

(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 162 mg シリンジ アクテムラ皮下注 162 mg オートインジェクター
	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) 全身型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。)	既存治療で効果不十分な下記疾患 全身型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：≥30kg: 1回 162 mg を 1 週間間隔で皮下注す る。 体重：<30kg: : 1回 162 mg を 2 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>対象となる全身型若年性特発性関節炎患者 約 2,400～3,200 人 「難病情報センター（http://www.nanbyou.or.jp/entry/3946）；一般利用者向け、（http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947）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。】 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。 全身型若年性特発性関節炎 8,000 人×全身型の割合 30-40%=2,400～3,200 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</p> <p>【用法及び用量】 <関節リウマチ> 通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。 <高安動脈炎、巨細胞性動脈炎> 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 1 週間隔で皮下注射する。</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 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input 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） 全身型若年性関節炎（Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis 以下；s-JIA）は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（血球貪食症候群、腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患））と判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><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>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>s-JIA は病態の中心としてインターロイキン (IL) -6 や IL-1 などの炎症性サイトカインが関わると考えられており、患者の 40%程度が治療に抵抗し、時に死亡例や重い障害を残すことがある難治性病態を特徴とする。</p> <p>本邦では、治療の主体は副腎皮質ステロイド薬であるが効果が不十分な場合、これらサイトカインをターゲットとした生物学的製剤であるトシリズマブ (TCZ) (抗ヒト IL-6 受容体抗体) を使用し、さらに効果不十分な場合にカナキヌマブ (CAN) (抗 IL-1β 抗体) を使用することが公知の治療として広く用いられている。</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 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 に対しても TCZ-SC を承認し、s-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 s-JIA に対して TCZ-IV しか承認されていない。患者は 2 週間毎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・失職を余儀なくされた保護者もいる。また、TCZ-IV の点滴加療の継続により小児、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 s-JIA 患者の生命予後と、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と判断した (区分 ウ)。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p>

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 type="checkbox"/> 加国 <input 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 [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）（2歳以上に限る） ④全身型若年性特発性関節炎（2歳以上に限る） 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、2歳以上に限る） </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：30kg未満；10mg/kgを4週間毎。30kg以上；8mg/kgを4週間毎。皮下注製剤：30kg未満；162mgを3週間毎。30kg以上；162mgを2週間毎。 ④静注製剤：30kg未満；12mg/kgを2週間毎。30kg以上；8mg/kgを2週間毎。皮下注製剤：30kg未満；162mgを2週間毎。30kg以上；162mgを1週間毎。 ⑤静注製剤：30kg未満；12mg/kg。30kg以上；8mg/kg。単独または副腎皮質ステロイド薬と併用し使用。 </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 [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）（2歳以上に限る） ④全身型若年性特発性関節炎（2歳以上に限る） 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、2歳以上に限る）		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：30kg未満；10mg/kgを4週間毎。30kg以上；8mg/kgを4週間毎。皮下注製剤：30kg未満；162mgを3週間毎。30kg以上；162mgを2週間毎。 ④静注製剤：30kg未満；12mg/kgを2週間毎。30kg以上；8mg/kgを2週間毎。皮下注製剤：30kg未満；162mgを2週間毎。30kg以上；162mgを1週間毎。 ⑤静注製剤：30kg未満；12mg/kg。30kg以上；8mg/kg。単独または副腎皮質ステロイド薬と併用し使用。
	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 [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）（2歳以上に限る） ④全身型若年性特発性関節炎（2歳以上に限る） 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、2歳以上に限る）												
	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：30kg未満；10mg/kgを4週間毎。30kg以上；8mg/kgを4週間毎。皮下注製剤：30kg未満；162mgを3週間毎。30kg以上；162mgを2週間毎。 ④静注製剤：30kg未満；12mg/kgを2週間毎。30kg以上；8mg/kgを2週間毎。皮下注製剤：30kg未満；162mgを2週間毎。30kg以上；162mgを1週間毎。 ⑤静注製剤：30kg未満；12mg/kg。30kg以上；8mg/kg。単独または副腎皮質ステロイド薬と併用し使用。												

		備考	<p>▶投与量についての警告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢血好中球絶対数（ANC）が 2,000/mm³ 以下の患者、血小板数が 10 万 /mm³ 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。 ・RA、CRS では 800mg/回以上の使用は推奨されない。 <p>▶静注製剤の投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・1 時間かけて 1 回の点滴静注とし、ボラスまたはプッシュ投与は行わない。 <p>▶皮下注製剤の投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プレフィルドシリンジの使用法に従う。 <p>▶投与量の調整</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>[剤形] 静注製剤：バイアル製剤 80mg/4mL、200mg/ 10mL、400mg/20ml 皮下注製剤：162mg/ 0.9mL プレフィルドシリンジ、プレフィルドオートインジェクター（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]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所には下線）	
	加国	ガイドライン名	該当なし
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

し、該当国の標準的使用内容を記載する。）		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

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。"systemic juvenile idiopathic arthritis"[All Fields] AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND subcutaneous[All Fields] (~2019年7月30日現在)。

結果、4件が該当したが制限条件(Limits: Clinical trial)で絞込むと該当文献は無く、現時点でTCZ-SCのs-JIAに対する臨床比較試験やrandomized control studyの論文はされていない事を確認した。

このため、本申請ではFDAが承認に至った根拠とした治験の報告書“BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation BLA 125472/s31 Tocilizumab (ACTEMRA)” [2]を参考として提出した。

この報告書[2]は、過去に行われた「TCZ-IVのs-JIAへの治験」である“A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): (WA18221)”の結果と、この度行われた「TCZ-SCのs-JIAへの治験」である“A Study of Subcutaneously Administered Tocilizumab in Participants With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: (WA28118)”の結果、「WA28118のその後5年までの長期予後を検討する治験(現在進行中)」である“Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab (RoActemra/Actemra) Administration in Systemic and Polyarticular-Course Juvenile

Idiopathic Arthritis: (WA29231) ”の途中経過報告が含まれている。

これら治験の結果からFDAでは、TCZ-SCのTCZ-IVに対する非劣勢を証明するのに十分と判断されている。

尚、これら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。

WA18221について

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642460?term=WA18221&rank=1>

WA28118について

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904292?term=WA28118&rank=2>

WA29231について

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165345?term=WA29231&rank=1>

以下の順で、上記治験と参考文献[2]の要約を記載する。

- ①：治験WA28118の概要
- ②：方法
- ③：PK/PDの評価
- ④：臨床効果の評価
- ⑤：安全性の評価
- ⑥：評価まとめ

【①：治験WA28118の概要】

“A Study of Subcutaneously Administered Tocilizumab in Participants With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (WA28118) ”

目的：TCZ-SCのs-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：s-JIA 52例

観察期間：52週間

研究期間：2013年8月15日～2017年6月13日

主要評価項目：

1. 薬物動態：TCZ濃度-時間曲線面積 (AUC)

2歳未満：開始時0h, day 5, 14, 42, 70, 85, 88, 98, 182, 266, 364

2歳以上、30kg未満：開始時0h, 6h, 12h, day2, 5, 14, 42, 56, 70, 86, 87, 88, 90, 98, 182, 266, 364.

30kg以上：0, 6, 12h on day0, 91; day 2, 4, 7, 14, 28, 56, 92, 93, 95, 96, 98, 182, 266, 364

2. 薬物動態：血漿中TCZ最高濃度 (C_{max})

2歳未満：開始時0h、day 5, 14, 42, 70, 85, 88, 98, 182, 266, 364

2歳以上、30kg未満：開始時0h, 6h, 12h, day2, 5, 14, 42, 56, 70, 86, 87, 88, 90, 98, 182, 266, 364.

