

アクテムラ点滴静注用80 mg, 同200 mg, 同400 mg
トシリズマブ（遺伝子組換え）

〔関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，
全身型若年性特発性関節炎〕

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

中外製薬株式会社

目次

頁

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	効能・効果，用法・用量及びその設定理由	17
1.8.1.1	効能・効果及びその設定理由	17
1.8.1.2	用法・用量及びその設定理由	20
1.8.2	使用上の注意（案）及びその設定理由	24

1.8 添付文書（案）

下線部：市販品「アクテムラ®点滴静注用200 mg」（効能：キャッスルマン病）の2007年12月版からの改訂箇所

日本標準商品分類番号

87639

規制区分：生物由来製品，劇薬，指定医薬品，
処方せん医薬品^{注1)}
貯 法：遮光，2～8℃ 保存
使用期限：2 年（外箱，ラベルに表示の使用期限
内に使用すること）

	80 mg	200 mg	400 mg
承認番号		21900AMX01337	
薬価収載		2007年12月	
販売開始		2005年6月	
効能追加			
国際誕生		2005年4月	

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体

アクテムラ®点滴静注用80 mgアクテムラ®点滴静注用200 mgアクテムラ®点滴静注用400 mg

ACTEMRA®

トシリズマブ（遺伝子組換え）注

注 1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 感染症

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

2. 治療開始に際しては，「警告1.」に留意し，副作用発現に注意する必要があること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し，理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。

4. 全身型若年性特発性関節炎患者では，本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		アクテムラ点滴静注用	80 mg	200 mg	400 mg
成分・ 含有量 (1バイアル中)	内容量		4 mL	10 mL	20 mL
	有効成分	トシリズマブ（遺伝子組換え） 注2)	80 mg	200 mg	400 mg
	添加物	精製白糖	200 mg	500 mg	1000 mg
		ポリソルベート80	2 mg	5 mg	10 mg
		リン酸水素ナトリウム	適量	適量	適量
リン酸二水素ナトリウム		適量	適量	適量	
剤 形		注射剤（バイアル）			
性 状		無色～微黄色の液			

販売名	アクテムラ点滴静注用	80 mg	200 mg	400 mg
pH	6.0～7.0			
浸透圧比	0.5～1.0（生理食塩液に対する比）			

注 2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの乳由来成分（ガラクトース）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用している。ワーキングセルバンク構築時にはウシの乳由来成分（ガラクトース）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（ガラクトース）を使用している。

【効能・効果】

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

○関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

○全身型若年性特発性関節炎

1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

2. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与を中止し、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。

【用法・用量】

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。

○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 投与間隔を短縮する場合（全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病）：症状改善が不十分であり、かつ CRP*を指標として IL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。

*: C 反応性タンパク

3. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は 20 mg/mL である。患者の体重から換算した必要量を体重 25 kg 以下の場合は 50 mL、25 kg を超える場合は 100～250 mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。

<<体重あたりの換算式>>

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

4. 投与方法

- (1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
- (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
 - (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
 - (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
 - (4) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療（エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
 - (2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。
 - (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
 - 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/ μ L）は、投与を開始しないこと。
 - 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。
 - (4) 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、下記の点に留意すること。
 - 1) 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。
 - 2) 呼吸器感染（喘鳴、咳嗽、咽頭痛等）のみならず皮膚感染（疼痛、腫脹、発赤、熱感、水疱等）や尿路感染（頻尿、排尿時痛、混濁尿、血尿等）等の自他覚症状も含め、感染症が疑われる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
 - (5) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に対する十分な問診、胸部 X 線検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。また、結核の活動性が確認された場合には、結核の治療を優先すること。なお、患者

に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに担当医師に相談するよう説明すること。

- (6) 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。
- (7) 因果関係は確立していないが、非感染性が疑われる胸膜炎が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別すること。非感染性が疑われた場合には、ステロイド療法等の処置を考慮すること。
- (8) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床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。
- (9) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミラーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。
- (10) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合
本剤を休業・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。
- (11) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。

3. 副作用

キャッスルマン病の承認時までの調査35例、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎の効能追加時までの調査各々601例、19例、128例、計783例において副作用は751例（95.9%）に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎423件（54.0%）、コレステロール増加293件（37.4%）、LDL 増加149件（19.0%）トリグリセリド増加126件（16.1%）、ALT（GPT）増加119件（15.2%）等であった。（効能追加時）

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック（頻度不明^{注3)}）、アナフィラキシー様症状(0.5%)：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、エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。
- 2) 感染症：肺炎（7.8%）、带状疱疹（6.4%）、蜂巣炎・感染性胃腸炎（各 3.3%）、感染性関節炎（1.0%）、敗血症（0.4%）、まれに非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.3%）、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎（0.1%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) 腸管穿孔（頻度不明^{注3)}）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る、あるいは穿孔の発見が遅れる可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 4) 好中球減少（7.0%）：一過性の好中球減少があらわれるが、まれにグレード3以上で継続した好中球減少が報告されているため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 5) 心不全（頻度不明^{注4)}）：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注3) 海外臨床試験での発現のため頻度不明。

注4) 承認適応症外での発現のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

項目名	5%以上	1%～5%未満	0.5%～1%未満
抵抗機構	<u>ヘルペスウイルス感染</u>	<u>インフルエンザ，カンジダ症</u>	<u>耳下腺炎，創傷感染</u>
呼吸器	<u>上気道感染〔鼻咽頭炎，上気道炎等〕（88.1%），気管支炎，咽喉頭疼痛，咳嗽，副鼻腔炎</u>	<u>鼻炎，鼻漏，咽頭紅斑</u>	<u>胸膜炎，気管支拡張症，鼻閉，鼻出血，喀血，喘息，咽頭不快感</u>
代謝	<u>コレステロール増加（37.4%），トリグリセリド増加，LDL 増加，HDL 増加，LDH 増加</u>	<u>高脂血症，高コレステロール血症，血中尿酸増加，CK（CPK）増加，総蛋白減少，血中カリウム減少</u>	<u>血糖増加，糖尿病増悪，血中リン増加・減少，血清フェリチン減少，血中カルシウム減少</u>
肝臓	<u>ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP 増加</u>	<u>脂肪肝，ビリルビン増加，ALP 増加</u>	<u>肝機能異常，胆石症</u>
循環器	<u>高血圧，血圧上昇</u>	<u>T 波逆転・振幅減少，動悸，血圧低下</u>	<u>上室性・心室性期外収縮，ST 部分上昇・下降，T 波振幅増加</u>
血液・凝固	<u>白血球数減少</u>	<u>リンパ節炎，貧血，リンパ球数減少，血小板数減少，フィブリノゲン減少，好酸球数増加，白血球数増加，フィブリン分解産物〔FDP，D ダイマー〕増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少</u>	<u>リンパ節腫脹，TAT 増加，好中球数増加，赤血球数減少</u>
消化器	<u>胃腸炎，口内炎，下痢，腹痛，便秘</u>	<u>悪心，嘔吐，胃部不快感，胃炎，口唇炎，腸炎，胃・腸ポリープ，逆流性食道炎</u>	<u>腹部膨満，痔核，消化不良，口渇，舌炎，食欲不振，胃潰瘍</u>
		<u>歯周病，齲蝕，歯肉炎，歯痛</u>	<u>歯根膜感染</u>
精神神経	<u>頭痛</u>	<u>浮動性めまい，感覚減退，不眠症</u>	<u>末梢性ニューロパシー</u>
耳		<u>中耳炎，眩暈</u>	<u>突発難聴，外耳炎，耳不快感，耳鳴</u>
眼	<u>結膜炎</u>	<u>麦粒腫，霰粒腫，眼乾燥，結膜出血</u>	<u>白内障，硝子体浮遊物，眼瞼炎，網膜出血</u>
皮膚	<u>発疹〔湿疹，痒疹，丘疹等〕，白癬，そう痒症，皮膚感染，爪感染</u>	<u>膿瘍，蕁麻疹，皮膚潰瘍，嵌入爪，皮下出血，ざ瘡，角化症，皮膚乾燥，水疱</u>	<u>皮膚囊腫</u>
筋・骨格		<u>背部痛，筋痛〔筋痛，肩こり〕，関節痛，四肢痛，骨粗鬆症，骨密度減少</u>	<u>頸部痛，若年性関節炎の増悪</u>
泌尿器	<u>膀胱炎</u>	<u>尿路感染，腎結石，BUN 増加，尿中赤血球陽性，尿糖，尿蛋白，NAG 増加</u>	<u>頻尿，腎盂腎炎，尿中白血球陽性</u>
生殖器		<u>陰感染</u>	<u>性器出血，子宮頸管ポリープ</u>

