

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アクテムラ皮下注162 mgシリンジ、同皮下注162 mgオート
インジェクター
[一般名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日

[審議結果]

平成 29 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ 0.9 mL 又は 1 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）162 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 340 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後調査において更に検討が必要と考える。

[効能又は効果]

○ 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

（下線部追加）

[用法及び用量]

○ 関節リウマチ

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。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。

○ 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

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

（下線部追加¹⁾）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

¹⁾ 点線部は、平成 29 年 6 月 26 日付け製造販売承認事項一部変更承認された。

審査報告 (1)

平成 29 年 6 月 16 日

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

申請品目

- [販売名] アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[一般名] トシリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ 0.9 mL 又は 1 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) 162 mg を含有する注射剤
[申請時の効能又は効果]

- 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)
○ 大型血管炎 (高安動脈炎、巨細胞性動脈炎)

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量]

- 関節リウマチ
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。
○ 大型血管炎 (高安動脈炎、巨細胞性動脈炎)
通常、トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 162 mg を 1 週間隔で皮下注射する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	23
10. その他.....	24

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限値未満
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
Fab	Fragment, antigen binding	可変領域
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
ITT	Intention-to-treat	—
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NE	Not estimable	推定不能
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
PMR	Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SAA	Serum amyloid A	血清アミロイド A
sIL-6R	Soluble interleukin-6 receptor	可溶性インターロイキン-6 受容体
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	血管炎症候群の診療ガイドライン 2008 合同研究班（日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本小児科学会、日本腎臓学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本病理学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会）編
点滴静注用製剤	—	アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg
本剤	—	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
本薬	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター」（本剤）及び「アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg」（点滴静注用製剤）の有効成分であるトシリズマブ（遺伝子組換え）は、大阪大学と中外製薬株式会社との共同研究により創製された免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン-6（IL-6）受容体モノクローナル抗体である。本剤は、「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）」を効能・効果として、また点滴静注用製剤は「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」等を効能・効果としてそれぞれ承認されている。

全身又は局所の血管に炎症を発現する血管炎症候群は、主要な罹患血管のサイズによって大きく分類される。大動脈及び四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝に発現するものは、大型血管炎と分類され、高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎がこれに含まれる（国内診療ガイドライン）。高安動脈炎は、主に若年者（初発年齢のピーク：20歳前後）に発症し、腸間膜動脈に優位に病変が認められる。一方、巨細胞性動脈炎は、主に60歳以上で多く発症し、側頭動脈に優位に病変が認められる（呼吸 2014; 33: 1082-95）。両疾患は、鎖骨下動脈及び腎動脈を共通病変部位とし、病変の病理組織学的所見に大きな相違はないことから、同一範疇の疾患との考え方が複数報告されている（*Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11、*Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1329-34、*感染・炎症・免疫* 2012; 42: 265-7 等）。両疾患ともに、発熱、体重減少、貧血、関節痛等の症状を呈し、また、血管の炎症により動脈狭窄、間歇性跛行、動脈瘤等が発現し、病変部位によって脳梗塞、弁膜症、腎機能低下、失明等の重篤な臓器障害をきたす。なお、両疾患ともに、2014年10月21日に平成26年厚生労働省告示第393号にて指定難病とされており、本邦における高安動脈炎の患者数は約6,420名（2014年度特定疾患医療受給者証交付件数、年間100～200人の増加）、巨細胞性動脈炎の全国病院受療推定患者数は約690名（1998年厚生省疫学研究班及び難治性血管炎分科会による疫学調査）と見積もられている。

両疾患の第一選択薬は経口ステロイド剤であるが、寛解導入後、経口ステロイド剤の漸減による再燃例や長期投与に伴う重篤な副作用による投与継続困難例も存在する（国内診療ガイドライン、*Arthritis Rheum* 2007; 56: 1000-9）。このような症例に対しては、シクロホスファミド、アザチオプリン等の免疫抑制剤が併用されるが、これらの治療を行っても、約半数の患者で血管再建術や経皮経管的血管形成術等の治療が必要となる（*Rheumatology* 2012; 51: 882-6、*Arthritis Rheum* 2003; 49: 703-8）。

高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の発症機序は十分に解明されていないが、ウイルス感染等のストレスをきっかけに、自己免疫応答を介した炎症機序が関与していると想定され、IL-6等のサイトカイン産生が病態形成に重要な因子との報告もなされている（*Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 7-15、*Circ J* 2011; 75: 474-503）。これら背景を踏まえ、標準的治療である経口ステロイド剤投与で効果不十分な高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎に対して、本剤の開発が進められた。

海外において、本剤の巨細胞性動脈炎に対する臨床開発は2013年7月より開始され、米国では2017年5月に巨細胞性動脈炎を効能・効果として承認され、欧州では2017年6月時点で審査中である。

本邦においては、本剤の高安動脈炎に対する臨床開発が2014年9月より開始され、今般、高安動脈炎患者を対象とした国内試験及び巨細胞性動脈炎患者を対象とした海外試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は2014年6月11日に、「大型血管炎」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（26薬）第340号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は ELISA 法で測定された（定量下限：0.1 µg/mL）。また、血清中の本薬に対する抗体（抗本薬抗体）として、抗トシリズマブ抗体、抗トシリズマブ-Fab 抗体、抗トシリズマブ中和抗体及び抗トシリズマブ IgE 型抗体が ELISA 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、高安動脈炎患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.1-1、4、5 及び 7）、巨細胞性動脈炎患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1-3）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与用量はトシリズマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 高安動脈炎患者（CTD 5.3.5.1-1、4、5 及び 7：MRA632JP 試験〔2014 年 9 月～継続中（2016 年 11 月データカットオフ）〕）

国内で実施された高安動脈炎患者（36 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 162 mg を 1 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。当該試験において、ベースライン時に抗トシリズマブ抗体陽性例が本剤群に 1/18 例認められたが、当該被験者を含めて、本剤投与開始以降の全採血時点において抗トシリズマブ抗体、抗トシリズマブ-Fab 抗体及び抗トシリズマブ IgE 抗体が検出された被験者は認められなかった。

表1 高安動脈炎患者に本剤 162 mg を 1 週間隔皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

二重盲検期 ^{a)}										
二重盲検開始後		1 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	48 週後	再発時 ^{b)}	
本剤群	例数 (BLQ の例数)	18 (0)	18 (0)	17 (0)	15 (0)	14 (0)	7 (0)	1 (0)	14 (0)	
	血清中濃度	12.4 ± 6.06	21.7 ± 8.20	36.1 ± 16.0	53.2 ± 24.4	52.8 ± 27.3	56.6 ± 20.1	23.8	69.3 ± 19.7	
非盲検期 ^{c)}										
非盲検開始後		1 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	48 週後	52 週後	再発時 ^{b)}
元本剤群	例数 (BLQ の例数)	18 (0)	18 (0)	18 (0)	17 (0)	17 (0)	17 (0)	16 (0)	16 (0)	4 (0)
	血清中濃度	57.1 ± 19.6	57.1 ± 18.4	57.2 ± 21.2	58.5 ± 17.3	60.1 ± 22.5	61.9 ± 28.8	69.8 ± 33.8	70.4 ± 34.3	91.3 ± 18.7
元プラセボ群	例数 (BLQ の例数)	17 (0)	17 (0)	18 (0)	17 (0)	17 (0)	15 (0)	14 (0)	13 (0)	23 (1)
	血清中濃度	9.92 ± 4.93	18.4 ± 8.29	33.5 ± 14.6	47.6 ± 20.0	50.6 ± 21.5	55.1 ± 25.7	58.4 ± 28.3	60.1 ± 25.2	44.3 ± 14.6 ^{d)}

平均値±標準偏差

BLQ：定量下限値 (0.1 µg/mL) 未満

a) 高安動脈炎の再発時点、又は両群併せて 19 イベントが集積される時点まで、本剤又はプラセボが投与された。

b) 再発と判定されたすべての時点の要約統計量。

c) 二重盲検期を終了した全被験者を対象に非盲検下で本剤を投与することと設定された。

d) BLQ の患者の値を含まない。

6.2.2 巨細胞性動脈炎患者 (CTD 5.3.5.1-3 : WA28119 試験 [2013 年 7 月～継続中 (2016 年 4 月データカットオフ)])

海外で実施された巨細胞性動脈炎患者 (250 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 162 mg を 1 週又は 2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 のとおりであった。当該試験において、ベースライン時に抗トシリズマブ抗体陽性例が本剤 1 週間隔投与群 (QW 群) 1/99 例、本剤 2 週間隔投与群 (Q2W 群) 4/47 例、プラセボ投与かつ経口ステロイド剤を 52 週かけて漸減する群 (プラセボ+52 週 CS 漸減群) 1/49 例に認められた。また、本剤投与後に抗トシリズマブ抗体陽性例が QW 群 1/95 例、Q2W 群 3/46 例、プラセボ投与かつ経口ステロイド剤を 26 週かけて漸減する群 (プラセボ群) 1/49 例、プラセボ+52 週 CS 漸減群 1/47 例に認められ、このうち QW 群の 1 例及び Q2W 群の 3 例は抗トシリズマブ中和抗体陽性であった。抗トシリズマブ IgE 抗体陽性例は認められなかった。なお、抗トシリズマブ抗体陽性例に、免疫反応の関与の可能性が考えられる投与時全身反応、投与部位反応及びアナフィラキシーは認められず、効果不十分による中止例も認められなかった。

表 2 巨細胞性動脈炎患者に本剤 162 mg 皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

		1 週後	2 週後	8 週後	16 週後	24 週後	36 週後	48 週後	52 週後
QW 群 (100 例)	例数 (BLQ の例数)	98 (0)	96 (0)	92 (0)	89 (0)	87 (0)	81 (0)	81 (0)	72 (0)
	血清中濃度	8.84 ± 5.99	15.7 ± 8.1	45.2 ± 22.1	63.5 ± 29.3	68.2 ± 30.7	68.4 ± 33.7	70.5 ± 32.8	67.9 ± 34.4
Q2W 群 (49 例)	例数 (BLQ の例数)	43 (0)	39 (0)	45 (0)	45 (0)	41 (0)	39 (0)	40 (0)	33 (0)
	血清中濃度	8.34 ± 5.15	2.48 ± 3.27	8.37 ± 7.28	11.6 ± 10.0	12.5 ± 9.8	13.8 ± 10.5	13.5 ± 11.5	12.2 ± 10.0

