

総合製品情報概要

ヒト型抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体

薬価基準収載

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[®] サリルマブ(遺伝子組換え)製剤

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)

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。

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

旭化成ファーマ株式会社

サノフィ株式会社

AsahiKASEI

sanofi



ケブザラ皮下注200mgオートインジェクター



ケブザラ皮下注150mgオートインジェクター

実寸大ではありません。

CONTENTS

■開発の経緯	4
■特徴(特性)	5
■製品情報 (Drug Information)	6
■臨床成績	13
1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059) 試験]	13
2. 国内第Ⅲ相臨床試験 [HARUKA (LTS13618) 試験]	28
3. 海外第Ⅲ相臨床試験 [MOBILITY (EFC11072) 試験 Part B] (海外データ)	34
4. 海外第Ⅲ相臨床試験 [TARGET (EFC10832) 試験] (海外データ)	39
5. 副作用(臨床検査値異常を含む)	44
■薬物動態	47
1. 血中濃度	47
2. 薬物相互作用(外国人データ)	49
■薬効薬理	50
1. 作用機序	50
2. 非臨床試験	51



ケブザラ皮下注200mgシリンジ



ケブザラ皮下注150mgシリンジ

実寸大ではありません。

■安全性薬理試験及び毒性試験	58
1. 安全性薬理試験	58
2. 毒性試験	59
■有効成分に関する理化学的知見	61
■製剤学的事項	61
■取扱い上の注意	61
■包装	61
■関連情報	62
■主要文献	62
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所	63

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す。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の作用を抑制します。

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ます。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ます。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ました。

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ました。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ました。

特徴(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す。
(50~51ページ)
2. ケブザラは、200mg・150mgがあります。
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、選択できます。
3. オートインジェクターは注入ボタンがなく、皮膚に押し当てることで注射が可能です。
4. ケブザラは、既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者(RA)に対し、有効性が確認できました。
(13~36、39~42ページ)
5. 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)でした。(反復投与24週後)
(48ページ)
6. 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、肝機能障害です。
主な副作用として、鼻咽頭炎、口内炎、注射部位紅斑(5%以上)が報告されています。
詳細は、電子添文の副作用及び臨床試験の結果をご参照ください。

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。

製品情報 (Drug Information)

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分にご留意ください。

[2023年2月改訂 (第2版) の電子添文に基づき作成]

警告

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。

禁忌

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

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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) 中の分量	
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) 中の分量	
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。

3.2 製剤の性状

販売名	ケブザラ皮下注150mg シリンジ	ケブザラ皮下注150mg オートインジェクター
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液 (注射剤)	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	1.0～1.2 (生理食塩液に対する比)	

販売名	ケブザラ皮下注200mg シリンジ	ケブザラ皮下注200mg オートインジェクター
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液 (注射剤)	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	1.1～1.3 (生理食塩液に対する比)	

製品情報 (Drug Information)

効能又は効果

効能又は効果に関連する注意

用法及び用量

用法及び用量に関連する注意

重要な基本的注意

4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な関節リウマチ
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]
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。
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。
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。

重要な 基本的注意

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ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 遊離試験やツバ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

特定の背景を 有する患者に 関する注意

製品情報 (Drug Information)

特定の背景を有する患者に関する注意

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 $500/\mu\text{L}$) 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]

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]

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。

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。

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。

10. 相互作用

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

相互作用

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

蜂巣炎（1.2%）、肺炎（0.6%）、憩室炎（頻度不明）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]

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	

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。

適用上の注意

製品情報 (Drug Information)

適用上の注意

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3cm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。

その他の注意

15. その他の注意

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。

臨床成績

KEVZARA®

本剤は、国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験及び海外第Ⅲ相ブリッジング対象試験に基づき、海外臨床試験データを日本人に外挿することが可能であると判断され、臨床データパッケージに基づいて承認されました。このため、一部承認用法・用量と異なる成績が含まれますが、承認時評価資料のため掲載します。

国内第Ⅱ/Ⅲ相 臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059) 試験]^{1, 2)}

MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたMTX併用試験

試験概要

目的

メトトレキサート (MTX) で効果不十分な活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象に、MTX併用下でケブザラを投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照二重盲検 (24週間)、並行群間比較試験 (国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験、52週間)

対象

MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性RA患者 242例

投与方法

以下に示す4つの投与群に2:2:1:1の比率で無作為に割り付け、ケブザラ又はプラセボを2週間に1回、52週間皮下投与した。また、すべての患者に基礎治療としてMTXを投与した。ただし、24週間のプラセボ対照二重盲検期間終了後、プラセボ投与群は二重盲検下でケブザラ150mg又は200mgが投与された。



救済治療：16週以降、効果不十分な定義に該当する患者は、ケブザラ200mgの2週間に1回皮下投与での救済治療を可能とした。[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]

評価項目

主要評価項目：ACR20改善率 (24週時) (検証的な解析項目)

副次評価項目：重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む有害事象、臨床検査値 等

探索的評価項目^{注)}：各評価時点でのACR20/50/70改善率 (ただし、24週時のACR20改善率を除く)

ベースラインからのDAS28-CRP変化量及び推移 (12、24、52週時及び各評価時点^{注2)})、DAS28-CRP寛解率 (12、24、52週時)

ベースラインからのSDAI変化量 (12、24、52週時)、SDAI寛解率 (12、24、52週時)

ベースラインからのCDAI変化量 (12、24、52週時)、CDAI寛解率 (12、24、52週時)

24、52週までのベースラインからのHAQ-DI変化量、HAQ-DIレスポンスの割合 (12、16、24、52週) 等

注) その他の有効性評価項目を探索的評価項目とした。

注2) 2、4、8、12、16、20、24、28、36、44、52週の時点を評価した。

解析計画

例数は、主要評価項目の優越性を検証できるよう設計した。

主要な有効性解析対象集団はmodified intent-to-treat (mITT) 集団とした。

主要評価項目は、生物学的製剤使用歴の有無及び体重 (55kg未満、55kg以上) を層別因子として両側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。

探索的な有効性評価項目 (24週時) の2値変数については、主要評価項目と同様に解析した。連続変数 (24週時) 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、生物学的製剤使用歴、スクリーニング時の体重 (55kg未満、55kg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ケブザラの各用量群とプラセボ群との群間差を検定した。ケブザラの用量群ごとに、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。

人口統計学的特性及び疾患特性のうちサリルマブの有効性に影響を及ぼす因子を検討するため、部分集団分析を行った。

1) 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] (承認時評価資料)

2) Tanaka Y et al. Arthritis Res Ther 2019; 21: 79-93
本試験はSanofiの出資により実施された。

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。

【本邦における関節リウマチに対するメトトレキサートの用法及び用量】

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

国内第Ⅱ/Ⅲ相 臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

■ 患者背景

	プラセボ+MTX群 (n=82) ^{注)}	ケブザラ	
		150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
年齢(歳)	53.4±11.5	56.1±9.5	55.3±11.0
女性(例、%)	65(79.3)	63(77.8)	61(76.3)
罹病期間(年)	8.17±9.01	7.04±6.24	8.32±8.11
ACR機能分類(I/Ⅱ/Ⅲ)(例)	12/57/13	11/59/11	11/60/9
RF陽性(%)	69.1	76.5	75.0
抗CCP抗体陽性(%)	84.0	87.7	88.8
疼痛関節数(0-68)	18.08±10.25	19.27±12.09	17.89±12.38
腫脹関節数(0-66)	14.62±8.13	16.05±9.01	14.43±9.72
CRP(mg/L)	22.37±21.29	22.91±19.86	23.07±20.55
HAQ-DI	1.09±0.65	1.22±0.67	1.11±0.65
DAS28-CRP	5.43±0.91	5.65±0.97	5.39±0.93

平均値±標準偏差

注) 1例は投与開始前に脱落した。

用語解説

ACR改善率(ACR20、ACR50、ACR70) :

ACRコアセット7項目(疼痛関節数、腫脹関節痛、患者による疼痛評価、患者全般活動性評価、医師による全般活動性評価、身体機能評価、急性期反応物質(ESR、CRP))のうち、疼痛関節数及び腫脹関節数ともにそれぞれ20%、50%、70%以上改善し、またその他の5評価項目のうち3項目以上で20%、50%、70%以上改善した症例の割合。

DAS28 :

$DAS28ESR = 0.56 \times \sqrt{\text{疼痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.7 \times \text{LN(ESR)} + 0.014 \times (\text{VAS}^{\text{注)})}$ による患者の全般評価)

$DAS28CRP = 0.56 \times \sqrt{\text{疼痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.36 \times \text{LN}((\text{CRP}) \times 10) + 0.014 \times (\text{VASによる患者の全般評価}) + 0.96$

SDAI (Simplified Disease Activity Index) :

$SDAI = \text{疼痛関節数} + \text{腫脹関節数} + \text{VASによる患者の全般評価} + \text{VASによる医師の全般評価} + \text{CRP}$

CDAI (Clinical Disease Activity Index) :

$CDAI = \text{疼痛関節数} + \text{腫脹関節数} + \text{VASによる患者の全般評価} + \text{VASによる医師の全般評価}$

注) Visual Analog Scale: 視覚的評価スケール(現在の状態が0~100mmのどの位置にあるかを示す方法)

6. 用法及び用量

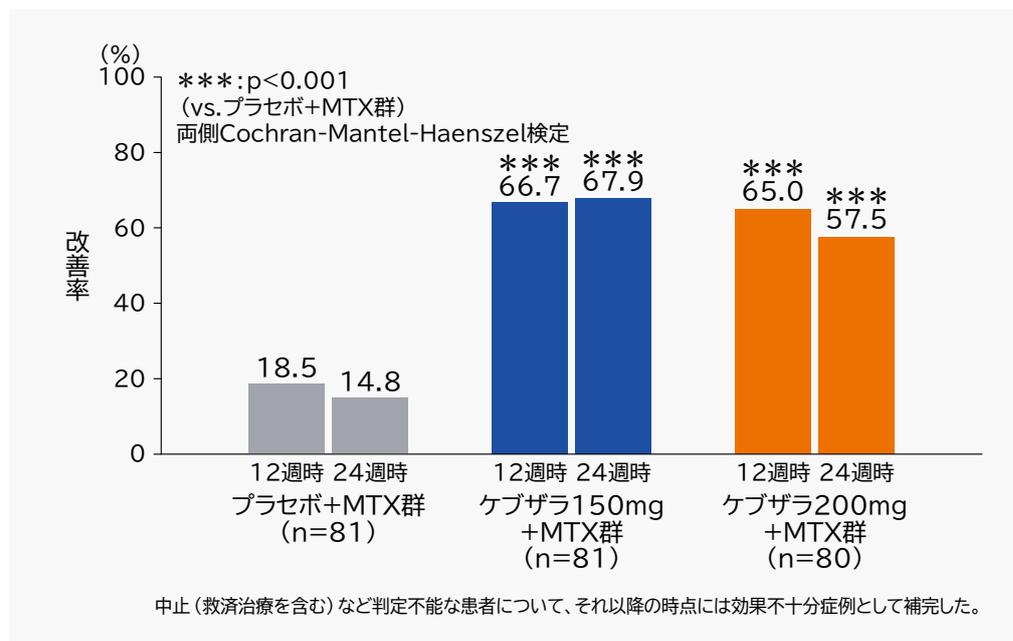
通常、成人にはサリルマブ(遺伝子組換え)として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

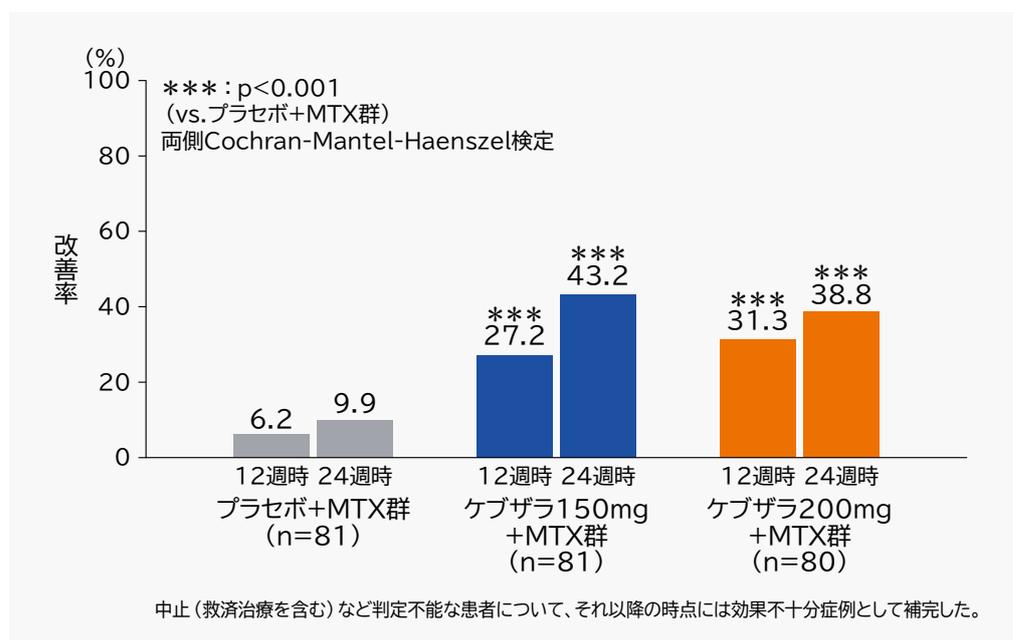
(1) ACR20改善率 (12週時 [探索的評価項目]、24週時 [主要評価項目])

ACR20改善率は、以下のような推移を示した。24週時のACR20改善率は、ケブザラ150mg+MTX群で67.9%、ケブザラ200mg+MTX群で57.5%、プラセボ+MTX群で14.8%であり、プラセボ+MTX群に対してケブザラ2用量群のいずれにおいても優越性が検証された。



(2) ACR50改善率 [探索的評価項目]

24週時のACR50改善率は、ケブザラ150mg+MTX群で43.2%、ケブザラ200mg+MTX群で38.8%、プラセボ+MTX群で9.9%であり、プラセボ+MTX群に対してケブザラ2用量群のいずれにおいても有意差が認められた。

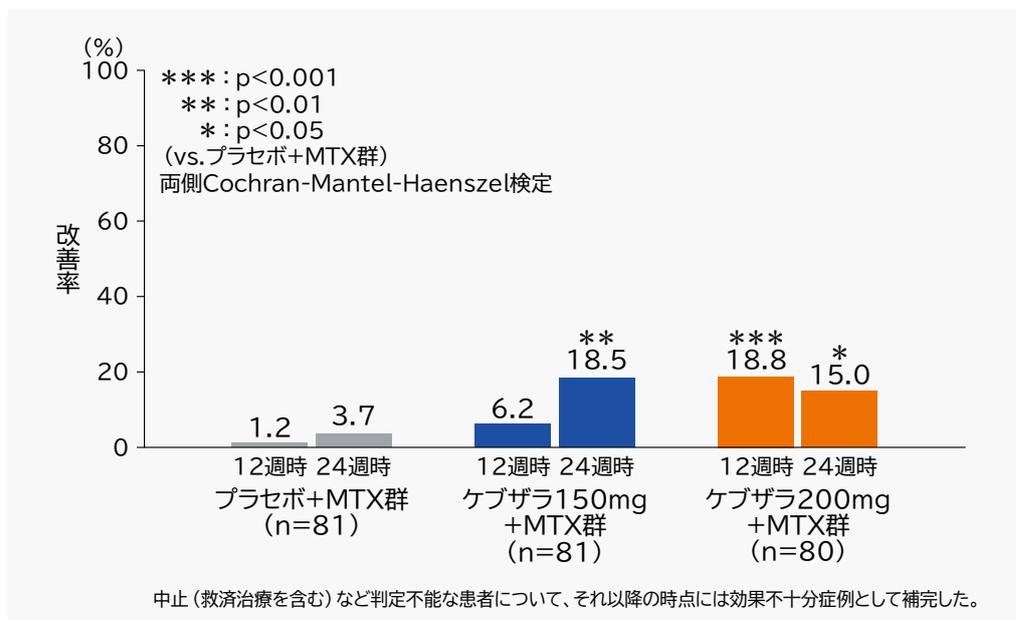


国内第Ⅱ/Ⅲ相 臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

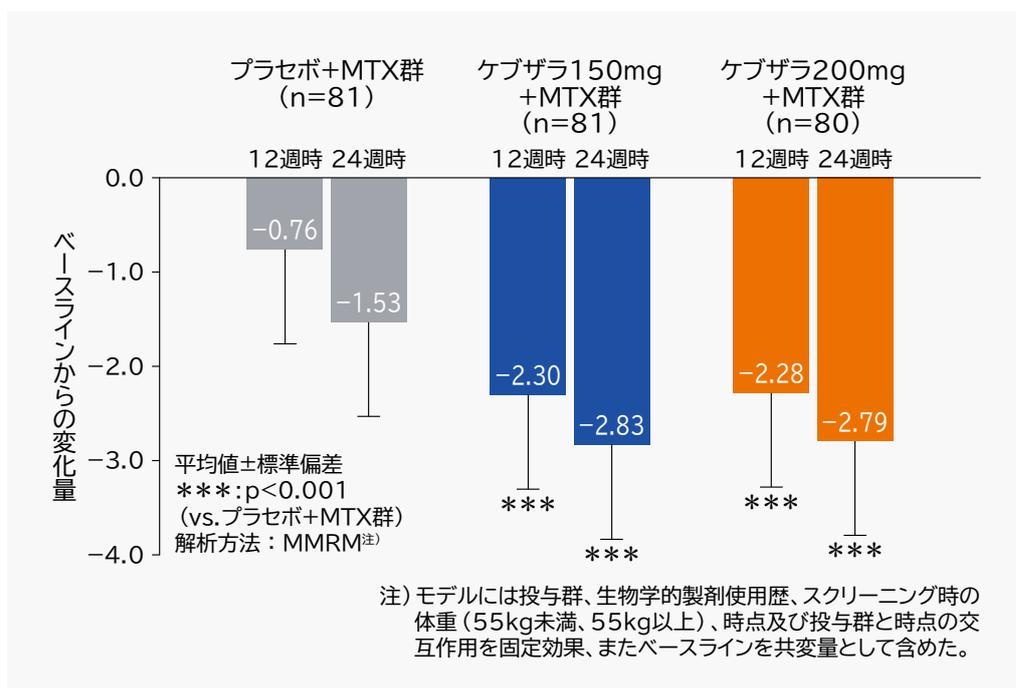
(3) ACR70改善率 [探索的評価項目]

