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2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CRP	C reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DMARD (s)	disease modifying anti-rheumatic drug (s)	疾患修飾抗リウマチ薬
DSA	digital subtraction angiography	—
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EU	European Union	欧州連合
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-6	interleukin 6	インターロイキン6
IL-6R	interleukin 6 receptor	インターロイキン6レセプター
ITT	intent to treat	—
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMP	matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MRA	—	トシリズマブの治験略号
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影法
MRA-SC	—	トシリズマブの皮下注製剤
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
PMR	polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛症
QW	every week	週に1回
Q2W	every 2 week	2週に1回
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SC	subcutaneous injection	皮下注射

略語	英名	和名
sIL-6R	soluble interleukin 6 receptor	可溶性インターロイキン6レセプター
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SOC	system organ class	器官別大分類
Th1	type 1 helper T	1型ヘルパーT
Th17	IL-17–producing helper T	IL-17産生ヘルパーT
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
100 PYs	100 patient years	100人・年

目次

頁
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 大型血管炎の定義，診断及び疫学 6
2.5.1.2 大型血管炎の治療の現状 9
2.5.1.2.1 高安動脈炎の治療 10
2.5.1.2.2 巨細胞性動脈炎の治療 11
2.5.1.3 臨床開発の経緯 12
2.5.1.3.1 トシリズマブによる大型血管炎治療の科学的背景 12
2.5.1.3.2 臨床開発 12
2.5.1.3.2.1 国内における臨床開発 12
2.5.1.3.2.2 海外における臨床開発 13
2.5.1.3.3 本申請における臨床データパッケージ 13
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 大型血管炎患者における薬物動態 16
2.5.3.1.1 MRA632JP 試験と WA28119 試験の血清中トシリズマブトラフ濃度推移 16
2.5.3.1.2 血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係 16
2.5.3.1.3 血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6 濃度の関係 16
2.5.3.1.4 血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 試験の概略 17
2.5.4.1.1 MRA632JP 試験 17
2.5.4.1.2 WA28119 試験 19
2.5.4.1.3 MRA632JP 試験と WA28119 試験の主な試験デザインの比較 20
2.5.4.2 被験者背景 20
2.5.4.3 有効性成績 21
2.5.4.3.1 MRA632JP 試験 21
2.5.4.3.2 WA28119 試験 23
2.5.4.3.3 高安動脈炎治療の症例報告 27
2.5.4.3.3.1 無作為化比較試験，薬物動態試験等の公表論文としての報告状況 27
2.5.4.3.3.2 Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況 27
2.5.4.3.3.3 日本人での高安動脈炎の有効性に関する文献情報 28
2.5.4.4 有効性のまとめ及び結論 28
2.5.5 安全性の概括評価 31

2.5.5.1　症例の内訳及び曝露状況 31
2.5.5.2　有害事象 31
2.5.5.2.1　比較的よくみられる有害事象 31
2.5.5.2.2　重症度別有害事象 32
2.5.5.2.3　発現時期別有害事象 32
2.5.5.2.4　死亡，その他の重篤な有害事象 33
2.5.5.2.5　その他の重要な有害事象 33
2.5.5.2.5.1　中止に至った有害事象 33
2.5.5.2.5.2　投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象 33
2.5.5.2.5.3　投与部位反応 34
2.5.5.2.5.4　特に注目すべき有害事象（AESI） 34
2.5.5.2.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 35
2.5.5.3　臨床検査値 36
2.5.5.3.1　臨床検査値 36
2.5.5.3.2　抗トシリズマブ抗体 37
2.5.5.4　心電図及びバイタルサイン 37
2.5.5.5　過量投与，依存性，反跳現象，乱用の可能性 37
2.5.5.5.1　過量投与 37
2.5.5.5.2　離脱症状及び反跳現象，乱用の可能性 38
2.5.5.6　市販後データ 38
2.5.5.6.1　新医療用医薬品安全性定期報告書（皮下注第 6 回，調査単位期間：2015 年 4 月 11 日～2016 年 4 月 10 日） 38
2.5.5.6.2　PBRER からの安全性情報 38
2.5.5.7　安全性のまとめ及び結論 38
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.6.1　治療の背景 39
2.5.6.2　ベネフィット 40
2.5.6.3　リスク 41
2.5.6.3.1　大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）患者に対して，本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与することによるリスク 41
2.5.6.3.2　トシリズマブを投与することによるリスク 41
2.5.6.4　結論 42
2.5.7　参考文献 43
2.5.8　付録 46

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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（以降，IgG1）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。

上記疾患以外に，大型血管炎に分類される高安動脈炎と巨細胞性動脈炎ではいずれも，疾患活動性と IL-6上昇が関連することが報告されており[1)-4)]，高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対するトシリズマブの有効性が多くの症例で報告されている（2.5.4.3.3）。今回，より利便性の高い本剤を用いた高安動脈炎患者を対象とした国内第 III 相試験（MRA632JP 試験）にて高安動脈炎に対する本剤の有効性，安全性が確認された。また，海外で実施された巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相試験（WA28119試験）にて，巨細胞性動脈炎に対する本剤の有効性，安全性が確認された。そこで，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。

2.5.1.1 大型血管炎の定義，診断及び疫学

(1) 定義，分類，症状

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[5)]。

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（以降，CHCC）2012[6)]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[7)]，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[8)]，概念が確立された

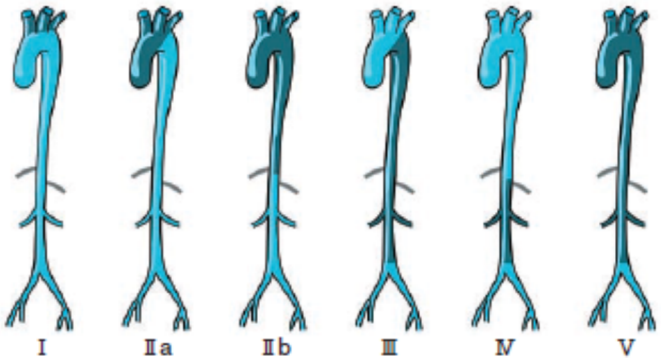
[9]。近年，両疾患の類似性が議論され，未だ結論は得られていないものの両疾患は同じ疾患の範囲にある（“A spectrum within the same disease”）との仮説が提唱されている[9),10)]。

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[9),11)]，両疾患ともに全層性の炎症性細胞浸潤を伴い[12)]，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[9),12)]。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[13),14)]。

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[6),10),15),16)]。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[17)]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。

巨細胞性動脈炎には，障害が側頭動脈，眼動脈などの頭蓋領域の動脈にとどまる「頭蓋型（cranial）巨細胞性動脈炎」と，大動脈，総頸動脈，鎖骨下動脈などの頭蓋領域外の動脈が障害される「大血管型（large vessel）巨細胞性動脈炎」の二つのタイプが存在し，大血管型巨細胞性動脈炎は高安動脈炎との異同が議論されている[18),19)]。高安動脈炎は Numano らによる図 2.5.1.1-1に示す分類法が提唱されている[7)]。

図 2.5.1.1-1　血管造影における高安動脈炎の分類[7)]



I 型：大動脈弓分枝血管
II a 型：上行大動脈，大動脈弓並びにその分枝血管
II b 型：II a 病変+胸部下行大動脈
III 型：胸部下行大動脈，腹部大動脈，腎動脈
IV 型：腹部大動脈，かつ/又は，腎動脈
V 型：II b + IV 型（上行大動脈，大動脈弓並びにその分枝血管，胸部下行大動脈に加え，腹部大動脈，かつ/又は，腎動脈）
I～V 型に加え，更に冠動脈病変を有するものには C（+），肺動脈病変を有するものには P（+）と表記する。

大型血管炎の主要な臨床所見は，表 2.5.1.1-1に示すとおり，発熱，体重減少，貧血，関節痛，炎症マーカーの上昇等の全身の炎症に伴う症状である。また，上肢跛行，血管雑音，上肢脈拍の減弱・消失及び上肢血圧の左右差も高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎で共通している。加えて，高安動脈炎では，炎症の結果として動脈狭窄，閉塞等が認められ，血管狭窄・閉塞をきたした支配臓器に特有の虚血障害が発現し，病変の生じた血管領域により臨床症状が異なることから多彩な症状を呈する[7)]。巨細胞性動脈炎では，後毛様体動脈，眼動脈，網膜中心動脈への侵襲により，失明に至る可能性が高いことが知られている。両疾患ともに，炎症が急激に進行した場合，血管の弾力性が失われる結果，血管はむしろ拡張し動脈瘤形成をみることもある。特に

上行大動脈は絶えず，高い血圧に曝される結果，相対的な大動脈逆流が生じ，患者の予後を決定する重要な因子となっている[7]。更に，頸動脈などの炎症部に生じた血栓が塞栓として頭部に大きな障害を引き起こすこともある。また，炎症が沈静化した後も，不可逆性の線維化による血流障害による各種臓器障害，動脈瘤が問題となる。

表 2.5.1.1-1　高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の特徴

	高安動脈炎 優位	両疾患に共通	巨細胞性動脈炎 優位
疫学	若年発症	女性優位	高齢発症 白人優位
病理		肉芽腫性の病変	
全身症状・所見		発熱 体重減少 貧血 関節痛 炎症マーカー上昇	
局所症状・所見	下肢跛行	上肢跛行 血管雑音 上肢脈拍の減弱・消失 上肢血圧の左右差	顎跛行 新規頭痛 側頭部圧痛 失明
特徴的な病変部位	腸間膜動脈	鎖骨下動脈 腎動脈	側頭動脈
大動脈病変	大動脈の狭窄・閉塞	大動脈瘤	

[17]から改変

(2)　分類基準及び診断基準

両疾患の分類基準は1990年のアメリカリウマチ学会によると表 2.5.1.1-2，表 2.5.1.1-3に示すとおりとなっている[15),16)]。

高安動脈炎の診断基準は，国内では「血管炎症候群の診療ガイドライン（JCS2008）」[7]（以降，血管炎症候群の診療ガイドライン）での基準（表 2.5.8-1）による。巨細胞性動脈炎の診断は，国内では1990年のアメリカリウマチ学会の分類基準（表 2.5.1.1-3）を参考にするとされていることから，国内外で診断基準は異ならない。

表 2.5.1.1-2　高安動脈炎の分類基準（1990年，アメリカリウマチ学会）

基準項目	定義
1.　発症年齢≦40歳	40歳以下で、高安動脈炎に関連した症状あるいは所見が発現
2.　四肢の跛行	四肢を使用したとき、特に上肢において、1肢以上の筋肉の疲労および不快感の発現および悪化
3.　上腕動脈の脈拍減弱	片側あるいは両側上腕動脈の脈拍減弱
4.　血圧値の左右差>10mmHg	両腕で測定した収縮期血圧の差>10mmHg
5.　鎖骨下動脈あるいは大動脈上で聴取される血管雑音	片側あるいは両側の鎖骨下動脈、または腹部大動脈上に聴取される血管雑音
6.　動脈造影像の異常	動脈硬化、線維筋性形成異常、類縁病変に起因しない大動脈、その主要分枝、上肢または下肢の近位大型動脈における狭小化あるいは閉塞を示す動脈造影像所見。変化は通常限局性あるいは分節性である
分類上、上記6項目中3項目以上が認められる場合、高安動脈炎と判定する。項目の種類を問わず3項目以上認められれば、感度90.5%、特異性97.8%である。	

表 2.5.1.1-3　巨細胞性動脈炎の分類基準（1990年，アメリカリウマチ学会）

基準項目	定義
1. 発症年齢≧50歳	50歳以上で初発症状あるいは所見が発現
2. 新たな頭痛	今まで経験したことがないタイプの局所的頭痛
3. 側頭動脈異常	頸動脈の動脈硬化と因果関係のない側頭動脈に沿った圧痛あるいは脈拍減弱
4. 赤血球沈降速度の亢進	Westergren法による赤血球沈降速度≧50mm/時
5. 動脈生検の異常	動脈の生検材料において単核細胞浸潤あるいは肉芽腫性炎症が著明で、通常多核性巨細胞を伴う血管所見
分類上、上記5項目中3項目以上が認められる場合、巨細胞性動脈炎/側頭動脈炎と判定する。項目の種類を問わず3項目以上認められれば、感度93.5%、特異性91.2%である。	

(3) 疫学

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[20]。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[7]。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[7),21]。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[7),22]。

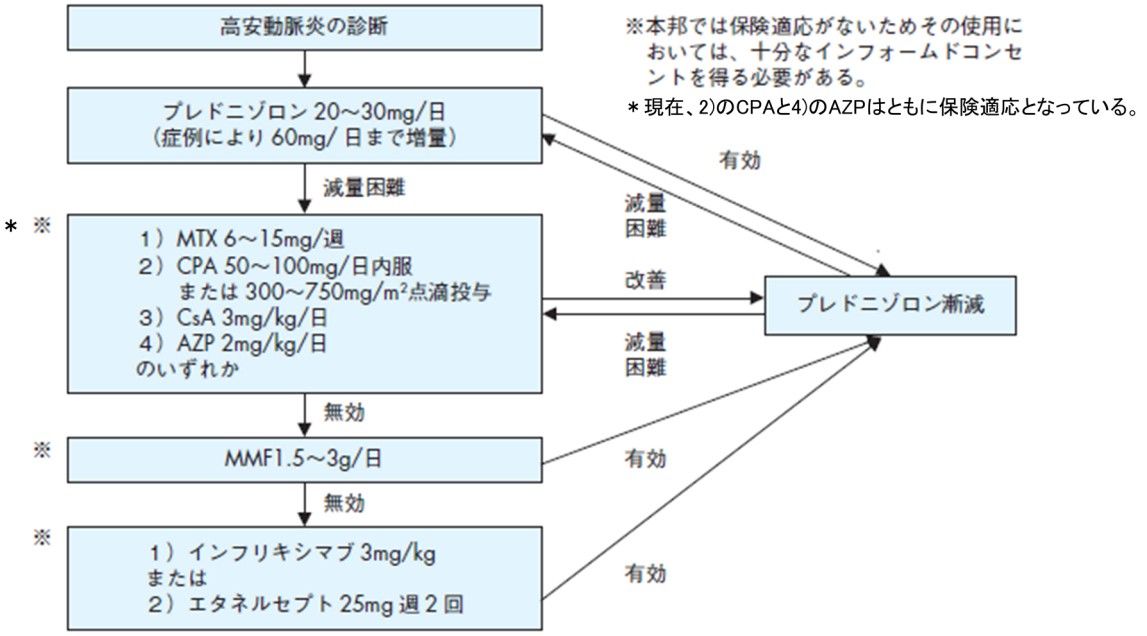
2.5.1.2　大型血管炎の治療の現状

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[7]。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[23]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[24]があり，また，血管炎症候群の診療ガイドライン[7]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[7]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[25]。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。

