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））
［大型血管炎］

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　大型血管炎の定義と疫学 3
1.5.3　大型血管炎の治療の現状 4
1.5.4　大型血管炎おける本剤の開発の経緯 4
1.5.4.1　トシリズマブによる大型血管炎治療の科学的背景 4
1.5.4.2　非臨床開発の経緯 5
1.5.4.3　臨床開発の経緯 5
1.5.4.3.1　海外における臨床開発・承認申請状況 5
1.5.4.3.2　国内における臨床開発の経緯 5
1.5.4.3.3　開発の経緯図 6
1.5.5　申請製剤，申請効能以外の開発の概略 8
1.5.6　参考文献 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（遺伝子組換え）（以降，トシリズマブ）は，可溶性及び膜結合性インターロイキン6レセプター（以降，IL-6R）を標的とする，免疫グロブリン G1サブクラスの組換えヒト化抗ヒト IL-6R モノクローナル抗体である。

トシリズマブは，IL-6の生物活性を阻害することにより IL-6が関与する関節リウマチ（以降，RA），キャッスルマン病，全身型若年性特発性関節炎（以降，sJIA），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以降，pJIA）に対して有効であることが示されてきた。

国内ではトシリズマブは点滴静注用製剤として2005年4月11日に効能・効果：「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性蛋白高値，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。」で製造販売承認を取得した。その後，「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」の効能・効果について，2008年4月16日に承認を取得し，いずれも再審査期間が終了している。トシリズマブの皮下注製剤（以降，本剤又は MRA-SC）については，「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）」の効能・効果について，2013年3月25日に製造販売承認を取得し，現在再審査期間中である。また，本剤を2週間隔で投与するも効果不十分な RA 患者を対象として，1週間隔投与を検証する第 III 相試験（MRA231JP 試験）を実施し，「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」とする承認事項一部変更承認申請を2016年8月25日に行い，2017年6月26日に承認された。

欧州連合（以降，EU）及び米国を含む海外においても点滴静注用製剤が RA，sJIA 及び pJIA に対して，また，本剤が RA に対して承認されている。

1.5.2 大型血管炎の定義と疫学

血管炎（脈管炎）は，全身性又は局所性の血管の炎症をいう。炎症部位では，様々な程度の細胞浸潤，壊死，又は血管壁の一層若しくは複数層内の瘢痕化が生じる。血管壁のいずれの部分の炎症も線維化や内膜肥厚で消退する傾向がある。内膜肥厚又は二次性の凝血塊形成は動脈内腔を狭小化することがあり，組織の虚血又は壊死につながる[1)]。

血管炎の国際的な分類は，2012年に改訂された Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides 2012[2)]として発表された。そのカテゴリの一つである大型血管炎は，高安動脈炎と巨細胞性動脈炎という二つの亜型からなる。高安動脈炎は1908年に日本の高安右人により最初の科学的な報告がなされた。他方，巨細胞性動脈炎は，当初1890年に Hutchinson らが側頭動脈炎の症例を報告し[3)]，側頭動脈炎という呼称が用いられていたが，病理組織学上，巨細胞を認めることから巨細胞性動脈炎の名称が提唱され[4)]，概念が確立された[5)]。近年，両疾患の類似性が議論され，未だ結論は得られていないものの両疾患は同じ疾患の範囲にある（“A spectrum within the same disease”）との仮説が提唱されている[5),6)]。

病理組織学的には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の区別は困難であるとされ[5),7)]，両疾患ともに全層性の炎症性細胞浸潤を伴い[8)]，その結果，巨細胞を伴う肉芽腫を形成し，内膜の増殖，血管壁の肥厚及び血管の狭窄を起こすのみならず，動脈瘤の形成，平滑筋細胞や弾性繊維の破壊を引き起こす。病変部位は，連続性なく病変部位と健常な部位が交互に存在する特徴的な“skip lesion”を呈する[5),8)]。瘢痕期になると，内膜は進行性の肥厚を示し，外膜は不可逆性の著しい線維化を伴い肥厚する。免疫学的には，疾患活動性の高い患者では Th1細胞及び Th17細胞への分化が亢進し，全身及び血管における疾患形成に関与している[9),10)]。

罹患する血管領域は，大動脈及び四肢・頭頸部に向かう分枝に起こることで両疾患ともに共通している[2),6),11),12)]。鎖骨下動脈及び腎動脈は両疾患に共通する罹患部位である。高安動脈炎

では腸間膜動脈に優位に罹患が認められ，巨細胞性動脈炎では側頭動脈に優位に罹患が認められる[13]が，罹患する血管領域のみで両疾患の区別をすることは困難である。

国内の高安動脈炎の患者数は，2014年度の特定疾患医療受給者証交付件数によると6420人（増加は年間100～200人）であった[14]。一方，1998年に行われた厚生省疫学研究班と難治性血管炎分科会による疫学調査では，1997年1年間の巨細胞性動脈炎の全国病院受療推定患者数は約690人であった。高安動脈炎は日本をはじめとしたアジア・中近東に多く，巨細胞性動脈炎は北欧及び北米に多いと報告されている[3]。男女比は高安動脈炎では1：8，巨細胞性動脈炎では1：1.7でいずれも女性に多い。高安動脈炎の女性の好発年齢は20歳前後であり，男性の好発年齢はない[3),15]。一方，巨細胞性動脈炎では主に50歳以上に多く発症すると報告されている[3),16]。

1.5.3　大型血管炎の治療の現状

高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎のいずれにおいても臨床症状を抑制し，寛解状態を維持することが求められる。初発時，又は再発時に高用量の副腎皮質ステロイド投与により寛解導入し，疾患活動性を評価しながら副腎皮質ステロイド投与量を漸減することが基本的な治療方針である[3]。高用量の副腎皮質ステロイドに長期間曝露されることによって，感染症，糖尿病，血栓・動脈硬化，骨粗鬆症などといった副作用が懸念される[17]ことから，症状が寛解した後，疾患活動性を評価しながら早期に副腎皮質ステロイド投与量の漸減を行う。副腎皮質ステロイド投与量が10 mg/日未満（プレドニゾロン換算）であった患者集団では感染症の発症率が増大しなかった等の副作用に関する報告[18]があり，また，血管炎症候群の診療ガイドライン[3]では高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎に対してそれぞれ5～10 mg/日及び10 mg/日以下を維持量とし，可能であれば離脱を試みるとされている。これらのことから，治療においては，副腎皮質ステロイドを10 mg/日以下にすること，更に，可能であれば離脱することが望まれる。なお，血管炎症候群の診療ガイドライン[3]では高安動脈炎患者での10 mg/日以下の減量は再燃を防ぐために慎重に行うことが望ましいとされている。一方，副腎皮質ステロイドの減量により再発することもあるために十分な減量ができない症例や，減量により再発を繰り返す症例も多い。その場合，免疫抑制剤及び生物学的製剤を併用して副腎皮質ステロイドの減量を試みる。ただし，国内において保険適応となっているのはシクロホスファミド及びアザチオプリンのみであり，現状では治療の選択肢が限られているため，国内の医療現場においては，やむを得ずに大型血管炎に対し保険収載されていないメトトレキサートを含む免疫抑制剤が用いられている[19]。そこで，副腎皮質ステロイドに代わる治療薬又は高用量の副腎皮質ステロイドを用いずに寛解を維持できる治療薬が望まれている。

1.5.4　大型血管炎おける本剤の開発の経緯

1.5.4.1　トシリズマブによる大型血管炎治療の科学的背景

血管炎症候群の発症には遺伝因子や環境因子が関与するといわれている。その発症機序は未だ十分解明されていないものの，両者の相互作用の結果，一部の血管炎では自己免疫反応を介して血管を障害する機構が存在する[20]。また，その自己免疫反応は TNF-α 及び IL-6等のサイトカイン産生が重要な因子と考えられている[21]。実際，高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎では，いずれも疾患活動性と血中の IL-6上昇が相関することが報告されている[22)-25]。更に，（1）急性期蛋白合成の亢進，（2）血管内皮増殖因子産生による血管内皮細胞の増殖や活性化促進，（3）マトリックスメタロプロテアーゼ産生による血管壁弾性繊維などの破壊，（4）Th17細胞の誘導による血管平滑筋細胞の障害の作用を通して，IL-6が大型血管炎の疾患形成に関わっているものと考えられている[21),26]。したがって，トシリズマブは，IL-6の生物活性を阻害することにより，大型血管炎の症状及び再発を抑制することができる可能性がある。

1.5.4.2　非臨床開発の経緯

今回の申請にあたり，副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験，毒性試験について新たな試験は実施していない。

1.5.4.3　臨床開発の経緯

1.5.4.3.1　海外における臨床開発・承認申請状況

日本を除く海外では，F. Hoffmann-La Roche 社（以降，Roche 社）が，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）と合意した試験実施計画にて本剤の巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相試験（以降，WA28119試験）を実施中である。また，トシリズマブは2016年に FDA より巨細胞性動脈炎に対し画期的治療薬（Breakthrough Therapy）の指定を受けている。WA28119試験の52週の二重盲検期間はすでに終了しており，Roche 社は EU 及び米国において本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認申請を行い，米国では2017年5月22日に承認された。WA28119試験の非盲検期間については現在も継続中である。

1.5.4.3.2　国内における臨床開発の経緯

国内では，本剤による RA に対する第 I/II 相試験（以降，MRA227JP 試験）及び第 III 相試験（以降，MRA229JP 試験）が終了しており，本剤の忍容性が確認されていたこと，及び，既に国内外で高安動脈炎におけるトシリズマブの使用報告（2.5.4.3.3.3参照）により有効性が示唆されたことから，[redacted]について助言を得ることを目的に，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以降，機構）と[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び事前面談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行った（詳細は治験相談記録参照）。相談結果を受けて，二重盲検期間とそれに続く非盲検期間からなる MRA632JP 試験を実施した。

高安動脈炎患者を対象とした国内第 III 相試験（MRA632JP 試験）においては，本剤投与群のプラセボ群に対するハザード比（95.41%信頼区間）は0.41（0.15～1.10）であり（相対リスク減少率59%），統計学的有意差は示されなかったものの（P 値=0.0596），初回投与後24週の無再発率の推定値は，プラセボ群で22.92%，MRA-SC 群で50.60%であり，本剤の有効性を示唆するものであった。本試験では，二重盲検期間中に再発を認めなかった被験者も含めて全例が非盲検期間へ移行し，非盲検期間では，被験者の状態を観察し医師の裁量で副腎皮質ステロイド量を調整可能とした。2016年11月10日のデータカットオフ時点での初回投与からの観察期間の中央値は70.14週であり，副腎皮質ステロイドの最終投与量が10 mg/日以下となった被験者は36例中26例（72.2%），副腎皮質ステロイドが離脱に至った被験者は3例であり，離脱後も2016年11月10日のデータカットオフ時まで再発はなかった。二重盲検期間又は非盲検期間のいずれかの本剤投与開始時以降に「副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満（以降，ステロイド減量目標値）」を一回でも達成した被験者数は36例中30例（83.3%）であり，その内25例は，2016年11月10日のデータカットオフ時点で再発又は再発の徴候に伴う副腎皮質ステロイドの増量がなく，ステロイド減量目標値を達成している。36例中25例（69.4%）のステロイド減量目標値達成後の維持期間の中央値は379.0日間に及んでおり，25例中22例が少なくとも半年間は副腎皮質ステロイドを低用量で維持した上で再発が抑えられた。Maksimowicz-McKinnon[27)]らの報告では，副腎皮質ステロイド投与量を10 mg/日未満に減量した場合，必要に応じて免疫抑制剤や生物学的製剤を併用する中で，6カ月間寛解を維持できた患者の割合は28%であったことから，高安動脈炎に対する本剤の有効性は長期間にわたり再発抑制効果を示すことが認められた。なお，副腎皮質ステロイドを減量可能とする本剤の効果，並びに低用量の副腎皮質ステロイドと併用投与しながら長期間にわたって再発を抑制

する本剤の効果は複数の公表論文からも支持されるものであった。

一方，海外においては巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相試験（WA28119試験）が Roche 社によって実施された。WA28119試験では，主要評価項目である「26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ群（以降，プラセボ+26週群）に対する本剤の52週時の寛解維持割合」は，プラセボ+26週群で14.0%，MRA-SC 162 mg/週群（以降，MRA-SC QW 群）で56.0%［リスク差：42.00%（99.5%信頼区間：18.00～66.00），CMH 検定による P 値：0.0001未満］，MRA-SC 162 mg/2週群（以降，MRA-SC Q2W 群）で53.1%［リスク差：39.06%（99.5%信頼区間：12.46～65.66），CMH 検定による P 値：0.0001未満］であり，プラセボ+26週群に対する MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の優越性が示された。また，52週までの副腎皮質ステロイド実累積投与量（中央値）は，プラセボ+26週群では3296.00 mg，52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ群（以降，プラセボ+52週群）では3817.50 mg であるのに対し，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群はいずれも1862.00 mg であり，プラセボ群より MRA-SC 群で少なかった。WA28119試験への日本人巨細胞性動脈炎患者の組み入れはないものの，国内の高安動脈炎患者と海外の巨細胞性動脈炎患者において，本剤の1週間隔投与時の薬物動態は同様であり，両疾患は病理組織学的な相違がない類縁疾患であると提唱されていることに加え，巨細胞性動脈炎に対する診断基準は国内外で異ならず，病態や臨床所見も国内外で同様であると考えられることから，国内の巨細胞性動脈炎患者に対する本剤の効果も十分に期待できる。

安全性については，MRA632JP 試験及び WA28119試験の二重盲検期間において，プラセボ投与群と MRA-SC 週1回投与群の有害事象の発現頻度は同程度であり，両群で発現頻度に顕著な違いが認められた事象はなかった。また，抗トシリズマブ抗体及び臨床検査値の異常変動にも，両群に明らかな差は認められなかった。MRA632JP 試験の非盲検期間を含めた全期間では，投与期間が長くなるに従って有害事象，抗トシリズマブ抗体及び臨床検査値の異常変動の発現頻度が高くなることはなかった。WA28119試験の二重盲検期間の結果から，本剤を週1回の頻度で長期投与しても新たな安全性上の問題はないと考えられた。また，MRA632JP 試験及び WA28119試験で観察された有害事象は，本剤のこれまでの臨床試験及び製造販売後調査で確認されている安全性プロファイルから変化はなかった。

これらのデータを総合的に判断した結果，本剤は大型血管炎において副腎皮質ステロイドを低用量に減量することができ，更にその量を維持しつつ再発を抑制するというアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療薬と成り得ると考えられた。

両試験の非盲検期間については現在も継続中であるが，[redacted]を目的に，機構と[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行った（1.13.2-2参照）。

以上を踏まえ，今回，MRA632JP 試験及び WA28119試験を有効性，薬物動態及び安全性の評価資料として，「大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）」（1週間隔での皮下投与）の効能・効果，及び用法・用量を追加するため，承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

なお，本剤は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）。

1.5.4.3.3　開発の経緯図

本申請に係る開発の経緯を，図 1.5.4.3.3-1に示す。本申請においては，「大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）」に対する本剤の有効性，薬物動態及び安全性は MRA632JP 試験の二重盲検期間と非盲検期間の結果及び WA28119試験の二重盲検期間の結果より評価した。また，臨床推奨用量である162 mg/週での安全性を補足するため，安全性の参考資料として，RA 患者を対象とした MRA227JP 試験及び MRA229JP 試験及び海外第 III 相試験（WA22762試験及び NA25220試験）を用いた。

図 1.5.4.3.3-1　本剤の大型血管炎における開発経緯図

試験番号		[redacted]
臨床	第Ⅰ／Ⅱ相試験（MRA227JP）	[redacted]
	第Ⅲ相試験（MRA229JP）	[redacted]
	第Ⅲ相試験（WA22762）	[redacted]
	第Ⅲ相試験（NA25220）	[redacted]
	第Ⅲ相試験（WA28119）	[redacted]
	第Ⅲ相試験（MRA632JP）	[redacted]

[redacted]

1.5.5　申請製剤，申請効能以外の開発の概略

本剤を2週間隔で投与するも効果不十分な RA 患者を対象として，1週間隔投与を検証する第 III 相試験（MRA231JP 試験）を実施し，「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」とする承認事項一部変更承認申請を2016年8月25日に行い，2017年6月26日に承認された。

また，本剤は2016年3月16日に「全身性強皮症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品として指定され（指定番号（28薬）第378号），現在国際共同第Ⅲ相試験（WA29767試験）を実施している。

1.5.6　参考文献

1) 脈管炎. In: The Merck manuals online medical Library. http://merckmanual.jp/mmpej/sec04/ch033/ch033a.html (Accessed date:2016年7月)
2) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.
3) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫, 磯部光章, 太田敬, 小林茂人他. 血管炎症候群の診療ガイドライン[循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告)]. Circ J 2008; 72(Suppl.IV):1253-318.
4) Jennette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(1):10-6.
5) 小林茂人. 【血管炎の診断と治療-新分類 CHCC2012に沿って】大型血管炎 巨細胞性動脈炎（GCA）の正しい理解−側頭動脈炎（TA）ではなぜいけないのか. 医学のあゆみ. 2013:246(1);12-8.
6) Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1329-34.
7) 尾崎承一. 話題の疾患と治療　血管炎の新しい考え方. 感染・炎症・免疫. 2012;42(3):265-7.
8) 居石克夫. 目でみる血管障害 炎症性血管疾患の病理 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎. Angiology Frontier. 2011;10(4):265-9.
9) Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. Circulation. 2010;121(7):906-15.
10) Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. Arthritis & rheumatology. 2015;67(5):1353-60.

11）Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.
12）Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1122-8.
13）有村義宏, 川上民裕, 本間栄, 吉藤元. 血管炎：最近の話題. 呼吸. 2014;33(11):1082-95.
14）公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター／国の難病対策／特定疾患医療受給者証所持者数 http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356 (Accessed date:2015年12月)
15）公益財団法人　難病医学研究財団／難病情報センター／診断・治療指針（医療従事者向け）／高安動脈炎（大動脈炎症候群）. http://www.nanbyou.or.jp/entry/290.(Accessed date:2015年12月)
16）Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis and rheumatism. 2003;49(5):703-8.
17）プレドニゾロン錠1 mg/5 mg 添付文書旭化成ファーマ株式会社 2015年12月改訂
18）Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis. 1989;11(6):954-63.
19）Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade-comprehensive analysis of 106 patients. Circ J. 2012;76(4):1004-11.
20）長谷川均, 末盛浩一郎.血管炎の発生機序. Modern Physician. 2014;34(9):1002-6.
21）Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(1):7-15.
22）Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? Circulation. 1999;100(1):55-60.
23）Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. Rheumatology. 2006;45(5):545-8.
24）Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1993;36(9):1286-94.
25）Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. Arthritis Rheum. 2000;43(5):1041-8.
26）Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2012;52:199-219.
27）Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. Arthritis Rheum. 2007;56(3):1000-9.

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））
［大型血管炎］

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

目次

頁

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 5
1.6.3　米国における添付文書 33
1.6.4　EU における添付文書 76
1.6.5　企業中核データシート（CDS） 128

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。

2017年6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」及び「多関節に活動性を有する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日及び2013年4月29日，EU では2011年8月1日及び2013年5月30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製剤は，関節リウマチの治療薬として，米国では2013年10月21日，EU では2014年4月23日に承認された。また，巨細胞性動脈炎の治療薬として米国及びEU において承認申請が行われ，米国では2017年5月22日に承認された。

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
	【効能・効果】 2歳以上の患者における活動性を有する多関節型若年性特発性関節炎の治療を適応とする。	2013年4月29日
米国 ACTEMRA [皮下投与用プレフィルドシリンジ] ・162mg/0.9mL	【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。	2013年10月21日
	【効能・効果】 成人患者における巨細胞性動脈炎の治療を適応とする。	2017年5月22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）との併用］は，以下を適応とする。 • MTX 投与歴のない重度で活動性かつ進行性の関節リウマチ（RA）成人患者の治療 • 1 種類以上の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）又は腫瘍壊死因子（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	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） 2014年9月1日**** （****MTX 投与歴のない重度で活動性

	不良であった中等度・重度の活動性 RA 成人患者の治療 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ことが示されている。	かつ進行性の RA 成人患者）
	【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
	【効能・効果】 RoActemra［メトトレキサート（MTX）との併用］は， MTX 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若年性特発性多発関節炎（pJIA，リウマチ因子陽性又は陰性，及び進展型少関節炎）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）。	2013年5月30日
EU（中央審査方式） RoActemra [皮下投与用プレフィルドシリンジ] ・162mg/0.9mL	【効能・効果】 RoActemra［メトトレキサート（MTX）との併用］は，以下を適応とする。 • MTX 投与歴のない重度で活動性かつ進行性の関節リウマチ（RA）成人患者の治療 • 1 種類以上の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）又は腫瘍壊死因子（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 RA 成人患者の治療 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ことが示されている。	2014年4月23日 2016年7月29日***** （*****MTX 投与歴のない重度で活動性かつ進行性の RA 成人患者）

1.6.2　米国及び EU の添付文書の概要

米国添付文書（2017年5月改訂）の概要を表 1.6.2-1に示し，EU 添付文書（2017年3月改訂）の点滴静注用製剤の概要を表 1.6.2-2に，皮下注製剤の概要を表 1.6.2-3に示す。また，それぞれの原文を1.6.3，1.6.4に，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	静脈内投与用 ACTEMRA（20 mg/mL）1回用バイアル： • 80 mg/4 mL • 200 mg/10 mL • 400 mg/20 mL 皮下投与用プレフィルドシリンジ（PFS）： • 0.9 mL で ACTEMRA 162 mg が投与される1回用ガラス製プレフィルドシリンジ
効能・効果	＜関節リウマチ（RA）＞ ACTEMRA（トシリズマブ）は，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。 ＜巨細胞性動脈炎（GCA）＞ ACTEMRA（トシリズマブ）は，成人患者における巨細胞性動脈炎の治療を適応とする。 ＜多関節型若年性特発性関節炎（pJIA）＞ ACTEMRA（トシリズマブ）は，2歳以上の患者における活動性を有する多関節型若年性特発性関節炎の治療を適応とする。 ＜全身型若年性特発性関節炎（sJIA）＞ ACTEMRA（トシリズマブ）は，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。
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 単剤療法として，又はメトトレキサートやその他の生物学的製剤でない DMARDs との併用で，点滴静脈内投与又は皮下注射により使用できる。 <u>推奨される静脈内投与レジメン：</u> 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 の4週間隔での投与であり，その後，臨床的反応に基づいて8 mg/kg の4週間隔での投与に増量する。 • 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］。 <u>推奨される皮下投与レジメン：</u>

体重100 kg 未満の患者	162 mg を 2 週間隔で皮下投与した後，臨床的反応に基づいて 1 週間に 1 回投与に増量
体重100 kg 以上の患者	162 mg を 1 週間に 1 回皮下投与

静脈内投与から皮下投与に移行するときには，次回投与予定時に，静脈内投与の代わりに最初の皮下投与を行う。
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，皮下投与を中断するか，又は投与頻度を1週間に1回から2週間に1回に減らすことが推奨される［「用法・用量」，「警告及び使用上の注意」，及び「副作用」を参照］。

＜巨細胞性動脈炎＞
成人巨細胞性動脈炎患者へ投与する場合の推奨用量は，162mg の1週間に1回の皮下投与で，グルココルチコイドを漸減併用投与する。
臨床上の考慮により必要と判断された場合には，グルココルチコイドを漸減併用投与下，162mg の2週間に1回皮下投与で処方できる。
ACTEMRA はグルココルチコイドの中止後は単剤で使用することができる。

- 肝酵素増加，好中球減少症，血小板減少症を含む用量関連の検査値異常の管理のために投与の中断が必要な場合がある。
- 静脈内投与は GCA に対して承認されていない。

＜多関節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。
pJIA 患者に4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。

pJIA 患者に静脈内投与する場合の推奨用量（4週間隔投与）	
体重30 kg 未満の患者	10 mg/kg
体重30 kg 以上の患者	8 mg/kg

- 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しないこと。
- 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］。
- pJIA に対する皮下投与は承認されていない。

＜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。

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

- 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しないこと。
- 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］。

- sJIA に対する皮下投与は承認されていない。

- 重篤な感染症や臨床検査値異常による用法・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。

＜関節リウマチ及び巨細胞性動脈炎＞

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（RA）又は免疫調節薬（GCA）の用量を調節する。 この範囲の高値が持続する場合： • ACTEMRA を静脈内投与している患者の場合，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。 • ACTEMRA を皮下投与している患者の場合，注射頻度を2週間隔に減らすか，ALT 又は AST が正常値に復するまで投与を中断する。投与再開は2週間隔で行い，臨床的に妥当と判断されれば投与頻度を週1回に増やす。
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， • ACTEMRA を静脈内投与している患者の場合，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。 • ACTEMRA を皮下投与している患者の場合，2週間隔で投与を再開し，臨床的に妥当と判断されれば投与頻度を週1回に増やす。
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	推奨

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>（1 mm^{3}あたりの血球数）</td><td></td></tr>
<tr><td>50,000～100,000</td><td>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，
• ACTEMRA を静脈内投与している患者の場合，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。
• ACTEMRA を皮下投与している患者の場合，2週間隔で投与を再開し，臨床的に妥当と判断されれば投与頻度を週1回に増やす。</td></tr>
<tr><td>50,000未満</td><td>ACTEMRA を中止する。</td></tr>
</table>

＜多関節型及び全身型若年性特発性関節炎＞
pJIA 及び sJIA 集団では ACTEMRA の減量についての検討が行われていない。pJIA 及び 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。pJIA 及び 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。</td></tr>
<tr><td>投与に関する一般的注意事項</td><td>• 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，選択的共刺激調節薬など）との併用については，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未検討である。ACTEMRA と生物学的 DMARDs の併用は避けること。
• 絶対好中球数（ANC）が2000/mm^{3}を下回る患者，血小板数が100,000/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。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>重篤な感染症のリスク
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。
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。
これまでに下記のような感染症が報告されている。

• 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</td></tr>
</table>

	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］
禁忌	ACTEMRA は，本剤に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌とする［「警告及び使用上の注意」を参照］。
警告及び使用上の注意	重篤な感染症 免疫抑制剤（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］。日和見感染の中で ACTEMRA に関連して報告があるものとしては，結核，クリプトコッカス症，アスペルギルス症，カンジダ症及びニューモシスティス症がある。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）。限局性疾患ではなく播種性疾患の受診例もあり，そのような患者は，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かった。 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 急性期反応物質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。 治療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 ACTEMRA 使用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 ＜承認されている成人効能＞ <u>好中球減少症</u> 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/mm^{3}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/mm^{3}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，治療開始4～8週後及び以後3ヵ月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。 <u>血小板減少症</u> 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/mm^{3}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/mm^{3}未満の患者では，ACTEMRA による治療は推奨されない。 - 血小板を，治療開始4～8週後及び以後3ヵ月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。 <u>肝酵素増加</u> 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かった［「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 を治療開始4～8週後及び以後3ヵ月ごとに観察すること。臨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。 脂質異常 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。 ＜多関節型及び全身型若年性特発性関節炎＞ pJIA 及び sJIA 集団では，ACTEMRA の投与に関連して，類似したパターンの肝酵素上昇，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 pJIA の場合は4～8週ごと，sJIA の場合は2～4週ごとに観察すること。脂質については，上記の承認されている成人効能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 に関連して過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が報告されており［「副作用」を参照］，ACTEMRA の静脈内注入に関連してアナフィラキシー事象と致命的転帰が報告されている。投与中止が必要となったアナフィラキシー及びその他の過敏症反応が報告されたのは，静脈内投与用 ACTEMRA の6ヵ月間の比較対照試験では患者の0.1%（2644例中3例），本剤を静脈内投与した RA 集団全体（intravenous all-exposure RA population）では患者の0.2%（4009例中8例），皮下投与した6ヵ月間の比較対照 RA 試験では0.7%（1068例中8例），皮下投与した集団全体では患者の0.7%（1465例中10例）であった。また，静脈内投与用 ACTEMRA の 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

	った過敏症反応があらわれた。静脈内投与用 ACTEMRA の pJIA 比較対照試験では，投与中止が必要となった過敏症反応があらわれたのは ACTEMRA を投与した集団全体の188例中0例（0%）であった。投与中止が必要となった反応としては，全身紅斑，発疹，蕁麻疹などがあった。注射部位反応はさらに分類した［「副作用」を参照］。 市販後では，静脈内投与用 ACTEMRA のさまざまな用量において過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が発現しており，死亡に至った症例も報告されている。これらの症例は併用薬の有無にかかわらず報告された。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。過敏症（アナフィラキシーを含む）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，早期（ACTEMRA 初回注入時）にみられた［「副作用」を参照］。静脈内投与用 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。ACTEMRA 皮下注射については，患者に対し，過敏症反応の症状を経験した場合には直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。アナフィラキシー又は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 投与と同時に生ワクチンを接種することは避けること。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。 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は，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（特に小児又は高齢患者），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。

相互作用	成人効能の治療に対する併用薬 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 RA 患者における母集団薬物動態解析では検出されなかった。 ACTEMRA（10 mg/kg，単回静脈内投与）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］。 GCA 患者では，併用副腎皮質ステロイド薬によるトシリズマブの曝露への影響は検出されなかった。 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 CYP 酵素に与える影響は，臨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］。 生ワクチン 生ワクチンを ACTEMRA と同時に使用することは避けること［「警告及び使用上の注意」を参照］。
特殊な集団における使用	妊婦 <u>妊娠曝露登録</u> ACTEMRA に曝露された妊婦の転帰をモニタリングするため，妊娠曝露登録が設けられている。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。 <u>リスクの概要</u> ACTEMRA について妊婦で得られているデータは限られているため，薬物関連性の著明な先天障害や流産のリスクがあるかどうかを判断するには，データが十分ではない。トシリズマブのようなモノクローナル抗体は妊娠第 3 三半期において経胎盤的に能動輸送され，子宮内で曝露された出生児の免疫反応に影響を及ぼす可能性がある［「臨床において考慮すべき事項」を参照］。動物を用いた生殖試