30kg以上：0, 6, 12h on day0, 91; day 2, 4, 7, 14, 28, 56, 92, 93, 95, 96, 98, 182, 266, 364

3. 薬物動態：血漿中TCZ最低濃度 (C_{min})

30kg未満：投与前0h (day0, day 84)

30kg以上：投与前0h (day0, day 91)

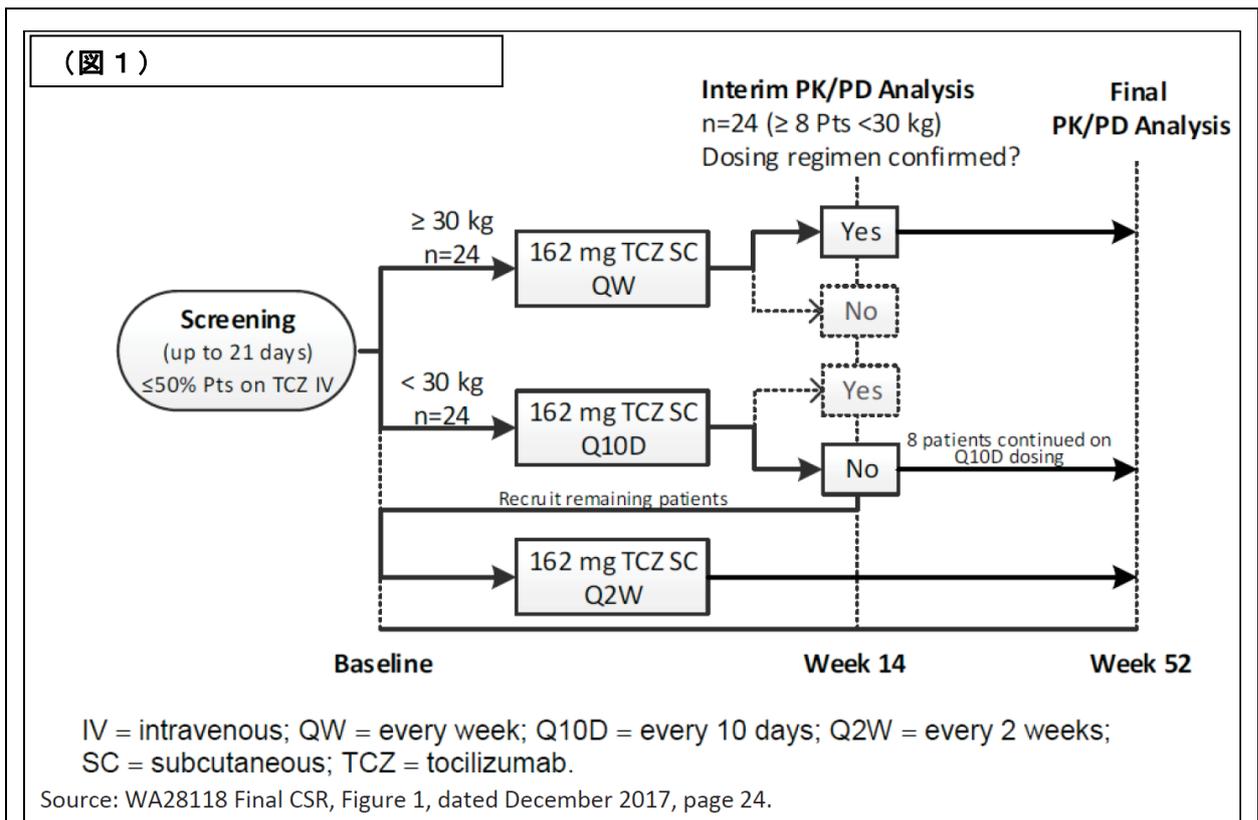
副次評価項目

- ・血清IL-6濃度
- ・可溶性IL-6受容体 (sIL-6R) 濃度
- ・CRP値
- ・赤血球沈降速度 (ESR) 値
- ・抗TCZ抗体陽性率
- ・有害事象発生率

【②：方法】

次頁、(図1) 参照。

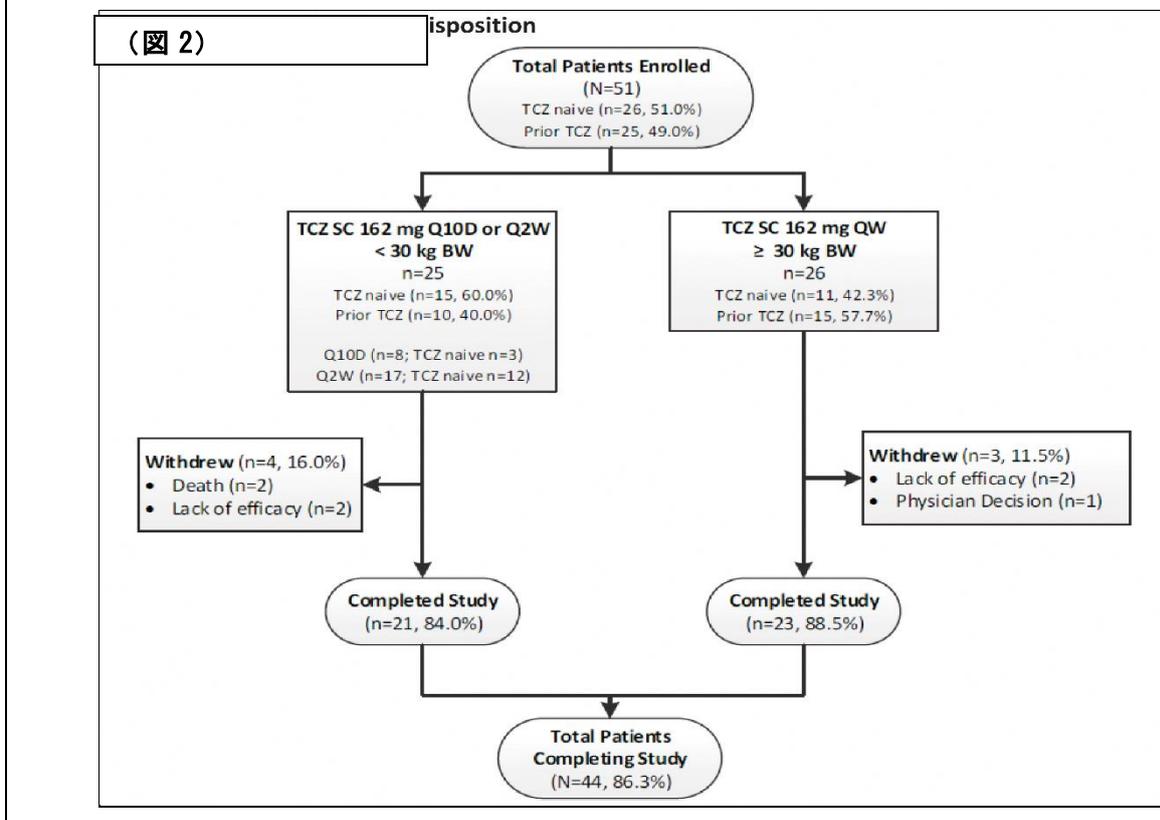
- 1) 48名のs-JIA患者を対象とし、TCZ-IVからTCZ-SCへ変更例が50%以下となるように30kg以上、30kg未満に割り付けた。
- 2) 30kg以上 (n=24) は162mgを毎週1回、30kg未満(n=24)は162mgを10日に1回。
- 3) 中間薬物動態 (PK/PD) 評価：14週の時点で24例 (30kg未満：8例、30kg以上：16例) を評価した。
- 4) 中間PK/PD評価後、30kg未満の群を10日毎投与から14日毎投与へ変更し、以後新たに参加した30kg未満の対象者ははじめから2週間毎の投与とした。
- 5) 52週時点までのoutcomeの評価を行った。



