2026年10月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
８７６３９９

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］製剤

薬価基準収載

トシリズマブBS点滴静注80mg「CT」
トシリズマブBS点滴静注200mg「CT」
トシリズマブBS点滴静注400mg「CT」

Tocilizumab BS for Intravenous Infusion 80mg・200mg・400mg「CT」

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］製剤

薬価基準未収載

トシリズマブBS皮下注162mgシリンジ「CT」
トシリズマブBS皮下注162mgオートインジェクター「CT」

Tocilizumab BS 162mg Syringes/Auto-Injectors for S.C. Injection「CT」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」 1バイアル(4mL)中トシリズマブ（遺伝子組換え）80mg トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」 1バイアル(10mL)中トシリズマブ（遺伝子組換え）200mg トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」 1バイアル(20mL)中トシリズマブ（遺伝子組換え）400mg トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」 1シリンジ(0.9mL)中トシリズマブ（遺伝子組換え）162mg トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」 1オートインジェクター（0.9mL)中トシリズマブ(遺伝子組換え) 162mg
一般名	和名：トシリズマブ(遺伝子組換え)［トシリズマブ後続 1］（ＪＡＮ） 洋名：Tocilizumab（Genetical Recombination）［Tocilizumab Biosimilar1］（ＪＡＮ）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	下表参照
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 コールセンター TEL：0120-833-889（フリーダイヤル） 受付時間 9：00－17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://celltrionhealthcare-med.jp/

	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
点滴静注	2025 年 9 月 19 日	2025 年 11 月 12 日	2026 年 4 月 28 日
皮下注	2025 年 9 月 19 日		

本ＩＦは、皮下注製剤は 2026 年 9 月改訂、点滴静注製剤は 2026 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，ＩＦ記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，

ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 2
3．製品の製剤学的特性 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名 4
2．一般名 4
3．構造式又は示性式 4
4．分子式及び分子量 5
5．化学名（命名法）又は本質 5
6．慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 6
2．有効成分の各種条件下における安定性 6
3．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目
【点滴静注製剤】 7
1．剤形 7
2．製剤の組成 7
3．添付溶解液の組成及び容量 7
4．力価 7
5．混入する可能性のある夾雑物 8
6．製剤の各種条件下における安定性 8
7．調製法及び溶解後の安定性 8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9．溶出性 8
10．容器・包装 9
11．別途提供される資材類 9
12．その他 9
【皮下注製剤】 10
1．剤形 10
2．製剤の組成 11
3．添付溶解液の組成及び容量 11
4．力価 11
5．混入する可能性のある夾雑物 11
6．製剤の各種条件下における安定性 12
7．調製法及び溶解後の安定性 12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 12
9．溶出性 12
10．容器・包装 12
11．別途提供される資材類 13
12．その他 13

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 14
2．効能又は効果に関連する注意 14
3．用法及び用量 15
4．用法及び用量に関連する注意 17
5．臨床成績 18

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 52
2．薬理作用 52

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 54
2．薬物速度論的パラメータ 59
3．母集団（ポピュレーション）解析 60
4．吸収 60
5．分布 60
6．代謝 60
7．排泄 61
8．トランスポーターに関する情報 61
9．透析等による除去率 61
10．特定の背景を有する患者 61
11．その他 61

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由…… 62
2. 禁忌内容とその理由…… 63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由… 63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由… 63
5. 重要な基本的注意とその理由…… 64
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…… 66
7. 相互作用…… 69
8. 副作用…… 70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 75
10. 過量投与…… 75
11. 適用上の注意…… 76
12. その他の注意…… 77

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験…… 80
2. 毒性試験…… 80

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分…… 81
2. 有効期間…… 81
3. 包装状態での貯法…… 81
4. 取扱い上の注意…… 81
5. 患者向け資材…… 81
6. 同一成分・同効薬…… 81
7. 国際誕生年月日…… 81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 82
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加
等の年月日及びその内容…… 82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…… 82
11. 再審査期間…… 82
12. 投薬期間制限に関する情報…… 82
13. 各種コード…… 83
14. 保険給付上の注意…… 83

XI. 文献
1. 引用文献 …… 84
2. その他の参考文献…… 85

XII. 参考資料
1. 主な外国での発売状況…… 86
2. 海外における臨床支援情報…… 87

XIII. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報…… 88
2. その他の関連資料…… 88

略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
$\%AUC_{ext}$	Percentage of the area extrapolated for calculation of area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与直後から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積の計算のために外挿した面積の割合
ACR20	20% improvement according to the American College of Rheumatology criteria	米国リウマチ学会が定める 20%改善
ACR50	50% improvement according to the American College of Rheumatology criteria	米国リウマチ学会が定める 50%改善
ACR70	70% improvement according to the American College of Rheumatology criteria	米国リウマチ学会が定める 70%改善
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
AI	Auto-injector	オートインジェクター
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与直後から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	投与直後から最終観測時間までの濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CDAI	Clinical disease activity index	－
C1q	Complement component 1, q subcomponent	補体第 1 成分亜成分 q
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DAS28	Modified disease activity score based on 28 joint counts	28 関節の評価による疾患活動性スコア
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
EOS	End-of-study	試験終了時
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児型 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma Receptor	Fcγ 受容体
FcγRI	Fragment crystallisable gamma Receptor I	Fcγ 受容体 I
FcγRIIa	Fragment crystallisable gamma Receptor IIa	Fcγ 受容体 IIa
FcγRIIb	Fragment crystallisable gamma Receptor IIb	Fcγ 受容体 IIb
FcγRIIIa	Fragment crystallisable gamma Receptor IIIa	Fcγ 受容体 IIIa
FcγRIIIa (F 型)	Fragment crystallisable gamma Receptor IIIa 158 phenylalanine allele	158 番目のアミノ酸がフェニルアラニンである Fcγ 受容体 IIIa
FcγRIIIa (V 型)	Fragment crystallisable gamma Receptor IIIa 158 valine allele	158 番目のアミノ酸がバリンである Fcγ 受容体 IIIa
FcγRIIIb	Fragment crystallisable gamma Receptor IIIb	Fcγ 受容体 IIIb
gp130	Glycoprotein 130	糖タンパク質 130
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1

IL-6	Interleukin-6	インターロイキン 6
IL-6R	Interleukin-6 Receptor	インターロイキン 6 受容体
INN	International nonproprietary name	国際一般的名称
ITT	Intent-to-treat	－
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般名
LDL	Low Density Lipoprotein	低濃度リポタンパク
LLOQ	Lower Limit of Quantificatio	定量下限
mIL-6R	Membrane-bound Interleukin-6 Receptor	膜結合型インターロイキン 6 受容体
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per-protocol set	Per-Protocol 解析対象集団
sIL-6R	Soluble Interleukin-6 Receptor	可溶性インターロイキン 6 受容体
SDAI	Simplified disease activity index	－
SF-36	36-item short form health survey	－
SIAQ	Self-Injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
$t_{1/2}$	terminal-phase half-life	終末相の半減期
T_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高血中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	見かけの終末相の分布容積
V_z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相の分布容積
λ_z	Terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続 1］（以下、本剤）は、トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続 1］を有効成分として含有する遺伝子組換えヒト化モノクローナル免疫グロブリン IgG1 抗体製剤である。
トシリズマブは、可溶性 IL-6 受容体（sIL-6R）及び膜結合型 IL-6 受容体（mIL-6R）の両方に結合し、IL-6 を介したシグナル伝達を阻害することで効果を示す。
本剤は、欧州で承認された RoActemra®（先行バイオ医薬品 EU 注1)）、米国で承認された Actemra®（先行バイオ医薬品 US 注2)）、国内で承認されたアクテムラ® 注3) を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された。
海外第Ⅰ相試験では、本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) を皮下投与したときの薬物動態（PK）の同等性、国内第Ⅰ相試験では、本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) 及び先行バイオ医薬品 US 注2) を静脈内投与したときの PK の同等性が示された。中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験では、本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) の有効性の同等性が示された。また全ての臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) の安全性プロファイルは同様であり、かつ既知のアクテムラ®の安全性プロファイルと明らかな差がないと考えられた。
非臨床試験である薬効薬理試験及び毒性試験では、本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) の類似性が示され、また、品質比較試験の結果からアクテムラ®と先行バイオ医薬品 EU 注1) を同一とみなせる結果が得られたことから、本剤とアクテムラ®は同等/同質であると考えられた。
これらの結果を踏まえ、先行バイオ医薬品の特許期間及び再審査期間を考慮して、トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」、トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」、トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」は、関節リウマチ#1、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎#1、全身型若年性特発性関節炎#1、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#2、悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群#3 で、またトシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」、トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」は、関節リウマチ#4 の「効能又は効果」で製造販売承認を申請し、2025 年 9 月に承認を取得した。
また、トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」、200mg「CT」、400mg「CT」は 2026 年 4 月 28 日に販売を開始し、2026 年 10 月に SARS-CoV-2 による肺炎#5 の適応を追加した。

【承認された効能又は効果】
#1：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
#2：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。
#3：悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群
#4：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）
#5：SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

注 1）先行バイオ医薬品 EU： EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 3）アクテムラ®：日本で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

2．製品の治療学的特性

®登録商標

(1) 本剤の有効成分は、日本における先行バイオ医薬品「アクテムラ®」[注 1)]の有効成分であるトシリズマブ（遺伝子組換え）と同一のアミノ酸配列（一次構造）を有する。
（「Ⅱ．名称に関する項目　3．構造式又は示性式」の項参照）

(2) 本剤と先行バイオ医薬品 EU [注 2)]との同等性/同質性が品質比較試験及び非臨床試験（薬効薬理試験及び毒性試験）により確認された。

(3) 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品 EU [注 2)]の薬物動態における同等性が検証された。
（「Ⅴ．治療に関する項目　5．(2) 臨床薬理試験」及び「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(4) 中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CT-P47　3.1 試験）において、本剤と先行バイオ医薬品 EU [注 2)]の臨床的同等性[#]が検証された。
[#]ベースラインから 12 週時点における DAS28（ESR）スコアの平均変化量〈主要評価項目/検証的な解析項目〉
（「Ⅴ．治療に関する項目　5．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(5) 重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、感染症、間質性肺炎、腸管穿孔、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、心不全、肝機能障害、薬剤性過敏症症候群が報告されている。
主な副作用として、点滴静注、皮下注のいずれにおいても、上気道感染（鼻咽頭炎、上気道炎等）、コレステロール増加等が報告されている。
（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）

注 1）アクテムラ®：日本で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 EU:EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

3．製品の製剤学的特性

【皮下注製剤】
関節リウマチに関する剤形として、投与時の調製が不要で自己注射が可能な、シリンジ製剤・オートインジェクター製剤があります。
（「Ⅳ．製剤に関する項目　1．剤形」の項参照）

4．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
ＲＭＰ	有	（「Ⅰ.概要に関する項目　6.RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2026 年 10 月時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症 腸管穿孔 アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む） 好中球減少・白血球減少・無顆粒球症 血小板減少 間質性肺炎 B 型肝炎ウイルスの再活性化 肝機能障害	悪性腫瘍 脱髄関連疾患 Immunogenicity(免疫原性) 心障害・心不全 胸膜炎	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）並びに定期的な評価（承認日から１年ごと）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」
トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」
トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」
トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」
トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」

（2）洋名

Tocilizumab BS for Intravenous Infusion 「CT」
Tocilizumab BS 162mg Syringes for S.C. injection「CT」
Tocilizumab BS 162mg Auto-Injectors for S.C. Injection「CT」

（3）名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」（薬食審査発0214第1号、平成25年2月14日）に準拠

