

(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 ; 一般社団法人 日本リウマチ学会 ) <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)	サリルマブ (遺伝子組換え)
	販 売 名	ケブザラ皮下注 200 mg シリンジ、 ケブザラ皮下注 200 mg オートインジェクター
	会 社 名	サノフィ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
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。)	リウマチ性多発筋痛症 : <u>副腎皮質ステロイドの効果が不十分であるか不耐容であるもの</u>
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはサリルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。
	備 考	(特記事項等)  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	該当なし	

(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>＜効能又は効果＞ 既存治療で効果不十分な関節リウマチ</p> <p>＜効能又は効果に関連する注意＞ 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 [添付文書 1.3 参照]</p> <p>＜用法及び用量＞ 通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。</p> <p>＜用法及び用量に関連する注意＞ 1 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。 [添付文書 8.10、8.11、9.1.7、9.3、11.1.2、11.1.6 参照] 2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 3 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</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	<p>1. 適応疾病的重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input checked="" 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) リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は、50 才以上に発症する原因不明の慢性炎症性疾患で、関節及び関節周囲の滑液包での炎症により、肩、頸部及び骨盤帯の激しい疼痛やこわばりを生じ QoL を著しく損ねる疾患である。(1) 国内で承認された治療薬剤はグルココルチコイド (GC) のみで</p>

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>ある。GC漸減中に再発することが多いため、長期的なGC使用が必要となることが多い。その結果、骨粗鬆症性の骨折や糖代謝異常、感染症など様々なGCによる合併症をきたすことが深刻な問題となっている。</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</p> <p><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>本邦のPMR患者のリアルワールドデータの解析の結果、メトトレキサート(MTX)の使用は5.7%、TNF阻害薬の使用が0.8%、IL6阻害薬の使用が0.6%、ほとんどの患者がGC単剤で治療されていた。GCはプレドニゾロン(PSL)換算10-15mg/日で開始され徐々に52週後には3.5mg/日に減量されていた。52週の時点で、2455mgのGCが投与され、GC中止ができた患者は10%未満であった。39%でCRPは陰性化せず、34.9%は上昇を経過中に認めており、GC単剤では寛解維持が難しいことが示された。さらに骨粗鬆症49%、糖尿病30.2%、高血圧14.9%、消化性潰瘍12%、高脂血症11.3%、緑内障2.9%、重篤な感染症4.3%とGCに関連した副作用の頻度が高いことが明らかとなった。(2,3) これらの研究結果からも、本邦でのGCの減量・中止を可能とする薬剤の開発は喫緊の課題である。</p> <p>IL-6はPMRの病態に関するkey mediatorであることが知られており、PMR患者では病勢に応じた血中IL-6濃度の上昇とそれに伴う急性反応物質の上昇が認められ、GC治療でも血中IL-6濃度が抑制できず病勢を制御することができないこと(4)(5)はGC治療を代替または補助するためにIL-6阻害剤が有用であることを示している。IL-6受容体阻害剤であるサリルマブを用いてGC治療に抵抗性のあるPMR患者を対象とした第III相国際共同臨床試験が既に実施されており、既存のGC療法に対してGCにサリルマブを併用した場合、有意な寛解持続効果とGC節約効果が得られている。その結果は権威ある学術誌に掲載されると共に(6)、その結果に基づいて米国(2023年)及び欧州(2024年)でサリルマブのPMRに対する追加適応症が承認されている。</p> <p>フランスのガイドライン(2024年)では「PMR診断時、GCの早期離脱が必要な場合はトリリズマブを、GCを避ける必要がある場合は例外的に単独療法として使用することができる。それができな</p>

	い場合は、MTX が代替手段となる。PMRにおいて、GC を減量できない患者では、GC 離脱のために、トシリズマブまたはサリルマブ、あるいはそれができなければ MTX を 6~12 カ月使用することができる。」と記載された。(7) またノルウェーのガイドライン(2024 年)には、「MTX の使用が難しい患者や MTX 投与中に再燃した PMR に対して IL-6 阻害薬の使用を考慮する」と記載された。(8)
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 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

## 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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input 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	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）				
		販売名(企業名)	KEVZARA 注 (Sanofi)			
		効能・効果	サリルマブはインターロイキン-6 (IL-6) 受容体拮抗薬であり、以下の効能・効果を有する： • 中等度から重度の活動性を有する成人の関節リウマチ (RA) 患者。 1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の効果が不十分または不耐容の中等度から重度の活動性の関節リウマチ (RA) 成人患者。 <u>• PMR の成人患者であって、GC の効果が不十分であるか不耐容であるもの。</u> • 体重 63kg 以上の活動性の多関節型若年性特発性関節炎 (pJIA)			
	用法・用量	RA における推奨用量 200mg を 2 週に 1 回皮下投与する。				