項目名	5%以上	1%～5%未満	0.5%～1%未満
その他		発熱，浮腫，倦怠感，悪寒，胸痛，胸部不快感，ほてり，季節性アレルギー，アレルギー性鼻炎，免疫グロブリン G 減少，抗核抗体陽性 ^{注5)}	血栓性静脈炎，潮紅，CRP 増加，DNA 抗体陽性 ^{注5)} ，リウマチ因子陽性，体重増加

注 5) 関節リウマチ第Ⅲ相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例（4.6%），陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例（11.1%），陽性化 18 例（8.3%）である。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。〔本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。〕

2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。

2) 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。

3) 他の注射剤，輸液等と混合しないこと。

8. その他の注意

(1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別，関節リウマチ：601 例中 20 例（3.3%），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例中 1 例（5.3%），全身型若年性特発性関節炎：128 例中 11 例（8.6%）〔以上，効能追加時〕，キャッスルマン病：35 例中 1 例（2.9%）〔承認時〕）。

(2) 海外の関節リウマチを対象とした臨床試験において，トランスアミラーゼ値上昇が一過性に認められており，基準値の 3 倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は，DMARD 併用療法：本剤 8 mg/kg+DMARD 群 103/1582 例（6.5%），プラセボ+DMARD 群 18/1170 例（1.5%），単剤療法：本剤 8 mg/kg 群 6/288 例（2.1%），MTX 単剤群 14/284 例（4.9%）だった。なお，これらの異常は肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

(3) 本剤の臨床試験は，国内では 2.9 年（長期投与試験の投与期間 0.1～8.1 年の中央値）まで，海外では 1.1 年（同様に 0.1～2.8 年の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(4) 本剤と他の抗リウマチ薬との併用について，有効性及び安全性は確立されていない。

(5) ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されている¹⁾⁻³⁾ことから，ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下添加し，CYPs の発現を検討したところ，CYPs の発現に変化は認められなかった⁴⁾。更に，炎症反応を有する患者では IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの示唆もある^{5),6)}。このため，IL-6 シグナル伝達阻害作用を有する本剤を投与することにより，過剰な IL-6 の生理活性が抑制され CYPs 発現量が正常化し，炎症反応の陰性化とともに併用薬の効果が減弱す

る可能性がある。実際に、 $\text{CRP} \geq 1.5 \text{ mg/dL}$ の関節リウマチ患者を対象とし、肝薬物代謝酵素発現量の変動を検討した臨床試験成績でも本剤投与による CRP の正常化に伴って CYP3A4, CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加した。このことから、IL-6 シグナル伝達阻害作用を有する本剤を投与することにより、過剰な IL-6 の生理活性によって発現が抑制されていた CYPs 発現量が正常化するため、炎症反応の陰性化とともに併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

- (6) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁷⁾。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。
- (7) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 第 I 相試験（単回投与）⁸⁾

健康成人男性5例を対象に、0.15, 0.50, 1.0, 2.0 mg/kg を単回投与した（1時間点滴静注）。 C_{max} は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴って CL_{total} は減少し、 $T_{1/2}$ 及び MRT が有意に延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた（表1）。

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{\text{finite}}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	Vd_{ss} (mL/kg)
0.15	2.4 ± 0.6	11 ± 6	17 ± 16	3.8 ± 2.3	25 ± 22	63.4 ± 16.6
0.50	8.5 ± 1.2	285 ± 73	33 ± 4	1.3 ± 0.2	47 ± 5	58.4 ± 7.1
1.0	19.5 ± 2.7	1009 ± 222	49 ± 5	0.8 ± 0.1	69 ± 8	57.3 ± 10.9
2.0	37.6 ± 8.8	2532 ± 569	74 ± 9	0.6 ± 0.2	107 ± 16	65.9 ± 8.3

（例数：5，平均値 ± SD）

注）本剤の承認用量は1回8 mg/kg である（「用法・用量」の項参照）

(2) 関節リウマチ患者での薬物動態

1) 単回投与試験⁹⁾

関節リウマチ患者 31 例を対象に、8 mg/kg を単回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度を図 1 に示した。このときの薬物動態パラメータは $\text{AUC}_{\text{finite}} = 19852 \pm 5749 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ （平均値 ± SD，以下同様）， $T_{1/2} = 133 \pm 25.7 \text{ hr}$ ， $\text{CL}_{\text{total}} = 0.4 \pm 0.1 \text{ mL/hr/kg}$ 及び $\text{Vd}_{\text{ss}} = 78.5 \pm 16.8 \text{ mL/kg}$ であった。

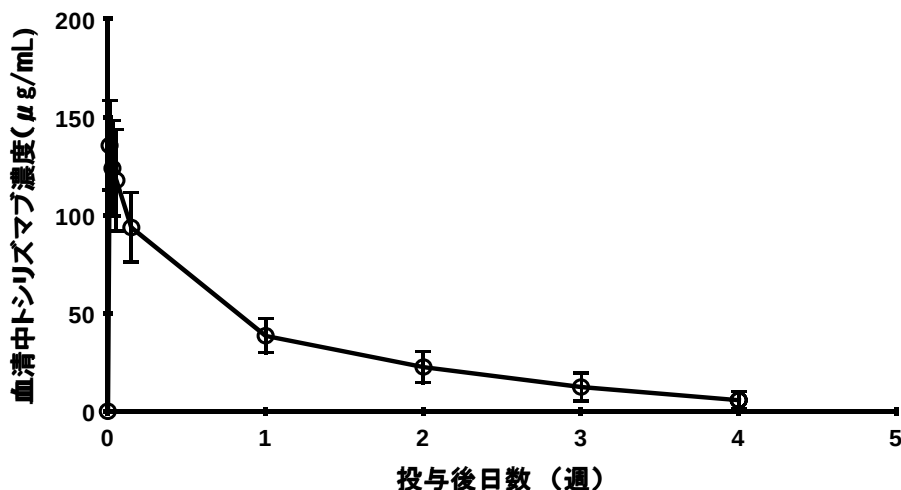


図1 関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値 ± SD）

2) 反復投与試験

① 用量相関性の検討¹⁰⁾

関節リウマチ患者 15 例（1 群 5 例）を対象に，2，4 あるいは 8 mg/kg を 2 週間隔にて投与した（1 時間点滴静注）。

CL_{total} は投与量の増加に伴って減少し， $T_{1/2}$ は有意に延長したことから非線形性の体内動態が認められた（表 2）。

表2 関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{finite} (hr•μg/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	Vd_{ss} (mL/kg)
1	2	43.6 ± 10.1	3440 ± 823	74 ± 18	0.5 ± 0.2	107 ± 25	55.0 ± 13.0
	4	49.0 ± 12.6	4663 ± 2185	97 ± 50	0.9 ± 0.5	138 ± 68	102 ± 24.0
	8	82.5 ± 32.4	10661 ± 4070	160 ± 34	0.6 ± 0.2	227 ± 46	137 ± 31.6
3	2	27.9 ± 12.3	3014 ± 1070	87 ± 18	0.5 ± 0.1	140 ± 26	70.7 ± 13.5
	4	49.5 ± 10.1	6035 ± 3200	140 ± 71	0.7 ± 0.5	204 ± 105	98.5 ± 14.6
	8	129.9 ± 48.1	19939 ± 8900	242 ± 71	0.3 ± 0.1	343 ± 105	90.9 ± 29.9

（例数：4-5，平均値 ± SD）

注) 本剤の承認用量は1回8 mg/kg である（「用法・用量」の項参照）

② 第Ⅲ相試験¹¹⁾

関節リウマチ患者 157 例を対象に，8 mg/kg を 4 週間隔で 13 回投与した（1 時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し，血清中トシリズマブ投与直前値は 3 回目投与 4 週間後（初回投与 12 週後，平均値 ± SD 以下同様）で $9.8 \pm 7.5 \mu\text{g/mL}$ ，6 回目投与 4 週間後（初回投与 24 週間後）で $12.3 \pm 8.6 \mu\text{g/mL}$ であり，初回投与 20 週後以降ほぼ一定の値で推移した（図 2）。

