬剤数、2~12 週的全評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM

e)多重性の調整について、本剤用量群毎に有意水準両側 2.5%の下、1) 投与 24 週後の ACR20 の改善率、2) 投与 12 週後の HAQ-DI のベースラインからの変化量の順に階層的検定を実施する計画とされた。

副次評価項目：

<有効性>

階層的検定を用いた臨床的反応に関する副次評価項目 (ACR50/70 改善率、DAS28-CRP の低下、2.6 未満のDAS28-CRP [寛解] 及びCDAI スコア) の結果では、サリルマブの両投与群について、プラセボ群と比較して統計学的に有意なWeek 24 でのRA の徴候及び症状の改善が確認された (p<0.025)。階層的検定の対象としなかったその他の副次評価項目についても、サリルマブの両投与群においてWeek 24 でのRAの徴候及び症状に改善が確認された。

サリルマブの両投与群ともに、Week 24 でのACR コアセットのすべての項目 (圧痛関節数、腫脹関節数、医師による全般的評価VAS、患者による全般的評価VAS、疼痛VAS、HAQ-DI 及びCRP) の改善がみられた (名目上の p 値<0.01)。

Week 24 でのSF-36 の身体的側面のQOL サマリースコア及び4 つの構成要素のうち3 つのスコアでは、サリルマブの両投与群でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められ、事前に規定した臨床的に意味のある最小変化量を上回る変化がみられた。一方、Week 24 でのSF-36 の精神的側面のQOL サマリースコアについては、サリルマブのいずれの投与群においてもプラセボ群に対する有意差は認められなかった。

本試験では、サリルマブの2 投与群間の差を検証する検出力を備えていなかったが、有効性評価項目のほとんどにおいて、プラセボ群との数値上の差はサリルマブ150 mg q2w群と比較してサリルマブ200 mg q2w群でわずかに上回る傾向がみられた。

<安全性>

有害事象は、150 mg q2w 群65.7% (119/181 例)、200 mg q2w 群65.2% (120/184 例)、プラセボ群49.7% (90/181 例) に認められ、主な有害事象は以下のとおりであった。

死亡はプラセボ群1例 (交通事故) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、150 mg q2w群3.3% (6/181例)、200 mg q2w群5.4% (10/184例)、プラセボ群3.3% (6/181例) に認められ、このうち150 mg q2w群3例 (好中球減少症、蜂巣炎/骨髄炎、出血性胃潰瘍各1例)、200 mg q2w群4例 (好中球減少症、好中球数減少、蜂巣炎、第二度房室ブロック各1例)、プラセボ群3例 (気管支炎/菌血症、蜂巣炎、混合型肝損傷各1例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、150 mg q2w群7.7% (14/181例)、200 mg q2w群9.2% (17/184例)、プラセボ群4.4% (8/181例) に認められた。

因果関係が否定出来ない有害事象は、150 mg q2w群33.7% (61/181例)、200 mg q2w群39.1% (72/184例)、プラセボ群16.6% (30/181例) に認められた。

<薬物動態>

サリルマブを反復皮下投与したときの少数回採血法によるサリルマブのトラフ値から、サリルマブ濃度はWeek 12 と次の採取時点であるWeek 24 の間に定常状態に達し、約4 倍の蓄積が示された。また、血清中サリルマブの平均トラフ濃度は、150 mg q2w から200 mg q2w の間で用量比を上回って増加した。

ADA 陽性患者での機能性サリルマブの平均血清中濃度は、ADA 陰性患者と比較して低かったが、血清中濃度の範囲はADA 陽性患者と陰性患者で重なっていた。

V. 治療に関する項目

④外国人関節リウマチ患者を対象とした単剤投与による第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験 (EFC14092 試験)^{12, 13)}

目的：

主要目的：

メトトレキサート (MTX) の継続投与に不耐、不適切又はMTXを12週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象として、Week 24のDisease Activity Score 28-ESR (DAS28-ESR) により評価されるRAの徴候及び症状に関するアダリムマブ単剤療法に対するサリルマブ単剤療法の優越性の検討

副次目的：

MTXの継続投与に不耐、不適切又はMTXを12週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性RA患者を対象として、以下の項目に関するサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性の検討

・Week 24でのRAの徴候及び症状の軽減 (DAS28-ESR 寛解、ACR20/50/70 改善率等)

・患者報告アウトカムにより評価されるWeek 24でのQOLの改善

試験期間を通じて、サリルマブ単剤療法の安全性及び忍容性 (免疫原性を含む) の評価

探索的目的：

MTXの継続投与に不耐、不適切又はMTXを12週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性RA患者を対象として、サリルマブ単剤療法の薬物動態の検討

試験デザイン：ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間試験 (24週間)

対象：MTXの継続投与に不耐、不適切又はMTXを12週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性RA患者

主な選択基準：

米国リウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ分類基準 (2010年) に基づき診断された罹病期間が3ヵ月以上の活動性RA患者で、MTXの継続投与に不耐又は不適切と判断された患者、あるいはMTXを12週間以上継続投与して効果不十分と判断された患者

主な除外基準：

- 経口DMARDs：
 - DMARDs/免疫抑制薬をランダム化前の2～12週間以内 (DMARDs/免疫抑制薬の種類による) に投与され、現在も投与中の患者
 - トファシチニブ又は他のJAK阻害剤の投与
- 生物学的製剤：DMARDs (抗IL-6、抗IL-6Rを含む) の投与
- コルチコステロイド：
 - スクリーニング来院前の4週間以内にコルチコステロイドを非経口投与又は関節内投与された患者
 - ランダム化前の4週間以内にプレドニゾン若しくは同等の薬剤を10 mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又は用量を変更した患者

試験方法：

本試験は、活動性のRA患者を対象として、アダリムマブ単剤療法と比較して、サリルマブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する実薬対照 (ダブルダミー) を用いた多施設、ランダム化、二重盲検法による24週間の並行群間試験である (24週間の二重盲検期間終了後は、サリルマブの単剤投与による非盲検期を継続した)。

対象患者は、地域を層別因子として、サリルマブ200 mg 又はアダリムマブ40 mg に1:1にランダムに割り付けられ、サリルマブ200 mgあるいはアダリムマブ40 mgが2週間に1回 (q2w) それぞれ皮下投与された。

サリルマブ群

サリルマブ200 mg / アダリムマブプラセボを q2w 皮下投与

アダリムマブ群

アダリムマブ40 mg / サリルマブプラセボを q2w 皮下投与

Week 16～23の二重盲検期間中に、腫脹関節数又は圧痛関節数の改善が2回連続して (少なくとも4週間あけて)、効果不十分 (ベースラインから20%未満) な患者は、アダリムマブの添付文書に記載されているようにアダリムマブ (又は相当するプラセボ) 40 mgを週1回投与 (qw) することを可とした。あるいは、効果不十分な患者は、治験薬の投与中止を選択し担当医の判断による標準治療を受けることも可とした。

試験期間 (投与及び観察期間)：

1. 投与期間: 24週間 (二重盲検期)

2. 観察期間: 最長34週間 (スクリーニング期間: 4週間、二重盲検期の投与期間: 24週間、追跡調査期間: 6週間 [非盲検期に移行しなかった場合])

有効性評価及び安全性評価：

有効性の評価は、主要評価項目及び副次評価項目に基づき行われ、また、安全性及び忍容性 (免疫原性を含む) の評価は、副次評価項目に基づき行われた (「評価項目」の項を参照)。

薬物動態 / 薬力学用：

機能性サリルマブの血清中濃度の測定に用いられる血液検体を二重盲検期のスケジュールに規定された時点 (Week 0 [投与前]、Week 2、4、12、16、20、24) で各来院日の治験薬投与前に採取した。

抗サリルマブ抗体 (ADA) 測定用の血清試料をWeek 0 (投与前)、Week 2、4、12、24に採取した。

重篤な有害事象が発現した場合、血清中サリルマブ濃度測定及びADA評価のために、可能な限り重篤な有害事象の発現に近い時点及び回復時に採血した。

V. 治療に関する項目

評価項目

主要評価項目：

<有効性>

Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量

DAS28-ESR スコアは、以下に示す4 項目の複合スコアで評価した。

- ・ 圧痛関節数 (28 関節)
- ・ 腫脹関節数 (28 関節)
- ・ ACR コアセットの Visual Analogue Scale (VAS) を用いた患者による全般的評価
- ・ ESR により評価される炎症マーカー (mm/hr)

DAS28-ESR は、疾病活動性の変化量と改善率を測ることが可能な連続量であった。

副次評価項目：

<有効性>

- ・ Week 24 での DAS28-ESR 寛解 (2.6 未満)
- ・ Week 24 での DAS28-ESR 低疾患活動性 (3.2 未満)
- ・ Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量
- ・ Week 24 での DAS28-CRP 寛解 (2.6 未満)
- ・ Week 24 での ACR20/50/70 改善率 (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI] を含む)
- ・ Week 24 での ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量
- ・ Week 24 での Clinical Disease Activity Index (CDAI) 寛解 (2.8 以下)
- ・ Week 24 での CDAI のベースラインからの変化量
- ・ Week 24 での患者報告アウトカム：36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)、EuroQol (EQ-5D-3L)、Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)、Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis (WPS-RA)、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) 倦怠感スケール及び朝のこわばり VAS

<安全性>

重篤な有害事象 (SAE) 及び特に注目すべき有害事象 (AESI：好中球減少症、血小板減少症、肝障害、脂質増加、心血管イベント、感染症[日和見感染及び結核を含む]等)を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 (ECG)

探索的評価項目：

<薬物動態>

機能性サリルマブの血清中トラフ濃度

統計手法：

解析対象集団：

二重盲検期の主要な有効性解析対象集団はintent-to-treat (ITT) 集団とした。ITT 集団は、ランダム化されたすべての患者とした。患者データはランダム化により割り付けられた投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、二重盲検期に治験薬を少なくとも1 回又は1 回投与量の一部を投与されたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

薬物動態解析対象集団 (二重盲検期) は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも1 つの血清中サリルマブ濃度データが得られたすべての患者とした。

抗サリルマブ抗体 (ADA) 解析対象集団 (二重盲検期) は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも1 つの評価可能なADA 検体が採取されたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

主要評価項目：

<有効性>

主要評価項目は、Week 24 でのDAS28-ESR のベースラインからの変化量とした。Week 24 又はそれ以前 (アダリムマブ [又はアダリムマブプラセボ] の増量後を含む) に収集したデータを使用した。治験薬投与中止後のデータは、欠測値として扱い、欠測値の補完は行わなかった。主要評価項目は、mixed model repeatedmeasures (MMRM) を用いて解析した。本モデルでは、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、時点及び投与群と時点の交互作用を因子として含めた。

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

<有効性>

主要評価項目で有意差が認められた場合、全体の第1種の過誤確率を0.05に制御するため、以下の順序による階層的検定を実施することとした。

- 1.Week 24 でのDAS28-ESR 寛解率
- 2.Week 24 でのACR50 改善率
- 3.Week 24 でのACR70 改善率
- 4.Week 24 でのACR20 改善率
- 5.Week 24 でのHAQ-DI のベースラインからの変化量
- 6.Week 24 でのSF-36 のベースラインからの変化量- 身体的側面のQOL サマリースコア
- 7.Week 24 でのFACIT 倦怠感スケールのベースラインからの変化量
- 8.Week 24 でのSF-36 のベースラインからの変化量- 精神的側面のQOL サマリースコア

副次評価項目のうち連続変数については、主要評価項目と同様にMMRMを用いて解析した。副次評価項目のうちカテゴリカル変数については、地域を層とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析し、群間差について評価した。Week 24より前に治験薬の投与を中止した患者は効果不十分例とみなした。

<安全性>

安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。仮説検定は行わなかった。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象 (TEAE)、重篤な有害事象 (SAE)、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象 (AESI) について、医師により報告された事象名のMedDRAのコーディングに基づき投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及びECGについては、potentially clinically significant abnormality (PCSA)に該当する患者の割合、実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。

試験成績：

<対象集団>

ランダム化された369例(サリルマブ群184例、アダリムマブ群185例)がITT集団であった。安全性解析対象集団は、368例(サリルマブ群184例、アダリムマブ群184例)であった(アダリムマブ群の1例で治験薬が投与されなかった)。薬物動態及び免疫原性の解析対象集団は、サリルマブ群184例であった。

治験薬の投与中止例(二重盲検期)は、12.7%(47/369例)であり、サリルマブ群10.3%(19/184例)、アダリムマブ群15.1%(28/185例)に認められ、中止理由は有害事象(サリルマブ群6.0%[11/184例]、アダリムマブ群8.1%[15/185例]及び効果不十分(サリルマブ群1.1%[2/184例]、アダリムマブ群2.2%[4/185例])であった。

投与期間完了例(24週間)は87.0%(321/369例)、サリルマブ群89.7%(165/184例)、アダリムマブ群84.3%(156/185例)で、そのうち320例(サリルマブ群165例、アダリムマブ群155例)がサリルマブ単剤投与による非盲検長期継続投与期に移行した。

人口統計学的特性に関しては、ベースライン時の平均年齢は52.2±12.3歳であり、アダリムマブ群に比較してサリルマブ群で2.7歳(本剤群50.9±12.6歳、アダリムマブ群53.6±11.9歳)若く、女性患者は本剤群85.3%、アダリムマブ群81.1%、白人患者が本剤群92.9%、アダリムマブ群88.6%で、平均体重は本剤群72.30±16.54kg、アダリムマブ群71.79±17.79kgであり、人口統計学的特性は概して両投与群間で均等であった。

疾患特性については、ベースライン時の平均罹病期間は7.33±7.99年(本剤群8.11±8.12年、アダリムマブ群6.56±7.80年)でありサリルマブ群で長く、CRPはサリルマブ群で低かった(本剤群17.36±21.31mg/L、アダリムマブ群24.05±30.98mg/L)が、DAS28-CRP(本剤群6.00±0.88、アダリムマブ群6.02±0.89)、DAS28-ESR(本剤群6.83±0.76、アダリムマブ群6.76±0.83)、HAQ-DI(本剤群1.64±0.55、アダリムマブ群1.63±0.64)及びCDAIスコア(本剤群43.62±12.10、アダリムマブ群42.40±11.97)は両投与群で同様であった。RF陽性患者(本剤群66.9%、アダリムマブ群64.8%)及び抗CCP抗体陽性(本剤群75.3%、アダリムマブ群76.7%)も両投与群で同様であった。MTXによる効果不十分例は本剤群52.7%、アダリムマブ群55.7%で、MTXに不耐例は本剤群47.3%、アダリムマブ群43.8%であり、両投与群で同様であった。疾患特性は概して両投与群間で均等であった。

V. 治療に関する項目

人口統計学的特性 (ランダムに割り付けられた集団)			
	アダリムマブ 40mg q2w (N=185)	サリルマブ 200mg q2w (N=184)	全例 (N=369)
Age (years)			
Mean (SD)	53.6 (11.9)	50.9 (12.6)	52.2 (12.3)
Sex [n (%)]			
Female	150 (81.1%)	157 (85.3%)	307(83.2%)
Race [n (%)]			
Caucasian/White	164(88.6%)	171 (92.9%)	335 (90.8%)
Black	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4(1.1%)
Asian/Oriental	9 (4.9%)	2 (1.1%)	11(3.0%)
Other	9 (4.9%)	10 (5.4%)	19(5.1%)
Weight (kg)			
Mean (SD)	71.79 (17.79)	72.30 (16.54)	72.05 (17.15)
SD:標準偏差			
疾患特性 (ランダムに割り付けられた集団)			
	アダリムマブ 40mg q2w (N=185)	サリルマブ 200mg q2w (N=184)	全例 (N=369)
Years of RA			
Mean (SD)	6.56 (7.80)	8.11 (8.12)	7.33 (7.99)
Rheumatoid factor [n(%)]			
Positive	116 (64.8%)	119 (66.9%)	235 (65.8%)
Anti CCP antibody [n(%)]			
Positive	138 (76.7%)	134 (75.3%)	272 (76.0%)
HAQ-DI (0-3)			
Mean (SD)	1.63 (0.64)	1.64 (0.55)	1.64 (0.60)
CRP (mg/L)			
Mean (SD)	24.05 (30.98)	17.36 (21.31)	20.71 (26.78)
DAS28-CRP			
Mean (SD)	6.02 (0.89)	6.00 (0.88)	6.01 (0.89)
DAS28-ESR			
Mean (SD)	6.76 (0.83)	6.83 (0.76)	6.80 (0.80)
ESR (mm/hr)			
Mean (SD)	47.51 (23.23)	46.48 (21.75)	47.00 (22.48)
SD:標準偏差			
MTX による治療歴 (ランダムに割り付けられた集団)			
	アダリムマブ 40mg q2w (N=185)	サリルマブ 200mg q2w (N=184)	全例 (N=369)
Reason for stopping MTX [n (%)]			
Patient deemed inadequate responder	103(55.7%)	97(52.7%)	200(54.2%)
Patient was intolerant	81(43.8%)	87(47.3%)	168(45.5%)
Patient considered inappropriate for continued treatment with MTX	1(0.5%)	0	1(0.3%)

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

<有効性>

Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量で、サリルマブ 200 mgq2w 単剤療法のアダリムマブ 40 mg q2w 単剤療法に対する優越性が示された（最小二乗平均値の群間差：-1.077、 $p<0.0001$ ）。

副次評価項目：

<有効性>

Week 24 までに DAS28-ESR 寛解（2.6 未満）を達成した患者の割合は、サリルマブ群で 26.6%、アダリムマブ群で 7.0%であり、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で統計学的に有意に高かった（ $p<0.0001$ ）。

また、DAS28-ESR 低疾患活動性（3.2 未満）を達成した患者の割合は、サリルマブ群で 42.9%、アダリムマブ群で 14.1%であり、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高かった（名目上の p 値 <0.0001 ）。

DAS28-CRP を指標とした解析結果は DAS28-ESR の解析結果と同様であった。

Week 12（ベースライン後の最初の評価時点）での DAS28-ESR 寛解及び低疾患活動性を達成した患者の割合でも、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高かった。

また、DAS28-CRP では、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で Week 4（ベースライン後の最初の評価時点）から早期に大きな改善が認められた。

さらに Week 24 での CDAI のベースラインからの変化量でも、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で大きな改善が認められた（最小二乗平均値の群間差：-3.741、名目上の p 値=0.0013）。

Week 24でのACR20改善率（サリルマブ群71.7%、アダリムマブ群58.4%、 $p=0.0074$ ）、ACR50 改善率（サリルマブ群45.7%、アダリムマブ群29.7%、 $p=0.0017$ ）及びACR70 改善率（サリルマブ群23.4%、アダリムマブ群11.9%、 $p=0.0036$ ）でも、サリルマブのアダリムマブに対する優越性が示された。

主要評価項目の結果の要約（ITT 集団）

	アダリムマブ 40mg q2w (N=185)	サリルマブ 200 mg q2w (N=184)
Primary endpoint		
DAS28-ESR at Week 24		
Change Mean (SD) at Week 24	-2.22 (1.36)	-3.35 (1.37)
P-value vs アダリムマブ ^a		<0.0001

a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, region, visit, and treatment-by-visit interaction.