		<p>RA に対しては、サリルマブ単独療法または MTX もしくは他の csDMARDs との併用療法が可能である。</p> <p><u>PMR における推奨用量</u></p> <p><u>GC の漸減療法と併用し、2 週間に 1 回、200mg を皮下投与する。</u></p> <p><u>PMR の場合、GC の中止後、サリルマブ単独療法が可能である。</u></p> <p><u>pJIA における推奨用量</u></p> <p>体重 63kg 以上の pJIA 患者には、200mg/1.14mL プレフィルドシリンジを用いて、2 週間に 1 回 200mg を皮下投与する。</p> <p><u>pJIA の場合、サリルマブ単独療法または csDMARDs との併用療法が可能である。</u></p>																												
備考	<p>[RA 患者における用量調整]</p> <p>臨床検査値の異常： 好中球減少症、血小板減少症、肝酵素上昇がある場合は、表 2 に示すように投与量を変更する。治療開始基準については、RA に関する用法・用量の推奨を参照のこと。</p> <p>&lt;表 2 RA 患者における好中球減少、血小板減少、または肝酵素上昇による用法・用量の変更&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Low Absolute Neutrophil Count (ANC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Lab Value (cells/mm<sup>3</sup>)</b></td><td><b>Recommendation</b></td></tr> <tr> <td>ANC greater than 1,000</td><td>Maintain current dosage of KEVZARA.</td></tr> <tr> <td>ANC 500 to 1,000</td><td>Hold treatment with KEVZARA until ANC greater than 1,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.</td></tr> <tr> <td>ANC less than 500</td><td>Discontinue KEVZARA.</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Low Platelet Count</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Lab Value (cells/mm<sup>3</sup>)</b></td><td><b>Recommendation</b></td></tr> <tr> <td>50,000 to 100,000</td><td>Hold treatment with KEVZARA until platelets greater than 100,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.</td></tr> <tr> <td>Less than 50,000</td><td>If confirmed by repeat testing, discontinue KEVZARA.</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Liver Enzyme Abnormalities</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Lab Value</b></td><td><b>Recommendation</b></td></tr> <tr> <td>ALT or AST greater than ULN to 3 times ULN</td><td>Consider dosage modification of concomitant DMARDs as clinically appropriate.</td></tr> <tr> <td>ALT or AST greater than 3 times ULN to 5 times ULN</td><td>Hold treatment with KEVZARA until ALT or AST less than 3 times ULN. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.</td></tr> <tr> <td>ALT or AST greater than 5 times ULN</td><td>Discontinue KEVZARA.</td></tr> </tbody> </table> <p>感染症： RA 患者が重篤な感染症または日和見感染症を発症した場合は、感染症がコントロールさ</p>		Low Absolute Neutrophil Count (ANC)		<b>Lab Value (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recommendation</b>	ANC greater than 1,000	Maintain current dosage of KEVZARA.	ANC 500 to 1,000	Hold treatment with KEVZARA until ANC greater than 1,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.	ANC less than 500	Discontinue KEVZARA.	Low Platelet Count		<b>Lab Value (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recommendation</b>	50,000 to 100,000	Hold treatment with KEVZARA until platelets greater than 100,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.	Less than 50,000	If confirmed by repeat testing, discontinue KEVZARA.	Liver Enzyme Abnormalities		<b>Lab Value</b>	<b>Recommendation</b>	ALT or AST greater than ULN to 3 times ULN	Consider dosage modification of concomitant DMARDs as clinically appropriate.	ALT or AST greater than 3 times ULN to 5 times ULN	Hold treatment with KEVZARA until ALT or AST less than 3 times ULN. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.	ALT or AST greater than 5 times ULN	Discontinue KEVZARA.
Low Absolute Neutrophil Count (ANC)																														
<b>Lab Value (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recommendation</b>																													
ANC greater than 1,000	Maintain current dosage of KEVZARA.																													
ANC 500 to 1,000	Hold treatment with KEVZARA until ANC greater than 1,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.																													
ANC less than 500	Discontinue KEVZARA.																													
Low Platelet Count																														
<b>Lab Value (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recommendation</b>																													
50,000 to 100,000	Hold treatment with KEVZARA until platelets greater than 100,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.																													
Less than 50,000	If confirmed by repeat testing, discontinue KEVZARA.																													
Liver Enzyme Abnormalities																														
<b>Lab Value</b>	<b>Recommendation</b>																													
ALT or AST greater than ULN to 3 times ULN	Consider dosage modification of concomitant DMARDs as clinically appropriate.																													
ALT or AST greater than 3 times ULN to 5 times ULN	Hold treatment with KEVZARA until ALT or AST less than 3 times ULN. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate.																													
ALT or AST greater than 5 times ULN	Discontinue KEVZARA.																													

