

審査報告書

平成 31 年 4 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え）を 80 mg、200 mg 又は 400 mg 含有する点滴静注用注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な成人スチル病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ○既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、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、成人スチル病
○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群
(下線部追加)

[用法及び用量] ○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。
○全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病

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

○サイトカイン放出症候群

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重30 kg以上は1回8 mg/kg、体重30 kg未満は1回12 mg/kgを点滴静注する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 31 年 3 月 26 日

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

申請品目

- [販売名] アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
[一般名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え）を 80 mg、200 mg 又は 400 mg 含有する点滴静注用注射剤

- [申請時の効能・効果] ○既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病
○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] ○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。
○全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...3

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	19
10. その他.....	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「アクテムラ点滴静注用 80 mg」、「同点滴静注用 200 mg」及び「同点滴静注用 400 mg」の有効成分であるトシリズマブ（遺伝子組換え）は、申請者と大阪大学との共同研究により創製された免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体である。本剤は、2005 年 4 月にキャスルマン病に係る効能・効果で承認され、2008 年 4 月に関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）等に係る効能・効果で承認されている。

スチル病は、発熱、皮疹等の全身症状を伴う慢性関節炎を特徴とする小児（16 歳未満）の疾患であり（Med Chir Trans 1897; 80: 47-60.9）、現在の sJIA とほぼ同義とされている。その後、スチル病に類似した症候を成人期（16 歳以上）に発症した患者が報告され（Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-33）、当該疾患は成人発症スチル病（AOSD）と呼ばれるようになった。また、sJIA と AOSD が類似していることも踏まえ、sJIA の成人期遷延例と AOSD をあわせて成人スチル病（ASD）と呼ばれる。ASD は難病指定されており（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号、告示番号 54）、本邦における患者数は 4,760 人、うち 95%は AOSD であると推定されている（難病情報センター、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/132>）。

AOSD の臨床症状や治療方針は sJIA とほぼ同様であり、主な治療として副腎皮質ステロイドによる全身療法が実施されるが、既存治療で効果不十分な AOSD の効能・効果を有する薬剤は現時点で承認されていない。本剤は AOSD の類似疾患である sJIA に係る効能・効果で既に承認されていること、AOSD に対する本薬の有効性を示唆する報告が多数なされていること（7.R.1.3 参照）から、慶應義塾大学病院を中心とした国内 8 医療機関において、AOSD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する医師主導試験が 2014 年 4 月より開始され、今般、当該試験の成績等に基づき、既存治療で効果不十分な成人発症スチル病の効能・効果を追加とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、2019 年 3 月現在、本剤は米国、欧州を含む 100 以上の国又は地域で承認されているが、AOSD に係る効能・効果を取得している国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は、サンドイッチ ELISA 法（定量下限：100 ng/mL）により測定された。血清中 ADA はブリッジング ELISA 法（検出感度：ウサギ抗トシリズマブイディオタイプ抗体濃度換算で 15.6 ng/mL）

により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、AOSD 患者を対象とした医師主導治験（KCCR-D002 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 AOSD 患者を対象とした医師主導治験（CTD 5.3.5.1-1 : KCCR-D002 試験〔2014 年 4 月～2017 年 7 月〕）

AOSD 患者を対象とした医師主導治験（7.1.1 参照）の二重盲検期において、AOSD 患者に本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度は表 1 のとおりであった。

表 1 AOSD 患者の本剤 8 mg/kg 静脈内投与時の血清中本薬トラフ濃度

投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時	投与 8 週時	投与 10 週時	投与 12 週時
15.4 ± 8.2 (13)	15.7 ± 19.4 (13)	29.3 ± 29.6 (11)	40.8 ± 25.6 (10)	56.0 ± 27.6 (9)	57.2 ± 28.1 (9)

μg/mL、平均値±標準偏差（例数）

測定結果が定量下限値未満（0.1 μg/mL）の場合は、定量下限値の 1/2 が補完された。

ADA の発現は本剤群 1 例及びプラセボ→本剤群 1 例に認められた。

本剤群の 1 例は初回投与 28 日後（3 回目投与時）のみ ADA 陽性であり、ADA 発現時の血清中本薬濃度は定量下限値未満であった。本剤群 1 例の有効性については、投与 4 週時に ACR 50 改善を達成しなかったものの、投与 6 週時以降は ACR 50 改善を達成した。安全性については、初回投与 42 日後（4 回目投与時）に Infusion reaction（PT：低酸素症〔非重篤〕、転帰：回復）が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。その後も本剤投与は継続されたが、同様の事象は認められなかった。

プラセボ→本剤群の 1 例は、本剤の初回投与 37 日後（3 回目投与後）に有害事象（肺炎）の発現のため投与が中止され、投与中止 185 日後に本剤投与が再開されたが、投与再開 22 日後（再開後 2 回目投与時、累積 5 回目投与時）に Infusion reaction（PT：アナフィラキシーショック〔重篤〕、転帰：回復）が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。アナフィラキシーショック発現 5 日後の中止時検査において ADA 陽性であり、血清中本薬濃度は定量下限値未満であった。有効性については、投与再開時に ACR 50 改善が達成されていた。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の AOSD 患者における薬物動態及び ADA について、以下のように説明している。

AOSD 患者を対象とした KCCR-D002 試験及び sJIA 患者を対象とした国内臨床試験（MRA316JP 試験）において、本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 のとおりであり、sJIA 患者と比較して AOSD 患者で、投与 10 週時以降の血清中本薬トラフ濃度はわずかに高い傾向が認められた。これまでの臨床試験成績から、本薬の薬物動態に影響を与える因子として、性別、年齢及び体重¹⁾が示唆されており（平成 20 年 1 月 22 日付「アクテムラ点滴静注用 80mg 他審査報告書」参照）、両試験における被験者プロファイルの違い²⁾を踏まえると、これらの内因性因子が本薬の薬物動態に影響

¹⁾ 女性、高体重男性、高年齢の被験者で血清中本薬濃度が高い傾向が認められた。

²⁾ KCCR-D002 試験及び MRA316JP 試験における被験者プロファイル：性別（男性の割合：23.1%、35.0%）、体重（56.1±9.6 kg、26.5±9.1 kg）、年齢（51.3±20.3 歳、8.0±4.3 歳）

を与えた可能性は否定できないが、両患者集団における血清中本薬トラフ濃度に顕著な差は認められなかったことから、両患者集団での血清中本薬トラフ濃度は同程度であると判断した。

表2 AOSD 患者及び sJIA 患者における血清中本薬トラフ濃度の比較

	投与 6 週時	投与 8 週時	投与 10 週時	投与 12 週時
AOSD 患者 (KCCR-D002 試験) ^{a)}	29.3 ± 29.6 (11)	40.8 ± 25.6 (10)	56.0 ± 27.6 (9)	57.2 ± 28.1 (9)
sJIA 患者 (MRA316JP 試験)	40.1 ± 15.9 (20)	41.9 ± 16.9 (20)	48.2 ± 26.2 (19)	47.6 ± 18.9 (20)

µg/mL、平均値±標準偏差 (例数)

a) 測定結果が定量下限値未満 (0.1 µg/mL) の場合は、定量下限値の 1/2 が補完された。

また、KCCR-D002 試験における ADA の発現例は 2 例のみであり (6.2.1 参照)、ADA の発現が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるとする。

機構は、申請者の AOSD 患者における本薬の薬物動態に関する説明を了承し、KCCR-D002 試験における本剤の安全性プロファイル (7.R.2 参照) を踏まえると、臨床薬理学的観点から、AOSD 患者において特段の問題は示唆されていないと考える。また、機構は、KCCR-D002 試験における ADA 発現例数は限られており、ADA の発現が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるが、ADA 発現例では血清中本薬濃度の低下及び Infusion reaction に関連する有害事象の発現が認められていることを踏まえると、既承認効能・効果で実施されている ADA 発現に対する安全対策を引き続き実施する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