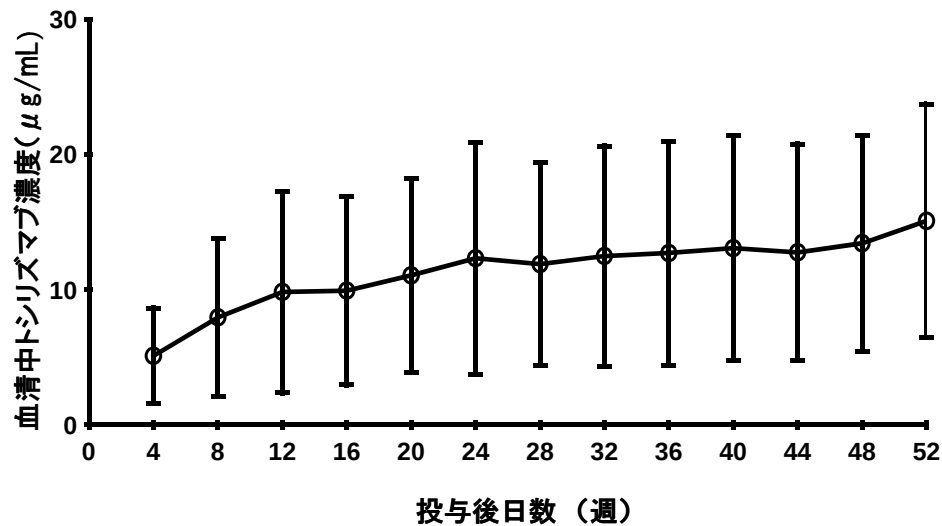


図2 関節リウマチ患者における反復投与時の
血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）推移（平均値 ± SD）

(3) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者での薬物動態¹²⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例（3-19 歳，中央値 12 歳）を対象に，8 mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した（1 時間点滴静注）。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表 3 に示した。7 歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

表3 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における
反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C_{1hr} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{finite} ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	Vd_{ss} (mL/kg)
3-7未満	107.8 ± 15.0	12970 ± 2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7-15未満	158.6 ± 34.4	20878 ± 5328	99 ± 12	0.3 ± 0.0	150 ± 9	48.0 ± 7.0
15以上	158.1 ± 36.2	25954 ± 6157	143 ± 43	0.3 ± 0.1	200 ± 49	60.5 ± 12.2
全例	145.0 ± 37.5	25275 ± 6722	123 ± 41	0.3 ± 0.1	178 ± 46	58.3 ± 13.9

(平均値 $\pm$ SD, N.A.: 算出せず)

(3-7 歳: C_{1hr} 及び AUC_{finite} : n=5, 7-15 歳: C_{1hr} 及び AUC_{finite} : n=7,
その他のパラメータ: n=4, 15 歳以上: n=7)

(4) 全身型若年性特発性関節炎患者での薬物動態¹³⁾

全身型若年性特発性関節炎患者（2-19歳，中央値8歳）を対象に，8 mg/kg を2週間隔で3回反復投与し（1時間点滴静注），その後有効性の認められた被験者を対象に6回（合計9回，初回投与後18週間）投与を行った。

初回投与後及び3回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表4に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与8週から14週の範囲で定常状態となったと考えられ，血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）は57.4 $\mu\text{g/mL}$ （初回投与18週後，例数：13）であった。

低体重，低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において，血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなることがあった。

表4 全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C_{1hr} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{finite} ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	Vd_{ss} (mL/kg)
2-7未満	1	142.8 ± 31.6	17677 ± 5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7 ± 51.2	23706 ± 9704	100 ± 38	0.3 ± 0.1	155 ± 60	45.4 ± 7.6
7-15未満	1	176.7 ± 48.5	24701 ± 7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8 ± 70.2	35333 ± 11668	127 ± 26	0.2 ± 0.2	188 ± 49	43.0 ± 17.5
15以上	1	166.0 ± 31.8	23653 ± 3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0 ± 40.0	33336 ± 8115	139 ± 30	0.2 ± 0.0	249 ± 21	43.6 ± 11.2

(平均値 $\pm$ SD, N.A.: 算出せず)

(2-7歳: n=19-23, 7-15歳: n=25-28, 15歳以上: n=4-5)

(5) キャッスルマン病患者における薬物動態

反復投与試験¹⁵⁾

キャッスルマン病患者28例を対象に，8 mg/kg を2週間隔で8回反復投与した（1時間点滴静注）。

血清中トシリズマブ濃度は8回目投与直前値で $36.6 \pm 17.5 \mu\text{g/mL}$ であり，初回投与以降上昇していた。初回投与後6回目投与まで $T_{1/2}$ 及び MRT は延長したが，投与6回目以降はほぼ一定の値を示した（表5）。

表5 キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 回数	C _{1hr} (μg/mL)	AUC _{finite} (hr•μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	Vd _{ss} (mL/kg)
8	1	112.9 ± 24.7	13092 ± 3254	99.7 ± 17.1	0.6 ± 0.2	145 ± 26.8	80.1 ± 15.0
	8	192.3 ± 38.7	28423 ± 7410	139 ± 37.4	0.2 ± 0.1	205 ± 54.2	46.8 ± 8.8

(例数：26-28, 平均値 ± SD)

2. 排泄⁸⁾

健康成人男性5例を対象に、0.15, 0.50, 1.0, 2.0 mg/kg を1時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された。

注) 本剤の承認用量は1回8 mg/kg である（「用法・用量」の項参照）

【臨床成績】

1. 関節リウマチ

(1) 第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁶⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート8 mg/週 + トシリズマブプラセボ（プラセボ群）及びメトトレキサートプラセボ + トシリズマブ8 mg/kg/4週（本剤投与群）を24週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

1) 症状の緩和

最終観察時の ACR 基準^{#1} 20%改善頻度は、プラセボ群25.0%に対し、本剤投与群で80.3%と有意に高かった（P<0.001）。

#1: アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

表1 ACR 基準20%改善頻度

	プラセボ ^{注)}	トシリズマブ	P 値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注) メトトレキサート 8 mg/週投与

2) 日常生活動作（ADL）の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作（ADL）の改善を MHAQ スコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.01に対し、本剤投与群で0.32と有意に改善した（P<0.001）。なお、MCID (minimum clinically important differences) として定義される0.22を超えて改善を示した症例は、プラセボ群34.4%に対し、本剤投与群で67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった（P<0.001）。

(2) 第Ⅲ相無作為割付群間比較試験¹⁷⁾

DMARDs あるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ8 mg/kg/4週投与及び DMARDs あるいは免疫抑制剤の治療（既存治療）を52週間継続した無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

○関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果を下表に示す。Total スコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（P=0.001）。

表2 投与52週後の Modified Sharp 法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P 値
例数	143	157	
骨びらん	3.21 (1.0)	0.85 (0.0)	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91 (1.0)	1.49 (0.0)	0.024
Total	6.12 (2.5)	2.34 (0.5)	0.001

() 内は中央値

2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎¹⁸⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例を対象に、トシリズマブ 8 mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した。最終観察時の JIA 基準^{#2}30%, 50%, 70%改善頻度はそれぞれ、94.7%, 94.7%, 57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた。

#2: Giannini 等¹⁴⁾により提唱された若年性特発性関節炎 (JIA) に対する薬効評価であり標準的な評価基準

3. 全身型若年性特発性関節炎¹⁹⁾

○第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者56名を対象としてトシリズマブ 8 mg/kg を2週間隔で3回反復投与するオープン期間にて、JIA 基準^{#2}30%以上の改善を示し、かつ CRP が0.5 mg/dL 未満に改善した解析対象患者43例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群20例あるいはプラセボ群23例として2週間隔で6回投与し、JIA 基準30%以上の改善、かつ CRP が1.5 mg/dL 未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は80.0%であり、プラセボ群 (17.4%) に比べて有意に高かった (P<0.001)。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった (P<0.001)。

#2: Giannini 等¹⁴⁾により提唱された若年性特発性関節炎 (JIA) に対する薬効評価であり標準的な評価基準

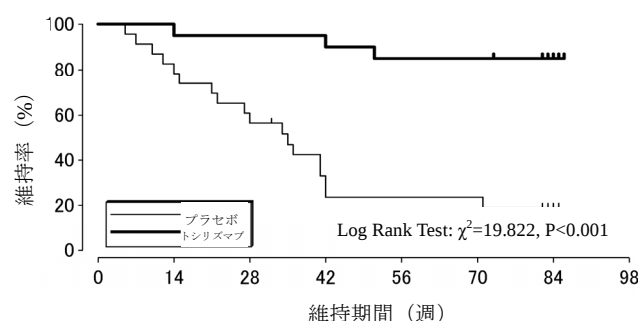


図 効果維持率の推移 (Kaplan-Meier 曲線)

