



トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続2〕  
（トシリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「MA」、トシリズマブ BS  
点滴静注 200 mg 「MA」、トシリズマブ BS 点滴静注 400 mg 「MA」、  
トシリズマブ BS 皮下注 162 mg シリンジ 「MA」、  
トシリズマブ BS 皮下注 162 mg オートインジェクター 「MA」）の  
品質特性、非臨床試験および臨床試験成績

苅部雄輔<sup>1)</sup>／高橋勇次<sup>2)</sup>／神田雄平<sup>3)</sup>

Quality Characteristics and Nonclinical/Clinical Profiles of Tocilizumab  
(Genetical Recombination) [Tocilizumab Biosimilar 2] (Tocilizumab BS Intravenous  
Infusion 80 mg MA, Tocilizumab BS Intravenous Infusion 200 mg MA, Tocilizumab BS  
Intravenous Infusion 400 mg MA, Tocilizumab BS Subcutaneous Injection 162 mg  
Syringe MA, Tocilizumab BS Subcutaneous Injection 162 mg Auto-injector MA)

Yusuke KARIBE<sup>1)</sup>／Yuji TAKAHASHI<sup>2)</sup>／Yuhei KANDA<sup>3)</sup>  
Principal Author: Yusuke KARIBE

● 要旨

トシリズマブは遺伝子組換え抗インターロイキン-6受容体 (IL-6R) モノクローナル抗体であり、インターロイキン-6 (IL-6) が関与する関節リウマチ等の疾患治療の効能・効果を有する。持田製薬株式会社および Gedeon Richter Plc. が開発したトシリズマブ BS 点滴静注 「MA」、皮下注シリンジ 「MA」 および皮下注オートインジェクター 「MA」 は、アクテムラ<sup>®</sup>を先行品とするバイオ後続品である。トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続2〕は、先行品と同等／同質の品質特性および薬理作用を有し、臨床試験において、先行品と薬物動態、有効性の同等性が検証された。また、安全性についても大きく異なることが確認された。持田製薬株式会社はこれらの成績をもとに製造販売承認申請を行い、2026年3月にアクテムラ<sup>®\*</sup>のバイオ後続品として承認を取得した。先行品より安価なトシリズマブ BS によって、多くの患者が先行品と同様の高い効果を有する治療法にアクセスしやすくなることが期待される。

\*アクテムラ<sup>®</sup>は中外製薬株式会社の登録商標です。

キーワード：トシリズマブ、バイオ後続品、関節リウマチ、比較試験、同等性／同質性

<sup>1)</sup> 持田製薬株式会社 医薬開発部（〒160-8515 東京都新宿区四谷 1-7）

<sup>2)</sup> 持田製薬株式会社 創薬研究所（〒412-8524 静岡県御殿場市神場字上ノ原 722）

<sup>3)</sup> 持田製薬株式会社 CMC 研究所（〒426-8640 静岡県藤枝市源助 342）

責任著者：苅部雄輔（yusuke.karibe@mochida.co.jp）

## 1. はじめに

インターロイキン-6 (IL-6) は膜結合性および可溶性 IL-6 受容体 (IL-6R) と結合し、細胞膜表面のシグナル伝達分子である gp130 を介して JAK/STAT 経路を活性化することで、様々な生理機能を発揮する。トシリズマブは IgG1 サブクラスのヒト化抗ヒト IL-6R モノクローナル抗体であり、膜結合性および可溶性 IL-6R のいずれにも結合することでこれらシグナル伝達を阻害し、IL-6 の生物活性を抑制する<sup>1)~4)</sup>。一方で、トシリズマブは Fc 領域を介した補体依存性細胞傷害活性 (CDC 活性) および抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性) を有さないことが知られている<sup>5)</sup>。

トシリズマブ (遺伝子組換え) を有効成分とするアクテムラ<sup>®</sup>は、日本では 2005 年に、欧州医薬品庁 (EMA) では RoActemra として 2009 年に、食品医薬品局 (FDA) では Actemra として 2010 年に承認されている。アクテムラ<sup>®</sup>は、表 1 に示すとおり複数の効能・効果を有しており、各疾患の診療ガイドラインでは、いずれの疾患においても、治療薬のひとつとして挙げられている<sup>6)~12)</sup>。バイオ医薬品は従来の低分子医薬品に比べ高額であり、患者や社

会全体の経済的負担が大きいことがしばしば問題となっている。そこで、より安価なバイオ後続品が注目されている。

持田製薬株式会社および Gedeon Richter Plc. が開発したトシリズマブ BS 点滴静注「MA」、ならびにトシリズマブ BS 皮下注シリンジ「MA」およびオートインジェクター「MA」(以下、トシリズマブ BS) は、アクテムラ<sup>®</sup>を先行品とするバイオ後続品であり、有効成分であるトシリズマブ (遺伝子組換え) [トシリズマブ後続 2] は、先行品の有効成分であるトシリズマブ (遺伝子組換え) と同一の一次構造を有することを両者の比較分析により確認している。バイオ後続品は低分子ジェネリック医薬品と異なり、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」<sup>13)</sup>において、品質および生物学的同等性に関する試験だけでなく、非臨床試験および臨床試験に基づく同等性/同質性の評価が求められている。トシリズマブ BS の開発に際して、本指針に準拠して品質特性の評価、非臨床試験および臨床試験を実施した。

品質特性の評価として、構造、物理的・化学的性質、不純物および安定性に関する各種試験を実施した<sup>14)</sup>。

表 1 トシリズマブ BS およびアクテムラ<sup>®</sup>が有する効能・効果 (2026 年 3 月時点)

効能・効果	IV 80 mg	IV 200 mg	IV 400 mg	SC 162 mg PFS	SC 162 mg AI
既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○
キャッスルマン病に伴う諸症状および検査所見	●/○	●/○	●/○		
既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	●/○	●/○	●/○		
既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎	●/○	●/○	●/○		
既存治療で効果不十分な成人発症スチル病	○	○	○		
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)	●/○	●/○	●/○		
既存治療で効果不十分な高安静脈炎				○	○
既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎				○	○