	験では，トシリズマブを器官形成期のカニクイザルに静脈内投与したとき，ヒトに対する最高推奨用量（8 mg/kg を 2～4 週間隔で静脈内投与）の 1.25 倍以上の用量において，流産／胚・胎児死亡がもたらされた。動物実験の文献で，IL-6 によるシグナル伝達の阻害が子宮頸管の熟化と拡張及び子宮筋層の収縮活動を妨げ，分娩の遅れにつながる可能性があることが示唆されている［「データ」を参照］。このような動物データから，胎児に対する潜在的な危険性が生じる可能性がある。 適応となる集団における著明な先天障害と流産の背景リスクは不明である。どのような妊娠にも，先天障害，妊娠損失その他有害な転帰の背景リスクがある。米国一般人口において，臨床的に認知された妊娠における著明な先天障害と流産の背景リスクは，それぞれ 2～4%及び 15～20%と推定される。 臨床において考慮すべき事項 胎児／新生児における副作用 モノクローナル抗体は経胎盤的に輸送され，移行量は妊娠の進行に伴って増加し，第 3 三半期が最大となる。子宮内で ACTEMRA に曝露された乳児に対して生ワクチンや弱毒ワクチンを投与するときには，事前にリスクとベネフィットを考慮すること［「警告及び使用上の注意」を参照］。 データ 動物データ 胚・胎児発生毒性試験が行われており，妊娠カニクイザルにトシリズマブが 2，10 又は 50 mg/kg の 1 日投与量で器官形成期［妊娠 20～50 日（GD 20～50）］に静脈内投与された。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，母体に 10 mg/kg 及び 50 mg/kg のトシリズマブを静脈内投与することによる 1.25 倍以上の MRHD において，流産／胚・胎児死亡の頻度が上昇した。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（GD 6）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。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。 分娩時には，子宮頸管と子宮筋層の IL-6 が著明に増加する。文献データで，IL-6 によるシグナル伝達の阻害が子宮頸管の熟化と拡張及び子宮筋層の収縮活動を妨げ，分娩の遅れにつながる可能性があることが示唆されている。IL-6 欠損マウス（$Il6^{-/-}$ヌルマウス）では分娩が野生型（$Il6^{+/+}$）マウスよりも遅れ，$Il6^{-/-}$ヌルマウスに組み換え IL-6 を投与したところ，正常な分娩時期が回復した。 授乳婦 リスクの概要 トシリズマブのヒト乳汁中への移行，乳児に対する影響及び泌乳への影響については，知見が得られていない。母体の免疫グロブリン G（IgG）はヒト乳汁中に移行する。トシリズマブがヒト乳汁中に移行した場合に，乳児の消化管における局所曝露や限定的な全身曝露の可能性がどのような影響をもたらすかはわかっていない。授乳中の臨床データがないため，授乳中の乳児に対する ACTEMRA のリスクを明確に判断することはできない。従って，発育及び健康面に対する授乳の有益性と，母体における ACTEMRA の臨床的必要性，及びトシリズマブ又は母体の基礎疾患が授乳中の乳児に悪影響を及ぼす可能性を併せて考慮すること。

	小児への投与 ACTEMRA の静脈内投与は，以下の小児患者の治療を適応とする。 • 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 • 2歳以上の患者における活動性を有する多関節型若年性特発性関節炎 pJIA 及び sJIA 以外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。皮下投与は小児患者では検討されていない。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。SC-I 及び SC-II 試験で ACTEMRA-SC の投与を受けた1069例の患者のうち，295例が65歳以上であり，うち41例は75歳以上であった。65歳以上の ACTEMRA 投与例では，重篤な感染症の報告頻度が65歳未満の投与例に比べて高かった。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 軽度又は中等度の腎障害のある患者で用量調節を行う必要はない。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。静脈内投与用 ACTEMRA について，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（点滴静注用製剤）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>RoActemra</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>剤型：バイアル
含量：80 mg/4 mL，200 mg/10 mL，400 mg /20 mL</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>RoActemra［メトトレキサート（MTX）との併用］は，以下を適応とする。
• MTX 投与歴のない重度で活動性かつ進行性の関節リウマチ（RA）成人患者の治療
• 1種類以上の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）又は腫瘍壊死因子（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 RA 成人患者の治療
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ことが示されている。

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。

RoActemra［メトトレキサート（MTX）との併用］は， MTX 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若年性特発性多発関節炎（pJIA，リウマチ因子陽性又は陰性，及び進展型少関節炎）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）。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>投与は，RA，sJIA 又は pJIA 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。

RA 患者
推奨される用量は，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。

<u>臨床検査値異常による用量調節</u>
肝酵素異常
<table>
<tr><th>臨床検査値</th><th>措置</th></tr>
<tr><td>正常上限値（ULN）を超え，正常上限値の3倍以下</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	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	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2×10^9/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（$\times10^9$/L）	措置
ANC が1を超える	用量を維持する。
ANC が0.5～1	RoActemra の投与を中断する。 ANC が1×10^9/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（$\times10^3$/μl）	措置
50～100	RoActemra の投与を中断する。 血小板数が100×10^3/μl 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。

<u>特別な母集団</u>
小児患者：

sJIA 患者：
2歳を超える患者に推奨される用量は，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。

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。

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，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	用量を維持する。
ANC が0.5～1	RoActemra の投与を中断する。 ANC が1×10^9/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（$\times 10^3$/μl）	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100×10^3/μl 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。

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。

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唆されている。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。

pJIA 患者：
2歳を超える患者に推奨される用量は，体重30 kg 以上の患者が8 mg/kg の4週間隔投与，体重30 kg 未満の患者が10 mg/kg の4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。

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。

pJIA 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。pJIA 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，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。 pJIA 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	用量を維持する。
ANC が0.5～1	RoActemra の投与を中断する。 ANC が1×10^9/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。 pJIA 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。

<table>
<tr><td></td><td>
血小板数減少
<table>
<tr><th>臨床検査値
（×10³/μl）</th><th>措置</th></tr>
<tr><td>50～100</td><td>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100×10³/μl を上回った段階で，RoActemra の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>50未満</td><td>RoActemra を中止する。
pJIA 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。</td></tr>
</table>
pJIA 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。

得られているデータからは，RoActemra 投与開始後12週間以内に臨床的改善が認められることが示唆されている。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。

高齢患者：65歳以上の患者で用量調節を行う必要はない。
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 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。
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。
</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>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。
重度の活動性感染症のある患者。</td></tr>
<tr><td>特別な警告及び使用上の注意</td><td>
感染症
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。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，間質性肺疾患など）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。
中等度・重度の RA，sJIA 又は pJIA 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直ち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・pJIA 患者を含む）及び sJIA・pJIA 患者の親／後見人を指導すること。

結核
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，sJIA 患者及
</td></tr>
</table>

	び pJIA 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。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。 患者に対し，本剤による治療中もしくは治療した後に，咳の持続，体重の減少，微熱など結核の感染を示唆するような徴候・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。 ウイルス再活性化 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。 憩室炎の合併症 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。臨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。 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 及び pJIA の患者では，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。 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2×10^9/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100×10^3/ μl 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0.5×10^9/L 未満又は血小板数が50×10^3/ μl 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 及び pJIA の患者では，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。 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（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，pJIA 及び RA の患者では，RoActemra 療法の開始から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。ある無作為化オープンラベル試験において，RoActemura と MTX を投与された成人 RA 患者は，23価肺炎球菌多糖体ワクチンと破傷風トキソイドワクチンいずれに対しても，MTX のみが投与された患者と同等の有効な反応を示すことができた。いずれの患者も（特に sJIA 及び pJIA の患者），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，sJIA 又は pJIA の患者において 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）含まれるので，ナトリウム制限食で管理されている患者はこのことを考慮すること。本剤投与量が1025 mg 未満の場合，ナトリウム含有量は1 mmol（23 mg）未満であり，本剤は実質的に「ナトリウム不含」である。 トレーサビリティ 生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため，投与した製品の商品名とバッチ番号を患者ファイルに明確に記録（言及）すること。 <u>小児患者</u> sJIA 患者 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。
薬物-薬物相互作用及びその他の相互作用	相互作用試験は成人のみで行われた。 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。 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。 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。 培養ヒト肝細胞を用いた in vitro 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。 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。 トシリズマブ療法を開始又は停止する際に，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，フェンプロクモン，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生じる可能性があるため，患者を観察する必要がある。トシリズマブは消失半減期（$t_{1/2}$）が長いため，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。
受胎能，妊婦及び授乳婦への投与	妊娠可能な女性 妊娠する可能性がある婦人は，投与中及び投与3ヵ月後まで効果的な避妊を行わなければならない。 妊婦 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。 授乳 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が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 。 受胎能 これまでに得られている非臨床データでは，トシリズマブ投与の受胎能への影響は示唆されていない。
自転車運転及び機械操作に対する影響	RoActemra は，自動車運転及び機械操作能力に対する軽微な影響を有する。
過量投与	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。 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。

表 1.6.2-3　EU における添付文書の概要（皮下注製剤）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>RoActemra</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>剤型：162 mg プレフィルドシリンジ入り注射液</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>RoActemra［メトトレキサート（MTX）との併用］は，以下を適応とする。
• MTX 投与歴のない重度で活動性かつ進行性の関節リウマチ（RA）成人患者の治療
• 1種類以上の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）又は腫瘍壊死因子（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 RA 成人患者の治療
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ことが示されている。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>本剤の投与は，RA 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。患者が自宅での皮下投与に適しているかどうかを評価し，アレルギー反応の症状を経験した場合は次回投与前に医療従事者に連絡するよう，患者を指導する。重篤なアレルギー反応の症状が発現した場合は，直ちに医師の診察を受けること。

推奨される用量は，162 mg の1週間に1回皮下投与である。
RoActemra 静脈内投与用製剤から RoActemra 皮下投与用固定用量製剤への患者切り替えについては，限られた知見しか得られていない。1週間に1回という投与間隔を遵守すること。
静脈内投与用製剤から皮下投与用製剤に移行する患者は，最初の皮下投与を，次に予定された静脈内投与の代わりに，適切な資格を有する医療従事者監督のもとで行う。

<u>臨床検査値異常による用量調節</u>
肝酵素異常
<table>
<tr><th>臨床検査値</th><th>措置</th></tr>
<tr><td>正常上限値（ULN）を超え，正常上限値の3倍以下</td><td>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，RoActemra の投与頻度を2週間に1回の注射に減らすか，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，1週間に1回又は2週間に1回の注射間隔で投与再開する。</td></tr>
<tr><td>正常上限値の3倍を超え，正常上限値の5倍以下</td><td>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（再検査により確認），RoActemra を中止する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

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2×10^9/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（$\times10^9$/L）	措置
ANC が1を超える	用量を維持する。
ANC が0.5～1	RoActemra の投与を中断する。 ANC が1×10^9/L を上回った段階で，2週間に1回の間隔で投与を再開し，臨床的に妥当と判断されれば1週間に1回の注射に増量する。
ANC が0.5未満	RoActemra を中止する。

血小板数減少

臨床検査値（$\times10^3$/μl）	措置
50～100	RoActemra の投与を中断する。 血小板数が100×10^3/μl を上回った段階で，2週間に1回の間隔で投与を再開し，臨床的に妥当と判断されれば1週間に1回の注射に増量する。
50未満	RoActemra を中止する。

<u>投与を忘れた場合</u>
患者が RoActemra の1週間に1回の皮下注射を投与予定日から7日以内に行わなかった場合，忘れた分の投与を次回予定日に投与するよう指導する。患者が RoActemra の2週間に1回の皮下注射を投与予定日から7日以内に行わなかった場合は，忘れた分の投与を直ちに行い，次回投与を次回予定日に行うよう指導する。

<u>特別な母集団</u>
高齢患者：
65歳以上の患者で用量調節を行う必要はない。

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 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。

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。

小児患者：
新生児から18歳未満の小児における RoActemra 皮下投与用製剤の安全性と有効性

	は確立されていない。参照可能なデータはない。 投与方法 RoActemra は皮下投与用製剤である。 担当医が妥当と判断した患者であれば，注射手技について適切な訓練を行った上で，患者が RoActemra を自己注射して差し支えない。プレフィルドシリンジに充填されている全量（0.9 ml）を，皮下注射により投与する。推奨される注射部位（腹部，大腿及び上腕）は注射ごとに替え，ほくろやあざ，瘢痕の内部や，圧痛・内出血・発赤又は硬化がみられる皮膚，及び傷のある部位には注射しないこと。 プレフィルドシリンジは振らないこと。 RoActemra プレフィルドシリンジ投与のための総合的な説明は，添付文書に示されている。
禁忌	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。 重度の活動性感染症のある患者。
特別な警告及び使用上の注意	感染症 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。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，間質性肺疾患など）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。 中等度・重度の RA 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，急性期反応物質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直ちに担当の医療従事者に連絡を取るよう患者を指導すること。 結核 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。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。 患者に対し，本剤による治療中もしくは治療した後に，咳の持続，体重の減少，微熱など結核の感染を示唆するような徴候・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導しなければならない。 ウイルス再活性化 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。

憩室炎の合併症

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，速やかに評価を行うこと。

過敏症反応

RoActemra に関連して重篤な過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が報告されている。前回のトシリズマブ投与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。アナフィラキシー反応又はその他の重篤な過敏症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適切な治療を開始し，トシリズマブ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。臨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。

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 上昇の場合は，RoActemra の投与を中断すること。

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2×10^9/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100×10^3/μl 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0.5×10^9/L 未満又は血小板数が50×10^3/μl 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。 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（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。 RA 患者では，RoActemra 療法の開始から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。ある無作為化オープンラベル試験において，RoActemura と MTX を投与された成人 RA 患者は，23価肺炎球菌多糖体ワクチンと破傷風トキソイドワクチンいずれに対しても，MTX のみが投与された患者と同等の有効な反応を示すことができた。いずれの患者も，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。 トレーサビリティ 生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため，投与した製品の商品名を患者ファイルに明確に記録（言及）すること。
薬物-薬物相互作用及	相互作用試験は成人のみで行われた。 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。

びその他の相互作用	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。 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。 培養ヒト肝細胞を用いた in vitro 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。 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。 トシリズマブ療法を開始又は停止する際に，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，フェンプロクモン，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生じる可能性があるため，患者を観察する必要がある。トシリズマブは消失半減期（$t_{1/2}$）が長いため，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。
受胎能，妊婦及び授乳婦への投与	妊娠可能な女性 妊娠する可能性がある婦人は，投与中及び投与3ヵ月後まで効果的な避妊を行わなければならない。 妊婦 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。 授乳 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が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 。 受胎能 これまでに得られている非臨床データでは，トシリズマブ投与の受胎能への影響は示唆されていない。
自転車運転及び機械操作に対する	RoActemra は，自動車運転及び機械操作能力に対する軽微な影響を有する。

影響	
過量投与	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。 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。

1.6.3　米国における添付文書

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 use
injection, for subcutaneous use
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 (1.2)	May/2017
Dosage and Administration (2.2, 2.6, 2.7, 2.8)	May/2017
Adverse Reactions (6.3)	May/2017
Clinical Pharmacology (12.3)	May/2017
Clinical Studies (14.3)	May/2017

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
ACTEMRA® (tocilizumab) is an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist indicated for treatment of:

Rheumatoid Arthritis (RA) (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).

Giant Cell Arteritis (GCA) (1.2)
- Adult patients with giant cell arteritis.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA) (1.3)
- Patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) (1.4)
- 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 may be used. (2)

Rheumatoid Arthritis (2.1)
Recommended Adult Intravenous (IV) Dosage:
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.

Recommended Adult Subcutaneous (SC) Dosage:

Patients less than 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every other week, followed by an increase to every week based on clinical response
Patients at or above 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every week

Giant Cell Arteritis (2.2)
Recommended Adult Subcutaneous (SC) Dosage:
The recommended dose of ACTEMRA for adult patients with GCA is 162 mg given once every week as a subcutaneous injection, in combination with a tapering course of glucocorticoids.

A dose of 162 mg given once every other week as a subcutaneous injection, in combination with a tapering course of glucocorticoids, may be prescribed based on clinical considerations.

ACTEMRA can be used alone following discontinuation of glucocorticoids.

ACTEMRA SC formulation is not intended for intravenous administration.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (2.3)

Recommended Intravenous PJIA Dosage Every 4 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	10 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (2.4)

Recommended Intravenous 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 (2.5)
- It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm^3, platelet count below 100,000 per mm^3, 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 of Intravenous formulation (2.6)
- For adults, PJIA and SJIA patients at or above 30 kg, dilute to 100 mL in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride for intravenous infusion using aseptic technique.
- For PJIA and SJIA patients less than 30 kg, dilute to 50 mL in 0.9% or 0.45% 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.

Administration of Subcutaneous formulation (2.7)
- Follow the Instructions for Use for prefilled syringe

Dose Modifications (2.8)
- 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) for intravenous administration:
- 80 mg per 4 mL (3)
- 200 mg per 10 mL (3)
- 400 mg per 20 mL (3)

Prefilled Syringe (PFS) for subcutaneous administration:
- A single use PFS providing 162 mg of ACTEMRA in 0.9mL (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- ACTEMRA is contraindicated in 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. (2.8, 5.3)
- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and death have occurred. (5.5)
- Live vaccines – Avoid use 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, injection site reactions. (6)

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. (8.1)
- **Nursing Mothers:** Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: May/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Rheumatoid Arthritis (RA)
1.2 Giant Cell Arteritis (GCA)
1.3 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA)
1.4 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Rheumatoid Arthritis
2.2 Giant Cell Arteritis
2.3 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
2.4 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
2.5 General Considerations for Administration
2.6 Preparation and Administration Instructions for IV Infusion
2.7 Preparation and Administration Instructions for SC Injection
2.8 Dosage Modifications due to Serious Infections or Laboratory Abnormalities
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 in RA Patients with IV ACTEMRA
6.2 Clinical Trials Experience in RA Patients with SC ACTEMRA
6.3 Clinical Trials Experience in GCA Patients with SC ACTEMRA
6.4 Clinical Trials Experience in PJIA Patients with IV ACTEMRA
6.5 Clinical Trials Experience in SJIA Patients with IV ACTEMRA
6.6 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
8.2 Lactation
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
14.1 Rheumatoid Arthritis – IV Administration
14.2 Rheumatoid Arthritis – SC Administration
14.3 Giant Cell Arteritis – SC Administration
14.4 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – IV Administration
14.5 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – IV Administration
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).

1.2 Giant Cell Arteritis (GCA)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of giant cell arteritis (GCA) in adult patients.

1.3 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA)

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

1.4 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 non-biologic DMARDs as an intravenous infusion or as a subcutaneous injection.

Recommended Intravenous (IV) Dosage Regimen:

The recommended dosage 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 (2.8), 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)]*.

Recommended Subcutaneous (SC) Dosage Regimen:

Patients less than 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every other week, followed by an increase to every week based on clinical response
Patients at or above 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every week

When transitioning from ACTEMRA intravenous therapy to subcutaneous administration administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Interruption of dose or reduction in frequency of administration of subcutaneous dose from every week to every other week dosing is recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopen*ia [see Dosage and Administration (2.8), Warnings and Precautions (5.3), and Adverse Reactions (6.2)]*.

2.2 Giant Cell Arteritis

The recommended dose of ACTEMRA for adult patients with GCA is 162 mg given once every week as a subcutaneous injection in combination with a tapering course of glucocorticoids.

A dose of 162 mg given once every other week as a subcutaneous injection in combination with a tapering course of glucocorticoids may be prescribed based on clinical considerations.

ACTEMRA can be used alone following discontinuation of glucocorticoids.

- Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.8)]*.
- Intravenous administration is not approved for GCA.

2.3 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

ACTEMRA may be used alone or in combination with methotrexate. The recommended dosage of ACTEMRA for PJIA patients given once every 4 weeks as a 60-minute single intravenous drip infusion is:

Recommended Intravenous PJIA Dosage Every 4 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	10 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

- Do not change dose 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 (2.8)]*.
- Subcutaneous administration is not approved for PJIA.

2.4 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 Intravenous 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

- Do not change a dose 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 (2.8)]*.
- Subcutaneous administration is not approved for SJIA.

2.5 General Considerations for Administration

- ACTEMRA has not been studied 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. Avoid using ACTEMRA with biological DMARDs.
- It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm^3, platelet count below 100,000 per mm^3, or who have ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN).

2.6 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion

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

- PJIA and SJIA patients **less than 30 kg**: use a **50 mL** infusion bag or bottle of 0.9% or 0.45% Sodium Chloride, and then follow steps 1 and 2 below.
- Adult RA, PJIA and SJIA patients **at or above 30 kg weight**: use a **100 mL** infusion bag or bottle, and then follow steps 1 and 2 below.

- Step 1. Withdraw a volume of 0.9% or 0.45% Sodium Chloride injection, equal to the volume of the ACTEMRA injection required for the patient's dose from the infusion bag or bottle *[see Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4)]*.

For Intravenous Use: Volume of ACTEMRA Injection per kg of Body Weight		
Dosage	Indication	Volume of ACTEMRA injection per kg of body weight
4 mg/kg	Adult RA	0.2mL/kg
8 mg/kg	Adult RA SJIA and PJIA (≥30 kg of body weight)	0.4mL/kg
10 mg/kg	PJIA (< 30 kg of body weight)	0.5 mL/kg
12 mg/kg	SJIA (< 30 kg of body weight)	0.6mL/kg

- Step 2. Withdraw the amount of ACTEMRA for intravenous infusion from the vial(s) and add slowly into the 0.9% or 0.45% Sodium Chloride infusion bag or bottle. To mix the solution, gently invert the bag to avoid foaming.

- The fully diluted ACTEMRA solutions for infusion using 0.9% Sodium Chloride 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.
- The fully diluted ACTEMRA solutions for infusion using 0.45% Sodium Chloride may be stored at 2° to 8°C (36° to 46°F) for up to 24 hours or room temperature for up to 4 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.

2.7 Preparation and Administration Instructions for Subcutaneous Injection

ACTEMRA for subcutaneous injection is only approved for adult indications and is not indicated for the treatment of pediatric patients with PJIA or SJIA. ACTEMRA for subcutaneous injection is not intended for intravenous drip infusion.

- Assess suitability of patient for SC home use and instruct patients to inform a healthcare professional before administering the next dose if they experience any symptoms of allergic reaction. Patients should seek immediate medical attention if they develop symptoms of serious allergic reactions. ACTEMRA subcutaneous injection is intended for use under the guidance of a healthcare practitioner. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject ACTEMRA or the patient's caregiver may administer ACTEMRA if a healthcare practitioner determines that it is appropriate. Patients, or patient caregivers, should be instructed to follow the directions provided in the Instructions for Use (IFU) for additional details on medication administration.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use ACTEMRA prefilled syringes (PFS) exhibiting particulate matter, cloudiness, or

discoloration. ACTEMRA for subcutaneous administration should be clear and colorless to pale yellow. Do not use if any part of the PFS appears to be damaged.

- Patients using ACTEMRA for subcutaneous administration should be instructed to inject the full amount in the syringe (0.9 mL), which provides 162 mg of ACTEMRA, according to the directions provided in the IFU.
- Injection sites should be rotated with each injection and should never be given into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact.

2.8 Dosage Modifications due to Serious Infections or Laboratory Abnormalities

Hold ACTEMRA treatment if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

Rheumatoid Arthritis and Giant Cell Arteritis

Liver Enzyme Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.3)]:*	
Lab Value	**Recommendation**
Greater than 1 to 3x ULN	Dose modify concomitant DMARDs (RA) or immunomodulatory agents (GCA) if appropriate For persistent increases in this range: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, reduce dose to 4 mg per kg or hold ACTEMRA until ALT or AST have normalized • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, reduce injection frequency to every other week or hold dosing until ALT or AST have normalized. Resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate.
Greater than 3 to 5x ULN (confirmed by repeat testing)	Hold 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

Low Absolute Neutrophil Count (ANC) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*:	
Lab Value (cells per mm^3)	**Recommendation**
ANC greater than 1000	Maintain dose
ANC 500 to 1000	Hold ACTEMRA dosing When ANC greater than 1000 cells per mm^3: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, resume ACTEMRA at 4 mg per kg and increase to 8 mg per kg as clinically appropriate • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate
ANC less than 500	Discontinue ACTEMRA

Low Platelet Count *[see Warnings and Precautions (5.3)]*:	
Lab Value (cells per mm^3)	**Recommendation**
50,000 to 100,000	Hold ACTEMRA dosing When platelet count is greater than 100,000 cells per mm^3: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, resume ACTEMRA at 4 mg per kg and increase to 8 mg per kg as clinically appropriate • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate
Less than 50,000	Discontinue ACTEMRA

Polyarticular and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis:

Dose reduction of ACTEMRA has not been studied in the PJIA and SJIA populations. Dose interruptions of ACTEMRA are recommended for liver enzyme abnormalities, low neutrophil counts, and low platelet counts in patients with PJIA and SJIA at levels similar to what is outlined above for patients with RA. If appropriate, dose modify or stop concomitant methotrexate and/or other medications and hold ACTEMRA dosing until the clinical situation has been evaluated. In PJIA and 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) for IV administration:

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

- 400 mg per 20 mL

Prefilled Syringe (PFS) for SC administration:
- A single-use prefilled glass syringe providing 162 mg of ACTEMRA in 0.9mL

4 CONTRAINDICATIONS

ACTEMRA is contraindicated in 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. The most common serious infections included pneumonia, urinary tract 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.

Do not administer ACTEMRA 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.

Closely monitor patients 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 (2.5), Adverse Reactions (6.1), and Patient Counseling Information (17)]*.

Hold ACTEMRA 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, initiate appropriate antimicrobial therapy, and closely monitor the patient.

Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis risk factors and test for latent infection prior to initiating ACTEMRA.

Consider anti-tuberculosis therapy 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.

Closely monitor patients 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 patients treated with ACTEMRA. Use ACTEMRA with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation. Promptly evaluate patients presenting with new onset abdominal symptoms for early identification of gastrointestinal perforation *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Laboratory Parameters

Approved Adult Indications

Neutropenia

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 mm^3. In patients who develop an absolute neutrophil count less than 500 per mm^3 treatment is not recommended.

– Monitor neutrophils 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. For recommended modifications based on ANC results *see [Dosage and Administration (2.8)]*.

Thrombocytopenia

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, 6.2)]*.

– It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in patients with a platelet count below 100,000 per mm^3. In patients who develop a platelet count less than 50,000 per mm^3 treatment is not recommended.

– Monitor platelets 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on platelet counts *see [Dosage and Administration (2.8)]*.

Elevated Liver Enzymes

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, 6.2)]*. 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.

– Monitor ALT and AST levels 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. When clinically indicated, other liver function tests such as bilirubin should be considered. For recommended modifications based on transaminases *see [Dosage and Administration (2.8)]*.

Lipid Abnormalities

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, 6.2)]*.

– Assess lipid parameters approximately 4 to 8 weeks following initiation of ACTEMRA therapy, then at approximately 24 week intervals.

– Manage patients according to clinical guidelines [e.g., National Cholesterol Educational Program (NCEP)] for the management of hyperlipidemia.

Polyarticular and 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 PJIA and SJIA populations. Monitor neutrophils, platelets, ALT and AST at the time of the second infusion and thereafter every 4 to 8 weeks for PJIA and every 2 to 4 weeks for SJIA. Monitor lipids as above for approved adult indications *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

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, have been reported in association with ACTEMRA *[see Adverse Reactions (6)]* and anaphylactic events with a fatal outcome have been reported with intravenous infusion of ACTEMRA. 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 of intravenous ACTEMRA, 0.2% (8 out of 4009) of patients in the intravenous all-exposure RA population, 0.7% (8 out of 1068) in the subcutaneous 6-month controlled RA trials, and in 0.7% (10 out of 1465) of patients in the subcutaneous all-exposure population. In the SJIA controlled trial with intravenous ACTEMRA, 1 out of 112 patients (0.9%) experienced hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation. In the PJIA controlled trial with intravenous ACTEMRA, 0 out of 188 patients (0%) in the ACTEMRA all-exposure population experienced hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation. Reactions that required treatment discontinuation included generalized erythema, rash, and urticaria. Injection site reactions were categorized separately [s*ee Adverse Reactions (6)*].

In the postmarketing setting, events of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and death have occurred in patients treated with a range of doses of intravenous ACTEMRA, with or without concomitant therapies. Events have occurred in patients who received premedication. Hypersensitivity, including anaphylaxis events, have occurred both with and without previous hypersensitivity reactions and as early as the first infusion of ACTEMRA *[see Adverse Reactions (6.5)]*. ACTEMRA for intravenous use should only be infused by a healthcare professional with appropriate medical support to manage anaphylaxis. For ACTEMRA subcutaneous injection, advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of a hypersensitivity reaction. If anaphylaxis or other hypersensitivity reaction occurs, stop administration of ACTEMRA immediately and discontinue ACTEMRA permanently. 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. Monitor patients 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

Avoid use of live vaccines 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 pediatric or elderly 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.

