

アクテムラ皮下注162mg シリンジ及び
アクテムラ皮下注162mg オートインジェクター
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の
営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

**アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI
(トシリズマブ (遺伝子組換え))
[関節リウマチ]**

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

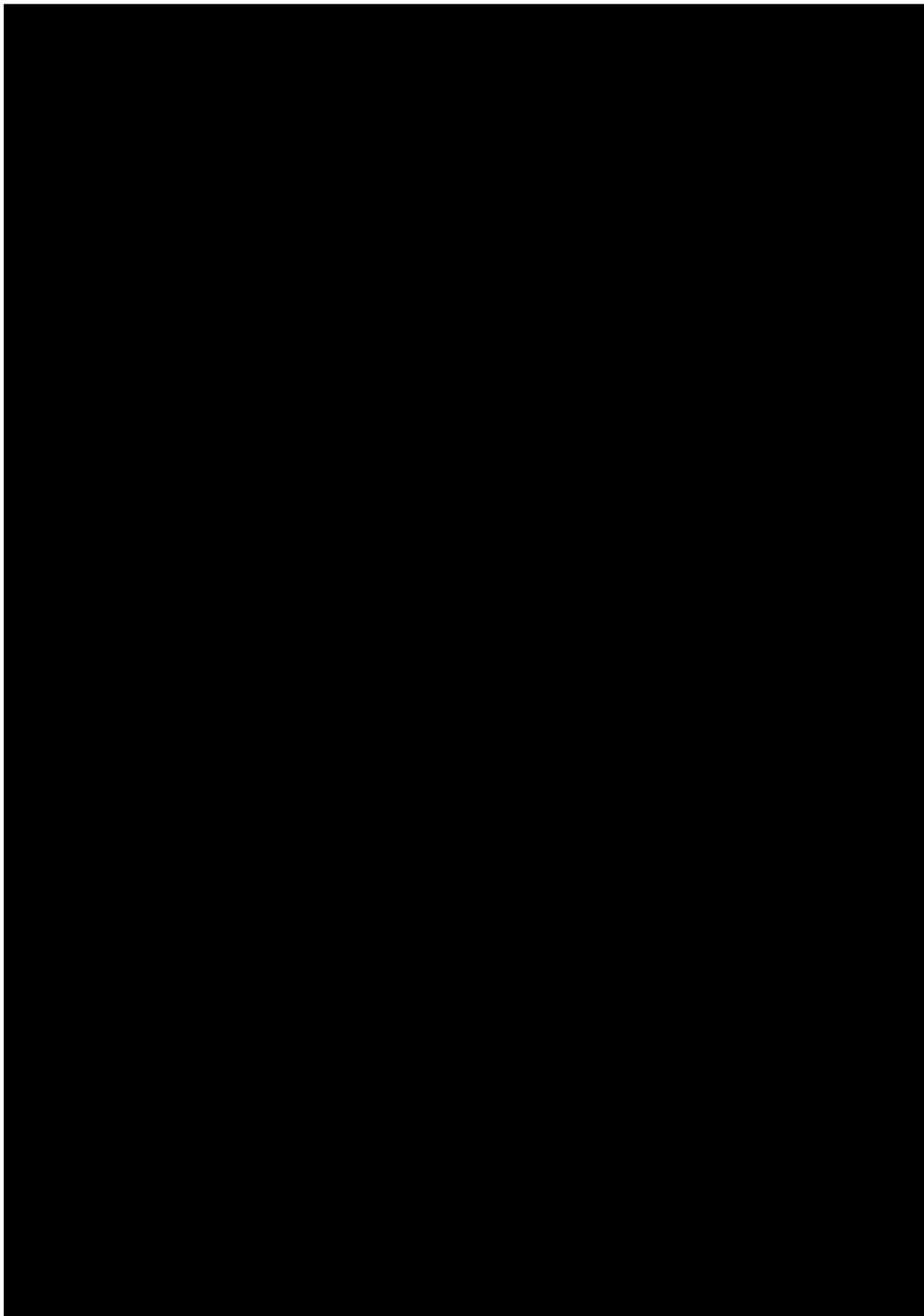
1.4 特許状況

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.4 特許状況	3

1.4 特許状況



アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI
(トシリズマブ (遺伝子組換え))
[関節リウマチ]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 アクテムラの皮下注用製剤の開発の経緯	3
1.5.3 品質に関する概略	6
1.5.4 非臨床に関する概略	6
1.5.5 臨床開発の経緯	6
1.5.5.1 国内での臨床開発の経緯及び治験相談の内容	6
1.5.5.2 海外での臨床開発の経緯	7
1.5.6 本剤の有用性	7
1.5.7 まとめ	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

トシリズマブは、IgG1サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン6 (IL-6) レセプターモノクローナル抗体であり、マウスで作成された抗ヒト IL-6レセプターモノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて産生された。IL-6は、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多など、非常に多様な生理作用を有し、また、関節リウマチ (RA) 、キャッスルマン病、クローン病、多発性骨髄腫等、多くの疾患の病態に深く関わっていることが明らかになってきた (1.13.1-3 RA/JIA 承認時資料概要 1.5.1参照)。トシリズマブは、IL-6の生物学的作用を阻害することによりその薬効を示すことが期待され、IL-6が関与する疾患に対する治療薬として開発が進められてきた。本邦ではアクテムラ点滴静注用の効能・効果として、「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の改善」が承認されており、現在まで、推定で20,000例を超える患者に使用されている。

また、海外においては2009年1月に欧州、2010年1月に米国で RA の治療薬として承認され、その後、全身型若年性特発性関節炎の治療薬としても承認を取得している。

1.5.2 アクテムラの皮下注用製剤の開発の経緯

上述の通り、トシリズマブはヒト化抗ヒト IL-6レセプターモノクローナル抗体であり、IL-6と IL-6レセプターの結合を競合的に阻害し、IL-6の生物学的作用を抑制する唯一の薬剤である。現在承認を得ているトシリズマブの投与経路は点滴静脈内投与 (8 mg/kg として100~250 mLの生理的食塩水に加え希釈し1時間程度で投与) であることから、投与時の利便性に関して次のような課題があり、本来はトシリズマブを選択することで RA の症状の改善が得られる患者であってもトシリズマブを選択できない場合があると考えられる。課題の一つ目は医療機関側の設備、体制の課題であり、具体的には点滴投与には適切な処置室及び医療従事者の確保が必要であることが挙げられる。このことにより、近隣の医療機関側の設備や体制が整っていないため、遠方の医療機関への通院を余儀なくされる患者も少なくない。二つ目は患者に対する拘束時間の問題であり、特に RA 発症の多い40~50歳の女性は働き盛りであることから時間的な制約は課題である。トシリズマブの投与経路に皮下投与の選択肢を増やすことで、点滴投与に必要なリソースが軽減され、患者のニーズに合う時間及び医療機関での投与が可能となる。また、投与時間の大幅な短縮により患者の拘束時間が短縮される。したがって、皮下投与の開発は利便性向上に貢献できるだけでなく、今まで選択肢としてトシリズマブを選択できなかった患者に対し治療の機会を提供する観点からもメリットは大きい。

そこで、RA 患者の治療の選択肢を広げるため、皮下投与が可能なたシリズマブの高濃度製剤 (180 mg/mL) を開発した。皮下投与製剤は投与における調製を不要とし、人為的な投与量調整ミス及び滅菌性の確保等の安全性上のリスク軽減と利便性向上のため、あらかじめ高濃度製剤0.9 mLをシリンジに封入したプレフィルドシリンジ製剤 (以下、PFS 製剤) とした。PFS 製剤とすることで、患者が在宅での自己投与を希望する場合でも、安全に自己投与が可能となると考えた。また、一部の RA 患者のように手の動きや力に制限のある患者でも、自己投与を簡便かつ安全に実施できるよう、RA に対する皮下投与の治療薬として本邦で初めて、■■■■の■■■■を使って投与を行う皮下投与用のオートインジェクター製剤 (以下、AI 製剤) も併せて開発した。

国内で実施した臨床試験において、RA 患者を対象とした皮下投与製剤の用法・用量の妥当性を検討した。また、RA の症状・徴候における点滴静脈内投与との非劣性及び身体機能改善効果が確認され、更に、関節破壊進展の指標となるマーカーの推移から既承認の点滴静注用製剤と同様の関節破壊の進展防止効果を有することが示唆された。また、得られた安全性プロフ

ァイルは皮下投与製剤自体に関連する投与部位反応を除き、既承認の点滴静注用製剤と大きな差を認めず、忍容性は良好であった。更に、PFS /AI 製剤の患者による自己投与を実施した結果、有効性、安全性ともに自己投与による影響はないことを確認した。

そこで今回、アクテムラの RA の適応について、162 mg/0.9 mL の PFS 製剤又は AI 製剤を2週間隔で皮下投与する、新投与経路の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

アクテムラ皮下注に係る開発の経緯図を [図 1.5.2-1](#) に示す。

図 1.5.2-1 アケテムラ皮下注の開発の経緯図

試験項目		国内	海外
品質	製造, 物性及び規格		○
	安定性	原薬	○
		製剤	
非臨床	薬物動態試験	○	
	毒性試験		○
	薬物動態/定量法バリデーション	○	
臨床	第 I / II 相試験 (MRA227JP)	○	
	第 III 相試験 (MRA229JP)	○	
	第 I 相試験 (BP22065)		△
	第 I 相試験 (NP22623)		△
	第 I 相試験 (NP25539)		△
	第 III 相試験 (WA22762)		△
第 III 相試験 (NA25220)		△	

○：評価資料, △：参考資料

1.5.3 品質に関する概略

トシリズマブ原薬は、組換え DNA 技術により CHO 細胞を用いて産生された細胞培養医薬品であり、本有効成分を含む製剤はアクテムラ点滴静注用80 mg, 同200 mg, 同400 mg として既に承認され、販売されている。今般、皮下注製剤用に、[] の [] の [] や製造方法の変更等を行った。

アクテムラ皮下注162 mg シリンジ及び同オートインジェクターは、患者及び医療従事者の利便性を向上させた製剤であり、トシリズマブ原薬を融解し、ろ過及び無菌充てん工程を経て製造され最終製品化し市販される。

1.5.4 非臨床に関する概略

トシリズマブの薬理活性、薬物動態、安全性については、これまで主にカニクイザルを用いて実施した試験成績により明らかにされており、既に前回までの承認時に提出済みである。

今回、本薬の皮下投与製剤の承認申請を行うにあたり、[] について治験相談（1.13.2 [] , 20[] 年[] 月[] 日実施）を実施した。その相談結果に基づき、[]

[] として。

1.5.5 臨床開発の経緯

1.5.5.1 国内での臨床開発の経緯及び治験相談の内容

本申請のために国内で実施した臨床試験の概略、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）への治験相談の内容の概要を以下に示す。

(1) 関節リウマチ患者を対象とした皮下投与による第 I / II 相試験

（MRA227JP, 実施期間：20[] 年[] 月～20[] 年[] 月, 評価資料, 資料番号：5.3.5.1-1）

本試験（MRA227JP）は、1剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、DMARDs）に効果不十分な RA 患者を対象とした非盲検・個体間用量漸増第 I / II 相臨床試験である。RA 患者を対象に MRA 皮下投与時の安全性、薬物動態、CRP を指標にした IL-6 シグナル伝達阻害に関する薬力学及び有効性について検討した。81 mg/2週群及び162 mg/2週群は、それぞれ本剤81 mg 及び162 mg を単回投与し、投与3週後までの安全性、薬物動態及び注射時の疼痛を評価した（第 I 期）。その後、同一投与量を2週間隔で3回反復投与し、反復投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討した。（第 II 期）。そして更に6カ月間反復投与し、安全性、有効性及び薬物動態を検討した（第 III 期）。162 mg/週群は第 II 期から開始し本剤162 mg を1週間隔で3回反復投与し、安全性、薬物動態及び有効性を検討し（第 II 期）、更に同一の用法・用量で6カ月間反復投与した（第 III 期）。

(2) 治験相談（医薬品第 II 相試験終了後相談）

（[] : 資料番号：1.13.2）

MRA227JP の中間解析の結果から、既承認のアクテムラ点滴静注用と同等の有効性及び安全性を示す皮下投与での臨床推奨用量（162 mg/2週）を推察できたと考えられたことから、第 III 相試験のデザイン及び申請データパッケージの適切性について相談を行い、以下の合意及び助言を得た。

1) 第 III 相試験のデザイン

第 III 相試験を国内第 I / II 臨床試験の中間解析結果から、臨床推奨用量を162 mg/2週とすることは妥当と判断すると合意を得た。

第 III 相試験では、本剤162 mg/2週の皮下投与群とアクテムラ点滴静注用の8 mg/kg/4週の点滴

静注群の2群での二重盲検並行群間比較試験（ダブルダミー法）を実施し、点滴静注群に対する皮下投与群の非劣性を ACR 基準20%改善頻度の差を非劣性マージン18%として検証することについて受け入れ可能であることの合意を得た。しかしながら、点滴静注群と皮下投与群の同等性については、ブラインド期間のみではなく、オープン期間へ移行した際の薬物動態及び副次評価項目を比較し総合的に判断することが適切である旨の助言を得た。

また、RA に対するアクテムラ点滴静注用の承認申請時には、症状の改善効果に加えて関節破壊抑制効果を証明し、効能・効果として「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を取得しているが、皮下投与の承認においては同等のトラフ濃度持続率を示す用法・用量を見いだし、抗リウマチ効果（症状の改善を主要評価項目とする）において非劣性を証明することで、同じ効能・効果を取得可能とする旨の合意を得た。

2) 申請データパッケージの適切性

皮下投与製剤の臨床申請データパッケージとして、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の2試験を評価資料とし、海外臨床試験を参考資料とする構成は適切であるとの助言を得た。

以上の相談結果を踏まえて、申請者は第Ⅲ相試験を立案した。

(3) 関節リウマチ患者を対象とした皮下投与による第Ⅲ相試験

(MRA229JP, 実施期間：20■■年■■月～実施中, 評価資料, 資料番号：5.3.5.1-2～4)

MRA229JP は1剤以上の DMARDs に効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験であり、24週間のブラインド期間と、84週間のオープン期間で構成されている。

ブラインド期間は、二重盲検ダブルダミー、並行群間比較試験である。MRA 8 mg/kg/4週で点滴静脈内投与する MRA-IV 群を対照群とし、MRA 162 mg/2週で皮下投与する MRA-SC 群の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。主要評価項目は初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度とし、非劣性（非劣性マージン18%）を検証した。

オープン期間では、MRA-SC 群、MRA-IV 群を問わず、ブラインド期間の24週間の観察を終了後、本剤を162 mg/2週で84週間皮下投与し、長期皮下投与時の有効性及び安全性を検討している。オープン期間には、患者の臨床症状や臨床検査値の推移に応じて、投与間隔の短縮及び延長を可能とし、その際の有効性及び安全性を検討中である。更に、別途自己投与実施に関する同意を取得した患者に、PFS 製剤又は AI 製剤を用いて自己投与を実施し、自己投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討中である。

有効性の主要評価項目は、「抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準」及び「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で推奨された評価項目である ACR 基準20%改善頻度を採用した。

1.5.5.2 海外での臨床開発の経緯

ロシュ社が皮下投与の開発のため海外で実施した臨床試験については、[図 1.5.2-1](#)中に示した。欧米では2012年12月にロシュ社にて本剤の申請を行った。

1.5.6 本剤の有用性

本剤の有用性を以下に記載した。

- (1) 本剤は関節リウマチ症状の改善及び身体機能改善効果が確認され、関節破壊の進展抑制効果も示唆された。

トシリズマブは点滴静注用製剤にてメトトレキサート（以下、MTX）に効果不十分な RA 患者を対象に実施された第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（MRA213JP）において、MTX に比較して有意な関節リウマチ症状の改善を示した。また、既存の DMARDs あるいは免疫抑制剤に効果不十分な RA 患者に対して実施された第Ⅲ相無作為割付並行群間比較試験（MRA012JP）

において、既存 DMARDs 治療群に比較して、骨・関節破壊の進行抑制効果が明らかとなっている。これらと同様な結果は、海外臨床試験によっても示されている。更に、本邦での実臨床においても全例調査を終了し、その調査結果においてもアクテムラは高い有効性を示すとともに、安全性のプロファイルが再確認されたことで臨床上の重要性が確固たるものになりつつある。

MRA229JP において、MRA 162 mg/2週 of 皮下投与は初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度において点滴静脈内投与に対する非劣性が検証され、ACR 基準20%、50%及び70%改善頻度及び DAS28（関節リウマチの活動性を評価する指標）も静脈内投与と同様に推移し、高い症状・徴候の改善効果が認められた。また、患者の日常生活動作を JHAQ（日本語版患者による日常生活動作の評価）により評価したところ、点滴静脈内投与と同様の身体機能の改善を示した。更に、関節破壊の進展と関連があると考えられている MMP-3（マトリックスメタロプロテアーゼ3）も点滴静脈内投与と同様の改善を認めたこと、及び血清中 MRA トラフ濃度も同様の推移を示したことから、関節の構造的損傷の防止効果も同程度であることが示唆された。

点滴静脈内投与から皮下注投与の切り替えによっても、ACR 基準改善頻度及び DAS28を指標とした RA 症状の改善効果は維持され、効果の減弱は認めなかった。また、長期皮下投与における検討を行った際にも RA 症状の改善効果は持続され、DAS28及び SDAI（simplified disease activity index）を用いた寛解達成率は経時的に上昇した。

これらのことより、本剤は静脈内投与と同様の高い有効性を示すことが示唆された。

- (2) 皮下投与経路の追加により利便性が高まるだけでなく、患者に新たな治療の選択肢を提供できる

本邦で承認されている IL-6の生物学的作用を阻害する薬剤は現在のところトシリズマブのみであるが、その投与経路は点滴静脈内投与のみである。

皮下注製剤での治療を可能とすることで、点滴静注用製剤と比較として必要医療資源（ナース、ベッド、前処理）の縮小が可能である。また、点滴設備のない医療機関においても、トシリズマブの投与が可能となる。更に、短時間で投与が終了するため、患者の医療機関での拘束時間の短縮に繋がる。そのため、時間的制約及び地域的制約からトシリズマブを選択できない患者に対してもトシリズマブによる治療が可能となる。また、近隣にトシリズマブの点滴静注可能な医療機関がなく、遠方への通院を余儀なくされている患者に対しても、近医での投与が可能となることで利便性の向上に貢献できる。このような点滴静注用製剤から皮下注用製剤への切り替えが必要な患者においても、安全性に問題がないことが確認されている。トシリズマブによる治療を皮下注用製剤にて新規に開始する場合のみならず、点滴静注用製剤から皮下注用製剤への切り替えでも対応可能なことは治療の選択肢を増やすという観点で大きなベネフィットを提供できるものと考えられる。

更には、臨床試験にて自己投与を実施し、医療従事者による投与と比較して自己投与時の有効性及び安全性に大きな差がないことが示された。本剤は PFS/AI 製剤であることから在宅による自己投与を安全かつ簡便に実施できる。自己投与が可能になることで、患者は薬剤投与の間隔に応じた来院は不要となり、症状の診察と安全性の確認のための来院のみで済むようになり、通院にかかる負担が軽減される。

MRA229JP に参加した医療機関及び自己投与を実施した患者に対して行った利便性に関するアンケートの結果から、医療機関のみならず患者にとっても点滴静脈内投与と比較して皮下投与の利便性が高いことが確認された。（「2.7.6.10.3 PFS 製剤及び AI 製剤に関するアンケート結果」参照）

1.5.7 まとめ

本邦において、関節リウマチの適応を持つ生物学的製剤は6剤が承認されているが、IL-6作用を阻害する薬剤はトシリズマブである。トシリズマブは、静注用製剤において、DMARDs

に効果不十分な患者から TNF 阻害剤に効果不十分な患者まで幅広い層に対して、DMARDs を併用しない場合でも高い効果を示すこと、長期にわたり効果が持続し薬剤の継続率が高いこと、などの特長を示しており、これらの特長に加え利便性が高まる本剤の臨床上的存在意義は大きい。

本申請は、既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対する承認を取得している点滴静脈内投与に加え、皮下注用製剤を新投与経路医薬品として申請するものである。本剤は従来の点滴静注用製剤の有用性に加え、患者及び医療従事者の利便性を向上させることができる有用な薬剤と考えられ、既存の点滴静注製剤に加え新たな治療の選択肢の提供を可能とする。有効性の点では本剤は点滴静脈内投与に対する非劣性が示され、MTX を含む DMARDs を併用することなく、高い有効性を示すことが検証された。本剤の安全性プロファイルは、投与部位反応を除き点滴静注用製剤と比較して、新たな臨床上的問題はみられなかった。

したがって、点滴静注用製剤と同様に既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に、本剤の皮下投与は、ベネフィットがリスクを上回るとともに利便性の大きな向上に寄与できると判断し、今般の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

アクテムラ皮下注162mg シリンジ・AI
(トシリズマブ (遺伝子組換え))
[関節リウマチ]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における承認状況.....	3
1.6.2 米国及びEUの添付文書の概要.....	4
1.6.3 米国における添付文書.....	21
1.6.4 EUにおける添付文書.....	53
1.6.5 企業中核データシート（CDS）	78

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

トシリズマブ製剤は、点滴静注用製剤が関節リウマチの治療薬として、米国においては2010年1月8日、EUでは中央審査方式により2009年1月16日に承認された。

2012年12月現在において、点滴静注用製剤は米国、EUをはじめ世界100以上の国で承認されており、また、その他の効能では全身型若年性特発性関節炎の治療薬として米国では2011年4月15日、EUで2011年8月1日にそれぞれ承認されている。

なお、本申請製剤である皮下注用製剤は海外においてそれぞれ、EMA/FDA に対し2012年12月に承認申請されている。

表 1.6.1-1 主要国におけるトシリズマブ製剤承認状況

国名 販売名 剤型・含量	承認内容（効能・効果及び承認年月日）	
米国 ACTEMRA [バイアル] ・80 mg/4 mL ・200 mg/10 mL ・400 mg/20 mL	【効能・効果】 1種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が効果不十分であった中等度・重度の活動性関節リウマチ成人患者の治療を適応とする。	2010年1月8日 2012年10月11日* （*TNF 阻害薬療法を DMARDs に変更）
	【臨床成績】 関節リウマチに伴う関節の構造的損傷の防止と遅延，身体機能の改善	2011年1月4日** （**臨床成績の結果追加）
	【効能・効果】 2歳以上の患者における活動性を有する全身型若年性特発性関節炎の治療を適応とする。	2011年4月15日
EU（中央審査方式） RoActemra [バイアル] ・80 mg/4 mL ・200 mg/10 mL ・400 mg/20 mL	【効能・効果】 RoActemra [メトトレキサート（MTX）と併用] は、1種類以上の DMARDs 又は TNF 阻害薬による前治療が効果不十分であったか忍容性が不良であった中等度・重度の活動性関節リウマチ（RA）成人患者の治療を適応とする。また、これらの患者では、RoActemra を単剤療法として使用することも可能である（MTX に対する忍容性が不良である場合、又は MTX の継続投与が不適である場合）。RoActemra をメトトレキサートと併用したところ、X 線スコアを指標とする関節破壊の進展率が低下し、身体機能が改善した。	2009年1月16日 2010年6月4日*** （***関節破壊の抑制と身体機能の改善）
	【効能・効果】 RoActemra は、NSAIDs 及び全身副腎皮質ステロイド薬による前治療が効果不十分であった2歳以上の患者における活動性を有する全身型若年性特発性関節炎（sJIA）の治療を適応とする。RoActemra は、単剤療法として使用することも（MTX に対する忍容性が不良である場合、又は MTX の投与が不適である場合）、MTX と併用することもできる。	2011年8月1日

1.6.2 米国及びEUの添付文書の概要

点滴静注用製剤の米国添付文書（2012年10月改訂）の概要を表 1.6.2-1に、EU における添付文書（2012年8月改訂）の概要を表 1.6.2-2に示し、それぞれの原文を1.6.3, 1.6.4に添付する。また、企業中核データシート（CDS）を1.6.5に添付する。

表 1.6.2-1 米国における添付文書の概要

販売名	ACTEMRA							
剤型・ 含量	剤型：バイアル 含量：80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL, 400 mg /20 mL							
効能・ 効果	<p><関節リウマチ> 1種類以上の DMARDs が効果不十分であった中等度・重度の活動性関節リウマチ成人患者の治療を適応とする。</p> <p><全身型若年性特発性関節炎> 2歳以上の患者における活動性を有する全身型若年性特発性関節炎の治療を適応とする。</p>							
用法・ 用量	<p><関節リウマチ> 単剤療法として使用することも、メトトレキサートやその他の DMARDs と併用することもできる。成人患者に60分かけて単剤点滴静注する場合の推奨用量は4 mg/kg であり、臨床的反応に基づいて8 mg/kg に増量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 特定の用量相関的な臨床検査値変化（肝酵素増加，好中球減少症，血小板減少症など）を管理するには，8 mg/kg から4 mg/kg に減量することが推奨される [「用法・用量」，「警告及び使用上の注意」，及び「副作用」を参照]。 RA 患者では，注入1回あたり800 mg を超える用量は推奨されない [「臨床薬理」を参照]。 <p><全身型若年性特発性関節炎> 単剤療法として使用することも，メトトレキサートと併用することもできる。sJIA 患者に2週間隔で60分かけて単剤点滴静注する場合の推奨用量は次のとおりである。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th colspan="2">sJIA 患者の推奨用量（2週間隔投与）</th> </tr> <tr> <td>体重30 kg 未満の患者</td> <td>12 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>体重30 kg 以上の患者</td> <td>8 mg/kg</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> 体重は変動する可能性があるため，1回の来院の体重測定のみに基づいて用量を変更すべきではない。 用量相関的な臨床検査値異常（肝酵素増加，好中球減少症，血小板減少症など）の管理のため，投与の中断が必要となる場合がある [「用法・用量」を参照]。 <p>用法・用量の変更 重篤な感染症があらわれた場合は，その感染症がコントロールされるまで ACTEMRA の投与を中断すること。</p> <p>関節リウマチ</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">肝酵素異常 [「警告及び使用上の注意」を参照] :</td> </tr> </table>	sJIA 患者の推奨用量（2週間隔投与）		体重30 kg 未満の患者	12 mg/kg	体重30 kg 以上の患者	8 mg/kg	肝酵素異常 [「警告及び使用上の注意」を参照] :
sJIA 患者の推奨用量（2週間隔投与）								
体重30 kg 未満の患者	12 mg/kg							
体重30 kg 以上の患者	8 mg/kg							
肝酵素異常 [「警告及び使用上の注意」を参照] :								

臨床検査値	推奨
正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下	必要に応じ、併用している DMARDs の用量を調節する。 この範囲の高値が持続する場合、ACTEMRA の用量を4 mg/kg に減量するか、ALT 又は AST が正常値に復するまで ACTEMRA の投与を中断する。
正常上限値の3倍を超え、正常上限値の5倍以下（再検査により確認）	正常上限値の3倍を下回るまで ACTEMRA の投与を中断し、上記の「正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下」の推奨に従う。 正常上限値の3倍を超える状態が持続した場合は、ACTEMRA を中止する。
正常上限値の5倍を超える	ACTEMRA を中止する。
絶対好中球数（ANC）減少 [「警告及び使用上の注意」を参照]：	
臨床検査値 (1 mm ³ あたりの血球数)	推奨
ANC が1000を超える	用量を維持して投与を継続する。
ANC が 500 ～ 1000	ACTEMRA の投与を中断する。 ANC が1000/mm ³ を上回った段階で、4 mg/kg の用量で投与を再開し、臨床的に妥当と判断されれば8 mg/kg に増量する。
ANC が500未満	ACTEMRA を中止する。
血小板数減少 [「警告及び使用上の注意」を参照]：	
臨床検査値 (1 mm ³ あたりの血球数)	推奨
50,000～100,000	ACTEMRA の投与を中断する。 血小板数が100,000/mm ³ を上回った段階で、4 mg/kg の用量で投与を再開し、臨床的に妥当と判断されれば8 mg/kg に増量する。
50,000未満	ACTEMRA を中止する。
<p>全身型若年性特発性関節炎：</p> <p>sJIA 集団では ACTEMRA の減量についての検討が行われていない。sJIA 患者において、上記の RA 患者の項で示した値と同程度の肝酵素異常、好中球数減少、及び血小板数減少が認められた場合は、ACTEMRA の投与を中断することが望ましい。必要に応じ、併用しているメトトレキサート又は他の医薬品の用量を調節するか投与を停止するとともに、臨床状況の評価が行われるまで ACTEMRA の投与を中断する。sJIA の場合、臨床検査値異常による ACTEMRA 投与中止の判断は、個々の患者の医学的評価に基づいて行うこと。</p>	

<p>投与に関する一般的な注意事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ACTEMRA と生物学的 DMARDs (TNF 阻害薬, IL-1R 拮抗薬, 抗 CD20モノクローナル抗体, T 細胞選択的共刺激調節薬など) との併用については未検討である。免疫抑制を増強して感染リスクを高めるおそれがあるため, ACTEMRA と生物学的 DMARDs は併用しないこと。 ◆ 絶対好中球数 (ANC) が $2000/ \text{mm}^3$ を下回る患者, 血小板数が $100,000/ \text{mm}^3$ を下回る患者, 又は ALT 又は AST が正常上限値 (ULN) の1.5倍を超える患者では, ACTEMRA の投与を開始しないことが望ましい。
<p>警告</p>	<p>重篤な感染症のリスク</p> <p>ACTEMRA の投与を受ける患者は, 入院又は死亡に至る可能性のある重篤な感染症の発生リスクが高い [「警告及び使用上の注意」, 「副作用」を参照]。これらの感染症があらわれた患者の大部分は, 免疫抑制薬 (メトトレキサートなど) 又は副腎皮質ステロイド薬を併用していた。</p> <p>重篤な感染症があらわれた場合は, その感染症がコントロールされるまで ACTEMRA の投与を中断すること。</p> <p>これまでに下記のような感染症が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 活動性結核 (肺結核や肺外結核として発現することがある)。ACTEMRA の使用開始前及び ACTEMRA 療法中には潜在性結核感染の検査を行うこと。ACTEMRA の使用を開始する前に, 不顕性感染の治療を行うこと。 ◆ 侵襲性真菌感染症 (カンジダ症, アスペルギルス症, ニューモシスティス症などを含む)。侵襲性真菌感染症の患者は, 限局性疾患ではなく播種性疾患で受診する可能性がある。 ◆ 細菌感染症, ウイルス感染症, 及び日和見病原体に起因するその他の感染症 ◆ 慢性又は再発性感染症の患者については, ACTEMRA の投与を開始する前に, 治療上の危険性と有益性を十分に考慮すること。 ◆ ACTEMRA による治療中及び治療後は, 治療開始前に潜在性結核感染検査が陰性であった患者に結核が発現する可能性を含め, 感染の徴候・症状があらわれていないか注意深く観察すること。 [「警告及び使用上の注意」を参照]
<p>禁忌</p>	<p>本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと [「警告及び使用上の注意」を参照]。</p>
<p>警告及び使用上の注意</p>	<p>重篤な感染症</p> <p>免疫抑制剤 (関節リウマチ治療用の ACTEMRA も含む) を投与している患者では, 細菌, マイコバクテリア, 侵襲性真菌, ウイルス, 原虫, 又はその他の日和見病原体による重篤な感染症があらわれることがあり, 場合によっては致命的な経過をたどることが報告されている。最も多く報告されている重篤な感染症は, 肺炎, 尿路感染, 蜂巣炎, 帯状疱疹, 胃腸炎, 憩室炎, 敗血症及び細菌性関節炎などである [「副作用」を参照]。また, ACTEMRA を投与した患者において, 結核, クリプトコッカス症, アスペルギルス症, カンジダ症, ニューモシスティス症などの日和見感染が報告されている。上記以外の, 臨床試験では報告されていない重篤な感染症があらわれる可能性もある (ヒストプラスマ症, コクシジオイデス症, リステリア症など)。患者は, 限局性疾患ではなく播種性疾患として発現する可能性もあり, 患者は関節リウマチに加え易感染性の状態にもさせる可能性のある免疫抑制薬 (メトトレキサートなど) や副腎皮質ステロイド薬を併用していることが多い。</p>

ACTEMRA は、活動性感染症（限局性感染を含む）の患者には投与しないこと。次の患者については、ACTEMRA の投与を開始する前に、治療上の危険性と有益性を十分に考慮すること。

- ◆ 慢性又は再発性感染症の患者
- ◆ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- ◆ 重篤な感染又は日和見感染の既往歴のある患者
- ◆ 結核又は真菌症が流行している地域に居住又は旅行したことのある患者
- ◆ 易感染性の状態となる可能性のある基礎疾患を有する患者

急性期反応蛋白が抑制されることにより急性炎症の徴候・症状が減弱する可能性があるため、ACTEMRA による治療中及び治療後は感染の徴候・症状があらわれていないか注意深く観察する必要がある [「用法・用量」, 「副作用」, 及び「患者への情報提供」を参照]。

重篤な感染症, 日和見感染, 又は敗血症があらわれた場合には、ACTEMRA の投与を中断すること。ACTEMRA による治療中に新規の感染があらわれた場合は、免疫機能が低下した患者に適した完全な診断検査を迅速に実施したうえで、適切な抗生物質療法を開始し、患者の状態を十分に観察すること。

結核

ACTEMRA の使用を開始する前に、各患者の結核の危険因子を評価するとともに、不顕性感染の有無を検査する。

潜在性結核又は活動性結核の既往歴があるが適切な治療コースが確定できない患者、及び潜在性結核の検査結果は陰性であるが結核感染の危険因子を有する患者については、ACTEMRA の使用を開始する前に抗結核療法の実施についても考慮すること。個々の患者の抗結核療法開始の適否を判断する一助とするため、結核治療についての専門知識を有する医師に相談することが望ましい。

ACTEMRA 療法の開始前に潜在性結核感染症の検査結果が陰性であった患者も含め、結核の徴候・症状があらわれていないか注意深く観察する必要がある。

ACTEMRA の使用を開始する前に、潜在性結核感染症について患者をスクリーニングすることが望ましい。グローバルの臨床開発プログラムでは、結核の発現頻度は0.1%である。潜在性結核の患者は、ACTEMRA の投与を開始する前に、標準的な抗マイコバクテリア療法による治療を行うこと。

ウイルス再活性化

免疫抑制作用のある生物学的療法を行った患者でウイルス再活性化が報告されており、ACTEMRA の臨床試験では帯状疱疹が増悪した例が認められている。治験では、B 型肝炎が再燃した例は認められていないものの、肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は除外していた。

消化管穿孔

臨床試験では消化管穿孔の事象が報告されている（主に RA 患者の憩室炎の合併症として）。消化管穿孔のリスクが高い可能性のある患者では、ACTEMRA を慎重に投与すること。新たな腹部症状があらわれたため受診した患者については、消化管穿孔の早期特定のため速やかに評価を行うこと [「副作用」を参照]。

臨床検査値

関節リウマチ

好中球

ACTEMRA の投与に関連して、好中球減少症の発現頻度の上昇が認められている。長期投与試験及び市販後の使用経験においては、本剤投与に関連した好中球減少症により感染症が発現した症例はまれであった。

- 好中球数が減少している患者 [絶対好中球数 (ANC) が2000/ mm³未満] の患者が ACTEMRA の投与を開始することは推奨されない。絶対好中球数が500/ mm³未満となった患者では、ACTEMRA による治療は推奨されない。
- 好中球数は4~8週ごとに観察すること [「臨床薬理」を参照]。ANC の結果に基づく推奨用量調節については、「用法・用量」を参照のこと。

血小板

ACTEMRA の投与に関連して、血小板数の減少が認められている。臨床試験では、投与に関連した血小板数減少による重篤な出血事象は認められていない [「副作用」を参照]。

- 血小板数が100,000/mm³未満の患者が ACTEMRA の投与を開始することは望ましくない。血小板数が50,000/mm³未満の患者では、ACTEMRA による治療は推奨されない。
- 血小板を4~8週ごとに観察すること。血小板数に基づく推奨用量調節については、「用法・用量」を参照のこと。

肝機能検査

ACTEMRA の投与に関連して、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度の上昇が認められている。臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇により明らかな持続的な肝障害や臨床的に明白な肝障害に至った例はない [「副作用」を参照]。肝障害を起こす可能性のある薬剤 (MTX など) を ACTEMRA と併用した際に、トランスアミナーゼ上昇の発現頻度及び重症度の上昇が認められている。

トランスアミナーゼ値上昇のない患者1例において、ACTEMRA 8 mg/kg の単剤療法により正常上限値の10倍を超える AST 上昇が認められた。この患者が、MTX を ACTEMRA と併用しはじめたところ、ALT 上昇は正常上限値の16倍を上回った。両剤の投与を中断したところ、トランスアミナーゼは正常値に復したが、MTX と ACTEMRA の用量を減量したうえで投与を再開すると再び上昇した。MTX 及び ACTEMRA の投与を中止したところ、検査値の上昇は消失した。

- トランスアミナーゼ (ALT 又は AST) が正常上限値の1.5倍を超える患者が ACTEMRA の投与を開始することは望ましくない。ALT 又は AST が正常上限値の5倍を超える患者では、ACTEMRA による治療は推奨されない。
- ALT 及び AST を4~8週ごとに観察すること。临床上必要である場合は、他の肝機能検査 (ビリルビンなど) の実施を考慮すること。トランスアミナーゼに基づく推奨用量調節については、「用法・用量」を参照のこと。

脂質

ACTEMRA の投与に関連して、総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロールなどの脂質検査項目に上昇が認められている [「副作用」を参照]。