平均値±標準偏差

BLQ：定量下限値 (0.1 µg/mL) 未満

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態へ及ぼす民族及び患者背景の影響について

機構は、高安動脈炎患者に対する有効性及び安全性は国内試験 (MRA632JP 試験) において検討されたが、巨細胞性動脈炎患者では海外試験 (WA28119 試験) のみで検討されたことから、血清中本薬濃度、血中 IL-6 濃度及び血中 sIL-6R 濃度への民族的要因の影響を踏まえて、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の疾患の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

活動性 RA 患者を対象とした国内外の臨床試験のうち、患者背景が類似していると考えられる国内第 I / II 相試験 (MRA227JP 試験)²⁾と海外第 I 相試験 (NP22623 試験)³⁾の成績を比較した結果、以下の理由から、薬物動態に及ぼす民族的要因の影響は低いと考えた。

- 本剤 162 mg の 1 週間隔投与で定常状態に達した血清中本薬トラフ濃度は、MRA227JP 試験において $26.6 \pm 14.8 \mu\text{g/mL}$ (13 週後)、NP22623 試験において $27.9 \pm 14.7 \mu\text{g/mL}$ (12 週後) と同様であった。
- 本剤投与後の血中 IL-6 濃度推移は一過的に上昇し (MRA227JP 試験: $322 \pm 365 \text{ pg/mL}$ [7 日後]、NP22623 試験: $199 \pm 214 \text{ pg/mL}$ [4 日後])、その後低下し、血清中本薬トラフ濃度が定常状態に達する時点で同程度の血中濃度となり (MRA227JP 試験: $81.8 \pm 79.3 \text{ pg/mL}$ [13 週後]、NP22623 試験: $71.9 \pm 37.4 \text{ pg/mL}$ [12 週後])、血中 IL-6 濃度推移の傾向が類似していた。
- 本剤を反復投与した際の血清中本薬トラフ濃度の上昇に伴う血中 sIL-6R 濃度は一定濃度まで上昇し (MRA227JP 試験: $524 \pm 111 \text{ ng/mL}$ [9 週後]、NP22623 試験: $624 \pm 173 \text{ ng/mL}$ [9 週後])、血中 sIL-6R 濃度推移の傾向が類似していた。

一方、高安動脈炎患者 (MRA632JP 試験) 及び巨細胞性動脈炎患者 (WA28119 試験) に本剤 162 mg を 1 週間隔皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度、血中 IL-6 濃度及び血中 sIL-6R 濃度は表 3 のとおりであり、血清中本薬トラフ濃度及び血中 sIL-6R 濃度の推移については両疾患で大きな差異はなかった。血中 IL-6 濃度については、両試験で規定された経口ステロイド剤の使用方法が異なるため単純比較はできないものの、本剤投与後に一過的に上昇し徐々に低下する点において類似した推移を示した。

以上より、高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の疾患の違いが本薬の薬物動態等に及ぼす影響は低いと考えた。

表 3 高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度、血中 IL-6 濃度及び血中 sIL-6R 濃度の推移の比較

	評価時点	MRA632JP 試験	WA28119 試験
		高安動脈炎患者 (18 例)	巨細胞性動脈炎患者 (100 例)
血清中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	2 週後	21.7 ± 8.20 (18)	15.7 ± 8.09 (96)
	4 週後 ^{a)}	36.1 ± 16.0 (17)	22.5 ± 11.1 (94)
	16 週後	49.5 ± 28.1 (10)	63.5 ± 29.3 (89)
血中 IL-6 濃度 (pg/mL)	2 週後	56.6 ± 82.9 (18)	111 ± 106 (96)
	4 週後 ^{a)}	78.8 ± 149 (18)	118 ± 131 (94)
	16 週後	64.5 ± 71.7 (10)	106 ± 125 (89)
血中 sIL-6R 濃度 (ng/mL)	2 週後	355 ± 54.5 (18)	371 ± 103 (97)
	4 週後 ^{a)}	459 ± 88.0 (18)	426 ± 113 (93)
	16 週後	533 ± 108 (10)	671 ± 164 (89)

平均値±標準偏差 (例数)

a) WA28119 試験は投与 3 週後

機構は、以上の説明を了承した。

²⁾ 活動性 RA 患者を対象とし、本剤皮下投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討した、非盲検漸増試験。

³⁾ 活動性 RA 患者を対象とし、本剤皮下投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討した、無作為化非盲検並行群間比較試験。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、高安動脈炎患者を対象とした国内試験（MRA632JP 試験〔CTD 5.3.5.1-1 及び 7〕）、巨細胞性動脈炎患者を対象とした海外試験の二重盲検期（WA28119 試験〔CTD 5.3.5.1-3〕）の成績が提出された（表 4）。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	MRA632JP	Ⅲ	高安動脈炎患者	36 例 (①18 例、②18 例)	1 週間隔皮下投与 ①本剤 162 mg ②プラセボ	有効性 安全性
	海外	WA28119	Ⅲ	巨細胞性動脈炎患者	251 例 (①100 例、②50 例、 ③50 例、④51 例)	①本剤 162 mg を 1 週間隔皮下投与 ^{a)} ②本剤 162 mg を 2 週間隔皮下投与 ^{a)} ③プラセボを 1 週間隔皮下投与 ^{a)} ④プラセボを 1 週間隔皮下投与 ^{b)}	有効性 安全性

a) 経口ステロイド剤を 26 週かけて漸減、b) 経口ステロイド剤を 52 週かけて漸減

7.1 臨床試験

7.1.1 高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 7：MRA632JP 試験〔2014 年 9 月～継続中（2016 年 11 月データカットオフ）〕）

経口ステロイド剤（プレドニゾロン換算で 0.2 mg/kg/日以上）投与にもかかわらず、無作為化以前の 12 週間以内に再発（定義は「10. その他」の項参照）を認める 12 歳以上の高安動脈炎患者（目標例数 34 例〔各群 17 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内で実施された。

用法・用量は、本剤 162 mg 又はプラセボを 1 週間隔で皮下投与することと設定された。投与期間は、高安動脈炎の再発又は試験終了時^{a)}までと設定された（二重盲検期）。また、本試験においては、規定^{b)}に従って経口ステロイド剤を漸減する計画とされた。その後、二重盲検期を終了した全被験者を対象に、非盲検下で本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与することと設定された（非盲検期、継続中）。

ベースライン時の経口ステロイド剤の用量（プレドニゾロン換算 0.6 mg/kg/日未満、0.6 mg/kg/日以上 0.8 mg/kg/日未満又は 0.8 mg/kg/日以上）を層別因子として無作為化^{c)}された 36 例（本剤群 18 例、プラセボ群 18 例）全例に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期において、中止例は認められなかった。二重盲検期を終了した 36 例（本剤群 18 例、プラセボ群 18 例）が非盲検期に移行し、非盲検期では 19.4%（7/36 例）が中止例となった。中止理由は、効果不十分（3 例）、併用禁止療法施行（2 例）、治療拒否/協力を得られず、同意撤回（各 1 例）であった。

本試験（二重盲検期）の主要評価項目は高安動脈炎の再発と設定され、早期有効中止及び早期無益性中止の適否を検討するため、少なくとも 12 件のイベントが集積された時点で中間解析を実施することが計画された。早期有効中止のための第一種の過誤確率の調整は、O'Brien Fleming 型の α 消費関数を用いることとされ、早期無効中止のためのバウンダリーには O'Brien Fleming 型の β 消費関数が用いられた。結

^{a)} 高安動脈炎の再発が両群併せて 19 件集積した時点、又は独立データモニタリング委員会の勧告により治験依頼者が中止を決定する時点までと設定された。

^{b)} 二重盲検期において、治験薬初回投与後 4 週間は減量せず、その後 0.1mg/kg/日（プレドニゾロン換算）まで毎週 10%ずつ減量することと設定され、高安動脈炎の再発が認められた被験者は、経口ステロイド剤を増量して非盲検期に移行することと設定された。非盲検期においては、経口ステロイド剤の投与量は治験担当医師の裁量によって変更可能と設定された。

^{c)} 治験薬投与開始 1 週間前より高安動脈炎再発時の倍量以上の経口ステロイド剤を一定用量かつ 1 日 1 回の用法にて投与しており、高安動脈炎の寛解が継続している患者が無作為化された。

果として、中間解析において、早期有効又は無効中止と判断されることはなかった。したがって、以降は最終解析時の結果を示す。

有効性について、主要評価項目である高安動脈炎の再発までの期間は表 5、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の対比較において統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

表 5 高安動脈炎の再発までの期間 (ITT 集団)

	本剤群 (18 例)	プラセボ群 (18 例)
無再発被験者数 (%)	10 (55.6)	7 (38.9)
再発までの期間の中央値 (週) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	NE [12.1, NE]	12.1 [10.7, 16.0]
ハザード比 [95.41%信頼区間] ^{c)} p 値 ^{d)e)}	0.41 [0.15, 1.10] p=0.0596	

a) Kaplan-Meier法

b) 二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法

c) 年齢カテゴリ (18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上) を層としたCox比例ハザードモデル

d) 年齢カテゴリ (18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上) を層としたLog-rank検定