24週時のACR70改善率は、ケブザラ150mg+MTX群で18.5%、ケブザラ200mg+MTX群で15.0%、プラセボ+MTX群で3.7%であり、プラセボ+MTX群に対してケブザラ2用量群のいずれにおいても有意差が認められた。



(4) DAS28-CRP変化量 [探索的評価項目]

12週時及び24週時におけるベースラインからのDAS28-CRP変化量は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。

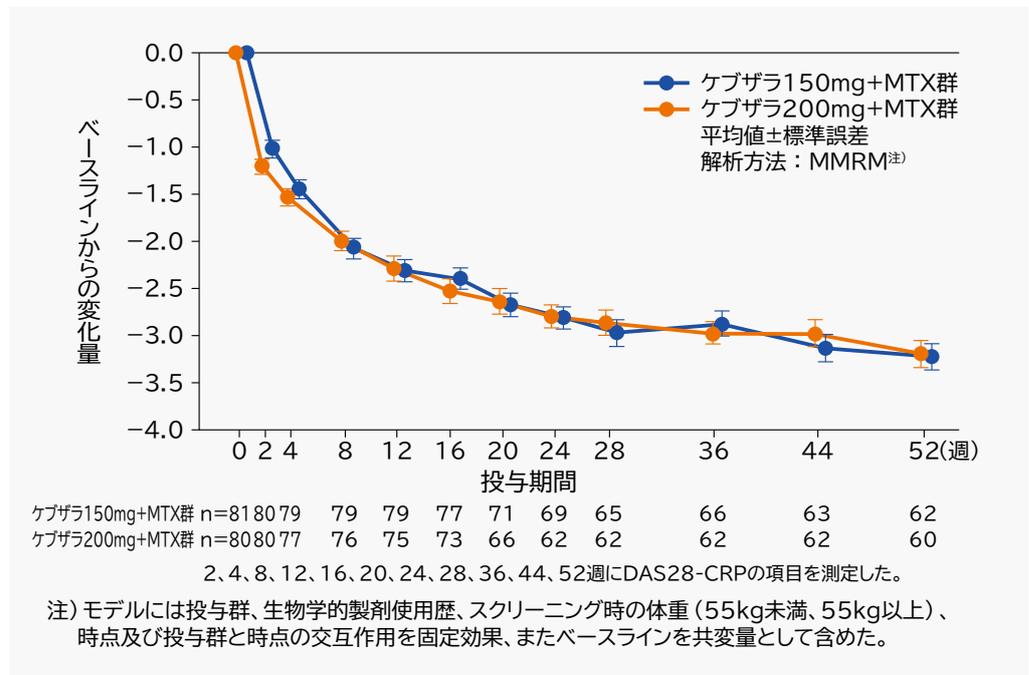


国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

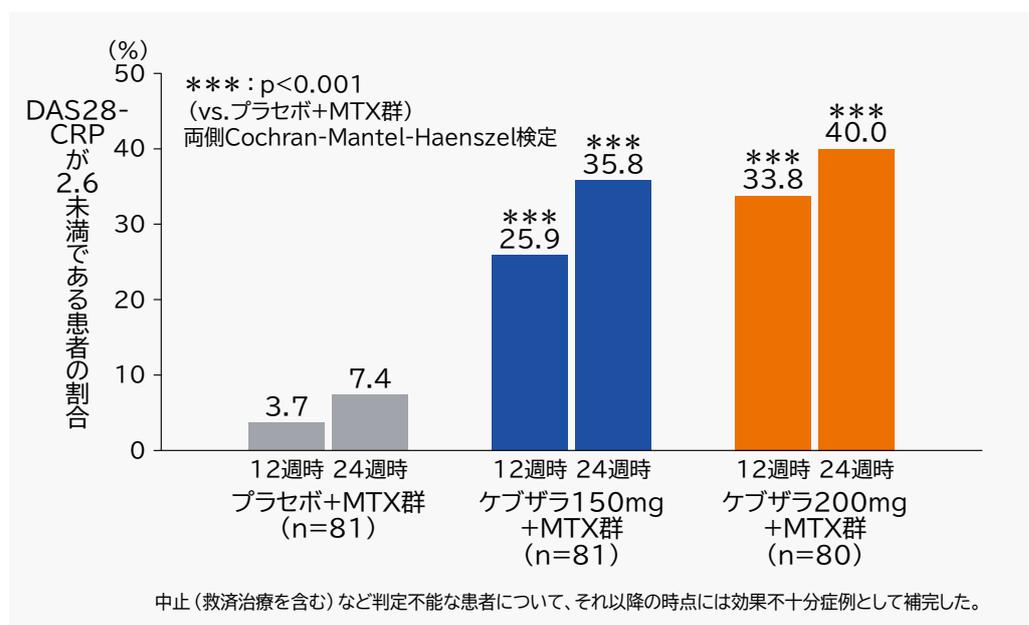
(5) DAS28-CRP変化量の推移 [探索的評価項目]

ベースラインからのDAS28-CRP変化量の推移は、以下の通りであった。



(6) DAS28-CRP寛解率 [探索的評価項目]

12週時及び24週時におけるDAS28-CRP寛解の基準 (2.6未満) に達した患者の割合は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められ、ケブザラ200mg+MTX群では12週時に33.8%、24週時に40.0%であった。



6. 用法及び用量

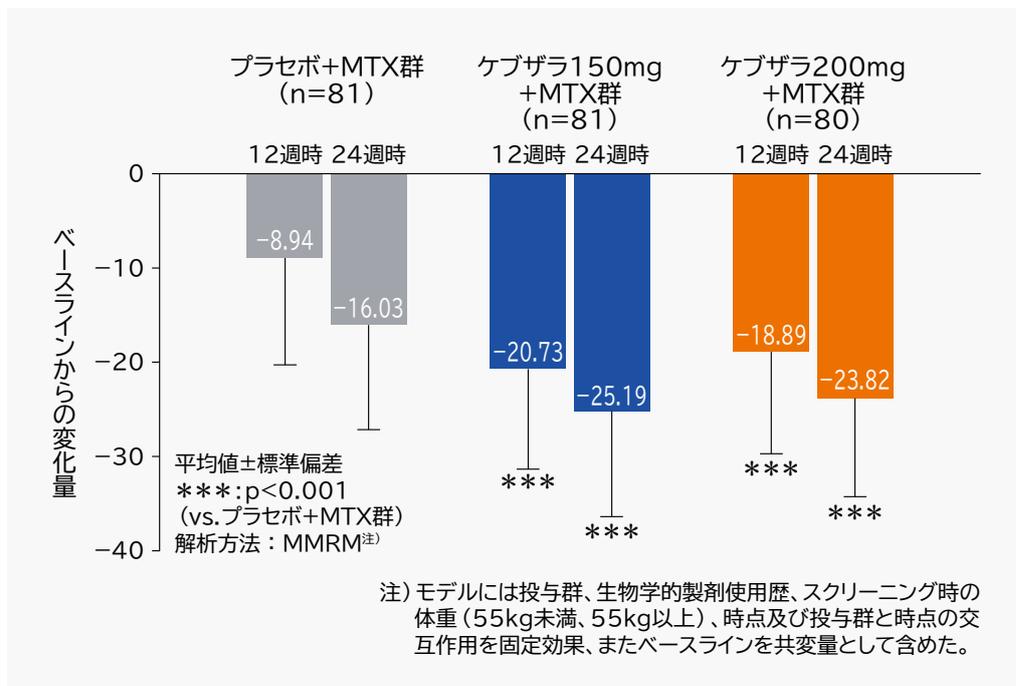
通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

国内第Ⅱ/Ⅲ相 臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

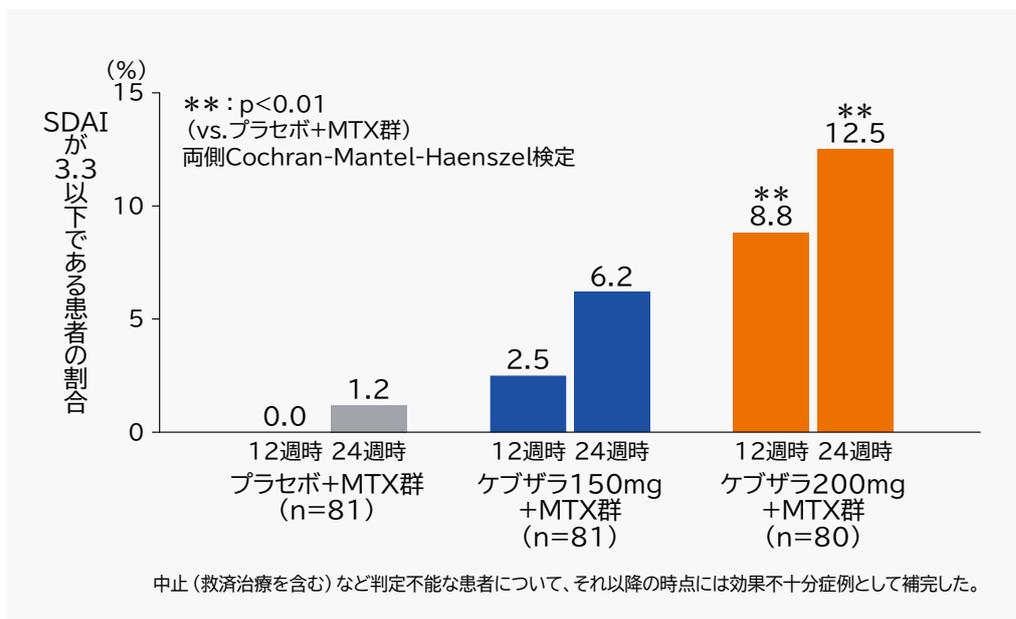
(7) SDAI変化量 [探索的評価項目]

12週時及び24週時におけるベースラインからのSDAI変化量は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。



(8) SDAI寛解率 [探索的評価項目]

SDAI寛解の基準 (3.3以下) に達した患者の割合は、ケブザラ200mg+MTX群では12週時に8.8%、24週時に12.5%に達し、プラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。

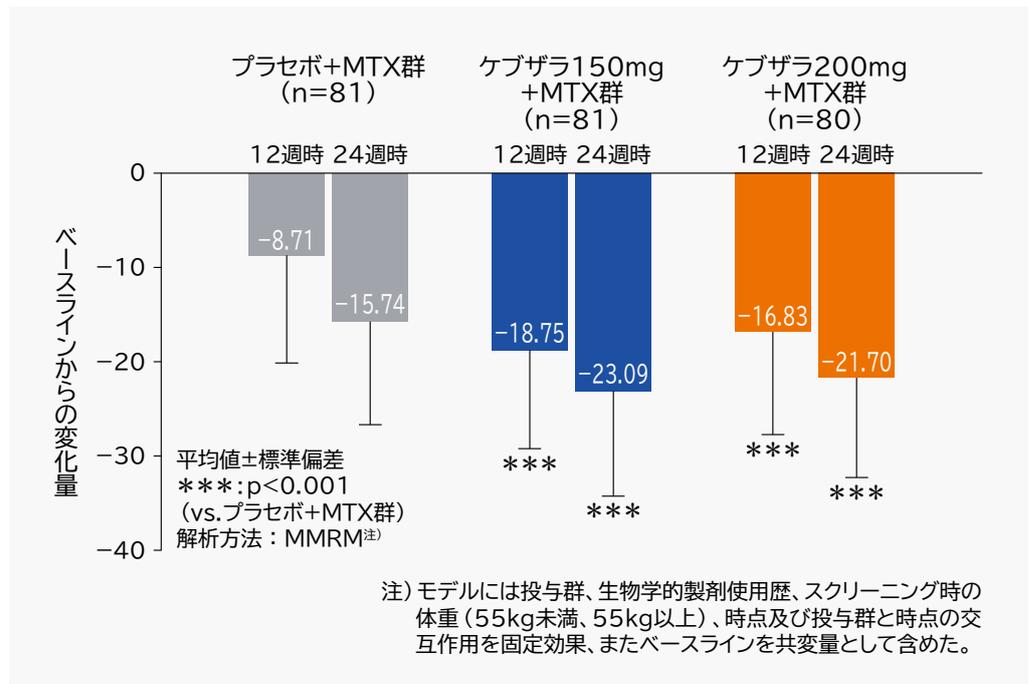


国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

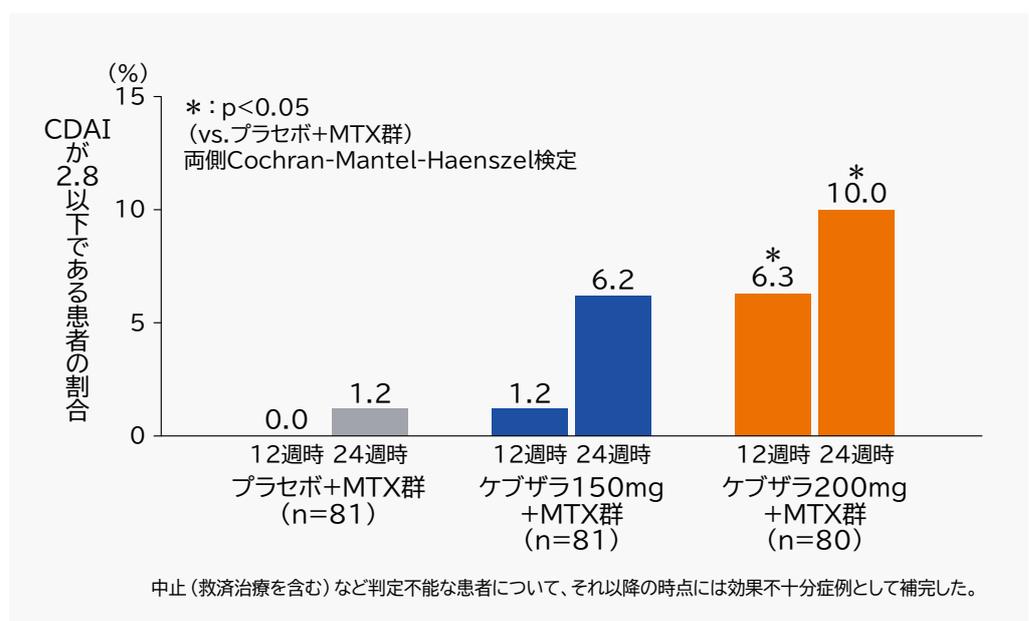
(9) CDAI変化量 [探索的評価項目]

12週時及び24週時におけるベースラインからのCDAI変化量は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。



(10) CDAI寛解率 [探索的評価項目]

CDAI寛解の基準 (2.8以下) に達した患者の割合は、ケブザラ200mg+MTX群では12週時に6.3%、24週時に10.0%に達し、プラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。



6. 用法及び用量

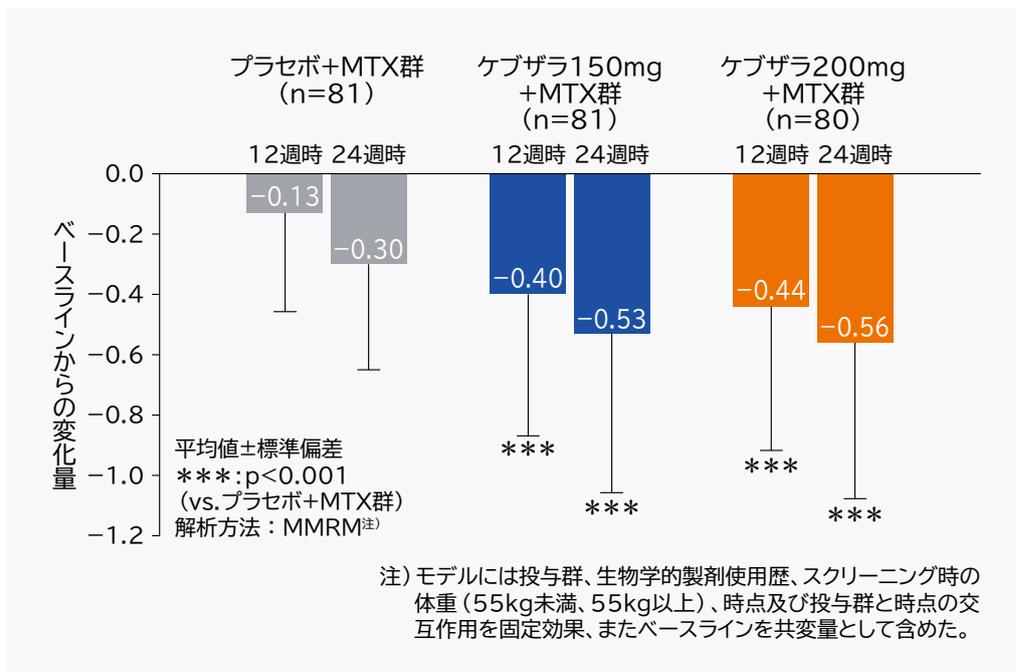
通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

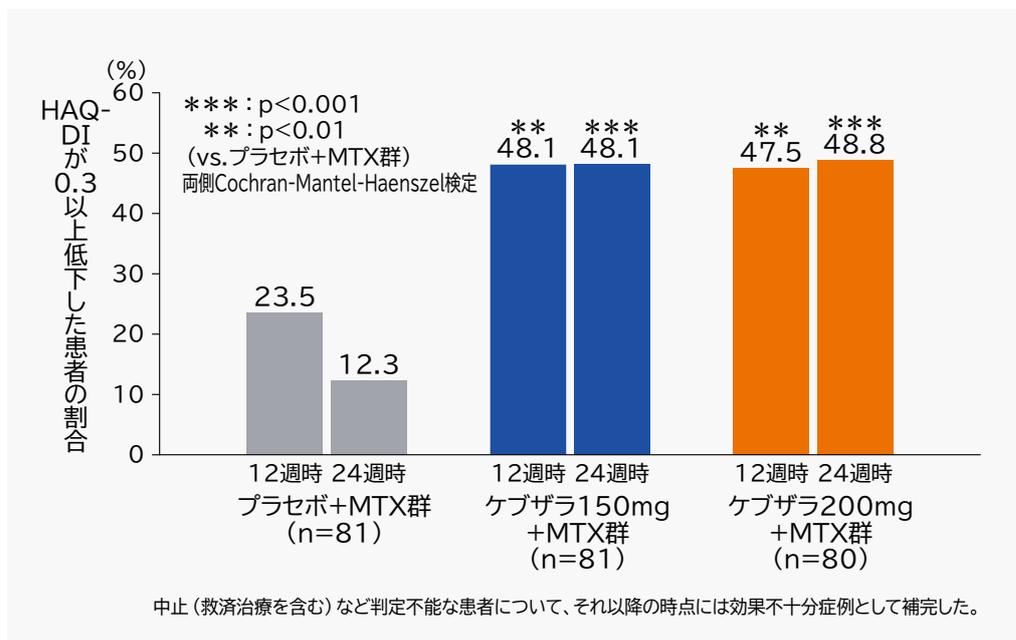
(11) HAQ-DI変化量 [探索的評価項目]