ACTEMRA 療法の開始から約4~8週後に脂質検査項目の評価を行い、その後は約24週間隔で行うこと。

高脂血症の管理に関する臨床ガイドライン [National Cholesterol Educational Program (NCEP) など] に従って患者を管理すること。

全身型若年性特発性関節炎

sJIA 集団では、ACTEMRA の投与に関連して、類似したパターンの臨床検査値変化（肝酵素上昇，好中球数減少，血小板数減少及び脂質増加）が認められている。好中球，血小板，ALT 及び AST を2回目の注入時に観察し，その後は2～4週ごとに観察すること。脂質については，上記の RA の項で記載した内容に従って観察すること [「用法・用量」を参照]。

免疫抑制

ACTEMRA の投与が悪性腫瘍の発生に及ぼす影響についてはわかっていないが，臨床試験では悪性腫瘍が認められている [「副作用」を参照]。ACTEMRA は免疫抑制薬であり，免疫抑制薬の投与は悪性腫瘍のリスクを高めるおそれがある。

過敏症反応（アナフィラキシーを含む）

ACTEMRA の注入に関連して過敏症反応（アナフィラキシー及び死亡を含む）が報告されている [「副作用」を参照]。6ヵ月間の比較対照試験において，患者の0.1%（2644例中3例）に投与中止が必要となるアナフィラキシー及びその他の過敏症反応が認められ，本剤を投与した関節リウマチ集団全体(all-exposure rheumatoid arthritis population)では患者の0.2%（4009例中8例）に認められた。また，sJIA 比較対照試験では，112例中1例（0.9%）に投与中止が必要となるアナフィラキシー及びその他の過敏症反応があらわれた。市販後では，臨床的に問題となる過敏症及びアナフィラキシーが本剤投与患者にあらわれ，死亡に至った症例も報告されている。これらの症例は関節炎治療薬の併用有無に関わらず報告されており，本剤の投与量は様々であった。当該事象はプレメディケーションが行われた患者で発現している。臨床的に問題となる過敏症及びアナフィラキシーは過敏症反応の既往を有する患者，並びに同事象の既往を有さない患者においても認められ，早い場合は本剤初回投与時に認められている [「副作用」を参照]。ACTEMRA の投与は，アナフィラキシーを管理できるだけの十分な医療支援体制が整っている医療従事者のみが行うこと。アナフィラキシー又は臨床的に問題となるその他の過敏症反応があらわれた場合は，ACTEMRA の投与を直ちに停止するとともに，ACTEMRA による治療を永続的に中止すること。ACTEMRA は，本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと [「禁忌」及び「副作用」を参照]。

脱髄疾患

ACTEMRA の投与が脱髄疾患に及ぼす影響については不明であるが，RA の臨床試験では多発性硬化症及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの報告がまれにあった。脱髄疾患を示唆する可能性のある徴候・症状について患者を慎重に観察すること。脱髄疾患の基礎疾患のある患者及び脱髄疾患が最近あらわれた患者については，処方者は ACTEMRA の投与の可否を慎重に検討すること。

活動性肝疾患及び肝障害

活動性肝疾患又は肝障害のある患者には，ACTEMRA を投与しないことが望ましい [「副作用」，及び「特殊な集団における使用」を参照]。

ワクチン接種

臨床での安全性が確立されていないため，ACTEMRA 投与中は生ワクチンを接種

	<p>しないこと。生ワクチン接種を受けた人から ACTEMRA 投与を受けた人への二次感染伝播については入手可能なデータがない。また、ACTEMRA の投与を受けた患者におけるワクチン接種の有効性についてもデータが得られていない。IL-6が阻害されると、新たな抗原に対する正常な免疫応答が妨げられるおそれがあるため、可能であれば、いずれの患者も（特に全身型若年性特発性関節炎患者）、ACTEMRA 療法の開始までに現行の予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を済ませておくことが望ましい。生ワクチン接種から ACTEMRA 療法開始までの期間は、免疫抑制剤に関する現行のワクチン接種ガイドラインに準拠すること。</p>
<p>相互作用</p>	<p>他の関節リウマチ治療薬 メトトレキサート (MTX) , 非ステロイド性抗炎症薬及び副腎皮質ステロイド薬がトシリズマブのクリアランスに影響を及ぼすとの知見は母集団薬物動態解析では検出されなかった。 ACTEMRA (10 mg/kg, 単回投与) と MTX (10~25 mg, 週1回投与) の併用は、MTX の曝露量に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。 ACTEMRA と生物学的 DMARDs (TNF 阻害薬など) の併用については検討されていない [「用法・用量」を参照]。</p> <p>CYP450基質との相互作用 肝臓内のチトクローム P450は、感染刺激や炎症刺激 (IL-6などのサイトカインを含む) によってダウンレギュレーションされる。RA 患者にトシリズマブを投与することで IL-6を介したシグナル伝達が阻害されると、トシリズマブを投与しない場合を上回るレベルにまで CYP450の活性が回復し、CYP450の基質となる薬剤の代謝の亢進をまねく可能性がある。In vitro 試験では、トシリズマブが複数の CYP 酵素 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4など) の発現に影響を及ぼす可能性があることが示されている。トシリズマブが CYP2C8やトランスポーターに影響を及ぼすか否かはわかっていない。In vivo 試験において、ACTEMRA 単回投与の1週間後にオメプラゾール (CYP2C19及び CYP3A4により代謝される) 及びシンバスタチン (CYP3A4により代謝される) を投与したところ、曝露量はそれぞれ28%及び57%低下した。CYP450の基質となり、かつ用量を個別に調整するような治療域が狭い薬剤にとって、トシリズマブがチトクロームに与える影響は、临床上重大なものとなる可能性がある。このようなタイプの薬剤を投与している患者が ACTEMRA 療法を開始又は中止する際には、作用 (ワルファリンなど) 又は薬剤濃度 (シクロスポリン, テオフィリンなど) についての治療モニタリングを実施し、必要に応じて個々の薬剤用量を調整すること。CYP3A4の基質となる薬剤で、かつ有効性の低下が望ましくないもの (経口避妊薬, ロバスタチン, アトルバスタチンなど) を ACTEMRA と併用する場合は、処方者は慎重に行うこと。トシリズマブが CYP450の酵素活性に及ぼす影響は、トシリズマブ療法の停止後も数週間にわたって持続する可能性がある [「臨床薬理」を参照]。</p> <p>生ワクチン 生ワクチンを ACTEMRA と同時に投与しないこと [「警告及び使用上の注意」を参照]。</p>
<p>特殊な集団における使用</p>	<p>妊婦 催奇形性 妊娠カテゴリーC 妊婦を対象とした、適切な対照を置きよく管理された試験は行われていない。 妊娠中の婦人には、胎児に対する潜在的な危険性が潜在的な有益性によって正当</p>

化される場合にのみ ACTEMRA を使用すること。
器官形成期の妊娠カニクイザルにトシリズマブ（1日投与量2, 10, 又は50 mg/kg ; 妊娠20～50日）を静脈内投与する胚・胎児発生毒性試験を実施した。
いずれの用量でも、催奇形性／異常形態形成作用を示す証拠は認められなかったが、10 mg/kg 及び50 mg/kg のトシリズマブを投与した群では流産／胚・胎児死亡の頻度が上昇した（mg/kg での比較に基づく、これらの用量は、ヒトに8 mg/kg を2～4週間隔で投与した場合のそれぞれ1.25倍及び6.25倍に相当する）。

催奇形性以外の作用

トシリズマブのマウス型アナログ抗体をマウスで検討する試験において、着床から分娩21日後（離乳）まで3日間隔で50 mg/kg を静脈内投与したところ、出生前及び出生後の発生期間中に出生児に対し害を及ぼすことを示す証拠は認められなかった。また、出生児の発達・行動、学習能、免疫能及び受胎能の機能的障害を示す証拠も認められなかった。

妊娠登録：ACTEMRA に曝露された妊婦の転帰をモニタリングするため、妊娠登録システムを構築した。医師に対して患者を登録するよう奨励するとともに、妊婦に対しても1-877-311-8972に電話して自身を登録するよう奨励している。

授乳婦

トシリズマブが乳汁中に移行するかどうかや、経口摂取後に全身に吸収されるかどうかはわかっていない。多くの薬剤が乳汁中に移行するうえ、授乳中の乳児では ACTEMRA により重篤な副作用が生じる可能性があることから、母体における本剤の重要性を考慮したうえで、授乳を中止すべきかどうか、本剤投与を中止すべきかどうかを判断すること。

小児への投与

sJIA 以外の症状の小児患者における ACTEMRA の安全性及び有効性は確立されていない。また、2歳未満の患者を対象とした試験は行われていない。トシリズマブのマウス型アナログ抗体を用いた試験では、幼弱マウスに毒性は認められていない。特に、骨格成長、免疫機能及び性成熟に障害は認められなかった。

高齢者への投与

試験 I～V [「臨床試験」を参照] で ACTEMRA の投与を受けた2644例の患者のうち、計435例の関節リウマチ患者が65歳以上であり、うち50例は75歳以上であった。65歳以上の被験者は、ACTEMRA を投与したときの重篤な感染症の報告頻度が65歳未満の被験者に比べて高かった。高齢者集団は一般に感染の発現頻度が高いことから、高齢者に投与する場合は慎重を期すること。

肝障害

肝障害のある患者（血清学的検査で HBV 及び HCV 陽性の患者を含む）における ACTEMRA の安全性及び有効性については未検討である [「警告及び使用上の注意」を参照]。

腎障害

軽度腎障害のある患者で用量調節を行う必要はない。中等度・重度の腎障害のある患者での ACTEMRA の検討は行われていない [「臨床薬理」を参照]。

薬物乱用及び依存性	ACTEMRA が依存性を引き起こす可能性について検討した試験はない。しかし、得られているデータからは、ACTEMRA 投与が依存性を引き起こすことを示す証拠は認められない。
過量投与	ACTEMRA の過量投与に関しては、限られたデータしか得られていない。偶発的過量投与が1例（40 mg/kg を単回投与した多発性骨髄腫患者）報告されている。副作用は認められなかった。健康被験者に単回投与した場合、28 mg/kg の用量まで重篤な副作用は認められていない。ただし、28 mg/kg（最高用量）を投与した5例全例において、用量制限につながる好中球減少症が認められた。過量投与が生じた場合には、副作用の徴候・症状があらわれないか観察することが望ましい。副作用があらわれた患者には適切な対症的治療を行うこと。

表 1.6.2-2 EUにおける添付文書の概要

販売名	RoActemra							
剤型・ 含量	剤型：バイアル 含量：80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL, 400 mg /20 mL							
効能・ 効果	<p><関節リウマチ></p> <p>RoActemra [メトトレキサート (MTX) と併用] は、1種類以上の DMARDs 又は TNF 阻害薬による前治療が効果不十分であったか忍容性が不良であった中等度・重度の活動性関節リウマチ (RA) 成人患者の治療を適応とする。また、これらの患者では、RoActemra を単剤療法として使用することも可能である (MTX に対する忍容性が不良である場合、又は MTX の継続投与が不適である場合)。RoActemra をメトトレキサートと併用したところ、X 線スコアを指標とする関節破壊の進展率が低下し、身体機能が改善した。</p> <p><全身型若年性特発性関節炎></p> <p>RoActemra は、NSAIDs 及び全身副腎皮質ステロイド薬による前治療が効果不十分であった2歳以上の患者における活動性を有する全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) の治療を適応とする。RoActemra は、単剤療法として使用することも (MTX に対する忍容性が不良である場合、又は MTX の投与が不適である場合)、MTX と併用することもできる。</p>							
用法・ 用量	<p>本剤の投与は、RA 又は sJIA の診断・治療の経験をもつ医療従事者が開始すること。RoActemra の投与を受けるすべての患者に Patient Alert Card を配布すること。</p> <p>RA 患者 推奨される用法・用量は、8 mg/kg の4週間隔の投与である。 体重が100 kg を超える患者では、注入1回あたり800 mg を超える用量は推奨されない。 1.2 g を超える用量については、臨床試験による評価が行われていない。</p> <p><u>臨床検査値異常による用量調節</u></p> <p>肝酵素異常</p> <table border="1" data-bbox="391 1440 1353 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 1440 600 1480">臨床検査値</th> <th data-bbox="600 1440 1353 1480">措置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1480 600 1771">正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下</td> <td data-bbox="600 1480 1353 1771">必要に応じ、併用している MTX の用量を調節する。この範囲の高値が持続する場合、RoActemra の用量を4 mg/kg に減量するか、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が正常値に復するまで RoActemra の投与を中断する。臨床的に妥当と判断されれば4 mg/kg 又は8 mg/kg で投与再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1771 600 2000">正常上限値の3倍を超え、正常上限値の5倍以下 (再検査により確認)</td> <td data-bbox="600 1771 1353 2000">正常上限値の3倍を下回るまで RoActemra の投与を中断し、上記の「正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下」の推奨に従う。正常上限値の3倍を超える状態が持続した場合は、RoActemra を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>		臨床検査値	措置	正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下	必要に応じ、併用している MTX の用量を調節する。この範囲の高値が持続する場合、RoActemra の用量を4 mg/kg に減量するか、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が正常値に復するまで RoActemra の投与を中断する。臨床的に妥当と判断されれば4 mg/kg 又は8 mg/kg で投与再開する。	正常上限値の3倍を超え、正常上限値の5倍以下 (再検査により確認)	正常上限値の3倍を下回るまで RoActemra の投与を中断し、上記の「正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下」の推奨に従う。正常上限値の3倍を超える状態が持続した場合は、RoActemra を中止する。
臨床検査値	措置							
正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下	必要に応じ、併用している MTX の用量を調節する。この範囲の高値が持続する場合、RoActemra の用量を4 mg/kg に減量するか、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が正常値に復するまで RoActemra の投与を中断する。臨床的に妥当と判断されれば4 mg/kg 又は8 mg/kg で投与再開する。							
正常上限値の3倍を超え、正常上限値の5倍以下 (再検査により確認)	正常上限値の3倍を下回るまで RoActemra の投与を中断し、上記の「正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下」の推奨に従う。正常上限値の3倍を超える状態が持続した場合は、RoActemra を中止する。							

正常上限値の5倍を超える	RoActemra を中止する。
--------------	------------------

絶対好中球数（ANC）減少

RoActemra による治療歴がない患者の場合，絶対好中球数（ANC）が $2 \times 10^9/L$ 未満であれば RoActemra 療法を開始しないことが望ましい。

臨床検査値 ($\times 10^9/L$)	措置
ANC が1を超える	用量を維持して投与を継続する。
ANC が0.5～1	RoActemra の投与を中断する。 ANC が $1 \times 10^9/L$ を上回った段階で，4 mg/kg の用量で投与を再開し，臨床的に妥当と判断されれば8 mg/kg に増量する。
ANC が0.5未満	RoActemra を中止する。

血小板数減少

臨床検査値 ($\times 10^3/\mu l$)	措置
50～100	RoActemra の投与を中断する。 血小板数が $100 \times 10^3/\mu l$ を上回った段階で，4 mg/kg の用量で投与を再開し，臨床的に妥当と判断されれば8 mg/kg に増量する。
50未満	RoActemra を中止する。

特別な母集団

小児患者：

sJIA 患者：

2歳未満の患者における RoActemra の安全性及び有効性は確立されていない。参照可能なデータはない。

推奨される用法・用量は，体重30 kg 以上の患者が8 mg/kg の2週間隔投与，体重30 kg 未満の患者が12 mg/kg の2週間隔投与である。用量は，各投与時の患者の体重に基づいて算出する。患者の体重に経時的に一貫性のある変化が見られた場合にのみ，用量を変更すること。

sJIA 患者の場合，下表の臨床検査値異常が認められたときはトシリズマブの投与を中断することが望ましい。必要に応じ，併用している MTX 又は他の医薬品の用量を調節するか投与を停止するとともに，臨床状況の評価が行われるまでトシリズマブの投与を中断する。sJIA には，臨床検査値に影響を及ぼす可能性のある合併症が数多く存在するため，sJIA の場合には臨床検査値異常によるトシリズマブ投与中止の判断は，個々の患者の医学的評価に基づいて行うこと。

肝酵素異常	
臨床検査値	措置
正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下	併用している MTX の用量を適宜調節する。 この範囲の高値が持続する場合、ALT/AST が正常値に復するまで RoActemra の投与を中断する。
正常上限値の3倍を超え、正常上限値の5倍以下	併用している MTX の用量を適宜調節する。 正常上限値の3倍を下回るまで RoActemra の投与を中断し、上記の「正常上限値を超え、正常上限値の3倍以下」の推奨に従う。
正常上限値の5倍を超える	RoActemra を中止する。 sJIA の場合、臨床検査値異常による RoActemra 投与中止の判断は、個々の患者の医学的評価に基づいて行うこと。
絶対好中球数 (ANC) 減少	
臨床検査値 ($\times 10^9/L$)	措置
ANC が1を超える	用量を維持して投与を継続する。
ANC が0.5~1	RoActemra の投与を中断する。 ANC が $1 \times 10^9/L$ を上回った段階で、RoActemra の投与を再開する。
ANC が0.5未満	RoActemra を中止する。 sJIA の場合、臨床検査値異常による RoActemra 投与中止の判断は、個々の患者の医学的評価に基づいて行うこと。
血小板数減少	
臨床検査値 ($\times 10^3/\mu l$)	措置
50~100	併用している MTX の用量を適宜調節する。 RoActemra の投与を中断する。 血小板数が $100 \times 10^3/\mu l$ を上回った段階で、RoActemra の投与を再開する。
50未満	RoActemra を中止する。 sJIA の場合、臨床検査値異常による RoActemra 投与中止の判断は、個々の患者の医学的評価に基づいて行うこと。
<p>sJIA 患者では、臨床検査値異常によるトシリズマブ減量についての検討は行われていない。</p> <p>得られているデータからは、RoActemra 投与開始後6週間以内に臨床的改善が認められることが示されている。この期間内に改善が見られない患者については、治療継続の可否を慎重に検討すること。</p> <p>高齢患者：65歳以上の患者で用量調節を行う必要はない。</p> <p>腎障害：軽度腎障害のある患者で用量調節を行う必要はない。中等度・重度の腎</p>	

	<p>障害のある患者での RoActemra の検討は行われていない。これらの患者では、腎機能を慎重に観察すること。</p> <p>肝障害：肝障害のある患者では、RoActemra の検討は行われていない。したがって、用量に関する推奨を行うことはできない。</p>
禁忌	<p>本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>重度の活動性感染症のある患者。</p>
特別な警告及び使用上の注意	<p>感染症</p> <p>免疫抑制剤（RoActemra を含む）を投与している患者では、重篤な感染症があらわれることがあり、場合によっては致命的な経過をたどることが報告されている（「副作用」を参照）。活動性感染症の患者では RoActemra による治療を開始しないこと。重篤な感染症があらわれた場合は、その感染症がコントロールされるまで RoActemra の投与を中断する。再発性又は慢性感染症の既往歴のある患者や易感染性の状態となる可能性のある基礎疾患（憩室炎、糖尿病など）を有する患者で RoActemra の使用を検討する場合には、医療従事者は慎重を期すること。</p> <p>中等度・重度の RA 又は sJIA の治療のため生物学的製剤の投与を受けている患者では、急性期反応の抑制に伴って急性炎症の徴候・症状が減弱する可能性があるため、重篤な感染症を適時に検出することができるよう監視することが望ましい。感染症があらわれる可能性のある患者を評価する際は、トシリズマブが C 反応性蛋白（CRP）、好中球及び感染の徴候・症状に及ぼす影響を考慮すること。迅速な評価と適切な治療を可能とするため、感染症の発症を示唆する症状があらわれた場合は速やかに担当の医療従事者に連絡を取るよう患者（自身の症状について伝達する能力がやや劣る年少の sJIA 患者を含む）及び sJIA 患者の親／後見人を指導すること。</p> <p>結核</p> <p>他の生物学的製剤による治療でも推奨されているとおり、RA 患者及び sJIA 患者については、RoActemra 療法を開始する前に潜在性結核（TB）感染の有無をスクリーニングする必要がある。潜在性結核の患者は、RoActemra の投与を開始する前に、標準的な抗マイコバクテリア療法による治療を行うこと。</p> <p>医師は、特に重症な症例や、免疫が低下している症例では、ツベルクリン反応やインターフェロンガンマ TB 血液テストの結果が陰性に出るリスクを考慮すること。</p> <p>患者に対し、本剤による治療中もしくは治療した後に、咳、体重の減少、微熱などの結核の感染を示唆するような症状が起こった場合には、医学的な助言を受けることを指示しなければならない。</p> <p>ウイルス再活性化</p> <p>RA に対し生物学的療法を行った患者において、ウイルス再活性化（B 型肝炎ウイルスなど）が報告されている。トシリズマブの臨床試験では、肝炎のスクリーニング検査が陽性であった患者は除外した。</p> <p>憩室炎の合併症</p> <p>RA 患者では、RoActemra を投与した場合にまれに憩室穿孔の事象が報告されている（憩室炎の合併症として）。RoActemra は、腸管潰瘍形成又は憩室炎の既往歴のある患者には慎重に投与すること。憩室炎の合併症を示唆する可能性のある症状（腹痛、出血、発熱を伴う原因不明の排便習慣変化など）を発現した患者については、消化管穿孔を伴う可能性のある憩室炎を早期に特定するため、速やかに</p>

評価を行うこと。

過敏症反応

RoActemra の注入に関連して重篤な過敏症反応が報告されている。前回の注入時に過敏症反応があらわれた患者では、たとえステロイド薬及び抗ヒスタミン薬の前投与を受けていても、そのような反応はさらに重症化する可能性があり、場合によっては致命的な経過をたどるおそれもある。RoActemra の投与中は、アナフィラキシー反応があらわれた場合には適切な治療が速やかに受けられるようにしておくこと。アナフィラキシー反応又はその他の重篤な過敏症/重篤な注入に伴う反応があらわれた場合は、RoActemra の投与を直ちに停止するとともに、RoActemra による治療を永続的に中止すること。

活動性肝疾患及び肝障害

RoActemra の投与に伴って（特に MTX と併用する場合）、肝トランスアミナーゼ値が上昇することがある。したがって、活動性肝疾患又は肝障害のある患者への投与を検討する場合には慎重を期すること。

肝トランスアミナーゼ値上昇

臨床試験では、RoActemra 投与後に一過性又は間欠的な軽度・中等度の肝トランスアミナーゼ値上昇が高い頻度で報告されているが、肝障害に進行した例はない。肝障害を起こす可能性のある薬剤（MTX など）を RoActemra と併用した際に、トランスアミナーゼ上昇の発現頻度の上昇が認められている。肝障害を起こす可能性のある薬剤との併用が臨床上一必要である場合は、他の肝機能検査（ビリルビンなど）の実施を考慮すること。

正常上限値の1.5倍を超える ALT 上昇又は AST 上昇が認められる患者において RoActemra の投与開始を検討する場合には慎重を期すること。ベースラインの ALT 又は AST が正常上限値の5倍を超える患者には投与しないことが望ましい。

RA 患者では、ALT 及び AST を投与開始後6ヵ月間は4～8週ごとに観察し、その後は12週ごとに観察すること。トランスアミナーゼに基づく推奨用量調節については、「用法・用量」を参照のこと。正常上限値の3倍超～5倍以下の ALT 上昇又は AST 上昇が、再検査により確認された場合は、RoActemra の投与を中断すること。

sJIA 患者では、ALT 及び AST を2回目の注入時に観察し、その後は医薬品の臨床試験の実施の基準に準拠して観察すること（「用法・用量」を参照のこと）。

血液学的異常

トシリズマブ8 mg/kg を MTX と併用した際に好中球数及び血小板数の減少が認められている。TNF 阻害薬による治療歴のある患者は、好中球減少症のリスクが高い可能性がある。

RoActemra による治療歴のない患者の場合、絶対好中球数（ANC）が $2 \times 10^9/L$ 未満であれば RoActemra 療法を開始しないことが望ましい。血小板数減少（血小板数が $100 \times 10^3/\mu l$ 未満）のある患者で RoActemra の投与開始を検討する場合は、慎重を期すること。ANC が $0.5 \times 10^9/L$ 未満又は血小板数が $50 \times 10^3/\mu l$ 未満となった患者では、投与の継続は推奨されない。

重度の好中球減少症は重篤な感染症の発現リスクを高める可能性がある。ただし、RoActemra の臨床試験では、好中球数減少と重篤な感染症の発生との間にこれまでのところ明確な関連性は認められていない。

RA 患者では、RoActemra 療法の開始から4～8週後に好中球数及び血小板数を観察し、その後は標準的な臨床診療に準拠して観察すること。ANC 及び血小板数に基づく推奨用量調節については、「用法・用量」を参照のこと。

sJIA 患者では、好中球及び血小板を2回目の注入時に観察し、その後は医薬品の臨床試験の実施の基準に準拠して観察すること（「用法・用量」を参照のこと）。

脂質検査項目

トシリズマブを投与した患者において、総コレステロール、低比重リポ蛋白質（LDL）、高比重リポ蛋白質（HDL）、中性脂肪などの脂質検査項目に上昇が認められている。大部分の患者では、動脈硬化指数（Atherogenic index）の上昇は認められず、総コレステロール値の上昇は脂質低下剤による治療に反応した。

sJIA 患者及び RA 患者では、RoActemra 療法の開始から約4～8週後に脂質検査項目の評価を行うこと。高脂血症の管理に関する現地の臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。

神経学的障害

医師は、中枢神経脱髄疾患の新規発生を示唆する可能性のある症状があらわれていないか監視すること。RoActemra 投与により中枢神経脱髄が生じる可能性については現時点では不明である。

悪性腫瘍

RA 患者は悪性腫瘍の発現リスクが高い。免疫調節薬は悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある。

ワクチン接種

臨床での安全性が確立されていないため、RoActemra 投与中は生ワクチンや弱毒生ワクチンを接種しないこと。いずれの患者も（特に sJIA 患者）、RoActemra 療法の開始までに現行の予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を済ませておくことが望ましい。生ワクチン接種から RoActemra 療法開始までの期間は、免疫抑制剤に関する現行のワクチン接種ガイドラインに準拠すること。

心血管リスク

RA 患者は心血管障害の発現リスクが高いため、日常の標準治療の一環として危険因子（高血圧、高脂血症など）の管理を行うこと。

TNF 阻害薬との併用

RA 患者又は sJIA 患者において RoActemra を TNF 阻害薬又は他の生物学的製剤と併用した経験はない。RoActemra を他の生物学的製剤と併用することは推奨されない。

ナトリウム

本剤の最高用量（1200 mg）には、ナトリウムが1.17 mmol（26.55 mg）含まれる。患者はナトリウム制限食を検討する必要がある。本剤の投与量が1025 mg 未満の場合には、ナトリウムの含有量は1 mmol（23 mg）未満であり、したがって実質的に「ナトリウム不含」である。

sJIA 患者

	<p>マクロファージ活性化症候群 (MAS) は、sJIA 患者にあらわれる可能性のある生命を脅かす重篤な疾患である。臨床試験では、活動性 MAS のエピソード中の患者を対象とするトシリズマブの試験は行われていない。</p>
<p>薬物-薬物相互作用及びその他の相互作用</p>	<p>トシリズマブ (10 mg/kg, 単回投与) と MTX (10~25 mg, 週1回投与) の併用は、MTX の曝露量に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。</p> <p>MTX, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 及び副腎皮質ステロイド薬がトシリズマブのクリアランスに影響を及ぼすとの知見は母集団薬物動態解析では検出されなかった。</p> <p>肝酵素 CYP450の発現は、慢性炎症を促進させるサイトカイン (IL-6など) によって抑制される。したがって、トシリズマブなどの強力なサイトカイン阻害療法を導入することによってCYP450の発現が回復する可能性がある。</p> <p>培養ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験では、IL-6が CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, 及び CYP3A4の発現量を減少させることが示されている。トシリズマブは、これらの酵素の発現量を正常に戻す。</p> <p>RA 患者を対象とした試験では、トシリズマブ単回投与の1週間後にシンバスタチン (CYP3A4により代謝される) を投与したところ、シンバスタチンの濃度は57%低下した。この低下した濃度は健康被験者での値と同程度かわずかに上回る値である。</p> <p>トシリズマブ療法を開始また停止する際に、患者が個別に用量が調整される薬剤で、かつ CYP450 3A4, 1A2又は2C9によって代謝される薬剤 (アトルバスタチン, カルシウム拮抗薬, テオフィリン, ワルファリン, フェニトイン, シクロスポリン, ベンゾジアゼピン系薬剤など) を服用している場合、治療効果維持のため用量を増量する必要がある可能性があるため、患者を観察する必要がある。</p> <p>トシリズマブは消失半減期 ($t_{1/2}$) が長いいため、トシリズマブが CYP450の酵素活性に及ぼす影響は、治療停止後も数週間にわたって持続する可能性がある。</p>
<p>受胎能, 妊婦及び授乳婦への投与</p>	<p>受胎能, 妊婦及び授乳婦への投与</p> <p><u>妊婦</u></p> <p>妊婦におけるトシリズマブの使用については、十分なデータが得られていない。動物試験では、高用量で自然流産/胚・胎児死亡のリスク上昇が認められている。ヒトに対する潜在的な危険性は不明である。妊娠する可能性がある婦人は、投与後3ヵ月間以上にわたり効果的な避妊を行う必要がある。</p> <p>妊娠中の婦人には、明らかな必要性がある場合にのみ RoActemra を投与すること。</p> <p><u>授乳</u></p> <p>トシリズマブがヒトの乳汁中に移行するかどうかはわかっていない。トシリズマブの乳汁中への移行については、動物を用いた試験が行われていない。授乳することで乳児が得る利益と RoActemra 療法を行うことで母体得る利益を検討したうえで、授乳の継続/中止及び RoActemra 投与の継続/中止の可否を判断すること。</p>
<p>自転車運転及び機械操作に対する影響</p>	<p>自動車運転及び機械操作に対する影響について検討する試験は行われていない。しかし、浮動性めまいが高頻度に報告されていることを踏まえると、浮動性めまいがあらわれる患者に対しては、この副作用が消失するまで自動車運転及び機械操作を行わないよう指導することが望ましい。</p>

過量投与	<p>RoActemra の過量投与に関しては、限られたデータしか得られていない。偶発的過量投与が1例（40 mg/kg を単回投与した多発性骨髄腫患者）報告されている。副作用は認められなかった。</p> <p>健康被験者に単回投与した場合、28 mg/kg の用量まで重篤な副作用は認められていない。ただし、用量制限につながる好中球減少症が認められた。</p>
------	---

1.6.3 米国における添付文書

Copy from GRASS PID2012-05174

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

ACTEMRA® (tocilizumab)
Injection, for intravenous infusion
Initial U.S. Approval: 2010

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Serious infections leading to hospitalization or death including tuberculosis (TB), bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections have occurred in patients receiving ACTEMRA. (5.1)**
- **If a serious infection develops, interrupt ACTEMRA until the infection is controlled. (5.1)**
- **Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting ACTEMRA. (5.1)**
- **Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative. (5.1)**

----- **RECENT MAJOR CHANGES** -----

Indications and Usage (1.1)	10/2012
Dosage and Administration (2.1)	10/2012
Warnings and Precautions (5.5)	10/2012

----- **INDICATIONS AND USAGE** -----

ACTEMRA® (tocilizumab) is an interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor indicated for treatment of:

Rheumatoid Arthritis (1.1)

- Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) (1.2)

- Patients 2 years of age and older with active systemic juvenile idiopathic arthritis.

----- **DOSAGE AND ADMINISTRATION** -----

ACTEMRA may be used alone or in combination with methotrexate, and in RA, other DMARDs.

Rheumatoid Arthritis (2.1)

When used in combination with DMARDs or as monotherapy the recommended starting dose is 4 mg per kg every 4 weeks followed by an increase to 8 mg per kg every 4 weeks based on clinical response.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (2.2)

Recommended SJIA Dosage Every 2 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

General Dosing Information (2.3)

- It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm³, platelet count

below 100,000 per mm³, or who have ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN). (2.1, 5.3)

- ACTEMRA doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in RA patients. (2.1, 12.3)

Administration

- For adults and SJIA patients at or above 30 kg, dilute to 100 mL in 0.9% Sodium Chloride for intravenous infusion using aseptic technique.
- For SJIA patients less than 30 kg, dilute to 50 mL in 0.9% Sodium Chloride for intravenous infusion using aseptic technique.
- Administer as a single intravenous drip infusion over 1 hour; do not administer as bolus or push.

Dose Modifications (2.4)

- Recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia.

----- **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** -----

Single-use vials of ACTEMRA (20 mg per mL):

- 80 mg per 4 mL (3)
- 200 mg per 10 mL (3)
- 400 mg per 20 mL (3)

----- **CONTRAINDICATIONS** -----

- ACTEMRA should not be administered to patients with known hypersensitivity to ACTEMRA (4)

----- **WARNINGS AND PRECAUTIONS** -----

- **Serious Infections** – do not administer ACTEMRA during an active infection, including localized infections. If a serious infection develops, interrupt ACTEMRA until the infection is controlled. (5.1)
- **Gastrointestinal (GI) perforation** – use with caution in patients who may be at increased risk. (5.2)
- **Laboratory monitoring** – recommended due to potential consequences of treatment-related changes in neutrophils, platelets, lipids, and liver function tests. (2.4, 5.3)
- **Hypersensitivity reactions**, including anaphylaxis and death have occurred (5.5)
- **Live vaccines** – should not be given with ACTEMRA. (5.8, 7.3)

----- **ADVERSE REACTIONS** -----

Most common adverse reactions (incidence of at least 5%): upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension, increased ALT. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----- **USE IN SPECIFIC POPULATIONS** -----

- **Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm. Pregnancy registry available. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 10/2012

Copy from GRASS

PID2012-05174

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Rheumatoid Arthritis (RA)
- 1.2 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Rheumatoid Arthritis
- 2.2 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
- 2.3 General Considerations for Administration
- 2.4 Dosage Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious Infections
- 5.2 Gastrointestinal Perforations
- 5.3 Laboratory Parameters
- 5.4 Immunosuppression
- 5.5 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis
- 5.6 Demyelinating Disorders
- 5.7 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment
- 5.8 Vaccinations

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Other Drugs for Treatment of Rheumatoid Arthritis
 - 7.2 Interactions with CYP450 Substrates
 - 7.3 Live Vaccines
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
- 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Hepatic Impairment
 - 8.7 Renal Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

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

If a serious infection develops, interrupt ACTEMRA until the infection is controlled.

Reported infections include:

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

The risks and benefits of treatment with ACTEMRA should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with ACTEMRA, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis (RA)

ACTEMRA[®] (tocilizumab) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).

Copy from GRASS

PID2012-05174

1.2 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

ACTEMRA[®] (tocilizumab) is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Rheumatoid Arthritis

ACTEMRA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate or other DMARDs. The recommended dose of ACTEMRA for adult patients given as a 60-minute single intravenous drip infusion is 4 mg per kg every 4 weeks followed by an increase to 8 mg per kg every 4 weeks based on clinical response.

- Reduction of dose from 8 mg per kg to 4 mg per kg is recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia [see *Dosage and Administration (2.4)*, *Warnings and Precautions (5.3)*, and *Adverse Reactions (6.1)*].
- Doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in RA patients [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.2 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

ACTEMRA may be used alone or in combination with methotrexate. The recommended dose of ACTEMRA for SJIA patients given once every 2 weeks as a 60-minute single intravenous drip infusion is:

Recommended SJIA Dosage Every 2 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

- A change in dose should not be made based solely on a single visit body weight measurement, as weight may fluctuate.
- Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia [see *Dosage and Administration (2.4)*].

2.3 General Considerations for Administration

- ACTEMRA has not been studied and its use should be avoided in combination with biological DMARDs such as TNF antagonists, IL-1R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies and selective co-stimulation modulators because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection.
- It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm³, platelet count below 100,000 per mm³, or who have ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN).

ACTEMRA for intravenous infusion should be diluted by a healthcare professional using aseptic technique as follows:

- Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients less than 30 kg: utilize a **50 mL** infusion bag or bottle, then follow steps 1 and 2 below.
- Adult Rheumatoid Arthritis and SJIA patients at or above 30 kg weight: utilize a **100 mL** infusion bag or bottle, then follow steps 1 and 2 below.
 - Step 1. Withdraw a volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, equal to the volume of the ACTEMRA solution required for the patient's dose from the infusion bag or bottle.
 - Step 2. Slowly add ACTEMRA for intravenous infusion from each vial into the infusion bag or bottle. To mix the solution, gently invert the bag to avoid foaming.

Copy from GRASS PID2012-05174

- The fully diluted ACTEMRA solutions for infusion may be stored at 2° to 8°C (36° to 46°F) or room temperature for up to 24 hours and should be protected from light. ACTEMRA solutions do not contain preservatives; therefore, unused product remaining in the vials should not be used.
- Allow the fully diluted ACTEMRA solution to reach room temperature prior to infusion.
- The infusion should be administered over 60 minutes, and must be administered with an infusion set. Do not administer as an intravenous push or bolus.
- ACTEMRA should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other drugs. No physical or biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of ACTEMRA with other drugs.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If particulates and discolorations are noted, the product should not be used. Fully diluted ACTEMRA solutions are compatible with polypropylene, polyethylene and polyvinyl chloride infusion bags and polypropylene, polyethylene and glass infusion bottles.