		<p>れるまでサリルマブを中止する。</p> <p><u>〔PMR 患者における用量調整〕</u></p> <p><u>臨床検査値異常：以下の臨床検査値異常が発現した PMR 患者では、サリルマブの投与を中止すること：</u></p> <p>－好中球減少（投与間隔終了時の ANC が <math>1,000/\text{mm}^3</math> 未満）</p> <p>－血小板減少症（血小板数が <math>10 \text{ 万}/\text{mm}^3</math> 未満）</p> <p>－AST または ALT の上昇が ULN の 3 倍以上である。</p> <p><u>これらの条件を有する PMR 患者における用量の変更は検討されていない。</u></p> <p><u>治療開始基準については、PMR に対する推奨用量を参照のこと。</u></p> <p><u>感染症：PMR 患者が重篤な感染症または日和見感染症を発症した場合は、感染症がコントロールされるまでサリルマブによる治療を中止すること。</u></p> <p><u>〔pJIA 患者における用量調整〕</u></p> <p>サリルマブの減量は pJIA 集団では検討されていない。ALT <math>&gt; 5 \text{ ULN}</math>、血小板数 <math>\leq 50,000 \text{ cells}/\text{mm}^3</math>、好中球数 <math>&lt; 500 \text{ cells}/\text{mm}^3</math> で感染症を伴う場合はサリルマブの投与を中止する。ALT <math>&gt; 3 \sim \leq 5 \text{ ULN}</math>、血小板数 <math>&gt; 50,000 \sim \leq 100,000 \text{ cells}/\text{mm}^3</math>、好中球数 <math>\geq 500 \sim \leq 1000 \text{ cells}/\text{mm}^3</math> の場合、臨床状態が評価されるまでサリルマブの投与を保留する。サリルマブを中止するかどうかは、個々の患者の医学的評価に基づいて決定されるべきである。適切であれば、併用する MTX および/または他の薬剤の投与量を変更または中止すべきである。</p>
英 国	販売名(企業 名)	KEVZARA®注 (Sanofi)
	効能・効果	関節リウマチ サリルマブは、MTX との併用で、1 種類以上の DMARDs の効果が不十分、または忍容性のない中等度から重度の活動性の成人の関節リウマチ (RA) の治療に適応を有する。サリルマブは、MTX に不耐容の場合、または MTX による治療が不適当

		<p>な場合に、単剤療法として投与することができる。</p> <p><u>リウマチ性多発筋痛症</u></p> <p>サリルマブは、副腎皮質ステロイドの効果が不十分、または副腎皮質ステロイドの漸減中に再発したPMRの治療に適応を有する。</p>										
用法・用量		<p>関節リウマチ</p> <p>サリルマブとして200mgを2週に1回皮下注射する。</p> <p><u>リウマチ性多発筋痛症</u></p> <p><u>サリルマブとして200mgを2週に1回皮下注射し、副腎皮質ステロイドを漸減する。その後、サリルマブ単独での治療を継続することができる。</u></p> <p>データは最長1年間投与された患者で得られている。したがって、52週を超える治療は、疾患活動性、医師の裁量、患者の選択によって決定されるべきである。</p>										
備考		<p>[関節リウマチの用量調整]</p> <p>好中球減少、血小板減少、肝酵素上昇の管理には、2週間に1回200mgから2週間に1回150mgへの減量が推奨される。</p> <p>重篤な感染症を発症した患者では、感染症がコントロールされるまでサリルマブによる治療を中断すべきである。</p> <p>好中球数が少ない患者、すなわち絶対好中球数(ANC)が<math>2 \times 10^9/L</math>未満の患者では、サリルマブによる治療を開始することは推奨されない。</p> <p>血小板数が<math>150 \times 10^3/\mu L</math>未満の患者では、サリルマブによる治療を開始することは推奨されない。</p> <p>表1：関節リウマチにおける好中球減少、血小板減少、または肝酵素上昇の場合の変更 推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Low Absolute Neutrophil Count (see section 5.1)</th> </tr> <tr> <th>Lab Value (cells <math>\times 10^9/L</math>)</th> <th>Recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANC greater than 1</td> <td>Current dose of sarilumab should be maintained.</td> </tr> <tr> <td>ANC 0.5-1</td> <td>Treatment with sarilumab should be withheld until <math>&gt;1 \times 10^9/L</math>. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.</td> </tr> <tr> <td>ANC less than 0.5</td> <td>Treatment with sarilumab should be discontinued.</td> </tr> </tbody> </table>	Low Absolute Neutrophil Count (see section 5.1)		Lab Value (cells $\times 10^9/L$ )	Recommendation	ANC greater than 1	Current dose of sarilumab should be maintained.	ANC 0.5-1	Treatment with sarilumab should be withheld until $>1 \times 10^9/L$ . Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.	ANC less than 0.5	Treatment with sarilumab should be discontinued.
Low Absolute Neutrophil Count (see section 5.1)												
Lab Value (cells $\times 10^9/L$ )	Recommendation											
ANC greater than 1	Current dose of sarilumab should be maintained.											
ANC 0.5-1	Treatment with sarilumab should be withheld until $>1 \times 10^9/L$ . Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.											
ANC less than 0.5	Treatment with sarilumab should be discontinued.											