[参考文献 2 : p48 より抜粋]

・ WA28118 参加者人数 達成結果 (図 2)

合計 51 例が登録され、44 例 (86.3%) が治験スケジュールを達成された。



[参考文献 2 : p56 より抜粋]

・参加者の背景 (表 1)

30kg 未満群合計 25 例 : TCZ-IV からの変更群 (Prior TCZ) 10 例、TCZ 投与歴のない群 (TCZ naive) 15 例。男女比 12:13。平均年齢 5.1 歳。

30kg 以上群合計 26 例 : Prior TCZ 15 例、TCZ naive 11 例。男女比 10:16。平均年齢 13.3 歳。

また、2 歳未満の症例は 3 例 (10.3kg、11.0kg、11.5kg) 含まれていた。

Demographic Parameters	Tocilizumab (N=51)	
	TCZ 162mg SC Q10D or Q2W (< 30 kg) (N=25) n (%)	TCZ 162mg SC QW (≥ 30 kg) (N=26) n (%)
Sex		
Male	12 (48.0%)	10 (38.5%)
Female	13 (52.0%)	16 (61.5%)
Age		
Mean years (SD)	5.1 (3.2)	13.3 (3.2)
Median (years)	5.0	14.0
Min - max (years)	1-13	6-17
Weight		
Mean kg (SD)	18.7 (5.7)	51.7 (13.1)
Median (kg)	19.6	51.7
Min - max (kg)	9.2-27.2	30.0-73.2
Height		
Mean cm (SD)	105.9 (18.2)	155.3 (14.1)
Median (cm)	104.5	154.8
Min - max (cm)	79.0-136.5	127.7-175.6
Race		
White	20 (80.0%)	21 (80.8%)
Black or African American	1 (4.0%)	0
Asian	0	1 (3.8%)
American Indian or Alaska Native	1 (4.0%)	0
Other ¹	3 (12.0%)	4 (15.4%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	5 (20.0%)	1 (3.8%)
Not Hispanic or Latino	19 (76.0%)	20 (76.9%)

[参考資料 2 : p58 より抜粋]

= ※補足 : 治験 WA29231 の概要 =====

“Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab (RoActemra/Actemra) Administration in Systemic and Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: (WA29231)”

目的 : TCZ-SC の長期的な安全性、有効性を確認する。

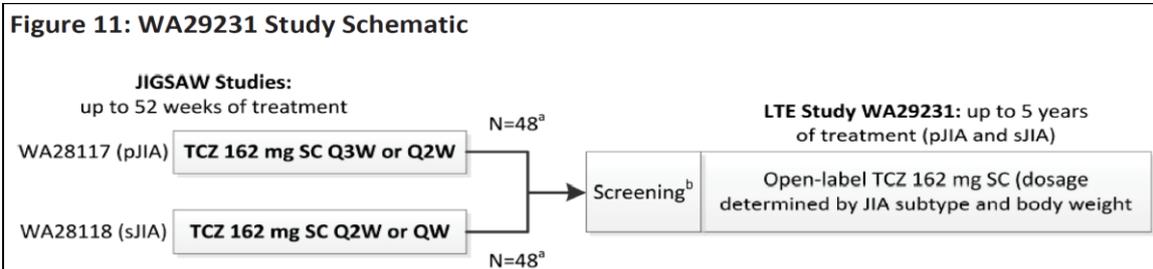
研究デザイン : 介入試験 (Phase I)、多施設、Open-label、前向きコホート

参加者 : p-JIA 48 例、s-JIA 48 例。参加者の半数を先行の WA28117 (pJIA) と

WA28118(sJIA)からリクルート。参考文献[2]時点では、参加者（2017年8月11日時点での登録データを使用）30kg未満18例、30kg以上19例が登録されている。

観察期間：5年間

研究期間：2013年8月15日～現在進行中



[参考文献2 p64から抜粋]

【③：PK/PDの評価】

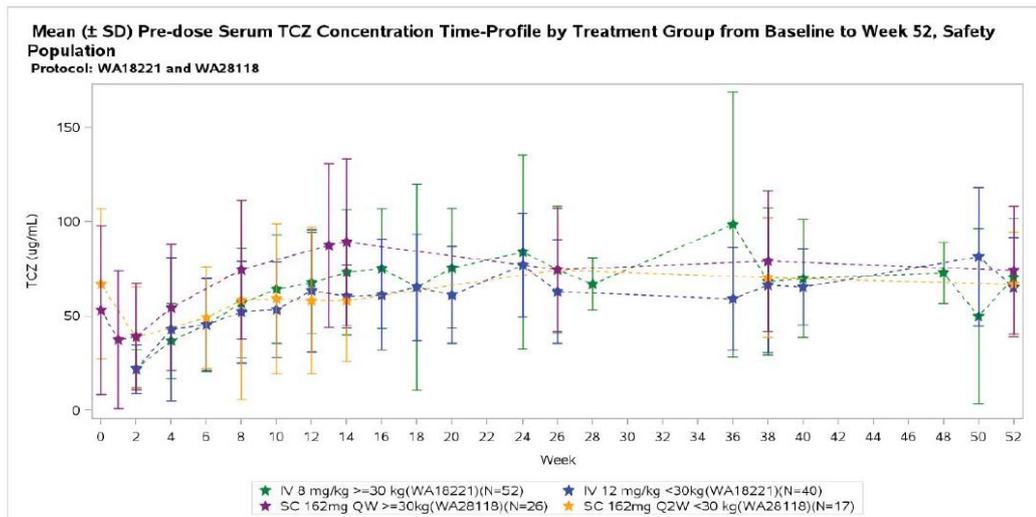
TCZ-SC の TCZ-IV に対する薬物濃度の非劣性を証明するために、s-JIA 患者対象の TCZ-IV の治験 WA18221 の結果が比較された。（参考文献2 図 3,4、表 2）

“As noted in the Clinical Pharmacology review, the median AUCs were approximately 30% lower with the SC TCZ compared to the IV TCZ program in sJIA. However, the applicant provided adequate justification, based on the exposure-response analyses from the IV TCZ program in sJIA, that this PK parameter was not relevant for the PK bridging strategy. The steady state AUCs following SC regimens were within the range of the IV regimens in sJIA patients. Further, differences in AUC are not clinically relevant given the flat exposure-efficacy relationship in the IV TCZ program in sJIA patients (study WA18221). Thus, the Clinical Pharmacology review team concluded that the 30% lower AUC is unlikely to result in compromised efficacy following SC administration compared to IV regimens.”（参考文献2 p11 より抜粋）

要約：薬物濃度（C_{max},C_{min}）に IV と SC に差は認めないが、AUC において SC 群の方が約 30%低いことが確認された。しかし、TCZ-IV の sJIA 患者対象の臨床試験成績に基づく曝露量-効果の関係からは AUC 差は臨床的改善度に影響は無かった。したがって、Clinical Pharmacology review team は TCZ-IV に比較して TCZ-SC の AUC30%減は臨床効果改善度においての影響は及ぼさないと結論付けた。

図 3

Mean Pre-dose Serum Tocilizumab Concentration-Time Profiles from Baseline to by Treatment Group



[参考文献 2 p34 から抜粋]