<安全性>

有害事象は、サリルマブ群 64.1%（118/184 例）、アダリムマブ群 63.6%（117/184 例）に認められた。

好中球減少の発現率は、サリルマブ群 13.6%とアダリムマブ群 0.5%に比較して高かったにも関わらず、感染症（重篤な感染症及び日和見感染を含む）の発現率は、サリルマブ群 28.8%、アダリムマブ群 27.7%であり、両投与群で同程度であった。注射部位紅斑の発現率は、サリルマブ群 7.6%であり、アダリムマブ群 3.3%に比較して高かった。サリルマブ群と比較して、アダリムマブ群で発現率の高かった有害事象は、頭痛（サリルマブ群 3.8%、アダリムマブ群 6.5%）及び RA の悪化（サリルマブ群 0.5%、アダリムマブ群 3.8%）であった。

死亡はサリルマブ群の 1 例（急性心不全）に認められた。

重篤な有害事象は、サリルマブ群 4.9%（9/184 例）、アダリムマブ群 6.5%（12/184 例）に認められ、重篤な感染症は各群ともに 2 例にみられ、発現率も両群ともに 1.1%であった。

投与中止に至った有害事象は、サリルマブ群 6.0%（11/184 例）、アダリムマブ群 7.1%（13/184 例）に認められ、最も多く報告された有害事象は、サリルマブ群で好中球減少症 5 例（2.7%）、アダリムマブ群で RA の悪化 2 例（1.1%）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、サリルマブ群 31.5%（58/184 例）、アダリムマブ群 21.7%（40/184 例）に認められた。

サリルマブ群で ADA 陽性が認められた患者数は少なく、ADA の発現はほとんどが一過性であった。ADA 陽性が認められた患者のうち、中和抗体が認められた患者はいなかった。ADA の産生による有効性の欠如又は有効性の消失は認められず、ADA と過敏症反応との関連性が示唆される事象は認められなかった。

IL-6 阻害時に予想される作用（ANC 減少、ALT 及び脂質の増加）を除き、活動性 RA 患者へのサリルマブ投与時に観察された安全性プロファイルは、アダリムマブ単剤投与時の安全性プロファイルと同様であった。

<薬物動態>

サリルマブを反復皮下投与したときのサリルマブ濃度（トラフ値）は、Week 12 から次の評価時点である Week 16 までの間に定常状態に達し、約 4 倍の蓄積が示された。

ADA 陽性患者での機能性サリルマブの平均血清中濃度は ADA 陰性患者と比較して低かったが、血清中濃度の範囲は ADA 陽性患者と陰性患者で重なっていた。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

① 日本人関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート以外の DMARDs 併用又は単剤投与による第Ⅲ相二重盲検試験 (LTS13618 試験)¹⁴⁾

日本人関節リウマチ(RA)患者*)を対象に、サリルマブの安全性及び有効性を検討するランダム化二重盲検非対照試験を実施した。主要目的は、サリルマブをメトトレキサート (MTX) 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 併用下で投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの長期安全性を評価することであった。用法・用量は、サリルマブ150又は200 mg を2週間に1回、52週間皮下投与することとされ、DMARDs 併用投与群では一定用量の DMARDs (MTX を除く) を併用することと設定された。

*) : ①罹病期間3 カ月以上、②圧痛関節及び腫脹関節がそれぞれ4 関節以上、③CRP が4 mg/L 以上又は赤血球沈降速度が28 mm/h 以上、④1 種類以上の生物製剤以外のDMARDs (MTX を除く) を12 週以上使用しており、6 週間以上一定用量が投与されている [DMARDs併用投与群のみ]、⑤治験責任医師によりMTX の投与が不適切若しくはMTX に不耐容と判断される、又は12 例を上限としてMTX を12週以上使用しており、6 週間以上一定用量が投与されているが十分な効果が得られない [単独投与群のみ]、を満たすRA 患者

ランダム化された91例のうち、治験薬を1回以上投与された91例 (150 mg q2w 群30例、200 mg q2w 群31例、DMARDs/150 mg q2w 群15例、DMARDs/200 mg q2w 群15例) が安全性解析対象集団とされた。ランダム化された患者のうち、治験薬が1回以上投与され、有効性の評価項目が評価可能な患者 (150 mg q2w 群30例、200 mg q2w 群31例、DMARDs/150 mg q2w 群15例、DMARDs/200 mg q2w 群15例) が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、150 mg q2w 群10.0% (3/30例)、200 mg q2w 群3.2% (1/31例)、DMARDs/150 mg q2w 群13.3% (2/15例)、DMARDs/200 mg q2w 群40.0% (6/15例) に認められた。

有害事象は、150mg q2w 群83.3% (25/30例)、200mg q2w 群90.3% (28/31例)、DMARDs/150mg q2w 群93.3%(14/15例)、DMARDs/200 mg q2w 群86.7%(13/15例)に認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は150 mg q2w 群3.3%(1/30例)、200 mg q2w 群6.5%(2/31例)、DMARDs/200 mg q2w 群20.0%(3/15例)に認められ、このうち150 mg q2w 群1例(耳帯状疱疹)、200 mg q2w 群1例(細菌性肺炎)、DMARDs/200 mg q2w 群1例(慢性副鼻腔炎/眼窩周囲膿瘍)については治験薬との因果関係は否定されなかった。また、試験終了後(治験薬最終投与139日後)200 mg q2w 群1例に癒痕ヘルニアが認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg q2w 群3.3% (1/30例)、DMARDs/150 mg q2w 群13.3%(2/15例)、DMARDs/200 mg q2w 群33.3% (5/15例) に認められた。

因果関係が否定できない有害事象は、150 mg q2w 群60.0% (18/30例)、200 mg q2w 群74.2% (23/31例)、DMARDs/150 mg q2w 群60.0% (9/15例)、DMARDs/200 mg q2w 群60.0% (9/15例) に認められた。

52 週間の投与時において各群の多くの患者に有害事象が認められたが、MTX 以外の DMARDs との併用療法及び単剤療法におけるサリルマブの安全性プロファイルはともに許容可能なものであった。全般的に、52 週間の投与期間におけるサリルマブの忍容性は良好であり、サリルマブの52 週間投与による安全性プロファイルは24 週間投与までの安全性プロファイルと一致したものであった。

有効性については、サリルマブと MTX 以外の DMARDs との併用療法及びサリルマブ単剤療法において、ACR20/50/70、ACR コアセットの各項目、HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI 反応により評価した身体機能並びに DAS28-CRP における改善が各群ともに示された。

V. 治療に関する項目

これらの有効性の結果は24週までに得られた有効性の結果とおおむね一致しており、日本人活動性 RA 患者において、MTX 以外の DMARDs 治療に効果不十分な RA 患者での併用療法、及び MTX 治療に不耐、不適切又は効果不十分な RA 患者での単剤療法が、52 週間にわたって臨床的に有用であることが示された。

有効性の評価項目である ACR20改善率の経時変化は以下のとおりであった。

ACR20 改善率の経時変化 (mITT 集団)

	150mg q2w 群 (30例)	200mg q2w 群 (31例)	DMARDs/150mg q2w 群 (15例)	DMARDs/200mg q2w 群 (15例)
投与2週後	20.0(6)	25.8(8)	33.3(5)	0
投与4週後	40.0(12)	29.0(9)	46.7(7)	46.7(7)
投与8週後	50.0(15)	54.8(17)	73.3(11)	53.3(8)
投与12週後	60.0(18)	58.1(18)	73.3(11)	66.7(10)
投与24週後	73.3(22)	64.5(20)	80.0(12)	73.3(11)
投与52週後	76.7(23)	74.2(23)	73.3(11)	40.0(6)

% (例数)

② 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験 (LTS11210 試験)¹⁾

本試験は、活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象とした多施設共同、国際共同、非盲検、長期試験であり、本試験には、ACT11575、EFC11072、EFC10832、SFY13370 及び EFC13752 試験に参加した患者が組み入れられた。主要目的は、RA 患者におけるサリルマブの長期安全性を評価することである。本試験参加前の先行する試験での対象患者は、メトトレキサート (MTX) 療法に効果不十分 (EFC11072)、腫瘍壊死因子 (TNF- α) 阻害薬に効果不十分又は不耐 (EFC10832、SFY13370)、最大2 剤までの TNF- α 阻害薬が奏効しなかった (ACT11575) 又は生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) に効果不十分又は不耐 (EFC13752) であった。患者は先行する試験での基礎治療の継続を可とした。サリルマブの単剤療法を検討した EFC13752 試験では、本試験においてもサリルマブの単剤療法を継続した。

先行した臨床試験でのサリルマブの投与期間は、EFC11072試験 PartA 又は ACT11575試験は12週間、EFC11072試験 PartB は2～52 週間、EFC10832 試験は12～24 週間、SFY13370 試験又は EFC13752 試験は24週間であった。

本試験開始時では、患者は EFC11072 試験 PartA、ACT11575 試験及び EFC11072 試験 PartB コホート1 での最高用量であったサリルマブ150 mg 週1 回 (qw) を投与され、本用法・用量で好中球減少症、血小板減少症又は肝酵素 (アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]) 上昇がみられたときに150 mg 2 週間に1 回 (q2w) への減量を可能とした。第Ⅲ相試験の用法・用量 (150 mg q2w 及び200 mg q2w) が決定した時点で、サリルマブ150 mg qw 投与を継続中であった患者は、切り替えが可能となった時点で速やかにサリルマブの200 mg q2w に変更した。安全性の問題で150 mg q2w に減量した患者は LTS11210 試験で150 mg q2w を継続した。

サリルマブ + DMARDs :

1910 例が治験薬を投与され、440 例 (23.0%) が本試験を中止した。このうち274 例 (14.3%) が有害事象のために治験薬の投与を中止し、106 例 (5.5%) が有害事象以外の理由 (治験実施計画書の不遵守又は有効性の欠如等) で本試験を中止した。

最も多く認められた有害事象は感染症及び注射部位反応であった。

V. 治療に関する項目

最も多く認められた重篤な有害事象は感染症であった。重篤な感染症の好発部位は気道及び皮膚軟部組織であった。日和見感染として帯状疱疹が最も多く認められたが、播種性帯状疱疹は認められなかった。結核が2例に認められ、これらは再活性化によるものと考えられたが、その他の日和見感染はカンジダによる二次的な感染症であった。カンジダの二次的な感染症として、カンジダ血症、術後腹膜炎及び転子滑液包炎がみられた。最も多く認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、ALT 増加及び帯状疱疹であった。

有効性については、ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び DAS28 寛解率は、Week 0 から Week 24 まで上昇した後、治験薬投与期間全体にわたって持続した。

サリルマブ + DMARDs による治験薬投与期間中の ACR 測定項目及び DAS28 寛解の推移

Study Week	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 Remission
Week 0	1318/1898 (69.4%)	824/1897 (43.4%)	435/1901 (22.9%)	569/1873 (30.4%)
Week 24	1363/1647 (82.8%)	990/1640 (60.4%)	635/1642 (38.7%)	828/1638 (50.5%)
Week 48	1114/1346 (82.8%)	844/1341 (62.9%)	541/1337 (40.5%)	735/1336 (55.0%)
Week 96	709/815 (87.0%)	549/811 (67.7%)	355/808 (43.9%)	469/807 (58.1%)
Week 144	219/255 (85.9%)	167/255 (65.5%)	112/256 (43.8%)	138/255 (54.1%)
Week 192	133/148 (89.9%)	104/148 (70.3%)	75/149 (50.3%)	91/147 (61.9%)
Week 216	58/69 (84.1%)	47/70 (67.1%)	31/69 (44.9%)	42/68 (61.8%)

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who had the response. The denominator (N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed.

サリルマブ単剤：

88 例が治験薬を投与され、1 例が本試験を中止した。中止理由は有害事象（試験中止後に死亡）が1例であった。

サリルマブ単剤投与群の患者は88例と少なく、平均曝露期間は44.7日間であるため、本患者集団での長期安全性評価には限界があるが、安全性の結果は IL-6 阻害薬の投与時に予想される結果と一致していた。

サリルマブ単剤群の患者での投与期間は短期間（16例が12週間投与を完了）であったため、長期投与の有効性についての結論は得られなかった。

③ 腫瘍壊死因子（TNF- α ）阻害薬に効果不十分又は不耐の関節リウマチ患者を対象としたサリルマブ及びトシリズマブを投与したときの安全性及び忍容性を検討した第Ⅲ相二重盲検比較試験（SFY13370 : ASCERTAIN 試験）¹⁵⁾

TNF- α 阻害薬に効果不十分又は不耐の関節リウマチ（RA）患者*を対象に、サリルマブ及びトシリズマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、ダブルダミー試験を実施した。地域及びスクリーニング時の好中球絶対数（ANC：カットオフ値 5.99 Giga/L）を層別因子としてランダム化し、サリルマブ150 mg 2週間に1回（q2w）（皮下投与）群、サリルマブ200 mg q2w（皮下投与）群及びトシリズマブ（4mg/kgを4週間に1回、静脈内投与）群に1：1：2の比率で割り付け、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下で24週間投与した。

202例の患者がランダム化され（サリルマブ150 mg q2w 群49例、サリルマブ200 mg q2w 群51例及びトシリズマブ群102例）、これらの患者のうち、175例（86.6%）が治験を完了し、27例（13.4%）が有害事象により試験を中止した。

*)：米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010年）に基づき診断された

V. 治療に関する項目

罹病期間が3 ヶ月以上の中等度から重度の活動性RA 患者で、スクリーニング前に12 週間以上継続して生物学的製剤以外のDMARDs による治療を受け、スクリーニング前に6 週間以上にわたり一定用量で継続治療されている患者

有害事象の発現率は投与群間で同程度であり、多く認められた感染症は上気道感染、鼻咽頭炎及び尿路感染であった。全体的に重篤な有害事象が認められた患者は少なく、器官別大分類別の分類に特定の傾向はみられなかった。重篤な感染症は少なかった（トシリズマブ群2 例、サリルマブ200 mg q2w 群 1例、サリルマブ150 mg q2w 群0例）。トシリズマブ群の1 例に死亡（敗血症性ショック）が報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、トシリズマブ群3.9%（4/102例）、サリルマブ200mgq2w 群15.7%（8/51例）、サリルマブ150mg q2w 群12.2%（6/49例）であり、トシリズマブ群と比較してサリルマブ群が高かったが、特定の傾向はみられなかった。サリルマブ群の3例が臨床検査値異常のために治験薬の投与を中断した。これらの臨床検査値異常は治験薬投与の再開に十分な程度まで回復したが、中断した期間が治験実施計画書に規定した治験薬の投与間隔を超えたため、当該患者は治験を中止した。また、サリルマブ群の1例が、トシリズマブのプラセボ静脈内投与による注入反応のために試験を中止した。全般的に治験薬の投与中止に至った有害事象に臨床的傾向はみられなかった。

④ 悪性腫瘍発現頻度に関する検討（海外試験）¹⁶⁾

「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【特定使用成績調査（長期）】（実施中）

医薬品リスク管理計画に基づき、医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

①目的

本調査の目的は、既存治療で効果不十分な関節リウマチの患者を対象として、本剤の長期投与における使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握することである。

- 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握
- 2) 安全性または有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因
- 3) 未知の副作用

②実施計画

目標症例数：1,000例（安全性解析対象症例数）

登録期間：3.5年間

調査期間：6.5年間

調査方法：中央登録方式

V. 治療に関する項目

観察期間：1年間（52週）

追跡調査：観察期間終了後、最大2年間

観察期間終了時点で本剤の投与を継続している症例を対象に、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現について追跡調査を実施する。

重点調査項目：重篤な感染症（結核を含む）、腸管穿孔、重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、重篤な血液障害、肝機能障害、悪性腫瘍、心血管系事象

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トシリズマブ 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

IL-6 高値は関節リウマチ患者の滑液にみられ、関節リウマチの特徴である病的炎症及び関節破壊の両方に重要な役割を果たしている。IL-6 は、関節リウマチ患者の全身性炎症、滑膜炎及び骨びらんにつながる T 細胞、B 細胞、単核細胞及び破骨細胞の遊走や活性化などの多様な生理的プロセスに関与している。

本剤は可溶性及び膜結合型 IL-6 受容体 α サブユニット (IL-6R α) に特異的に結合し、IL-6 を介するシグナル伝達を阻害する。

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

<サリルマブの *in vitro* 試験>

① IL-6R α に対するサリルマブの結合親和性¹⁷⁾

ヒト、カニクイザル及びマウス由来遺伝子組換え sIL-6R α 細胞外ドメイン単量体タンパク質に対するサリルマブの結合親和性を SPR-Biacore 法で測定した結果、サリルマブはヒト及びカニクイザルの IL-6R α に結合し、その K_D 値 (平衡解離定数) は、それぞれ 54 pmol/L 及び 123pmol/L であった。サリルマブはマウスの IL-6R α には結合しなかった。

② サリルマブの Fc エフェクター機能活性の検討¹⁸⁾

In vitro セルベースアッセイを用いて、サリルマブのエフェクター細胞による抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 促進作用の有無を検討した。アッセイの標的細胞株には、さまざまなレベルの IL-6R α を発現する KG-1 (IL-6R α 発現高)、XG-1 (発現中) 及び HepG2 (発現低) 細胞を用いた。