２．一般名

（1）和名（命名法）

トシリズマブ(遺伝子組換え)［トシリズマブ後続 1］（ＪＡＮ）
tocilizumab（ＩＮＮ）

（2）洋名（命名法）

Tocilizumab (Genetical Recombination) [Tocilizumab Biosimilar1]（ＪＡＮ）

（3）ステム（stem）

ヒト化モノクローナル抗体：－zumab

３．構造式又は示性式

アミノ酸 214 個の軽鎖（L 鎖）2 本とアミノ酸 449 個の重鎖（H 鎖）2 本からなる糖タンパク質

H 鎖

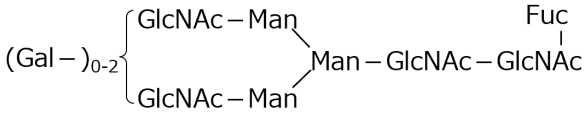
```
QVQLQESGPG LVRPSQTLSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG   50
YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL  100
ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY  200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK  250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV  350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL  400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK   449
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY   50
TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ  100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

H 鎖 Q1：99%以上ピログルタミン酸に変換；H 鎖 N299：糖鎖結合；H 鎖 K449：部分的プロセシング
H 鎖 C222-L 鎖 C214、H 鎖 C228-H 鎖 C228、H 鎖 C231-H 鎖 C231：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース
（鎖内ジスルフィド結合：実線）

４．分子式及び分子量

分子式：H 鎖（$C_{2187}H_{3405}N_{585}O_{673}S_{15}$）
L 鎖（$C_{1033}H_{1602}N_{278}O_{337}S_{6}$）
分子量：約 148,000

５．化学名（命名法）又は本質

トシリズマブ［トシリズマブ後続１］（以下、トシリズマブ後続１）は、遺伝子組換え抗インターロイキン-6 受容体モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。トシリズマブ後続１は、CHO 細胞により産生される。
トシリズマブ後続１は、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

６．慣用名、別名、略号、記号番号

CT-P47

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～黄色の澄明～わずかに乳白光の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.7～6.3
等電点（pI）：8.97～8.99（主ピーク）

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-40±5℃	48 ヵ月 (72 ヵ月まで継続中)	ポリカーボネート製容器及びポリプロピレン製スクリュー施栓	規格内
	5±3℃	12 ヵ月		規格内
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	6 ヵ月		純度低下
苛酷試験	40±2℃ 75±5%RH	3 ヵ月		純度低下
光安定性試験	120 万 lux・hr 及び 200W・h/m^2	－		純度低下※

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、タンパク質含量
※遮光保存する必要がある

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ELISA 法
定　量　法：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

【点滴静注製剤】

１．剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3
浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」	トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」	トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」
有効成分	1 バイアル(4mL)中 トシリズマブ(遺伝子組換え)［トシリズマブ後続 1 ］注) 80mg	1 バイアル(10mL)中 トシリズマブ(遺伝子組換え)［トシリズマブ後続 1 ］注) 200mg	1 バイアル(20mL)中 トシリズマブ(遺伝子組換え)［トシリズマブ後続 1 ］注) 400mg
添加剤	1 バイアル(4mL)中 ポリソルベート 80 2.0mg L-メチオニン 35.8mg L-ヒスチジン 3.0mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4.4mg L-トレオニン 76.2mg	1 バイアル(10mL)中 ポリソルベート 80 5.0mg L-メチオニン 89.5mg L-ヒスチジン 7.4mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 10.9mg L-トレオニン 190.6mg	1 バイアル(20mL)中 ポリソルベート 80 10.0mg L-メチオニン 179.0mg L-ヒスチジン 14.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 21.8mg L-トレオニン 381.2mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

有効成分由来の不純物及び製剤工程由来不純物

6．製剤の各種条件下における安定性

トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」、200mg「CT」、400mg「CT」の安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル、ゴム栓、フリップオフキャップ	36 ヵ月 (48 ヵ月まで継続中)	規格内
加速試験	25±2℃ 60±5%RH		6 ヵ月	純度試験で規格外
苛酷試験	40±2℃ 75±5%RH		3 ヵ月	純度試験で規格外
光安定性試験	120 万 lx・hr 及び 200W・h/m^2		−	規格外
		ガラスバイアル、ゴム栓、フリップオフキャップ、外箱	−	規格内
使用時の安定性試験	①5 ± 3℃ + ②30 ± 2℃ 75 ± 5%RH	生理食塩水入り ポリプロピレンバッグ/ 又はポリプロピレンボトル/ 又はポリエチレンボトル/ 又はガラスボトル	①1 ヵ月+②48 時間	規格内

試験項目：性状、不溶性異物、不溶性微粒子、浸透圧、pH、純度試験、タンパク含量　等

7．調製法及び溶解後の安定性

14. 適用上の注意（抜粋）

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。

14.1.2 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.1.3 希釈方法

本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は 20mg/mL である。患者の体重から換算した必要量を体重 25kg 以下の場合は 50mL、25kg を超える場合は 100～250mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。

＜＜体重あたりの換算式＞＞

$$\text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）} \times 8\ (\text{mg/kg})^{注)}}{20\ (\text{mg/mL})}$$

注）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重 30kg 未満の場合は 12mg/kg とする。

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

14.2.2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

9．溶出性

該当しない

10. 容器・包装	該当しない
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	
(2) 包装	トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」　4mL×1 バイアル トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」　10mL×1 バイアル トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」　20mL×1 バイアル
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：透明ガラスバイアル（日局適合） ゴム栓：塩素化ブチルゴム栓（日局適合） キャップ：フリップオフキャップ
11. 別途提供される資材類	特になし
12. その他	該当しない

【皮下注製剤】

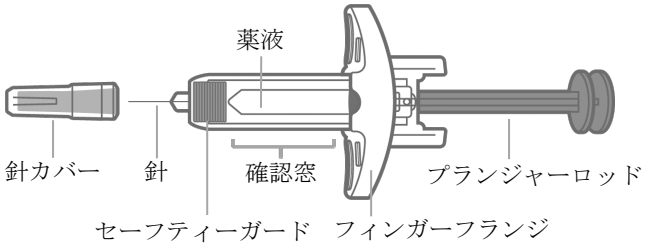
１．剤形

(1) 剤形の区別

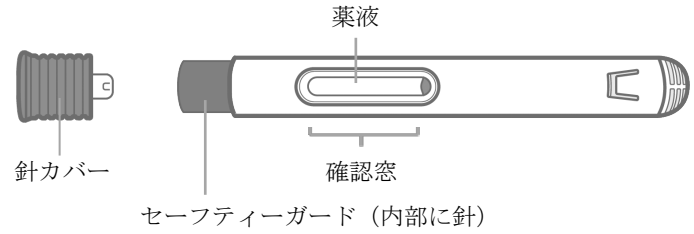
注射剤（シリンジ又はオートインジェクター）

(2) 製剤の外観及び性状

トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」

外観	
性状	無色～黄色の透明又はわずかに乳白光の液

トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」

外観	
性状	無色～黄色の透明又はわずかに乳白光の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」	トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」
有効成分	1 シリンジ(0.9mL)中 トシリズマブ（遺伝子組換え） ［トシリズマブ後続 1 ］注) 162mg	1 オートインジェクター(0.9mL)中 トシリズマブ(遺伝子組換え) ［トシリズマブ後続 1 ］注) 162mg
添加剤	1 シリンジ(0.9mL)中 ポリソルベート 80 0.2mg L-メチオニン 8.1mg L-ヒスチジン 0.7mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.0mg L-トレオニン 17.2mg	1 オートインジェクター(0.9mL)中 ポリソルベート 80 0.2mg L-メチオニン 8.1mg L-ヒスチジン 0.7mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.0mg L-トレオニン 17.2mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

有効成分由来の不純物及び製剤工程由来不純物

6．製剤の各種条件下における安定性

トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」、オートインジェクター「CT」の安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	シリンジ（ガラスバレル、ブランジャーストッパー）	36 ヵ月（48 ヵ月まで継続中）	規格内
加速試験	25 ± 2℃ 60 ± 5%RH		6 ヵ月	純度試験で規格外
	30 ± 2℃ 75 ± 5%RH		1 ヵ月	純度試験で規格外
苛酷試験	40 ± 2℃ 75 ± 5%RH		3 ヵ月	純度試験で規格外
光安定性試験	120 万 lux・hr 及び 200W・h/m^2		−	規格外
		シリンジ（ガラスバレル、プランジャーストッパー）、外箱	−	規格内

試験項目：性状、不溶性異物、不溶性微粒子、浸透圧、pH、純度試験、タンパク質含量　等

トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」及びオートインジェクター「CT」のデバイスの付属品は、製剤薬液と直接接触していないため、製品の品質に影響を及ぼさない。また両製剤のシリンジは共通であることから、製剤薬液が充填された組み立て前シリンジの安定性試験により代表させた。

7．調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

本剤の投与時には、室温に戻した上で皮下注する。

14. 適用上の注意（抜粋）

14.1.2 室温に戻しておくこと。

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

トシリズマブＢＳ皮下注 162mg シリンジ「CT」
0.9mL×1 シリンジ
トシリズマブＢＳ皮下注 162mg オートインジェクター「CT」
0.9mL×1 オートインジェクター

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	材質
一次容器（組立前シリンジ)	・ シリンジ本体：ホウケイ酸ガラス 1mL ・ 針：ステンレス製 ・ 針キャップ：ポリイソプレンゴム、ポリプロピレン ・ プランジャーストッパー：フッ素樹脂で被覆されたシリコーンエラストマー
トシリズマブＢＳ皮下注 162mg シリンジ「ＣＴ」	一次容器に以下を取り付ける。 ・ フィンガーフランジ：ポリカーボネート製 ・ プランジャーロッド：ポリプロピレン製 ・ セーフティーガード：ポリカーボネート製（内部スプリング：ステンレス製)
トシリズマブＢＳ皮下注 162mg オートインジェクター「ＣＴ」	一次容器に以下を取り付ける。 フロントサブアッセンブリ ・ キャップ/針カバー/本体：アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン樹脂 ・ リジッドニードルシールド（RNS）リムーバー/針カバースプリング: ステンレス ・ シリンジハウジング：ポリカーボネート パワーパックサブアッセンブリ ・ プランジャーロッド/ローター/リアキャップ：ポリオキシメチレン ・ プランジャーロッドスプリング/スプリングガイドロッド/U-ブラケット：ステンレス

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

【点滴静注製剤】
○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
○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。
○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群
○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

【皮下注製剤】
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）

2. 効能又は効果に関連する注意

【点滴静注製剤】
5. 効能又は効果に関連する注意
〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
5.1 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。[1.4 参照]
〈全身型若年性特発性関節炎〉
5.2 過去の治療において、副腎皮質ステロイド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。
5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与を中止し、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。
〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉
5.4 本剤の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。
〈SARS-CoV-2 による肺炎〉
5.5 酸素投与、人工呼吸器管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。
5.6 海外医師主導臨床試験は室内気 SpO_2 が 92%未満又は酸素投与中で CRP 値 7.5mg/dL 以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象として実施され、副腎皮質ステロイド薬併用下で本剤の有効性が確認されている[1)]。当該試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【解説】
アクテムラ®点滴静注用の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、効能又は効果に関連する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【皮下注製剤】
5. 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。[1.3 参照]

【解説】
アクテムラ®皮下注の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、効能又は効果に関連する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

【点滴静注製剤】
6. 用法及び用量
〈関節リウマチ及び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）[トシリズマブ後続 1]として 1 回 8mg/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及びキャッスルマン病〉
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続 1]として 1 回 8mg/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。
〈悪性腫瘍治療に伴う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）[トシリズマブ後続 1]として体重 30kg 以上は 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満は 1 回 12mg/kg を点滴静注する。
〈SARS-CoV-2 による肺炎〉
通常、成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続 1]として 1 回 8mg/kg を点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から 8 時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続 1]として 8mg/kg を 1 回追加投与できる。

【皮下注製剤】
6. 用法及び用量
通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続 1]として 1 回 162mg 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【解説】

【点滴静注製剤】【皮下注製剤】

品質比較試験及び非臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) の、日本人健康被験者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CT-P47 1.2 試験）において本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) 及び先行バイオ医薬品 US 注2) の点滴静脈内投与したときの薬物動態（PK）の同等性が示された。また、外国人の中等度又は重度の活動性関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CT-P47 3.1 試験）において、本剤と先行バイオ医薬品 EU 注1) の有効性において同等性が検証され、安全性プロファイルも同様であることが確認された。

これらの品質、非臨床、臨床試験の結果を総合的に判断して本剤とアクテムラ®注3) の同等性/同質性を確認した。

デバイス開発では、健康被験者において、本剤のプレフィルドシリンジとオートインジェクターの薬物動態の同等性が示された（CT-P47 1.3 試験）。

以上より、アクテムラ®注3) 点滴静注製剤及び皮下注製剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量のうち、再審査期間が満了し、かつ適応症に関する特許が満了している疾患の効能・効果及び同一の用法・用量を設定した。

注1）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

注2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

注3）アクテムラ®：日本で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

4．用法及び用量に関連する注意

【点滴静注製剤】

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。

7.2 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。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

7.3 症状改善が不十分であり、かつC反応性タンパク（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り、投与間隔を短縮できる。

〈キャッスルマン病〉

7.4 投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.5 海外医師主導臨床試験では副腎皮質ステロイド薬を併用していない患者において本剤投与により全死亡割合が高くなる傾向が認められた[1)]。

7.6 バリシチニブとの併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【解説】

アクテムラ®点滴静注用の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、用法及び用量に関連する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【皮下注製剤】

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。

7.2 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。

7.3 関節リウマチ患者に対する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。

7.4 本剤 2 週間隔投与の有効性は点滴静注製剤と比較し低い可能性があることから、本剤の2週間隔投与で十分な効果が認められない場合には、1週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注製剤等への切り替えを考慮すること。[17.1.1参照]

【解説】

アクテムラ®皮下注の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験、CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、用法及び用量に関連する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase 試験デザイン	目的	投与群	対象 投与例数
国内第Ⅰ相 無作為化 二重盲検 3群 並行群間比較 単回投与 (CT-P47 1.2) (評価資料)	主要目的： AUC_{0-inf} 及び C_{max} を指標とした Day56 までの本剤、先行バイオ医薬品 EU[注1)]及び先行バイオ医薬品 US[注2)] の PK 同等性の検証 副次目的：本剤、先行バイオ医薬品 EU[注1)] 及び先行バイオ医薬品 US[注2)] の Day56 までの追加の PK、安全性及び免疫原性の評価	本剤 IV*群 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群 先行バイオ医薬品 US[注2)] 群	日本人健康成人 本剤群：45 例 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群：44 例 先行バイオ医薬品 US[注2)] 群：44 例
海外第Ⅰ相 2パート 無作為化 二重盲検 2群 並行群間比較 単回投与 (CT-P47 1.1) (評価資料)	主要目的：(パート 2) AUC_{0-inf} 及び C_{max} を指標とした 43 日までの本剤と先行バイオ医薬品 EU[注1)] の PK 同等性の検証 副次目的：(パート 1) 本剤及び先行バイオ医薬品 EU[注1)] の 43 日目までの安全性の比較 (パート 1 及び 2) 本剤及び先行バイオ医薬品[注1)]の 43 日までの追加の PK、安全性、免疫原性の評価	本剤 SC**群 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群	外国人健康成人 (パート 1) 本剤群：14 例 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群：15 例 (パート 2) 本剤群：146 例 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群：143 例
海外第Ⅰ相 無作為化 非盲検 2群 並行群間比較 単回投与 (CT-P47 1.3) (参考資料)	主要目的：AUC_{0-inf} 及び C_{max} を指標とした AI[注3)] 又は PFS[注4)] を用いて本剤を皮下投与したときの 43 日までの PK 同等性の検証 副次目的：AI[注3)] 又は PFS[注4)] を用いて本剤を皮下投与したときの 43 日までの追加の PK、安全性、免疫原性の評価	本剤 AI[注3)] 群 本剤 PFS[注4)] 群	外国人健康成人 AI[注3)] 群：155 例 PFS[注4)] 群：159 例
海外第Ⅲ相 無作為化 実薬対照 二重盲検 2群 並行群間比較 反復投与 (CT-P47 3.1) (評価資料)	主要目的:12 週時点の DAS28(ESR) スコアのベースラインからの平均変化量を指標として、本剤と先行バイオ医薬品 EU[注1)]の有効性の同等性の検証 副次目的：本剤と先行バイオ医薬品 EU[注1)] の追加の有効性、PK、免疫原性を含む安全性の評価	本剤 IV*群 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群	中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 本剤群：234 例 先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群：237 例
海外第Ⅲ相 単群 非盲検 反復投与 (CT-P47 3.2) (参考資料)	主要目的：2 週時点の AI[注3)] による本剤投与後のユーザビリティについて SIAQ を用いて患者が評価 副次目的：2 週までの AI[注3)] の追加のユーザビリティ評価並びに 12 週までの有効性、安全性及び免疫原性の評価	本剤 AI[注3)] (0 週、2 週)、 本剤 PFS[注4)] (4 週～10 週)	中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 33 例