相	試験名 (資料区分)	実施 地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な 評価項目
III	KCCR-D002 (評価)	国内	AOSD 患者	①13 例 ②14 例	本剤 8 mg/kg (①) 又はプラセボ (②) を 2 週間隔で点滴静脈内投与 ^{a)}	有効性 安全性

a) オープン期は全例に非盲検で本剤 8 mg/kg を 2 週間隔で投与 (医師の判断により投与間隔を 1~5 週の間で延長/短縮可)

7.1 第 III 相試験

7.1.1 AOSD 患者を対象とした医師主導治験 (CTD 5.3.5.1-1: KCCR-D002 試験 [2014 年 4 月~2017 年 7 月])

副腎皮質ステロイドを使用しても活動性を示す AOSD 患者³⁾ (目標例数 34 例 [各群 17 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

³⁾ 主な選択基準: ① 山口らの分類基準 (1992 年) (2 項目以上の大項目 [1: 39°C 以上の発熱が 1 週間以上続く、2: 関節症状が 2 週間以上続く、3: 定型的な皮疹、4: 80% 以上の好中球増加を伴う白血球増多 (10,000/mm³ 以上)] に該当し、かつ小項目 [1: 咽頭痛、2: リンパ節腫脹あるいは脾腫、3: 肝機能障害、4: リウマトイド因子陰性及び抗核抗体陰性]) の各項目を含めて 5 項目以上該当する、ただし除外項目 [1: 感染症 (特に敗血症、伝染性単核球症)、2: 悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫)、3: 膠原病 (特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)] に該当する場合を除く) に基づき AOSD と診断された、② スチル病の発症が 16 歳以上、③ 2 週間以上の副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン換算 0.5 mg/kg/日以上) 投与で効果不十分かつ治験薬投与 2 週間以上前から副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン換算 10 mg/日以上) が投与された、④ 圧痛関節数 (68 関節) 及び腫脹関節数 (66 関節) がいずれも 2 以上、かつ「発熱」、「皮疹」、「リンパ節腫脹」、「肝臓と脾臓の腫れ」、「漿膜炎」のうち 1 つ以上の症状を有する、⑤ ESR (Westergren 法) が 20 mm/h 以上又は CRP が 1.0 mg/dL 以上、をいずれも満たす AOSD 患者。

本試験は二重盲検期 (Part 1 : 投与 4 週まで、Part 2 : 投与 4 週以降 12 週まで) 及びオープン期 (Part 3 : 投与 12 週以降 52 週まで) から構成され、Part 1 終了時以降、エスケープ基準⁴⁾を満たした被験者は、投与 12 週を待たずにオープン期 (Part 3) へ移行できるとされた。二重盲検期の用法・用量は本剤 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間隔で静脈内投与することと設定され、オープン期の用法・用量は本剤 8 mg/kg を 2 週間隔⁵⁾で静脈内投与することと設定された。なお、副腎皮質ステロイドは、治験薬投与開始 2 週前から Part 1 終了時までには一定用量で併用され、以降は規定⁶⁾に基づき増減が行なわれた。

無作為化された 27 例⁷⁾ (本剤群 13 例、プラセボ群 14 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。このうち AOSD ではなく非ホジキンリンパ腫と診断されたプラセボ群の 1 例を除いた 26 例 (本剤群 13 例、プラセボ群 13 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は二重盲検期に本剤群 1 例 (被験者の転院)、オープン期に本剤群 1 例 (有害事象) 及びプラセボ→本剤群 3 例 (有害事象 1 例、原疾患悪化 1 例、医師の判断 1 例) に認められた。また、Part 1 終了時に本剤群 2 例及びプラセボ群 8 例が、Part 2 では投与 6 週時に本剤群 1 例がエスケープ基準に合致し、オープン期 (Part 3) に移行した。

有効性の主要評価項目である投与 4 週時の ACR 50 改善率は表 4 のとおりであった。

表 4 投与 4 週時の ACR 50 改善率 (FAS、NRI)

	本剤群	プラセボ群
ACR 50 改善率	61.5 (8/13)	30.8 (4/13)
[95% CI]	[31.6, 86.1]	[9.1, 61.4]
p 値 ^{a)}	0.238	—

% (例数)

a) Fisher の直接確率検定、有意水準 (両側) 5%

有害事象は、二重盲検期の本剤群 84.6% (11/13 例)、プラセボ群 57.1% (8/14 例) 及びオープン期の全例 (本剤群 [12 例]、プラセボ→本剤群 [14 例]) に認められ、主な有害事象は表 5 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、オープン期の本剤群 25.0% (3/12 例)、プラセボ→本剤群 28.6% (4/14 例) に認められ、このうち、本剤群 2 例 (AOSD、蜂巣炎/鼻膿瘍/脾臓膿瘍) 及びプラセボ→本剤群 3 例 (骨壊死、蜂巣炎、肺炎/アナフィラキシーショック) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、オープン期の本剤群 1 例 (脾臓膿瘍)、プラセボ→本剤群 1 例 (非ホジキンリンパ腫) に認められた。副作用は、二重盲検期の本剤群 61.5% (8/13 例)、プラセボ群

⁴⁾ Part 1 終了時: 「ACR 20 改善かつ発熱なし」を満たさない、Part 2: 副腎皮質ステロイドを治験薬開始時の用量まで増量しても「ACR 50 改善かつ発熱なし」を満たさない

⁵⁾ 医師の判断により 1 週間隔に短縮可能とされた。また、副腎皮質ステロイド投与量がプレドニゾン換算 5 mg/日以下を 4 週間維持した場合、投与間隔を最大で 5 週間まで延長可能とされた。

⁶⁾ 減量規定: 「ACR 50 改善かつ発熱なし」を満たした被験者は、①30 mg/日 (プレドニゾン換算、以下同様) 以上の場合は 1 週ごとに 5~10 mg/日、②15 mg/日以上 30 mg/日未満の場合は 2 週ごとに 2.5~5 mg/日、③7.5 mg/日以上 15 mg/日未満の場合は 4 週ごとに 1.5~2.5 mg/日、④7.5 mg/日未満の場合は 4 週ごとに 0.5~1.5 mg/日を減量することとされた。なお、5 mg/日以下で 4 週間維持した後は本剤の投与間隔の延長が可能とされ、副腎皮質ステロイドの減量は任意とされた。

増量規定: 「ACR 50 改善かつ発熱なし」を 2 来院以上維持できない場合又は医師が明らかな原疾患の増悪を認めたと判断した場合に可能とされ、増量の目安は 50%増とされた。なお、治験薬投与開始時の用量を超える増量及び投与経路が異なる副腎皮質ステロイドの追加使用は禁止された。

⁷⁾ 症例登録が難航したため、相談者により登録期間の延長や登録促進のための方策が実施された。しかし、変更後の登録期間であっても当初の目標例数の達成が困難な状況となったため、申請者は盲検下レビューを実施し、その結果に基づき、目標例数を 24 例に変更することとされた。

35.7% (5/14 例) 及びオープン期の本剤群 75.0% (9/12 例)、プラセボ→本剤群 78.6% (11/14 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	二重盲検期 (Part 1 及び Part 2)		オープン期 (Part 3)	
	本剤群 (13 例)	プラセボ群 (14 例)	本剤群 (12 例)	プラセボ→本剤群 (14 例)
鼻咽頭炎	3 (23.1)	0	5 (41.7)	5 (35.7)
便秘	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (8.3)	1 (7.1)
口内炎	2 (15.4)	0	1 (8.3)	0
口腔カンジダ症	2 (15.4)	0	0	1 (7.1)
腹痛	2 (15.4)	0	0	0
貧血	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (14.3)
脂質異常症	1 (7.7)	1 (7.1)	0	4 (28.6)
下痢	1 (7.7)	0	0	2 (14.3)
背部痛	1 (7.7)	0	0	2 (14.3)
薬疹	0	0	2 (16.7)	2 (14.3)
頭痛	0	0	2 (16.7)	1 (7.1)
不眠症	0	1 (7.1)	1 (8.3)	3 (21.4)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (8.3)	2 (14.3)
肝機能異常	0	0	1 (8.3)	2 (14.3)
足部白癬	0	0	0	2 (14.3)
高血圧	0	0	0	2 (14.3)
紅斑	0	0	0	2 (14.3)
白血球数減少	0	0	0	2 (14.3)
サイトメガロウイルス感染	0	2 (14.3)	0	1 (7.1)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 AOSD に対する有効性について