検討の結果、サリルマブは ADCC (サリルマブ濃度: 0.169pmol/L ~ 10nmol/L) 及び CDC (サリルマブ濃度: 0.845pmol/L ~ 50nmol/L) を誘導しなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

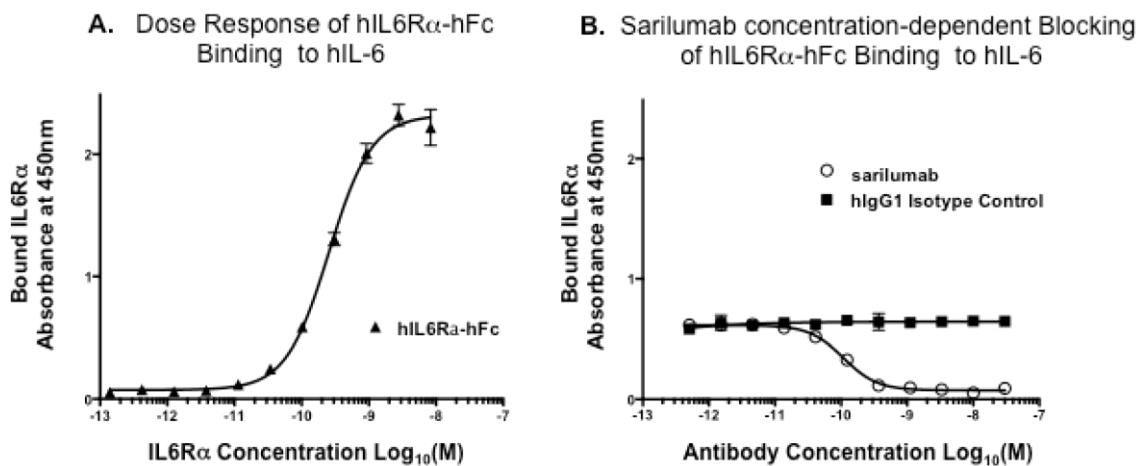
③ サリルマブによるヒト IL-6 とヒト IL-6R α の結合阻害¹⁹⁾

固定化ヒト IL-6 へのヒト IL-6R α の結合阻害

ヒト IL-6 とヒト IL-6R α の結合に対するサリルマブの阻害作用を競合 ELISA 法にて検討した。

試験は、IL-6 をマイクロタイタープレートに固定化し、C末端にヒト Fc を融合した IL-6R α (IL-6R α -hFc) の二量体 100pmol/L とサリルマブを作用させた。プレートに結合した IL-6R α -Fc は、ホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いて検出した。

IL-6R α -hFc 二量体は、マイクロタイタープレートに固定化した IL-6 に濃度依存的に結合し、その EC₅₀ 値は 255pmol/L であった。サリルマブは、プレートに固定化したヒト IL-6 に対する一定濃度 100pmol/L のヒト IL-6R α -hFc 二量体の結合を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 108pmol/L であった。



図VI-1. サリルマブによるマイクロタイタープレート上固定ヒトIL-6 へのヒトIL-6R α -hFc の結合阻害

表面捕捉ヒト IL-6R α に対するヒト IL-6 の結合阻害

SPR-Biacore 技術を用いた IL-6 阻害アッセイで、ヒト IL-6R α へのヒト IL-6 結合に対するサリルマブの阻害作用を検討した。試験は、25°C、pH 7.4 で実施し、C末端に myc-myc-ヘキサヒスチジンタグを有するヒト IL-6R α 細胞外ドメイン (IL-6R α -mmH) 単量体を抗ペンタヒスチジン抗体でセンサーチップ上に捕捉した。この捕捉 IL-6R α -mmH 表面に、333 nmol/L のサリルマブを結合能の飽和がみられるまで添加したのち、200 nmol/L 一定濃度のヒト IL-6 を添加した。

サリルマブは捕捉 IL-6R α -mmH 表面への IL-6 の結合を完全に阻害したことから、サリルマブは IL-6/IL-6R α 相互作用を直接阻害することが示された。

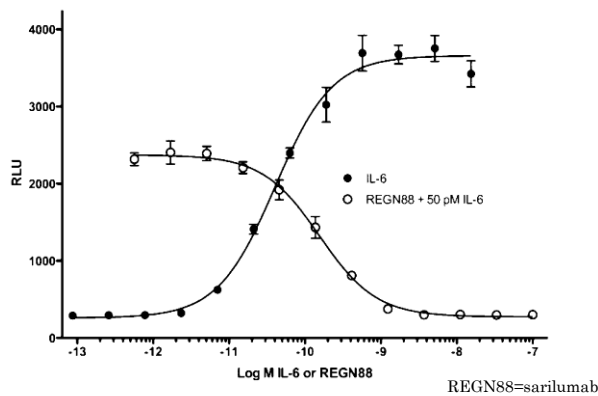
④ IL-6R α 及び gp130 活性化を介した IL-6 シグナル伝達阻害及び細胞増殖抑制²⁰⁾

シグナル伝達兼転写活性化因子 3 (STAT3) -ルシフェラーゼ-IRES-eGFP レポーター遺伝子を一過性に形質導入したヒト肝細胞がん由来細胞株 (HepG2) を用いて、IL-6 による STAT3 シグナル伝達経路の活性化に対するサリルマブの阻害作用を検討した。また、ヒト B 細胞由来 DS-1 細胞株を用いてサリルマブの細胞増殖に対する作用を検討した。

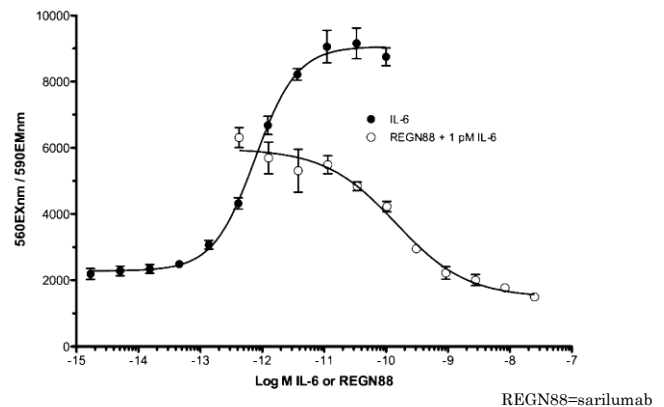
IL-6R α 及び gp130 を内因性に発現している HepG2 細胞株において、サリルマブは一定濃度 50pmol/L の IL-6 存在下でシグナル伝達(シスシグナリング)を阻害し、その IC₅₀ は約 150pmol/L であった。サリルマブは IL-6 非存在下でアゴニスト作用を示さなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

サリルマブは一定濃度 1pmol/L の IL-6 で刺激した DS-1 細胞の増殖を抑制し、その IC₅₀ は約 140pmol/L であった。



図VI-2. サリルマブによるHepG2レポーター細胞アッセイにおけるIL-6介在性シグナル伝達の阻害



図VI-3. サリルマブによるIL-6刺激DS-1細胞増殖の抑制

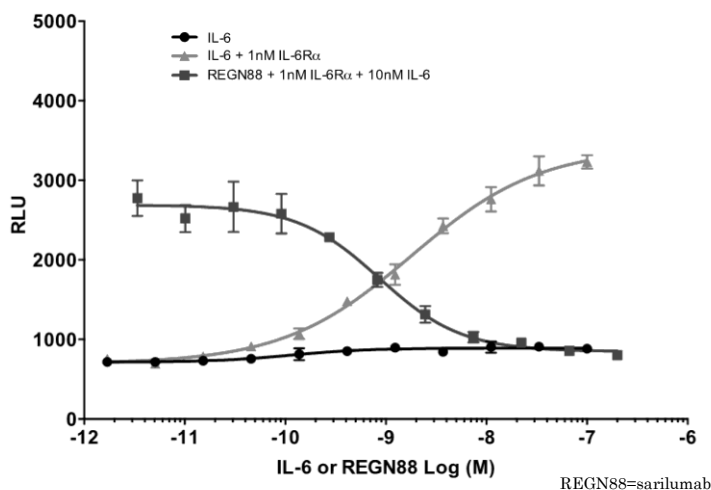
⑤ sIL-6R α 介在性 IL-6 トランスシグナリング阻害²¹⁾

細胞表面にヒト gp130 を発現し、IL-6R α を発現していないヒト胎児腎 (HEK293) STAT3 ルシフェラーゼレポーター細胞株 (HEK293/gp130/STAT3-Luc 細胞)^{*}において、IL-6 と sIL-6R α の結合により誘発される STAT3 シグナル伝達経路の活性化(トランスシグナリング)に対するサリルマブの阻害作用を検討した。

^{*}: ヒト IL-6 と sIL-6R α -mmH の複合体の存在下では活性化されるが、IL-6単独では活性化されない。

漸増濃度のサリルマブと 1 nmol/L のヒト IL-6R α -mmH を室温で 30 分間プレインキュベートし、HEK293/gp130/STAT3-Luc 細胞に 12.5 nmol/L の IL-6 とともに添加し、5 時間後に反応を測定した。対照として、HEK293/gp130/STAT3-Luc 細胞を定常濃度 1 nmol/L のヒト IL-6R α -mmH 及び漸増濃度の IL-6 とともに 5 時間にわたり刺激した。

IL-6 は一定濃度 1nmol/L の sIL-6R α とともにインキュベートしたとき、HEK293 細胞において gp130 依存性 STAT3 ルシフェラーゼレポーター遺伝子活性を刺激し、その EC₅₀ 値は 2.2nmol/L であった。また、1nmol/L の sIL-6R α -mmH と 12.5nmol/L の IL-6 の存在下で、サリルマブはトランスシグナリングを阻害し、その IC₅₀ 値は 860pmol/L であった。



図VI-4. サリルマブによる遺伝子組換えHEK293細胞におけるIL-6/sIL-6R α 介在性トランスシグナリングの阻害

VI. 薬効薬理に関する項目

<REGN844 の *in vitro* 試験>

①抗マウス IL-6R α 相同抗体 (REGN844) の作製²²⁾

サリルマブはマウスの IL-6R α に結合しないため、ダブルヒト化 *Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}* VelociGene[®]マウスを用いて、マウス IL-6R α に特異性を有するマウスモノクローナル相同抗体 REGN844 を作製した。

②マウス IL-6R α に対する REGN844 の結合親和性²³⁾

SPR-Biacore 法にて、遺伝子組換えマウス sIL-6R α 単量体タンパク質に対する REGN844 の結合親和性を測定した。REGN844はマウス IL-6R α に結合し、その K_D 値(平衡解離定数)は 1.93×10^{-10} mol/L であった。

③REGN844 による固定化ヒト IL-6 に対するマウス IL-6R α 二量体の結合阻害²⁴⁾

マウス IL-6R α と固定化ヒト IL-6 との相互作用に対する REGN844 の阻害作用を競合 ELISA 法により検討した。

マウス IL-6R α -hFc 二量体はプレート上の固定化ヒト IL-6 に結合し、その EC₅₀ 値は 80 nmol/L であった。REGN844 はマウス IL-6R α -Fc (10nmol/L) の固定化ヒト IL-6 への結合を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 4nmol/L (使用したリガンド量に対する理論上の最低値) であった。

④REGN844 による IL-6 介在性マウス B 細胞増殖の抑制²⁵⁾

マウス B 細胞ハイブリドーマ B9細胞株増殖に対する REGN844 の作用を検討した。

ヒト及びマウスの IL-6 はいずれも B9細胞増殖を濃度依存的に促進し、その EC₅₀ 値はそれぞれ 0.21pmol/L 及び 0.17pmol/L と同程度であった。一定濃度 0.5pmol/L のヒト IL-6 又はマウス IL-6 のいずれかの存在下で、REGN844 は B9細胞の増殖を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ約 60pmol/L 及び 110pmol/L であった。

2) *in vivo* 試験

<サリルマブの *in vivo* 試験>

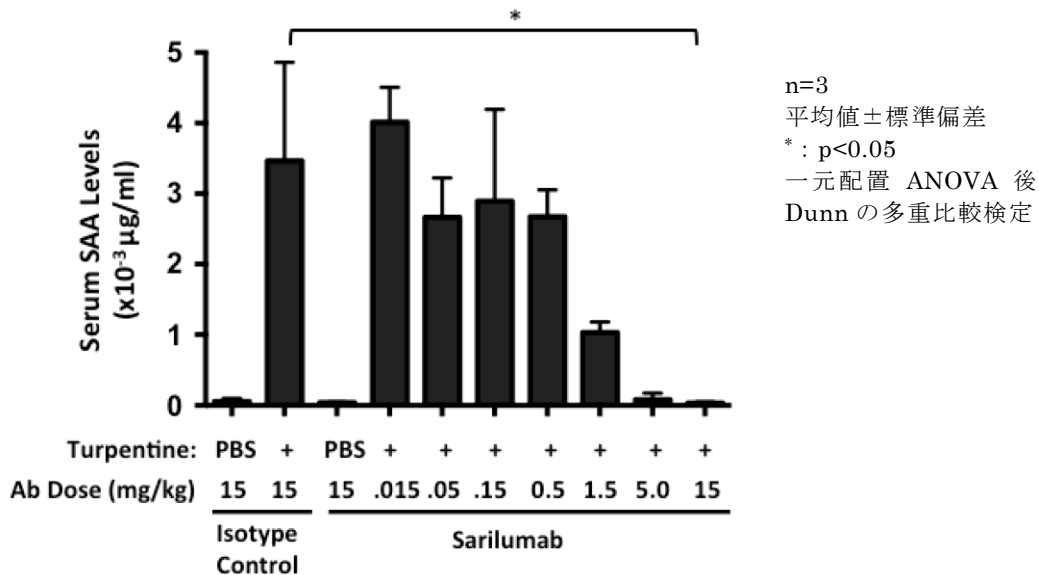
①マウス急性炎症モデルにおけるサリルマブの作用²⁶⁾

ダブルヒト化 *Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}* マウスを用いて、テレピン油誘発急性全身性炎症に対するサリルマブの抑制作用を検討した。

Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu} マウスに 0.015~15mg/kg のサリルマブ又は 15mg/kg のアイソタイプ対照抗体を皮下投与し、その 24 時間後にテレピン油またはリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) を投与した。テレピン油チャレンジの 20 時間後に血液試料を採取し、血清中 SAA (血清アミロイド A) 濃度及び IL-6 濃度を測定した。

サリルマブの投与により、テレピン油誘発 SAA 濃度上昇が対照抗体を投与したマウスと比較して有意に抑制された。サリルマブの 15mg/kg までの用量で、循環血中 SAA 濃度が用量依存的に低下する傾向がみられた。

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-5. サリルマブによる *I16^{hu/hu} I16ra^{hu/hu}* マウスにおけるテレピン油誘発 SAA 上昇の抑制

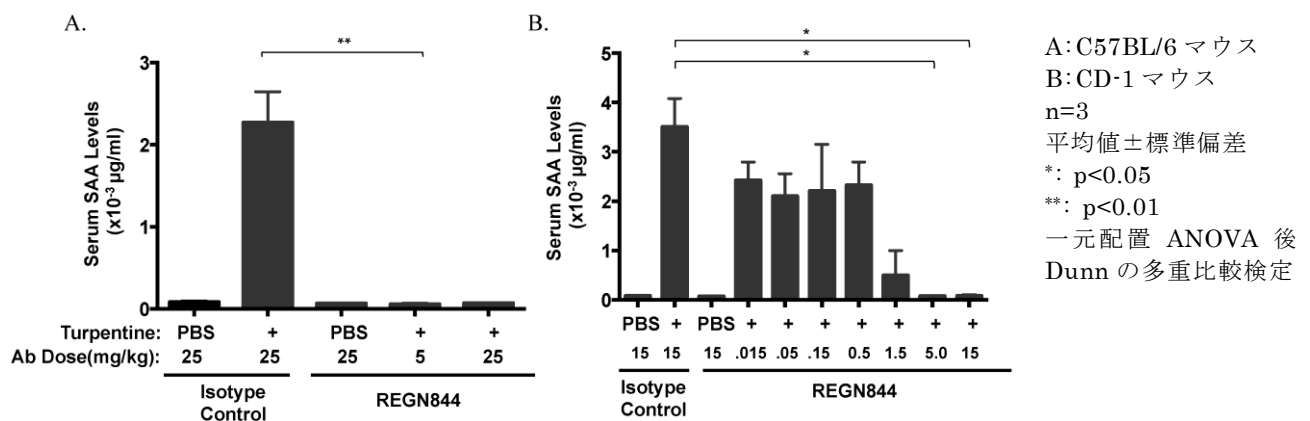
サリルマブの 1.5mg/kg 以上の用量では、IL-6 の受容体結合に対する拮抗作用と一致して、循環血中ヒト IL-6 濃度の増加傾向も認められた。サリルマブ投与後にみられた循環血中ヒト IL-6 濃度の増加は、IL-6R α の阻害による IL-6 クリアランスの低下に起因すると考えられる。

<REGN844 の *in vivo* 試験>

①REGN844 によるマウスにおけるテレピン油誘発急性炎症の抑制²⁷⁾

野生型雌 C57BL/6 マウスに REGN844 の 5、25 mg/kg あるいはアイソタイプ対照抗体 25mg/kg を単回皮下投与で前投与し、6 時間後にテレピン油又は PBS を投与した。また、野生型雌 CD-1 マウスに REGN844 の 0.015~15 mg/kg 又は対照抗体 15mg/kg を単回皮下投与し、1 日後にテレピン油又は PBS を投与した。いずれもテレピン油チャレンジの 24 時間以内に血清試料を採取し、SAA 濃度及び IL-6 濃度を ELISA により測定した。

C57BL/6 マウスにおいて、5 又は 25mg/kg の REGN844 の前投与により血清中 SAA 濃度の上昇が抑制された。5mg/kg の変化は 25mg/kg のアイソタイプ対照抗体/テレピン油群と比較して統計学的に有意であった (p<0.01)。また、CD-1 マウスにおいて、5 又は 15mg/kg の REGN844 を投与すると、テレピン油誘発血清中 SAA 濃度の上昇が抑制された (p<0.05)。



