

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものに チェック する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	トシリズマブ
	販売名	アクテムラ皮下注 162mg シリンジ アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター
	会社名	中外製薬
	国内関連学会	日本小児リウマチ学会 (選定理由) 若年性特発性関節炎を扱っているため
	未承認薬・適応外 薬の分類 (必ずいずれか をチェックす る。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・ 効果について記 載する。)	・多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
	用法・用量 (要望する用法・ 用量について記 載する。)	体重 : $\geq 30\text{kg}$ : 1回 162mg を 2 週間間隔で皮下注する。 体重 : $< 30\text{kg}$ : 1回 162mg を 3 週間間隔で皮下注する。 2 歳以上に限る。
	備 考	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>関節型若年性特発性関節炎 約 2,400 人  「難病情報センター（<a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/3946">http://www.nanbyou.or.jp/entry/3946</a>）；一般利用者向け（<a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947">http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947</a>）、医療従事者向け」の記載から以下を抜粋した。  【若年性特発性関節炎（JIA）は子どもさん 1 万人あたり 1 人にみられる事がわかっています。成人期になっても約 6 割の患者さんは通院・治療が必要な状態であり、全体としておよそ 8,000 人程度の患者さんがいらっしゃると思われれます。「全身型」は、わが国では JIA 全体の約 30～40%を占め、最も多い病型です。ついて「少関節炎型」が約 20～30%、「リウマトイド因子陰性多関節炎型」が約 15～20%、「リウマトイド因子陽性多関節炎型」が約 10～15%と報告されています。】  下線部の患者が本申請薬の適応対象と考え上記を算出した。  若年性特発性関節炎患者 8,000 人×多関節炎型の割合 30%=2,400 人</p>
<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>【効能又は効果】  既存治療で効果不十分な下記疾患  ・関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）  ・高安動脈炎、巨細胞性動脈炎  【用法及び用量】  &lt;関節リウマチ&gt;  通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。  &lt;高安動脈炎、巨細胞性動脈炎&gt;  通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 1 週間隔で皮下注射する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェック</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性  <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）  <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  （上記の基準に該当すると考えた根拠）  自己免疫疾患に属する若年性特発性関節炎は 7 病型に分類され、大きくは全身型と関節型に分類される。関節型は、関節破壊の進行により、関節拘縮や脱臼・亜脱臼など、不可逆的な関節変形をきたす結果、関節型患者の 16%は活動性関節炎が残存し、日常生活・社会活動・就労が制限されている。  これらの理由から、重篤性の区分はイ（病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）と判断した。  2. 医療上の有用性  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>