			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Low Platelet Count</th> </tr> <tr> <th>Lab Value (cells x 10<sup>3</sup>/µL)</th><th>Recommendation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 to 100</td><td>Treatment with sarilumab should be withheld until &gt;100 x 10<sup>3</sup>/µL. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.</td></tr> <tr> <td>Less than 50</td><td>If confirmed by repeat testing, treatment with sarilumab should be discontinued.</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Liver Enzyme Abnormalities</th> </tr> <tr> <th>Lab Value</th><th>Recommendation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT &gt; 1 to 3 x Upper Limit of Normal (ULN)</td><td>Clinically appropriate dose modification of concomitant DMARDs or immunomodulatory agents should be considered.</td></tr> <tr> <td>ALT &gt; 3 to 5 x ULN</td><td>Treatment with sarilumab should be withheld until &lt;3 x ULN. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.</td></tr> <tr> <td>ALT &gt; 5 x ULN</td><td>Treatment with sarilumab should be discontinued.</td></tr> </tbody> </table>	Low Platelet Count		Lab Value (cells x 10 <sup>3</sup> /µL)	Recommendation	50 to 100	Treatment with sarilumab should be withheld until >100 x 10 <sup>3</sup> /µL. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.	Less than 50	If confirmed by repeat testing, treatment with sarilumab should be discontinued.	Liver Enzyme Abnormalities		Lab Value	Recommendation	ALT > 1 to 3 x Upper Limit of Normal (ULN)	Clinically appropriate dose modification of concomitant DMARDs or immunomodulatory agents should be considered.	ALT > 3 to 5 x ULN	Treatment with sarilumab should be withheld until <3 x ULN. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.	ALT > 5 x ULN	Treatment with sarilumab should be discontinued.
Low Platelet Count																					
Lab Value (cells x 10 <sup>3</sup> /µL)	Recommendation																				
50 to 100	Treatment with sarilumab should be withheld until >100 x 10 <sup>3</sup> /µL. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.																				
Less than 50	If confirmed by repeat testing, treatment with sarilumab should be discontinued.																				
Liver Enzyme Abnormalities																					
Lab Value	Recommendation																				
ALT > 1 to 3 x Upper Limit of Normal (ULN)	Clinically appropriate dose modification of concomitant DMARDs or immunomodulatory agents should be considered.																				
ALT > 3 to 5 x ULN	Treatment with sarilumab should be withheld until <3 x ULN. Sarilumab can then be resumed at 150 mg every 2 weeks and increased to 200 mg every 2 weeks as clinically appropriate.																				
ALT > 5 x ULN	Treatment with sarilumab should be discontinued.																				
			<p><u>〔リウマチ性多発筋痛症の用量調整〕</u></p> <p><u>臨床検査値異常：以下の臨床検査値異常が発現した PMR 患者では、サリルマブの投与を中止すること：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>- 好中球減少（投与間隔終了時の ANC が 1×10<sup>9</sup>/L 未満）。</u></li> <li><u>- 血小板減少症（血小板数が 100 x 10<sup>3</sup> µL 未満）</u></li> <li><u>- AST または ALT の上昇（ULN の 3 倍以上）</u></li> </ul> <p><u>これらの条件を呈する PMR 患者における用法・用量の変更は検討されていない。治療開始基準については、PMR の推奨用量を参照のこと</u></p>																		
独 国	販売名(企業名)	英国と同様																			
	効能・効果	英国と同様																			
	用法・用量	英国と同様																			
	備考	英国と同様																			
仏 国	販売名(企業名)	英国と同様																			
	効能・効果	英国と同様																			
	用法・用量	英国と同様																			
	備考	英国と同様																			
加 国	販売名(企業名)	承認なし																			
	効能・効果	承認なし																			
	用法・用量	承認なし																			
	備考	承認なし																			
豪 州	販売名(企業名)	承認なし																			
	効能・効果	承認なし																			
	用法・用量	承認なし																			