申請者は AOSD 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

- 有効性評価項目について

AOSD は関節症状に加えて発熱、皮疹、リンパ節腫脹等の全身症状を呈するため、関節症状と全身症状に対する評価が必要である。しかし、現時点では AOSD の疾患活動性に対する確立した評価指標は存在しないことから、KCCR-D002 試験では関節症状に対して ACR コアセットに基づく評価を実施し、主要評価項目として投与 4 週時の ACR 50 改善率を設定することとした。全身症状については、臨床データ (発熱、皮疹、リンパ節腫脹、肝臓と脾臓の腫れ、漿膜炎) と検査値データ (ESR、CRP、白血球数、ヘモグロビン、血小板数) から構成される評価項目である SFS を用いて評価することとした。また、本剤はステロイド治療抵抗性の AOSD 患者への投与が想定されることから、副腎皮質ステロイドの減量についても評価することとした。

- 関節症状に対する有効性について

KCCR-D002 試験における ACR 20、50 及び 70 改善率並びに ACR コアセットの構成要素の成績は表 6 のとおりであり、主要評価項目である投与 4 週時の ACR 50 改善率では本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差は認められなかったものの、いずれの評価項目においても本剤群の成績がプラセボ群を上回る傾向が認められ、また、その成績は本剤投与期間を通じて維持された。

表 6 関節症状に対する有効性 (KCCR-D002 試験、FAS)

		本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群	
ACR 20 改善率	投与 4 週時 (NRI)	76.9 (10/13)	38.5 (5/13)	—	
	投与 12 週時 (NRI)	61.5 (8/13)	30.8 (4/13)	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	100 (11/11)	—	100 (11/11)	
ACR 50 改善率	投与 4 週時 (NRI)	61.5 (8/13)	30.8 (4/13)	—	
	投与 12 週時 (NRI)	61.5 (8/13)	30.8 (4/13)	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	100 (11/11)	—	100 (11/11)	
ACR 70 改善率	投与 4 週時 (NRI)	38.5 (5/13)	30.8 (4/13)	—	
	投与 12 週時 (NRI)	46.2 (6/13)	30.8 (4/13)	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	72.7 (8/11)	—	72.7 (8/11)	
ACR コアセットの構成要素	腫脹関節数	ベースライン	4.2 ± 2.7 (13)	5.7 ± 3.3 (13)	—
		投与 4 週時	1.7 ± 3.1 (13)	5.8 ± 7.3 (13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	1.5 ± 3.1 (13)	6.8 ± 7.1 (13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0.5 ± 0.8 (11)	—	0.3 ± 0.6 (11)
	圧痛関節数	ベースライン	4.2 ± 3.6 (13)	5.5 ± 3.3 (13)	—
		投与 4 週時	1.0 ± 2.3 (13)	4.2 ± 7.3 (13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	1.0 ± 2.4 (13)	4.7 ± 7.3 (13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0.5 ± 0.8 (11)	—	0.5 ± 1.0 (11)
	被験者による疼痛評価 (mm)	ベースライン	33.8 ± 30.2 (13)	37.2 ± 26.3 (13)	—
		投与 4 週時	19.6 ± 25.7 (13)	28.4 ± 31.1 (13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	20.8 ± 28.8 (13)	29.0 ± 30.6 (13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	12.2 ± 21.4 (11)	—	7.5 ± 11.9 (11)
	被験者による全般評価 (mm)	ベースライン	33.7 ± 28.8 (13)	44.5 ± 29.2 (13)	—
		投与 4 週時	19.4 ± 24.3 (13)	28.2 ± 32.5 (13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	22.1 ± 30.9 (13)	30.0 ± 31.7 (13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	10.4 ± 18.8 (11)	—	8.0 ± 12.3 (11)
	医師による全般評価 (mm)	ベースライン	38.4 ± 24.5 (13)	42.3 ± 20.1 (12)	—
		投与 4 週時	13.2 ± 15.8 (13)	26.9 ± 24.2 (12)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	9.4 ± 14.1 (13)	30.3 ± 23.2 (12)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	6.9 ± 5.7 (11)	—	3.6 ± 3.7 (11)
	HAQ-DI (健康評価質問票—障害指数) (点)	ベースライン	0.7 ± 0.9 (13)	1.0 ± 1.0 (13)	—
		投与 4 週時	0.3 ± 0.4 (13)	0.7 ± 0.8 (13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	0.4 ± 0.7 (13)	0.6 ± 0.8 (13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0.1 ± 0.2 (11)	—	0.2 ± 0.5 (11)
	CRP (mg/dL)	ベースライン	4.2 ± 4.1 (13)	4.7 ± 4.5 (13)	—
		投与 4 週時	0.7 ± 1.1 (13)	2.4 ± 3.6 (13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	0.6 ± 1.2 (13)	2.4 ± 3.0 (13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0.0 ± 0.0 (11)	—	0.0 ± 0.0 (11)

ACR 改善率: % (例数)、—: 該当なし、補完法の記載がない箇所は OC

ACR コアセット構成要素: 平均値 ± 標準偏差 (例数)、網掛け部: ベースラインからの変化量

a) 本剤投与期間は本剤群で 44~52 週、プラセボ→本剤群で 40 週であった

- 全身症状に対する有効性について

KCCR-D002 試験における関節症状以外の全身症状に対する有効性は表 7 のとおりであり、二重盲検期において本剤群の成績がプラセボ群を上回る傾向が認められ、また、その成績は本剤投与期間を通じて維持された。

表7 全身症状に対する有効性 (KCCR-D002 試験、FAS)