<p>する。)</p>	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>5か所以上に関節炎が及ぶ多関節炎型若年性関節炎 (Polyarthritis Juvenile Idiopathic Arthritis 以下 ; p-JIA) は、2歳と7歳に2つ好発年齢のピークを持つリウマトイド因子(RF)陰性多関節炎と学童期に好発する RF 陽性多関節炎に分けられるが、いずれの p-JIA も小児期早期から発症することが多いため、長期に渡る治療によって不可逆的な関節障害を予防する必要がある。</p> <p>本邦では、初期治療として非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) や短期間の副腎皮質ステロイド薬の併用、第2段階でメトトレキサート (MTX) 経口療法を中核とする併用療法が一般的に行われており、これらにより70-75%の患児に炎症抑制を導入できている。</p> <p>しかし依然として 25-30%の患児は第3段階の治療である生物学的製剤を必要とし、本邦では TNF-<math>\alpha</math>、IL-6 などの炎症性サイトカインをターゲットとしたエタネルセプト (ETN) (皮下注射製剤)、アダリムマブ (ADA) (皮下注射製剤)、トシリズマブ (TCZ) (静注製剤) や T 細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト (ABT) (皮下注射製剤) が承認されている (2021年2月時点)。</p> <p>TCZ は本邦初の抗体医薬品であり、静注用製剤 (TCZ-IV) (アクテムラ®点滴静注用 80 mg、同 200 mg、同 400 mg ; 中外製薬) が先行して開発され、既存治療抵抗性の関節リウマチや全身型 JIA (s-JIA) に対して非常に有効な薬剤であることは証明されてきた。その後、海外でトシリズマブ皮下注射製剤 (TCZ-SC) (アクテムラ®皮下注 162mg シリンジ、同 162mg オートインジェクター ; 中外製薬、要望品目) が開発され、2013年に本邦でも TCZ-SC が既存治療抵抗性の関節リウマチに対して承認され、TCZ を用いた関節リウマチ治療において利便性が飛躍的に向上した。さらに近年では、米国食品医薬局 (FDA) は、2018年に s-JIA、p-JIA に対しても TCZ-SC を承認し、JIA 患者に点滴静注製剤に加えて皮下注製剤の選択肢が増えることで、患者・家族のライフスタイルや医療従事者のニーズに合わせた治療を可能にした。</p> <p>しかしながら、本邦では p-JIA に対して TCZ-IV しか承認されていない。患者は定期的に点滴投与をする必要があるため、その度に通院や入院が必要となっている。そのため、該当する患児や保護者の中では、通学・通勤に多大な影響を及ぼし休職・退職を余儀なくされた保護者もいる。加えて、TCZ-IV の点滴加療の継続により小児、特に乳児では静注用製剤の静脈確保が困難となる例も存在する。</p> <p>今回、TCZ-SC への適応追加により p-JIA 患者の予後と、患者の QOL の向上にも多大に貢献すること見込まれるため、医療上の有用性は高い</p>
-------------	---

	と判断した（区分 ウ）。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可
備考	特になし

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州													
	[欧米等 6 か国での承認内容] 米国・欧州では適応承認があり、米国では標準的治療として推奨実施されている。													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国 英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>ACTEMRA（F.ホフマン・ラ・ロシュ社）</td> </tr> <tr> <td>独国 仏国 加国 豪州 [1]</td> <td>効能・効果</td> <td>           ①関節リウマチ（RA）            ②巨細胞性動脈炎（GCA）            ③多関節型若年性特発性関節炎（p-JIA）（<u>2歳以上に限る</u>）            ④全身型若年性特発性関節炎（<u>2歳以上に限る</u>）            ⑤サイトカイン放出症候群（CRS）            （chimeric antigen receptor(CAR) T 療法に伴うもの、<u>2歳以上に限る</u>）         </td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td>           ①静注製剤：4-8mg/kg を 4 週間毎。皮下注製剤：100kg 未満；162mg2 週間毎、反応を見て 1 週間毎に増量も可。100kg 以上；162mg1 週間毎。            ②皮下注製剤：162mg を 1 週間毎。臨床症状を見て副腎皮質ステロイド薬を漸減しながら併用。副腎皮質ステロイド薬の中止後単独使用も可。③静注製剤：<u>30kg 未満；10mg/kg を 4 週間毎。30kg 以上；8 mg/kg を 4 週間毎。皮下注製剤：30kg 未満；162 mg を 3 週間毎。30kg 以上；</u> </td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認状況			米国 英国	販売名（企業名）	ACTEMRA（F.ホフマン・ラ・ロシュ社）	独国 仏国 加国 豪州 [1]	効能・効果	①関節リウマチ（RA） ②巨細胞性動脈炎（GCA） ③多関節型若年性特発性関節炎（p-JIA）（ <u>2歳以上に限る</u> ） ④全身型若年性特発性関節炎（ <u>2歳以上に限る</u> ） ⑤サイトカイン放出症候群（CRS） （chimeric antigen receptor(CAR) T 療法に伴うもの、 <u>2歳以上に限る</u> ）		用法・用量	①静注製剤：4-8mg/kg を 4 週間毎。皮下注製剤：100kg 未満；162mg2 週間毎、反応を見て 1 週間毎に増量も可。100kg 以上；162mg1 週間毎。 ②皮下注製剤：162mg を 1 週間毎。臨床症状を見て副腎皮質ステロイド薬を漸減しながら併用。副腎皮質ステロイド薬の中止後単独使用も可。③静注製剤： <u>30kg 未満；10mg/kg を 4 週間毎。30kg 以上；8 mg/kg を 4 週間毎。皮下注製剤：30kg 未満；162 mg を 3 週間毎。30kg 以上；</u>
	欧米各国での承認状況													
米国 英国	販売名（企業名）	ACTEMRA（F.ホフマン・ラ・ロシュ社）												
独国 仏国 加国 豪州 [1]	効能・効果	①関節リウマチ（RA） ②巨細胞性動脈炎（GCA） ③多関節型若年性特発性関節炎（p-JIA）（ <u>2歳以上に限る</u> ） ④全身型若年性特発性関節炎（ <u>2歳以上に限る</u> ） ⑤サイトカイン放出症候群（CRS） （chimeric antigen receptor(CAR) T 療法に伴うもの、 <u>2歳以上に限る</u> ）												
	用法・用量	①静注製剤：4-8mg/kg を 4 週間毎。皮下注製剤：100kg 未満；162mg2 週間毎、反応を見て 1 週間毎に増量も可。100kg 以上；162mg1 週間毎。 ②皮下注製剤：162mg を 1 週間毎。臨床症状を見て副腎皮質ステロイド薬を漸減しながら併用。副腎皮質ステロイド薬の中止後単独使用も可。③静注製剤： <u>30kg 未満；10mg/kg を 4 週間毎。30kg 以上；8 mg/kg を 4 週間毎。皮下注製剤：30kg 未満；162 mg を 3 週間毎。30kg 以上；</u>												