12週時及び24週時におけるベースラインからのHAQ-DI変化量は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。



(12) HAQ-DIレスポンドアの割合 [探索的評価項目]

12週時および24週時におけるHAQ-DIが0.3以上低下した患者 (レスポンドア) の割合は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。



国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

(13) 安全性 [副次評価項目]

投与開始から24週までの有害事象の発現率は、ケブザラ150mg+MTX群で80.2% (65/81例)、200mg+MTX群で75.0% (60/80例)、プラセボ+MTX群で60.5% (49/81例)であった。

ケブザラ各用量群で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎がケブザラ150mg+MTX群で19.8% (16/81例)、200mg+MTX群で15.0% (12/80例)、好中球減少症が150mg+MTX群で8.6% (7/81例)、200mg+MTX群で11.3% (9/80例)、肝機能異常が150mg+MTX群で7.4% (6/81例)、200mg+MTX群で10.0% (8/80例)、注射部位紅斑が150mg+MTX群で8.6% (7/81例)、200mg+MTX群で8.8% (7/80例)であった。また、プラセボ+MTX群の主な有害事象は、鼻咽頭炎14.8% (12/81例)、上気道感染、肝機能異常、ALT増加がそれぞれ4.9% (4/81例)であった。

重篤な有害事象は、ケブザラ150mg+MTX群で4.9% (4/81例)、200mg+MTX群で5.0% (4/80例)、プラセボ+MTX群で7.4% (6/81例)に認められた。内訳は、ケブザラ150mg+MTX群で慢性胃炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症、帯状疱疹(好中球減少症を合併)が各1例、200mg+MTX群で黄斑線維症、器質性肺炎、肺線維症、尿路結石が各1例、プラセボ+MTX群で関節リウマチ2例、急性心筋梗塞が1例などであった。

投与中止に至った有害事象は、ケブザラ150mg+MTX群で7.4% (6/81例)、200mg+MTX群で8.8% (7/80例)、プラセボ+MTX群で3.7% (3/81例)に認められた。内訳は、ケブザラ150mg+MTX群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症、好中球減少症が各1例、200mg+MTX群で血小板減少症が2例、異型肺炎及び肝機能障害が各1例、プラセボ+MTX群で関節リウマチ2例、肺障害が1例などであった。

また、投与開始から52週までの有害事象の発現率はケブザラ150mg+MTX群で93.8% (76/81例)、200mg+MTX群で88.8% (71/80例)であり、内訳は鼻咽頭炎がそれぞれ33.3% (27/81例)、28.8% (23/80例)、好中球減少症がそれぞれ12.3% (10/81例)、11.3% (9/80例)、肝機能異常がそれぞれ9.9% (8/81例)、8.0% (7/80例)であった。

重篤な有害事象は、24週時の重篤な有害事象に加えてケブザラ150mg+MTX群で咽頭腫瘍、感染性筋炎、足変形、側弯症が各1例、200mg+MTX群で橈骨骨折が1例であった。

投与中止に至った有害事象は、ケブザラ150mg+MTX群で肝機能異常2例、蜂巣炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、感染性筋炎、敗血症、皮下組織膿瘍、咽頭膿瘍、白血球減少症及び好中球減少症が各1例、200mg+MTX群で血小板減少症2例、異型肺炎、白血球減少症、好中球減少症及び薬物性肝障害が各1例であった。

なお、本試験において死亡例は報告されなかった。

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。

国内第Ⅱ/Ⅲ相 臨床試験 [KAKEHASI (EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

■ 投与開始から24週までの有害事象の発現率

	プラセボ+MTX群 (n=81)	ケブザラ	
		150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
有害事象の発現例数	49 (60.5)	65 (80.2)	60 (75.0)
多く認められた有害事象			
鼻咽頭炎	12 (14.8)	16 (19.8)	12 (15.0)
好中球減少症	0	7 (8.6)	9 (11.3)
肝機能異常	4 (4.9)	6 (7.4)	8 (10.0)
注射部位紅斑	0	7 (8.6)	7 (8.8)
重篤な有害事象の発現例数 ^a	6 (7.4)	4 (4.9)	4 (5.0)
有害事象による死亡例	0	0	0
有害事象による投与中止例 ^b	3 (3.7)	6 (7.4)	7 (8.8)

例数 (%)

a: ケブザラ150mg+MTX群: 慢性胃炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、敗血症、帯状疱疹 (好中球減少症を合併) が各1例

ケブザラ200mg+MTX群: 黄斑線維症、器質化肺炎、肺線維症、尿路結石が各1例
 プラセボ+MTX群: 関節リウマチ2例、急性心筋梗塞が1例など

b: ケブザラ150mg+MTX群: ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、敗血症、好中球減少症が各1例など
 ケブザラ200mg+MTX群: 血小板減少症が2例、異型肺炎及び肝機能障害が各1例など
 プラセボ+MTX群: 関節リウマチ2例、肺障害が1例

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。

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

■ 主な有害事象 (24週)

いずれかの群で2%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語	プラセボ+MTX群 (n=81)	ケブザラ	
		150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
全 体	49 (60.5)	65 (80.2)	60 (75.0)
感染症および寄生虫症	23 (28.4)	36 (44.4)	24 (30.0)
鼻咽頭炎	12 (14.8)	16 (19.8)	12 (15.0)
上気道感染	4 (4.9)	6 (7.4)	4 (5.0)
胃腸炎	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.8)
毛包炎	0	1 (1.2)	2 (2.5)
膀胱炎	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.3)
带状疱疹	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.3)
咽頭炎	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.3)
結膜炎	0	3 (3.7)	0
歯肉炎	1 (1.2)	2 (2.5)	0
口腔ヘルペス	2 (2.5)	0	0
歯周炎	0	2 (2.5)	0
腎盂腎炎	1 (1.2)	2 (2.5)	0
足部白癬	2 (2.5)	2 (2.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	11 (13.6)	12 (15.0)
好中球減少症	0	7 (8.6)	9 (11.3)
血小板減少症	0	3 (3.7)	3 (3.8)
白血球減少症	0	2 (2.5)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	2 (2.5)
高脂血症	0	0	2 (2.5)
神経系障害	6 (7.4)	2 (2.5)	7 (8.8)
頭 痛	3 (3.7)	1 (1.2)	3 (3.8)
浮動性めまい	3 (3.7)	0	2 (2.5)
血管障害	0	3 (3.7)	4 (5.0)
高血圧	0	2 (2.5)	4 (5.0)
胃腸障害	11 (13.6)	10 (12.3)	20 (25.0)
口内炎	3 (3.7)	5 (6.2)	8 (10.0)
上腹部痛	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (5.0)
齲 歯	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.5)
下 痢	0	1 (1.2)	2 (2.5)

例数 (%)

MedDRA/J version 17.1で集計

臨床成績

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

器官別大分類 基本語	プラセボ+MTX群 (n=81)	ケブザラ	
		150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
肝胆道系障害	4 (4.9)	9 (11.1)	11 (13.8)
肝機能異常	4 (4.9)	6 (7.4)	8 (10.0)
脂肪肝	0	0	2 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.9)	15 (18.5)	12 (15.0)
湿 疹	1 (1.2)	4 (4.9)	3 (3.8)
発 疹	0	3 (3.7)	2 (2.5)
接触性皮膚炎	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.3)
嵌入爪	2 (2.5)	2 (2.5)	0
皮膚びらん	0	2 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4)	6 (7.4)	2 (2.5)
関節リウマチ	3 (3.7)	1 (1.2)	2 (2.5)
一般・全身障害および投与部 位の状態	3 (3.7)	11 (13.6)	12 (15.0)
注射部位紅斑	0	7 (8.6)	7 (8.8)
注射部位瘙痒感	0	4 (4.9)	4 (5.0)
疲 労	1 (1.2)	0	2 (2.5)
発 熱	2 (2.5)	1 (1.2)	0
臨床検査	6 (7.4)	11 (13.6)	12 (15.0)
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	4 (4.9)	5 (6.2)	3 (3.8)
白血球数減少	0	3 (3.7)	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	1 (1.2)	3 (3.7)	0
障害・中毒および処置合併症	3 (3.7)	6 (7.4)	3 (3.8)
皮膚擦過傷	0	2 (2.5)	0

例数 (%)

MedDRA/J version 17.1で集計

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。

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

■ 投与開始から52週までの有害事象の発現率

	ケブザラ	
	150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
有害事象の発現例数	76 (93.8)	71 (88.8)
多く認められた有害事象		
鼻咽頭炎	27 (33.3)	23 (28.8)
好中球減少症	10 (12.3)	9 (11.3)
肝機能異常	8 (9.9)	7 (8.0)
重篤な有害事象の発現例数 ^c	8 (9.9)	5 (6.3)
有害事象による死亡例	0	0
有害事象による投与中止例	11 (13.6)	8 (10.0)

例数 (%)

c: ケブザラ150mg+MTX群: 24週時の重篤な有害事象に加えて、咽頭腫瘍、感染性筋炎、足変形、側弯症が各1例
ケブザラ200mg+MTX群: 24週時の重篤な有害事象に加えて、橈骨骨折が1例

■ 主な有害事象 (52週)

いずれかの群で2例以上認められた有害事象

器官別大分類 基本語	ケブザラ	
	150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
全 体	76 (93.8)	71 (88.8)
感染症および寄生虫症	55 (67.9)	42 (52.5)
鼻咽頭炎	27 (33.3)	23 (28.8)
上気道感染	8 (9.9)	7 (8.8)
胃腸炎	2 (2.5)	6 (7.5)
咽頭炎	4 (4.9)	2 (2.5)
毛包炎	1 (1.2)	2 (2.5)
インフルエンザ	1 (1.2)	2 (2.5)
気管支肺炎	0	2 (2.5)
口腔ヘルペス	0	2 (2.5)
ウイルス感染	0	2 (2.5)
膀胱炎	5 (6.2)	1 (1.3)
気管支炎	4 (4.9)	1 (1.3)
蜂巣炎	3 (3.7)	1 (1.3)
帯状疱疹	3 (3.7)	1 (1.3)
歯周炎	4 (4.9)	0
結膜炎	3 (3.7)	0
歯肉炎	2 (2.5)	0

例数 (%)

MedDRA/J version 17.1で集計

臨床成績

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

器官別大分類 基本語	ケブザラ	
	150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
限局性感染	2 (2.5)	0
腎盂腎炎	2 (2.5)	0
足部白癬	2 (2.5)	0
血液およびリンパ系障害	15 (18.5)	13 (16.3)
好中球減少症	10 (12.3)	9 (11.3)
血小板減少症	3 (3.7)	3 (3.8)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	2 (2.5)
白血球減少症	2 (2.5)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	4 (4.9)	3 (3.8)
高脂血症	0	2 (2.5)
脂質異常症	2 (2.5)	0
精神障害	3 (3.7)	3 (3.8)
不眠症	2 (2.5)	3 (3.8)
神経系障害	6 (7.4)	9 (11.3)
頭痛	1 (1.2)	3 (3.8)
めまい	0	3 (3.8)
坐骨神経痛	2 (2.5)	1 (1.3)
耳および迷路障害	3 (3.7)	0
空間識障害	2 (2.5)	0
血管障害	5 (6.2)	5 (6.3)
高血圧	4 (4.9)	5 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔	5 (6.2)	8 (10.0)
鼻漏	2 (2.5)	0
胃腸障害	19 (23.5)	25 (31.3)
口内炎	6 (7.4)	8 (10.0)
上腹部痛	1 (1.2)	4 (5.0)
悪心	0	4 (5.0)
齲蝕	2 (2.5)	3 (3.8)
胃食道逆流性疾患	0	3 (3.8)
下痢	2 (2.5)	2 (2.5)
肝胆道系障害	11 (13.6)	10 (12.5)
肝機能異常	8 (9.9)	7 (8.8)
脂肪肝	0	2 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	25 (30.9)	19 (23.8)

例数 (%)

MedDRA/J version 17.1で集計

国内第Ⅱ/Ⅲ相
臨床試験
[KAKEHASI
(EFC14059)試験]

MTX-IR、MTX併用

器官別大分類 基本語	ケブザラ	
	150mg+MTX群 (n=81)	200mg+MTX群 (n=80)
湿疹	7 (8.6)	4 (5.0)
発疹	4 (4.9)	4 (5.0)
接触性皮膚炎	1 (1.2)	3 (3.8)
過角化	1 (1.2)	2 (2.5)
掻痒性皮疹	0	2 (2.5)
薬疹	2 (2.5)	0
嵌入爪	2 (2.5)	0
皮膚びらん	2 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (12.3)	9 (11.3)
関節リウマチ	2 (2.5)	4 (5.0)
四肢痛	0	2 (2.5)
背部痛	2 (2.5)	0
筋肉痛	2 (2.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (19.8)	15 (18.8)
注射部位紅斑	8 (9.9)	7 (8.8)
注射部位掻痒感	5 (6.2)	4 (5.0)
疲労感	2 (2.5)	2 (2.5)
末梢性浮腫	0	2 (2.5)
注射部位発疹	3 (3.7)	0
注射部位腫脹	2 (2.5)	0
臨床検査	14 (17.3)	14 (17.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (8.6)	4 (5.0)
白血球数減少	7 (8.6)	2 (2.5)
血小板数減少	1 (1.2)	2 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.9)	0
好中球数減少	2 (2.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (19.8)	7 (8.8)
打撲傷	2 (2.5)	1 (1.3)
擦過傷	4 (4.9)	0
転倒	3 (3.7)	0

例数 (%)

MedDRA/J version 17.1で集計

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。

国内第Ⅲ相 臨床試験 [HARUKA (LTS13618)試験]

DMARDs併用、単剤

2. 国内第Ⅲ相臨床試験 [HARUKA (LTS13618) 試験]³⁾

関節リウマチ患者を対象としたDMARDs併用療法又は単剤療法試験

試験概要

■ 目的

活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象に、メトトレキサート (MTX) 以外のDMARDs併用下でケブザラを投与したとき、又はケブザラの単剤療法を行ったときの長期安全性及び長期有効性を評価する。

■ 試験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 (国内第Ⅲ相臨床試験、52週間)

■ 対象

中等度から重度の活動性RA患者 91例

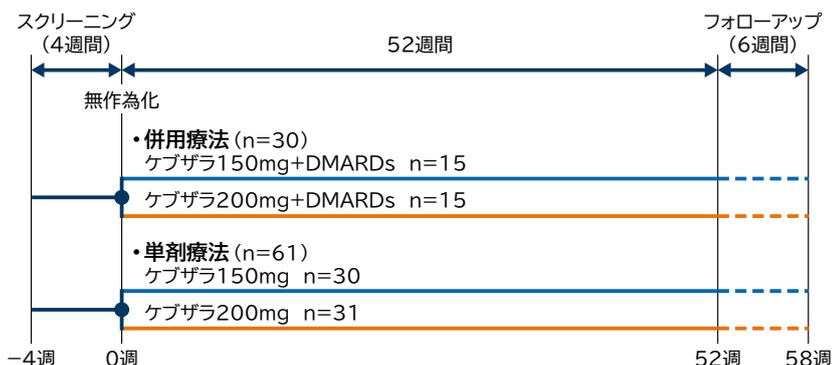
併用療法層：MTX以外のDMARDs (単剤又は併用療法) で効果不十分な患者 30例

単剤療法層：MTXに不耐、不適切又は効果不十分な患者 61例

■ 投与方法

併用療法層：以下に示す2つの投与群に無作為に割り付け、ケブザラ150mg又は200mgを2週間に1回、52週間皮下投与した。また、各群とも基礎治療としてMTX以外のDMARDs (複数可) を投与した。

単剤療法層：以下に示す2つの投与群に無作為に割り付け、ケブザラ150mg又は200mgを2週間に1回、52週間皮下投与した。



■ 評価項目

主要評価項目：重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む有害事象、臨床検査値 (52週時) 等

副次評価項目：ACR20改善率の経時変化

ベースラインからのDAS28-CRPの経時変化、DAS28-CRP寛解率

ベースラインからのHAQ-DIの経時変化 等

■ 解析計画

2段階の解析 (最初の解析を24時に実施し、24週までの有効性、安全性及び薬物動態データについて解析した。52週時 (最終) 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の最終解析を行った) を計画した。

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。有効性解析対象集団はmodified intent-to-treat (mITT) 集団とし、observed case (OC) に基づき評価した。

有効性評価項目について検証的な解析は実施しなかった。

有効性評価項目の2値変数については、反応例数及び反応率を各療法層 (併用療法層又は単剤療法層) の投与群別に示した。各評価時点での連続変数については、規定来院での評価時点における例数、平均値、標準偏差等を各療法層 (併用療法層又は単剤療法層) の投与群別に示した。

3) 社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (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] (承認時評価資料)

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。

国内第Ⅲ相
臨床試験
[HARUKA
(LTS13618)試験]

DMARDs併用、単剤

■ 患者背景 (DMARDs併用療法層)