		本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群	
SFS が臨床データ 1 点を含めた 2 点以上低下した被験者の割合	投与 4 週時 (NRI)	92.3 (12/13)	61.5 (8/13)	—	
	投与 12 週時 (NRI)	61.5 (8/13)	30.8 (4/13)	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	90.9 (10/11)	—	81.8 (9/11)	
SFS (点)	ベースライン	4.6 ± 1.7 (13)	5.1 ± 1.4 (13)	—	
	投与 4 週時	0.5 ± 0.5 (13)	2.4 ± 1.9 (13)	—	
	投与 4 週時	-4.1 ± 1.7	-2.7 ± 2.2	—	
	投与 12 週時 (LOCF)	0.7 ± 0.6 (13)	2.5 ± 1.8 (13)	—	
	投与 12 週時 (LOCF)	-3.9 ± 1.5	-2.5 ± 2.4	—	
オープン期終了時 ^{a)}	0.6 ± 0.8 (11)	—	0.5 ± 0.9 (11)		
	オープン期終了時 ^{a)}	-4.0 ± 1.7	—	-4.4 ± 1.5	
臨床データ	発熱があった 被験者の割合	ベースライン	46.2 (6/13)	46.2 (6/13)	—
		投与 4 週時	0 (0/13)	7.7 (1/13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	0 (0/13)	15.4 (2/13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0 (0/11)	—	9.1 (1/11)
	皮疹があった 被験者の割合	ベースライン	61.5 (8/13)	53.9 (7/13)	—
		投与 4 週時	15.4 (2/13)	38.5 (5/13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	15.4 (2/13)	38.5 (5/13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	36.4 (4/11)	—	18.2 (2/11)
	リンパ節腫脹が あった被験者の割合	ベースライン	38.5 (5/13)	30.8 (4/13)	—
		投与 4 週時	0 (0/13)	15.4 (2/13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	0 (0/13)	15.4 (2/13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	9.1 (1/11)	—	9.1 (1/11)
	肝臓と脾臓の腫れが あった被験者の割合	ベースライン	15.4 (2/13)	38.5 (5/13)	—
		投与 4 週時	0 (0/13)	15.4 (2/13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	0 (0/13)	15.4 (2/13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0 (0/11)	—	9.1 (1/11)
	漿膜炎があった 被験者の割合	ベースライン	7.7 (1/13)	23.1 (3/13)	—
		投与 4 週時	0 (0/13)	7.7 (1/13)	—
		投与 12 週時 (LOCF)	0 (0/13)	7.7 (1/13)	—
		オープン期終了時 ^{a)}	0 (0/11)	—	0 (0/11)
SFS の構成要素	ESR (mm/h)	ベースライン	59.5 ± 28.8 (13)	63.8 ± 30.1 (13)	—
		投与 4 週時	8.6 ± 5.1 (13)	42.8 ± 30.4 (13)	—
		投与 4 週時	-50.9 ± 26.4	-21.0 ± 29.1	—
		投与 12 週時 (LOCF)	8.2 ± 7.8 (13)	45.2 ± 29.2 (13)	—
	投与 12 週時 (LOCF)	-51.4 ± 24.9	-18.6 ± 32.7	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	3.2 ± 1.5 (11)	—	3.9 ± 2.6 (11)	
	オープン期終了時 ^{a)}	-55.6 ± 27.7	—	-60.9 ± 33.6	
	白血球数 (10 ³ /μL)	ベースライン	17.6 ± 8.9 (13)	11.8 ± 5.0 (13)	—
		投与 4 週時	12.0 ± 5.1 (13)	10.6 ± 5.0 (13)	—
		投与 4 週時	-5.6 ± 6.4	-1.2 ± 3.7	—
		投与 12 週時 (LOCF)	11.4 ± 7.8 (13)	11.5 ± 5.6 (13)	—
	投与 12 週時 (LOCF)	-6.2 ± 5.7	-0.3 ± 5.2	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	7.2 ± 3.6 (11)	—	5.2 ± 2.0 (11)	
	オープン期終了時 ^{a)}	-11.9 ± 6.7	—	-6.4 ± 4.9	
	ヘモグロビン (g/dL)	ベースライン	11.4 ± 1.6 (13)	10.5 ± 1.9 (13)	—
		投与 4 週時	12.5 ± 1.8 (13)	11.3 ± 1.7 (13)	—
		投与 4 週時	1.0 ± 0.8	0.8 ± 1.0	—
		投与 12 週時 (LOCF)	12.1 ± 2.3 (13)	11.4 ± 1.8 (13)	—
	投与 12 週時 (LOCF)	0.6 ± 1.7	0.8 ± 1.4	—	
	オープン期終了時 ^{a)}	12.6 ± 2.0 (11)	—	12.9 ± 2.0 (11)	
オープン期終了時 ^{a)}	1.1 ± 1.1	—	2.0 ± 1.7		
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	306.4 ± 109.0 (13)	322.3 ± 109.0 (13)	—	
	投与 4 週時	223.5 ± 54.6 (13)	309.4 ± 129.1 (13)	—	
	投与 4 週時	-82.9 ± 101.5	-12.9 ± 83.5	—	
	投与 12 週時 (LOCF)	240.2 ± 69.2 (13)	306.9 ± 125.1 (13)	—	
投与 12 週時 (LOCF)	-66.2 ± 100.7	-15.4 ± 82.5	—		
オープン期終了時 ^{a)}	211.1 ± 62.3 (11)	—	221.7 ± 57.4 (11)		
オープン期終了時 ^{a)}	-98.2 ± 68.9	—	-106.6 ± 79.0		
検査データ	検査データ	ベースライン	306.4 ± 109.0 (13)	322.3 ± 109.0 (13)	—
		投与 4 週時	223.5 ± 54.6 (13)	309.4 ± 129.1 (13)	—
		投与 4 週時	-82.9 ± 101.5	-12.9 ± 83.5	—
		投与 12 週時 (LOCF)	240.2 ± 69.2 (13)	306.9 ± 125.1 (13)	—
投与 12 週時 (LOCF)	-66.2 ± 100.7	-15.4 ± 82.5	—		
オープン期終了時 ^{a)}	211.1 ± 62.3 (11)	—	221.7 ± 57.4 (11)		
オープン期終了時 ^{a)}	-98.2 ± 68.9	—	-106.6 ± 79.0		

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)、網掛け部：ベースラインからの変化量、—：該当なし
補完法の記載のない箇所は OC、検査データの構成要素である CRP は表 6 参照

a) 本剤投与期間は本剤群で 44~52 週、プラセボ→本剤群で 40 週であった

● 副腎皮質ステロイドの減量について

KCCR-D002 試験における副腎皮質ステロイドの減量に関する成績は表 8 のとおりであり、投与 12 週時のステロイド 20%減量達成率において本剤群の成績がプラセボ群を上回る傾向が認められ、また、オープン期終了時においても副腎皮質ステロイドの減量に対する本剤の有効性が示唆された。

表 8 副腎皮質ステロイドの減量効果 (KCCR-D002 試験、FAS)

		本剤群	プラセボ群	プラセボ→本剤群
投与 12 週時のステロイド 20%減量達成率 ^{a)}		61.5 (8/13)	23.1 (3/13)	—
オープン期終了時 ^{b)} のステロイド 5 mg/日以下達成率 ^{c)}		45.5 (5/11)	—	81.8 (9/11)
副腎皮質ステロイド投与量 (mg/日)	ベースライン	23.0 ± 16.2 (13)	32.5 ± 20.4 (13)	—
	投与 4 週時 (OC)	20.9 ± 14.7 (13) -8.2 ± 11.0	29.0 ± 17.4 (13) -7.6 ± 10.2	—
	投与 12 週時 (LOCF)	10.6 ± 5.2 (13) -41.4 ± 27.9	20.6 ± 15.3 (13) -25.8 ± 32.3	—
	オープン期終了時 ^{b)} (OC)	6.4 ± 5.1 (11) -69.8 ± 27.8	—	3.3 ± 2.4 (11) -86.3 ± 9.6

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)、網掛け部：ベースラインからの変化率 (%)、—：該当なし

a) ACR 50 改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースライン時から 20%以上減量できた被験者の割合 (NRI)

b) 本剤投与期間は本剤群で 44~52 週、プラセボ→本剤群で 40 週であった

c) ACR 50 改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が 5 mg/日以下の被験者の割合 (OC)

以上より、KCCR-D002 試験成績から、本剤群において AOSD の関節症状及び全身症状に対する改善傾向が認められ、副腎皮質ステロイドの減量に対する有効性も期待されること、類似疾患である sJIA の成人期まで遷延した患者における検討 (7.R.1.2 参照) 及び公表文献における報告 (7.R.1.3 参照) も踏まえると、本剤の AOSD に対する一定の有効性は認められたと考える。