e) O'Brien Fleming型の α 消費関数に基づき、最終解析時の有意水準は両側0.0459とされた

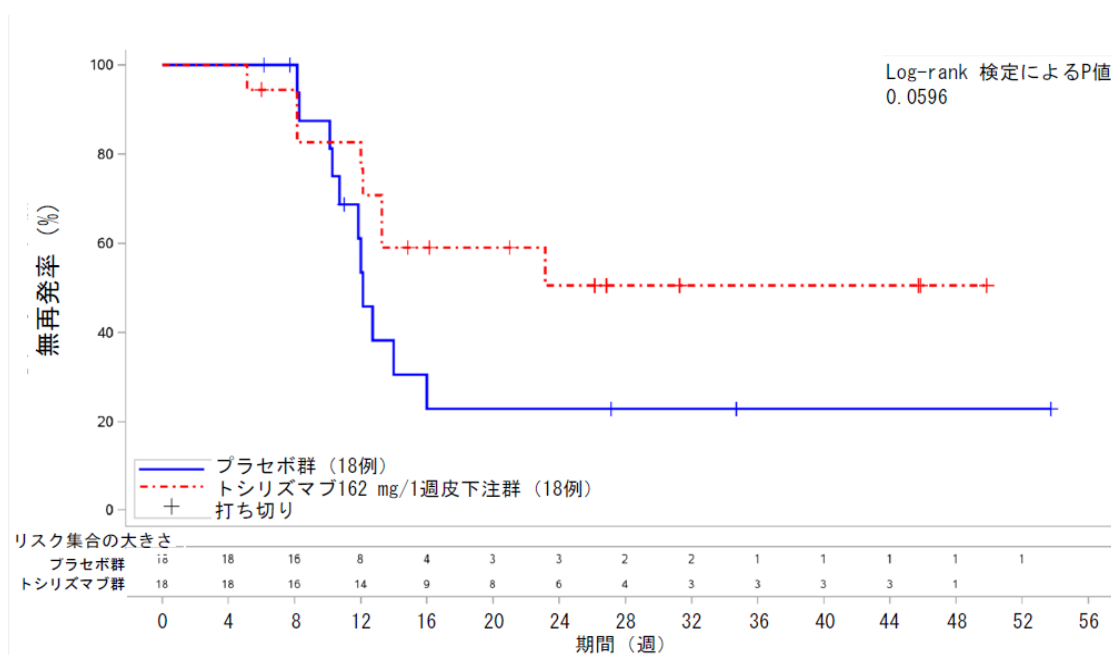


図 1 初回の高安動脈炎の再発をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

二重盲検期での有害事象は、本剤群 77.8% (14/18 例)、プラセボ群 61.1% (11/18 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 5.6% (1/18 例、白内障)、プラセボ群 11.1% (2/18 例、白内障、出血性ショック/出血性胃潰瘍各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群 27.8% (5/18 例)、プラセボ群 16.7% (3/18 例) に認められた。

表6 二重盲検期にいずれかの群で2例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (18例)	プラセボ群 (18例)
鼻咽頭炎	6 (33.3)	3 (16.7)
上気道感染	3 (16.7)	0
胃腸炎	2 (11.1)	0
咽頭炎	2 (11.1)	0
口腔咽頭痛	0	2 (11.1)
体重増加	0	2 (11.1)

例数 (%)

全期間での有害事象は、本剤投与例 94.4% (34/36 例) に認められ、主な事象は表7のとおりであった。死亡は認められなかった。全期間での重篤な有害事象は、本剤投与例 16.7% (6/36 例) に認められ、このうち非盲検期に認められた重篤な事象は5例（急性腎盂腎炎、肺炎、齲歯、肺梗塞、複合性局所疼痛症候群各1例）であり、急性腎盂腎炎、肺炎及び複合性局所疼痛症候群については治験薬との因果関係が否定されなかった。全期間で中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤投与例 50.0% (18/36 例) に認められた。

表7 全期間で2例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤投与例 (36例)		本剤投与例 (36例)
鼻咽頭炎	18 (50.0)	頭痛	3 (8.3)
咽頭炎	7 (19.4)	挫傷	3 (8.3)
上気道感染	7 (19.4)	インフルエンザ	2 (5.6)
胃腸炎	5 (13.9)	外陰部腔カンジダ症	2 (5.6)
感染性腸炎	4 (11.1)	副鼻腔炎	2 (5.6)
下痢	4 (11.1)	口唇炎	2 (5.6)
筋肉痛	4 (11.1)	口内炎	2 (5.6)
背部痛	4 (11.1)	腹部不快感	2 (5.6)
口腔ヘルペス	3 (8.3)	湿疹	2 (5.6)
膀胱炎	3 (8.3)	発疹	2 (5.6)
悪心	3 (8.3)	皮膚乾燥	2 (5.6)
腹痛	3 (8.3)	蕁麻疹	2 (5.6)
齲歯	3 (8.3)	四肢痛	2 (5.6)
ざ瘡	3 (8.3)	感覚鈍麻	2 (5.6)
皮下出血	3 (8.3)	肋骨骨折	2 (5.6)
失神寸前の状態	3 (8.3)	肺梗塞	2 (5.6)

例数 (%)

7.1.2 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：WA28119 試験〔2013年7月～継続中（2016年4月データカットオフ）〕）

巨細胞性動脈炎患者⁷⁾（目標例数 250 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ、ベルギー等の海外 14 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 162 mg を 1 週若しくは 2 週間隔又はプラセボを 1 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。また、本試験においては、規定⁸⁾に従って経口ステロイド剤を漸減する計画とされた。

⁷⁾ ①50 歳以上で、②過去に ESR \geq 50 mm/h が認められている（過去の ESR を入手できない場合は CRP \geq 2.45 mg/dL）、③明確な巨細胞性動脈炎の頭部症状又は PMR の症状を認める、④側頭動脈生検又は血管造影若しくは画像判定で巨細胞性動脈炎と診断された、④新規発症（6 週間以内に診断）又は再発（6 週間より前に診断され、経口ステロイド剤 40 mg/日以上で少なくとも 2 週間連続して治療されたことがある）、⑤ベースライン時の 6 週以内に疾患活動性（頭部の症状又は PMR の症状や徴候があり、ESR が 30 mm/時以上又は CRP が 1 mg/dL 以上〔ベースライン時の 6 週以内に側頭動脈生検で陽性の場合を除く〕）が認められた患者。

⁸⁾ ベースラインはプレドニゾン 20～60 mg/日とされ、本剤群は 26 週かけて、プラセボ群は 26 週又は 52 週かけて、非盲検下で 20 mg/日まで、その後は二重盲検下で 0 mg まで漸減されることと設定された。経口ステロイド剤の漸減中に再発（定義は「10. その他」の項参照）を認めた場合及び規定された経口ステロイド剤の漸減が困難な場合には、経口ステロイド剤に対する盲検は解除され、治験担当医師の裁量で経口ステロイド剤の投与量が調整されることと設定された。

ベースライン時のプレドニゾンの用量（30 mg/日以下、30 mg/日超）を層別因子として本剤 1 週間隔投与又は本剤 2 週間隔投与かつ経口ステロイド剤を 26 週かけて漸減する群（QW 群又は Q2W 群）、プラセボ投与かつ経口ステロイド剤を 26 週又は 52 週かけて漸減する群（プラセボ群又はプラセボ+52 週 CS 漸減群）にそれぞれ 2 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為化された 251 例のうち、治験薬未投与の 1 例を除く 250 例（QW 群 100 例、Q2W 群 49 例、プラセボ群 50 例、プラセボ+52 週 CS 漸減群 51 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、QW 群 18.0%（18/100 例）、Q2W 群 18.4%（9/49 例）、プラセボ群 18.0%（9/50 例）、プラセボ+52 週 CS 漸減群 9.8%（5/51 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（QW 群 9 例、Q2W 群及びプラセボ群各 3 例）であった。

有効性について、主要評価項目は投与 12 週以内に寛解（定義は「10. その他」の項参照）導入され、規定どおり経口ステロイド剤の漸減が実施され、52 週後に寛解を維持していた被験者の割合（52 週後の寛解維持割合）と設定された。結果は表 8 のとおりであり、プラセボ群と QW 群及び Q2W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 162 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。

表 8 52 週後の寛解維持割合（ITT 集団、NRI）

	QW 群	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ+52 週 CS 漸減群
寛解維持割合	56.0 (56/100)	53.1 (26/49)	14.0 (7/50)	17.6 (9/51)
プラセボ群との群間差 [99.5%信頼区間]	42.0 [18.0, 66.0]	39.1 [12.5, 65.7]		
p 値 ^{a) b)}	p<0.0001	p<0.0001		
プラセボ+52 週 CS 漸減群との群間差 [99.5%信頼区間]	38.4 [17.9, 58.8]	35.4 [10.4, 60.4]		

%（例数）

a) ベースライン時のプレドニゾンの用量（30 mg/日以下、30 mg/日超）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 有意水準は両側 1%とされ、Bonferroni の方法に基づき多重性を調整

有害事象は、QW 群 98.0%（98/100 例）、Q2W 群 95.9%（47/49 例）、プラセボ群 96.0%（48/50 例）、プラセボ+52 週 CS 漸減群 92.2%（47/51 例）に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、QW 群 15.0%（15/100 例）、Q2W 群 14.3%（7/49 例）、プラセボ群 22.0%（11/50 例）、プラセボ+52 週 CS 漸減群 25.5%（13/51 例）に認められ、主な事象は高血圧クリーゼ（QW 群 2 例）、側頭動脈炎（QW 群 1 例、プラセボ群 1 例、プラセボ+52 週 CS 漸減群 1 例）、胃腸炎（QW 群 1 例、プラセボ+52 週 CS 漸減群 2 例）、帯状疱疹（QW 群 1 例、プラセボ+52 週 CS 漸減群 2 例）であった。中止に至った有害事象は、QW 群 11.0%（11/100 例）、Q2W 群 10.2%（5/49 例）、プラセボ群 6.0%（3/50 例）に認められた。

副作用は、QW 群 52.0%（52/100 例）、Q2W 群 53.1%（26/49 例）、プラセボ群 42.0%（21/50 例）、プラセボ+52 週 CS 漸減群 35.3%（18/51 例）に認められた。