図VI-6. テレピン油投与C57BL/6及びCD-1マウスにおける血清中SAA濃度上昇のREGN844による抑制

VI. 薬効薬理に関する項目

C57BL/6及びCD-1マウスにおいて、テレピン油投与前にREGN844をそれぞれ5又は25mg/kg及び1.5～15mg/kgで投与したところ、循環血中マウスIL-6濃度の上昇傾向が認められた。REGN844投与後にみられた循環血中マウスIL-6濃度の上昇傾向は、IL-6R α の阻害によるマウスIL-6クリアランスの低下に起因すると考えられる。

②REGN844によるDBA/1Jマウスコラーゲン誘発関節炎における関節の炎症及び骨侵食の軽減²⁸⁾

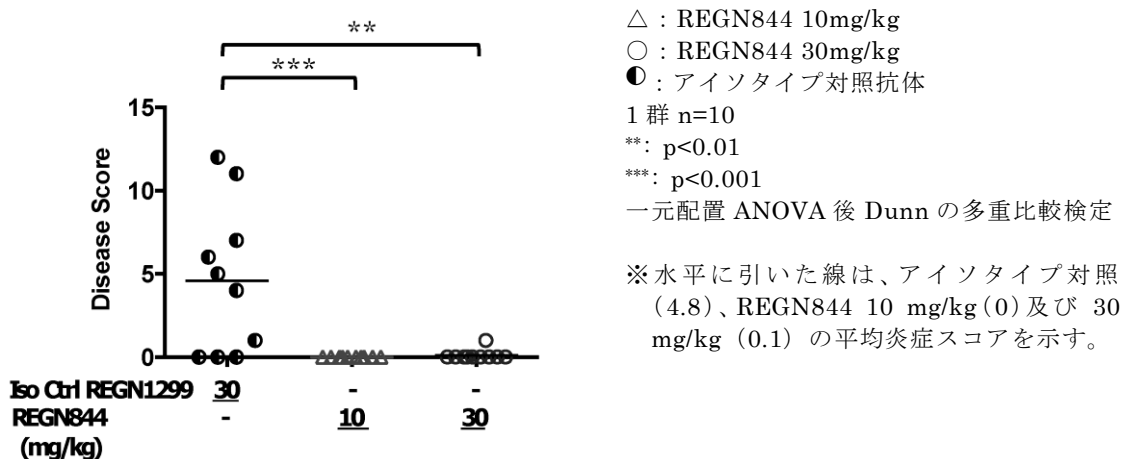
コラーゲン誘発関節炎(CIA)モデルを用いて、関節の炎症及び骨侵食に対するREGN844の影響を検討した。雄DBA/1Jマウスを、ニワトリII型コラーゲン及び完全フロイントアジュバントを単回皮下投与することにより免疫し、関節炎を誘発した後、10又は30mg/kgのREGN844若しくは30mg/kgのマウスアイソタイプ対照抗体を免疫日から週2回5週間皮下投与した。関節の炎症の発現について、炎症及び腫脹を目視観察により毎週2回測定し、スコア化した。試験終了時(61日目)には骨侵食を評価した。各マウスの四肢すべてについて、マイクロコンピュータトモグラフィー(μ CT)Quantum FX μ CTスキャナーで測定し、3D Viewerソフトウェアを用いて盲検下で可視化及びスコア化した。

関節の炎症スコア	
スコア	所見
0	正常
1	軽度の指趾の腫脹
2	中等度の指趾及び掌蹠の発赤及び腫脹
3	重度の指趾及び掌蹠の発赤及び腫脹
4	複数の関節で最大の発赤及び腫脹

※関節の炎症スコア、骨侵食スコアともに、最大スコアは各肢で4、合計16。

骨侵食スコア	
スコア	所見
0	正常
1	指骨/趾骨の1つの骨のみの侵食
2	指骨/趾骨の複数の骨、又は指骨/趾骨の1つの骨と中手骨/中足骨又は手根骨/足根骨部位における1つの骨の侵食
3	中手骨/中足骨及び手根骨/足根骨の両方の部位における複数の骨の侵食
4	指骨/趾骨、中手骨/中足骨及び手根骨/足根骨を含むすべての部位における複数の骨の侵食

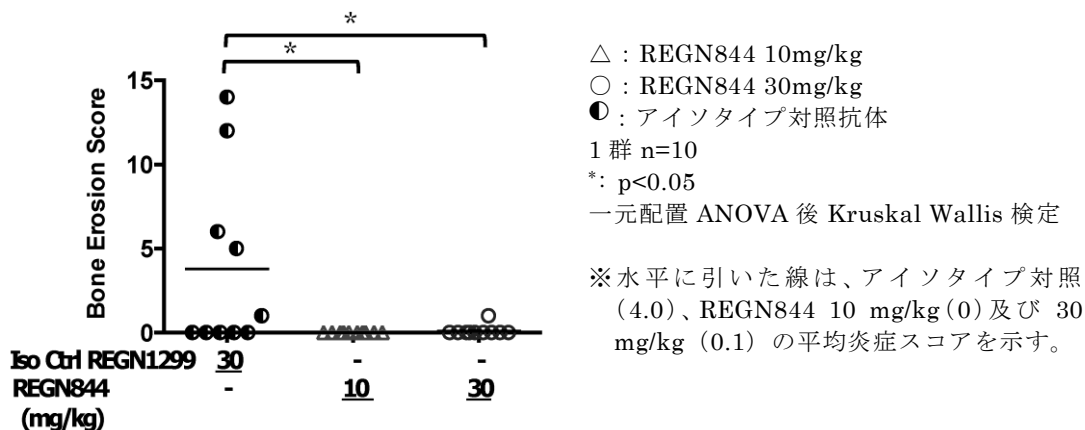
アイソタイプ対照群において、1肢以上に炎症がみられたマウスは7/10例であり、5/7例は試験終了時に2肢以上に炎症が認められた。一方、REGN844の10mg/kg投与群では、いずれのマウスにも炎症はみられず、30mg/kg投与群では1例のみで、7週目から試験終了時まで1つの足指のみに炎症がみられた。



図VI-7. REGN844によるマウスコラーゲン誘発関節炎モデルの炎症抑制(試験終了時:61日目)

VI. 薬効薬理に関する項目

また、アイソタイプ対照群において、1肢以上に骨侵食がみられたマウスは5/10例であった。骨侵食がみられたマウスのうち、4/5例は2肢以上に骨侵食が認められた。一方、REGN844の10mg/kg投与群ではいずれのマウスにも骨侵食はみられなかった。REGN844の30mg/kg投与群では1/10例（炎症がみられたものと同じマウス）のみで、1肢のみに骨侵食がみられた。



図VI-8. REGN844 による骨侵食の重症度低下（試験終了時：61日目）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

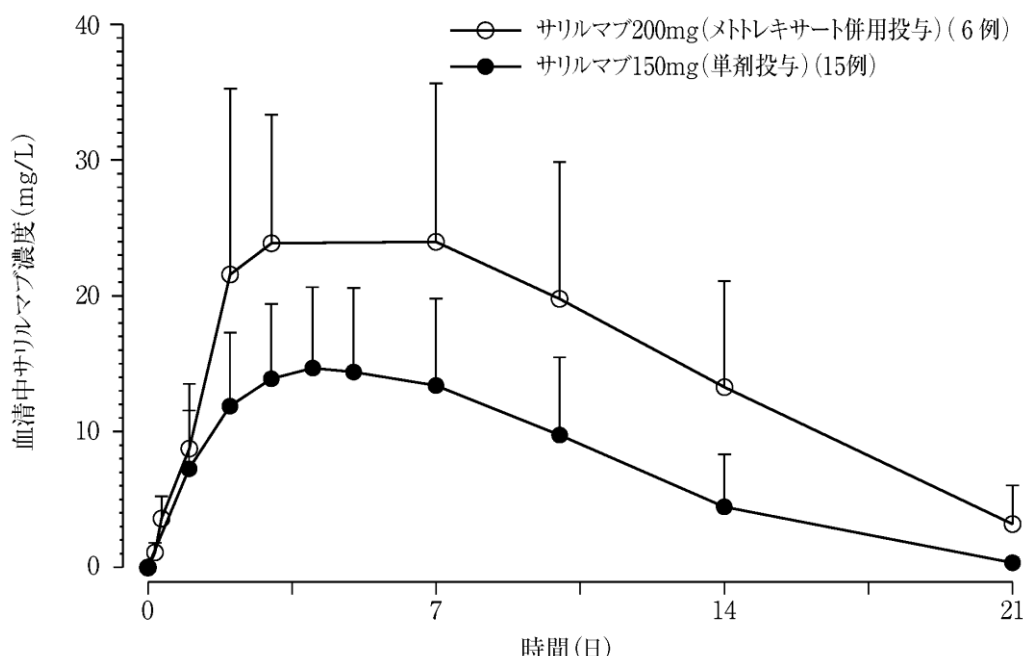
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人関節リウマチ患者を対象とした第 I 相試験（単回投与：PDY14191 試験、TDU13402 試験）^{5, 6)}

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



図VII-1. 日本人関節リウマチ患者にサリルマブ 150mg 又は 200mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+SD）

表VII-1. 日本人関節リウマチ患者にサリルマブ 150mg 又は 200mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^a (day)	t _{1/2z} (day)	AUC _{last} (mg·day/L)	AUC (mg·day/L)	CL/F (L/day)	V _{ss} /F (L)
150 ^b	15	15.4±6.17	3.91	2.34±0.334	164±84.8	167±84.7	1.46±1.58	8.90±6.81
		27.7±12.6		3.00	3.49±1.35 ^d	339±173	409±126 ^d	0.536±0.194 ^d

平均値±SD、a:中央値、b:サリルマブ150mg単剤投与、c:サリルマブ200mg+メトトレキサート併用投与、d:5例

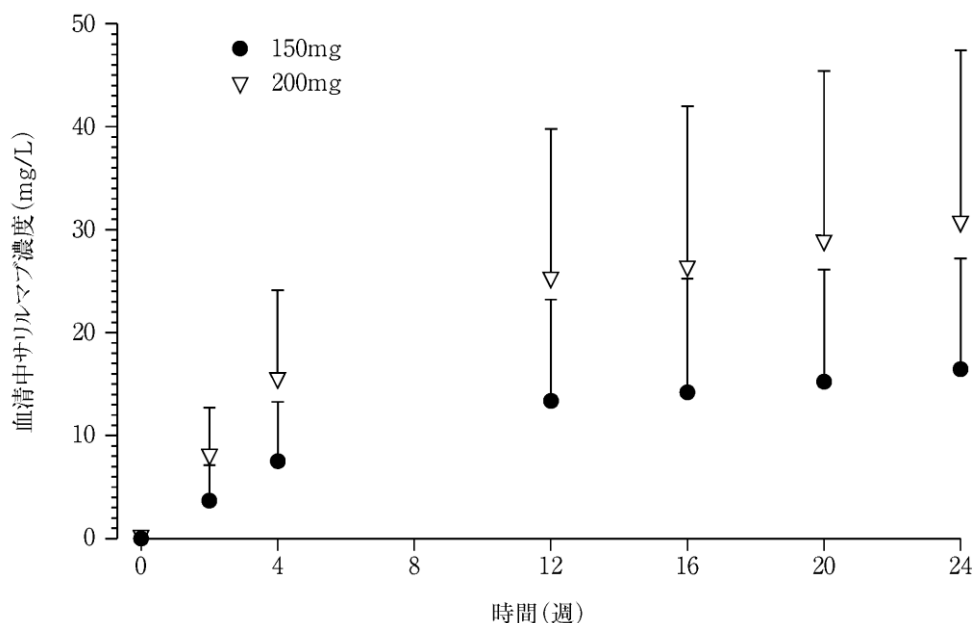
C_{max}:最高血清中濃度、t_{max}:最高血清中濃度到達時間、t_{1/2z}:最終相消失半減期、AUC_{last}:定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC:血清中濃度-時間曲線下面積、CL/F:見かけの全身クリアランス、V_{ss}/F:定常状態における見かけの分布容積

2) 日本人関節リウマチ患者を対象とした第 II/III 相試験（反復投与：EFC14059 試験）²⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

したときの平均トラフ濃度推移から、初回投与 12 週後から 24 週後の間に定常状態に達すると考えられ、定常状態下でのトラフ濃度は初回投与後に比べて約 3~5 倍であった。



図VII-2. 日本人関節リウマチ患者にサリルマブ 150mg 又は 200mg を 2 週間に 1 回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移 (平均値+SD)
(150mg:67-81 例、200mg:57-80 例)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

シンバスタチンに対するサリルマブの影響 (外国人データ) ^{7,8)}

外国人関節リウマチ患者にシンバスタチン 40mg を単回経口投与し、休薬期間後、サリルマブ 200mg を単回皮下投与し、1 週間後にシンバスタチン 40mg を単回経口投与したときのサリルマブ投与前(併用なし)及び投与後(併用あり)のシンバスタチン及びシンバスタチン酸(シンバスタチンの代謝物)の薬物動態パラメータは、以下の表VII-2 のとおりであった。サリルマブの併用によりシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量(AUC)は、それぞれ 45%及び 36%減少した。関節リウマチ患者では IL-6 値の上昇に伴い CYP 発現が抑制されるが、サリルマブ投与により IL-6 α 受容体が阻害され、IL-6 シグナル伝達が抑制されたことにより、炎症時に比べて CYP 活性が高くなり、その結果 CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少した可能性がある。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. シンバスタチン単回経口投与時の薬物動態パラメータに対するサリルマブ投与の影響

	サリルマブ	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{inf}
シンバスタチン	併用なし	17	21.3±12.8	84.3±53.6	0.541	0.547
	併用あり ^a	17	11.0±5.83	47.9±33.4	[0.422, 0.694]	[0.472, 0.633]
シンバスタチン酸	併用なし	17	4.18±3.43	31.5±23.3	0.641	0.641
	併用あり ^a	17	2.95±2.83	22.2±19.0	[0.555, 0.741]	[0.541, 0.758]

平均値±SD

^a:サリルマブ 200mg がシンバスタチン投与 7 日前に単回皮下投与された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁹⁾

第 I 相試験では、ノンコンパートメントモデル解析により、サリルマブの薬物動態パラメータを算出した。また、第 I 相試験 8 試験（国内：2 試験、海外：6 試験）、海外第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 7 試験（国内：2 試験、海外：5 試験）より得られたサリルマブ血清中濃度の併合データを用いて、一次吸収過程並びに線形性消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を組み込んだ 2-コンパートメントモデルに基づいて母集団薬物動態解析実施し、母集団薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数²⁹⁾

皮下投与後の吸収速度定数は0.132 day⁻¹であった。（母集団薬物動態解析）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積³⁰⁾

外国人関節リウマチ患者 6 名にサリルマブ 0.6mg/kg 又は 2.0mg/kg を単回静脈内投与したとき、サリルマブの定常状態における分布容積(V_{ss})は 0.0300L/kg 及び 0.0359 L/kg（体重 70kg の人で約 2.1~2.5L）であった。

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法²⁹⁾

一次吸収過程並びに線形性消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を組み込んだ2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因²⁹⁾

第Ⅰ相試験 8 試験（国内：2 試験、海外：6 試験）、海外第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 7 試験（国内：2 試験、海外：5 試験）の併合データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

サリルマブの体内動態に影響を及ぼす共変量としてモデルに組み込まれたもののうち主なものを以下に示す。

- ・見かけの線形クリアランスに影響を与える共変量：体重、抗サリルマブ抗体の有無及び性別。（高体重、抗サリルマブ抗体陽性、男性でサリルマブ曝露量は低下する。）
- ・非線形クリアランスの最大消失速度に影響を与える共変量：体重、アルブミン値、ベースライン時におけるクレアチニンクリアランス及びベースライン時における CRP 値。（高体重、低アルブミン値、ベースライン時において高クレアチニンクリアランス及び高 CRP 値でサリルマブ曝露量は低下する。）

4. 吸収

バイオアベイラビリティ²⁹⁾

皮下投与後のバイオアベイラビリティは 80%であった。（母集団薬物動態解析より得られた皮下投与後の AUC より算出）

5. 分布

サリルマブはモノクローナル抗体であるため、組織分布試験は実施していない。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。

<参考：カニクイザル>³¹⁾

1 群 12 匹の雌サルに、投与媒体又はサリルマブを 5、15 及び 50mg/kg/週で週 1 回、妊娠 20 日から自然分娩まで最長 21 週間、静脈内投与した。

母動物からの出生児においてサリルマブ濃度が測定可能であったことから、サリルマブは胎盤通過することが示された。新生児から採取した血清試料中におけるサリルマブ濃度は、それぞれの母動物への投与量に依存した。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

タンパク質性医薬品は内因性タンパク質と同じ異化経路によって代謝され、通常はタンパク質分解によって小さなペプチド及び各アミノ酸に分解される。サリルマブは抗体であり、したがって異化によるタンパク質分解によって代謝されると推定されることから、サリルマブについて *in vitro* 又は *in vivo* での代謝試験は実施していない。

(1) 代謝部位及び代謝経路

サリルマブはモノクローナル抗体であるため、内因性 IgG と同様に異化経路によって小さなペプチド又は各アミノ酸に分解されると考えられるので、代謝経路については検討していない。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。 [2.1、8.4、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]

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

1.3 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。 [5.1 参照]

1.4 本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

(解説)

1.1 IL-6 は種々の免疫応答に関与していることから、本剤の投与により免疫機能が低下する可能性がある。また、発熱のコントロールにも関与していることから、急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引する IL-6 の作用が抑制されるため、感染症の発見が遅れる可能性があり、そのため感染症が重篤化するおそれがある。

国内外臨床試験において、本剤投与後、敗血症や肺炎などの重篤な感染症の発現がみられ、海外臨床試験においては致死的な感染症も報告されていることから、設定した。

1.2 本剤の投与により重篤な感染症等の副作用が発現することがあるので、本剤による治療を開始する際には本剤の危険性及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、且つ治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

1.3, 1.4 本剤は既存治療で効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者に適用される（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）。そのため、本剤による治療を開始する前に、既承認の RA 治療薬を使用することを検討すること。また、本剤は RA の診断と治療に十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。] [1.1、8.4、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [8.7、9.1.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 本剤の薬理作用である IL-6 シグナル伝達阻害作用により、感染症を合併している患者では