また、KCCR-D002 試験の主要評価項目について、本剤群とプラセボ群との対比較で統計学的な有意差が認められなかった要因に関しては、以下のように考える。

sJIA 患者を対象とした本剤の臨床試験成績を参考に KCCR-D002 試験の本剤群及びプラセボ群における投与 4 週時の ACR 50 改善率を 65%及び 15%と推定したが、実際の試験成績は本剤群 61.5%、プラセボ群 30.8%であり、プラセボ群の反応率が推定値より高かったことが要因と考えた。プラセボ群の反応率が推定値より高かった理由としては本剤群とプラセボ群における被験者背景のうち、ベースライン時の副腎皮質ステロイド投与量 (平均値±標準偏差、本剤群：23.0±16.2 mg/日、プラセボ群：32.5±20.4 mg/日) 及び罹病期間 [中央値 (最小値、最大値)、本剤群：0.5 (0.1、23.8) 年、プラセボ群：0.1 (0.0、10.8) 年] による影響が大きいと考えた。これらの因子で調整した投与 4 週時の ACR 50 改善率は表 9 のとおりであり、調整後の投与 4 週時の ACR 50 改善率の群間差は調整前よりも大きかった。罹病期間が極端に短い症例では副腎皮質ステロイドの投与量も多く、併用薬である副腎皮質ステロイドに反応する被験者が一定数存在すると考えられることから、罹病期間が短く、ベースライン時の副腎皮質ステロイドの投与量が多い被験者が、本剤群と比較してプラセボ群に多く組み入れられたことにより、プラセボ群の反応率が高くなった可能性が示唆される。

表9 調整済み投与4週時のACR 50改善率 (Logistic 回帰)

Logistic 回帰による調整	調整なし	副腎皮質ステロイド量 (mg) (連続量) による調整結果	罹病期間 (カ月) (連続量) による調整結果
本剤群 (%)	61.5	65.2	64.8
プラセボ群 (%)	30.8	26.9	25.6
プラセボ群との差 (%)	30.8	38.3	39.2
[95%CI]	[-6.8, 58.3]	[-3.8, 65.2]	[-2.1, 66.1]

各投与群の値は最小二乗平均の推定値に基づき算出された。

7.R.1.2 成人期まで遷延したsJIA患者に対する有効性について

申請者は、既承認であるsJIAのうち、発症年齢も含めてAOSDと類似している成人期まで遷延したsJIA患者に対する本剤の有効性について過去に実施された臨床試験及び特定使用成績調査の成績から以下のように説明している。

sJIA患者を対象とした臨床試験のうち、成人期遷延例に対する評価が可能と考えられる国内第Ⅲ相試験 (MRA324JP 試験⁸⁾) 及び海外第Ⅲ相試験 (WA18221 試験⁹⁾) から、試験開始時における年齢区分別の本剤の有効性評価項目を確認したところ、その成績は表10のとおりであった。

表10 sJIA患者を対象とした国内外臨床試験における試験開始時の年齢区分別有効性

評価時期		ベースライン時		投与12週時		投与52週時 ^{a)}	
試験開始時の年齢		16歳未満	16歳以上	16歳未満	16歳以上	16歳未満	16歳以上
国内第Ⅲ相試験 (MRA324JP 試験)							
関節 症 状	JIA ACR 30 改善率 (OC)	—	—	60.5 (26/43)	50.0 (5/10)	78.4 (29/37)	55.6 (5/9)
	JIA ACR 50 改善率 (OC)	—	—	58.1 (25/43)	40.0 (4/10)	73.0 (27/37)	33.3 (3/9)
	JIA ACR 70 改善率 (OC)	—	—	34.9 (15/43)	40.0 (4/10)	54.1 (20/37)	33.3 (3/9)
ステロイド投与量 (mg/kg/日)		0.79 ± 0.48 (64)	0.40 ± 0.28 (17)	0.44 ± 0.23 (57)	0.19 ± 0.14 (17)	0.22 ± 0.17 (35)	0.13 ± 0.10 (13)
海外Ⅲ相試験 (WA18221 試験、本剤 8 mg/kg 群の成績)							
JIA ACR 30 改善かつ発熱が認められない被験者の割合 ^{b)}		—	—	76.9 (20/26)	72.7 (8/11)	69.2 (18/26)	81.8 (9/11)
関節 症 状	JIA ACR 30 改善率 ^{b)}	—	—	84.6 (22/26)	81.8 (9/11)	84.6 (22/26)	90.9 (10/11)
	JIA ACR 50 改善率 ^{b)}	—	—	76.9 (20/26)	81.8 (9/11)	84.6 (22/26)	81.8 (9/11)
	JIA ACR 70 改善率 ^{b)}	—	—	73.1 (19/26)	54.5 (6/11)	73.1 (19/26)	63.6 (7/11)
全身 症 状	発熱があった被験者 ^{c)} の割合	46.2 (12/26)	27.3 (3/11)	15.4 (4/26)	18.2 (2/11)	17.4 (4/23)	18.2 (2/11)
	皮疹があった被験者 ^{c)} の割合	30.8 (8/26)	9.1 (1/11)	15.4 (4/26)	18.2 (2/11)	30.4 (7/23)	27.3 (3/11)
ステロイド投与量 (mg/kg/日)		0.22 ± 0.16 (26)	0.18 ± 0.13 (11)	0.16 ± 0.11 (25)	0.16 ± 0.12 (11)	0.03 ± 0.05 (22)	0.08 ± 0.06 (10)

改善率及び割合：% (例数)、ステロイド投与量：平均値±標準偏差 (例数)、—：該当なし

a) 国内第Ⅲ相試験は投与48週時

b) JIA ACR コアセットの各項目の欠測はLOCF補完された。また、投与12週時は中止例、エスケープ例及び判定算出不能例が、投与52週時は中止例がノンレスポナードとされた。

c) 各評価時期の14日前から評価日までに症状があった又はデータが不十分で評価できなかった被験者

⁸⁾ 副腎皮質ステロイドで効果不十分なsJIA患者を対象とした非盲検非対照試験。用法・用量は本剤8 mg/kgを2週間隔で静脈内投与することとされた。

⁹⁾ 副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性抗炎症薬で効果不十分なsJIA患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は本剤8 mg/kg (体重30 kg以上) 若しくは12 mg/kg (体重30 kg未満) 又はプラセボを2週間隔で静脈内投与することとされた。主要評価項目である投与12週時のJIA ACR 30改善かつ発熱が認められない被験者の割合は、本剤群85.3% (64/75例)、プラセボ群24.3% (9/37例)であり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた (p<0.0001)。

また、sJIA 患者を対象とした本剤の特定使用成績調査（2008 年 4 月～2014 年 2 月実施）における 52 週時の全般改善度に基づく奏効率は 96.4%（217/225 例）であり、調査開始時における年齢が 16 歳未満及び 16 歳以上でそれぞれ 96.3%（182/189 例）及び 97.2%（35/36 例）であった。全身症状に関する有効性評価項目及び副腎皮質ステロイド平均投与量の調査開始時年齢区分別の成績は図 1 のとおりであった。