6.1 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The ACTEMRA-IV data in rheumatoid arthritis (RA) includes 5 double-blind, controlled, multicenter studies. In these studies, patients received doses of ACTEMRA-IV 8 mg per kg monotherapy (288 patients), ACTEMRA-IV 8 mg per kg in combination with DMARDs (including methotrexate) (1582 patients), or ACTEMRA-IV 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-IV. 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-IV 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-IV and 3% for placebo-treated patients. The most common adverse reactions that required discontinuation of ACTEMRA-IV 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-IV 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-IV 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-IV 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-IV 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-IV 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-IV 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 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-IV 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-IV 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

Hypersensitivity reactions requiring treatment discontinuation, including anaphylaxis, associated with ACTEMRA-IV 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-IV. Appropriate medical treatment should be available for immediate use in the event of a serious hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia

In the 24 week, controlled clinical studies, decreases in neutrophil counts below 1000 per mm^3 occurred in 1.8% and 3.4% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV 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 mm^3 occurred within 8 weeks of starting therapy. Decreases in neutrophil counts below 500 per mm^3 occurred in 0.4% and 0.3% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV 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 mm^3 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)]*.

Thrombocytopenia

In the 24 week, controlled clinical studies, decreases in platelet counts below 100,000 per mm^3 occurred in 1.3% and 1.7% of patients on 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV 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)]*.

Elevated Liver Enzymes

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-IV, or reduction in ACTEMRA-IV dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes *[see Dosage and Administration (2.6)]*. 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)]*.

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

	ACTEMRA 8 mg per kg MONOTHERAPY N = 288 (%)	**Methotrexate N = 284 (%)**	**ACTEMRA 4 mg per kg + DMARDs N = 774 (%)**	**ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs N = 1582 (%)**	**Placebo + DMARDs 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-IV 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.

Malignancies

During the 24 week, controlled period of the studies, 15 malignancies were diagnosed in patients receiving ACTEMRA-IV, compared to 8 malignancies in patients in the control groups. Exposure-adjusted incidence was similar in the ACTEMRA-IV 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-IV 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					
Preferred Term	**ACTEMRA 8 mg per kg MONOTHERAPY N = 288 (%)**	**Methotrexate N = 284 (%)**	**ACTEMRA 4 mg per kg + DMARDs N = 774 (%)**	**ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs N = 1582 (%)**	**Placebo + DMARDs 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-IV 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

6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The ACTEMRA-SC data in rheumatoid arthritis (RA) includes 2 double-blind, controlled, multicenter studies. Study SC-I was a non-inferiority study that compared the efficacy and safety of tocilizumab 162 mg administered every week subcutaneously (SC) and 8 mg/kg intravenously (IV) every four weeks in 1262 adult subjects with rheumatoid arthritis. Study SC-II was a placebo controlled superiority study that evaluated the safety and efficacy of tocilizumab 162 mg administered every other week SC or placebo in 656 patients. All patients in both studies received background non-biologic DMARDs.

The safety observed for ACTEMRA administered subcutaneously was consistent with the known safety profile of intravenous ACTEMRA, with the exception of injection site reactions, which were more common with ACTEMRA-SC compared with placebo SC injections (IV arm).

Injection Site Reactions
In the 6-month control period, in SC-I, the frequency of injection site reactions was 10.1% (64/631) and 2.4% (15/631) for the weekly ACTEMRA-SC and placebo SC (IV-arm) groups, respectively. In SC-II, the frequency of injection site reactions was 7.1% (31/437) and 4.1% (9/218) for the every other week SC ACTEMRA and placebo groups, respectively. These injection site reactions (including erythema, pruritus, pain and hematoma) were mild to moderate in severity. The majority resolved without any treatment and none necessitated drug discontinuation.

Immunogenicity
In the 6-month control period in SC-I, 0.8% (5/625) in the ACTEMRA-SC arm and 0.8% (5/627) in the IV arm developed anti-tocilizumab antibodies; of these, all developed neutralizing antibodies. In SC-II, 1.6% (7/434) in the ACTEMRA-SC arm compared with 1.4 % (3/217) in the placebo arm developed anti- tocilizumab antibodies; of these, 1.4% (6/434) in the ACTEMRA-SC arm and 0.5% (1/217) in the placebo arm also developed neutralizing antibodies.

A total of 1454 (>99%) patients who received ACTEMRA-SC in the all exposure group have been tested for anti-tocilizumab antibodies. Thirteen patients (0.9%) developed anti-tocilizumab antibodies, and, of these, 12 patients (0.8%) developed neutralizing antibodies.

The rate is consistent with previous intravenous experience. No correlation of antibody development to adverse events or loss of clinical response was observed.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia
During routine laboratory monitoring in the 6-month controlled clinical trials, a decrease in neutrophil count below 1×10^9/L occurred in 2.9% and 3.7% of patients receiving ACTEMRA-SC weekly and every other week, respectively.

There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10^9/L and the occurrence of serious infections.

Thrombocytopenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-SC 6-month controlled clinical trials, none of the patients had a decrease in platelet count to ≤50,000/mm^3.

Elevated Liver Enzymes

During routine laboratory monitoring in the 6-month controlled clinical trials, elevation in ALT or AST ≥3 x ULN occurred in 6.5% and 1.4% of patients, respectively, receiving ACTEMRA-SC weekly and 3.4% and 0.7% receiving ACTEMRA SC every other week.

Lipid Parameters Elevations

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-SC 6-month clinical trials, 19% of patients dosed weekly and 19.6% of patients dosed every other week and 10.2% of patients on placebo experienced sustained elevations in total cholesterol > 6.2 mmol/l (240 mg/dL), with 9%, 10.4% and 5.1% experiencing a sustained increase in LDL to 4.1 mmol/l (160 mg/dL) receiving ACTEMRA-SC weekly, every other week and placebo, respectively.

6.3 Clinical Trials Experience in Giant Cell Arteritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The safety of subcutaneous ACTEMRA (tocilizumab) has been studied in one Phase III study (WA28119) with 251 GCA patients. The total patient years duration in the ACTEMRA GCA all exposure population was 138.5 patient years during the 12-month double blind, placebo-controlled phase of the study. The overall safety profile observed in the ACTEMRA treatment groups was generally consistent with the known safety profile of ACTEMRA. There was an overall higher incidence of infections in GCA patients relative to RA patients. The rate of infection/serious infection events was 200.2/9.7 events per 100 patient years in the ACTEMRA weekly group and 160.2/4.4 events per 100 patient years in the ACTEMRA every other week group as compared to 156.0/4.2 events per 100 patient years in the placebo + 26 week prednisone taper and 210.2/12.5 events per 100 patient years in the placebo + 52 week taper groups.

6.4 Clinical Trials Experience in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The safety of ACTEMRA-IV was studied in 188 pediatric patients 2 to 17 years of age with PJIA who had an inadequate clinical response or were intolerant to methotrexate. The total patient exposure in the ACTEMRA-IV all exposure population (defined as patients who received at least one dose of ACTEMRA-IV) was 184.4 patient years. At baseline, approximately half of the patients were taking oral corticosteroids and almost 80% were taking methotrexate. In general, the types of adverse drug reactions in patients with PJIA were consistent with those seen in RA and SJIA patients [*see Adverse Reactions (6.1 and 6.5)*].

Infections

The rate of infections in the ACTEMRA-IV all exposure population was 163.7 per 100 patient years. The most common events observed were nasopharyngitis and upper respiratory tract infections. The rate of serious infections was numerically higher in patients weighing less than 30 kg treated with 10 mg/kg tocilizumab (12.2 per 100 patient years) compared to patients weighing at or above 30 kg, treated with 8 mg/kg tocilizumab (4.0 per 100 patient years). The incidence of infections leading to dose interruptions was also numerically higher in patients weighing less than 30 kg treated with 10 mg/kg tocilizumab (21%) compared to patients weighing at or above 30 kg, treated with 8 mg/kg tocilizumab (8%).

Infusion Reactions

In PJIA patients, infusion-related reactions are defined as all events occurring during or within 24 hours of an infusion. In the ACTEMRA-IV all exposure population, 11 patients (6%) experienced an event during the infusion, and 38 patients (20.2%) experienced an event within 24 hours of an infusion. The most common events occurring during infusion were headache, nausea and hypotension, and occurring within 24 hours of

infusion were dizziness and hypotension. In general, the adverse drug reactions observed during or within 24 hours of an infusion were similar in nature to those seen in RA and SJIA patients *[see Adverse Reactions (6.1 and 6.5)]*.

No clinically significant hypersensitivity reactions associated with tocilizumab and requiring treatment discontinuation were reported.

Immunogenicity

One patient, in the 10 mg/kg less than 30 kg group, developed positive anti-tocilizumab antibodies without developing a hypersensitivity reaction and subsequently withdrew from the study.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-IV all exposure population, a decrease in neutrophil counts below 1×10^9 per L occurred in 3.7% of patients.

There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10^9 per L and the occurrence of serious infections.

Thrombocytopenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-IV all exposure population, 1% of patients had a decrease in platelet count at or less than 50,000 per mm^3 without associated bleeding events.

Elevated Liver Enzymes

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-IV all exposure population, elevation in ALT or AST at or greater than 3 x ULN occurred in 4% and less than 1% of patients, respectively.

Lipids

During routine laboratory monitoring in the tocilizumab all exposure population, elevation in total cholesterol greater than 1.5-2 x ULN occurred in one patient (0.5%) and elevation in LDL greater than 1.5-2 x ULN occurred in one patient (0.5%).

6.5 Clinical Trials Experience in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The data described below reflect exposure to ACTEMRA-IV 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. In the 12 week double-blind, controlled portion of the clinical study 75 patients received treatment with ACTEMRA-IV (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-IV in the open-label extension phase.

The most common adverse events (at least 5%) seen in ACTEMRA-IV 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-IV 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-IV 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-IV. One patient in the placebo group escaped to ACTEMRA-IV 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-IV 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-IV 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-IV 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-IV treatment group and 5% of patients in the placebo group experienced an event. In the ACTEMRA-IV 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-IV during the controlled and open label extension study *[see Warnings and Precautions (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 Abnormalities

Neutropenia

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

Thrombocytopenia

During routine monitoring in the 12 week controlled phase, 1% of patients in the ACTEMRA-IV group and 3% in the placebo group had a decrease in platelet count to no more than 100,000 per mm^3.

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-IV group, with no associated bleeding.

Elevated Liver Enzymes

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-IV 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-IV 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-IV 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-IV 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.

6.6 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of intravenous 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)]*
- Stevens-Johnson Syndrome

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Drugs for Treatment of Adult Indications

In RA patients, 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 intravenous dose of 10 mg/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)]*.

In GCA patients, no effect of concomitant corticosteroid on tocilizumab exposure was observed.

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 effect 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 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, perform therapeutic monitoring of effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) and the individual dose of the medicinal product adjusted as needed. Exercise caution when coadministering ACTEMRA 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

Avoid use of live vaccines concurrently with ACTEMRA *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ACTEMRA during pregnancy. Physicians are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-877-311-8972.

Risk Summary

The limited available data with ACTEMRA in pregnant women are not sufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Monoclonal antibodies, such as tocilizumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the *in utero* exposed infant *[see Clinical Considerations]*. In animal reproduction studies, intravenous administration of tocilizumab to Cynomolgus monkeys during organogenesis caused abortion/embryo-fetal death at doses 1.25 times and higher than the maximum recommended human dose by the intravenous route of 8 mg per kg every 2 to 4 weeks. The literature in animals suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition *[see Data]*. Based on the animal data, there may be a potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations
Fetal/Neonatal adverse reactions
Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to ACTEMRA *in utero* [*see Warnings and Precautions (5.8)]*

Data

Animal Data

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed in which pregnant Cynomolgus monkeys were treated intravenously with tocilizumab at daily doses of 2, 10, or 50 mg/ kg during organogenesis from gestation day (GD) 20-50. 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 doses 1.25 times and higher the MRHD by the intravenous route at maternal intravenous doses of 10 and 50 mg/ kg. 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/kg intravenously with treatment every three days from implantation (GD 6) until post-partum day 21 (weaning). There was no evidence for any functional impairment of the development and behavior, learning ability, immune competence and fertility of the offspring.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of tocilizumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal immunoglobulin G (IgG) is present in human milk. If tocilizumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to tocilizumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of ACTEMRA to an infant during lactation; therefore

the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACTEMRA and the potential adverse effects on the breastfed child from tocilizumab or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

ACTEMRA by intravenous use is indicated for the treatment of pediatric patients with:

- Active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older
- Active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older

Safety and effectiveness of ACTEMRA in pediatric patients with conditions other than PJIA or SJIA have not been established. Children under the age of two have not been studied. SC administration has not been studied in pediatric patients. 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. Of the 1069 patients who received ACTEMRA-SC in studies SC-I and SC-II there were 295 patients 65 years of age and older, including 41 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.

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 or moderate renal impairment. ACTEMRA has not been studied in patients with 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 with intravenous ACTEMRA 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 IgG1κ (gamma 1, kappa) subclass with a typical H_2L_2 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 for intravenous administration 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).

ACTEMRA solution for subcutaneous administration is supplied as a sterile, colorless to yellowish, preservative-free liquid solution of approximately pH 6.0. It is supplied in a 1 mL ready-to-use, single-use prefilled syringe (PFS) with a needle safety device. Each device delivers 0.9 mL (162 mg) of ACTEMRA, in a histidine buffered solution composed of ACTEMRA (180 mg/mL), polysorbate 80, L-histidine and L-histidine monohydrochloride, L-arginine and L-arginine hydrochloride, L-methionine, and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tocilizumab binds 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 in RA patients with the 4 mg per kg and 8 mg per kg IV doses or the 162 mg weekly and every other weekly SC 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 doses, however the greatest improvements were observed with 8 mg per kg ACTEMRA. Pharmacodynamic changes were also observed to occur after ACTEMRA administration in GCA, PJIA, and 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 intravenously and 81 to 162 mg subcutaneously, 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 and GCA patients demonstrated a similar pattern of absolute neutrophil counts following ACTEMRA administration *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Rheumatoid Arthritis—Intravenous Administration

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, estimated

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 estimated mean (± 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 estimated mean (± 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 estimated mean (± 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)]*.

Rheumatoid Arthritis—Subcutaneous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab was characterized using a population pharmacokinetic analysis using a database composed of 1759 rheumatoid arthritis patients treated with 162 mg SC every week, 162 mg SC every other week, and 8 mg/kg every 4 weeks for 24 weeks.

The pharmacokinetic parameters of tocilizumab did not change with time. For the 162 mg every week dose, the estimated mean (±SD) steady-state AUC_{1week}, C_{min} and C_{max} of tocilizumab were 8200 ± 3600 mcg•h/mL, 44.6 ± 20.6 mcg/mL, and 50.9 ± 21.8 mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for AUC, C_{min}, and C_{max} were 6.83, 6.37, and 5.47, respectively. Steady state was reached after 12 weeks for AUC, C_{min}, and C_{max}.

For the 162 mg every other week dose, the estimated mean (±SD) steady-state AUC_{2week}, C_{min}, and C_{max} of tocilizumab were 3200 ± 2700 mcg•h/mL, 5.6 ± 7.0 mcg/mL, and 12.3 ± 8.7 mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for AUC, C_{min}, and C_{max} were 2.67, 5.6, and 2.12, respectively. Steady state was reached after 12 weeks for AUC and C_{min}, and after 10 weeks for C_{max}.

Giant Cell Arteritis – Subcutaneous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab in GCA patients was determined using a population pharmacokinetic analysis on a dataset composed of 149 GCA patients treated with 162 mg SC every week or with 162 mg SC every other week.

For the 162 mg every week dose, the estimated mean (±SD) steady-state Cavg, Cmin and Cmax of tocilizumab were 71.3 ± 30.1 mcg/mL, 68.1± 29.5 mcg/mL, and 73 ± 30.4 mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for Cavg or AUCtau, Cmin, and Cmax were 10.9, 9.6, and 8.9, respectively. Steady state was reached after 17 weeks.

For the 162 mg every other week dose, the estimated mean (±SD) steady-state Cavg, Cmin, and Cmax of tocilizumab were 16.2 ± 11.8 mcg/mL, 11.1 ± 10.3 mcg/mL, and 19.3 ± 12.8 mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for Cavg or AUCtau, Cmin, and Cmax were 2.8, 5.6, and 2.3 respectively. Steady-state was reached after 14 weeks.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis—Intravenous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab was determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 188 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

For doses of 8 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight at or above 30 kg) given every 4 weeks, the estimated mean (± SD) AUC_{4weeks}, C_{max} and C_{min} of tocilizumab were 29500 ± 8660 mcg•hr/mL, 182 ± 37 mcg/mL and 7.49 ± 8.2 mcg/mL, respectively.

For doses of 10 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight less than 30 kg) given every 4 weeks, the estimated mean (± SD) AUC_{4weeks}, C_{max} and C_{min} of tocilizumab were 23200 ± 6100 mcg•hr/mL, 175 ± 32 mcg/mL and 2.35 ± 3.59 mcg/mL, respectively.

The accumulation ratios were 1.05 and 1.16 for AUC_{4weeks}, and 1.43 and 2.22 for C_{min} for 10 mg/kg (BW less than 30 kg) and 8 mg/kg (BW at or above 30 kg) doses, respectively. No accumulation for C_{max} was observed.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis—Intravenous Administration

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 estimated mean (± 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 estimated tocilizumab exposure parameters were similar between the two dose groups defined by body weight.

Absorption

Following SC dosing in RA and GCA patients, the absorption half-life was around 4 days. The bioavailability for the SC formulation was 0.8.

In RA patients the median values of Tmax were 2.8 days after the tocilizumab every week dose and 4.7 days after the tocilizumab every other week dose.

In GCA patients, the median values of T_{max} were 3 days after the tocilizumab every week dose and 4.5 days after the tocilizumab every other week dose.

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 GCA patients, the central volume of distribution was 4.09 L, the peripheral volume of distribution was 3.37 L resulting in a volume of distribution at steady state of 7.46 L.

In pediatric patients with PJIA, the central volume of distribution was 1.98 L, the peripheral volume of distribution was 2.1 L, resulting in a volume of distribution at steady state of 4.08 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

ACTEMRA is eliminated by a combination of linear clearance and nonlinear elimination. The concentration-dependent nonlinear elimination plays a major role at low tocilizumab concentrations. Once the nonlinear pathway is saturated, at higher tocilizumab concentrations, clearance is mainly determined by the linear clearance. The saturation of the nonlinear elimination leads to an increase in exposure that is more than dose-proportional. The pharmacokinetic parameters of ACTEMRA do not change with time.

Population pharmacokinetic analyses in any patient population tested so far indicate no relationship between apparent clearance and the presence of anti-drug antibodies.

The linear clearance in the population pharmacokinetic analysis was estimated to be 12.5 mL per h in RA patients, 6.7 mL per h in GCA patients, 5.8 mL per h in pediatric patients with PJIA, and 7.1 mL per h in pediatric patients with SJIA.

Due to the dependence of total clearance on ACTEMRA serum concentrations, the half-life of ACTEMRA is also concentration-dependent and varies depending on the serum concentration level.

For IV administration in RA patients, 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. For SC administration in RA patients, the concentration-dependent apparent $t_{1/2}$ is up to 13 days for 162 mg every week and 5 days for 162 mg every other week in patients with RA at steady-state.

In GCA patients at steady state, the effective $t_{1/2}$ of tocilizumab varied between 18.3 and 18.9 days for 162 mg SC every week dosing regimen and between 4.2 and 7.9 days for 162 mg SC every other week dosing regimen.

The $t_{1/2}$ of tocilizumab in children with PJIA is up to 16 days for the two body weight categories (8 mg/kg for body weight at or above 30 kg or 10 mg/kg for body weight below 30 kg) during a dosing interval 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 and GCA patients showed that age, gender and race did not affect the pharmacokinetics of tocilizumab. Linear clearance was found to increase with body size. In RA patients, 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. There was an inverse relationship between tocilizumab exposure and body weight for flat dose SC regimens.

In GCA patients, higher exposure was observed in patients with lower body weight. For the 162 mg every week dosing regimen, the steady-state Cavg was 51% higher in patients with body weight less than 60 kg compared to patients weighing between 60 to 100 kg. For the 162 mg every other week regimen, the steady-state Cavg was 129% higher in patients with body weight less than 60 kg compared to patients weighing between 60 to 100 kg. There is limited data for patients above 100 kg (n=7).

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 and GCA patients in the population pharmacokinetic analysis had normal renal function or mild renal impairment. Mild renal impairment (estimated creatinine clearance less than 80 mL per min and at or above 50 mL per min based on Cockcroft-Gault formula) did not impact the pharmacokinetics of tocilizumab.

Approximately one-third of the patients in the GCA clinical trial had moderate renal impairment at baseline (estimated creatinine clearance of 30-59 mL/min). No impact on tocilizumab exposure was noted in these patients.

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate 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 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

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenicity potential of tocilizumab. Literature indicates that the IL-6 pathway can mediate anti-tumor responses by promoting increased immune cell surveillance of the tumor microenvironment. However, available published evidence also supports that IL-6 signaling through the IL-6 receptor may be involved in pathways that lead to tumorigenesis. The malignancy risk in humans from an antibody that disrupts signaling through the IL-6 receptor, such as tocilizumab, is presently unknown.

Fertility and reproductive performance were unaffected in male and female mice that received a murine analogue of tocilizumab administered by the intravenous route at a dose of 50 mg/kg every three days.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis –Intravenous Administration

The efficacy and safety of intravenously administered 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 ACR 20 response at Week 24.

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 ACR 20 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 ACR 20 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 ACR 20 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 ACR 20 response at week 24.

Clinical Response

The percentages of intravenous ACTEMRA-treated patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses are shown in **Table 3.** In all intravenous studies, patients treated with 8 mg per kg ACTEMRA had higher ACR 20, ACR 50, and ACR 70 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 of Intravenous ACTEMRA (Percent of Patients)

	Percent of Patients											
	Study I		Study II			Study III			Study IV		Study V		
Response Rate	MTX N=284	ACTEMRA 8 mg per kg N=286 (95% CI)[a]	Placebo + MTX N=393	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=399 (95% CI)[a]	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=398 (95% CI)[a]	Placebo + MTX N=204	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=213 (95% CI)[a]	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=205 (95% CI)[a]	Placebo + DMARDs N=413	ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs N=803 (95% CI)[a]	Placebo + MTX N=158	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=161 (95% CI)[a]	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=170 (95% CI)[a]
ACR 20													
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
ACR 50													
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
ACR 70													
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

In study II, a greater proportion of patients treated with 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA + MTX achieved a low level of disease activity as measured by a DAS 28-ESR less than 2.6 compared with placebo +MTX treated patients at week 52. The proportion of ACTEMRA-treated patients achieving DAS 28-ESR less than 2.6, and the number of residual active joints in these responders in Study II are shown in **Table 4**.

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

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 in Trials of Intravenous ACTEMRA

	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**	
Component (mean)	**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

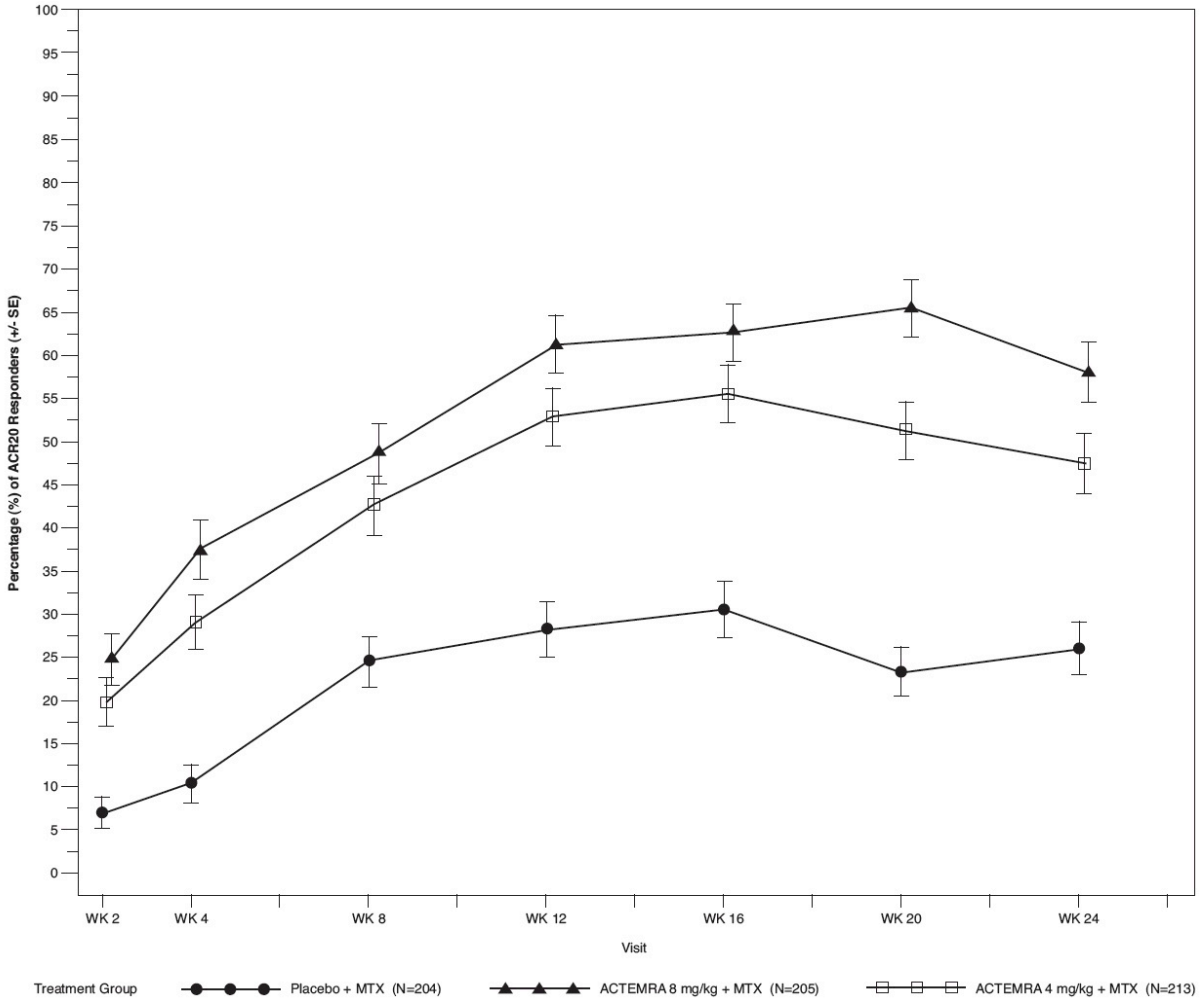
[a] Data shown is mean at week 24, difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + MTX at week 24 and 95% confidence interval for that difference

[b] Visual analog scale: 0 = best, 100 = worst

[c] 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 ACR 20 responders by visit for Study III is shown in **Figure 1**. Similar response curves were observed in studies I, II, IV, and V.

Figure 1　Percent of ACR 20 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.

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.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form Health Survey (SF-36) in Studies I – V. Patients receiving ACTEMRA demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo in the Physical Component Summary (PCS), Mental Component Summary (MCS), and in all 8 domains of the SF-36.

14.2 Rheumatoid Arthritis–Subcutaneous Administration

The efficacy and safety of subcutaneously administered ACTEMRA was assessed in two double-blind, controlled, multicenter studies in patients with active RA. One study (SC-I) was a non-inferiority study that compared the efficacy and safety of ACTEMRA 162 mg administered every week subcutaneously (SC) to 8 mg per kg intravenously every four weeks. The second study (SC-II) was a placebo controlled superiority study that evaluated the safety and efficacy of ACTEMRA 162 mg administered every other week SC to placebo. Both SC-I and SC-II required patients to be >18 years of age with moderate to severe active rheumatoid arthritis diagnosed according to ACR criteria who had at least 4 tender and 4 swollen joints at baseline (SC-I) or at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline (SC-II), and an inadequate response to their existing DMARD therapy, where approximately 20% also had a history of inadequate response to at least one TNF inhibitor. All patients in both SC studies received background non-biologic DMARD(s).

In SC-I, 1262 patients were randomized 1:1 to receive ACTEMRA SC 162 mg every week or ACTEMRA intravenous 8 mg/kg every four weeks in combination with DMARD(s). In SC-II, 656 patients were randomized 2:1 to ACTEMRA SC 162 mg every other week or placebo, in combination with DMARD(s). The primary endpoint in both studies was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 24.

The clinical response to 24 weeks of ACTEMRA SC therapy is shown in **Table 7**. In SC-I, the primary outcome measure was ACR20 at Week 24. The pre-specified non-inferiority margin was a treatment difference of 12%. The study demonstrated non-inferiority of ACTEMRA with respect to ACR20 at Week 24; ACR50, ACR70, and DAS28 responses are also shown in **Table 7**. In SC-II, a greater portion of patients treated with ACTEMRA 162 mg SC every other week achieved ACR20, ACR50, and ACR70 responses compared to placebo-treated patients (Table 7). Further, a greater proportion of patients treated with ACTEMRA 162 mg SC every other week achieved a low level of disease activity as measured by a DAS28-ESR less than 2.6 at Week 24 compared to those treated with placebo (Table 7).

Table 7 Clinical Response at Week 24 in Trials of Subcutaneous ACTEMRA (Percent of Patients)

	SC-I[a]		SC-II[b]	
	TCZ SC 162 mg every week + DMARD N=558	TCZ IV 8mg/kg + DMARD N=537	TCZ SC 162 mg every other week + DMARD N=437	Placebo + DMARD N=219
ACR20				
Week 24	69%	73.4%	61%	32%
Weighted difference (95% CI)	-4% (-9.2, 1.2)		30% (22.0, 37.0)	
ACR50				
Week 24	47%	49%	40%	12%
Weighted difference (95% CI)	-2% (-7.5, 4.0)		28% (21.5, 34.4)	
ACR70				
Week 24	24%	28%	20%	5%
Weighted difference (95% CI)	-4% (-9.0, 1.3)		15% (9.8, 19.9)	
Change in DAS28 [Adjusted mean]				
Week 24	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
Adjusted mean difference (95% CI)	0 (-0.2, 0.1)		-1.4 (-1.7; -1.1)	
DAS28 < 2.6				
Week 24	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
Weighted difference (95% CI)	0.9 (-5.0, 6.8)		28.6 (22.0, 35.2)	

TCZ = tocilizumab

[a] Per Protocol Population

[b] Intent To Treat Population

The results of the components of the ACR response criteria and the percent of ACR20 responders by visit for ACTEMRA-SC in Studies SC-I and SC-II were consistent with those observed for ACTEMRA-IV.