2.4 Dosage Modifications

ACTEMRA treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

Rheumatoid Arthritis

Liver Enzyme Abnormalities [see Warnings and Precautions (5.3)]:	
Lab Value	Recommendation
Greater than 1 to 3x ULN	Dose modify concomitant DMARDs if appropriate For persistent increases in this range, reduce ACTEMRA dose to 4 mg per kg or interrupt ACTEMRA until ALT or AST have normalized
Greater than 3 to 5x ULN (confirmed by repeat testing)	Interrupt ACTEMRA dosing until less than 3x ULN and follow recommendations above for greater than 1 to 3x ULN For persistent increases greater than 3x ULN, discontinue ACTEMRA
Greater than 5x ULN	Discontinue ACTEMRA

Copy from GRASS

PID2012-05174

Low Absolute Neutrophil Count (ANC) [see Warnings and Precautions (5.3)]:	
Lab Value (cells per mm³)	Recommendation
ANC greater than 1000	Maintain dose
ANC 500 to 1000	Interrupt ACTEMRA dosing When ANC greater than 1000 cells per mm ³ resume ACTEMRA at 4 mg per kg and increase to 8 mg per kg as clinically appropriate
ANC less than 500	Discontinue ACTEMRA

Low Platelet Count [see Warnings and Precautions (5.3)]:	
Lab Value (cells per mm³)	Recommendation
50,000 to 100,000	Interrupt ACTEMRA dosing When platelet count is greater than 100,000 cells per mm ³ resume ACTEMRA at 4 mg per kg and increase to 8 mg per kg as clinically appropriate
Less than 50,000	Discontinue ACTEMRA

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis:

Dose reduction of ACTEMRA has not been studied in the SJIA population. Dose interruptions of ACTEMRA are recommended for liver enzyme abnormalities, low neutrophil counts, and low platelet counts in patients with SJIA at levels similar to what is outlined above for patients with RA. If appropriate, concomitant methotrexate and/or other medications should be dose modified or stopped and ACTEMRA dosing interrupted until the clinical situation has been evaluated. In SJIA the decision to discontinue ACTEMRA for a laboratory abnormality should be based upon the medical assessment of the individual patient.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use vials of ACTEMRA (20 mg per mL):

- 80 mg per 4 mL
- 200 mg per 10 mL
- 400 mg per 20 mL

4 CONTRAINDICATIONS

ACTEMRA should not be administered to patients with known hypersensitivity to ACTEMRA [see Warnings and Precautions (5.5)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**5.1 Serious Infections**

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, protozoal, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving immunosuppressive agents including ACTEMRA for rheumatoid arthritis. The most common serious infections included pneumonia, urinary tract

Copy from GRASS PID2012-05174

infection, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis and bacterial arthritis [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Among opportunistic infections, tuberculosis, cryptococcus, aspergillosis, candidiasis, and pneumocystosis were reported with ACTEMRA. Other serious infections, not reported in clinical studies, may also occur (e.g., histoplasmosis, coccidioidomycosis, listeriosis). Patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids which in addition to rheumatoid arthritis may predispose them to infections.

ACTEMRA should not be administered in patients with an active infection, including localized infections. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating ACTEMRA in patients:

- with chronic or recurrent infection;
- who have been exposed to tuberculosis;
- with a history of serious or an opportunistic infection;
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with ACTEMRA, as signs and symptoms of acute inflammation may be lessened due to suppression of the acute phase reactants [see *Dosage and Administration (2.3)*, *Adverse Reactions (6.1)*, and *Patient Counseling Information (17)*].

ACTEMRA should be interrupted if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with ACTEMRA should undergo a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, appropriate antimicrobial therapy should be initiated, and the patient should be closely monitored.

Tuberculosis

Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors and tested for latent infection prior to initiating ACTEMRA.

Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to initiation of ACTEMRA in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

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

It is recommended that patients be screened for latent tuberculosis infection prior to starting ACTEMRA. The incidence of tuberculosis in worldwide clinical development programs is 0.1%. Patients with latent tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating ACTEMRA.

Viral Reactivation

Viral reactivation has been reported with immunosuppressive biologic therapies and cases of herpes zoster exacerbation were observed in clinical studies with ACTEMRA. No cases of Hepatitis B reactivation were observed in the trials; however patients who screened positive for hepatitis were excluded.

5.2 Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials, primarily as complications of diverticulitis in RA patients. ACTEMRA should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation. Patients presenting with new onset abdominal symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Copy from GRASS

PID2012-05174

5.3 Laboratory Parameters

Rheumatoid Arthritis

Neutrophils

Treatment with ACTEMRA was associated with a higher incidence of neutropenia. Infections have been uncommonly reported in association with treatment-related neutropenia in long-term extension studies and postmarketing clinical experience.

- It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in patients with a low neutrophil count, i.e., absolute neutrophil count (ANC) less than 2000 per mm³. In patients who develop an absolute neutrophil count less than 500 per mm³ treatment is not recommended.
- Neutrophils should be monitored every 4 to 8 weeks [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. For recommended modifications based on ANC results see *Dosage and Administration (2.4)*.

Platelets

Treatment with ACTEMRA was associated with a reduction in platelet counts. Treatment-related reduction in platelets was not associated with serious bleeding events in clinical trials [see *Adverse Reactions (6.1)*].

- It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in patients with a platelet count below 100,000 per mm³. In patients who develop a platelet count less than 50,000 per mm³ treatment is not recommended.
- Platelets should be monitored every 4 to 8 weeks. For recommended modifications based on platelet counts see *Dosage and Administration (2.4)*.

Liver Function Tests

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

In one case, a patient who had received ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy without elevations in transaminases experienced elevation in AST to above 10x ULN and elevation in ALT to above 16x ULN when MTX was initiated in combination with ACTEMRA. Transaminases normalized when both treatments were held, but elevations recurred when MTX and ACTEMRA were restarted at lower doses. Elevations resolved when MTX and ACTEMRA were discontinued.

- It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in patients with elevated transaminases ALT or AST greater than 1.5x ULN. In patients who develop elevated ALT or AST greater than 5x ULN treatment is not recommended.
- ALT and AST levels should be monitored every 4 to 8 weeks. When clinically indicated, other liver function tests such as bilirubin should be considered. For recommended modifications based on transaminases see *Dosage and Administration (2.4)*.

Lipids

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

- Assessment of lipid parameters should be performed approximately 4 to 8 weeks following initiation of ACTEMRA therapy, then at approximately 24 week intervals.
- Patients should be managed according to clinical guidelines [e.g., National Cholesterol Educational Program (NCEP)] for the management of hyperlipidemia.

Copy from GRASS

PID2012-05174

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A similar pattern of liver enzyme elevation, low neutrophil count, low platelet count and lipid elevations is noted with ACTEMRA treatment in the SJIA population. Neutrophils, Platelets, ALT and AST should be monitored at the time of the second infusion and thereafter every 2 to 4 weeks. Lipids should be monitored as above for RA [see *Dosage and Administration (2.3)*].

5.4 Immunosuppression

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

5.5 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and death, have been reported in association with infusion of ACTEMRA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Anaphylaxis and other hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation were reported in 0.1% (3 out of 2644) of patients in the 6-month controlled trials, and in 0.2% (8 out of 4009) of patients in the all-exposure rheumatoid arthritis population; and in the SJIA controlled trial, 1 out of 112 patients (0.9%). In the postmarketing setting, events of clinically significant hypersensitivity and anaphylaxis, including events with a fatal outcome, have occurred in patients treated with a range of doses of ACTEMRA, with or without concomitant arthritis therapies. Events have occurred in patients who received premedication. Clinically significant hypersensitivity and anaphylaxis events have occurred both with and without previous hypersensitivity reactions and as early as the first infusion of ACTEMRA [see *Adverse Reactions (6.2)*]. ACTEMRA should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage anaphylaxis. If anaphylaxis or other clinically significant hypersensitivity reaction occurs, administration of ACTEMRA should be stopped immediately and ACTEMRA should be permanently discontinued. Do not administer ACTEMRA to patients with known hypersensitivity to ACTEMRA [see *Contraindications (4)* and *Adverse Reactions (6)*].

5.6 Demyelinating Disorders

The impact of treatment with ACTEMRA on demyelinating disorders is not known, but multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy were reported rarely in RA clinical studies. Patients should be closely monitored for signs and symptoms potentially indicative of demyelinating disorders. Prescribers should exercise caution in considering the use of ACTEMRA in patients with preexisting or recent onset demyelinating disorders.

5.7 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment

Treatment with ACTEMRA is not recommended in patients with active hepatic disease or hepatic impairment [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Use in Specific Populations (8.6)*].

5.8 Vaccinations

Live vaccines should not be given concurrently with ACTEMRA as clinical safety has not been established. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ACTEMRA. No data are available on the effectiveness of vaccination in patients receiving ACTEMRA. Because IL-6 inhibition may interfere with the normal immune response to new antigens, it is recommended that all patients, particularly systemic juvenile idiopathic arthritis patients, if possible, be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating ACTEMRA therapy. The interval between live vaccinations and initiation of ACTEMRA therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents.

6 ADVERSE REACTIONS

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

Copy from GRASS

PID2012-05174

6.1 Clinical Trials Experience

Rheumatoid Arthritis

The ACTEMRA data in rheumatoid arthritis (RA) includes 5 double-blind, controlled, multicenter studies. In these studies, patients received doses of ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy (288 patients), ACTEMRA 8 mg per kg in combination with DMARDs (including methotrexate) (1582 patients), or ACTEMRA 4 mg per kg in combination with methotrexate (774 patients).

The all exposure population includes all patients in registration studies who received at least one dose of ACTEMRA. Of the 4009 patients in this population, 3577 received treatment for at least 6 months, 3309 for at least one year; 2954 received treatment for at least 2 years and 2189 for 3 years.

All patients in these studies had moderately to severely active rheumatoid arthritis. The study population had a mean age of 52 years, 82% were female and 74% were Caucasian.

The most common serious adverse reactions were serious infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. The most commonly reported adverse reactions in controlled studies up to 24 weeks (occurring in at least 5% of patients treated with ACTEMRA monotherapy or in combination with DMARDs) were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension and increased ALT.

The proportion of patients who discontinued treatment due to any adverse reactions during the double-blind, placebo-controlled studies was 5% for patients taking ACTEMRA and 3% for placebo-treated patients. The most common adverse reactions that required discontinuation of ACTEMRA were increased hepatic transaminase values (per protocol requirement) and serious infections.

Overall Infections

In the 24 week, controlled clinical studies, the rate of infections in the ACTEMRA monotherapy group was 119 events per 100 patient-years and was similar in the methotrexate monotherapy group. The rate of infections in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD group was 133 and 127 events per 100 patient-years, respectively, compared to 112 events per 100 patient-years in the placebo plus DMARD group. The most commonly reported infections (5% to 8% of patients) were upper respiratory tract infections and nasopharyngitis.

The overall rate of infections with ACTEMRA in the all exposure population remained consistent with rates in the controlled periods of the studies.

Serious Infections

In the 24 week, controlled clinical studies, the rate of serious infections in the ACTEMRA monotherapy group was 3.6 per 100 patient-years compared to 1.5 per 100 patient-years in the methotrexate group. The rate of serious infections in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD group was 4.4 and 5.3 events per 100 patient-years, respectively, compared to 3.9 events per 100 patient-years in the placebo plus DMARD group.

In the all-exposure population, the overall rate of serious infections remained consistent with rates in the controlled periods of the studies. The most common serious infections included pneumonia, urinary tract infection, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis and bacterial arthritis. Cases of opportunistic infections have been reported [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Perforations

During the 24 week, controlled clinical trials, the overall rate of gastrointestinal perforation was 0.26 events per 100 patient-years with ACTEMRA therapy.

In the all-exposure population, the overall rate of gastrointestinal perforation remained consistent with rates in the controlled periods of the studies. Reports of gastrointestinal perforation were primarily reported as

Copy from GRASS PID2012-05174

complications of diverticulitis including generalized purulent peritonitis, lower GI perforation, fistula and abscess. Most patients who developed gastrointestinal perforations were taking concomitant nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. The relative contribution of these concomitant medications versus ACTEMRA to the development of GI perforations is not known.

Infusion Reactions

In the 24 week, controlled clinical studies, adverse events associated with the infusion (occurring during or within 24 hours of the start of infusion) were reported in 8% and 7% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD group, respectively, compared to 5% of patients in the placebo plus DMARD group. The most frequently reported event on the 4 mg per kg and 8 mg per kg dose during the infusion was hypertension (1% for both doses), while the most frequently reported event occurring within 24 hours of finishing an infusion were headache (1% for both doses) and skin reactions (1% for both doses), including rash, pruritus and urticaria. These events were not treatment limiting.

Anaphylaxis

Clinically significant hypersensitivity reactions, including anaphylaxis associated with ACTEMRA and requiring treatment discontinuation were reported in 0.1% (3 out of 2644) in the 24 week, controlled trials and in 0.2% (8 out of 4009) in the all-exposure population. These reactions were generally observed during the second to fourth infusion of ACTEMRA. Appropriate medical treatment should be available for immediate use in the event of a serious hypersensitivity reaction [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Laboratory Tests

Neutrophils

In the 24 week, controlled clinical studies, decreases in neutrophil counts below 1000 per mm³ occurred in 1.8% and 3.4% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD group, respectively, compared to 0.1% of patients in the placebo plus DMARD group. Approximately half of the instances of ANC below 1000 per mm³ occurred within 8 weeks of starting therapy. Decreases in neutrophil counts below 500 per mm³ occurred in 0.4% and 0.3% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD, respectively, compared to 0.1% of patients in the placebo plus DMARD group. There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1000 per mm³ and the occurrence of serious infections.

In the all-exposure population, the pattern and incidence of decreases in neutrophil counts remained consistent with what was seen in the 24 week controlled clinical studies [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Platelets

In the 24 week, controlled clinical studies, decreases in platelet counts below 100,000 per mm³ occurred in 1.3% and 1.7% of patients on 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD, respectively, compared to 0.5% of patients on placebo plus DMARD, without associated bleeding events.

In the all-exposure population, the pattern and incidence of decreases in platelet counts remained consistent with what was seen in the 24 week controlled clinical studies [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Liver Function Tests

Liver enzyme abnormalities are summarized in **Table 1**. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as reduction in the dose of concomitant DMARD, interruption of ACTEMRA, or reduction in ACTEMRA dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes [see *Dosage and Administration (2.4)*]. These elevations were not associated with clinically relevant increases in direct bilirubin, nor were they associated with clinical evidence of hepatitis or hepatic insufficiency [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Copy from GRASS PID2012-05174

Table 1 Incidence of Liver Enzyme Abnormalities in the 24 Week Controlled Period of Studies I to V*

	ACTEMRA 8 mg per kg MONOTHERAPY	Methotrexate	ACTEMRA 4 mg per kg + DMARDs	ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs	Placebo + DMARDs
	N = 288 (%)	N = 284 (%)	N = 774 (%)	N = 1582 (%)	N = 1170 (%)
AST (U/L)					
> ULN to 3x ULN	22	26	34	41	17
> 3x ULN to 5x ULN	0.3	2	1	2	0.3
> 5x ULN	0.7	0.4	0.1	0.2	< 0.1
ALT (U/L)					
> ULN to 3x ULN	36	33	45	48	23
> 3x ULN to 5x ULN	1	4	5	5	1
> 5x ULN	0.7	1	1.3	1.5	0.3

ULN = Upper Limit of Normal

*For a description of these studies, see Section 14, Clinical Studies.

In the all-exposure population, the elevations in ALT and AST remained consistent with what was seen in the 24 week, controlled clinical trials

Lipids

Elevations in lipid parameters (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides) were first assessed at 6 weeks following initiation of ACTEMRA in the controlled 24 week clinical trials. Increases were observed at this time point and remained stable thereafter. Increases in triglycerides to levels above 500 mg per dL were rarely observed. Changes in other lipid parameters from baseline to week 24 were evaluated and are summarized below:

- Mean LDL increased by 13 mg per dL in the ACTEMRA 4 mg per kg+DMARD arm, 20 mg per dL in the ACTEMRA 8 mg per kg+DMARD, and 25 mg per dL in ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy.
- Mean HDL increased by 3 mg per dL in the ACTEMRA 4 mg per kg+DMARD arm, 5 mg per dL in the ACTEMRA 8 mg per kg+DMARD, and 4 mg per dL in ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy.
- Mean LDL/HDL ratio increased by an average of 0.14 in the ACTEMRA 4 mg per kg+DMARD arm, 0.15 in the ACTEMRA 8 mg per kg+DMARD, and 0.26 in ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy.
- ApoB/ApoA1 ratios were essentially unchanged in ACTEMRA-treated patients.

Elevated lipids responded to lipid lowering agents.

In the all-exposure population, the elevations in lipid parameters remained consistent with what was seen in the 24 week, controlled clinical trials.

Immunogenicity

In the 24 week, controlled clinical studies, a total of 2876 patients have been tested for anti-tocilizumab antibodies. Forty-six patients (2%) developed positive anti-tocilizumab antibodies, of whom 5 had an associated, medically significant, hypersensitivity reaction leading to withdrawal. Thirty patients (1%) developed neutralizing antibodies.

The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to tocilizumab in specific assays. The observed incidence of antibody positivity in an assay is highly dependent on several factors, including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to tocilizumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Copy from GRASS

PID2012-05174

Malignancies

During the 24 week, controlled period of the studies, 15 malignancies were diagnosed in patients receiving ACTEMRA, compared to 8 malignancies in patients in the control groups. Exposure-adjusted incidence was similar in the ACTEMRA groups (1.32 events per 100 patient-years) and in the placebo plus DMARD group (1.37 events per 100 patient-years).

In the all-exposure population, the rate of malignancies remained consistent with the rate observed in the 24 week, controlled period [see Warnings and Precautions (5.4)].

Other Adverse Reactions

Adverse reactions occurring in 2% or more of patients on 4 or 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD and at least 1% greater than that observed in patients on placebo plus DMARD are summarized in Table 2.

Table 2 Adverse Reactions Occurring in at Least 2% or More of Patients on 4 or 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD and at Least 1% Greater Than That Observed in Patients on Placebo plus DMARD

24 Week Phase 3 Controlled Study Population					
	ACTEMRA 8 mg per kg MONOTHERAPY	Methotrexate	ACTEMRA 4 mg per kg + DMARDs	ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs	Placebo + DMARDs
Preferred Term	N = 288 (%)	N = 284 (%)	N = 774 (%)	N = 1582 (%)	N = 1170 (%)
Upper Respiratory Tract Infection	7	5	6	8	6
Nasopharyngitis	7	6	4	6	4
Headache	7	2	6	5	3
Hypertension	6	2	4	4	3
ALT increased	6	4	3	3	1
Dizziness	3	1	2	3	2
Bronchitis	3	2	4	3	3
Rash	2	1	4	3	1
Mouth Ulceration	2	2	1	2	1
Abdominal Pain Upper	2	2	3	3	2
Gastritis	1	2	1	2	1
Transaminase increased	1	5	2	2	1

Other infrequent and medically relevant adverse reactions occurring at an incidence less than 2% in rheumatoid arthritis patients treated with ACTEMRA in controlled trials were:

Infections and Infestations: oral herpes simplex

Gastrointestinal disorders: stomatitis, gastric ulcer

Investigations: weight increased, total bilirubin increased

Blood and lymphatic system disorders: leukopenia

General disorders and administration site conditions: edema peripheral

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: dyspnea, cough

Eye disorders: conjunctivitis

Renal disorders: nephrolithiasis

Endocrine disorders: hypothyroidism

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The data described below reflect exposure to ACTEMRA in one randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 112 pediatric patients with SJIA 2 to 17 years of age who had an inadequate clinical response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or corticosteroids due to toxicity or lack of efficacy. At baseline, approximately half of the patients were taking 0.3 mg/kg/day corticosteroids or more, and almost 70% were taking methotrexate. The trial included a 12 week controlled phase followed by an open-label extension.

Copy from GRASS PID2012-05174

In the 12 week double-blind, controlled portion of the clinical study 75 patients received treatment with ACTEMRA (8 or 12 mg per kg based upon body weight). After 12 weeks or at the time of escape, due to disease worsening, patients were treated with ACTEMRA in the open-label extension phase.

The most common adverse events (at least 5%) seen in ACTEMRA treated patients in the 12 week controlled portion of the study were: upper respiratory tract infection, headache, nasopharyngitis and diarrhea.

Infections

In the 12 week controlled phase, the rate of all infections in the ACTEMRA group was 345 per 100 patient-years and 287 per 100 patient-years in the placebo group. In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, the overall rate of infections was 304 per 100 patient-years.

In the 12 week controlled phase, the rate of serious infections in the ACTEMRA group was 11.5 per 100 patient years. In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, the overall rate of serious infections was 11.4 per 100 patient years. The most commonly reported serious infections included pneumonia, gastroenteritis, varicella, and otitis media.

Macrophage Activation Syndrome

In the 12 week controlled study, no patient in any treatment group experienced macrophage activation syndrome (MAS) while on assigned treatment; 3 per 112 (3%) developed MAS during open-label treatment with ACTEMRA. One patient in the placebo group escaped to ACTEMRA 12 mg per kg at Week 2 due to severe disease activity, and ultimately developed MAS at Day 70. Two additional patients developed MAS during the long-term extension. All 3 patients had ACTEMRA dose interrupted (2 patients) or discontinued (1 patient) for the MAS event, received treatment, and the MAS resolved without sequelae. Based on a limited number of cases, the incidence of MAS does not appear to be elevated in the ACTEMRA SJIA clinical development experience; however no definitive conclusions can be made.

Infusion Reactions

Patients were not premedicated, however most patients were on concomitant corticosteroids as part of their background treatment for SJIA. Infusion related reactions were defined as all events occurring during or within 24 hours after an infusion. In the 12 week controlled phase, 4% of ACTEMRA and 0% of placebo treated patients experienced events occurring during infusion. One event (angioedema) was considered serious and life-threatening, and the patient was discontinued from study treatment.

Within 24 hours after infusion, 16% of patients in the ACTEMRA treatment group and 5% of patients in the placebo group experienced an event. In the ACTEMRA group the events included rash, urticaria, diarrhea, epigastric discomfort, arthralgia and headache. One of these events, urticaria, was considered serious.

Anaphylaxis

Anaphylaxis was reported in 1 out of 112 patients (less than 1%) treated with ACTEMRA during the controlled and open label extension study [see Warnings (5.5)].

Immunogenicity

All 112 patients were tested for anti-tocilizumab antibodies at baseline. Two patients developed positive anti-tocilizumab antibodies: one of these patients experienced serious adverse events of urticaria and angioedema consistent with an anaphylactic reaction which led to withdrawal; the other patient developed macrophage activation syndrome while on escape therapy and was discontinued from the study.

Laboratory Tests

Neutrophils

During routine monitoring in the 12 week controlled phase, a decrease in neutrophil below 1×10^9 per L occurred in 7% of patients in the ACTEMRA group, and in no patients in the placebo group. In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, a decreased neutrophil count occurred in 17% of

Copy from GRASS PID2012-05174

the ACTEMRA group. There was no clear relationship between decrease in neutrophils below 1×10^9 per L and the occurrence of serious infections.

Platelets

During routine monitoring in the 12 week controlled phase, 1% of patients in the ACTEMRA group and 3% in the placebo group had a decrease in platelet count to no more than 100×10^3 per mL.

In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, decreased platelet count occurred in 4% of patients in the ACTEMRA group, with no associated bleeding.

Liver Function Tests

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, elevation in ALT or AST at or above 3x ULN occurred in 5% and 3% of patients, respectively in the ACTEMRA group and in 0% of placebo patients.

In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, the elevation in ALT or AST at or above 3x ULN occurred in 13% and 5% of ACTEMRA treated patients, respectively.

Lipids

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, elevation in total cholesterol greater than 1.5x ULN – 2x ULN occurred in 1.5% of the ACTEMRA group and in 0% of placebo patients. Elevation in LDL greater than 1.5x ULN – 2x ULN occurred in 1.9% of patients in the ACTEMRA group and 0% of the placebo group.

In the open label extension study over an average duration of 73 weeks of treatment, the pattern and incidence of elevations in lipid parameters remained consistent with the 12 week controlled study data.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ACTEMRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Fatal anaphylaxis [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Other Drugs for Treatment of Rheumatoid Arthritis

Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate (MTX), non-steroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids on tocilizumab clearance.

Concomitant administration of a single dose of 10 mg per kg ACTEMRA with 10-25 mg MTX once weekly had no clinically significant effect on MTX exposure.

ACTEMRA has not been studied in combination with biological DMARDs such as TNF antagonists [*see Dosage and Administration (2.1)*].

7.2 Interactions with CYP450 Substrates

Cytochrome P450s in the liver are down-regulated by infection and inflammation stimuli including cytokines such as IL-6. Inhibition of IL-6 signaling in RA patients treated with tocilizumab may restore CYP450 activities to higher levels than those in the absence of tocilizumab leading to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. In vitro studies showed that tocilizumab has the potential to affect expression of multiple CYP enzymes including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. Its effects on CYP2C8 or transporters is unknown. In vivo studies with omeprazole, metabolized by CYP2C19 and CYP3A4, and simvastatin, metabolized by CYP3A4, showed up to a 28% and 57% decrease in exposure one week following a single dose of ACTEMRA, respectively. The effect of tocilizumab on CYP enzymes may be

Copy from GRASS PID2012-05174

clinically relevant for CYP450 substrates with narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation or discontinuation of ACTEMRA, in patients being treated with these types of medicinal products, therapeutic monitoring of effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) should be performed and the individual dose of the medicinal product adjusted as needed. Prescribers should exercise caution when ACTEMRA is coadministered with CYP3A4 substrate drugs where decrease in effectiveness is undesirable, e.g., oral contraceptives, lovastatin, atorvastatin, etc. The effect of tocilizumab on CYP450 enzyme activity may persist for several weeks after stopping therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Live Vaccines

Live vaccines should not be given concurrently with ACTEMRA [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects. Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ACTEMRA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed in which pregnant cynomolgus monkeys were treated intravenously with tocilizumab (daily doses of 2, 10, or 50 mg per kg from gestation day 20-50) during organogenesis. Although there was no evidence for a teratogenic/dysmorphogenic effect at any dose, tocilizumab produced an increase in the incidence of abortion/embryo-fetal death at 10 mg per kg and 50 mg per kg doses (1.25 and 6.25 times the human dose of 8 mg per kg every 2 to 4 weeks based on a mg per kg comparison).

Nonteratogenic Effects. Testing of a murine analogue of tocilizumab in mice did not yield any evidence of harm to offspring during the pre- and postnatal development phase when dosed at 50 mg per kg intravenously with treatment every three days from implantation until day 21 after delivery (weaning). There was no evidence for any functional impairment of the development and behavior, learning ability, immune competence and fertility of the offspring.

Pregnancy Registry: To monitor the outcomes of pregnant women exposed to ACTEMRA, a pregnancy registry has been established. Physicians are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-877-311-8972.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether tocilizumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ACTEMRA, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ACTEMRA in pediatric patients with conditions other than SJIA have not been established. Children under the age of two have not been studied. Testing of a murine analogue of tocilizumab did not exert toxicity in juvenile mice. In particular, there was no impairment of skeletal growth, immune function and sexual maturation.

8.5 Geriatric Use

Of the 2644 patients who received ACTEMRA in Studies I to V [see *Clinical Studies (14)*], a total of 435 rheumatoid arthritis patients were 65 years of age and older, including 50 patients 75 years and older. The frequency of serious infection among ACTEMRA treated subjects 65 years of age and older was higher than those under the age of 65. As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

Copy from GRASS

PID2012-05174

8.6 Hepatic Impairment

The safety and efficacy of ACTEMRA have not been studied in patients with hepatic impairment, including patients with positive HBV and HCV serology [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

8.7 Renal Impairment

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

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

No studies on the potential for ACTEMRA to cause dependence have been performed. However, there is no evidence from the available data that ACTEMRA treatment results in dependence.

10 OVERDOSAGE

There are limited data available on overdoses with ACTEMRA. One case of accidental overdose was reported in which a patient with multiple myeloma received a dose of 40 mg per kg. No adverse drug reactions were observed. No serious adverse drug reactions were observed in healthy volunteers who received single doses of up to 28 mg per kg, although all 5 patients at the highest dose of 28 mg per kg developed dose-limiting neutropenia.

In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate symptomatic treatment.

11 DESCRIPTION

ACTEMRA (tocilizumab) is a recombinant humanized anti-human interleukin 6 (IL-6) receptor monoclonal antibody of the immunoglobulin IgG1 κ (gamma 1, kappa) subclass with a typical H₂L₂ polypeptide structure. Each light chain and heavy chain consists of 214 and 448 amino acids, respectively. The four polypeptide chains are linked intra- and inter-molecularly by disulfide bonds. ACTEMRA has a molecular weight of approximately 148 kDa.

ACTEMRA is supplied as a sterile, preservative-free solution for intravenous (IV) infusion at a concentration of 20 mg per mL. ACTEMRA is a colorless to pale yellow liquid, with a pH of about 6.5. Single-use vials are available containing 80 mg per 4 mL, 200 mg per 10 mL, or 400 mg per 20 mL of ACTEMRA. Injectable solutions of ACTEMRA are formulated in an aqueous solution containing disodium phosphate dodecahydrate and sodium dihydrogen phosphate dehydrate (as a 15 mmol per L phosphate buffer), polysorbate 80 (0.5 mg per mL), and sucrose (50 mg per mL).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies with the 4 mg per kg and 8 mg per kg doses of ACTEMRA, decreases in levels of C-reactive protein (CRP) to within normal ranges were seen as early as week 2. Changes in pharmacodynamic parameters were observed (i.e., decreases in rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum amyloid A and increases in hemoglobin) with both doses, however the greatest improvements were observed with 8 mg per kg

Copy from GRASS PID2012-05174

ACTEMRA. Pharmacodynamic changes were also observed to occur after ACTEMRA administration in SJIA patients (decreases in CRP, ESR, and increases in hemoglobin). The relationship between these pharmacodynamic findings and clinical efficacy is not known.

In healthy subjects administered ACTEMRA in doses from 2 to 28 mg per kg, absolute neutrophil counts decreased to the nadir 3 to 5 days following ACTEMRA administration. Thereafter, neutrophils recovered towards baseline in a dose dependent manner. Rheumatoid arthritis patients demonstrated a similar pattern of absolute neutrophil counts following ACTEMRA administration [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

12.3 Pharmacokinetics

Rheumatoid Arthritis

The pharmacokinetics characterized in healthy subjects and RA patients suggested that PK is similar between the two populations. The clearance (CL) of tocilizumab decreased with increased doses. At the 10 mg per kg single dose in RA patients, mean CL was 0.29 ± 0.10 mL per hr per kg and mean apparent terminal $t_{1/2}$ was 151 ± 59 hours (6.3 days).

The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis of 1793 rheumatoid arthritis patients treated with ACTEMRA 4 and 8 mg per kg every 4 weeks for 24 weeks.

The pharmacokinetic parameters of tocilizumab did not change with time. A more than dose-proportional increase in area under the curve (AUC) and trough concentration (C_{\min}) was observed for doses of 4 and 8 mg per kg every 4 weeks. Maximum concentration (C_{\max}) increased dose-proportionally. At steady-state, predicted AUC and C_{\min} were 2.7 and 6.5-fold higher at 8 mg per kg as compared to 4 mg per kg, respectively. In a long-term study with dosing for 104 weeks, observed C_{\min} was sustained over time.

For doses of ACTEMRA 4 mg per kg given every 4 weeks, the predicted mean (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} and C_{\max} of tocilizumab were 13000 ± 5800 mcg•h per mL, 1.49 ± 2.13 mcg per mL, and 88.3 ± 41.4 mcg per mL, respectively. The accumulation ratios for AUC and C_{\max} were 1.11 and 1.02, respectively. The accumulation ratio was higher for C_{\min} (1.96). Steady-state was reached following the first administration for C_{\max} and AUC, respectively, and after 16 weeks C_{\min} .

For doses of ACTEMRA 8 mg per kg given every 4 weeks, the predicted mean (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} and C_{\max} of tocilizumab were 35000 ± 15500 mcg•h per mL, 9.74 ± 10.5 mcg per mL, and 183 ± 85.6 mcg per mL, respectively. The accumulation ratios for AUC and C_{\max} were 1.22 and 1.06, respectively. The accumulation ratio was higher for C_{\min} (2.35). Steady-state was reached following the first administration and after 8 and 20 weeks for C_{\max} , AUC, and C_{\min} , respectively. Tocilizumab AUC, C_{\min} and C_{\max} increased with increase of body weight. At body weight at or above 100 kg, the predicted mean (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} and C_{\max} of tocilizumab were 55500 ± 14100 mcg•h per mL, 19.0 ± 12.0 mcg per mL, and 269 ± 57 mcg per mL, respectively, which are higher than mean exposure values for the patient population. Therefore, ACTEMRA doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 75 patients with SJIA treated with 8 mg per kg (patients with a body weight at or above 30 kg) or 12 mg per kg (patients with a body weight less than 30 kg), given every 2 weeks. The predicted mean (\pm SD) AUC_{2 weeks}, C_{\max} and C_{\min} of tocilizumab were 32200 ± 9960 mcg•hr per mL, 245 ± 57.2 mcg per mL and 57.5 ± 23.3 mcg per mL, respectively. The accumulation ratio for C_{\min} (week 12 over week 2) was 3.2 ± 1.3 . Steady state was reached on or after week 12. Mean predicted TCZ exposure parameters were similar between the two dose groups defined by body weight.

Copy from GRASS

PID2012-05174

Distribution

Following intravenous dosing, tocilizumab undergoes biphasic elimination from the circulation. In rheumatoid arthritis patients the central volume of distribution was 3.5 L and the peripheral volume of distribution was 2.9 L, resulting in a volume of distribution at steady state of 6.4 L.

In pediatric patients with SJIA, the central volume of distribution was 0.94 L, the peripheral volume of distribution was 1.60 L resulting in a volume of distribution at steady state of 2.54 L.

Elimination

The total clearance of tocilizumab is concentration-dependent and is the sum of the linear clearance and the nonlinear clearance. The linear clearance was estimated to be 12.5 mL per h in RA and 7.1 mL per h in pediatric patients with SJIA in the population pharmacokinetic analysis. The concentration-dependent nonlinear clearance plays a major role at low tocilizumab concentrations. Once the nonlinear clearance pathway is saturated, at higher tocilizumab concentrations, clearance is mainly determined by the linear clearance.

The $t_{1/2}$ of tocilizumab is concentration-dependent. The concentration-dependent apparent $t_{1/2}$ is up to 11 days for 4 mg per kg and up to 13 days for 8 mg per kg every 4 weeks in patients with RA at steady-state. The $t_{1/2}$ of tocilizumab in pediatric patients with SJIA is up to 23 days for the two body weight categories at week 12.

Pharmacokinetics in Special Populations

Population pharmacokinetic analyses in adult rheumatoid arthritis patients showed that age, gender and race did not affect the pharmacokinetics of tocilizumab. Linear clearance was found to increase with body size. The body weight-based dose (8 mg per kg) resulted in approximately 86% higher exposure in patients who are greater than 100 kg in comparison to patients who are less than 60 kg.

Hepatic Impairment

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

Renal Impairment

No formal study of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of tocilizumab was conducted.

Most of the RA patients in the population pharmacokinetic analysis had normal renal function or mild renal impairment. Mild renal impairment (creatinine clearance less than 80 mL per min and at or above 50 mL per min based on Cockcroft-Gault) did not impact the pharmacokinetics of tocilizumab. No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment.

Drug Interactions

In vitro data suggested that IL-6 reduced mRNA expression for several CYP450 isoenzymes including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4, and this reduced expression was reversed by co-incubation with tocilizumab at clinically relevant concentrations. Accordingly, inhibition of IL-6 signaling in RA patients treated with tocilizumab may restore CYP450 activities to higher levels than those in the absence of tocilizumab leading to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. Its effect on CYP2C8 or transporters (e.g., P-gp) is unknown. This is clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation of ACTEMRA, in patients being treated with these types of medicinal products, therapeutic monitoring of the effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) should be performed and the individual dose of the medicinal product adjusted as needed. Caution should be exercised when ACTEMRA is coadministered with drugs where decrease in effectiveness is undesirable, e.g., oral contraceptives (CYP3A4 substrates) [see *Drug Interactions (7.2)*].

Simvastatin

Simvastatin is a CYP3A4 and OATP1B1 substrate. In 12 RA patients not treated with ACTEMRA, receiving 40 mg simvastatin, exposures of simvastatin and its metabolite, simvastatin acid, was 4- to 10-fold and 2-fold

Copy from GRASS PID2012-05174

higher, respectively, than the exposures observed in healthy subjects. One week following administration of a single infusion of ACTEMRA (10 mg per kg), exposure of simvastatin and simvastatin acid decreased by 57% and 39%, respectively, to exposures that were similar or slightly higher than those observed in healthy subjects. Exposures of simvastatin and simvastatin acid increased upon withdrawal of ACTEMRA in RA patients. Selection of a particular dose of simvastatin in RA patients should take into account the potentially lower exposures that may result after initiation of ACTEMRA (due to normalization of CYP3A4) or higher exposures after discontinuation of ACTEMRA.

Omeprazole

Omeprazole is a CYP2C19 and CYP3A4 substrate. In RA patients receiving 10 mg omeprazole, exposure to omeprazole was approximately 2 fold higher than that observed in healthy subjects. In RA patients receiving 10 mg omeprazole, before and one week after ACTEMRA infusion (8 mg per kg), the omeprazole AUC_{inf} decreased by 12% for poor (N=5) and intermediate metabolizers (N=5) and by 28% for extensive metabolizers (N=8) and were slightly higher than those observed in healthy subjects.