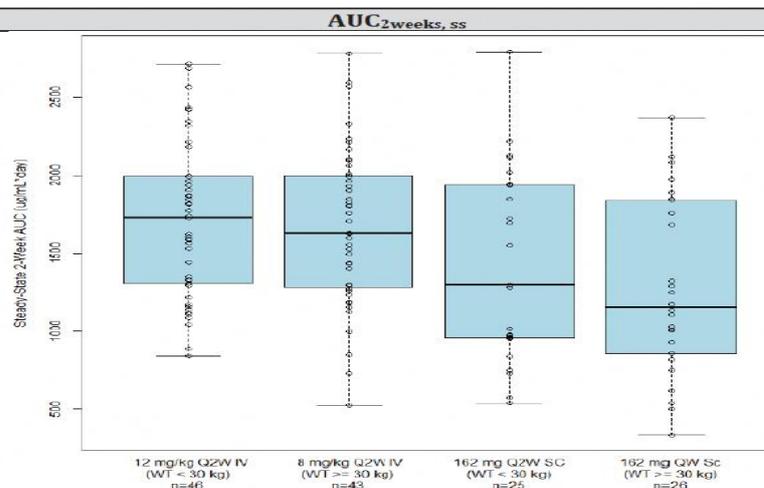
表 2

Summary of Steady-State PK Parameter Estimates of Tocilizumab in SJIA Patients Aged 2-17 Years Old Following Subcutaneous Administration (Study WA28118) and Intravenous Administration (Study WA18221)

SJIA Subcutaneous Administration (Study WA28118)				
Dosing Regimen	Weight Group	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	AUC _{2weeks,ss} (µg·Day/mL)
162 mg Q2W	<30 kg	64.15 (16.61 – 135.9)	126.6 (51.67 – 265.8)	1298 (539 – 2792)
162 mg QW	≥30 kg	72.37 (19.52 – 157.8)	89.8 (26.37 – 190.2)	1154 (334 – 2370)
SJIA Intravenous Administration (Study WA18221)				
Dosing Regimen	Weight Group	C _{trough,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	AUC _{2weeks,ss} (µg·Day/mL)
12 mg/kg Q2W	<30 kg	65.86 (18.99 – 135.5)	274.4 (148.8 – 444.0)	1734 (840 – 2712)
8 mg/kg Q2W	≥30 kg	70.73 (5.26 – 126.6)	253.0 (119.6 – 404.3)	1631 (526 – 2779)

[参考文献 2 p24 から抜粋]

図 4



(Source: Population PK and PK-PD Analyses Report 1084039, Figures 49-50, pp 114-115)

[参考文献 2 p.26 から抜粋]

【④：臨床効果の評価】

④-1：検査値についての評価結果

▶TCZ-IV と TCZ-SC を比較した(表 3)。

TCZ-SC の検査値（投与後 52 週時点）、TCZ-IV の検査値（投与後 12 週時点）と時期の異なった比較ではあるが、CRP・ESR・IL-6・sIL-6R について差を認めていない。

表 3 : Comparison of Mean and Median Steady-State PD Markers (PK Population)

Dosing Regimen	n	Visit	Mean ± SD	Median (min – max)
C-Reactive Protein (mg/dL)				
<i>TCZ SC in SJIA</i>				
162 mg Q10D or Q2W (BW < 30 kg)	25	Week 52	0.273 ± 0.249	0.200 (0.20 – 1.23)
162 mg QW (BW ≥ 30 kg)	26	Week 52	0.381 ± 0.549	0.200 (0.20 – 2.45)
<i>TCZ IV in SJIA</i>				
8 mg/kg (BW ≥ 30 kg)	35	Week 12	0.061 ± 0.114	0.025 (0.012 – 0.658)
12 mg/kg (BW < 30 kg)	37	Week 12	0.376 ± 2.081	0.013 (0.010 – 12.688)
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)				
<i>TCZ SC in SJIA</i>				
162 mg Q10D or Q2W (BW < 30 kg)	19	Week 52	2.11 ± 1.56	2.00 (0.0 – 5.0)
162 mg QW (BW ≥ 30 kg)	23	Week 52	3.65 ± 4.59	2.00 (1.0 – 24.0)
<i>TCZ IV in SJIA</i>				
8 mg/kg (BW ≥ 30 kg)	36	Week 12	4.0 ± 4.1	3.0 (0.0 – 21.0)
12 mg/kg (BW < 30 kg)	37	Week 12	3.0 ± 12.1	2.0 (0.0 – 8.0)
Interleukin-6 (pg/mL)				
<i>TCZ SC in SJIA</i>				
162 mg Q10D or Q2W (BW < 30 kg)	17	Week 52	60.429 ± 68.889	40.800 (13.70 – 297.00)
162 mg QW (BW ≥ 30 kg)	20	Week 52	49.947 ± 55.439	25.20 (8.43 – 182.00)
<i>TCZ IV in SJIA</i>				
8 mg/kg (BW ≥ 30 kg)	35	Week 12	281.02 ± 360.158	100.00 (22.90 – 1370.00)
12 mg/kg (BW < 30 kg)	28	Week 12	144.57 ± 236.424	73.10 (18.60 – 1210.00)
Soluble IL-6 Receptor (ng/mL)				
<i>TCZ SC in SJIA</i>				
162 mg Q10D or Q2W (BW < 30 kg)	18	Week 52	764.83 ± 271.32	737.0 (270.0 – 1490.0)
162 mg QW (BW ≥ 30 kg)	20	Week 52	558.90 ± 227.28	598.0 (199.0 – 1070.0)
<i>TCZ IV in SJIA</i>				
8 mg/kg (BW ≥ 30 kg)	35	Week 12	772 ± 179.6	776 (426 – 1140)
12 mg/kg (BW < 30 kg)	33	Week 12	770 ± 204.6	790 (53 – 1040)

(Source: CSR for report WA28118, pages 273, 279, 283, 287; CSR for report WA18221, pages 530, 532, 687, 689)

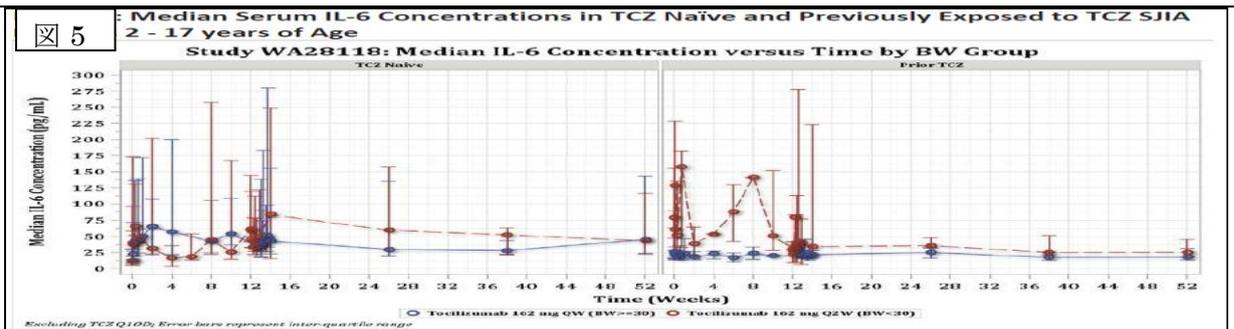
[参考文献 1 p.36 から抜粋]

▶「TCZ-IV から TCZ-SC へ切り換え群 (prior TCZ)」と「開始時から TCZ-SC を使用した群 (TCZ naive)」の比較した

- ・血清 IL-6 濃度について (図 5)