2.5.1.2.1　高安動脈炎の治療

高安動脈炎の内科的治療プロトコールは，血管炎症候群の診療ガイドライン[7)]で図 2.5.1.2.1-1のとおりまとめられている。

図 2.5.1.2.1-1　高安動脈炎の内科的治療プロトコール



MTX：メトトレキサート，CPA：シクロホスファミド，CsA：シクロスポリン，AZP：アザチオプリン，MMF：ミコフェノール酸　モフェチル
7)から引用し，一部追記

(1)　副腎皮質ステロイド

活動性の血管炎の存在を示唆する発熱，全身倦怠感，頸部・背部・腰部の疼痛などの自覚症状と ESR 亢進や CRP 上昇などの炎症反応がみられた場合，副腎皮質ステロイドによる治療を検討する。初期投与量は20～30 mg/日程度であるが，年齢・体格等を考慮して増減する。初期治療開始後2週間以上の臨床症状及び検査所見の改善を確認できれば，定期的に重症度及び疾患活動性の評価を行いつつ，5 mg/2週程度の割合で副腎皮質ステロイドを漸減する。5～10 mg/日を維持量とするが，可能であれば離脱を試みる[7)]。減量によって再発を繰り返す患者も多く，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約7割の患者が6カ月以内に再発したとの報告がある[26)]。

高用量の副腎皮質ステロイドによる治療においては，高安動脈炎では若年発症が多いことから，特に小児での成長障害による低身長や骨粗鬆症が問題となる。

(2)　その他の治療薬

副腎皮質ステロイド治療に抵抗性を示す患者，又は副作用で減量を余儀なくされる患者には，本疾患の適応症を有する免疫抑制剤のシクロホスファミド[27)]やアザチオプリンを併用する。また，実臨床においては，メトトレキサート[28)]，シクロスポリンやミコフェノール酸　モフェチルなど，本疾患の適応外の免疫抑制剤の併用も試みられている[7)]。Ohigashi らは，2000年以降に発症した患者の内，再発と寛解を繰り返す患者における免疫抑制剤の使用率は62.5%であったが，使用患者の60%が治療抵抗性若しくは副作用の理由で，治療薬の変更を余儀なくされていると報告している[25)]。

高用量副腎皮質ステロイド，免疫抑制剤併用においても寛解維持が困難で，再発を繰り返す

難治症例も少なくない。このような症例には，適応外の使用となるが，生物学的製剤であるTNF-α 阻害剤（インフリキシマブ及びエタネルセプト）の併用も選択の一つとして血管炎症候群の診療ガイドライン[7)]で記載されている。

寛解導入効果及び副腎皮質ステロイド減量効果で，TNF-α 阻害剤が高安動脈炎に対し有効であるとの報告[29)-31)]がある一方で，Schmidt らの報告では，難治性高安動脈炎患者20例に対し，寛解導入と寛解維持には同様に有効であったものの，TNF-α 阻害剤継続中に再発や治療中止となる症例が多く観察された[32)]としており，TNF-α 阻害剤の高安動脈炎に関する有効性については一定の見解が得られていない。

(3) 外科的治療

高安動脈炎による血管の線維化を伴う狭窄及び閉塞並びに大動脈弁閉鎖不全症は不可逆的な変化と考えられており，内科的治療での回復は見込めず，外科的治療が選択される。内科的治療に加えて，約1/2の患者が血管再建術や経皮経管的血管形成術などの外科的治療が必要とされる[29)]。狭窄性の分岐血管病変に対する外科的治療としては，標準術式であるバイパス術の開存成績は良好でなく，また，ステント併用による血管内治療でも再狭窄や閉塞がみられ，明らかな中・長期成績の改善は報告されていない[7)]。

2.5.1.2.2　巨細胞性動脈炎の治療

(1) 副腎皮質ステロイド

高安動脈炎と同様に初発時，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を基本としており，この基本治療は国内と海外で共通している。巨細胞性動脈炎では，後毛様体動脈，眼動脈，網膜中心動脈への侵襲により，失明に至る場合があることから[7)]，その危険性を重視し，1 mg/kg を超える副腎皮質ステロイドを投与する症例又はステロイドパルス療法を受ける症例も認められる。

以下に挙げた症状の有無により副腎皮質ステロイド初期投与が推奨される。

- 眼症状，中枢神経症状，脳神経症状のない症例
  プレドニゾロン 30～40 mg/日
- 眼症状，中枢神経症状，脳神経症状のある症例
  プレドニゾロン 1 mg/kg/日

いずれも初期投与量を3～4週間継続後，臨床症状や ESR，CRP を指標に減量する。20 mg/日までは2週ごとに10 mg ずつ，10 mg/日までは2週ごとに2.5 mg ずつ，それ以降は4週ごとに1 mg のペースで減量する。維持量は10 mg/日以下とするが，多くの症例では副腎皮質ステロイドの投与中止が可能である[7)]。

巨細胞性動脈炎の10年間の追跡研究において，86%の患者が副腎皮質ステロイドに付随する有害事象を経験したとの報告がある。また，寛解導入後，減量，中止の過程で約50%の患者が症状の再発に至ったとの報告もある[22)]。

(2) その他の治療薬

副腎皮質ステロイド治療に抵抗性を示す患者，又は副作用で減量を余儀なくされる患者では，国内において保険適応となっているシクロホスファミド及びアザチオプリン，若しくは大型血管炎に対し保険適応となっていないメトトレキサートなどの免疫抑制剤を併用する[19)]。シクロホスファミドが副腎皮質ステロイド治療抵抗例に対し有効であったという報告がある[33)]。また，メトトレキサート併用（7.5～15 mg/週）が，再発率の低下と副腎皮質ステロイド減量に有用との報告もある[34)]。副腎皮質ステロイド減量に，TNF 阻害剤が有効であるという症例報告があるが，ランダム化比較対照試験では有効性に否定的な報告がされている[35),36)]。

2.5.1.3　臨床開発の経緯

2.5.1.3.1　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[37)]。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[38)]。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[1)-4)]。更に，以下の作用を通して，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[38),39)]。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)　急性期蛋白合成の亢進

IL-6は，肝細胞に作用すると，CRP，フィブリノゲン，血清アミロイド A などの急性期蛋白の合成を誘導する[39)]。

高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の急性期には，発熱，倦怠感，体重減少などの炎症に伴う症状が認められる。また，血液検査では ESR 亢進，CRP，フィブリノゲン，血清アミロイド A などの急性期蛋白の上昇等の炎症反応が認められる。これらの臨床所見は IL-6が病態に関与することに矛盾しない。

(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

IL-6は，血管内皮増殖因子（以降，VEGF）の産生を誘導し，血管形成や血管透過性も促進し[39)]，大型血管炎における構造的な血管病変の進展に関与すると考えられている。VEGF は高安動脈炎では対照被験者と比べて血中濃度が高く，巨細胞性動脈炎では疾患活動性と VEGF レベルで相関が認められた[40)]。

(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

IL-6は，ゼラチナーゼ活性があるマトリックスメタロプロテアーゼ（以降，MMP）産生を誘導する[41)]。高安動脈炎では血中の MMP-2，MMP-3，MMP-9が増加しており，MMP-3，MMP-9は疾患活動性と相関する[42)]。巨細胞性動脈炎患者の血管壁では MMP-2，MMP-9，MMP-14が活性化された状態で強く発現していた[43)]。これら蛋白分解酵素が血管壁弾性繊維などの破壊に関与すると考えられている。

(4)　Th17細胞の誘導による血管平滑筋細胞の障害

IL-6は，免疫系では，マクロファージの活性化，ナイーブ CD4陽性 T 細胞の分化や活性化，Th17細胞への分化に関与する。

Th17細胞は，治療前の巨細胞性動脈炎患者の末梢血において，健康成人の8倍認められる[13)]。また，高安動脈炎でも Th17細胞の発現増加が疾患活動性と相関している[14)]。Th17細胞は，種々の自己免疫性疾患の病態に重要な役割を果たすといわれている。

高安動脈炎では，Th1細胞がマクロファージを活性化し，活性化したマクロファージから分泌された IL-1，IL-6，形質転換増殖因子-β（TGF-β），IL-23から Th17細胞が誘導され，IL-17が好中球を活性化し，血管平滑筋細胞に傷害的に働く機序も報告されている[37)]。

2.5.1.3.2　臨床開発

2.5.1.3.2.1　国内における臨床開発

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]

[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。MRA632JP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[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行った（1.13.2-2参照）。相談結果を受けて，[redacted]とした。本申請資料では中止例を除く全例が非盲検期間で本剤を少なくとも52週間投与した2016年11月10日でカットオフしたデータを評価した。

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。

2.5.1.3.2.2　海外における臨床開発

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。本申請においては WA28119試験の二重盲検期間終了時までのデータを評価した。WA28119試験の非盲検期間については現在も継続中である。

2.5.1.3.3　本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3.3-1に示す。

今回承認事項一部変更承認申請をする「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。

表 2.5.1.3.3-1　本申請における臨床データパッケージ

国内／海外	相	試験番号 評価/参考資料番号	デザイン	対象	試験の目的	投与群・投与例数	投与期間
国内	III	MRA632JP 評価資料 5.3.5.1-1 5.3.5.1-7	【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	高安動脈炎患者	【二重盲検期間】 ・有効性（優越性） ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学 【非盲検期間】 ・有効性 ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学	【二重盲検期間】 プラセボ皮下注：18例 162 mg/週皮下注：18例 【非盲検期間】 162 mg/週皮下注：36例	【二重盲検期間】 患者単位では高安動脈炎が再発した時点まで。試験全体では再発例が19例に達するまで 【非盲検期間】 二重盲検期間終了後から製造販売承認が得られるまで
海外	III	WA28119 評価資料 5.3.5.1-3	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	巨細胞性動脈炎患者	・有効性（優越性・長期投与含む） ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学	【二重盲検期間】* プラセボ+26週：50例 プラセボ+52週：51例 162 mg/週皮下注：100例 162 mg/2週皮下注：49例	【二重盲検期間】 52週間 【非盲検期間】 104週間（現在実施中）
国内	I/II	MRA227JP 参考資料 5.3.5.4-1	多施設共同 非盲検	RA 患者	・安全性 ・薬物動態 ・薬力学 ・有効性	81 mg/2週皮下注：8例 162 mg/2週皮下注：12例 162 mg/週皮下注：12例	【第 I 期】 81 mg/2週群，162 mg/2週群：単回投与後3週間観察 【第Ⅱ期】 81 mg/2週群，162 mg/2週群：6週間（3回投与後2週間観察） 162 mg/週群：3週間（3回投与後1週間観察） 【第 III 期】 全群：6カ月間
国内	III	MRA229JP 参考資料 5.3.5.4-2 5.3.5.4-3	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	RA 患者	【二重盲検期間】 ・有効性（非劣性） ・安全性 ・薬物動態 【非盲検期間】 ・有効性 ・安全性 ・薬物動態	【二重盲検期間】 8 mg/kg/4週点滴静注：173例 162 mg/2週皮下注：173例 【非盲検期間】 162 mg/2週皮下注：319例（内，162 mg/週24例） （有効性により，36週後の投与以降の投与の間隔を1週又は3週に変更可）	【二重盲検期間】 24週間 【非盲検期間】 84週間

国内／海外	相	試験番号 評価/参考資料番号	デザイン	対象	試験の目的	投与群・投与例数	投与期間
海外	III	WA22762 参考資料 5.3.5.4-4 5.3.5.4-5	【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	RA 患者	・有効性（非劣性・長期投与含む） ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学	【二重盲検期間】 GroupA 162 mg/週皮下注：631例 GroupB 8 mg/kg/4週点滴静注：631例 【非盲検期間】 GroupA1 162 mg/週皮下注：524例 GroupA2 8 mg/kg/4週点滴静注：48例 GroupB1 8 mg/kg/4週点滴静注：377例 GroupB2 162 mg/週皮下注：186例	【二重盲検期間】 24週間 【非盲検期間】 72週間
海外	III	NA25220 参考資料 5.3.5.4-6 5.3.5.4-7	【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	RA 患者	・有効性（関節破壊の進行抑制・長期投与含む） ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学	【二重盲検期間】 GroupA 162 mg/2週皮下注：438例 GroupB プラセボ皮下注：218例 【非盲検期間】 GroupA，GroupB とも162 mg/2週皮下注：453例 二重盲検期間の12週以降には，被験者の臨床症状に応じて，エスケープ治療として投与間隔を1週に短縮することを可とした。エスケープ治療を受けた被験者は，189例であった。	【二重盲検期間】 24週間 【非盲検期間】 72週間

* プラセボ+26週：プラセボ/週投与と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
プラセボ+52週：プラセボ/週投与と52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
162 mg/週皮下注：162 mg/週投与と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
162 mg/2週皮下注：162 mg/2週投与と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与

2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守

本申請で使用した本剤の国内臨床試験は，ヘルシンキ宣言，治験実施計画書，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品医療機器等法）第14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以降，GCP）を遵守して実施した。また，本剤の海外臨床試験も，ヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当なし

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本項では，MRA632JP 試験，及び WA28119試験から得られた薬物動態及び薬力学の結果に基

づき，臨床薬理に関する概括評価を行った。

2.5.3.1　大型血管炎患者における薬物動態

MRA632JP 試験において，本剤を162 mg/週の用法・用量で反復皮下投与した。また，WA28119試験において，本剤を162 mg/週及び162 mg/2週の用法・用量で反復皮下投与した。