Dextromethorphan

Dextromethorphan is a CYP2D6 and CYP3A4 substrate. In 13 RA patients receiving 30 mg dextromethorphan, exposure to dextromethorphan was comparable to that in healthy subjects. However, exposure to its metabolite, dextrorphan (a CYP3A4 substrate), was a fraction of that observed in healthy subjects. One week following administration of a single infusion of ACTEMRA (8 mg per kg), dextromethorphan exposure was decreased by approximately 5%. However, a larger decrease (29%) in dextrorphan levels was noted after ACTEMRA infusion.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenicity potential of tocilizumab.

Mutagenesis. Tocilizumab was negative in the in vitro Ames bacterial reverse mutation assay and the in vitro chromosomal aberrations assay using human peripheral blood lymphocytes.

Impairment of Fertility. Fertility studies conducted in male and female mice using a murine analogue of tocilizumab showed no impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

Rheumatoid Arthritis

The efficacy and safety of ACTEMRA was assessed in five randomized, double-blind, multicenter studies in patients greater than 18 years with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline. ACTEMRA was given intravenously every 4 weeks as monotherapy (Study I), in combination with methotrexate (MTX) (Studies II and III) or other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (Study IV) in patients with an inadequate response to those drugs, or in combination with MTX in patients with an inadequate response to TNF antagonists (Study V).

Study I evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had not been treated with MTX within 24 weeks prior to randomization, or who had not discontinued previous methotrexate treatment as a result of clinically important toxic effects or lack of response. In this study, 67% of patients were MTX-naïve, and over 40% of patients had rheumatoid arthritis less than 2 years. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy or MTX alone (dose titrated over 8 weeks from 7.5 mg to a maximum of 20 mg weekly). The primary endpoint was the proportion of ACTEMRA patients who achieved an ACR20 response at Week 24.

Copy from GRASS PID2012-05174

Study II was a 104-week study with an ongoing optional 156-week extension phase that evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response to MTX. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, or placebo every four weeks, in combination with MTX (10 to 25 mg weekly). Upon completion of 52-weeks, patients received open-label treatment with ACTEMRA 8 mg per kg through 104 weeks or they had the option to continue their double-blind treatment if they maintained a greater than 70% improvement in swollen/tender joint count. Two pre-specified interim analyses at week 24 and week 52 were conducted. The primary endpoint at week 24 was the proportion of patients who achieved an ACR20 response. At weeks 52 and 104, the primary endpoints were change from baseline in modified total Sharp-Genant score and the area under the curve (AUC) of the change from baseline in HAQ-DI score.

Study III evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response to MTX. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, or placebo every four weeks, in combination with MTX (10 to 25 mg weekly). The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24.

Study IV evaluated patients who had an inadequate response to their existing therapy, including one or more DMARDs. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg or placebo every four weeks, in combination with the stable DMARDs. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24.

Study V evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response or were intolerant to one or more TNF antagonist therapies. The TNF antagonist therapy was discontinued prior to randomization. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, or placebo every four weeks, in combination with MTX (10 to 25 mg weekly). The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24.

Clinical Response

The percentages of ACTEMRA-treated patients achieving ACR20, 50 and 70 responses are shown in **Table 3**. In all studies, patients treated with 8 mg per kg ACTEMRA had higher ACR20, ACR50, and ACR70 response rates versus MTX- or placebo-treated patients at week 24.

During the 24 week controlled portions of Studies I to V, patients treated with ACTEMRA at a dose of 4 mg per kg in patients with inadequate response to DMARDs or TNF antagonist therapy had lower response rates compared to patients treated with ACTEMRA 8 mg per kg.

Table 3 Clinical Response at Weeks 24 and 52 in Active and Placebo Controlled Trials (Percent of Patients)

Percent of Patients													
Response Rate	Study I		Study II			Study III			Study IV		Study V		
	MTX	ACTEMRA 8 mg per kg	Placebo + MTX	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX	Placebo + MTX	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX	Placebo + DMARDs	ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs	Placebo + MTX	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX
	N=284	N=286 (95% CI) ^a	N=393	N=399 (95% CI) ^a	N=398 (95% CI) ^a	N=204	N=213 (95% CI) ^a	N=205 (95% CI) ^a	N=413	N=803 (95% CI) ^a	N=158	N=161 (95% CI) ^a	N=170 (95% CI) ^a
ACR20													
Week 24	53%	70% (0.11, 0.27)	27%	51% (0.17, 0.29)	56% (0.23, 0.35)	27%	48% (0.15, 0.32)	59% (0.23, 0.41)	24%	61% (0.30, 0.40)	10%	30% (0.15, 0.36)	50% (0.36, 0.56)
Week 52	N/A	N/A	25%	47% (0.15, 0.28)	56% (0.25, 0.38)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ACR50													
Week 24	34%	44% (0.04, 0.20)	10%	25% (0.09, 0.20)	32% (0.16, 0.28)	11%	32% (0.13, 0.29)	44% (0.25, 0.41)	9%	38% (0.23, 0.33)	4%	17% (0.05, 0.25)	29% (0.21, 0.41)
Week 52	N/A	N/A	10%	29% (0.14, 0.25)	36% (0.21, 0.32)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ACR70													
Week 24	15%	28% (0.07, 0.22)	2%	11% (0.03, 0.13)	13% (0.05, 0.15)	2%	12% (0.04, 0.18)	22% (0.12, 0.27)	3%	21% (0.13, 0.21)	1%	5% (-0.06, 0.14)	12% (0.03, 0.22)
Week 52	N/A	N/A	4%	16% (0.08, 0.17)	20% (0.12, 0.21)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Major Clinical Responses^b													
Week 52	N/A	N/A	1%	4% (0.01, 0.06)	7% (0.03, 0.09)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

^a CI: 95% confidence interval of the weighted difference to placebo adjusted for site (and disease duration for Study I only)

^b Major clinical response is defined as achieving an ACR 70 response for a continuous 24 week period

Copy from GRASS PID2012-05174

Table 4 Proportion of Patients with DAS28-ESR Less Than 2.6 with Number of Residual Active Joints

Study II			
	Placebo + MTX N = 393	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N = 399	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N = 398
DAS28-ESR less than 2.6			
Proportion of responders at week 52 (n) 95% confidence interval	3% (12)	18% (70) 0.10, 0.19	32% (127) 0.24, 0.34
Of responders, proportion with 0 active joints (n)	33% (4)	27% (19)	21% (27)
Of responders, proportion with 1 active joint (n)	8% (1)	19% (13)	13% (16)
Of responders, proportion with 2 active joints (n)	25% (3)	13% (9)	20% (25)
Of responders, proportion with 3 or more active joints (n)	33% (4)	41% (29)	47% (59)

*n denotes numerator of all the percentage. Denominator is the intent-to-treat population. Not all patients received DAS28 assessments at Week 52.

The results of the components of the ACR response criteria for Studies III and V are shown in **Table 5**. Similar results to Study III were observed in Studies I, II and IV.

Table 5 Components of ACR Response at Week 24

Component (mean)	Study III						Study V					
	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=213		ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=205		Placebo + MTX N=204		ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=161		ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=170		Placebo + MTX N=158	
	Baseline	Week 24 ^a	Baseline	Week 24 ^a	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24 ^a	Baseline	Week 24 ^a	Baseline	Week 24
Number of tender joints (0-68)	33	19 -7.0 (-10.0, -4.1)	32	14.5 -9.6 (-12.6, -6.7)	33	25	31	21 -10.8 (-14.6, -7.1)	32	17 -15.1 (-18.8, -11.4)	30	30
Number of swollen joints (0-66)	20	10 -4.2 (-6.1, -2.3)	19.5	8 -6.2 (-8.1, -4.2)	21	15	19.5	13 -6.2 (-9.0, -3.5)	19	11 -7.2 (-9.9, -4.5)	19	18
Pain ^b	61	33 -11.0 (-17.0, -5.0)	60	30 -15.8 (-21.7, -9.9)	57	43	63.5	43 -12.4 (-22.1, -2.1)	65	33 -23.9 (-33.7, -14.1)	64	48
Patient global assessment ^b	66	34 -10.9 (-17.1, -4.8)	65	31 -14.9 (-20.9, -8.9)	64	45	70	46 -10.0 (-20.3, 0.3)	70	36 -17.4 (-27.8, -7.0)	71	51
Physician global assessment ^b	64	26 -5.6 (-10.5, -0.8)	64	23 -9.0 (-13.8, -4.2)	64	32	66.5	39 -10.5 (-18.6, -2.5)	66	28 -18.2 (-26.3, -10.0)	67.5	43
Disability index (HAQ) ^c	1.64	1.01 -0.18 (-0.34, -0.02)	1.55	0.96 -0.21 (-0.37, -0.05)	1.55	1.21	1.67	1.39 -0.25 (-0.42, -0.09)	1.75	1.34 -0.34 (-0.51, -0.17)	1.70	1.58
CRP (mg per dL)	2.79	1.17 -1.30 (-2.0, -0.59)	2.61	0.25 -2.156 (-2.86, -1.46)	2.36	1.89	3.11	1.77 -1.34 (-2.5, -0.15)	2.80	0.28 -2.52 (-3.72, -1.32)	3.705	3.06

^a Data shown is mean at week 24, difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + MTX at week 24 and 95% confidence interval for that difference

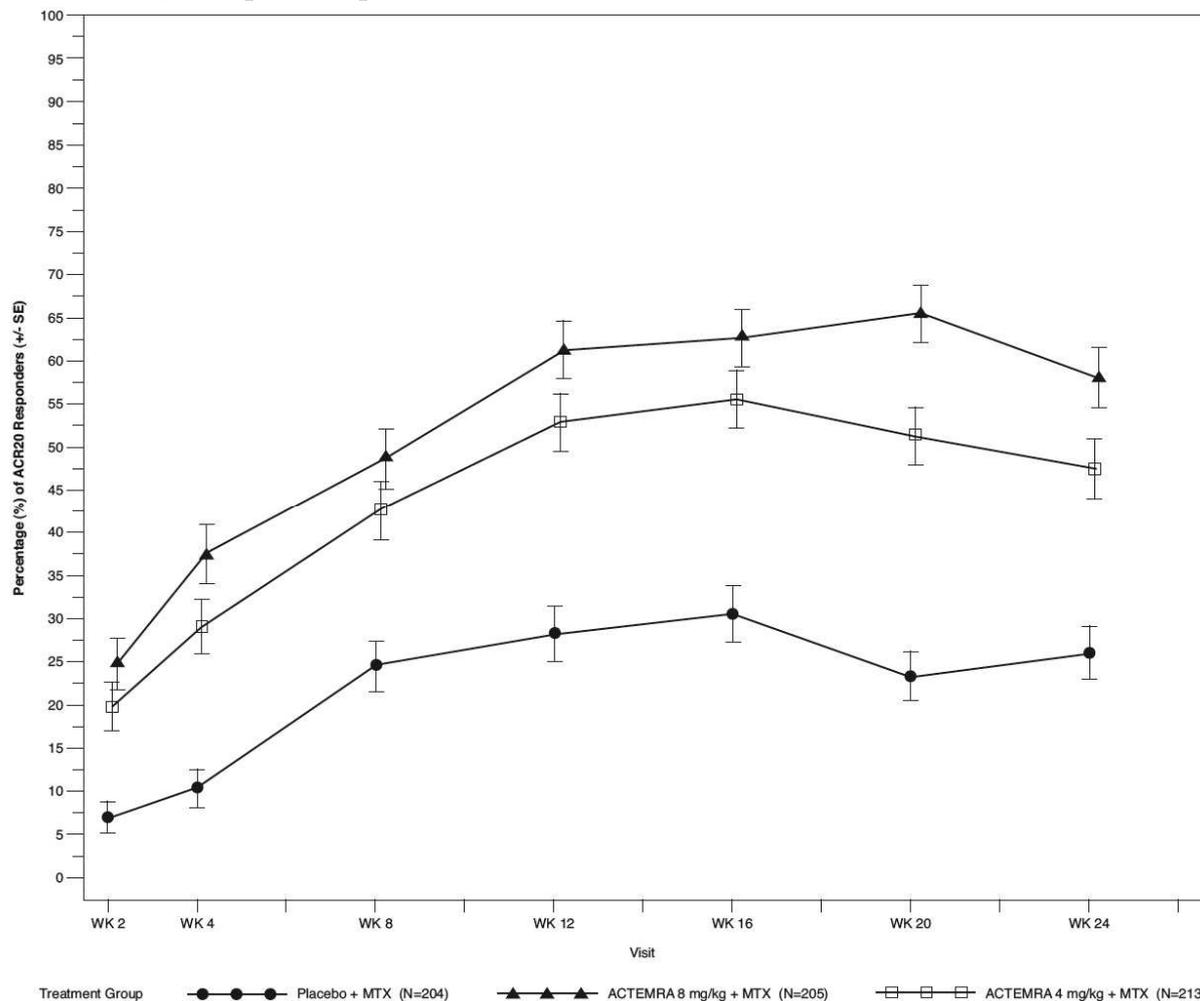
^b Visual analog scale: 0 = best, 100 = worst

Copy from GRASS PID2012-05174

° Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities

The percent of ACR20 responders by visit for Study III is shown in **Figure 1**. Similar responses were observed in studies I, II, IV, and V.

Figure 1 Percent of ACR20 Responders by Visit for Study III (Inadequate Response to MTX)*



*The same patients may not have responded at each timepoint.

Radiographic Response

In Study II, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in total Sharp-Genant score and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Radiographs of hands/wrists and forefeet were obtained at baseline, 24 weeks, 52 weeks, and 104 weeks and scored by readers unaware of treatments group and visit number. The results from baseline to week 52 are shown in **Table 6**. ACTEMRA 4 mg per kg slowed (less than 75% inhibition compared to the control group) and ACTEMRA 8 mg per kg inhibited (at least 75% inhibition compared to the control group) the progression of structural damage compared to placebo plus MTX at week 52.

Copy from GRASS PID2012-05174

Table 6 Mean Radiographic Change from Baseline to Week 52 in Study II

	Placebo + MTX N=294	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=343	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=353
Week 52*			
Total Sharp-Genant Score, Mean (SD)	1.17 (3.14)	0.33 (1.30)	0.25 (0.98)
Adjusted Mean difference** (95%CI)		-0.83 (-1.13, -0.52)	-0.90 (-1.20, -0.59)
Erosion Score, Mean (SD)	0.76 (2.14)	0.20 (0.83)	0.15 (0.77)
Adjusted Mean difference** (95%CI)		-0.55 (-0.76, -0.34)	-0.60 (-0.80, -0.39)
Joint Space Narrowing Score, Mean (SD)	0.41 (1.71)	0.13 (0.72)	0.10 (0.49)
Adjusted Mean difference** (95%CI)		-0.28 (-0.44, -0.11)	-0.30 (-0.46, -0.14)

* Week 52 analysis employs linearly extrapolated data for patients after escape, withdrawal, or loss to follow up.

** Difference between the adjusted means (Actemra + MTX - Placebo + MTX)

SD = standard deviation

The mean change from baseline to week 104 in Total Sharp-Genant Score for the ACTEMRA 4 mg per kg groups was 0.47 (SD = 1.47) and for the 8 mg per kg groups was 0.34 (SD = 1.24). By the week 104, most patients in the control (placebo + MTX) group had crossed over to active treatment, and results are therefore not included for comparison. Patients in the active groups may have crossed over to the alternate active dose group, and results are reported per original randomized dose group.

In the placebo group, 66% of patients experienced no radiographic progression (Total Sharp-Genant Score change ≤ 0) at week 52 compared to 78% and 83% in the ACTEMRA 4 mg per kg and 8 mg per kg, respectively. Following 104 weeks of treatment, 75% and 83% of patients initially randomized to ACTEMRA 4 mg per kg and 8 mg per kg, respectively, experienced no progression of structural damage compared to 66% of placebo treated patients.

Health Related Outcomes

In Study II, physical function and disability were assessed using the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Both dosing groups of ACTEMRA demonstrated a greater improvement compared to the placebo group in the AUC of change from baseline in the HAQ-DI through week 52. The mean change from baseline to week 52 in HAQ-DI was 0.6, 0.5, and 0.4 for ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, and placebo treatment groups, respectively. Sixty-three percent (63%) and sixty percent (60%) of patients in the ACTEMRA 8 mg per kg and ACTEMRA 4 mg per kg treatment groups, respectively, achieved a clinically relevant improvement in HAQ-DI (change from baseline of ≥ 0.3 units) at week 52 compared to 53% in the placebo treatment group.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

The efficacy of ACTEMRA for the treatment of active SJIA was assessed in a 12-week randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2-arm study. Patients treated with or without MTX, were randomized (ACTEMRA:placebo = 2:1) to one of two treatment groups: 75 patients received ACTEMRA infusions every two weeks at either 8 mg per kg for patients at or above 30 kg or 12 mg per kg for patients less than 30 kg and

Copy from GRASS PID2012-05174

37 were randomized to receive placebo infusions every two weeks. Corticosteroid tapering could occur from week six for patients who achieved a JIA ACR70 response. After 12 weeks or at the time of escape, due to disease worsening, patients were treated with ACTEMRA in the open-label extension phase at weight appropriate dosing.

The primary endpoint was the proportion of patients with at least 30% improvement in JIA ACR core set (JIA ACR30 response) at Week 12 and absence of fever (no temperature at or above 37.5°C in the preceding 7 days). JIA ACR (American College of Rheumatology) responses are defined as the percentage improvement (e.g., 30%, 50%, 70%) in 3 of any 6 core outcome variables compared to baseline, with worsening in no more than 1 of the remaining variables by 30% or more. Core outcome variables consist of physician global assessment, parent per patient global assessment, number of joints with active arthritis, number of joints with limitation of movement, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and functional ability (childhood health assessment questionnaire-CHAQ).

Primary endpoint result and JIA ACR response rates at Week 12 are shown in [Table 7](#).

Table 7 Efficacy Findings at Week 12

	ACTEMRA N=75	Placebo N=37
Primary Endpoint: JIA ACR 30 response + absence of fever		
Responders	85%	24%
Weighted difference (95% CI)	62 (45, 78)	-
JIA ACR Response Rates at Week 12		
JIA ACR 30		
Responders	91%	24%
Weighted difference ^a (95% CI) ^b	67 (51, 83)	-
JIA ACR 50		
Responders	85%	11%
Weighted difference ^a (95% CI) ^b	74 (58, 90)	-
JIA ACR 70		
Responders	71%	8%
Weighted difference ^a (95% CI) ^b	63 (46, 80)	-

^aThe weighted difference is the difference between the ACTEMRA and Placebo response rates, adjusted for the stratification factors (weight, disease duration, background oral corticosteroid dose and background methotrexate use).

^b CI: confidence interval of the weighted difference.

The treatment effect of ACTEMRA was consistent across all components of the JIA ACR response core variables. JIA ACR scores and absence of fever responses in the open label extension were consistent with the controlled portion of the study (data available through 44 weeks).

Systemic Features

Of patients with fever or rash at baseline, those treated with ACTEMRA had fewer systemic features; 35 out of 41 (85%) became fever free (no temperature recording at or above 37.5°C in the preceding 14 days) compared to 5 out of 24 (21%) of placebo-treated patients, and 14 out of 22 (64%) became free of rash compared to 2 out of 18 (11%) of placebo-treated patients. Responses were consistent in the open label extension (data available through 44 weeks).

Copy from GRASS

PID2012-05174

Corticosteroid Tapering

Of the patients receiving oral corticosteroids at baseline, 8 out of 31 (26%) placebo and 48 out of 70 (69%), ACTEMRA patients achieved a JIA ACR70 response at week 6 or 8 enabling corticosteroid dose reduction. Seventeen (24%) ACTEMRA patients versus 1 (3%) placebo patient were able to reduce the dose of corticosteroid by at least 20% without experiencing a subsequent JIA ACR30 flare or occurrence of systemic symptoms to week 12. In the open label portion of the study, by week 44, there were 44 out of 103 (43%) ACTEMRA patients off oral corticosteroids. Of these 44 patients 50% were off corticosteroids 18 weeks or more.

Health Related Outcomes

Physical function and disability were assessed using the Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (CHAQ-DI). Seventy-seven percent (58 out of 75) of patients in the ACTEMRA treatment group achieved a minimal clinically important improvement in CHAQ-DI (change from baseline of ≥ 0.13 units) at week 12 compared to 19% (7 out of 37) in the placebo treatment group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ACTEMRA (tocilizumab) is supplied in single-use vials as a preservative-free, sterile concentrate (20 mg per mL) solution for intravenous infusion. The following packaging configurations are available:

Individually packaged, single-use vials:

NDC 50242-135-01 providing 80 mg per 4 mL

NDC 50242-136-01 providing 200 mg per 10 mL

NDC 50242-137-01 providing 400 mg per 20 mL

Box of 4 single-use vials:

NDC 50242-135-04 providing 80 mg per 4 mL

NDC 50242-136-04 providing 200 mg per 10 mL

NDC 50242-137-04 providing 400 mg per 20 mL

Storage and Stability: Do not use beyond expiration date on the container. ACTEMRA must be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Protect the vials from light by storage in the original package until time of use. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If visibly opaque particles, discoloration or other foreign particles are observed, the solution should not be used.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Patient Counseling

Patients and parents or guardians of minors with SJIA should be advised of the potential benefits and risks of ACTEMRA. Physicians should instruct their patients to read the Medication Guide before starting ACTEMRA therapy.

- **Infections:**

Inform patients that ACTEMRA may lower their resistance to infections. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor immediately when symptoms suggesting infection appear in order to assure rapid evaluation and appropriate treatment.

- **Gastrointestinal Perforation:**

Copy from GRASS PID2012-05174

Inform patients that some patients who have been treated with ACTEMRA have had serious side effects in the stomach and intestines. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor immediately when symptoms of severe, persistent abdominal pain appear to assure rapid evaluation and appropriate treatment.

MEDICATION GUIDE
ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)

Read this Medication Guide before you start ACTEMRA and before each infusion. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about ACTEMRA?

ACTEMRA can cause serious side effects including:

1. Serious Infections.

ACTEMRA is a medicine that affects your immune system. ACTEMRA can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have serious infections while taking ACTEMRA, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have died from these infections.

Your doctor should test you for TB before starting ACTEMRA.

- Your doctor should monitor you closely for signs and symptoms of TB during treatment with ACTEMRA.

You should not start taking ACTEMRA if you have any kind of infection unless your healthcare provider says it is okay.

Before starting ACTEMRA, tell your healthcare provider if you:

- think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
 - fever, sweating, or chills
 - muscle aches
 - cough
 - shortness of breath
 - blood in phlegm
 - weight loss
 - warm, red, or painful skin or sores on your body
 - diarrhea or stomach pain
 - burning when you urinate or urinating more often than normal
- feel very tired are being treated for an infection
- get a lot of infections or have infections that keep coming back
- have diabetes, HIV, or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance for infections.
- have TB, or have been in close contact with someone with TB
- live or have lived, or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidiomycosis, or blastomycosis). These infections may happen or become more severe if you use ACTEMRA. Ask your healthcare provider, if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.

Copy from GRASS

PID2012-05174

- have or have had hepatitis B.

After starting ACTEMRA, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. ACTEMRA can make you more likely to get infections or make worse any infection that you have.

2. Tears (perforation) of the stomach or intestines.

- Tell your healthcare provider if you have had diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine) or ulcers in your stomach or intestines. Some people taking ACTEMRA get tears in their stomach or intestine. This happens most often in people who also take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.
- Tell your healthcare provider right away if you have fever and stomach-area pain that does not go away, and a change in your bowel habits.

3. Changes in certain laboratory test results.

Your healthcare provider should do blood tests before you start receiving ACTEMRA and every 4 to 8 weeks for rheumatoid arthritis and every 2 to 4 weeks for SJIA during treatment to check for the following side effects of ACTEMRA:

- low neutrophil count. Neutrophils are white blood cells that help the body fight off bacterial infections.
- low platelet count. Platelets are blood cells that help with blood clotting and stop bleeding.
- increase in certain liver function tests.

You should not receive ACTEMRA if your neutrophil or platelet counts are too low or your liver function tests are too high.

Your healthcare provider may stop your ACTEMRA treatment for a period of time or change your dose of medicine if needed because of changes in these blood test results.

You may also have changes in other laboratory tests, such as your blood cholesterol levels. Your healthcare provider should do blood tests to check your cholesterol levels 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA, and then every 6 months after that. Normal cholesterol levels are important to good heart health.

4. Cancer.

ACTEMRA may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

See "[What are the possible side effects with ACTEMRA?](#)" for more information about side effects.

What is ACTEMRA?

ACTEMRA is a prescription medicine called an Interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor. ACTEMRA is used to treat:

- Adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) after at least one other medicine called a Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) has been used and did not work well.
- People with active systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) ages 2 and above.

Copy from GRASS

PID2012-05174

It is not known if ACTEMRA is safe and effective in children with SJIA under 2 years of age or in children with conditions other than SJIA.

Who should not take ACTEMRA?

Do not take ACTEMRA if you are allergic to tocilizumab, or any of the ingredients in ACTEMRA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in ACTEMRA.

What should I tell my healthcare provider before receiving ACTEMRA?

ACTEMRA may not be right for you. **Before receiving ACTEMRA, tell your healthcare provider if you:**

- have an infection. See "[What is the most important information I should know about ACTEMRA?](#)"
- have liver problems
- have any stomach-area (abdominal) pain or been diagnosed with diverticulitis or ulcers in your stomach or intestines
- have had a reaction to tocilizumab or any of the ingredients in ACTEMRA before
- have or had a condition that affects your nervous system, such as multiple sclerosis
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. People who take ACTEMRA should not receive live vaccines. People taking ACTEMRA can receive non-live vaccines
- plan to have surgery or a medical procedure
- have any other medical conditions
- plan to become pregnant or are pregnant. It is not known if ACTEMRA will harm your unborn baby.

Pregnancy Registry: Genentech has a registry for pregnant women who take ACTEMRA. The purpose of this registry is to check the health of the pregnant mother and her baby. If you are pregnant or become pregnant while taking ACTEMRA, talk to your healthcare provider about how you can join this pregnancy registry or you may contact the registry at 1-877-311-8972 to enroll.

- plan to breast-feed or are breast-feeding. You and your healthcare provider should decide if you will take ACTEMRA or breast-feed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements. ACTEMRA and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- any other medicines to treat your RA. You should not take etanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®]), infliximab (Remicade[®]), rituximab (Rituxan[®]), abatacept (Orencia[®]), anakinra (Kineret[®]), certolizumab (Cimzia[®]), or golimumab (Simponi[®]), while you are taking ACTEMRA. Taking ACTEMRA with these medicines may increase your risk of infection.
- medicines that affect the way certain liver enzymes work. Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine is one of these.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

Copy from GRASS

PID2012-05174

How will I receive ACTEMRA?

- You will receive ACTEMRA from a healthcare provider through a needle placed in a vein in your arm (IV or intravenous infusion). The infusion will take about 1 hour to give you the full dose of medicine.
- For rheumatoid arthritis you will receive a dose of ACTEMRA about every 4 weeks.
- For SJIA you will receive a dose of ACTEMRA about every 2 weeks.
- If you miss a scheduled dose of ACTEMRA, ask your healthcare provider when to schedule your next infusion.
- While taking ACTEMRA, you may continue to use other medicines that help treat your rheumatoid arthritis or SJIA such as methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prescription steroids, as instructed by your healthcare provider.
- Keep all of your follow-up appointments and get your blood tests as ordered by your healthcare provider.

What are the possible side effects with ACTEMRA?**ACTEMRA can cause serious side effects, including:**

- See ["What is the most important information I should know about ACTEMRA?"](#)
- **Hepatitis B infection** in people who carry the virus in their blood. If you are a carrier of the hepatitis B virus (a virus that affects the liver), the virus may become active while you use ACTEMRA. This happens with other biologic medicines used to treat RA. Your doctor may do blood tests before you start treatment with ACTEMRA and while you are using ACTEMRA. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of a possible hepatitis B infection:
 - feel very tired
 - skin or eyes look yellow
 - little or no appetite
 - vomiting
 - clay-colored bowel movements
 - fevers
 - chills
 - stomach discomfort
 - muscle aches
 - dark urine
 - skin rash
- **Serious Allergic Reactions.** Serious allergic reactions, including death, can happen with ACTEMRA. These reactions can happen with any infusion of ACTEMRA, even if they did not occur with an earlier infusion. Tell your healthcare provider right away if you have any of the following signs of a serious allergic reaction:
 - shortness of breath or trouble breathing
 - skin rash
 - swelling of the lips, tongue, or face
 - chest pain
 - feeling dizzy or faint
- **Nervous system problems.** Multiple Sclerosis has been diagnosed rarely in people who take ACTEMRA. It is not known what effect ACTEMRA may have on some nervous system disorders.

Common side effects of ACTEMRA include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)

Copy from GRASS

PID2012-05174

- headache
- increased blood pressure (hypertension)

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all of the possible side effects of ACTEMRA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Genentech at 1-888-835-2555.

General information about ACTEMRA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. This Medication Guide summarizes the most important information about ACTEMRA.

If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ACTEMRA that is written for health professionals.

For more information, go to www.ACTEMRA.com or call 1-800-ACTEMRA.

What are the ingredients in ACTEMRA?

Active ingredient: tocilizumab

Inactive ingredients: sucrose, polysorbate 80, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

MG Revised: October 2012

ACTEMRA is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.

Genentech, Inc.

A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
US License No.1048

© 2012 Genentech, Inc. All rights reserved.

1.6.4 EUにおける添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RoActemra 20 mg/ml concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml concentrate contains 20 mg tocilizumab*.

Each vial contains 80 mg of tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml).

Each vial contains 200 mg of tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml).

Each vial contains 400 mg of tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml).

*humanised IgG1 monoclonal antibody against the human interleukin-6 (IL-6) receptor produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

Excipients:

Each 80 mg vial contains 0.10 mmol (2.21 mg) sodium.

Each 200 mg vial contains 0.20 mmol (4.43 mg) sodium.

Each 400 mg vial contains 0.39 mmol (8.85 mg) sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to opalescent, colourless to pale yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

RoActemra, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have either responded inadequately to, or who were intolerant to, previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or tumour necrosis factor (TNF) antagonists. In these patients, RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. RoActemra has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with methotrexate.

RoActemra is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with NSAIDs and systemic corticosteroids. RoActemra can be given as monotherapy (in case of intolerance to MTX or where treatment with MTX is inappropriate) or in combination with MTX.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of RA or sJIA. All patients treated with RoActemra should be given the Patient Alert Card.

RA Patients

Posology

The recommended posology is 8 mg/kg body weight, given once every four weeks.

For individuals whose body weight is more than 100 kg, doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended (see Section 5.2).

Doses above 1.2 g have not been evaluated in clinical studies (see section 5.1).

Dose adjustments due to laboratory abnormalities (see section 4.4).

- Liver enzyme abnormalities

Laboratory Value	Action
> 1 to 3 x Upper Limit of Normal (ULN)	Dose modify concomitant MTX if appropriate For persistent increases in this range, reduce RoActemra dose to 4 mg/kg or interrupt RoActemra until alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) have normalised Restart with 4 mg/kg or 8 mg/kg, as clinically appropriate
> 3 to 5 x ULN (confirmed by repeat testing, see section 4.4).	Interrupt RoActemra dosing until < 3 x ULN and follow recommendations above for > 1 to 3 x ULN For persistent increases > 3 x ULN, discontinue RoActemra
> 5 x ULN	Discontinue RoActemra

- Low absolute neutrophil count (ANC)

In patients not previously treated with RoActemra, initiation is not recommended in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below $2 \times 10^9/l$.

Laboratory Value (cells $\times 10^9/l$)	Action
ANC > 1	Maintain dose
ANC 0.5 to 1	Interrupt RoActemra dosing When ANC increases > $1 \times 10^9/l$ resume RoActemra at 4 mg/kg and increase to 8 mg/kg as clinically appropriate
ANC < 0.5	Discontinue RoActemra

- Low platelet count

Laboratory Value (cells $\times 10^3/\mu l$)	Action
50 to 100	Interrupt RoActemra dosing When platelet count > $100 \times 10^3/\mu l$ resume RoActemra at 4 mg/kg and increase to 8 mg/kg as clinically appropriate
< 50	Discontinue RoActemra

Special populations***Paediatric patients:****SJIA Patients*

The safety and efficacy of RoActemra in children below 2 years of age has not been established.

No data are available.

The recommended posology is 8 mg/kg once every 2 weeks in patients weighing greater than or equal to 30 kg or 12 mg/kg once every 2 weeks in patients weighing less than 30 kg. The dose should be calculated based on the patient's body weight at each administration. A change in dose should only be based on a consistent change in the patient's body weight over time.

Dose interruptions of tocilizumab for the following laboratory abnormalities are recommended in sJIA patients in the tables below. If appropriate, the dose of concomitant MTX and/or other medications should be modified or dosing stopped and tocilizumab dosing interrupted until the clinical situation has been evaluated. As there are many co-morbid conditions that may affect laboratory values in sJIA, the decision to discontinue tocilizumab for a laboratory abnormality should be based upon the medical assessment of the individual patient.

- Liver enzyme abnormalities

Laboratory Value	Action
> 1 to 3 x ULN	Dose modify concomitant MTX if appropriate For persistent increases in this range, interrupt RoActemra until ALT/AST have normalized.
> 3 x ULN to 5x ULN	Dose modify concomitant MTX if appropriate Interrupt RoActemra dosing until < 3x ULN and follow recommendations above for >1 to 3x ULN
> 5x ULN	Discontinue RoActemra. The decision to discontinue RoActemra in sJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient.

- Low absolute neutrophil count (ANC)

Laboratory Value (cells x 10⁹/l)	Action
ANC > 1	Maintain dose
ANC 0.5 to 1	Interrupt RoActemra dosing When ANC increases to > 1 x 10 ⁹ /l resume RoActemra
ANC < 0.5	Discontinue RoActemra The decision to discontinue RoActemra in sJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient.

- Low platelet count

Laboratory Value (cells x 10³/μl)	Action
50 to 100	Dose modify concomitant MTX if appropriate Interrupt RoActemra dosing When platelet count is > 100 x 10 ³ /μl resume RoActemra
< 50	Discontinue RoActemra. The decision to discontinue RoActemra in sJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient.

Reduction of tocilizumab dose due to laboratory abnormalities has not been studied in sJIA patients.

Available data suggest that clinical improvement is observed within 6 weeks of initiation of treatment with RoActemra. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient exhibiting no improvement within this timeframe.

Elderly patients: No dose adjustment is required in patients aged 65 years and older.

Renal impairment: No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment. RoActemra has not been studied in patients with moderate to severe renal impairment (see section 5.2). Renal function should be monitored closely in these patients.

Hepatic impairment: RoActemra has not been studied in patients with hepatic impairment. Therefore, no dose recommendations can be made.

Method of administration

After dilution, RoActemra for RA and sJIA patients should be administered as an intravenous infusion over 1 hour.

RA Patients, and SJA Patients \geq 30 kg

RoActemra should be diluted to a final volume of 100 ml with sterile, non-pyrogenic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection using aseptic technique.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

SJIA Patients < 30 kg

RoActemra should be diluted to a final volume of 50 ml with sterile, non-pyrogenic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection using aseptic technique.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Serious and sometimes fatal infections have been reported in patients receiving immunosuppressive agents including RoActemra (see section 4.8, Undesirable Effects). RoActemra treatment should not be initiated in patients with active infections (see section 4.3). Administration of RoActemra should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled (see section 4.8). Healthcare professionals should exercise caution when considering the use of RoActemra in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions (e.g. diverticulitis, diabetes and interstitial lung disease which may predispose patients to infections).

Vigilance for the timely detection of serious infection is recommended for patients receiving biological treatments for moderate to severe RA or sJIA as signs and symptoms of acute inflammation may be lessened, associated with suppression of the acute phase reaction. The effects of tocilizumab on C-reactive protein (CRP), neutrophils and signs and symptoms of infection should be considered when evaluating a patient for a potential infection. Patients (which includes younger children with sJIA who may be less able to communicate their symptoms) and parents/guardians of sJIA patients, should be instructed to contact their healthcare professional immediately when any symptoms suggesting infection appear, in order to assure rapid evaluation and appropriate treatment.

Tuberculosis

As recommended for other biological treatments, RA and sJIA patients should be screened for latent tuberculosis (TB) infection prior to starting RoActemra therapy. Patients with latent TB should be treated with standard anti-mycobacterial therapy before initiating RoActemra. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin and [interferon-gamma TB blood test results](#), especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

Patients should be instructed to seek medical advice if signs/symptoms (e.g., persistent cough, wasting/weight loss, low grade fever) suggestive of a tuberculosis infection occur during or after therapy with RoActemra.

Viral reactivation

Viral reactivation (e.g. hepatitis B virus) has been reported with biologic therapies for RA. In clinical studies with tocilizumab, patients who screened positive for hepatitis were excluded.

Complications of diverticulitis

Events of diverticular perforations as complications of diverticulitis have been reported uncommonly with RoActemra in RA patients (see section 4.8). RoActemra should be used with caution in patients

with previous history of intestinal ulceration or diverticulitis. Patients presenting with symptoms potentially indicative of complicated diverticulitis, such as abdominal pain, haemorrhage and/or unexplained change in bowel habits with fever should be evaluated promptly for early identification of diverticulitis which can be associated with gastrointestinal perforation.

Hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions have been reported in association with infusion of RoActemra (see section 4.8). Such reactions may be more severe, and potentially fatal in patients who have experienced hypersensitivity reactions during previous infusions even if they have received premedication with steroids and antihistamines. Appropriate treatment should be available for immediate use in the event of an anaphylactic reaction during treatment with RoActemra. If an anaphylactic reaction or other serious hypersensitivity / serious infusion related reaction occurs, administration of RoActemra should be stopped immediately and RoActemra should be permanently discontinued.