IL-6は投与後1週間で上昇し、12週目にかけて低下していく。この傾向はTCZ naive群でもprior TCZ群でも同様に確認された。投与後12週から52週の間にはTCZ naive群、prior TCZ群の間に差は認めず体重毎 (30kg以上/未満) でも差は認めなかった。

図5

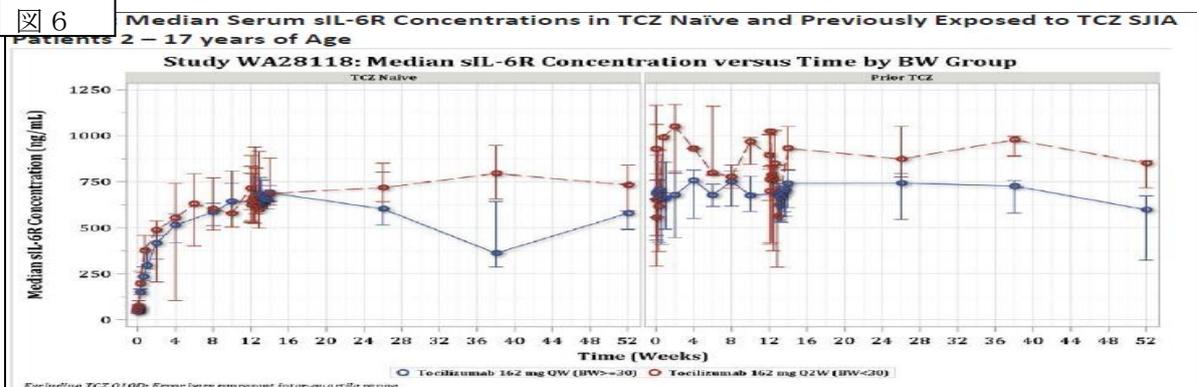


[参考文献1 p.37 から抜粋]

- ・可溶性IL-6受容体濃度 (sIL-6R) について (図6)

TCZ naïve群は投与後12週まで上昇後52週まで安定して推移し、prior TCZ群は開始時から安定していた。TCZ naïve群、prior TCZ群のいずれでも30kg未満群 (TCZ-SCを2週間毎に投与する群) でsIL-6Rが高い傾向にあった。

図6

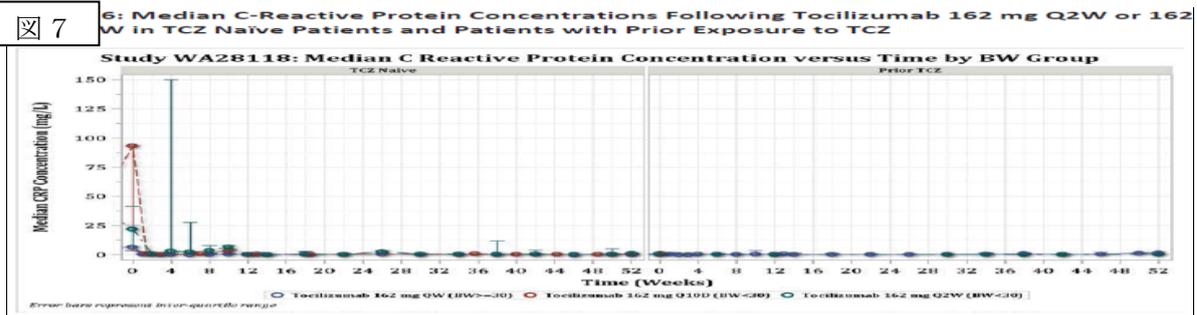


(参考文献2 p.38から抜粋)

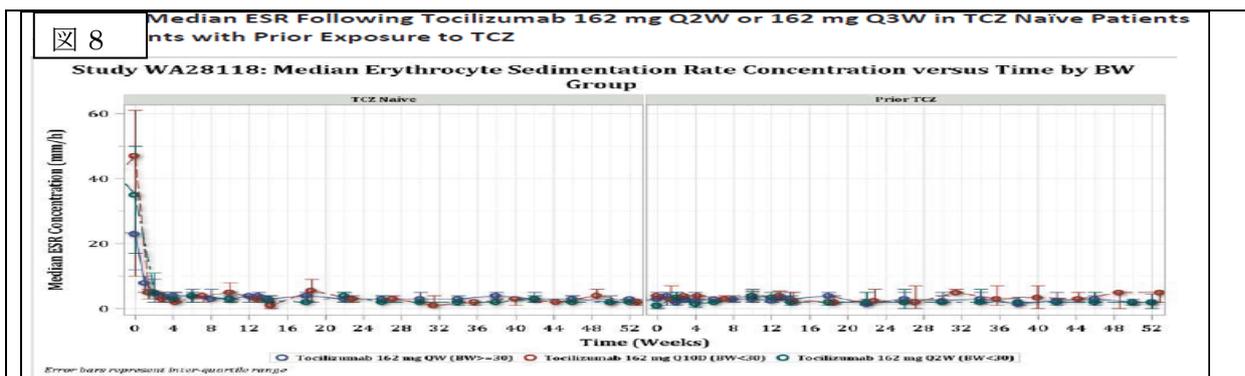
- ・CRP (図7) /赤沈値 (ESR) (図8) について

薬力学マーカーであるCRP・ESRは、naïve TCZ群では治療開始後に急速に低下し52週まで安定している。Prior TCZ群も開始時から安定しており、安定期に両群の差は認めず体重毎 (30kg以上/未満) でも差は認めなかった。

図7



(参考文献2 p.39から抜粋)



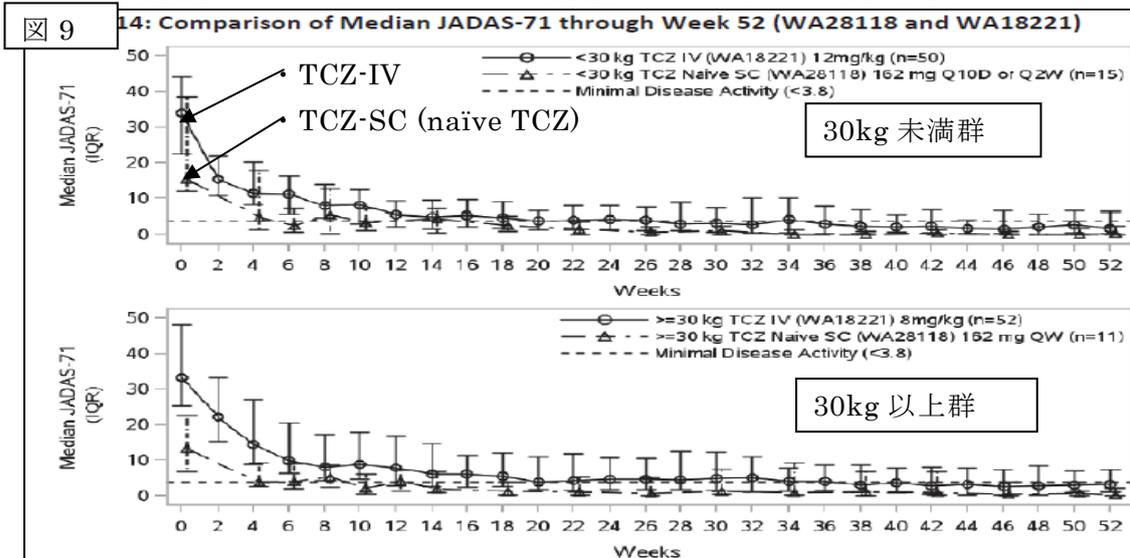
(参考文献2 p.39から抜粋)