IV : 点滴静注製剤, SC : 皮下注製剤, PFS : プレフィルドシリンジ製剤, AI : オートインジェクター製剤,

● : トシリズマブ BS の効能・効果, ○ : 先行品の効能・効果

非臨床試験として、薬理試験を実施し、トシリズマブ BS と先行品の非臨床プロファイルと比較した<sup>14)</sup>。

臨床試験として、健康成人を対象に、点滴静注製剤を用いた海外第 I 相試験および健康成人男性を対象とした皮下注製剤を用いた国内第 I 相試験を実施し、点滴静注製剤および皮下注製剤におけるトシリズマブ BS と先行品の薬物動態の同等性を検証した。また、点滴静注製剤を用いた関節リウマチ (RA) 患者を対象とした国内第 III 相試験を実施し、トシリズマブ BS と先行品の有効性の同等性を検証および安全性を比較した。

なお、本比較は特定条件下の試験成績に基づくものであり、すべての患者・適応において同等性を保証するものではないことを付記する。

これらの成績をもとに、持田製薬株式会社は本邦において、アクテムラ®のバイオ後続品としてトシリズマブ BS の製造販売承認申請を行い、2026年3月に承認を取得した。

本稿では、トシリズマブ BS の製造について述べた後、主要な品質、非臨床試験および臨床試験の成績を紹介する。

## 2. トシリズマブ BS の製造

トシリズマブ BS の原薬を製造するにあたり、先行品のアミノ酸配列に基づき、対応する cDNA を合成した。この cDNA を組み込んだ発現ベクターをチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) に導入し、組換えトシリズマブ産生株を樹立した。さらにこれを種細胞として、マスターセルバンクおよびワーキングセルバンクを構築した。

トシリズマブ BS の原薬はワーキングセルバンクの解凍、種培養、本培養からなる培養工程とカラムクロマトグラフィー等を含む精製工程を経て製造される。

トシリズマブ BS 点滴静注製剤は、原薬を薬液に調製し、ろ過滅菌後、ガラス製バイアルに充填して製造される。皮下注シリンジ製剤は、原薬を薬液に調製し、ろ過滅菌後、ガラス製プレフィルドシリンジに充填して製造される。皮下注オートインジェクター製剤は、シリンジ製剤を注入器に組付けたコンビネーション医薬品であり、2段階の操作で薬剤の投与が可能な注入器を採用した (図 1)。