			<p><u>162 mg を 2 週間毎。</u></p> <p>④ 静注製剤：30kg 未満；12mg/kg を 2 週間毎。30kg 以上；8 mg/kg を 2 週間毎。 皮下注製剤：30kg 未満；162 mg を 2 週間毎。30kg 以上；162 mg を 1 週間毎。</p> <p>⑤ 静注製剤：30kg 未満；12mg/kg。30kg 以上；8 mg/kg。単独または副腎ステロイド薬と併用し使用。</p>
	備考		<p>▶投与量についての警告</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・末梢血好中球絶対数（ANC）が 2,000/mm<sup>3</sup> 以下の患者、血小板数が 10 万 /mm<sup>3</sup> 以下の患者、又は ALT、AST が正常値の 1.5 倍以上の患者への使用は控えること。</li> <li>・RA、CRS では 800 mg/回以上の使用は推奨されない。</li> </ul> <p>▶静注製剤の投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・30kg 以上の RA、CRS、p-JIA および s-JIA 患者では 0.9%または 0.45%塩化ナトリウム注射液、または注射用水 100 mL に希釈し使用する。</li> <li>・30kg 未満の p-JIA、s-JIA および CRS 患者の場合は、0.9%または 0.45%塩化ナトリウム注射液、または注射用水 50mL に希釈する。</li> <li>・1 時間かけて 1 回の点滴静注とし、ボーラスまたはプッシュ投与は行わない。</li> </ul> <p>▶皮下注製剤の投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プレフィルドシリンジの使用法に従う。</li> </ul> <p>▶投与量の調整</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝酵素値の増加、血小板数及び好中球数の減少を含む臨床検査値変化により投与量の変更が推奨されている。</li> </ul>

			<p>[剤形]          静注製剤：バイアル製剤 80 mg/4mL、          200mg/ 10mL、400mg/20ml          皮下注製剤：162 mg/ 0.9mL プレフィル          ドシリンジ、プレフィルドオートインジ          エクター (ACTPen™)</p> <p>[禁忌]          アクテムラに対して過敏性がある患者</p> <p>[使用上の注意]          ・重症感染症：限局性の感染症を含む活          動性の感染症には投与をしない。重症感          染症が発現したら、感染症のコントロ          ールが確認されるまで投与を中断するこ          と。          ・腸管穿孔          ・肝毒性：肝損傷の症候及び症状がある          患者はモニターする。異常な肝機能検査          が持続または悪化する場合、あるいは肝          疾患の臨床徴候および症状が発症する場          合は、本剤を変更または中止する。          ・臨床検査モニタリング：好中球、血小          板、脂質、および肝機能への影響を考慮          して検査を推奨する。          ・アナフィラキシー、過敏反応（死亡例          有）          ・生ワクチン：生ワクチン接種により感          染の恐れがあるので接種しないこと。</p>
<p>欧米等 6 か          国での標準          的使用状況          （欧米等 6          か国で要望          内容に関する承認がない適応外薬          についての          み、該当国          にチェック          し、該当国</p>	<p><input type="checkbox"/>米国    <input type="checkbox"/>英国    <input type="checkbox"/>独国    <input type="checkbox"/>仏国    <input type="checkbox"/>加国    <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>該当なし。</p>		