		備考	承認なし
□ 米国 □ 英国 □ 独国 □ 仏国 □ 加国 □ 豪州			
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
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、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</u>	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下線）		
	米国	ガイ ドライ ン名	
		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	
	英国	備考	
		ガイ ドライ ン名	
		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	
	独国	備考	
		ガイ ドライ ン名	
		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	

	仏国	ガイドライ ン名	
		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	
	加国	ガイドライ ン名	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		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	

### 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（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

2025年3月にPubMedで、検索式：All field: (sarilumab) AND (polymyalgia

rheumatica)で検索し、18件の文献を同定した。サリルマブのPMRに関する有効性・安全性を無作為化試験として検証した臨床試験に関する文献は1件のみであった。また同臨床試験の薬物動態の文献は1件が該当した。

＜海外における臨床試験等＞

- 1) Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, et al.: Sarilumab for relapse of polymyalgia rheumatica during glucocorticoid taper. *N Engl J Med.* 2023, 389:1263-72. 10.1056/NEJMoa2303452(6)

方法：国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（60 施設）  
[ICH-GCP 準拠]

対象：EULAR/ACR 分類基準で PMR と診断された患者で、少なくとも 8 週間の GC 治療 (PSL10mg/日以上) があり、GC 減量中 (PSL 7.5mg/日以上) に少なくとも 1 回の再燃があるもの

介入：サリルマブ皮下注 +14 週間の GC 減量 (60 例) vs プラセボ +52 週間の GC 減量 (58 例)

用法用量：サリルマブ 200mg または対応するプラセボを隔週で皮下注射

観察期間：52 週間

主要評価項目：52 週時点において次の全ての基準を満たして持続的寛解を達成した患者の割合。（サリルマブ群とプラセボ群を比較。）

1) 12 週時までに寛解を達成、2) 12 週時以降に再燃がない、3) 12 週時以降 CRP が持続的に低値である (1 mg/dL 未満)、4) 12 週時以降併用 GC が規定通りに漸減できた

副次評価項目：持続的寛解を構成する要素（上記 4 項目）の達成率、52 週間の累積 GC 投与量、初回 PMR 再燃までの期間、複合 GC 毒性指標、各種患者報告アウトカム、有害事象、臨床検査値異常他

結果：52 週時での持続的寛解は、サリルマブ群 28% (17/60)、プラセボ群 10% (6/58) で達成された (差は 18(95%CI: 4-32)%、 $p = 0.02$ )。52 週時の平均累積 GC 投与量は、サリルマブ群の方がプラセボ群よりも有意に低かった (サリルマブ群 777 mg 対 プラセボ群 2044 mg、 $p < 0.001$ )。プラセボと比較したサリルマブで最もよく見られた有害事象は、好中球減少症 (サリルマブ群 15% 対 プラセボ群 0%)、関節痛 (サリルマブ群 15% 対 プラセボ群 5%)、下痢 (サリルマブ群 12% 対 プラセボ群 2%) でした。サリルマブ群ではプラセボ群よりも治療に関連した中止が多く観察された (12% 対 7%)。

- 2) Xu C, Denney WS, Liu Y, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Sarilumab in Patients with Polymyalgia Rheumatica. *J Clin Pharmacol.* Published online March 19, 2025. doi:10.1002/jcph.70019 (9)

PMR に係る第 III 相試験 (NCT03600818) の PMR 患者 58 名分のデータ

と、GCA に係る第 III 相試験 (NCT03600805) の GCA 患者 40 名分のデータから成るプール PK データを用いて、母集団 (Pop) PK 解析を行った。PMR の試験ではサリルマブ 200mg を隔週で皮下注射、GCA の試験ではサリルマブ 200mg あるいは 150mg を隔週で皮下注射が用いられた。この Pop PK モデルは、以前の関節リウマチ (RA) モデルのパラメータを再推定することにより設定した。PMR 患者における内在性 PK 変動の主な原因是体重であり、体重が減少するとサリルマブの曝露量が増加した。PMR 患者の集団平均見かけのクリアランスは、RA 患者よりも PMR 患者の方がアルブミンが高く、クレアチニクリアランスが低く、C 反応性蛋白 (CRP) が低いため、RA 患者よりも低かった。定常状態における個々の曝露量は、PMR、GCA、RA の患者で重複していた。PK-PD 関係は、PMR 患者におけるサリルマブの C (trough) の増加は、総 sIL-6R  $\alpha$  の増加と CRP の減少と関連していた。52 週目に持続寛解を達成した患者はわずかに増加し、サリルマブ C (trough) の増加に伴い好中球絶対数が減少し、20-25mg/L でプラトーとなった。サリルマブの PD 効果は、標的飽和度、有効性、安全性の各エンドポイントにおいて、C (trough) 値が 20~25mg/L でプラトーとなり、PMR に対する 200mg/2 週間の投与量を支持した。