Radiographic Response

In study SC-II, the progression of structural joint damage was assessed radiographically and expressed as a change from baseline in the van der Heijde modified total Sharp score (mTSS). At week 24, significantly less radiographic progression was observed in patients receiving ACTEMRA SC every other week plus DMARD(s) compared to placebo plus DMARD(s); mean change from baseline in mTSS of 0.62 vs. 1.23, respectively, with an adjusted mean difference of -0.60 (-1.1, -0.1). These results are consistent with those observed in patients treated with intravenous ACTEMRA.

Health Related Outcomes

In studies SC-I and SC-II, the mean decrease from baseline to week 24 in HAQ-DI was 0.6, 0.6, 0.4 and 0.3, and the proportion of patients who achieved a clinically relevant improvement in HAQ-DI (change from baseline of ≥ 0.3 units) was 65%, 67%, 58% and 47%, for the SC every week, IV 8 mg/kg, SC every other week, and placebo treatment groups, respectively.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the SF-36 in Studies SC-I and SC-II. In Study SC-II, patients receiving ACTEMRA every other week demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo in the PCS, MCS, and in all 8 domains of the SF-36. In Study SC-I, improvements in these scores were similar between ACTEMRA SC every week and ACTEMRA IV 8 mg/kg.

14.3 Giant Cell Arteritis – Subcutaneous Administration

The efficacy and safety of subcutaneously administered ACTEMRA was assessed in a single, randomized, double-blind, multicenter study in patients with active GCA. In Study WA28119, 251 screened patients with new-onset or relapsing GCA were randomized to one of four treatment arms. Two SC doses of ACTEMRA (162 mg every week and 162 mg every other week) were compared to two different placebo control groups (pre-specified prednisone-taper regimen over 26 weeks and 52 weeks) randomized 2:1:1:1. The study consisted of a 52-week blinded period, followed by a 104-week open-label extension.

All patients received background glucocorticoid (prednisone) therapy. Each of the ACTEMRA-treated groups and one of the placebo-treated groups followed a pre-specified prednisone-taper regimen with the aim to reach 0 mg by 26 weeks, while the second placebo-treated group followed a pre-specified prednisone-taper regimen with the aim to reach 0 mg by 52 weeks designed to be more in keeping with standard practice.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving sustained remission from Week 12 through Week 52. Sustained remission was defined by a patient attaining a sustained (1) absence of GCA signs and symptoms from Week 12 through Week 52, (2) normalization of erythrocyte sedimentation rate (ESR) (to < 30 mm/hr without an elevation to ≥ 30 mm/hr attributable to GCA) from Week 12 through Week 52, (3) normalization of C-reactive protein (CRP) (to < 1 mg/dL, with an absence of successive elevations to ≥ 1mg/dL) from Week 12 through Week 52, and (4) successful adherence to the prednisone taper defined by not more than 100 mg of excess prednisone from Week 12 through Week 52. ACTEMRA 162 mg weekly and 162 mg every other week + 26 weeks prednisone taper both showed superiority in achieving sustained remission from Week 12 through Week 52 compared with placebo + 26 weeks prednisone taper (Table 8). Both ACTEMRA treatment arms also showed superiority compared to the placebo + 52 weeks prednisone taper (Table 8).

Table 8　Efficacy Results from Study WA28119

	PBO + 26 weeks prednisone taper N=50	PBO + 52 weeks prednisone taper N=51	TCZ 162mg SC QW + 26 weeks prednisone taper N=100	TCZ 162 mg SC Q2W + 26 weeks prednisone taper N=49
Sustained remission[a]				
Responders, n (%)	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Unadjusted difference in proportions vs PBO + 26 weeks taper (99.5% CI)	N/A	N/A	42.0% (18.0, 66.0)	39.1% (12.5 , 65.7)
Unadjusted difference in proportions vs PBO + 52 weeks taper (99.5% CI)	N/A	N/A	38.4% (14.4, 62.3)	35.4% (8.6, 62.2)
Components of Sustained Remission				
Sustained absence of GCA signs and symptoms[b], n (%)	20 (40.0%)	23 (45.1%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)
Sustained ESR<30 mm/hr[c], n (%)	20 (40.0%)	22 (43.1%)	83 (83.0%)	37 (75.5%)
Sustained CRP normalization[d], n (%)	17 (34.0%)	13 (25.5%)	72 (72.0%)	34 (69.4%)
Successful prednisone tapering[e], n (%)	10 (20.0%)	20 (39.2%)	60 (60.0%)	28 (57.1%)

[a] Sustained remission was achieved by a patient meeting all of the following components: absence of GCA signs and symptoms[b], normalization of ESR[c], normalization of CRP[d] and adherence to the prednisone taper regimen[e].
[b] Patients who did not have any signs or symptoms of GCA recorded from Week 12 up to Week 52.
[c] Patients who did not have an elevated ESR ≥30 mm/hr which was classified as attributed to GCA from Week 12 up to Week 52.
[d] Patients who did not have two or more consecutive CRP records of ≥ 1mg/dL from Week 12 up to Week 52.
[e] Patients who did not enter escape therapy and received ≤ 100mg of additional concomitant prednisone from Week 12 up to Week 52.
Patients not completing the study to week 52 were classified as non-responders in the primary and key secondary analysis: PBO+26: 6 (12.0%), PBO+52: 5 (9.8%), TCZ QW: 15 (15.0%), TCZ Q2W: 9 (18.4%).
CRP = C-reactive protein
ESR = erythrocyte sedimentation rate
PBO = placebo
Q2W = every other week dose
QW = every week dose
TCZ = tocilizumab

The estimated annual cumulative prednisone dose was lower in the two ACTEMRA dose groups (medians of 1887 mg and 2207 mg on ACTEMRA QW and Q2W, respectively) relative to the placebo arms (medians of 3804 mg and 3902 mg on placebo + 26 weeks prednisone and placebo + 52 weeks prednisone taper, respectively).

14.4 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis-Intravenous Administration

The efficacy of ACTEMRA was assessed in a three-part study including an open-label extension in children 2 to 17 years of age with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA), who had an inadequate response to methotrexate or inability to tolerate methotrexate. Patients had at least 6 months of active disease (mean disease duration of 4.2 ± 3.7 years), with at least five joints with active arthritis (swollen or limitation of movement accompanied by pain and/or tenderness) and/or at least 3 active joints having limitation of motion (mean, 20 ± 14 active joints). The patients treated had subtypes of JIA that at disease onset included Rheumatoid Factor Positive or Negative Polyarticular JIA, or Extended Oligoarticular JIA. Treatment with a stable dose of methotrexate was permitted but was not required during the study. Concurrent use of disease

modifying antirheumatic drugs (DMARDs), other than methotrexate, or other biologics (e.g., TNF antagonists or T cell costimulation modulator) were not permitted in the study.

Part I consisted of a 16-week active ACTEMRA treatment lead-in period (n=188) followed by Part II, a 24-week randomized double-blind placebo-controlled withdrawal period, followed by Part III, a 64-week open-label period. Eligible patients weighing at or above 30 kg received ACTEMRA at 8 mg/kg IV once every four weeks. Patients weighing less than 30 kg were randomized 1:1 to receive either ACTEMRA 8 mg/kg or 10 mg/kg IV every four weeks. At the conclusion of the open-label Part I, 91% of patients taking background MTX in addition to tocilizumab and 83% of patients on tocilizumab monotherapy achieved an ACR 30 response at week 16 compared to baseline and entered the blinded withdrawal period (Part II) of the study. The proportions of patients with JIA ACR 50/70 responses in Part I were 84.0%, and 64%, respectively for patients taking background MTX in addition to tocilizumab and 80% and 55% respectively for patients on tocilizumab monotherapy.

In Part II, patients (ITT, n=163) were randomized to ACTEMRA (same dose received in Part I) or placebo in a 1:1 ratio that was stratified by concurrent methotrexate use and concurrent corticosteroid use. Each patient continued in Part II of the study until Week 40 or until the patient satisfied JIA ACR 30 flare criteria (relative to Week 16) and qualified for escape.

The primary endpoint was the proportion of patients with a JIA ACR 30 flare at week 40 relative to week 16. JIA ACR 30 flare was defined as 3 or more of the 6 core outcome variables worsening by at least 30% with no more than 1 of the remaining variables improving by more than 30% relative to Week 16.

ACTEMRA treated patients experienced significantly fewer disease flares compared to placebo-treated patients (26% [21/82] versus 48% [39/81]; adjusted difference in proportions -21%, 95% CI: -35%, -8%).

During the withdrawal phase (Part II), more patients treated with ACTEMRA showed JIA ACR 30/50/70 responses at Week 40 compared to patients withdrawn to placebo.

14.5 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Intravenous Administration

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 37 were randomized to receive placebo infusions every two weeks. Corticosteroid tapering could occur from week six for patients who achieved a JIA ACR 70 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 ACR 30 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 9**.

Table 9 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]	67	-
(95% CI)[b]	(51, 83)	
JIA ACR 50		
Responders	85%	11%
Weighted difference[a]	74	-
(95% CI) [b]	(58, 90)	
JIA ACR 70		
Responders	71%	8%
Weighted difference[a]	63	-
(95% CI) [b]	(46, 80)	

[a]The 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).

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 ACR 70 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 ACR 30 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

For Intravenous Infusion

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

For Subcutaneous Injection
ACTEMRA (tocilizumab) for subcutaneous administration is supplied as a sterile preservative-free liquid solution in a single-use prefilled syringe. The following packaging configurations are available:

NDC 50242-138-01 prefilled syringe providing 162 mg per 0.9mL

Storage and Stability: Do not use beyond expiration date on the container, package or prefilled syringe. ACTEMRA must be refrigerated at 2ºC to 8ºC (36°F to 46°F). Do not freeze. Protect the vials and syringes from light by storage in the original package until time of use, and keep syringes dry. 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
Advise patients and parents or guardians of minors with PJIA or SJIA 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:**
  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.
- **Hypersensitivity and Serious Allergic Reactions**
  Assess patient suitability for home use for SC injection. Inform patients that some patients who have been treated with ACTEMRA have developed serious allergic reactions, including anaphylaxis. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptom of serious allergic reactions.

Instruction on Injection Technique
Perform the first injection under the supervision of a qualified healthcare professional. If a patient or caregiver is to administer subcutaneous ACTEMRA, instruct him/her in injection techniques and assess his/her ability to inject subcutaneously to ensure proper administration of subcutaneous ACTEMRA and the suitability for home use *[See Patient Instructions for Use]*.

Prior to use, remove the prefilled syringe from the refrigerator and allow to sit at room temperature outside of the carton for 30 minutes, out of the reach of children. Do not warm ACTEMRA in any other way.

Advise patients to consult their healthcare provider if the full dose is not received.

A puncture-resistant container for disposal of needles and syringes should be used and should be kept out of the reach of children. Instruct patients or caregivers in the technique as well as proper syringe and needle disposal, and caution against reuse of these items.

Pregnancy Exposure Registry

Inform patients that there is a pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to ACTEMRA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy

Inform female patients of reproductive potential that ACTEMRA may cause fetal harm and to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

MEDICATION GUIDE

ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)
Solution for Intravenous Infusion

ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)
Injection, Solution for Subcutaneous Administration

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 healthcare provider should test you for TB before starting ACTEMRA.

Your healthcare provider 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, with or without a fever, such as:
  - sweating or chills
  - shortness of breath
  - warm, red, or painful skin or sores on your body
  - feel very tired
  - muscle aches
  - blood in phlegm
  - diarrhea or stomach pain
  - cough
  - weight loss
  - burning when you urinate or urinating more often than normal
- 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.
- 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. If you have rheumatoid arthritis (RA) or giant cell arteritis (GCA) your healthcare provider should do blood tests 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA and then every 3 months after that. If you have polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) you will have blood tests done every 4 to 8 weeks during treatment. If you have systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) you will have blood tests done every 2 to 4 weeks during treatment. These blood test are 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.
   - increase in blood cholesterol levels. 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.

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.

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 antagonist. 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.
- Adults with giant cell arteritis (GCA).
- People with active PJIA ages 2 and above.
- People with active SJIA ages 2 and above.

ACTEMRA is not approved for subcutaneous use in people with PJIA or SJIA.
It is not known if ACTEMRA is safe and effective in children with PJIA or SJIA under 2 years of age or in children with conditions other than PJIA or SJIA.

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.

Before you receive ACTEMRA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including 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:
  - All vaccines should be brought up-to-date before starting ACTEMRA.
  - 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 breastfeed or are breastfeeding. 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, over-the-counter 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.

How will I receive ACTEMRA?

Into a vein (IV or intravenous infusion) for Rheumatoid Arthritis, PJIA, or SJIA:

- If your healthcare provider prescribes ACTEMRA as an IV infusion, you will receive ACTEMRA from a healthcare provider through a needle placed in a vein in your arm. The infusion will take about 1 hour to give you the full dose of medicine.
- For rheumatoid arthritis or PJIA you will receive a dose of ACTEMRA about every 4 weeks.
- For SJIA you will receive a dose of ACTEMRA about every 2 weeks.
- While taking ACTEMRA, you may continue to use other medicines that help treat your rheumatoid arthritis, PJIA, 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.

Under the skin (SC or subcutaneous injection) for Rheumatoid Arthritis or Giant Cell Arteritis:
- **See the Instructions for Use at the end of this Medication Guide for instructions about the right way to prepare and give your ACTEMRA injections at home.**
- ACTEMRA is available as a single-use Prefilled Syringe.
- You may also receive ACTEMRA as injection under your skin (subcutaneous). If your healthcare provider decides that you or a caregiver can give your injections of ACTEMRA at home, you or your caregiver should receive training on the right way to prepare and inject ACTEMRA. Do not try to inject ACTEMRA until you have been shown the right way to give the injections by your healthcare provider.
- Your healthcare provider will tell you how much ACTEMRA to use and when to use it.

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. Your healthcare provider 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
  - vomiting
  - chills
  - dark urine
  - skin or eyes look yellow
  - clay-colored bowel movements
  - stomach discomfort
  - skin rash
  - little or no appetite
  - fevers
  - muscle aches
- **Serious Allergic Reactions.** Serious allergic reactions, including death, can happen with ACTEMRA. These reactions can happen with any infusion or injection of ACTEMRA, even if they did not occur with an earlier infusion or injection. Tell your healthcare provider before your next dose if you had hives, rash or flushing after your injection. Seek medical attention right away if you have any of the following signs of a serious allergic reaction:
  - shortness of breath or trouble breathing
  - swelling of the lips, tongue, or face
  - chest pain
  - feeling dizzy or faint
  - moderate or severe abdominal pain or vomiting
- **Nervous system problems.** While rare, Multiple Sclerosis has been diagnosed in people who take ACTEMRA. It is not known what effect ACTEMRA may have on some nervous system disorders.

The most common side effects of ACTEMRA include:
- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- headache
- increased blood pressure (hypertension)
- injection site reactions

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 the safe and effective use of ACTEMRA.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not give ACTEMRA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ACTEMRA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ACTEMRA?
Active ingredient: tocilizumab
Inactive ingredients of Intravenous ACTEMRA: sucrose, polysorbate 80, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.

Inactive ingredients of Subcutaneous ACTEMRA: L-arginine, L-arginine hydrochloride, L-methionine, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate.

ACTEMRA is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.
Genentech, Inc.,1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 US License No.1048
© 2017 Genentech, Inc. All rights reserved.
For more information, go to www.ACTEMRA.com or call 1-800-ACTEMRA.
This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: May/2017

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 with known effects:
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 the 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 severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) in adults not previously treated with MTX.
- the treatment of moderate to severe active 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.

RoActemra in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of juvenile idiopathic polyarthritis (pJIA; rheumatoid factor positive or negative and extended oligoarthritis) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with MTX.

RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of RA, sJIA or pJIA.
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)	Modify the dose of the 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 x 10^9/l.

Laboratory Value (cells x 10^9/ l)	Action
ANC > 1	Maintain dose
ANC 0.5 to 1	Interrupt RoActemra dosing When ANC increases > 1 x 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 x 10^3/ µl)	Action
50 to 100	Interrupt RoActemra dosing When platelet count > 100 x 10^3/ µl 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 recommended posology in patients above 2 years of age 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.

The safety and efficacy of RoActemra in children below 2 years of age has not been established. No data are available.

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	Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate For persistent increases in this range, interrupt RoActemra until ALT/AST have normalized.
> 3 x ULN to 5x ULN	Modify the dose of the 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 10^9/ 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 10^3/µl)	**Action**
50 to 100	Modify the dose of the 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.

pJIA Patients

The recommended posology in patients above 2 years of age is 8 mg/kg once every 4 weeks in patients weighing greater than or equal to 30 kg or 10 mg/kg once every 4 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.

The safety and efficacy of RoActemra in children below 2 years of age has not been established. No data are available.

Dose interruptions of tocilizumab for the following laboratory abnormalities are recommended in pJIA 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 effect laboratory values in pJIA, 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	Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate For persistent increases in this range, interrupt RoActemra until ALT/AST have normalized.
> 3 x ULN to 5x ULN	Modify the dose of the 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 pJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient.

- Low absolute neutrophil count (ANC)

Laboratory Value (cells x 10^9/ 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 pJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient.

- Low platelet count

Laboratory Value (cells x 10^3/μl)	**Action**
50 to 100	Modify the dose of the 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 pJIA 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 pJIA patients.

Available data suggest that clinical improvement is observed within 12 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, sJIA and pJIA patients should be administered as an intravenous infusion over 1 hour.

RA, sJIA and pJIA Patients ≥ 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 and pJIA 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 must 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, sJIA or pJIA 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 or pJIA who may be less able to communicate their symptoms) and parents/guardians of sJIA or pJIA 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, sJIA and pJIA 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 and pJIA 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 x 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 x 10^3/ µl). In patients who develop an ANC < 0.5 x 10^9/ l or a platelet count < 50 x 10^3/µl, 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 and pJIA 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, pJIA 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. In a randomized open-label study, adult RA patients treated with RoActemra and MTX were able to mount an effective response to both the 23-valent pneumococcal polysaccharide and tetanus toxoid vaccines which was comparable to the response seen in patients on MTX only. It is recommended that all patients, particularly sJIA and pJIA 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, sJIA or pJIA 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’.

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the tradename and batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Paediatric population

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

Interaction studies have only been performed in adults.

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, phenprocoumon, 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.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use effective contraception during and up to 3 months after treatment.

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.

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

RoActemra has minor influence on the ability to drive and use machines (see section 4.8, dizziness).

4.8 Undesirable effects

RA Patients
Summary of the safety profile
The most commonly reported ADRs (occurring in ≥ 5% of patients treated with tocilizumab monotherapy or in combination with DMARDs) were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension and increased ALT.

The most serious ADRs were serious infections, complications of diverticulitis, and hypersensitivity reactions.

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 ADRs listed in Table 1 are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (>1/10,000 to <1/1,000) or very rare (<1/10,000) 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 8/4,009 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 56 out of 4,009 patients (1.4%) 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 x 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 x 10^9/ l did so within 8 weeks after starting therapy. Decreases below 0.5 x 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 x 10^3/ µl 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.

Skin Reactions
Very rare reports of Stevens-Johnson Syndrome have occurred in the post marketing setting.

Paediatric population

The safety of toclizumab in the pediatric population in the sections on pJIA and sJIA below. In general, the ADRs in pJIA and sJIA patients were similar in type to those see in RA patients, see section 4.8.

The ADRs in the pJIA and sJIA patients treated with tocilizumab are described below and are presented in the Table 2 by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10) or uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100)

Table 2: Summary of ADRs occurring in patients with sJIA or pJIA receiving tocilizumab as monotherapy or in combination with MTX.

SOC	**PT**	**Frequency**		
Infections and Infestations		Very Common	Common	Uncommon
	Upper Respiratory Tract Infections	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Gastrointestinal Disorders				
	Nausea		pJIA	
	Diarrhea		pJIA, sJIA	
General disorders and administration site conditions				
	Infusion related reactions		pJIA[1], sJIA[2]	
Nervous system disorders				
	Headache	pJIA	sJIA	
Investigations				
	Hepatic transaminases increased		pJIA	
	Decrease in neutrophil count	sJIA	pJIA	
	Platelet count decreased		sJIA	pJIA
	Cholesterol increased		sJIA	pJIA

1. Infusion related reaction events in pJIA patients included but were not limited to headache, nausea and hypotension
2. Infusion related reaction events in sJIA patients included but were not limited to rash, urticaria, diarrhoea, epigastric discomfort, arthralgia and headache

pJIA Patients
The safety of tocilizumab in pJIA has been studied in 188 patients from 2 to 17 years of age. The total patient exposure was 184.4 patient years. The frequency of ADRs in pJIA patients can be found in Table 2. The types of ADRs in pJIA patients were similar to those seen in RA and sJIA patients, see section 4.8. When compared to the adult RA population, events of nasopharyngitis, headache, nausea, and decreased neutrophil count were more frequently reported in the pJIA population. Events of cholesterol increased were less frequently reported in the pJIA population than in the adult RA population.

Infections
The rate of infections in the tocilizumab all exposure population was 163.7 per 100 patient years. The most common events observed were nasopharyngitis and upper respiratory tract infections. The rate of

serious infections was numerically higher in patients weighing <30 kg treated with 10 mg/kg tocilizumab (12.2 per 100 patient years) compared to patients weighing ≥30 kg, treated with 8 mg/kg tocilizumab (4.0 per 100 patient years). The incidence of infections leading to dose interruptions was also numerically higher in patients weighing <30 kg treated with 10 mg/kg tocilizumab (21.4%) compared to patients weighing ≥30 kg, treated with 8 mg/kg tocilizumab (7.6%).

Infusion Reactions
In pJIA patients, infusion related reactions are defined as all events occurring during or within 24 hours of an infusion. In the tocilizumab all exposure population, 11 patients (5.9%) experienced infusion reactions during the infusion and 38 patients (20.2%) experienced an event within 24 hours of an infusion. The most common events occurring during infusion were headache, nausea and hypotension and within 24 hours of infusion were dizziness and hypotension. In general, the adverse drug reactions observed during or within 24 hours of an infusion were similar in nature to those seen in RA and sJIA patients, see section 4.8.

No clinically significant hypersensitivity reactions associated with tocilizumab and requiring treatment discontinuation were reported.

Immunogenicity
One patient in the 10 mg/kg < 30kg group developed positive anti-tocilizumab antibodies without developing a hypersensitivity reaction and subsequently withdrew from the study.

Neutrophils
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab all exposure population, a decrease in neutrophil count below 1×10^9/L occurred in 3.7% of patients.

Platelets
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab all exposure population, 1% of patients had a decrease in platelet count to $\leq 50 \times 10^3$/μL without associated bleeding events.

Hepatic transaminase elevations
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab all exposure population, elevation in ALT or AST ≥ 3xULN occurred in 3.7% and <1% of patients, respectively.

Lipid parameters
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab all exposure population, elevation in total cholesterol >1.5-2 x ULN occurred in one patient (0.5%) and elevation in LDL >1.5-2 x ULN in one patient (0.5%).

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. The frequency of ADRs in sJIA patients can be found in Table 2. When compared to the adult RA population, patients with sJIA experienced a higher frequency of nasopharyngitis, decrease in neutrophil counts, hepatic transaminases increased, and diarrhea. Events of cholesterol increased were less frequently reported in the sJIA population than in the adult RA population.

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, diarrhea, 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 x 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 x 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 ≤ 100 x 10^3/µl.

In the ongoing open label extension phase, decreases in platelet counts below 100 x 10^3/µl, 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 x ULN to 2 x ULN occurred in 1.5% of the tocilizumab group and none in the placebo group.

Elevation in LDL > 1.5 x ULN to 2 x 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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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 case 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 3). 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 3. ACR responses in placebo-/MTX-/DMARDs-controlled studies (% patients)

	Study I AMBITION		**Study II LITHE**		**Study III OPTION**		**Study IV TOWARD**		**Study V RADIATE**	
Week	**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 4).

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 4. 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≤ 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 in monotherapy
Study VI (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 5).

Table 5: Efficacy Results for Study VI (WA19924)

	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

[a] *p 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).

MTX naïve, Early RA

Study VII (WA19926), a 2 year study with the planned primary analysis at week 52 evaluated 1162 MTX-naïve adult patients with moderate to severe, active early RA (mean disease duration ≤ 6 months). Approximately 20% of patients had received prior treatment with DMARDs other than MTX. This study evaluated the efficacy of IV tocilizumab 4 or 8 mg/kg every 4 weeks/MTX combination therapy, IV tocilizumab 8 mg/kg monotherapy and MTX monotherapy in reducing the signs and symptoms and rate of progression of joint damage for 104 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients achieving DAS28 remission (DAS28 < 2.6) at week 24. A significantly higher proportion of patients in the tocilizumab 8 mg/kg + MTX and tocilizumab monotherapy groups met the primary endpoint compared with MTX alone. The tocilizumab 8 mg/kg + MTX group also showed statistically significant results across the key secondary endpoints. Numerically greater responses compared with MTX alone were observed in the tocilizumab 8 mg/kg monotherapy group in all secondary endpoints, including radiographic endpoints. In this study, ACR/EULAR remission (Boolean and Index) were also analysed as pre-specified exploratory endpoints, with higher responses observed in the tocilizumab groups. The results from study VII are shown in Table 6.

Table 6: Efficacy Results for Study VII (WA19926) on MTX-naïve, early RA patients

			TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Primary Endpoint						
DAS28 Remission						
	Week 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Key Secondary Endpoints						
DAS 28 remission						
	Week 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR						
	Week 24	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
		ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
		ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
	Week 52	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
		ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
		ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (adjusted mean change from baseline)						
	Week 52		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Radiographic Endpoints (mean change from baseline)						
	Week 52	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
		Erosion Score	0.05**	0.15	0.25	0.63
		JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Radiographic Non-Progression n (%) (change from baseline in mTSS of ≤0)			226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploratory Endpoints						
Week 24: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)			47 (18.4) ‡	38 (14.2)	43 (16.7) ‡	25 (10.0)
ACR/EULAR Index Remission, n (%)			73 (28.5) ‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
Week 52: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)			59 (25.7) ‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
ACR/EULAR Index Remission, n (%)			83 (36.1) ‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - modified Total Sharp Score
JSN - Joint space narrowing
All efficacy comparisons vs Placebo + MTX. ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05;
‡p-value < 0.05 vs. Placebo + MTX, but endpoint was exploratory (not included in the hierarchy of statistical testing and has therefore not been controlled for multiplicity)

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 7.

Table 7. 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 ≥ 37.5°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).

pJIA Patients
Clinical efficacy
The efficacy of tocilizumab was assessed in a three-part study WA19977 including an open-label extension in children with active pJIA. Part I consisted of a 16-week active tocilizumab treatment lead-in period (n=188) followed by Part II, a 24-week randomized double-blind placebo-controlled withdrawal period (n=163), followed by Part III, a 64-week open-label period. In Part 1, eligible patients ≥ 30 kg received tocilizumab at 8 mg/kg IV every 4 weeks for 4 doses. Patients < 30 kg were randomized 1:1 to receive either tocilizumab 8 mg/kg or 10 mg/kg IV every 4 weeks for 4 doses. Patients who completed Part I of the study and achieved at least a JIA ACR30 response at week 16

compared to baseline were eligible to enter the blinded withdrawal period (Part II) of the study. In Part II, patients were randomized to tocilizumab (same dose received in Part I) or placebo in a 1:1 ratio, stratified by concurrent MTX use and concurrent corticosteroid use. Each patient continued in Part II of the study until Week 40 or until the patient satisfied JIA ACR30 flare criteria (relative to Week 16) and qualified for escape to tocilizumab therapy (same dose received in Part I).

Clinical response
The primary endpoint was the proportion of patients with a JIA ACR30 flare at week 40 relative to week 16. Forty eight percent (48.1%, 39/81) of the patients treated with placebo flared compared with 25.6% (21/82) of tocilizumab treated patients. These proportions were statistically significantly different (p=0.0024).

At the conclusion of Part I, JIA ACR 30/50/70/90 responses were 89.4%, 83.0%, 62.2%, and 26.1%, respectively.

During the withdrawal phase (Part II), the percentage of patients achieving JIA ACR 30, 50, and 70 responses at Week 40 relative to baseline are shown in Table 8. In this statistical analysis, patients who flared (and escaped to TCZ) during Part II or who withdrew, were classified as non-responders. An additional analyses of JIA ACR responses, considering observed data at Week 40, regardless of flare status, showed that by Week 40, 95.1% of patients who had received continuous TCZ therapy, had achieved JIA ACR30 or higher.

Table 8. JIA ACR Response Rates at Week 40 Relative to baseline (Percentage of Patients)

Response Rate	Tocilizumab N=82	Placebo N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

** p<0.01, tocilizumab vs. placebo*

The number of active joints was significantly reduced compared to baseline in patients receiving tocilizumab compared to placebo (adjusted mean changes of -14.3 vs -11.4, p=0.0435). The physician's global assessment of disease activity, as measured on a 0-100 mm scale, showed a greater reduction in disease activity for tocilizumab compared to placebo (adjusted mean changes of -45.2 mm vs -35.2 mm, p=0.0031).

The adjusted mean change in the pain VAS after 40 weeks of tocilizumab treatment was 32.4 mm on a 0-100 mm scale compared to a reduction of 22.3 mm for placebo patients (highly statistically significant; p=0.0076).