以上より、「④-1：検査値についての評価結果」のまとめとして、TCZ-IV から TCZ-SC への切り換えについても問題がないことが証明された。

結果④-2：臨床的寛解度の推移について

▶ Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 を用いて評価を行った。

・ TCZ-IV (治験WA18221) と TCZ-SC (治験WA28118) の比較 (図9)

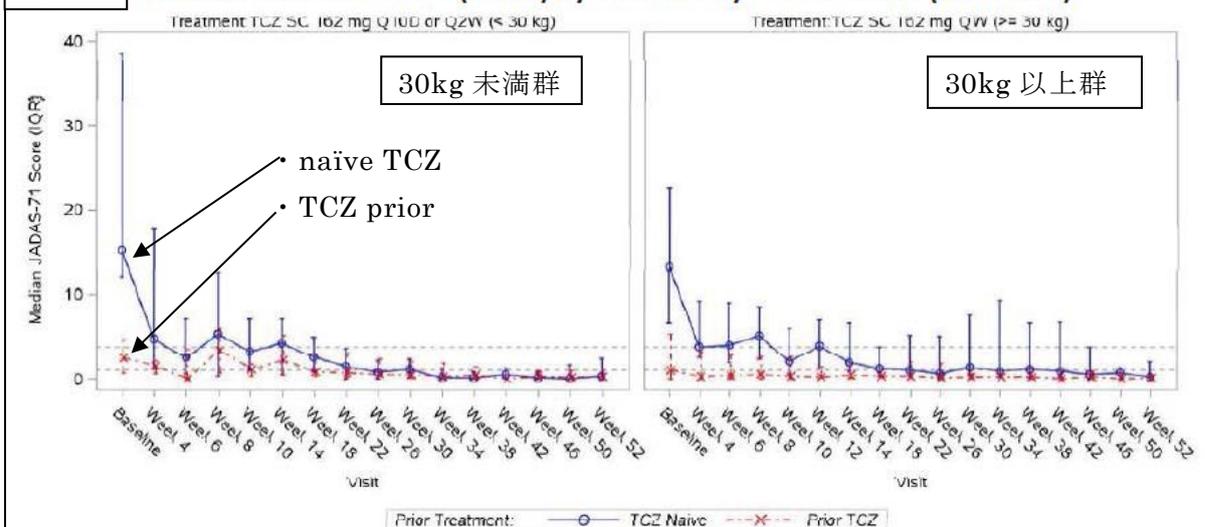


(参考資料2 p.66から抜粋)

治験WA28118のnaïve TCZ群で効果が比較されている。開始時の疾患活動性がTCZ-SC 群ではもともと軽症であったためTCZ-SCの方がJADAS-71の低下まで早く達成されていることが指摘されているが、全体的な傾向として52週間の経過にわたりTCZ-SCとTCZ-IVにおいて臨床的改善度に差は認めないことが示された。

・ TCZ-IVからTCZ-SCへの切り替えについての検討 (図10)

図 10 : Median JADAS-71 Score (0-101) by Visit and by Prior TCZ Use (WA28118)



(参考資料2 p.65から抜粋)

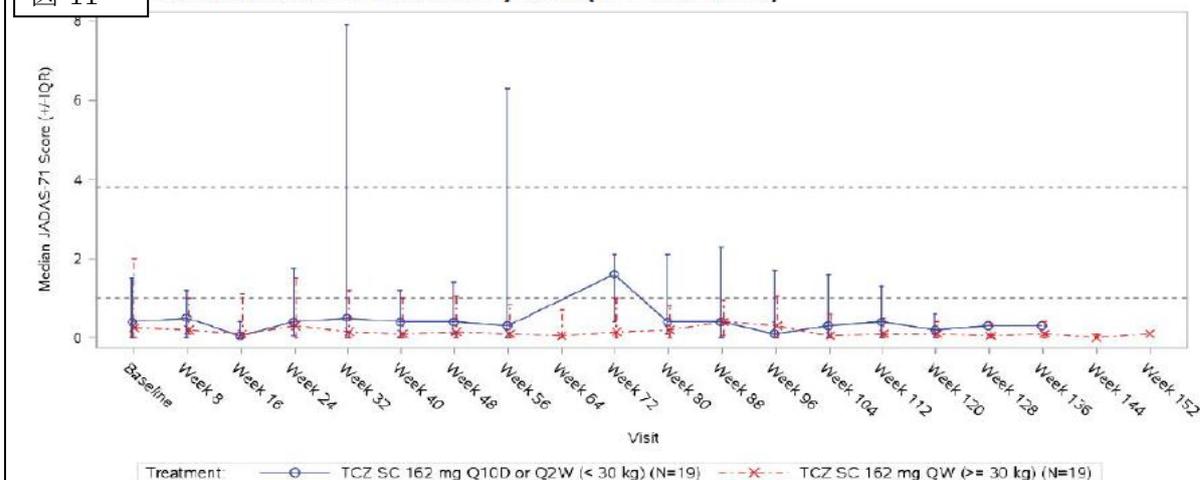
30kg以上/未満どちらの群でも、naïve TCZ群は開始後急速に疾患活動性が低下 (JADAS-71<1.0) した。また、prior TCZ群ではTCZ-SCに切り換え時から疾患活動性は安定しており、切り換え後もその臨床効果は維持されていた。

・ TCZ-SCの長期的効果の検討 (図11)

長期的予後を調査中である治験WA29231から2017年8月11日時点での登録データ (30kg未満群18例、30kg以上群19例) を解析した。

限られたデータではあるが、JADAS-71値は低いまま維持されていると考えられた。しかし、30kg未満の群で24週まで観察されたのは8例、30kg以上の群で136週まで観察されたのは7例のみであり、この結果だけでTCZ-SCの長期的な効果の安定性を結論付けることは早計である。

図 11 Median JADAS-71 Values by Visit (LTE WA29231)



(参考文献2 p.65から抜粋)

【⑤：安全性評価】

TCZ-SCの52週までの治験結果 (WA28118;観察期間52週)、その後2017年8月時点の長期経過報告 (WA29231;観察期間平均値/中央値=1.36年/0.77年) とTCZ-IVの治験結果 (WA18221;観察期間平均値/中央値=1.18年/1.14年) が比較されている (表4)。

TCZ-IVの治験と同様に、TCZ-SCの治験でもほぼ全例になんらかの有害事象を認めた。WA28118では死亡2例、重篤な有害事象7例9件が報告されており詳細を後述する。

Table 16: Overview of Safety in sJIA in Studies WA28118, WA29231, and WA18221 (Incidence and AE Rate)