2.5.3.1.1　MRA632JP 試験と WA28119試験の血清中トシリズマブトラフ濃度推移

血清中トシリズマブの平均トラフ濃度は，本剤初回投与後，緩やかに上昇し，MRA632JP 試験では，初回投与後12週以降の少なくとも2例以上の時点で41.8～94.5 μg/mL，WA28119試験では，初回投与後16週以降 MRA-SC QW 群で63.49～70.46 μg/mL（72～89例），MRA-SC Q2W 群で11.57～13.77 μg/mL（33～45例）とほぼ一定の値で推移した。MRA632JP 試験の二重盲検期間における再発した8例及び二重盲検期間中から再発が継続して認められた症例を含む非盲検期間における再発した12例の再発時の血清中トシリズマブ濃度は，定常状態の血清中トシリズマブトラフ濃度と比較して著しく異なるものではなく，再発と血清中トシリズマブ濃度との間に明確な関連は認められなかった。WA28119試験では，ランダム化後12週以内に巨細胞性動脈炎の症状を寛解に導入し，52週時まで再発を認めなかった被験者をレスポンダーとし，52週時までの再発又は中止例，ランダム化後12週以内に巨細胞性動脈炎の症状が寛解に至らなかった被験者，副腎皮質ステロイドの減量不可例を，ノンレスポンダーとして取り扱うこととした。WA28119試験のいずれの MRA-SC 投与群においてもレスポンダーとノンレスポンダーの血清中トシリズマブの平均トラフ濃度に大きな差異は認められなかった。MRA632JP 試験及び WA28119試験の本剤162 mg/週の反復皮下投与の結果からは，大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）患者において，本剤162 mg/週投与時の体内薬物動態の疾患による差及び人種間差は認められなかった。

2.5.3.1.2　血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係

MRA632JP 試験において，1例の1時点を除き，本剤162 mg 初回投与後，血清中トシリズマブ濃度に関わらず，速やかに CRP 値が1 mg/dL 以下に低下し，CRP 値の陰性化が認められた。WA28119試験においては，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の両群で CRP 値の陰性化が認められたが，初回投与後2週から52週まで CRP が1 mg/dL 以下に低下した割合は，血清トシリズマブトラフ濃度の高い MRA-SC QW 群で75%以上，低い MRA-SC Q2W 群では50%以上と，MRA-SC Q2W 群に比べ MRA-SC QW 群で陰性化を示した割合が高かった。本剤162 mg/2週よりも162 mg/週の用法・用量において，CRP 値を陰性化するに十分な投与がなされている患者が多いことが予想された。

2.5.3.1.3　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の関係

MRA632JP 試験及び WA28119試験の両試験において，本剤162 mg/週投与により，血中 IL-6 濃度は初回投与1週後から急激な上昇が認められ，プラセボ群と比較して52週時まで高い血中 IL-6濃度が維持された。本剤投与後の血中 IL-6濃度が上昇する理由は，消失経路の一つである IL-6R との結合が抗 IL-6R 抗体であるトシリズマブにより阻害されるため血中に滞留したためと推測される。血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の間に明確な関連は認められなかった。

2.5.3.1.4　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係

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 の消失半減期が延長し，血中 sIL-6R 濃度が上昇すると考えられている。MRA632JP 試験の本剤162 mg/週

投与により，血清中トシリズマブトラフ濃度約25～50 μg/mL まで，血中 sIL-6R 濃度は濃度依存的に上昇し，それ以上の血清中トシリズマブトラフ濃度では血中 sIL-6R 濃度500～600 ng/mL 付近で一定となる傾向が認められた。また，二重盲検期間及び全期間（二重盲検期間及び非盲検期間）における定常状態に達した初回投与後12週時の平均血中 sIL-6R 濃度は527.29 ± 111.41 ng/mL，502.17 ± 95.88 ng/mL（平均値±標準偏差）であった。WA28119試験において，162 mg/週並びに162 mg/2週投与ともに血中 sIL-6R 濃度は血清中トシリズマブトラフ濃度と同様に16週後に定常状態に達したが，初回投与52週時における MRA-SC Q2W 群の平均血中 sIL-6R 濃度（464.30 ± 153.64 ng/mL，平均値 ± 標準偏差）は MRA-SC QW 群（600.53 ± 217.52 ng/mL）より低値を示した。両試験の結果から，本剤162 mg/週投与の用法・用量によって，sIL-6R は十分に飽和されていることが予測されたが，WA28119試験の結果より，162 mg/2週投与の用法・用量ではトシリズマブの血中濃度が sIL-6R を飽和させるためには十分でない可能性が示された。

2.5.4　有効性の概括評価

大型血管炎に対する本剤の有効性は，MRA632JP 試験と WA28119試験の結果で評価した。MRA632JP 試験では，二重盲検期間でプラセボに対する本剤の優越性を，二重盲検期間と非盲検期間を合わせて本剤の長期投与時の有効性を評価した。なお，現在実施中の非盲検期間のデータは，中止例を除く全例が非盲検期間で本剤を少なくとも52週間投与終了した2016年11月10日でカットオフした。WA28119試験では，二重盲検期間の52週間のデータでプラセボに対する本剤の有効性を評価した。

2.5.4.1　試験の概略

2.5.4.1.1　MRA632JP 試験

MRA632JP 試験では，二重盲検並行群間比較法により，高安動脈炎患者を対象としてプラセボ群に対する MRA-SC 162 mg/週（以降，MRA-SC 群）の再発抑制効果での優越性を検証した。二重盲検期間終了後，非盲検期間で MRA-SC 162 mg/週の長期投与での有効性を検討した。

本試験は，副腎皮質ステロイドの減量投与下での本剤の再発抑制効果を評価するために計画された。そのため，本試験の選択基準によって登録前の12週間以内に0.2 mg/kg/日以上の副腎皮質ステロイドによる治療にも関わらず，高安動脈炎の再発（2.7.3.1.1.3項参照）が認められる疾患活動性の高い患者を選択し，再発時の倍量以上の副腎皮質ステロイド投与により寛解を1週間以上維持した患者を投与対象とした。その上で，規定した副腎皮質ステロイドの減量により再発を誘導させた条件下で，本剤とプラセボを投与する二重盲検比較試験を行うことで，本剤の再発抑制効果が検証できると考えた。36例の被験者が登録され，ランダム化時の副腎皮質ステロイド投与量（プレドニゾロン換算値で0.6 mg/kg/日未満，0.6 mg/kg/日以上0.8 mg/kg/日未満，0.8 mg/kg/日以上，以降すべてプレドニゾロン換算値で表示）を層別因子として，MRA-SC 群とプラセボ群の2群に1：1に割り付けられた。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の減量投与をしながら，二重盲検下で MRA-SC 162 mg 又はプラセボを1週間隔で皮下投与した。

本試験の早期有効中止及び早期無益性中止の可否を検討するために，試験全体で再発した被験者数の12例（必要症例数の約63%）が観察された時点で，独立データモニタリング委員会は中間解析を非公開で実施及び審査し，治験の中止の必要性・治験実施計画書の変更を治験依頼者に勧告する予定とした。実際は，13例の再発が観察された時点で中間解析を実施し，試験を継続した。

二重盲検期間に高安動脈炎の再発が認められた被験者は，再発が認められた日から4週間以内に非盲検期間に移行し，副腎皮質ステロイドを増量して MRA-SC 162 mg を1週間隔で投与を受けることとした。また，再発例が19例観察された時点で試験として二重盲検期間を終了し，

その直後に再発があった1例を合わせた20例の再発例を含む全例が4週間以内に非盲検期間へ移行した。二重盲検期間の再発以降及び非盲検期間では，治験責任医師の裁量によって副腎皮質ステロイド量を調整して投与した。

主要評価項目は，二重盲検期間での高安動脈炎の再発までの期間とした。開鍵前の盲検下レビューにより，年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）間で高安動脈炎の再発数に偏りがみられ，主要評価項目に影響する因子であることが示唆された。そのため，高安動脈炎の再発までの期間は，年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）で層化調整した Log-rank 検定により，両側 P 値が解析時点の有意水準を下回るかで仮説検定し，プラセボ群に対する MRA-SC 群の優越性を検証した。仮説を評価するための信頼区間の信頼係数及び有意水準は，中間解析に伴う第1種の過誤確率の上昇を考慮して O'Brien-Fleming タイプの α 消費関数に基づいてそれぞれ95.41%及び4.59%とした。副次的評価項目は，二重盲検期間では Kerr の定義[44]による高安動脈炎の再発までの期間，臨床症状による高安動脈炎の再発までの期間，高安動脈炎の再発の各大項目の発現，再発時又は二重盲検期間の最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量等とし，非盲検期間では高安動脈炎の再発率，高安動脈炎の再発の各大項目の発現，副腎皮質ステロイド投与量の推移等とした。

19例の再発が観察された時点でのデータを用いて，主要評価項目及び副次的評価項目の二重盲検期間での Kerr の定義による高安動脈炎の再発までの期間，臨床症状による高安動脈炎の再発までの期間を検証した。

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

再発までの期間

2) 副次的評価項目

Kerr の定義による再発までの期間，臨床症状による再発までの期間，高安動脈炎の再発の各大項目（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）の発現，再発時又は二重盲検期間の最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量，副腎皮質ステロイド投与量の推移，再発率等

(2) 再発と寛解の定義

再発及び寛解の定義は「2.7.3 高安動脈炎の再発及び寛解の定義（MRA632JP 試験）」に詳細を記載した。

(3) 対象とした患者集団の概略

1) 年齢

本試験では，12歳以上の患者を対象とした。高安動脈炎の好発年齢は，女性では20歳前後と報告されており[7]，20歳未満の患者も多く存在することが示唆され，幅広い治療機会を提供する必要があると考えて本試験の対象に組み入れた。12歳以上の平均体重は男女とも40 kg を越えており[45]，RA で実施した国内臨床試験の経験を大きく下回ることはないと推察されること，また，トシリズマブは適応を取得した sJIA で得られている8 mg/kg/2週の点滴静脈内投与で経験のある血清中トシリズマブ濃度を162 mg/週の皮下投与が上回る可能性は低いと考えられるため，小児に対するトシリズマブの曝露は忍容可能な範囲であり，12歳以上の患者を組み込むことは妥当であると考えた。

2) 疾患と副腎皮質ステロイドの関係

登録前の12週間以内に0.2 mg/kg/日以上の副腎皮質ステロイドによる治療にも関わらず，高安動脈炎の再発（2.7.3.1.1.3項参照）が認められる疾患活動性の高い患者を対象とした。

(4) 解析対象集団

MRA632JP 試験での有効性の主な解析対象集団は，ランダム化されたすべての被験者で構成される集団（Intent to Treat Population，以降 ITT）とした。MRA632JP 試験では36例が登録され，全例が ITT 対象であった。治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set，以降 PPS）は33例であった。

2.5.4.1.2　WA28119試験

WA28119試験では，プラセボ対照二重盲検並行群間比較法により，巨細胞性動脈炎患者を対象として副腎皮質ステロイドの減量投与下で MRA-SC 162 mg/週，MRA-SC 162 mg/2週又はプラセボを投与し，本剤の有効性，安全性の検討を行った。二重盲検期間の52週間（Part 1）終了後，104週間の非盲検期間（Part 2）で MRA-SC 162 mg/週の長期投与での安全性，有効性の検討を行うこととした。

目標症例数は，MRA-SC 162 mg/週群100例，MRA-SC 162 mg/2週群50例及びプラセボ2群各50例の4群250例に設定し，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（プレドニゾン換算値で30 mg/日以下，30 mg/日超，以降すべてプレドニゾン換算値で表示）を層別因子として，以下の4群に2:1:1:1の比で割り付けた。

- MRA-SC 162 mg/週と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（以降，MRA-SC QW 群）
- MRA-SC 162 mg/2週と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（以降，MRA-SC Q2W 群）
- プラセボ/週と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（以降，プラセボ+26週群）
- プラセボ/週と52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（以降，プラセボ+52週群）

本試験では，MRA-SC 162 mg/週，MRA-SC 162 mg/2週又はプラセボ/週を投与し，ランダム化後12週以内に巨細胞性動脈炎の症状を寛解に導入した。52週時まで再発を認めなかった被験者をレスポンダーとし，レスポンダーの割合から本剤の有効性を評価した。

副腎皮質ステロイド投与については，治験薬投与の二重盲検期間内に，副腎皮質ステロイド投与の非盲検期間と盲検期間を設定し，「表 2.7.3.7.2-1 副腎皮質ステロイド漸減投与スケジュール」に従った。副腎皮質ステロイドの非盲検期間では，疾患活動性とその病状から20～60 mg/日から投与を開始し，20 mg/日まで減量し，非盲検期間に移動した。引き続いて，副腎皮質ステロイドの盲検期間では，治験実施計画書に規定した方法により0 mg まで漸減投与した。ただし，治験薬の二重盲検期間中の再発時，又は疾患活動性の持続によって副腎皮質ステロイドを予定どおり漸減投与できなかった時は，その時期が副腎皮質ステロイドの非盲検期間中の場合は漸減投与を中止し，医師の裁量により副腎皮質ステロイドを調整し，副腎皮質ステロイドの盲検期間中の場合も漸減投与を中止し，副腎皮質ステロイドの非盲検期間下に移行して20 mg/日以上へ増量後，医師の裁量により調整した［救済治療（escape therapy）］。

主要評価項目は，52週時の寛解維持割合とし，26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下のプラセボ（プラセボ+26週群）に対する MRA-SC の優越性を検証した（有意水準：0.005）。なお，ランダム化後12週以内に疾患症状が寛解に至らなかった場合，治験実施計画書の規定どおりの副腎皮質ステロイドの漸減投与ができなかった場合，52週までに再発又は中止した場合は，ノンレスポンダーとして副腎皮質ステロイドの救済治療（escape therapy）（2.7.3.1.2.2.2(2)1)項参照）を受けることとした。

本試験では，ベースライン前の6週以内に新たに巨細胞性動脈炎と診断された「新規発症の患者」，又は40 mg/日以上の副腎皮質ステロイドによる2週間以上の連続した治療歴があり，ベースラインの6週よりも前に巨細胞性動脈炎と診断された「再発患者」を対象とした。

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

52週時の寛解維持割合を指標とした，26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でのプラセボに対する，26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下での MRA-SC の有効性

2) 主要な副次的評価項目
52週時の寛解維持割合を指標とした，52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でのプラセボに対する，26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下での MRA-SC の有効性

3) その他の副次的評価項目
再発までの期間と副腎皮質ステロイド累積投与量等

(2) 再発と寛解の定義
2.7.3.1.2.3(1) 1)項に詳細を記載した。

(3) 対象とした患者集団の概略
1) 年齢
巨細胞性動脈炎の発症年齢は50歳以上が多く，50歳以下は稀で，60～70歳代にピークがある[7),19)]。本試験では50歳以上の患者を対象とした。