Active hepatic disease and hepatic impairment

Treatment with RoActemra, particularly when administered concomitantly with MTX, may be associated with elevations in hepatic transaminases, therefore, caution should be exercised when considering treatment of patients with active hepatic disease or hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.8).

Hepatic transaminase elevations

In clinical trials, transient or intermittent mild and moderate elevations of hepatic transaminases have been reported commonly with RoActemra treatment, without progression to hepatic injury (see section 4.8). An increased frequency of these elevations was observed when potentially hepatotoxic drugs (e.g. MTX) were used in combination with RoActemra. When clinically indicated, other liver function tests including bilirubin should be considered.

Caution should be exercised when considering initiation of RoActemra treatment in patients with elevated ALT or AST > 1.5 x ULN. In patients with baseline ALT or AST > 5 x ULN, treatment is not recommended.

In RA patients, ALT and AST levels should be monitored every 4 to 8 weeks for the first 6 months of treatment followed by every 12 weeks thereafter. For recommended modifications based on transaminases see section 4.2. For ALT or AST elevations > 3–5 x ULN, confirmed by repeat testing, RoActemra treatment should be interrupted.

In sJIA patients, ALT and AST levels should be monitored at the time of the second infusion and thereafter according to good clinical practice, see section 4.2.

Haematological abnormalities

Decreases in neutrophil and platelet counts have occurred following treatment with tocilizumab 8 mg/kg in combination with MTX (see section 4.8). There may be an increased risk of neutropenia in patients who have previously been treated with a TNF antagonist.

In patients not previously treated with RoActemra, initiation is not recommended in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below $2 \times 10^9/l$. Caution should be exercised when considering initiation of RoActemra treatment in patients with a low platelet count (i.e. platelet count below $100 \times 10^3/\mu l$). In patients who develop an ANC < $0.5 \times 10^9/l$ or a platelet count < $50 \times 10^3/\mu l$, continued treatment is not recommended.

Severe neutropenia may be associated with an increased risk of serious infections, although there has been no clear association between decreases in neutrophils and the occurrence of serious infections in clinical trials with RoActemra to date.

In RA patients, neutrophils and platelets should be monitored 4 to 8 weeks after start of therapy and thereafter according to standard clinical practice. For recommended dose modifications based on ANC and platelet counts, see section 4.2.

In sJIA patients, neutrophils and platelets should be monitored at the time of second infusion and thereafter according to good clinical practice, see section 4.2.

Lipid parameters

Elevations in lipid parameters including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and triglycerides were observed in patients treated with tocilizumab (see section 4.8). In the majority of patients, there was no increase in atherogenic indices, and elevations in total cholesterol responded to treatment with lipid lowering agents.

In sJIA and RA patients, assessment of lipid parameters should be performed 4 to 8 weeks following initiation of RoActemra therapy. Patients should be managed according to local clinical guidelines for management of hyperlipidaemia.

Neurological disorders

Physicians should be vigilant for symptoms potentially indicative of new-onset central demyelinating disorders. The potential for central demyelination with RoActemra is currently unknown.

Malignancy

The risk of malignancy is increased in patients with RA. Immunomodulatory medicinal products may increase the risk of malignancy.

Vaccinations

Live and live attenuated vaccines should not be given concurrently with RoActemra as clinical safety has not been established. It is recommended that all patients, particularly sJIA patients, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating RoActemra therapy. The interval between live vaccinations and initiation of RoActemra therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents.

Cardiovascular risk

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

Combination with TNF antagonists

There is no experience with the use of RoActemra with TNF antagonists or other biological treatments for RA or sJIA patients. RoActemra is not recommended for use with other biological agents.

Sodium

This medicinal product contains 1.17 mmol (or 26.55 mg) sodium per maximum dose of 1200 mg. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet. Doses below 1025 mg of this medicinal product contain less than 1 mmol sodium (23 mg), i.e. essentially 'sodium free'.

Paediatric population

SJIA Patients

As described above.

SJIA Patients

Macrophage activation syndrome (MAS) is a serious life-threatening disorder that may develop in sJIA patients. In clinical trials, tocilizumab has not been studied in patients during an episode of active MAS.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant administration of a single dose of 10 mg/kg tocilizumab with 10-25 mg MTX once weekly had no clinically significant effect on MTX exposure.

Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of MTX, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or corticosteroids on tocilizumab clearance.

The expression of hepatic CYP450 enzymes is suppressed by cytokines, such as IL-6, that stimulate chronic inflammation. Thus, CYP450 expression may be reversed when potent cytokine inhibitory therapy, such as tocilizumab, is introduced.

In vitro studies with cultured human hepatocytes demonstrated that IL-6 caused a reduction in CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 enzyme expression. Tocilizumab normalises expression of these enzymes.

In a study in RA patients, levels of simvastatin (CYP3A4) were decreased by 57% one week following a single dose of tocilizumab, to the level similar to, or slightly higher than, those observed in healthy subjects.

When starting or stopping therapy with tocilizumab, patients taking medicinal products which are individually adjusted and are metabolised via CYP450 3A4, 1A2 or 2C9 (e.g. atorvastatin, calcium channel blockers, theophylline, warfarin, phenytoin, ciclosporin, or benzodiazepines) should be monitored as doses may need to be increased to maintain therapeutic effect. Given its long elimination half-life ($t_{1/2}$), the effect of tocilizumab on CYP450 enzyme activity may persist for several weeks after stopping therapy.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. A study in animals has shown an increased risk of spontaneous abortion/embryo-foetal death at a high dose (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential must use effective contraception during and up to 3 months after treatment.

RoActemra should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk. The excretion of tocilizumab in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with RoActemra should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of RoActemra therapy to the woman.

Fertility

Available non-clinical data do not suggest an effect on fertility under tocilizumab treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, given that dizziness has been commonly reported, patients who experience this adverse reaction should be advised not to drive or use machines until it has resolved.

4.8 Undesirable effects

RA Patients

The safety of tocilizumab has been studied in 4 placebo-controlled studies (studies II, III, IV and V), 1 MTX-controlled study (study I) and their extension periods (see section 5.1).

The double-blind controlled period was 6 months in four studies (studies I, III, IV and V) and was up to 2 years in one study (study II). In the double-blind controlled studies, 774 patients received tocilizumab 4 mg/kg in combination with MTX, 1870 patients received tocilizumab 8 mg/kg in combination with MTX or other DMARDs and 288 patients received tocilizumab 8 mg/kg monotherapy.

The long-term exposure population includes all patients who received at least one dose of tocilizumab either in the double-blind control period or open label extension phase in the studies. Of the 4009 patients in this population, 3577 received treatment for at least 6 months, 3296 for at least one year, 2806 received treatment for at least 2 years and 1222 for 3 years.

The most commonly reported ADRs (occurring in $\geq 5\%$ of patients treated with tocilizumab monotherapy or in combination with DMARDs) were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension and increased ALT.

The ADRs listed in Table 1 are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) or uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1. Summary of ADRs occurring in patients with RA receiving tocilizumab as monotherapy or in combination with MTX or other DMARDs in the double-blind controlled period

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections	Cellulitis, Pneumonia, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, Mouth ulceration, Gastritis	Stomatitis, Gastric ulcer
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, Pruritus, Urticaria	
Nervous system disorders		Headache, Dizziness	
Investigations		Hepatic transaminases increased, Weight increased, Total bilirubin increased*	
Vascular disorders		Hypertension	
Blood and lymphatic system disorders		Leukopenia, Neutropenia	
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia*		Hypertriglyceridaemia
General disorders and administration site conditions		Peripheral oedema, Hypersensitivity reactions	
Eye disorders		Conjunctivitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Dyspnoea	
Renal disorders			Nephrolithiasis
Endocrine disorders			Hypothyroidism

* Includes elevations collected as part of routine laboratory monitoring (see text below)

Infections

In the 6-month controlled studies the rate of all infections reported with tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD treatment was 127 events per 100 patient years compared to 112 events per 100 patient years in the placebo plus DMARD group. In the long-term exposure population, the overall rate of infections with RoActemra was 108 events per 100 patient years exposure.

In 6-month controlled clinical studies, the rate of serious infections with tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs was 5.3 events per 100 patient years exposure compared to 3.9 events per 100 patient years exposure in the placebo plus DMARD group. In the monotherapy study the rate of serious infections was 3.6 events per 100 patient years of exposure in the tocilizumab group and 1.5 events per 100 patient years of exposure in the MTX group.

In the long-term exposure population, the overall rate of serious infections (bacterial, viral and fungal) was 4.7 events per 100 patient years. Reported serious infections, some with fatal outcome, included active tuberculosis, which may present with intrapulmonary or extrapulmonary disease, invasive pulmonary infections, including candidiasis, aspergillosis, coccidioidomycosis and pneumocystis

jirovecii, pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis and bacterial arthritis. Cases of opportunistic infections have been reported.

Interstitial Lung Disease

Impaired lung function may increase the risk for developing infections. There have been post-marketing reports of interstitial lung disease (including pneumonitis and pulmonary fibrosis), some of which had fatal outcomes.

Gastrointestinal Perforation

During the 6-month controlled clinical trials, the overall rate of gastrointestinal perforation was 0.26 events per 100 patient years with tocilizumab therapy. In the long-term exposure population the overall rate of gastrointestinal perforation was 0.28 events per 100 patient years. Reports of gastrointestinal perforation on tocilizumab were primarily reported as complications of diverticulitis including generalised purulent peritonitis, lower gastrointestinal perforation, fistulae and abscess.

Infusion reactions

In the 6-month controlled trials adverse events associated with infusion (selected events occurring during or within 24 hours of infusion) were reported by 6.9% of patients in the tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD group and 5.1% of patients in the placebo plus DMARD group. Events reported during the infusion were primarily episodes of hypertension; events reported within 24 hours of finishing an infusion were headache and skin reactions (rash, urticaria). These events were not treatment limiting.

The rate of anaphylactic reactions (occurring in a total of 6/3,778 patients, 0.2%) was several fold higher with the 4 mg/kg dose, compared to the 8 mg/kg dose. Clinically significant hypersensitivity reactions associated with tocilizumab and requiring treatment discontinuation were reported in a total of 13 out of 3,778 patients (0.3%) treated with tocilizumab during the controlled and open label clinical studies. These reactions were generally observed during the second to fifth infusions of tocilizumab (see section 4.4). Fatal anaphylaxis has been reported after marketing authorisation during treatment with tocilizumab (see section 4.4).

Immunogenicity

A total of 2,876 patients have been tested for anti-tocilizumab antibodies in the 6-month controlled clinical trials. Of the 46 patients (1.6%) who developed anti-tocilizumab antibodies, 6 had an associated medically significant hypersensitivity reaction, of which 5 led to permanent discontinuation of treatment. Thirty patients (1.1%) developed neutralising antibodies.

Haematological abnormalities:

Neutrophils

In the 6-month controlled trials decreases in neutrophil counts below $1 \times 10^9/l$ occurred in 3.4% of patients on tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs compared to $< 0.1\%$ of patients on placebo plus DMARDs. Approximately half of the patients who developed an ANC $< 1 \times 10^9/l$ did so within 8 weeks after starting therapy. Decreases below $0.5 \times 10^9/l$ were reported in 0.3% patients receiving tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infections with neutropenia have been reported.

During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of decreases in neutrophil counts remained consistent with what was seen in the 6-month controlled clinical trials.

Platelets

In the 6-month controlled trials decreases in platelet counts below $100 \times 10^3/\mu l$ occurred in 1.7% of patients on tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs compared to $< 1\%$ on placebo plus DMARDs. These decreases occurred without associated bleeding events.

During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of decreases in platelet counts remained consistent with what was seen in the 6-month controlled clinical trials.

Very rare reports of pancytopenia have occurred in the post marketing setting.

Hepatic transaminase elevations

During the 6-month controlled trials transient elevations in ALT/AST > 3 x ULN were observed in 2.1% of patients on tocilizumab 8 mg/kg compared to 4.9% of patients on MTX and in 6.5% of patients who received 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs compared to 1.5% of patients on placebo plus DMARDs.

The addition of potentially hepatotoxic drugs (e.g. MTX) to tocilizumab monotherapy resulted in increased frequency of these elevations. Elevations of ALT/AST > 5 x ULN were observed in 0.7% of tocilizumab monotherapy patients and 1.4% of tocilizumab plus DMARD patients, the majority of whom were discontinued permanently from tocilizumab treatment. These elevations were not associated with clinically relevant increase in direct bilirubin, nor were they associated with clinical evidence of hepatitis or hepatic impairment. During the double-blind controlled period, the incidence of indirect bilirubin greater than the upper limit of normal, collected as a routine laboratory parameter, is 6.2% in patients treated with 8 mg/kg tocilizumab + DMARD. A total of 5.8% of patients experienced an elevation of indirect bilirubin of > 1 to 2 x ULN and 0.4% had an elevation of > 2 x ULN.

During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained consistent with what was seen in the 6-month controlled clinical trials.

Lipid parameters

During the 6-month controlled trials, increases of lipid parameters such as total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and/or HDL cholesterol have been reported commonly. With routine laboratory monitoring it was seen that approximately 24% of patients receiving RoActemra in clinical trials experienced sustained elevations in total cholesterol ≥ 6.2 mmol/l, with 15% experiencing a sustained increase in LDL to ≥ 4.1 mmol/l. Elevations in lipid parameters responded to treatment with lipid-lowering agents.

During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of elevations in lipid parameters remained consistent with what was seen in the 6-month controlled trials.

Malignancies

The clinical data are insufficient to assess the potential incidence of malignancy following exposure to tocilizumab. Long-term safety evaluations are ongoing.

Paediatric population

SJIA Patients

The safety of tocilizumab in sJIA has been studied in 112 patients from 2 to 17 years of age. In the 12 week double-blind, controlled phase, 75 patients received treatment with tocilizumab (8 mg/kg or 12 mg/kg based upon body weight). After 12 weeks or at the time of switching to tocilizumab, due to disease worsening, patients were treated in the ongoing open label extension phase.

In general, the ADRs in sJIA patients were similar in type to those seen in RA patients, see section 4.8.

Infections

In the 12 week controlled phase, the rate of all infections in the tocilizumab group was 344.7 per 100 patient years and 287.0 per 100 patient years in the placebo group. In the ongoing open label extension phase (Part II), the overall rate of infections remained similar at 306.6 per 100 patient years.

In the 12 week controlled phase, the rate of serious infections in the tocilizumab group was 11.5 per 100 patient years. At one year in the ongoing open label extension phase the overall rate of serious

infections remained stable at 11.3 per 100 patient years. Reported serious infections were similar to those seen in RA patients with the addition of varicella and otitis media.

Infusion Reactions

Infusion related reactions are defined as all events occurring during or within 24 hours of an infusion. In the 12 week controlled phase, 4% of patients from the tocilizumab group experienced events occurring during infusion. One event (angioedema) was considered serious and life-threatening, and the patient was discontinued from study treatment.

In the 12 week controlled phase, 16% of patients in the tocilizumab group and 5.4% of patients in the placebo group experienced an event within 24 hours of infusion. In the tocilizumab group, the events included, but were not limited to rash, urticaria, diarrhoea, epigastric discomfort, arthralgia and headache. One of these events, urticaria, was considered serious.

Clinically significant hypersensitivity reactions associated with tocilizumab and requiring treatment discontinuation, were reported in 1 out of 112 patients (< 1%) treated with tocilizumab during the controlled and up to and including the open label clinical trial.

Immunogenicity

All 112 patients were tested for anti-tocilizumab antibodies at baseline. Two patients developed positive anti-tocilizumab antibodies with one of these patients having a hypersensitivity reaction leading to withdrawal. The incidence of anti-tocilizumab antibody formation might be underestimated because of interference of tocilizumab with the assay and higher drug concentration observed in children compared to adults.

Neutrophils

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, a decrease in neutrophil counts below $1 \times 10^9/l$ occurred in 7% of patients in the tocilizumab group, and no decreases in the placebo group.

In the ongoing open label extension phase, decreases in neutrophil counts below $1 \times 10^9/l$, occurred in 15% of the tocilizumab group.

Platelets

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, 3% of patients in the placebo group and 1% in the tocilizumab group had a decrease in platelet count to $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

In the ongoing open label extension phase, decreases in platelet counts below $100 \times 10^3/\mu l$, occurred in 3% of patients in the tocilizumab group, without associated bleeding events.

Hepatic transaminase elevations

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, elevation in ALT or AST $\geq 3 \times$ ULN occurred in 5% and 3% of patients, respectively, in the tocilizumab group, and 0% in the placebo group.

In the ongoing open label extension phase, elevation in ALT or AST $\geq 3 \times$ ULN occurred in 12% and 4% of patients, respectively, in the tocilizumab group.

Immunoglobulin G

IgG levels decrease during therapy. A decrease to the lower limit of normal occurred in 15 patients at some point in the study.

Lipid parameters

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, elevation in total cholesterol $> 1.5 \times$ ULN to $2 \times$ ULN occurred in 1.5% of the tocilizumab group and none in the placebo group. Elevation in LDL $> 1.5 \times$ ULN to $2 \times$ ULN occurred in 1.9% of patients in the tocilizumab group, and in 0% of the placebo group.

In the ongoing open label extension phase, the pattern and incidence of elevations in lipid parameters remained consistent with the 12 week controlled phase data.

4.9 Overdose

There are limited data available on overdose with RoActemra. One case of accidental overdose was reported in which a patient with multiple myeloma received a single dose of 40 mg/kg. No adverse reactions were observed.

No serious adverse reactions were observed in healthy volunteers who received a single dose up to 28 mg/kg, although dose limiting neutropenia was observed.

Paediatric population

No cases of an overdose in the paediatric population has been observed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Interleukin inhibitors; ATC code: L04AC07.

Mechanism of action

Tocilizumab binds specifically to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (sIL-6R and mIL-6R). Tocilizumab has been shown to inhibit sIL-6R and mIL-6R-mediated signalling. IL-6 is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine produced by a variety of cell types including T- and B-cells, monocytes and fibroblasts. IL-6 is involved in diverse physiological processes such as T-cell activation, induction of immunoglobulin secretion, induction of hepatic acute phase protein synthesis and stimulation of haemopoiesis. IL-6 has been implicated in the pathogenesis of diseases including inflammatory diseases, osteoporosis and neoplasia.

RA Patients

Pharmacodynamic effects

In clinical studies with tocilizumab, rapid decreases in CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and serum amyloid A (SAA) were observed. Consistent with the effect on acute phase reactants, treatment with tocilizumab was associated with reduction in platelet count within the normal range. Increases in haemoglobin levels were observed, through tocilizumab decreasing the IL-6 driven effects on hepcidin production to increase iron availability. In tocilizumab-treated patients, decreases in the levels of CRP to within normal ranges were seen as early as week 2, with decreases maintained while on treatment.

In healthy subjects administered tocilizumab in doses from 2 to 28 mg/kg, absolute neutrophil counts decreased to their lowest 3 to 5 days following administration. Thereafter, neutrophils recovered towards baseline in a dose dependent manner. Rheumatoid arthritis patients demonstrated a similar pattern of absolute neutrophil counts following tocilizumab administration (see section 4.8).

Clinical efficacy and safety

The efficacy of tocilizumab in alleviating the signs and symptoms of RA was assessed in five randomised, double-blind, multi-centre studies. Studies I-V enrolled patients ≥ 18 years of age with active RA diagnosed according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria and who had at least eight tender and six swollen joints at baseline.

In Study I, tocilizumab was administered intravenously every four weeks as monotherapy. In Studies II, III and V, tocilizumab was administered intravenously every four weeks in combination with MTX vs. placebo and MTX. In Study IV, tocilizumab was administered intravenously every 4 weeks in

combination with other DMARDs vs. placebo and other DMARDs. The primary endpoint for each of the five studies was the proportion of patients who achieved an ACR 20 response at week 24.

Study I evaluated 673 patients who had not been treated with MTX within six months prior to randomisation and who had not discontinued previous MTX treatment as a result of clinically important toxic effects or lack of response. The majority (67%) of patients were MTX-naïve. Doses of 8 mg/kg of tocilizumab were given every four weeks as monotherapy. The comparator group was weekly MTX (dose titrated from 7.5 mg to a maximum of 20 mg weekly over an eight week period).

Study II, a two year study with planned analyses at week 24, week 52 and week 104, evaluated 1,196 patients who had an inadequate clinical response to MTX. Doses of 4 or 8 mg/kg of tocilizumab or placebo were given every four weeks as blinded therapy for 52 weeks in combination with stable MTX (10 mg to 25 mg weekly). After week 52, all patients could receive open-label treatment with tocilizumab 8 mg/kg. Of the patients who completed the study who were originally randomised to placebo + MTX, 86% received open-label tocilizumab 8 mg/kg in year 2. The primary endpoint at week 24 was the proportion of patients who achieved an ACR 20 response. At week 52 and week 104 the co-primary endpoints were prevention of joint damage and improvement in physical function.

Study III evaluated 623 patients who had an inadequate clinical response to MTX. Doses of 4 or 8 mg/kg tocilizumab or placebo were given every four weeks, in combination with stable MTX (10 mg to 25 mg weekly).

Study IV evaluated 1,220 patients who had an inadequate response to their existing rheumatologic therapy, including one or more DMARDs. Doses of 8 mg/kg tocilizumab or placebo were given every four weeks in combination with stable DMARDs.

Study V evaluated 499 patients who had an inadequate clinical response or were intolerant to one or more TNF antagonist therapies. The TNF antagonist therapy was discontinued prior to randomisation. Doses of 4 or 8 mg/kg tocilizumab or placebo were given every four weeks in combination with stable MTX (10 mg to 25 mg weekly).

Clinical response

In all studies, patients treated with tocilizumab 8 mg/kg had statistically significant higher ACR 20, 50, 70 response rates at 6 months compared to control (Table 2). In study I, superiority of tocilizumab 8 mg/kg was demonstrated against the active comparator MTX.

The treatment effect was similar in patients independent of rheumatoid factor status, age, gender, race, number of prior treatments or disease status. Time to onset was rapid (as early as week 2) and the magnitude of response continued to improve with duration of treatment. Continued durable responses were seen for over 3 years in the ongoing open label extension studies I-V.

In patients treated with tocilizumab 8 mg/kg, significant improvements were noted on all individual components of the ACR response including: tender and swollen joint counts; patients and physician global assessment; disability index scores; pain assessment and CRP compared to patients receiving placebo plus MTX or other DMARDs in all studies.

Patients in studies I – V had a mean Disease Activity Score (DAS28) of 6.5–6.8 at baseline. Significant reduction in DAS28 from baseline (mean improvement) of 3.1–3.4 were observed in tocilizumab-treated patients compared to control patients (1.3-2.1). The proportion of patients achieving a DAS28 clinical remission (DAS28 < 2.6) was significantly higher in patients receiving tocilizumab (28–34%) compared to 1–12% of control patients at 24 weeks. In study II, 65% of patients achieved a DAS28 < 2.6 at week 104 compared to 48% at 52 weeks and 33% of patients at week 24.

In a pooled analysis of studies II, III and IV, the proportion of patients achieving an ACR 20, 50 and 70 response was significantly higher (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%, respectively) in the tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD vs. the tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD group ($p < 0.03$). Similarly the proportion of patients achieving a DAS28 remission (DAS28 < 2.6) was significantly

higher (31% vs. 16% respectively) in patients receiving tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD than in patients receiving tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0.0001$).

Table 2. ACR responses in placebo-/MTX-/DMARDs-controlled studies (% patients)

Week	Study I AMBITION		Study II LITHE		Study III OPTION		Study IV TOWARD		Study V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%** *	52%	56%** *	27%	59%** *	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%** *	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%** *	11%	38%***	9%	29%** *	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%** *	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexate

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

** - $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Major Clinical Response

After 2 years of treatment with tocilizumab plus MTX, 14% of patients achieved a major clinical response (maintenance of an ACR70 response for 24 weeks or more).

Radiographic response

In Study II, in patients with an inadequate response to MTX, inhibition of structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Sharp score and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Inhibition of joint structural damage was shown with significantly less radiographic progression in patients receiving tocilizumab compared to control (Table 3).

In the open-label extension of Study II the inhibition of progression of structural joint damage in tocilizumab plus MTX-treated patients was maintained in the second year of treatment. The mean change from baseline at week 104 in total Sharp-Genant score was significantly lower for patients randomised to tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ($p < 0.0001$) compared with patients who were randomised to placebo plus MTX.

Table 3. Radiographic mean changes over 52 weeks in Study II

	PBO + MTX (+ TCZ from week 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Total Sharp-Genant score	1.13	0.29*
Erosion score	0.71	0.17*
JSN score	0.42	0.12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint space narrowing

* - $p \leq 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0.005$, TCZ vs. PBO + MTX

Following 1 year of treatment with tocilizumab plus MTX, 85% of patients (n=348) had no progression of structural joint damage, as defined by a change in the Total Sharp Score of zero or less, compared with 67% of placebo plus MTX-treated patients (n=290) ($p \leq 0.001$). This remained consistent following 2 years of treatment (83%; n=353). Ninety three percent (93%; n=271) of patients had no progression between week 52 and week 104.

Health-related and quality of life outcomes

Tocilizumab-treated patients reported an improvement in all patient-reported outcomes (Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI), Short Form-36 and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaires. Statistically significant improvements in HAQ-DI scores were observed in patients treated with RoActemra compared with patients treated with DMARDs. During the open-label period of Study II, the improvement in physical function has been maintained for up to 2 years. At Week 52, the mean change in HAQ-DI was -0.58 in the tocilizumab 8 mg/kg plus MTX group compared with -0.39 in the placebo + MTX group. The mean change in HAQ-DI was maintained at Week 104 in the tocilizumab 8 mg/kg plus MTX group (-0.61).

Haemoglobin levels

Statistically significant improvements in haemoglobin levels were observed with tocilizumab compared with DMARDs ($p < 0.0001$) at week 24. Mean haemoglobin levels increased by week 2 and remained within normal range through to week 24.

Tocilizumab versus adalimumab monotherapy

Study WA19924, a 24 week double-blinded study that compared tocilizumab monotherapy with adalimumab monotherapy, evaluated 326 patients with RA who were intolerant of MTX or where continued treatment with MTX was considered inappropriate (including MTX inadequate responders). Patients in the tocilizumab arm received an intravenous (IV) infusion of tocilizumab (8 mg/kg) every 4 weeks (q4w) and a subcutaneous (SC) placebo injection every 2 weeks (q2w). Patients in the adalimumab arm received an adalimumab SC injection (40 mg) q2w plus an IV placebo infusion q4w. A statistically significant superior treatment effect was seen in favour of tocilizumab over adalimumab in control of disease activity from baseline to week 24 for the primary endpoint of change in DAS28 and for all secondary endpoints (Table 4).

Table 4: Efficacy Results for Study WAI9924

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-value ^(a)
Primary Endpoint - Mean Change from baseline at Week 24			
DAS28 (adjusted mean)	-1.8	-3.3	
Difference in adjusted mean (95% CI)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
Secondary Endpoints - Percentage of Responders at Week 24 ^(b)			
DAS28 < 2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 response, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 response, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 response, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

^ap value is adjusted for region and duration of RA for all endpoints and additionally baseline value for all continuous endpoints.

^b Non-responder Imputation used for missing data. Multiplicity controlled using Bonferroni-Holm Procedure

The overall clinical adverse event profile was similar between tocilizumab and adalimumab. The proportion of patients with serious adverse events was balanced between the treatment groups (tocilizumab 11.7% vs. adalimumab 9.9%) . The types of adverse drug reactions in the tocilizumab arm were consistent with the known safety profile of tocilizumab and adverse drug reactions were reported at a similar frequency compared with Table 1. A higher incidence of infections and infestations was reported in the tocilizumab arm (48% vs. 42%), with no difference in the incidence of serious infections (3.1%). Both study treatments induced the same pattern of changes in laboratory safety parameters (decreases in neutrophil and platelet counts, increases in ALT, AST and lipids), however, the magnitude of change and the frequency of marked abnormalities was higher with tocilizumab compared with adalimumab. Four (2.5%) patients in the tocilizumab arm and two (1.2%) patients in the adalimumab arm experienced CTC grade 3 or 4 neutrophil count decreases. Eleven (6.8%) patients in the tocilizumab arm and five (3.1%) patients in the adalimumab arm experienced ALT increases of CTC grade 2 or higher. The mean LDL increase from baseline was 0.64 mmol/L (25 mg/dL) for patients in the tocilizumab arm and 0.19 mmol/L (7 mg/dL) for patients in the adalimumab arm. The safety observed in the tocilizumab arm was consistent with the known safety profile of tocilizumab and no new or unexpected adverse drug reactions were observed (see Table 1).

Paediatric population

sJIA Patients

Clinical efficacy

The efficacy of tocilizumab for the treatment of active sJIA was assessed in a 12 week randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, two arm study. Patients included in the trial had a total disease duration of at least 6 months and active disease but were not experiencing an acute flare requiring corticosteroid doses of more than 0.5 mg/kg prednisone equivalent. Efficacy for the treatment of macrophage activation syndrome has not been investigated.

Patients (treated with or without MTX) were randomised (tocilizumab:placebo = 2:1) to one of two treatment groups, 75 patients received tocilizumab infusions every two weeks, either 8 mg/kg for patients ≥ 30 kg or 12 mg/kg for patients < 30 kg and 37 patients were assigned to receiving placebo infusions every two weeks. Corticosteroid tapering was permitted from week six for patients who achieved a JIA ACR70 response. After 12 weeks or at the time of escape, due to disease worsening, patients were treated in the open label phase at weight appropriate dosing.

Clinical response

The primary endpoint was the proportion of patients with at least 30% improvement in the JIA ACR core set (JIA ACR30 response) at week 12 and absence of fever (no temperature recording ≥ 37.5°C in the preceding 7 days). Eighty five percent (64/75) of tocilizumab treated patients and 24.3% (9/37) of

placebo treated patients achieved this endpoint. These proportions were highly significantly different ($p < 0.0001$).

The percent of patients achieving JIA ACR 30, 50, 70 and 90 responses are shown in Table 5.

Table 5. JIA ACR response rates at week 12 (% patients)

Response Rate	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA ACR 30	90.7% ¹	24.3%
JIA ACR 50	85.3% ¹	10.8%
JIA ACR 70	70.7% ¹	8.1%
JIA ACR 90	37.3% ¹	5.4%

¹ $p < 0.0001$, tocilizumab vs. placebo

Systemic Effects

In the tocilizumab treated patients, 85% who had fever due to sJIA at baseline were free of fever (no temperature recording $\geq 37.5^\circ\text{C}$ in the preceding 14 days) at week 12 versus 21% of placebo patients ($p < 0.0001$).

The adjusted mean change in the pain VAS after 12 weeks of tocilizumab treatment was a reduction of 41 points on a scale of 0 - 100 compared to a reduction of 1 for placebo patients ($p < 0.0001$).

Corticosteroid Tapering

Patients achieving a JIA ACR70 response were permitted corticosteroid dose reduction. Seventeen (24%) tocilizumab treated patients versus 1 (3%) placebo patient were able to reduce their dose of corticosteroid by at least 20% without experiencing a subsequent JIA ACR30 flare or occurrence of systemic symptoms to week 12 ($p = 0.028$). Reductions in corticosteroids continued, with 44 patients off oral corticosteroids at week 44, while maintaining JIA ACR responses.

Health related and quality of life outcomes

At week 12, the proportion of tocilizumab treated patients showing a minimally clinically important improvement in the Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index (defined as an individual total score decrease of ≥ 0.13) was significantly higher than in placebo treated patients, 77% versus 19% ($p < 0.0001$).

Laboratory Parameters

Fifty out of seventy five (67%) tocilizumab treated patients had a haemoglobin $<$ LLN baseline. Forty (80%) of these patients had an increase in their haemoglobin to within the normal range at week 12, in comparison to 2 out of 29 (7%) of placebo treated patients with haemoglobin at baseline ($p < 0.0001$).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with RoActemra in all subsets of the paediatric population in rheumatoid arthritis and has deferred the obligation to submit the results of studies with RoActemra in one or more subsets of the paediatric population in juvenile idiopathic arthritis. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

RA Patients

Absorption

The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 1,793 RA patients treated with a one-hour infusion of 4 and 8 mg/kg tocilizumab every 4 weeks for 24 weeks.

The following parameters (predicted mean \pm SD) were estimated for a dose of 8 mg/kg tocilizumab given every 4 weeks: steady-state area under curve (AUC) = 35000 ± 15500 h $\mu\text{g/ml}$, trough concentration (C_{\min}) = 9.74 ± 10.5 $\mu\text{g/ml}$ and maximum concentration (C_{\max}) = 183 ± 85.6 $\mu\text{g/ml}$, and

the accumulation ratios for AUC and C_{\max} were small, 1.22 and 1.06, respectively. The accumulation ratio was higher for C_{\min} (2.35), which was expected based on the non-linear clearance contribution at lower concentrations. Steady-state was reached following the first administration for C_{\max} and after 8 and 20 weeks for AUC and C_{\min} , respectively. Tocilizumab AUC, C_{\min} and C_{\max} increased with increase of body weight. At body weight ≥ 100 kg, the predicted mean (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} and C_{\max} of tocilizumab were $55500 \pm 14100 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $19.0 \pm 12.0 \mu\text{g}/\text{mL}$, and $269 \pm 57 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, which are higher than mean exposure values for the patient population (AUC = $35000 \pm 15500 \text{ h } \mu\text{g}/\text{ml}$, $C_{\min} = 9.74 \pm 10.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $C_{\max} = 183 \pm 85.6 \mu\text{g}/\text{ml}$). The dose-response curve for tocilizumab flattens at higher exposure, resulting in smaller efficacy gains for each incremental increase in tocilizumab concentration such that clinically meaningful increases in efficacy were not demonstrated in patients treated with > 800 mg of tocilizumab. Therefore, tocilizumab doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended (see section 4.2).

Distribution

In RA patients the central volume of distribution was 3.5 l, the peripheral volume of distribution was 2.9 l resulting in a volume of distribution at steady state of 6.4 l.

Elimination

Following intravenous administration, tocilizumab undergoes biphasic elimination from the circulation. The total clearance of tocilizumab was concentration-dependent and is the sum of the linear and non-linear clearance. The linear clearance was estimated as a parameter in the population pharmacokinetic analysis and was 12.5 ml/h. The concentration-dependent non-linear clearance plays a major role at low tocilizumab concentrations. Once the non-linear clearance pathway is saturated, at higher tocilizumab concentrations, clearance is mainly determined by the linear clearance.

The $t_{1/2}$ of tocilizumab was concentration-dependent. At steady-state following a dose of 8 mg/kg every 4 weeks, the effective $t_{1/2}$ decreased with decreasing concentrations within a dosing interval from 14 days to 8 days.

Linearity

Pharmacokinetic parameters of tocilizumab did not change with time. A more than dose-proportional increase in the AUC and C_{\min} was observed for doses of 4 and 8 mg/kg every 4 weeks. C_{\max} increased dose-proportionally. At steady-state, predicted AUC and C_{\min} were 2.7 and 6.5 fold higher at 8 mg/kg as compared to 4 mg/kg, respectively.

Special populations

Renal impairment: No formal study of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of tocilizumab has been conducted. Most of the patients in the population pharmacokinetic analysis had normal renal function or mild renal impairment. Mild renal impairment (creatinine clearance based on Cockcroft-Gault < 80 ml/min and ≥ 50 ml/min) did not impact the pharmacokinetics of tocilizumab.

Hepatic impairment: No formal study of the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of tocilizumab has been conducted.

Age, gender and ethnicity: Population pharmacokinetic analyses in RA patients, showed that age, gender and ethnic origin did not affect the pharmacokinetics of tocilizumab.

SJIA Patients:

The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 75 sJIA patients treated with 8 mg/kg (patients with a body weight ≥ 30 kg) or 12 mg/kg (patients with a body weight < 30 kg), given every 2 weeks. The predicted mean (\pm SD) $\text{AUC}_{2\text{weeks}}$, C_{\max} and C_{\min} of tocilizumab were $32200 \pm 9960 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, $245 \pm 57.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $57.5 \pm 23.3 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. The accumulation ratio for C_{\min} (week 12 / week 2) was 3.2 ± 1.3 . The tocilizumab C_{\min} was stabilized after week 12. Mean predicted tocilizumab exposure parameters were similar between the two body weight groups.

In sJIA patients, the central volume of distribution was 35 ml/kg and the peripheral volume of distribution was 60 ml/kg resulting in a volume of distribution at a steady state of 95 ml/kg. The linear clearance estimated as a parameter in the population pharmacokinetic analysis, was 0.142 ml/hr/kg.

The half life of tocilizumab in sJIA patients is up to 23 days for the two body weight categories (8 mg/kg for body weight \geq 30 kg or 12 mg/kg for body weight < 30 kg) at week 12.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Carcinogenicity studies were not performed because IgG1 monoclonal antibodies are not deemed to have intrinsic carcinogenic potential.

Available non-clinical data demonstrated the effect of IL-6 on malignant progression and apoptosis resistance to various cancer types. This data does not suggest a relevant risk for cancer initiation and progression under tocilizumab treatment. Additionally, proliferative lesions were not observed in a 6-month chronic toxicity study in cynomolgus monkeys or in IL-6 deficient mice.