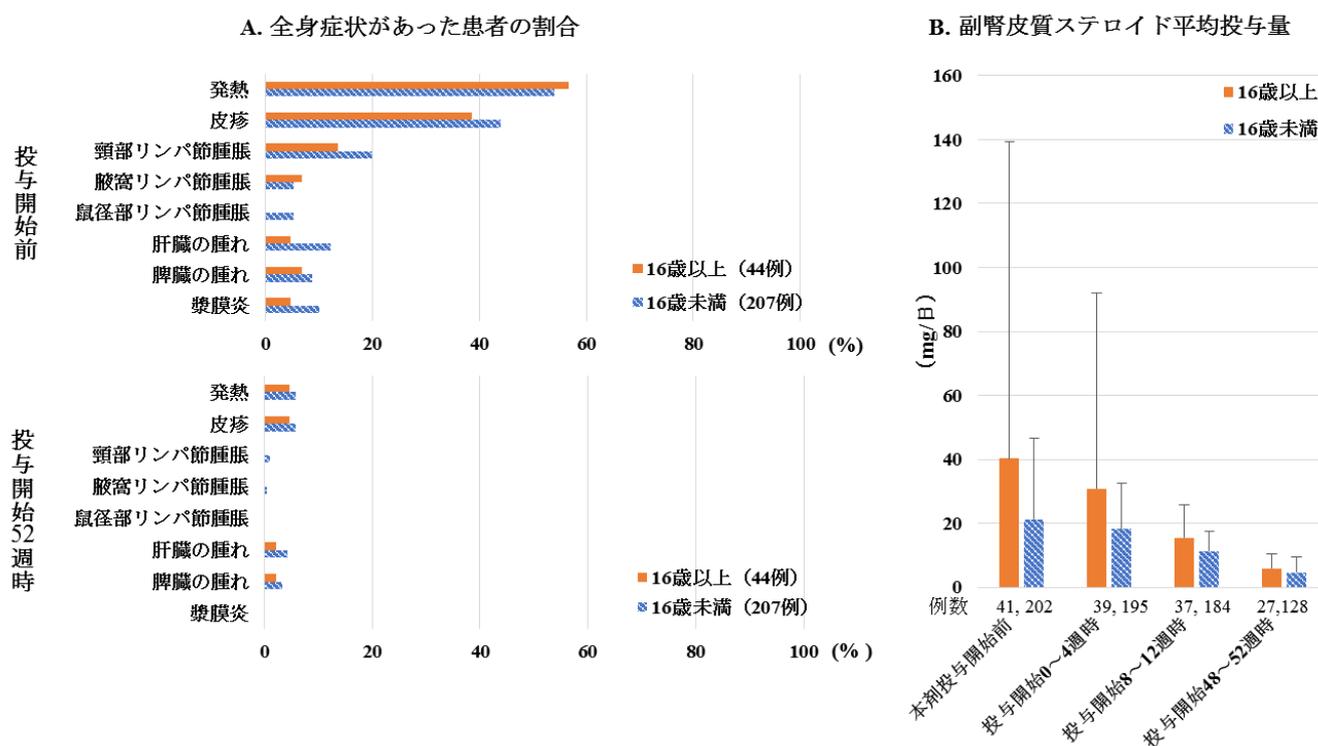


図 1 sJIA 患者を対象とした特定使用成績調査における調査開始時年齢区分別の有効性

以上より、成人期遷延例も含む sJIA 患者を対象とした本剤の臨床試験及び特定使用成績調査の成績から、投与開始時の年齢によらず本剤の sJIA に対する有効性は同程度であった。

7.R.1.3 公表文献における報告

申請者は、AOSD に対する本剤の文献情報について、以下のように説明している。

AOSD の治療に関する総説（Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 849-66、Ther Clin Risk Manag 2018; 14: 167-71）では、既存治療で効果不十分な AOSD 患者に対して抗 IL-1 製剤や抗腫瘍壊死因子製剤に加えて、抗 IL-6 製剤が主要な治療法となる旨が記載されている。

また、PubMed、JSTPlus、JMEDPlus 及び医学中央雑誌を用いて以下の条件で検索を実施し（2017 年 12 月 21 日時点）、AOSD 患者に対する本剤の使用成績について調査を行った。

検索条件：

① Pubmed で用いた検索式（2008 年以降）；

tocilizumab [Supplementary Concept] AND (((("adult"[All Fields] AND ("still's"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) OR ("still's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]))

② JSTPlus 及び JMEDPlus で用いた検索式；

成人スチル病 AND トシリズマブ

③医学中央雑誌で用いた検索式（2008 年以降）；

Tocilizumab/TH AND (Still 病－成人/TH OR 成人発症スティル病/AL) AND (DT=2008:2017) 及び
Tocilizumab/TH AND (成人スチル病/AL OR 成人スティル病/AL OR スチル病/AL OR スティル病
/AL)

上記の検索条件で該当した公表文献を精査した結果、国内症例として 114 報のべ 163 例、海外症例として 25 報のべ 121 例の AOSD 又は ASD 患者に対する本剤の使用経験が確認された。このうち本剤投与の反応性について記載されている文献において、臨床症状又は臨床検査値の改善、副腎皮質ステロイドの減量等の有効性が報告された症例は、国内症例の 95.6%（152/159 例）、海外症例の 79.7%（94/118 例）であった。

機構は、本剤の AOSD 又は ASD に関する有効性に関して、7.R.1.1～3 における検討を踏まえ、以下のように考える。

現時点で、AOSD に関する確立された評価方法は存在せず、AOSD の主症状の 1 つである関節症状の評価を主要評価項目に、その他の臨床症状を副次評価項目と設定し、総合的に本剤の有効性を評価する計画とせざるを得なかった。その上で、事後解析結果であるため評価に限界があるものの、KCCR-D002 試験では主要評価項目において統計学的な有意差を示すことができなかったことに関して、投与群間における罹病期間やベースライン時の副腎皮質ステロイド量等の背景因子の不均衡が結果に影響を及ぼした可能性があるとの申請者の説明について、一定の理解は可能である。これら及び以下の点を踏まえると、KCCR-D002 試験では本剤のプラセボに対する優越性は検証されていないものの、AOSD 患者に対する本剤の有効性は示唆されており、副腎皮質ステロイドによる治療で効果不十分な ASD に対する本剤の有効性は一定程度期待できると判断した。

なお、KCCR-D002 試験において盲検下レビューの結果に基づき事前に規定していない目標例数の変更を実施した点に関して、登録期間延長等の方策を実施したが、目標例数の集積が困難であった状況を踏まえると、本試験結果の信憑性を低下させる可能性があり適切ではなかったが、やむを得なかったものと考ええる。

<KCCR-D002 試験について>

- 主要評価項目である ACR 50 改善率に加え、副次評価項目も含めた関節症状に対する有効性評価項目の成績について、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、関節症状に対する改善効果が示唆されている
- SFS を構成する臨床症状及び臨床検査値のいずれについてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められ、全身症状に対する改善効果が示唆されている
- 副腎皮質ステロイドの減量効果について、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められている
- 上記の関節・全身症状の改善傾向及び副腎皮質ステロイド減量効果は、本剤長期投与後にも維持されている

<その他の点について>

- 類似疾患である sJIA を対象とした本剤の臨床試験及び特定使用成績調査から、成人期まで遷延した sJIA 患者においても有効性が確認されている
- 複数の国内外の公表文献から本剤が AOSD 又は ASD 患者に対して有効性を認めたとの報告がある

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2. 安全性について

申請者は、AOSD 患者を対象とした医師主導治験（KCCR-D002 試験）成績、sJIA 患者を対象とした海外試験（WA18221 試験）成績及び国内 4 試験¹⁰⁾を併合した安全性成績、RA 患者を対象とした国内 11 試験¹¹⁾を併合した安全性成績、sJIA 患者を対象とした特定使用成績調査の成績等に基づき、AOSD 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

AOSD 患者を対象とした医師主導治験並びに sJIA 患者及び RA 患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 11 のとおりであり、いずれの事象についても、AOSD、sJIA 及び RA 患者を対象とした試験において発現頻度は同程度であったことから、各疾患での本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されなかった。