注 1) 先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2) 先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 3) オートインジェクター製剤、注 4) プレフィルドシリンジ製剤
＊点滴静注製剤　＊＊皮下注製剤

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第Ⅰ相臨床試験（CT-P47 1.2 試験）[2)]

試験概要

主 要 目 的 ：日本人健康被験者を対象に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} を指標として Day56 (Week8) までの本剤、先行バイオ医薬品 EU [注1)] 及び先行バイオ医薬品 US [注2)] の薬物動態（PK）の同等性を検証する。

副 次 目 的：本剤、先行バイオ医薬品 EU [注1)] 及び先行バイオ医薬品 US [注2)] の追加の PK、安全性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、3 群、並行群間、単回投与試験

対　　象：健康男性又は女性被験者
(年齢：18～55 歳、体重：50～100kg、BMI：18.5～28.0kg/m^2)

症 例 数：ITT 集団：
133 例［本剤群：45 例、先行バイオ医薬品 EU [注1)] 群：44 例、
先行バイオ医薬品 US [注2)] 群：44 例］
PK 解析対象集団：
132 例［本剤群：45 例、先行バイオ医薬品 EU [注1)] 群：43 例、
先行バイオ医薬品 US [注2)] 群：44 例］
安全性解析対象集団：
132 例［本剤群：45 例、先行バイオ医薬品 EU [注1)] 群：43 例、
先行バイオ医薬品 US [注2)] 群：44 例］

投 与 方 法：本剤群、先行バイオ医薬品 EU 群[注1)] 及び先行バイオ医薬品 US 群[注2)] のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付け*、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 8 mg/kg を 1 時間（+15 分）かけて単回静脈内投与した。
＊層別因子：体重（70kg 未満、70kg 以上 90kg 未満、90kg 以上）及び性別（男性、女性）

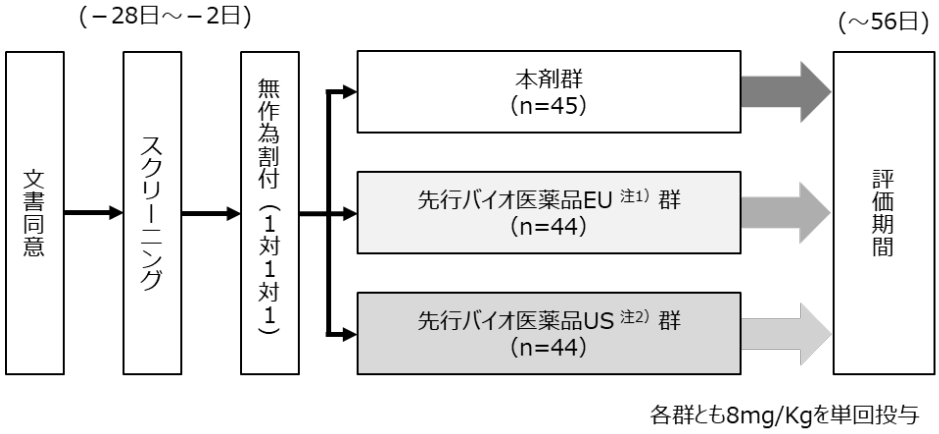
評 価 項 目：＜主要評価項目＞
PK パラメータ（AUC_{0-inf}、C_{max}）
＜副次評価項目＞
PK パラメータ（AUC_{0-last}、T_{max}、$t_{1/2}$、$\%AUC_{ext}$、λ_z、CL、V_z、各時点の血清中トシリズマブ濃度）
安全性
免疫原性

解 析 方 法：＜主要評価項目＞
・PK 解析対象集団は、無作為に割り付けられ治験薬を全量投与された全ての被験者のうち、投与後に LLOQ を超える PK 濃度データを少なくとも 1 つ有する全ての被験者と定義した。
・主要評価項目の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、対数変換した PK パラメータに対して Day-1 の体重を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。AUC_{0-inf} 及び C_{max} の値の最小二乗平均値の差とその 90%信頼区間を算出し、真数に逆変換して調整済み幾何平均値の比とその 90%信頼区間を求めた。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が同等性マージン（80～125%）内に完全に含まれたとき、本剤と先行バイオ医薬品 EU [注1)]、本剤と先行バイオ医薬品 US [注2)]、及び先行バイオ医薬品 EU [注1)] と先行バイオ医薬品 US [注2)] の PK は同等であると定義した。

注 1）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

＜副次評価項目＞
・副次評価項目の PK パラメータは、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値、変動係数）を用いて要約した。
・PK 解析対象集団（ADA 陰性/陽性サブセット）を用いて PK の主要評価項目及び副次評価項目を ADA の状況別に要約した。

試験デザイン



被験者背景（ITT 集団）

項目		本剤群 (n＝45)	先行バイオ 医薬品 EU 注1) 群 (n＝44)	先行バイオ 医薬品 US 注2) 群 (n＝44)
年齢 (歳)	平均値(標準偏差) 中央値 (範囲)	30.80 (11.14) 27.00 (19.00, 54.00)	30.25 (9.56) 27.50 (19.00, 48.00)	30.70 (11.03) 26.50 (18.00, 54.00)
性別 n (%)	男性	45 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)
体重*1 n (%)	70kg 未満	36 (80.0)	36 (81.8)	36 (81.8)
	70kg 以上 90kg 未満	9 (20.0)	8 (18.2)	8 (18.2)
	90kg 以上	0	0	0
体重*2 (kg)	平均値(標準偏差) 中央値 (範囲)	64.53 (7.73) 63.90 (51.80, 87.50)	62.71 (7.20) 61.60 (52.60, 78.40)	63.36 (6.97) 61.55 (51.80, 85.60)
身長*2 (cm)	平均値(標準偏差) 中央値 (範囲)	171.45 (5.84) 170.70 (155.00, 181.80)	171.05 (4.33) 170.80 (161.00, 180.00)	170.27 (4.88) 169.40 (161.70, 182.00)
BMI*2 (kg/m^2)	平均値(標準偏差) 中央値 (範囲)	21.92 (2.10) 21.50 (18.80, 28.00)	21.41 (2.06) 20.95 (18.60, 27.20)	21.84 (2.02) 21.35 (18.50, 27.40)

＊1： Day-1 での測定
＊2：スクリーニング時の測定

注 1）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

PK パラメータ（AUC_{0-inf}、C_{max}）［主要評価項目］

主要評価項目である AUC_{0-inf} 及び C_{max} について、PK 解析対象集団*で得られた結果を下表に示す。AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準範囲内（80～125%）であり、本剤は先行バイオ医薬品 EU 注1) 及び US 注2) と PK において同等であることが検証された。

PK パラメータ（AUC_{0-inf}、C_{max}）の統計解析（ANCOVA）

（主要評価項目：PK 解析対象集団*）

主要評価項目	投与群	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 ［90%信頼区間］
AUC_{0-inf} (h･μg/mL) (a)	本剤群（n＝45）	26735.00	96.65 ［92.09, 101.43］
	先行バイオ医薬品 EU 注1) 群（n＝42）	27663.04	
	本剤群（n＝45）	26735.00	92.61 ［88.30, 97.12］
	先行バイオ医薬品 US 注2) 群（n＝44）	28869.86	
	先行バイオ医薬品 EU 注1) 群（n＝42）	27663.04	95.82 ［91.30, 100.57］
	先行バイオ医薬品 US 注2) 群（n＝44）	28869.86	
C_{max} (μg/mL)	本剤群（n＝45）	154.15	97.51 ［93.41, 101.79］
	先行バイオ医薬品 EU 注1) 群（n＝43）	158.09	
	本剤群（n＝45）	154.15	96.44 ［92.41, 100.64］
	先行バイオ医薬品 US 注2) 群（n＝44）	159.84	
	先行バイオ医薬品 EU 注1) 群（n＝43）	158.09	98.90 ［94.73, 103.25］
	先行バイオ医薬品 US 注2) 群（n＝44）	159.84	

(a) 先行バイオ医薬品 EU 注1) 群のうち、調整済み決定係数（adjusted R^2）が 0.85 未満だった 1 名は、AUC_{0-inf} 解析から除外された。

＊PK 解析対象集団：
ITT 解析対象集団 133 例のうち、治験薬投与前に試験を中止した 1 例を除外した 132 例を、PK 解析対象集団とした。

PK パラメータ（AUC_{0-last}、$\%AUC_{extrap}$、T_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F）［副次評価項目］

「Ⅶ.薬物動態に関する項目　2.薬物速度論的パラメータ」の項参照

注 1）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

安全性［副次評価項目］

治験薬と因果関係を否定できない有害事象は、本剤群 45 例中 16 例（35.6%）、先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群 43 例中 13 例（30.2%）及び先行バイオ医薬品 US[注2)] 群 44 例中 16 例（36.4%）に発現した。主な事象を下表に示す。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬と因果関係を否定できない有害事象（いずれかの群で 2%以上）
（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤 (n＝45) 発現例数（%）	先行バイオ医薬品 EU[注1)] (n＝43) 発現例数（%）	先行バイオ医薬品 US[注2)] (n＝44) 発現例数（%）
有害事象が発現した被験者数	24（53.3）	24（55.8）	24（54.5）
因果関係を否定できない有害事象の発現例数	16（35.6）	13（30.2）	16（36.4）
舌痛	1（2.2）	0	0
口内炎	0	1（2.3）	0
肝機能異常	1（2.2）	0	1（2.3）
過敏症	0	0	1（2.3）
咽頭炎	0	0	1（2.3）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1（2.3）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1（2.3）
血中ビリルビン増加	0	1（2.3）	1（2.3）
好中球数減少	15（33.3）	13（30.2）	12（27.3）
白血球数減少	3（6.7）	4（9.3）	3（6.8）
湿疹	0	0	1（2.3）
発疹	0	0	1（2.3）

MedDRA ver. 25.0.

免疫原性［副次評価項目］

「Ⅴ. 治療に関する項目　5.（2）2）免疫原性試験」の項参照（次ページ）

注 1）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

2）免疫原性試験

健康男性成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（CT-P47 1.2 試験[2)]）及び海外第Ⅰ相試験（CT-P47 1.1 試験[3)] / CT-P47 1.3 試験[4)]）、中等度又は重度の関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CT-P47 3.1 試験[5)]）及び海外第Ⅲ相非盲検単群試験（CT-P47 3.2 試験[6)]）において、抗トシリズマブ抗体（ADA）を測定した。また、抗トシリズマブ抗体陽性例については、中和抗体（NAb）の有無を確認した。

国内第Ⅰ相試験（CT-P47 1.2 試験）における免疫原性の結果（安全性解析対象集団）[2)]

測定時期	陽性率 n（%）	本剤群 (n＝45)	先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群 (n＝43)	先行バイオ医薬品 US[注2)] 群 (n＝44)
Day 1（投与前）	ADA 陽性	2 (4.4)	1 (2.3)	0
	NAb 陽性*1	0	0	0
Day 15	ADA 陽性	1 (2.2)	0	0
	NAb 陽性*1	0	0	0
Day 56（試験終了時）	ADA 陽性	4 (8.9)	1 (2.3)	2 (4.5)
	NAb 陽性*1	2 (4.4)	0	1 (2.3)
投与後*2	ADA 陽性	5 (11.1)	1 (2.3)	2 (4.5)
	NAb 陽性*1	2 (4.4)	0	1 (2.3)

＊1：ADA 陽性例についてのみ NAb を測定　＊2：全投与期間で少なくとも 1 回陽性

海外第Ⅰ相試験（CT-P47 1.1 試験）における免疫原性の結果（安全性解析対象集団）[3)]

測定時期	陽性率 n（%）	本剤群 (n＝144)	先行バイオ医薬品 EU[注1)] 群 (n＝140)
Day 1（投与前）	ADA 陽性	1 (0.7)	1 (0.7)
	NAb 陽性*1	0	0
Day 13	ADA 陽性	0	4 (2.9)
	NAb 陽性*1	0	1 (0.7)
Day 43（試験終了時）	ADA 陽性	20 (13.9)	28 (20.0)
	NAb 陽性*1	17 (11.8)	19 (13.6)
投与後*2	ADA 陽性	20 (13.9)	29 (20.7)
	NAb 陽性*1	17 (11.8)	20 (14.3)

＊1：ADA 陽性例についてのみ NAb を測定　＊2：全投与期間で少なくとも 1 回陽性

注 1）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤
注 2）先行バイオ医薬品 US：米国で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

海外第Ⅰ相試験（CT-P47 1.3 試験）における免疫原性の結果（安全性解析対象集団）[4)]

測定時期	陽性率 N（%）	AI 群 (N＝153)	PFS 群 (N＝157)
Day 1（投与前）	ADA 陽性	3 (2.0)	0
	NAb 陽性*1	0	0
Day 13	ADA 陽性	0	0
	NAb 陽性*1	0	0
Day 43（試験終了時）	ADA 陽性	26 (17.0)	32 (20.4)
	NAb 陽性*1	12 (7.8)	14 (8.9)
投与後*2	ADA 陽性	26 (17.0)	32 (20.4)
	NAb 陽性*1	12 (7.8)	14 (8.9)

＊1：ADA 陽性例についてのみ NAb を測定　＊2：全投与期間で少なくとも 1 回陽性

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CT-P47 3.1 試験）における免疫原性の結果（安全性解析対象集団）[5)]

測定時期	陽性率 n（%）	本剤群（n=234）	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群（n=237）	
Week 0[a)] 投与前	ADA 陽性	8 (3.4)	11 (4.6)	
	NAb 陽性	0	0	
Week 4（投与前）	ADA 陽性	6 (2.6)	5 (2.1)	
	NAb 陽性	5 (2.1)	4 (1.7)	
Week 8（投与前）	ADA 陽性	4 (1.7)	6 (2.5)	
	NAb 陽性	3 (1.3)	5 (2.1)	
Week 12（投与前）	ADA 陽性	6 (2.6)	4 (1.7)	
	NAb 陽性	4 (1.7)	3 (1.3)	
Week 16（投与前）	ADA 陽性	6 (2.6)	5 (2.1)	
	NAb 陽性	6 (2.6)	5 (2.1)	
測定時期	陽性率 n（%）	本剤群（n=225）	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群（n=109）	本剤切替群（n=110）
Week 24（投与前）	ADA 陽性	6 (2.7)	1 (0.9)	4 (3.6)
	NAb 陽性	3 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.8)
Week 32（投与前）	ADA 陽性	5 (2.2)	3 (2.8)	4 (3.6)
	NAb 陽性	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
Week 40（投与前）	ADA 陽性	5 (2.2)	1 (0.9)	3 (2.7)
	NAb 陽性	2 (0.9)	1 (0.9)	0
Week 48（投与前）	ADA 陽性	2 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)
	NAb 陽性	0	0	0
試験終了時	ADA 陽性	2 (0.9)	0	3 (2.7)
	NAb 陽性	0	0	0

a）7 例（本剤群 3 例、先行バイオ医薬品 EU[注)] 群 4 例）は、ベースライン時の免疫原性検査未実施

海外第Ⅲ相非盲検単群試験（CT-P47 3.2 試験）における免疫原性の結果（安全性解析対象集団）[6)]

12 週（EOS）までの ADA 陽性及び NAb 陽性は、いずれも 33 例中 2 例（6.1%）に認めた。

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CT-P47 3.1 試験）[5)]

試験概要

主 要 目 的 ：中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象に、DAS28（ESR）スコアのベースラインからの平均変化量を指標として、12 週における本剤と先行バイオ医薬品 EU[注)] の有効性の同等性を検証する。

副 次 目 的：52 週時までの追加の有効性、薬物動態（PK）及び免疫原性を含む安全性を評価する。

試験デザイン：多施設共同（1 ヵ国、22 施設）、無作為化、二重盲検、並行群間試験

対　　象：中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（メトトレキサート併用投与）

- ▸年齢 18～75 歳の男女
- ▸治験薬の初回投与 24 週間以上前に ACR/EULAR 分類基準 2010 年版に基づき関節リウマチと診断された患者
- ▸以下の全てにより定義される中等度から重度の疾患活動性を有する患者
  - ・腫脹関節が 6 箇所以上（評価した 66 箇所のうち）
  - ・圧痛関節が 6 箇所以上（評価した 68 箇所のうち）
  - ・ESR が 28mm/時間以上又は血清中 CRP 濃度が 1.0mg/dL 以上（10mg/L 以上）、DAS28（ESR/CRP）スコアが 3.2 以上
- ▸1 種類以上の DMARD の効果が不十分であった患者　等

〈除外基準〉

- ▸関節リウマチ治療薬として分子標的型 DMARD（トファシチニブ、バリシチニブなど）、IL-6 阻害薬の投与を受けたことがある患者
- ▸関節リウマチ治療薬として承認されている生物学的製剤を過去に 1 種類以上投与されたことがある患者
- ▸治験薬の添加剤あるいはマウス又はヒト由来のタンパク質に対してアレルギーを有する患者、免疫グロブリン製剤に対して過敏症を有する患者　等

症　例　数：第Ⅰ投与期間：
ITT 集団及び安全性解析対象集団：471 例［本剤群：234 例、先行バイオ医薬品 EU[注)] 群：237 例］
第Ⅱ投与期間：
ITT 集団及び安全性解析対象集団：444 例［本剤継続群：225 例、先行バイオ医薬品 EU[注)] 継続群：109 例、本剤切替群：110 例］

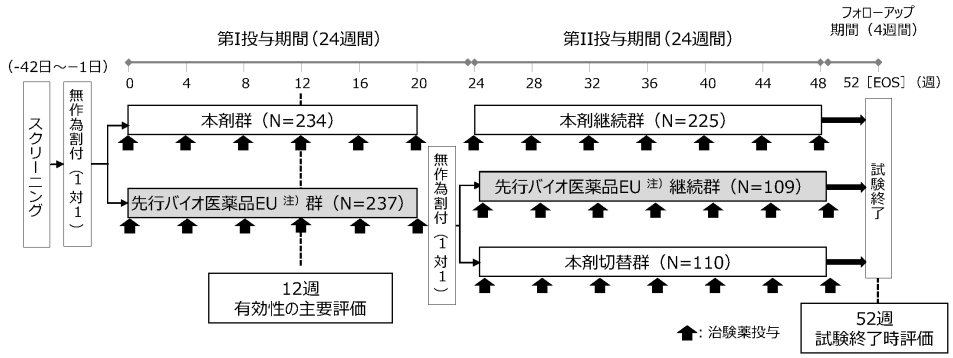
投 与 方 法：本試験は、スクリーニング期（6 週間）、第Ⅰ投与期間（24 週間）、第Ⅱ投与期間（24 週間）及びフォローアップ期間（4 週間）から成る。
メトトレキサート（10～25mg/週、経口又は筋肉内又は皮下投与）及び葉酸（5mg/週以上、経口投与）を併用した。
第Ⅰ投与期間：1 日目（0 週目）に本剤群又は先行バイオ医薬品 EU[注)] 群に 1：1 の比で無作為に割り付け*1、本剤又は先行バイオ医薬品 EU[注)] 8mg/kg（800mg/dose を超えない）を 20 週まで 4 週間ごとに静脈内投与した。

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

第Ⅱ投与期間：24 週の投与前に、先行バイオ医薬品 EU 注) 群の被験者を先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群又は本剤切替群に 1：1 の比で無作為に割り付けた*2（盲検性を維持するため、本剤群も無作為割り付けを行った）。24 週から 48 週まで 4 週間ごとに本剤又は先行バイオ医薬品 EU 注) 8mg/Kg（800mg/dose を超えない）を静脈内投与した。

＊1：層別因子：Day 1 に測定した体重（100kg 以下、100kg 超）、スクリーニング時の DAS28（ESR）スコアによる疾患活動性（5.1 以下、5.1 超）、関節リウマチに対する既承認の生物学的製剤の使用歴（有、無）
＊2：層別因子：20 週の DAS28（ESR）スコアによる疾患活動性（2.6 未満、2.6 以上）

試験デザイン



評 価 項 目:<u>有効性</u>

＜主要評価項目＞
・12 週時点における DAS28（ESR)スコアのベースラインからの平均変化量（検証的な解析項目）

＜副次評価項目＞
・DAS28（ESR/CRP）スコア
・ACR20、ACR50、ACR70
・ハイブリッド ACR 改善
・EULAR 改善（ESR/CRP）
・CDAI 及び SDAI
・ACR/EULAR 寛解（Boolean に基づく定義）
・SF-36
・関節破壊の進行度　等

<u>安全性</u>
有害事象、免疫原性　等

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

解 析 方 法 ： ＜有効性解析＞

12 週時点における DAS28（ESR）スコアのベースラインからの平均変化量の差を、投与群を固定効果とし、Day 1 の体重（100kg 未満、100 kg 以上）、ベースラインの DAS28（ESR）スコア及び関節リウマチ治療に対する既承認の生物学的製剤の使用歴（有、無）を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

最終的な共変量及び詳細は SAP に示した。ANCOVA による 12 週の DAS28（ESR）スコアのベースラインからの平均変化量について、投与群間の差の 95%信頼区間が同等性マージン（-0.6、0.6）内に完全に含まれたとき、治療効果は同等であると定義した。

有効性の主要評価項目の解析は ITT 集団について実施した。

有効性の副次評価項目の解析は、ITT 集団及び PPS（投与期間 I）、並びにこれに対応する部分集団（ITT 集団[投与期間 II サブセット]）を対象に要約した。定量的変数には記述統計量、定性的変数には度数及び割合を用いた。

＜安全性解析＞

安全性解析は、安全性解析対象集団について実施した。全ての安全性データは、安全性解析対象集団及び安全性解析対象集団（投与期間 II サブセット）について要約した。AE の程度は CTCAE Ver.5.0 に従って判定し、MedDRA ver.26.0 に従って SOC 及び PT にコード化した。

本剤の用法及び用量〈抜粋：関節リウマチ〉
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続 1] として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。

本邦におけるメトトレキサート経口剤の用法及び用量〈抜粋:関節リウマチ〉
通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、1 週間単位の投与量を 1 回又は 2～3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間、3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。

本邦におけるメトトレキサート皮下注の用法及び用量
通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg を週に 1 回皮下注射する。なお、患者の状態、忍容性等に応じて適宜増量できるが、15mg を超えないこと。

注射用メトトレキサートは、関節リウマチの「効能又は効果」を取得していません。

本邦における葉酸の用法及び用量
葉酸として、通常成人 1 日 5～20mg、小児 1 日 5～10mg を、2～3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
一般に消化管に吸収障害のある場合、あるいは症状が重篤な場合は注射をおこなう方がよい。

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

患者背景（ITT 集団：第Ⅰ投与期間）

項目		本剤群 (n＝234)	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 (n＝237)
年齢 (歳)	平均値（標準偏差） 中央値（範囲）	55.1（10.98） 57.0（20，73）	54.4（11.61） 55.0（22，73）
性別	男性、n（%） 女性、n（%）	53（22.6） 181（77.4）	57（24.1） 180（75.9）
人種	白人、n（%）	234（100.0）	237（100.0）
身長*1 (cm)	平均値（標準偏差） 中央値（範囲）	165.83（8.694） 165.50（144，197）	166.16（8.667） 165.50（146，193）
体重*1 (kg)	平均値（標準偏差） 中央値（範囲）	76.68（16.826） 74.90（39，131.5）	75.51（17.771） 72.00（45，149.7）
体重*2 (kg)	＜100kg、n（%） ≧100kg、n（%）	208（88.9） 26（11.1）	210（88.6） 27（11.4）
DAS28 (ESR) *3	＞5.1、n（%） ≦5.1、n（%）	229（97.9） 5（2.1）	230（97.0） 7（3.0）
生物学的製剤使用歴	あり、n（%） なし、n（%）	58（24.8） 176（75.2）	62（26.2） 175（73.8）

*1：スクリーニング時　　*2：Day1 時点　　*3：スクリーニング時の疾患活動性

患者背景（ITT 集団：第Ⅱ投与期間）

項目		本剤継続群 (n＝225)	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 (n＝109)	本剤切替群 (n＝110)
年齢 (歳)	平均値（標準偏差） 中央値（範囲）	55.2（10.96） 57.0（20，73）	55.6（11.39） 57.0（27，73）	53.4（11.70） 54.0（22，73）
性別	男性、n（%） 女性、n（%）	49（21.8） 176（78.2）	35（32.1） 74（67.9）	21（19.1） 89（80.9）
人種	白人、n（%）	225（100.0）	109（100.0）	110（100.0）
身長*1 (cm)	平均値（標準偏差） 中央値（範囲）	165.56（8.503） 165.00（144，188）	167.02（8.794） 166.00（149，188）	165.23（8.393） 165.00（146，188）
体重*1 (kg)	平均値（標準偏差） 中央値（範囲）	76.70（16.943） 75.00（39，131.5）	75.85（18.037） 72.00（45.5，149.7）	75.48（18.342） 72.00（45，135.9）
体重*2 (kg)	＜100kg、n（%） ≧100kg、n（%）	200（88.9） 25（11.1）	95（87.2） 14（12.8）	98（89.1） 12（10.9）
DAS28 (ESR) *3	＞5.1、n（%） ≦5.1、n（%）	220（97.8） 5（2.2）	108（99.1） 1（0.9）	105（95.5） 5（4.5）
DAS28 (ESR) *4	＜2.6、n（%） ≧2.6、n（%）	124（55.1） 101（44.9）	60（55.0） 49（45.0）	62（56.4） 48（43.6）
生物学的製剤使用歴	あり、n（%） なし、n（%）	55（24.4） 170（75.6）	25（22.9） 84（77.1）	33（30.0） 77（70.0）

*1：スクリーニング時　　*2：Day1 時点　　*3：スクリーニング時の疾患活動性

*4：Week20 における疾患活動性

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

有効性