Available non-clinical data do not suggest an effect on fertility under tocilizumab treatment. Effects on endocrine active and reproductive system organs were not observed in a chronic cynomolgus monkey toxicity study and reproductive performance was not affected in IL-6 deficient mice. Tocilizumab administered to cynomolgus monkeys during early gestation, was observed to have no direct or indirect harmful effect on pregnancy or embryonal-foetal development. However, a slight increase in abortion/embryonal-foetal death was observed with high systemic exposure ($>$ 100 x human exposure) in the 50 mg/kg/day high-dose group compared to placebo and other low-dose groups. Although IL-6 does not seem to be a critical cytokine for foetal growth or the immunological control of the maternal/foetal interface, a relation of this finding to tocilizumab cannot be excluded.

Treatment with a murine analogue did not exert toxicity in juvenile mice. In particular, there was no impairment of skeletal growth, immune function and sexual maturation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Polysorbate 80
Disodium phosphate dodecahydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial: 30 months

Diluted product: After dilution, the prepared solution for infusion is physically and chemically stable in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection at 30°C for 24 hours.

From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C–8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

RoActemra is supplied as a sterile concentrate that does not contain preservatives.

6.4 Special precautions for storage

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

Keep the vial(s) in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions of the diluted medicinal product see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

RoActemra is supplied in a vial (type I glass) with a stopper (butyl rubber) containing 4 ml, 10 ml or 20 ml concentrate. Pack sizes of 1 and 4 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for dilution prior to administration

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter or discoloration prior to administration. Only solutions which are clear to opalescent, colourless to pale yellow and free of visible particles should be diluted

RA Patients

Withdraw a volume of sterile, non-pyrogenic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection from a 100 ml infusion bag, equal to the volume of RoActemra concentrate required for the patients dose, under aseptic conditions. The required amount of RoActemra concentrate (0.4 ml/kg) should be withdrawn from the vial and placed in the 100 ml infusion bag. This should be a final volume of 100 ml. To mix the solution, gently invert the infusion bag to avoid foaming.

Use in the paediatric population

SJIA Patients \geq 30 kg

Withdraw a volume of sterile, non-pyrogenic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection from a 100 ml infusion bag, equal to the volume of RoActemra concentrate required for the patients dose, under aseptic conditions. The required amount of RoActemra concentrate (**0.4 ml/kg**) should be withdrawn from the vial and placed in the 100 ml infusion bag. This should be a final volume of 100 ml. To mix the solution, gently invert the infusion bag to avoid foaming.

SJIA Patients $<$ 30 kg

Withdraw a volume of sterile, non-pyrogenic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection from a 50 ml infusion bag, equal to the volume of RoActemra concentrate required for the patients dose, under aseptic conditions. The required amount of RoActemra concentrate (**0.6 ml/kg**) should be withdrawn from the vial and placed in the 50 ml infusion bag. This should be a final volume of 50 ml. To mix the solution, gently invert the infusion bag to avoid foaming.

RoActemra is for single-use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/DATE OF LATEST RENEWAL

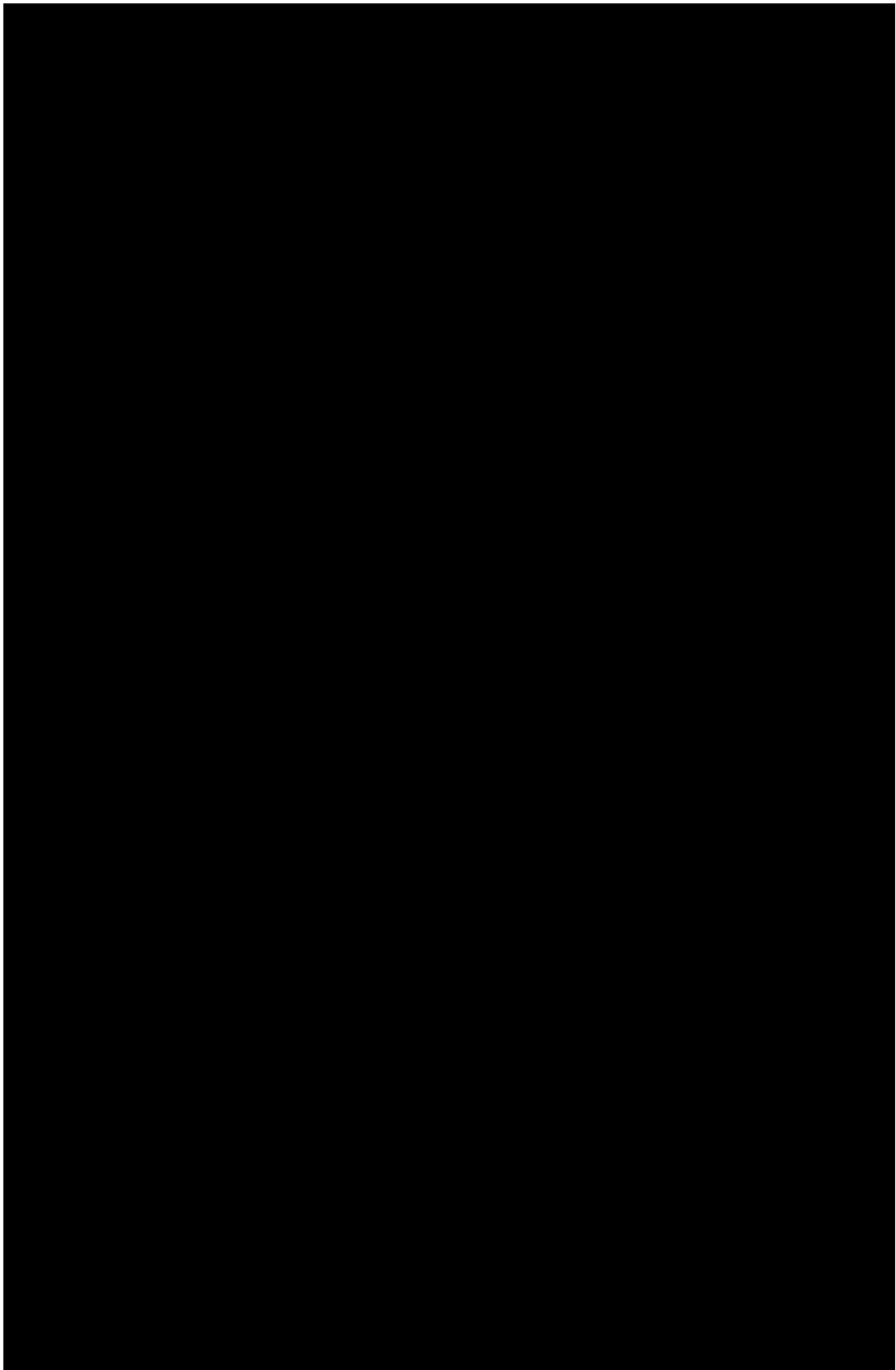
16 January 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

3 August 2012

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

1.6.5 企業中核データシート (CDS)



アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI
(トシリズマブ (遺伝子組換え))
[関節リウマチ]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を
参照すること。

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.7 同種同効品一覧表.....	3

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	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
会社名	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日		2005年4月11日：点滴静注用200 2007年9月10日：点滴静注用200 mg（販売名変更による） 2008年4月16日：点滴静注用80 mg, 200 mg, 400 mg（効能追加）
再審査年月日 再評価年月日		
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	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（C ₁₀₃₃ H ₁₆₀₆ N ₂₇₈ O ₃₃₇ S ₆ ） 重鎖（C ₂₁₈₁ H ₃₃₉₈ N ₅₈₂ O ₆₇₂ S ₁₅ ：主成分） 分子量：約148,000	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（C ₁₀₃₃ H ₁₆₀₆ N ₂₇₈ O ₃₃₇ S ₆ ） 重鎖（C ₂₁₈₁ H ₃₃₉₈ N ₅₈₂ O ₆₇₂ S ₁₅ ：主成分） 分子量：約148,000
剤型・含量	剤型：注射剤（シリンジ又はオートインジェクター） 含量 [1シリンジ（0.9 mL）又はオートインジェクター（0.9 mL）中]：トシリズマブ（遺伝子組換え）162 mg	剤型：注射剤（バイアル） 含量（1バイアル中）：トシリズマブ（遺伝子組換え）80 mg, 200 mg, 400 mg
効能・効果	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	○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，全身けん怠感）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。

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	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
効能・効果に関連する使用上の注意	過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。	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	通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162 mg を2週間隔で皮下注射する。	○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 1回に本剤の全量を使用すること。 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照） 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照） 	<ol style="list-style-type: none"> 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。 全身型若年性特発性関節炎：症状改善が不十分であり、かつ CRP*を指標として IL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。 キャッスルマン病：投与毎に CRP を測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRP を指標として投与間隔を短縮できる。 *：C 反応性タンパク 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>> 抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 8 (mg/kg) / 20 (mg/mL) 投与方法

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクトテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクトテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	アクトテムラ点滴静注用80 mg, アクトテムラ点滴静注用200 mg, アクトテムラ点滴静注用400 mg
		<p>(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）。</p> <p>(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。</p>
警告	<p>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）。</p> <p>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。</p> <p>3. 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチの治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>	<p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>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。]</p> <p>2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>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。]</p> <p>2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	<p>(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）</p> <p>(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 線上結核治療所見のある患者） [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</p>	<p>(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）</p> <p>(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 線上結核治療所見のある患者） [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</p>

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	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
	<p>すること。】（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少のある患者〔白血球減少, 好中球減少, 血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>すること。】（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少のある患者〔白血球減少, 好中球減少, 血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p>
使用上の注意 重要な基本的注意	<p>(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（アドレナリン, 副腎皮質ステロイド薬, 抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 本剤投与後, 注射部位反応（紅斑, 痒痒感, 血腫, 腫脹, 出血, 疼痛等）が発現することが報告されていることから, 投与にあたっては, 注射部位反応の発現に注意し, 必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。</p> <p>1) 投与開始に際しては, 肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお, 関節リウマチの臨床症状（発熱, けん怠感, 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。</p> <p>2) 易感染性の状態では, 日和見感染が顕在化するおそれがあることから, 投与を避けることが望ましい。なお, リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL未満）は, 投与を開始しないこと。</p> <p>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。</p> <p>(5) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において, B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は, 肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど, B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(6) 本剤投与により, 急性期反応（発熱, CRP 増加等）, 感染症状が抑制</p>	<p>(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（アドレナリン, 副腎皮質ステロイド薬, 抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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, けん怠感, 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。</p> <p>2) 易感染性の状態では, 日和見感染が顕在化するおそれがあることから, 投与を避けることが望ましい。なお, リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は, 投与を開始しないこと。</p> <p>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。</p> <p>(4) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において, B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は, 肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど, B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(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</p>

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	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
	<p>され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。</p> <p>(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）、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、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(9) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3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</p>	<p>ないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。</p> <p>(6) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）、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、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 <p>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。</p> <p>(7) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。</p> <p>(8) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、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。</p>

<p>一般的名称</p>	<p>トシリズマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>トシリズマブ（遺伝子組換え）</p>
<p>販売名</p>	<p>アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター</p>	<p>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</p>
	<p>と。</p> <p>(11) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。</p> <p>(13) 自己投与における注意</p> <p>1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。</p> <p>2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。</p> <p>3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。</p>	<p>(10) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(11) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合 本剤を休業・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。</p> <p>(12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。</p>
<p>使用上の注意 副作用</p>	<p>国内Ⅲ相臨床試験における安全性解析対象症例346例のうち、初回投与24週後までに、皮下投与群173例中149例（86.1%）、点滴静注群173例中144例（83.2%）に副作用が認められた。皮下投与群の主な副作用は、上気道感染55例（31.8%）、コレステロール増加31例（17.9%）、LDL増加24例（13.9%）、注射部位反応21例（12.1%）、トリグリセリド増加18例（10.4%）等であった。点滴静注群の主な副作用は、上気道感染55例（31.8%）、コレステロール増加33例（19.1%）、LDL増加30例（17.3%）、発疹19例（11.0%）、トリグリセリド増加17例（9.8%）、ALT増加17例（9.8%）等であった。（承認時）</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験783例（キャッスルマン病：35例、関節リウマチ：601例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例、全身型若年性特発性関節炎：128例）、特定使用成績調査（全例調査）8,080例（関節リウマチ：7,901例、多</p>	<p>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421件（53.8%）、コレステロール増加292件（37.3%）、LDL増加148件（18.9%）、トリグリセリド増加126件（16.1%）、ALT（GPT）上昇119件（15.2%）等であった。（効能追加時）</p> <p>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を対象とした、特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例8,080例（関節リウマチ：7,901例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：179例）中、3,071例（38.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常404例（5.0%）、白血球減少325例（4.0%）、上気道感染276例</p>

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクトテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクトテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	アクトテムラ点滴静注用80 mg, アクトテムラ点滴静注用200 mg, アクトテムラ点滴静注用400 mg
	<p>関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：179例）及び皮下注製剤の国内臨床試験（関節リウマチ）378例の結果を合わせて算出した。</p> <p>※本剤の効能・効果は関節リウマチである。</p>	<p>（3.4%），コレステロール増加202例（2.5%），高脂血症185例（2.3%）等であった。（2010年11月集計時）</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，国内臨床試験（効能追加時）及び特定使用成績調査（全例調査：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）の結果を合わせて算出した。</p>
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシーショック（0.1%未満），アナフィラキシー様症状（0.1%）：血圧低下，呼吸困難，意識消失，めまい，嘔気，嘔吐，痒痒感，潮紅等があらわれることがあるので，本剤投与中は，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，アドレナリン，副腎皮質ステロイド薬，抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また，投与終了後も症状のないことを確認すること。</p> <p>2) 感染症：肺炎（2.0%），帯状疱疹（1.6%），感染性胃腸炎（0.6%），蜂巣炎（1.0%），感染性関節炎（0.3%），敗血症（0.2%），非結核性抗酸菌症（0.2%），結核（0.1%未満），ニューモシスチス肺炎（0.2%）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。</p> <p>3) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，CT 及び血液ガス検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的な問診を行うなど，注意すること。</p> <p>4) 腸管穿孔（0.1%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により，憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛，発熱等）が抑制され，発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため，異常が認められた場合には，腹部 X 線，CT 等の検査を実施するなど十分に観察し，適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 無顆粒球症（0.1%未満），白血球減少（4.7%），好中球減少（1.9%），血小板減少（2.1%）：無顆粒球症，白血球減少，好中球減少</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシーショック（0.1%未満），アナフィラキシー様症状（0.1%）：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。</p> <p>2) 感染症：肺炎（2.0%），帯状疱疹（1.5%），感染性胃腸炎（0.5%），蜂巣炎（0.9%），感染性関節炎（0.3%），敗血症（0.2%），非結核性抗酸菌症（0.2%），結核（0.1%未満），ニューモシスチス肺炎（0.2%）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。</p> <p>3) 間質性肺炎（0.4%）：関節リウマチ患者では，間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，CT 及び血液ガス検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的な問診を行うなど，注意すること。</p> <p>4) 腸管穿孔（0.1%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により，憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛，発熱等）が抑制され，発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため，異常が認められた場合には，腹部 X 線，CT 等の検査を実施するなど十分に観察し，適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 無顆粒球症（0.1%未満），白血球減少（4.4%），好中球減少</p>

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクトテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクトテムラ皮下注162 mg オートインジエクター	アクトテムラ点滴静注用80 mg, アクトテムラ点滴静注用200 mg, アクトテムラ点滴静注用400 mg
	<p>少, 血小板減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心不全（0.1%未満）：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。</p>	<p>（1.6%）, 血小板減少（2.1%）：無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心不全（0.1%未満）：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。</p>

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	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
	(2) その他の副作用 表 1.7-2参照	(2) その他の副作用 表 1.7-3参照
使用上の注意 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。	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。
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕
使用上の注意 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	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）。
使用上の注意 適用上の注意	(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 室温に戻しておくこと。 2) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。 (3) 投与时 1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3 cm 離すこと。 2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 (4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。 (5) 注射器を分解しないこと。 (6) アクテムラ皮下注162mg オートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。	(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) 投与时 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。 2) 本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
使用上の注意 その他の注意	(1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（皮下注製剤の国内臨床試験（皮下投与群）：205例中37例（18.0%）、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例	(1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%）、全身型若

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	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
	<p>(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{注4)}：19例中1例 (5.3%)、全身型若年性特発性関節炎^{注4)}：128例中11例 (8.6%)、キャッスルマン病^{注4)}：35例中1例 (2.9%)。</p> <p>(2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の3倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：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：8 mg/kg 群 6/288 例 (2.1%)、MTX 単剤群 14/284 例 (4.9%) で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。</p> <p>(3) 本剤の臨床試験は、国内では80週（投与期間2～92週の中央値）までの投与期間で実施されており、これら期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。なお、点滴静注用製剤の国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの投与期間で実施されている。</p> <p>(4) ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞に IL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後に IL-6阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19及び CYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。</p> <p>(5) 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬は IL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。</p> <p>(6) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6レセプターに対しては中和活性を示</p>	<p>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]。</p> <p>(2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の3倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：本剤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%) で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。</p> <p>(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。</p> <p>(4) ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞に IL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に IL-6阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19及び CYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。</p> <p>(5) 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬は IL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。</p> <p>(6) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>(7) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤8 mg/kg</p>

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アクトテムラ皮下注162 mg シリンジ，アクトテムラ皮下注162 mg オートインジエクター	アクトテムラ点滴静注用80 mg，アクトテムラ点滴静注用200 mg，アクトテムラ点滴静注用400 mg
	<p>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。</p> <p>(7) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において，8 mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100 kg を超える患者群で高い傾向が認められたため，海外における1回投与量の上限は800 mg とされている。</p> <p>(8) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において，因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。</p> <p>注4) 本剤では承認外である。</p>	<p>投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100 kg を超える患者群で高い傾向が認められたため，海外における1回投与量の上限は800 mg とされている。</p> <p>(8) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において，本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。</p>
備考（更新年月日）		2012年9月改訂（第13版） 対照薬

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
会社名	製造販売元／ヤンセンファーマ株式会社 発売元／田辺三菱製薬株式会社	製造販売（輸入）元／アボット ジャパン株式会社 販売元／エーザイ株式会社
承認年月日	2011年7月1日	2008年4月16日：40 mg シリンジ0.8 mL 2010年1月20日：40 mg シリンジ0.8 mL（適応追加） 2010年10月27日：40 mg シリンジ0.8 mL（適応追加） 2011年7月1日：20 mg シリンジ0.4 mL, 40 mg シリンジ0.8 mL（適応追加）
再審査年月日 再評価年月日		
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品* *注意－医師等の処方せんにより使用すること	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	一般名：ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN） Golimumab（Genetical Recombination）（JAN） 本質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。 ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。 ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1鎖）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。 分子式：H 鎖 C ₂₂₂₂ H ₃₄₂₇ N ₅₉₅ O ₆₈₀ S ₁₇ L 鎖 C ₁₀₄₃ H ₁₆₀₈ N ₂₈₀ O ₃₃₃ S ₅ 分子量：149,802～151,064	一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN） Adalimumab（Genetical Recombination） 本質：ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG ₁ の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（C ₂₁₉₇ H ₃₃₉₆ N ₅₈₄ O ₆₇₈ S ₁₅ ；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの C ₂₁₉₁ H ₃₃₈₄ N ₅₈₂ O ₆₇₇ S ₁₅ ；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（C ₁₀₂₇ H ₁₆₀₆ N ₂₈₂ O ₃₃₂ S ₆ ；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質 分子量：約148,000
剤型・含量	成分・分量（1シリンジ0.5 mL 中）：ゴリムマブ（遺伝子組換え）50 mg 含有	剤形：注射剤（プレフィルドシリンジ） 有効成分・含量（1シリンジ中）：アダリムマブ（遺伝子組換え）20 mg, 40 mg
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
		<p>ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬 強直性脊椎炎 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p>（参考） ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL 関節リウマチ：－ 尋常性乾癬，関節症性乾癬：－ 強直性脊椎炎：－ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：○ クローン病：－</p> <p>ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL 関節リウマチ：○ 尋常性乾癬，関節症性乾癬：○ 強直性脊椎炎：○ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：○ クローン病：○</p>
効能・効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 	<p>関節リウマチ</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
		<p>(1) 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。</p> <p>(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。</p> <p>強直性脊椎炎 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。</p> <p>クローン病 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p>
用法・用量	<p>メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として50 mg を4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100 mg を使用することができる。</p> <p>メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として100 mg を4週に1回、皮下注射する。</p>	<p>関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40 mg を2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mg まで増量できる。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80 mg を皮下注射し、以後2週に1回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80 mg まで増量できる。</p> <p>強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40 mg を2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mg まで増量できる。</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
		<p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg 以上30 kg 未満の場合は20 mg を、体重30 kg 以上の場合は40 mg を2週に1回、皮下注射する。</p> <p>クローン病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160 mg を、初回投与2週間後に80 mg を皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mg を2週に1回、皮下注射する。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 100 mg 投与を行う際は、100 mg 投与は50 mg 投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。 メトトレキサート併用下での100 mg 投与は、50 mg 投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 	<ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
		本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。 (7) 本剤は1回に全量を使用すること。
警告	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2. 感染症</p> <p>1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等</p>	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2. 感染症</p> <p>(1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>(2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、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。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
	<p>の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>	<p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。</p> <p>6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。</p> <p>8. クロウン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>1) 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>2) 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]</p> <p>5) うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p>	<p>1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]</p> <p>5. うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p>
使用上の注意 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	<p>1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>2) 結核の既往歴を有する患者 [結核を活動化させるおそれがあるため、</p>	<p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>(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</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
	<p>胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>4) 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。]</p> <p>5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。]</p> <p>6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、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）。]</p> <p>(3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。]</p> <p>(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。]</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）</p>
使用上の注意 重要な基本的注意	<p>1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。 また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。 患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。</p> <p>2) 本剤を含む抗 TNF 製剤で、悪性リンパ腫、白血病等の発現が報告されている。本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験において、抗 TNF 製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。 また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。 本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。</p>	<p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p> <p>(2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p> <p>(3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベル</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
	<p>3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 (3) ツベルクリン反応検査又はインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者 (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）</p> <p>4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、HBs 抗原陽性の患者においては、B 型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。</p> <p>5) 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。</p> <p>6) 抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p>	<p>クリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>(4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。</p> <p>(5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。</p> <p>(6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
	<p>7) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること。</p> <p>8) 充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。</p> <p>9) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。</p> <p>10) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。</p>	<p>既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>(7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。</p> <p>(8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。</p> <p>(10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80 mg 隔週投与への増量を行わないこと。</p> <p>(11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）及びクローン病6.1%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。</p> <p>(12) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
		<p>等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。</p> <p>(14) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。</p> <p>(15) 本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム（ラテックス）が含有されているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。</p>
使用上の注意 相互作用		<p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>薬剤名等：メトトレキサート</p> <p>臨床症状・措置方法：本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</p> <p>機序・危険因子：機序不明</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
使用上の注意 副作用	<p>既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例581例中449例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎131例（22.5%）、上気道感染66例（11.4%）、注射部位紅斑54例（9.3%）、注射部位反応32例（5.5%）、咽頭炎32例（5.5%）であった。（承認時）</p>	<p>本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。</p> <p><国内臨床試験></p> <p>関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象1,027例中925例（90.1%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎357例（34.8%）、注射部位紅斑123例（12.0%）、注射部位反応95例（9.3%）、発疹92例（9.0%）、上気道感染77例（7.5%）等であった。</p> <p><海外臨床試験></p> <p>海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数5,135例中2,660例（51.8%）に認められた主な副作用は、注射部位反応276例（5.4%）、頭痛269例（5.2%）、鼻咽頭炎243例（4.7%）、注射部位疼痛212例（4.1%）、注射部位刺激感176例（3.4%）等であった。</p>
	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.7%）等の重篤な感染症：重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。</p> <p>(2) 結核（頻度不明）：結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 脱髄疾患（頻度不明）：中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 重篤な血液障害（頻度不明）：汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) うっ血性心不全（頻度不明）：うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合に</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 敗血症（0.3%）、肺炎（2.9%）等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。</p> <p>2) 結核（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) ループス様症候群（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>4) 脱髄疾患（頻度不明^{注1}）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
	<p>は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあり、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) ループス様症候群（頻度不明）：ループス様症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明^{注1}）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）（頻度不明^{注1}）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎（0.9%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査，胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシステイス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的の間診を行うなど，注意すること。</p> <p>8) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全（頻度不明^{注1}）：劇症肝炎，著しい AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。 ^{注1} 海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明。</p>
	2) その他の副作用 表 1.7-4参照	(2) その他の副作用 表 1.7-5参照
使用上の注意 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，感染症等の副作用の発現に留意し，十分な観察を行うこと。	高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること。
使用上の注意 妊婦，産婦，授乳婦等への	1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤は IgG1モノクローナル抗体であり，IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られて	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
投与	<p>いる。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。]</p> <p>2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>(2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。</p> <p>(3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること [本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている]。</p>
使用上の注意 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	<p>(1) 若年性特発性関節炎 4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>(2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p>
使用上の注意 過量投与	臨床試験において、10 mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。	ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大10 mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。
使用上の注意 適用上の注意	<p>1) 投与経路：皮下のみに投与すること。</p> <p>2) 投与方法 皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。</p> <p>(1) 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。</p> <p>(2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。</p>	<p>(1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与时：</p> <p>1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3 cm 離すこと。</p> <p>2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。</p> <p>3) 他の薬剤と混合しないこと。</p> <p>4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。</p>
使用上の注意 その他の注意	<p>1) 本剤は、国内では52週間、海外では3年間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>2) 本剤のがん原性試験は実施されていない。</p> <p>3) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。</p> <p>4) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50 mg 群が追跡期間2313人年で0.04（1例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間3400人年で0.18（6</p>	<p>(1) 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。</p> <p>(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてさらに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。</p>

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）	アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	シンボニー皮下注50 mg シリンジ	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL
	<p>例）と高かった。</p> <p>5) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間2313人年で3.03（57例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間3401人年で5.09（117例）と高かった。</p> <p>また、100人年あたりの結核の発現率は、50 mg 群が追跡期間2313人年で0.17（4例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間3401人年で0.35（12例）と高かった。</p> <p>さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間2313人年で0.13（3例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間3401人年で0.24（8例）と高かった。</p> <p>6) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50 mg 群が追跡期間2426人年で0.00（0例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間3644人年で0.14（5例）と高かった。</p>	<p>(4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>(5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。</p>
備考（更新年月日）	2011年10月改訂（第2版）	2012年11月改訂（第14版）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続)

一般的名称	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
会社名	製造販売/ファイザー株式会社 販売/武田薬品工業株式会社
承認年月日	2008年3月14日 : 25 mg シリンジ0.5 mL 2010年2月5日 : 25 mg シリンジ0.5 mL, 50 mg シリンジ1.0 mL (用量追加)
再審査年月日 再評価年月日	
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 (注1) (注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	一般名 : エタネルセプト (遺伝子組換え) Etanercept (genetical recombination) 化学名 : 1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236 - 467 - immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer 本質 : チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された, ヒト IgG1の Fc 領域と分子量75 kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質 分子量 : 約150,000 総アミノ酸数 : 934個
剤型・含量	剤型 : エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL : 水性注射剤 エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL : 水性注射剤 含量 : エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL : 1シリンジ0.5 mL 中エタネルセプト (遺伝子組換え) 25 mg 含有 エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL : 1シリンジ1.0 mL 中エタネルセプト (遺伝子組換え) 50 mg 含有

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
効能・効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
用法・用量	本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として10～25 mgを1日1回、週に2回、又は25～50 mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 本剤は、1回の投与量が25 mg 又は50 mg の患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照] 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。
警告	<ol style="list-style-type: none"> 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 感染症 <ol style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン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。</p> <p>また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p> <p>ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>1) 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]</p> <p>2) 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3) 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>5) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]</p> <p>6) うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]</p>
使用上の注意 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	<p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者） [結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(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。]</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>(4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(7) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕</p>
使用上の注意 重要な基本的注意	<p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p> <p>(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）などの検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>(3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。</p> <p>(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[「副作用」の「その他の副作用」の項参照]</p> <p>(6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>(7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照] また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、注射針のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること。</p> <p>(9) 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(10) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性と</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>なった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(11) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(12) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>(13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。</p>
使用上の注意 相互作用	<p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>薬剤名等 サラゾスルファピリジン</p> <p>臨床症状・措置方法 サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。</p> <p>機序・危険因子 機序は不明である。</p>
使用上の注意 副作用	<p>〈国内臨床試験成績〉</p> <p>本剤の10 mg 及び25 mg, 週2回投与ならびに本剤の25 mg 及び50 mg 週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象660例中448</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>例（67.9%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症^{（注2）} 282例（42.7%）、注射部位反応^{（注3）} 156例（23.6%）、発疹^{（注4）} 106例（16.1%）、そう痒症26例（3.9%）、頭痛25例（3.8%）、浮動性めまい21例（3.2%）、下痢21例（3.2%）等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇34例（5.2%）、AST（GOT）上昇25例（3.8%）等であった。（週2回投与2008年5月集計時、一変承認時）</p> <p>（注2）鼻咽頭炎，上気道感染，咽頭炎，膀胱炎，気管支炎，帯状疱疹，肺炎，口腔ヘルペス，歯周炎等</p> <p>（注3）注射部位の紅斑，そう痒感，腫脹等</p> <p>（注4）湿疹，皮膚炎，紅斑等</p> <p>〈国内使用成績調査結果（全例調査）〉</p> <p>市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象13894例中3714例（26.7%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症^{（注5）} 1207例（8.7%）、注射部位反応609例（4.4%）、発疹^{（注6）} 557例（4.0%）、鼻咽頭炎242例（1.7%）、肝機能異常228例（1.6%）、発熱222例（1.6%）等であった。（2008年4月集計時）</p> <p>（注5）鼻咽頭炎，気管支炎，肺炎，帯状疱疹等</p> <p>（注6）紅斑，湿疹，皮膚炎等</p> <p>〈海外臨床試験成績〉</p> <p>本剤の10 mg 及び25 mg、週2回投与を検討した海外（米国）の第III相二重盲検比較試験において、安全性評価対象154例中、感染症88例（57.1%）、注射部位反応71例（46.1%）、その他118例（76.6%）の有害事象^{（注7）}が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応70例（45.5%）、頭痛8例（5.2%）、発疹5例（3.2%）、咳嗽増加，鼻炎，そう痒症，脱毛症各4例（2.6%）等であった。（承認時）</p> <p>（注7）本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象</p> <p>本剤の25 mg 週2回投与及び50 mg 週1回投与を検討した海外（米国及びカナダ）の第III相二重盲検比較試験において、安全性評価対象367例中166例（45.2%）に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応67</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	例（18.3%），頭痛21例（5.7%），悪心20例（5.4%），発疹17例（4.6%）等であった。（承認時）
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 敗血症（0.2%），肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）（1.5%），真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.6%） このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている。</p> <p>2) 結核（0.1%未満） 本剤投与による結核の発症は，投与初期からあらわれる可能性があるため，結核の既感染者には，本剤投与後，問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回，以降は適宜必要に応じて）に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること。また，肺外結核（胸膜，リンパ節等）も報告されていることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 重篤なアレルギー反応（0.5%） 血管浮腫，アナフィラキシー，気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重篤な血液障害（0.9%） 再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む），白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血，血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し，本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続，咽頭痛，挫傷，蒼白等）があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には，速やかに血液検査等を実施し，血液障害が認められた場合には，投与を中止すること。</p> <p>5) 脱髄疾患（頻度不明^(注8)） 脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 間質性肺炎（0.7%）</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うなど、注意すること。</p> <p>7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満） 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>8) 肝機能障害（3.1%） AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明^(注8)）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満） 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明^(注8)） 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 急性腎不全（0.1%）、ネフローゼ症候群（0.1%未満） 急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 心不全（0.1%未満） 心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p>
	(2) その他の副作用 表 1.7-6参照

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
使用上の注意 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。
使用上の注意 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。〕
使用上の注意 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
使用上の注意 過量投与	ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に60 mg/m ² までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32 mg/m ² の静脈内投与〔その後は皮下投与16 mg/m ² （～25 mg）を1週間に2回投与〕であった。 本剤の解毒薬は知られていない。
使用上の注意 適用上の注意	(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与約15～30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。 (3) 投与時 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3 cm 離すこと。 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。 (4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
使用上の注意 その他の注意	<p>(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間（長期試験の投与期間3週～112週の中央値）まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>(2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（$\geq 1:40$）、抗dsDNA 抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。 また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。</p> <p>(3) 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。</p> <p>(4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15, 0.45, 1.5 mg/kg を単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、本剤0.15 mg/kg 群で30%（9/30例）、0.45 mg/kg 群で48%（14/29例）、1.5 mg/kg 群で53%（26/49例）であった。</p> <p>(7) 海外でうっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類 II～IV）を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった）。最初の試験では、本剤25 mg 週2回群（308例）及び本剤25 mg 週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、本剤25 mg 週2回群が89例</p>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, エンブレル皮下注50 mg シリンジ1.0 mL
	<p>(29%) , 25 mg 週3回群が83例 (27%) , プラセボ群が62例 (20%) であった。また最終死亡例数は、本剤25 mg 週2回群が55例 (18%) , 25 mg 週3回群61例 (20%) , プラセボ群が44例 (14%) であった。2番目の試験では、1123例が本剤25 mg 週1回群, 本剤25 mg 週2回群, 又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった。なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。</p> <p>(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。</p>
備考（更新年月日）	2012年9月改訂（第11版）

表 1.7-2 アクテムラ皮下注162 mg シリンジ, 同オートインジェクター その他の副作用表

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	1%以上	0.1%~1%未満	0.1%未満
抵抗機構		ヘルペスウイルス感染, インフルエンザ, 口腔カンジタ症, 耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎, 上気道炎等〕(10.7%), 気管支炎, 咽喉頭疼痛	咳嗽, 副鼻腔炎, 鼻炎, 鼻漏, 喘息, 胸膜炎, 咽頭不快感	喀血, 咽頭紅斑, 鼻出血, 鼻閉, 気管支拡張症
代謝	コレステロール増加(6.2%), トリグリセリド増加, LDL増加, 高脂血症, 高コレステロール血症	LDH 上昇, HDL 増加, 高トリグリセリド血症, CK(CPK)上昇, 血中尿酸増加, 糖尿病増悪, 総蛋白減少	血中カリウム減少, 血糖増加, 血清フェリチン減少, 血中リン増加・減少, 血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常, ALT(GPT)上昇, AST(GOT)上昇, γ -GTP上昇	ビリルビン増加, ALP上昇, 脂肪肝	胆石症
循環器	高血圧	血圧上昇, 血圧低下, 動悸, T波逆転・振幅減少, 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	リンパ球数減少	貧血, フィブリノゲン減少, 好酸球数増加, 白血球数増加, 好中球数増加, フィブリン分解産物〔FDP, Dダイマー〕増加, ヘモグロビン減少, リンパ節炎, リンパ節腫脹	ヘマトクリット減少, 赤血球数減少, TAT増加
消化器	口内炎, 胃腸炎, 下痢, 腹痛	便秘, 悪心, 嘔吐, 口唇炎, 腹部不快感, 胃・腸ポリープ, 逆流性食道炎, 痔核, 腹部膨満, 食欲不振	消化不良, 舌炎, 胃潰瘍, 口渇, 急性膵炎
		歯周病, 齲歯, 歯肉炎, 歯痛	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	耳鳴, 外耳炎, 突発難聴, 耳不快感
眼		結膜炎, 麦粒腫, 結膜出血, 眼乾燥, 霰粒腫	白内障, 硝子体浮遊物, 網膜出血, 眼瞼炎
皮膚	発疹〔湿疹, 痒疹, 丘疹等〕, 痒痒症, 白癬, 皮膚感染	膿瘍, 爪感染, 蕁麻疹, 紅斑, 皮膚潰瘍, 皮下出血, 角化症, 脱毛症, 嵌入爪, ざ瘡, 皮膚乾燥, 水疱	皮膚囊腫
筋・骨格		関節痛, 背部痛, 筋痛〔筋痛, 肩こり〕, 骨粗鬆症, 頸	若年性関節炎増悪

項目名	1%以上	0.1%～1%未満	0.1%未満
		部痛, 四肢痛, 骨密度減少	
泌尿器		膀胱炎, 尿路感染, 尿中赤血球陽性, BUN増加, 尿糖, 腎盂腎炎, 尿蛋白	腎結石, NAG増加, 頻尿, 尿中白血球陽性
生殖器		膣感染	性器出血, 子宮頸管ポリープ
その他	発熱	浮腫, 注射部位反応〔紅斑, 癢痒感, 腫脹, 出血, 血腫, 疼痛等〕, けん怠感, 免疫グロブリンG減少, 悪寒, 季節性アレルギー, 胸痛, CRP増加, アレルギー性鼻炎, 胸部不快感, 気分不良, 体重増加, ほてり, 潮紅	抗核抗体陽性 ^{注3)} , 血栓性静脈炎, DNA抗体陽性 ^{注3)} , リウマチ因子陽性, 発汗障害

注3) 点滴静注用製剤における関節リウマチ第 III 相2試験での DNA 抗体の推移は, 217例において陰性化10例 (4.6%), 陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例 (11.1%), 陽性化18例 (8.3%) である。