2) 疾患と副腎皮質ステロイドの関係
本試験での患者は，ベースライン前の6週以内に新たに巨細胞性動脈炎と診断された「新規発症の患者」，又は40 mg/日以上の副腎皮質ステロイドによる2週間以上の連続した治療歴があり，ベースラインの6週よりも前に巨細胞性動脈炎と診断された「再発患者」を対象とした。

(4) 解析対象集団
本試験での有効性の主な解析対象集団は，ランダム化され，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者で構成される集団（ITT）とした。本試験では251例がランダム化され，250例が ITT 対象であった。

2.5.4.1.3 MRA632JP 試験と WA28119試験の主な試験デザインの比較

両試験の試験デザインでの主な共通点は，副腎皮質ステロイドの規定された減量下での二重盲検比較試験を行うことにより，本剤の再発抑制効果をみることである。一方，主な相違点は，対象疾患（MRA632JP 試験：高安動脈炎，WA28119試験：巨細胞性動脈炎，以下同様），対象とする患者集団（再発例，新規発症例及び再発例），主要評価項目（再発までの期間，52週時の寛解維持割合），再発の定義（2.7.3.1.1.3(1)1)，2.7.3.1.2.3(1)1)）である。よって，両試験を直接比較することは困難であるものの，両試験では副腎皮質ステロイド漸減投与下の再発抑制効果を評価することは共通していることから，高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎に対する本剤投与による副腎皮質ステロイドの減量効果を両試験の結果から説明することにより，大型血管炎に対する本剤の有効性を説明することは可能と考える（主な試験デザインの比較は表 2.7.3.7.3-1参照）。

2.5.4.2 被験者背景

男女の割合は，両試験でそれぞれ群間差は認められなかった。年齢の中央値は，MRA632JP 試験では20歳代半ばであるが，WA28119試験では70歳前後であった。罹病期間の中央値は，MRA632JP 試験では各群で約3年であるが，WA28119試験では4群で41～80日であった。MRA632JP 試験では高安動脈炎の再発例を対象としているが，WA28119試験では巨細胞性動脈炎の再発例と新規発症例を対象としており，新規発症例が全群合わせて47%に対して，再発例は53%であった。試験開始時の副腎皮質ステロイド投与量の中央値は，MRA632JP 試験の体重の中央値から換算すると約30 mg/日，WA28119試験では30.00～35.00 mg/日であるため，両試験で差はないと考えた（表 2.7.3.3.1.1-1）。

MRA632JP 試験では，12歳以上18歳未満は6例，65歳以上の高齢者は3例登録された。また，MRA632JP 試験の選択基準及び除外基準は，血管炎症候群の診療ガイドライン[7]，アクテムラ点滴静注用の添付文書，アクテムラ皮下注の添付文書及びトシリズマブ使用ガイドライン[46]に準拠して設定しており，市販後に本剤の使用が予測される患者集団の大半を網羅するものと考えられる。

2.5.4.3　有効性成績

2.5.4.3.1　MRA632JP 試験

(1) 再発までの期間（主要評価項目）

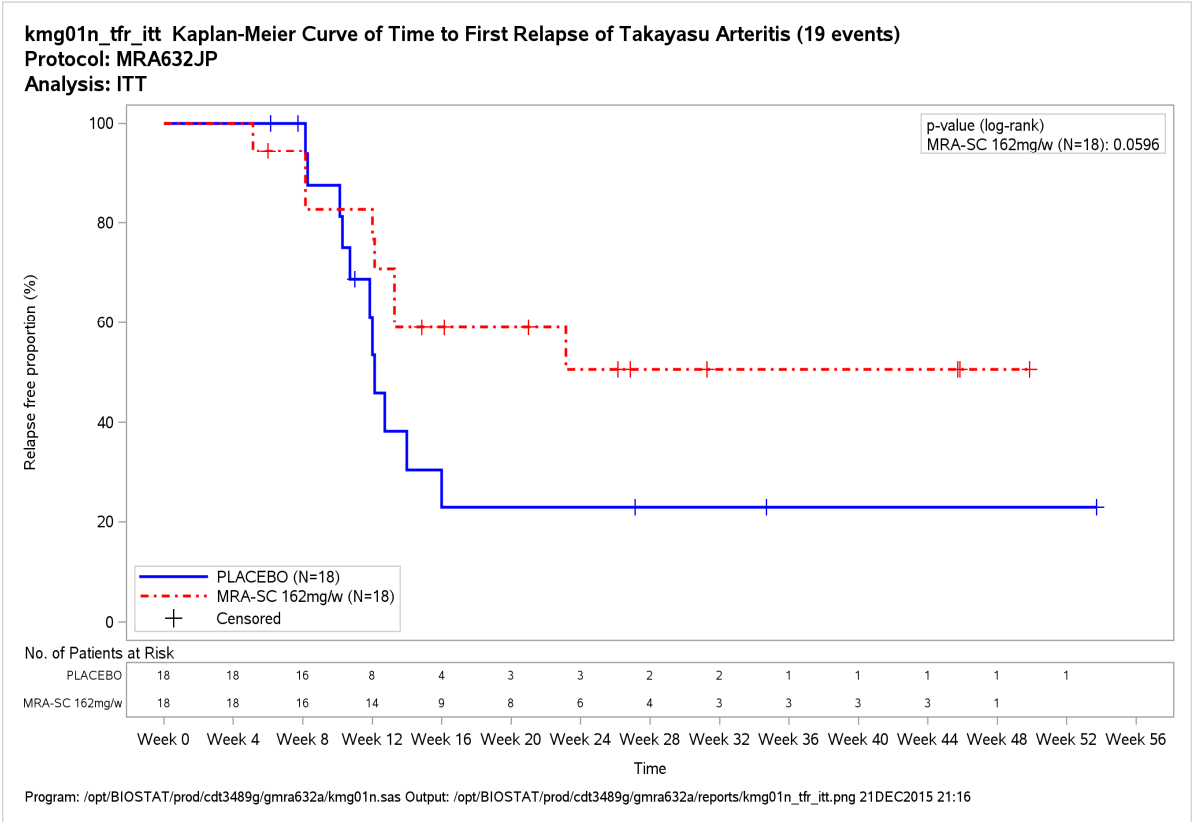
二重盲検期間の再発までの期間の年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）で層化調整した Log-rank 検定による P 値は0.0596で，事前に規定した有意水準0.0459を下回らなかった。

再発までの期間の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プラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比は0.41で，95.41%信頼区間は0.15～1.10であった（相対リスク減少率59%）。初回投与後24週の高安動脈炎無再発率の推定値は，プラセボ群で22.92%，MRA-SC 群で50.60%であった（表 2.7.3.3.2.1-1）。

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.1-1に示す。

中止理由及び副腎皮質ステロイド減量時に規定よりも多く使用した場合の逸脱を考慮した場合と，高安動脈炎の再発の評価の欠測を考慮した場合の再発までの期間の感度分析では，いずれも主要評価項目の結果と変わらなかった（5.3.5.1-1 11.4.3.2(1)）。

図 2.5.4.3.1-1　二重盲検期間での再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線–19 events（ITT）（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-1 図 11.4.1.1-1を再掲]

(2) 高安動脈炎の再発を定義する各大項目の発現

高安動脈炎の再発の大項目には，客観的評価による全身症状，主観的評価による全身症状，炎症マーカーの上昇，血管病変，臓器病変を伴う虚血症状，画像評価がある（表2.7.3.1.1.3-1）。これらの各大項目から定義される二重盲検期間の再発までの期間について，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によりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間を算出した。その結果，再発のすべての大項目でハザード比の点推定値は1未満であり，MRA-SC 群で再発のリスクを低下させる傾向が一貫して認められた（図 2.7.3.3.2.1-2）。

(3) 副腎皮質ステロイド投与量

1) 二重盲検期間

再発時又は最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群で11.91 mg/日（4.0～20.0 mg/日），MRA-SC 群で9.05 mg/日（4.0～32.0 mg/日）であり，プラセボ群に比べて低かった。

再発時又は最終観察時に副腎皮質ステロイド投与量を10 mg/日以下まで減量した被験者は，プラセボ群が7/18例（38.9%），MRA-SC 群が11/18例（61.1%）であった。その内，再発が認められなかった被験者は，プラセボ群が5/7例，MRA-SC 群が8/11例であった。

2) 非盲検期間

非盲検期間の副腎皮質ステロイド1日平均投与量の中央値は，半数以上の評価例数のある期間で本剤投与回数の増加に伴って減少した（表 2.7.3.7.1-4）。

副腎皮質ステロイド投与量の中央値は，登録前再発時で12.0 mg/日（0.22 mg/kg/日），非盲検期間の2016年11月10日のデータカットオフ時点（以降，非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量）で7.00 mg/日（0.13 mg/kg/日）であり，非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量の中央値は，登録前再発時の副腎皮質ステロイド投与量の中央値を下回った（表 2.7.3.7.1-4，表 2.7.3.7.1-8）。

MRA632JP 試験では，0.2 mg/kg/日以上の副腎皮質ステロイド投与量で再発した患者を対象とした。ベースライン時の体重の中央値は，プラセボ群及び MRA-SC 群でそれぞれ57.90 kg 及び53.05 kg であったことから，0.2 mg/kg/日は10 mg/日以上に相当する。また，血管炎症候群の診療ガイドライン[7)]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ていることから，副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の投与状況を検討した。非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の被験者は26/36例（72.2%）（表 2.7.3.7.1-5），副腎皮質ステロイドが離脱に至った被験者は3例（症例番号：60902，61201，60801）に認められ，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。非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の維持期間の中央値（最小値～最大値）は349.0日（14～587日）であった（表 2.7.3.7.1-6）。非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が登録前再発時の副腎皮質ステロイド量を下回った被験者は，31/36例（86.1%）であった（表 2.7.3.7.1-8）。

(4) 再発率

二重盲検期間に再発した被験者は，プラセボ群12/18例（66.7%），MRA-SC 群8/18例（44.4%）であった。非盲検期間に再発した被験者は8/36例（22.2%）であり，その内訳は二重盲検期間のプラセボ群が7例，MRA-SC 群は1例であった（表 2.7.3.7.1-7）。

二重盲検期間の再発率は，100人・年あたりの再発率（Events / 100 Patient Years，以下 Events / 100 PYs）で表示した場合，プラセボ群が203.1 Events / 100 PYs，MRA-SC 群が101.1 Events / 100 PYs であった（表 2.7.3.7.1-2）。二重盲検期間での MRA-SC 群の再発率は，プ

ラセボ群の約半分であった。非盲検期間の再発率は，23.6 Events / 100 PYs であり（表 2.7.3.7.1-3），非盲検期間の再発率は二重盲検期間のプラセボ群の約1/9，MRA-SC 群の約1/4であった。

(5) 低用量副腎皮質ステロイド投与時の本剤の再発抑制効果

「2.5.1.2 大型血管炎の治療の現状」に記載したとおり，大型血管炎の治療薬には「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」が望まれていることから，本剤投与での副腎皮質ステロイド減量及びその維持効果と再発抑制効果を組み合わせて評価した。

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30/36例（83.3%）であり（表 2.7.3.7.1-8），その内の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。25例のステロイド減量目標値達成後の維持期間の中央値（最小値～最大値）は379.0日（84～630日）であり，25例中22例（88.0%）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抑制効果を示した。

(6) 部分集団／特別な患者集団

主要評価項目である高安動脈炎再発までの期間について，年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）で層化調整した Cox 比例ハザードモデルで，ランダム化時の高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイド投与量（0.6 mg/kg 未満，0.6 mg/kg 以上0.8 mg/kg 未満，0.8 mg/kg 以上／0.47 mg/kg 未満，0.47 mg/kg 以上），罹病期間（2.9カ月未満，2.9カ月以上），DMARDs 又は免疫抑制剤の前治療歴の有無，HLA-B52抗原判定結果（陽性，陰性），性別の因子で分類した部分集団で解析した結果を図 2.7.3.3.3.1-1に示す。

例数が少ない部分集団もあるが，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，MRA-SC 群で高安動脈炎の再発のリスクを低下させる傾向が一貫して認められた。

2.5.4.3.2　WA28119試験

(1) 52週時の寛解維持割合

1) プラセボ+26週群に対する MRA-SC の有効性（主要評価項目）

MRA-SC 群（MRA-SC Q2W 群と MRA-SC QW 群，以下同じ）とプラセボ+26週群の52週時点での寛解維持割合の群間比較には，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（以降，CMH）法を用いた。

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（表 2.7.3.3.2.2-1）。

本試験では，再発がなく，CRP が正常化（1 mg/dL 未満）の状態を寛解と定義したが，急性期反応物質に対するトシリズマブの既知の薬力学的効果による結果へのバイアスの可能性を緩和するために，CRP 値に関わらず巨細胞性動脈炎の症状や徴候のみで評価した際の52週時の寛解維持割合の感度分析を実施した。その結果，52週時に寛解維持割合は，プラセボ+26週群で20.0%，MRA-SC QW 群で59.0%［リスク差：39.00%（99.5%信頼区間：14.77～63.23），CMH 検定による P 値0.0001未満］，MRA-SC Q2W 群で55.1%［リスク差：35.10%（99.5%信頼区間：7.80～62.40），CMH 検定による P 値0.0004］であり，主要評価項目の結果と一貫し

ていることから，本試験結果の頑健性が確認された（5.3.5.1-3 Table 15）

2) プラセボ+52週群に対する MRA-SC の有効性（主要な副次的評価項目）

主要評価項目と同じ52週時の寛解維持割合について，プラセボ+52週群に対する MRA-SC 群の非劣性を検証した（非劣性マージン：−22.5%）。MRA-SC 群とプラセボ+52週群の52週時点での寛解維持割合の群間比較には，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした CMH 法を用いた（表 2.7.3.3.2.2-1）。