4. キャッスルマン病

(1) 第Ⅱ相試験¹⁵⁾

1) 第一段階

キャッスルマン病患者7例を対象として同一患者内での漸増法にて2, 4, 8 mg/kg と増量し (各用量ともに2週間隔にて3回反復投与)、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP 等の炎症マーカーは、2, 4 mg/kg では各投与1週後で低下したものの2週後には再び上昇した症例もみられた。8 mg/kg ではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した。

注) 本剤の承認用量は1回8 mg/kg である (「用法・用量」の項参照)。

2) 第二段階

キャッスルマン病患者28例を対象として8 mg/kg を2週間隔で8回反復投与した。その結果、炎症マーカー (CRP, フィブリノーゲン, ESR), 全身倦怠感 (Visual Analog Scale による評価), 貧血状態 (Hb), 低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した (表3)。

表3 有効性評価項目の推移（第二段階）

項 目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP (mg/dL)	8.7 ± 5.0	1.2 ± 1.7**	0.9 ± 2.0**
フィブリノーゲン (mg/dL)	639 ± 188	356 ± 149**	317 ± 138**
ESR (mm/hr)	114 ± 34	63 ± 36**	48 ± 40**
全身倦怠感 (0-100 mm)	29.9 ± 22.8	17.4 ± 17.2*	17.7 ± 16.5**
Hb (g/dL)	9.2 ± 2.3	11.6 ± 1.9**	12.0 ± 2.1**
アルブミン (g/dL)	2.7 ± 0.5	3.6 ± 0.5**	3.7 ± 0.5**

* : P<0.05, ** : P<0.01, 対応のある t 検定（例数：24-28, 平均値 ± SD）

(2) 継続投与試験¹⁵⁾

第Ⅱ相試験において検討されたキャッスルマン病患者のうち33例を対象として、原則8 mg/kgを2週間隔で長期継続投与（最長1568日、平均1191日）した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった7例では、投与間隔の短縮（最短1週間隔まで）により炎症マーカーの改善が認められた。

【薬効薬理】

1. 本薬は *in vitro* において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した²⁰⁾。
2. 本薬は、カンクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した²¹⁾。
3. 本薬は、カンクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した^{22),23)}。
4. 抗マウス IL-6 レセプター抗体は、IL-6 トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トシリズマブ（遺伝子組換え）

(Tocilizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447, 448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質

分子式：軽鎖 (C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆)

重鎖 (C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅：主成分)

分子量：約 148,000

【承認条件】

○キャッスルマン病

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性を早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

【包装】

アクテムラ点滴静注用 80 mg : 1,10 バイアル
 アクテムラ点滴静注用 200 mg : 1,10 バイアル
 アクテムラ点滴静注用 400 mg : 1,10 バイアル

【主要文献】

- 1) Abdel-Razzak Z, *et al.*: Mol Pharmacol: **44**, 707 (1993)
- 2) Muntane-Relat J, *et al.*: Hepatology: **22**, 1143 (1995)
- 3) Pascussi JM, *et al.*: Biochem Biophys Res Commun: **274**, 707 (2000)
- 4) 社内資料
- 5) Rivory LP, *et al.*: British Journal of Cancer: **87**, 277 (2002)
- 6) Warren GW, *et al.*: J Interferon Cytokine Res.: **21**, 821, (2001)
- 7) Hirota H, *et al.*: Cell: **97**, 189, (1999)
- 8-13) 社内資料
- 14) Giannini EH, *et al.*: Arthritis Rheum.: **40**, 1202 (1997)
- 15 -19) 社内資料
- 20) Mihara M, *et al.*: Int Immunopharmacol: **5**, 1731 (2005)
- 21) Shinkura H, *et al.*: Anticancer Research: **18**, 1217 (1998)
- 22) Mihara M, *et al.*: Clin Immunol: **98**, 319 (2001)
- 23) 社内資料
- 24) Katsume A, *et al.*: Cytokine: **20**, 304 (2002)

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
 TEL : 0120-189706
 FAX : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

【製造販売元】

中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定理由

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎

設定根拠

IL-6は，関節リウマチにおける炎症反応やリウマトイド因子をはじめとする自己抗体の出現，骨粗鬆症や関節破壊に関わる中心的サイトカインの一つである。更に，全身型若年性特発性関節炎（全身型 JIA）においては，関節症状の他，弛張熱，リウマトイド疹，肝脾腫，心膜炎や時に致死的なマクロファージ活性化症候群（macrophage activation syndrome：MAS）等の病態形成に IL-6の過剰産生が深く関わっているとされている。

本薬は，ヒトの IL-6レセプターに対するマウスモノクローナル抗体の抗原認識に必須の相補性決定領域の遺伝子をヒト免疫グロブリンの遺伝子に移入したヒト化モノクローナル抗体である。以下の臨床試験で，IL-6の作用を阻害することによる本薬の関節リウマチ及び全身型 JIA における治療の有効性を検討した。

(1) 関節リウマチ

関節リウマチについては，第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA002JP，探索的試験），後期第Ⅱ相二重盲検試験（MRA009JP，用量設定試験），第Ⅲ相比較試験（MRA012JP，検証的試験），第Ⅲ相二重盲検試験（MRA213JP，検証的試験），継続投与試験（MRA003JP，MRA010JP，長期投与試験（実施中，中間解析成績））の成績に基づいて設定した。

第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA002JP）では，トシリズマブ2 mg/kg，4 mg/kg，あるいは8 mg/kg を2週間隔で計3回，点滴静脈内投与した。主要評価項目である CRP，ESR の推移は，ともに顕著な低下が認められ，関節リウマチに対する有効性が示唆された。

後期第Ⅱ相二重盲検試験（MRA009JP）では，プラセボ（P 群），トシリズマブ4 mg/kg（L 群）及び8 mg/kg（H 群）のいずれかを4週間隔で計3回投与した。主要評価項目である ACR 基準20%改善頻度は，H 群は P 群に比較し有意な改善が認められた。また，L 群は P 群に，H 群は L 群に対し有意な改善が認められた。

後期第Ⅱ相試験終了後に，第Ⅲ相試験のデザイン，主要評価項目を炎症所見・症状の改善及び関節破壊の防止としてそれぞれ独立した試験で証明する妥当性等，治験計画に関し治験相談を実施した結果，炎症所見・症状の改善については ACR 基準20%改善率を，関節破壊の防止については Modified Sharp 法を用いた erosion score の変化量を主要評価項目とする相談者の考え方や，それぞれを独立した試験として実施することに異論はないことを確認した。

治験相談を踏まえ，炎症所見・症状の改善の検証は，第Ⅲ相二重盲検試験（MRA213JP）において実施した。メトトレキサート（MTX）使用中で一定の活動性を有する関節リウマチ患者を対象に，トシリズマブ8 mg/kg/4週間隔あるいは MTX 8 mg/週（対照群）を24週間投与した。主要評価項目である ACR 基準20%改善頻度は，トシリズマブ群が対照群に比較し有意な改善を認め，関節リウマチの炎症所見及び症状の改善が確認された。

関節破壊防止の検証は，第Ⅲ相比較試験（MRA012JP）にて実施した。関節リウマチの発症

が6カ月以上5年未満の患者を対象に、トシリズマブ8 mg/kg 投与あるいは既存治療（対照群）を52週間継続した。主要評価項目である Modified Sharp 法を用いた erosion score の変化量は、トシリズマブ群が対照群に比較し有意な減少を認め、関節破壊の防止作用が確認された。

長期投与における有効性は、1年（52週）間投与された第Ⅲ相比較試験（MRA012JP）及び現在の実施中である継続投与試験（MRA003JP, MRA010JP）において、関節リウマチの改善が持続しており、ACR 基準50%改善頻度、ACR 70%改善頻度は時間経過とともに改善頻度の上昇が認められた。また、耐薬性を示す所見は認められていない。

以上、トシリズマブの関節リウマチに対する有効性が確認された。

また、本剤の治療対象となる患者については、今回申請資料とした臨床試験における対象患者を少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用によっても効果不十分な被験者としたこと及び既存の生物製剤において同様の制限を設けていることを参考に「既存治療で効果不十分な下記疾患」とした。