表9 いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	QW 群 (100 例)	Q2W 週群 (49 例)	プラセボ群 (50 例)	プラセボ+ 52 週 CS 漸減群 (51 例)
鼻咽頭炎	29 (29.0)	12 (24.5)	9 (18.0)	13 (25.5)
頭痛	27 (27.0)	10 (20.4)	16 (32.0)	12 (23.5)
末梢性浮腫	16 (16.0)	12 (24.5)	8 (16.0)	6 (11.8)
背部痛	14 (14.0)	7 (14.3)	7 (14.0)	10 (19.6)
関節痛	13 (13.0)	8 (16.3)	11 (22.0)	8 (15.7)
筋骨格痛	12 (12.0)	6 (12.2)	5 (10.0)	2 (3.9)
高血圧	12 (12.0)	6 (12.2)	4 (8.0)	4 (7.8)
下痢	12 (12.0)	3 (6.1)	8 (16.0)	5 (9.8)
上気道感染	10 (10.0)	6 (12.2)	5 (10.0)	7 (13.7)
尿路感染	10 (10.0)	4 (8.2)	2 (4.0)	4 (7.8)
筋肉痛	9 (9.0)	4 (8.2)	4 (8.0)	4 (7.8)
疲労	8 (8.0)	5 (10.2)	8 (16.0)	3 (5.9)
四肢痛	8 (8.0)	5 (10.2)	5 (10.0)	5 (9.8)
気管支炎	8 (8.0)	4 (8.2)	5 (10.0)	5 (9.8)
悪心	8 (8.0)	2 (4.1)	5 (10.0)	4 (7.8)
発疹	7 (7.0)	5 (10.2)	4 (8.0)	2 (3.9)
口腔咽頭痛	7 (7.0)	4 (8.2)	5 (10.0)	8 (15.7)
変形性関節症	7 (7.0)	2 (4.1)	3 (6.0)	4 (7.8)
転倒	7 (7.0)	2 (4.1)	2 (4.0)	2 (3.9)
膀胱炎	7 (7.0)	0	2 (4.0)	3 (5.9)
浮動性めまい	6 (6.0)	10 (20.4)	6 (12.0)	8 (15.7)
鼻炎	6 (6.0)	4 (8.2)	2 (4.0)	3 (5.9)
咳嗽	6 (6.0)	3 (6.1)	7 (14.0)	3 (5.9)
頸部痛	6 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	4 (7.8)
脱毛症	5 (5.0)	7 (14.3)	3 (6.0)	5 (9.8)
無力症	5 (5.0)	3 (6.1)	5 (10.0)	0
血腫	5 (5.0)	3 (6.1)	3 (6.0)	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.0)	2 (4.1)	2 (4.0)	0
帯状疱疹	5 (5.0)	2 (4.1)	0	2 (3.9)
白内障	5 (5.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	5 (9.8)
筋痙縮	4 (4.0)	6 (12.2)	6 (12.0)	4 (7.8)
口腔ヘルペス	4 (4.0)	5 (10.2)	3 (6.0)	2 (3.9)
錯感覚	4 (4.0)	2 (4.1)	5 (10.0)	4 (7.8)
不眠症	4 (4.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	4 (7.8)
結膜炎	4 (4.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	1 (2.0)
咽頭炎	4 (4.0)	0	1 (2.0)	3 (5.9)
胃腸炎	3 (3.0)	4 (8.2)	4 (8.0)	4 (7.8)
呼吸困難	3 (3.0)	4 (8.2)	1 (2.0)	3 (5.9)
副鼻腔炎	3 (3.0)	4 (8.2)	1 (2.0)	2 (3.9)
上腹部痛	3 (3.0)	3 (6.1)	3 (6.0)	4 (7.8)
うつ病	3 (3.0)	2 (4.1)	3 (6.0)	1 (2.0)
不安	3 (3.0)	1 (2.0)	6 (12.0)	1 (2.0)
鼻出血	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	0
そう痒症	2 (2.0)	4 (8.2)	1 (2.0)	1 (2.0)
高コレステロール血症	2 (2.0)	3 (6.1)	0	1 (2.0)
皮膚乾燥	2 (2.0)	3 (6.1)	0	0
動悸	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (8.0)	2 (3.9)
嘔吐	2 (2.0)	2 (4.1)	2 (4.0)	3 (5.9)
回転性めまい	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)
滑液包炎	1 (1.0)	4 (8.2)	2 (4.0)	1 (2.0)
寝汗	1 (1.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	1 (2.0)
眼乾燥	1 (1.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	1 (2.0)
睡眠障害	1 (1.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	1 (2.0)
非心臓性胸痛	1 (1.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (5.9)
労作性呼吸困難	1 (1.0)	0	3 (6.0)	1 (2.0)
斑状出血	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (5.9)
便秘	0	1 (2.0)	3 (6.0)	4 (7.8)
低カリウム血症	0	1 (2.0)	0	3 (5.9)
消化不良	0	0	4 (8.0)	1 (2.0)
振戦	0	0	3 (6.0)	3 (5.9)

例数 (%)

7.2 公表文献

7.2.1 高安動脈炎

PubMed(検索式:“tocilizumab”+“takayasu arteritis”)、Embase(検索式:“tocilizumab”+“aorta arch syndrome”)及び医学中央雑誌(検索式:“トシリズマブ”+“高安動脈炎”)にて検索された44報(PubMed)、168報(Embase)、33報(医中誌)のうち(2016年6月22日)、国内症例報告10報及び本薬による高安動脈炎治療に関連する総説4報が提出された。高安動脈炎患者への本薬投与に関する国内症例報告の概略は以下のとおりである。

	出典	対象患者、例数	用量・用法	有効性	安全性
1	脈管学 2015; 55: S97	ステロイド治療抵抗性の高安動脈炎患者9例 (症例報告)	8 mg/kg を4週間隔で1年以上投与(投与回数: 12~88回)	本薬を継続投与した9例で、臨床症状、血清中CRP、SAA、IL-6濃度、寛解維持に必要なステロイド剤投与量及び画像診断について良好な臨床的反応が認められた。急速にCRPとSAAは正常化し、平均プレドニゾロン投与量は17.2 mg/日から4.8 mg/日に減少した。血清IL-6は全例において本薬投与開始後に一過性に上昇した後に低下する傾向が認められ、4例において血清IL-6低下時期に画像上の肥厚血管の退縮が認められた。	記載なし
2	Int J Cardiol 2015; 187: 319-21	難治性の高安動脈炎患者1例 (症例報告)	8 mg/kg を4週間隔で26カ月間投与	本薬の単回投与によりCRPとSAAは正常化した。本薬投与中にプレドニゾロンを18.75 mg/日から3 mg/日に漸減し、再発の徴候は認められなかった。本薬の投与は20回で終了し、プレドニゾロンを5 mg/日に増量したが、本薬投与終了9週後、CRPとSAA上昇を伴う乾性咳嗽を発症した。プレドニゾロンを10 mg/日まで増量するも症状は改善しなかったため、本薬を投与再開したところ、1カ月以内に乾性咳嗽は消失し、CRPとSAAは再び正常化した。プレドニゾロンを5 mg/日に漸減、MTXを加療して再燃なく本薬投与を終了した。2年の追跡期間中に再燃の徴候は認められなかった。	記載なし
3	心臓 2014; 46: 1585-91	難治性の高安動脈炎患者1例 (症例報告)	8 mg/kg を4週間隔投与→8 mg/kg を2週間隔で6カ月投与→8 mg/kg を4~5週間隔で約1年投与	本薬8 mg/kg/4週で投与を開始し、一時的に症状改善が認められたが、メチルプレドニゾロン8 mg/日までの減量に伴い発熱、胸背部痛が再燃し、上行大動脈径の拡大傾向と、同部位の炎症が示唆された。メチルプレドニゾロン24 mg/日、MTX 12 mg/週の併用に加え、本薬8 mg/kg/2週で投与間隔を短縮して投与したところ、自覚症状、FDG-PET所見の改善を認めた。その後、メチルプレドニゾロン減量が可能となり、上行大動脈径は拡大なく経過した。本薬の2週間隔投与を6カ月間継続し、その後4~5週毎に投与間隔を延長し、投与継続中である。	感染症等は認められなかった。
4	第24回日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2014; 118	高安動脈炎患者2例(うち1例は小児) (症例報告)	不明	1例は、本薬投与後に、臨床症状、白血球数、CRP、ESR等の経過を目安にプレドニゾロン25 mg/日から8.5 mg/日まで減量できたが、投与開始2年後にFDG-PETによる両側総頸動脈に異常集積、造影CTによる右総頸動脈狭窄の増悪を認めた。 小児の1例は、本薬投与後に、臨床症状、白血球数、CRP、ESR等の経過を目安にプレドニゾロン15 mg/日まで減量できたが、6カ月後のFDG-PETでは上行~弓部大動脈、両側総頸動脈、左鎖骨下動脈に集積が残存し、造影CTで両側総頸動脈狭窄の増悪と範囲の拡大を認めた。	記載なし
5	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2014; 413	難治性の高安動脈炎4例 (症例報告)	不明	インフリキシマブ二次無効となった4例に本薬を投与し、3例で寛解を達成した。寛解による中止はなかった。また、ステロイドの減量効果を認めた。	副作用による中止はなかった。
6	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマ	抗TNF製剤治療抵抗性の高安動脈炎患者1例	投与量、期間不明→8 mg/kg の4週間隔投与	経口ステロイド剤、MTX、シクロホスファミド、タクロリムス等の単剤又は併用療法で再燃を繰り返していた症例に対し、本薬を単独で投与した。本薬開始時に壊疽性膿皮症を発症したため中止したが、再燃を機に、MTX	記載なし