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

感染症による炎症反応を抑制し、感染症の発見が遅れる可能性がある。また免疫機能の抑制により感染症の重篤化や日和見感染発現のおそれがあることから、設定した。

2.2 本剤の投与による免疫機能の抑制により、結核が重症化するおそれがあることから、設定した。

2.3 医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれるおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているため、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないこと。

<参考>

本剤に含まれる成分は以下のとおりである。

有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}
添 加剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート20、精製白糖

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。〔11.1.4 参照〕

8.2 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。〔14.2.1 参照〕

8.4 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。〔1.1、2.1、8.5、9.1.1、11.1.1 参照〕

- ・ 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

8.5 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常がみられる場合には、速やかに担当医師に相談するよう患者を指導すること。〔1.1、2.1、8.4、9.1.1、11.1.1 参照〕

8.6 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。〔9.1.3 参照〕

8.7 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。〔2.2、9.1.2 参照〕

8.8 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.9 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヶ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。〔7.1、11.1.2 参照〕

8.11 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。〔7.1、11.1.6 参照〕

8.12 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.13 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。

自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。

さらに、使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

(解説)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.1 IL-6 阻害剤や関節リウマチ治療薬に限らず、本剤を含む生物学的製剤で注意すべき有害事象として過敏症、特にアナフィラキシーショック、アナフィラキシー発現の可能性がある。承認時までの国内外臨床試験においてアナフィラキシーは報告されていないが、本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、抗体製剤に対する過敏症の既往歴がないか確認し、アナフィラキシーショック等の発現時に対する適切な薬物治療や緊急処置を直ちに実施できるように準備した後、投与を開始すること。また、投与中、異常が認められたら速やかに投与を中止すること。
- 8.2 本剤の臨床試験では投与時反応は報告されていないが、類薬の皮下注製剤において投与時反応が認められている。このため、本剤でも投与時反応があらわれる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤の臨床試験において、発現率の高い副作用として注射部位紅斑や注射部位そう痒感などの注射部位反応が報告されている。このため、本剤の投与に際しては、患者の状態を注意深く観察し、注射部位反応が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- 8.4, 8.5 本剤の IL-6 シグナル伝達阻害作用により、感染症を合併している患者では発熱、CRP 増加等の急性期炎症反応を抑制し、感染症の発見が遅れる可能性がある。また、免疫機能の抑制により感染症の重篤化や日和見感染発現のおそれがある。このため、本剤の投与に際しては、感染症の有無について十分確認すること。特に 関節リウマチの臨床症状は感染症の症状と類似しているため、識別診断が重要である。急性期反応が認められないときでも、定期的に白血球数、好中球数の変動を確認し、これら検査値の異常変動や臨床症状により感染症の疑いがある場合は適切な処置を行うこと。さらに、感染の自他覚症状に注意し、異常がみられた場合は速やかに担当医師に相談するよう十分な説明と指導を行うこと。
- 8.6 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから、本剤の投与開始前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
- 8.7 本剤の IL-6 シグナル伝達阻害作用による免疫機能の低下により、結核が顕在化、あるいは重篤化するおそれがある。本剤の海外臨床試験において日和見感染症として結核感染がみられたが、いずれも結核が流行している地域で発症したものであった。本剤の投与開始前に、結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査、胸部 CT 検査等により、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤の投与を中止し、結核の治療を優先すること。
- 8.8 生ワクチン接種による感染のおそれがある。このため、本剤投与中に生ワクチンの接種は行わないこと。
- 8.9 本剤投与中にこれら脂質検査値の異常が認められた場合は、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を行い、引き続き検査値の経過を観察すること。

<参考>

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与後 LDL コレステロール値の平均値は 12 週まで増加し、そ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

の後安定した。LDL コレステロール値の平均値は基準範囲内（2.28～5.21 mmol/L）で推移した。脂質増加に関連する有害事象は 200 mg 併用群の 4 例（高脂血症 2 例、血中トリグリセリド増加 1 例、低比重リポ蛋白増加 1 例）に認められ、このうち 2 例は高脂血症治療薬の投与を受けていた。重篤及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

海外臨床試験では投与後初回測定時点の 4 週で LDL コレステロール値、トリグリセリド、HDL コレステロール値の増加がみられ、4 週以降に新たに増加するものは認められず、安定して推移した。脂質増加に関連する有害事象は 200 mg 併用群 5.0%、150 mg 併用群 5.9%及びプラセボ群では 2.0%に認められた。重篤な有害事象として高トリグリセリド血症 1 例が報告されたが、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、他の IL-6 シグナル伝達阻害剤の臨床試験で脂質パラメータの増加が認められている。

- 8.10 （「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.11 （「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.12 他の抗リウマチ生物製剤から切り替える場合も、感染症の発現について十分に注意すること。
- 8.13 本剤は自己投与が可能な製剤であり、自己投与における一般的留意事項として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.4、8.5、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

[2.2、8.7 参照]

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。

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

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

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.6 参照]

9.1.4 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/ μ L）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。
[11.1.5 参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者

[11.1.3 参照]

9.1.7 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者

白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[7.1、11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 本剤の薬理作用である IL-6 シグナル伝達阻害作用により、感染症を合併している患者では感染症による炎症反応を抑制し、感染症の発見が遅れる可能性がある。また免疫機能の抑制により感染症の重篤化や日和見感染発現のおそれがある。このため、感染症の合併が疑われる場合はその治療を優先し、投与後も感染症発現や悪化の徴候に注意すること。

9.1.2 本剤の投与により結核感染の発見が遅れたり、免疫機能の抑制により結核が重症化するおそれがある。このため、結核の既感染者に対しては結核を活動化させる可能性が否定できない。

結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談し、原則として適切な抗結核薬を投与すること。

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者への使用に際しては、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参照の上、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

9.1.4 易感染性の状態にある患者では本剤の投与による免疫機能の抑制により感染症を誘発する可能性があることから、このような患者には、投与を避けること。

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、本剤の投与による免疫機能の抑制により間質性肺炎が増悪又は再発する可能性があることから、投与に際しては、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意するとともに、定期的な問診を行うなど、十分に注意すること。「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項の解説も参照すること。

9.1.6 本剤の臨床試験において、消化管穿孔が報告されていることから、設定した。「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項の解説も参照すること。

9.1.7 本剤の臨床試験において、白血球減少、好中球数減少、血小板減少が報告されていることから、設定した。「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項の解説も参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。 [7.1、11.1.6 参照]

(解説)

肝トランスアミナーゼ値の異常値を示す患者への本剤の投与に際しては十分注意し、異常値が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<参考>

国内外臨床試験の結果、本剤の投与により ALT 及び AST 上昇が認められたものの、抱合型ビリルビンでは臨床的に意味のある上昇はみられず、肝炎及び肝機能不全を示唆する臨床所見はみられなかった。

なお、他の IL-6 シグナル伝達阻害剤による臨床試験において肝障害を伴わないトランスアミナーゼ上昇が認められている。また、生物学的製剤の DMARDs とともに併用されることが多いメトトレキサートなどでもトランスアミナーゼ上昇がみられている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。

(解説)

一般的に、本剤のような IgG 抗体は胎盤を通過し、その移行量は妊娠後期において最も高いとされており³²⁾、サルを用いた生殖発生毒性試験において本剤の胎盤通過が認められている。また、妊婦に対する安全性は検討されていない。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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こと。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

(解説)

本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、少量ではあるもののヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている³³⁾。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こと。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

承認時まで国内外で小児における使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しており、本剤のような免疫機能を低下させる薬剤を投与した場合には感染症などの副作用が発現しやすくなることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 基質 経口避妊薬 シンバスタチン ミダゾラム 等	CYP3A4 基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リウマチ患者では IL-6 値の上昇に伴い CYP 活性が下方制御を受け、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などの IL-6R α 受容体阻害剤により IL-6 シグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 [11.1.6 参照]	肝機能障害があらわれるおそれがある。	機序不明

(解説)

1. CYP3A4基質

IL-6 受容体阻害剤によって IL-6 のシグナル伝達が抑制されると、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP により代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある^{34,35}。

関節リウマチ患者 17 例を対象とし、主な CYP3A4 の基質であるシンバスタチンの薬物動態に対する本剤の影響を検討した薬物相互作用試験^{7,8})において、本剤 200 mg の単回皮下投与 1 週間後にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与したところ、シンバスタチンの曝露量は45%減少した。

このシンバスタチンに対する影響は他の抗 IL-6 作用を有する同効薬の CYP3A 基質に対する作用と合致していた³⁴⁻³⁶。本剤の投与により、CYP3A4 基質となる薬剤の有効性を低下させる曝露量減少が起こる可能性があるため、CYP3A4 基質（経口避妊薬、シンバスタチン、ミダゾラムなど）と併用する場合には注意が必要である。

2. 肝機能障害を起こす可能性のある薬剤

肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合、肝機能障害があらわれるおそれがあるので、本剤の投与に際しては十分注意し、異常値が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

蜂巣炎（1.2%）、肺炎（0.6%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、8.4、8.5、9.1.1 参照]

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（1.8%）、好中球減少症（12.3%）、血小板減少症（2.8%）

[7.1、8.10、9.1.7 参照]

11.1.3 腸管穿孔

消化管穿孔（頻度不明）が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[8.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害

AST（1.2%）、ALT（3.4%）の上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[7.1、8.11、9.3、10.2 参照]

(解説)

11.1.1 国内臨床試験において、蜂巣炎や肺炎等の日和見感染を含む重篤な感染症が報告されている。また、海外臨床試験では死亡に至った症例も報告されている。このため、本剤投与後は発熱、嘔吐など感染症の初期症状に注意し、感染が疑われた場合あるいは免疫反応の低下がみられた場合は、抗菌薬治療を開始するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 国内臨床試験において、本剤による副作用として白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症が報告されている。これまでの本剤の臨床試験においては無顆粒球症の報告はないが、他の IL-6 シグナル伝達阻害剤では報告されている。

これらのことから、本剤投与後は血液検査など患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は休薬あるいは投与の中止など、適切な対応を行うこと。

11.1.3 国内臨床試験では腸管穿孔の副作用は報告されていないが、海外プラセボ対照試験において、本剤投与群 1 例で消化管穿孔が認められている。また海外の DMARDs 併用長期投与における消化管穿孔の発現率は、副腎皮質ステロイドが投与された関節リウマチ（RA）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者の発現率及び TNF- α 阻害薬が投与された RA 患者の発現率から予想される範囲内であった。消化管穿孔は、主に下部消化管穿孔及び膿瘍を含む憩室炎の合併によるもので、消化管穿孔が認められた患者の大部分は、NSAIDs、副腎皮質ステロイド又はメトトレキサートを併用していた。

本剤の作用により、憩室炎のような急性腹症にみられる腹痛、発熱等の炎症反応が抑制されることにより発見が遅れ、穿孔に至る可能性が考えられるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど、適切な処置を行うこと。

- 11.1.4 国内外の臨床試験で、過敏性反応としてのショック、あるいはアナフィラキシーの報告はなかったが、海外臨床試験において 4 例（注射直後反応、血管浮腫、過敏症、皮膚壊死）の重篤な過敏症が報告されている。

また、本剤投与により、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーを起こす可能性は否定できないことから、本剤投与によるアナフィラキシーの徴候（血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等）について十分に注意し、投与中、異常が認められた場合は速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.5 関節リウマチ（RA）は、関節破壊を特徴とする呼吸器系を含む全身性疾患であり、RA 患者では間質性肺疾患の合併が多くみられる。また、他の抗リウマチ薬で間質性肺炎が報告されていることから、本剤においても間質性肺炎があらわれる可能性がある。本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

- 11.1.6 国内外臨床試験において、本剤の投与により ALT 及び AST の上昇が認められたことから、本剤投与後は、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、ALT 及び AST の上昇は認められたものの、抱合型ビリルビンでは臨床的に意味のある上昇はみられず、肝炎及び肝機能不全を示唆する臨床所見はみられなかった。また、トランスアミナーゼ上昇は投与後初回測定時点 2 週以降で認められ、国内臨床試験では、ALT 上昇の多くは基準値上限の 3 倍以下であった。これら検査値の上昇は全般的に一過性で、投与期間中又は中止後に正常値又はベースライン値に回復する傾向を示した。海外臨床試験では、DMARDs 併用長期投与により 12 例に重篤な肝障害に関連する有害事象が認められたが、このうち薬剤誘発性の肝機能不全が示唆された患者はいなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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

(解説)

発現頻度は日本人併合集団（日本人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC14059 試験）及び第Ⅲ相試験（LTS13618 試験）を併合）で認められた副作用の集計に基づいている。

項目別副作用発現頻度一覧

表Ⅷ－１．日本人併合集団における副作用発現状況一覧

日本人併合集団（日本人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC14059 試験）及び第Ⅲ相試験（LTS13618 試験）を併合）における副作用発現状況一覧

表Ⅷ－２．海外プラセボ対照集団における副作用発現状況一覧

海外プラセボ対照集団（外国人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験（EFC11072 試験 PartA）及び第Ⅲ相試験（EFC11072 試験 PartB 及び EFC10832 試験）を併合）における副作用状況一覧

表Ⅷ－３．海外 DMARDs 併用長期安全性集団における副作用発現状況一覧

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（外国人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験（EFC11072 試験 PartA）及び第Ⅲ相試験（EFC11072 試験 PartB、EFC10832 試験、SFY13370 試験、EFC11574 試験、MSC12665 試験及び LTS11210 試験）を併合）における副作用状況一覧

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 日本人併合集団における副作用発現状況一覧

副作用の種類	発現例数 (%) (N=325)	副作用の種類	発現例数 (%) (N=325)
全副作用	217 (66.8%)	ウイルス感染	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	105 (32.3%)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.2%)
鼻咽頭炎	43 (13.2%)	膵管内乳頭粘液性腫瘍	2 (0.6%)
上気道感染	10 (3.1%)	ボーエン病	1 (0.3%)
気管支炎	6 (1.8%)	皮膚乳頭腫	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	6 (1.8%)	血液およびリンパ系障害	54 (16.6%)
咽頭炎	6 (1.8%)	好中球減少症	40 (12.3%)
帯状疱疹	5 (1.5%)	血小板減少症	9 (2.8%)
蜂巣炎	4 (1.2%)	白血球減少症	6 (1.8%)
胃腸炎	4 (1.2%)	好酸球増加症	1 (0.3%)
気管支肺炎	3 (0.9%)	鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)
歯肉炎	3 (0.9%)	代謝および栄養障害	11 (3.4%)
急性副鼻腔炎	2 (0.6%)	高コレステロール血症	4 (1.2%)
異型肺炎	2 (0.6%)	脂質異常症	3 (0.9%)
結膜炎	2 (0.6%)	高脂血症	2 (0.6%)
膀胱炎	2 (0.6%)	食欲減退	1 (0.3%)
毛包炎	2 (0.6%)	高トリグリセリド血症	1 (0.3%)
限局性感染	2 (0.6%)	神経系障害	6 (1.8%)
歯周炎	2 (0.6%)	頭痛	4 (1.2%)
咽頭扁桃炎	2 (0.6%)	構語障害	1 (0.3%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.6%)	片頭痛	1 (0.3%)
肺炎	2 (0.6%)	耳および迷路障害	1 (0.3%)
腎盂腎炎	2 (0.6%)	回転性めまい	1 (0.3%)
皮下組織膿瘍	2 (0.6%)	心臓障害	2 (0.6%)
足部白癬	2 (0.6%)	心房細動	1 (0.3%)
四肢膿瘍	1 (0.3%)	動悸	1 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	血管障害	6 (1.8%)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3%)	高血圧	6 (1.8%)
感染性腸炎	1 (0.3%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.5%)
ウイルス性腸炎	1 (0.3%)	口腔咽頭痛	2 (0.6%)
せつ	1 (0.3%)	上気道の炎症	2 (0.6%)
細菌性胃腸炎	1 (0.3%)	発声障害	1 (0.3%)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	器質化肺炎	1 (0.3%)
単純ヘルペス	1 (0.3%)	肺線維症	1 (0.3%)
耳帯状疱疹	1 (0.3%)	上気道咳症候群	1 (0.3%)
麦粒腫	1 (0.3%)	胃腸障害	26 (8.0%)
感染性筋炎	1 (0.3%)	口内炎	17 (5.2%)
爪真菌症	1 (0.3%)	下痢	2 (0.6%)
口腔カンジダ症	1 (0.3%)	嘔吐	2 (0.6%)
中耳炎	1 (0.3%)	腹部不快感	1 (0.3%)
爪囲炎	1 (0.3%)	上腹部痛	1 (0.3%)
耳下腺炎	1 (0.3%)	アフタ性口内炎	1 (0.3%)
眼窩周囲膿瘍	1 (0.3%)	慢性胃炎	1 (0.3%)
咽頭膿瘍	1 (0.3%)	便秘	1 (0.3%)
細菌性肺炎	1 (0.3%)	びらん性胃炎	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3%)	舌炎	1 (0.3%)
敗血症	1 (0.3%)	肝胆道系障害	23 (7.1%)
副鼻腔気管支炎	1 (0.3%)	肝機能異常	16 (4.9%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	脂肪肝	4 (1.2%)
皮膚細菌感染	1 (0.3%)	薬物性肝障害	1 (0.3%)
白癬感染	1 (0.3%)	高ビリルビン血症	1 (0.3%)
手白癬	1 (0.3%)	肝障害	1 (0.3%)
扁桃炎	1 (0.3%)		
尿路感染	1 (0.3%)		
膣感染	1 (0.3%)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．日本人併合集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	発現例数 (%) (N=325)	副作用の種類	発現例数 (%) (N=325)
皮膚および皮下組織障害	30 (9.2%)	注射部位熱感	3 (0.9%)
発疹	6 (1.8%)	注射部位疼痛	2 (0.6%)
湿疹	4 (1.2%)	末梢性浮腫	2 (0.6%)
脱毛症	2 (0.6%)	投与部位紅斑	1 (0.3%)
接触性皮膚炎	2 (0.6%)	投与部位そう痒感	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	2 (0.6%)	投与部位発疹	1 (0.3%)
皮膚びらん	2 (0.6%)	疲労	1 (0.3%)
蕁麻疹	2 (0.6%)	注射部位出血	1 (0.3%)
皮膚囊腫	1 (0.3%)	注射部位蕁麻疹	1 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	注射部位小水疱	1 (0.3%)
貨幣状湿疹	1 (0.3%)	発熱	1 (0.3%)
全身紅斑	1 (0.3%)	軟部組織の炎症	1 (0.3%)
皮下出血	1 (0.3%)	臨床検査	46 (14.2%)
過角化	1 (0.3%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.4%)
嵌入爪	1 (0.3%)	好中球数減少	11 (3.4%)
爪郭の炎症	1 (0.3%)	白血球数減少	10 (3.1%)
手掌紅斑	1 (0.3%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2%)
そう痒症	1 (0.3%)	血小板数減少	4 (1.2%)
全身性そう痒症	1 (0.3%)	肝機能検査異常	3 (0.9%)
紫斑	1 (0.3%)	血圧上昇	2 (0.6%)
皮膚潰瘍	1 (0.3%)	体重増加	2 (0.6%)
中毒性皮疹	1 (0.3%)	血中β-D-グルカン増加	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.8%)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)
関節リウマチ	2 (0.6%)	血中トリグリセリド増加	1 (0.3%)
関節痛	1 (0.3%)	肝酵素上昇	1 (0.3%)
背部痛	1 (0.3%)	低比重リポ蛋白増加	1 (0.3%)
滑液包炎	1 (0.3%)	リンパ球数減少	1 (0.3%)
関節腫脹	1 (0.3%)	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	膀胱超音波検査異常	1 (0.3%)
骨炎	1 (0.3%)	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (12.3%)	偶発的過量投与	1 (0.3%)
注射部位紅斑	28 (8.6%)	瘢痕ヘルニア	1 (0.3%)
注射部位そう痒感	14 (4.3%)	注射に伴う反応	1 (0.3%)
注射部位腫脹	5 (1.5%)		
注射部位硬結	3 (0.9%)		
注射部位発疹	3 (0.9%)		