	ケブザラ		合計 (n=30)
	150mg+ DMARDs群 (n=15)	200mg+ DMARDs群 (n=15)	
年齢 (歳)	56.3±10.9	63.3±10.6	59.8±11.1
女性 (例、%)	12 (80.0)	13 (86.7)	25 (83.3)
罹病期間 (年)	6.36±7.07	6.97±4.20	6.66±5.72
ACR機能分類 (I/II/III) (例)	0/14/1	3/11/1	3/25/2
RF陽性 (%)	66.7	66.7	66.7
抗CCP抗体陽性 (%)	100	80.0	90.0
疼痛関節数 (0-68)	14.53±10.32	11.13±6.90	12.83±8.79
腫脹関節数 (0-66)	12.60±5.72	11.00±6.45	11.80±6.04
CRP (mg/L)	24.20±20.70	13.22±21.54	18.71±21.50
HAQ-DI	0.78±0.50	0.76±0.51	0.77±0.49
DAS28-CRP	5.07±0.67	4.52±1.00	4.80±0.88
NSAIDs併用 (例、%)	13 (86.7)	10 (66.7)	23 (76.7)
ステロイド併用 (例、%)	6 (40.0)	7 (46.7)	13 (43.3)
DMARDs併用 (例、%)	15 (100)	15 (100)	30 (100)
DMARDsの種類			
・スルファサラジン (例、%)	9 (60.0)	6 (40.0)	15 (50.0)
・ブシラミン (例、%)	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (26.7)
・イグラチモド (例、%)	4 (26.7)	3 (20.0)	7 (23.3)
・レフルノミド (例、%)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)
・金チオリンゴ酸ナトリウム (例、%)	0	2 (13.3)	2 (6.7)
・ミゾリピン (例、%)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
・タクロリムス (例、%)	4 (26.7)	1 (6.7)	5 (16.7)

平均値±標準偏差

DMARDsの種類は、重複症例を含む。

■ 患者背景 (ケブザラ単剤療法層)

	ケブザラ		合計 (n=61)
	150mg群 (n=30)	200mg群 (n=31)	
年齢 (歳)	54.4±13.8	52.5±10.3	53.5±12.1
女性 (例、%)	27 (90.0)	26 (83.9)	53 (86.9)
罹病期間 (年)	8.27±9.50	7.87±7.45	8.06±8.45
ACR機能分類 (I/II/III) (例)	8/17/5	6/22/3	14/39/8
RF陽性 (%)	73.3	71.0	72.1
抗CCP抗体陽性 (%)	93.3	87.1	90.2
疼痛関節数 (0-68)	16.57±12.17	16.97±13.70	16.77±12.86
腫脹関節数 (0-66)	14.80±9.00	11.84±7.21	13.30±8.20
CRP (mg/L)	14.55±24.87	16.40±20.32	15.49±22.50
HAQ-DI	0.90±0.60	0.81±0.52	0.85±0.56
DAS28-CRP	5.04±1.11	5.08±1.04	5.06±1.06

平均値±標準偏差

国内第Ⅲ相 臨床試験 [HARUKA (LTS13618)試験]

DMARDs併用、単剤

(1) 安全性 (52週時) [主要評価項目]

DMARDs併用療法層：

有害事象の発現率は、ケブザラ150mg+DMARDs群で93.3% (14/15例)、200mg+DMARDs群で86.7% (13/15例)であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎がそれぞれ26.7% (4/15例)、33.3% (5/15例)、好中球減少症33.3% (5/15例)、20.0% (3/15例)、口内炎20.0% (3/15例)、26.7% (4/15例)であった。特に注目すべき有害事象として多く認められたものは、感染症及び白血球減少症であった。

重篤な有害事象は、24週時までにケブザラ200mg+DMARDs群で20.0% (3/15例)、3例4件 (感染症1例、悪性腫瘍2例)に認められ、150mg+DMARDs群では認められず、24週以降の重篤な有害事象の報告はなかった。また、ケブザラ200mg+DMARDs群の悪性腫瘍 (女性乳癌及び胃癌) 2例において、本剤との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、ケブザラ150mg+DMARDs群で13.3% (2/15例)にALT増加2例、200mg+DMARDs群で33.3% (5/15例)に血小板減少症、白血球減少症、慢性副鼻腔炎が各1例認められた。なお、死亡例は報告されなかった。

	ケブザラ	
	150mg+DMARDs群 (n=15)	200mg+DMARDs群 (n=15)
有害事象の発現例数	14 (93.3)	13 (86.7)
多く認められた有害事象		
鼻咽頭炎	4 (26.7)	5 (33.3)
好中球減少症	5 (33.3)	3 (20.0)
口内炎	3 (20.0)	4 (26.7)
重篤な有害事象の発現例数 ^a	0	3 (20.0)
有害事象による死亡例	0	0
有害事象による投与中止例 ^b	2 (13.3)	5 (33.3)

a: ケブザラ200mg+DMARDs群: 感染症1例、悪性腫瘍 (女性乳癌及び胃癌) 2例
両群ともに24週以降の重篤な有害事象の報告はなかった

b: ケブザラ150mg+DMARDs群: ALT増加2例、ケブザラ200mg+DMARDs群: 血小板減少症、白血球減少症、慢性副鼻腔炎が各1例など

国内第Ⅲ相
臨床試験
[HARUKA
(LTS13618)試験]

DMARDs併用、単剤

ケブザラ単剤療法層：

有害事象の発現率は、ケブザラ150mg群で83.3% (25/30例)、200mg群で90.3% (28/31例)であった。

多く認められた有害事象は鼻咽頭炎がそれぞれ43.3% (13/30例)、45.2% (14/31例)、関節リウマチ13.3% (4/30例)、6.5% (2/31例)、口内炎10.0% (3/30例)、12.9% (4/31例)であった。特に注目すべき有害事象として多く認められたものは、両群ともに感染症であった。

重篤な有害事象はケブザラ150mg群で耳帯状疱疹1例、200mg群で白血球数減少、細菌性肺炎が各1例に認められ、投与中止に至った有害事象はケブザラ150mg群で耳帯状疱疹1例が認められたが、これらはすべて24週以降に認められた。死亡例は報告されなかった。

	ケブザラ	
	150mg群 (n=30)	200mg群 (n=31)
有害事象の発現例数	25 (83.3)	28 (90.3)
多く認められた有害事象		
鼻咽頭炎	13 (43.3)	14 (45.2)
関節リウマチ	4 (13.3)	2 (6.5)
口内炎	3 (10.0)	4 (12.9)
重篤な有害事象の発現例数 ^c	1 (3.3)	2 (6.5)
有害事象による死亡例	0	0
有害事象による投与中止例 ^d	1 (3.3)	0

c: ケブザラ150mg群: 耳帯状疱疹1例

ケブザラ200mg群: 白血球数減少、細菌性肺炎が各1例 (いずれも24週以降)

d: ケブザラ150mg群: 耳帯状疱疹が1例(24週以降)

例数 (%)

6. 用法及び用量

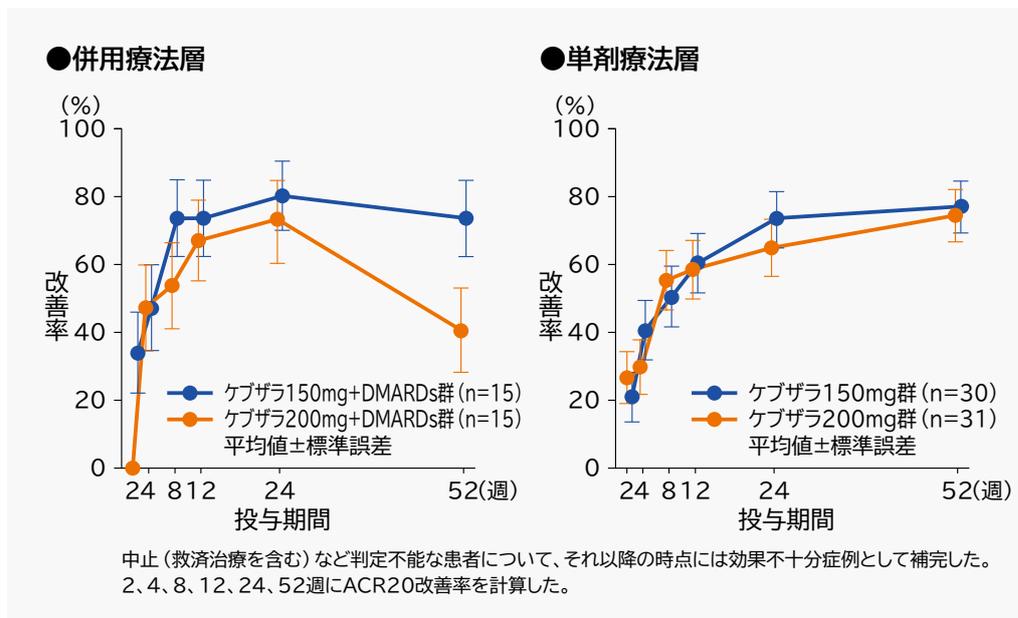
通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

国内第Ⅲ相 臨床試験 [HARUKA (LTS13618)試験]

DMARDs併用、単剤

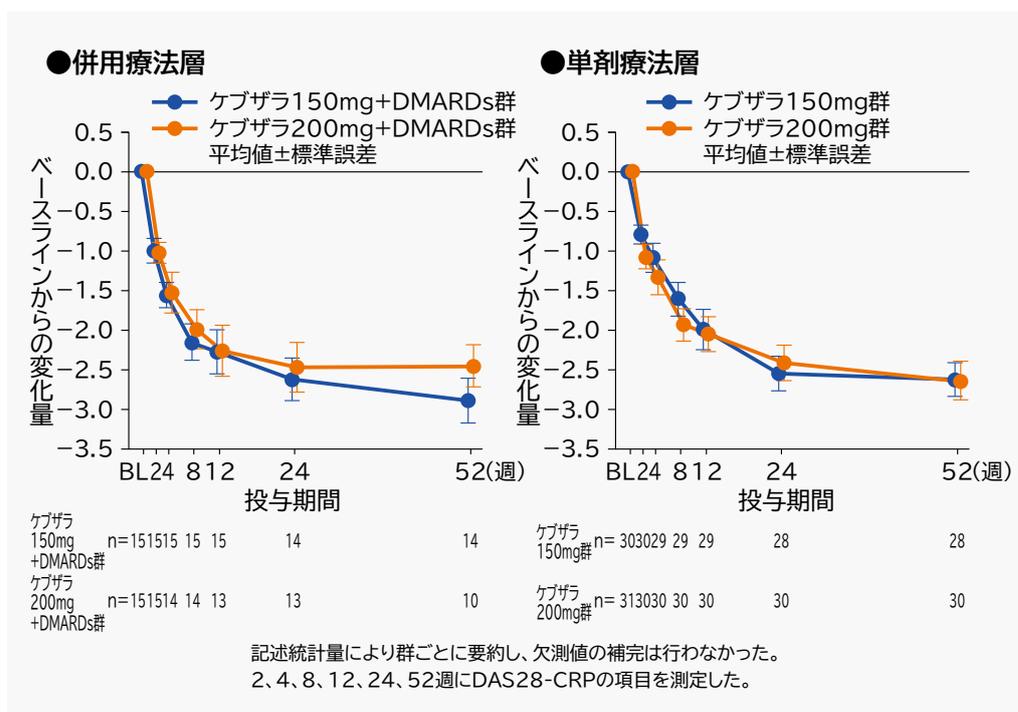
(2) ACR20改善率の推移 [副次評価項目]

ACR20改善率は、以下の通りであった。



(3) DAS28-CRP変化量の推移 [副次評価項目]

ベースラインからのDAS28-CRP変化量は、以下の通りであった。

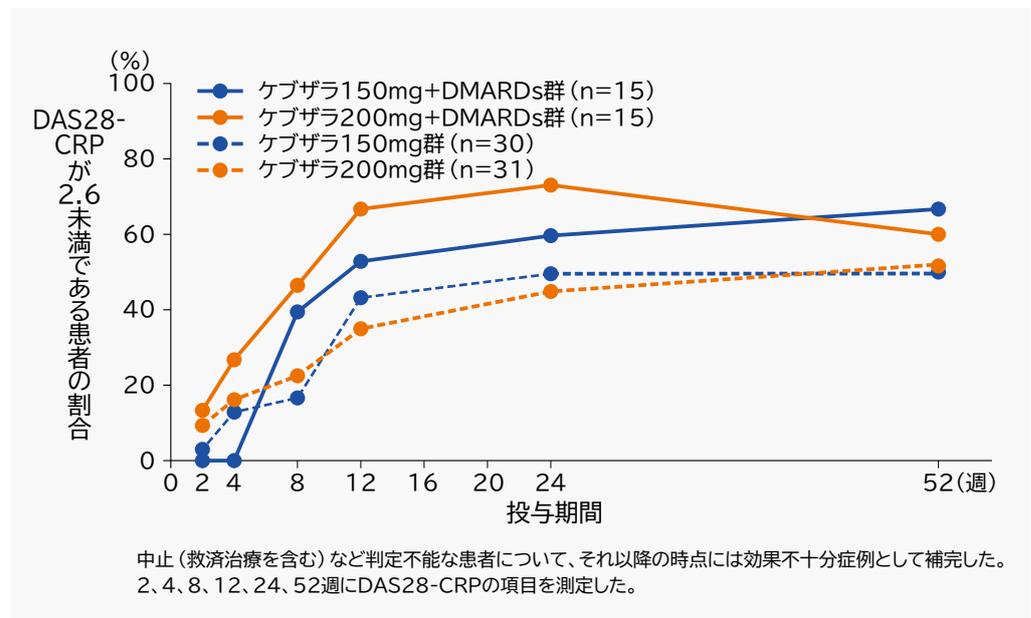


国内第Ⅲ相
臨床試験
[HARUKA
(LTS13618)試験]

DMARDs併用、単剤

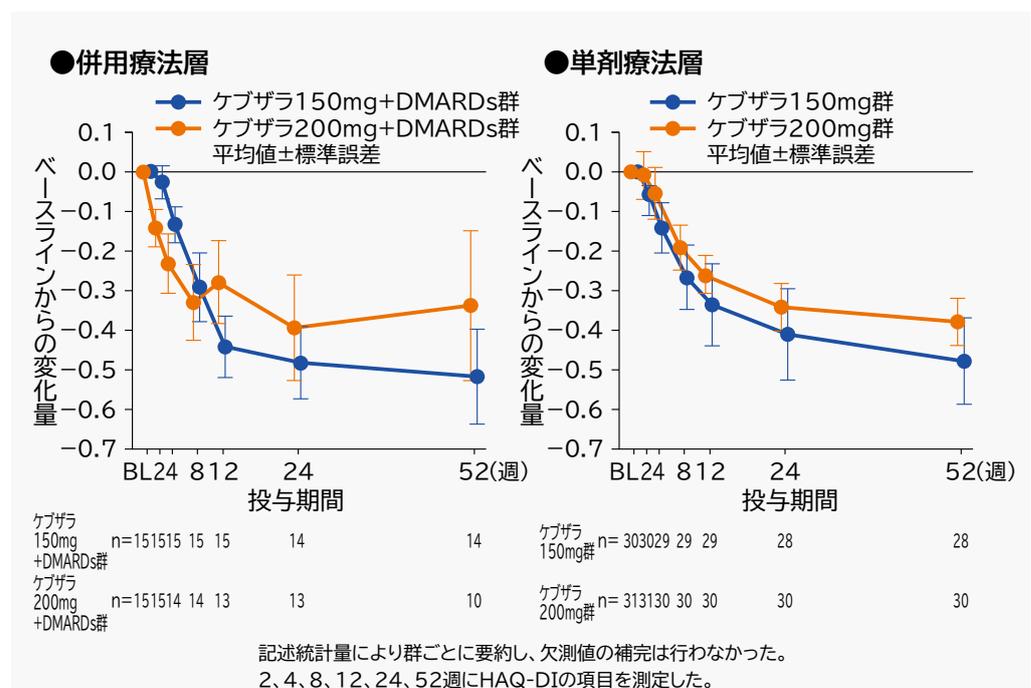
(4) DAS28-CRP寛解率の推移 [副次評価項目]

DAS28-CRP寛解の基準 (2.6未満) に達した患者の割合は、以下の通りであった。



(5) HAQ-DI変化量の推移 [副次評価項目]

ベースラインからのHAQ-DI変化量は、以下の通りであった。



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。

海外第Ⅲ相臨床試験 [MOBILITY (EFC11072) 試験 Part B]

MTX-IR、MTX併用

3. 海外第Ⅲ相臨床試験 [MOBILITY (EFC11072) 試験 Part B] (海外データ)^{4, 5)}

MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたMTX併用試験 [KAKEHASI (EFC14059試験) のブリッジング対象試験]

試験概要

■ 目的

メトトレキサート (MTX) で効果不十分な活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象に、MTX併用下でケブザラを投与したときの有効性及び安全性を評価する。

■ 試験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較試験 (海外第Ⅲ相臨床試験、52週間)

■ 対象

MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性RA患者

有効性評価例数：1,197例

安全性評価例数：1,282例

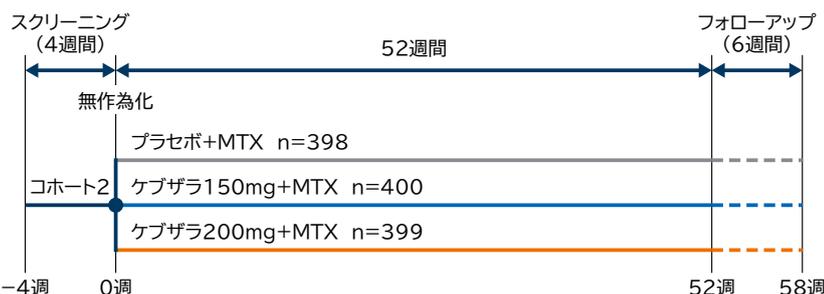
注) 海外第Ⅲ相臨床試験 [MOBILITY (EFC11072) 試験 Part B] (海外データ) は、第Ⅱ相の用量設定試験をパートAとし、第Ⅲ相試験をパートBとした、2パートで構成した第Ⅱ/Ⅲ相試験であった。パートBでは患者を2つのコホートに登録し、コホート1の患者は第Ⅲ相試験の用量選択前にランダム化し (ケブザラ5用量群又はプラセボ群の6群)、コホート2の患者は用量選択後にランダム化した (“投与方法”参照)。

有効性評価例数はコホート2のみ、安全性評価例数にはコホート2にコホート1選択用量群を加えた。

■ 投与方法

コホート2：ケブザラ2用量群又はプラセボ群の3群に無作為に割り付け、いずれもMTX併用下で52週間皮下投与した。

- ・プラセボ 2週間に1回 398例
- ・ケブザラ150mg 2週間に1回 400例
- ・ケブザラ200mg 2週間に1回 399例



救済治療：16週以降、効果不十分な定義に該当する患者は、ケブザラ200mgの2週間に1回皮下投与での救済治療を可能とした。[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]

■ 評価項目

主要評価項目：ACR20改善率 (24週時)、HAQ-DI変化量 (16週時)、mTSS変化量 (52週時) (いずれも検証的な解析項目)