	出典	対象患者、例数	用量・用法	有効性	安全性
	チシンボジウムプログラム・抄録集 2014; 713	(症例報告)		併用下で本薬 8 mg/kg を 4 週間隔で再度投与した。右腫皮下腫瘍を併発したが、抗生剤加療後も本薬投与を継続した。さらに、タクロリムスも併用し、ステロイド減量が行われ、再燃なく経過している。	
7	Int Heart J 2013; 54: 405-11	治療抵抗性の高安動脈炎患者 4 例 (症例報告)	8 mg/kg を 4 週間隔で 24~51 回投与	本薬投与により臨床症状、IL-6、CRP、SAA が速やかに正常化し、プレドニゾロンの平均値は 21.3 mg/日から 1.5 mg/日に低下した。本薬を複数回投与後、全例で sIL-6R が一時的に上昇したが、徐々に最初の値に戻った。うち 2 例には、血清中 IL-6 の減少とともに、動脈肥厚の減少が認められた。難治性の患者で本薬の有効性が認められた。	忍容性が認められた。新たな副作用は認められなかった。
8	第 23 回 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2013; 87	高安動脈炎患者 2 例 (小児) (症例報告)	不明	1 例は、本薬投与開始後、頸部血管雑音及び炎症反応の改善を認め、炎症マーカーの上昇なく経過している。他の 1 例は、本薬投与開始後、炎症反応の改善を認めた。炎症反応の再燃は認められていない。	記載なし
9	第 23 回 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2013; 87	治療抵抗性の高安動脈炎患者 6 例 (小児) (症例報告)	8 ~ 10 mg/kg を 2 週間隔で平均 24 カ月 (6 ~ 58 カ月) 投与	本薬投与開始後に、発熱、筋痛、頭痛、高血圧、腹痛等の症状が改善した。ESR は平均 36.1 mm/h (11~58 mm/h) から平均 3.2 mm/h (1~6 mm/h) に減少した。プレドニゾン使用量は、平均 24.3 mg/日 (11~45 mg/日) から本薬投与 24 カ月後には平均 5.7 mg/日 (5~6.5 mg/日) に減少した。血清中 IL-6 は本薬投与 2~3 カ月後に平均 166.7 pg/mL (20.7~548.1 pg/mL) とピーク値を認め、投与 6 カ月後には平均 33.3 pg/mL (7.1~54.8 pg/mL) に低下した。3 例で画像上血管の肥厚、狭窄の改善を認めた。	記載なし
10	Arthritis Rheum 2008; 58: 1197-200	治療抵抗性の高安動脈炎患者 1 例 (症例報告)	4 mg/kg を 1 週間隔で 6 回投与 → 4 mg/kg の 2 週間隔投与 → 本薬投与開始から 46 週後に 8 mg/kg の 3 週間隔投与に変更。45 カ月間以上投与。	本薬投与開始から 3 週間以内に CRP が完全に正常化し、投与 1 カ月後にはフィブリノゲン及び SAA が正常化した。頸部痛、胸痛、失神の発現はなくなった。再発はなかった。プレドニゾロンは 60 mg/日から本薬併用投与によって最終観察時には 7.5 mg/日に減量されていた。	ウイルス感染による腸炎以外に副作用なし。5 年を超える期間の間、抗本薬抗体は検出されなかった。

FDG-PET : ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography

7.2.2 巨細胞性動脈炎

PubMed (検索式: “tocilizumab”+“giant cell arteritis”)、Embase (検索式: “tocilizumab”+“giant cell arteritis”) 又は“temporal arteritis”) 及び医学中央雑誌 (検索式: “トシリズマブ”+“巨細胞性動脈炎”) にて検索された 47 報 (PubMed)、159 報 (Embase)、14 報 (医中誌) のうち (2016 年 6 月 22 日)、国内の症例報告 1 報が提出された。また、2017 年 3 月開催の第 18 回国際血管炎・ANCA 学会で報告された国内前向き研究に関する 1 報も提出された。国内の巨細胞性動脈炎患者への本薬投与に関する報告の概略は以下のとおりである。

	出典	対象患者、例数	用量・用法	有効性	安全性
1	第 610 回 日本内科学会関東地方会抄録集 2014; 31	2 型糖尿病及び腰椎圧迫骨折の合併のため経口ステロイド剤の減量を要する巨細胞性動脈炎患者 1 例 (症例報告)	不明	本薬投与後、プレドニゾン量を 40 mg/日から 10 mg/日まで減量し、寛解は維持された。末梢血好中球数減少が認められた後、本薬の投与再開はしなかったものの、再燃なく、プレドニゾロンの減量は継続された。	本薬投与約 3 週間後に末梢血好中球数が 500/μL 未満となり、顆粒球コロニー刺激因子製剤を投与した。
2	Rheumatology (Oxford) 2017; 56: 59	活動期の巨細胞性動脈炎患者 2 例 (前向き研究)	投与量不明 2 週間隔で 2 カ月間投与後、4 週間隔で 10 カ月間投与 本薬単独投与	本薬単独投与 12 週後には寛解導入し、52 週後には動脈壁の肥厚の消失が観察された。	臨床的に重要な有害事象の発現は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 高安動脈炎に対する有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（MRA632JP 試験）の成績に基づき、高安動脈炎患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

- 試験計画について

高安動脈炎は、血管の線維化等の不可逆的な転帰を辿ることがあるため、症状が寛解した患者を対象とした試験計画とした。また、12歳以上の平均体重は男女とも40kgを超えており、RA患者を対象とした国内臨床試験に参加した患者の体重等と大きな差異はないと推察されることから、同一用量による評価が可能な年齢として12歳以上の患者を対象とした。

高安動脈炎に対する本剤の治療目的は、第一選択薬である経口ステロイド剤の減量下での再発の防止であることから、規定に従って経口ステロイド剤を漸減しても寛解が維持された期間から本剤の有効性を評価する試験計画とし、高安動脈炎再発までの期間を主要評価項目とした。高安動脈炎再発の定義については、米国国立衛生研究所により提唱されている Kerr の定義（Ann Intern Med 1994; 120: 919-29）が最も汎用されていることから、当該定義を基本として、日常診療における再発の判定基準及び Indian Takayasu Clinical Activity Score 2010（Rheumatology 2013; 52: 1795-801）を参考に、表10のとおり設定した（各定義の詳細は「10. その他」の項参照）。

表 10 MRA632JP 試験における高安動脈炎の再発の定義

		項目						再発の定義
		客観的評価による全身症状	主観的評価による全身症状	炎症マーカーの上昇	血管病変	臓器病変を伴う虚血症状	画像評価	
主要評価項目	高安動脈炎の再発	○	○	○	○	○	×	2/5 項目以上の徴候・症状あり
副次評価項目	Kerr の定義による高安動脈炎の再発	○		○	○		○	2/4 項目以上の徴候・症状あり
	臨床症状のみによる高安動脈炎の再発	○	○	×	○	○	×	1/4 項目以上の徴候・症状あり

○：該当項目、×：非該当項目

- 再発までの期間について

MRA632JP 試験の主要評価項目である高安動脈炎の再発までの期間及び副次評価項目である他の定義を用いた高安動脈炎の再発までの期間は表5（7.1.1の項参照）及び表11のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と本剤群の対比較において統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。無再発率の本剤群とプラセボ群の群間差が計画時の推定⁹⁾を大きく下回った要因として、MRA632JP 試験では、無再発率の推定の際に参考とした公表文献（Autoimmun Rev 2013; 12: 1143-9、Int J Rheum Dis 2013; 16: 754-61）とは異なる以下の点等が考えられた。

- 被験者の症状に関わらず一定割合で経口ステロイド剤を減量する試験計画であった。
- 非特異的臨床症状（高血圧、頭痛、発熱及び体重減少等）が主症状とされる18歳未満の患者（Rheumatology 2010; 49: 1806-14、Int J Rheum Dis 2016; 19: 116-26）が、プラセボ群11.1%（2/18例）に比べて、本剤群22.2%（4/18例）と割合が高かった。

⁹⁾MRA632JP 試験の計画時には、24週後の高安動脈炎の無再発率を本剤群75%、プラセボ群25%と推定の上、両群間のハザード比を0.2075と設定し、目標例数及びイベント数等を設計した。

- 免疫抑制剤を併用禁止とした試験計画であった。

表 11 MRA632JP 試験における副次評価項目の高安動脈炎の再発までの期間 (ITT 集団)

	本剤群 (18 例)	プラセボ群 (18 例)
Kerr の定義による再発までの期間の中央値 (週) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	NE [12.1, NE]	12.1 [10.7, 16.0]
ハザード比 [95.41%信頼区間] ^{c)}	0.41 [0.15, 1.10]	
臨床症状のみによる再発までの期間の中央値 (週) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	16.0 [8.1, NE]	12.0 [8.3, 16.0]
ハザード比 [95.41%信頼区間] ^{c)}	0.70 [0.29, 1.70]	

a) Kaplan-Meier法

b) 二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法

c) 年齢カテゴリ (18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上) を層としたCox比例ハザードモデル

- 高安動脈炎の再発を定義した各大項目の再発までの期間について

MRA632JP 試験の再発を定義した各大項目の再発までの期間は表 12 のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較し各項目の再発リスクが低い傾向が認められた。

表 12 MRA632JP 試験における再発を定義した各大項目の再発までの期間 (ITT 集団)

項目	本剤群	プラセボ群	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}
	再発までの期間 ^{a)} (再発被験者数)		
客観的評価による全身症状	NE (2/18)	NE (5/18)	0.27 [0.05, 1.45]
主観的評価による全身症状	NE (7/18)	89.0 (9/18)	0.51 [0.18, 1.45]
炎症マーカーの上昇	NE (1/18)	NE (4/18)	0.17 [0.02, 1.55]
血管病変	162.0 (9/18)	85.0 (10/18)	0.54 [0.21, 1.39]
臓器病変を伴う虚血症状	NE (2/18)	NE (2/18)	0.97 [0.13, 6.98]
画像評価	NE (4/18)	NE (3/18)	0.69 [0.13, 3.55]

中央値 (日)

a) Kaplan-Meier法

b) 年齢カテゴリ (18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上) を層としたCox比例ハザードモデル

- 再発率について

二重盲検期における高安動脈炎の再発率は、本剤群 44.4% (8/18 例、101.1 例/100 人・年)、プラセボ群 66.7% (12/18 例、203.1 例/100 人・年) であり、総曝露期間で調整した 100 人・年あたりでは、本剤群の再発率はプラセボ群の約半分であった。また、非盲検期の再発率は 22.2% (8/36 例、23.6 例/100 人・年) であった。

- 経口ステロイド剤の減量効果について

MRA632JP 試験の二重盲検期における再発時又は最終観察時の経口ステロイド剤投与量は本剤群で低い傾向が認められ、再発時又は最終観察時の経口ステロイド剤の投与量が 10 mg/日以下の被験者割合は本剤群で高い傾向が認められた (表 13)。また、本剤投与開始以降に経口ステロイド剤の投与量が 10 mg/日以下かつ登録直前の再発時の経口ステロイド剤投与量未満 (以下、ステロイド減量目標値) を一回でも達成した被験者割合は 83.3% (30/36 例) であり、うち 25 例は再発又は再発の徴候に伴う経口ステロイド剤の増量がなかった。25 例のステロイド減量目標値達成後の維持期間 (中央値 [最小値, 最大値]) は 379 [84, 630] 日であった。

表 13 MRA632JP 試験の二重盲検期における再発時又は最終観察時の経口ステロイド剤投与量及び 10 mg/日以下の被験者数 (プレドニゾン換算、ITT 集団)