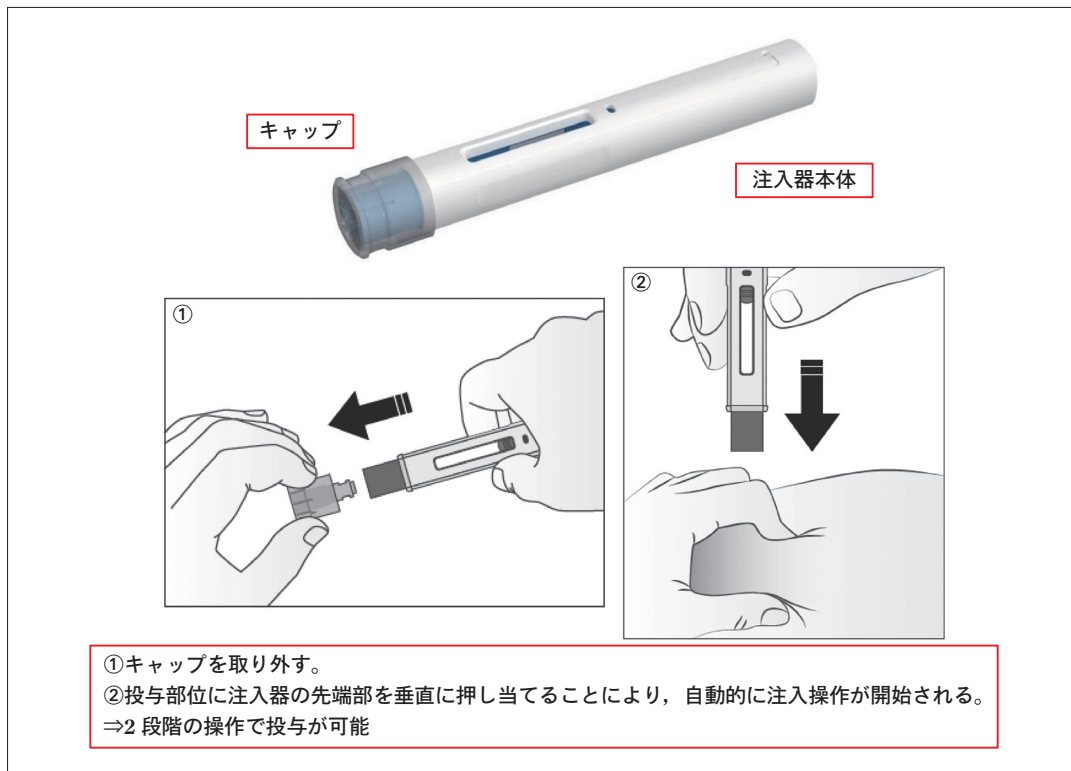


図 1 トシリズマブ BS 皮下注 162 mg オートインジェクター「MA」の注入器の概略図

表2 トシリズマブ BS と先行品の品質同等性 / 同質性の評価項目

評価項目		測定対象		
		トシリズマブ BS	先行品 (欧州)	先行品 (国内)
一次構造および 翻訳後修飾	アミノ酸配列	●	●	●
	ペプチドマップ	●	●	●
	N および C 末端アミノ酸配列	●	●	●
	ジスルフィド結合	●	●	●
	遊離スルフヒドリル基	●	●	●
	システイン関連バリエーション	●	●	●
	酸化体 (M254)	●	●	●
	酸化体	●	●	●
	脱アミド	●	●	●
	異性体	●	●	●
	グリケーション	●	●	●
	N 結合型糖鎖プロファイル	●	●	●
	N 結合型糖鎖結合位置	●	●	●
シアル酸含量	●	●	●	
物理的 化学的性質	分子量 (インタクト)	●	●	●
	分子量 (サブユニット)	●	●	●
	等電点電気泳動	●	●	●
	熱力学的安定性	●	●	●
	CD スペクトル (遠紫外・近紫外)	●	●	●
	赤外スペクトル	●	●	●
	高次構造 (水素重水素交換質量分析)	●	●	—
	高次構造 (二次元 NMR)	●	●	—
不純物	サイズ排除クロマトグラフィー	●	●	●
	サイズ排除クロマトグラフィー / 多角度光散乱法検出	●	●	●
	キャピラリーゲル電気泳動 (非還元)	●	●	●
	超遠心分析	●	●	●
	キャピラリーゲル電気泳動 (還元)	●	●	●
	非グリコシル化重鎖 (LC-ESI-MS)	●	●	●
	陽イオン交換クロマトグラフィー	●	●	●
	陽イオン交換クロマトグラフィー (カルボキシペプチダーゼ処理)	●	●	—
疎水性相互作用クロマトグラフィー	●	●	●	
微粒子	光遮蔽粒子計数法	—	●	●
	共振式質量測定	—	●	●
その他	ポリソルベート 80 含量	—	●	●

### 3. 品質における同等性 / 同質性の評価

品質同等性 / 同質性の評価については、表2に示した項目の試験によりトシリズマブ BS と先行品の比較を行った。なお、先行品は国内承認品〔アクテムラ® : 以下、先行品 (国内)〕あるいは国内承認品と同等 / 同質の品質を有する欧州承認品〔RoActemra : 以下先行品 (欧州)〕を用いた。

#### 1) 一次構造

トシリズマブ BS および先行品を変性、還元し、

Lys-C またはキモトリプシンで消化処理した後、得られたペプチド断片を LC-MS/MS により分析し、アミノ酸配列を決定した。その結果、トシリズマブ BS のアミノ酸配列は先行品と同一であることが確認された。

トシリズマブ BS と先行品のペプチドマップのクロマトグラム (Lys-C 処理) は類似のプロファイルを示し (図2)、一次構造が同等 / 同質であることが確認された。

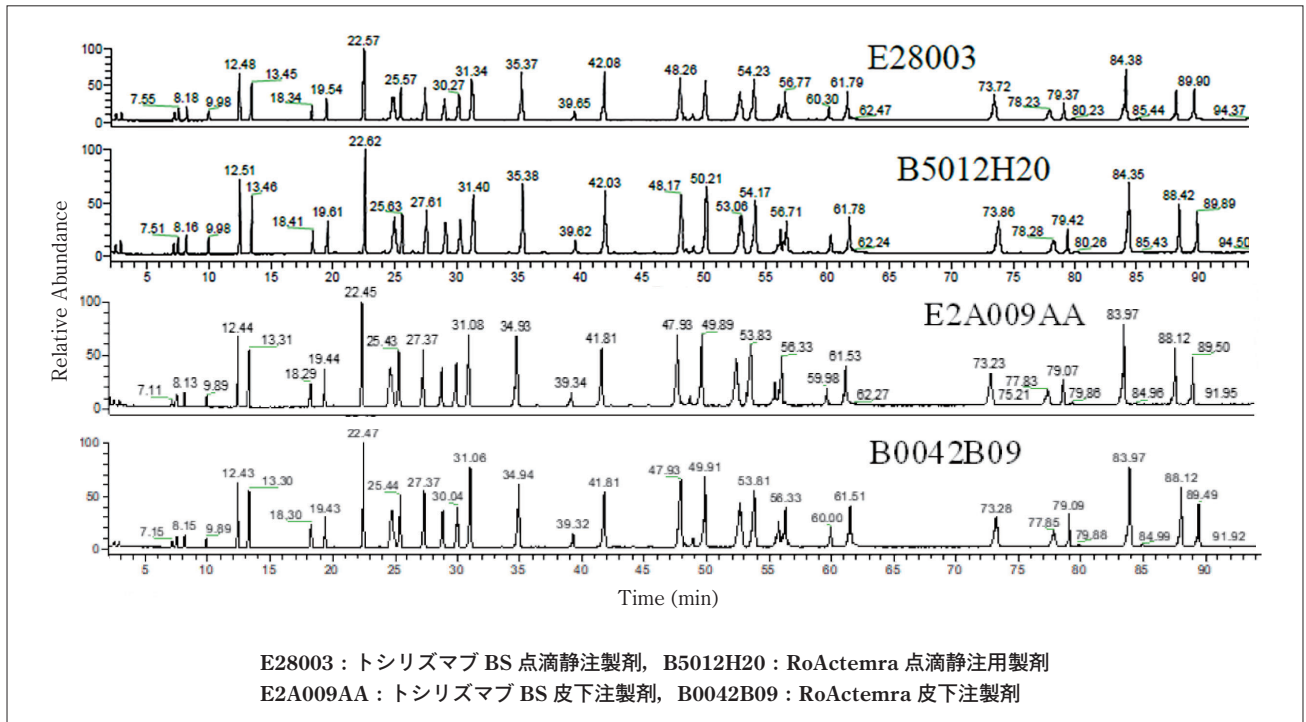


図2 ペプチドマップによるトシリズマブ BS と先行品との比較

## 2) 糖鎖プロファイル

トシリズマブ BS および先行品に対して、市販の糖鎖遊離標識キットを用いて N 結合型糖鎖のプロファイルを評価した。遊離した N 結合型糖鎖を蛍光標識後、親水性相互作用クロマトグラフィー分析（蛍光検出）にて評価した結果を表 3-1 および表 3-2 に示す。

トシリズマブ BS において、フコシル化糖鎖、非フコシル化糖鎖および高マンノース型糖鎖量は、先行品の評価データから算出した目標製品品質プロファイル（QTPP）の範囲内であり、両者の糖鎖プロファイルは同等／同質であることが確認された。