(2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

小児における関節リウマチ様疾患として多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（多関節に活動性を有する JIA）については、一般臨床試験（MRA318JP, 検証的試験）の成績に基づいて設定した。多関節に活動性を有する JIA 患者（小児）を対象に、成人での推奨用量を参考としてトシリズマブ8 mg/kg を12週間投与した。主要評価項目である最終観察日の JIA core set 基準30%改善頻度は94.7%（18/19例）であり、多関節に活動性を有する JIA に対する有効性が確認され、安全性も忍容の範囲内であった。

多関節に活動性を有する JIA 患者についても、当該試験に組み入れられた症例は既存の抗リウマチ薬に抵抗性を示す被験者であったと判断されることから、関節リウマチと同様に「既存治療で効果不十分な下記疾患」とした。

(3) 全身型若年性特発性関節炎

全身型 JIA については、前期第Ⅱ相試験（MRA011JP, 探索的試験）及び第Ⅲ相比較試験（MRA316JP, 検証的試験）の成績に基づいて設定した。

疾患の重篤性と対象患者が少ないことを考慮し、治験開始前に治験相談（20■年■月■日, 20■年■月■日）を2回経て、その結果を踏まえ実施した第Ⅱ相試験（MRA011JP）は、オープン個体内漸増法（トシリズマブ2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg・2週間隔）とした。本試験では、本剤投与不十分による病態の悪化の懸念を最低限に抑えるため、増量基準として関節リウマチに対する臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果より、初回投与の5日目以降の検査にて CRP が1.5 mg/kg 未満に減少しない場合には、次用量に増量することとし、最終用量で3回投与することとした（主要評価期間）。主要評価期間後は最高投与量を1回8 mg/kg, 最短投与間隔を1週間とし、用法・用量を調整可能として1年以上の投与期間を目標とした試験を継続した（継続投与期間）。

その結果、主要評価期間では本剤投与により CRP が減少し、最終観察時点では全例が正常化した。また、全身型 JIA に伴う弛張熱や JIA core set を指標とした疾患活動性の改善も顕著に認められ、全身型 JIA に対するトシリズマブの有効性が示唆された。

継続投与期間では、90%以上の症例が2年以上の投与を継続し、全期間を通じて JIA core set による70%改善が80%以上継続しており、本剤継続投与により持続的に有効性が維持されること及び安全性が認容の範囲であることが確認された。

第Ⅱ相試験終了後の治験相談（20■年■月■日）を踏まえ実施された第Ⅲ相試験

（MRA316JP）は、プラセボを比較対象群とした二重盲検比較試験としたが、プラセボ投与による病態の悪化の危険性を最小限にするために、全参加症例がオープン期間において本剤の投与を受けることができるデザインとし、オープン期間（トシリズマブ8 mg/kg・2週間隔）において有効性が認められ、ブラインド期間への移行基準（JIA core set による30%改善を満たし、かつ CRP が0.5 mg/dL 未満）を満たした症例のみブラインド期間に移行することとした。また、ブラインド期間中のレスキュー基準は、①CRP1.5 mg/dL 以上となった症例あるいは、②オープン期間の初回トシリズマブ投与前に比べて、JIA core set による30%改善を満たさなくなった症例のいずれかに合致した場合とし、オープン期間にて改善した全身型 JIA の症状がブラインド期間でトシリズマブ投与前の状態まで悪化させることがないように配慮した。

その結果、オープン期間では高い割合で主要評価項目である最終観察日の JIA core set による30%改善及び最終検査日の CRP の改善が認められた。また、弛張熱や皮疹、肝・脾腫等の全身型 JIA に伴う諸症状についてもトシリズマブ投与により改善が認められた。

ブラインド期間において、主要評価項目である効果維持率は、トシリズマブ群がプラセボ群と比較し有意に高かった。また、効果維持期間もトシリズマブ群で有意に長かった。なお、トシリズマブ群ではトシリズマブの継続投与により JIA core set の改善率の向上が認められた。

以上の成績から、本剤の全身型 JIA の効能効果を上記のとおり設定した。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

- 関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常，トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg を4週間隔で点滴静注する。
- 全身型若年性特発性関節炎
通常，トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg を2週間隔で点滴静注する。なお，症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

設定根拠

(1) 関節リウマチ

第Ⅰ相試験（健康成人，各投与量5例）において，前臨床試験のカニクイザルで得た無毒性量（10 mg/kg/日）を考慮し，用量：0.15～2 mg/kg（単回投与）にて検討を行い，安全性を確認するとともに用量依存的に IL-6 の増加及び補体価の減少を認めた。

また，*in vitro* 試験の結果より，トシリズマブの血中濃度が1～10 µg/mL の範囲でおよそ90～100%の IL-6 と sIL-6R の結合を阻害することが示されていた。

第Ⅰ相試験で算出された投与量2 mg/kg までのクリアランスをカニクイザルと比較すると，同じ投与量の場合にはほぼ同様のクリアランスが認められたため，ヒトでの血清中トシリズマブ濃度推移が2 mg/kg 以上の投与量でもカニクイザルと同様の推移を示すと仮定し，2～8 mg/kg・2週間隔投与とした場合の血清中トシリズマブのトラフ濃度は1.52～7.79 µg/mL と推定した。

以上より，2～8 mg/kg の投与によって，投与期間中にわたって体内での IL-6 のシグナルを十分阻害できることが予想された。

関節リウマチ患者15例（各投与量5例）を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA002JP）では，第Ⅰ相試験（MRA001JP）で安全性が確認された2 mg/kg から投与を開始し，安全性の確認を行いながら4 mg/kg，8 mg/kg と高い用量の検討を行い，各用量の安全性，有効性と薬物動態を検討した。投与間隔は第Ⅰ相試験及びカニクイザルを用いた非臨床試験結果を参考に2週間とし，投与回数は3回とした。

初回治験薬投与前と3回目投与2週間後の CRP，ESR の改善が認められた。本試験における薬物動態検討の結果，8 mg/kg の投与量では本剤の IL-6 作用の抑制効果が4週間隔投与においても維持できることが期待された。

後期第Ⅱ相試験（MRA009JP）では無作為割付二重盲検試験でプラセボ，4 mg/kg，8 mg/kg の3群による4週間隔3回投与による至適用量の検討を行った。

主要評価項目である最終評価時の ACR 基準20%改善頻度はトシリズマブ8 mg/kg 群，トシリズマブ4 mg/kg 群，プラセボ群それぞれで78.2%（43/55例），57.4%（31/54例），11.3%（6/53例）とトシリズマブ8 mg/kg 群で最も高い改善率を示し，8 mg/kg 群の改善率は，プラセボ群，4 mg/kg 群に比し有意に高かった。一方，有害事象の発現頻度は，プラセボ群に比し実薬群で高い発現率ではあったが，その程度及び内容とも忍容できるものと考えられた。

また，薬物動態検討において8 mg/kg 投与群では約8割の症例で血中トシリズマブ濃度を4週間維持できていたことから，臨床推奨用法・用量を8 mg/kg/4週間隔と判断した。

後期第Ⅱ相試験の結果，臨床推奨用法・用量と判断された8 mg/kg/4週間隔の用法・用量にて，第Ⅲ相試験では ACR 基準20%改善頻度及び安全性を主要評価とし，MTX を対照として優越性の検証を目的とした無作為割付二重盲検並行群間比較試験（MRA213JP）及び DMARDs 併用を可とした既存治療を対照とし，骨・関節破壊遅延効果を検討することを目的とした無作為割

付非盲検群間比較試験（MRA012JP）を実施した。

MRA213JP では、8 mg/kg/4週間隔の用法・用量において主要評価項目である最終観察時（24 週後 LOCF）の ACR 基準20%改善頻度は80.3%（49/61例）であり、対照とした MTX 群の 25.0%（16/64例）と比較し有意な改善効果が認められた。また MRA012JP では、主要評価項目である Modified Sharp 法による erosion score の平均変化量が、8 mg/kg/4週間隔（157例）で 0.85、対照とした既存治療群（143例）で3.21と有意な進行抑制を示し、既存治療に対する骨・関節破壊の遅延効果が認められた。安全性に関しては、有害事象の発現頻度が両試験とも対照群に比し実薬群で高いが、その程度及び内容とも忍容できるものと考えられた。