	本剤群 (18 例)	プラセボ群 (18 例)
ベースライン時の経口ステロイド剤投与量の中央値 [最小値, 最大値] (mg/日)	26.5 [20.0, 100.0]	30.0 [20.0, 45.0]
再発時又は最終観察時の経口ステロイド剤投与量の中央値 [最小値, 最大値] (mg/日)	9.1 [4.0, 32.0]	11.9 [4.0, 20.0]
再発時又は最終観察時の経口ステロイド剤の投与量が 10 mg/日以下の被験者数 (%)	11 (61.1)	7 (38.9)

以上、高安動脈炎患者に対する本剤投与により認められた高安動脈炎の再発抑制効果及び経口ステロイド剤の減量効果を踏まえれば、本剤は高安動脈炎に対して臨床的意義のある有効性を有すると考える。

機構は、以下のように判断した。

MRA632JP 試験の主要評価項目である再発までの期間において、プラセボ群に対する本剤群の優越性は検証されなかったが、これは計画時に無再発率の本剤群とプラセボ群の群間差を過大に設定したことが原因であった可能性があるとの申請者の説明について一定の理解は可能である。MRA632JP 試験成績から本剤の有効性が確認されたと結論付けることには限界があるが、主要評価項目である高安動脈炎の再発までの期間は本剤群がプラセボ群より延長する傾向が示された。また、副次評価項目である再発率、再発を定義した複数の評価項目、経口ステロイド剤の減量効果等においても、本剤群がプラセボ群より効果が高い傾向が認められており、これらのプラセボ群と本剤群との差には、一定の臨床的意義はあると考えられること等を踏まえると、高安動脈炎に対する本剤の有効性は期待できる。

なお、国内外の臨床試験において小児の検討例数は限られており、特に 12 歳未満の小児では本剤の投与経験がないことから、製造販売後調査等において、小児に対する有効性等を検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.2 巨細胞性動脈炎に対する有効性について

申請者は、巨細胞性動脈炎患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

- 試験計画について

以下のとおり、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の病態の類似性等を踏まえ、高安動脈炎を対象とした国内試験（MRA632JP 試験）に加えて、巨細胞性動脈炎患者を対象とした海外試験（WA28119 試験）の成績に基づき、国内の巨細胞性動脈炎患者に対する本剤の有効性を検討することとした。

- 血管炎の国際分類である Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides（2012 年改訂）において、血管炎の分類の一つである大型血管炎には、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎という二つの亜型が含まれ、両疾患は病理組織学的所見からの鑑別は困難であるため、同一範疇の疾患との考え方が複数報告されている（Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11、Ann Rheum Dis 2012; 71: 1329-34、感染・炎症・免疫 2012; 42: 265-7 等）。
- 巨細胞性動脈炎は、国内での罹患患者数は約 690 名と推定されており、本剤の適応対象となる経口ステロイド剤で効果不十分な患者数は更に限られると考えられた。
- 巨細胞性動脈炎の病態、臨床所見、診断基準、治療体系等について国内外で差異はないと考えられる。
- 民族間で本剤の薬物動態及び IL-6 シグナル伝達の阻害作用に差異は認められていない（6.R.1 の項参照）。

巨細胞性動脈炎の新規発症患者と再発患者では、本剤投与時に同様の有効性が認められるものと想定した試験計画とし、巨細胞性動脈炎の現在の標準的治療を踏まえ、スクリーニング期間中に経口ステロイド剤による治療が開始され、無作為化後 12 週以内に寛解を目指す計画とされた。

高安動脈炎と同様に、巨細胞性動脈炎に対する本剤の治療目的は第一選択薬である経口ステロイド剤の減量下での再発の防止であることから、経口ステロイド剤を規定に従って漸減しても寛解を維持して

いる被験者の割合から本剤の有効性を評価する試験計画とし、52 週後の寛解維持割合を主要評価項目とした。

• 52 週後の寛解維持割合について

WA28119 試験の主要評価項目である 52 週後の寛解維持割合は表 8 (7.1.2 の項参照) のとおり、プラセボに対する本剤 162 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。また、副次的な評価であるプラセボ+52 週 CS 漸減群と QW 群及び Q2W 群との対比較において、52 週後の寛解維持割合は QW 群及び Q2W 群でプラセボ+52 週 CS 漸減群よりも高い傾向が認められた。主要評価項目では、再発がなく、CRP が正常化 (1 mg/dL 未満) した状態を寛解と定義したが、本剤の薬力学的効果による影響を考慮し、CRP を含めず、巨細胞性動脈炎の症状や徴候のみで寛解を定義した 52 週後の寛解維持割合も同様の結果であった (表 14)。

表 14 臨床症状及び徴候のみで寛解を定義した場合の 52 週後の寛解維持割合 (ITT, NRI)

	QW 群	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ+52 週 CS 漸減群
寛解維持割合	59.0 (59/100)	55.1 (27/49)	20.0 (10/50)	33.3 (17/51)
プラセボ群との群間差 [99.5%信頼区間] ^{a)}	39.0 [14.8, 63.2]	35.1 [7.8, 62.4]		
プラセボ+52 週 CS 漸減群との群間差 [99.5%信頼区間] ^{a)}	25.7 [2.6, 48.8]	21.8 [-5.5, 49.0]		

% (例数)

a) ベースライン時のプレドニゾンの用量 (30 mg/日以下、30 mg/日超) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

• 再発までの期間及び経口ステロイド剤の累積投与量について

副次評価項目である巨細胞性動脈炎の再発までの期間は表 15、Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、QW 群及び Q2W 群ではプラセボ群と比較して長い傾向が認められた。また、経口ステロイド剤の累積投与量¹⁰⁾の中央値 [95%信頼区間] は、QW 群は 1,862 [1,582, 1,942] mg、Q2W 群は 1,862 [1,568, 2,240] mg であったのに対して、プラセボ群は 3,296 [2,730, 4,024] mg、プラセボ+52 週 CS 漸減群は 3,818 [2,818, 4,426] mg となり、プラセボ群と比較して、QW 群及び Q2W 群の累積投与量が少ない傾向を示した。

表 15 巨細胞性動脈炎の再発までの期間 (ITT, NRI)

	QW 群 (100 例)	Q2W 群 (49 例)	プラセボ群 (50 例)	プラセボ+52 週 CS 漸減群 (51 例)
再発までの期間の中央値 (日) [99%信頼区間] ^{a)}	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	165.0 [120.0, 260.0]	295.0 [168.0, NE]
プラセボ群に対するハザード比 [99%信頼区間] ^{b)}	0.23 [0.11, 0.46]	0.28 [0.12, 0.66]		
プラセボ+52 週 CS 漸減群に対するハザード比 [99%信頼区間] ^{b)}	0.39 [0.18, 0.82]	0.48 [0.20, 1.16]		

寛解に至らなかった被験者は Day 1 で打ち切りとした。

52 週後までに試験を中止した被験者は中止時で打ち切りとした。

a) Kaplan-Meier 法

b) ベースライン時のプレドニゾンの用量 (30 mg/日以下、30 mg/日超) を層とした Cox 比例ハザードモデル

¹⁰⁾ 経口ステロイド剤に対する盲検を解除した後のプレドニゾン、使用した市販の経口ステロイド剤をすべてまとめて算出した。

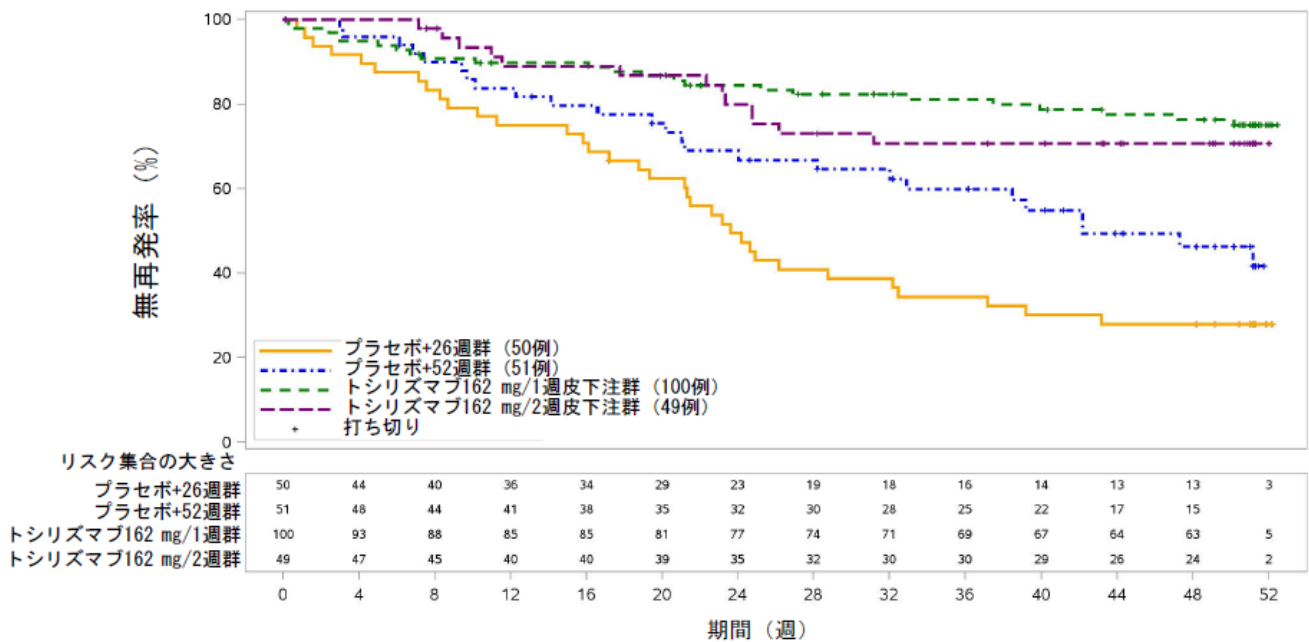


図2 初回の巨細胞性動脈炎の再発をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

機構は、以下のように判断した。

WA28119 試験において、主要評価項目である 52 週後の寛解維持割合について、プラセボに対する本剤 162 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証されたこと、副次評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤 162 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与で効果が高い傾向が認められていることから、巨細胞性動脈炎に対する本剤の有効性は示されている。国内の巨細胞性動脈炎患者に本剤を投与したときの成績は得られていないが、病態が類似する高安動脈炎を対象とした国内試験において本剤の有効性を示唆する成績が得られていることも考慮し、国内の巨細胞性動脈炎患者に対しても本剤の有効性は期待できる。なお、国内での巨細胞性動脈炎患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の製造販売後調査において、国内の巨細胞性動脈炎患者に対する本剤の有効性等についても検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