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。

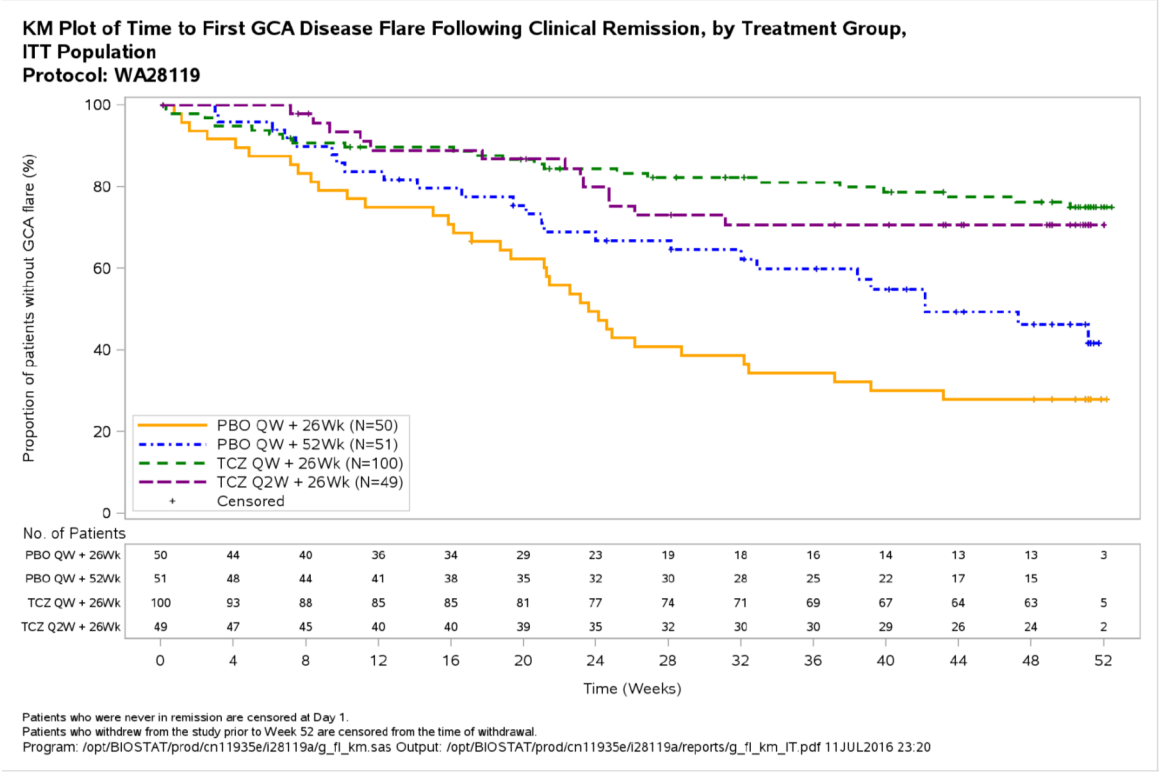
(2) 再発までの期間

二重盲検期間の再発までの期間について，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルにより，プラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間をそれぞれ算出した結果を表 2.7.3.3.2.2-2に示した。

再発までの期間の MRA-SC 群のプラセボ+26週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.23（99%信頼区間：0.11～0.46，P 値：0.0001未満），MRA-SC Q2W 群で0.28（99%信頼区間：0.12～0.66），P 値：0.0001］であった。MRA-SC 群のプラセボ+52週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.39（99%信頼区間：0.18～0.82，P 値：0.0011），MRA-SC Q2W 群で0.48（99%信頼区間：0.20～1.16），P 値：0.0316］であった。

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，12週時以降はプラセボ群より MRA-SC 群が上に位置していた（図 2.5.4.3.2-1）。試験開始から最初の数週間は，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の再発例数の違いにより，両曲線はかい離していたが12週時には重なった。しかし，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，それ以降は MRA-SC Q2W 群より MRA-SC QW 群の曲線が上に位置していた。

図 2.5.4.3.2-1　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（WA28119試験）



[5.3.5.1-3 Figure 4を再掲]

(3)　副腎皮質ステロイド投与量

52週までの副腎皮質ステロイド予想累積投与量（中央値）は，プラセボ+26週群では1337.00 mg，プラセボ+52週群では2607.50 mg，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群はそれぞれ1337.00 mg，1442.00 mg であり，副腎皮質ステロイド投与が52週時まで継続するプラセボ+52週群は他群より多かった。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（表 2.7.3.3.2.2-3）。

試験開始時の副腎皮質ステロイド量を層別因子とした van Elteren 検定による副腎皮質ステロイド累積投与量のプラセボ+26週群に対する MRA-SC QW 群の P 値は0.0001未満であり，プラセボ+26週群に対する MRA-SC Q2W 群の P 値は0.0003であった。

(4)　再発率

再発率（1人年あたりの再発回数）の平均値は，プラセボ+26週群で1.74/年，プラセボ+52週群で1.30/年，MRA-SC QW 群で0.41/年，MRA-SC Q2W 群で0.67/年であり，プラセボ+26週群が最も高かった。再発率の中央値は，プラセボ+26週群とプラセボ+52週群では1であったが，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群では0であった（表 2.7.3.7.2-5）。

(5)　部分集団／特別な患者集団での結果

1)　被験者背景因子に基づいて分類した部分集団

主要評価項目である52週時の寛解維持割合について，被験者背景因子で分類した部分集団で解析した結果を表 2.7.3.7.2-6～表 2.7.3.7.2-19に示した。なお，画像判定とは，血管造影又は断層像（MRA，CTA，PET-CT 等）による診断を指す。

例数が少ない部分集団もあるが，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。

① ベースライン時の巨細胞性動脈炎の発症（新規発症，再発）

ベースライン時の巨細胞性動脈炎の発症（新規発症，再発）で分けた部分集団での52週時の寛解維持割合は，新規発症，再発の患者ともプラセボ群より MRA-SC 群で倍以上高かった（表 2.7.3.7.2-6）。各患者集団での52週の再発までの期間については，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルにより，プラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間をそれぞれ算出した（表 2.7.3.7.2-20）。新規発症の患者集団の再発までの期間の MRA-SC 群のプラセボ+26週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.25（99%信頼区間：0.09～0.70，P 値：0.0005），MRA-SC Q2W 群で0.20（99%信頼区間：0.05～0.76），P 値：0.0019］であった。MRA-SC 群のプラセボ+52週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.44（99%信頼区間：0.14～1.32，P 値：0.0541），MRA-SC Q2W 群で0.35（99%信頼区間：0.09～1.42），P 値：0.0546］であった。一方，再発の患者集団での再発までの期間の MRA-SC 群のプラセボ+26週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.23（99%信頼区間：0.13～1.00，P 値：0.0001），MRA-SC Q2W 群で0.42（99%信頼区間：0.14～1.28），P 値：0.0459］であった。MRA-SC 群のプラセボ+52週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.36（99%信頼区間：0.13～1.00，P 値：0.0100），MRA-SC Q2W 群で0.67（99%信頼区間：0.21～2.10），P 値：0.3666］であった。

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，新規発症の患者では MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群が大きく重なっていた（図 2.7.3.3.3.2-1）。一方，再発の患者では，曲線が MRA-SC Q2W 群とプラセボ+52週群が約38週時まで重なっているが，MRA-SC QW 群は12週時からプラセボ群と重なることなく，MRA-SC Q2W 群よりも上に位置していた。

② 巨細胞性動脈炎の診断方法（画像判定，側頭動脈生検）

巨細胞性動脈炎の診断方法（画像判定，側頭動脈生検）で分けた部分集団での52週時の寛解維持割合は，いずれの集団でもプラセボ群より MRA-SC 群で高かった（表 2.7.3.7.2-9，表 2.7.3.7.2-10）。画像判定で巨細胞性動脈炎と診断された部分集団での52週時の寛解維持割合は，プラセボ+26週群で21.1%，プラセボ+52週群で17.4%，MRA-SC QW 群で60.0%，MRA-SC Q2W 群で56.5%であった。また，画像判定で巨細胞性動脈炎と診断された患者集団での52週の再発までの期間については，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルにより，プラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間をそれぞれ算出した（表 2.7.3.7.2-21）。画像判定で巨細胞性動脈炎と診断された患者集団での再発までの期間の MRA-SC 群のプラセボ+26週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.20（99%信頼区間：0.07～0.60，P 値：0.0002），MRA-SC Q2W 群で0.28（99%信頼区間：0.08～1.00），P 値：0.0098］であった。MRA-SC 群のプラセボ+52週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.30（99%信頼区間：0.10～0.91，P 値：0.0049），MRA-SC Q2W 群で0.67（99%信頼区間：0.11～1.52），P 値：0.0825］であった。

画像判定で巨細胞性動脈炎と診断された部分集団の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群で最初は重なっているが，ITT 対象集団と同様に，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週時の間でかい離し始めた（図 2.7.3.3.3.2-2）。それ以降は，MRA-SC Q2W 群より MRA-SC QW 群の曲線が上に位置していた。

2)　高安動脈炎患者と共通する病変部位を持つ部分集団

巨細胞性動脈炎には，大動脈などが障害される大血管型（large vessel）巨細胞性動脈炎があり，高安動脈炎と病変部位が共通している可能性が考えられる。そこで，画像判定で大血管の血管炎の存在が確認された患者集団（①），更に高安動脈炎に非特異的な病変や症状を除いた集団として①に加えて側頭動脈の生検結果が陽性でない患者集団（②），及び②に加えて頭部の症状のない患者集団（③）の3つの部分集団について有効性を検討した。巨細胞性動脈炎は側頭動脈に特徴的な病変を認めることから，側頭動脈に病変部位が認められず，頭部の症状のない患者は，高安動脈炎と共通する大血管に病変部位が存在する可能性がある集団から高安動脈炎に非特異的な病変や症状を除いた患者集団と考えられる。そこで，以下の3つの患者集団を設定して有効性を評価することにした（2.7.3.3.1.1(2)項）。

①　画像判定で大血管の血管炎の存在が確認された患者集団（115例）
②　①で側頭動脈の生検結果で陽性でない患者集団（94例）
③　②で頭部の症状のない患者集団（42例）

①～③の52週時の寛解維持割合は，いずれの集団においてもプラセボ群と比較して MRA-SC 群で高く，MRA-SC Q2W 群より MRA-SC QW 群で高い傾向が示された（表 2.7.3.7.2-9，表 2.7.3.7.2-11，表 2.7.3.7.2-12）。52週時の寛解維持割合は，①の患者集団から②，③の順に高安動脈炎患者に非特異的な病変や症状を除いた患者集団により絞り込んでも，いずれの患者集団でも ITT 対象の結果と同様に MRA-SC Q2W 群より MRA-SC QW 群の方が高かった。

2.5.4.3.3　高安動脈炎治療の症例報告

高安動脈炎患者でのトシリズマブの臨床使用実態を調べるために文献調査を行った。PubMed ［検索式：("takayasu arteritis"[MeSH Terms] OR ("takayasu"[All Fields] AND "arteritis"[All Fields]) OR "takayasu arteritis"[All Fields]) AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields])］，Embase（検索式：'tocilizumab'/exp AND 'aorta arch syndrome'/exp）及び医中誌［検索式：（高安動脈炎/TH or 高安動脈炎/AL）AND（Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL）］を使用して検索した。その結果，PubMed では44件，Embase では168件，医中誌では33件が該当した（2016年6月22日現在）。その内，報告のあった Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況，日本人での高安動脈炎の有効性に関する文献情報を以下にそれぞれ示す。

2.5.4.3.3.1　無作為化比較試験，薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

これまでにプロスペクティブな無作為化比較試験，薬物動態試験は報告されていない。

2.5.4.3.3.2　Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況

トシリズマブによる高安動脈炎治療に関連する代表的な総説と，システマティック・レビューにおける記載内容を示す。

Koster らの報告[47]では，IL-6阻害剤は大型血管炎の再発例の治療に効果があると考えられるが，新規に診断され免疫抑制剤を投与されたことがない患者での使用は十分に確立されていないとされた。Osman らによる高安動脈炎及び関連する脳卒中に対する治療における症例報告とレビュー論文[48]では，トシリズマブは他の生物学的製剤では効果がない高安動脈炎の治療，及び脳卒中を伴う高安動脈炎患者の有望な選択肢であるとされた。Osman らによる大型血管炎をコントロールするための生物学的製剤の役割についての論文[49]では，高安動脈炎に対するトシリズマブの症例報告は4報11例（Seitz ら，Salvarani ら，Unizony ら，Canas ら）掲載され，トシリズマブは，症例報告からのエビデンスであるものの，巨細胞性動脈炎及び再発性の高安

動脈炎のコントロールに効果的かもしれないと報告している。Abisror らによるトシリズマブを投与した高安動脈炎患者44例のレトロスペクティブな検討の報告[50]では，疾患活動性はトシリズマブ投与3カ月以内に有意に低下，同様に副腎皮質ステロイド投与量［ベースライン時の中央値（最小値～最大値）：15 mg/日（5～75 mg/日），6カ月時：10 mg/日（2～30 mg/日）］，副腎皮質ステロイド依存率も低下したとされた（2.7.3.3.2.3(2)）。

2.5.4.3.3.3　日本人での高安動脈炎の有効性に関する文献情報

日本人での高安動脈炎患者に対してトシリズマブが静脈注射によって継続投与された論文報告及び学会抄録を表 2.7.3.7.1-14に示す。なお，複数の論文に同一患者の報告がある場合は，代表的な一報を記載した。

10報26例のトシリズマブを投与した大部分の患者で，副腎皮質ステロイドの減量，高安動脈炎の画像的改善，寛解維持等が認められた。

2.5.4.4　有効性のまとめ及び結論

(1)　有効性の結果と考察

1)　MRA632JP 試験

MRA632JP 試験では，副腎皮質ステロイド0.2 mg/kg/日以上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とし，副腎皮質ステロイドを増量の上，寛解を1週間以上維持した患者に対して，副腎皮質ステロイド漸減投与下で MRA-SC 又はプラセボを1週間隔で投与した。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（P 値=0.0596）。本試験の計画時には，初回投与後24週時の高安動脈炎の無再発率を MRA-SC 群で75%，プラセボ群で25%と推定の上，両群間のハザード比を0.2075と設定し，症例数並びにイベント数等を設計した。結果的に MRA-SC 群での無再発率が推定値より低く，本試験の規模ではプラセボ群に対する有意差は認められなかったものの，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%（表 2.7.3.3.2.1-1）であり，本剤の有効性を示唆するものであった。なお，本試験の MRA-SC 群での無再発率が推定値より低くなった要因については，以下のことが考えられる。