表 4	TCZ SC						TCZ IV		
	Study WA28118 (Week 52)			Study WA29231 (Data cutoff Aug 2017)			Study WA18221 (LTE cutoff May 2010)		
	162mg Q10D or Q2W (< 30 kg) (N=25)	162mg QW (≥ 30 kg) (N=26)	All TCZ (N=51)	162mg Q10D or Q2W (< 30 kg) (N=18)	162mg QW (≥ 30 kg) (N=19)	All TCZ (N=37)	12 mg/kg Q2W (< 30 kg) (N=50)	8 mg/kg Q2W (≥ 30 kg) (N=52)	All TCZ (N=112) ^a
Study Duration(PY)	22.95	23.79	46.74	14.73	35.52	50.25	57.18	63.81	132.40
AE	25 (100%)	25 (96.2%)	50 (98.0%)	10 (55.6%)	17 (89.5%)	27 (73.0%)	49 (98.0%)	51 (98.1%)	110 (98.2%)
No. of AEs	233	328	561	83	170	253	559	489	1137
Rate per 100 PY (95% CI)	1015.3 (889.1, 1154.3)	1378.7 (1233.4, 1536.3)	1200.3 (1103.0, 1303.8)	563.5 (448.8, 698.5)	478.6 (409.4, 556.2)	503.5 (443.3, 569.5)	977.7 (898.3, 1062.2)	766.3 (699.9, 837.4)	858.8 (809.6, 910.2)
SAE	5 (20.0%)	2 (7.7%)	7 (13.7%)	1 (5.6%)	1 (5.3%)	2 (5.4%)	14 (28.0%)	9 (17.3%)	25 (22.3%)
No. of SAEs	7	2	9	1	1	2	17	13	33
Rate per 100 PY (95% CI)	30.5 (12.3, 62.8)	8.4 (1.0, 30.4)	19.3 (8.8, 36.6)	6.8 (0.2, 27.8)	2.8 (0.1, 15.7)	4.0 (0.5, 14.4)	29.7 (17.3, 47.6)	20.4 (10.9, 34.8)	24.9 (17.2, 35.0)
AE with fatal outcome	2 (8.0%)	0	2 (3.9%)	0	0	0	0	0	1 (<1%) ^b
AE leading to withdrawal	1 (4.0%)	1 (3.8%)	2 (3.9%)	0	0	0	2 (4.0%)	2 (3.8%)	4 (3.6%)
No. of AEs	3	1	4	0	0	0	2	2	4
Rate per 100 PY (95% CI)	13.1 (2.7, 38.2)	4.2 (0.2, 23.4)	8.6 (2.3, 21.9)	0	0	0	3.5 (0.4, 12.6)	3.1 (0.4, 11.3)	3.0 (0.8, 7.7)
AE leading to dose interruption	7 (28.0%)	6 (23.1%)	13 (25.5%)	3 (16.7%)	4 (21.1%)	7 (18.9%)	24 (48.0%)	28 (53.8%)	57 (50.9%)
No. of AEs	18	10	28	5	10	15	66	79	164
Rate per 100 PY (95% CI)	78.4 (46.5, 124.0)	42.0 (20.2, 77.3)	59.9 (39.8, 86.6)	33.9 (11.0, 79.2)	28.2 (13.5, 51.8)	29.9 (16.7, 49.2)	115.4 (89.3, 146.9)	123.8 (98.0, 154.3)	123.9 (105.6, 144.3)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event (参考文献2 p.73から抜粋)

死亡症例について (参考文献2 p.74から改訳)

30kg 未満群において 2 例死亡例を認めた。以下、死亡症例について記載。

死亡例①：8歳男児。TCZ naïve 例。day 15 に肺出血のため死亡。Day 1 に初回 TCZ-SC (162mg) を投与し、NSAIDs や副腎皮質ステロイド薬を併用していた。Day 12 に鼻汁、day 13 に咳と吐血、day 14 に呼吸不全、day 15 に口腔内カンジダと肺炎の診断となった。人工呼吸器管理等蘇生処置を行うも改善せず死亡。TCZ による重症感染症の影響と考えられた。

死亡例②：13歳女児。TCZ naïve 例。Day 262 に死亡。開始時 2 週間毎投与だったが体重増加 (30 kg 以上) に伴い day 218 から毎週の投与に変更。MTX、葉酸、ナプロキセン、副腎皮質ステロイド薬を併用。Day 239 までに合計 20 回の TCZ-SC を投与されていた。Day 260、発熱のため入院、day262 に敗血症、多臓器不全のため死亡した。TCZ による重症感染症の影響と考えられた。

Reviewer's comment: sJIA の IV-TCZ 治験 (WA18221) では死亡が 1 例だけであったことは注目に値する。しかし、WA28118 における 2 人の死亡の原因は、感染症 (肺炎および口腔カンジダ症) に伴う菌血症、肺出血に起因する可能性がある。この患者集団では感染症が治療の既知のリスクであり、両被験者とも副腎皮質ステロイド薬を含む複数の免疫抑制剤も服用していた。

重篤な合併症について (表 5)

7症例9件について以下に記載する (参考文献2 p.75表を改編)

症例	Serious Adverse Event
30kg未満：5症例7件	
Prior TCZ/ 17か月男児/ 10日毎	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day310に血管腫（軽度）と右膝関節の腫脹があり、Day329に右膝関節内の軟部組織膿瘍の診断がされ、抗菌薬加療によりDay336に改善した。 ・ Day341にGrade2の好中球減少（$1.2 \times 10^9/L$）を認めた。 調査者は本治験の治療とは関係がないと報告している。TCZの投与を一回中止した。
TCZ naïve/ 13歳女児/ 2週毎⇒毎週	上述死亡症例②
TCZ naïve/ 8歳男児/ 2週毎	上述死亡症例①
TCZ naïve/ 5歳男児/ 2週毎	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day71に頸部痛と左膝腫脹を認めJIAの再燃と判断され、Day99に改善した。調査者は本治験の治療とは関係がないと報告している。
Prior TCZ/ 8歳男児/ 2週毎	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day53に咳嗽、Day54に発熱、Day54に右肺炎の診断され抗菌薬による入院加療を行いDay64に退院した。調査者は本治験の治療とは関係がないと報告している。感染期間中TCZの投与を一回中止した。
30kg以上：2症例3件	
Prior TCZ/ 14歳男児/毎週	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day8に投与された同日に s JIAが再燃し、Day10に入院。TCZ無効群と判断され、以後TCZの投与の継続は中止された。調査者は本治験の治療に関係した副反応であると報告している。
TCZ naïve/ 16歳女児/ 毎週	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day259に高血圧に伴う眩暈の悪化を認めた。アセチルロイシンによる加療を行い退院、Day351に眩暈は改善した。調査者は本治験の治療とは関係がないと報告している。
注目すべき有害事象（AESIs）の分析結果（表6）	

	TCZ SC						TCZ IV		
	Study WA28118 (Week 52)			Study WA29231 (Data cutoff Aug 2017)			Study WA18221 (LTE cutoff May 2010)		
	162mg Q10D or Q2W (< 30 kg) (N=25) n (%)	162mg QW (≥ 30 kg) (N=26) n (%)	All TCZ (N=51) n (%)	162mg Q10D or Q2W (< 30 kg) (N=18) n (%)	162mg QW (≥ 30 kg) (N=19) n (%)	All TCZ (N=37) n (%)	12 mg/kg Q2W (< 30 kg) (N=50) n (%)	8 mg/kg Q2W (≥ 30 kg) (N=52) n (%)	All TCZ (N=112) ^a n (%)
Infections	22 (88.0%)	18 (69.2%)	40 (78.4%)	9 (50.0%)	13 (68.4%)	22 (59.5%)	43 (86.0%)	44 (84.6%)	97 (86.6%)
Serious infections	4 (16.0%)	0	4 (7.8%)	1 (5.6%)	0	1 (2.7%)	9 (18.0%)	5 (9.6%)	15 (13.4%)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	N/A ^b	N/A ^b	N/A ^b
Hypersensitivity reactions	2 (8.0%)	1 (3.8%)	3 (5.9%)	0	0	0	14 (28.0%)	10 (19.2%)	25 (22.3%)
Anaphylactic reactions	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.8%)
Injection site reactions	5 (20.0%)	16 (61.5%)	21 (41.2%)	0	3 (15.8%)	3 (8.1%)	N/A	N/A	N/A
Serious bleeding AEs	1 (4.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	5 (20.0%)	8 (30.8%)	13 (25.5%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)	5 (13.5%)	11 (22.0%)	8 (15.4%)	20 (17.9%)
Thrombocytopenia	2 (8.0%)	0	2 (3.9%)	0	1 (5.3%)	1 (2.7%)	2 (4.0%)	2 (3.8%)	4 (3.6%)
MAS	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (2.7%)