The ACR response rates were numerically lower for patients with prior biologic treatment as shown in Table 9 below.

Table 9. Number and Proportion of Patients with a JIA ACR30 Flare and Proportion of Patients with JIA ACR30/50/70/90 Responses at Week 40, by Previous Biologic Use (ITT Population - Study Part II)

	Placebo		All TCZ	
Biologic Use	**Yes (N = 23)**	**No (N = 58)**	**Yes (N = 27)**	**No (N = 55)**
JIA ACR30 Flare	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
JIA ACR30 Response	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
JIA ACR50 Response	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
JIA ACR70 Response	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
JIA ACR90 Response	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

Patients randomized to tocilizumab had fewer ACR30 flares and higher overall ACR responses than patients receiving placebo regardless of a history of prior biologic use.

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

Intravenous use
The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 3552 RA patients treated with a one-hour infusion of 4 or 8 mg/kg tocilizumab every 4 weeks for 24 weeks or with 162 mg tocilizumab given subcutaneously either once a week or every other week for 24 weeks.

The following parameters (predicted mean ± SD) were estimated for a dose of 8 mg/kg tocilizumab given every 4 weeks: steady-state area under curve (AUC) = 38000 ± 13000 h µg/ml, trough concentration (C_{min}) = 15.9 ± 13.1 µg/ml and maximum concentration (C_{max}) = 182 ± 50.4 µg/ml, and the accumulation ratios for AUC and C_{max} were small, 1.32 and 1.09, respectively. The accumulation ratio was higher for C_{min} (2.49), 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 (± SD) steady-state AUC, C_{min} and C_{max} of tocilizumab were 50000 ± 16800 µg•h/mL, 24.4 ± 17.5 µg/mL, and 226 ± 50.3 µg/mL, respectively, which are higher than mean exposure values for the patient population (i.e. all body weights) reported above. 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 3.72, the peripheral volume of distribution was 3.35 resulting in a volume of distribution at steady state of 7.07.

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 9.5 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 18 days to 6 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 3.2 and 30 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 (± SD) AUC_{2weeks}, C_{max} and C_{min} of tocilizumab were 32200 ± 9960 µg•h/mL, 245 ± 57.2 µg/ml and 57.5 ± 23.3 µg/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 ≥ 30 kg or 12 mg/kg for body weight < 30 kg) at week 12.

pJIA Patients:
The pharmacokinetics of tocilizumab was determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 188 patients with pJIA.

The following parameters are valid for a dose of 8 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight ≥ 30 kg) given every 4 weeks. The predicted mean (± SD) AUC_{4weeks}, C_{max} and C_{min} of tocilizumab were 29500 ± 8660 µg·hr/mL, 182 ± 37 µg/mL and 7.49 ± 8.20 µg/mL, respectively.

The following parameters are valid for a dose of 10 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight < 30 kg) given every 4 weeks. The predicted mean (± SD) AUC_{4weeks}, C_{max} and C_{min} of tocilizumab were 23200 ± 6100 µg·hr/mL, 175 ± 32 µg/mL and 2.35 ± 3.59 µg/mL, respectively.

The accumulation ratios were 1.05 and 1.16 for AUC_{4weeks}, and 1.43 and 2.22 for C_{min} for 10 mg/kg (body weight < 30 kg) and 8 mg/kg (body weight ≥ 30 kg) doses, respectively. No accumulation for C_{max} was observed.

In pJIA patients, the central volume of distribution was 50 ml/kg, the peripheral volume of distribution was 53 ml/kg, resulting in a volume of distribution at steady state of 103 ml/kg. The linear clearance estimated as a parameter in the population pharmacokinetic analysis was 0.146 ml/hr/kg.

The half life of tocilizumab in pJIA patients is up to 16 days for the two body weight categories (8 mg/kg for body weight ≥ 30 kg or 10 mg/kg for body weight < 30 kg) during a dosing interval at steady state.

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 30ºC 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.

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 discolouration 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 and pJIA Patients ≥ 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.

pJIA 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 (**0.5 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

Date of first authorisation: 16 January 2009
Date of last renewal: 25 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RoActemra 162 mg solution for injection in pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 162 mg of tocilizumab in 0.9 ml.

Tocilizumab is a recombinant humanized, anti-human monoclonal antibody of the immunoglobulin G1 (IgG1) sub-class directed against soluble and membrane-bound interleukin 6 receptors.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

A colourless to slightly yellowish solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

RoActemra, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for

- the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) in adults not previously treated with MTX.
- 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.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of RA. All patients treated with RoActemra should be given the Patient Alert Card. Suitability of the patient for subcutaneous home use should be assessed and instruct patients to inform a healthcare professional if they experience symptoms of an allergic reaction before administering the next dose. Patients should seek immediate medical attention if developing symptoms of serious allergic reactions (see section 4.4).

Posology
The recommended posology is subcutaneous 162 mg once every week.

Limited information is available regarding switching patients from RoActemra intravenous formulation to RoActemra subcutaneous fixed dose-formulation. The once every week dosing interval should be followed.

Patients transitioning from intravenous to subcutaneous formulation should administer their first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose under the supervision of a qualified healthcare professional.

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 DMARDs if appropriate. For persistent increases in this range, reduce RoActemra dose frequency to every other week injection or interrupt RoActemra until alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) have normalised. Restart with weekly or every other week injection, as clinically appropriate.
> 3 to 5 x ULN	Interrupt RoActemra dosing until < 3 x ULN and follow recommendations above for > 1 to 3 x ULN. For persistent increases > 3 x ULN (confirmed by repeat testing, see 4.4.), 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 x 10^9/l.

Laboratory Value (cells x 10^9/ l)	Action
ANC > 1	Maintain dose.
ANC 0.5 to 1	Interrupt RoActemra dosing. When ANC increases > 1 x 10^9/ l resume RoActemra dosing every other week and increase to every week injection, as clinically appropriate.
ANC < 0.5	Discontinue RoActemra.

- Low platelet count

Laboratory Value (cells x 10^3/ µl)	Action
50 to 100	Interrupt RoActemra dosing. When platelet count > 100 x 10^3/ µl resume RoActemra dosing every other week and increase to every week injection as clinically appropriate.
< 50	Discontinue RoActemra.

Missed dose
If a patient misses a subcutaneous weekly injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should be instructed to take the missed dose on the next scheduled day. If a patient misses a subcutaneous once every other week injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should be instructed to take the missed dose immediately and the next dose on the next scheduled day.

Special populations

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.

Paediatric patients
The safety and efficacy of RoActemra subcutaneous formulation in children from birth to less than 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration
RoActemra is for subcutaneous use.
After proper training in injection technique, patients may self-inject with RoActemra if their physician determines that it is appropriate. The total content (0.9 ml) of the pre-filled syringe should be administered as a subcutaneous injection. The recommended injection sites (abdomen, thigh and upper arm) should be rotated and injections should never be given into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact.

The pre-filled syringe should not be shaken.

Comprehensive instructions for the administration of RoActemra in a pre-filled syringe are given in the package leaflet, 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 must 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 as signs and symptoms of acute inflammation may be

lessened, associated with suppression of the acute phase reactants. 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 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, 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 advised 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, including anaphylaxis have been reported in association with RoActemra (see section 4.8). Such reactions may be more severe, and potentially fatal in patients who have experienced hypersensitivity reactions during previous treatment with tocilizumab even if they have received premedication with steroids and antihistamines. If an anaphylactic reaction or other serious hypersensitivity reaction occurs, administration of RoActemra should be stopped immediately, appropriate therapy initiated and tocilizumab 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, RoActemra treatment should be interrupted.

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 x 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 x 10^3/ µl). In patients who develop an ANC < 0.5 x 10^9/ l or a platelet count < 50 x 10^3/µl, 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.

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 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. In a randomized open-label study, adult RA patients treated with RoActemra and MTX were able to mount an effective response to both the 23-valent pneumococcal polysaccharide and tetanus toxoid vaccines which was comparable to the response seen in patients on MTX only. It is recommended that all 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 patients. RoActemra is not recommended for use with other biological agents.

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the tradename of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

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, phenprocoumon, 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.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use effective contraception during and up to 3 months after treatment.

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.

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

RoActemra has a minor influence on the ability to drive and use machines (see section 4.8, dizziness).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most commonly reported Adverse Drug Reactions (ADRs) (occurring in ≥ 5% of patients treated with tocilizumab monotherapy or in combination with DMARDs) were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension and increased ALT.

The most serious ADRs were serious infections, complications of diverticulitis, and hypersensitivity reactions.

Intravenous use
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.

Tabulated summary of adverse reactions
The ADRs listed in Table 1 are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) rare (>1/10,000 to <1/1,000) or very rare (<1/10,000). 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[A1]	**Very Common**	**Common**	**Uncommon**
Blood and lymphatic system disorders		Leukopenia, Neutropenia	
Endocrine disorders			Hypothyroidism
Eye disorders		Conjunctivitis	
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, Mouth ulceration, Gastritis	Stomatitis, Gastric ulcer
General disorders and administration site conditions		Peripheral oedema Hypersensitivity reaction, Injection site reaction	
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections	Cellulitis, Pneumonia, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis
Investigations		Hepatic transaminases increased, Weight increased, Total bilirubin increased*	
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia*		Hypertriglyceridaemia
Nervous system disorders		Headache, Dizziness	
Renal disorders			Nephrolithiasis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Dyspnoea	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, Pruritus, Urticaria	
Vascular disorders		Hypertension	

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

Description of selected adverse reactions

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 8/4,009 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 56 out of 4,009 patients (1.4%) 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 intravenous 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 x 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 x 10^9/ l did so within 8 weeks after starting therapy. Decreases below 0.5 x 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 x 10^3/ µl 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.

Skin Reactions
Very rare reports of Stevens-Johnson Syndrome have occurred in the post marketing setting.

Subcutaneous use
The safety of subcutaneous tocilizumab in RA includes a double-blind, controlled, multicenter study, SC-I. SC-I was a non-inferiority study that compared the efficacy and safety of tocilizumab 162 mg administered every week versus 8 mg/kg intravenous in 1262 patients with RA. All patients received background non-biologic DMARD(s). The safety and immunogenicity observed for tocilizumab administered subcutaneous was consistent with the known safety profile of intravenous tocilizumab and no new or unexpected adverse drug reactions were observed (see Table 1). A higher frequency of injection site reactions was observed in the subcutaneous arms compared with placebo subcutaneous injections in the intravenous arms.

Injection site reactions
During the 6-month controlled period, in SC-I, the frequency of injection site reactions was 10.1% (64/631) and 2.4% (15/631) for the subcutaneous tocilizumab and the subcutaneous placebo (intravenous group) weekly injections, respectively. These injection site reactions (including erythema, pruritus, pain and haematoma) were mild to moderate in severity. The majority was resolved without any treatment and none necessitated drug discontinuation.

Immunogenicity
In SC-I, a total of 625 patients treated with tocilizumab 162mg weekly were tested for anti-tocilizumab antibodies in the 6 month controlled period. Five patients (0.8%) developed positive anti-tocilizumab antibodies; of these, all developed neutralizing anti-tocilizumab antibodies. One patient was tested positive for IgE isotype (0.2%).

In SC-II, a total of 434 patients treated with tocilizumab 162mg every other week were tested for anti-tocilizumab antibodies in the 6 month controlled period. Seven patients (1.6%) developed positive anti-tocilizumab antibodies; of these, six (1.4%) developed neutralizing anti-tocilizumab antibodies. Four patients were tested positive for IgE isotype (0.9%).

No correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed.

Haematological abnormalities:
Neutrophils
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab 6 month controlled clinical trial SC-I, a decrease in neutrophil count below 1×10^9/L occurred in 2.9% of patients on the subcutaneous weekly dose.

There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10^9/L and the occurrence of serious infections.

Platelets
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab 6 month clinical trial SC-I, none of the patients on the SC weekly dose had a decrease in platelet count to $\leq 50 \times 10^3$ / µl.

Hepatic transaminase elevations
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab 6-month controlled clinical trial SC-I, elevation in ALT or AST ≥3 x ULN occurred in 6.5% and 1.4% of patients, respectively on the subcutaneous weekly dose.

Lipid parameters
During routine laboratory monitoring in the tocilizumab 6 month controlled clinical trial SC-I, 19% of patients experienced sustained elevations in total cholesterol > 6.2 mmol/l (240 mg/dl), with 9% experiencing a sustained increase in LDL to ≥ 4.1 mmol/l (160 mg/dl) on the subcutaneous weekly dose.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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 administered intravenously. 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.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosupressants, 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.

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 intravenously and 81 to 162 mg subcutaneously, absolute neutrophil counts decreased to their lowest 2 to 5 days following administration. Thereafter, neutrophils recovered towards baseline in a dose dependent manner. Rheumatoid arthritis patients demonstrate a comparable (to healthy subjects) decrease of absolute neutrophil counts following tocilizumab administration (see section 4.8).

Intravenous use
Clinical efficacy
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 1196 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 DAS 28 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)

	Study I AMBITION		**Study II LITHE**		**Study III OPTION**		**Study IV TOWARD**		**Study V RADIATE**	
Week	**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≤ 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 in monotherapy
Study VI (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 VI (WA19924)

	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

[a] *p 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).

Subcutaneous use

Clinical efficacy

The efficacy of subcutaneous administered tocilizumab in alleviating the signs and symptoms of RA and radiographic response, was assessed in two randomised, double-blind, controlled, multi-center studies. For study I (SC-I), patients were required to be >18 years of age with moderate to severe active RA diagnosed according to ACR criteria who had at least 4 tender and 4 swollen joints at baseline. All patients received background non-biologic DMARD(s). For study II (SC-II), patients were required to be > 18 years of age with moderate to severe active RA diagnosed according to ACR criteria who had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline.

Switching from 8 mg/kg intravenous once every 4 weeks to 162 mg subcutaneous once every week, will alter exposure in the patient. The extent varies with the patient's body weight (increased in light body weight patients and decreased in heavy body weight patients) but clinical outcome is consistent with that observed in intravenous treated patients.

Clinical response

Study SC-I evaluated patients with moderate to severe active RA who had an inadequate clinical response to their existing rheumatologic therapy, including one or more DMARD(s) where approximately 20% had a history of inadequate response to at least one TNF inhibitor. In SC-I, 1262 patients were randomized 1:1 to receive tocilizumab subcutaneous 162 mg every week or tocilizumab intravenous 8 mg/kg every four weeks in combination with non-biologic DMARD(s). The primary endpoint in the study was the difference in the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. The results from study SC-I is shown in Table 5.

Table 5. ACR responses in study SC-I (% patients) at Week 24

	SC-I[a]	
	TCZ SC 162 mg every week + DMARD N=558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 Week 24	69.4%	73.4%
Weighted difference (95% CI)	-4.0 (-9.2, 1.2)	
ACR50 Week 24	47.0%	48.6%
Weighted difference (95% CI)	-1.8 (-7.5, 4.0)	
ACR70 Week 24	24.0%	27.9%
Weighted difference (95% CI)	-3.8 (-9.0, 1.3)	

TCZ = tocilizumab

a = Per Protocol Population

Patients in study SC-I had a mean Disease Activity Score (DAS28) at baseline of 6.6 and 6.7 on the subcutaneous and intravenous arms, respectively. At week 24, a significant reduction in DAS28 from baseline (mean improvement) of 3.5 was observed on both treatment arms, and a comparable proportion of patients had achieved DAS28 clinical remission (DAS28 < 2.6) on the subcutaneous (38.4%) and IV (36.9%) arms.

Radiographic response

The radiographic response of subcutaneous administered tocilizumab was assessed in a double-blind, controlled, multicenter study in patients with active RA (SC-II). Study SC-II evaluated patients with moderate to severe active RA who had an inadequate clinical response to their existing rheumatologic therapy, including one or more DMARD(s) where approximately 20% had a history of inadequate response to at least one TNF inhibitor. Patients were required to be >18 years of age with active RA diagnosed according to ACR criteria who had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline. In SC-II, 656 patients were randomized 2:1 to tocilizumab subcutaneous 162 mg every other week or placebo, in combination with non-biologic DMARD(s).

In study SC-II, inhibition of structural joint damage was assessed radiographically and expressed as a change from baseline in the van der Heijde modified mean total Sharp score (mTSS). At week 24, inhibition of structural damage was shown, with significantly less radiographic progression in patients receiving tocilizumab subcutaneous compared to placebo (mean mTSS of 0.62 vs. 1.23, p=0.0149 (van Elteren). These results are consistent with those observed in patients treated with intravenous tocilizumab.

In study SC-II, at week 24 there was ACR20 of 60.9%, ACR50 of 39.8% and ACR70 of 19.7% for patients treated with tocilizumab subcutaneous every other week versus placebo ACR20 of 31.5%, ACR50 of 12.3% and ACR70 of 5.0%. Patients had mean DAS28 at baseline of 6.7 on subcutaneous and 6.6 on placebo arms. At week 24, a significant reduction in DAS28 from baseline of 3.1 was

observed on subcutaneous and 1.7 on placebo arm, and for DAS28 < 2.6, 32.0% was observed on subcutaneous and 4.0% on placebo arm.

Health-related and quality of life outcomes
In study SC-I, the mean decrease in HAQ-DI from baseline to week 24 was 0.6 on both the subcutaneous and intravenous arms. The proportion of patients achieving a clinically relevant improvement in HAQ-DI at week 24 (change from baseline of ≥ 0.3 units) was also comparable on the subcutaneous (65.2%) versus intravenous (67.4%) arms, with a weighted difference in proportions of -2.3% (95% CI - 8.1, 3.4). For SF-36, the mean change from baseline at week 24 in the mental component score was 6.22 for the subcutaneous arm and 6.54 for the intravenous arm, and for the physical component score was also similar with 9.49 for the subcutaneous arm and 9.65 for the intravenous arm.

In study SC-II, mean decrease in HAQ-DI from baseline to week 24 was significantly greater for patients treated with tocilizumab subcutaneous every other week (0.4) versus placebo (0.3). Proportion of patients achieving a clinically relevant improvement in HAQ-DI at week 24 (change from baseline of ≥ 0.3 units) was higher for tocilizumab subcutaneous every other week (58%) versus placebo (46.8%). SF-36 (mean change in mental and physical component scores) was significantly greater with tocilizumab subcutaneous group (6.5 and 5.3) versus placebo (3.8 and 2.9).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with RoActemra in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic idiopathic arthritis (including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis). See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Intravenous use
The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 3552 RA patients treated with a one-hour infusion of 4 or 8 mg/kg tocilizumab every 4 weeks for 24 weeks or with 162 mg tocilizumab given subcutaneously either once a week or every other week for 24 weeks.

The following parameters (predicted mean ± SD) were estimated for a dose of 8 mg/kg tocilizumab given every 4 weeks: steady-state area under curve (AUC) = 38000 ± 13000 h μg/ml, trough concentration (Cmin) = 15.9 ± 13.1 μg/ml and maximum concentration (Cmax) = 182 ± 50.4 μg/ml, and. the accumulation ratios for AUC and Cmax were small, 1.32 and 1.09, respectively. The accumulation ratio was higher for Cmin (2.49), which was expected based on the non-linear clearance contribution at lower concentrations. Steady-state was reached following the first administration for Cmax and after 8 and 20 weeks for AUC and Cmin, respectively. Tocilizumab AUC, Cmin and Cmax increased with increase of body weight. At body weight ≥ 100 kg, the predicted mean (± SD) steady-state AUC, Cmin and Cmax of tocilizumab were 50000 ± 16800 μg•h/mL, 24.4 ± 17.5 μg/mL, and 226 ± 50.3 μg/mL, respectively, which are higher than mean exposure values for the patient population (i.e. all body weights) reported above. 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 3.72, the peripheral volume of distribution was 3.35 resulting in a volume of distribution at steady state of 7.07.

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 9.5 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 18 days to 6 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 3.2 and 30 fold higher at 8 mg/kg as compared to 4 mg/kg, respectively.

Subcutaneous use
The pharmacokinetics of tocilizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 3552 RA patients treated with 162 mg subcutaneous every week, 162 mg subcutaneous every other week, and or 4 or 8 mg/kg intravenous every 4 weeks for 24 weeks.

The pharmacokinetic parameters of tocilizumab did not change with time. For the 162 mg every week dose, the predicted mean (±SD) steady-state AUC1week, C_{min} and C_{max} of tocilizumab were 7970 ± 3432 mcg•h/mL, 43.0 ± 19.8 mcg/mL, and 49.8 ± 21.0 mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for AUC, C_{min}, and C_{max} were 6.32, 6.30, and 5.27, respectively. Steady state was reached after 12 weeks for AUC, C_{min}, and C_{max}.

For the 162 every other week dose, the predicted mean (±SD) steady-state AUC2week, C_{min}, and Cmax of tocilizumab were 3430 ± 2660 mcg•h/mL, 5.7 ± 6.8 mcg/mL, and 13.2 ± 8.8 mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for AUC, C_{min}, and C_{max} were 2.67, 6.02, and 2.12, respectively. Steady state was reached after 12 weeks for AUC and C_{min}, and after 10 weeks for C_{max}.

Absorption
Following subcutaneous dosing in RA patients, the time to peak serum tocilizumab concentrations t_{max} was 2.8 days. The bioavailability for the subcutaneous formulation was 79.%.

Elimination
For subcutaneous administration, the concentration-dependent apparent $t_{1/2}$ is up to 12 days for 162 mg every week and 5 days for 162 mg every other week in patients with RA at steady-state.

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.

5.3 Preclinical safety data

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

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.

The non-clinical safety profile of tocilizumab in the cynomolgus monkey does not suggest a difference between intravenous and subcutaneous routes of administration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-Histidine
L-Histidine monohydrochloride monohydrate
L-Arginine
L-Arginine hydrochloride
L-Methionine
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatability studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

24 months.

Once removed from the refrigerator, RoActemra must be administered within 8 hours and should not be kept above 30°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.
Keep the pre-filled syringes in the outer carton in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

0.9 ml solution in a pre-filled syringe (type I glass) with a staked-in needle. The syringe is closed by a rigid needle shield (elastomer seal with a polypropylene shell) and a plunger stopper (butyl rubber with a fluororesin coating).

Pack sizes of 4 pre-filled syringes **and multipacks containing 12 (3 packs of 4) pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.**

6.6 Special precautions for disposal and other handling

RoActemra is supplied in a single use pre-filled syringe fitted into a needle safety device. After removing the pre-filled syringe from the refrigerator the pre-filled syringe should be allowed to reach room temperature (18°C to 28C°) by waiting for 25 to 30 minutes, before injecting RoActemra . The syringe should not be shaken. After removing the cap the injection must be started within 5 minutes, to prevent the medicine from drying out and blocking the needle. If the pre-filled syringe is not used within 5 minutes of removing the cap, you must dispose of it in a puncture resistant container and use a new pre-filled syringe.

If following insertion of the needle you cannot depress the plunger, you must dispose of the pre-filled syringe in a puncture resistant container and use a new pre-filled syringe.

Do not use if the medicine is cloudy or contains particles, is any colour besides colourless to slightly yellowish, or any part of the pre-filled syringe appears to be damaged.

Comprehensive instructions for the administration of RoActemra in a pre-filled syringe are given in the package leaflet.

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/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/DATE OF LATEST RENEWAL

16 January 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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）

Tocilizumab (RO 4877533)
Core Data Sheet [redacted]

CORE DATA SHEET [redacted]

ACTEMRA®, ROACTEMRA®

Tocilizumab

[redacted]

[redacted]

[redacted]

130 頁以降削除

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））
［大型血管炎］

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

中外製薬株式会社

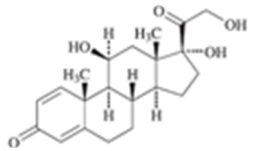
目次

頁

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）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
会社名	製造販売元：中外製薬株式会社	製造販売元：塩野義製薬株式会社
承認年月日	2013年3月25日	1985年7月23日
再審査年月日 再評価年月日		 1992年6月03日
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	一般名：トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） （Tocilizumab（Genetical Recombination）） 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：プレドニゾロン（JAN）［日局］ （Prednisolone） 化学構造式：  分子式：$C_{21}H_{28}O_5$ 分子量：360.44
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：錠剤 含量（1錠中）：プレドニゾロン　5mg
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	1.　**内科・小児科領域** (1) **内分泌疾患**：慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性），急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ），副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症 (2) **リウマチ疾患**：関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む），リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む），リウマチ性多発筋痛 (3) **膠原病**：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状），全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症 (4) **川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）** (5) **腎疾患**：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 (6) **心疾患**：うっ血性心不全 (7) **アレルギー性疾患**：気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
		炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病 (8) **重症感染症**：重症感染症（化学療法と併用する） (9) **血液疾患**：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因 (10) **消化器疾患**：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎 (11) **重症消耗性疾患**：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む） (12) **肝疾患**：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの） (13) **肺疾患**：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (14) **結核性疾患（抗結核剤と併用する）** 肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心のう炎 (15) **神経疾患**：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞踏病，顔面神経麻痺，脊髄蜘網膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー (16) **悪性腫瘍**：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移 (17) **その他の内科的疾患**：特発性低血糖症，原因不明の発熱 2. **外科領域**：副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） 3. **整形外科領域**：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） 4. **産婦人科領域**：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
		5. **泌尿器科領域**：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結 6. **皮膚科領域**： △印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕，△掌蹠膿疱症（重症例に限る），△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ 7. **眼科領域**：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症 8. **耳鼻咽喉科領域**：急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニ

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
		エル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 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。 2. 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。	
用法・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162mg を1週間隔で皮下注射する。	通常，成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mg を1～4 回に分割経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，悪性リンパ腫に用いる場合，抗悪性腫瘍剤との併用において，1日量として100mg/m^2（体表面積）まで投与できる。 川崎病の急性期に用いる場合，通常，プレドニゾロンとして1日2mg/kg（最大60mg）を3回に分割経口投与する。
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） 5. 関節リウマチ患者に対する本剤による治療反応は，通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。	1. 本剤の投与量，投与スケジュール，漸減中止方法等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。 2. 川崎病の急性期に用いる場合には，有熱期間は注射剤で治療し，解熱後に本剤に切り替えること。
警告	1. 感染症 本剤投与により，敗血症，肺炎等の重篤な感染症があらわれ，致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6の作用を抑制し治療効果を得	本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また，治療開始に先立ち，患者

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	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，各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。 4. 本剤についての十分な知識と適応疾患の知識・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。	又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
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	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）		1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］ 2. 消化性潰瘍の患者［肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。］ 3. 精神病の患者［大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。］ 4. 結核性疾患の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］ 5. 単純疱疹性角膜炎の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］ 6. 後嚢白内障の患者［症状が増悪することがある。］ 7. 緑内障の患者［眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある。］ 8. 高血圧症の患者［電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある。］

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
		9. 電解質異常のある患者［電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。］ 10. 血栓症の患者［血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。］ 11. 最近行った内臓の手術創のある患者［創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。］ 12. 急性心筋梗塞を起こした患者［心破裂を起こしたとの報告がある。］
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）	(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）	(1) 感染症の患者［免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (2) 糖尿病の患者［糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある。］ (3) 骨粗鬆症の患者［蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある。］ (4) 腎不全の患者［薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (5) 甲状腺機能低下のある患者［血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある。］ (6) 肝硬変の患者［代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）］ (7) 脂肪肝の患者［脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある。］ (8) 脂肪塞栓症の患者［大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある。］ (9) 重症筋無力症の患者［使用当初，一時症状が増悪するおそれがある。］ (10) 高齢者［「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］
使用上の注意 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，瘙痒感，血腫，腫脹，出血，疼痛	(1) 本剤の投与により，**誘発感染症**，**続発性副腎皮質機能不全**，**消化管潰瘍**，**糖尿病**，**精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。 1）投与に際しては，特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと。また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと。 2）投与中は副作用の発現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	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，高安動脈炎，巨細胞性動脈炎の臨床症状（発熱，倦怠感，リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため，鑑別を十分に行うこと。 2) 易感染性の状態では，日和見感染が顕在化するおそれがあることから，投与を避けることが望ましい。なお，リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）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又は既往感染者（HBs 抗原陰性，かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において，B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って，B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は，最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 (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。 (7) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴，結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え，インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部 CT 検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。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。	適切な処置を行うこと。 3）特に，本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがある**ので，次の注意が必要である。 a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。 b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること。 c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。 4）**連用後，投与を急に中止**すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，**ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。**離脱症状**があらわれた場合には，**直ちに再投与又は増量する**こと。 (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には，本剤の減量を考慮し，抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお，投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において，B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。 (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には**生ワクチンを接種しない**こと。 (4) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	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) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者 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，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，定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。 (13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また，他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には，感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 (14)本剤の2週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから，本剤の２週間隔投与で十分な効果が認められない場合には，	

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	１週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること（【臨床成績】の項参照）。 (15) 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験において，本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤投与後は，患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。 (16) 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。	
使用上の注意 相互作用		併用注意（併用に注意すること） 表 1.7-3　プレドニン錠5 mg　併用注意
使用上の注意 副作用	関節リウマチを対象とした国内第 III 相臨床試験（２週間隔投与）における安全性解析対象症例のうち，初回投与24週後までに，本剤の２週間隔投与下の173 例において，144例（83.2%）に副作用が認められた。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。（初回承認時） 関節リウマチを対象とした国内第 III 相臨床試験（１週間隔投与）における安全性解析対象症例のうち，本剤の１週間隔投与下の38 例において，27例（71.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，上気道感染９例（23.7%），肺炎２例（5.3%），蜂巣炎２例（5.3%），コレステロール増加２例（5.3%），白血球減少２例（5.3%），好酸球数増加２例（5.3%），腹痛２例（5.3%）等であった。（用法・用量の一部変更承認時） 高安動脈炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における安全性解析対象症例	再評価結果における安全性評価対象例2299 例中，副作用は512例（22.27%）に認められた。主なものは，満月様顔貌が110 件等であった[1]。