<日本における臨床試験等\*>

1) 文献(6)における表 1 ベースライン時の患者特性の人種において、アジア人がサリルマブ群で 1 例、プラセボ群で 2 例と示されている。当該文献に示された臨床試験の公開情報 (NCT03600818: Clinicaltrial.gov) における “Contacts and Locations” (臨床試験参加施設情報) を参照すると、アジア圏で本試験に参加した国は日本のみであり論文内のアジア人が日本人であることが推察される。

\*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

1) Kawka L, Chevet B, Arnaud L, Becker G, Carvajal Alegria G, Felten R. The pipeline of immunomodulatory therapies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic review of clinical trials. *Autoimmun Rev.* 2024;23(7-8):103590. doi:10.1016/j.autrev.2024.103590 (10)

すでに市販されている、臨床開発中、または販売中止となった PMR および GCA に対するすべての DMARD について、17 の臨床試験データベースの体系的なレビューを実施した。PMR については、合計 15 種類の DMARD が特定され、内訳は csDMARD が 2 種類、生物学的 DMARD (bDMARD) が 11 種類、分子標的 DMARD (tsDMARD) が 2 種類であった。GCA については、csDMARD が 2 種類、bDMARD が 14 種類、tsDMARD が 2 種類、特定された。現在、これらの疾患で承認されている GC スペアリング療法は、

GCA ではトリリズマブ、PMR ではサリルマブの 2 種類のみで、どちらも IL-6 シグナル伝達経路を標的としている。

- 2) Iorio L, Bond M, Padoan R, Dejaco C. Advances in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(Supplement\_1):i48-i54. doi:10.1093/rheumatology/keae539(11)
- PMR 治療の基本は経口 GC であり、初回投与量は再発や併存疾患のリスクに合わせてされる。しかし、再発は最大 76% の症例で発生し、GC の長期使用は重大な毒性を伴い、最大 85% の患者に影響を及ぼす。MTX などの csDMARD の利点は限られ、最近のエビデンスでは、GC 依存を軽減し寛解を達成する上でトリリズマブやサリルマブなどの生物学的製剤の使用が支持されている。JAK 阻害剤（トファシチニブ）や B 細胞除去（リツキシマブ）などの新しい治療法は有望だが、さらなる検証が必要である。
- 3) Li J, Hall J, Dafoe W, Yacyshyn E. Rates of glucocorticoid taper in the management of polymyalgia rheumatica: the science behind the "art". *Clin Rheumatol*. 2025;44(1):105-113. doi:10.1007/s10067-024-07248-0(12)
- MTX、トリリズマブ、最近ではサリルマブなどの GC スペアリング薬の役割に関する有望なデータがある。ステロイドの漸減とレジメンを最適化するには、トリリズマブやサリルマブなどの GC スペアリング薬の役割拡大とともに、さらなる研究が必要である。
- 4) García-Porrúa C, Heras-Recuero E, Blázquez-Sánchez T, Torres-Roselló A, Castañeda S, González-Gay MÁ. Traditional and Emerging Strategies for Managing Polymyalgia Rheumatica: Insights into New Treatments. *J Clin Med*. 2024;13(21):6492. Published 2024 Oct 29. doi:10.3390/jcm13216492(13)
- トリリズマブやサリルマブなどの IL-6 阻害薬は、再燃の減少、累積 GC 使用量の減少、および長期寛解の達成に有効であることが実証されている。MTX やトリリズマブやサリルマブなどの生物学的製剤は、症状を改善し GC の使用を減らす代替手段となる。生物学的製剤は長期の副作用を軽減し、寛解の達成を助けるが潜在的な副作用と高コストを考慮する必要がある。
- 5) Espígol-Frigolé G, Dejaco C, Mackie SL, Salvarani C, Matteson EL, Cid MC. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2023;402(10411):1459-1472. doi:10.1016/S0140-6736(23)01310-7(14)
- トリリズマブとサリルマブが無作為化比較試験で有効性を示し、さらに他の分子標的治療薬も開発中である。革新的な治療法を PMR 患者に適用するには、リスクとベネフィットのバランスを考慮することが不可欠である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) 該当なし