## 3) 物理的・化学的性質

物理的・化学的性質を評価するため、等電点電気泳動、熱力学的安定性、CD スペクトル（遠紫外・近紫外）、赤外スペクトルおよび高次構造について検討した。いずれの評価においてもトシリズマブ BS と先行品との同等性／同質性が確認された。

## 4) 不純物

### (1) サイズ排除クロマトグラフィー

トシリズマブ BS および先行品のサイズ排除クロマトグラフィーの代表的なクロマトグラムを図 3-1 および図 3-2 に示した。

両クロマトグラムにおいて、主ピークは同一形状

を示し、同様の保持時間に溶出した。高分子量ピーク含量はトシリズマブ BS で 0.19 ~ 0.38%，先行品で 0.34 ~ 0.88% であり、サイズ排除 HPLC によるクロマトグラフィー的性質（分子量）について、同等／同質であることが示された。

### (2) 陽イオン交換クロマトグラフィー

トシリズマブ BS および先行品の陽イオン交換クロマトグラフィーの代表的なクロマトグラムを図 4-1 および図 4-2 に示した。

両クロマトグラムにおいて、電荷異性体プロファイルは高く類似しており、同様の保持時間に溶出した。酸性画分含量はトシリズマブ BS で 19.2 ~ 24.3%，先行品で 16.5 ~ 27.9% であった。また塩基性画分含量はトシリズマブ BS で 9.4 ~ 11.0%，先行品で 9.5 ~ 19.2% であり、陽イオン交換 HPLC によるクロマトグラフィー的性質（電荷）について同等／同質であった。

### (3) キャピラリーゲル電気泳動（非還元）

トシリズマブ BS および先行品のキャピラリーゲル電気泳動（非還元）の代表的なエレクトロフェログラムを図 5-1 および図 5-2 に示した。

トシリズマブ BS の低分子量体含量は、先行品よりわずかに高かったものの、次項の非臨床評価における一連の生物学的性質では差異が認められておら

表 3-1 トシリズマブ BS 点滴静注製剤と先行品の N 結合型糖鎖プロファイル

	QTPP 範囲 <sup>1)</sup>	トシリズマブ BS 点滴静注製剤	先行品	
			RoActemra 点滴静注用製剤	アクテムラ <sup>®</sup> 点滴静注用製剤
評価ロット数	—	6 ロット	45 ロット	6 ロット
フコシル化糖鎖 (%) <sup>2)</sup>	78.8-91.7	86.3-86.7	78.0-88.0	84.7-86.9
非フコシル化糖鎖 (%) <sup>3)</sup>	2.9-4.7	3.9-4.2	3.2-4.7	3.5-3.9
高マンノース型糖鎖 (%) <sup>4)</sup>	0.6-7.9	4.0-4.2	3.0-8.6	3.5-4.6

1) 先行品 (欧州) の評価データから算出した目標製品質プロファイルの範囲

2) G0F + G1F + G1'F + G2F

3) G0 + G1'

4) Man5 + Man5' + Man6 + Man6' + Man7' + Man8 + Man8'

表 3-2 トシリズマブ BS 皮下注製剤と先行品の N 結合型糖鎖プロファイル

	QTPP 範囲 <sup>1)</sup>	トシリズマブ BS 皮下注製剤	先行品	
			RoActemra 皮下注製剤	アクテムラ <sup>®</sup> 皮下注製剤
評価ロット数	—	5 ロット	27 ロット	3 ロット
フコシル化糖鎖 (%) <sup>2)</sup>	78.8-91.7	86.5-87.1	83.7-88.5	82.6-83.9
非フコシル化糖鎖 (%) <sup>3)</sup>	2.9-4.7	4.0-4.3	3.2-4.2	4.0-4.4
高マンノース型糖鎖 (%) <sup>4)</sup>	0.6-7.9	3.9-4.2	2.7-5.3	4.7-5.1

1) 先行品 (欧州) の評価データから算出した目標製品質プロファイルの範囲

2) G0F + G1F + G1'F + G2F

3) G0 + G1'

4) Man5 + Man5' + Man6 + Man6' + Man7' + Man8 + Man8'

ず、キャピラリー電気泳動 (非還元) における差異は有効性および安全性には影響するものではなく、両者は同等/同質と考えられた。

先述した評価のほか、表 2 に示す各試験項目においても、トシリズマブ BS および先行品との高い類似性が確認された。したがって、トシリズマブ BS と先行品間の品質が同等/同質であることが確認された。

#### 4. 非臨床における同等性/同質性評価

トシリズマブ BS と先行品を比較した非臨床試験の評価項目および試験成績を表 4 に示す。比較対照として先行品 (欧州) を用いた。なお、薬理試験は品質同等性/同質性評価のひとつである生物学的性質の評価として実施した。

##### 1) 薬理試験

IL-6 のシグナル伝達経路は、膜結合性 IL-6R を発現している細胞に IL-6 が結合することで誘導されるクラシカルシグナリングに加えて、gp130 を発

現している細胞に IL-6 と可溶性 IL-6R の複合体が結合することで誘導されるトランスシグナリングが知られている<sup>1)2)</sup>。そのため、薬理作用の同等性を評価する試験項目はこれらシグナル伝達経路を考慮して設定した。IL-6 のクラシカルシグナリングに対する阻害作用として膜結合性 IL-6R に対する結合能ならびに膜結合性 IL-6R を介した細胞増殖抑制作用およびシグナル伝達抑制作用を評価し、IL-6 のトランスシグナリングに対する阻害作用として可溶性 IL-6R に対する結合能、IL-6/可溶性 IL-6R 複合体の解離活性および可溶性 IL-6R を介したシグナル伝達抑制作用を評価した。また、抗体としての機能を比較する目的で各種 Fc 受容体および補体 (C1q) に対する結合能、CDC 活性ならびに ADCC 活性を評価した。

その結果、トシリズマブ BS の標的抗原 (可溶性 IL-6R および膜結合性 IL-6R)、各種 Fc 受容体および C1q に対する結合能、ならびに IL-6/可溶性 IL-6R 複合体の解離活性は先行品と類似していた。