¹⁰⁾ MRA011JP、MRA316JP、MRA317JP 及び MRA324JP 試験

¹¹⁾ MRA002JP、MRA003JP、MRA009JP、MRA010JP、MRA012JP、MRA213JP、MRA214JP、MRA215JP、MRA220JP、MRA221JP 及び MRA222JP 試験

表 11 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	AOSD 患者			sJIA 患者				RA 患者	
	KCCR-D002 試験（国内試験）			WA18221 試験（海外試験）				国内 sJIA 4 試験併合	国内 RA 11 試験併合
	二重盲検期 （12 週間）		全期間 （52 週間）	二重盲検期 （12 週間）		全期間 （104 週）	本剤投与例 （128 例）		
	本剤群 （13 例）	プラセボ群 （14 例）	本剤投与例 （27 例）	本剤群 （75 例）	プラセボ群 （37 例）	本剤投与例 （112 例）			
総曝露期間（人・年）	2.54	2.05	21.26	17.19	5.33	202.03	233.91	1891.30	
全有害事象	11 (84.6) 433.1	8 (57.1) 390.2	27 (100) 127.0	66 (88.0) 383.9	23 (62.2) 431.5	111 (99.1) 54.9	120 (93.8) 51.3	595 (99.0) 31.5	
重篤な有害事象	0	0	7 (25.9) 32.9	3 (4.0) 17.5	0	35 (31.3) 17.3	46 (35.9) 19.7	235 (39.1) 12.4	
中止に至った有害事象	0	0	2 (7.4) 9.4	1 (1.3) 5.8	0	6 (5.4) 3.0	10 (7.8) 4.3	99 (16.5) 5.2	
副作用	8 (61.5) 315.0	5 (35.7) 243.9	23 (85.2) 108.2	25 (33.3) 145.4	6 (16.2) 112.6	84 (75.0) 41.6	115 (89.8) 49.2	585 (97.3) 30.9	
死亡	0	0	0	0	0	3 (2.7) 1.5	2 (1.6) 0.9	0	
アナフィラキシー ^{a)}	0	0	1 (3.7) 4.7	0	0	0	2 (1.6) 0.9	1 (0.2) 0.1	
Infusion reaction ^{b)}	3 (23.1) 118.1	1 (7.1) 48.8	5 (18.5) 23.5	3 (4.0) 17.5	0	10 (8.9) 4.9	22 (17.2) 9.4	89 (14.8) 4.7	
感染症 ^{c)}	4 (30.8) 157.5	3 (21.4) 146.3	19 (70.4) 89.4	34 (45.3) 197.8	11 (29.7) 206.4	102 (91.1) 50.5	103 (80.5) 44.0	595 (99.0) 31.5	
重篤な感染症	0	0	3 (11.1) 14.1	2 (2.7) 11.6	0	20 (17.9) 9.9	21 (16.4) 9.0	89 (14.8) 4.7	
間質性肺疾患 ^{d)}	0	0	0	0	0	0	1 (0.8) 0.4	10 (1.7) 0.5	
消化管穿孔及び関連疾患 ^{e)}	0	0	0	0	0	0	2 (1.6) 0.9	5 (0.8) 0.3	
出血 ^{f)}	0	0	2 (7.4) 9.4	4 (5.3) 23.3	1 (2.7) 18.8	34 (30.4) 16.8	27 (21.1) 11.5	160 (26.6) 8.5	
好中球数減少 ^{g)}	0	0	1 (3.7) 4.7	6 (8.0) 34.9	0	28 (25.0) 13.9	17 (13.3) 7.3	32 (5.3) 1.7	
血小板数減少 ^{h)}	0	0	0	0	0	2 (1.8) 1.0	0	6 (1.0) 0.3	
心筋梗塞／急性冠症候群 ⁱ⁾	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3) 0.1	
悪性腫瘍 ^{j)}	0	0	1 (3.7) 4.7	0	0	0	0	17 (2.8) 0.9	
肝関連事象 ^{k)}	0	0	0	0	0	0	0	34 (5.7) 1.8	
脳血管障害 ^{l)}	0	0	0	0	0	0	0	16 (2.7) 0.8	
脱髄疾患 ^{m)}	0	0	0	0	0	0	0	0	
免疫原性 ⁿ⁾	1 (7.7) 39.4	0	2 (7.4) 9.4	1 (1.3) 5.8	0	1 (0.9) 0.5	11 (8.6) 4.7	15 (2.5) 0.8	
MAS ^{o)}	0	0	0	0	0	3 (2.7) 1.5	2 (1.6) 0.9	1 (0.2) 0.1	
脂質異常症 ^{p)}	2 (15.4) 78.7	1 (7.1) 48.8	7 (25.9) 32.9	0	0	0	18 (14.1) 7.7	334 (55.6) 17.7	

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

- a) アナフィラキシー反応（SMQ、狭義）に基づく事象のうち、本剤投与後 24 時間以内に発現した事象
- b) 本剤投与後 24 時間以内に発現したアレルギー関連事象、c) 感染症および寄生虫（SOC）に基づく事象
- d) 間質性肺疾患（SMQ、広義）に基づく事象、e) 消化管の穿孔（SMQ、狭義）に基づく事象
- f) 出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ、広義）に基づく事象、g) CTCAE グレード 3 以上、h) CTCAE グレード 2 以上
- i) 心筋梗塞（SMQ、狭義）に基づく事象、
- j) 悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ、狭義）に基づく事象、
- k) 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ、広義）又は非感染性肝炎（SMQ、広義）に基づく事象
- l) 出血性中枢神経系血管障害（SMQ、狭義）又は虚血性中枢神経系血管障害（SMQ、狭義）に基づく事象
- m) 脱髄（SMQ、狭義）に基づく事象
- n) ADA 陽性の患者数（sJIA [海外] 及び AOSD を対象とした試験）又は IgE 型 ADA 陽性の患者数（sJIA [国内] 及び RA を対象とした試験）
- o) 食食細胞性組織球症（PT）に基づく事象、p) 脂質異常症（SMQ、広義）に基づく事象

また、sJIA 患者を対象とした特定使用成績調査における本剤の安全性の概要は表 12 のとおりであり、副作用の発現は調査開始時の年齢によらず同様の傾向であった。

表 12 sJIA 患者を対象とした本剤の特定使用成績調査における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (417 例)	調査開始時年齢 16 歳以上 (85 例)	調査開始時年齢 16 歳未満 (332 例)
副作用	61.2 (255)	51.8 (44)	63.6 (211)
重篤な副作用	23.7 (99)	17.7 (15)	25.3 (84)
主な副作用			
上気道の炎症	14.9 (62)	10.6 (9)	16.0 (53)
インフルエンザ	6.5 (27)	3.5 (3)	7.2 (24)
肝機能異常	6.2 (26)	3.5 (3)	6.9 (23)
胃腸炎	6.0 (25)	1.2 (1)	7.2 (24)
気管支炎	5.5 (23)	7.1 (6)	5.1 (17)
食食細胞性組織球症	5.5 (23)	4.7 (4)	5.7 (19)
咽頭炎	4.8 (20)	5.9 (5)	4.5 (15)

% (例数)

患者背景、本剤の用量、併用薬等が試験間で異なるため、比較には限界があるものの、AOSD 患者における安全性プロファイルは、既承認疾患における臨床試験及び特定使用成績調査において確認されたものと明らかに異なる傾向は示唆されておらず、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、既承認の効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、AOSD 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

AOSD 患者における本剤の安全性について、sJIA の成人期遷延例を含め、既承認疾患における有害事象の発現状況と比較して新たな懸念は示唆されていない。また、本剤投与により重篤な感染症等が発現する可能性があること、AOSD は sJIA と同様に致死的な経過をたどる可能性のある MAS を合併する疾患であること等から、AOSD 患者においても既承認の sJIA 等と同様の安全対策を実施することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

AOSD は基本的には生命予後が良好な疾患であるが、半数の患者は寛解と再燃を繰り返し、一部の患者は生命予後に影響を及ぼす合併症を併発することから、治療においては症状の再燃を防ぎ、疾患活動性を継続的にコントロールすることが目標とされている。AOSD に対しては副腎皮質ステロイドが標準治療薬として位置付けられているが、副腎皮質ステロイドの長期投与は安全性上の懸念があることから、疾患活動性を評価しながら副腎皮質ステロイド投与量の漸減が行われている。

副腎皮質ステロイドを使用しても活動性を示す AOSD 患者を対象とした KCCR-D002 試験の成績から、本剤投与により臨床症状の改善及び副腎皮質ステロイドの減量が示唆され、安全性上の問題点も見いだされなかったことから、本剤は既存治療で効果不十分な AOSD 患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 における検討、並びに指定難病等の表記を踏まえ、本剤を既存治療で効果不十分な ASD 患者に対する治療選択肢として位置付け、効能・効果は「既存治療で効果不十分な成人スチル病」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