表 1.7-3 アクテムラ点滴静注用80 mg, 同200 mg, 同400 mg その他の副作用表

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	1%以上	0.1%～1%未満	0.1%未満
抵抗機構		ヘルペスウイルス感染, インフルエンザ, 口腔カンジダ症	耳下腺炎, 創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎, 上気道炎等〕(8.7%), 気管支炎	咽喉頭疼痛, 咳嗽, 副鼻腔炎, 鼻炎, 鼻漏, 胸膜炎, 咯血, 喘息, 咽頭不快感	咽頭紅斑, 鼻閉, 鼻出血, 気管支拡張症
代謝	コレステロール増加(5.6%), トリグリセリド増加, 高脂血症, 高コレステロール血症, LDL 増加	LDH 上昇, HDL 増加, 高トリグリセリド血症, 血中尿酸増加, CK (CPK) 上昇, 総蛋白減少, 糖尿病増悪, 血中カリウム減少	血糖増加, 血中リン増加・減少, 血清フェリチン減少, 血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常, ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇, ビリルビン増加, Al-P 上昇, 脂肪肝	胆石症
循環器	高血圧	血圧上昇, 血圧低下, 動悸, T 波逆転・振幅減少, 心室性期外収縮	上室性期外収縮, ST 部分上昇・下降, T 波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少, 貧血, 白血球数増加, フィブリノゲン減少, 好酸球数増加, フィブリン分解産物〔FDP, D ダイマー〕増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, リンパ節炎, リンパ節腫脹, 好中球数増加	赤血球数減少, TAT 増加
消化器	口内炎, 下痢, 胃腸炎	腹痛, 悪心, 便秘, 嘔吐, 腹部不快感, 口唇炎, 腹部膨満, 食欲不振, 胃・腸ポリープ	逆流性食道炎, 痔核, 消化不良, 口渇, 舌炎, 胃潰瘍, 急性膵炎
		歯周病, 齲歯, 歯肉炎, 歯痛	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, 耳鳴, 耳不快感
眼		結膜炎, 麦粒腫, 眼乾燥, 結膜出血, 霰粒腫	白内障, 硝子体浮遊物, 眼瞼炎, 網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹, 痒疹, 丘疹等〕, そう痒症, 白癬	皮膚感染, 膿瘍, 爪感染, 蕁麻疹, 紅斑, 皮膚潰瘍, 皮下出血, 嵌入爪, ざ瘡, 皮膚乾燥, 水疱, 角化症	皮膚嚢腫
筋・骨格		関節痛, 背部痛, 筋	若年性関節炎増悪

項目名	1%以上	0.1%～1%未満	0.1%未満
		痛〔筋痛，肩こり〕，四肢痛，骨粗鬆症，骨密度減少，頸部痛	
泌尿器		膀胱炎，尿路感染，BUN 増加，尿中赤血球陽性，腎盂腎炎，尿糖，尿蛋白	腎結石，NAG 増加，頻尿，尿中白血球陽性
生殖器		膣感染	性器出血，子宮頸管ポリープ
その他	発熱	浮腫，けん怠感，免疫グロブリン G 減少，胸痛，胸部不快感，季節性アレルギー，CRP 増加，悪寒，潮紅，アレルギー性鼻炎，気分不良，ほてり	血栓性静脈炎，DNA 抗体陽性 ^{注3)} ，リウマチ因子陽性，体重増加，抗核抗体陽性 ^{注3)}

注3) 関節リウマチ第 III 相2試験での DNA 抗体の推移は，217例において陰性化10例（4.6%），陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例（11.1%），陽性化18例（8.3%）である。

表 1.7-4 シンポニー皮下注50 mg シリンジ その他の副作用表

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎, 上気道感染, 咽頭炎	細菌感染, 気管支炎, 皮膚真菌感染, 帯状疱疹, 口腔ヘルペス, 膀胱炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎, 爪囲炎	インフルエンザ, ウイルス感染, 蜂巣炎, 膿瘍, 喉頭炎, 髄膜炎, 侵襲性真菌感染, 鼻炎, 腎盂腎炎, ニューモシステイス症	下気道感染, 非定型マイコバクテリア感染, 原虫感染, 細菌性関節炎, 感染性滑液包炎, ヒストプラズマ症, コクシジオイデス症
血液およびリンパ系障害		貧血		
免疫系障害		アレルギー反応		自己抗体陽性
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇	
皮膚および皮下組織障害			乾癬 (手掌/足底乾癬, 膿胞性乾癬), 皮膚血管炎, 脱毛症	
乾癬 (手掌/足底乾癬, 膿胞性乾癬), 皮膚血管炎, 脱毛症	注射部位反応 (紅斑, 硬結, そう痒感, 蕁麻疹等)	発熱		

注) 外国で報告されており, 国内でも発生が予測される副作用

表 1.7-5 ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL, 同40 mg シリンジ0.8 mL
その他の副作用表

次のような症状が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
精神神経系	頭痛	不眠症, 回転性めまい, 浮動性めまい, 感覚減退	脳出血, 脳梗塞, 味覚異常, ラクナ梗塞, 神経痛, 健忘, 筋萎縮性側索硬化症, 脳虚血, 頸髄症, 頭蓋内動脈瘤, 頭蓋内圧上昇, 片頭痛, 腓骨神経麻痺, 神経根障害, 傾眠, くも膜下出血, 振戦, 三叉神経痛, 迷走神経障害, 不安障害, 譫妄, 摂食障害, 神経症, 良性神経鞘腫, 意識消失, 脳炎, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 気分変化, 体位性めまい, うつ病	気分障害, 神経過敏, 激越, 落ち着きのなさ, 神経感覚障害 (錯覚を含む), 睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性 (抗DNA 抗体陽性, 抗核抗体陽性) (20.4%), 貧血	リンパ球数減少, 好酸球数増加, 白血球百分率数異常 (白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常, 血小板数増加, リンパ節症, リンパ節炎, 脾臓出血, 脾臓梗塞, リンパ管炎, リウマトイド因子 (RF) 増加, 血中 β-D-グルカン増加, リンパ球百分率異常 (百分率増加を含む), 単球数異常 (百分率増加及び減少を含む), 大小不同赤血球陽性, 赤血球連銭形成, 赤血球数増加, 好中球数増加, 血中免疫グロブリン E 増加, リンパ球数増加, トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加, 血中アミラーゼ増加, 血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), APTT 延長
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	血中尿酸増加, 血中コレステロール上昇, 乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇, 体重増加, 高血糖, CK (CPK) 上昇, CRP 上昇, 体重減少, 高脂血症, 糖尿病	血中リン減少, 食欲不振, 血中アルブミン減少, 総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中カルシウム増加, 血中クロール減少, 血中コレステロール減少, 血中ナトリウム減少, 血	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
			中トリグリセリド減少, CK (CPK) 減少, 総蛋白減少, 脱水, 高カリウム血症, 痛風, 食欲亢進, 肥満, 低血糖, 血中マグネシウム増加, 血中リン増加, グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎, 眼の異常感, 麦粒腫, 難聴	耳鳴, 眼瞼浮腫, 中耳炎, 外耳炎, 白内障, 耳不快感, 耳出血, 結膜出血, 眼脂, 乾性角結膜炎, 乱視, 眼瞼炎, 霰粒腫, 複視, 角膜炎, 角膜症, 高眼圧症, 光視症, 網膜変性, 網膜静脈閉塞, 高血圧性網膜症, 強膜出血, 強膜炎, 真珠腫, 緑内障, 耳痛, 角膜損傷, 耳垢栓塞, 角膜びらん, 眼出血, 硝子体浮遊物, 耳感染, 聴覚刺激検査異常, 流涙増加, 霧視, 一過性視力低下	眼の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼球感覚障害, 全眼球炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症
循環器	高血圧		動悸, 期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, フィブリン D ダイマー増加, 頻脈, 血栓性静脈炎, 動脈硬化症, 出血, ほてり, 不安定血圧, 末梢動脈瘤, 静脈炎, 壊死性血管炎, 血管拡張, 急性心筋梗塞, 心電図異常	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤
呼吸器	上気道感染 (鼻咽頭炎等) (65.7%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	慢性気管支炎, 喘息, 気管支肺炎, 喉頭気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特発性器質化肺炎, 発声障害, 呼吸困難, 中葉症候群, 咽頭紅斑,	肺水腫, 咽頭浮腫

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
			くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	
消化器	下痢，腹痛，歯周病	便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，胃不快感，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，ウイルス性胃腸炎，イレウス	痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，兎径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃
皮膚	発疹，そう痒症，紅斑，湿疹，白癬感染	蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚	皮膚潰瘍，脱毛症，皮膚乾燥，過角化，	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
		<p>炎, アレルギー性皮膚炎を含む), 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 皮下出血, 帯状疱疹, ざ瘡, 爪囲炎</p>	<p>皮下組織膿瘍, 紫斑, 感染性表皮嚢胞, 伝染性軟属腫, 皮膚細菌感染, 手足口病, 膿痂疹, 膿皮症, 挫傷, 結核菌皮膚テスト陽性, メラノサイト性母斑, 脂漏性角化症, 脂肪腫, 黄色腫, 紅色汗疹, ヘノッフホ・シェンライン紫斑病, 膿疱性乾癬, 多汗症, 嵌入爪, 乾癬, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚嚢腫, 発汗障害, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 脂漏, 皮膚びらん, 皮膚剥脱, 皮膚硬結, 顔面腫脹, 乾皮症, 黄色爪症候群, せつ, 冷汗, 面皰, 皮膚エリテマトーデス, 痂皮, 皮膚小結節, 肉芽腫, 肥厚性癬痕, 多形紅斑, 爪の障害, 口唇色素沈着</p>	<p>神経性浮腫, 皮膚血管炎</p>
筋骨格系		<p>骨折, 背部痛, 関節痛, 四肢痛, 筋痛</p>	<p>骨粗鬆症, 滑液嚢腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬直, 変形性脊椎炎, 関節破壊, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 環軸椎不安定, 兎径部腫瘤, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊椎管狭窄, 筋痙縮, 筋力低下, 頸部痛, 骨関節炎, 肩回旋筋腱板症候群, 筋肉減少症, 関節炎, 関節障害, 四肢の結節, 脊椎すべり症, 臀部痛, 椎間板変性症, 関節周囲炎, 肩痛, 椎間板炎, 関節捻挫, 頸部腫瘤, 筋炎, 手根管症候群</p>	<p>横紋筋融解症</p>
内分泌系			<p>甲状腺腫, 甲状腺機能亢進症, 血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加, 甲状腺機能低下症, 副腎腺腫</p>	<p>甲状腺障害</p>

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿中白血球エステラーゼ陽性，血中尿素増加，尿沈渣陽性，尿中ブドウ糖陽性	尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，陰分泌，尿 pH 上昇，陰嚢水腫，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，陰腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘍，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT 異常，胸部 X 線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} （紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（29.9%）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

注2) 注射部位反応は投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し，その後減少している。

表 1.7-6 エンブレル皮下注25 mg シリンジ0.5 mL, 同50 mg シリンジ1.0 mL
その他の副作用表

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 (注8)
呼吸器	感冒, 上気道感染, 気管支炎	咳嗽, 咽頭炎, 鼻炎, 副鼻腔炎, 鼻漏, 扁桃炎	喘息, 喀痰, 嗄声, 鼻閉, 血痰, 気管狭窄, 気管支拡張症, 気管支肺異形成症, 肺嚢胞	
皮膚	発疹 (湿疹, 皮膚炎, 紅斑等), そう痒症	蕁麻疹, 白癬, 脱毛, 爪囲炎	膿痂疹, 皮膚乾燥, 爪感染, 膿疱性乾癬, 爪の異常, 胼胝, 光線過敏症, 乾癬 (悪化を含む), 凍瘡, 化膿性汗腺炎, 色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎, 下痢・軟便, 口内炎, 腹痛, 咽喉頭疼痛, 悪心, 嘔吐, 便秘, 歯周炎, 食欲不振, 歯肉炎, 齲蝕, 胃部不快感, 消化性潰瘍	咽頭不快感, 口唇炎 (口角炎等), 腹部膨満, 歯痛, 歯髄炎, 口腔感染, 歯の知覚過敏, 歯肉腫脹, 舌苔, 腭炎	
投与部位	注射部位反応 (注9) (紅斑, 出血斑, そう痒感, 皮膚炎, 疼痛, 挫傷等)			
泌尿器		尿路感染 (膀胱炎等), 腎盂腎炎, BUN 増加, 尿沈渣, 血尿	蛋白尿, クレアチニン上昇, 頻尿, 尿糖, 残尿感, 腎結石	
精神神経系		頭痛, 浮動性めまい, 感覚減退 (しびれ感等), 不眠	錯感覚 (ピリピリ感等), 眠気, 味覚異常, 手根管症候群, 不安, 嗅覚異常, 四肢異常感覚	
肝臓		ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇		
循環器		高血圧, 血圧上昇, 動悸, 潮紅	期外収縮, 頻脈, 血管炎 (白血球破砕性血管炎, ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等)	

種類 \ 頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注8)
血液		白血球増加，貧血（鉄欠乏性を含む），ヘモグロビン減少	好酸球増加，ヘマトクリット減少，赤血球減少，血小板増加，リンパ球増加，血沈亢進，好中球増加，赤血球形態異常，白血球分画異常，網状赤血球増加	
眼		結膜炎，麦粒腫	ブドウ膜炎，白内障，結膜充血，角膜潰瘍，眼精疲労，目のちらつき，眼乾燥，眼痛，強膜炎，眼の異常感	
筋・骨格系		化膿性関節炎，疼痛（四肢，腰，背部，臀部等）	関節痛，筋痛，ループス様症候群 ^(注10) ，滑膜炎，肩こり，靭帯障害，関節脱臼，脊椎症	
抵抗機構		帯状疱疹，蜂巣炎，インフルエンザ，膿瘍	創傷感染，化膿性リンパ節炎	
生殖器			月経不順，乳腺炎	
その他	発熱	倦怠感，浮腫（局所性を含む），出血，胸痛，中耳炎，胸部X線異常	コレステロール上昇，胸部不快感，疲労，脱力感，アルブミン減少，口渇，自己抗体陽性 ^(注10) ，難聴，気分不良，CRP増加，体重減少，痙攣，外耳炎，四肢不快感，総蛋白増加，脱水，耳下腺腫脹，総蛋白減少	

(注8) 自発報告あるいは海外からの報告

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

(注10) 「その他の注意」参照のこと。

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

アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI
（トシリズマブ（遺伝子組換え））
[関節リウマチ]

第1部 （モジュール1）：
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）

最新の添付文書を参照すること。

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・用量の設定の根拠	3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由	3
1.8.1.1.1 効能・効果（案）	3
1.8.1.1.2 効能・効果（案）の設定理由	3
1.8.1.1.3 効能・効果（案）に関連する使用上の注意	3
1.8.1.1.4 効能・効果（案）に関連する使用上の注意の設定理由	4
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定理由	4
1.8.1.2.1 用法・用量（案）	4
1.8.1.2.2 用法・用量（案）の設定理由	4
1.8.1.2.3 用法・用量（案）に関連する使用上の注意	5
1.8.1.2.4 用法・用量（案）に関連する使用上の注意の設定理由	5
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠	8
添付文書（案）	17

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）を下記に示す。

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

1.8.1.1.2 効能・効果（案）の設定理由

本剤の効能・効果は関節リウマチ（RA）患者を対象とした国内の主要試験である第Ⅲ相検証試験（MRA229JP）の結果に基づき，既承認のアクテムラ点滴静注用製剤と同様に設定した。

MRA229JP は1剤以上の DMARDs に効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験であり，MRA 162 mg/2週の皮下投与（MRA-SC 群）の既承認用法用量である MRA 8 mg/kg/4週の点滴静脈内投与（MRA-IV 群）に対する非劣性（非劣性マージン18%）を，初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度を主要評価項目として検証した（MRA229JP ブラインド期間）。

初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度は，MRA-SC 群では79.2%，MRA-IV 群では88.5%であり，その改善頻度の差（95%信頼区間）が-9.4%（-17.6%，-1.2%）と，95%信頼区間の下限値が非劣性の限界値として設定した-18%を下回らなかったことから，MRA-IV 群に対する MRA-SC 群の非劣性が検証された。また，MRA-SC 群及び MRA-IV 群ともに ACR 基準50%改善頻度及び ACR 基準70%改善頻度は，24週まで経時的に上昇し，24週時点での ACR 基準50%改善頻度はそれぞれ63.5%，67.3%，ACR 基準70%改善頻度はそれぞれ37.1%及び41.0%となり，MRA-SC 群は，MRA-IV 群と同様に高い有効性を示した。

MRA229JP ブラインド期間終了後に全例に MRA 162 mg/2週を皮下投与する長期投与期間（MRA229JP オープン期間）においても，24週時にみられた有効性は全体として維持されており，高い有効性が長期に渡って維持されることが示されている。

血清中トシリズマブ濃度も MRA-SC 群及び MRA-IV 群で同様の推移を示した。また，IL-6シグナル伝達のバイオマーカーである CRP も両群ともに血清中トシリズマブ濃度が 1 µg/mL 以上を維持している期間では大半の患者で陰性化が認められ，点滴静脈内投与と同様に皮下投与でも，血清中トシリズマブ濃度が1 µg/mL 以上存在することで，IL-6シグナル伝達を阻害できることが推察された。

更に関節破壊と関連があると考えられている MMP-3の推移を評価したところ，MMP-3は初回投与後，両群とも減少し同様に推移したことから，皮下投与でも，点滴静脈内投与で認められた関節破壊の進展防止効果が示唆された。本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（NA25220）において，本剤162 mg/2週皮下投与は，プラセボに対して modified Total Sharp Score の変化量の有意な抑制を認めたことから，本剤の関節破壊の進展防止効果が支持された。

以上のように，本剤162 mg/2週の皮下投与は，既承認のアクテムラ点滴静注用8 mg/kg/4週の点滴静脈内投与に対する非劣性が検証され，血清中トシリズマブ濃度も同様の推移を示したことから，アクテムラ点滴静注用と同様の効能・効果を申請することが妥当と判断した。

1.8.1.1.3 効能・効果（案）に関連する使用上の注意

本申請での効能・効果（案）に関連する使用上の注意を下記に示す。

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。

1.8.1.1.4 効能・効果（案）に関連する使用上の注意の設定理由

既承認のアクテムラ点滴静注用製剤においては、臨床試験の対象患者集団に基づき、類薬である TNF 阻害剤の記載を参考に設定した。本剤においては、本申請のために実施された国内臨床試験の対象患者集団から、既承認のアクテムラ点滴静注用の添付文書と同様に設定した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）を以下に示した。

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162 mg を2週間隔で皮下注射する。

1.8.1.2.2 用法・用量（案）の設定理由

第 I / II 相試験（MRA227JP）による薬物動態，薬力学的な検討，及び第 III 相試験（MRA229JP）による薬物動態，有効性，安全性の検討結果から，本剤162 mg/2週の皮下投与は既承認のアクテムラ点滴静注用 8 mg/kg/4週と同様の血清中トシリズマブトラフ濃度推移が示されたこと，有効性における非劣性が検証されたこと，また安全性プロファイルについても忍容可能であることが確認されたことから用法・用量（案）を設定した。検討結果の詳細を下記に示す。

国内で実施された RA 患者を対象とした第 I / II 相試験（MRA227JP）では，トシリズマブ 81 mg 又は162 mg の単回皮下投与及び反復投与した際の薬物動態及び CRP を指標とした IL-6 シグナル伝達阻害に関する薬力学について検討した。

トシリズマブ皮下投与後に IL-6シグナル伝達阻害のバイオマーカーと考えられる CRP は速やかに減少した。血清中トシリズマブ濃度が1 µg/mL 以上に維持された患者で，アクテムラ点滴静注用製剤と同様に CRP が陰性化したことから，皮下投与においても血清中トシリズマブ濃度を1 µg/mL 以上に維持することで IL-6のシグナル伝達が十分に阻害されることが示された。

単回投与2週後に血清中トシリズマブ濃度が1 µg/mL 以上を示した患者の割合は，81 mg 投与時では1/8例（12.5%），162 mg 投与時では7/12例（58.3%）であった。反復投与時の血清中トシリズマブトラフ濃度は，81 mg/2週では投与開始9週後まで7/8例の患者で検出限界（0.1 µg/mL）未満であり，81 mg/2週投与では，十分な血清中トシリズマブトラフ濃度を維持することが困難であると判断された。162 mg/2週及び162 mg/週において，血清中トシリズマブ濃度が定常状態に達した投与開始15週後以降の平均血清中トシリズマブトラフ濃度はそれぞれ6～9 µg/mL 及び25～30 µg/mL で推移した。アクテムラ点滴静注用の臨床第 III 相試験で得られた12週以降の平均血清中トシリズマブトラフ濃度は9.64～12.7 µg/mL であったことから，162 mg/2週の皮下投与が静脈内投与と同等の血清中トシリズマブトラフ濃度を維持するために適切な用法・用量と考え第 III 相試験を実施した。

国内で実施された RA 患者を対象とした第 III 相試験（MRA229JP）では，本剤の皮下投与（162 mg/2週・MRA-SC 群）及び点滴静脈内投与（8 mg/kg/4週・MRA-IV 群）時の薬物動態について比較した。MRA-SC 群及び MRA-IV 群の12週時点の血清中トシリズマブトラフ濃度はそれぞれ， 9.74 ± 7.18 µg/mL（mean \pm SD，以下同様）（n=152）及び 10.5 ± 7.22 µg/mL（n=150）であった。24週時点は， 10.6 ± 7.79 µg/mL（n=141）及び 12.4 ± 7.89 µg/mL（n=147）であり，

両群のトラフ濃度は24週間を通じ、ほぼ同じ値を示した。よって、162 mg/2週の皮下投与は、8 mg/kg/4週の点滴静脈内投与と同様の血清中トシリズマブトラフ濃度を示すことが確認された。

有効性については1.8.1.1.2項で記載したとおり、MRA229JPにおいて、初回投与24週後のACR 基準20%改善頻度におけるMRA-IV（8 mg/kg/4週の点滴静脈内投与）群に対するMRA-SC（162 mg/2週の皮下投与）群の非劣性（非劣性マージン：18%）が検証された。また、MRA-SC群及びMRA-IV群ともにACR 基準50%改善頻度及びACR 基準70%改善頻度は、24週まで経時的に上昇し、24週時点でのACR 基準50%改善頻度はそれぞれ63.5%、67.3%、ACR 基準70%改善頻度はそれぞれ37.1%及び41.0%となり、MRA-SC群は、MRA-IV群と同様に高い有効性を示した。

本剤の安全性プロファイルは、投与部位反応を除いて点滴静注用製剤と大きな差がなく、新たな臨床上的問題はみられなかった。投与部位反応に該当したすべての事象は軽度であり、投与部位反応により中止した患者はなく、临床上、忍容可能な範囲内と考えられた。

抗トシリズマブ抗体の発現率は、MRA-IV群と比較して高かったものの、有効性、安全性及び薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。

以上のように、本剤162 mg/2週の皮下投与は既承認のアクテムラ点滴静注用 8 mg/kg/4週と同様の血清中トシリズマブトラフ濃度を示すことが確認され、アクテムラ点滴静注用 8 mg/kg/4週に対する有効性の非劣性が検証された。安全性プロファイルについても、アクテムラ点滴静注用と大きな差はなく、投与部位反応を除いて、新たな臨床上的問題は認められなかった。

よって、用法・用量は「通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162 mgを2週間隔で皮下注射する。」と設定した。

1.8.1.2.3 用法・用量（案）に関連する使用上の注意

用法・用量（案）に関連する使用上の注意を下記に示す。

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 1回に本剤の全量を使用すること。
3. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
4. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）

1.8.1.2.4 用法・用量（案）に関連する使用上の注意の設定理由

- (1) 「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。」について

既承認のアクテムラ点滴静注用の添付文書では、「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。」の一文を用法・用量に関連する使用上の注意内に記載している。

本剤の添付文書では、本剤の臨床試験において、血清トシリズマブ濃度の維持と抗トシリズマブ抗体発現の関連は明らかではないが、血清中トシリズマブ濃度が維持できない状態で投与を継続した際に、アクテムラ点滴静注用と同様に抗トシリズマブ抗体が発現する可能性を排除できないため、既承認のアクテムラ点滴静注用の添付文書を参考にして設定した。

MRA229JPにて、初回投与4週後から初回投与12週後までの期間で血清中トシリズマブトラフ濃度が1 µg/mL以上維持された患者の割合はMRA-SC群及びMRA-IV群でそれぞれ80.2%～87.2%及び73.1%～86.6%であった。よって、投与開始初期においても、162 mg/2週の皮下投与により血清中トシリズマブトラフ濃度が維持された患者の割合は、8 mg/kg/4週の点滴静脈内投与と同様であり、162 mg/2週の皮下投与において血清中トシリズマブトラフ濃度が維持できないことにより、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性は点滴静脈内投与と同程度と考えられた。

本剤の臨床試験では、抗トシリズマブ抗体は、これまでの海外臨床試験にて用いられていた抗トシリズマブ抗体を検出するスクリーニング（SC）法、アクテムラ点滴静注用の臨床試験で実施したトシリズマブのFab部分に対する抗体を測定する抗MRA-Fab抗体測定法及びトシリズマブに対するIgE型抗体を測定する抗MRA IgE型抗体測定法の3種の測定法を用いて評価した。以下に、各抗体の発現率と発現時期について記載する。国内試験で本薬が投与された患者378例において、抗トシリズマブ抗体（SC法）、抗MRA-Fab抗体及び抗MRA IgE型抗体は、それぞれ12例（3.2%）、2例（0.5%）及び49例（13.0%）に発現した。その内、初回投与12週後までに抗トシリズマブ抗体を発現した患者はそれぞれ、9/12例、0/2例及び33/49例であり、血清中トシリズマブトラフ濃度が定常状態に達すると考えられている16週より前に発現する可能性が高いことが示された。

以上より、「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。」と設定した。

(2) 「2. 1回に本剤の全量を使用すること。」について

本剤は1回投与量である162 mgをあらかじめ充填した1回使い切りのプレフィルドシリンジ及びオートインジェクター製剤である。不完全な投与により十分な有効性が得られない可能性が考慮されるため、投与の際には、全量を使用することを明記した。

(3) 「3. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）」について

本剤は自己投与が可能と考えられるが、投与開始にあたっては、投与時の安全性確認及び投与手技の確認のため、医療施設において医師の監督下で投与を開始することを明記した。

MRA229JPのオープン期間では、適切な医療従事者が治験依頼者から提供される資材を使って、自己投与する患者又は家族に詳細な説明を行うとともに、自己投与のトレーニングを実施させてから自己投与を実施した。初回の自己投与は治験責任医師又は治験分担医師の監督下にて開始し、治験責任医師又は治験分担医師が許可した場合、それ以降の投与は医師の監督なしでの投与を可能とする手順とした。本手順で自己投与の安全性を確認したことから、市販後においても自己投与は、医師が適切と判断した患者に行うことが妥当と判断した。

20■■年■■月■■日のデータカットオフ時点で82例の患者が自己投与を実施し、自己投与による有効性の低下は認められず、有害事象の発現頻度、程度及び内容ともに、自己投与前後で大きな違いは認められなかったことから、本剤は自己投与が可能であることが示された。また、本注

意は類薬である TNF 阻害剤の皮下投与製剤の記載を参考として設定した。

- (4) 「4. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）」について

臨床試験において注射部位反応が報告されているため、また、同一部位に継続して皮下投与することで、皮膚の硬結等が認められるとともに薬剤の吸収に影響を与える可能性が一般的に認められているため、注射適用部位に関する一般的な注意を記載した。臨床試験においても同様の手順を規定したところ、重篤又は中等度以上の注射部位反応は認められなかったことから、本手順は適切であったと考えられた。また、本注意は類薬である TNF 阻害剤の皮下投与製剤の記載を参考として設定した。

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

トシリズマブ（以下、本剤）は、本邦ではアクテムラ点滴静注用として、「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の改善」の効能・効果を取得している。

今回、国内で関節リウマチ（以下、RA）患者を対象に皮下投与による第Ⅰ/Ⅱ相試験（以下、MRA227JP）及び第Ⅲ相試験（以下、MRA229JP）の2試験を実施した。本剤の安全性プロファイルはアクテムラ点滴静注用と大きな差はなかったものの、類薬のTNF阻害剤の皮下投与製剤と同様に投与部位反応が認められた。また、本剤は自己投与が可能となることから、下記のとおり使用上の注意を設定した。

なお、皮下注製剤の承認取得時までには、上記の投与部位反応、及び自己投与に伴う注意事項を除き、アクテムラ点滴静注用の添付文書の改訂も行い、安全性に関連する情報は同一の情報となるよう、計画している。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>3. 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチの治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>	<p>1., 2. 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p> <p>3. 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。加えて、自己投与の対象となる患者に十分な教育と指導が必要である旨の注意喚起が必要と判断し、設定した。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>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。]</p> <p>2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p>	<p>本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p>

<p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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。]</p> <p>(4) 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある。]（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 白血球減少，好中球減少，血小板減少のある患者 [白血球減少，好中球減少，血小板減少が更に悪化するおそれがある。]（「重大な副作用」の項参照）</p>	
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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（アドレナリン，副腎皮質ステロイド薬，抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 本剤投与後，注射部位反応（紅斑，痒痒感，血腫，腫脹，出血，疼痛等）が発現することが報告されていることから，投与にあたっては，注射部位反応の発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。</p> <p>1) 投与開始に際しては，肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお，関節リウマチの臨床症状（発熱，けん怠感，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。</p> <p>2) 易感染性の状態では，日和見感染が顕在化するおそれがあることから，投与を避けることが望ましい。なお，リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL 未満）は，投与を開始しないこと。</p> <p>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。</p> <p>(5) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカー</p>	<p>(1) 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p> <p>(2) 投与時反応については，本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p> <p>(3) 臨床試験で注射部位反応が発現したため，投与に際しての注意喚起が必要と判断し設定した。</p> <p>(4) ～ (12) 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p>

のモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

(6) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。

(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）、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、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。

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

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

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

(9) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

(10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3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。

(11) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トラ

<p>ンスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>（12）臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。</p> <p>（13）自己投与における注意</p> <p>1）自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。</p> <p>2）自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。</p> <p>3）使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。</p>	<p>（13）自己投与が可能となる製剤においては、自己投与の対象となる患者に十分な教育と使用済み注射針及び注射器の安全な破棄方法の指導を行う旨の注意喚起が必要と判断し、設定した。また、自己投与適用後においては、十分な観察を行い、副作用が疑われる場合には医療機関へ連絡するよう患者へ指導されるべきであると考えたことから、その旨を記載した。</p> <p>なお、記載に際しては、類薬である TNF 阻害剤の記載を参考にした。</p>
<p>3. 副作用</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験における安全性解析対象症例346 例のうち、初回投与24 週後までに、皮下投与群173 例中149 例（86.1%）、点滴静注群173 例中144 例（83.2%）に副作用が認められた。皮下投与群の主な副作用は、上気道感染55 例（31.8%）、コレステロール増加31 例（17.9%）、LDL 増加24 例（13.9%）、注射部位反応21 例（12.1%）、トリグリセリド増加18 例（10.4%）等であった。点滴静注群の主な副作用は、上気道感染55 例（31.8%）、コレステロール増加33 例（19.1%）、LDL 増加30 例（17.3%）、発疹19 例（11.0%）、トリグリセリド増加17 例（9.8%）、ALT 増加17 例（9.8%）等であった。（承認時）</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験783 例（キャッスルマン病：35 例、関節リウマチ：601 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例、全身型若年性特発性関節炎：128 例）、特定使用成績調査（全例調査）8,080 例（関節リウマチ：7,901 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：179 例）及び皮下注製剤の国内臨床試験（関節リウマチ）378 例の結果を合わせて算出した。</p> <p>※本剤の効能・効果は関節リウマチである。</p>	<p>国内臨床試験成績に基づき設定した。</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験（関節リウマチ効能追加時）、特定使用成績調査（全例調査：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）及び皮下注製剤の承認時までの国内臨床試験の結果を合わせて算出した旨記載した。</p>
<p>（1）重大な副作用</p> <p>1）アナフィラキシーショック（0.1%未満）、アナフィラ</p>	<p>発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験（関節リウマチ効能追</p>

<p>キシー様症状 (0.1%) : 血圧低下, 呼吸困難, 意識消失, めまい, 嘔気, 嘔吐, 痒痒感, 潮紅等があらわれることがあるので, 本剤投与中は, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, アドレナリン, 副腎皮質ステロイド薬, 抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また, 投与終了後も症状のないことを確認すること。</p> <p>2) 感染症 : 肺炎 (2.0%), 帯状疱疹 (1.6%), 感染性胃腸炎 (0.6%), 蜂巣炎 (1.0%), 感染性関節炎 (0.3%), 敗血症 (0.2%), 非結核性抗酸菌症 (0.2%), 結核 (0.1%未満), ニューモシスチス肺炎 (0.2%) 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。</p> <p>3) 間質性肺炎 (0.4%) : 間質性肺炎があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部 X線, CT 及び血液ガス検査等を実施し, 本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β-D-グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお, 間質性肺炎の既往歴のある患者には, 定期的に問診を行うなど, 注意すること。</p> <p>4) 腸管穿孔 (0.1%) : 腸管穿孔が報告されている。本剤投与により, 憩室炎等の急性腹症の症状 (腹痛, 発熱等) が抑制され, 発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため, 異常が認められた場合には, 腹部 X線, CT 等の検査を実施するなど十分に観察し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 無顆粒球症 (0.1%未満), 白血球減少 (4.7%), 好中球減少 (1.9%), 血小板減少 (2.1%) : 無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心不全 (0.1%未満) : 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。</p>	<p>加時), 特定使用成績調査 (全例調査 : 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) 及び皮下注製剤の承認時までの国内臨床試験の結果を合わせて算出した結果を記載した。</p> <p>1) ~6) 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p>
<p>(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。 別表参照</p>	<p>記載基準は, 算出された発現頻度が一定以上の事象, 及び本邦におけるアクテムラ点滴静注用に記載のある事象とした。既承認のアクテムラ点滴静注用から追記した事象は, その他の「注射部位反応 [紅斑, 痒痒感, 腫脹, 血腫, 出血, 疼痛等]」及び「発汗障害」, 皮膚の「脱毛症」である。</p>

<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p>
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p>	<p>本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。</p>
<p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>皮下注製剤での小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないことから設定した。</p>
<p>7. 適用上の注意 (1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 室温に戻しておくこと。 2) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。 (3) 投与时 1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3 cm 離すこと。 2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 (4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。 (5) 注射器を分解しないこと。 (6) アクテムラ皮下注162mg オートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。</p>	<p>(1) 本剤が皮下投与以外の投与経路で使用されることの無いよう設定した。 (2) 1) 投与しやすくすると同時に投与時の不快感を軽減するため設定した。 2) 注射針と一体化した製剤であり、また、使用上の安全及び汚染防止を目的に設定した。 (3) 国内の臨床試験からの経験、及び類薬である TNF 阻害剤の記載を参考に、設定した。 (4) 本剤は単回投与の製剤であるため、再使用しないことを設定した。 (5) 注射針と一体化した製剤であり、分解することにより、破損等の事故が起こる可能性も考えられるため、設定した。 (6) アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクターについては、別途その使用方法が十分理解されるよう使用説明書を参照する旨を記載した。</p>
<p>8. その他の注意 (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（皮下注製剤の国内臨床試験（皮下投与群）：205 例中37 例（18.0%）、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601 例中18 例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{注4}）：19 例中1 例（5.3%）、全</p>	<p>(1) 皮下注製剤及び既に承認されている点滴静注用製剤における臨床試験での抗トシリズマブ抗体の発現例数について記載した。</p>

身型若年性特発性関節炎^{注4)} : 128 例中11 例 (8.6%)、キャッスルマン病^{注4)} : 35 例中 1 例 (2.9%)

(2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬 (DMARD) との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の3倍を超える ALT (GPT) あるいは AST (GOT) 上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法 : 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 : 8 mg/kg 群6/288例 (2.1%)、MTX 単剤群14/284例 (4.9%) で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

(3) 本剤の臨床試験は、国内では80週 (投与期間2~92週の中央値) までの期間で実施されており、これら期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。なお、点滴静注用製剤の国内の臨床試験では2.9年 (投与期間0.1~8.1年の中央値) まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年 (投与期間0.0~5.8年の中央値) までの期間で実施されている。

(4) ヒト肝細胞を用いた *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ことから、ヒト肝細胞に IL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後に IL-6阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

(5) 動物実験 (マウス) において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬は IL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

(6) 本薬はヒトとカンクイザルの IL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(7) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、8 mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100 kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800 mg とされている。