1）12 週時点における DAS28（ESR）スコアのベースラインからの平均変化量

[主要評価項目/検証的な解析結果]

12 週時点における DAS28(ESR)スコアのベースラインからの平均変化量は、ITT 集団において本剤群で-3.01、先行バイオ医薬品 EU[注)] 群で-3.00 であった。

平均変化量の群間差及び 95%信頼区間は、-0.01（-0.26, 0.24）であり、事前に設定した同等性マージンの範囲（-0.6～0.6）内であることから、本剤群と先行バイオ医薬品 EU[注)] 群の臨床的同等性が検証された（ANCOVA）。

PPS 集団における結果も同様であった。

12 週時点における DAS28（ESR）スコアのベースラインからの平均変化量

（ITT 集団及び PPS 集団）

投与群		例数	最小二乗平均値（標準誤差）	最小二乗平均値の群間差推定値	群間差の95%信頼区間
ITT	本剤群	211	-3.01（0.121）	-0.01	[-0.26, 0.24]
	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群	225	-3.00（0.120）		
PPS	本剤群	213	-3.05（0.121）	0.04	[-0.20, 0.29]
	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群	207	-3.09（0.119）		

投与群を固定効果、Day1 の体重（100kg 未満、100kg 以上）、ベースラインの DAS28（ESR）スコア、関節リウマチに対する承認された生物学的製剤の使用歴の有無を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

2）DAS28（ESR/CRP）スコア［副次評価項目］

各評価時期におけるベースラインからの DAS28（ESR/CRP）スコアの平均変化量は下表の通りであった。

DAS28（ESR）スコアのベースラインからの平均変化量
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 （n＝234） 平均値（標準偏差）	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 （n＝237） 平均値（標準偏差）	
ベースライン*1	6.426（0.6197）	6.364（0.7048）	
12 週*2	-3.091（1.3174）	-3.070（1.3351）	
24 週*2	-3.858（1.2402）	-3.720（1.3945）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 （n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24 週*2	-3.868（1.2344）	-3.702（1.3875）	-3.846（1.3369）
32 週*2	-3.921（1.2548）	-3.994（1.1753）	-4.218（1.1380）
52 週試験終了時（EOS）*2	-4.279（1.1934）	-4.231（1.3046）	-4.376（1.4212）

＊1：実測値

＊2：ベースラインからの変化量

DAS28（CRP）スコアのベースラインからの平均変化量
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 （n＝234） 平均値（標準偏差）	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 （n＝237） 平均値（標準偏差）	
ベースライン*1	5.510（0.7422）	5.451（0.8124）	
12 週*2	-2.404（1.1067）	-2.392（1.1350）	
24 週*2	-2.989（1.0776）	-2.889（1.2039）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 （n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24 週*2	-2.996（1.0759）	-2.900（1.1998）	-2.941（1.1892）
32 週*2	-3.050（1.1131）	-3.104（1.0427）	-3.171（1.0769）
52 週試験終了時（EOS）*2	-3.301（1.0894）	-3.285（1.2394）	-3.306（1.2559）

＊1：実測値

＊2：ベースラインからの変化量

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

3）ACR20/ACR50/ACR70［副次評価項目］

各評価時期におけるACR20/ACR50/ACR70基準に基づく臨床的改善を達成した患者の割合は下表の通りであった。

ACR20/ACR50/ACR70改善達成率（ITT集団及びITT集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間		本剤群（n＝234） n（%）	先行バイオ医薬品EU[注)]群（n＝237） n（%）	
12週	ACR20	185（79.1）	175（73.8）	
	ACR50	102（43.6）	106（44.7）	
	ACR70	46（19.7）	54（22.8）	
24週	ACR20	199（85.0）	189（79.7）	
	ACR50	142（60.7）	146（61.6）	
	ACR70	100（42.7）	99（41.8）	
第Ⅱ投与期間		本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品EU[注)]継続群（n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24週	ACR20	199（88.4）	90（82.6）	94（85.5）
	ACR50	142（63.1）	69（63.3）	74（67.3）
	ACR70	100（44.4）	46（42.2）	52（47.3）
32週	ACR20	199（88.4）	96（88.1）	98（89.1）
	ACR50	148（65.8）	79（72.5）	77（70.0）
	ACR70	91（40.4）	47（43.1）	61（55.5）
52週（EOS）	ACR20	211（93.8）	97（89.0）	100（90.9）
	ACR50	174（77.3）	88（80.7）	87（79.1）
	ACR70	123（54.7）	64（58.7）	63（57.3）

4）ハイブリッドACR改善［副次評価項目］

各評価時期におけるハイブリッドACRスコアの平均値は下表の通りであった。

ハイブリッドACRスコア（ITT集団及びITT集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間		本剤群 （n＝234）	先行バイオ医薬品EU[注)]群 （n=237）	
12週	n	221	224	
	平均値（標準偏差）	51.920（21.8811）	51.489（23.7736）	
24週	n	221	223	
	平均値（標準偏差）	62.391（23.3237）	61.567（25.1499）	
第Ⅱ投与期間		本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品EU[注)]継続群 （n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24週	n	220	107	108
	平均値（標準偏差）	62.617（23.1329）	61.249（25.7775）	63.356（23.6615）
32週	n	220	104	105
	平均値（標準偏差）	63.116（22.6823）	66.225（21.4135）	67.795（21.5230）
52週（EOS）	n	219	102	106
	平均値（標準偏差）	70.107（19.9605）	70.873（22.6437）	71.145（24.4396）

注）先行バイオ医薬品EU：EUで承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

5）EULAR 改善（ESR/CRP）［副次評価項目］

各評価時期におけるベースラインからの変化量に基づく EULAR 改善（良好、中等度、反応なし）の分布は下表の通りであった。

EULAR（ESR）改善の分布（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間		本剤群 (n＝234)	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 (n=237)	
12 週 n（%）	反応なし	16（6.8）	18（7.6）	
	中等度	100（42.7）	95（40.1）	
	良好	105（44.9）	112（47.3）	
24 週 n（%）	反応なし	4（1.7）	6（2.5）	
	中等度	63（26.9）	67（28.3）	
	良好	155（66.2）	150（63.3）	
第Ⅱ投与期間		本剤継続群 (n＝225)	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 (n＝109)	本剤切替群 (n＝110)
24 週 n（%）	反応なし	4（1.8）	3（2.8）	1（0.9）
	中等度	62（27.6）	36（33.0）	29（26.4）
	良好	155（68.9）	69（63.3）	77（70.0）
32 週 n（%）	反応なし	2（0.9）	1（0.9）	1（0.9）
	中等度	64（28.4）	26（23.9）	16（14.5）
	良好	153（68）	77（70.6）	88（80）
52 週(EOS) n（%）	反応なし	2（0.9）	1（0.9）	2（1.8）
	中等度	46（20.4）	18（16.5）	18（16.4）
	良好	170（75.6）	84（77.1）	86（78.2）

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

EULAR（CRP）改善の分布（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間		本剤群 (n＝234)	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 (n=237)	
12 週 n（%）	反応なし	11（4.7）	12（5.1）	
	中等度	86（36.8）	97（40.9）	
	良好	124（53.0）	116（48.9）	
24 週 n（%）	反応なし	3（1.3）	8（3.4）	
	中等度	61（26.1）	50（21.1）	
	良好	157（67.1）	165（69.6）	
第Ⅱ投与期間		本剤継続群 (n＝225)	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 (n＝109)	本剤切替群 (n＝110)
24 週 n（%）	反応なし	3（1.3）	3（2.8）	3（2.7）
	中等度	60（26.7）	25（22.9）	23（20.9）
	良好	157（69.8）	80（73.4）	81（73.6）
32 週 n（%）	反応なし	5（2.2）	1（0.9）	1（0.9）
	中等度	51（22.7）	17（15.6）	18（16.4）
	良好	164（72.9）	87（79.8）	86（78.2）
52 週(EOS) n（%）	反応なし	3（1.3）	3（2.8）	1（0.9）
	中等度	37（16.4）	13（11.9）	20（18.2）
	良好	179（79.6）	88（80.7）	85（77.3）

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

6）CDAI 及び SDAI［副次評価項目］
各評価時期における CDAI 及び SDAI スコアのベースラインからの平均変化量は下表の通りであった。

CDAI スコアのベースラインからの変化量
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 （n＝234）	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 （n=237）	
ベースライン※ 平均値（標準偏差）	38.005（8.7412）	37.369（10.3161）	
12 週 平均値（標準偏差）	-23.824（10.0876）	-23.833（11.0615）	
24 週 平均値（標準偏差）	-28.994（9.0777）	-28.190（11.2978）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 （n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24 週 平均値（標準偏差）	-29.022（9.0880）	-28.554（11.1881）	-28.524（11.3879）
32 週 平均値（標準偏差）	-29.745（9.5362）	-30.053（9.8226）	-30.242（11.0376）
52 週（EOS） 平均値（標準偏差）	-31.666（9.0311）	-31.076（11.4076）	-31.041（10.9124）

※：ベースライン値は実測値

SDAI スコアのベースラインからの変化量
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 （n＝234）	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 （n=237）	
ベースライン※ 平均値（標準偏差）	39.013（9.2991）	38.341（10.7848）	
12 週 平均値（標準偏差）	-24.644（10.4901）	-24.633（11.4552）	
24 週 平均値（標準偏差）	-29.890（9.4994）	-28.928（11.7385）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 （n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24 週 平均値（標準偏差）	-29.923（9.5082）	-29.312（11.7035）	-29.281（11.7556）
32 週 平均値（標準偏差）	-30.409（10.1058）	-30.807（10.3138）	-30.970（11.2915）
52 週（EOS） 平均値（標準偏差）	-32.391（9.6651）	-31.842（11.9214）	-31.760（11.3237）

※：ベースライン値は実測値

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

7）ACR/EULAR 寛解［副次評価項目］
各評価時期における ACR/EULAR 寛解（Boolean に基づく定義）を達成した患者の割合は下表の通りであった。

ACR/EULAR 寛解（Boolean に基づく定義）を達成した患者の割合
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 (n＝234)	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 (n=237)	
12 週 n（%）	11（4.7）	15（6.3）	
24 週 n（%）	44（18.8）	40（16.9）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 (n＝225)	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群（n＝109）	本剤切替群 (n＝110)
24 週 n（%）	44（19.6）	23（21.1）	16（14.5）
32 週 n（%）	53（23.6）	21（19.3）	31（28.2）
52 週（EOS） n（%）	73（32.4）	35（32.1）	41（37.3）

8）健康関連の生活の質に関する質問票（SF-36）［副次評価項目］【参考情報】
各評価時期における SF-36 の身体的側面スコア及び精神的側面スコアの平均変化量は下表の通りであった。

SF-36 の身体的側面スコアのベースラインからの変化量
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 (n＝234)	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 (n=237)	
ベースライン※1 平均値（標準偏差）	34.735（5.6581）	35.077（5.8052）	
12 週※2 平均値（標準偏差）	6.335（6.1896）	6.319（6.5910）	
24 週※2 平均値（標準偏差）	8.048（7.2097）	7.813（7.2057）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 (n＝225)	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 (n＝109)	本剤切替群 (n＝110)
24 週※2 平均値（標準偏差）	8.052（7.2258）	7.764（7.2608）	8.148（7.0656）
32 週※2 平均値（標準偏差）	8.235（7.2751）	8.470（7.6246）	8.709（6.6612）
52 週（EOS）※2 平均値（標準偏差）	9.222（7.4388）	9.738（7.4573）	9.921（7.8068）

※1：ベースライン値は実測値
※2：12 週、24 週、32 週および 52 週（治療終了時：EOS）値は、ベースラインからの変化量

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

SF-36 の精神的側面スコアのベースラインからの変化量
（ITT 集団及び ITT 集団［投与期間Ⅱサブセット］）

第Ⅰ投与期間	本剤群 （n＝234）	先行バイオ医薬品 EU 注) 群 （n=237）	
ベースライン※1 平均値（標準偏差）	38.546（9.1298）	39.090（10.2027）	
12 週※2 平均値（標準偏差）	4.614（8.4209）	5.685（8.5755）	
24 週※2 平均値（標準偏差）	5.642（9.4119）	7.150（9.5005）	
第Ⅱ投与期間	本剤継続群 （n＝225）	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 （n＝109）	本剤切替群 （n＝110）
24 週※2 平均値（標準偏差）	5.673（9.4217）	7.697（9.2842）	6.527（9.1092）
32 週※2 平均値（標準偏差）	6.082（9.2211）	7.477（8.7876）	7.550（10.1349）
52 週（EOS）※2 平均値（標準偏差）	6.993（9.8512）	8.326（8.8794）	9.038（10.0177）

※1：ベースライン値は実測値
※2：12 週、24 週、32 週および 52 週（治療終了時：EOS）値は、ベースラインからの変化量

9）関節破壊の進行度［副次評価項目］
第Ⅰ投与期間では、本剤群 1 例（0.4%）、先行バイオ医薬品 EU 注) 群 2 例（0.8%）が関節手術を受けた。
また、第Ⅱ投与期間では、本剤継続群 1 例（0.4%）、先行バイオ医薬品 EU 注継続群 3 例（2.8%）、本剤切替群 1 例（0.9%）が関節手術を受けた。

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

安全性

1) 全試験期間

全期間における有害事象は、本剤継続群 205 例（87.6%）、先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群 96 例（88.1%）、本剤切替群 96 例(87.3%）で報告された。このうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 141 例（60.3%）、70 例（64.2%）、69 例（62.7%）であった。主な事象を下表に示す。

重篤な副作用は、本剤継続群で呼吸不全、肺炎、四肢静脈血栓症、失神、インターフェロンγ応答測定陽性各 1 例（各 0.4%）、先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群で敗血症 1 例（0.9%）、本剤切替群で脳血管障害、丹毒、皮膚炎各 1 例（各 0.9%）であった。投与中止に至った副作用は、本剤継続群で ALT 増加 3 例（1.3%）、好中球減少症 2 例（0.9%）、過敏症、帯状疱疹、血中ビリルビン増加各 1 例（各 0.4%）、先行バイオ医薬品 EU 注)継続群で口腔内潰瘍形成、敗血症、結節性紅斑各 1 例(各 0.9%)、本剤切替群で ALT 増加、トランスアミラーゼ上昇、脳血管障害、皮膚炎各 1 例（各 0.9%）であった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。

治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象（全試験期間）

		発現例数（%）		
		本剤継続群（234 例）	先行バイオ医薬品 EU 注) 継続群（109 例）	本剤切替群（110 例）
全ての有害事象		205（87.6）	96（88.1）	96（87.3）
因果関係を否定できない有害事象		141（60.3）	70（64.2）	69（62.7）
主な事象*	白血球減少症	23（9.8）	13（11.9）	15（13.6）
	リンパ球減少症	6（2.6）	7（6.4）	3（2.7）
	好中球減少症	25（10.7）	13（11.9）	19（17.3）
	血小板減少症	8（3.4）	6（5.5）	4（3.6）
	過敏症	4（1.7）	1（0.9）	1（0.9）
	潜伏結核	8（3.4）	1（0.9）	4（3.6）
	上咽頭炎	6（2.6）	2（1.8）	4（3.6）
	咽頭炎	7（3.0）	2（1.8）	2（1.8）
	上気道感染	22（9.4）	11（10.1）	8（7.3）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	39（16.7）	21（19.3）	26（23.6）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16（6.8）	10（9.2）	11（10）
	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	7（3.0）	4（3.7）	1（0.9）
	トランスアミナーゼ上昇	9（3.8）	1（0.9）	9（8.2）
	高コレステロール血症	14（6.0）	7（6.4）	6（5.5）

MedDRA ver.24.0

＊全試験期間を通していずれかの群で発現率 3%以上

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

2) 第Ⅰ投与期間

第Ⅰ投与期間（24 週まで）において有害事象は、本剤群の 188 例（80.3%）、先行バイオ医薬品 EU[注)] 群の 187 例（78.9%）で報告された。このうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象(副作用)は、それぞれ 113 例(48.3%)、119 例(50.2%)であった。主な事象を下表に示す。

治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象（第Ⅰ投与期間）

		発現例数（%）	
		本剤群 (234 例)	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群 (237 例)
全ての有害事象		188 (80.3)	187 (78.9)
因果関係を否定できない有害事象		113 (48.3)	119 (50.2)
主な事象*	白血球減少症	17 (7.3)	20 (8.4)
	リンパ球減少症	3 (1.3)	9 (3.8)
	好中球減少症	19 (8.1)	20 (8.4)
	血小板減少症	6 (2.6)	8 (3.4)
	過敏症	3 (1.3)	7 (3.0)
	潜伏結核	0	0
	上咽頭炎	5 (2.1)	3 (1.3)
	咽頭炎	4 (1.7)	1 (0.4)
	上気道感染	16 (6.8)	15 (6.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (10.3)	34 (14.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.8)	14 (5.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.4)	3 (1.3)
	トランスアミナーゼ上昇	6 (2.6)	7 (3.0)
	高コレステロール血症	12 (5.1)	11 (4.6)

MedDRA ver.26.0
＊全試験期間を通していずれかの群で発現率 3%以上

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

3) 第Ⅱ投与期間及びフォローアップ期間

第Ⅱ投与期間に本剤を継続した群及び第Ⅱ投与期間に再無作為化された第Ⅰ投与期間からの先行バイオ医薬品 EU[注)] を継続した群、第Ⅱ投与期間に先行バイオ医薬品 EU[注)] から本剤に切り替えた群の患者において、第Ⅱ投与期間及びフォローアップ期間（24 週～52 週の試験終了まで）に報告された有害事象は、本剤継続群 149 例（66.2%）、先行バイオ医薬品 EU[注)] 継続群 74 例（67.9%）、本剤切替群 71 例（64.5%）であった。このうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 95 例（42.2%）、50 例（45.9%）、45 例（40.9%）であった。
主な事象を下表に示す。

治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象
（第Ⅱ投与期間及びフォローアップ期間）

		発現例数（%）		
		本剤継続群（225 例）	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群（109 例）	本剤切替群（110 例）
全ての有害事象		149（66.2）	74（67.9）	71（64.5）
因果関係を否定できない有害事象		95（42.2）	50（45.9）	45（40.9）
主な事象*	白血球減少症	16（7.1）	8（7.3）	12（10.9）
	リンパ球減少症	3（1.3）	3（2.8）	3（2.7）
	好中球減少症	12（5.3）	8（7.3）	12（10.9）
	血小板減少症	6（2.7）	3（2.8）	1（0.9）
	過敏症	1（0.4）	0	0
	潜伏結核	8（3.6）	1（0.9）	4（3.6）
	上咽頭炎	1（0.4）	1（0.9）	3（2.7）
	咽頭炎	3（1.3）	2（1.8）	1（0.9）
	上気道感染	8（3.6）	5（4.6）	2（1.8）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21（9.3）	12（11.0）	14（12.7）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10（4.4）	7（6.4）	8（7.3）
	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	6（2.7）	2（1.8）	1（0.9）
	トランスアミナーゼ上昇	4（1.8）	1（0.9）	4（3.6）
	高コレステロール血症	2（0.9）	1（0.9）	1（0.9）

MedDRA ver.24.0

＊全試験期間を通していずれかの群で発現率 3%以上

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

(5) ユーザビリティー評価試験

海外第Ⅲ相非盲検単群試験（CT-P47 3.2 試験）[6)]

試験概要

主 要 目 的 ： 本剤投与 2 週後に自己注射評価質問票（SIAQ）を用いて、患者によるオートインジェクターのユーザビリティを評価する。

副 次 目 的： ベースラインから 12 週までの有効性、安全性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン： 多施設共同（1 ヵ国、3 施設）、単群、非盲検試験

対　　象： 中等度から重度の活動性関節リウマチ患者

- ▶18 歳から 70 歳の男性又は女性
- ▶体重が 100kg 未満の患者
- ▶皮下注射の自己注射が可能でその意思のある患者
- ▶初回投与の 24 週間以上前に ACR/EULAR 分類基準 2010 年版に基づき関節リウマチと診断された患者
- ▶以下の全てにより定義される中等度から重度の疾患活動性を有する患者
  - ・腫脹関節が 6 箇所以上（評価した 66 箇所のうち）