＜日本における教科書等＞

1) 該当なし

(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＞

1) フランスリウマチ学会 リウマチ性多発性筋痛症ガイドライン 2024 (7)

推奨事項 11

PMR 診断時、GC の早期の離脱(3 カ月)が必要な場合はトシリズマブを、GC 療法を避ける必要がある場合は例外的に単独療法として使用することができる。それができない場合は、MTX が代替薬となる。

推奨事項 18

PMR において、GC を減量できない患者では、GC 離脱のために、トシリズマブまたはサリルマブ、あるいはそれらが使用できなければ MTX を 6~12 カ月使用することができる。

2) ノルウェーリウマチ学会 リウマチ性多発性筋痛症ガイドライン 2024(8)

MTX の使用が難しい患者や MTX 投与中に再燃した PMR に対して IL-6 阻害薬の使用を考慮する。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 該当なし

(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

1) Ohkubo N, Miyazaki Y, Nakayamada S, Fukuyo S, Inoue Y, Satoh-Kanda Y, et al. Efficacy and Safety of Biologics in Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Study. *Rheumatology and Therapy*. 2024;11(5):1303-19. (15)

RA に分類され、bDMARD で治療された PMR 患者を対象に、治療 26 週間後の総合的な疾患活動性指標 (Clin-PMR-AS) を用いて解析を行った。GC に抵抗性または不耐で RA に分類される PMR 患者 203 名が bDMARD を服用しており、本研究に登録された。TNF 阻害薬、IL-6 受容体阻害剤、アバタセプト群には、それぞれ 83 名、82 名、38 名の患者がいた。bDMARD 開始から 26 週間後、IL-6 阻害薬群の Clin-PMR-AS 値は他の群と比較して有意に低かった。Clin-PMR-AS に関与する因子として、BMI、bDMARD の使用、および IL6 阻害薬の使用が特定された。逆数重み付け傾向スコアを用いて調整した場合、26 週での Clin-PMR-AS スコアは、IL-6 阻害薬群の方が TNF 阻害薬群およびアバタセプト群よりも有意に低かった。IL-6 阻害薬は、他の bDMARD と比較して、PMR の疾患活動性を改善する可能性がある。

## (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

## &lt;要望効能・効果について&gt;

1) IL-6 は PMR の病態の中心となるサイトカインである。IL-6 阻害剤であるサリルマブが PMR に対して有用であることが第Ⅲ相国際共同臨床試験で証明され、<sup>4)</sup> 米国及び欧州ではサリルマブの PMR に対する適応症の追加がされた。本邦も上記の臨床試験に参加している。PMR の病態に関して人種差はなく、本邦でも欧米と同じく PMR の効能・効果の追加を追加すべきと考えられる。

## &lt;要望用法・用量について&gt;

1) 欧米の PMR に対する承認用量は、第Ⅲ相国際共同臨床試験で用いられた用量である 200mg の 2 週間毎の皮下投与で、薬物動態解析も報告されている(9)。本用量は欧米および本邦で関節リウマチで承認された用量と同じである。なお関節リウマチでは 150mg の用量も承認されているが減量して投与されることは稀であり、PMR について 150mg の有効性が示されていないことから 150mg の用量は不要である。

## &lt;臨床的位置づけについて&gt;

PMR の治療の中心は GC であり、PSL10～15mg/日の治療でほぼ全例で症状の改善を認める。しかし、約半数の患者が GC の減量・中止により再発し、長期の PSL 継続を要している。PMR は高齢者で発症する疾患であり、すでに複数の合併症を有していることが多い。そのため、長期の GC 投与により、骨粗鬆症・骨折、感染症、糖および脂質代謝異常、心血管疾患などの合併症が新規に生じる、あるいは合併症を有している患者ではそれらが悪化することが治療上の深刻な懸念となっているため、GC の早期離脱を可能とする薬剤、あるいは、GC 治療に替わる薬剤の開発は喫緊の課題である。

本薬が承認されるまで欧米では、GC の効果が不十分または不耐の症例や GC の漸減中に再発した症例に対してエビデンスは不十分であるが MTX が適用外で用いられることが多い。そのため、MTX の効果が不十分な症例で用いられることが多いと考えられる。

本邦の場合は PMR に対して MTX の適応外使用は少なく MTX の副作用の頻度が高い。そのためサリルマブは副腎皮質ステロイドの効果が不十分な症例で用いられることが想定される。