Incidence = Total number of patients with at least one of the AEs
a The "All TCZ IV" group includes all patients in the WA18221 safety population, including those in dose groups not show
b MedDRA basket for Opportunistic Infections not available for MedDRA Version 13
Source: BLA 125472/031 Summary of Clinical Efficacy, submitted March 2018, page 11

(参考文献2 p.80から抜粋)

以下、各項目について記載されていた内容を要約する (参考文献2 p.81-83)

・一般的な感染症：WA28118が258.9/100患者年に対してWA18221は280.2/100患者年であり、SCとIVで差は認めない。

・重症感染症：WA28118が10.7/100患者年に対してWA18221は11.3/100患者年であり、SCとIVで差は認めない。WA28118では4人の被検者から5例の重症感染症（肺炎2例、軟部組織膿瘍1例、口腔カンジダ症1例、敗血症1例）を認め、内、肺炎1名、軟部組織膿瘍1名を除いた2名が死亡した。

・日和見感染症：報告されなかった。

・過敏反応：WA28118が8.6/100患者年に対してWA18221は30.2/100患者年であり、SCはIVに比べ低い。

・接種部局所反応

41.2%が少なくとも1回の局所反応を訴えている。主なものは接種部の発赤、痛み、腫脹で、いずれも軽症で投与中止を必要とするものではない。30kg未満に比べ30kg以上で報告が多い。30kg以上の被験者の122件のうち90件は同じ4人の女兒からの報告である。

・重度の出血

上述した死亡症例①の肺出血が認められた。

・マクロファージ活性化症候群

WA28118、WA29231では報告なし。WA18221では3例の報告あり。

・他、副反応について

IVで報告された腸管穿孔、脱髄性疾患、心筋梗塞、脳卒中、悪性腫瘍の合併はWA28118では認めなかった。

・抗TCZ抗体の出現率

治験中3か月毎に抗TCZ抗体の測定を行った。WA28118とWA29231で基準値を上回る抗TCZ抗体陽性患者の出現は無かった。

【⑥：評価まとめ】

参考文献 2、p.10-15,87 に治験の結論が記載されている。

以下要約とする。

sJIA に対する TCZ-SC の治験結果は効果を確認するに足る結果であった。WA28118 における有効性評価は、TCZ-IV による治療による改善と一致しており、TCZ-IV から TCZ-SC への切り替えの安全性、有効性についても確認されている。TCZ-IV は sJIA 患者に対して有効な治療法ではあるが、一部の患者では処置に難渋し、また患児や保護者らの「生活の質」の妨げになる。TCZ-SC の使用は、患者家族らにとって好ましい代替の治療選択肢となるだろう。

sJIA 患者に提案する皮下投与量は以下の通りとする。

体重：≥30kg: 1 回 162mg を 1 週間間隔で皮下注する。

体重：<30kg: 1 回 162mg を 2 週間間隔で皮下注する。

ただし、2歳以上に限る。

※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 "systemic juvenile idiopathic arthritis"[All Fields] AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND subcutaneous[All Fields] (～2019 年 7 月 30 日現在) で検索したが Cochrane Reviews に該当するメタ・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.

s-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 s-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)」で検索した結果、6件が該当したが、全身型若年性特発性関節炎で絞込をかけると、1件の症例報告のみ該当した。

「Tocilizumab 皮下注射製剤による治療を試みた全身型若年性特発性関節炎の1例」(3)

要約：症例は4歳時に全身型若年性特発性関節炎を発症した6歳男児。副腎皮質ステロイド薬の減量が困難であったため、TCZの導入後寛解し、副腎皮質ステロイド薬中止が可能となったが肥満のため末梢静脈路確保に難渋する状態が続いた。院内倫理委員会の承認後、成人関節リウマチに保険適用があるTCZ皮下注射製剤へ変更した。同剤へ変更後も、再燃はなく治療に伴う苦痛は解消された。TCZ皮下注射剤は血管確保困難な一部の小児例にも有用である可能性がある。

上記症例報告のように、小児では静脈路確保に難渋する症例が多く存在し、そのような患者の治療選択としてTCZ-SCは有効な選択肢となり得ると考える。

(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、TCZはs-JIA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が現状はTCZ-IVの一択である。治験WA28118によりs-JIAに対して初回からTCZ-SCを投与された症例でも、TCZ-IVからの切り替えた症例でも有効性が確認されているため、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：既存治療で効果不十分な下記疾患

全身型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。

- ・WA28118治験結果からPKに基づいてTCZ-IVと同様の有効性が得られるTCZ-SCの用量が決定されている。

- ・FDAにおいて全身型若年性特発性関節炎で承認され、欧米で使用されている。
- ・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 1 週間間隔で皮下注する。
 体重 30kg 未満: 1 回 162mg を 2 週間間隔で皮下注する。
 ただし、2 歳以上に限る。

以下の理由から、要望用法・用量を決定した。

- ・上記用量は治験 WA28118 で認められた用法・用量である。
- ・留意すべき事項として、TCZ-IV の用量が 30kg 未満の症例では本邦と欧米で異なる点がある。本邦では TCZ-IV の用量は体重に依らず「8mg/kg/2 週、症状により 8mg/kg/週まで短縮が可能」であるが、欧米の TCZ-IV の用量は「30kg 未満: 12mg/kg/2 週、30kg 以上: 8mg/kg/2 週」である。
- ・年齢制限について: WA28118 で登録された 2 歳未満の症例 3 例について下図に添付する。いずれも Prior TCZ 群で TCZ-SC へ切り換え後も寛解維持が達成されているが使用経験が少ないため FDA では年齢制限が設けられている。本邦での使用についても FDA の方針に従うことが妥当であると判断した。

Table 13: JADAS-71 Result of Patients < 2 Years Old and Lightest Weight (< 10 kg) in WA281

Subject ID	BW	TCZ Status	JADAS-71			
			Baseline	Week 10	Week 26	Week 52
< 2 years old						
(b) (6)	10.3 kg	Prior TCZ	1.0	1.1	0.6	0.4
	11.0 kg	Prior TCZ	0.0	0.0	0.0	0.0
	11.5 kg	Prior TCZ	0.8	0.3	0.4	0.0
< 10 kg BW at baseline						
(b) (6)	9.2 kg	TCZ naive	12.0	0.4	0.2	0.0

(参考文献 2 : p.67 から抜粋)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外での sJIA 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 sJIA を対象とした臨床試験では、トシリズマブ薬物濃度について IV 製剤と SC 製剤に差は認めず、両製剤間で臨床効果改善度に影響を及ぼさないと結論付けている。国内での IV 製剤の用法・用量は海外でのレジメンと一部一致していることを踏まえると、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できる本薬の曝露が期待される。また、日本小児リウマチ学会が現在実施している調査（全身型 JIA に対するトシリズマブ皮下注製剤使用実態調査）において、sJIA 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。[4]

6. 参考文献一覧

1. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION (U.S.アクテムラ添付文

書)

2. BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation. BLA 125472/s31. Tocilizumab (ACTEMRA)

3. 越後谷 明, 相澤 知, 渡邊 祥, 敦賀 和, 伊藤 悦, 田中 完. Tocilizumab 皮下注射製剤による治療を試みた全身型若年性特発性関節炎の 1 例. 小児科診療. 2014;77(11):1711-4.

4. 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