MedDRA/J version 17.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-2. 海外プラセボ対照集団における副作用発現状況一覧

副作用の種類	プラセボ + DMARD (N=661)	ケブザラ開始用量別症例数(%)		副作用の種類	プラセボ + DMARD (N=661)	ケブザラ開始用量別症例数(%)	
		150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)			150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)
全副作用	139 (21.0%)	234 (35.5%)	289 (43.7%)	眼帯状疱疹	0	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	58 (8.8%)	69 (10.5%)	75 (11.3%)	急性中耳炎	1 (0.2%)	0	0
気管支炎	10 (1.5%)	4 (0.6%)	11 (1.7%)	爪囲炎	1 (0.2%)	0	0
上気道感染	8 (1.2%)	15 (2.3%)	11 (1.7%)	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2%)	0
尿路感染	6 (0.9%)	8 (1.2%)	10 (1.5%)	細菌性肺炎	1 (0.2%)	0	0
蜂巣炎	5 (0.8%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	亜急性心内膜炎	1 (0.2%)	0	0
鼻咽頭炎	6 (0.9%)	10 (1.5%)	5 (0.8%)	足部白癬	1 (0.2%)	0	0
咽頭炎	5 (0.8%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)	癬風	0	1 (0.2%)	0
胃腸炎	0	2 (0.3%)	4 (0.6%)	扁桃炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
帯状疱疹	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	気管気管支炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
インフルエンザ	2 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	細菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0
口腔ヘルペス	0	4 (0.6%)	4 (0.6%)	膣感染	0	1 (0.2%)	0
肺炎	0	1 (0.2%)	4 (0.6%)	ウイルス性上気道感染	2 (0.3%)	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.2%)	4 (0.6%)	創傷感染	1 (0.2%)	0	0
結膜炎	0	0	2 (0.3%)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
丹毒	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	基底細胞癌	0	0	1 (0.2%)
せつ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	甲状腺の良性新生物	0	0	1 (0.2%)
鼻炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	悪性黒色腫	0	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.2%)	乳腺浸潤性小葉癌	0	1 (0.2%)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (0.2%)	髄膜腫	1 (0.2%)	0	0
真菌性気管支炎	0	0	1 (0.2%)	血液およびリンパ系障害	5 (0.8%)	59 (8.9%)	94 (14.2%)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.2%)	好中球減少症	2 (0.3%)	55 (8.3%)	80 (12.1%)
耳感染	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	白血球減少症	0	9 (1.4%)	23 (3.5%)
蟻虫症	0	0	1 (0.2%)	血小板減少症	0	4 (0.6%)	7 (1.1%)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.2%)	リンパ球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	好酸球増加症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
歯肉炎	0	0	1 (0.2%)	貧血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
膿痂疹	0	0	1 (0.2%)	慢性疾患の貧血	0	0	1 (0.2%)
感染による気管支拡張症の増悪	0	0	1 (0.2%)	凝血異常	0	0	1 (0.2%)
喉頭炎	0	0	1 (0.2%)	汎血球減少症	0	1 (0.2%)	0
骨髄炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	免疫系障害	0	0	1 (0.2%)
外耳炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	過敏症	0	0	1 (0.2%)
骨盤膿瘍	0	0	1 (0.2%)	代謝および栄養障害	5 (0.8%)	26 (3.9%)	13 (2.0%)
細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.2%)	高トリグリセリド血症	2 (0.3%)	15 (2.3%)	6 (0.9%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.2%)	高コレステロール血症	2 (0.3%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.2%)	脂質異常症	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
膿皮症	0	0	1 (0.2%)	高脂血症	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.2%)	複合型高脂血症	0	0	1 (0.2%)
唾液腺炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	低カリウム血症	0	0	1 (0.2%)
歯膿瘍	0	0	1 (0.2%)	高尿酸血症	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	精神障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
外陰腔真菌感染	0	0	1 (0.2%)	うつ病	0	0	1 (0.2%)
四肢膿瘍	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	不眠症	0	0	1 (0.2%)
軟部組織膿瘍	0	1 (0.2%)	0	不安	0	1 (0.2%)	0
細菌性関節炎	0	1 (0.2%)	0	抑うつ気分	0	1 (0.2%)	0
無症候性細菌尿	0	1 (0.2%)	0	心因性疼痛障害	1 (0.2%)	0	0
菌血症	1 (0.2%)	0	0	神経系障害	7 (1.1%)	8 (1.2%)	8 (1.2%)
慢性扁桃炎	1 (0.2%)	0	0	頭痛	6 (0.9%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)
膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	浮動性めまい	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)
皮膚糸状菌症	0	1 (0.2%)	0	味覚異常	0	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.2%)	0	感覚鈍麻	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
赤痢	1 (0.2%)	0	0	片頭痛	0	0	1 (0.2%)
毛包炎	0	1 (0.2%)	0	振戦	0	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0				
陰部ヘルペス	0	1 (0.2%)	0				
性器感染	1 (0.2%)	0	0				
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2%)	0	0				
鼻ヘルペス	1 (0.2%)	0	0				
爪真菌症	0	2 (0.3%)	0				

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-2. 海外プラセボ対照集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	プラセボ + DMARD (N=661)	ケブザラ開始用量別症例数(%)		副作用の種類	プラセボ + DMARD (N=661)	ケブザラ開始用量別症例数(%)	
		150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)			150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)
痙攣	0	1 (0.2%)	0	肛門の炎症	0	0	1 (0.2%)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.2%)	0	消化不良	0	0	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.2%)	0	胃十二指腸炎	0	0	1 (0.2%)
失神	1 (0.2%)	0	0	消化管運動障害	0	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	胃食道括約筋機能不全	0	0	1 (0.2%)
霰粒腫	0	1 (0.2%)	0	嚥下痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
眼乾燥	1 (0.2%)	0	0	腹部不快感	0	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	腹痛	1 (0.2%)	0	0
耳鳴	0	0	1 (0.2%)	便習慣変化	0	1 (0.2%)	0
耳痛	1 (0.2%)	0	0	口内乾燥	1 (0.2%)	0	0
耳そう痒症	0	1 (0.2%)	0	十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0	0
回転性めまい	1 (0.2%)	0	0	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.2%)	0
心臓障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	腸炎	1 (0.2%)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.2%)	機能的胃腸障害	0	1 (0.2%)	0
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.2%)	出血性胃潰瘍	0	1 (0.2%)	0
心筋虚血	1 (0.2%)	0	0	胃炎	0	1 (0.2%)	0
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	歯肉出血	0	1 (0.2%)	0
血管障害	6 (0.9%)	6 (0.9%)	3 (0.5%)	口唇水泡	0	1 (0.2%)	0
高血圧	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	口腔内不快感	0	1 (0.2%)	0
潮紅	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	直腸出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
リウマチ性血管炎	0	0	1 (0.2%)	嘔吐	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
大動脈血栓症	0	1 (0.2%)	0	肝胆系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
コントロール不良の血圧	0	1 (0.2%)	0	高トランスアミンアーゼ血症	0	0	1 (0.2%)
動脈塞栓症	0	1 (0.2%)	0	薬物性肝障害	0	1 (0.2%)	0
ほてり	0	1 (0.2%)	0	混合型肝損傷	1 (0.2%)	0	0
充血	1 (0.2%)	0	0	皮膚および皮下組織障害	17 (2.6%)	22 (3.3%)	26 (3.9%)
リンパうっ滞	1 (0.2%)	0	0	全身性そう痒症	0	4 (0.6%)	5 (0.8%)
起立性低血圧	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	発疹	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.6%)	8 (1.2%)	12 (1.8%)	脱毛症	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	湿疹	0	0	3 (0.5%)
慢性気管支炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	紅斑性皮疹	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
カタル	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	全身性皮疹	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.2%)	丘疹性皮疹	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
咳嗽	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	血管浮腫	0	0	1 (0.2%)
呼吸困難	0	0	1 (0.2%)	皮膚炎	0	0	1 (0.2%)
気管支分泌増加	0	0	1 (0.2%)	斑状出血	0	0	1 (0.2%)
閉塞性気道障害	0	0	1 (0.2%)	紅斑	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	多汗症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
鼻漏	0	0	1 (0.2%)	過敏性血管炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上気道うっ血	0	0	1 (0.2%)	爪甲鉤弯症	0	0	1 (0.2%)
発声障害	1 (0.2%)	0	0	そう痒症	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
間質性肺疾患	0	1 (0.2%)	0	アレルギー性そう痒症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鼻閉	2 (0.3%)	0	0	乾癬	0	0	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	そう痒性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胸膜痛	1 (0.2%)	0	0	日光皮膚炎	0	0	1 (0.2%)
ラ音	0	1 (0.2%)	0	顔面腫脹	0	0	1 (0.2%)
胃腸障害	15 (2.3%)	14 (2.1%)	24 (3.6%)	ざ瘡	0	1 (0.2%)	0
悪心	5 (0.8%)	4 (0.6%)	6 (0.9%)	皮膚エリテマトーデス	0	1 (0.2%)	0
下痢	2 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	アレルギー性皮膚炎	0	3 (0.5%)	0
アフタ性口内炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	乾癬様皮膚炎	1 (0.2%)	0	0
上腹部痛	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	間擦疹	1 (0.2%)	0	0
便秘	0	0	2 (0.3%)	紫斑	1 (0.2%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (0.3%)	斑状皮疹	1 (0.2%)	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.2%)	斑状丘疹状皮疹	2 (0.3%)	0	0
腹壁血腫	0	0	1 (0.2%)	皮膚変色	1 (0.2%)	0	0
				蕁麻疹	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．海外プラセボ対照集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	プラセボ + DMARD (N=661)	ケブザラ開始用量別症例数(%)	
		150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.9%)	3 (0.5%)	5 (0.8%)
関節リウマチ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
関節痛	0	0	1 (0.2%)
背部痛	0	0	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	0	1 (0.2%)
骨端症	0	0	1 (0.2%)
骨痛	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2%)	0
筋肉痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
頸部痛	1 (0.2%)	0	0
四肢痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
白血球尿	0	0	1 (0.2%)
蛋白尿	0	0	1 (0.2%)
血尿	0	1 (0.2%)	0
尿路障害	0	1 (0.2%)	0
生殖系および乳房障害	4 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
乳房腫瘍	0	0	1 (0.2%)
バルトリン腺炎	1 (0.2%)	0	0
乳房嚢胞	0	1 (0.2%)	0
乳房腫大	1 (0.2%)	0	0
性器腫脹	0	1 (0.2%)	0
月経過多	1 (0.2%)	0	0
月経遅延	1 (0.2%)	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.2%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.2%)
ジルベール症候群	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (2.3%)	56 (8.5%)	65 (9.8%)
注射部位紅斑	5 (0.8%)	33 (5.0%)	34 (5.1%)
注射部位そう痒感	1 (0.2%)	16 (2.4%)	16 (2.4%)
注射部位発疹	1 (0.2%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)
注射部位腫脹	0	0	4 (0.6%)
注射部位血腫	0	0	3 (0.5%)
注射部位丘疹	0	1 (0.2%)	3 (0.5%)
注射部位内出血	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
注射部位疼痛	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	0	2 (0.3%)
末梢性浮腫	0	0	2 (0.3%)
発熱	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
無力症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
悪寒	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
顔面浮腫	0	0	1 (0.2%)
疲労	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
全身性浮腫	0	0	1 (0.2%)
注射直後反応	0	0	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.2%)
注射部位出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位斑	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位浮腫	0	0	1 (0.2%)
注射部位反応	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位小水疱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
注射部位熱感	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位変色	0	1 (0.2%)	0
注射部位硬結	0	1 (0.2%)	0
注射部位炎症	0	1 (0.2%)	0
注射部位結節	0	1 (0.2%)	0

副作用の種類	プラセボ + DMARD (N=661)	ケブザラ開始用量別症例数(%)	
		150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)
倦怠感	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
腫脹	0	1 (0.2%)	0
臨床検査	23 (3.5%)	48 (7.3%)	73 (11.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.3%)	28 (4.2%)	32 (4.8%)
トランスアミナーゼ上昇	0	7 (1.1%)	15 (2.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	3 (0.5%)	7 (1.1%)
肝酵素上昇	1 (0.2%)	0	4 (0.6%)
好中球数減少	0	5 (0.8%)	4 (0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	3 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)
体重増加	0	0	3 (0.5%)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
体温上昇	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	2 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (0.3%)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
白血球数減少	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.2%)
血中コレステロール増加	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中ナトリウム増加	0	0	1 (0.2%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肝機能検査異常	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血小板数増加	0	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0	0
心電図S T-T部分異常	0	1 (0.2%)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)	0
好中球数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
血小板数減少	0	1 (0.2%)	0
体重減少	1 (0.2%)	0	0
白血球数異常	0	1 (0.2%)	0
白血球数増加	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (1.7%)	9 (1.4%)	11 (1.7%)
偶発的過量投与	9 (1.4%)	8 (1.2%)	10 (1.5%)
処置による悪心	0	0	1 (0.2%)
挫傷	1 (0.2%)	0	0
熱射病	0	1 (0.2%)	0
処置によるめまい	1 (0.2%)	0	0

MedDRA/J version 17.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－3. 海外 DMARDs 併用長期安全性集団における副作用発現状況一覧