  - ・圧痛関節が 6 箇所以上（評価した 68 箇所のうち）
  - ・ESR が 28mm/時間以上又は血清中 CRP 濃度が 1.0mg/dL 以上（10mg/L 以上）
- ▶1 種類以上の DMARD の効果が不十分であった患者　等

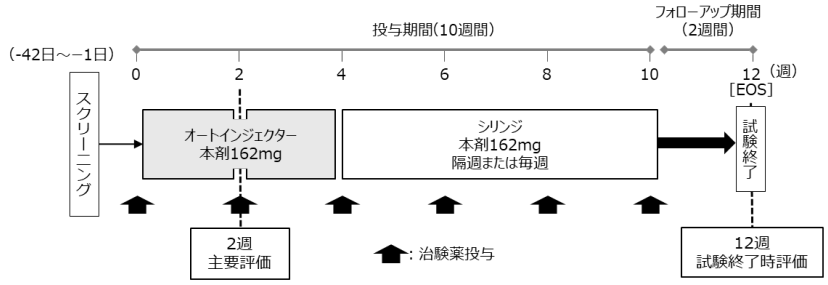
〈除外基準〉

- ▶関節リウマチ治療薬として分子標的型 DMARD（トファシチニブ、バリシチニブなど）、IL-6 阻害薬の投与を受けたことがある患者
- ▶関節リウマチ治療薬として承認されている生物学的製剤を過去に 1 種類以上投与されたことがある患者
- ▶治験薬の添加剤あるいはマウス又はヒト由来のタンパク質に対してアレルギーを有する患者、免疫グロブリン製剤に対して過敏症を有する患者　等

症　例　数： ITT 集団/安全性解析対象集団：33 例
ユーザビリティ解析対象集団：32 例

投 与 方 法： メトトレキサート（10～25mg/週、経口又は非経口投与）及び葉酸（5mg 週/以上、経口投与）と併用し、0 週及び 2 週にオートインジェクターを用いて皮下投与した後、4 週から 10 週まで臨床効果に基づく試験責任医師の判断により、プレフィルドシリンジを用いて隔週又は毎週皮下投与した。

試験デザイン



投与回数が週1回に変更された場合、この表に記載されていない第5週、第7週及び第9週の注射は、自宅で自己注射することができる。ただし、自宅での自己注射が困難な場合は、試験センターで投与することができる。

評 価 項 目：＜主要評価項目＞
本剤投与2週後の患者によるSIAQを用いたオートインジェクターのユーザビリティ評価
＜副次評価項目＞
・有効性：12週までのDAS28(CRP/ESR)スコアのベースラインからの変化量
・安全性：副作用
：免疫原性（ADA及びNAb） 等

解 析 方 法 ： 定量的変数には記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）、定性的変数には度数及び割合を用いた。

被験者背景（ITT集団）

項目		本剤群（n＝33）
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	53.2（9.11）
性別	男性、n（%） 女性、n（%）	9（27.3） 24（72.7）
人種	白人、n（%）	33（100.0）
スクリーニング時の体重（kg）	平均値（標準偏差）	72.99（14.897）
スクリーニング時の身長（cm）	平均値（標準偏差）	166.32（9.415）

本邦におけるメトトレキサート経口剤の用法及び用量（抜粋:関節リウマチ）
通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

本邦におけるメトトレキサート皮下注の用法及び用量
通常、成人にはメトトレキサートとして7.5mgを週に1回皮下注射する。なお、患者の状態、忍容性等に応じて適宜増量できるが、15mgを超えないこと。

本邦において注射用メトトレキサートは、関節リウマチの「効能又は効果」を取得していません。

本邦における葉酸の用法及び用量
葉酸として、通常成人1日5～20mg、小児1日5～10mgを、2～3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
一般に消化管に吸収障害のある場合、あるいは症状が重篤な場合は注射をおこなう方がよい。

1）ユーザビリティ評価

自己注射評価質問票（SIAQ）［主要評価項目］「参考情報」

本剤投与後 2 週時の SIAQ 各項目の平均スコアは、下記の通りであった。

2 週時の本剤投与後の SIAQ 各項目の平均スコア（ユーザビリティ解析対象集団）

項目		本剤群（n＝32）
自己注射に対する感情	平均値（標準偏差）	8.28（1.974）
自己イメージ	平均値（標準偏差）	8.83（2.288）
自己注射に対する自信	平均値（標準偏差）	7.11（2.138）
注射中又は後の痛み及び皮膚反応	平均値（標準偏差）	9.62（0.695）
自己注射デバイスの使いやすさ	平均値（標準偏差）	8.30（1.641）
自己注射に対する自己満足度	平均値（標準偏差）	7.98（1.609）

2）有効性

DAS28（CRP/ESR）スコア（副次評価項目）

ITT 集団における DAS28（CRP／ESR）の平均スコアは、ベースラインから 12 週まで減少した。ベースラインから 12 週までの平均変化量（SD）は、DAS28（CRP）で−2.810（0.9458）、DAS28（ESR）で−3.659（1.1341）であった。

安全性

副作用は、33 例中 12 例（36.4%）に認められた。主な副作用は、白血球減少症、好中球減少症、注射部位反応各 3 例（各 9.1%）、上気道感染 2 例（6.1%）であった。重篤な副作用は、脳血管障害、1 例（3.0%）であった。投与中止に至った副作用は、脳血管障害、紅斑各 1 例（各 3.0%）であった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。

2）安全性試験

「Ⅴ．治療に関する項目」の「5．（2）臨床薬理試験」及び「５．（4）検証的試験 1）有効性検証試験」の項参照

（5）患者・病態別試験

「Ⅴ．治療に関する項目」の「５．（4）検証的試験 1）有効性検証試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈アクテムラ®点滴静注用〉

関節リウマチ

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート8mg/週＋トシリズマブプラセボ（プラセボ群）及びメトトレキサートプラセボ＋トシリズマブ8mg/kg/4週（本剤投与群）を24週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下の通りであった[7)]。

・症状の緩和

最終観察時のACR基準#1 20%改善頻度は、プラセボ群25.0%に対し、本剤投与群で80.3%と有意に高かった（P＜0.001）。

#1：アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

ACR基準 20%改善頻度

	プラセボ注1)	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	＜0.001

注1）メトトレキサート8mg/週投与

・日常生活動作（ADL）の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作（ADL）の改善をMHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群に対し、本剤投与群で有意に改善した（P＜0.001）。なお、MCID（minimum clinically important differences）として定義される0.22を超えて改善を示した症例は、プラセボ群 34.4%に対し、本剤投与群で 67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった（P＜0.001）。

副作用発現頻度は、61 例中 50 例（82.0%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加 22 例（36.1%）、LDL 増加 17 例（27.9%）、血中トリグリセリド増加 10 例（16.4%）、鼻咽頭炎 7 例（11.5%）、口内炎 5 例（8.2%）、LDH 増加 4 例（6.6%）、HDL 増加 4 例（6.6%）、高脂血症 4 例（6.6%）であった[8)]。

(2) 国内第Ⅲ相無作為割付群間比較試験

DMARD あるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ 8mg/kg/4 週投与又は既存治療（DMARD あるいは免疫抑制剤の治療）を 52 週間継続する無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下の通りであった[9)]。

・関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果を下表に示す。

Total スコアにおいて、既存治療で 6.12 悪化したのに対して、本剤投与群は 2.34 であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（P＝0.001）。

投与 52 週後の Modified Sharp 法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P 値
例数	143	157	
骨びらん	3.21（1.0）	0.85（0.0）	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91（1.0）	1.49（0.0）	0.024
Total	6.12（2.5）	2.34（0.5）	0.001

（ ）内は中央値

副作用発現頻度は、157 例中 139 例（88.5%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加 60 例（38.2%）、鼻咽頭炎 47 例（29.9%）、LDL 増加 41 例（26.1%）、血中トリグリセリド増加 20 例（12.7%）、ALT 増加 17 例（10.8%）、AST 増加 14 例（8.9%）、下痢 11 例（7.0%）、γ-GTP 増加 11 例（7.0%）、好中球数減少 10 例（6.4%）、白血球数減少 10 例（6.4%）、発疹 9 例（5.7%）、爪囲炎 9 例（5.7%）であった[10)]。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

(1) 国内第Ⅲ相試験

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例を対象に、トシリズマブ 8mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した。最終観察時の JIA 基準[#2]30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた[11]。

#2：Giannini 等[12]により提唱された若年性特発性関節炎（JIA）に対する薬効評価であり標準的な評価基準

副作用発現頻度は、19 例中 13 例（68.4%）であった。副作用は、上気道感染 5 例（26.3%）、鼻咽頭炎 4 例（21.1%）、下痢 2 例（10.5%）、扁桃炎、上気道の炎症、口唇炎、悪心、口内炎、湿疹、発疹、蕁麻疹、尿中血陽性、リンパ球数減少がそれぞれ 1 例（5.3%）であった。

全身型若年性特発性関節炎

(1) 国内第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者 56 例を対象としてトシリズマブ 8mg/kg を 2 週間隔で 3 回反復投与するオープン期間にて、JIA 基準[#2]30%以上の改善を示し、かつ CRP が 0.5mg/dL 未満に改善した解析対象患者 43 例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群 20 例あるいはプラセボ群 23 例として 2 週間隔で 6 回投与し、JIA 基準 30%以上の改善、かつ CRP が 1.5mg/dL 未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は 80.0%であり、プラセボ群（17.4%）に比べて有意に高かった（P<0.001）。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった（P<0.001）[13]。

副作用発現頻度は、56 例中 53 例（94.6%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 15 例（26.8%）、ALT 増加 13 例（23.2%）、上気道感染が 11 例（19.6%）、AST 増加 8 例（14.3%）、血中コレステロール増加 8 例（14.3%）、咽頭炎 7 例（12.5%）、胃腸炎 6 例（10.7%）、嘔吐 6 例（10.7%）、リンパ球数減少 6 例（10.7%）であった[14]。

#2：Giannini 等[12]により提唱された若年性特発性関節炎（JIA）に対する薬効評価であり標準的な評価基準

キャッスルマン病

(1) 国内第Ⅱ相試験

(a) 第一段階

キャッスルマン病患者7例を対象として同一患者内での漸増法にて 2、4、8mg/kg[注)] と増量し（各用量ともに2週間隔にて3回反復投与)、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP等の炎症マーカーは、2、4mg/kgでは各投与1週後で低下したものの 2 週後には再び上昇した症例もみられた。8mg/kg ではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した[15)]。

注）キャッスルマン病の承認用量は、1回8mg/kgである。

(b) 第二段階

キャッスルマン病患者 28 例を対象として 8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した。その結果、炎症マーカー（CRP、フィブリノゲン、ESR)、全身倦怠感（Visual Analog Scaleによる評価)、貧血状態（Hb)、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した[15)]。

有効性評価項目の推移（第二段階）

項目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP（mg/dL）	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノゲン（mg/dL）	639±188	356±149**	317±138**
ESR（mm/hr）	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感（0-100mm）	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb（g/dL）	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン（g/dL）	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$、対応のあるt検定（例数：24-28、平均値±SD)

(2) 継続投与試験

第一段階、第二段階において検討されたキャッスルマン病患者のうち 35 例を対象として、原則8mg/kgを2週間隔で長期継続投与した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された[16)]。

副作用発現頻度は、35例中33例（94.3%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例（77.1%)、瘙痒症 10 例（28.6%)、好中球数減少 9 例（25.7%)、倦怠感 8 例(22.9%)、咽喉頭疼痛 7 例（20.0%)、下痢 7 例（20.0%)、血中トロンビン異常7例（20.0%)、血中トリグリセリド増加7例（20.0%）であった。

〈アクテムラ®点滴静注用〉

悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

(1)国際共同第Ⅱ相試験

3 歳（スクリーニング時）～21 歳（初診時）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた 75 例のうち、重症度が高いサイトカイン放出症候群（CRS）を発症した 28 例（日本人 1 例）に、体重 30kg 未満の患者にはトシリズマブ 12mg/kg、体重 30kg 以上の患者にはトシリズマブ 8mg/kg（最大 800mg まで）を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大 3 回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された 28 例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値［95%信頼区間（CI)］は、5.0（4.0、7.0）日（最小値～最大値：2～29 日）であった。CRS の回復は、24 時間以上平熱が持続し、昇圧薬服用の必要がないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点と定義した。

28 例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]22 例（78.6%）、発熱、AST 増加、好中球数減少、低カリウム血症各 8 例（28.6%）、ALT 増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各 7 例（25.0%）、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各 6 例（21.4%）等であった[17)]。

(2)国際共同第Ⅱ相試験

18 歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫成人患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた 99 例のうち、重症度が高い CRS を発症した 15 例にトシリズマブ 8mg/kg（最大 800mg まで）を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大 2 回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された 15 例のうち、14 例（93.3%）が回復、1 例が疾患進行による死亡のための評価打ち切りであった。トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、6.0（3.0、7.0）日（最小値～最大値：2～14 日）であった。

15 例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]8 例（53.3%）、血小板数減少 7 例（46.7%）、低血圧 7 例（46.7%）、急性腎障害 6 例（40.0%）、貧血 5 例（33.3%）、下痢 5 例（33.3%）、血中クレアチニン増加 4 例（26.7%）、白血球数減少 4 例（26.7%）、高血糖 4 例（26.7%）、低リン酸血症 4 例（26.7%）等であった[18)]。

#3：有害事象の CRS は、再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の国際共同第Ⅱ相試験の 1 例を除き、トシリズマブ初回投与日前に発現した CRS が継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

〈アクテムラ®点滴静注用〉

再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、エプコリタマブ（遺伝子組換え）を投与する非盲検非対照試験を実施した。用量漸増パート又は用量拡大パートにおいてエプコリタマブの投与を受けた 66 例中、CRS は 57 例に発現し、うち 18 例にトシリズマブ#4を投与した。

その結果、トシリズマブが投与された有効性解析対象の 15 例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS#5回復判断時点までの期間の中央値(95%CI)は、2.0（2.0、3.0）日（最小値～最大値：1.0～7.0 日）であった。

安全性解析対象症例 15 例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS12 例(80.0%)、好中球数減少 6 例(40.0%)、AST 増加 4 例(26.7%)、リンパ球数減少 4 例（26.7%)、低カリウム血症 4 例（26.7%)、注射部位紅斑 3 例(20.0%)、ALT 増加 3 例（20.0%)、血小板数減少 3 例（20.0%)、白血球数減少 3 例(20.0%）等であった[19]。

#4：トシリズマブの用法・用量について、①CRS 管理ガイダンス（Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38）（1 回 8mg/kg（最大 800mg)、8 時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する（24 時間で最大 2 回まで））及び②腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に係る承認された用法・用量（体重 30kg 未満の患者には 1 回 12mg/kg、体重 30kg 以上の患者には 1 回 8mg/kg を投与）を参考に決定され、実際の投与量は 7.3～8.5mg/kg であった。

#5：トシリズマブ投与に至った初回の CRS

〈アクテムラ®点滴静注用〉
SARS-CoV-2 による肺炎
(1) 国内試験
18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象として標準治療併用下においてトシリズマブ 8mg/kg（最大 800mg まで）を最大 2 回投与する（初回投与後 8-24 時間後に症状の悪化又は改善が認められない場合に 1 回追加投与可能）国内単群試験を実施した。本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった[20]。

主な選択・除外基準

選択基準	・いずれかの検体（呼吸器、血液、尿、便、その他の体液等）で PCR 陽性が確認され、胸部 X 線又は CT スキャンにより確認された SARS-CoV-2 による肺炎で入院した患者 ・SpO2 が 93%以下又は PaO_2/FiO_2 が 300mmHg 未満]
除外基準	・AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍超 ・好中球数が 1,000/μL 未満 ・血小板数が 50,000/μL 未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目であった投与開始 28 日時点の 7 カテゴリ順序尺度[#6]を用いて評価した臨床状態の結果は下表のとおりであった。

7 カテゴリ順序尺度を用いて評価した臨床状態

7 カテゴリ順序尺度	48 例	
	ベースライン（1 日目）	28 日目
1	0	35（72.9）
2	4（8.3）	3（6.3）
3	29（60.4）	2（4.2）
4	8（16.7）	0
5	6（12.5）	3（6.3）
6	1（2.1）	0
7	0	5（10.4）

例数（%）

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例 48 例中 15 例（31.3%）であった。主な副作用は、AST 増加 6 例（12.5%）、ALT 増加 6 例（12.5%）等であった[20]。

#6：7 カテゴリ順序尺度（1：退院又は退院待機状態、2：ICU 以外の病棟に入院中で酸素投与が不要、3：ICU 以外の病棟に入院中で酸素投与が必要、4：ICU 又は ICU 以外の病棟に入院中で非侵襲的換気又は高流量酸素が必要、5：ICU に入院中で挿管及び人工呼吸器が必要、6：ICU に入院中で ECMO が必要あるいは人工呼吸器及び臓器補助の追加が必要、7：死亡）

〈アクテムラ®皮下注 162mg シリンジ・オートインジェクター〉

関節リウマチ

(1)国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（2 週間隔投与：点滴静注用製剤との比較）

1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ 162mg/2 週皮下注（皮下投与群）又はトシリズマブ 8mg/kg/4 週点滴静注（点滴静注群）[注1)] を 24 週間投与する二重盲検比較試験（非劣性試験）を実施した。二重盲検比較試験終了後、162mg/2 週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下のとおりであった。[7.4 参照]

注 1）本剤の承認用量は 1 回 162mg の皮下投与である。

・症状の緩和

初回投与 24 週後の ACR 基準[#1]20%、50%及び 70%改善頻度を下記の表に示す。ACR 基準 20%改善頻度は、皮下投与群で 79.2%であったのに対し、点滴静注群で 88.5%であった[21)]。（群間差[注2)]：-9.4%、95%信頼区間：-17.6%、-1.2%、非劣性の限界値：-18%）

初回投与 24 週後の ACR 基準 20%、50%及び 70%改善頻度

	点滴静注群	皮下投与群	群間差[注2)] [95%信頼区間]
例数	156	159	
ACR20	88.5%	79.2%	-9.4% [-17.6; -1.2]
ACR50	67.3%	63.5%	-4.3% [-14.7; 6.0]
ACR70	41.0%	37.1%	-3.8% [-14.5; 6.8]

注 2）群間差（皮下投与群―点滴静注群）は登録時の体重（60kg 未満、60kg 以上）と抗 TNF 製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法を用いて調整した。

・長期投与による症状の緩和

本剤の非盲検下での継続投与（例数：147 例 [#2]）において、初回投与 72 週後での ACR 基準 [#1]20%、50%及び 70%改善頻度はそれぞれ 89.1%、73.5%及び 56.5%であった[22)]。

#1:アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

#2:本試験にて皮下投与群に割付けられ初回投与 72 週後に有効性評価できた症例

安全性解析対象症例のうち、初回投与後 24 週までに、本剤の 2 週間隔投与下の 173 例において、144 例（83.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、コレステロール増加 31 例（17.9%）、鼻咽頭炎 29 例（16.8%）、LDL 増加 24 例（13.9%）、トリグリセリド増加 18 例（10.4%）であった。

(2) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(1 週間隔投与:2 週間隔投与との比較)

トシリズマブ 162mg/2 週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ 162mg/2 週皮下投与群（Q2W 群）又はトシリズマブ 162mg/1 週皮下投与群（QW 群）を 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検比較試験終了後、162mg/1 週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下の通りであった[23)]。

・症状の緩和

初回投与 12 週後の DAS28（Disease Activity Score）変化量を下記の表に示す。DAS28 変化量の平均値は、Q2W 群で-0.84 であったのに対し、QW 群で -2.14 であった。群間差 [注3)] は -1.21（95%信頼区間：-2.13、-0.30；P=0.0108）であり、有意であった。

初回投与 12 週後の DAS28 のベースラインからの変化量

	Q2W 群	QW 群	群間差 [注3)] [95%信頼区間] P 値
例数	20	21	
ベースライン	5.49±1.37	5.91±1.23	
投与 12 週後	4.65±1.81	3.77±1.62	
ベースライン からの変化量	-0.84±1.14	-2.14±1.71	-1.21［-2.13; -0.30］ P=0.0108

（平均値±SD）

注 3）群間差（QW 群－Q2W 群）は、登録時の DAS28 を共変量とした共分散分析。

・長期投与による症状の緩和

本剤の 1 週間隔での非盲検下の継続投与（例数：14 例 [#3]）において、初回投与 52 週後での DAS28 変化量の平均値は-2.93 であった。

#3:本試験にて QW 群に割り付けられ初回投与 52 週後に有効性評価できた症例

安全性解析対象症例のうち、本剤の 1 週間隔投与下の 42 例において、38 例(90.5%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、鼻咽頭炎 9 例（21.4%）、咽頭炎 5 例（11.9%）、下痢 4 例（9.5%）、上腹部痛 3 例（7.1%）であった。