高安動脈炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MRA632JP 試験)、RA 患者を対象とした国内臨床試験 (MRA231JP 試験¹¹⁾、MRA229JP 試験¹²⁾、巨細胞性動脈炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (WA28119 試験) 及び RA 患者を対象とした海外試験 (WA22762 試験¹³⁾、NA25220 試験¹⁴⁾ の二重盲検期における有害事象の発現状況は表 16 及び表 17 のとおりであり、試験間で患者背景、併用薬等が異なるため直接

¹¹⁾ 本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な RA 患者を対象とし、本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性を検討した、本剤 162 mg の 2 週間隔投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験。

¹²⁾ DMARDs 又は生物製剤で効果不十分な RA 患者を対象とし、本剤 162 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性を検討した、点滴静注用製剤 8 mg/kg の 4 週間隔投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験。

¹³⁾ DMARDs 又は抗 TNF 製剤で効果不十分な RA 患者を対象とし、本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性を検討した、点滴静注用製剤 8 mg/kg の 4 週間隔投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験。

¹⁴⁾ DMARDs 又は抗 TNF 製剤で効果不十分な RA 患者を対象とし、本剤 162 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性を検討した、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

比較には限界があるが、高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者において、RA 患者における安全性プロファイルと比較して新たな懸念は示唆されなかった。

以上より、高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎については、現在実施されている既承認の効能・効果と同様の安全対策を引き続き継続することにより、リスクの管理は可能と考える。

表 16 高安動脈炎患者及び RA 患者における有害事象の発現状況の比較（国内臨床試験の二重盲検期、安全性解析対象集団）

	高安動脈炎患者		RA 患者			
	MRA632JP 試験		MRA231JP 試験		MRA229JP 試験	
	本剤群 (18 例)	プラセボ群 (18 例)	1 週間隔投与群 (21 例)	2 週間隔投与群 (21 例)	2 週間隔投与群 (173 例)	点滴静注用 製剤投与群 (173 例)
総曝露期間 (人・年)	7.9	5.9	4.53	4.23	77.43	77.29
有害事象の概略						
全有害事象	14 (77.8) 177.22	11 (61.1) 186.44	15 (71.4) 331.13	14 (66.7) 330.97	154 (89.0) 198.89	157 (90.8) 203.13
重篤な有害事象	1 (5.6) 12.66	2 (11.1) 33.90	1 (4.8) 22.07	1 (4.8) 23.66	13 (7.5) 16.79	10 (5.8) 12.94
死亡	0	0	1 (4.8) 22.07	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	1 (4.8) 22.07	1 (4.8) 23.66	3 (1.7) 3.87	9 (5.2) 11.64
副作用	5 (27.8) 63.29	3 (16.7) 50.85	10 (47.6) 220.75	11 (52.4) 260.05	144 (83.2) 185.97	149 (86.1) 192.78
注目すべき有害事象						
感染症	9 (50.0) 113.92	6 (33.3) 101.69	6 (28.6) 132.42	7 (33.3) 165.59	72 (41.6) 92.99	78 (45.1) 100.92
重篤な感染症	0	0	1 (4.8) 22.07	0	2 (1.2) 2.58	5 (2.9) 6.47
出血	2 (11.1) 25.32	3 (16.7) 50.85	1 (4.8) 22.07	1 (4.8) 23.66	0	0
消化管穿孔及び関連疾患	0	0	0	0	0	1 (0.6) 1.29
悪性腫瘍	0	0	0	1 (4.8) 23.66	0 ^{c)}	0
アナフィラキシー	0	0	0	0	0	1 (0.6) 1.29
投与時全身反応	0	0	1 (4.8) 22.07	1 (4.8) 23.66	6 (3.5) 7.75	12 (6.9) 15.53
投与部位反応	0	0	0	0	21 (12.1) 27.12	9 (5.2) 11.64
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
好中球数減少 ^{a)}	0	0	0	0	5 (2.9) 6.46	5 (2.9) 6.47
血小板数減少 ^{b)}	0	0	0	0	1 (0.6) 1.29	0
肝臓疾患	0	0	0	0	1 (0.6) 1.29	3 (1.7) 3.88
脳卒中	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞／急性冠症候群	0	0	0	0	0	0
脱髄疾患	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) CTCAE グレード 3 以上、b) CTCAE グレード 2 以上、c) 良性であった新生物 1 件は除外

CTCAE：Common toxicity criteria for adverse events (ver.4 [MRA632JP 試験、MRA231JP 試験]、ver.3 [MRA229JP 試験])

表 17 巨細胞性動脈炎患者及び RA 患者における有害事象の発現状況の比較（海外臨床試験の二重盲検期、安全性解析対象集団）

	巨細胞性動脈炎患者				RA 患者			
	WA28119 試験				WA22762 試験		NA25220 試験	
	QW 群 (100 例)	Q2W 群 (49 例)	プラセボ群 (50 例)	プラセボ + 52 週 CS 漸減群 (51 例)	1 週間隔 投与群 (631 例)	点滴静注用 製剤投与群 (631 例)	2 週間隔 投与群 (437 例)	プラセボ群 (218 例)
総曝露期間 (人・年)	92.89	45.57	47.44	48.06	289.82	288.39	182.68	81.8
有害事象の概略								
全有害事象	98 (98.0) 105.50	47 (95.9) 103.14	48 (96.0) 101.18	47 (92.2) 97.79	481 (76.2) 165.97	486 (77.0) 168.52	274 (62.7) 149.99	126 (57.8) 154.03
重篤な有害事象	15 (15.0) 16.15	7 (14.3) 15.36	11 (22.0) 23.19	13 (25.5) 27.05	29 (4.6) 10.01	33 (5.2) 11.44	20 (4.6) 10.95	8 (3.7) 9.78
死亡	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.35	3 (0.7) 1.64	0
中止に至った有害事象	11 (11.0) 11.84	5 (10.2) 10.97	3 (6.0) 6.32	0	30 (4.8) 10.35	41 (6.5) 14.22	9 (2.1) 4.93	3 (1.4) 3.67
副作用	52 (52.0) 55.98	26 (53.1) 57.06	21 (42.0) 44.27	18 (35.3) 37.45	305 (48.3) 105.24	277 (43.9) 96.05	145 (33.2) 79.37	47 (21.6) 57.46
注目すべき有害事象								
感染症	75 (75.0) 80.74	36 (73.5) 79.00	38 (76.0) 80.10	33 (64.7) 68.66	227 (36.0) 78.32	247 (39.1) 85.65	131 (30.0) 71.71	61 (28.0) 74.57
重篤な感染症	7 (7.0) 7.54	2 (4.1) 4.39	2 (4.0) 4.22	6 (11.8) 12.48	9 (1.4) 3.11	9 (1.4) 3.12	9 (2.1) 4.93	4 (1.8) 4.89
重篤な出血	0	0	0	0	1 (0.2) 0.35	4 (0.6) 1.39	1 (0.2) 0.55	0
重篤な消化管穿孔及び関連疾患	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍	1 (1.0) 1.08	0	1 (2.0) 2.11	1 (2.0) 2.08	4 (0.6) 1.38	2 (0.3) 0.69	3 (0.7) 1.64	0
アナフィラキシー	0	0	0	0	0	0	0	0
投与時全身反応	11 (11.0) 11.84	6 (12.2) 13.17	6 (12.0) 12.65	3 (5.9) 6.24	44 (7.0) 15.18	73 (11.6) 25.31	19 (4.3) 10.40	8 (3.7) 9.78
投与部位反応	6 (6.0) 6.46	7 (14.3) 15.36	5 (10.0) 10.54	1 (2.0) 2.08	64 (10.1) 22.08	15 (2.4) 5.20	31 (7.1) 16.97	9 (4.1) 11.00
間質性肺疾患	1 (1.0) 1.08	0	1 (2.0) 2.11	0	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.55	0
好中球数減少 ^{a)}	4 (4.0) 4.31	2 (4.1) 4.39	0	0	18 (2.9) 6.21	20 (3.2) 6.94	16 (3.7) 8.76	0
血小板数減少 ^{b)}	0	0	0	0	1 (0.2) 0.35	3 (0.5) 1.04	2 (0.4) 1.09	0
重篤な肝臓疾患	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.35	0	0
重篤な脳卒中	0	1 (2.0) 2.19	0	1 (2.0) 2.08	0	4 (0.6) 1.39	0	0
重篤な心筋梗塞／急性冠症候群	0	0	0	0	1 (0.2) 0.35	0	0	1 (0.5) 1.22
重篤な脱髄疾患	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) CTCAE グレード 3 以上、b) CTCAE グレード 2 以上

CTCAE：Common toxicity criteria for adverse events (ver.4 [WA28119 試験、WA22762 試験]、ver.3 [NA25220 試験])

機構は、以下のように判断した。

今回提出された資料における検討例数は限られているものの、現時点で高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者において、RA 患者での安全性プロファイルと比較して新たな懸念は明確には認められておらず、既承認の疾患と同様の安全対策が必要である。また、本剤は、感染症等の発現リスク増が考えられる中～高用量の経口ステロイド剤との併用が想定されることも踏まえ、本剤に関する知識及び高安動脈炎又は巨細胞性動脈炎の治療経験を有する医師のもとで使用する旨の注意喚起を行う必要がある。

さらに、以下の点等を踏まえ、重篤な感染症をはじめとする本剤の安全性について、製造販売後調査の中で更に検討する必要がある。

- ・ 巨細胞性動脈炎患者における重篤な感染症の発現率は RA 患者と比較し高い傾向にある（表 17）。

- ・ WA28119 試験の QW 群における重篤な感染症の発現率が、経口ステロイド剤の漸減規定が同一であるプラセボ群及び Q2W 群よりも高い傾向が認められている。
- ・ 併用薬として感染症リスクのある経口ステロイド剤が既承認の疾患と比較して高い割合で使用されることが想定される。
- ・ 高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者における国内検討症例は限られている。