副次評価項目：Major Clinical Response (52週間の期間中において24週間以上連続してACR70が持続していることと定義)

びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア
関節の構造的損傷の進行がみられなかった患者の割合 等

安全性：重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む有害事象、臨床検査値 等

■ 解析計画

試験の目標症例数はmTSSの評価項目においてプラセボ群に対する差を検出できるよう設計した。

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。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。

主要評価項目のうちACR20改善率 (24週時) 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。ケブザラの用量群ごとに、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。

ベースラインからのHAQ-DI変化量 (16週時) は、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、生物学的製剤の使用歴、時点 (2~16週の全評価時点) 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。ベースラインからのmTSS変化量 (52週時) は、投与群、生物学的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) 検定により解析した。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、生物学的製剤の使用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で用いた各用量群において多重性の調整を適用した。多重性の調整は、評価項目の記載順序の通りに閉手順を用いて行った。

副次評価項目であるMajor Clinical Response (52週時) 及びその他の有効性評価項目の2値変数は、ACR20改善率と同じ手法で解析した。ケブザラの各用量群とプラセボ群との間でそれぞれ対比較し、ケブザラ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。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、投与群、地域、生物学的製剤の使用歴、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、MMRMを用いて解析した。

4) 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] (承認時評価資料)

5) Genovese MC et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67 (6) : 1424-1437

本試験はSanofiの出資により実施された。

海外第Ⅲ相
臨床試験
[MOBILITY
(EFC11072)試験
Part B]

MTX-IR、MTX併用

■ 患者背景

	プラセボ+MTX群 (n=398)	ケブザラ	
		150mg+MTX群 (n=400)	200mg+MTX群 (n=399)
女性/男性 (%)	81/19	80/20	85/15
年齢 (歳)	50.9±11.2	50.1±11.9	50.8±11.8
人種 (例、%)			
白人	343 (86.2)	345 (86.3)	343 (86.0)
黒人	10 (2.5)	10 (2.5)	8 (2.0)
アジア人	32 (8.0)	33 (8.3)	33 (8.3)
その他	13 (3.3)	12 (3.0)	15 (3.8)
地域 (例、%) ^{注1)}			
1	74 (18.6)	75 (18.8)	75 (18.8)
2	155 (38.9)	155 (38.8)	155 (38.8)
3	169 (42.5)	170 (42.5)	169 (42.4)
治療内容			
MTX投与量 (mg/週)	15.6±4.3	15.4±4.5	15.3±4.3
生物学的製剤使用歴あり (例、%)	82 (20.6)	82 (20.5)	78 (19.5)
ステロイド併用 (例、%)	252 (63.3)	267 (66.8)	258 (64.7)
平均罹病期間 (年、範囲)	9.1 (0.3-44.0)	9.5 (0.3-44.7)	8.6 (0.3-34.2)
RF陽性 (%)	84	87	83
抗CCP抗体陽性 (例、%)	340 (85.4)	359 (90.2)	337 (84.9)
DAS28-CRP	5.9±0.9	6.0±0.9	6.0±0.9
mTSS			
平均値±標準偏差	48.0±65.2	54.7±63.4	46.3±57.4
範囲	0.0-356.0	0.0-335.5	0.0-288.5
腫脹関節数 (0-66)	16.7±9.3	16.6±9.0	16.8±9.7
疼痛関節数 (0-68)	26.8±13.7	27.2±14.2	26.5±14.5
HAQ-DI	1.6±0.7	1.6±0.6	1.7±0.6
CRP (mg/dL)	2.0±2.3	2.4±2.3	2.2±2.4

平均値±標準偏差

注1) 地域1：オーストリア、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、ニュージーランド、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、米国

地域2：アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ

地域3：ベラルーシ、エストニア、インド、マレーシア、フィリピン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、韓国、ウクライナ、台湾、タイ

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。

【本邦における関節リウマチに対するメトトレキサートの用法及び用量】

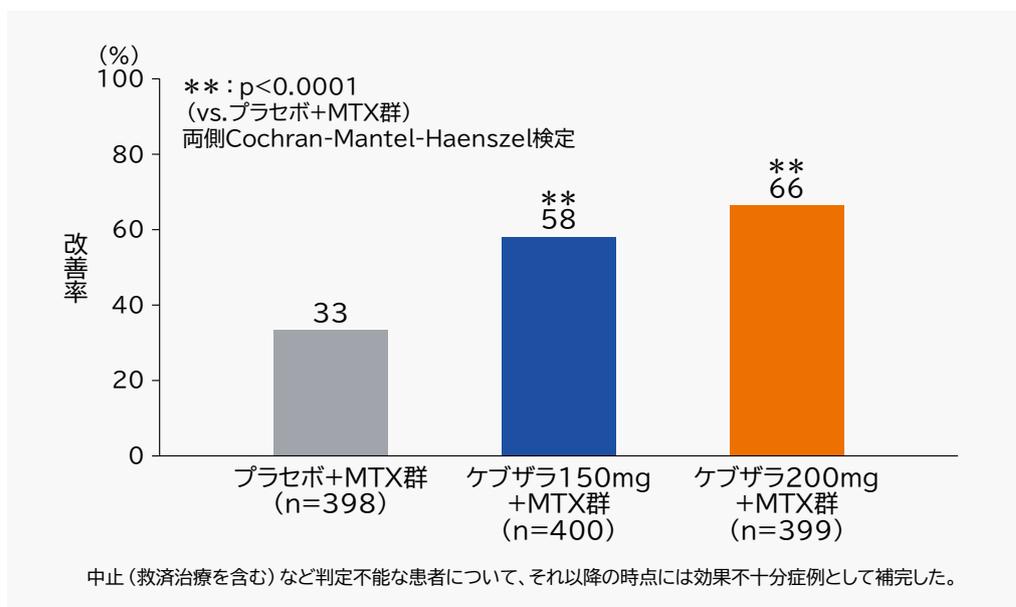
通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

海外第Ⅲ相 臨床試験 [MOBILITY (EFC11072)試験 Part B]

MTX-IR、MTX併用

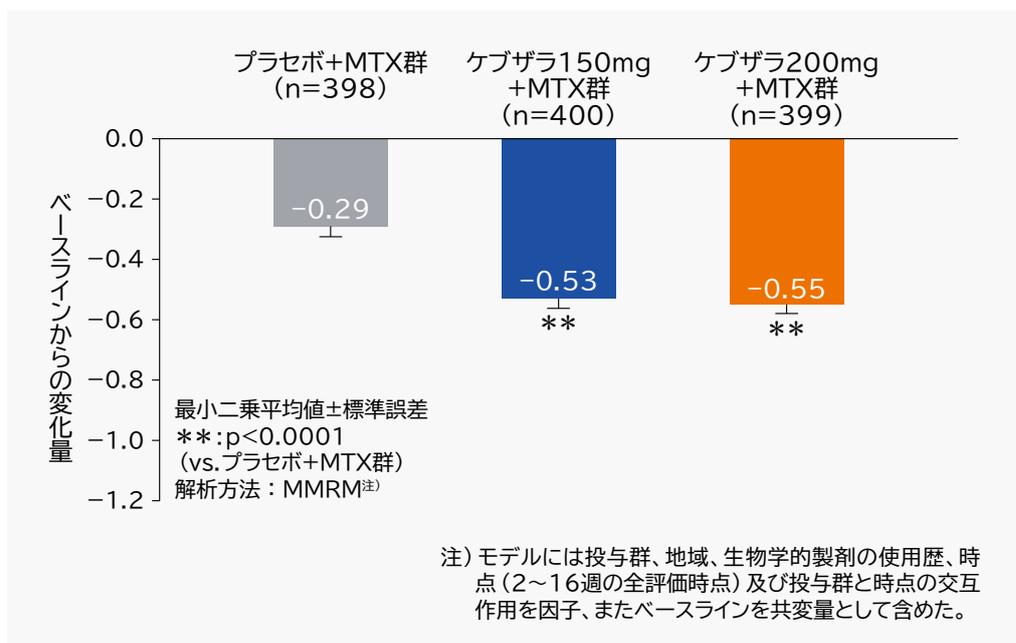
(1) ACR20改善率(24週時) [主要評価項目]

24週時におけるACR20改善率は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して優越性が検証され、ケブザラ150mg+MTX群で58%、ケブザラ200mg+MTX群で66%であった。



(2) HAQ-DI変化量(16週時) [主要評価項目]

16週時におけるベースラインからのHAQ-DI変化量は、ケブザラ2用量群のいずれにおいても-0.5以上の低下を示した。また、プラセボ+MTX群に対して優越性が検証された。



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。

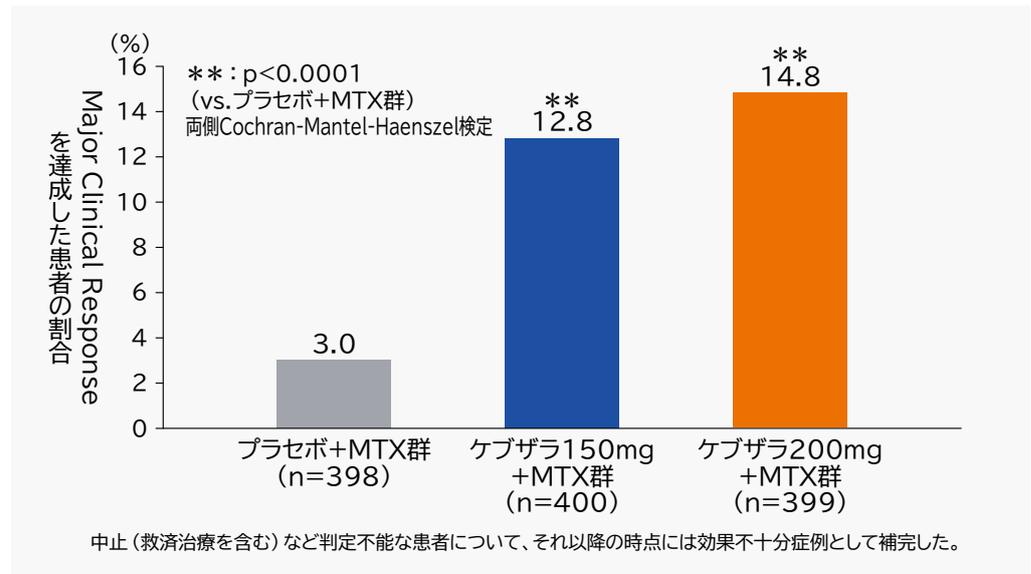
海外第Ⅲ相
臨床試験
[MOBILITY
(EFC11072) 試験
Part B]

MTX-IR、MTX併用

(3) Major Clinical Response* (52週時) [副次評価項目]

※52週間の期間中において24週間以上連続してACR70が持続していることと定義

Major Clinical Responseを達成した患者の割合は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+MTX群に対して有意差が認められた。



参考情報

関節破壊に及ぼす影響

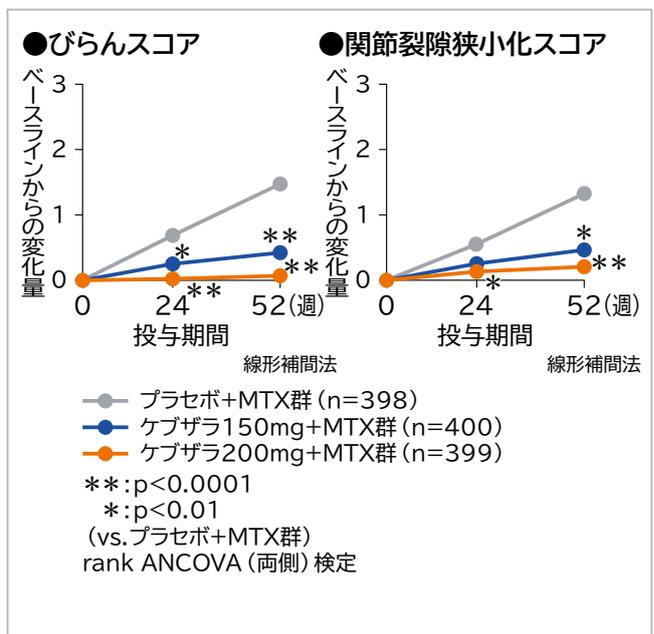
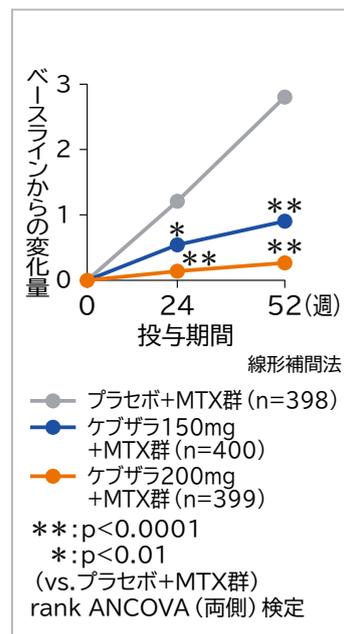
52週時におけるベースラインからのmTSS変化量は、プラセボ+MTX群に対してケブザラ2用量群のいずれにおいても優越性が検証された。

ベースラインからのmTSS変化量 びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア

[主要評価項目：52週]

[副次評価項目：24週]

[副次評価項目]



海外第Ⅲ相 臨床試験 [MOBILITY (EFC11072)試験 Part B]

MTX-IR、MTX併用

(4) 安全性

有害事象の発現率は、ケブザラ150mg+MTX群で74.5% (321/431例)、200mg+MTX群で78.1% (331/424例)、プラセボ+MTX群で61.6% (263/427例)であった。多く認められた有害事象は、好中球減少がそれぞれ9.3% (40/431例)、14.4% (61/424例)、0.2% (1/427例)、次いで上気道感染症がそれぞれ8.4% (36/431例)、8.7% (37/424例)、5.6% (24/427例)、ALT上昇がそれぞれ8.6% (37/431例)、7.5% (32/424例)、3.3% (14/427例)であった。

重篤な有害事象は、ケブザラ150mg+MTX群で8.8% (38/431例)、200mg+MTX群で11.3% (48/424例)、プラセボ+MTX群で5.4% (23/427例)に認められた。最も多く認められたものは感染症及び寄生虫症(ケブザラ150mg+MTX群で2.6%、200mg+MTX群で4.0%、プラセボ+MTX群で2.3%)であり、日和見感染がそれぞれ0.7% (3/431例)、0.9% (4/424例)、0.5% (2/427例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は、ケブザラ150mg+MTX群で12.5% (54/431例)、200mg+MTX群で13.9% (59/424例)、プラセボ+MTX群で4.7% (20/427例)に認められ、主なものは感染症、好中球減少症及びALT上昇であった。

死亡例はケブザラ150mg+MTX群で2例、200mg+MTX群で1例、プラセボ+MTX群で2例に認められた。

	プラセボ +MTX群 (n=427)	ケブザラ	
		150mg+MTX群 (n=431)	200mg+MTX群 (n=424)
有害事象の発現例数	263 (61.6)	321 (74.5)	331 (78.1)
多く認められた有害事象			
好中球減少	1 (0.2)	40 (9.3)	61 (14.4)
上気道感染症	24 (5.6)	36 (8.4)	37 (8.7)
ALT上昇	14 (3.3)	37 (8.6)	32 (7.5)
重篤な有害事象の発現例数 ^a	23 (5.4)	38 (8.8)	48 (11.3)
有害事象による死亡例	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象の発現例 ^b	20 (4.7)	54 (12.5)	59 (13.9)

例数 (%)

a: 感染症及び寄生虫症がケブザラ150mg+MTX群で2.6%、200mg+MTX群で4.0%、プラセボ+MTX群2.3%、日和見感染がそれぞれ3例 (0.7%)、4例 (0.9%)、2例 (0.5%) など

b: 主なものは感染症、好中球減少症、ALT上昇など

海外第Ⅲ相 臨床試験 [TARGET (EFC10832)試験]

TNF阻害薬 IR、
DMARDs併用

4. 海外第Ⅲ相臨床試験[TARGET (EFC10832)試験] (海外データ)^{6,7)}

TNF阻害薬で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたDMARDs併用試験

試験概要

目的

TNF阻害薬で効果不十分又は不耐の活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象に、生物学的製剤以外のDMARDs併用下でケブザラを投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較試験 (海外第Ⅲ相臨床試験、24週間)

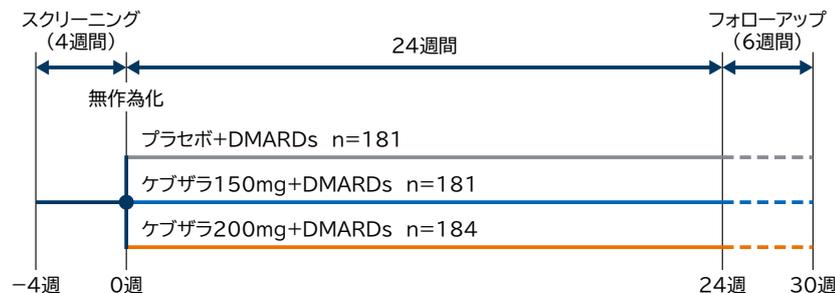
対象

TNF阻害薬で効果不十分又は不耐の中等度から重度の活動性RA患者 546例

投与方法

以下に示す3つの投与群に無作為に割り付け、いずれも生物学的製剤以外のDMARDs併用下で2週間に1回、24週間皮下投与した。

- ・プラセボ 2週間に1回 181例
- ・ケブザラ150mg 2週間に1回 181例
- ・ケブザラ200mg 2週間に1回 184例



救済治療: 12週以降、効果不十分の定義に該当する患者は、非盲検の継続投与試験に移行し救済治療を可能とした。[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]

評価項目

主要評価項目: ACR20改善率(24週時)、HAQ-DI変化量(12週時)(いずれも検証的な解析項目)

副次評価項目: ACR20/50/70改善率(12週時)、ACRコアセットの変化量(12、24週時)、ACR20改善率の推移(2、4、8、12、16、20週時)等

安全性: 重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象、臨床検査値等

解析計画

試験の目標症例数はHAQ-DIの評価項目においてプラセボ群に対する差を検出できるよう設計した。

主要な有効性解析対象集団はintent-to-treat (ITT) 集団とした。

主要評価項目のうちACR20改善率(24週時)は、地域及び前治療としてのTNF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、ケブザラの各用量群とプラセボ群との間で対比較を行った。ベースラインからのHAQ-DI変化量(12週時)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、各用量群において多重性の調整を適用した。多重性の調整は、評価項目の記載順序の通りに閉手順を用いて行った。

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、連続変数についてはHAQ-DIと同じ手法で解析した。

6) 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](承認時評価資料)

7) Fleischmann R et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69 (2): 277-290
本試験はSanofiの出資により実施された。

Copyright 2017 Wiley. Used with permission from Fleischmann R Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Arthritis Rheumatol, Wiley Periodicals, Inc.