多関節に関節炎症状を有する JIA 患者に対する第Ⅲ相試験（MRA318JP）での用法・用量・投与回数は、本疾患が成人の関節リウマチと類似した病態を示し、既存の治療薬に対する反応性も成人の関節リウマチと同様の用法・用量にて十分な効果が得られることが報告されていること、またトシリズマブはヒト IgG 型の薬剤であるが、小児の IgG の血中消失半減期は成人と類似しており、本疾患に対する他の IgG 型の治療薬の治療効果が成人と同様の用法・用量によって確認されていることから、後期第Ⅱ相試験で得られた成人の関節リウマチに対するトシリズマブの臨床推奨用法・用量を参考に8 mg/kg/4週間隔の1用法・用量で3回投与と設定した。

第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である最終観察日の JIA core set の30%改善頻度は94.7%（18/19例）、副次的評価項目である最終観察日の JIA core set 50%及び70%改善頻度はそれぞれ94.7%（18/19例）、57.9%（11/19例）と高率を示した。また、CRP を陰性化するための有効血清中トシリズマブ濃度は関節リウマチ患者と同じ1 µg/mL であることが示され、IL-6シグナル伝達阻害に要するトシリズマブ濃度は関節リウマチ患者と多関節に関節炎症状を有する JIA 患者で差異がないことが確認された。また、安全性も忍容の範囲内であった。

以上の結果より、関節リウマチ患者に対するトシリズマブの至適用法・用量を8 mg/kg/4週間隔投与とした。

(2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

多関節に関節炎症状を有する JIA 患者に対する第Ⅲ相試験（MRA318JP）での用法・用量・投与回数は、本疾患が成人の関節リウマチと類似した病態を示し、既存の治療薬に対する反応性も成人の関節リウマチと同様の用法・用量にて十分な効果が得られることが報告されていること、またトシリズマブはヒト IgG 型の薬剤であるが、小児の IgG の血中消失半減期は成人と類似しており、本疾患に対する他の IgG 型の治療薬の治療効果が成人と同様の用法・用量によって確認されていることから、後期第Ⅱ相試験で得られた成人の関節リウマチに対するトシリズマブの臨床推奨用法・用量を参考に8 mg/kg/4週間隔の1用法・用量で3回投与と設定した。

第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である最終観察日の JIA core set の30%改善頻度は94.7%（18/19例）、副次的評価項目である最終観察日の JIA core set 50%及び70%改善頻度はそれぞれ94.7%（18/19例）、57.9%（11/19例）と高率を示した。また、CRP を陰性化するための有効血清中トシリズマブ濃度は関節リウマチ患者と同じ1 µg/mL であることが示され、IL-6シグナル伝達阻害に要するトシリズマブ濃度は関節リウマチ患者と多関節に関節炎症状を有する JIA 患者で差異がないことが確認された。また、安全性も忍容の範囲内であった。

以上の結果より、多関節に活動性を有する JIA 患者に対するトシリズマブの至適用法・用量を8 mg/kg/4週間隔投与とした。

(3) 全身型若年性特発性関節炎

全身型 JIA は、関節症状のほか、弛張熱、リウマトイド疹を主な症状として、全身におよぶ炎症症状を呈し、肝脾腫、心膜炎を合併するほか、致死的なマクロファージ活性化症候群

（macrophage activation syndrome : MAS）を合併することがある重度の疾患であり、その死亡率は、2.5～14%と報告されている。また、その主な死亡原因は、MAS、心障害、神経障害、アミロイドーシスであり、特に MAS を合併した症例は重篤な状態に陥るとともに、その15～30%が死亡するといわれている。このため、本疾患に対する治療は、病状の悪化・再燃予防に細心の注意が払われ、原疾患の疾患活動性の速やかな抑制を第一目標として実施される。

11例の全身型 JIA を対象とした前期第Ⅱ相試験は、同一患者に対して2週間隔にてトシリズマブの投与量を2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg に増量する患者内漸増法を用いることとしたが、本剤投与不十分による病態の悪化の懸念を最低限に抑えるための増量基準を設け、次用量に増量することとした。

その結果、CRP の正常化率は、最終投与量が4 mg/kg 及び8 mg/kg であった症例も含めると、2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg の投与期間それぞれ、27.3%（3/11例）、62.5%（5/8例）、100%（3/3例）であり、ほとんどの全身型 JIA 患者においてトシリズマブの8 mg/kg 2週間隔投与によって炎症反応が完全に抑制されることが期待された。なお、JIA core set の改善率についても、各症例のそれぞれの投与量の最終観察時点での30%改善及び50%改善は2 mg/kg が63.6%（7/11例）、63.6%（7/11例）、4 mg/kg が87.5%（7/8例）、87.5%（7/8例）、8 mg/kg が100%（3/3例）、100%（3/3例）と高値を示したが、70%改善は、2 mg/kg 時点、4 mg/kg 時点、8 mg/kg 時点でそれぞれ、9.1%（1/11例）、50%（4/8例）、100%（3/3例）であり、8 mg/kg での達成率が最も高かった。

この結果を踏まえて立案した第Ⅲ相試験では、プラセボを比較対象とした二重盲検比較試験としたが、プラセボ投与による病態の悪化の危険性を最小限にするために、治験相談の結果も踏まえて全治験参加症例がオープン期間において本剤の投与を受けることができるデザインとし、オープン期間において有効性が認められ、ブラインド期間への移行基準を満たした有効症例のみブラインド期間に移行することとした。また、ブラインド期間中も病状が著しく悪化する前に試験を終了できるよう基準を設けた。

その結果、56例の全身型 JIA 患者がオープン期間においてトシリズマブ8 mg/kg を2週間隔で投与され、このうち89.3%（50/56例）の患者が3回の投与を完了した。オープン期間の最終観察日の JIA core set による30%改善、50%改善、70%改善はそれぞれ、91.1%（51/56例）、85.7%（48/56例）、67.9%（38/56例）であり、8 mg/kg の2週間隔投与によりほとんどの症例において全身型 JIA の症状の改善が認められた。また、発熱や皮疹、肝・脾腫等の全身型 JIA に合併する諸症状に対するトシリズマブの効果を最高体温の測定及び Systemic feature score を用いて検討したところ、8 mg/kg 2週間隔のトシリズマブ投与により著しい改善が認められ、これらの全身型 JIA の症状に対しても8 mg/kg 2週間隔のトシリズマブ投与が有効であることが確認された。特に全身型 JIA に伴う38℃以上の弛張熱は、本剤投与前の観察期間中に29.6%（16/54例）に認められたが、投与開始2週間後では11.1%（6/54例）、3回目投与2週後には4.4%（2/49例）に減少した。なお、オープン期間を終了し、ブラインド期間へ移行可能であった症例の割合は、78.6%（44/56例）であった。

ブラインド期間では、44例中試験の盲検性が維持できなかった1例を除く43例が解析対象となった。この43例の12週間のブラインド期間中の効果維持率は、トシリズマブ群及びプラセボ群で、それぞれ80.0%（16/20例）及び17.4%（4/23例）であり、トシリズマブ群で有意に高い効果維持率を示し、本剤投与により全身型 JIA の病態が改善することが確認された。また、トシリズマブ群のブラインド期間初回投与前の JIA core set による30%改善、50%改善、70%改善はそれぞれ、100%（20/20例）、100%（20/20例）、70.0%（14/20例）であったが、ブラインド期間の6回目投与2週後の時点ではそれぞれ、100%（16/16例）、100%（16/16例）、93.8%（15/16例）となり、トシリズマブの継続投与により JIA core set による70%改善達成症例の割合が上昇し、全身型 JIA の病態が更に改善が認められた。なお、オープン期間及びブラインド期間のトシリズマブ投与群での有害事象による中止例は3例（5.4%）であった。

以上の結果より、本剤8 mg/kg/2週間隔の各投与により高率で全身型 JIA の症状改善が認められ、また安全性も認容の範囲内であることから、本疾患に対するトシリズマブの至適用法・用量を8 mg/kg/2週間隔投与とした。なお、本疾患は全身性に及ぶ炎症症状を呈する重度の疾患であり、疾患活動性の抑制を維持できない場合には致死的なマクロファージ活性化症候群を合併することがあるため、治療に際しては症状の悪化・再燃予防が重要であり、本剤の投与量不足による病態再燃の危険性を最小限に抑制するために投与間隔の短縮は必要であると考えられることから、症状により1週間まで投与間隔を短縮できるとした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定理由

(効能追加時変更箇所 下線部, 削除箇所)