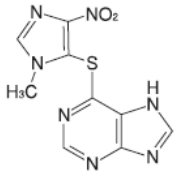
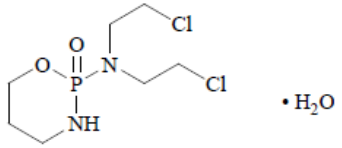
一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
販売名	アクテムラ皮下注162 mg シリンジ，アクテムラ皮下注162 mg オートインジェクター	プレドニン錠 5mg
	36例のうち，18例（50.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，上気道感染7例（19.4%），胃腸炎4例（11.1%），肺炎2例（5.6%），皮膚感染2例（5.6%），紅斑2例（5.6%），感染性胃腸炎2例（5.6%），膣感染2例（5.6%）等であった。（効能追加申請時） 巨細胞性動脈炎を対象とした海外第 III 相臨床試験における安全性解析対象症例149例のうち，78例（52.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，上気道感染18例（12.1%），膀胱炎6例（4.0%），帯状疱疹5例（3.4%），ALT（GPT）上昇5例（3.4%），好中球減少5例（3.4%）等であった。（効能追加申請時）	
	（1）**重大な副作用** 1）**アナフィラキシーショック**（頻度不明[注3)]），**アナフィラキシー**（0.3%）：血圧低下，呼吸困難，意識消失，めまい，嘔気，嘔吐，瘙痒感，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（3.6%），帯状疱疹（2.8%），感染性胃腸炎（2.3%），蜂巣炎（2.1%），感染性関節炎（0.2%），敗血症（0.3%），非結核性抗酸菌症（0.3%），結核（頻度不明[注3)]），ニューモシスチス肺炎（頻度不明[注3)]）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**（頻度不明[注3)]）：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。 4）**腸管穿孔**（0.2%）：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。	（1）**重大な副作用** 次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 1）**誘発感染症，感染症の増悪（頻度不明）**：誘発感染症，感染症の増悪があらわれることがある。また，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎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適切な処置を行うこと。 2）**続発性副腎皮質機能不全，糖尿病（頻度不明）** 3）**消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血（頻度不明）**：消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 4）**膵炎（頻度不明）** 5）**精神変調，うつ状態，痙攣（頻度不明）** 6）**骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパチー（頻度不明）** 7）**緑内障，後嚢白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）**：連用により眼圧上昇，緑内障，後嚢白内障（症状：眼のかすみ），中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下，ものがゆがんで見えたり小さく見えたり，視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ，進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので，定期的に検査をすることが望ましい。 8）**血栓症（頻度不明）**：血栓症があらわれることがあるので，観察を十分

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	5）**無顆粒球症**（頻度不明[注3)]），**白血球減少**（7.3%），**好中球減少**（6.4%），**血小板減少**（1.8%）：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**（頻度不明[注3)]）：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。	に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9）**心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤（頻度不明）**：心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤があらわれることがあるので，長期投与を行う場合には，観察を十分に行うこと。 10）**硬膜外脂肪腫（頻度不明）**：硬膜外脂肪腫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減量するなど，適切な処置を行うこと。 11）**腱断裂（頻度不明）**：アキレス腱等の腱断裂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減量するなど適切な処置を行うこと。
	（2）その他の副作用 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 その他の副作用表参照	（2）その他の副作用 表 1.7-4　プレドニン錠5 mg　その他の副作用表参照
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。	高齢者に長期投与した場合，感染症の誘発，糖尿病，骨粗鬆症，高血圧症，後嚢白内障，緑内障等の副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］
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。［動物試験（ラット[2)]，マウス[3)]，ウサギ[4)]，ハムスター[5)]）で催奇形作用が報告されており，また，新生児に副腎不全を起こすことがある。］ (2)　授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中へ移行することがある。］
使用上の注意 小児等への投与	(1)　関節リウマチ 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）。 (2)　高安動脈炎，巨細胞性動脈炎 臨床試験において，12歳未満の小児等に対する使用経験が得られていないことから，これらの患者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し，副作用の発現に十分注意すること。	(1)　低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。 (2)　頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。
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	**薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	したら直ちに投与すること。 (3) 投与時 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。	
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（皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験（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5)]：19例中1例（5.3%），全身型若年性特発性関節炎[注5)]：128例中11例（8.6%），キャッスルマン病[注5)]：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) 本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は，国内外でそれぞれ2年までの期間で実施されている。本剤の高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は70週（投与期間8～108週の中央値）まで，巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約1年までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 (4) 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	副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）	プレドニゾロン（JAN）
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	プレドニン錠 5mg
	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。 (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5）本剤では承認外である。	
備考（更新年月日）		2015年6月改訂（第21版）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続）

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
会社名	製造販売元（輸入）：アスペンジャパン株式会社	提携先：ドイツ　バクスター社 製造販売元：塩野義製薬株式会社
承認年月日	2007年8月9日	2007年9月14日
再審査年月日 再評価年月日	2012年6月29日	 1986年1月30日
規制区分	処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	一般名：アザチオプリン（JAN）［日局］ （Azathioprine） 化学構造式：  分子式：$C_9H_7N_7O_2S$ 分子量：277.26	一般名：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］ （Cyclophosphamide Hydrate） 化学構造式：  分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$ 分子量：279.10
剤型・含量	剤型：錠剤 含量（1錠中）：アザチオプリン　50mg	剤型：錠剤 含量（1錠中）：シクロホスファミド水和物53.45 mg （無水物として50mg に相当）
効能・効果	1 .下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 2 .ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持 3 .治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	1. **下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解** 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 2. **治療抵抗性の下記リウマチ性疾患** 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 3. **ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十**

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
		分な効果がみられない場合に限る。）
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。 (2) 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における緩解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。 (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。	ネフローゼ症候群に対しては，診療ガイドライン[2)~4)]等の最新の情報を参考に，本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
用法・用量	1 .移植の場合 通常、成人及び小児において、下記量を1 日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。 (1) 腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2 ～ 3 mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5～ 1 mg/kg 相当量 (2) 肝、心及び肺移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2 ～ 3 mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1 ～ 2 mg/kg 相当量 2 .ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合 通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン1 ～ 2 mg/kg 相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。 3 .全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1 日量として1 ～ 2 mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1 日量として3 mg/kg を超えないこと。	1. **下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解** **(1) 単独で使用する場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1 日100 ～ 200mg を経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 **(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合** 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 2. **治療抵抗性の下記リウマチ性疾患** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算） として1 日50 ～ 100mg を経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 3. **ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算） として1 日50 ～ 100mg を8～12 週間経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 通常，小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1 日2～ 3mg/kg を8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，通常1日100mg までとする。 原則として，総投与量は300mg/kg までとする。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。	ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は，本剤の投与スケジュールについて，国内のガイドライン[2)~4)]等の最新の情報を参考にすること。

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
	(2) ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2 年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3 ～ 4 ヵ月の投与では現れない場合がある。 (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。	
警告	(1) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 (2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。	1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1]。］ 2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 3. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。 4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 白血球数3000/mm^{3}以下の患者［白血球数が更に減少することがある。］ (3) フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	1. ペントスタチンを投与中の患者[1]［「相互作用」の項参照］ 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 重症感染症を合併している患者
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）	(1) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能を更に抑制するおそれがある。］ (2) 感染症を合併している患者［免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。］ (3) 出血性素因のある患者［骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。］ (4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者［肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参	(1) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ (2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］ (4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
	照）。］ (5) 腎不全のある患者［骨髄機能抑制があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (6) 水痘患者［致命的な全身症状があらわれるおそれがある。］ (7) アロプリノールを投与中の患者［「相互作用」の項参照］	
使用上の注意 重要な基本的注意	(1) **骨髄機能抑制、肝機能障害**等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1 ～ 2 週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (2) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。 1） 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。 2） 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。 3） 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。 (4) **小児**に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、**性腺**及び**生殖能**に対する影響を考慮すること。 (6) 本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている[1) ~3)]ので、本剤投与中の患者には**男女共に**避妊を行わせること（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるので、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止	(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。 (2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。 (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，**性腺に対する影響**を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[5)]。 (5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[5)]

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
	により、退行（退縮）するとの報告がある[4),5)]。 (8) 免疫抑制剤を投与された 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による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。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や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。	
使用上の注意 相互作用	表 1.7-5　イムラン錠50 mg　相互作用参照	表 1.7-7　エンドキサン錠50 mg　相互作用参照
使用上の注意 副作用		エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例42 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は32 例（76%）に認められた[6)~8)]。 （※：エンドキサン P 錠は本剤の旧販売名）
	重大な副作用 1) 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1 ～ 2 週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。 ① **血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血** ② **ショック様症状（悪寒、戦慄、血圧降下等）**[9)] ③ **肝機能障害、黄疸** ④ **悪性新生物（悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等）** 2) **感染症** 肺炎、敗血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による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は1 ～ 2 週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。 3) 次のような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。 **間質性肺炎（発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部 X 線異常、動脈血酸素**	**重大な副作用** 1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) **骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）**：出血性膀胱炎，排尿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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4) **イレウス，胃腸出血（0.1～5%未満）**：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) **間質性肺炎，肺線維症（0.1～5%未満）**：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) **心筋障害，心不全（0.1～5%未満）**：心筋障害，心不全があらわれるこ

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
	分圧低下等を伴う） **4) 重度の下痢** クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **5) 進行性多巣性白質脳症（PML）** 進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	とがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 **8) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼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。 **9) 肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行う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適切な処置を行うこと。 **10) 急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行う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適切な処置を行うこと。 **11) 横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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。
	その他の副作用 表 1.7-6　イムラン錠50 mg　その他の副作用表参照	その他の副作用 表 1.7-8　エンドキサン錠50 mg　その他の副作用表参照
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減量するなど注意すること。	高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。
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投与しないこと。［リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている[1)～3)]。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[9)]。本剤5.1 mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたと

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
	［授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。］	の報告がある[10]。］ (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］
使用上の注意 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない。］（「重要な基本的注意」の項参照）	(1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) ネフローゼ症候群の場合：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。［「重要な基本的注意」の項参照］
使用上の注意 適用上の注意	薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。	**薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
使用上の注意 過量投与	徴候・症状：本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。 また、本剤7.5g を服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。 治療： 胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（ 8 時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている[10]）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。	
使用上の注意 その他の注意	(1) 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット[11]、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット[11]）が発生したとの報告がある。 (2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある[12]。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UV カット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること[4]。 (3) 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある[13]，[14]。 (4) TPMT が遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 (5) TPMT 活性が遺伝的に欠損している患者に TPMT を阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強され	

一般的名称	アザチオプリン（JAN）	シクロホスファミド水和物（JAN）
販売名	イムラン錠50mg	エンドキサン錠50mg
	る可能性がある（「相互作用」の項参照）。 (6) 本剤の活性代謝物である6-MP と細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT 活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。 (7) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。	
備考（更新年月日）	2017年2月改訂（第16版）	2015年3月改訂（第14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	頻度不明[注3)]	1%以上	1%未満
抵抗機構	創傷感染	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
呼吸器	咽頭不快感、喀血、咽頭紅斑、鼻出血、気管支拡張症、鼻閉	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（41.5%）、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎	喘息、胸膜炎、鼻漏
代謝	高トリグリセリド血症、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血中カルシウム減少	コレステロール増加（12.7%）、LDL 増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL 増加、高コレステロール血症	LDH上昇、CK（CPK)上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、血清フェリチン減少、血中リン減少
肝臓		ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、Al-P上昇	脂肪肝、胆石症
循環器	T 波逆転、T 波振幅減少、T 波振幅増加	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇、血圧低下、動悸
血液・凝固	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、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT 増加	貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少	好中球数増加、白血球数増加、リンパ節炎
消化器	急性膵炎、口渇	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ	痔核、腹部不快感、悪心、腹部膨満、胃潰瘍、消化不良、食欲不振、舌炎
	歯痛	歯周病、齲歯	
精神神経		頭痛、浮動性めまい、不眠症	感覚減退、末梢性ニューロパシー
耳	耳不快感	中耳炎、眩暈	外耳炎、耳鳴、突発難聴
眼	白内障	結膜炎	結膜出血、眼乾燥、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼炎、硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	皮膚嚢腫、ざ瘡	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症	皮下出血、皮膚乾燥、嵌入爪、水疱、皮膚潰瘍
筋・骨格	四肢痛、若年性関節炎増悪	背部痛	関節痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頚部痛、骨密度減少
泌尿器	BUN増加、腎結石、NAG増加、尿中白血球陽性	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿
生殖器	子宮頚管ポリープ	膣感染	性器出血
その他	免疫グロブリンG減少、血栓性静脈炎、リウマチ因子陽性、DNA抗体陽性[注4)]、抗核抗体陽性[注4)]、潮紅、CRP増加	注射部位反応〔紅斑、瘙痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫	季節性アレルギー、胸痛、倦怠感、発汗障害、気分不良、胸部不快感、ほてり、悪寒

注３）皮下注製剤の臨床試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。
注４）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。

副作用の発現頻度は、承認時までの臨床試験605例の結果を合わせて算出した。

表 1.7-3　プレドニン錠5 mg　併用注意

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 　フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体，フェニトイン，リファンピシンは CYP を誘導し，本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 　アスピリン，アスピリンダイアルミネート，サザピリン等	併用時に本剤を減量すると，サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 　ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 　ブホルミン塩酸塩，クロルプロパミド，アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤，インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し，末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） 　フロセミド，アセタゾラミド，トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミン D_3 製剤 　アルファカルシドール等	高カルシウム尿症，尿路結石があらわれることがあるので，併用する場合には，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害，骨吸収促進等により，また，活性型ビタミン D_3 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で，シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 　パンクロニウム臭化物，ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

表 1.7-4　プレドニン錠5 mg　その他の副作用表

次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	頻度不明
過敏症[注1]	**発疹**
内分泌系	月経異常，クッシング症候群様症状
消化器	下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進，腸管嚢胞様気腫症
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症，不眠，頭痛，めまい，易刺激性
筋・骨格	筋肉痛，関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝
体液・電解質	浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害，眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑，脂肪織炎
その他	発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注１：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

表 1.7-5　イムラン錠50 mg　相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥 BCG 等	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット（フェブリク） トピロキソスタット（トピロリック、ウリアデック）	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物6-メルカプトプリン（6-MP）の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MP の血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1／3～1／4に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MP の血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン B 型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン等	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファピリジン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）を阻害するとの報告がある[6),7)]（「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照）。
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシン一リン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド（6-TGN）の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシン一リン酸（meTIMP）が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MP の AUC が上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MP と高用量のメトトレキサート（20mg/m^{2}経口）と併用した場合、6-MP の AUC が約31%上昇したとの報告がある[8)]。

表 1.7-6　イムラン錠50 mg　その他の副作用表

以下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。

	頻度不明
皮　　膚	発疹[注1)]，血管炎[注1)]
腎　　臓	腎機能障害[注1)]
膵　　臓	膵炎
消 化 器	食欲不振[注2)]，悪心・嘔吐[注2)]，下痢
循 環 器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感[注1)]，筋痛[注1)]，関節痛[注1)]，発熱[注1)]，悪寒[注1)]
そ の 他	脱毛，口内炎，舌炎，めまい[注1)]

注１）　このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため，本剤の投与を中止すること。
注２）　投与初期にこのような症状があらわれたときには，食後に投与することにより軽減することがある。

表 1.7-7　エンドキサン錠50 mg　相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン 　コホリン	骨髄移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また， 動物試験（ マウス） においてペントスタチン（臨床用量の10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1)]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系薬剤 　ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 　スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

表 1.7-8　エンドキサン錠50 mg　その他の副作用表

以下のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害，黄疸，コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇，蛋白尿，浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振，味覚異常，口渇，潰瘍性口内炎，胸やけ，おくび，腹部膨満感，腹痛，便秘，下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛，皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛，眩暈，不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症，卵巣機能不全，無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱，創傷の治癒遅延，高血糖，CK（CPK）上昇	

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））
［大型血管炎］

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……3
1.8.1.1.2　効能・効果の設定理由……3
1.8.1.1.3　効能・効果に関連する使用上の注意……5
1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由……6
1.8.1.2.1　用法・用量……6
1.8.1.2.2　用法・用量の設定理由……6
1.8.1.2.3　用法・用量に関連する使用上の注意……7
1.8.2　使用上の注意の設定の根拠……8
添付文書（案）……18

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

効能・効果を以下に示す。

○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

＜下線部分を追加＞

1.8.1.1.2　効能・効果の設定理由

大型血管炎は，高安動脈炎と巨細胞性動脈炎という二つの亜型からなる。両疾患は病理組織学的には相違がなく，疾患形成に関与する免疫学上の特性も共通であり，認められる臨床所見にも共通点が多く，両疾患の現行の治療体系にも大きな違いが認められていない。また，両疾患はいずれも疾患活動性と血中の IL-6上昇が相関するという点においても共通している。

大型血管炎の治療は，症状発現時に高用量の副腎皮質ステロイド投与により寛解導入し，活動性を評価しながら副腎皮質ステロイド投与量を漸減することとされているが，副腎皮質ステロイドの副作用の問題から，副腎皮質ステロイドに代わる治療薬又は高用量の副腎皮質ステロイドを用いずに寛解を維持できる治療薬が望まれている。

MRA632JP 試験は，副腎皮質ステロイド0.2 mg/kg/日以上（プレドニゾロン換算値，以降同様）による治療にも関わらず高安動脈炎の再発を認める患者を対象に，副腎皮質ステロイドを増量の上，寛解を1週間以上維持した後に，副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ皮下注製剤（以降，本剤又は MRA-SC）又はプラセボを1週間隔で投与する二重盲検比較試験であった。本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」では，年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによる MRA-SC 群のプラセボ群に対するハザード比（95.41%信頼区間）は0.41（0.15～1.10）であり（相対リスク減少率59%），統計学的有意差は示されなかったものの（P 値=0.0596），初回投与後24週の無再発率の推定値は，プラセボ群で22.92%，MRA-SC 群で50.60%であり，本剤の有効性を示唆するものであった。副次的評価項目である「高安動脈炎の再発の各大項目の発現」では，プラセボ群に対するハザード比の点推定値がすべての項目で1未満であり，高安動脈炎の再発までの期間において，MRA-SC 群に優位な傾向が一貫して認められた。主要評価項目の高安動脈炎の再発を構成している全5項目（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）の内，再発のイベント数が多かった項目は，「主観的評価による全身症状」と「血管病変」であった。本薬は IL-6のシグナル伝達を阻害し，急性期反応蛋白の生成を抑制することから，「炎症マーカーの上昇」の項目でプラセボ群に対するハザード比が低下したのは本薬の作用機序から予測できた結果であるが，被験者の自覚症状を表す「主観的評価による全身症状」並びに高安動脈炎に特徴的な臨床症状である「血管病変」においても，それぞれ0.51，0.54と本剤に優位なハザード比が示されたことは，本剤が高安動脈炎の再発抑制効果を有することを示唆するものであった。更に，部分集団解析を実施した結果，解析を行った6つの患者背景項目の内，DMARDs 又は免疫抑制剤の前治療歴のない被験者の部分集団を除いたすべてのハザード比の点推定値は1未満であり，本剤の効果には被験者背景による明確な偏りはないと考えられた。

本試験では，二重盲検期間中に再発を認めなかった被験者も含めて全例が非盲検期間へ移行

し，本剤を1週間隔で投与している。二重盲検期間では，初回投与後4週以降は0.1 mg/kg/日まで毎週10%ずつ副腎皮質ステロイドを減量したが，非盲検期間では，被験者の状態を観察し医師の裁量で副腎皮質ステロイド量を調整可能とした。2016年11月10日のデータカットオフ時点での初回投与からの観察期間の中央値は70.14週であり，副腎皮質ステロイドの最終投与量が10 mg/日以下となった被験者は36例中26例（72.2%）であった。二重盲検期間又は非盲検期間のいずれかの本剤投与開始時以降に「副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満（以降，ステロイド減量目標値）」を一回でも達成した被験者数は36例中30例（83.3%）であり，その内25例は，2016年11月10日のデータカットオフ時点で再発又は再発の徴候に伴う副腎皮質ステロイドの増量がなく，ステロイド減量目標値を達成している。36例中25例（69.4%）のステロイド減量目標値達成後の維持期間の中央値は379.0日間に及んでおり，25例中22例が少なくとも半年間は副腎皮質ステロイドを低用量で維持した上で再発が抑えられた。副腎皮質ステロイド投与量を10 mg/日未満に減量した場合，必要に応じて免疫抑制剤や生物学的製剤を併用する中で，6カ月間寛解を維持できた患者の割合は28%であったことから，高安動脈炎に対する本剤の有効性は長期間にわたり再発抑制効果を示すことが認められた。なお，副腎皮質ステロイドを減量可能とする本剤の効果，並びに低用量の副腎皮質ステロイドと併用しながら長期間にわたって再発を抑制する本剤の効果は複数の公表論文からも支持されるものであった。

以上，本試験の結果から，高安動脈炎患者に対する本剤の1週間隔投与により，高用量の副腎皮質ステロイドを用いずに症状の寛解を維持できることが示された。

WA28119試験は，巨細胞性動脈炎の新規発症又は再発患者を対象に，26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下で MRA-SC を1週間隔又は2週間隔で投与した2群と26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でプラセボを投与した2群の計4群での52週間の二重盲検比較試験であった。本試験の主要評価項目である「プラセボ+26週群に対する本剤の52週時の寛解維持割合」は，プラセボ+26週群で14.0%，MRA-SC QW 群で56.0%［リスク差：42.00%（99.5%信頼区間：18.00～66.00），CMH 検定による P 値：0.0001未満］，MRA-SC Q2W 群で53.1%［リスク差：39.06%（99.5%信頼区間：12.46～65.66），CMH 検定による P 値：0.0001未満］であり，プラセボ+26週群に対する MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の優越性が示された。また，主要な副次的評価項目である「プラセボ+52週群に対する本剤の52週時の寛解維持割合」は，プラセボ+52週群で17.6%，MRA-SC QW 群で56.0%［リスク差：38.35%（99.5%信頼区間：17.89～58.81），CMH 検定による P 値：0.0001未満］，MRA-SC Q2W 群で53.1%［リスク差：35.41（99.5%信頼区間：10.41～60.41），CMH 検定による P 値：0.0002］であり，プラセボ+52週群に対する MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の非劣性と優越性が示された。本試験では，巨細胞性動脈炎の分類基準の項目には存在しないものの，巨細胞性動脈炎の特徴的な症状や病変部位であるリウマチ性多発筋痛症の症状を有する患者，大血管に病変を有する患者が登録されている。それらの患者での本剤の効果を確認するために部分集団解析を実施した。その結果，すべての部分集団でプラセボ+26週群，プラセボ+52週群より，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群で52週時の寛解維持割合は高い傾向が一貫して認められた。特に，画像診断で大血管に病変を有する患者集団での本剤の有効性に関しては，その患者集団から更に側頭動脈の病変を有する患者を除いた患者集団，及び頭部症状を有する患者を除いた患者集団についても，同様の傾向を認めたことから，高安動脈炎のような大動脈等の大型血管に病変を有する患者においても本剤が有効であることが示唆された。52週までの副腎皮質ステロイド実累積投与量（中央値）は，プラセボ+26週群では3296.00 mg，プラセボ+52週群では3817.50 mg であるのに対し，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群はいずれも1862.00 mg であり，プラセボ群より MRA-SC 群で少なかった。

以上，本試験の結果から，巨細胞性動脈炎患者に対する本剤投与により，プラセボ群に比べ副腎皮質ステロイドを減量させ，症状の寛解を維持できることが示された。

両試験の血清中トシリズマブ濃度の経時的推移の比較から，国内の高安動脈炎患者及び海外の巨細胞性動脈炎患者において，本剤の1週間隔投与時の薬物動態は同様であり，両疾患は病理組織学的な相違がない類縁疾患であると提唱されていることに加え，巨細胞性動脈炎に対する診断基準は国内外で異ならず，病態や臨床所見も国内外で同様であると考えられることから，国内の巨細胞性動脈炎患者に対する本剤の効果も十分に期待できる。

また，両試験の安全性評価の結果，有害事象，副作用の発現頻度，重症度が高度（MRA632JP 試験）あるいはグレード3及びグレード4（WA28119試験）と判定された有害事象，中止に至った有害事象，投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象，重篤な有害事象はMRA632JP 試験及び WA28119試験のいずれにおいても投与群間で大きな違いはなかった。特に注目すべき有害事象（AESI），臨床検査値の推移，バイタルサイン及び心電図においてもこれまでにトシリズマブにおいて得られているものと変わらなかった。抗トシリズマブ抗体が，本剤投与開始後新たに検出されたのは WA28119試験の MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ1.1%及び6.5%と少なく，また，抗体が検出されたいずれの被験者にもアナフィラキシー，重篤又は臨床的に重要な過敏症，投与部位反応を認めず，効果不十分による中止もなかった。両試験で認められた有害事象は，トシリズマブのこれまでの臨床試験及び製造販売後調査で確認されている安全性プロファイルから変化はなかった。

以上の成績を総合的に判断した結果，本剤は高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎に対して臨床上の有用性があり，その効果は現行治療のアンメットメディカルニーズを満たすものと考えられたことから，本申請効能・効果を「大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）」と設定した。

なお，本申請の審査過程において，効能・効果を「既存治療で効果不十分な高安動脈炎，巨細胞性動脈炎」に変更した。

1.8.1.1.3　効能・効果に関連する使用上の注意

1．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。 2．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。

＜下線部分を追加＞

1. 既存の適応疾患である関節リウマチに対する使用上の注意であるため，下線部を追記した。
2. 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎では，両疾患の初発時又は再発時に高用量の副腎皮質ステロイドにより寛解導入し，疾患活動性を評価しながら副腎皮質ステロイド投与量を漸減することが基本的な治療方針である。本剤は，副腎皮質ステロイドの漸減投与により高安動脈炎又は巨細胞性動脈炎の再発を認める患者，高用量の副腎皮質ステロイドでも寛解導入できない患者等，副腎皮質ステロイド治療に抵抗性を示す患者に使用されることが想定される。また，これらの患者に加え，小児等の副腎皮質ステロイドの早期減量が好ましい患者，副作用等の理由から副腎皮質ステロイドを使用できない患者等に対しても本剤の使用が考えられる。以上のことから，効能・効果の「既存治療で効果不十分な高安動脈炎，巨細胞性動脈炎」を補足するため，「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」を設定した。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　用法・用量

用法・用量を以下に示す。

○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。

＜下線部分を追加＞

1.8.1.2.2　用法・用量の設定理由

MRA632JP 試験では，高安動脈炎患者に対して本剤を1週間隔で投与することが下記の点から適切と考え，MRA-SC 又はプラセボを1週間隔で投与する二重盲検並行群間比較法にて，MRA-SC の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の検討を行った。

- 高安動脈炎は就学期及び就労期の若年女性に好発することを考慮し，より利便性の高い皮下注製剤の開発が適切であること。
- 高安動脈炎では大動脈の炎症により血管内膜及び外膜の線維化が不可逆的に進行するので，持続的に確実に炎症を抑制することが重要であり疾患の重篤性から再発を防止することに重きをおく治療方針が適切と考えられることから，常に十分な血清中トシリズマブ濃度を維持できる用法・用量が必要であること。
- 過去の臨床試験成績から血清中トシリズマブトラフ濃度上昇に伴う安全性の懸念は認められていないこと

MRA632JP 試験では，主要評価項目において，本剤のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかったものの，本剤は高安動脈炎の再発を抑制することが示唆された。安全性に関しては，既に承認されている適応疾患に対する本剤又は点滴静注用製剤に対して得られている安全性プロファイルから想定される事象であった。

薬物動態及び PK/PD の検討の結果，本剤の1週間隔投与により，血中 sIL-6R 濃度は血清中トシリズマブ濃度約25～50 μg/mL まで濃度依存的に上昇し，それ以上の血清中トシリズマブ濃度では血中 sIL-6R 濃度500～600 ng/mL 付近で一定となる傾向が認められた。トシリズマブは濃度依存的に血中 sIL-6R と免疫複合体を形成することで，sIL-6R/IL-6複合体から IL-6を遊離させ，IL-6R を介する IL-6シグナルを阻害する。血清中トシリズマブトラフ濃度25～50 μg/mL 以上で，血中 sIL-6R 濃度が一定になっていることから，IL-6R を介する IL-6シグナルは十分阻害されていると推測でき，二重盲検期間で定常状態の平均血清中トシリズマブトラフ濃度が41.8～56.6 μg/mL であった本剤の1週間隔投与の用法・用量は妥当であると考えられた。

WA28119試験では，主要評価項目及び主要な副次的評価項目において，MRA-SC 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。52週時の寛解維持割合は，MRA-SC QW 群で56.0%，MRA-SC Q2W 群で53.1%であり，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群で差を認めなかった。しかし，再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線では，副腎皮質ステロイド投与量が0 mg/日になり始める20週時から24週時の間にかい離し，それ以降の寛解維持割合は MRA-SC Q2W 群より MRA-SC QW 群で高く保たれていた。その他，感度分析及び部分集団解析の結果からも，2週間隔投与と比較して1週間隔投与がより効果的であることが一貫して認められた。特に，再発

症例や画像診断で大血管に病変を有する患者では，MRA-Q2W 群より MRA-QW 群で再発リスクは低い傾向であった。安全性に関しては，有害事象の発現頻度について群間で大きな違いは認められなかった。

以上の成績から，本剤の高安動脈炎，巨細胞性動脈炎に対する用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.1.2.3　用法・用量に関連する使用上の注意