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。

臨床成績

海外第Ⅲ相
臨床試験
[TARGET
(EFC10832)試験]

TNF阻害薬 IR、
DMARDs併用

患者背景

	プラセボ+ DMARDs群 (n=181)	ケブザラ	
		150mg+ DMARDs群 (n=181)	200mg+ DMARDs群 (n=184)
女性 (例、%)	154 (85.1)	142 (78.5)	151 (82.1)
年齢 (歳)	51.9±12.4	54.0±11.7	52.9±12.9
人種 (例、%)			
白人	124 (68.5)	134 (74.0)	130 (70.7)
黒人	7 (3.9)	8 (4.4)	5 (2.7)
アジア人	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.5)
その他	49 (27.1)	36 (19.9)	48 (26.1)
地域 (例、%) ^{注1)}			
1	77 (42.5)	77 (42.5)	79 (42.9)
2	74 (40.9)	74 (40.9)	74 (40.2)
3	30 (16.6)	30 (16.6)	31 (16.8)
csDMARDs併用状況 ^{注2)}			
MTX	158 (87.3)	154 (85.1)	156 (84.8)
レフルノミド	17 (9.4)	17 (9.4)	18 (9.8)
スルファサラジン	5 (2.8)	12 (6.6)	15 (8.2)
ヒドロキシクロロキン [*]	10 (5.5)	14 (7.7)	13 (7.1)
TNF阻害薬による治療歴			
1剤	181 (100)	181 (100)	184 (100)
2剤以上	135 (74.6)	143 (79.4)	140 (76.5)
2剤以上	46 (25.4)	37 (20.6)	43 (23.5)
ステロイド併用 (例、%) ^{注3)}	112 (61.9)	116 (64.1)	113 (61.4)
罹病期間 (年)	12.0±10.0	11.6±8.6	12.7±9.6
RF陽性 (例、%)	142 (78.9)	135 (74.6)	132 (72.9)
抗CCP抗体陽性 (例、%)	150 (83.3)	135 (75.0)	137 (76.1)
DAS28-CRP	6.2±0.9	6.1±0.9	6.3±1.0
疼痛関節数 (0-68)	29.4±14.5	27.7±15.6	29.6±15.5
腫脹関節数 (0-66)	20.2±11.3	19.6±11.2	20.0±11.9
HAQ-DI	1.8±0.6	1.7±0.6	1.8±0.6
CRP (mg/L) ^{注4)}	26.0±25.2	23.6±23.4	30.8±28.4
ヘモグロビン (g/L) ^{注5)}	126.6±15.3	128.1±15.0	125.7±14.3
血清アルブミン (g/L) ^{注6)}	37.6±3.6	37.7±3.4	37.1±3.7

平均値±標準偏差

注1) 地域1：オーストラリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ニュージーランド、ポルトガル、スペイン、米国

地域2：アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、エクアドル、グアテマラ、メキシコ、ペルー

地域3：リトアニア、ポーランド、ロシア、韓国、台湾、タイ、トルコ、ウクライナ

注2) 6.4%の患者が2種、0.7%の患者が3種のcsDMARDs（従来型合成抗リウマチ薬）を併用していたと報告された。

注3) 経口ステロイドの投与は、無作為化の4週以上前からプレドニゾン換算で10mg/日以下であれば可能であったが、投与量は有害事象が発現した場合を除き変更が認められなかった。

注4) 試験を実施した地域では、50歳女性の正常範囲は3.1mg/L未満であった。

注5) 試験を実施した地域では、50歳男性の正常範囲は135-175g/L、50歳女性では120-160g/Lであった。

注6) 試験を実施した地域では、50歳女性の正常範囲は35-55g/Lであった。

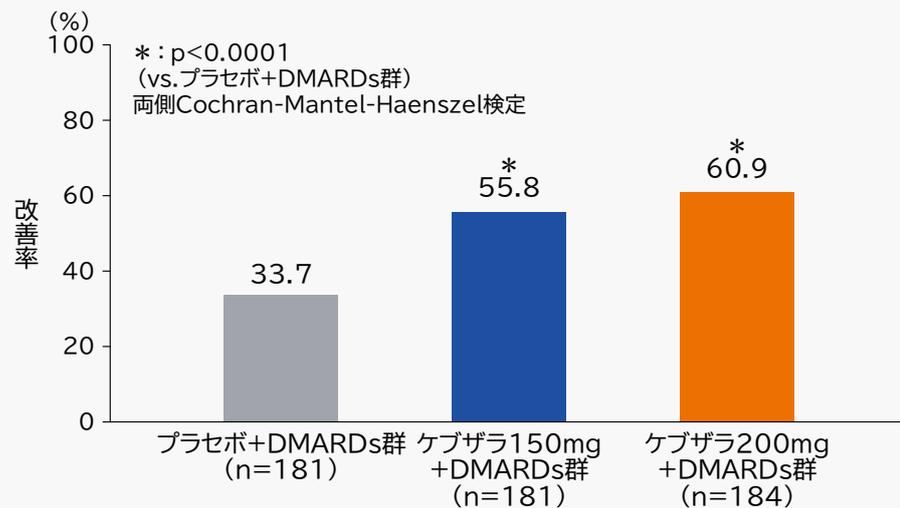
※関節リウマチに対しては本邦未承認

海外第Ⅲ相
臨床試験
[TARGET
(EFC10832)試験]

TNF阻害薬 IR、
DMARDs併用

(1) ACR20改善率(24週時) [主要評価項目]

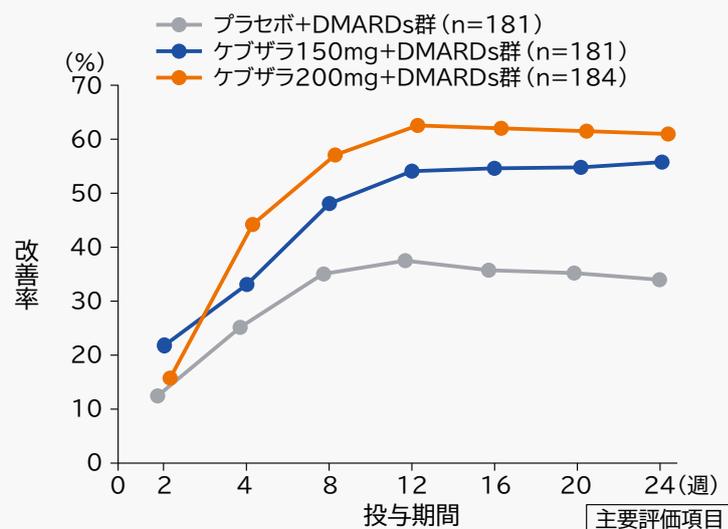
24週時におけるACR20改善率は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+DMARDs群に対して優越性が検証され、ケブザラ150mg+DMARDs群で55.8%、ケブザラ200mg+DMARDs群で60.9%であった。



中止(救済治療を含む)など判定不能な患者について、それ以降の時点には効果不十分症例として補完した。

(2) ACR20改善率の推移 [副次評価項目]

ACR20改善率の推移は、以下の通りであった。



中止(救済治療を含む)など判定不能な患者について、それ以降の時点には効果不十分症例として補完した。
2、4、8、12、16、20週にACR20改善率を計算した。

6. 用法及び用量

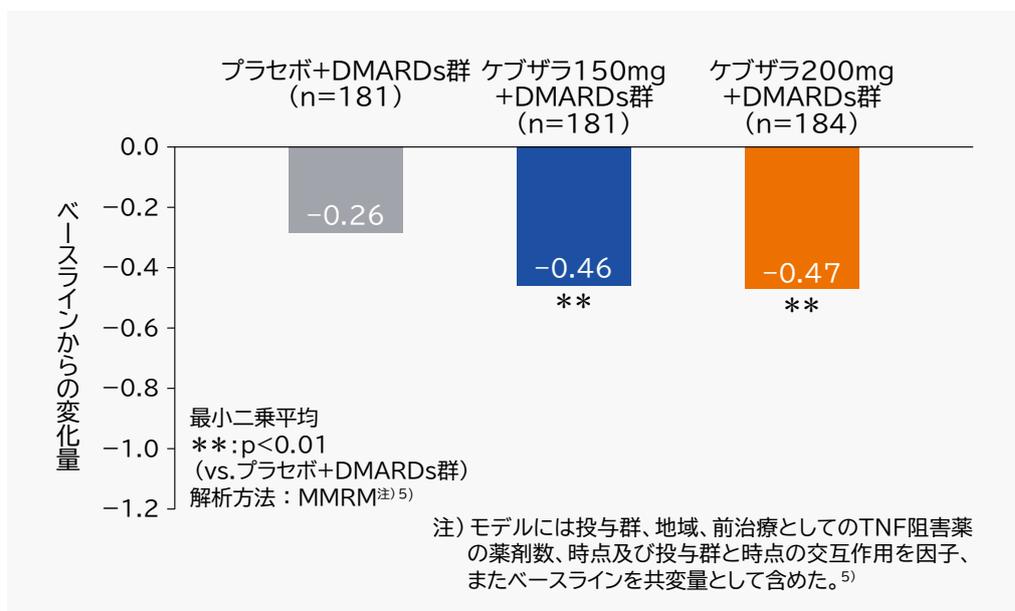
通常、成人にはサリルマブ(遺伝子組換え)として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

海外第Ⅲ相 臨床試験 [TARGET (EFC10832)試験]

TNF阻害薬 IR、
DMARDs併用

(3) HAQ-DI変化量(12週時) [主要評価項目]

12週時におけるベースラインからのHAQ-DI変化量は、ケブザラ2用量群のいずれにおいてもプラセボ+DMARDs群に対して優越性が検証された。



6) 社内資料：海外第Ⅲ相プラセボ対照二重検比較試験(生物学的製剤以外のDMARDs併用試験) [EFC10832試験] (承認時評価資料)

海外第Ⅲ相
臨床試験
[TARGET
(EFC10832)試験]

TNF阻害薬 IR、
DMARDs併用

(4) 安全性

有害事象の発現率は、ケブザラ150mg+DMARDs群で65.7% (119/181例)、200mg+DMARDs群で65.2% (120/184例)、プラセボ+DMARDs群で49.7% (90/181例)であった。

多く認められた有害事象は、好中球減少症がそれぞれ12.7% (23/181例)、12.5% (23/184例)、1.1% (2/181例)、次いで鼻咽頭炎が6.1% (11/181例)、3.8% (7/184例)、5.0% (9/181例)、尿路感染症が3.3% (6/181例)、7.1% (13/184例)、6.6% (12/181例)であった。

重篤な有害事象は、ケブザラ150mg+DMARDs群3.3% (6/181例)、200mg+DMARDs群5.4% (10/184例)、プラセボ+DMARDs群3.3% (6/181例)に認められた。最も多く認められたものは感染症であり、ケブザラ150mg+DMARDs群1例、200mg+DMARDs群2例、プラセボ+DMARDs群2例であった。また、非播種性の帯状疱疹が3例(ケブザラ200mg+DMARDs群2例、プラセボ+DMARDs群1例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は、ケブザラ150mg+DMARDs群7.7% (14/181例)、200mg+DMARDs群9.2% (17/184例)、プラセボ+DMARDs群4.4% (8/181例)に認められ、主なものは好中球減少症であった。死亡例はプラセボ+DMARDs群の1例に認められた。

	プラセボ +DMARDs 群 (n=181)	ケブザラ	
		150mg+DMARDs群 (n=181)	200mg+DMARDs群 (n=184)
有害事象の発現例数	90 (49.7)	119 (65.7)	120 (65.2)
多く認められた有害事象			
好中球減少症	2 (1.1)	23 (12.7)	23 (12.5)
鼻咽頭炎	9 (5.0)	11 (6.1)	7 (3.8)
尿路感染症	12 (6.6)	6 (3.3)	13 (7.1)
重篤な有害事象の発現例数 ^a	6 (3.3)	6 (3.3)	10 (5.4)
有害事象による死亡例	1 (0.6)	0	0
投与中止に至った有害事象の発現例	8 (4.4)	14 (7.7)	17 (9.2)

例数 (%)

a: 感染症がケブザラ150mg+DMARDs群1例、200mg+DMARDs群2例、プラセボ+DMARDs群2例、非播種性の帯状疱疹がケブザラ200mg+DMARDs群2例、プラセボ+DMARDs群1例など

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。

副作用

5. 副作用（臨床検査値異常を含む）

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）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。

国内臨床試験における副作用発現状況一覧

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数 (%)	副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数 (%)
全副作用	217 (66.8)	感染症および寄生虫症	
感染症および寄生虫症	105 (32.3)	ウイルス性腸炎	1 (0.3)
鼻咽頭炎	43 (13.2)	せつ	1 (0.3)
上気道感染	10 (3.1)	細菌性胃腸炎	1 (0.3)
気管支炎	6 (1.8)	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
口腔ヘルペス	6 (1.8)	単純ヘルペス	1 (0.3)
咽頭炎	6 (1.8)	耳帯状疱疹	1 (0.3)
帯状疱疹	5 (1.5)	麦粒腫	1 (0.3)
蜂巣炎	4 (1.2)	感染性筋炎	1 (0.3)
胃腸炎	4 (1.2)	爪真菌症	1 (0.3)
気管支肺炎	3 (0.9)	口腔カンジダ症	1 (0.3)
歯肉炎	3 (0.9)	中耳炎	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)	爪囲炎	1 (0.3)
異型肺炎	2 (0.6)	耳下腺炎	1 (0.3)
結膜炎	2 (0.6)	眼窩周囲膿瘍	1 (0.3)
膀胱炎	2 (0.6)	咽頭膿瘍	1 (0.3)
毛包炎	2 (0.6)	細菌性肺炎	1 (0.3)
限局性感染	2 (0.6)	肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)
歯周炎	2 (0.6)	敗血症	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	2 (0.6)	副鼻腔気管支炎	1 (0.3)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2 (0.6)	副鼻腔炎	1 (0.3)
肺炎	2 (0.6)	皮膚細菌感染	1 (0.3)
腎盂腎炎	2 (0.6)	白癬感染	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	2 (0.6)	手白癬	1 (0.3)
足部白癬	2 (0.6)	扁桃炎	1 (0.3)
四肢膿瘍	1 (0.3)	尿路感染	1 (0.3)
肛門膿瘍	1 (0.3)	腔感染	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	ウイルス感染	1 (0.3)
感染性腸炎	1 (0.3)		

MedDRA/J version 17.1で集計

副作用

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数 (%)	副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数 (%)
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)	胃腸障害	
膵管内乳頭粘液性腫瘍	2 (0.6)	下痢	2 (0.6)
ボーエン病	1 (0.3)	嘔吐	2 (0.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	腹部不快感	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	54 (16.6)	上腹部痛	1 (0.3)
好中球減少症	40 (12.3)	アフタ性口内炎	1 (0.3)
血小板減少症	9 (2.8)	慢性胃炎	1 (0.3)
白血球減少症	6 (1.8)	便秘	1 (0.3)
好酸球増加症	1 (0.3)	びらん性胃炎	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	舌炎	1 (0.3)
代謝および栄養障害	11 (3.4)	肝胆道系障害	23 (7.1)
高コレステロール血症	4 (1.2)	肝機能異常	16 (4.9)
脂質異常症	3 (0.9)	脂肪肝	4 (1.2)
高脂血症	2 (0.6)	薬物性肝障害	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	高ビリルビン血症	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	肝障害	1 (0.3)
神経系障害	6 (1.8)	皮膚および皮下組織障害	30 (9.2)
頭痛	1 (0.3)	発疹	6 (1.8)
構語障害	1 (0.3)	湿疹	4 (1.2)
片頭痛	1 (0.3)	脱毛症	2 (0.6)
耳および迷路障害	1 (0.3)	接触性皮膚炎	2 (0.6)
回転性めまい	1 (0.3)	掻痒性皮膚疹	2 (0.6)
心臓障害	2 (0.6)	皮膚びらん	2 (0.6)
心房細動	1 (0.3)	蕁麻疹	2 (0.6)
動悸	1 (0.3)	皮膚嚢腫	1 (0.3)
血管障害	6 (1.8)	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)
高血圧	6 (1.8)	貨幣状湿疹	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.5)	全身紅斑	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (0.6)	皮下出血	1 (0.3)
上気道の炎症	2 (0.6)	過角化	1 (0.3)
発声障害	1 (0.3)	嵌入爪	1 (0.3)
器質化肺炎	1 (0.3)	爪郭の炎症	1 (0.3)
肺線維症	1 (0.3)	手掌紅斑	1 (0.3)
上気道咳症候群	1 (0.3)	掻痒症	1 (0.3)
胃腸障害	26 (8.0)	全身性掻痒症	1 (0.3)
口内炎	17 (5.2)	紫斑	1 (0.3)

副作用

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚潰瘍	1 (0.3)
中毒性皮疹	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.8)
関節リウマチ	2 (0.6)
関節痛	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)
滑液包炎	1 (0.3)
関節腫脹	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)
骨炎	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (12.3)
注射部位紅斑	28 (8.6)
注射部位掻痒感	14 (4.3)
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)
注射部位熱感	3 (0.9)
注射部位疼痛	2 (0.6)
末梢性浮腫	2 (0.6)
投与部位紅斑	1 (0.3)
投与部位掻痒感	1 (0.3)
投与部位発疹	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)
注射部位出血	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
注射部位小水疱	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
軟部組織の炎症	1 (0.3)
臨床検査	46 (14.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.4)
好中球数減少	11 (3.4)
白血球数減少	10 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)
血小板数減少	4 (1.2)
肝機能検査異常	3 (0.9)

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数 (%)
臨床検査	
血圧上昇	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
血中β-D-グルカン増加	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)
膀胱超音波検査異常	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)
偶発的過量投与	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.3)