(3) 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験

1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、DMARD 併用下でトシリズマブ 162mg/2 週皮下注（例数：437 例）又はプラセボ（例数：219 例）を 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。成績は以下の通りであった [24)]（外国人データ）。

・症状の緩和

初回投与 24 週後の ACR 基準 20%改善頻度は、プラセボ群 31.5%に対し、本剤投与群で 60.9%と有意に高かった（P＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・関節の構造的損傷の防止

投与前から 24 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、Total スコアにおいて、プラセボ群で 1.23 悪化したのに対して、本剤投与群は 0.62 であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（P＝0.0149、van Elteren 検定）。

安全性解析対象症例のうち、初回投与後 24 週までに、本剤の 2 週間隔投与下の 437 例において、274 例（62.7%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、注射部位反応 31 例（7.1%）、上気道感染 28 例（6.4%）であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

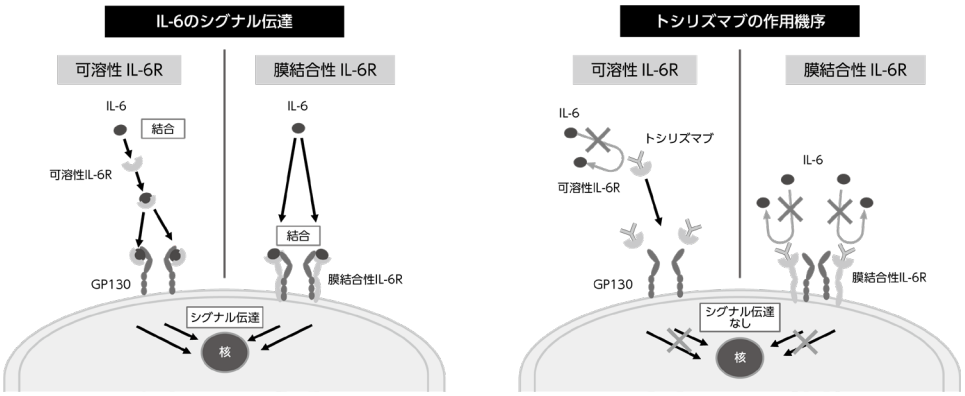
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トシリズマブは、sIL-6R 及び mIL-6R の両方に結合する、遺伝子組換えヒト化モノクローナル免疫グロブリン G（IgG）1 抗体製剤である。
IL-6 は T 細胞、B 細胞、リンパ球、単球及び線維芽細胞など、様々な細胞によって産生される多面的な炎症誘発性サイトカインである。トシリズマブは、sIL-6R と mIL-6R の両方に結合することで、IL-6 と IL-6R-gp 130（シグナル伝達分子）複合体との相互作用を阻害し、炎症性サイトカインの産生を抑制する。



（イメージ図）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）作用機序
本薬は *in vitro* において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した[25]。また、本薬は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した[26]。

In vitro 試験[27)]

薬効を裏付ける試験として以下の *in vitro* 試験を実施し、トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続 1］と先行バイオ医薬品 EU[注)] の薬理作用の類似性を比較検証した。その結果、全ての試験で本剤と先行バイオ医薬品 EU[注)] の類似性が示された。

試験	本剤（%）	先行バイオ医薬品 EU[注)]（%）
sIL-6R に対する結合親和性（ELISA）*1	105（3.1）	101（5.0）
細胞ベースの mIL-6R に対する結合親和性（CELISA）*1	100（3.0）	101（4.4）
IL-6 を用いた細胞増殖抑制*1	99（3.4）	101（4.3）
IL-6 と IL-6R の結合に対する CT-P47 の競合的阻害作用*1	102（4.1）	102（4.8）
IL-6/sIL-6R 複合体から IL-6 への解離性（ELISA）*2	96（4.1）	97（4.1）
C1q に対する結合親和性（ELISA）*2	97（4.9）	98（4.0）
FcγRI に対する結合親和性試験（SPR）*2	102（1.8）	102（2.7）
FcγRIIa に対する結合親和性試験（SPR）*2	99（1.2）	101（1.7）
FcγRIIb に対する結合親和性試験（SPR）*2	97（4.8）	100（4.2）
FcγRIIIa（F 型）に対する結合親和性試験（SPR）*2	98（5.6）	109（1.7）
FcγRIIIa（V 型）に対する結合親和性試験（SPR）*2	96（9.4）	114（3.7）
FcγRIIIb に対する結合親和性試験（SPR）*2	97（6.8）	109（2.7）
FcRn に対する結合親和性試験（SPR）*2	102（2.2）	104（4.7）

*1：相対結合親和性　　（平均値±標準偏差）

*2：相対生物活性

ELISA：酵素免疫測定法　　CELISA：細胞系酵素免疫測定法　　SPR：表面プラズモン共鳴

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

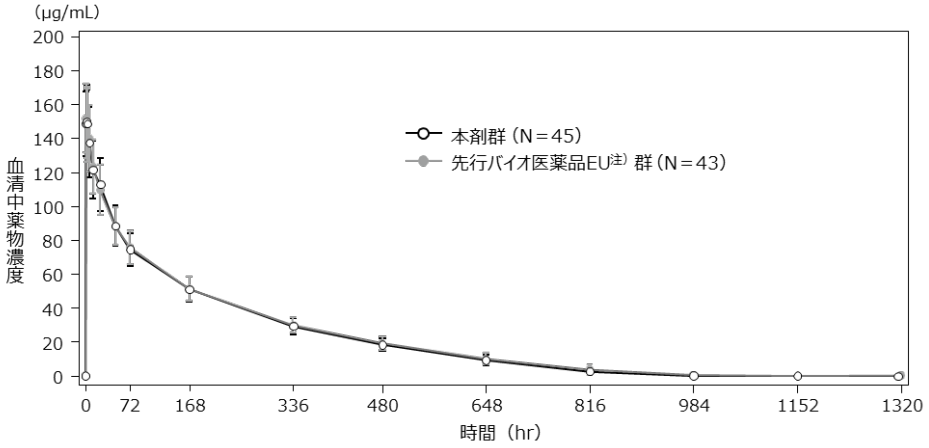
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【本剤　点滴静注製剤】

1）単回投与（日本人健康成人被験者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験）[2)]

日本人健康成人を対象に本剤及び先行バイオ医薬品EU[注)]をトシリズマブとして8mg/kgを1時間かけて点滴静注で単回投与し、薬物動態（PK）を検討した。PK解析対象（本剤：45例、先行バイオ医薬品EU[注)]：43例）におけるPKパラメータ（AUC_{0-inf}、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$）を表に示す。AUC_{0-inf}、AUC_{0-last} 及びCmaxの幾何最小二乗（LS）平均値比の90%信頼区間はいずれも生物学的同等性許容域（80～125%）の基準範囲内であった。

本剤及び先行バイオ医薬品 EU[注)] の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差）



本剤及び先行バイオ医薬品 EU[注)] の PK パラメータ

	AUC_{0-inf} (h・μg/mL)		AUC_{0-last} (h・μg/mL)		C_{max} (μg/mL)		T_{max} (h)		$t_{1/2}$ (h)	
	N		N		N		N		N	
本剤	45	27151.6 (3786.3)	45	27054.1 (3825.6)	45	156.3 (19.4)	45	2.0 (1.0～6.0)	45	116.8 (31.9)
先行バイオ医薬品 EU[注)]	42	27760.8 (3764.3)	43	27750.0 (3750.5)	43	158.7 (20.6)	43	1.1 (1.0～6.0)	42	121.4 (34.3)

平均値、T_{max} は中央値（T_{max} は最小値～最大値、その他は標準偏差）

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

2）反復投与（関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験）[5)]

中等度から重度の関節リウマチ患者を対象に本剤及び先行バイオ医薬品 EU [注)] をトシリズマブとして 8mg/kg（800mg/dose を超えない）を 4 週間隔で点滴静注し、0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 週の薬剤投与前及び 52 週に血清中トシリズマブ濃度を評価した。

第Ⅰ投与期間における本剤群及び先行バイオ医薬品 EU [注)] 群の血清中トシリズマブ濃度は以下の通りであった。また、第Ⅱ投与期間及びフォローアップ期間における本剤継続群、先行バイオ医薬品 EU [注)] 継続群、先行バイオ医薬品 EU [注)] から本剤切替群の血清中トシリズマブ濃度は以下の通りであった。

＜第Ⅰ投与期間＞

	本剤群		先行バイオ医薬品 EU [注)] 群	
	N	血清中薬物濃度（μg/mL）	N	血清中薬物濃度（μg/mL）
0 週	231	0.37 ± 5.55	233	0.45 ± 6.94
4 週	227	7.77 ± 13.31	213	7.41± 17.32
8 週	221	13.60 ± 20.20	210	12.68 ± 22.62
12 週	205	14.95 ± 10.45	208	14.04 ± 11.33
16 週	204	15.62 ± 15.68	202	16.02 ± 15.03
20 週	197	14.83 ± 11.18	193	15.68 ± 11.25
24 週	194	14.63 ± 11.14	197	15.14 ± 11.63

平均値±標準偏差

＜第Ⅱ投与期間及びフォローアップ期間＞

	本剤継続群		先行バイオ医薬品 EU [注)] 継続群		本剤切替群	
	N	血清中薬物濃度（μg/mL）	N	血清中薬物濃度（μg/mL）	N	血清中薬物濃度（μg/mL）
24 週	185	14.85 ± 11.06	89	13.81 ± 10.63	91	16.63 ± 11.96
28 週	178	16.77 ± 15.25	84	15.47 ± 11.82	88	18.07 ± 14.02
32 週	178	17.64 ± 14.98	87	17.14 ± 12.93	90	19.82 ± 19.29
36 週	180	14.62 ± 13.42	86	17.42 ± 18.61	91	17.32 ± 14.64
40 週	182	17.98 ± 17.20	81	16.77 ± 13.84	84	22.40 ± 21.17
44 週	177	17.23 ± 19.58	84	17.21 ± 16.01	89	18.49 ± 17.07
48 週	176	17.03 ± 17.21	83	18.71 ± 22.48	91	17.13 ± 13.45
52 週（EOS）	178	16.73 ± 12.99	82	17.41 ± 12.92	88	17.32 ± 13.87

平均値±標準偏差

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

〈アクテムラ®点滴静注用〉

1）多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（反復投与）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例（3-19 歳、中央値 12 歳）を対象に、8mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した（1 時間点滴静注）。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表に示した[28]。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における
反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
全例	145.0±37.5	25275±6722	123±41	0.3±0.1	178±46	58.3±13.9

（平均値±標準偏差）

2）全身型若年性特発性関節炎（反復投与）

全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、8mg/kg を 2 週間隔で 3 回反復投与し、その後有効性の認められた被験者を対象に 6 回（合計 9 回、初回投与後 18 週間）投与を行った。

低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなることがあった[29]。

3）キャッスルマン病（反復投与）

キャッスルマン病患者 28 例を対象に、8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した（1 時間点滴静注）。

血清中トシリズマブ濃度は 8 回目投与直前値で 36.6±17.5μg/mL であり、初回投与以降上昇していた。初回投与後 6 回目投与まで $t_{1/2}$ 及び MRT は延長したが、投与 6 回目以降はほぼ一定の値を示した[30]。

キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8±8.8

（例数：26-28、平均値±SD）

4）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群（反復投与）

キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群患者 28 例（日本人 1 例）を対象に、体重 30kg 以上の場合は 8mg/kg、30kg 未満の場合は 12mg/kg を投与した（1 時間点滴静注）。初回投与時の血清中トシリズマブ濃度の C_{max} は 43.2～210μg/mL（日本人：122μg/mL）であった[31]。

5） SARS-CoV-2 による肺炎（1 回又は 2 回投与）

SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象に、標準治療併用下においてトシリズマブ 8mg/kg を 1-2 回点滴静注した（1 回投与につき 1 時間点滴静注）。血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを下表に示した[32]。

SARS-CoV-2 による肺炎患者における薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (L/hr)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (L)
8mg/kg1 回投与	160±27.1	18700±6090	140±59.6	0.0285±0.00833	195±64.8	5.22±1.17
8mg/kg2 回投与	254±54.3	42400±18000	177±101	N.A.	264±124 注)	N.A.

（平均値±SD、N.A.：算出せず）
（1 回投与：n=37-41、2 回投与：n=6-7）

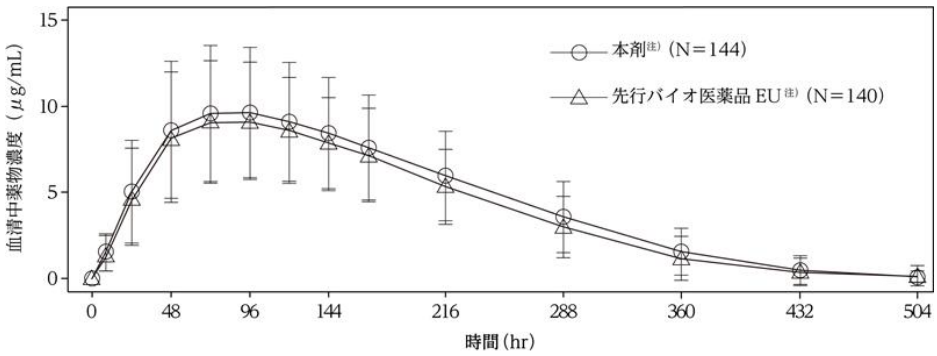
注）2 回投与分の血清中トシリズマブ濃度から求めた。

【本剤　皮下注製剤】

単回投与（海外健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験）[3)]

海外健康成人を対象に本剤及び先行バイオ医薬品 EU[注)] をトシリズマブ（遺伝子組換え）として 162mg を単回皮下投与し、薬物動態（PK）を検討した。PK 解析対象（本剤：144 例、先行バイオ医薬品 EU[注)]：140 例）における PK パラメータ（AUC_{0-inf}、C_{max}）を表に示す。AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗（LS）平均値比の 90.05%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準範囲内（80～125%）であった。

本剤及び先行バイオ医薬品 EU[注)] の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差）



主要 PK パラメータの統計解析（ANCOVA）［主要評価項目］

	AUC_{0-inf} (day・μg/mL)		AUC_{0-last} (day・μg/mL)		C_{max} (μg/mL)		T_{max} (day)		$t_{1/2}$ (day)	
	N		N		N		N		N	
本剤	138	94.3 (40.9)	144	92.6 (40.3)	144	10.3 (4.0)	144	4.0 (1.0～9.0)	138	1.6 (0.7)
先行バイオ医薬品 EU[注)]	136	86.0 (36.2)	139	84.3 (35.4)	140	9.8 (3.6)	140	4.0 (1.0～7.0)	136	1.7 (0.7)

(a) 8 例（本剤群 5 例、先行バイオ医薬品 EU[注)] 群 3 例）の被験者は、決定係数（adjusted R^2）が 0.85 未満であったため、AUC_{0-inf} 解析から除外。本剤群 1 例は、C_{max} 後に少なくとも 3 つの時点での測定がなかったため、AUC_{0-inf} 解析未実施。さらに、先行バイオ医薬品 EU 注）群 1 例は、投与後 360 時間以降に血清濃度が上昇したため、生理学的に妥当ではない PK プロファイルと判断し、C_{max} および T_{max} を除くすべてのパラメータは除外。

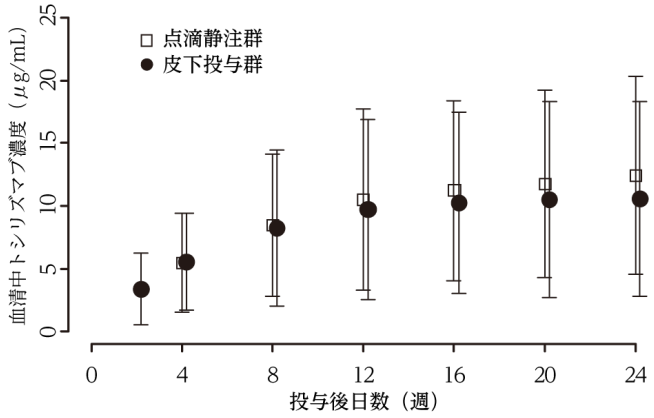
注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

〈アクテムラ®皮下注〉

1）2 週間隔投与（点滴静注用製剤との比較）

関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ 162mg/2 週皮下注（皮下投与群）及びトシリズマブ 8mg/kg/4 週点滴静注（点滴静注群）の 24 週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図に示した。初回投与 24 週後の血清中トシリズマブ濃度は 10.6±7.8μg/mL（皮下投与群、平均値±標準偏差）及び 12.4±7.9μg/mL（点滴静注群）であった[21]。

関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（皮下投与群：141 例、点滴静注群：147 例（24 週時））



2）1 週間隔投与

トシリズマブ 162mg/2 週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ 162mg/1 週皮下注及びトシリズマブ 162mg/2 週皮下注の 12 週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移は、試験開始後 12 週の血清中トシリズマブ濃度は 19.7±14.3μg/mL（1 週皮下投与群、平均値±標準偏差）及び 3.94±3.12μg/mL（2 週皮下投与群）であった[33]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

【点滴静注製剤】

日本人健康成人を対象に本剤及び先行バイオ医薬品 EU [注)] をトシリズマブとして 8mg/kg を 1 時間かけて点滴静注で単回投与したときの血清中トシリズマブ濃度推移から求めた薬物動態パラメータを示す[2)]。

薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）［副次評価項目］

パラメータ	本剤		先行バイオ医薬品 EU [注)]	
	N		N	
AUC_{0-last}(hr・μg/mL)、平均値(変動係数%)	45	27054.129（14.1407）	43	27750.049（13.5153）
T_{max}（hr）、平均値（最小値、最大値）	45	2.095（1.00, 6.00）	43	1.782（1.00, 6.00）
$t_{1/2}$（hr）、平均値（変動係数%）	45	116.8（27.313）	42	121.4（24.94）
$\%AUC_{ext}$（%）、平均値（変動係数%）	45	0.3847（158.22）	42	0.3619（117.95）
λz（1/hr）、平均値（変動係数%）	45	0.006781（48.2）	42	0.006455（44.4）
CL（mL/hr）、平均値（変動係数%）	45	19.31（17.029）	42	18.29（15.009）
Vz（mL）（変動係数%）	45	3247（30.770）	42	3190（29.494）

【皮下注製剤】

海外健康成人を対象に本剤及び先行バイオ医薬品 EU [注)] をトシリズマブ（遺伝子組換え）として 162mg を単回皮下投与したときの血清中トシリズマブ濃度推移から求めた薬物動態パラメータを示す[3)]。

薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）［副次評価項目］

パラメータ	本剤		先行バイオ医薬品 EU [注)]	
	N		N	
AUC_{0-last}（day・μg/mL）、平均値（変動係数%）	144	92.568（43.5117）	139	84.259（42.0373）
T_{max}（day）、平均値（最小値、最大値）	144	3.824（1.00, 8.98）	140	3.854（1.00, 6.99）
$t_{1/2}$（day）、平均値（変動係数%）	138	1.646（27.313）	136	1.666（24.94）
$\%AUC_{ext}$（%）、平均値（変動係数%）	138	1.259（335.26）	136	1.294（257.50）
λz（1/day）、平均値（変動係数%）	138	0.4555（21.085）	136	0.4539（22.708）
CL/F（L/hr）、平均値（変動係数%）	138	0.1020（129.93）	136	0.09874（73.7）
Vz/F（L）、平均値（変動係数%）	138	6.098（187.16）	136	5.700（86.207）

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

上記表参照

(4) クリアランス

上記表参照

(5) 分布容積

上記表参照

(6) その他	該当資料なし
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	該当資料なし
5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし ＜参考＞ 「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」を参照すること。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし ＜参考＞ 「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」を参照すること。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種,寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7．排泄

〈アクテムラ®点滴静注用〉
健康成人男性1群5例、合計20例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注)]を1時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された[34)]。

注）アクテムラ®点滴静注用の承認用量は、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、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、キャッスルマン病及びSARS-CoV-2による肺炎では1回8mg/kg、悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群では体重30kg以上で1回8mg/kg、体重30kg未満で1回12mg/kgである。

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【点滴静注製剤】
1. 警告
〈効能共通〉
1.1 感染症
本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。
そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[2.3、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2 参照]
1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。
1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。
〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。[5.1 参照]

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、警告として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【皮下注製剤】
1. 警告
1.1 感染症
本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。
そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[2.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2 参照]
1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。
1.3 本剤の治療を行う前に、各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.参照]
1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®皮下注 162mg シリンジ/オートインジェクター（以下、アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、警告として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

2．禁忌内容とその理由

【点滴静注製剤】
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［8.5、9.1.3、11.1.2 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能〉
2.3 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］
［1.1、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2 参照］

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、禁忌として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【皮下注製剤】
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］
［1.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2 参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［8.7、9.1.3、11.1.2 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、禁忌として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

【点滴静注製剤】

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1 参照]

8.2 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

8.3 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.2 参照]

8.4 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。[1.1、2.3、8.10、9.1.1、11.1.2 参照]

8.5 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。[2.1、9.1.3、11.1.2 参照]

8.6 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

8.8 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。[9.1.8、11.1.6 参照]

〈SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能〉

8.10 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、SARS-CoV-2 による肺炎を除く適応疾患の臨床症状（発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。[1.1、2.3、8.4、9.1.1、11.1.2 参照]