下記に示す，用法・用量に関連する使用上の注意から変更なし。

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）
5. 関節リウマチ患者に対する本剤による治療反応は，通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

1.8.2　使用上の注意の設定の根拠

トシリズマブは，点滴静注用製剤及び皮下注製剤が承認されており，アクテムラ皮下注として，「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）」の効能・効果を取得している。

今般実施した国内及び海外第Ⅲ相試験（MRA632JP 試験，WA28119試験）において，高安動脈炎患者，巨細胞性動脈炎患者にトシリズマブを投与した際の安全性プロファイルは，既存のトシリズマブの安全性プロファイルから変化はなかった。従って，本申請における使用上の注意については，新たに注意喚起が必要と考えられる事象はなく，これらの試験結果に基づく内容を反映した。

＜下線部分を追加・変更＞

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 １．感染症 本剤投与により，敗血症，肺炎等の重篤な感染症があらわれ，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，各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること（「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照）。 ４．本剤についての十分な知識と適応疾患の知識・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。	１～２．変更なし。 ３．本申請の審査過程における効能・効果の変更に伴い，平成29年6月30日付照会事項5に対する回答に基づき，記載した。 ４．アクテムラ皮下注の使用にあたっては，アクテムラ皮下注の安全性プロファイルが理解され，適応疾患の知識・治療経験をもつ医師のもと，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，平成29年6月30日付照会事項5に対する回答に基づき，記載した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	
【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）	変更なし。
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，瘙痒感，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，高安動脈炎，巨細胞性動脈炎の臨床症状（発熱，倦怠感，リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため，鑑別を十分に行うこと。 2）易感染性の状態では，日和見感染が顕在化するお	（1）～（3）変更なし。 （4）1）高安動脈炎患者，巨細胞性動脈炎患者においても感染症と類似する臨床症状を有するため，追記した。 2），3）変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 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又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は，最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 （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。 （7）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴，結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。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）インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者 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。	（5）～（14）変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
（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，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，定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。 （13）本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また，他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には，感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 （14）本剤の２週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから，本剤の２週間隔投与で十分な効果が認められない場合には，１週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること（【臨床成績】の項参照）。	
（15）高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験において，本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤投与後は，患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。	（15）平成29年7月3日付照会事項1に対する回答に基づき追記した。
（16）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	（16）変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 関節リウマチを対象とした国内第 III 相臨床試験（２週間隔投与）における安全性解析対象症例のうち，初回投与24週後までに，本剤の２週間隔投与下の173例において，144例（83.2%）に副作用が認められた。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。（初回承認時） 関節リウマチを対象とした国内第 III 相臨床試験（１週間隔投与）における安全性解析対象症例のうち，本剤の１週間隔投与下の38 例において，27 例（71.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，上気道感染９例（23.7%），肺炎２例（5.3%），蜂巣炎２例（5.3%），コレステロール増加２例（5.3%），白血球減少２例（5.3%），好酸球数増加２例（5.3%），腹痛２例（5.3%）等であった。（用法・用量の一部変更承認時） 高安動脈炎を対象とした国内第III相臨床試験における安全性解析対象症例36例のうち，18例（50.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，上気道感染７例（19.4%），胃腸炎４例（11.1%），肺炎２例（5.6%），皮膚感染２例（5.6%），紅斑２例（5.6%），感染性胃腸炎２例（5.6%），膣感染２例（5.6%）等であった。（効能追加申請時） 巨細胞性動脈炎を対象とした海外第 III 相臨床試験における安全性解析対象症例149例のうち，78例（52.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，上気道感染18例（12.1%），膀胱炎６例（4.0%），帯状疱疹５例（3.4%），ALT（GPT）上昇５例（3.4%），好中球減少５例（3.4%）等であった。（効能追加申請時）	臨床試験成績に基づき追記した。
（１）重大な副作用 １）アナフィラキシーショック（頻度不明[注３)]），アナフィラキシー（0.3%）：血圧低下，呼吸困難，意識消失，めまい，嘔気，嘔吐，瘙痒感，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	発現頻度は，アクテムラ皮下注の承認時までの国内臨床試験（MRA227JP 試験，MRA229JP 試験）の安全性解析対象症例378例，用法・用量の一部変更承認時に実施された国内臨床試験（MRA231JP 試験）の安全性解析対象症例42例及び今回実施した国内

使用上の注意（案）	設定根拠
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（3.6%），帯状疱疹（2.8%），感染性胃腸炎（2.3%），蜂巣炎（2.1%），感染性関節炎（0.2%），敗血症（0.3%），非結核性抗酸菌症（0.3%），結核（頻度不明[注３)]），ニューモシスチス肺炎（頻度不明[注３)]）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（頻度不明[注３)]）：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。 ４）腸管穿孔（0.2%）：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（頻度不明[注３)]），白血球減少（7.3%），好中球減少（6.4%），血小板減少（1.8%）：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（頻度不明[注３)]）：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。	第 III 相試験（MRA632JP 試験）の安全性解析対象症例36例，海外第 III 相試験（WA28119試験）の安全性解析対象症例149例の結果を合わせて算出した。
（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	発現頻度は，アクテムラ皮下注の承認時までの国内臨床試験（MRA227JP 試験，MRA229JP 試験）の安全性解析対象症例378例，用法・用量の一部変更承認時に実施された国内臨床試験（MRA231JP 試験）の安全性解析対象症例42例及び今回実施した国内第 III 相試験（MRA632JP 試験）の安全性解析対象症例36例，海外第 III 相試験（WA28119試験）の安全性解析対象症例149例の結果を合わせて算出した旨，記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
４．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	変更なし。
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。］	変更なし。
６．小児等への投与 （１）関節リウマチ 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）。 （２）高安動脈炎，巨細胞性動脈炎 臨床試験において，12歳未満の小児等に対する使用経験が得られていないことから，これらの患者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し，副作用の発現に十分注意すること。	今回実施した国内第 III 相試験（MRA632JP 試験）における使用経験を踏まえ，平成29年2月13日付照会事項15に対する回答及び平成29年6月30日付照会事項6に基づき，変更した。
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）投与時 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。	変更なし。
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（皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験（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5)]：19 例中１例（5.3%），全身型若年性特発性関節炎[注5)]：128 例中11 例（8.6%），キャッスルマン病[注5)]：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。	（１）関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験であるため，追記した。 （２）変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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）本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は，国内外でそれぞれ２年までの期間で実施されている。本剤の高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は70週（投与期間8～108週の中央値）まで，巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約１年までの期間で実施されている。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。	（３）アクテムラ皮下注における関節リウマチを対象とした国内及び海外臨床試験結果に基づき，関節リウマチ患者の長期投与期間の記載を更新した。 また，大型血管炎を対象とした国内及び海外臨床試験結果に基づき，大型血管炎患者の長期投与期間を追記した。
（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。	（４）～（８）変更なし。
（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。	
（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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
注５）本剤では承認外である。	

その他の副作用　別表

項目名	頻度不明[注3)]	１％以上	１％未満
抵抗機構	創傷感染	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
呼吸器	咽頭不快感，喀血，咽頭紅斑，鼻出血，気管支拡張症，鼻閉	上気道感染〔鼻咽頭炎，上気道炎等〕（41.5%），気管支炎，咽喉頭疼痛，咳嗽，副鼻腔炎，鼻炎	喘息，胸膜炎，鼻漏
代謝	高トリグリセリド血症，総蛋白減少，血中カリウム減少，血糖増加，血中リン増加，血中カルシウム減少	コレステロール増加（12.7%），LDL 増加，トリグリセリド増加，高脂血症，HDL 増加，高コレステロール血症	LDH上昇，CK（CPK）上昇，血中尿酸増加，糖尿病増悪，血清フェリチン減少，血中リン減少
肝臓		ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，AST（GOT）上昇，肝機能異常，ビリルビン増加，Al-P上昇	脂肪肝，胆石症
循環器	T 波逆転，T 波振幅減少，T 波振幅増加	高血圧，血圧上昇	上室性期外収縮，心室性期外収縮，ST部分下降，ST部分上昇，血圧低下，動悸
血液・凝固	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，リンパ節腫脹，ヘマトクリット減少，赤血球数減少，TAT 増加	貧血，好酸球数増加，フィブリノゲン減少，リンパ球数減少	好中球数増加，白血球数増加，リンパ節炎
消化器	急性膵炎，口渇	胃腸炎，口内炎，下痢，腹痛，便秘，口唇炎，嘔吐，逆流性食道炎，胃・腸ポリープ	痔核，腹部不快感，悪心，腹部膨満，胃潰瘍，消化不良，食欲不振，舌炎
	歯痛	歯周病，齲歯	
精神神経		頭痛，浮動性めまい，不眠症	感覚減退，末梢性ニューロパシー
耳	耳不快感	中耳炎，眩暈	外耳炎，耳鳴，突発難聴
眼	白内障	結膜炎	結膜出血，眼乾燥，麦粒腫，霰粒腫，眼瞼炎，硝子体浮遊物，網膜出血
皮膚	皮膚嚢腫，ざ瘡	発疹〔湿疹，痒疹，丘疹等〕，瘙痒症，爪感染，皮膚感染，蕁麻疹，紅斑，白癬，角化症，脱毛症	皮下出血，皮膚乾燥，嵌入爪，水疱，皮膚潰瘍
筋・骨格	四肢痛，若年性関節炎増悪	背部痛	関節痛，筋痛〔筋痛，肩こり〕，骨粗鬆症，頚部痛，骨密度減少
泌尿器	BUN増加，腎結石，NAG	膀胱炎，尿中赤血球陽性，	尿蛋白，腎盂腎炎，尿糖，

項目名	頻度不明[注3)]	１％以上	１％未満
	増加，尿中白血球陽性	尿路感染	頻尿
生殖器	子宮頚管ポリープ	腟感染	性器出血
その他	免疫グロブリンG減少，血栓性静脈炎，リウマチ因子陽性，DNA抗体陽性[注４)]，抗核抗体陽性[注４)]，潮紅，CRP増加	注射部位反応〔紅斑，瘙痒感，腫脹，出血，血腫，疼痛等〕，体重増加，発熱，アレルギー性鼻炎，膿瘍，浮腫	季節性アレルギー，胸痛，倦怠感，発汗障害，気分不良，胸部不快感，ほてり，悪寒

注３）皮下注製剤の臨床試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。
注４）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。

副作用の発現頻度は，承認時までの臨床試験605例の結果を合わせて算出した。

201〇年〇月改訂（第〇版）

添付文書（案）高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

日本標準商品分類番号
876399

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注1)]

貯　　法：遮光、２～８℃保存

使用期限：包装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	22500AMX00871	22500AMX00872
薬価収載	2013年5月	
販売開始	2013年5月	
国際誕生	2005年4月	

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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、各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

４．本剤についての十分な知識と適応疾患の知識・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	0.18 mg
		L-アルギニン	0.132 mg
		L-アルギニン塩酸塩	18.8 mg
		L-メチオニン	4.03 mg
		L-ヒスチジン	1.40 mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物	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－医師等の処方箋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】

〇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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

１．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。
２．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。

【用法・用量】

〇関節リウマチ
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。

〇高安動脈炎、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。

＜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）
５．関節リウマチ患者に対する本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【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、瘙痒感、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、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

2）易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/μL）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又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

（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。

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

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、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、定期的に心

電図検査を行いその変化に注意すること。

(13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(14) 本剤の２週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから、本剤の２週間隔投与で十分な効果が認められない場合には、１週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること（【臨床成績】の項参照）。

(15) 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

(16) 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

関節リウマチを対象とした国内第 III 相臨床試験（２週間隔投与）における安全性解析対象症例のうち、初回投与 24 週後までに、本剤の２週間隔投与下の 173 例において、144 例（83.2%）に副作用が認められた。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。（初回承認時）

関節リウマチを対象とした国内第 III 相臨床試験（１週間隔投与）における安全性解析対象症例のうち、本剤の１週間隔投与下の 38 例において、27 例（71.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染９例（23.7%）、肺炎２例（5.3%）、蜂巣炎２例（5.3%）、コレステロール増加２例（5.3%）、白血球減少２例（5.3%）、好酸球数増加２例（5.3%）、腹痛２例（5.3%）等であった。（用法・用量の一部変更承認時）

高安動脈炎を対象とした国内第 III 相臨床試験における安全性解析対象症例 36 例のうち、18 例（50.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染７例（19.4%）、胃腸炎４例（11.1%）、肺炎２例（5.6%）、皮膚感染２例（5.6%）、紅斑２例（5.6%）、感染性胃腸炎２例（5.6%）、膣感染２例（5.6%）等であった。（効能追加申請時）

巨細胞性動脈炎を対象とした海外第 III 相臨床試験における安全性解析対象症例 149 例のうち、78 例（52.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 18 例（12.1%）、膀胱炎６例（4.0%）、帯状疱疹５例（3.4%）、ALT（GPT）上昇５例（3.4%）、好中球減少５例（3.4%）等であった。（効能追加申請時）

（１）**重大な副作用**

1）**アナフィラキシーショック**（頻度不明[注3)]）、**アナフィラキシー**（0.3%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、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（3.6%）、帯状疱疹（2.8%）、感染性胃腸炎（2.3%）、蜂巣炎（2.1%）、感染性関節炎（0.2%）、敗血症（0.3%）、非結核性抗酸菌症（0.3%）、結核（頻度不明[注3)]）、ニューモシスチス肺炎（頻度不明[注3)]）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**（頻度不明[注3)]）：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。

4）**腸管穿孔**（0.2%）：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**（頻度不明[注3)]）、**白血球減少**（7.3%）、**好中球減少**（6.4%）、**血小板減少**（1.8%）：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**（頻度不明[注3)]）：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	頻度不明[注3)]	1%以上	1%未満
抵抗機構	創傷感染	ヘルペスウイルス感染、インフルエン	口腔カンジダ症、耳下

項目名	頻度不明[注3)]	1%以上	1%未満
		ザ	腺炎
呼吸器	咽頭不快感、喀血、咽頭紅斑、鼻出血、気管支拡張症、鼻閉	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（41.5%）、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎	喘息、胸膜炎、鼻漏
代謝	高トリグリセリド血症、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血中カルシウム減少	コレステロール増加（12.7%）、LDL増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL増加、高コレステロール血症	LDH上昇、CK（CPK）上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、血清フェリチン減少、血中リン減少
肝臓		ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、Al-P上昇	脂肪肝、胆石症
循環器	T波逆転、T波振幅減少、T波振幅増加	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇、血圧低下、動悸
血液・凝固	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、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT増加	貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少	好中球数増加、白血球数増加、リンパ節炎
消化器	急性膵炎、口渇	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ	痔核、腹部不快感、悪心、腹部膨満、胃潰瘍、消化不良、食欲不振、舌炎
	歯痛	歯周病、齲歯	
精神神経		頭痛、浮動性めまい、不眠症	感覚減退、末梢性ニューロパシー
耳	耳不快感	中耳炎、眩暈	外耳炎、耳鳴、突発難聴
眼	白内障	結膜炎	結膜出血、眼乾燥、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼炎、硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	皮膚嚢腫、ざ	発疹〔湿疹、痒疹、	皮下出血、

項目名	頻度不明[注3)]	1%以上	1%未満
	瘡	丘疹等〕、瘙痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症	皮膚乾燥、嵌入爪、水疱、皮膚潰瘍
筋・骨格	四肢痛、若年性関節炎増悪	背部痛	関節痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頚部痛、骨密度減少
泌尿器	BUN増加、腎結石、NAG増加、尿中白血球陽性	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿
生殖器	子宮頚管ポリープ	腟感染	性器出血
その他	免疫グロブリンG減少、血栓性静脈炎、リウマチ因子陽性、DNA抗体陽性[注4)]、抗核抗体陽性[注4)]、潮紅、CRP増加	注射部位反応〔紅斑、瘙痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫	季節性アレルギー、胸痛、倦怠感、発汗障害、気分不良、胸部不快感、ほてり、悪寒

注３）皮下注製剤の臨床試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。

注４）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。

副作用の発現頻度は、承認時までの臨床試験 605 例の結果を合わせて算出した。

４．高齢者への投与

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

５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

（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

（１）関節リウマチ

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）。

（２）高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

臨床試験において、12歳未満の小児等に対する使用経験が得られていないことから、これらの患者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し、副作用の発現に十分注意すること。

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）**投与時**

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。

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（皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験（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5)]：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎[注5)]:128例中11例（8.6%）、キャッスルマン病[注5)]：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）本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は、国内外でそれぞれ2年までの期間で実施されている。本剤の高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は70週（投与期間8～108週の中央値）まで、巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約1年までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

（4）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。

（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5）本剤では承認外である。

【薬物動態】

1．関節リウマチ患者での薬物動態

＜日本人における成績＞

（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。

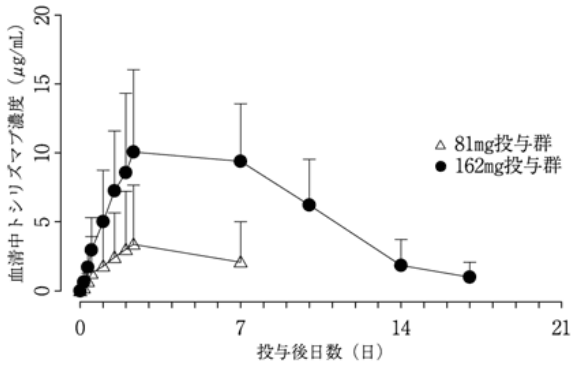


図1　関節リウマチ患者におけるトシリズマブ単回皮下投与後の血清中濃度推移（平均値＋SD）

（81 mg投与群：8例、162 mg投与群：12例又は8例（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6)] (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±SD、N.A.：算出せず、#：11例）

注6）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 である(「用法･用量」の項参照)。

（２）反復投与試験

１）２週間隔投与[10]（点滴静注用製剤との比較）

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±SD）及び 12.4±7.9 μg/mL（点滴静注群）であった。

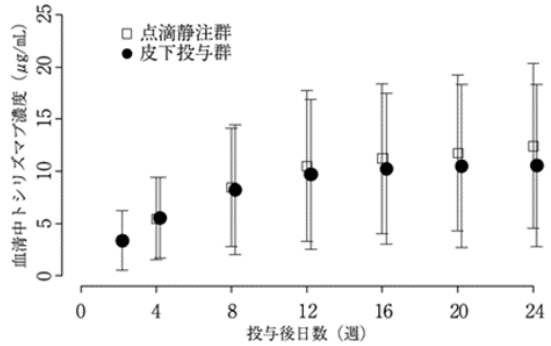


図２　関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）
（皮下投与群：141 例、点滴静注群：147 例（24 週時））

２）１週間隔投与[11]

トシリズマブ 162 mg/２週皮下注で効果が不十分な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/１週皮下注及びトシリズマブ 162 mg/２週皮下注の 12 週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図３に示した。試験開始後 12 週の血清中トシリズマブ濃度は 19.7±14.3 μg/mL（１週皮下投与群、平均値±SD）及び 3.94±3.12 μg/mL（２週皮下投与群）であった。

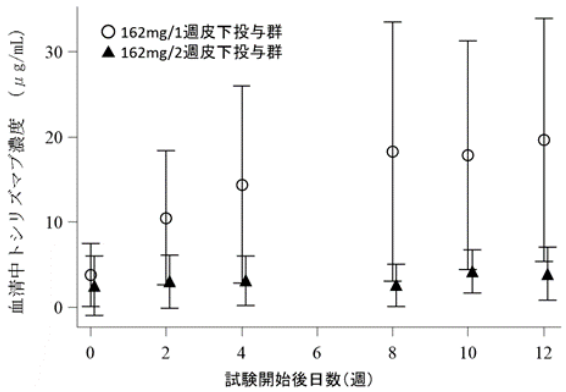


図３　トシリズマブ 162 mg/２週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）
(162mg/１週皮下投与群：19 例、162mg/２週皮下投与群：13 例(12 週時))

２．高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者での薬物動態反復投与試験

＜日本人における成績＞

（１）高安動脈炎患者における成績[12]

高安動脈炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、トシリズマブ162 mg/１週皮下注の44週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図４に示した。初回投与12週後の血清中トシリズマブ濃度は52.8±27.3 μg/mL（平均値±SD、14例）であった。

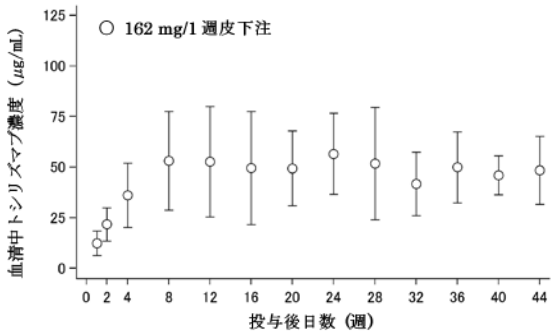


図４　高安動脈炎患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）

＜外国人における成績＞

（２）巨細胞性動脈炎患者における成績[13]

巨細胞性動脈炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、トシリズマブ162 mg/１週皮下注の52週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図５に示した。初回投与16週後の血清中トシリズマブ濃度は63.49±29.31 μg/mL（平均値±SD、89例）であった。

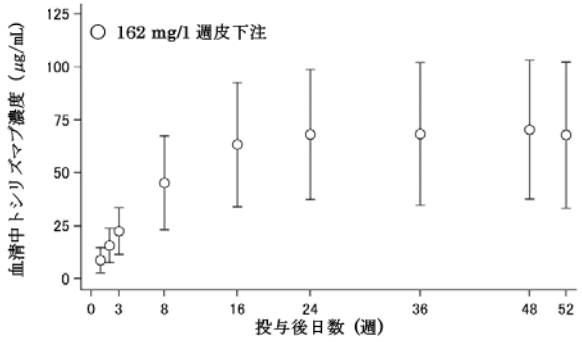


図５　巨細胞性動脈炎患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±SD）

【臨床成績】

１．関節リウマチ

（１）国内第 III 相二重盲検並行群間比較試験（２週間隔投与：点滴静注用製剤との比較）

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（非劣性試験）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[10]

初回投与24週後の ACR 基準[#1]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%であった。（群間差[注7)]：-9.4%、95%信頼区間：-17.6%、-1.2%、非劣性の限界値：-18%）

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7)] ［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７）群間差（皮下投与群―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[14]

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）国内第 III 相二重盲検並行群間比較試験[15]**（１週間隔投与：２週間隔投与との比較）**

トシリズマブ162 mg/２週皮下注で効果が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週皮下投与群（Q2W 群）又はトシリズマブ162 mg/１週皮下投与群（QW 群）を12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/１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

初回投与12週後の DAS28（Disease Activity Score）変化量を下記の表３に示す。DAS28変化量の平均値は、Q2W 群で-0.84であったのに対し、QW 群で-2.14であった。群間差[注8)]は-1.21（95%信頼区間：-2.13、-0.30；P=0.0108）であり、有意であった。

表３ 初回投与12週後の DAS28のベースラインからの変化量

	Q2W 群	QW 群	群間差[注8)] ［95%信頼区間］ P 値
例数	20	21	
ベースライン	5.49 ± 1.37	5.91 ± 1.23	
投与12週後	4.65 ± 1.81	3.77 ± 1.62	
ベースラインからの変化量	-0.84 ± 1.14	-2.14 ±1.71	-1.21 ［-2.13; -0.30］ P = 0.0108

（平均値 ± SD）

注８）群間差（QW 群－Q2W 群）は、登録時の DAS28を共変量とした共分散分析。

２）長期投与による症状の緩和

本剤の１週間隔での非盲検下の継続投与（例数：14例[#3]）において、初回投与52週後での DAS28変化量の平均値は-3.19であった。

#3 本試験にて QW 群に割り付けられ初回投与52週後に有効性評価できた症例

（３）海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験[16]

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）。

（４）（参考）国内第 III 相無作為割付並行群間比較試験[17]**：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８mg/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記の表４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、van Elteren 解析）。

表４ 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

（５）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[18]

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。

２．高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

（１）高安動脈炎患者を対象とした国内第 III 相二重盲検並行群間比較試験 [19)]

副腎皮質ステロイド0.2 mg/kg/日以上（プレドニゾロン換算値）による治療にも関わらず高安動脈炎の再発を認める12歳以上の患者を対象に、副腎皮質ステロイドを増量の上、症状の寛解を達成した後に、副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ162 mg/１週皮下注（例数：18例）又はプラセボ（例数：18例）を投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検期間終了後、162 mg/１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）再発抑制効果

高安動脈炎の再発までの期間を評価した結果を下記の図６と表５に示す。

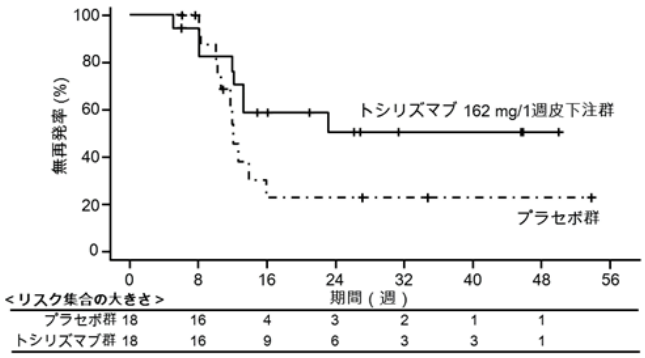


図６　高安動脈炎の再発までの期間（Kaplan-Meier曲線）

表５ 高安動脈炎の再発までの期間（ITT集団）

	本剤群	プラセボ群
例数	18	18
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）[注９)]［95%信頼区間］[注10)]	推定不能 [12.1; 推定不能]	12.1 [10.7; 16.0]
ハザード比［95.41%信頼区間］[注11)] P 値[注12)，注13)]	0.41 [0.15; 1.10] P = 0.0596	

注９）Kaplan-Meier 法。

注10）二重対数変換の Brookmeyer-Crowley 法。

注11）年齢カテゴリ（18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル。

注12）年齢カテゴリ（18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）を層別因子とした Log-rank 検定。

注13）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。

２）副腎皮質ステロイドの減量効果

試験開始時の副腎皮質ステロイド投与量は30 mg/日（20-100 mg/日の中央値）であった。本剤投与後、最終投与量が10 mg/日以下となった被験者の割合は、二重盲検期間終了時点で61.1%（18例中11例）であった。

（２）巨細胞性動脈炎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 [20)]

50歳以上の巨細胞性動脈炎の新規発症又は再発患者を対象に、副腎皮質ステロイドのベースラインの投与量を20～60 mg/日（プレドニゾン換算値）とし、26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ162 mg/１週皮下注又は162 mg/２週皮下注を投与する２群と26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でプラセボを投与する２群の計４群で52週間の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）再発抑制効果

初回投与52週後の寛解維持割合を下記の表６に示す。26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ群14.0%に対し、162 mg/１週皮下注群で56.0%、162 mg/２週皮下注群で53.1%とプラセボ群に比べて有意に高かった。

表６ 初回投与52週後の寛解維持割合（ITT集団，NRI）

	本剤 1週間隔 投与群	本剤 2週間隔 投与群	プラセボ群	プラセボ＋52週 CS 漸減群
例数	100	49	50	51
寛解維持割合（例数）	56.0% (56)	53.1% (26)	14.0% (7)	17.6% (9)
プラセボ群との群間差［99.5%信頼区間］P 値[注14)，注15)]	42.00 [18.00; 66.00] P<0.0001	39.06 [12.46; 65.66] P<0.0001		
プラセボ＋52 週 CS 漸減群との群間差［99.5%信頼区間］	38.35 [17.89; 58.81]	35.41 [10.41; 60.41]		

NRI；ノンレスポンダー補完、CS；副腎皮質ステロイド

注14）ベースライン時の副腎皮質ステロイドの用量（30 mg/日以下、30 mg/日超）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

注15）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。

※本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法・用量は１回162 mg を１週間隔で皮下注射である（「用法・用量」の項参照）。

２）副腎皮質ステロイドの減量効果

52週間の累積副腎皮質ステロイド投与量（中央値）は、26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ群でそれぞれ3296.0 mg、3817.5 mg であったのに対し、トシリズマブ162 mg/１週皮下注又は162 mg/２週皮下注投与群はいずれも1862.0 mg 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 [21)]。

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 [22)]。

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 [23)，24)]。

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[25]。

【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（$C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$）
重鎖（$C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$：主成分）
分子量：約 148,000

【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：0.9mL×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：
0.9mL×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：ヒト肝細胞での薬物代謝酵素発現
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）Ogata A, et al.：Arthritis Care Res：**66**, 344（2014）
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（MRA231JP 試験）における薬物動態
12）社内資料：高安動脈炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（MRA632JP 試験）における薬物動態
13）社内資料：巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（WA28119 試験）における薬物動態
14）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）
15）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（MRA231JP 試験）
16）Kivitz A, et al.：Arthritis Care Res：**66**, 1653（2014）
17）Nishimoto N, et al.：Ann Rheum Dis.：**66**, 1162（2007）
18）社内資料：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
19）社内資料：高安動脈炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（MRA632JP 試験）
20）社内資料：巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（WA28119 試験）
21）Mihara M, et al.：Int Immunopharmacol：**5**, 1731（2005）
22）Shinkura H, et al.：Anticancer Res：**18**, 1217（1998）
23）Mihara M, et al.：Clin Immunol：**98**, 319（2001）
24）Uchiyama Y, et al.：Biol Pharm Bull：**31**, 1159（2008）
25）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　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町２－１－１
電話：0120-189706
Fax　：0120-189705
https://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
ロシュ グループ