「使用上の注意」（案）	設定根拠
【警告】 1. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症が報告されているあらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 2. 治療開始に際しては、「警告1.」に留意し、副作用発現に注意する必要があること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。 3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。 4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。	1. 海外及び国内臨床試験成績を考慮し記載した。 2.,3.,4. 本剤が発売された後に安易に使用されることを避けるべく、類薬である TNF 阻害剤の記載を参考に設定した。
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ ○関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 ○全身型若年性特発性関節炎 1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 2. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与を中止し、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。	臨床試験成績に基づき、また、類薬である TNF 阻害剤の記載を参考に設定した。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継	

「使用上の注意」（案）	設定根拠
続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。 2. <u>投与間隔を短縮する場合（全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病）</u>：症状改善が不十分であり、かつCRP*を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。 *: C反応性タンパク 3. 希釈方法：<u>本剤は1バイアル（10 mL）にトシリズマブ200 mgを含有する。本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20 mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25 kg以下の場合は50 mL、25 kgを超える場合は100～250 mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。</u> <u><<体重あたりの換算式>></u> $\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL)}}$ 4. 投与方法 (1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。	2. 対象となる適応症が限定されるため記載した。また、投与間隔を短縮するための判断材料として症状以外にCRPを指標としてIL-6作用の抑制効果を確認することが妥当と考えられたため変更した。 3. 含量規格が複数になるため、有効成分の含有量を濃度表記に変更し、抜き取り薬剤量の計算式を追記した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) <u>感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</u> (2) <u>結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</u> (3) <u>易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕</u> (4) <u>腸管憩室のある患者（「重要な副作用」の項参照）</u>	(2),(3),(4) 臨床試験成績を考慮し設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療（エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 (2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。 (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記	(1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状が発現した場合の本剤投与に対する処置を追記した。 (2) Infusion Reaction が発現した場合の本剤投与に対する処置を追記した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、<u>キャッスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。</u> 2) <u>易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。</u>なお、<u>リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。</u> 3) <u>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。</u> (4) 本剤投与により、急性期反応(発熱、CRP 増加等)、<u>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、下記の点に留意すること。治療中はCRPを投与毎に測定すること。</u> 1) <u>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。</u> 2) <u>呼吸器感染（喘鳴、咳嗽、咽頭痛等）のみならず皮膚感染（疼痛、腫脹、発赤、熱感、水疱等）や尿路感染（頻尿、排尿時痛、混濁尿、血尿等）等の自他覚症状も含め、感染症が疑われる症状がある場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。</u> (5)IL-6の作用を抑制することにより、副作用が発現する可能性は否定できないため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察するとともに、下表の頻度を目安に臨床検査の推移に注意すること。	(3).1) 効能効果追加のため記載した。 (3).2) 臨床試験成績及び臨床現場での使用実態を考慮し設定した。 (4) 「感染症状」の記載は、臨床試験成績に基づき追加した。 「CRP を投与毎に測定すること」の記載は、主に投与間隔短縮の指標のためであったが、投与間隔短縮の指標としての CRP の測定は効果不十分及び改善を確認するためであり、必ずしも投与毎に測定する必要はないと判断したため、削除した。 (4).1) 感染症発見の指標としては、白血球、好中球がより適切であるため、今回記載を変更した。 (4).2) 臨床試験成績に基づき設定した。 (5) 既承認のキャッスルマン病においては、臨床試験での使用経験が35例と少数で得られた知見に限られるため、薬理作用上、発現する可能性が否定できない副作用について予防する目的で左表を設定していた。しかし、キャッスルマン病の製造販売後調査及び関節リウマチの臨床試験成績において、検査項目・頻度の必要性を再検討したところ、血小板数、免疫グロブリンは、概ね正常値範囲以内の変動であったことから、特別にモニターする必要なしと判断した。 CRP は、感染症の指標（(4)参照）以外に、投与間隔短縮の際の指標のために左表に記載していたが、投与間隔短縮の指標としての CRP の測定は効果不十分及び改善を確認するためであ

項目	頻度
CRP	投与毎
白血球数（分画を含む）	投与開始1ヵ月間まで：投与毎、
血小板数	以後1ヵ月毎
脂質（総コレステロール、トリグリセリド）	投与開始3ヵ月まで：1ヵ月毎、以後3ヵ月毎
免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）	3ヵ月毎

「使用上の注意」（案）	設定根拠
(5) <u>結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に対する十分な問診、胸部 X 線検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。また、結核の活動性が確認された場合には、結核の治療を優先すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに担当医師に相談するよう説明すること。</u> (6) <u>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。</u> (7) <u>因果関係は確立していないが、非感染性が疑われる胸膜炎が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別すること。非感染性が疑われた場合には、ステロイド療法等の処置を考慮すること。</u> (8) <u>総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、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。</u> (9) <u>肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミラーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。</u>	り、必ずしも投与毎に測定する必要はないと判断したため、削除し、＜用法・用量に関連する使用上の注意 2. 投与間隔の短縮＞のみの記載とした。 なお、白血球数（好中球数を含む）は【警告】他にて、脂質は本項 (8) にて、注意喚起を行っている。 (5) 臨床試験成績及び類薬の添付文書を参考し設定した。 (6) 予防接種に関する各種ガイドライン及び本剤の免疫応答に対する影響が不明であるため設定した。 (7) 本剤の治療においては感染症の管理が重要である一方、原疾患の進行に伴い発現する胸膜炎と感染症との鑑別が、その治療を行う上で重要なために設定した。 (8) 関節リウマチでは発現率の高い有害事象であり、脂質関連の臨床検査平均値は基準値上限付近の値を投与開始約3カ月までに上がり止り長期間持続していることから、その3カ月後を目安として、必要に応じて継続的な観察が必要と考え設定した。 (9) 海外臨床試験の DMARD 併用群において、国内より重症度が高いトランスアミラーゼ値上昇の頻度が高かった。また、国内では DMARD 併用による安全性を確認した臨床試験が無いことから、市販後に DMARD を併用した場合に海外と同様のトランスアミナーゼ値上昇が生じる可能性を考慮し設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
<u>(10) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合</u> 本剤を休薬・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。 <u>(11) 臨床試験において心障害が認められていることから、本剤での治療に際しては、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。</u>	(10) 全身型若年性特発性関節炎においても、本剤投与中は血中IL-6が高値に維持されることが確認されており、本剤の血中からの消失に伴い、IL-6の作用が過剰に発現する可能性があるため設定した。 (11) キャッスルマン病の臨床試験において、日内変動の範囲でQT延長が認められた症例があったが、臨床試験症例数が35例と少数のため本剤によるQT延長の発現の可能性への懸念について、完全に否定はできないことから左記を設定していた。その後、関節リウマチ等の国内申請データ、キャッスルマン病の製造販売後調査結果及び海外臨床試験成績における心電図所見の検討の結果、臨床上問題となる異常が認められなかったことから必要に応じて検査を実施することとした。なお、心疾患を合併している患者のデータは十分には蓄積されていないことを考慮し、心疾患合併例は定期的に心電図検査を実施することとした。
3. 副作用 キャッスルマン病の承認時までの調査35例中、33例（94.3%） 460件に副作用が認められた、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎の効能追加時までの調査各々601例、19例、128例、計783例において副作用は751例（95.9%）に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎31423件（88.654.0%）、コレステロール増加293件（37.4%）、LDL 増加149件（19.0%）トリグリセリド増加126件（16.1%）、ALT（GPT）増加119件（15.2%）、発疹17件（48.6%）、腹痛11件（31.4%）、そう痒症10件（28.6%）、好中球減少9件（25.7%）、頭痛8件（22.9%）、倦怠感8件（22.9%）、咽喉頭疼痛7件（20.0%）、下痢7件（20.0%）、TAT 上昇7件（20.0%）、トリグリセリド上昇7件（20.0%）等であった。（承認時効能追加時） (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシーショック（頻度不明^{注3)}）、アナフィラキシー様症状(0.5%)：血圧低下、呼吸困難、	3.副作用 キャッスルマン病（承認時）、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎に対する臨床試験成績（効能追加時）に基づき記載した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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、エピネフリン、副腎皮質ステ ロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処 置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を 十分に観察すること。また、投与終了後も症状のな いことを確認すること。 2) 感染症：<u>（肺炎（7.8%）、帯状疱疹（6.4%）、蜂巣 炎・感染性胃腸炎（各3.3%）、感染性関節炎 （1.0%）、敗血症（0.4%）、まれに非結核性抗酸菌 症（0.4%）、結核（0.3%）、ニューモシスティスジロ ヴェシ肺炎（0.1%）等）（頻度不明）</u>の日和見感 染を含む重篤な感染症があらわれることがあり、致 命的な経過をたどることがある。またウイルス感染 症が悪化したとの報告があるので本剤投与後は、患 者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合 には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 3) <u>腸管穿孔（頻度不明^{注3)}）</u>：腸管穿孔が報告されて いる。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状 （腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に 至る、あるいは穿孔の発見が遅れる可能性があるた め、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等 の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を 行うこと。 4) <u>好中球減少（7.0%）</u>：一過性の好中球減少があらわ れるが、まれにグレード3以上で継続した好中球減 少が報告されているため、観察を十分に行い、異常 が認められた場合には投与を中止するなどの適切な 処置を行うこと。 5) <u>心不全（頻度不明^{注4)}）</u>：心不全の報告があるの で、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた 場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこ と。 <u>注3) 海外臨床試験での発現のため頻度不明。</u> <u>注4) 承認適応症外での発現のため頻度不明。</u> (2) その他の副作用 最終頁に示す。	3.(1) 2)発現頻度の高い重篤な感 染及び医学的に重要と考えられ る重篤な感染症について、発現 頻度とともに記載した。 3.(1) 3), 4)国内外の臨床試験成績 から、注意喚起が必要であると 考えられたため設定した。
4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の 状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療 上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ 投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全 性は確立されていない。また、カニクイザルにお いて本剤は胎盤関門を通過することが報告されてい	