MedDRA/J version 17.1で集計

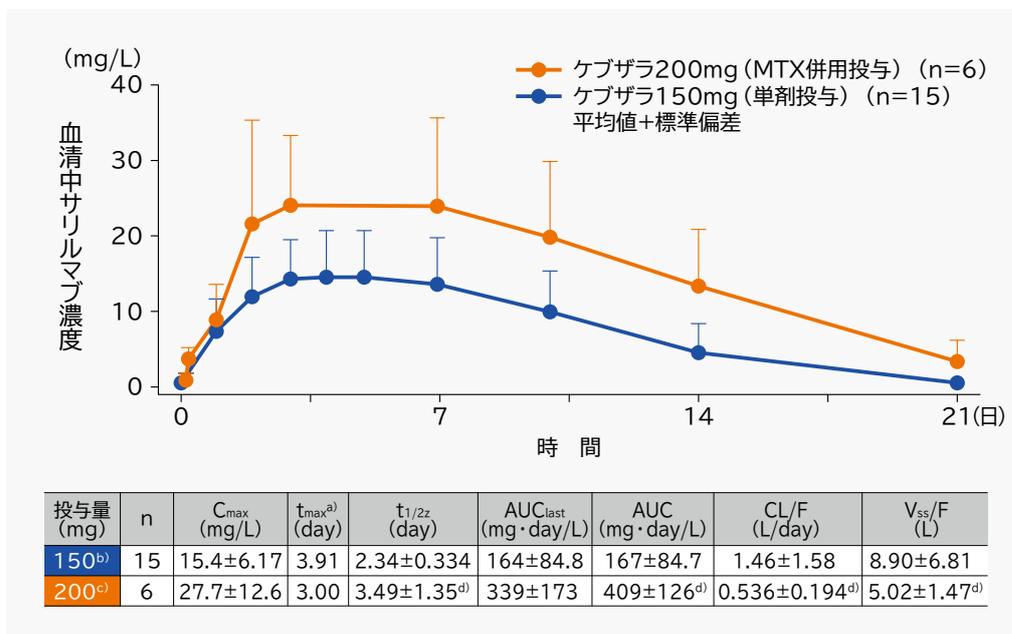
血中濃度

1. 血中濃度

(1) 血中濃度 (単回投与：日本人関節リウマチ患者)^{8,9)}

日本人RA患者にケブザラ150mg (単剤投与) 又は200mg (MTX併用投与) を単回皮下投与した。血清中サリルマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。

ケブザラ単回皮下投与時の血清中濃度推移



平均値±標準偏差 a：中央値 b：ケブザラ150mg単剤投与 c：ケブザラ200mg+MTX併用投与 d：n=5
 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：定常状態における全身クリアランス、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積

対象：日本人RA患者21例 (ケブザラ150mg投与：15例、200mg投与：6例)

方法：ケブザラ150mg又は200mgを単回皮下投与した。200mg投与はMTX併用下とした。

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。

【本邦における関節リウマチに対するメトトレキサートの用法及び用量】

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。
 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

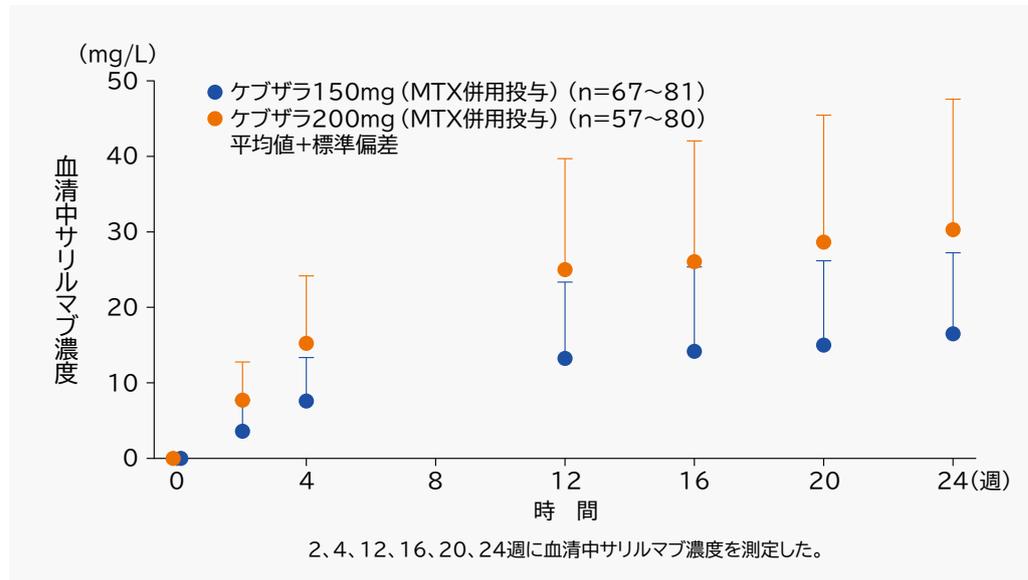
血中濃度

(2) 血中濃度 (反復投与：日本人関節リウマチ患者)^{1, 10)}

日本人RA患者にMTX併用下でケブザラ150mg又は200mgを2週間に1回皮下投与したときの24週時までの血清中サリルマブのトラフ濃度推移を以下に示した。投与24週後の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、67例) 及び 30.5 ± 16.9 mg/L (200mg皮下投与、57例) であった。¹⁾

なお、母集団PK解析¹⁰⁾に基づく、日本人RA患者において、ケブザラ150mg又は200mgを2週間に1回皮下投与したとき、サリルマブは二相性の消失を示し、定常状態では、投与後初期での消失半減期は8~10日であり、低濃度領域に達したときにみられる最終相での消失半減期は3~4日であった。

ケブザラ反復皮下投与時の血清中トラフ濃度推移



対象：日本人RA患者 (ケブザラ150mg投与：67~81例、200mg投与：57~80例)

方法：MTX併用下でケブザラ150mg又は200mgを2週に1回反復皮下投与した。

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。

【本邦における関節リウマチに対するメトトレキサートの用法及び用量】

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

薬物相互作用

2. 薬物相互作用 (外国人データ)¹¹⁾

一般にCYPの発現量がサイトカインや成長ホルモン等によって影響を受けることが多数報告されている。IL-6もそのうちの一つであり、IL-6によって低下したCYP発現レベルはIL-6阻害薬により回復する^{12, 13, 14)}。

外国人関節リウマチ患者17例にサリルマブ200mg単回皮下投与後の1週後にシンバスタチンを投与したとき、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量はそれぞれ45%及び36%減少した。シンバスタチンはCYP3A4で代謝を受ける薬剤であるため、IL-6阻害薬であるサリルマブによってCYP3A4発現レベルが回復し、その結果、薬剤の血中濃度が減少したと考えられる。

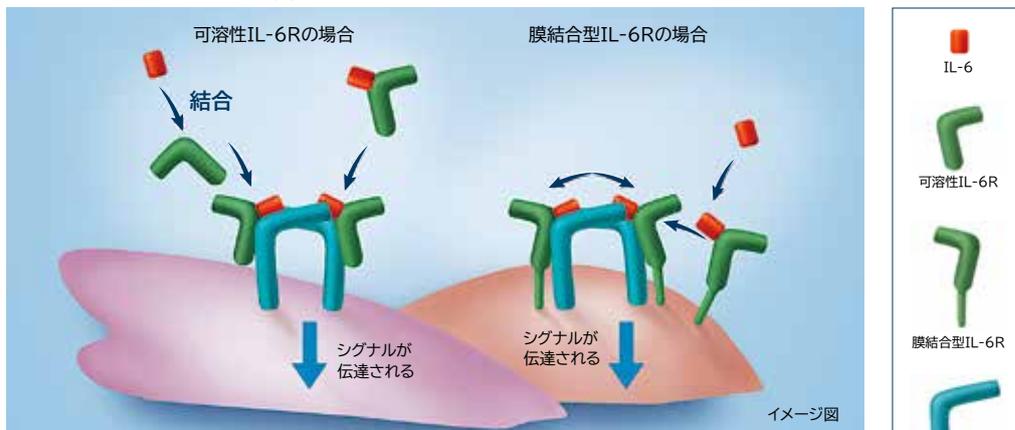
作用機序

1. 作用機序

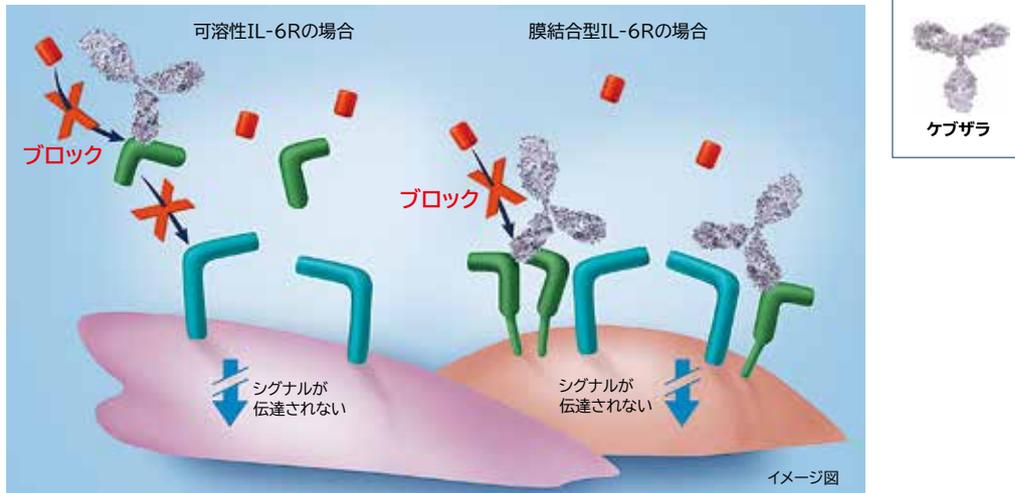
IL-6刺激により、T細胞及びB細胞の増殖、分化、生存及びアポトーシスが促進され、肝細胞が活性化されCRPや血清アミロイドAなどの急性期タンパク質、並びにRA患者での疾患活動性を反映するバイオマーカーが産生される。

ケブザラが、可溶性及び膜結合型の両IL-6受容体 (sIL-6R α 及びmIL-6R α) に特異的に結合することにより、IL-6との結合がブロックされる。

●IL-6は、IL-6Rとgp130を介して細胞内にシグナルを伝達する。



●ケブザラがIL-6Rに結合することにより、IL-6との結合がブロックされる。



非臨床試験

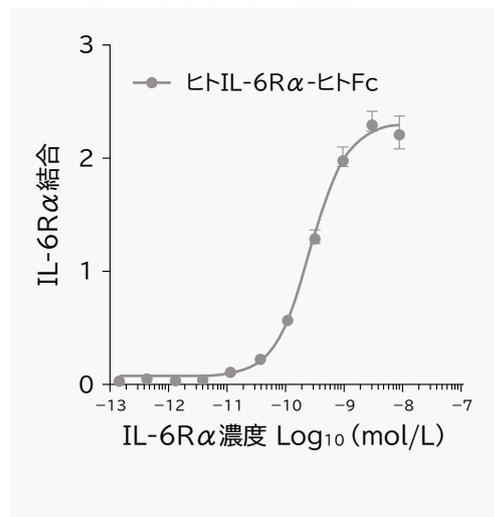
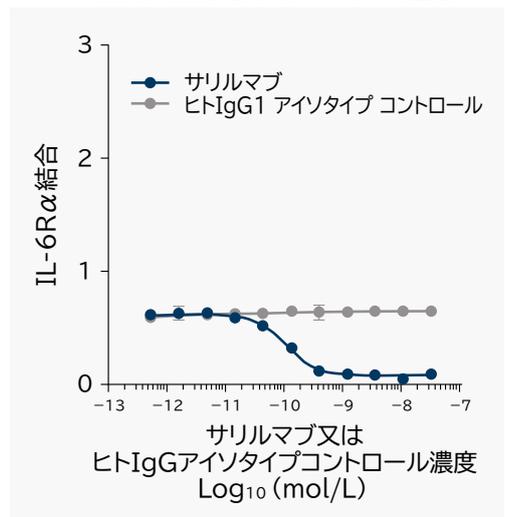
2. 非臨床試験

(1) サリルマブのヒトIL-6R α に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁵⁾

サリルマブのヒトIL-6R α 細胞外ドメインに対する親和性をSPR-Biacore法で測定したところ、平衡解離定数 (K_D 値) は54pmol/Lであった。

(2) サリルマブによるヒトIL-6とヒトIL-6R α の結合阻害¹⁵⁾①固定化ヒトIL-6へのヒトIL-6R α の結合阻害 (*in vitro*)

ヒトIL-6R α -ヒトFc二量体はマイクロタイタープレートに固定化したヒトIL-6リガンドに濃度依存的に結合し、そのEC₅₀値は255pmol/Lであった (A)。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 -ヒトFc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 (B)。

(A) ヒトIL-6R α -ヒトFcとヒトIL-6リガンドの結合(B) ヒトIL-6へのヒトIL-6R α -ヒトFcの結合に対するサリルマブの阻害

方法：ヒト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 -ヒトFc) の二量体100pmol/Lとサリルマブを作用させ、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法により測定した。

②表面捕捉ヒトIL-6 R α へのヒトIL-6の結合阻害 (*in vitro*)

サリルマブは捕捉IL-6R α -mmH (myc-myc-ヘキサヒスチジンタグ) 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。

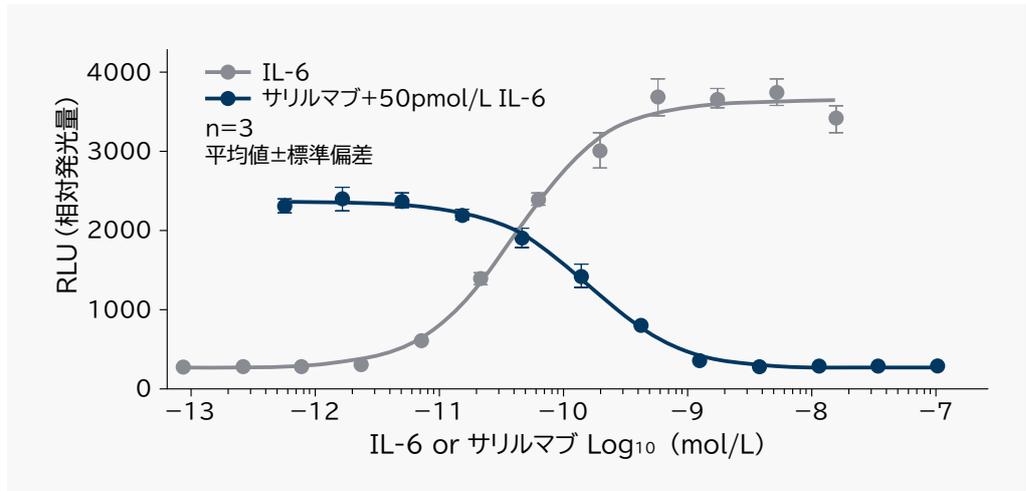
方法：SPR-Biacore技術を用いたIL-6阻害アッセイで、表面捕捉ヒトIL-6R α へサリルマブを結合能の飽和がみられるまで添加したのち、ヒトIL-6を添加した。

非臨床試験

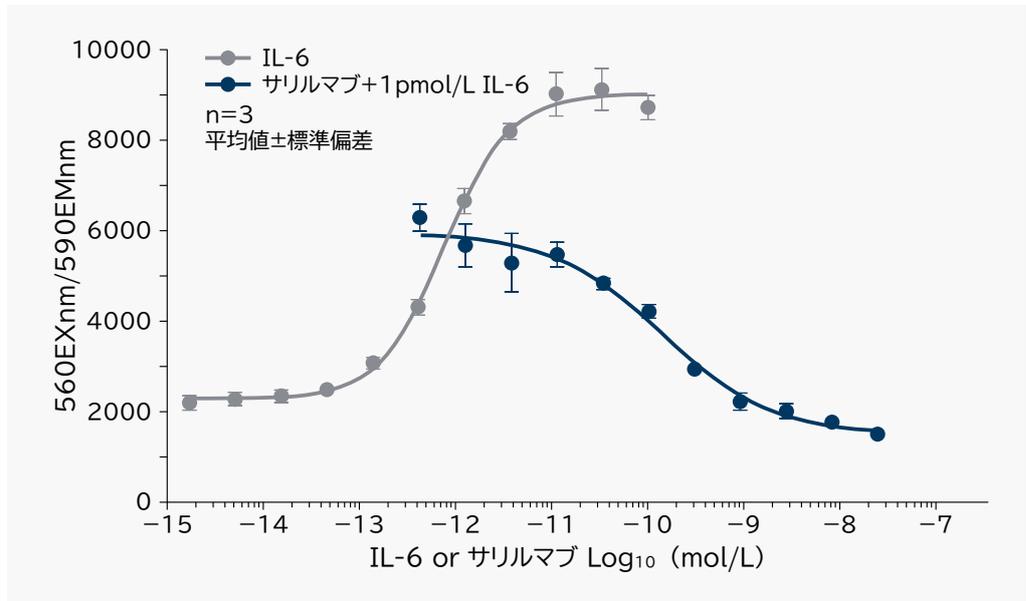
(3) サリルマブによるIL-6R α 及びgp130活性化を介するIL-6シグナリング阻害及び細胞増殖抑制 (*in vitro*)¹⁵⁾

IL-6R α 及びgp130を内因性に発現する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(シグナリング)を阻害することが確認され、そのIC₅₀は約150pmol/Lであった(A)。また、サリルマブは一定濃度1pmol/L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(B)。

(A) IL-6を介するシグナル伝達の阻害(HepG2レポーター細胞アッセイ)