®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））
［大型血管炎］

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

頁

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 6

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 現行

化学名・別名	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；[redacted]，軽鎖；[redacted]）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（$C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$；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，$C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$；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
構造式	アミノ酸配列は別紙のとおり
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。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。
劇薬等の指定	生物由来製剤，劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	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	反復投与 動物種：カニクイザル　投与期間：9週間　投与経路：皮下　投与量（mg/kg/週）：0, 100　無毒性量（mg/kg/週）：100　主な所見：・投薬の影響と考えられる毒性変化なし。
副作用	副作用・臨床検査値異常発現率 ＜関節リウマチ（皮下投与）＞ 394/420例 ＝93.8% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 鼻咽頭炎　161 コレステロール増加　77 低比重リポ蛋白増加　72 上気道感染　61 トリグリセリド増加　54 注射部位紅斑　35　等
会社	中外製薬株式会社　原体：製造，製剤：製造

別　紙

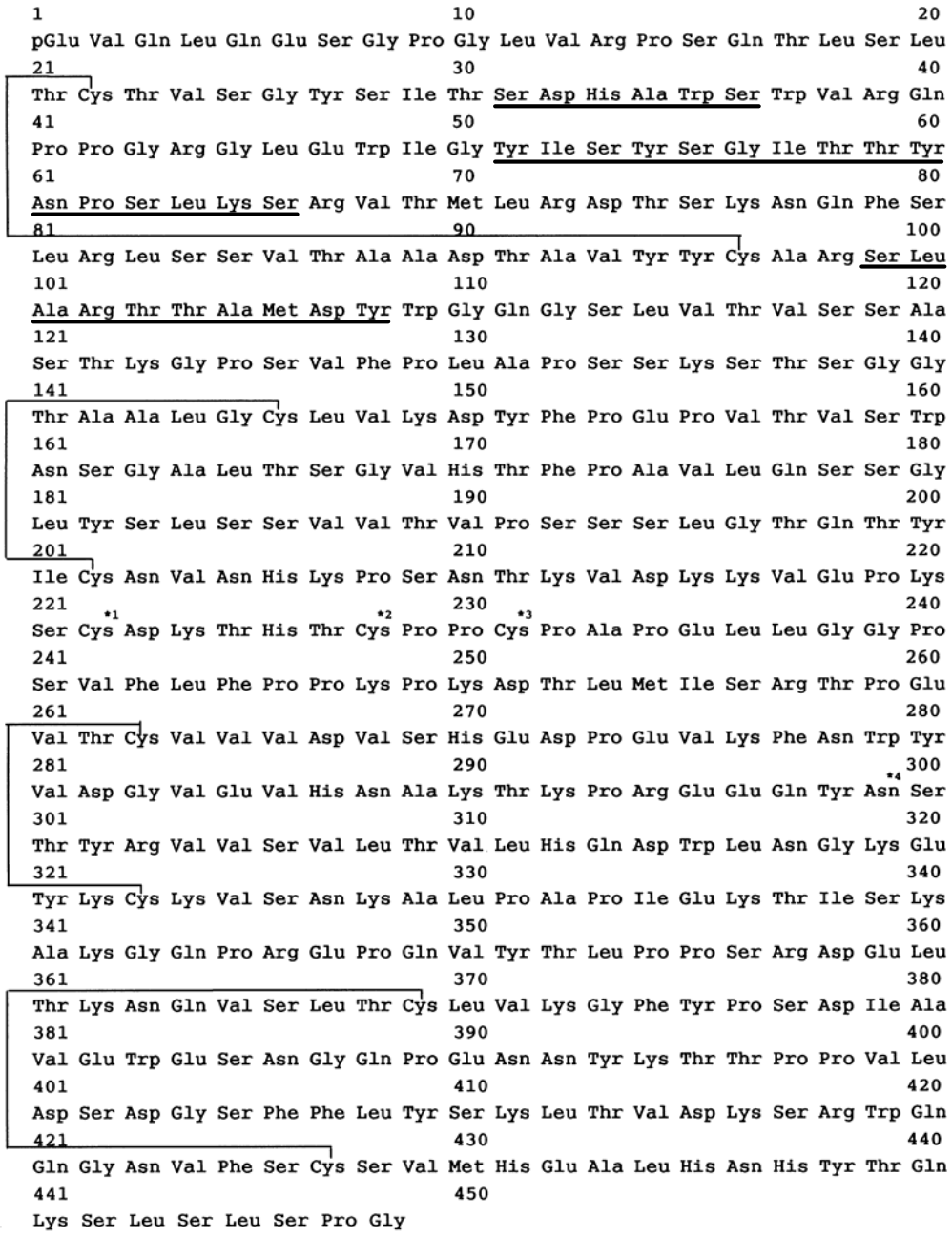


図1　トシリズマブ主成分の H 鎖のアミノ酸配列（pGlu1 - Gly448）
アンダーライン部分はマウスの CDR 領域を示す。

*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

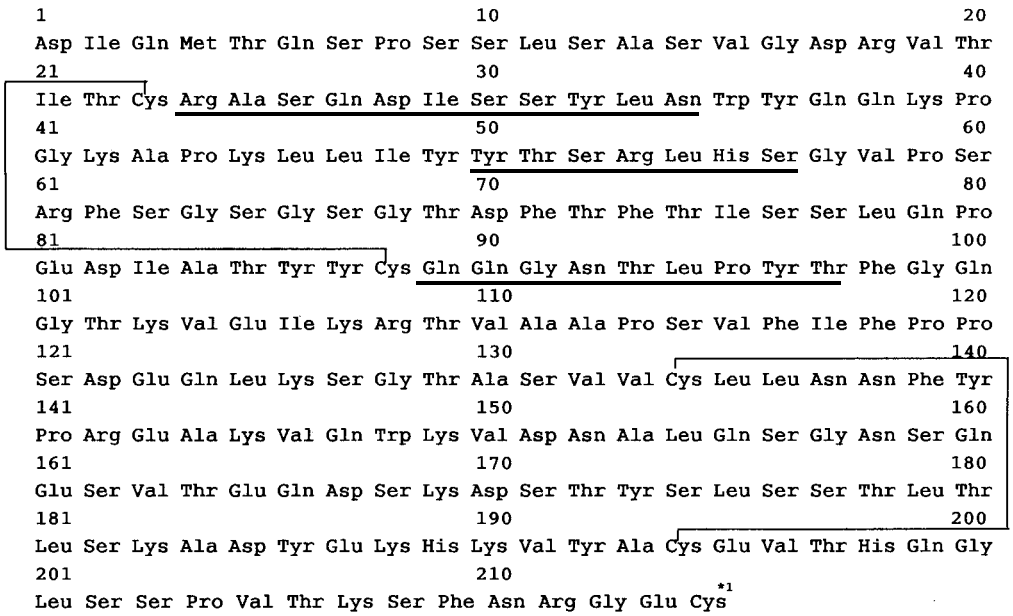
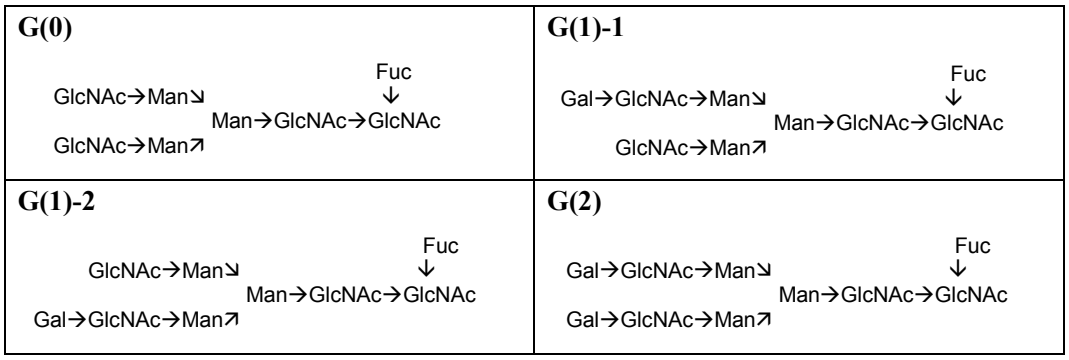


図2　トシリズマブ L 鎖のアミノ酸配列（Asp1 - Cys214）
アンダーライン部分はマウスの CDR 領域を示す。
*1: H222-L214 disulfide bond

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）， [redacted]447，Lys449	Asp1	Cys214



Gal：ガラクトース　　GlcNAc：N-アセチルグルコサミン
Man：マンノース　　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・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）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用・臨床検査値異常発現率 ＜関節リウマチ（皮下投与）＞ 394/420例 ＝93.8% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 鼻咽頭炎　161 コレステロール増加　77 低比重リポ蛋白増加　72 上気道感染　61 トリグリセリド増加　54 注射部位紅斑　35　等 ＜高安動脈炎（皮下投与）＞ 18/36例 ＝50.0% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 上気道感染　7 胃腸炎　4 肺炎　2 皮膚感染　2 紅斑　2 感染性胃腸炎　2 膣感染　2　等

	＜巨細胞性動脈炎（皮下投与）＞ 78/149例 = 52.3% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 上気道感染　18 膀胱炎　6 帯状疱疹　5 ALT（GPT）上昇　5 好中球減少　5 （下線部追加）
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））
［大型血管炎］

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

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	Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.	IL-6 in inflammation, immunity, and disease.	Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6:a016295.	2.4-1
4.3-2	Nishimoto N, Kishimoto T.	Interleukin 6: From bench to bedside.	Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:619-26.	2.4-2
4.3-3	Zwerina J, Redlich K, Schett G, Smolen JS.	Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Targeting cytokines.	Ann N Y Acad Sci 2005;1051:716-29.	2.4-3
4.3-4	Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al.	Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease.	Blood 1989;74:1360-7.	2.4-4
4.3-5	Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, et al.	Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: Evidence in Crohn disease and experimental colitis *in vivo* .	Nat Med 2000;6:583-8.	2.4-5
4.3-6	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.	2.4-6
4.3-7	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.	2.4-7
4.3-8	Miller DV, Isotalo PA, Weyand CM, Edwards WD, Aubry M-C, Tazelaar HD.	Surgical pathology of noninfectious ascending aortitis: A study of 45 cases with emphasis on an isolated variant.	Am J Surg Pathol 2006;30:1150-8.	2.4-8
4.3-9	Seko Y, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, Yagita H, et al.	Restricted usage of T-cell receptor Vα-Vβ genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis.	Circulation 1996;93:1788-90.	2.4-9
4.3-10	Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G.	Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: A guide for therapeutic decisions?	Circulation 1999;100:55-60.	2.4-10

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.
4.3-11	Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK.	Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis.	Rheumatology 2006;45:545-8.	2.4-11
4.3-12	Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T.	Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody.	Arthritis Rheum 2008;58:1197-200.	2.4-12
4.3-13	Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al.	Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis.	Int Heart J 2013;54:405-11.	2.4-13
4.3-14	Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyshyn E.	The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): A systematic review and meta-analysis.	PLoS One 2014;9:e115026.	2.4-14
4.3-15	Clifford A, Hoffman GS.	Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: An update on use of biologic therapies.	Curr Opin Rheumatol 2014;26:7-15.	2.4-15
4.3-16	Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, Marin-Vidalled MJ, Lopez-Hoyos M.	Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment.	Cytokine 2008;44:207-20.	2.4-16
4.3-17	García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Butjosa M, Segarra M, et al.	Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor α and interleukin-6) in the long-term followup of patients with giant cell arteritis.	Arthritis Care Res 2010;62:835-41.	2.4-17
4.3-18	Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ.	Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity.	Arthritis Rheum 2000;43:1041-8.	2.4-18
4.3-19	Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al.	Tissue production of pro-inflammartory cytokines (IL-1β, TNF α and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis.	Rheumatology 2004;43:294-301.	2.4-19
4.3-20	Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et al.	Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients.	Semin Arthritis Rheum 2015;44:717-23.	2.4-20

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.
4.3-21	Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al.	Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet 2016;387:1921-7.	2.4-21
4.3-22	Terao C, Yoshifuji H, Mimori T.	Recent advances in Takayasu arteritis.	Int J Rheum Dis 2014;17:238-47.	2.4-22
4.3-23	Ramot Y, Manno RA, Okazaki Y, Krakovsky M, Lamensdorf I, Meiron M, et al.	Spontaneous aortitis in the Balb/c mouse.	Toxicol Pathol 2009;37:667-71.	2.4-23
4.3-24	Weyand CM, Goronzy JJ.	Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis.	Nat Rev Rheumatol 2013;9:731-40.	2.4-24

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 臨床試験報告書

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	申請電子データ有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
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]	血清中トシリズマブ濃度測定法	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	－
5.3.1.4-2	[redacted]	血清中抗トシリズマブ抗体（SC法）測定法	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	－
5.3.1.4-3	[redacted]	血清中抗トシリズマブ中和抗体測定法	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	－
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
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-SCの高安動脈炎患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験（二重盲検期間の成績に基づく総括報告書）（MRA632JP試験）	2014年9月24日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料 (MRA632JP)	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 臨床試験報告書

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	申請電子データ有無
5.3.5.1-2	中外製薬株式会社 [redacted]	MRA-SCの高安動脈炎患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験の非盲検期間に発現した重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に関する報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）（MRA632JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日まで	国内	社内資料 (MRA632JP)	評価	－
5.3.5.1-3	ロシュ社 [redacted]	A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of tocilizumab in subjects with giant cell arteritis. Report No. 1068326, [redacted]20[redacted] (WA28119試験)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料 (WA28119)	評価	－
5.3.5.1-4	中外製薬株式会社 [redacted]	MRA-SCの高安動脈炎患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験の薬物動態解析報告書　～二重盲検期間～（MRA632JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料 (MRA632JP)	評価	－
5.3.5.1-5	中外製薬株式会社 [redacted]	MRA-SCの高安動脈炎患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験の薬物動態解析報告書　～非盲検期間～（MRA632JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日まで	国内	社内資料 (MRA632JP)	評価	－
5.3.5.1-6	中外製薬株式会社 [redacted]	WA28119試験のその他の解析結果報告書	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料 (WA28119)	評価	－
5.3.5.1-7	中外製薬株式会社 [redacted]	MRA-SCの高安動脈炎患者を対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験（非盲検期間のデータカットオフまでの成績に基づく総括報告書補遺）（MRA632JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日まで	国内	社内資料 (MRA632JP)	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 臨床試験報告書

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	申請電子データ有無
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]	Integrated Statistical Analysis Report　MRA-SC　LVV	－	－	－	評価	－
5.3.5.3-2	中外製薬株式会社 [redacted]	統合薬物動態解析報告書	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日まで	－	－	評価	－
5.3.5.3-3	中外製薬株式会社 [redacted]	MRA-SCの高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験の非盲検期間のカットオフまでの成績に基づく統合薬物動態解析報告書	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日まで	－	－	評価	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	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（MRA227JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料(MRA227JP)	参考	無
5.3.5.4-2	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（ブラインド期間の成績に基づく総括報告書）（MRA229JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料(MRA229JP)	参考	無
5.3.5.4-3	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（全期間の成績に基づく総括報告書）（MRA229JP試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料(MRA229JP)	参考	無

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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	申請電子データ有無
5.3.5.4-4	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 No. 1048410, [redacted] 20[redacted]. （WA22762試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料 (WA22762)	参考	無
5.3.5.4-5	ロシュ社 [redacted]	A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumab IV, in combination with traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. Report No. 1058292. [redacted] 20[redacted]. （WA22762試験）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (WA22762)	参考	無
5.3.5.4-6	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 [redacted] 20[redacted]（NA25220試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料 (NA25220)	参考	無

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

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	申請電子データ有無
5.3.5.4-7	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 Final results of the open-label extension (OLE).（NA25220試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料 (NA25220)	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	中外製薬（株）	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.6-2	[redacted]社	PBRER	－	海外	社内資料	評価	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1	－	症例一覧表（MRA231JP試験）	－	－	－	－	－
5.3.7.1-2	－	症例一覧表（WA28119試験）	－	－	－	－	－
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（MRA632JP試験）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.7.2-2	－	副作用一覧表（WA28119試験）	－	海外	社内資料	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（MRA632JP試験）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.7.3-2	－	重篤な有害事象一覧表（WA28119試験）	－	海外	社内資料	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 臨床試験報告書

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	申請電子データ有無
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（MRA632JP試験）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.7.4-2	－	臨床検査値異常一覧表（WA28119試験）	－	海外	社内資料	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（MRA632JP試験）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.7.5-2	－	臨床検査値変動図（WA28119試験）	－	海外	社内資料	評価	－

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	Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G.	Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions?	Circulation. 1999;100(1):55-60.	2.5-1
5.4-2	Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK.	Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis.	Rheumatology. 2006;45(5):545-8.	2.5-2
5.4-3	Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM.	Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis.	Arthritis Rheum. 1993;36(9):1286-94.	2.5-3
5.4-4	Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ.	Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity.	Arthritis Rheum. 2000;43(5):1041-8.	2.5-4
5.4-5	―	脈管炎.	In: The Merck manuals online medical Library. http://merckmanual.jp/mmpej/sec04/ch033/ch033a.html (Accessed date:2016年7月)	2.5-5
5.4-6	Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al.	2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.	Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.	2.5-6
5.4-7	尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫, 磯部光章, 太田敬, 小林茂人, et al.	血管炎症候群の診療ガイドライン[循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告)]	Circ J. 2008; 72(Suppl.IV):1253-318.	2.5-7, 2.7.3-3
5.4-8	Jennette JC, Falk RJ.	Nosology of primary vasculitis.	Curr Opin Rheumatol. 2007;19(1):10-6.	2.5-8

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.
5.4-9	小林茂人.	【血管炎の診断と治療-新分類CHCC2012に沿って】大型血管炎 巨細胞性動脈炎（GCA）の正しい理解 — 側頭動脈炎（TA）ではなぜいけないのか.	医学のあゆみ. 2013:246(1);12-8.	2.5-9
5.4-10	Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al.	Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis.	Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1329-34.	2.5-10
5.4-11	尾崎承一.	話題の疾患と治療　血管炎の新しい考え方.	感染・炎症・免疫. 2012;42(3):265-7.	2.5-11
5.4-12	居石克夫.	目でみる血管障害 炎症性血管疾患の病理 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎.	Angiology Frontier. 2011;10(4):265-9.	2.5-12
5.4-13	Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM.	Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis.	Circulation. 2010;121(7):906-15.	2.5-13
5.4-14	Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al.	Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis.	Arthritis & rheumatology. 2015;67(5):1353-60.	2.5-14
5.4-15	Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al.	The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis.	Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.	2.5-15
5.4-16	Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al.	The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis.	Arthritis Rheum. 1990;33(8):1122-8.	2.5-16

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.
5.4-17	有村義宏, 川上民裕, 本間栄, 吉藤元.	血管炎：最近の話題.	呼吸. 2014;33(11):1082-95.	2.5-17
5.4-18	Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM.	Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis.	Arthritis Rheum. 1999 Feb;42(2):311-7.	2.5-18
5.4-19	－	巨細胞性動脈炎.	公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター http://www.nanbyou.or.jp/entry/3929 (Accessed date:2015年12月)	2.5-19
5.4-20	－	特定疾患医療受給者証所持者数.	公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター／国の難病対策 http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356 Accessed date:2015年12月	2.5-20
5.4-21	－	高安動脈炎（大動脈炎症候群）.	公益財団法人　難病医学研究財団／難病情報センター／診断・治療指針（医療従事者向け) http://www.nanbyou.or.jp/entry/290.(Accessed date:2015年12月)	2.5-21, 2.7.3-4
5.4-22	Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG.	Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes.	Arthritis and rheumatism. 2003;49(5):703-8.	2.5-22
5.4-23	－	プレドニゾロン錠1 mg/5 mg添付文書旭化成ファーマ株式会社 2015年12月改訂.	－	2.5-23

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	Stuck AE, Minder CE, Frey FJ.	Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids.	Rev Infect Dis. 1989;11(6):954-63.	2.5-24
5.4-25	Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, et al.	Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade-comprehensive analysis of 106 patients.	Circ J. 2012;76(4):1004-11.	2.5-25
5.4-26	Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS.	Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients.	Arthritis Rheum. 2007;56(3):1000-9.	2.5-26, 2.7.3-7
5.4-27	Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS.	Takayasu's arteritis and its therapy.	Ann Intern Med. 1985;103(1):121-6.	2.5-27
5.4-28	Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS.	Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate.	Arthritis Rheum. 1994;37(4):578-82.	2.5-28
5.4-29	Mekinian A, Neel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al.	Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study.	Rheumatology. 2012;51(5):882-6.	2.5-29
5.4-30	Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P.	Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis.	Arthritis Rheum. 2004;50(7):2296-304.	2.5-30
5.4-31	Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS.	Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up.	Ann Rheum Dis. 2008;67(11):1567-9.	2.5-31

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.
5.4-32	Schmidt J, Kermani TA, Bakani AK, Crowson CS, Matterson E L, Warrington KJ.	Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu Arteritis: Experience from a referral center with long-term followup.	Arthritis Care Res. 2012;64:1079-83.	2.5-32
5.4-33	Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al.	Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis.	Rheumatology (Oxford). 2012;51(9):1677-86.	2.5-33
5.4-34	Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, et al.	Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis.	Arthritis Rheum. 2007;56(8):2789-97.	2.5-34
5.4-35	Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puechal X, et al.	Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial.	Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2074-81.	2.5-35
5.4-36	Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al.	Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial.	Ann Intern Med. 2007;146(9):621-30.	2.5-36
5.4-37	長谷川均, 末盛浩一郎.	血管炎の発生機序.	Modern Physician. 2014;34(9):1002-6.	2.5-37
5.4-38	Clifford A, Hoffman GS.	Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies.	Curr Opin Rheumatol. 2014;26(1):7-15.	2.5-38
5.4-39	Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.	Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor.	Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2012;52:199-219.	2.5-39

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.
5.4-40	Meliconi R, Dolzani P, Assirelli E, Pulsatelli L, Pipitone N, Muratore F, et al.	Angiogenic and anti-angiogenic factors in large-vessel vasculitides.	Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74(SUPPL. 2):524-5.	2.5-40
5.4-41	Legendre F, Bogdanowicz P, Boumediene K, Pujol JP.	Role of interleukin 6 (IL-6)/IL-6R-induced signal tranducers and activators of transcription and mitogen-activated protein kinase/extracellular.	J Rheumatol. 2005;32(7):1307-16.	2.5-41
5.4-42	Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S, Hirata A, et al.	Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis.	Circulation. 2003;108(12):1469-73.	2.5-42
5.4-43	Segarra M, García-Martínez A, Sánchez M, Hernández-Rodríguez J, Lozano E, Grau J.M, et al.	Gelatinase expression and proteolytic activity in giant-cell arteritis.	Annals of the Rheumatic Diseases 2007;66:11:1429-35.	2.5-43
5.4-44	Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al.	Takayasu arteritis.	Ann Intern Med. 1994;120(11):919-29.	2.5-44, 2.7.3-1
5.4-45	―	平成26年国民健康・栄養調査報告.	http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h26-houkoku.pdf.(Accessed date:2016年7月).	2.5-45, 2.7.3-5
5.4-46	一般社団法人日本リウマチ学会調査研究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（2013年改訂版）.	一般社団法人日本リウマチ学会；2013. http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ.pdf,(Accessed date: 2016年7月).	2.5-46

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.
5.4-47	Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ.	Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis.	Curr Opin Rheumatol. 2016;28(3):211-7.	2.5-47, 2.7.3-23
5.4-48	Osman M, Emery D and Yacyshyn E.	Tocilizumab for treating takayasu's arteritis and associated stroke: A case series and updated review of the literature.	J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(6):1291-8.	2.5-48, 2.7.3-25
5.4-49	Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyshyn E.	The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): a systematic review and meta-analysis.	PLoS One. 2014;9(12):e115026.	2.5-49, 2.7.3-26
5.4-50	Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende M A, Soussan M and Fain O.	Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review.	Autoimmun Rev. 2013;12(12):1143-9.	2.5-50, 2.7.3-20
5.4-51	Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G.	Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis.	Int J Rheum Dis. 2013;16(6):754-61.	2.5-51
5.4-52	Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al.	Takayasu arteritis in children and adolescents.	Rheumatology 2010;49(10):1806-14.	2.5-52
5.4-53	Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D.	Childhood-onset Takayasu arteritis: an update.	Int J Rheum Dis. 2016;19(2):116-26.	2.5-53
5.4-54	Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al.	Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan.	J Rheumatol. 2014;41(1):15-23.	2.5-54, 2.7.4-2

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.
5.4-55	Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al.	Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan.	J Rheumatol. 2015;42(8):1368-75.	2.5-55
5.4-56	Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al.	Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010).	Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1795-801.	2.7.3-2
5.4-57	O'Brien PC, Fleming TR.	A multiple testing procedure for clinical trials.	Biometrics. 1979;35(3):549-56.	2.7.3-6
5.4-58	Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T.	Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody.	Arthritis Rheum. 2008;58(4):1197-200.	2.7.3-8
5.4-59	Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al.	Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis.	Rheumatology (Oxford). 2012;51(1):151-6.	2.7.3-9
5.4-60	Bredemeier M, Rocha CM, Barbosa MV, Pitrez EH.	One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab.	Clin Exp Rheumatol. 2012;30(1 Suppl 70):S98-100.	2.7.3-10
5.4-61	Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al.	Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica.	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(11):1720-9.	2.7.3-11
5.4-62	Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM.	Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series.	Swiss Med Wkly. 2011;141:w13156.	2.7.3-12

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.
5.4-63	Salvarani C, Magnani L, Catanoso MG, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al.	Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF-α blockers.	Clin Exp Rheumatol. 2012;30(1 Suppl 70):S90-3.	2.7.3-13
5.4-64	Xenitidis T, Horger M, Zeh G, Kanz L, Henes JC.	Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis.	Rheumatology (Oxford). 2013;52(9):1729-31.	2.7.3-14
5.4-65	Bravo Mancheno B, Perin F, Guez Vá zquez Del Rey Mdel M, García Sánchez A, Alcázar Romero PP.	Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis.	Pediatrics. 2012;130(6):e1720-4.	2.7.3-15
5.4-66	Tombetti E, Franchini S, Papa M, Sabbadini M, Baldissera E.	Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center.	J Rheumatol. 2013;40(12):2047-51.	2.7.3-16
5.4-67	Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al.	Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis.	Int Heart J. 2013;54(6):405-11.	2.7.3-17
5.4-68	Gunnarsson R, Midtvedt O, Palm O, Guobrandsson B, Merckoll E, Johnsrud K.	Severe relapse of Takayasu arteritis ongoing treatment with Tocilizumab.	Anca Workshop; 2013 [poster].	2.7.3-18
5.4-69	Goel R, Danda D, Joseph G.	Rapid control of disease activity by tocilizumab in ten “difficult to treat” cases of Takayasu arteritis.	Indian J Rheumatol. 2012;7:S7-S56 [abstract].	2.7.3-19
5.4-70	Youngstein T, Peters JE, Hamdulay SS, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, et al.	Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF-α and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis.	Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3 Suppl 82):S11-8.	2.7.3-21

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.
5.4-71	Loricera J, Blanco R, Castanéda S, Humbría A, Melchor S, Calvo-Alen J, et al.	Tocilizumab in refractory aortitis: a multicenter study of 13 patients.	Arthritis Rheum. 2013;65(10):S714-5	2.7.3-22
5.4-72	Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al.	Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients.	Circulation. 2015;132(18):1693-700.	2.7.3-24
5.4-73	中岡良和.	大型血管炎の診断・治療の最前線 難治性高安動脈炎に対するtocilizumabによるIL-6阻害療法の有効性と安全性.	脈管学. 2015;55(Suppl.):S97.	2.7.3-27
5.4-74	Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, et al.	Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis.	Int J Cardiol 2015;187:319-21.	2.7.3-28
5.4-75	野本英嗣, 吉川俊治, 田中泰章, 篠岡太郎, 栗原顕, 足利貴志 et al.	抗IL-6レセプター抗体トシリズマブ投与により寛解導入・維持が可能となった難治性高安動脈炎の1例.	心臓. 2014;46(12):1585-91.	2.7.3-29
5.4-76	西村謙一, 桃井貴裕, 櫻井のどか, 野澤智, 菊地雅子, 原良紀.	トシリズマブを導入した高安動脈炎における,バイオマーカーの検討と画像評価の重要性.	日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 24回; 2014年10月:118.	2.7.3-30
5.4-77	末松梨絵, 貞永裕梨, 永尾奈津美, 田代知子, 小荒田秀一, 澤部琢哉等.	血管炎 高安病難治性症例に対する生物学的製剤の有用性.	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. 58回; 2014年3月:413.	2.7.3-31
5.4-78	小林達雄, 押川英仁, 滝澤直歩, 徳永健一郎, 蓑田正祐, 仲野寛人等.	TNFα阻害剤にても治療抵抗性高安動脈炎に対し，トシリズマブにて良好な経過を示した1例.	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. 58回; 2014年3月:713.	2.7.3-32

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.
5.4-79	土田哲也, 池川健, 西村謙一, 野澤智, 佐藤知実, 金高太一等.	異なる入院時臨床所見を呈した小児高安動脈炎の2症例 トシリズマブの治療効果.	日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 23回; 2013年10月:87.	2.7.3-33
5.4-80	山崎和子, 野澤智, 金高太一, 菊地雅子, 西村謙一, 櫻井のどかet al.	治療抵抗性高安動脈炎に対するトシリズマブの効果.	日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 23回; 2013年10月:87.	2.7.3-34
5.4-81	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.	2.7.4-1
5.4-82	Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH.	Baseline data on Patients in Giacta (Tocilizumab in giant cell arteritis).	Ann Rheum Dis. 2015;74(Suppl 2):514.	2.7.6-1
5.4-83	Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH.	Baseline data on Patients enrolled in a randomized, double-blind trial of tocilizumab in giant cell arteritis.	Presented at ACR/ARHP Annual Meeting, 7-11 Nov 2015, San Francisco, CA. Abstract 1979.	2.7.6-2
5.4-84	Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH.	Classification criteria for giant cell arteritis: data from GiACTA informing the need for revision.	Ann Rheum Dis. 2016;75(Suppl 2):571.	2.7.6-3

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	データ又は報告書
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	試験報告書
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
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）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
5.3.4	臨床薬力学(PD)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