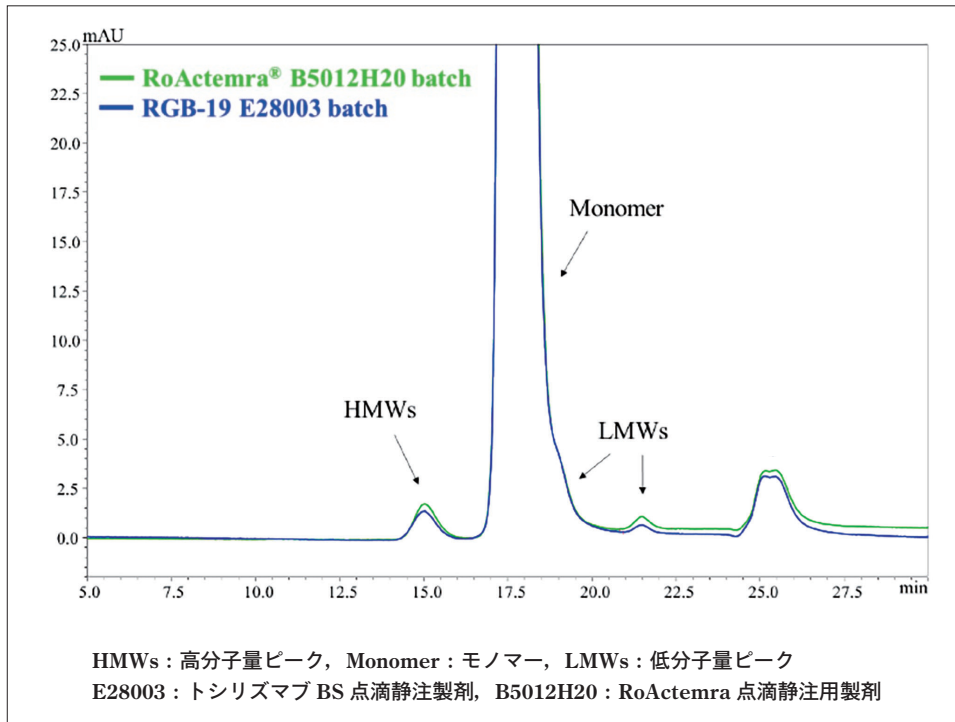


図 3-1 トシリズマブ BS 点滴静注製剤および先行品のサイズ排除クロマトグラフィーにおける代表的なクロマトグラム

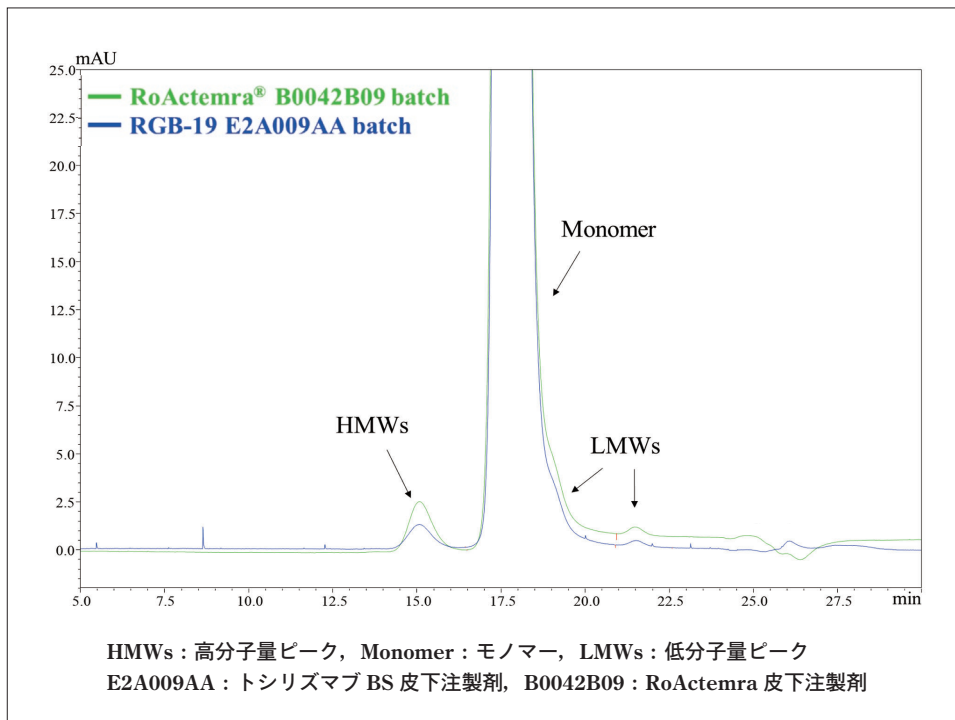


図 3-2 トシリズマブ BS 皮下注製剤および先行品のサイズ排除クロマトグラフィーにおける代表的なクロマトグラム

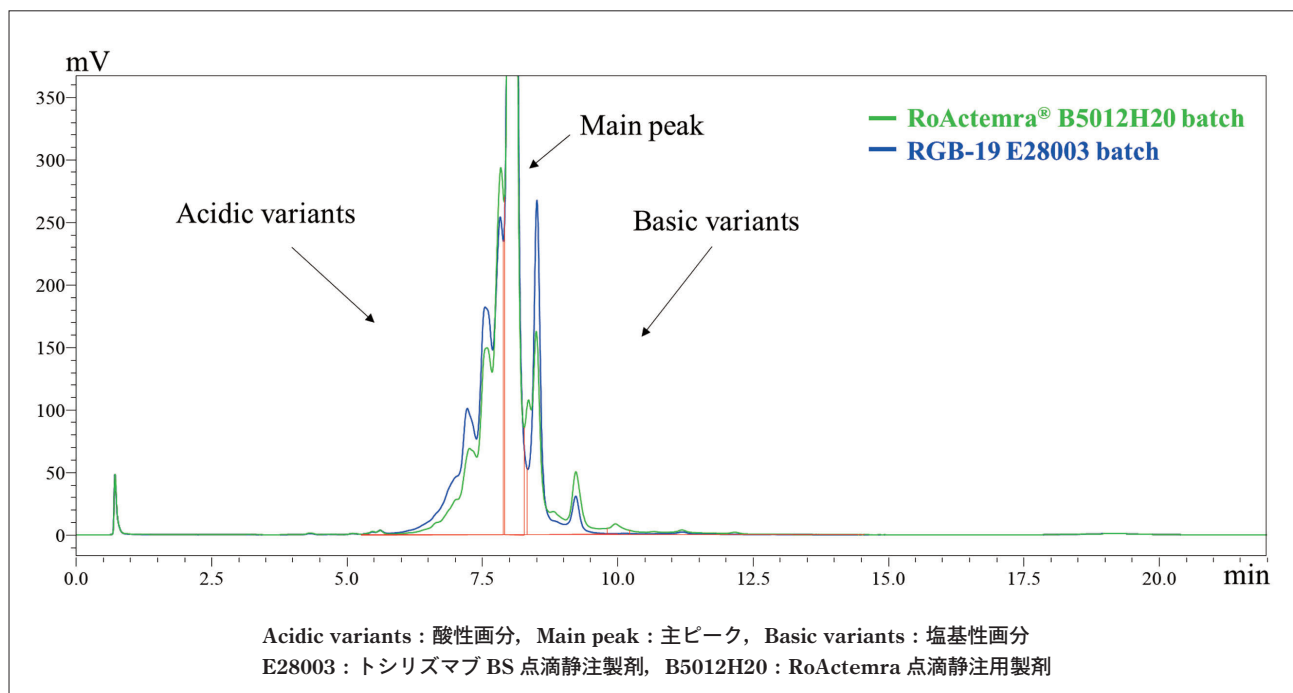


図 4-1 トシリズマブ BS 点滴静注製剤および先行品の陽イオン交換クロマトグラフィーにおける代表的なクロマトグラム

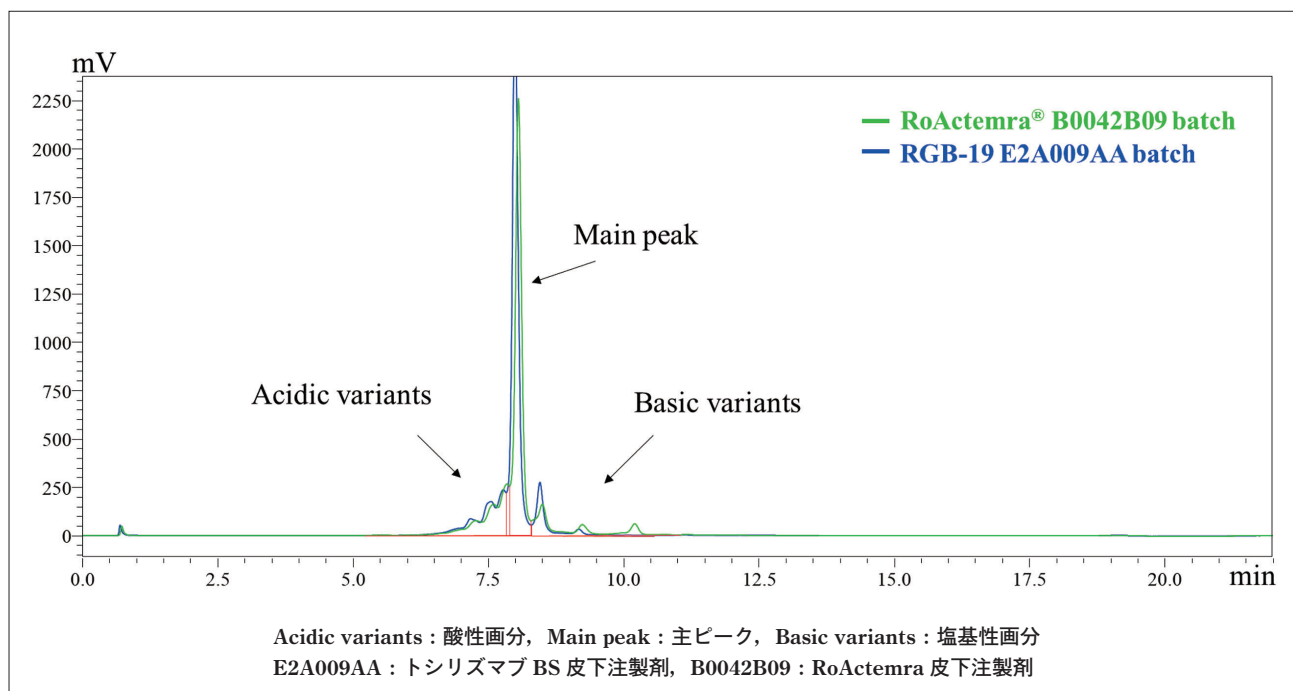


図 4-2 トシリズマブ BS 皮下注製剤および先行品の陽イオン交換クロマトグラフィーにおける代表的なクロマトグラム

また、生物活性として評価した膜結合性 IL-6R を介した細胞増殖抑制作用ならびに可溶性および膜結合性 IL-6R を介したシグナル伝達抑制作用も先行品と類似していた。加えて、トシリズマブ BS および先行品のいずれも CDC 活性および ADCC 活性を誘導しなかった (表 4)。

以上の *in vitro* の試験成績より、トシリズマブ BS の薬理作用は先行品と同等/同質であると考えられた。なお、薬理作用については *in vitro* の比較試験で十分な評価が可能であったため、*in vivo* 試験は実施しなかった。