- 実臨床では医師の裁量で副腎皮質ステロイドを減量しているが，本試験の二重盲検期間では MRA-SC 群の有効性を検討するため，被験者の症状に関わらず一定の割合で減量したこと。
- MRA-SC 群の有効性の推定に用いた Abisror らの報告[50),51)]では，臨床症状が非特異的と考えられている[52),53)]小児（18歳未満）患者の症例が44例中4例（9.1%）であったのに対し，本試験の MRA-SC 群では18例中4例（22.2%）と高い割合で登録され，結果的に3例が高安動脈炎の再発を認めたこと。
- Abisror らの報告では，約1/4の患者が免疫抑制剤をトシリズマブと併用していたが，本試験は免疫抑制剤を併用していない中での有効性評価であったこと。
- 論文報告では，その薬剤が奏効した患者の報告が主となるパブリケーションバイアスが存在する可能性があること。

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の全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%），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[26)]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。

2)　WA28119試験

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。

(2) 推奨用法・用量

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-SC162 mg/週又は MRA-SC プラセボを用いた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（2.5.5.7）。

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（2.5.3.1）。

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。

よって，本剤の大型血管炎に対する用法・用量は本剤の1週間隔皮下投与が適切であると考えられる。

2.5.5　安全性の概括評価

本剤162 mg を1週間隔で皮下投与した際の安全性は，MRA632JP 試験及び WA28119試験で評価した。MRA632JP 試験では，まず，二重盲検期間に副腎皮質ステロイド漸減投与下において，プラセボ群と MRA-SC 群を比較した。また，長期投与時の安全性は，二重盲検期間に MRA-SC 群に割り付けられた被験者と，非盲検期間に MRA-SC を投与された被験者を「二重盲検期間及び非盲検期間（以降，全期間）の本剤全投与例」として，それらの被験者の全期間の本剤投与期間のデータを集計し，安全性を評価した。なお，現在実施中の非盲検期間のデータは，中止例を除く全例が非盲検期間で本剤を少なくとも52週間投与した2016年11月10日でカットオフした。次に，WA28119試験では，プラセボ+26週群又はプラセボ+52週群と MRA-SC QW 群又は MRA-SC Q2W 群を比較した。

更に，本剤を1週間隔で皮下投与した際の安全性の参考資料として，RA 患者を対象とした MRA227JP 試験，MRA229JP 試験，WA22762試験及び NA25220試験を用いた。

2.5.5.1　症例の内訳及び曝露状況

安全性評価例数は，MRA632JP 試験の二重盲検期間ではプラセボ群18例，MRA-SC 群18例，全期間の本剤全投与例では36例，WA28119試験ではプラセボ+26週群50例，プラセボ+52週群51例，MRA-SC QW 群100例，MRA-SC Q2W 群49例であった。

MRA632JP 試験の二重盲検期間の投与期間の中央値はプラセボ群で12.86週，MRA-SC 群で19.00週であった。高安動脈炎を再発した被験者が MRA-SC 群に比べてプラセボ群に多かったことから，投与期間が両群で異なった。現在実施中の非盲検期間のデータは，中止例を除く全例が非盲検期間で本剤を少なくとも52週間投与した2016年11月10日でカットオフした。全期間の本剤全投与例で投与期間が24週未満だった被験者は4例（いずれも中止例），24週を超え52週未満だった被験者は1例（中止例），52週以上であった被験者は31例であった。WA28119試験の二重盲検期間の投与期間の中央値はいずれの群も358.0日であった。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　比較的よくみられる有害事象

(1) MRA632JP 試験

二重盲検期間において，有害事象の発現頻度は，プラセボ群が11/18例（61.1%），MRA-SC 群が14/18例（77.8%）であり，副作用の発現頻度は，プラセボ群が3/18例（16.7%），MRA-SC 群が5/18例（27.8%）であった。有害事象及び副作用の発現頻度には，両群間で大きな違いはなかった。有害事象の観察期間あたりの発現件数（Events /100 PYs）はプラセボ群が541.6 Events /100 PYs，MRA-SC 群が581.4 Events /100 PYs であり，両群間で大きな違いは認められなかった。

両群の合計で最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ群，MRA-SC 群：16.7%，33.3%）であった。MRA-SC 群でプラセボ群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，胃腸炎及び咽頭炎であった。有害事象又は副作用の発現頻度が最も高かった SOC は，いずれも「感染症および寄生虫症」であり，MRA-SC 群でプラセボ群に比べて10%以上高かった。

全期間の本剤全投与例において，有害事象の発現頻度は34/36例（94.4%），副作用の発現頻度は18/36例（50.0%）であった。有害事象の観察期間あたりの発現件数は，二重盲検期間の MRA-SC 群及び全期間の本剤全投与例でそれぞれ581.4及び536.6 Events / 100 PYs であり，大き

な違いは認められなかった。

(2) WA28119試験

二重盲検期間の有害事象の発現頻度は，4群で92.2～98.0%であり，治験薬の副作用の発現頻度は，4群で35.3～53.1%であった。有害事象及び治験薬の副作用の発現頻度には，4群で大きな違いはなかった。有害事象の観察期間あたりの発現件数はプラセボ+26週群が990.8 Events /100 PYs，プラセボ+52週群が1011.2 Events /100 PYs，MRA-SC QW 群が872.0 Events /100 PYs，MRA-SC Q2W 群が948.0 Events /100 PYs であり，群間で大きな違いは認められなかった。

4群の合計で最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛（プラセボ+26週群，プラセボ+52週群，MRA-SC QW 群，MRA-SC Q2W 群：32.0%，23.5%，27.0%，20.4%）であった。MRA-SC QW 群でプラセボ+26週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，プラセボ+52週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象はなかった。MRA-SC Q2W 群で，プラセボ+26週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象はなく，プラセボ+52週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は末梢性浮腫であった。有害事象又は副作用の発現頻度が最も高かった SOC は，いずれも「感染症および寄生虫症」であった。

2.5.5.2.2　重症度別有害事象

(1) MRA632JP 試験

MRA632JP 試験の二重盲検期間において，重症度が高度の有害事象は，MRA-SC 群では認められず，プラセボ群では1/18例（5.6%）に2件（出血性ショック，出血性胃潰瘍）認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象でもあった。これらの事象と治験薬との因果関係はいずれも否定された。いずれの群においても，ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり，両群間で大きな違いはなかった。

非盲検期間では，重症度が高度の有害事象が2例（急性腎盂腎炎及び複合性局所疼痛症候群）に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象でもあった。全期間の本剤投与例では，重症度が高度，中等度及び軽度の有害事象はそれぞれ2/36例（5.6%），10/36例（27.8%）及び22/36例（61.1%）に認められた。重症度が中等度で2例以上に発現した有害事象はなかった。

(2) WA28119試験

重症度がグレード4と判定された有害事象の発現頻度は，4群でいずれも2.0%であった。グレード4の有害事象の内，副作用はプラセボ+52週群の肝酵素上昇，慢性心不全，MRA-SC QW 群の好中球減少症であった。

重症度がグレード3と判定された有害事象は，4群で22.0～25.5%であり，4群間で大きな違いはなかった。

2.5.5.2.3　発現時期別有害事象

(1) MRA632JP 試験

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例では，12週ごとの有害事象の発現頻度は，観察期間が長い一部の被験者を除いて，本剤投与初期で高い傾向があり，投与を継続することによって発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。

(2) WA28119試験

WA28119試験では，12週ごとの有害事象の発現頻度は，初回投与後12週に至る前までが最も多く，その後12週ごとの発現頻度は減少傾向であった。WA28119試験でプラセボ+26週群又はプラセボ+52週群に比べて MRA-SC QW 群又は MRA-SC Q2W 群で10%以上発現頻度が高かった有害事象（鼻咽頭炎，末梢性浮腫）の発現時期別発現頻度の集計は，概ね全事象の頻度傾向と同様であった。

両試験のその他のいずれの有害事象の発現頻度においても時期的な特徴はなく，投与期間に依存して発現する有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.4　死亡，その他の重篤な有害事象

MRA632JP 試験及び WA28119試験では死亡例は認められなかった。

(1) MRA632JP 試験

二重盲検期間の重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群が11.1%（2/18例，白内障1例，及び，1例に発現した出血性ショック及び出血性胃潰瘍），MRA-SC 群が5.6%（1/18例，白内障1例）であり，両群間で大きな違いはなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

全期間の本剤全投与例では，6/36例（16.7%，急性腎盂腎炎，肺炎，齲歯，白内障，肺梗塞及び複合性局所疼痛症候群各1例）であった。この内，非盲検期間に発現した重篤な有害事象は5例（白内障以外）であり，治験薬との因果関係は否定されなかったのは3例（急性腎盂腎炎，肺炎及び複合性局所疼痛症候群）であった。

(2) WA28119試験

重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ+26週群が11/50例（22.0%），プラセボ+52週群が13/51例（25.5%），MRA-SC QW 群が15/100例（15.0%），MRA-SC Q2W 群が7/49例（14.3%）であり，プラセボ投与群に比べて MRA-SC 投与群で低かった。治験薬の重篤な副作用はプラセボ+26週群が4/50例（8.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が4/100例（4.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。治験薬又は副腎皮質ステロイドの重篤な副作用はプラセボ+26週群が7/50例（14.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が6/100例（6.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。いずれかの群に2例以上認められた重篤な治験薬又は副腎皮質ステロイドの副作用は帯状疱疹（プラセボ+52週群に2例，MRA-SC QW 群に1例）であった。重篤な治験薬に対する副作用の内，転帰が未回復であった慢性心不全以外はいずれも回復に至った。

2.5.5.2.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.2.5.1　中止に至った有害事象

(1) MRA632JP 試験

二重盲検期間及び非盲検期間を通じて治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) WA28119試験

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ+26週群が3/50例（6.0%），プラセボ+52週群には該当例がなく，MRA-SC QW 群が11/100例（11.0%），MRA-SC Q2W 群が5/49例（10.2%）であった。治験薬又は副腎皮質ステロイドの投与中止に至った有害事象は，プラセボ+26週群が6/50例（12.0%），プラセボ+52週群には該当例がなく，MRA-SC QW 群が11/100例（11.0%），MRA-SC Q2W 群が6/49例（12.2%）であり，プラセボ+26週群と MRA-SC 投与群では大きな違いはなかった。

2.5.5.2.5.2　投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象

(1) MRA632JP 試験

二重盲検期間において，投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群が2/18例（11.1%），MRA-SC 群が3/18例（16.7%）であった。有害事象の発現頻度には，両群

間で違いはなかった。MRA-SC 群の投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象はいずれも「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった。副作用はプラセボ群が1/18例（5.6%），MRA-SC 群が3/18例（16.7%）であった。

全期間の本剤全投与例における投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度は16/36例（44.4%）であり，この内，副作用は12/36例（33.3%）であった。その内訳は，胃腸炎2例，ヘモフィルス性肺炎，急性腎盂腎炎，肺炎，肝機能異常，せつ，インフルエンザ，上気道感染及び鼻咽頭炎各1例，上気道感染及びβ溶血性レンサ球菌感染を発現した1例，胃腸炎及び鼻咽頭炎を発現した1例であった。この内，重症度が高度であった急性腎盂腎炎を除き，重症度は中等度又は軽度であり，急性腎盂腎炎，肺炎，肝機能異常，上気道感染以外の事象は回復に至った。

(2) WA28119試験

治験薬の投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度はプラセボ+26週群が10/50例（20.0%），プラセボ+52週群が11/51例（21.6%），MRA-SC QW 群が28/100例（28.0%），MRA-SC Q2W 群が8/49例（16.3%）であった。治験薬若しくは副腎皮質ステロイドの投与間隔の延長，休薬，又は非盲検副腎皮質ステロイドの減量に至った有害事象の発現頻度はプラセボ+26週群が12/50例（24.0%），プラセボ+52週群が17/51例（33.3%），MRA-SC QW 群が33/100例（33.0%），MRA-SC Q2W 群が10/49例（20.4%）であった。プラセボ投与群に比べて MRA-SC 投与群で10%以上高いということはなかった。治験薬の副作用はプラセボ+26週群が6/50例（12.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が12/100例（12.0%），MRA-SC Q2W 群が4/49例（8.2%）であり，4群間で大きな違いはなかった。いずれかの群に2例以上認められた有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，気管支炎，尿路感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以降，ALT）増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以降，AST）増加，好中球減少症，下気道感染及び白血球減少症であった。

2.5.5.2.5.3　投与部位反応

(1) MRA632JP 試験

二重盲検期間では，投与部位反応はいずれの群にも認められなかった。

全期間の本剤全投与例における投与部位反応は1/36例（2.8%，注射部位出血）に認められ，治験薬との因果関係は否定された。

(2) WA28119試験

二重盲検期間で，投与部位反応はプラセボ+26週群が5/50例（10.0%），プラセボ+52週群が1/51例（2.0%），MRA-SC QW 群が6/100例（6.0%），MRA-SC Q2W 群が7/49例（14.3%）であった。いずれかの群に2例以上認められた有害事象は，注射部位そう痒感，注射部位反応（いずれも MRA-SC Q2W 群に2例）であった。

2.5.5.2.5.4　特に注目すべき有害事象（AESI）

特に注目すべき有害事象（AESI）として，MRA632JP 試験では，感染症，治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST いずれかの上昇，消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，出血，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患を表 2.7.4.2.1.7.4-1に示す定義により集計した。WA28119試験でも MRA632JP 試験と同様に，感染症，日和見感染，消化管穿孔及び関連疾患，Medical Review により確認された消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，出血，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患を集計した。

いずれの試験でも，消化管穿孔及び関連疾患，肝臓疾患，心筋梗塞／急性冠症候群，及び脱髄関連疾患は認められなかった。MRA632JP 試験で集計した，治験薬を介して起こった可能性

のある感染性病原体の伝播，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST いずれかの上昇も認められなかった。

感染症は，MRA632JP 試験の二重盲検期間ではプラセボ群の6例（33.3%），MRA-SC 群の9例（50.0%）に認められた。例数が少ないものの，MRA-SC 群ではプラセボ群に比べて，10%以上発現頻度が高かった。全期間の本剤全投与例では31例（86.1%）に認められた。MRA632JP 試験の治験期間を通して重篤な感染症は2例（急性腎盂腎炎及び肺炎各1例）に認められた。感染症は，WA28119試験の二重盲検期間では4群で64.7～76.0%であり，群間で大きな違いは認められなかった。重篤な感染症は4群で4.0～11.8%であり，群間で大きな違いは認められなかった。その内訳はプラセボ+26週群が肺炎及び丹毒各1例，プラセボ+52週群が胃腸炎及び帯状疱疹各2例，陰部帯状疱疹及び気道感染各1例，MRA-SC QW 群が胃腸炎，帯状疱疹，蜂巣炎，肺炎，慢性副鼻腔炎，ヘモフィルス性肺炎，腎盂腎炎，尿路感染及び尿路性敗血症各1例，MRA-SC Q2W 群が蜂巣炎及び感染性胆管炎各1例であった。重篤な感染症はいずれも回復に至った。