また、12 歳未満の小児では本剤の投与経験がないことから、12 歳未満の小児における安全性等は確立していない旨を添付文書等で注意喚起するとともに、製造販売後調査等において、小児に対する安全性を確認する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

高安動脈炎又は巨細胞性動脈炎の基本的治療方針は、初発時又は再発時に高用量の経口ステロイド剤により寛解導入し、長期間の経口ステロイド剤投与における安全性上の問題（重篤な感染症リスクの上昇、骨粗鬆症の進行〔高齢者〕、低身長〔小児〕等）から、疾患活動性を評価しながら経口ステロイド剤投与量を漸減する。経口ステロイド剤に抵抗性を示す患者等に対しては、免疫抑制剤や MTX を含む DMARDs、RA 等に使用されている生物製剤の併用投与が試みられている（国内診療ガイドライン、Ann Rheum Dis 2009; 68: 318-323）。

WA28119 試験でプラセボ+52 週 CS 漸減群の有効性と比較して、経口ステロイド剤をより短期（26 週）に漸減した QW 群及び Q2W 群の有効性が上回る傾向が認められている。また、MRA632JP 試験の非盲検期間において経口ステロイド剤の離脱に至った被験者が認められ、WA28119 試験では 26 週間の経口ステロイド剤の漸減投与以降、症状の寛解が維持されている被験者においては経口ステロイド剤から離脱した状況下で本剤の有効性が示されている。

さらに、高安動脈炎患者に対して本薬をステロイド剤や免疫抑制剤を併用せず単独で用いた結果、高安動脈炎の寛解導入が可能であったとの報告（第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2016; 4: 331）もある。

以上より、本剤は免疫抑制剤や MTX を含む DMARDs、RA 等に使用されている生物製剤と同様の位置付けで使用されると想定され、経口ステロイド剤に抵抗性を示す患者、小児等の経口ステロイド剤の早期減量が好ましい患者や、副作用等の理由から経口ステロイド剤が使用できない患者に対しての使用が想定される。

機構は、以下のように判断した。

提出された資料等を踏まえると、本剤は、高安動脈炎又は巨細胞性動脈炎の標準治療薬である経口ステロイド剤治療に抵抗性の患者又は安全性の理由から経口ステロイド剤の早期減量が必要な患者等に対し、上乘せされるものとする。また、臨床試験における本剤と他の治療薬との併用に関する情報は限られていることから、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおり整備するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意において、以下の旨注意喚起することが必要と判断した。

<効能・効果>

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

（下線部追加）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 関節リウマチでは、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。
- ・ 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎では、原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。

（下線部追加）

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎においては、大動脈又は眼動脈等の炎症により重篤かつ不可逆的な障害を起こすため、持続的かつ確実に炎症を抑制することが重要であり、高安動脈炎患者を対象とした MRA632JP 試験では、IL-6 受容体を介するシグナルを十分阻害すると推測できる用法・用量として本剤 162 mg の 1 週間隔投与を設定した。MRA632JP 試験において、本剤 162 mg の 1 週間隔投与群の有効性成績はプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、WA28119 試験では、主要評価項目である 52 週後の寛解維持割合は QW 群で 56.0%（56/100 例）、Q2W 群で 53.1%（26/49 例）であり、また再発までの期間等の副次評価項目においても、Q2W 群と比較して QW 群で効果が高い傾向が示唆された（7.R.1.2 の項参照）。

以上を踏まえ、本剤の高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎に対する用法・用量として、「通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 1 週間隔で皮下注射する。」と設定することが適切と考えた。

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、本剤の高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の用法・用量を申請のとおり、162 mg の 1 週間隔投与と設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、国内の巨細胞性動脈炎患者及び小児患者に対する本剤の有効性、並びに製造販売後の使用実態下での高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対する本剤

の安全性に関して、重篤な感染症等の有害事象の発現状況を製造販売後調査で更に検討する必要があると判断した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。本品目は、既存治療で効果不十分な高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。製造販売後調査において、使用実態下での本剤の安全性について更に検討する必要がある。

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

10. その他

国内第Ⅲ相試験（MRA632JP 試験）及び海外第Ⅲ相試験（WA28119 試験）における評価項目の判定基準の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
MRA632JP 試験	
高安動脈炎の再発を定義する要素	<ol style="list-style-type: none"> ① 客観的評価による全身症状：38.0℃以上の発熱、4週間以内に2kgを超える体重減少、2関節以上の関節症状（関節の自発痛、腫脹、圧痛）を有する関節炎のいずれかを認める。 ② 主観的評価による全身症状：倦怠感、筋肉痛、頭痛、めまいのいずれかについて、CTCAEグレードの上昇を認める。 ③ 炎症マーカーの上昇：CRP\geq1.0 mg/dL 及び ESR\geq30 mm/h、SAA\geq20 μg/mL 及び ESR\geq30 mm/h、白血球数\geq10,000/μL かつベースラインからの1.3倍以上の上昇、のいずれかを認める。 ④ 血管病変：腎血管性高血圧、新たな血管雑音、新たな脈拍の消失、新たな血圧の左右差、頸動脈の圧痛又は自発痛、胸部及び背部の自発痛、大動脈弁閉鎖不全症のいずれかを認める。 ⑤ 臓器病変を伴う虚血症状：腹痛、脳卒中、癩癩発作、失神、間欠性跛行、虚血性心痛、心筋梗塞のいずれかについて CTCAE グレードの上昇を認める。 ⑥ 画像評価：画像評価において、ベースラインからの悪化を認める。
高安動脈炎の再発	「高安動脈炎の再発を定義する要素」の①～⑤の5項目のうち、2項目以上で再発の徴候ありと判定される場合。ただし、④で心不全症状を伴う重度の大動脈弁閉鎖不全症が認められる場合又は⑤でグレード2以上（心筋梗塞はグレード3以上）の上昇が認められる場合は、他の項目を満たさない場合でも高安動脈炎の再発と判定する。
高安動脈炎の寛解	「高安動脈炎の再発を定義する要素」の①～⑤の全ての症状・徴候が認められない場合。
Kerr の定義による高安動脈炎の再発	「高安動脈炎の再発を定義する要素」の①又は②、③、④又は⑤、⑥の4項目のうち、2項目以上で再発の徴候ありと判定される場合。ただし、④で心不全症状を伴う重度の大動脈弁閉鎖不全症が認められる場合又は⑤で1項目でもグレード2以上（心筋梗塞はグレード3以上）の症状が認められる場合は、他の項目を満たさない場合でも高安動脈炎の再発と判定する。
臨床症状のみによる高安動脈炎の再発	「高安動脈炎の再発を定義する要素」の①、②、④、⑤の4項目のうち、1項目でも再発の徴候ありと判定される場合。
WA28119 試験	
巨細胞性動脈炎の再発	<p>以下の巨細胞性動脈炎の徴候・症状の再発又は巨細胞性動脈炎による ESR\geq30 mm/h と医師が判断する場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 熱（38℃又は100.4°F以上） ・ PMR の症状（肩若しくは腰帯の朝のこわばり又は痛み） ・ 限局的な頭痛、側頭動脈痛、頭皮の圧痛 ・ 動脈炎性前方虚血性視神経症による急性又は亜急性の失明、一過性の視界不良（一般的に単眼又は一度に少なくとも一方の眼に影響し、潜在的に両眼に影響する）のような視覚に関する症状や徴候 ・ 顎や口の痛み ・ 新規又は悪化した四肢の間欠性跛行 ・ 巨細胞性動脈炎又は PMR の再発と一致して医師によって判断されるその他の特徴
巨細胞性動脈炎の寛解	前項で定義した巨細胞性動脈炎の再発を認めず、CRP $<$ 1.0 mg/dL の場合。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 10 日

申請品目

[販売名]	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[一般名]	トシリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 11 月 30 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載したアクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター (以下、「本剤」) の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した製造販売後の安全対策に関する機構の判断は、専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤に関する十分な知識と高安動脈炎又は巨細胞性動脈炎治療の経験を有する医師のもとで使用すること等の既承認の疾患と同様の安全対策が必要である。
- 検討例数が限られていることから、製造販売後調査において情報を蓄積し、得られた結果を臨床現場に情報提供することが重要である。また、小児患者に対する臨床成績が特に限られていることから、製造販売後調査で情報収集し、適切な用法・用量等についても引き続き検討することが適切と考える。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの小児患者に関する意見等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) に、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後調査の実施を申請者に指示した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・腸管穿孔 ・アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む） ・好中球減少・白血球減少・無顆粒球症 ・血小板減少 ・間質性肺炎 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能異常 ・悪性腫瘍 ・脱髄関連疾患 ・Immunogenicity（免疫原性） ・心障害・心不全 ・胸膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における関節リウマチ患者に対する有効性 ・使用実態下における高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対する有効性 		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者を対象とした使用成績調査 ・高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療関係者への情報提供 ・患者への情報提供 ・自己投与に関する情報提供

a) 本申請に係る効能・効果の承認取得後にMRA632JP試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて、各試験実施医療機関で通常診療として本剤が使用可能となるまで実施。

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 20 のとおり、高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者を対象に、観察期間を 52 週間、各疾患 120 例を目標例数とする使用成績調査を実施し、重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む）、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症、血小板減少、間質性肺炎、肝機能異常、悪性腫瘍、心障害・心不全、B型肝炎ウイルスの再活性化及び脂質関連検査値異常を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、臨床試験での検討例数が限られている小児について 5 例程度を目標として症例収集に努め、安全性及び有効性について更に検討する。

表 20 高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者を対象とした使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者
観察期間	52 週間
予定症例数	高安動脈炎患者 120 例（安全性解析対象として 100 例） うち、15 歳未満の小児 5 例程度 巨細胞性動脈炎患者 120 例（安全性解析対象として 100 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目：重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む）、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症、血小板減少、間質性肺炎、肝機能異常、悪性腫瘍、心障害・心不全、B型肝炎ウイルスの再活性化、脂質関連検査値異常 ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、前治療歴、合併症等） ・本剤の投与状況（投与間隔等） ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- ~~大型血管炎（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎）~~

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

- 関節リウマチ
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。なお、効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮できる。
- ~~大型血管炎（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎）~~

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

（申請時より下線部追加¹⁵⁾、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

¹⁵⁾ 点線部は、平成29年6月26日付け製造販売承認事項一部変更承認された。