8.11 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

〈全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病〉

8.12 本剤を休薬・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、重要な基本的注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【皮下注製剤】

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1 参照]

8.2 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、瘙痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[14.2.1 参照]

8.4 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。[1.1、2.1、8.6、9.1.1、11.1.2 参照]

8.4.1 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

8.5 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.2 参照]

8.6 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。[1.1、2.1、8.4、9.1.1、11.1.2 参照]

8.7 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活

動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。[2.2、9.1.3、11.1.2 参照]

8.8 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.9 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

8.10 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.11 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。[9.1.8、11.1.6 参照]

8.12 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.13 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、重要な基本的注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

【点滴静注製剤】

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（(SARS-CoV-2 による肺炎の場合は SARS-CoV-2 による肺炎を除く、その他の効能の場合は重篤な感染症は除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者

〈効能共通〉

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.3、8.4、8.10、11.1.2 参照]

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2 による肺炎〉
治療上の有益性と危険性を考慮し、治療方針を十分に検討すること。

9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）
最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3 参照]

9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。
[2.1、8.5、11.1.2 参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。[2.1、8.5、11.1.2 参照]
- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.4 易感染性の状態にある患者
投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/μL）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3 参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者
[11.1.4 参照]

9.1.7 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者
白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.8 心疾患を合併している患者
定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。臨床試験において心障害が認められている。[8.9、11.1.6 参照]

9.3 肝機能障害患者
トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[10.2、11.1.7、15.1.2 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等
〈SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能〉
低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
〈SARS-CoV-2 による肺炎〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、特定の背景を有する患者に関する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【皮下注製剤】
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者
感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.4、8.6、11.1.2 参照]
9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）
最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.5 参照]
9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。
[2.2、8.7、11.1.2 参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。[2.2、8.7、11.1.2 参照]
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
9.1.4 易感染性の状態にある患者
投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/μL）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。
9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3 参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者
［11.1.4 参照］
9.1.7 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者
白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。［11.1.5 参照］
9.1.8 心疾患を合併している患者
定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。臨床試験において心障害が認められている。［8.11、11.1.6 参照］
9.3 肝機能障害患者
トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。［10.2、11.1.7、15.1.2 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、特定の背景を有する患者に関する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の「9.3 肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦
「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の「9.5 妊婦」の項参照

(6) 授乳婦
「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の「9.6 授乳婦」の項参照

(7) 小児等
「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の「9.7 小児等」の項参照

(8) 高齢者
「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の「9.8 高齢者」の項参照

7. 相互作用
(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

【点滴静注製剤】【皮下注製剤】共通

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝機能障害を起こす可能性 のある薬剤 抗リウマチ薬（DMARD） [9.3、11.1.7、15.1.2 参照]	肝機能障害があらわれることがある。	機序不明

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用/アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験、CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、相互作用に関する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

8．副作用

【点滴静注製剤】【皮下注製剤】共通

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用/アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.1 試験、CT-P47 3.2 試験）の安全性情報を評価・検討した結果、副作用に関する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

(1) 重大な副作用と初期症状

【点滴静注製剤】

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック(0.1%)、アナフィラキシー(0.1%)

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.1 参照]

11.1.2 感染症

肺炎（3.3%）、帯状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎(0.3%)等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.3、8.4、8.5、8.10、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.3 間質性肺炎（0.5%）

関節リウマチ患者では、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

11.1.4 **腸管穿孔**（0.2%）
本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.5 **無顆粒球症**（0.1%未満）、**白血球減少**（4.5%）、**好中球減少**（1.6%）、**血小板減少**（2.1%）
[9.1.7参照]

11.1.6 **心不全**（0.2%）
[8.9、9.1.8参照]

11.1.7 **肝機能障害剤**（頻度不明）
AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3、10.2、15.1.2参照]

11.1.8 **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。
なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P43 3.1試験）で認められた主な副作用については、V.(4)検証試験 1）有効性検証試験に記載した。

【皮下注製剤】

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **アナフィラキシーショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.3%）
血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

11.1.2 **感染症**
肺炎（3.6%）、帯状疱疹（2.8%）、感染性胃腸炎（2.3%）、蜂巣炎（2.1%）、感染性関節炎（0.2%）、敗血症（0.3%）、非結核性抗酸菌症（0.3%）、結核（頻度不明）、ニューモシスチス肺炎（頻度不明）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.2、8.4、8.6、8.7、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.3 **間質性肺炎**（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.4 腸管穿孔（0.2%）
本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.5 無顆粒球症（頻度不明）、**白血球減少**（7.3%）、**好中球減少**（6.4%）、**血小板減少**（1.8%）
[9.1.7参照]

11.1.6 心不全（頻度不明）
[8.11、9.1.8参照]

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）
AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。
[9.3、10.2、15.1.2参照]

11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。
なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

【解説】
先行バイオ医薬品（アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2試験）で認められた主な副作用については、V.(4)検証試験 1)有効性検証試験に記載した。

(2) その他の副作用

【点滴静注製剤】
11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症
代謝	コレステロール増加(4.9%)、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転 T波振幅減少、上室性期外収縮 心室性期外収縮	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	TAT増加

消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎	口渇
		歯周病、齲歯、歯痛	
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫	
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頚部痛、若年性関節炎増悪	

泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN 増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿	尿中白血球陽性
生殖器		腟感染、性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリン G 減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP 増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA 抗体陽性[注 1)]、体重増加、抗核抗体陽性[注 1)]	リウマチ因子陽性、発汗障害

注 1) 関節リウマチ第 III 相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例 (4.6%)、陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例 (11.1%)、陽性化 18 例 (8.3%) である。

注 2) 副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P43 3.1 試験）で認められた主な副作用については、V.(4)検証試験 1）有効性検証試験に記載した。

【皮下注製剤】

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ	口腔カンジダ症、耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(41.5%)、副鼻腔炎、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、鼻炎	喘息、胸膜炎、鼻漏	咽頭不快感、喀血、咽頭紅斑、鼻出血、気管支拡張症、鼻閉

代謝	コレステロール増加(12.7%)、LDL 増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL 増加、高コレステロール血症	LDH 上昇、CK 上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、血清フェリチン減少、血中リン減少	高トリグリセリド血症、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血中カルシウム減少
肝臓	ALT 上昇、γ-GTP 上昇、AST 上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、Al-P 上昇	脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST 部分下降、ST 部分上昇、血圧低下、動悸	T 波逆転、T 波振幅減少、T 波振幅増加
血液・凝固	貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少	好中球数増加、白血球数増加、リンパ節炎	フィブリン分解産物〔FDP、D ダイマー〕増加、ヘモグロビン減少、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT 増加
消化器	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ	痔核、腹部不快感、悪心、腹部膨満、胃潰瘍、消化不良、食欲不振、舌炎	急性膵炎、口渇
	歯周病、齲歯		歯痛
精神神経	頭痛、浮動性めまい、不眠症	感覚減退、末梢性ニューロパシー	
耳	中耳炎、眩暈	外耳炎、耳鳴、突発難聴	耳不快感
眼	結膜炎	結膜出血、眼乾燥、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼炎、硝子体浮遊物、網膜出血	白内障
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症	皮下出血、皮膚乾燥、嵌入爪、水疱、皮膚潰瘍	皮膚嚢腫、ざ瘡
筋・骨格	背部痛	関節痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頚部痛、骨密度減少	四肢痛、若年性関節炎増悪
泌尿器	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿	BUN 増加、腎結石、NAG 増加、尿中白血球陽性
生殖器	腟感染	性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	注射部位反応〔紅斑、瘙痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫	季節性アレルギー、胸痛、倦怠感、発汗障害、気分不良、胸部不快感、ほてり、悪寒	免疫グロブリン G 減少、血栓性静脈炎、リウマチ因子陽性、DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性、潮紅、CRP 増加

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤の臨床試験（CT-P47 3.2 試験）で認められた主な副作用については、V.(4)検証試験 1)有効性検証試験に記載した。

◆副作用頻度一覧表等

中等度から重度のリウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CT-P47 3.1 試験）における本剤との因果関係を否定できない有害事象（3%以上）の発現例数と発現率（安全性解析対象集団）[5)]

器官別大分類 基本語	発現例数（%）							
	第Ⅰ投与期間 (Week24 まで)		第Ⅱ投与期間及び追跡調査期間 (Week24～Week52 まで)			全試験期間		
	本剤群 (234 例)	先行バイオ医薬品 EU[注)] 群 (237 例)	本剤 継続群 (225 例)	先行バイオ医薬品 EU[注)] 継続群 (109 例)	本剤 切替群 (110 例)	本剤/本剤 継続群 (234 例)	先行バイオ医薬品 EU[注)] 継続群 (109 例)	本剤 切替群 (110 例)
全有害事象	188 (80.3)	187 (78.9)	149 (66.2)	74 (67.9)	71 (64.5)	205 (87.6)	96 (88.1)	96 (87.3)
因果関係を否定できない有害事象	113 (48.3)	119 (50.2)	95 (42.2)	50 (45.9)	45 (40.9)	141 (60.3)	70 (64.2)	69 (62.7)
血液及びリンパ系障害	25(10.7)	33(13.9)	25(11.1)	13(11.9)	17(15.5)	35(15.0)	20(18.3)	24(21.8)
白血球減少症	17(7.3)	20(8.4)	16(7.1)	8(7.3)	12(10.9)	23(9.8)	13(11.9)	15(13.6)
リンパ球減少症	3(1.3)	9(3.8)	3(1.3)	3(2.8)	3(2.7)	6(2.6)	7(6.4)	3(2.7)
好中球減少症	19(8.1)	20(8.4)	12(5.3)	8(7.3)	12(10.9)	25(10.7)	13(11.9)	19(17.3)
血小板減少症	6(2.6)	8(3.4)	6(2.7)	3(2.8)	1(0.9)	8(3.4)	6(5.5)	4(3.6)
免疫系障害	3(1.3)	7(3.0)	1(0.4)	0	0	4(1.7)	1(0.9)	1(0.9)
過敏症	3(1.3)	7(3.0)	1(0.4)	0	0	4(1.7)	1(0.9)	1(0.9)
感染症及び寄生虫症	42(17.9)	29(12.2)	32(14.2)	15(13.8)	11(10.0)	56(23.9)	20(18.3)	21(19.1)
潜伏結核	0	0	8(3.6)	1(0.9)	4(3.6)	8(3.4)	1(0.9)	4(3.6)
上咽頭炎	5(2.1)	3(1.3)	1(0.4)	1(0.9)	3(2.7)	6(2.6)	2(1.8)	4(3.6)
咽頭炎	4(1.7)	1(0.4)	3(1.3)	2(1.8)	1(0.9)	7(3.0)	2(1.8)	2(1.8)
上気道感染	16(6.8)	15(6.3)	8(3.6)	5(4.6)	2(1.8)	22(9.4)	11(10.1)	8(7.3)
臨床検査	35(15.0)	50(21.1)	46(20.4)	20(18.3)	26(23.6)	64(27.4)	31(28.4)	39(35.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(10.3)	34(14.3)	21(9.3)	12(11.0)	14(12.7)	39(16.7)	21(19.3)	26(23.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(3.8)	14(5.9)	10(4.4)	7(6.4)	8(7.3)	16(6.8)	10(9.2)	11(10)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1(0.4)	3(1.3)	6(2.7)	2(1.8)	1(0.9)	7(3.0)	4(3.7)	1(0.9)
トランスアミナーゼ上昇	6(2.6)	7(3.0)	4(1.8)	1(0.9)	4(3.6)	9(3.8)	1(0.9)	9(8.2)
代謝及び栄養障害	15(6.4)	14(5.9)	2(0.9)	2(1.8)	1(0.9)	17(7.3)	10(9.2)	7(6.4)
高コレステロール血症	12(5.1)	11(4.6)	2(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	14(6.0)	7(6.4)	6(5.5)

MedDRA ver.26.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

【点滴静注製剤】

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。

14.1.2 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.1.3 希釈方法

本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は 20mg/mL である。患者の体重から換算した必要量を体重 25kg 以下の場合は 50mL、25kg を超える場合は 100～250mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。

＜＜体重あたりの換算式＞＞

$$\text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）} \times 8\ (\text{mg/kg})^{注)}}{20\ (\text{mg/mL})}$$

注）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重 30kg 未満の場合は 12mg/kg とする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。

14.2.2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め 1 時間程度で投与する。

【皮下注製剤】

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

14.1.2 室温に戻しておくこと。

14.1.3 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。[8.3 参照]

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は、1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.5 注射器を分解しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、14 日以内に使用すること。14 日以内に使用しない場合は、再度冷蔵保存（2～8℃）することも可能だが、室温での保存は累積 14 日を超えないこと。

12. その他の注意
(1) 臨床使用に基づく情報

【解説】
先行バイオ医薬品(アクテムラ®点滴静注用/アクテムラ®皮下注)の添付文書に準じて設定した。なお、本剤における適用上の注意を評価・検討した結果、追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

【点滴静注製剤】