KCCR-D002 試験における本剤の用法・用量は既承認である sJIA と同様の用法・用量が設定され、二重盲検期では本剤 8 mg/kg が 2 週間隔で静脈内投与され、本剤の AOSD に対する有効性が示唆され (7.R.1 参照)、AOSD 患者に対する本剤の新たな安全性上の懸念は認められていない (7.R.2 参照)。また、オープン期に、医師の判断により 1 週間隔への短縮が可能とされており、投与間隔が短縮された 6 例の有効性及び安全性は表 13 のとおりであった。投与期間短縮により関節症状、全身症状又は CRP の改善傾向が示唆されている。また、短縮期間中に特定の有害事象が高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 13 投与間隔短縮前後の本剤の有効性及び安全性

	投与回数 ^{a)}	評価時点 ^{b)}	ACR 50 改善	SFS (点)	CRP (mg/dL)	有害事象 ^{c)}
3歳・■性	3	前	非達成	2	0.1	なし
		後	達成	1	0	
6歳・■性	4	前	非達成	2	1.33	不眠症、耐糖能異常、肝機能障害
		後	達成	0	0.01	
3歳・■性	4	前	非達成	4	6.31	なし
		後	達成	1	0.01	
8歳・■性	8	前	非達成	2	0.97	穿刺部痛、発熱
		後	非達成	1	0.06	
4歳・■性	25	前	達成	1	3.81	便秘、化膿性乳腺炎、感冒、角膜炎、筋肉痛、耳鳴り、臀部ざ瘡、右足表皮剥離、発疹
		後	達成	1	1.13	
4歳・■性	33	前	達成	4	7.35	感冒、毛嚢炎、右拇趾陥入爪
		後	達成	1	0.01	

a) 短縮期間における投与回数

b) 前：初回の短縮投与日以前で最も近い時点、後：初回の短縮投与日の 28 日以降で最も近い時点

c) 初回の短縮投与日以降、最後の短縮投与日から 28 日後までに発現した有害事象

以上より、ASD に対する本剤の用法・用量を、申請のとおり「通常、トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。」と設定することは可能である。また、既承認の sJIA と同様に、投与間隔の短縮に関して、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で、症状の改善が不十分、かつ CRP を指標として IL-6 作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限る旨を、注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用薬の減量に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な成人スチル病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既存治療で効果不十分な成人スチル病に対し、新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR 20、50 又は 70 改善	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数がベースラインから 20%、50% 又は 70% 以上減少し、かつ、①被験者による VAS を用いた疼痛評価、②被験者による VAS を用いた全般評価、③医師による VAS を用いた全般評価、④被験者による HAQ-DI（健康評価質問票－障害指数）を用いた日常生活動作の評価、⑤CRP のうち 3 項目以上がベースラインから 20%、50% 又は 70% 以上改善
ACR 20、50 又は 70 改善率	ACR 20、50 又は 70 改善を達成した被験者の割合
JIA ACR 30、50 又は 70 改善	以下の 6 項目中 3 項目で 30% 以上の改善が認められかつ、30% 以上の悪化が 1 項目以下である場合 30% 改善と定義。50% 及び 70% 改善も同様に定義された。1. 医師による全般評価（VAS）、2. 両親/法的保護者又は患者による全般評価（VAS）、3. 機能評価（日本語版 childhood health assessment questionnaire）、4. 活動性関節数、5. 可動域制限のある関節数、6. ESR。
JIA ACR 30、50 又は 70 改善率	JIA ACR 30、50 又は 70 改善を達成した被験者の割合
SFS	<p>1) ベースライン時の判定（計 10 点）</p> <p>①臨床データ：以下の項目の該当なし 0 点、あり 1 点 a) 発熱、b) 皮疹、c) リンパ節腫脹、d) 肝臓と脾臓の腫れ、e) 漿膜炎</p> <p>②検査データ：以下の項目の該当なし 0 点、あり 1 点 a) ESR 20 mm/h 以上、b) CRP 1.0 mg/dL 以上、c) 白血球数 12,000/μL 以上、 d) ヘモグロビン 11 g/dL 以下、e) 血小板数 40 万/μL 以上</p> <p>2) 各評価時点での判定（計 10 点）</p> <p>①臨床データ：以下の項目の該当なし 0 点、あり 1 点 a) 発熱、b) 皮疹、c) リンパ節腫脹、d) 肝臓と脾臓の腫れ、e) 漿膜炎</p> <p>②検査データ：以下の条件により判定 a) ESR：20 mm/h 未満又はベースラインと比較し 30% 以上減少；0 点、ベースライン時より増加又は 30% 未満の減少；1 点 b) CRP：1.0 mg/dL 未満又はベースラインと比較し 30% 以上減少；0 点、ベースライン時より増加又は 30% 未満の減少；1 点 c) 白血球数：12,000/μL 未満又はベースラインと比較し 20% 以上減少；0 点、ベースライン時より増加又は 20% 未満の減少；1 点 d) ヘモグロビン：11 g/dL 超又はベースラインと比較し 20% 以上増加；0 点、ベースライン時より減少又は 20% 未満の増加；1 点 e) 血小板数：40 万/μL 未満又はベースラインと比較し 20% 以上減少；0 点、ベースライン時より増加又は 20% 未満の減少；1 点</p>

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 4 月 10 日

申請品目

[販 売 名] アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 24 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- KCCR-D002 試験の主要評価項目とされた投与 4 週時の ACR 50 改善率について、プラセボ群を約 30% 上回る改善率が本剤群で認められたことを踏まえると、有意差が認められなかった主な原因は、検出力が不足していたことと考えられる。しかしながら、ガイドラインにおいて本剤が治療選択肢とされている状況下で、希少な AOSD を対象に実施された医師主導試験であったことを勘案すると、組入れ例数が 26 例となったことは致し方ないと考えられる。
- AOSD と既承認効能・効果との安全性の比較（表 11）について、AOSD 患者における有害事象や副作用の発現率が 2 倍程度異なる値となっている点に関して、曝露期間による発現率への影響についても確認すべきと考えられる。

申請者は、AOSD 患者の例数は限られており、外部比較であることから厳密な比較は困難であるものの、国内試験において本剤が 52 週間投与された臨床試験における AOSD、sJIA 及び RA 患者の安全性概要は表 14 のとおりであり、日本人での AOSD と既承認効能・効果における本剤の安全性プロファイルに特筆すべき傾向は認められなかった旨、説明した。

表 14 国内試験における AOSD と既承認効能・効果における安全性の概要の比較 (52 週間)

	AOSD 患者	sJIA 患者	RA 患者
	KCCR-D002 試験	国内 sJIA4 試験併合	MRA012JP 試験
	本剤投与例 (27 例)	本剤投与例 (128 例)	本剤群 (157 例)
総曝露期間 (人・年)	21.26	98.35	144.47
全有害事象	27 (100) 127.0	119 (93.0) 121.0	150 (95.5) 103.8
重篤な有害事象	7 (25.9) 32.9	31 (24.2) 31.5	29 (18.5) 20.1
中止に至った 有害事象	2 (7.4) 9.4	10 (7.8) 10.2	17 (10.8) 11.8
副作用	23 (85.2) 108.2	114 (89.1) 115.9	139 (88.5) 96.2

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

機構は、申請者の説明は理解でき、審査報告 (1) に記載したとおり、既承認効能・効果における有害事象の発現状況と比較し、AOSD において新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

○既存治療で効果不十分な下記疾患

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

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

○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

(申請時より取消線部削除、破線部は本審査中に別申請により追加された効能・効果)

[用法及び用量]

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

○全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、キャッスルマン病

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

○サイトカイン放出症候群

通常、トシリズマブ (遺伝子組換え) として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

(申請時より取消線部削除、破線部は本審査中に別申請により追加された用法・用量)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
ASD	Adult Still's disease	成人スチル病
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C反応性たん白質
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
OC	Observed case	観察例
PT	Preferred term	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SFS	Systemic feature score	—
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
VAS	Visual analog scale	評点尺度法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
本薬	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）