の標準的使用内容を記載する。）	
-----------------	--

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

国内外の公表文献についてPubMedを使用し、以下の検索式で検索した。"juvenile idiopathic arthritis"[All Fields] AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND subcutaneous[All Fields]（～2019年8月7日現在）。

結果、9件が該当したが制限条件（Limits：Clinical trial）で絞込むと2件が該当したが、1件はケースレポート（21歳女性）、1件はJIA4例のぶどう膜炎に対しての評価であり、p-JIAに対するTCZ-SCの無作為化比較試験、薬物動態試験等に関わる公表文献がないことを確認した。

このため、本申請では「TCZ-SCのp-JIAへの治験」である“A Study of Subcutaneously (SC) Administered Tocilizumab (TCZ) in Participants With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) (JIGSAW 117)”の結果を報告する。本治験の結果からFDAでは、TCZ-SCのpJIAに対する有効性・安全性を証明するに十分と判断されている。

尚、この治験についての詳細は米国国立衛生研究所（NIH）に公開されている以下のホームページで記載されている。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904279?term=tocilizumab&cond=Juvenile+Idiopathic+Arthritis&rank=11>

以下、上記治験を記載する。

#### 【治験JIGSAW117の概要】

“A Study of Subcutaneously (SC) Administered Tocilizumab (TCZ) in Participants With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) (JIGSAW 117)”

目的：TCZ-SCのp-JIAに対する薬物動態、有効性、安全性を確認する。

研究デザイン：介入試験（Phase Ib）、多施設、Open-label、前向きコホート

参加者：p-JIA 52例 1歳以上17歳以下

観察期間：52週間

研究期間：2013年6月～2016年5月

介入方法：

- ・ 30kg未満ではTCZ-SC162mgを3週毎に投与。
- ・ 30kg以上ではTCZ-SC162mgを2週毎に投与。

主要評価項目：

1. 薬物動態：定常状態におけるTCZのC<sub>min</sub>値（最低血清濃度）
2. 薬物動態：定常状態における12週間のTCZの時間曲線面積（AUC<sub>12weeks</sub>）

3. 薬物動態：定常状態におけるTCZのC<sub>max</sub>値（最高血清濃度）

副次評価項目：

1. 血清IL-6値のベースラインからの変化量
2. 可溶性IL-6受容体値のベースラインからの変化量
3. CRP値のベースラインからの変化量
4. ESR値のベースラインからの変化量
5. 抗トシリズマブ抗体出現率

結果：

・参加者背景（表1）：30kg未満群27例（平均年齢5.5歳、男/女：9/18）、30kg以上群25例（平均年齢13.9歳、男/女：7/18）計52例が登録され内、46例が治験を完了した。

・主要評価項目結果（薬物動態）

1. TCZのC<sub>min</sub>値：30kg未満群：13.35mcg/mL、30kg以上群：12.71mcg/mL
2. TCZのAUC：30kg未満群：2,998mcg・day/mL、30kg以上群：1,933mcg・day/mL
3. TCZのC<sub>max</sub>値：30kg未満群：62.44mcg/mL、30kg以上群：29.74mcg/mL