(8) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認

(2) 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。

(3) 臨床試験成績に基づき設定した。また、点滴静脈注射製剤における海外臨床試験成績に基づき、海外での長期投与期間を更新した。

(4) ~ (8) 本邦におけるアクテムラ点滴静注用の記載に基づき設定した。

められたとの報告がある。	
注4) 本剤では承認外である。	

その他の副作用 別表

項目名	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
抵抗機構		ヘルペスウイルス感染, インフルエンザ, 口腔カンジダ症, 耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎, 上気道炎等〕(10.7%), 気管支炎, 咽喉頭疼痛	咳嗽, 副鼻腔炎, 鼻炎, 鼻漏, 喘息, 胸膜炎, 咽頭不快感	喀血, 咽頭紅斑, 鼻出血, 鼻閉, 気管支拡張症
代謝	コレステロール増加(6.2%), トリグリセリド増加, LDL増加, 高脂血症, 高コレステロール血症	LDH上昇, HDL増加, 高トリグリセリド血症, CK(CPK)上昇, 血中尿酸増加, 糖尿病増悪, 総蛋白減少	血中カリウム減少, 血糖増加, 血清フェリチン減少, 血中リン増加・減少, 血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常, ALT(GPT)上昇, AST(GOT)上昇, γ -GTP上昇	ビリルビン増加, Al-P上昇, 脂肪肝	胆石症
循環器	高血圧	血圧上昇, 血圧低下, 動悸, T波逆転・振幅減少, 心室性期外収縮, 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	リンパ球数減少	貧血, フィブリノゲン減少, 好酸球数増加, 白血球数増加, 好中球数増加, フィブリン分解産物〔FDP, Dダイマー〕増加, ヘモグロビン減少, リンパ節炎, リンパ節腫脹	ヘマトクリット減少, 赤血球数減少, TAT増加
消化器		便秘, 悪心, 嘔吐, 口唇炎, 腹部不快感, 胃・腸ポリープ, 逆流性食道炎, 痔核, 腹部膨満, 食欲不振	消化不良, 舌炎, 胃潰瘍, 口渇, 急性腭炎
		歯周病, 齲歯, 歯肉炎, 歯痛	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	耳鳴, 外耳炎, 突発難聴, 耳不快感
眼		結膜炎, 麦粒腫, 結膜出血, 眼乾燥, 霰粒腫	白内障, 硝子体浮遊物, 網膜出血, 眼瞼炎
皮膚	発疹 [湿疹, 痒疹, 丘疹等], 癩痒症, 白癬, 皮膚感染	膿瘍, 爪感染, 蕁麻疹, 紅斑, 皮膚潰瘍, 皮下出血, 角化症, 脱毛症, 嵌入爪, ざ瘡, 皮膚乾燥, 水疱	皮膚嚢腫
筋・骨格		関節痛, 背部痛, 筋痛 [筋痛, 肩こり], 骨粗鬆症, 頸部痛, 四肢痛, 骨密度減少	若年性関節炎増悪
泌尿器		膀胱炎, 尿路感染, 尿中赤血球陽性, BUN増加, 尿糖, 腎盂腎炎, 尿蛋白	腎結石, NAG増加, 頻尿, 尿中白血球陽性
生殖器		膣感染	性器出血, 子宮頸管ポリープ
その他	発熱	浮腫, 注射部位反応 [紅斑, 癩痒感, 腫脹, 出血, 血腫, 疼痛等], けん怠感, 免疫グロブリンG減少, 悪寒, 季節性アレルギー, 胸痛, CRP増加, アレルギー性鼻炎, 胸部不快感, 気分不良, 体重増加, ほてり, 潮紅	抗核抗体陽性 ^{注3)} , 血栓性静脈炎, DNA抗体陽性 ^{注3)} , リウマチ因子陽性, 発汗障害

注3) 点滴静注用製剤における関節リウマチ第 III 相2試験での DNA 抗体の推移は, 217例において陰性化10例 (4.6%), 陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例 (11.1%), 陽性化18例 (8.3%) である。

規制区分：生物由来製品
劇薬
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）

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®皮下注162mgシリンジ
アクテムラ®皮下注162mgオートインジェクター
ACTEMRA®
トシリズマブ（遺伝子組換え）注

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2005年4月	



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

3. 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチの治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名		アクテムラ 皮下注 162 mg シリンジ	アクテムラ 皮下注 162 mg オートインジェクター
成分・含有量 [1 シリンジ (0.9mL) 又はオートインジェクター (0.9mL) 中]	有効成分	トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注2)}	162 mg
	添加物	ポリソルベート80 L-アルギニン L-アルギニン塩酸塩 L-メチオニン L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.18 mg 0.132 mg 18.8 mg 4.03 mg 1.40 mg 1.90 mg
剤形	注射剤 (シリンジ又はオートインジェクター)		
性状	無色～淡黄色の液		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）		

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

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。また、細胞培養工程の培地成分として、ウシの乳由来の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関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162 mg を2週間隔で皮下注射する。

＜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. 1回に本剤の全量を使用すること。
3. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
4. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
- (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）
- (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化する

おそれがある。]（「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- (2) 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、癢痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (4) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、けん怠感、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ことから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\mu\text{L}$ 未満）は、投与を開始しないこと。
 - 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。
- (5) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (6) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
- (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）、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、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。
- (8) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるため、生ワクチン接種は行わないこと。
- (9) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。
- (10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 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。
- (11) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。
- (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的心電図検査を行いその変化に注意すること。
- (13) 自己投与における注意
 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - 2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
 - 3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

3. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験における安全性解析対象症例 346 例のうち、初回投与 24 週後までに、皮下投与群 173 例中 149 例 (86.1%)、点滴静注群 173 例中 144 例 (83.2%) に副作用が認められた。皮下投与群の主な副作用は、上気道感染 55 例 (31.8%)、コレステロール増加 31 例 (17.9%)、LDL 増加 24 例 (13.9%)、注射部位反応 21 例 (12.1%)、トリグリセリド増加 18 例 (10.4%) 等であった。点滴静注群の主な副作用は、上気道感染 55 例 (31.8%)、コレステロール増加 33 例 (19.1%)、LDL 増加 30 例 (17.3%)、発疹 19 例 (11.0%)、トリグリセリド増加 17 例 (9.8%)、ALT 増加 17 例 (9.8%) 等であった。(承認時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験 783 例 (キャスルマン病：35 例、関節リウマチ：601 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例、全身型若年性特発性関節炎：128 例)、特定使用成績調査 (全例調査) 8,080 例 (関節リウマチ：7,901 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：179 例) 及び皮下注製剤の国内臨床試験 (関節リウマチ) 378 例の結果を合わせて算出した。

※本剤の効能・効果は関節リウマチである。

(1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシーショック (0.1%未満)、アナフィラキシー様症状 (0.1%)**：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。
- 2) **感染症**：肺炎 (2.0%)、带状疱疹 (1.6%)、感染性胃腸炎 (0.6%)、蜂巣炎 (1.0%)、感染性関節炎 (0.3%)、敗血症 (0.2%)、非結核性抗酸菌症 (0.2%)、結核 (0.1%未満)、ニューモシスチス肺炎 (0.2%) 等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺炎 (0.4%)**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β-D-グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。
- 4) **腸管穿孔 (0.1%)**：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状 (腹痛、発熱等) が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 5) **無顆粒球症 (0.1%未満)、白血球減少 (4.7%)、**

好中球減少 (1.9%)、血小板減少 (2.1%)：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 6) **心不全 (0.1%未満)**：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。

(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	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
抵抗機構		ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染 [鼻咽頭炎、上気道炎等] (10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、喘息、胸膜炎、咽頭不快感	咯血、咽頭紅斑、鼻出血、鼻閉、気管支拡張症
代謝	コレステロール増加 (6.2%)、トリグリセリド増加、LDL増加、高脂血症、高コレステロール血症	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、CK (CPK) 上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、総蛋白減少	血中カリウム減少、血糖増加、血清フェリチン減少、血中リン増加・減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇	ビリルビン増加、ALP 上昇、脂肪肝	胆石症
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転・振幅減少、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	リンパ球数減少	貧血、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、白血球数増加、好中球数増加、フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹	ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT増加

消化器	口内炎、胃腸炎、下痢、腹痛	便秘、悪心、嘔吐、口唇炎、腹部不快感、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、腹部膨満、食欲不振	消化不良、舌炎、胃潰瘍、口渇、急性膵炎
		歯周病、齲歯、歯肉炎、歯痛	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	耳鳴、外耳炎、突発難聴、耳不快感
眼		結膜炎、麦粒腫、結膜出血、眼乾燥、霰粒腫	白内障、硝子体浮遊物、網膜出血、眼瞼炎
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、癢痒症、白癬、皮膚感染	膿瘍、爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、角化症、脱毛症、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱	皮膚嚢腫
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頸部痛、四肢痛、骨密度減少	若年性関節炎増悪
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、尿中赤血球陽性、BUN増加、尿糖、腎盂腎炎、尿蛋白	腎結石、NAG増加、頻尿、尿中白血球陽性
生殖器		膣感染	性器出血、子宮頸管ポリープ
その他	発熱	浮腫、注射部位反応〔紅斑、癢痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、けん怠感、免疫グロブリンG減少、悪寒、季節性アレルギー、胸痛、CRP増加、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、気分不良、体重増加、ほてり、潮紅	抗核抗体陽性 ^{注3)} 、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性 ^{注3)} 、リウマチ因子陽性、発汗障害

注3) 点滴静注用製剤における関節リウマチ第III相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例(4.6%)、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例(11.1%)、陽性化18例(8.3%)である。

4. 高齢者への投与

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

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のみ投与すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されてい

る。]

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

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

1) 室温に戻しておくこと。

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

(3) 投与时

1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

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

3) 他の薬剤と混合しないこと。

(4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(5) 注射器を分解しないこと。

(6) アクテムラ皮下注162mgオートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

8. その他の注意

(1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(皮下注製剤の国内臨床試験(皮下投与群):205例中37例(18.0%)、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601例中18例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{注4)}:19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎^{注4)}:128例中11例(8.6%)、キャッスルマン病^{注4)}:35例中1例(2.9%)。)

(2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬(DMARD)との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALT(GPT)あるいはAST(GOT)上昇の発現頻度は、DMARD併用療法:8mg/kg+DMARD群103/1582例(6.5%)、プラセボ+DMARD群18/1170例(1.5%)、単剤療法:8mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

(3) 本剤の臨床試験は、国内では80週(投与期間2~92週の中央値)までの期間で実施されており、これら期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。なお、点滴静注用製剤の国内の臨床試験では2.9年(投与期間0.1~8.1年の中央値)まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年(投与期間0.0~5.8年の中央値)までの期間で実施されている。

(4) ヒト肝細胞を用いた*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ことから^{1)~3)}、ヒト肝細胞にIL-6をトシ

リズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった⁴⁾。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある⁵⁾、⁶⁾。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない⁷⁾。

- (5) 動物実験 (マウス) において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁸⁾。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。
- (6) 本薬はヒトとカンクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (7) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、8 mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100 kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800 mgとされている。
- (8) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

注4) 本剤では承認外である。

【薬物動態】

関節リウマチ患者での薬物動態

1. 単回投与試験⁹⁾

関節リウマチ患者を対象にトシリズマブ81 mg又は162 mgを腹部に皮下投与した。血清中トシリズマブ濃度推移を図1、薬物動態パラメータを表1に示した。

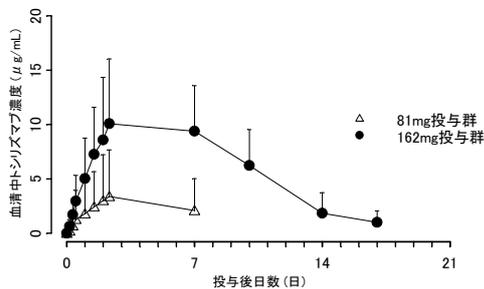


図1 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ単回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

(81 mg 投与群: n=8、162 mg 投与群: n=12又は8 (投与後17日目のみ))

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	T _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} ^{注5)} (day)	AUC _{finite} (µg·day/mL)
81	8	2.7 ± 1.4	3.4 ± 4.3	N.A.	21.4 ± 33.3
162	12	4.6 ± 2.4	10.9 ± 5.6	1.6 ± 0.2 [#]	96.7 ± 53.7

(平均値±標準偏差、N.A.: 算出せず、#: n=11)

注5) トシリズマブの体内動態は非線形性であり、血清中トシリズマブ濃度が低下した消失速度が速い相での消失半減期を算出した。

※本剤の承認用量は1回162 mgを2週間隔で皮下注射である (「用法・用量」の項参照)。

2. 反復投与試験¹⁰⁾

関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ162 mg/2週皮下注 (皮下投与群) 及びトシリズマブ8 mg/kg/4週点滴静注 (点滴静注群) の24週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図2に示した。初回投与24週後の血清中トシリズマブ濃度は10.6 ± 7.8 µg/mL (皮下投与群、平均値±標準偏差) 及び12.4 ± 7.9 µg/mL (点滴静注群) であった。

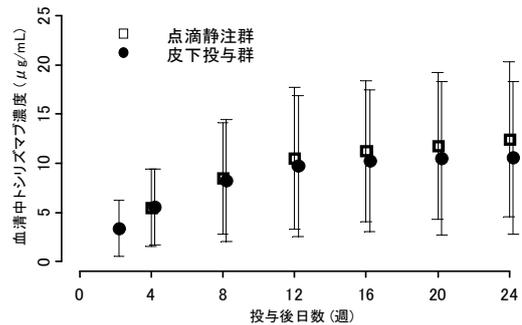


図2 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移 (平均値±標準偏差)

(皮下投与群: n=141、点滴静注群: n=147 (24週時))

【臨床成績】

1. 第III相二重盲検並行群間比較試験¹¹⁾

1剤以上のDMARDで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162 mg/2週皮下注 (皮下投与群) 又はトシリズマブ8 mg/kg/4週点滴静注 (点滴静注群) を24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検比較試験終了後、162 mg/2週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 症状の緩和 (点滴静注用製剤との比較)

初回投与24週後のACR基準[#]20%、50%及び70%改善頻度を下記の表2に示す。ACR基準20%改善頻度は、皮下投与群で79.2%であったのに対し、点滴静注群で88.5%であり非劣性が検証された。(群間差^{注6)}: -9.4%、95%信頼区間: -17.6%、-1.2%)

表2 初回投与24週後のACR基準20%、50%及び70%改善頻度

	点滴静注群	皮下投与群	群間差 ^{注6)} [95%信頼区間]
例数	156	159	
ACR20	88.5%	79.2%	-9.4% [-17.6; -1.2]
ACR50	67.3%	63.5%	-4.3% [-14.7; 6.0]
ACR70	41.0%	37.1%	-3.8% [-14.5; 6.8]

注6) 群間差(皮下投与群一点滴静注群)は登録時の体重(60 kg未満、60 kg以上)と抗TNF製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel法を用いて調整した。

(2) 長期投与による症状の緩和

本剤の非盲検下での継続投与(例数:147例^{#2})において、初回投与72週後でのACR基準^{#1}20%、50%及び70%改善頻度はそれぞれ89.1%、73.5%及び56.5%であった。

#1 アメリカリウマチ学会(ACR)の臨床的改善の評価基準

#2 本試験にて皮下投与群に割付けられ初回投与72週後に有効性評価できた症例

2. 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験¹²⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、DMARD併用下でトシリズマブ162 mg/2週皮下注(例数:437例)又はプラセボ(例数:219例)を24週間投与する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

初回投与24週後のACR基準20%改善頻度は、プラセボ群31.5%に対し、本剤投与群で60.9%と有意に高かった(P<0.0001)。

(2) 関節の構造的損傷の防止

投与前から24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、Totalスコアにおいて、プラセボ群で1.23悪化したのに対して、本剤投与群は0.62であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(P=0.0149、van Elteren解析)。

3. (参考) 第Ⅲ相無作為割付並行群間比較試験¹³⁾: 点滴静注用製剤

DMARD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週の点滴静注又は既存治療(DMARDあるいは免疫抑制剤の治療)を52週間継続する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3 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

4. 海外臨床試験(点滴静注用製剤)における悪性腫瘍発現頻度

海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では1.60/100人・年(95%信頼区間:1.04-2.37、投与期間の中央値:0.5年、被験者数:2,644例、延べ投与:1,560人・年)、比較対照薬投与群(メトトレキサートあるいはDMARD)では1.48/100人・年(95%信頼区間:0.74-2.65、投与期間の中央値:0.5年、被験者数:1,454例、延べ投与:743人・年)であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年(投与期間の中央値:4.6年、被験者数:4,009人、延べ投与:14,994人・年)であった。

【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¹⁴⁾。
2. 本薬は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した¹⁵⁾。
3. 本薬は、カニ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^{16), 17)}。
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¹⁸⁾。

【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

【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

【包装】

アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ: 1 シリンジ

アクテムラ皮下注 162 mg オートインジェクター: 1 オートインジェクター

【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：ヒト肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験
- 5) Rivory LP, et al. : Br J Cancer : **87**, 277 (2002)
- 6) Warren GW, et al. : J Interferon Cytokine Res. : **21**, 821 (2001)
- 7) 寺尾 公男, 他 : 臨床薬理, **38** Suppl, S236 (2007)
- 8) Hirota H, et al. : Cell : **97**, 189 (1999)
- 9) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 I/II 相臨床試験 (MRA227JP 試験) における薬物動態
- 10) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験 (MRA229JP 試験) における薬物動態
- 11) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (MRA229JP 試験)
- 12) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (NA25220 試験)
- 13) Nishimoto N, et al. : Ann Rheum Dis. : **66**, 1162 (2007)
- 14) Mihara M, et al. : Int Immunopharmacol : **5**, 1731 (2005)
- 15) Shinkura H, et al. : Anticancer Res : **18**, 1217 (1998)
- 16) Mihara M, et al. : Clin Immunol : **98**, 319 (2001)
- 17) Uchiyama Y, et al. : Biol Pharm Bull : **31**, 1159 (2008)
- 18) Katsume A, et al. : Cytokine : **20**, 304 (2002)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
 電話 : 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

®登録商標

アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI
(トシリズマブ (遺伝子組換え))
[関節リウマチ]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
1.10.1 現行	3
1.10.2 追加	7

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 現行

<p>化学名 ・ 別名</p>	<p>マウス抗 IL-6レセプターモノクローナル抗体の相補性決定領域及びヒト IgG1のフレームワーク領域を含む可変領域と定常領域（重鎖； ，軽鎖； ）から成るヒト化マウス抗 IL-6レセプターモノクローナル抗体をコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される，214個のアミノ酸残基（C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆；分子量：23,503.86）の軽鎖2分子と447，448又は449個のアミノ酸残基（主成分は，N 末端アミノ酸残基のグルタミンがピログルタミン酸に変換し，C 末端リジンがプロセシングした448個のアミノ酸残基から成るポリペプチド鎖，C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅；分子量：49,004.79）の重鎖2分子から成る糖タンパク質（分子量：約148,000）（別名トシリズマブ（遺伝子組換え））及びその製剤</p>
<p>構造式</p>	<p>アミノ酸配列は別紙のとおり</p>
<p>効能・効果</p>	<p>○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。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>○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。</p>
<p>劇薬等の指</p>	<p>生物由来製剤，劇薬，処方せん医薬品</p>
<p>市販名及び有効成分 ・ 分量</p>	<p>原体：アクテムラ原液 製剤： アクテムラ点滴静注用80 mg [1バイアル（4 mL）中に，トシリズマブ（遺伝子組換え）として80 mg 含有] アクテムラ点滴静注用200 mg [1バイアル（10 mL）中に，トシリズマブ（遺伝子組換え）として200 mg 含有] アクテムラ点滴静注用400 mg [1バイアル（20 mL）中に，トシリズマブ（遺伝子組換え）として400 mg 含有]</p>

別紙

1	10	20
pGlu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu		
21	30	40
Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr <u>Ser Asp His Ala Trp Ser</u> Trp Val Arg Gln		
41	50	60
Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly <u>Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr</u>		
61	70	80
<u>Asn Pro Ser Leu Lys Ser</u> Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser		
81	90	100
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg <u>Ser Leu</u>		
101	110	120
<u>Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr</u> Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
121	130	140
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
141	150	160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
161	170	180
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
181	190	200
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr		
201	210	220
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
221	230	240
Ser Cys ^{*1} Asp Lys Thr His Thr ^{*2} Cys Pro Pro Cys ^{*3} Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
241	250	260
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
261	270	280
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
281	290	300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn ^{*4} Ser		
301	310	320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
321	330	340
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
341	350	360
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu		
361	370	380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
381	390	400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
401	410	420
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
421	430	440
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
441	450	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		

図1 トシリズマブ主成分のH鎖のアミノ酸配列 (pGlu1 - Gly448)

アンダーライン部分はマウスのCDR領域を示す。

*1: H222-L214 disulfide bond

*2: H228-H228 disulfide bond (推定)

*3: H231-H231 disulfide bond (推定)

*4: Glycosylation site

pGlu: Pyroglutamic acid

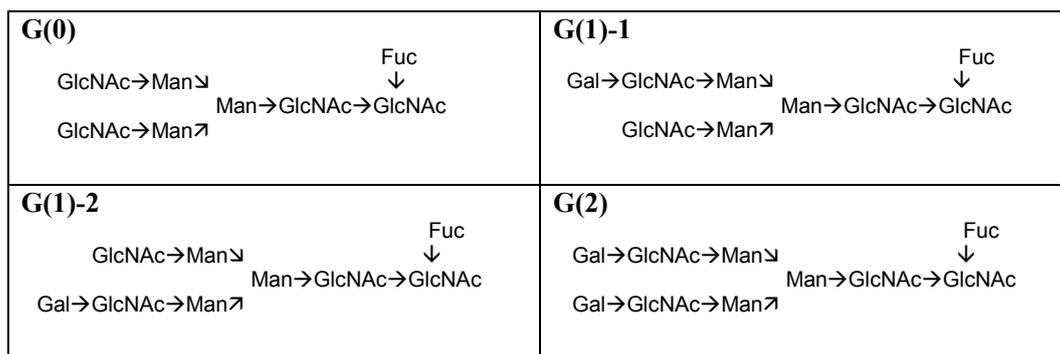
```

1           10           20
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
21
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
41
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
61
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
81
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
101
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
121
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
141
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
161
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
181
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
201
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys*1
    
```

図2 トシリズマブ L 鎖のアミノ酸配列 (Asp1 - Cys214)
 アンダーライン部分はマウスの CDR 領域を示す。
 *1: H222-L214 disulfide bond

表1 トシリズマブの H 鎖及び L 鎖の末端残基

H 鎖		L 鎖	
N 末端残基	C 末端残基	N 末端残基	C 末端残基
pGlu1 (主成分), Gln1	Gly448 (主成分), ██████████447, Lys449	Asp1	Cys214



Gal : ガラクトース
 Man : マンノース

GlcNAc : N-アセチルグルコサミン
 Fuc : フコース

図3 トシリズマブの N 結合型糖鎖の構造

1.10.2 追加

化学名・別名													
構 造 式													
効 能 ・ 効 果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）												
用 法 ・ 用 量	通常，成人には，トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162 mg を2週間隔で皮下注射する。												
劇 薬 等 の 指 定													
市 販 名 及 び 有 効 成 分	原体：トシリズマブ原薬 製剤： アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター [1シリンジ（0.9 mL）又はオートインジェクター（0.9 mL）中に，トシリズマブ（遺伝子組換え）として162 mg含有]												
毒 性	<p>反復投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/週)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/週)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カニクイザル</td> <td>9週間</td> <td>皮下</td> <td>0, 100</td> <td>100</td> <td>・ 投薬の影響と考えられる毒性変化なし。</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見	カニクイザル	9週間	皮下	0, 100	100	・ 投薬の影響と考えられる毒性変化なし。
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見								
カニクイザル	9週間	皮下	0, 100	100	・ 投薬の影響と考えられる毒性変化なし。								
副 作 用	<p>副作用・臨床検査値異常発現率</p> <p>関節リウマチ（皮下投与） 149/173例 = 86.1%</p> <p>副作用・臨床検査値異常の種類 例数</p> <p><関節リウマチ（皮下投与）></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>上気道感染</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>コレステロール増加</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>LDL 増加</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>注射部位反応</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>トリグリセリド増加</td> <td>18 等</td> </tr> </tbody> </table>	上気道感染	55	コレステロール増加	31	LDL 増加	24	注射部位反応	21	トリグリセリド増加	18 等		
上気道感染	55												
コレステロール増加	31												
LDL 増加	24												
注射部位反応	21												
トリグリセリド増加	18 等												
会 社													

アクテムラ皮下注162mg シリンジ・AI
(トシリズマブ (遺伝子組換え))
[関節リウマチ]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（トシリズマブ, ██████████）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
3.2.S.1 一般情報(トシリズマブ, ██████████)					
3.2.S.1.1	中外製薬株式会社	名称（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	中外製薬株式会社	構造（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	中外製薬株式会社	一般特性（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造(トシリズマブ, ██████████)					
3.2.S.2.1	中外製薬株式会社	製造業者（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	中外製薬株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	中外製薬株式会社	原材料の管理（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション/プロセス評価（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	中外製薬株式会社	製造工程の開発の経緯（トシリズマブ, ██████████社）	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（トシリズマブ, ██████████）					
3.2.S.3.1	中外製薬株式会社	構造その他の特性の解明（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	中外製薬株式会社	不純物（トシリズマブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（トシリズマブ, ██████████）					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（トシリズムブ, ██████████）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
3.2.S.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（トシリズムブ, ██████████）	海外/国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	中外製薬株式会社	ロット分析（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（トシリズムブ, ██████████）					
3.2.S.5	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質（トシリズムブ, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（トシリズムブ, ██████████）					
3.2.S.6	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（トシリズムブ, ██████████）					
3.2.S.7.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	中外製薬株式会社	安定性データ（トシリズムブ, ██████████）	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤(アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）					
3.2.P.1	中外製薬株式会社	製剤及び処方(アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）					
3.2.P.2	中外製薬株式会社	製剤開発の経緯（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）					
3.2.P.3.1	中外製薬株式会社	製造者（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	中外製薬株式会社	製造処方（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	中外製薬株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）					
3.2.P.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤(アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
3.2.P.4.5	中外製薬株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	中外製薬株式会社	新規添加剤（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)					
3.2.P.5.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	中外製薬株式会社	ロット分析（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	中外製薬株式会社	不純物の特性（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)					
3.2.P.6	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)					
3.2.P.7	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)					
3.2.P.8.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤(アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
3.2.P.8.2	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI)	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	中外製薬株式会社	安定性データ（アクテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他（アクトテムラ皮下注162 mgシリンジ・AI）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
3.2.A.1	中外製薬株式会社	製造施設及び設備	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	中外製薬株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬株式会社	添加剤	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	██████████ ██████████ ██████████	カニクイザルにおけるMRA単回皮下投 与後の血漿中濃度推移（ADM-0014）	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4 代謝						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5 排泄						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1		RO4877533 (Actemra): 9-week subcutaneous administration toxicity study in the cynomolgus monkey with a 16-week recovery phase (TOX-0098)	20 年 月 ~ 20 年 月	海外 ()	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaka N, Buchan G, Tang B, et al.	Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis.	Eur J Immunol 1988;18:1797-801	2.4-1, 2.6.1-1
4.3-2	Houssiau FA, Devogelaer J-P, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J.	Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides.	Arthritis Rheum 1988;31:784-8	2.4-2, 2.6.1-2
4.3-3	Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA.	Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity.	Ann Rheum Dis 1993;52:232-4	2.4-3, 2.6.1-3
4.3-4	Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, Novick D, Roux-Lombard P, Grau G, et al.	Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor- α in serum and synovial fluid.	J Rheumatol 1997;24:1510-6	2.4-4, 2.6.1-4
4.3-5	Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, et al.	Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6- dependent tumor cell growth.	Cancer Res 1993;53:851- 6	2.4-5, 2.6.1-5
4.3-6	中外製薬株式会社	ノイトロジン注, 医薬品インタビューフォーム, 2012年1 月 (改訂第14版)	—	2.4-6, 2.6.6-1
4.3-7	日本臓器製薬株式会社	L-メチオニン注射液100mg 「日本臓器」医薬品インタ ビューフォーム, 2008年8月 (改訂第3版)	—	2.4-7, 2.6.6-2
4.3-8	Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T.	Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130.	Cell 1990;63:1149-57	2.6.1-6
4.3-9	Kallen K-J.	The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases.	Biochim Biophys Acta 2002;1592:323-43	2.6.1-7

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-10	Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al.	Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL- 6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family.	Int Immunopharmacol 2005;5:1731-40	2.6.1-8
4.3-11	Uchiyama Y, Yorozu K, Hashizume M, Moriya Y, Mihara M.	Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorates joint swelling in established monkey collagen- induced arthritis.	Biol Pharm Bull 2008;31:1159-63	2.6.1-9

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2-1	ロシュ社 [REDACTED]	An open-label, multi-center study to compare the relative bioavailability of tocilizumab in healthy subjects following single dose subcutaneous (SC) administration via Disposable Auto-Injector (DAI) Device vs Pre-filled Glass Syringe (PFS)	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報告書 NP25539	参考
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	[REDACTED]	Validation of an immunoassay method (high sensitive) for the measurement of MRA (RO4877533) in human serum	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	国内	社内報告書 ADM[REDACTED]-0055 (35-K-062)	評価
5.3.1.4-2	[REDACTED]	Validation of an immunoassay method for the measurement of anti-MRA antibodies in human serum - screening and confirmatory assay -	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	国内	社内報告書 ADM[REDACTED]-0027 (37-K-081)	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.1.4-3	■	ヒト血清中抗MRA 抗体測定 (Screening, Confirmatory assay) の移管バリデーション	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内報告書 39T018B	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.3.5-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	MRA (Tocilizumab)-SCの母集団薬物動態解析: 母集団平均及び共変量解析 (関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析)	—	国内	社内報告書 MRA-PPK-B-005	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1-1	ロシュ社 [REDACTED]	An open-label and single-center study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab following single dose administration by subcutaneous (SC) and intravenous (IV) routes to healthy subjects	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報告書 BP22065	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2-1	ロシュ社 [REDACTED]	An open-label, multicenter, randomized, parallel study to investigate pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of tocilizumab (TCZ, RO4877533) following subcutaneous (SC) administration of TCZ 162 mg weekly (QW) or every other week (Q2W) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis (RA)	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報告書 NP22623	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	MRA皮下投与時の関節リウマチ患者を対象とした非盲検・個体間用量漸増第I／II相臨床試験	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	国内	社内報告書 MRA227JP	評価
5.3.5.1-2	中外製薬株式会社 [REDACTED]	MRA-SCの関節リウマチ患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	国内	社内報告書 MRA229JP	評価
5.3.5.1-3	中外製薬株式会社 [REDACTED]	「MRA-SCの関節リウマチ患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験」（治験実施計画書No. MRA229JP）のオープン期間に発現した重篤な有害事象に関する報告書（2012年9月21日作成）	—	国内	社内報告書	評価
5.3.5.1-4	中外製薬株式会社 [REDACTED]	「MRA-SCの関節リウマチ患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験」（治験実施計画書No. MRA229JP）・薬物動態解析報告書（薬物動態解析報告書No. 3.0）	—	国内	社内報告書	評価
5.3.5.1-5	ロシュ社 [REDACTED]	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Safety and Effect on Clinical Outcome of Tocilizumab SC versus Tocilizumab IV, in Combination with Traditional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), in Patients with Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報告書 WA22762	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.5.1-6	ロシュ社 [REDACTED]	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Safety and Effect on Clinical Outcome of Tocilizumab SC versus Tocilizumab IV, in Combination with Traditional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), in Patients with Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. Report of exploratory long-term analyses based on a clinical cutoff date of 16 January 2012.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報告書 WA22762	参考
5.3.5.1-7	ロシュ社 [REDACTED]	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Safety and the Effect on Clinical Outcome of Tocilizumab (TCZ) Subcutaneous (SC) versus Placebo SC in Combination with Traditional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) in Patients with Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. Report analyses based on a clinical cutoff date of 28 May 2012.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報告書 NA25220	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.5.1-8	ロシュ社 [REDACTED]	A randomized, double-blind, parallel-group study of safety and the effect on clinical outcome of tocilizumab SC versus placebo SC in combination with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis – Results of the long-term extension (LTE)	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報告書 NA25220	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	統合統計解析報告書	—	—	社内報告書	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	—	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	—	参考
5.3.6-2	—	PSUR	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	—	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	—	症例一覧表 (MRA227JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.1-2	—	症例一覧表 (MRA229JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表						
5.3.7.2-1	—	副作用一覧表 (MRA227JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.2-2	—	副作用一覧表 (MRA229JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象一覧表 (MRA227JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.3-2	—	重篤な有害事象一覧表 (MRA229JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.4 臨床検査値異常一覧表						
5.3.7.4-1	—	臨床検査値異常一覧表 (MRA227JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.4-2	—	臨床検査値異常一覧表 (MRA229JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.5 臨床検査値変動図						
5.3.7.5-1	—	臨床検査値変動図 (MRA227JP)	—	国内	社内報告書	評価
5.3.7.5-2	—	臨床検査値変動図 (MRA229JP)	—	国内	社内報告書	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.	Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force.	Ann Rheum Dis. 2010 Apr;69(4):631-7.	2.5-1
5.4-2	越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助, 編集.	関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）. 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン.	東京：財団法人日本リウマチ財団；2004. p.52-119.	2.5-2
5.4-3	Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al.	2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.	Ann Rheum Dis 2010;69:1580-8.	2.5-3
5.4-4	—	リウマトレックスカプセル2 mg. 添付文書. 2011年8月改訂（第15版）.	—	2.5-4
5.4-5	Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al.	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.	Mod Rheumatol. 2009;19(1):12-9.	2.5-5, 2.7.3-15
5.4-6	Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al.	Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.	Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987-97.	2.5-6
5.4-7	Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al.	IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial.	Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1516-23.	2.5-7

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-8	Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al.	Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study.	Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):88-96.	2.5-8
5.4-9	Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J.	Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis.	Ann Rheum Dis. 2009 Oct;68(10):1580-4.	2.5-9
5.4-10	Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T.	Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease.	Blood. 2008 Nov 15;112(10):3959-64.	2.5-12, 2.7.2-1, 2.7.3-16
5.4-11	—	アクテムラ点滴静注用. 添付文書. 2011年7月改訂（第12版）.	—	2.5-13, 2.7.3-2
5.4-12	一般社団法人日本リウマチ学会調査委員会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会 委員長 竹内勤.	関節リウマチ（RA）に対するトシリズマブ使用ガイドライン（2010年改訂版）.	一般社団法人日本リウマチ学会；2010.	2.5-14, 2.7.3-3
5.4-13	厚生労働省医薬食品局審査管理課長.	「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について.	薬食審査発第0217001号（平成18年2月17日付）	2.5-11, 2.7.3-1
5.4-14	井上哲文, 川合眞一, 東威, 浅井富明, 近藤正一.	日本リウマチ財団薬効検定委員会報告. 日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準.	リウマチ 1997;37(3):516-20.	2.5-10, 2.7.3-4
5.4-15	Genovese MC, Koenig AS, Park GS, Baumgartner SW.	Composite Remission Using Clinical, Structural, and Functional Criteria in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Treated with Etanercept. [abstract].	Arthritis Rheum 2010;62 Suppl 10 :1103.	2.5-15, 2.7.3-9

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-16	中島亜矢子.	身体機能評価法.	医学のあゆみ 2010;234(1):60-4.	2.5-16, 2.7.3-10
5.4-17	Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al.	Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial.	Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):375-82.	2.5-17, 2.7.3-11
5.4-18	van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, et al.	Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER.	Rheumatol. 2010 Nov;37(11):2237-46.	2.5-18, 2.7.3-12
5.4-19	Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, et al.	Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum. 2000 Apr;43(4):852-8.	2.5-19, 2.7.3-14
5.4-20	Constantin A, Lauwers-Cancès V, Navaux F, Abbal M, van Meerwijk J, Mazières B, et al.	Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLA-DRB1 gene polymorphisms: Association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study.	Arthritis Rherum. 2002 Jul;46(7):1754-62.	2.5-20, 2.7.3-13
5.4-21	van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL.	Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts.	Arthritis Rheum. 1998 Oct;41(10):1845-50.	2.5-21, 2.7.3-6
5.4-22	Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, et al.	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM).	Mod Rheumatol. 2007;17(1):28-32.	2.5-24
5.4-23	Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al.	Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial.	Mod Rheumatol. 2010 Dec;20(6):531-8.	2.5-25

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-24	Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, et al.	Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study).	Mod Rheumatol. 2011 Sep 7.	2.5-26
5.4-25	Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al.	American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.	Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):404-13.	2.5-27, 2.7.3-8
5.4-26	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al.	Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.	J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.	2.5-28, 2.7.4-2
5.4-27	U.S. Development of Health and Human services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.	July 2009.	2.5-29, 2.7.4-1
5.4-28	Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al.	Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab.	Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1162-7.	2.5-30

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-29	Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al.	Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year.	Arthritis Rheum. 2011 Mar;63(3):609-21.	2.5-31
5.4-30	Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al.	The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients.	Arthritis Rheum. 2011 Feb;63(2):346-51.	2.5-32
5.4-31	Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al.	Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum. 2006 Mar;54(3):711-5.	2.5-33
5.4-32	Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al.	Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up.	JAMA. 2011 Apr 13;305(14):1460-8.	2.5-34
5.4-33	Miyasaka N.	Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study.	Mod Rheumatol. 2008;18(3):252-62.	2.5-35
5.4-34	Frey N, Grange S, Woodworth T.	Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis.	J Clin Pharmacol. 2010 Jul;50(7):754-66.	2.7.2-2
5.4-35	Wu B, Joshi A, Ren S, Ng C.	The application of mechanism-based PK/PD modeling in pharmacodynamic-based dose selection of muM17, a surrogate monoclonal antibody for efalizumab.	J Pharm Sci. 2006 Jun;95(6):1258-68.	2.7.2-3

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-36	Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al.	American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum. 1995 Jun;38(6):727-735.	2.7.3-5
5.4-37	Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A.	A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients.	J Clin Oncol. 1985 Sep;3(9):1202-16.	2.7.4-3
5.4-38	Kessler E.	Multicentric giant lymph node hyperplasia. A report of seven cases.	Cancer. 1985 Nov 15;56(10):2446-51.	2.7.4-4
5.4-39	Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H.	Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases.	Hum Pathol. 1985 Feb;16(2):162-72.	2.7.4-5
5.4-40	Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, et al.	Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA.	Scand J Rheumatol. 2010;39(5):360-7.	2.7.4-6
5.4-41	武井修治.	厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業。法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究（平成19年度総括・分担報告書）小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査。	平成20年3月.	2.7.4-7
5.4-42	Sawhney S, Woo P, Murray KJ.	Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders.	Arch Dis Child. 2001 Nov;85(5):421-6.	2.7.4-8
5.4-43	Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM.	Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria.	Rheumatol. 2004 Oct;43:1252-5.	2.5-22, 2.7.3-7

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-44	Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T.	Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study.	Mod Rheumatol. 2009;19:478-87.	2.5-23

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書	
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書