副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)			副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)		
	150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)		150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)
全副作用	402 (34.8%)	695 (51.4%)	1470 (50.9%)	虫垂炎	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
感染症および寄生虫症	102 (8.8%)	209 (15.5%)	486 (16.8%)	真菌性気管支炎	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
上気道感染	21 (1.8%)	37 (2.7%)	85 (2.9%)	ウイルス性気管支炎	0	0	2 (<0.1%)
尿路感染	12 (1.0%)	33 (2.4%)	75 (2.6%)	ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0	2 (<0.1%)
気管支炎	10 (0.9%)	27 (2.0%)	52 (1.8%)	膀胱炎	2 (0.2%)	0	2 (<0.1%)
鼻咽頭炎	14 (1.2%)	19 (1.4%)	47 (1.6%)	陰部ヘルペス	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
蜂巣炎	4 (0.3%)	13 (1.0%)	35 (1.2%)	膿痂疹	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
肺炎	4 (0.3%)	12 (0.9%)	34 (1.2%)	感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
副鼻腔炎	4 (0.3%)	11 (0.8%)	23 (0.8%)	カンジダ性間擦疹	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
帯状疱疹	1 (<0.1%)	11 (0.8%)	22 (0.8%)	急性中耳炎	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
咽頭炎	5 (0.4%)	10 (0.7%)	22 (0.8%)	骨盤膿瘍	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
インフルエンザ	2 (0.2%)	10 (0.7%)	20 (0.7%)	レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.2%)	0	2 (<0.1%)
口腔ヘルペス	7 (0.6%)	7 (0.5%)	18 (0.6%)	術後創感染	0	0	2 (<0.1%)
胃腸炎	2 (0.2%)	7 (0.5%)	17 (0.6%)	腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
咽頭扁桃炎	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	13 (0.5%)	敗血症性ショック	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
爪囲炎	2 (0.2%)	4 (0.3%)	10 (0.3%)	皮膚感染	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
鼻炎	2 (0.2%)	6 (0.4%)	9 (0.3%)	癩風	2 (0.2%)	0	2 (<0.1%)
結膜炎	0	6 (0.4%)	8 (0.3%)	細菌性扁桃炎	0	0	2 (<0.1%)
せつ	1 (<0.1%)	5 (0.4%)	8 (0.3%)	腔感染	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
急性副鼻腔炎	0	2 (0.1%)	6 (0.2%)	ウイルス性上気道感染	0	0	2 (<0.1%)
耳感染	2 (0.2%)	3 (0.2%)	6 (0.2%)	外陰陰真菌感染	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
丹毒	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	6 (0.2%)	創傷感染	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
喉頭炎	0	2 (0.1%)	6 (0.2%)	口腔膿瘍	0	0	1 (<0.1%)
爪真菌症	2 (0.2%)	0	6 (0.2%)	ダニ皮膚炎	0	0	1 (<0.1%)
歯周炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	無症候性細菌尿	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯膿瘍	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	6 (0.2%)	異型肺炎	0	0	1 (<0.1%)
歯感染	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	6 (0.2%)	細菌性涙囊炎	0	0	1 (<0.1%)
大腸菌性尿路感染	0	3 (0.2%)	5 (0.2%)	感染性水疱	0	0	1 (<0.1%)
皮膚真菌感染	2 (0.2%)	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	体部白癬	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
限局性感染	0	4 (0.3%)	5 (0.2%)	乳房膿瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
下気道感染	0	4 (0.3%)	5 (0.2%)	気管支肺炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
膿皮症	0	2 (0.1%)	5 (0.2%)	慢性副鼻腔炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮下組織膿瘍	0	3 (0.2%)	5 (0.2%)	結腸膿瘍	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
扁桃炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	5 (0.2%)	涙囊炎	0	0	1 (<0.1%)
細菌性関節炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	感染性皮膚炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
感染性滑液包炎	0	2 (0.1%)	4 (0.1%)	皮膚糸状菌症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
憩室炎	2 (0.2%)	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	医療機器関連感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
毛包炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)	細菌性耳感染	0	0	1 (<0.1%)
眼帯状疱疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	蟻虫症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
口腔カンジダ症	0	3 (0.2%)	4 (0.1%)	眼感染	0	0	1 (<0.1%)
骨髄炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)	ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (<0.1%)
細菌性咽頭炎	0	3 (0.2%)	4 (0.1%)	ガス壊疽	0	0	1 (<0.1%)
足部白癬	0	0	4 (0.1%)	ウイルス性胃腸炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	3 (0.2%)	4 (0.1%)	ウイルス性消化管感染	0	0	1 (<0.1%)
四肢膿瘍	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)	歯肉膿瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
軟部組織膿瘍	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	鼠径部膿瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
歯肉炎	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)	単純ヘルペス	0	0	1 (<0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	感染性胸水	0	0	1 (<0.1%)
大葉性肺炎	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	1 (<0.1%)
外耳炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)	注射部位蜂巣炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
中耳炎	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)	ウイルス性喉頭炎	0	0	1 (<0.1%)
急性腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	ウイルス性髄膜炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
膿疱性皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	爪感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
気道感染	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	眼単純ヘルペス	0	0	1 (<0.1%)
唾液腺炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)				
細菌性副鼻腔炎	0	0	3 (0.1%)				
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	3 (0.1%)				
気管支肺炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)				
外陰部腔カンジダ症	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-3. 海外 DMARDs 併用長期安全性集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)			副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)		
	150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)		150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)
膝感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	高トリグリセリド血症	16 (1.4%)	22 (1.6%)	64 (2.2%)
寄生虫性胃腸炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	高コレステロール血症	14 (1.2%)	16 (1.2%)	49 (1.7%)
腹膜炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	脂質異常症	5 (0.4%)	16 (1.2%)	29 (1.0%)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (<0.1%)	高脂血症	3 (0.3%)	5 (0.4%)	13 (0.5%)
処置後感染	0	0	1 (<0.1%)	糖尿病	0	4 (0.3%)	4 (0.1%)
感染性直腸炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	低カリウム血症	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)
歯髄炎	0	0	1 (<0.1%)	複合型高脂血症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
回帰熱	0	0	1 (<0.1%)	高血糖	0	0	1 (<0.1%)
敗血症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	高尿酸血症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚細菌感染	0	0	1 (<0.1%)	精神障害	2 (0.2%)	2 (0.1%)	6 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	うつ病	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
汗腺感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	不眠症	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
結核	0	0	1 (<0.1%)	不安	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌性上気道感染	0	0	1 (<0.1%)	抑うつ気分	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌性尿路感染	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	神経系障害	16 (1.4%)	20 (1.5%)	49 (1.7%)
細菌性膣炎	0	0	1 (<0.1%)	頭痛	8 (0.7%)	9 (0.7%)	21 (0.7%)
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	1 (<0.1%)	浮動性めまい	1 (<0.1%)	6 (0.4%)	9 (0.3%)
外陰部膿瘍	0	0	1 (<0.1%)	第7脳神経麻痺	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
外陰部膣炎	0	0	1 (<0.1%)	味覚異常	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
創部膿瘍	0	0	1 (<0.1%)	感覚鈍麻	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.2%)	3 (0.2%)	10 (0.3%)	末梢性ニューロパチー	0	0	2 (<0.1%)
基底細胞癌	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	錯感覚	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
甲状腺の良性新生物	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	ヘルペス後神経痛	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
膀胱癌	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	傾眠	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
乳癌	0	0	1 (<0.1%)	痙攣	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
遠隔転移を伴う子宮頸部癌	0	0	1 (<0.1%)	塞栓性脳梗塞	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
乳腺浸潤性小葉癌	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	片頭痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
悪性黒色腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	多巣性運動ニューロパチー	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
遠隔転移を伴う腎細胞癌	0	0	1 (<0.1%)	末梢性感覚ニューロパチー	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (<0.1%)	安静時振戦	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	123 (10.6%)	234 (17.3%)	503 (17.4%)	失神	0	0	1 (<0.1%)
好中球減少症	112 (9.7%)	202 (15.0%)	437 (15.1%)	振戦	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
白血球減少症	18 (1.6%)	45 (3.3%)	94 (3.3%)	眼障害	2 (0.2%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
血小板減少症	10 (0.9%)	18 (1.3%)	44 (1.5%)	霰粒腫	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
リンパ球減少症	2 (0.2%)	7 (0.5%)	11 (0.4%)	眼出血	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
貧血	0	2 (0.1%)	4 (0.1%)	眼刺激	0	0	1 (<0.1%)
好酸球増加症	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)	流涙増加	0	0	1 (<0.1%)
汎血球減少症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	眼充血	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
特発性血腫	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	霧視	0	0	1 (<0.1%)
慢性疾患の貧血	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	耳および迷路障害	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	4 (0.1%)
骨髄機能不全	0	0	1 (<0.1%)	耳鳴	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
凝血異常	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	耳痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
発熱性好中球減少症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	耳そう痒症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
出血性素因	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	心臓障害	1 (<0.1%)	6 (0.4%)	12 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (<0.1%)	急性心筋梗塞	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血小板増加症	0	0	1 (<0.1%)	第一度房室ブロック	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
免疫系障害	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)	心室内伝導障害	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
過敏症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	心房粗動	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	第二度房室ブロック	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	35 (3.0%)	58 (4.3%)	146 (5.1%)	右脚ブロック	0	0	1 (<0.1%)
				うつ血心性不全	0	0	1 (<0.1%)
				心膜炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
				頻脈	0	0	1 (<0.1%)
				血管障害	7 (0.6%)	12 (0.9%)	25 (0.9%)
				高血圧	2 (0.2%)	11 (0.8%)	17 (0.6%)
				潮紅	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
				大動脈血栓症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-3. 海外 DMARDs 併用長期安全性集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)			副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)		
	150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)		150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)
コントロール不良の血圧	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	穿孔性胃潰瘍	0	0	1 (<0.1%)
動脈塞栓症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	胃十二指腸炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血腫	0	0	1 (<0.1%)	胃腸の炎症	0	0	1 (<0.1%)
ほてり	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	消化管運動障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
起立性低血圧	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<0.1%)
静脈炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	胃食道括約筋機能不全	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
リウマチ性血管炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	胃酸過多	0	0	1 (<0.1%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (<0.1%)	炎症性腸疾患	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.8%)	19 (1.4%)	38 (1.3%)	過敏性腸症候群	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
咳嗽	2 (0.2%)	3 (0.2%)	5 (0.2%)	口唇浮腫	0	0	1 (<0.1%)
口腔咽頭痛	2 (0.2%)	2 (0.1%)	5 (0.2%)	口腔粘膜水疱形成	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
慢性気管支炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	急性膝炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
湿性咳嗽	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)	直腸出血	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
アレルギー性鼻炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)	歯の知覚過敏	0	0	1 (<0.1%)
気管支痙攣	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	舌潰瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
カタル	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	歯痛	0	0	1 (<0.1%)
ラ音	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	肝胆道系障害	3 (0.3%)	6 (0.4%)	12 (0.4%)
上気道うっ血	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	脂肪肝	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (<0.1%)	高ビリルビン血症	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	高トランスアミナーゼ血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
呼吸困難	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	胆管結石	0	0	1 (<0.1%)
好酸球増多性鼻炎	0	0	1 (<0.1%)	胆道仙痛	0	0	1 (<0.1%)
気管支分泌増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	薬物性肝障害	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
間質性肺疾患	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	肝機能異常	0	0	1 (<0.1%)
閉塞性気道障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	肝腫大	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
胸膜炎	0	0	1 (<0.1%)	皮膚および皮下組織障害	38 (3.3%)	57 (4.2%)	128 (4.4%)
気胸	0	0	1 (<0.1%)	全身性そう痒症	4 (0.3%)	7 (0.5%)	12 (0.4%)
鼻漏	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	発疹	3 (0.3%)	6 (0.4%)	11 (0.4%)
咽喉刺激感	0	0	1 (<0.1%)	紅斑性皮疹	3 (0.3%)	3 (0.2%)	8 (0.3%)
胃腸障害	20 (1.7%)	48 (3.6%)	99 (3.4%)	脱毛症	0	5 (0.4%)	7 (0.2%)
悪心	4 (0.3%)	12 (0.9%)	25 (0.9%)	アレルギー性皮膚炎	4 (0.3%)	1 (<0.1%)	7 (0.2%)
下痢	3 (0.3%)	6 (0.4%)	19 (0.7%)	湿疹	1 (<0.1%)	6 (0.4%)	7 (0.2%)
アフタ性口内炎	3 (0.3%)	6 (0.4%)	9 (0.3%)	紅斑	2 (0.2%)	3 (0.2%)	6 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	4 (0.3%)	8 (0.3%)	そう痒症	4 (0.3%)	2 (0.1%)	6 (0.2%)
上腹部痛	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	6 (0.2%)	全身性皮疹	2 (0.2%)	4 (0.3%)	6 (0.2%)
腹痛	0	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	蕁麻疹	3 (0.3%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
消化不良	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)	丘疹性皮疹	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	5 (0.2%)
口内炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	そう痒性皮疹	2 (0.2%)	3 (0.2%)	5 (0.2%)
嘔吐	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	皮膚炎	0	2 (0.1%)	4 (0.1%)
便秘	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	過敏性血管炎	0	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
胃炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	皮膚潰瘍	0	2 (0.1%)	4 (0.1%)
歯肉出血	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	ざ瘡	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
口唇水疱	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	斑状出血	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
嚥下痛	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	爪床の炎症	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)
口腔内不快感	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	顔面腫脹	0	3 (0.2%)	3 (0.1%)
腹部不快感	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	血管浮腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腹部膨満	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	皮膚乾燥	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腹壁血腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	汗腺炎	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
肛門の炎症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	多汗症	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
便習慣変化	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	嵌入爪	0	0	2 (<0.1%)
クローン病	0	0	1 (<0.1%)	アレルギー性そう痒症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
齲歯	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	乾癬	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
憩室穿孔	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	皮膚刺激	2 (0.2%)	0	2 (<0.1%)
出血性十二指腸潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	皮膚病変	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腸炎	0	0	1 (<0.1%)	急性皮膚エリテマトーデス	0	0	1 (<0.1%)
機能的胃腸障害	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	瘢痕性脱毛症	0	0	1 (<0.1%)
出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	慢性色素性紫斑	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－3. 海外 DMARDs 併用長期安全性集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)			副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)		
	150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)		150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)
皮膚エリテマトーデス	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	一般・全身障害および投与部位の状態	96 (8.3%)	140 (10.4%)	318 (11.0%)
皮膚血管炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位紅斑	54 (4.7%)	84 (6.2%)	190 (6.6%)
皮膚嚢腫	0	0	1 (<0.1%)	注射部位そう痒感	29 (2.5%)	38 (2.8%)	89 (3.1%)
皮膚筋炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位発疹	17 (1.5%)	13 (1.0%)	40 (1.4%)
びまん性脱毛症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位腫脹	2 (0.2%)	10 (0.7%)	20 (0.7%)
薬疹	0	0	1 (<0.1%)	注射部位疼痛	7 (0.6%)	4 (0.3%)	19 (0.7%)
全身紅斑	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	疲労	6 (0.5%)	4 (0.3%)	14 (0.5%)
爪甲鉤弯症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位内出血	3 (0.3%)	3 (0.2%)	8 (0.3%)
丘疹	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位丘疹	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	7 (0.2%)
点状出血	0	0	1 (<0.1%)	発熱	1 (<0.1%)	5 (0.4%)	7 (0.2%)
光線過敏性反応	0	0	1 (<0.1%)	注射部位血腫	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	6 (0.2%)
白色靴糠疹	0	0	1 (<0.1%)	注射部位出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
壊疽性膿皮症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位斑	2 (0.2%)	3 (0.2%)	6 (0.2%)
酒さ	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	注射部位浮腫	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	6 (0.2%)
皮膚色素脱失	0	0	1 (<0.1%)	注射部位反応	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
日光皮膚炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位蕁麻疹	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	5 (0.2%)
日光蕁麻疹	0	0	1 (<0.1%)	注射部位熱感	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	5 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.5%)	14 (1.0%)	32 (1.1%)	末梢性浮腫	0	4 (0.3%)	4 (0.1%)
関節リウマチ	3 (0.3%)	5 (0.4%)	14 (0.5%)	無力症	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)
関節痛	0	3 (0.2%)	4 (0.1%)	悪寒	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)
背部痛	0	3 (0.2%)	3 (0.1%)	注射部位刺激感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
滑液包炎	0	0	2 (<0.1%)	注射部位小水疱	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
肋軟骨炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	注射部位変色	2 (0.2%)	0	2 (<0.1%)
フェルティ症候群	0	0	1 (<0.1%)	注射部位硬結	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
関節滲出液	0	0	1 (<0.1%)	注射部位炎症	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
ループス様症候群	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位腫瘤	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)
筋痙攣	0	0	1 (<0.1%)	胸部不快感	0	0	1 (<0.1%)
筋骨格系胸痛	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	顔面浮腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
筋骨格痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	全身性浮腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
筋肉痛	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	注射直後反応	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
結節性変形性関節症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	炎症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
骨端症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	インフルエンザ様疾患	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
四肢痛	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	注射部位皮膚炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
リウマトイド結節	0	0	1 (<0.1%)	注射部位皮膚剥脱	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
滑液嚢腫	0	0	1 (<0.1%)	注射部位過敏反応	0	0	1 (<0.1%)
腱痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	注射部位結節	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	2 (0.2%)	5 (0.4%)	7 (0.2%)	倦怠感	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
排尿困難	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	非心臓性胸痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
非感染性膀胱炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	末梢腫脹	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血尿	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	腫脹	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
白血球尿	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	臨床検査	73 (6.3%)	179 (13.2%)	358 (12.4%)
頻尿	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (3.5%)	89 (6.6%)	195 (6.8%)
蛋白尿	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	トランスアミナーゼ上昇	8 (0.7%)	24 (1.8%)	54 (1.9%)
尿路障害	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.4%)	22 (1.6%)	35 (1.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	好中球数減少	11 (1.0%)	14 (1.0%)	32 (1.1%)
枯死卵	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	肝酵素上昇	5 (0.4%)	7 (0.5%)	16 (0.6%)
生殖系および乳房障害	3 (0.3%)	4 (0.3%)	9 (0.3%)	血中コレステロール増加	4 (0.3%)	6 (0.4%)	14 (0.5%)
卵巣嚢胞	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	白血球数減少	3 (0.3%)	4 (0.3%)	14 (0.5%)
乳房嚢胞	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	低比重リポ蛋白増加	0	9 (0.7%)	12 (0.4%)
乳房腫瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	血中ビリルビン増加	0	4 (0.3%)	9 (0.3%)
性器腫脹	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)				
閉経期症状	0	0	1 (<0.1%)				
不規則月経	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)				
不正子宮出血	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)				
前立腺炎	0	0	1 (<0.1%)				
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)				
ジルベール症候群	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－3. 海外 DMARDs 併用長期安全性集団における副作用発現状況一覧（続き）

副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)			副作用の種類	DMARDs 併用 ケブザラ開始用量別症例数(%)		
	150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)		150 mg q2w (N=1155)	200 mg q2w (N=1351)	全用量 (N=2887)
血中乳酸脱水素 酵素増加	0	6 (0.4%)	9 (0.3%)	血中ナトリウム 増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血中トリグリセ リド増加	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	8 (0.3%)	血中尿素増加	0	0	1 (<0.1%)
肝機能検査異常	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	8 (0.3%)	C－反応性蛋白 増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血小板数減少	1 (<0.1%)	5 (0.4%)	6 (0.2%)	腎クレアチニ ン・クリアラン ス減少	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
体重増加	0	3 (0.2%)	5 (0.2%)	心電図S T－T 部分異常	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎クレアチニ ン・クリアラン ス増加	0	3 (0.2%)	3 (0.1%)	γ－グルタミル トランスフェラ ーゼ増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
高比重リポ蛋白 増加	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)	ヘモグロビン増 加	0	0	1 (<0.1%)
血中アルカリホ スファターゼ増 加	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	好中球数異常	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血中非抱合ビリ ルビン増加	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	血小板数増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血中クレアチニ ン増加	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	尿蛋白	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血中ブドウ糖増 加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	ツベルクリン反 応陽性	0	0	1 (<0.1%)
体温上昇	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	体重減少	0	0	1 (<0.1%)
好酸球数増加	0	0	2 (<0.1%)	白血球数異常	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘモグロビン減 少	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	傷害、中毒および 処置合併症	22 (1.9%)	58 (4.3%)	127 (4.4%)
インターフェロ ンγ応答測定陽 性	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	偶発的過量投与	19 (1.6%)	41 (3.0%)	101 (3.5%)
脂質増加	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	過量投与	0	10 (0.7%)	14 (0.5%)
リンパ球数減少	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	挫傷	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
リンパ球数増加	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	四肢損傷	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
好中球数	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	熱射病	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
好中球数増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	裂傷	0	0	1 (<0.1%)
赤血球数減少	0	0	2 (<0.1%)	神経損傷	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	処置による悪心	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
				滑膜断裂	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
				腱損傷	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
				創傷	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
				手首関節骨折	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

MedDRA/J version 17.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与に先立ち、室温に戻しておくこと。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3 cm 離すこと。[8.3 参照]

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

本剤を適用する際の一般的な注意事項を記載した。

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与時の不快感を軽減するため、室温に戻してから投与すること。