・副次評価項目結果

1. 血清IL-6値：投与前をBaseline（30kg未満群：77.569pg/mL、30kg以上群：10.567pg/mL）として、30kg未満群では投与後から低下傾向が確認されたが、30kg以上群では低下傾向が確認されなかった。
2. 可溶性IL-6受容体値：両群で投与前後で低下増加に一定の傾向は確認されなかった。
3. CRP値：投与後から両群で低下傾向が確認されている
4. ESR値：投与後から両群で低下傾向が確認されている
5. 抗トシリズマブ抗体出現率：30kg未満群：3.7%、30kg以上群：8.0%

・有害事象について

1. 死亡症例：なし
2. 重篤な有害事象  
重症感染症：30kg未満群27例中1例（3.7%）、30kg以上群25例中2例（8.0%）。  
代謝障害・栄養障害：30kg未満群なし、30kg以上群25例中1例（4%）  
混合性結合組織病：30kg未満群なし、30kg以上群25例中1例（4%）

## 3. その他の有害事象

	30kg未満群 合計27例 発症数 (%)	30kg以上群 合計25例 発症数 (%)
有害事象 合計	23 (85.19)	22 (88.00)
好中球減少	3 (11.11)	1 (4.00)
耳痛	2 (7.41)	1 (4.00)
腹痛	3 (11.11)	3 (12.00)
アフタ性潰瘍	1 (3.70)	3 (12.00)



便秘	2 (7.41)	1 (4.00)
下痢	1 (3.70)	4 (16.00)
嘔気	1 (3.70)	5 (20.00)
嘔吐	4 (14.81)	5 (20.00)
倦怠感	0 (0)	2 (8.00)
注射部位反応 (発赤)	4 (14.81)	6 (24.00)
注射部位反応 (血腫)	0 (0)	2 (8.00)
注射部位反応 (疼痛)	0 (0)	2 (8.00)
注射部位反応 (搔痒)	0 (0)	2 (8.00)
注射部位反応 (浮腫)	1 (3.70)	2 (8.00)
発熱	2 (7.41)	4 (16.00)
血管穿刺部血腫	0 (0)	2 (8.00)
気管支炎	2 (7.41)	1 (4.00)
耳道感染症	4 (14.81)	0 (0.00)
胃腸炎	4 (14.81)	2 (8.00)
膿痂疹	2 (7.41)	0 (0.00)
インフルエンザ	2 (7.41)	0 (0.00)
鼻咽頭炎	11 (40.27)	7 (28.00)
中耳炎	3 (11.11)	0 (0.00)
爪周囲炎	0 (0)	2 (8.00)
鼻炎	1 (3.70)	3 (12.00)
上気道感染症	1 (3.70)	4 (16.00)
ウイルス感染症	2 (7.41)	0 (0)
アミンオミトランスフェラーゼ <sup>®</sup> の増加	1 (3.70)	2 (8.00)
関節痛	5 (18.52)	4 (16.00)
背部痛	3 (11.11)	1 (4.00)
関節腫脹	0 (0)	2 (8.00)
若年性特発性関節炎	1 (3.70)	3 (12.00)
頸部痛	2 (7.41)	1 (4.00)
四肢の痛み	1 (3.70)	4 (16.00)
皮膚乳頭腫	1 (3.70)	2 (8.00)
頭痛	1 (3.70)	6 (24.00)
不眠症	2 (7.41)	2 (8.00)
咳	10 (37.04)	3 (12.00)
鼻出血	0 (0)	2 (8.00)
中咽頭痛	1 (3.70)	3 (12.00)
脱毛症	0 (0)	2 (8.00)

アトピー性皮膚炎	2 (7.41)	0 (0)
湿疹	2 (7.41)	3 (12.00)
発疹	0 (0)	2 (8.00)
血管腫	1 (3.70)	2 (8.00)

以上の治験結果からTCZ-SCは欧米・加国・豪州においてp-JIAに対して認可を得ている。

尚、この治験の成果は「ACR/ARHP (American College of Rheumatology/ Association of Rheumatology Health Professionals) Annual Meeting; November 4-8, 2017, San Diego, California)」学会で“Identification of Optimal Subcutaneous Doses of Tocilizumab in Children With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis” [2]として発表された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Cochrane で"juvenile idiopathic arthritis" (～2019年8月6日現在) で検索すると Cochrane Reviews に 8 件該当したが、TCZ-SC に関するメタ・アナリシスはなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

2018年に認可されたものであり、教科書等への記載は現時点(2019年7月31日)ではない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis and rheumatism. 2013;65(10):2499-512.