サリルマブの RA に対する使用経験は本邦が最も多く、PMR に対する適応拡大に関して臨床上の懸念は少ない。PMR に対するエビデンスが創出されたサリルマブは世界で最も高齢化が進んだ国である本邦でこそ承認されるべき薬剤であると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に日本人 PMR 患者を含む国際臨床試験結果が得られており、その結果に基づいて米国、欧州で追加適応症が承認されているため、追加の試験は不要と考える。

#### 5. 備考

##### <その他>

6年間で外来を受診した 6868 人（50 才以上は 3347 人）患者のうち、PMR と診断されたのは 10 名であった。(16) 50 才以上の 10 万人あたりでは 49.8 人が 1 年間に発症する。50 才以上の全国の人口は 6600 万人であることから、1 年間で 32900 人が発症する。PSL 減量中に增量を要した患者をサリルマブの投与対象と想定して見積もった場合、本邦のデータで 55.8% の PMR 患者が GC の增量を要したことから(2)、最大で 18400 人/年になると計算される。

##### 米国および欧州での添付文書および関連資料

- ・米国添付文書
- ・欧州 Product Information 添付文書関連資料
- ・欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR)

#### 6. 参考文献一覧

1. Matteson EL, Maradit-Kremers H, Cimmino MA, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. Patient-reported Outcomes in Polymyalgia Rheumatica. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(4):795-803.
2. Tanaka Y, Tanaka S, Fukasawa T, Inokuchi S, Uenaka H, Kimura T, et al. Glucocorticoid treatment and clinical outcomes in patients with polymyalgia rheumatica: A cohort study using routinely collected health data. *Joint Bone Spine*. 2024;91(3):105680.
3. Tanaka Y, Takahashi T, Inokuchi S, Uenaka H, Fujita A, Sakamoto K. Characteristics of patients with polymyalgia rheumatica based on glucocorticoid dose in Japan: A cohort study using routinely collected health data. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2025. sm Association. 2025.
4. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol*. 1990;29(6):456-8.
5. Pulsatelli L, Boiardi L, Pignotti E, Dolzani P, Silvestri T, Macchioni P, et al. Serum interleukin-6 receptor in polymyalgia rheumatica: a potential marker of relapse/recurrence risk. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(8):1147-54.
6. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper.

New England Journal of Medicine. 2023;389(14):1263-72.

7. Wendling D, Al Tabaa O, Chevet B, Fakih O, Ghossan R, Hecquet S, et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica. *Joint Bone Spine.* 2024;91(4):105730.
8. Tengesdal S, Diamantopoulos AP, Brekke LK, Besada E, Myklebust G. Norwegian society of rheumatology recommendations on diagnosis and treatment of patients with Polymyalgia Rheumatica: a narrative review. *BMC Rheumatology.* 2024;8(1).
9. Xu C, Denney WS, Liu Y, Sloane J, Diab R, Abdallah H, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Sarilumab in Patients with Polymyalgia Rheumatica. *J Clin Pharmacol.* 2025.
10. Kawka L, Chevet B, Arnaud L, Becker G, Carvajal Alegria G, Felten R. The pipeline of immunomodulatory therapies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic review of clinical trials. *Autoimmunity reviews.* 2024;23(7-8):103590.
11. Iorio L, Bond M, Padoan R, Dejaco C. Advances in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2025;64(Supplement\_1):i48-i54.
12. Li J, Hall J, Dafoe W, Yacyshyn E. Rates of glucocorticoid taper in the management of polymyalgia rheumatica: the science behind the "art". *Clinical rheumatology.* 2025;44(1):105-13.
13. García-Porrúa C, Heras-Recuero E, Blázquez-Sánchez T, Torres-Roselló A, Castañeda S, González-Gay MÁ. Traditional and Emerging Strategies for Managing Polymyalgia Rheumatica: Insights into New Treatments. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(21):6492.
14. Espígol-Frigolé G, Dejaco C, Mackie SL, Salvarani C, Matteson EL, Cid MC. Polymyalgia rheumatica. *Lancet.* 2023;402(10411):1459-72.
15. Ohkubo N, Miyazaki Y, Nakayamada S, Fukuyo S, Inoue Y, Satoh-Kanda Y, et al. Efficacy and Safety of Biologics in Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Study. *Rheumatology and Therapy.* 2024;11(5):1303-19.
16. Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Nozu T. The rate of polymyalgia rheumatica (PMR) and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in a clinic where primary care physicians are working in Japan. *Rheumatology international.* 2012;32(6):1695-9.