(B) IL-6刺激DS-1細胞増殖の抑制

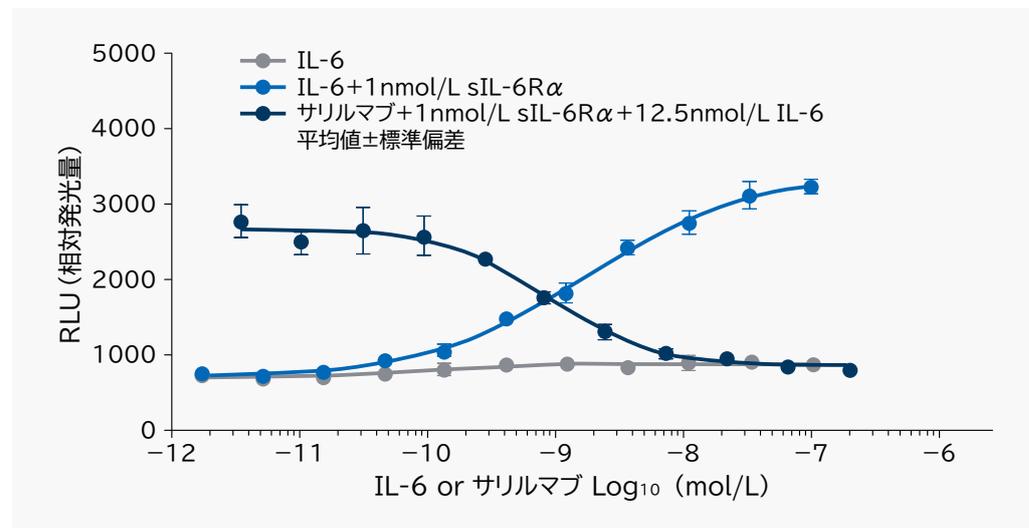


方法：STAT3-ルシフェラーゼ-IRES-eGFPレポーター遺伝子を一過性に導入したヒト肝細胞がん由来細胞株(HepG2)を用いて、IL-6によるSTAT3シグナル伝達経路の活性化に対するサリルマブの阻害作用を測定した。また、ヒトB細胞由来DS-1細胞を用いてサリルマブの細胞増殖に対する作用を検討した。

非臨床試験

(4) サリルマブによるsIL-6R α を介するIL-6トランスシグナリング阻害
(*in vitro*)¹⁵⁾

IL-6は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(トランスシグナリング)、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。

IL-6/sIL-6R α を介するトランスシグナリングの阻害(遺伝子組換えHEK293細胞)

方法：細胞表面にヒトgp130を過剰発現しているがIL-6R α は発現していない遺伝子組換えヒト胎児腎(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測定した。

※：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。

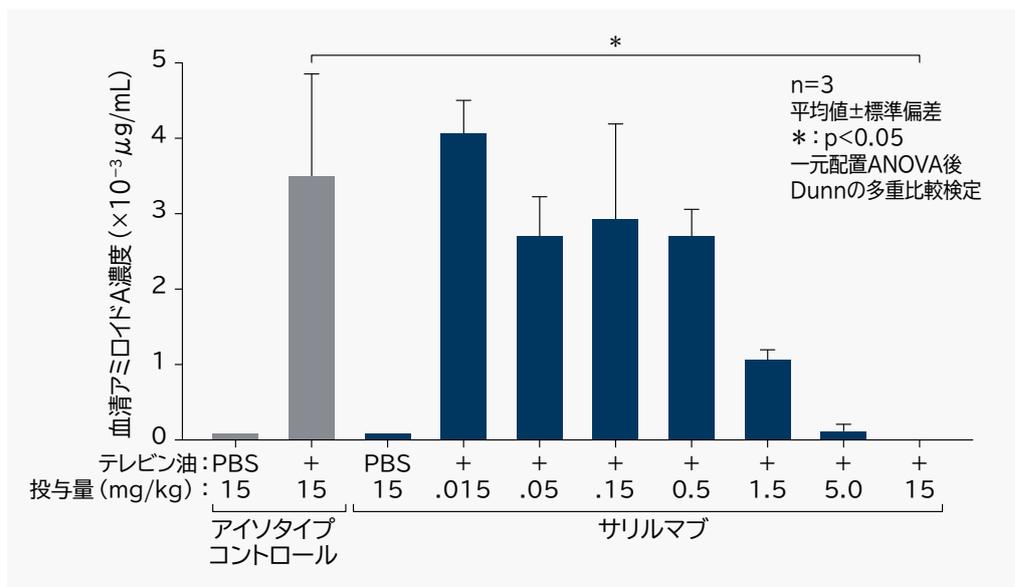
漸増濃度のサリルマブと1nmol/LのヒトIL-6R α -mmHを室温で30分間プレインキュベートし、HEK293/gp130/STAT3-Luc細胞に12.5nmol/LのIL-6とともに添加し、5時間後に反応を測定した。対照として、HEK293/gp130/STAT3-Luc細胞を定常濃度1nmol/LのヒトIL-6R α -mmH及び漸増濃度のIL-6とともに5時間にわたり刺激した。

非臨床試験

(5) サリルマブによるテレピン油誘発急性炎症の抑制 (マウス)¹⁵⁾

サリルマブは15mg/kgの投与により、テレピン油誘発血清アミロイドA (SAA) 濃度上昇が対照抗体を投与されたマウスと比較して有意に抑制した。

血清アミロイドA濃度上昇の抑制



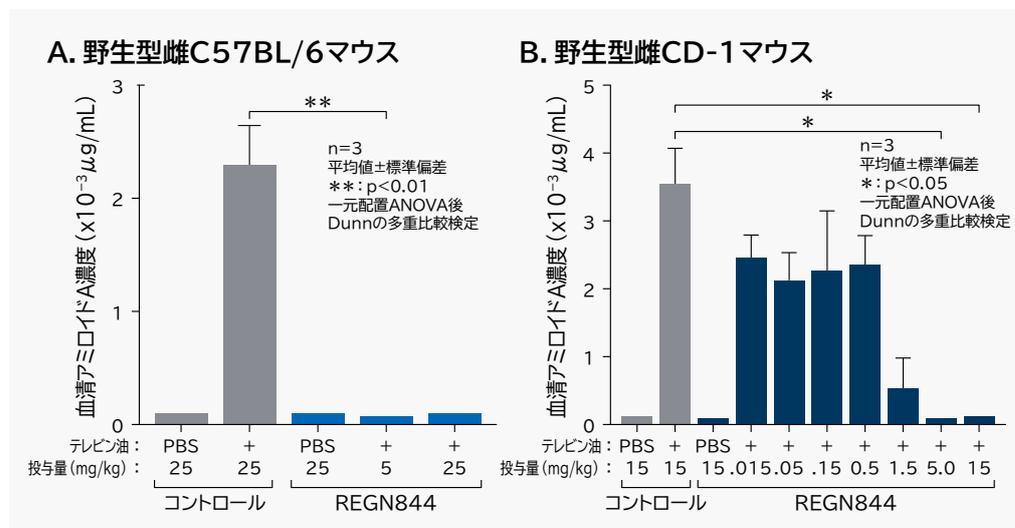
方法 : *Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}* マウスに0.015~15mg/kgのサリルマブ又は15mg/kgのアイソタイプ対照抗体を皮下投与し、その24時間後にテレピン油又はPBS (リン酸緩衝生理食塩液) を投与した。テレピン油チャレンジの20時間後に血液試料を採取し、血清中SAA濃度を測定した。

非臨床試験

(6) マウスサロゲート抗体 (REGN844) 注) による
テレピン油誘発急性炎症の抑制 (マウス) ¹⁵⁾

C57BL/6マウス (A) において、REGN844は5mg/kgの前投与により、血清アミロイドA (SAA) 濃度の上昇が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に抑制した ($p < 0.01$)。CD1マウス (B) において、REGN844は5又は15mg/kgの前投与により、テレピン油誘発SAA濃度の上昇を有意に抑制した ($p < 0.05$)。

血清アミロイドA濃度上昇の抑制



方法：野生型雌C57BL/6マウス及び野生型雌CD-1マウスにマウスサロゲート抗体 (REGN844)、あるいはアイソタイプ対照抗体 (コントロール) を単回皮下投与で前投与し、6時間後に (CD-1マウスでは1日後に) テレピン油又はPBS (リン酸緩衝生理食塩水) を皮下投与した。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、血清アミロイドA (SAA) 濃度をELISA法により測定した。

血清アミロイドA (serum amyloid A, SAA)：アミロイド前駆体の低分子蛋白でCRPと同様に肝細胞で合成され、炎症により合成が亢進する急性期反応物質の一つとされている。血清SAA濃度の増加は主に急性炎症反応でみられるが、アミロイドーシス、アテローム性動脈硬化症及び関節リウマチなど多くの慢性炎症性疾患でも認められている。

注) 抗マウスIL-6R α サロゲート抗体 (REGN844) の作製

サリルマブはマウスのIL-6R α に結合しないため、マウスIL-6R α に特異性を有するマウスモノクローナルサロゲート抗体REGN844を作製した。

REGN844のマウスsIL-6R α に対するK_D値は 1.93×10^{-10} mol/Lであった (SPR-Biacore法)。

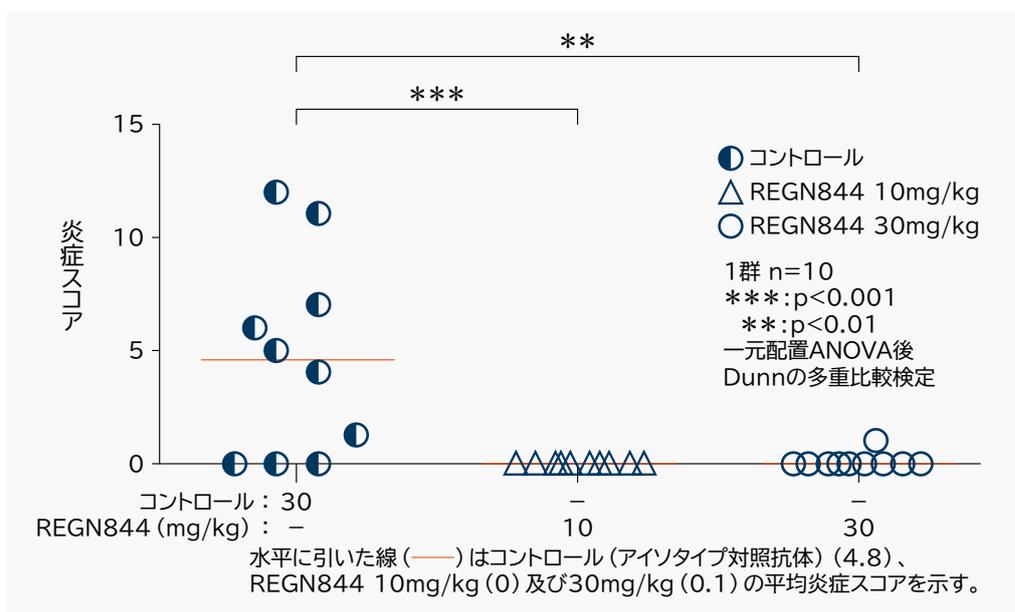
非臨床試験

(7) マウスサロゲート抗体 (REGN844) によるコラーゲン誘発関節炎 (CIA) モデルにおける関節の炎症及び骨びらんの軽減¹⁵⁾

①コラーゲン誘発関節炎モデルにおける炎症抑制 (マウス)

コラーゲン誘発関節炎 (Collagen-Induced Arthritis ; CIA) モデルにおいて、アイソタイプ対照抗体 (コントロール) 群では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 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。

コラーゲン誘発関節炎モデルにおける炎症抑制

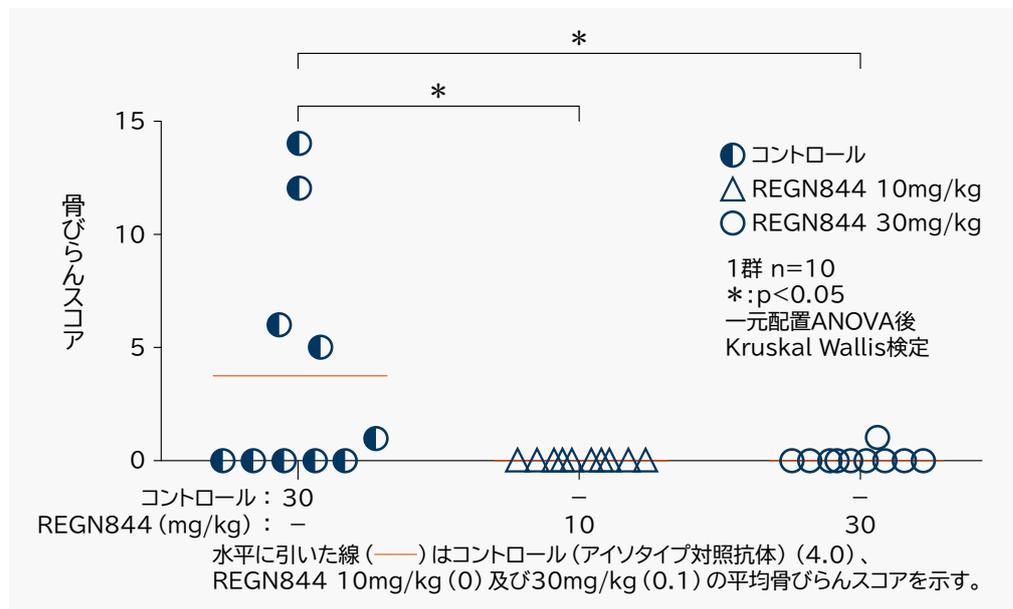


②コラーゲン誘発関節炎モデルにおける骨びらんに及ぼす影響 (マウス)

コラーゲン誘発関節炎 (CIA) モデルにおいて、アイソタイプ対照抗体 (コントロール) 群では1肢以上に骨びらんがみられたマウスは5/10例であった。骨びらんがみられたマウスのうち、4/5例は2肢以上に骨びらんが認められた。一方、REGN844 10mg/kg投与群ではいずれのマウスにも骨びらんはみられなかった。REGN844 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肢のみに骨びらんがみられた。

非臨床試験

コラーゲン誘発関節炎モデルにおける骨びらの重症度低下



方法：DBA/1Jマウスを用いたコラーゲン誘発関節炎(CIA)モデルにマウスサロゲート抗体(REGN844)あるいはマウスアイソタイプ対照抗体(コントロール)を免疫日から週2回5週間皮下投与し、炎症及び腫脹を目視観察により毎週2回測定してスコア化した。試験終了時(61日目)には骨びらを評価した。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(マイクロ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。コラーゲン誘発関節炎(CIA)モデル：ヒト関節リウマチの動物モデルとして広く用いられている。コラーゲンに対する自己免疫が滑膜性関節の炎症、軟骨の破壊及び骨びらを誘発する。

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

骨びらんスコア

スコア	所見
0	正常
1	指骨/趾骨の1つの骨のみのびらん
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つの骨びらん
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びらん
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びらん

1. 安全性薬理試験¹⁶⁾

独立したサルルマブの安全性薬理試験は実施しなかったが、カニクイザルにサルルマブを0、2、10、30、100mg/kg/週の用量で13週間皮下投与（1群雌雄 各6例）、及び0、1、10、50mg/kg/週の用量で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、呼吸器系に対する影響

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ルルマブの影響は認められなかった。

毒性試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁷⁾

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、死亡例は認められなかった。従って、カニクイザルにおける本薬の概略の致死量は、皮下投与、静脈内投与共に50mg/kg超と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験¹⁸⁾

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ルルマブの忍容性について検討した。最長26週間の静脈内投与での50mg/kg/週又は最長13週間の皮下投与での100mg/kg/週におけるサルルマブ関連の主要な変化は、既知の薬理学的作用によるものである。

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

(3) 生殖発生毒性試験¹⁹⁾

生殖発生毒性試験では、CD-1マウスにREGN844の20、50、200mg/kg/週を交配前、交配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、受胎能の障害はみられず、カニクイザルにサルルマブを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カ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。

幼若マウスに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/胸骨骨髓にみられた病理組織学的所見は、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。

毒性試験

(4) その他の特殊毒性^{19, 20, 21)}

1) 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。

2) がん原性試験

サリルマブの動物を用いた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 経路に関して得られている知見を総合的に評価した結果、サリルマブを長期投与しても発がんリスクは増加しないと考えられたことから、がん原性試験は実施しなかった。

3) 局所刺激性試験

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、静脈内点滴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への混合炎症性細胞への浸潤が観察されたが、その発現頻度又は重症度には用量依存性はみられず、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。

4) 免疫毒性

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考えられないことが示唆された。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：サリルマブ（遺伝子組換え）
Sarilumab (Genetical Recombination)
本 質：サリルマブは、ヒトインターロイキン-6受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。サリルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サリルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

製剤学的事項

製剤の安定性

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℃	30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30箇月までも規格値に適合していた。
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

取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

貯 法：凍結を避け、2～8℃にて保存

有効期間：36箇月

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

関連情報

	ケブザラ皮下注シリンジ		ケブザラ皮下注オートインジェクター	
	150mg	200mg	150mg	200mg
承認番号	22900AMX00958000	22900AMX00959000	22900AMX00960000	22900AMX00961000
承認年月	2017年9月		2017年9月	
薬価基準収載年月	2017年11月		2018年11月	
販売開始年月	2018年2月		2018年12月	
再審査期間満了年月	8年(2017年9月～2025年9月)		8年(2017年9月～2025年9月)	
国際誕生年月	2017年1月			
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。			

主要文献

- 1) 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]（承認時評価資料）
- 2) Tanaka Y et al. Arthritis Res Ther 2019; 21: 79-93
- 3) 社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（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]（承認時評価資料）
- 4) 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]（承認時評価資料）
- 5) Genovese MC et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67(6)：1424-1437
- 6) 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]（承認時評価資料）
- 7) Fleischmann R et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69(2)：277-290
- 8) 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）[TDU13402試験]
- 9) 社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（単剤投与試験）[PDY14191試験]
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析（国内第Ⅰ相、第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相試験を含む）[POH0497試験]
- 11) Lee EB et al. Clin Pharmacokinet 2017; 56(6)：607-615
- 12) Dickmann LJ et al. Drug Metab Dispos 2011; 39(8)：1415-1422
- 13) Schmitt C et al. Clin Pharmacol Ther 2011; 89(5)：735-740
- 14) Zhuang Y et al. J Clin Pharmacol 2015; 55(12)：1386-1394
- 15) 社内資料：非臨床薬効薬理試験
- 16) 社内資料：安全性薬理試験
- 17) 社内資料：単回投与毒性試験
- 18) 社内資料：反復投与毒性試験
- 19) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 20) 社内資料：がん原性試験
- 21) 社内資料：その他の毒性試験

製造販売業者 の氏名又は 名称及び住所 (文献請求先 及び問い合わせ 先を含む)

製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

発売元

旭化成ファーマ株式会社

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

【製品に関するお問い合わせ】

ケブザラ専用ダイヤル フリーダイヤル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

資料請求先

旭化成ファーマ株式会社

くすり相談窓口

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号



発売元：**旭化成ファーマ株式会社**

〒100-0006
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

製造販売元：**サノフィ株式会社**

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



を使っています。

GAKV-201700004008

MAT-JP-2003760-3.0-02/2023