アナフィラキシーの内，Anaphylactic Reaction MedDRA 標準検索式（SMQ）Narrow に該当する有害事象は両試験に認められなかった。一方，Sampson’s criteria でのアナフィラキシーがWA28119試験の二重盲検期間では，MRA-SC Q2W 群に1例（眼そう痒症及び呼吸困難）認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定され，回復に至った。

出血は，MRA632JP 試験の二重盲検期間では，プラセボ群の3例（16.7%，1例に認められた出血性ショック及び出血性胃潰瘍，舌出血，喀血各1例），MRA-SC 群の2例（11.1%，皮下出血，点状出血各1例）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。出血の内，重篤な有害事象はプラセボ群の1例に認められた出血性ショック及び出血性胃潰瘍であった。出血は MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例では9例（25.0%）に認められた。その内，非盲検期間に発現した出血は，皮下出血及び挫傷各3例，注射部位出血，血尿，鼻出血及び喀血各1例であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれも軽度の有害事象であった。WA28119試験での出血の発現頻度は，4群で15.7～24.0%であり，群間で大きな違いは認められなかった。その内，重篤な出血は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかったのは，プラセボ + 26週群の腹腔内血腫1例，MRA-SC QW 群の注射部位血腫1例，MRA-SC Q2W 群の胃腸出血1例であった。

脳卒中は，MRA632JP 試験では認められず，WA28119試験の二重盲検期間では，重篤な脳卒中がプラセボ+52週群（一過性脳虚血発作）及び MRA-SC Q2W 群（血栓性脳卒中）に各1例認められた。腎新生物及び辺縁帯リンパ腫の転帰はいずれも未回復であった。いずれの事象も重篤と判断され，また，治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も回復に至った。

悪性腫瘍は，MRA632JP 試験では認められず，WA28119試験の二重盲検期間では，プラセボ+26週群（乳癌，腎新生物），プラセボ+52週群（悪性黒色腫）及び MRA-SC QW 群（辺縁帯リンパ腫）に各1例認められた。この内，重篤な有害事象は乳癌及び悪性黒色腫であり，いずれも回復又は軽快に至った。また，悪性腫瘍の内，治験薬との因果関係が否定されなかったのは辺縁帯リンパ腫であった。

特に注目すべき有害事象の内，本剤との因果関係が否定できない有害事象で，既存の安全性プロファイルと異なるものは認められなかった。

2.5.5.2.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例に発現した有害事象，副作用，重篤な有害事象，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の発現頻度，及び有害事象の事象ごとの集計を，被験者背景［年齢（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上），性別，初回投与前の体重（54.9 kg 未満，54.9 kg 以上）］の部分集団ごと，あるいは，治験薬投与開始時の副腎皮質ステロイドの投与量別（0.6 mg/kg 未満，0.6 mg/kg 以上0.8 mg/kg 未満，0.8 mg/kg 以上）に比較した。WA28119試験での二重盲検期間に発現した有害事象の概要を体重（60 kg

未満，60 kg 以上100 kg 以下，100 kg 超）別に比較した。全体としては層ごとの被験者数に偏りのある背景因子もあり，すべての因子について明確に結論することは困難であったが，一定の傾向は認められなかった。

また，WA28119試験の二重盲検期間に発現した有害事象の内，副腎皮質ステロイドによると考えられる有害事象（抽出リストはメディカルレビューにより作成）は，プラセボ+26週群で14/50例（28.0%），プラセボ+52週群で15/51例（29.4%），MRA-SC QW 群で21/100例（21.0%），MRA-SC Q2W 群9/49例（18.4%）であり，プラセボ+26週群又はプラセボ+52週群又に比べてMRA-SC QW 群及びMRA-SC Q2W 群で低かった。なお，本集計は，解析計画には定めておらず後解析で実施したものであり，また副腎皮質ステロイドによる一部の有害事象に関しては，52週間の評価期間では十分ではなかった可能性が考えられた。

これまでに RA 患者を対象とした全例調査等で感染症のリスク因子として特定されている患者集団（65歳以上，罹病期間10年以上，呼吸器疾患の既往又は合併，5 mg/日を超える副腎皮質ステロイド[54]）があるが，今回新たに注意を要する部分集団は認められなかった。

2.5.5.3　臨床検査値

2.5.5.3.1　臨床検査値

(1) 白血球数，好中球数及びリンパ球数

初回投与後52週の好中球数及び白血球数は，両試験の MRA-SC 投与群で投与開始前に比べて減少したものの，多くは基準値の下限を下回らない変化であった。リンパ球数は MRA632JP 試験では投与開始前と大きな違いはなかった。

白血球数が CTCAE グレードでグレード3以上に減少した被験者は，MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例では1例，WA28119試験の MRA-SC QW 群で1例認められた。

好中球数がグレード3以上に減少した被験者は，MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例に2例，WA28119試験の MRA-SC QW 群で4例，MRA-SC Q2W 群で2例認められた。これらの被験者の内，MRA632JP 試験の1例は，グレード3以上に減少した前後2週間以内に感染症に分類される感染性腸炎と鼻咽頭炎を発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定され，重症度は軽度であり，感染性腸炎は短期間で回復に至り，鼻咽頭炎は未回復であった。また，WA28119試験の3例は，グレード3以上に減少した前後2週間以内に感染症に分類される有害事象（尿路感染2例，気管支炎及び胃腸炎を発現した1例）を発現したが，いずれの事象も重症度はグレード2以下で，重篤な有害事象ではなく，回復に至り，これらの事象は適切な対応によりコントロール可能であったと考えられる。

リンパ球数がグレード3以上に減少した被験者は MRA632JP 試験のプラセボ群及び MRA-SC 群で各2例，全期間の本剤全投与例に4例，WA28119試験のプラセボ+26週群で2例，プラセボ+52週群に認められず，MRA-SC QW 群で2例，MRA-SC Q2W 群で2例であった。群間で明らかな違いは認められなかった。

(2) 血小板数

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例の血小板数は，投与開始前と大きな違いはなかった。WA28119試験の MRA-SC 投与群の血小板数の平均値及び中央値は，初回投与後減少し，以降52週間の間，基準値下限付近で推移した。

血小板数が CTCAE グレードでグレード2以上に減少した被験者は両試験に認められなかった。

(3) 肝機能関連項目

初回投与後52週の AST，ALT，総ビリルビン，アルカリホスファターゼ（ALP）は，両試験で大きな変化はなかった。

AST がグレード3以上に投与開始後新たに上昇した被験者は WA28119試験の MRA-SC Q2W

群に1例認められたのみであり，一定の傾向は認められなかった。ALT が CTCAE グレードでグレード3以上に上昇した被験者は WA28119試験のプラセボ+52週群で1例，MRA-SC QW 群で2例，MRA-SC Q2W 群で1例であった。MRA-SC 投与群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。総ビリルビンが CTCAE グレードでグレード2以上に上昇した被験者は，WA28119試験の MRA-SC QW 群で4例，MRA-SC Q2W 群で1例であった。

薬剤性肝障害を評価する基準の一つである Hy's Law に合致した被験者も集計を行った MRA632JP ではいなかった。

(4) 脂質関連項目

初回投与後52週の総コレステロール及び低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールは両試験で，MRA-SC 投与群とプラセボ投与群で同様の推移であった。高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール及びトリグリセライドは MRA632JP 試験で，MRA-SC 群とプラセボ群で同様の推移であった。

総コレステロールが CTCAE グレードでグレード2以上に上昇した被験者は，MRA632JP 試験の二重盲検期間では MRA-SC 群3例，全期間の本剤全投与例では3例であった。

トリグリセライドがグレード2以上に上昇した被験者は，MRA632JP 試験の二重盲検期間ではプラセボ群及び MRA-SC 群で各2例，全期間の本剤全投与例では7例，グレード3以上に上昇した全期間の本剤全投与例では1例，グレード4以上は認められなかった。

本剤投与による脂質検査値上昇に伴う心血管及び脳血管事象は，MRA632JP 試験では認めず，WA28119試験では総コレステロール増加を1測定ポイント（57日目）で認めたプラセボ+52週群の1例で重篤な脳卒中（一過性脳虚血発作，135日目に発現）を認めた。一方，MRA-SC Q2W 群の1例で重篤な脳卒中（血栓性脳卒中）を認めたものの，本被験者の総コレステロール値は治験期間を通して基準範囲を下回っていた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され，回復に至った。これらの被験者以外では重篤な脳卒中又は重篤な心筋梗塞／急性冠症候群は認めなかった。

2.5.5.3.2　抗トシリズマブ抗体

本剤投与開始後抗トシリズマブ抗体が検出された被験者は MRA632JP 試験では認められず，WA28119試験では MRA-SC QW 群で1/95例（1.1%），MRA-SC Q2W 群で3/46例（6.5%）であった。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。

2.5.5.4　心電図及びバイタルサイン

両試験のバイタルサインの推移には臨床上問題となる変化は認められなかった。

MRA632JP 試験の心電図検査で，投与開始後に新たに異常と判定された被験者は二重盲検期間では認められず，全期間の本剤全投与例で2例認められた。WA28119試験では投与開始後の心電図検査を規定しなかった。

SOC の心臓障害に分類される有害事象は，MRA632JP 試験では二重盲検期間及び非盲検期間を通して認められなかった。WA28119試験では4群で6.1～12.0%であり，投与群間で大きな違いはなかった。

2.5.5.5　過量投与，依存性，反跳現象，乱用の可能性

2.5.5.5.1　過量投与

MRA632JP 試験及び WA28119試験では，治験実施計画書で規定された1回あたりの最大投与量である162 mg を超える投与量が投与された被験者はいなかった。

2.5.5.5.2　離脱症状及び反跳現象，乱用の可能性

新たな情報は得られていない。

2.5.5.6　市販後データ

本邦においては，2.5.1に記載のとおり，トシリズマブは点滴静注用製剤及び皮下注製剤として販売をしている。

2.5.5.6.1　新医療用医薬品安全性定期報告書（皮下注第6回，調査単位期間：2015年4月11日～2016年4月10日）

安全性定期報告書（皮下注第6回，調査単位期間：2015年4月11日～2016年4月10日）において，通常及び追加の医薬品安全性監視活動より収集された副作用・感染症例報告，製造販売後調査結果，本剤の医薬品リスク管理計画書に定める「重要な特定されたリスク」，「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」，研究報告及び外国での措置報告の情報について検討した。その結果，現在の集積状況において，有効性及び安全性上の新たな問題点は認められなかった。

安全性定期報告書の概要については2.7.4.6.1に記載した。

2.5.5.6.2　PBRER からの安全性情報

PBRER（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）/ PSUR（Periodic Safety Update Report）のデータロック時点（2016年4月10日）で，トシリズマブは EU の他，米国を含む世界100カ国を超える国々で承認されている。

トシリズマブの点滴静注用製剤は EU，米国及び日本で RA，sJIA 及び pJIA を適応として承認されている。インドと日本ではそれらに加え，キャッスルマン病の治療も静注用製剤の適応となっている。

トシリズマブ皮下注製剤は，EU，米国，カナダ，スイス，ニュージーランド及び日本を含む計33カ国で，RA を適応として承認されている。

本 PBRER の報告対象期間中に得られた関連データ，すなわち臨床試験，市販後調査，既刊文献，その他の情報源から得られたデータについて評価を実施した。市販後調査データに対する安全性評価の結果は，臨床試験データにおいて観察された安全性プロファイルと一致していた。トシリズマブの RA（点滴静注用製剤又は皮下注製剤），sJIA，pJIA，キャッスルマン病（点滴静注用製剤）の治療におけるベネフィット・リスクプロファイルに変更はなく，プロファイルは依然として良好であった。現時点では，企業中核データシート（CDS）の更なる改訂又は追加の措置は不要であった。

PBRER の概要については2.7.4.6.2.1に記載した。

2.5.5.7　安全性のまとめ及び結論

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。

MRA632JP 試験の二重盲検期間において，MRA-SC 群でプラセボ群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，胃腸炎及び咽頭炎であった。有害事象又は副作用の発現頻度が最も高かった SOC は，いずれも「感染症および寄生虫症」であり，MRA-SC 群でプラセボ群に比べて10%以上高かった。WA28119試験の MRA-SC QW 群でプラセボ+26週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であった。有害事象又は副作用の発現頻度が最も高かった SOC は，いずれも「感染症および寄生虫症」であった。「感

染症および寄生虫症」は MRA-SC Q2W 群でプラセボ+26週群に比べて10%以上高いということはなかった。MRA632JP 試験及び WA28119試験の比較的よくみられる有害事象は，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。

発現時期別有害事象は，観察期間が長い一部の被験者を除いて，本剤投与初期で高い傾向があり，投与を継続することによって発現頻度が上昇する傾向は認められなかったことも，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。

MRA632JP 試験及び WA28119試験では死亡例は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は，MRA632JP 試験では3/36例（8.3%），WA28119試験ではプラセボ+26週群が4/50例（8.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が4/100例（4.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。いずれかの群に2例以上認められた重篤な副作用は帯状疱疹（プラセボ+52週群に2例，MRA-SC QW 群に1例）であり，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。

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。

また，現時点までに得られているトシリズマブ点滴静注製剤及び本剤の国内使用経験より，有効性及び安全性上の新たな問題点は認められておらず，海外を含めた市販後調査データに対する安全性評価の結果は，臨床試験データにおいて観察された安全性プロファイルと一致していた。既存の適応に対する治療におけるベネフィット・リスクプロファイルに変更はなく，プロファイルは依然として良好であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

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（2.5.1）。

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。大型血管炎に対する副腎皮質ステロイドの有効性は高いが，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ため，副腎皮質ステロイドの推奨維持量は「血管炎症候群の診療ガイドライン（JCS2008）」[7)]では10 mg/日以下とされている。しかし，10 mg/日未満に減量すると，再発のリスクが高まるため必要に応じて免疫抑制剤や TNF 阻害剤を併用する中で，約7割の患者が6カ月以内に再発したことが報告されている[26)]。そのため，副腎皮質ステロイドが10 mg/日を超える用量で長期間にわたり投薬されている患者も多く，その副作用は実臨床で直面する課題である。