JIA のガイドラインに相当する文献だが、海外での承認前のものであり、TCZ-SC について記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

TCZ-SC の p-JIA に対する使用の記載はない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

本邦での臨床成績、使用実態について「医中誌」を用いて、「(皮下注射/TH or 皮下注射/AL) and (Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL) and (関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL)」で検索したが該当する文献はなかった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<臨床的位置づけについて>

以下の理由から、TCZ-SCの位置づけとしてはTCZ-IVと同等の扱いが望ましい。

本邦ではp-JIAの治療はまず、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)や短期間の副腎皮質ステロイド薬の併用、第2段階でメトトレキサート(MTX)経口療法を中核とする併用療法が一般的に行われており、これらが無効な例の患者に対し3段階目の治療として生物学的製剤であるETN(皮下注射製剤)、ADA(皮下注射製剤)、TCZ(静注製剤)、ABT(皮下注射製剤)が使用されている。

海外で使用実績があることや、治験JIGSAW117により重篤な副反応が少ないことからpJIAに対して、患者個々の状況に合わせてTCZ-IV、TCZ-SCを使い分けられることで患者の治療への負担、生活の質の改善が期待される。

<要望効能・効果について>

要望効能・効果：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

以下の理由から、本要望の要望効能・効果は妥当と考えた。

- ・ JIGSAW117 治験結果から有効性・安全性が証明されている。
- ・ 欧米、加国、豪州で承認され使用されている。
- ・ 本邦ではトシリズマブは要望疾患に対して副腎皮質ステロイド薬の次の治療選択肢として扱われ、静注製剤ではすでに良好な治療成績が報告されている。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量：

体重 30kg 以上：1 回 162mg を 2 週間間隔で皮下注する。

体重 30kg 未満：1 回 162mg を 3 週間間隔で皮下注する。

ただし、2 歳以上に限る。

- ・ 上記用量は海外で承認された用法・用量である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外での pJIA 患者を対象とした臨床試験結果並びに欧米での使用実績があることからエビデンスは充足していると考えられる。海外での pJIA を対象とした臨床試験では、トシリズマブ SC 製剤の薬物濃度は体重に関わらず C<sub>min</sub> 値が 10 mcg/mL であり、CRP 値なども本薬投与後から低下傾向が確認されている。この海外データの曝露量は国内での IV 製剤の承認取得時の試験データと比較すると、高いトラフ濃度を示していることから、海外の SC 製剤の用法・用量によって国内症例で臨床効果を得ることが期待される。また、日本小児リウマチ学会が現在実施している調査(関節型 JIA におけるトシリズマブ皮下注射製剤使用実態調査)において、pJIA に対するトシリズマブ SC 製剤投与時の安全性データを収集しており、近々に結果が得

られる予定である。以上より、国内において追加試験の実施は不要であると判断する。

#### 5. 備考

本邦では中外製薬が製造・販売を行っており、すでに関節リウマチ、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎で保険適用がされている。[3]

#### 6. 参考文献一覧

1. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION (U.S.アクテムラ添付文書)
2. Brunner H, Ruperto N, Martini A, Ramanan A.V., Cuttica R, Weiss J.E., Herickson M, Schmeling H, Anton J, Minden K, Hsu J, Bharucha K, Wimalasundera S, Kadva A, Upmanyu R, Mallaieu N.L., Douglass W, Lovell D, Fabirizio De Bebedetti for the PRCSG and PRINT Investigators. Identification of Optimal Subcutaneous Doses of Tocilizumab in Children With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ACR/ARHP (American College of Rheumatology/ Association of Rheumatology Health Professionals) Annual Meeting; November 4-8, 2017, San Diego, California)
3. アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ・同皮下注 162 mg オートインジェクター 添付文書