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601 例中 18 例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎:19 例中 1 例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎:128 例中 11 例(8.6%)[以上、効能追加時]、キャッスルマン病:35 例中 1 例(2.9%)[承認時])。
15.1.2 本邦において、本剤と抗リウマチ薬(DMARD)との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の 3 倍を超える ALT あるいは AST 上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法:本剤 8mg/kg+DMARD 群 103/1582 例(6.5%)、プラセボ+DMARD 群 18/1170 例(1.5%)、単剤療法:本剤 8mg/kg 群 6/288 例(2.1%)、MTX 単剤群 14/284 例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。[9.3、10.2、11.1.7 参照]
15.1.3 国内の臨床試験では 2.9 年(投与期間 0.1～8.1 年の中央値)まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では 4.6 年(投与期間 0.0～5.8 年の中央値)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
15.1.4 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤 8mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重 100kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限は 800mg とされている。
15.1.5 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
15.1.6 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では 1.60/100 人・年(95%信頼区間:1.04-2.37、投与期間の中央値:0.5 年、被験者数:2,644 例、延べ投与:1,560 人・年)、比較対照薬投与群(メトトレキサートあるいは DMARD)では 1.48/100 人・年(95%信頼区間:0.74-2.65、投与期間の中央値:0.5 年、被験者数:1,454 例、延べ投与:743 人・年)であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100 人・年(投与期間の中央値:4.6 年、被験者数:4,009 人、延べ投与:14,994 人・年)であった[35](外国人データ)。

【皮下注製剤】
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験(皮下投与群):205 例中 37 例(18.0%)、点滴静注製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601 例中 18 例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎[注]:19 例中 1 例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎[注]:128 例中 11 例(8.6%)、キャッスルマン病[注]:35 例中 1 例(2.9%))。
注)本剤の効能又は効果は既存治療で効果不十分な関節リウマチである。

15.1.2 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。海外の関節リウマチを対象とした点滴静注製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALTあるいはAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：8mg/kg＋DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ＋DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：8mg/kg群6/288例（2.1%）、MTX単剤群14/284例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。[9.3、10.2、11.1.7参照]

15.1.3 本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は、国内外でそれぞれ2年までの期間で実施されている。この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.4 関節リウマチを対象とした点滴静注製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

15.1.5 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本薬点滴静注製剤投与群では1.60/100人・年（95%信頼区間：1.04-2.37、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：2,644例、延べ投与：1,560人・年）、比較対照薬投与群（メトトレキサートあるいはDMARD）では1.48/100人・年（95%信頼区間：0.74-2.65、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：1,454例、延べ投与：743人・年）であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年（投与期間の中央値：4.6年、被験者数：4,009人、延べ投与：14,994人・年）であった[35]（外国人データ）。

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用/アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤におけるその他の注意を評価・検討した結果、追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

【点滴静注用製剤】

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている[36]。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

15.2.2 本薬はヒトとカニクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.3 ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから[37-39]、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった[40]。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある[41), 42)]。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない[43]。

【皮下注製剤】

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている[36]。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

15.2.2 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.3 ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから[37-39]、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった[40]。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある[41), 42)]。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注製剤による臨床試験において、投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない[43]。

【解説】

先行バイオ医薬品（アクテムラ®点滴静注用/アクテムラ®皮下注）の添付文書に準じて設定した。なお、本剤におけるその他の注意を評価・検討した結果、追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は単独では実施していない。安全性薬理に関する評価は、カニクイザルの 4 週間反復投与毒性試験[44]に組み込んで実施した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3 匹）にトシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続 1］及び先行バイオ医薬品 EU[注)] 100mg/kg を週 1 回（計 4 回）反復皮下投与した結果、死亡数、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG 検査、血液学的検査、病理学的検査（剖検及び病理組織学的検査）の変化は認められなかった。本試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品 EU[注)] の間に毒性学的に関連のある差異は認められなかった[44]。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は単独では実施していない。反復投与毒性試験において、投与部位における局所刺激性を病理組織学的検査により評価した結果、本剤、先行バイオ医薬品 EU[注)] 及び溶媒対照物質を投与した動物との間で投与部位の変化に毒性学的に意義のある差は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

注）先行バイオ医薬品 EU：EU で承認されたトシリズマブ（遺伝子組換え）製剤

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

1）製剤：
トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2）有効成分：トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続 1］
生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

【点滴静注製剤】
20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

【皮下注製剤】
20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

【解説】
「Ⅳ－【点滴静注製剤】－６．製剤の各種条件下における安定性」
「Ⅳ－【皮下注製剤】－６．製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：　有り
くすりのしおり：　有り
その他の患者向け資材：　有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：アクテムラ®点滴静注用 80mg、アクテムラ®点滴静注用 200mg、
アクテムラ®点滴静注用 400mg、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

7. 国際誕生年月日

2024 年 12 月 20 日（韓国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00212000	2025 年 11 月 12 日	2026 年 4 月 28 日
トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00213000	2025 年 11 月 12 日	2026 年 4 月 28 日
トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00214000	2025 年 11 月 12 日	2026 年 4 月 28 日
トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00215000		
トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00216000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トシリズマブ BS 点滴静注 80mg「CT」	6399435A1021	6399435A1021	1993660010101	629936601
トシリズマブ BS 点滴静注 200mg「CT」	6399435A2028	6399435A2028	1993677010101	629936701
トシリズマブ BS 点滴静注 400mg「CT」	6399435A3024	6399435A3024	1993684010101	629936801
トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」				
トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」				

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

1) RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021;397:1637-45. (PMID：33933206)
2) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（CTP-47.1.2 試験）［承認時評価資料］（トシリズマブ BS「CT」点滴静注：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
3) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（CTP-47.1.1 試験）［承認時評価資料］（トシリズマブ BS「CT」皮下注：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
4) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（CTP-47.1.3 試験）［承認時参考資料］（トシリズマブ BS「CT」皮下注：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
5) 社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CT-P47 3.1 試験）［承認時評価資料］（トシリズマブ BS「CT」点滴静注：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
6) 社内資料：海外第Ⅲ相非盲検単群試験（CT-P47 3.2 試験）［承認時参考資料］（トシリズマブ BS「CT」皮下注：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
7) Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol. 2009;19:12-9. (PMID：18979150)
8) 関節リウマチ患者に対するメトトレキサートを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MRA213JP 試験）（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 04 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.8）
9) Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007;66:1162-7. (PMID：17485422)
10) 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相無作為割付比較試験（MRA012JP）（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 04 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.9）
11) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験（MRA318JP 試験）（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.5.4.2.4、2.5.4.2.5、2.7.6.2.11）
12) Giannini EH, et al. Arthritis Rheum. 1997;40:1202-9. (PMID：9214419)
13) Yokota S, et al. Lancet. 2008;371:998-1006. (PMID：18358927)
14) 全身型若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験 （MRA316JP 試験）（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.15）
15) キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験（MRA005JP）（アクテムラ®点滴静注用：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要：添付資料ト-3）
16) キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験（MRA006JP）（アクテムラ®点滴静注用：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要：添付資料ト-3）
17) サイトカイン放出症候群患者に対する国際共同第Ⅱ相試験（アクテムラ®点滴静注用：2019 年 3 月 26 日承認、申請資料概要 2.5.4.2.1、2.5.5.2.1）
18) サイトカイン放出症候群患者に対する国際共同第Ⅱ相試験（アクテムラ®点滴静注用：2019 年 3 月 26 日承認、申請資料概要 2.5.4.2.1、2.5.5.2.2）
19) B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（エプコリタマブ）（アクテムラ®点滴静注用：2023 年 8 月 7 日承認、審査報告書）
20) SARS-CoV-2 による肺炎患者での国内第Ⅲ相単群試験（アクテムラ®点滴静注用：2024 年 9 月 11 日承認、再審査申請資料概要、資料概要 1.2.3.2.2.1）
21) Ogata A, et al. Arthritis Care Res. 2014;66:344-54. (PMID：23983039)
22) 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（MRA229JP 試験）（アクテムラ®皮下注：2013 年 03 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.5、2.7.4.2.1、2.7.4.7.4）
23) 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（MRA231JP 試験）（アクテムラ®皮下注 162mg：2017 年 6 月 26 日承認、審査報告書）

24) Kivitz A, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) . 2014;66:1653-61. (PMID：24942540)
25) Mihara M, et al. Int Immunopharmacol. 2005;5:1731-40. (PMID：16102523)
26) Shinkura H, et al. Anticancer Res. 1998;18:1217-21. (PMID：9615791)
27) 社内資料：薬効薬理試験（トシリズマブ（遺伝子組み換え）[トシリズマブ後続 1]：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.6.2)
28) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.5、2.7.6.2.11)
29) 全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6)
30) キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物動態（アクテムラ®点滴静注用：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.吸収、分布、代謝、排泄)
31) サイトカイン放出症候群患者における薬物動態（チサゲンレクルユーセル）（アクテムラ®点滴静注用：2019 年 3 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1、2.7.2.3.3)
32) SARS-CoV-2 による肺炎患者での薬物動態（アクテムラ点滴®静注用：2024 年 9 月 11 日承認、再審査申請資料概要、資料概要 1.2.2.1.3.3)
33) Ogata A, et al. Mod Rheumatol. 2018;28:76-84. (PMID：28622048)
34) 健康成人を対象とした単回投与試験（MRA001JP）における薬物動態（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 04 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3)
35) Rubbert-Roth A, et al. RMD Open. 2016;2(1)e000213. (PMID：27252893)
36) Hirota H, et al. Cell. 1999;97:189-98. (PMID：10219240)
37) Abdel-Razzak Z, et al. Mol Pharmacol. 1993;44:707-15. (PMID：8232220)
38) Muntané-Relat J, et al. Hepatology. 1995;22:1143-53. (PMID：7557864)
39) Pascussi JM, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;274:707-13. (PMID：10924340)
40) 肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験（アクテムラ®点滴静注用：2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.1)
41) Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80. (PMID：12177794)
42) Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6. (PMID：11710994)
43) 寺尾公男, 他. 臨床薬理. 2007;38 (Suppl) :S236.
44) 社内資料：毒性試験（トシリズマブ BS「CT」皮下注：2025 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.4.4)

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、韓国において Avtozma®の販売名で 2024 年 12 月に 200mg 及び 400mg 製剤（点滴静注）、2025 年 2 月に 80mg 製剤（点滴静注）及び 162mg 製剤（シリンジ及びオートインジェクター）の承認を取得した。
本邦における効能又は効果及び用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で使用すること。

主要な外国における承認状況（2025 年 6 月現在）

国名	販売名	承認年月日	適応症（疾患名）
米国	Avtozma	＜皮下注＞ 2025 年 1 月 24 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○巨細胞性動脈炎
		＜点滴静注＞ 2025 年 1 月 24 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○巨細胞性動脈炎 ○新型コロナウイルス感染症
欧州連合（EU）	Avtozma	＜皮下注＞ 2025 年 2 月 14 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○巨細胞性動脈炎
		＜点滴静注＞ 2025 年 2 月 14 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○サイトカイン放出症候群 ○新型コロナウイルス感染症
韓国	Avtozma	＜皮下注＞ 2025 年 2 月 12 日	○関節リウマチ
		＜点滴静注＞ 2024 年 12 月 20 日（200mg/10mL、400mg/20mL） 2025 年 2 月 12 日（80mg/4mL）	○関節リウマチ（成人） ○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
英国	Avtozma	＜皮下注＞ 2025 年 4 月 10 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○巨細胞性動脈炎
		＜点滴静注＞ 2025 年 4 月 10 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○サイトカイン放出症候群 ○新型コロナウイルス感染症

オーストラリア	Avtozma	＜皮下注＞ 2025 年 5 月 30 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○巨細胞性動脈炎
		＜点滴静注＞ 2025 年 5 月 30 日	○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 ○全身型若年性特発性関節炎 ○サイトカイン放出症候群 ○新型コロナウイルス感染症

2．海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

オーストラリアの分類：

出典	記載内容
Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy	分類：C（2025 年 9 月現在） C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

【点滴静注製剤】【皮下注製剤】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

＜小児への投与に関する情報＞

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

【点滴静注製剤】

9.7 小児等

〈SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【皮下注製剤】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉砕	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性	該当しない
2．その他の関連資料	該当なし

製造販売元
セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階

文献請求先及び問い合わせ先
セルトリオン･ヘルスケア･ジャパン株式会社
コールセンター
〒104-0033東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階
0120-833-889(フリーダイヤル)
受付時間9：00-17：30（土日祝日･弊社休業日を除く）

2026年10月改訂
TCZ-1-26-040-5