「使用上の注意」（案）	設定根拠
る。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]	
6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，又は乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。	全身型若年性特発性関節炎及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の臨床試験において使用経験のある幼児及び小児を削除した。
7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。[本剤はポリソルベートを含有しているので，泡立ちやすい。] 2) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い，皮下・筋肉内には投与しないこと。 2) 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。 3) 他の注射剤，輸液等と混合しないこと。	
8. その他の注意 (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（<u>国内臨床試験・疾患別，関節リウマチ：601例中20例（3.3%），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%），全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）</u>〔以上，効能追加時〕，<u>キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）</u>〔承認時〕）。 (2) <u>海外の関節リウマチを対象とした臨床試験において，トランスアミラーゼ値上昇が一過性に認められており，基準値の3倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は，DMARD 併用療法：本剤8 mg/kg+DMARD 群 103/1582例（6.5%），プラセボ+DMARD 群 18/1170例（1.5%），単剤療法：本剤8 mg/kg 群 6/288例（2.1%），MTX 単剤群14/284例（4.9%）だった。なお，これらの異常は肝炎や肝不全に伴うものではなかった。</u> (3) 本剤の臨床試験は，国内では2.9年（長期投与試験の投与期間0.1～8.1年の中央値）まで，海外では1.1年（同様に0.1～2.8年の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 (4) 本剤と他の抗リウマチ薬との併用について，有効性及び安全性は確立されていない。 (5) ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において，IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告さ	(1) 関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の臨床試験成績を追加記載した。 (2) 海外臨床試験の DMARD 併用群において，国内より重症度が高いトランスアミラーゼ値上昇の頻度が高かったため記載した。 (3) 本剤が長期投与される可能性があるため，臨床試験成績の長期投与実績を記載した。 (4) 本剤が他の抗リウマチ薬と併用される可能性があるため，記載した。 (5) 新たな <i>in vitro</i> 試験及び関節リウマチ患者の臨床成績に基づ

「使用上の注意」（案）	設定根拠
れている^{1)~3)}ことから、<u>本薬は IL-6 のシグナル伝達を阻害することから、本剤投与による CYP 活性への影響は否定できない。</u>ヒト肝細胞に <u>IL-6 をトシリズマブ共存下添加し、CYPs の発現を検討したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった⁴⁾。</u>更に、炎症反応を有する患者では <u>IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの示唆もある^{5),6)}。</u>このため、<u>IL-6 シグナル伝達阻害作用を有する本剤を投与することにより、過剰な IL-6 の生理活性が抑制され CYPs 発現量が正常化し、炎症反応の陰性化とともに併用薬の効果が減弱する可能性がある。</u>実際に、<u>CRP>1.5mg/dL の関節リウマチ患者を対象とし、肝薬物代謝酵素発現量の変動を検討した臨床試験成績でも本剤投与による CRP の正常化に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加した。</u>このことから、<u>IL-6 シグナル伝達阻害作用を有する本剤を投与することにより、過剰な IL-6 の生理活性によって発現が抑制されていた CYPs 発現量が正常化するため、炎症反応の陰性化とともに併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。</u> (6) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁷⁾。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。 (7) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。	き追加記載した。 (7) がん原性試験を実施していないため記載した。

(2) その他の副作用

以下次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

項目名	5%以上	1%～5%未満	0.5%～1%未満
抵抗機構	<u>ヘルペスウイルス感染</u>	<u>インフルエンザ、カンジダ症</u>	<u>耳下腺炎、創傷感染</u>
呼吸器	<u>上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（88.1%）、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎</u>	<u>鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑</u>	<u>胸膜炎、気管支拡張症、鼻閉、鼻出血、喀血、喘息、咽頭不快感</u>
代謝	<u>コレステロール増加（37.4%）、トリグリセリド増加、LDL 増加、HDL 増加、LDH 増加</u>	<u>高脂血症、高コレステロール血症、血中尿酸増加、CK（CPK）増加、総蛋白減少、血中カリウム減少</u>	<u>血糖増加、糖尿病増悪、血中リン増加・減少、血清フェリチン減少、血中カルシウム減少</u>
肝臓	<u>ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加</u>	<u>脂肪肝、ビリルビン増加、ALP 増加</u>	<u>肝機能異常、胆石症</u>

項目名	5%以上	1%～5%未満	0.5%～1%未満
循環器	高血圧，血圧上昇	T波逆転・振幅減少，動悸， 血圧低下	上室性・心室性期外収縮， ST部分上昇・下降，T波 振幅増加
血液・ 凝固	白血球数減少	リンパ節炎，貧血，リンパ球 数減少，血小板数減少，フィ ブリノゲン減少，好酸球数増 加，白血球数増加，フィブリ ン分解産物〔FDP，Dダイマ ー〕増加，ヘマトクリット減 少，ヘモグロビン減少	リンパ節腫脹，TAT増 加，好中球数増加，赤血球 数減少
消化器	胃腸炎，口内炎，下 痢，腹痛，便秘	悪心，嘔吐，胃部不快感，胃 炎，口唇炎，腸炎，胃・腸ポ リープ，逆流性食道炎 歯周病，齲歯，歯肉炎，歯痛	腹部膨満，痔核，消化不 良，口渇，舌炎，食欲不 振，胃潰瘍 歯根膜感染
精神神 経	頭痛	浮動性めまい，感覚減退，不 眠症	末梢性ニューロパシー
耳		中耳炎，眩暈	突発難聴，外耳炎，耳不快 感，耳鳴
眼	結膜炎	麦粒腫，霰粒腫，眼乾燥，結 膜出血	白内障，硝子体浮遊物，眼 瞼炎，網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹，痒疹，丘 疹等〕，白癬，そう痒 症，皮膚感染，爪感染	膿瘍，蕁麻疹，皮膚潰瘍，嵌 入爪，皮下出血，ざ瘡，角化 症，皮膚乾燥，水疱	皮膚囊腫
筋・ 骨格		背部痛，筋痛〔筋痛，肩こ り〕，関節痛，四肢痛，骨粗 鬆症，骨密度減少	頸部痛，若年性関節炎の増 悪
泌尿器	膀胱炎	尿路感染，腎結石，BUN増 加，尿中赤血球陽性，尿糖， 尿蛋白，NAG増加	頻尿，腎盂腎炎，尿中白血 球陽性
生殖器		膣感染	性器出血，子宮頸管ポリー プ
その他		発熱，浮腫，倦怠感，悪寒， 胸痛，胸部不快感，ほてり， 季節性アレルギー，アレルギー 一性鼻炎，免疫グロブリンG 減少，抗核抗体陽性 ^{注5)}	血栓性静脈炎，潮紅，CRP 増加，DNA抗体陽性 ^{注5)} ， リウマチ因子陽性，体重増 加

注5)：関節リウマチ第Ⅲ相2試験での DNA 抗体の推移は，217例において陰性化10例（4.6%），陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例（11.1%），陽性化18例（8.3%）である。