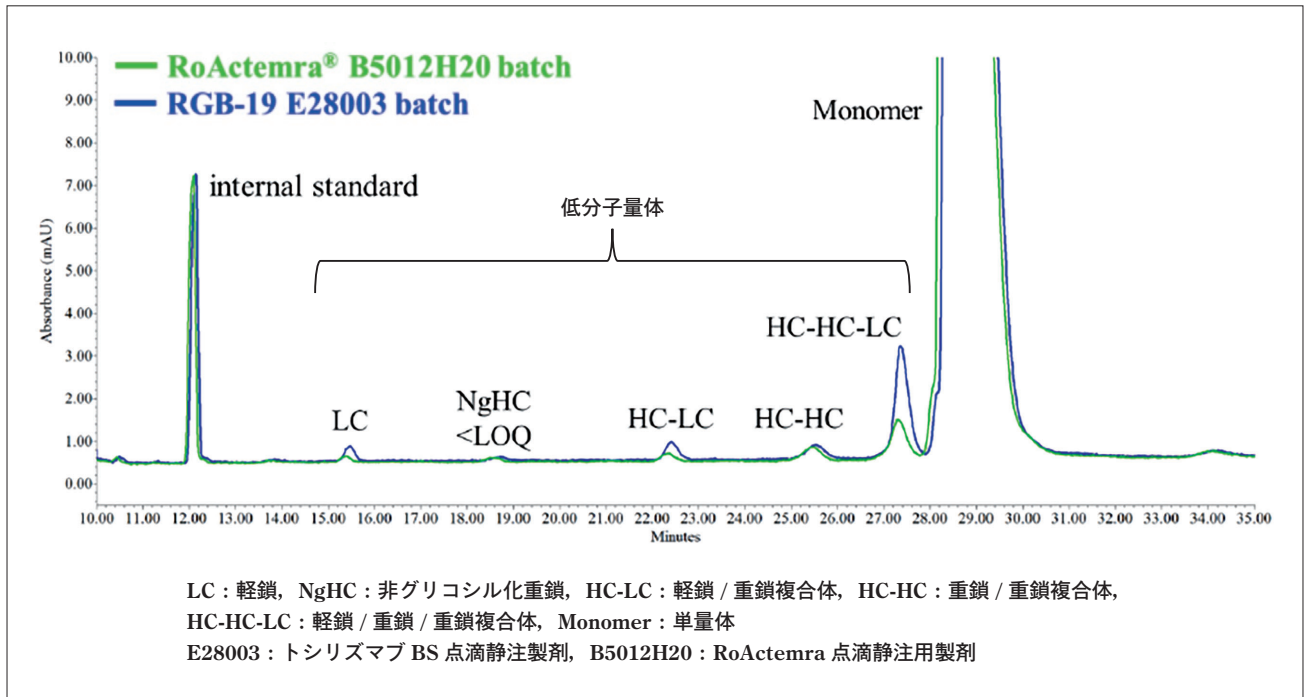


図 5-1 トシリズムマブ BS 点滴静注製剤および先行品のキャピラリーゲル電気泳動（非還元）における代表的なエレクトロフェログラム

## 2) 非臨床薬物動態試験

トシリズムマブ BS の品質特性は先行品と同等／同質であり、抗体医薬品の体内動態に關与する胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に対する結合能も先行品と類似していたことから、トシリズムマブ BS を用いた薬物動態試験は実施しなかった。

## 3) 毒性試験

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」<sup>13)</sup> の 5.2 項では「品質試験及び薬理試験における比較検討の結果、先行品と高い類似性を有し、臨床試験実施にあたり安全性上の懸念がないことが十分説明できる場合には、非臨床安全性試験を省略することが可能である。」とされている。トシリズムマブ BS の品質特性は先行品と同等／同質であり、不純物および添加剤の観点からも新たな安全性上の懸念はないことから、トシリズムマブ BS を用いた毒性試験は実施しなかった。

## 5. 臨床における同等性／同質性評価

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」<sup>13)</sup> によると、バイオ後続品の臨床開発においては、臨床薬物動態 (PK) 試験／薬力学 (PD) 試験、臨床的有効性の比較、臨床的安全性の確認等によって、先行品との同等性／同質性を評価

することが求められている。トシリズムマブ BS の臨床データパッケージは、トシリズムマブ BS および先行品の点滴静注製剤の薬物動態の同等性を検証する海外第 I 相試験、皮下注製剤の薬物動態の同等性を検証する国内第 I 相試験および点滴静注製剤の有効性の同等性を検証し、安全性を検討する国内第 III 相試験の 3 試験で構成した。なお、各試験の対照薬として先行品 (欧州) を使用した。

### 1) 健康成人を対象として、点滴静注製剤を用いた海外第 I 相試験

オーストラリアおよびニュージーランドにおいて、健康成人 189 例を対象に、多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較法により、トシリズムマブ BS と先行品の 4 mg/kg 単回点滴静注試験を実施し、両製剤間の薬物動態の同等性を検討した。なお、海外第 I 相試験で使用したトシリズムマブ BS は 2) および 3) で言及する試験で使用したトシリズムマブ BS の製法改良前の薬剤である。

治験薬の投与量に関わらず、治験薬が投与された被験者 189 例を安全性解析対象集団とした。このうち、全量の治験薬が投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱や薬物濃度に影響を及ぼす可能性のある事象が認められず、治験薬投与後の規定された測定時点で薬物濃度が 1 回以上測定された被験者