副腎皮質ステロイド治療に抵抗性を示す患者，又は副作用で減量を余儀なくされる患者では，免疫抑制剤や生物学的製剤が併用されるが，保険適応となっている薬剤はシクロホスファミド及びアザチオプリンのみである。これらは全身性血管炎を適応症とした公知申請で承認されており，大型血管炎患者を対象とした検証試験等のエビデンスは存在しない。そのような背景もあり，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，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大型血管炎患者に対して用いられている。

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（2.5.1.2）。

2.5.6.2　ベネフィット

大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）患者に対する本剤の1週間隔投与により，症状の寛解を長期間にわたり維持できる。また，高用量の副腎皮質ステロイドを減量可能とすることから，副腎皮質ステロイドによる副作用から脱却できる。

大型血管炎は副腎皮質ステロイドの減量により再発を繰り返すことで，血管内膜の肥厚及び外膜の不可逆性の線維化が進行し，血流障害による各種臓器障害や動脈瘤が問題となる。また，主要な臨床症状は発熱，体重減少，貧血，関節痛等の全身の炎症症状であり，寛解を維持できない患者においては入院治療を要することもあることから，就学及び就労等に与える影響が問題となっている。

MRA632JP 試験及び WA28119試験において大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。MRA632JP 試験では，副腎皮質ステロイドを漸減する条件下で本剤が高安動脈炎の再発を抑制することが示唆されたことに加え，寛解を長期間にわたり維持できることが認められた。WA28119試験においては，副腎皮質ステロイドを漸減する条件下で本剤は巨細胞性動脈炎の再発を抑制することが検証された。また，52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与は実臨床での副腎皮質ステロイド減量方法に類似する治療法であることから，副腎皮質ステロイドの減量速度を速めた場合においても，本剤の再発を抑制できることが明らかとなった。これらの結果から，本剤によって高用量の副腎皮質ステロイドによる治療から脱却し，症状の寛解を長期間にわたり維持させることが可能となり，全身の炎症症状並びに血流障害等のリスクを軽減できると考えられた。そのため，再発に伴う入院治療等の必要性もなくなることから，大型血管炎患者の就学及び就労等に与える影響が軽減されることが期待される。

前項で述べたとおり，大型血管炎の治療では再発抑制を目的として高用量の副腎皮質ステロイドに長期間曝露されることから，感染症，糖尿病，血栓・動脈硬化，骨粗鬆症といった重大な副作用が懸念される。高安動脈炎患者は若年女性に多いことから，副腎皮質ステロイドによる満月用顔貌等の外見上の変化や骨粗鬆症等の副作用は生活の質を著しく低下させる。巨細胞性動脈炎では，失明等の重篤な症状を引き起こすことから，100 mg/日を超える高用量の副腎皮質ステロイドにて治療するケースもある。高齢の患者に対する高用量の副腎皮質ステロイドによる治療は，骨粗鬆症，白内障等の高齢者に頻発する背景疾患の進行を加速させるとともに，重篤な感染症を引き起こし，ときに重大な転帰を辿る。本剤は，高用量ステロイド投与からの脱却を可能とし，上記に示した大型血管炎患者に懸念されるリスクを大幅に低減させることで，予後並びに生活の質に大幅な改善をもたらす治療薬になると考えられる。

MRA632JP 試験及び WA28119試験はそれぞれ高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者を対象としたランダム化二重盲検並行群間比較試験であり，本剤は検証試験によって高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対して有効性が確認された唯一の薬剤である。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。

以上，本剤の大型血管炎に対する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

のであること，更に本剤は大型血管炎に対して検証試験等のエビデンスを有する唯一の薬剤であることから，本剤により大型血管炎患者に新たな治療選択肢を提供することができ，その臨床的意義は大きい。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）患者に対して，本剤162 mg を1週間隔で皮下投与することによるリスク

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。

2.5.6.3.2　トシリズマブを投与することによるリスク

大型血管炎患者における本剤の162 mg/週の用法・用量で考えられるリスクは，これまでに確認されている本剤の安全性プロファイルと同様であると考えられることから，現在，アクテムラ点滴静注用及びアクテムラ皮下注の医薬品リスク管理計画書で設定している安全性検討事項の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの内，MRA632JP 試験及び WA28119試験でも発現した事象について本項に記載した。腸管穿孔，血小板減少に伴う重篤な出血関連事象，肝機能異常，脱髄関連疾患，CYPs enzyme normalization，間質性肺疾患は MRA632JP 試験及び WA28119試験では発現していない。

(1)　重篤な感染症

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例で重篤な感染症は5.6%，WA28119試験の4群で4.0～11.8%であり，群間で大きな違いは認められなかった（2.5.5.2.5.4）。国内の RA 患者に対して実施されたアクテムラ点滴静注の全例調査により，5 mg/日を超える副腎皮質ステロイドの併用が感染症のリスクとされた[54]。大型血管炎では副腎皮質ステロイドの投与が基本と考えられることから，重篤な感染症は，大型血管炎患者においても本剤の重要な特定されたリスクとして，これまでどおり注意喚起を継続する必要があると考える。

(2)　アナフィラキシー等の重篤な過敏症（Infusion reaction，投与時反応を含む）

MRA632JP 試験及び WA28119試験において Anaphylactic Reaction SMQ Narrow に該当するアナフィラキシーは報告されていない。一方，Sampson’s criteria でのアナフィラキシーが WA28119試験の二重盲検期間で MRA-SC Q2W 群に1例認められたが，治験薬との因果関係が否定され，回復に至った（2.5.5.2.5.4）。投与部位反応は，MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例では1/36例（2.8%）に認められ，WA28119試験ではプラセボ+26週群が5/50例（10.0%），プラセボ+52週群が1/51例（2.0%），MRA-SC QW 群が6/100例（6.0%），MRA-SC Q2W 群が7/49例（14.3%）であった。いずれの投与部位反応も重篤あるいは投与中止に至った事象はなかった。アナフィラキシー等の重篤な過敏症は，大型血管炎患者においても本剤の重要な特定されたリスクとして，これまでどおり注意喚起を継続する必要があると考える。

(3)　好中球減少に伴う感染症

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例で，好中球減少に伴う感染症は感染性腸炎と鼻咽頭炎が1例に認められたが，重症度は軽度であり，感染性腸炎は短期間で回復に至り，鼻咽頭炎は未回復であった。WA28119試験では好中球数がグレード3以上に減少した被験者（MRA-SC QW 群で4例，MRA-SC Q2W 群で2例）の内，3例がグレード3以上に減少した前後2週間以内に感染症に分類される有害事象を発現したが，重篤な有害事象ではなく，適切な対応によりコントロール可能であった（2.5.5.3.1）。好中球減少は，大型血管炎患者においても認められる事象であり，これまでどおり注意喚起を継続する必要があると考える。

(4) 脂質検査値上昇に伴う心血管・脳血管事象

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例で脂質検査値上昇に伴う心血管・脳血管事象は認められなかった。WA28119試験では総コレステロールがグレード2以上に上昇した被験者3例，トリグリセライドがグレード2以上に上昇した被験者6例の内，心血管及び脳血管事象に関連した有害事象は，プラセボ+52週群で1例，MRA-SC Q2W 群で1例，重篤な脳卒中が発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定され，回復に至った（2.5.5.3.1）。脂質検査値上昇に伴う心血管・脳血管事象は大型血管炎に対する本剤投与においても本剤の重要な潜在的リスクと考えられ，これまでどおり副作用の発現状況に注視していく必要があると考える。

(5) 悪性腫瘍

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例で悪性腫瘍は認められなかった。WA28119試験では，悪性腫瘍がプラセボ+26週群（乳癌，腎新生物），プラセボ+52週群（悪性黒色腫）及び MRA-SC QW 群（辺縁帯リンパ腫）に各1例認められた。この内，重篤な有害事象は乳癌及び悪性黒色腫であり，いずれも回復又は軽快に至った。腎新生物及び辺縁帯リンパ腫の転帰はいずれも未回復であった。また，悪性腫瘍の内，治験薬との因果関係が否定されなかったのは辺縁帯リンパ腫であった（2.5.5.2.5.4）。悪性腫瘍は大型血管炎に対する本剤投与においても本剤の重要な潜在的リスクと考えられ，これまでどおり副作用の発現状況に注視していく必要があると考える。

(6) 免疫原性

本剤投与開始後新たに抗トシリズマブ抗体が検出された被験者は MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例ではなく，WA28119試験の MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ1/95例（1.1%）及び3/46例（6.5%）であった。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（2.5.5.3.2）。

免疫原性は，大型血管炎に対する本剤投与においても本剤の重要な潜在的リスクと考えられ，これまでどおり発現状況に注視していく必要があると考える。

(7) 心障害

MRA632JP 試験の全期間の本剤全投与例で心臓障害は認められず，WA28119試験の4群で6.1～12.0%であり，群間で大きな違いは認められなかった（2.5.5.4）。国内の RA 患者に対して実施されたアクテムラ点滴静注用の長期フォローアップ調査[55)]では，心機能障害発現に本剤の長期投与による影響は示唆されていないものの，本剤投与後に心障害が認められた症例が報告されている。心障害は大型血管炎に対する本剤投与においても本剤の重要な潜在的リスクであり，これまでどおり副作用の発現状況に注視していく必要があると考える。

2.5.6.4　結論

本剤162 mg の週1回皮下投与は大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）患者において，大型血管炎症状の再発抑制を維持しつつ，高用量副腎皮質ステロイド長期投与による副作用か

ら脱却できることが期待される。本剤の安全性プロファイルはこれまでに得られている情報と同様であり，大型血管炎患者においても忍容可能と考えられる。よって，本剤のベネフィットはリスクを上回ると考えられ，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。

2.5.7　参考文献

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) 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.
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.
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.
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)
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.
7) 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.
8) Jennette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(1):10-6.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

19) 公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター／巨細胞性動脈炎. http://www.nanbyou.or.jp/entry/3929 (Accessed date:2015年12月)
20) 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)
21) 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)
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.
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
24) Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis. 1989;11(6):954-63.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
32) Schmidt J, Kermani TA, Bakani AK, Crowson CS, Matterson E L, Warrington K J. 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
39) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. Annual

Review of Pharmacology and Toxicology. 2012;52:199-219.
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.
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.
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.
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.
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.
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)
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)
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.
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.
49) Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie DM 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.
50) Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M and Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. Autoimmun Rev. 2013;12(12):1143-9.
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.
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.
53) Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. Int J Rheum Dis. 2016;19(2):116-26.
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.
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.

2.5.8　付録

表 2.5.8-1　高安動脈炎の診断基準（国内）[7)]

1.　疾患概念と特徴
大動脈とその主要分岐及び肺動脈，冠動脈に狭窄，閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患，狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害，あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。若い女性に好発する。
2.　症状
(1)　頭部虚血症状：めまい，頭痛，失神発作，片麻痺など (2)　上肢虚血症状：脈拍欠損，上肢易疲労感，指のしびれ感，冷感，上肢痛 (3)　心症状：息切れ，動悸，胸部圧迫感，狭心症状，不整脈 (4)　呼吸器症状：呼吸困難，血痰 (5)　高血圧 (6)　眼症状：一過性又は持続性の視力障害，失明 (7)　下肢症状：間欠跛行，脱力，下肢易疲労感 (8)　疼痛：頚部痛，背部痛，腰痛 (9)　全身症状：発熱，全身倦怠感，易疲労感，リンパ節腫脹（頚部） (10) 皮膚症状：結節性紅斑
3.　診断上重要な身体所見
(1)　上肢の脈拍並びに血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱，消失，著明な血圧左右差） (2)　下肢の脈拍並びに血圧異常（大腿動脈の拍動亢進あるいは減弱，血圧低下，上下肢血圧差） (3)　頚部，背部，腹部での血管雑音 (4)　心雑音（大動脈弁閉鎖不全症が主） (5)　若年者の高血圧 (6)　眼底変化（低血圧眼底，高血圧眼底，視力低下） (7)　顔面萎縮，鼻中隔穿孔（特に重症例） (8)　炎症所見：微熱，頸部痛，全身倦怠感
4.　診断上参考となる検査所見
(1)　炎症反応：赤沈亢進，CRP 促進，白血球増加，γグロブリン増加 (2)　貧血 (3)　免疫異常：免疫グロブリン増加（IgG，IgA），補体増加（C3，C4） (4)　凝固線溶系：凝固亢進（線溶異常），血小板活性化亢進 (5)　HLA：HLA-B52，B39
5.　画像診断による特徴
(1)　大動脈石灰化像：胸部単純写真，CT (2)　胸部大動脈壁肥厚：胸部単純写真，CT，MRA (3)　動脈閉塞，狭窄病変：DSA，CT，MRA 弓部大動脈分岐：限局性狭窄からびまん性狭窄まで 下行大動脈：びまん性狭窄（異型大動脈縮窄） 腹部大動脈：びまん性狭窄（異型大動脈縮窄） しばしば下行大動脈，上腹部大動脈狭窄は連続 腹部大動脈分岐：起始部狭窄 (4)　拡張病変：DSA，超音波検査，CT，MRA 上行大動脈：びまん性拡張，大動脈弁閉鎖不全の合併 腕頭動脈：びまん性拡張から限局拡張まで 下行大動脈：粗大な凹凸を示すびまん性拡張，拡張の中に狭窄を伴う念珠状拡張から限局性拡張まで

(5) 肺動脈病変：肺シンチ，DSA，CT，MRA
(6) 冠動脈病変：冠動脈造影
(7) 多発病変：DSA
6. 診断
(1) 確定診断は画像診断（DSA，CT，MRA）によって行う。
(2) 若年者で血管造影によって大動脈とその第一次分岐に閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は，炎症反応が陰性でも高安動脈炎（大動脈炎症候群）と診断する。
(3) これに炎症反応が陽性ならば，高安動脈炎（大動脈炎症候群）を第一に疑う。
(4) 上記の自覚症状，検査所見を有し，下記の鑑別疾患を否定できるもの。
7. 鑑別疾患
①動脈硬化症　②炎症性腹部大動脈瘤　③血管性ベーチェット病 ④梅毒性中膜炎　⑤側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）　⑥先天性血管異常　⑦細菌性動脈瘤