14.1.2 本剤は無色～微黄色澄明の液剤である。投与前に液中に異物や変色がないか確認すること。

14.1.3 使用時の安全及び汚染防止のため、キャップは投与するまで外さず、キャップを外したら直ちに投与すること。キャップが外れていた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の臨床試験において、比較的発現率の高い副作用として注射部位紅斑や注射部位そう痒感等の注射部位反応が報告されている。

本剤投与に際しては、紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等の注射部位反応の発現に注意し、同一部位に繰り返し投与することは避けること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は腹部、大腿部、あるいは上腕部に投与すること。その他の部位には投与しないこと。
また、同一箇所へ繰り返し注射することは避けて、少なくとも前回の注射箇所から 3cm 以上離れた箇所に投与すること。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

- 14.2.2 本剤の投与により注射部位反応の副作用がみられている。投与に際しては紅斑やそう痒感などの注射部位反応に注意し、皮膚の敏感な部位や異常のある部位への投与はしないこと。
- 14.2.3 他剤と混和した際の配合変化については検討を行っていないことから設定した。
- 14.2.4 本剤は1回使い切りの製剤であるため、再使用しないで廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内のプラセボ対照第2/3相臨床試験では、投与開始後24週までに抗サリルマブ抗体は本剤200mg+メトトレキサート投与群、本剤150mg+メトトレキサート投与群及びプラセボ+メトトレキサート投与群でそれぞれ1.3%（1/80）、1.2%（1/81）、1.2%（1/81）で持続的に認められ、そのうち中和抗体は本剤200mg+メトトレキサート投与群1.3%（1/80）に認められた。海外試験併合安全性集団では、抗サリルマブ抗体は本剤200mg+DMARDs投与群、本剤150mg+DMARDs投与群及びプラセボ+DMARDs投与群でそれぞれ4.0%（24/607）、5.6%（34/607）、2.0%（12/608）で持続的に認められ、そのうち中和抗体はそれぞれ1.0%（6/607）、1.6%（10/607）、0.2%（1/608）に認められた。抗サリルマブ抗体形成は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

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

DMARDs併用長期安全性集団では、全悪性腫瘍の発現率は0.8件/100人年であり、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.5件/100人年であった。

(解説)

15.1.1 国内外で実施した臨床試験成績から得られた抗サリルマブ抗体の情報を記載した。

15.1.2 海外で実施されたプラセボ対照試験¹⁶⁾の併合集団における悪性腫瘍の発現率を記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁷⁾

独立したサリルマブの安全性薬理試験は実施しなかったが、カニクイザルにサリルマブを0、2、10、30、100mg/kg/週(0、1、5、15、50mg/kg/回で週2回)の用量で13週間皮下投与(1群雌雄 各6例)、及び0、0.5、5、15、50mg/kg/週の用量で週1回 6ヵ月間静脈内投与(1群雌雄 各6例)した反復投与毒性試験に安全性薬理評価項目を組み込んだ。

中枢神経系、心血管系、呼吸系に対する影響

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、サルノの生死について1日2回観察した。一般状態観察を非投与日及び休薬期間中は1日1回行い、投与日の観察は静脈内投与試験では2回又は3回(投与前又は投与後、及び投与終了約1~2時間後)、皮下投与試験では2回(投与前及び投与約1~2時間後)実施した。すべての個体について詳細な身体検査を週に1回以上実施した。また、心拍数、血圧及びI、II、III、aVR、aVL及びaVF誘導心電図(ECG)を試験前、投与期間中に数回、及び休薬期間中に測定した。投与期間中の測定は、静脈内注入終了又は皮下投与の約1~2時間後に行った。ECG測定は1回の測定につき30秒間以上にわたって記録した。その結果、中枢神経系、心血管系並びに呼吸器系の各パラメータに対するサリルマブの影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験³⁸⁾

腫瘍進行にはIL-6及びシグナル伝達兼転写活性化因子3(STAT3)シグナル伝達が関与していることから、*in vitro*及び*in vivo*でのSTAT3リン酸化、並びに*in vivo*での異種移植腫瘍増殖に対するサリルマブの作用を検討する副次的薬理試験を実施した。

*In vitro*でサリルマブ(10µg/mL)はヒト前立腺がん(DU145)及び肺癌(NCI-H1650、A549及びCalu3)細胞株における非刺激時及びIL-6誘発時のSTAT3リン酸化を抑制した。

*In vivo*でサリルマブ(25mg/kg)は免疫不全マウスにおけるDU145、A549、Calu3及びNCI-H1650異種移植腫瘍の増殖を抑制した。前立腺がんDU145異種移植腫瘍については、免疫組織化学分析により、サリルマブ投与群では開裂カスパーゼ3免疫染色の増強が示された。

また、サリルマブ投与によりDU145異種移植腫瘍におけるSTAT3リン酸化が抑制されることが示唆された(*ex vivo*データ)。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。本剤を用いた反復投与毒性試験において、雌雄のカニクイザルに最大50mg/kg(皮下、静脈内)を単回投与した。その結果、死亡例は認められず本剤の忍容性は良好であった。従って、カニクイザルにおける本剤の概略の致死量は、皮下投与、

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

静脈内投与共に 50 mg/kg 超と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

カニクイザル反復投与毒性試験において検討した最高用量におけるサリルマブの忍容性は、最長26週間の静脈内投与での50mg/kg/週まで又は最長13週間の皮下投与での100mg/kg/週までにおいて良好であった。サリルマブ関連の主要な変化は、既知の薬理学的作用機序であるIL-6 シグナル伝達阻害作用に一致するものである。

表Ⅷ-1. 反復投与毒性試験

動物種 (1群雌雄例数)	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/週)	無毒性量(mg/kg/週)
カニクイザル (5)	5週間 (1回/週)	静脈内	0, 5, 10, 40	40
カニクイザル (6)	13週間 (1回/週)	静脈内	0, 1, 10, 50	50
カニクイザル (6)	13週間 (2回/週)	皮下	0, 2, 10, 30, 100 (0, 1, 5, 15, 50 mg/kg/回)	100 (50 mg/kg/回)
カニクイザル (6)	26週間 (1回/週)	静脈内	0, 0.5, 5, 15, 50	50

(3) 遺伝毒性試験

モノクローナル抗体であるサリルマブは、DNA 又はその他の染色体物質と直接相互作用することはないと考えられるため、サリルマブについての遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験³⁹⁾

動物を用いたサリルマブの毒性試験及び腫瘍細胞株を用いた薬理試験並びに IL-6/ IL-6R α シグナル伝達経路の文献評価で得られた科学的根拠の重要度に基づき、サリルマブを長期投与してもがんのリスクは増加しないことが示唆されたことから、サリルマブについてのがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

生殖発生毒性試験では、CD-1 マウスに溶媒又はREGN844^{*})の20、50、200mg/kg/週(10、25、100mg/kg/回での週2回投与)を交配前、交配期間中及び交配後に皮下投与(1群雌雄各24例)してIL-6R α を阻害しても、文献報告と同様に、受胎能の障害はみられなかった。カニクイザルに溶媒又はサリルマブを5、15、50mg/kg/週の用量で妊娠期間(妊娠20日からおよそ妊娠165日の分娩まで)に静脈内投与(1群12例)しても、催奇形性や流産/死産の増加は認められなかった。また、生後1ヵ月のカニクイザルの新生児において、機能的又は形態学的発達に対する影響はみられなかった。

幼若CD-1マウスに溶媒又はREGN844^{*})の20、60、200mg/kg/週を生後14日から性成熟まで9週間皮下投与(1群雌雄各18例)したところ、試験を通じて体重及び摂餌量の変化はみられず、感染症増加の徴候は認められず、投与期間終了時において雌雄の生殖器官に病理組織学的所見はみられなかった。一部の免疫系パラメータに軽度の変化がみられたが、毒性学的意義はないと考えられた。投与部位、腋下リンパ節及び大腿骨/胸骨骨髄にみられた病理組織学的所見は、

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

REGN844の全身作用によるものではなく、投与部位の炎症（タンパク質含有成分の投与又は投与部位の軽度の炎症に起因した自傷による二次的変化）に対する局所反応と考えられた。すべての所見は13週間の回復期間終了時には回復した。無毒性量は200mg/kg/週と判断された。

*)：REGN844については「Ⅵ-2.薬理作用」の項参照。

(6) 局所刺激性試験⁴¹⁾

局所刺激性の評価は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験に組み込んで、持続静脈内投与部位及び皮下投与部位の肉眼的及び病理組織学的検査により実施した。持続静脈内投与によるサリルマブ投与関連の所見は認められなかった。カニクイザルの3ヵ月間反復皮下投与毒性試験では、非毒性的な投与部位の所見が観察された。サリルマブを投与したカニクイザルの真皮又は表皮下において、軽微から中等度の血管周囲混合炎症性細胞浸潤が観察された。その発現頻度又は重症度には用量依存性はみられず、12週間の回復期間により、これらの所見は部分的に回復した。皮下投与部位にみられたこれらの炎症性浸潤は、サリルマブの薬理作用に関連したものではなく、濃縮タンパク質含有成分の皮下投与に対する局所反応を示すものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性試験⁴²⁾

免疫系の特異的評価を、カニクイザル26週間反復静脈内投与試験で実施した。大部分の毒性試験で好中球数の減少がみられ、26週間反復投与毒性試験では抗原感作に対する一次及び二次IgG反応のわずかな減少が認められた（既知の薬理作用であるIL-6シグナル伝達阻害作用との関連あり）が、サリルマブに関連する感染症の発現頻度増加はみられなかった。また、末梢血リンパ球及び単球サブセット、血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgE又はIgM）、リンパ系器官重量並びにリンパ系器官の病理組織学的所見といった他のパラメータにおけるサリルマブ関連の変化は認められなかった。これらのことから、サリルマブによるIL-6免疫調節作用にも関わらず、免疫系に対するサリルマブの有害作用はないことが示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ケブザラ皮下注 150mg シリンジ

ケブザラ皮下注 200mg シリンジ

ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター

ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：サリルマブ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃にて保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV－6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「I. 概要」「XIII. 備考」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：トシリズマブ（遺伝子組換え）、エタネルセプト（遺伝子組換え）、

アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）等

7. 国際誕生年月日

2017年1月12日（カナダ）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ケブザラ皮下注 150mg シリンジ	2017年9月27日	22900AMX00958000	2017年11月22日	2018年2月5日
ケブザラ皮下注 200mg シリンジ	2017年9月27日	22900AMX00959000	2017年11月22日	2018年2月5日
ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター	2017年9月27日	22900AMX00960000	2018年11月28日	2018年12月11日
ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター	2017年9月27日	22900AMX00961000	2018年11月28日	2018年12月11日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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

8年：2017年9月27日～2025年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ケブザラ皮下注150mg シリンジ	3999444G1022	3999444G1022	125966701	622596601
ケブザラ皮下注200mg シリンジ	3999444G2029	3999444G2029	125967401	622596701
ケブザラ皮下注150mg オートインジェクター	3999444G3025	3999444G3025	126620701	622662001
ケブザラ皮下注200mg オートインジェクター	3999444G4021	3999444G4021	126621401	622662101

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正等について[保医発 1121 第 11 号 平成 29 年 11 月 21 日、保医発 1127 第 2 号 平成 30 年 11 月 27 日（保医発 1130 第 1 号 平成 30 年 11 月 30 日 による改正済）]

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

[ケブザラ皮下注 150mg シリンジ、同皮下注 200mg シリンジ、ケブザラ皮下注 150mg オートインジェクター及び同皮下注 200mg オートインジェクター]

- ① 本剤の使用上の注意において、「過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。」と記載されているため、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本剤は、サリルマブ製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ③ 本剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料；海外長期投与試験[LTS11210試験]（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3）
- 2) 社内資料；国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）
[EFC14059試験]（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3）
- 3) 社内資料；海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）
[EFC11072試験Part B]（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3）
- 4) Genovese M.C., et al. : Arthritis Rheumatol. 2015 ; 67(6) : 1424-1437
(PMID:25733246)
- 5) 社内資料；国内第Ⅰ相単回投与試験（単剤投与試験）
（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.2、2.7.4）
- 6) 社内資料；国内第Ⅰ相単回投与試験（メトトレキサート併用試験）
（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.2）
- 7) 社内資料；海外第Ⅰ相薬物相互作用試験（シンバスタチン）
（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.2）
- 8) Lee E.B., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2017 ; 56(6) : 607-615 (PMID : 27722854)
- 9) 社内資料；海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）
[EFC11072試験Part A]（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3）
- 10) 社内資料；海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（生物学的製剤以外の
DMARDs併用試験）[EFC10832試験]
（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3）
- 11) Fleischmann R., et al. : Arthritis Rheumatol. 2017 ; 69(2) : 277-290
(PMID : 27860410)
- 12) 社内資料；海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤投与試験）[EFC14092試験]
（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3、2.7.4）
- 13) Burmester G.R., et al. : Ann. Rheum. Dis. 2017 ; 76(5) : 840-847
(PMID : 27856432)
- 14) 社内資料；国内第Ⅲ相二重盲検試験（メトトレキサート以外のDMARDs併用又は
単剤投与試験）[LTS13618試験]（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3）
- 15) 社内資料；海外第Ⅲ相二重盲検比較試験[SFY13370試験]
（2017年9月27日承認 CTD2.7.6、2.7.3、2.7.4）
- 16) 社内資料；悪性腫瘍発現頻度に関する検討（2017年9月27日承認 CTD2.7.4）
- 17) 社内資料；IL-6R α に対するサリルマブの結合親和性
（2017年9月27日承認 CTD2.6.2）
- 18) 社内資料；サリルマブのFcエフェクター機能活性の検討
（2017年9月27日承認 CTD2.6.2）
- 19) 社内資料；サリルマブによるヒトIL-6とヒトIL-6R α の結合阻害
（2017年9月27日承認 CTD2.6.2）
- 20) 社内資料；IL-6R α 及びgp130活性化を介したIL-6シグナル伝達阻害及び
細胞増殖抑制（2017年9月27日承認 CTD2.6.2）
- 21) 社内資料；sIL-6R α 介在性IL-6トランスシグナリング阻害
（2017年9月27日承認 CTD2.6.2）
- 22) 社内資料；抗マウスIL-6R α 相同抗体（REGN844）の作製

XI. 文献

- (2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 23) 社内資料；マウスIL-6R α に対するREGN844の結合親和性
(2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 24) 社内資料；REGN844による固定化ヒトIL-6に対するマウスIL-6R α 二量体の結合阻害
(2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 25) 社内資料；REGN844によるIL-6 介在性マウスB 細胞増殖の抑制
(2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 26) 社内資料；マウス急性炎症モデルにおけるサリルマブの作用
(2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 27) 社内資料；REGN844によるマウスにおけるテレピン油誘発急性炎症の抑制
(2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 28) 社内資料；REGN844によるDBA/1Jマウスコラーゲン誘発関節炎における関節の炎症及び骨侵食の軽減 (2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 29) 社内資料；母集団薬物動態解析 (2017年9月27日承認 CTD2.7.2)
- 30) 社内資料；分布容積 (2017年9月27日承認 CTD2.7.2)
- 31) 社内資料；胎盤通過性 (2017年9月27日承認 CTD2.6.4)
- 32) Simister N.E. : Vaccine 2003 ; 21(24) : 3365-3369 (PMID : 12850341)
- 33) Van de Perre P. : Vaccine 2003 ; 21(24) : 3374-3376 (PMID : 12850343)
- 34) Dickmann L.J., et al. : Drug Metab. Dispos. 2011 ; 39(8):1415-1422
(PMID : 21555507)
- 35) Schmitt C., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2011 ; 89(5):735-740 (PMID : 21430660)
- 36) Zhuang Y., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2015 ; 55(12):1386-1394 (PMID : 26054042)
- 37) 社内資料；反復投与毒性試験／安全性薬理試験
(2017年9月27日承認 CTD2.6.6、2.6.2)
- 38) 社内資料；副次的薬理試験 (2017年9月27日承認 CTD2.6.2)
- 39) 社内資料；がん原性試験 (2017年9月27日承認 CTD2.6.6)
- 40) 社内資料；生殖発生毒性試験 (2017年9月27日承認 CTD2.6.6)
- 41) 社内資料；局所刺激性試験 (2017年9月27日承認 CTD2.6.6)
- 42) 社内資料；免疫毒性試験 (2017年9月27日承認 CTD2.6.6、2.4)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2017年1月12日にカナダで承認され、同年5月22日に米国、6月23日に欧州連合（中央審査方式）で承認された。

2018年11月末時点で、米国及び欧州を含む19カ国・地域で発売されている。

表XII-1. 外国における承認状況（2018年11月末時点）

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

表XII-2. 本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
用法及び用量	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回 150 mg に減量すること。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報

米国の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書（2017年5月）>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

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

Data

Animal Data

In a combined embryo-fetal and pre-and postnatal development study, pregnant cynomolgus monkeys received sarilumab at intravenous doses of 0, 5, 15, or 50 mg/kg/week from confirmation of pregnancy at gestation day (GD) 20, throughout the period of organogenesis (up to approximately GD 50), and continuing to natural birth of

XII. 参考資料

infants at around GD 165. Maintenance of pregnancy was not affected at any doses. Sarilumab was not embryotoxic or teratogenic with exposures up to approximately 84 times the MRHD (based on AUC with maternal intravenous doses up to 50 mg/kg/week). Sarilumab had no effect on neonatal growth and development evaluated up to one month after birth. Sarilumab was detected in the serum of neonates up to one month after birth, suggesting that the antibody had crossed the placenta.

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

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

本邦における妊婦及び授乳婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【特定の背景を有する患者に関する注意】 抜粋

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

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こと。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び英国の SPC における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年5月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and efficacy of KEVZARA in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (2020年2月)	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Special Populations</u> <u>Paediatric population:</u> The safety and efficacy of Kevzara in children up to 18 years of age have not been established. No data are available.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【特定の背景を有する患者に関する注意】 抜粋

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII. 備考

その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資料〉

- ・医療関係者向け資料（適正使用ガイド）
- ・患者向け資料（自己注射ガイドブック）

サノフィ株式会社ホームページ参照

<https://e-mr.sanofi.co.jp/products/kevzara>

旭化成ファーマ株式会社ホームページ参照

<https://www.kevzarahcp.jp/product/>