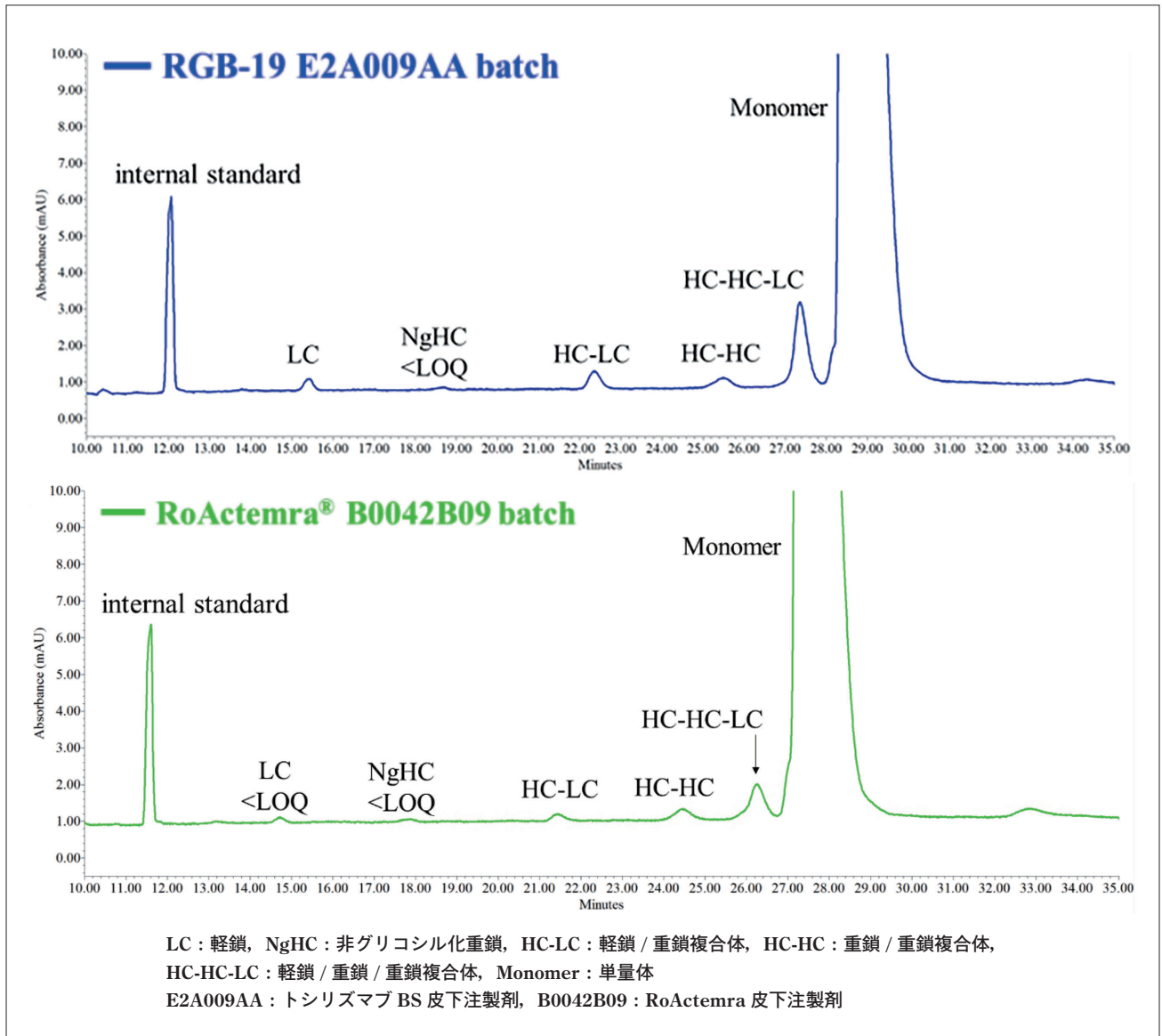


図 5-2 トシリズマブ BS 皮下注製剤および先行品のキャピラリーゲル電気泳動（非還元）における代表的なエレクトロフェログラム

187 例を薬物動態解析対象集団とした。また、治験薬を全量投与され、1 時点以上の薬力学データがあり、かつ薬力学の結果に影響し得る重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない、薬物動態解析対象集団と同一の被験者 187 例を薬力学解析対象集団とした。

トシリズマブ BS または先行品を単回点滴静注した際の、製剤別の平均血清中トシリズマブ濃度推移を図 6 に、薬物動態パラメータの要約統計量およびその製剤間の比較を表 5-1 および表 5-2 に示した。両製剤の薬物動態パラメータ ( $AUC_{inf}$ ) の幾何最小二乗平均比の点推定値 [両側 90% 信頼区間] は、96.60% [92.33 ~ 101.06%] であった。これ

らの幾何最小二乗平均比の両側 90% 信頼区間は、いずれも事前に定めた同等性許容域 (80.00 ~ 125.00%) 内であったことから、トシリズマブ BS と先行品の薬物動態の同等性が検証された。また、血清中薬物濃度の推移は、投与群間で類似していた。

薬力学評価指標として、血液中の好中球絶対数 (ANC)、高感度 CRP (hsCRP) および可溶性 IL-6R を測定した。ANC, hsCRP および可溶性 IL-6R の濃度推移は、投与群間で類似していた。

有害事象の発現率は、トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で 81.0% (51/63 例), 87.7% (57/65 例), 副作用の発現率は、同順で 41.3%

表4 非臨床試験の評価項目および試験成績

分野	試験の種類			測定方法	トシリズマブ BS と先行品 <sup>a)</sup> の比較試験成績		
					点滴静注製剤	皮下注製剤	
薬理	in vitro	結合能	標的抗原	可溶性 IL-6R 結合能 膜結合性 IL-6R 結合能 IL-6/ 可溶性 IL-6R 複合体の解離活性	BLI 法および ELISA 細胞アッセイ ELISA	先行品と類似	先行品と類似
			Fc 受容体	Fc $\gamma$ RI 結合能 Fc $\gamma$ RIIa 結合能 Fc $\gamma$ RIIIa 結合能 FcRn 結合能	BLI 法 BLI 法 BLI 法 BLI 法		
		補体	C1q 結合能	BLI 法			
	生物活性	膜結合性 IL-6R を介した細胞増殖抑制作用 可溶性 IL-6R を介したシグナル伝達抑制作用 膜結合性 IL-6R を介したシグナル伝達抑制作用 CDC 活性 ADCC 活性	細胞アッセイ 細胞アッセイ 細胞アッセイ 細胞アッセイ レポーターバイオアッセイ	先行品と類似 先行品と同様に活性なし	先行品と類似 先行品と同様に活性なし		
in vivo	実施していない						
薬物動態	実施していない				—	—	
毒性	実施していない						

BLI 法：バイオレイヤー干渉法，ELISA：酵素結合免疫吸着測定法，CDC：補体依存性細胞傷害，ADCC：抗体依存性細胞傷害

<sup>a)</sup> 先行品として，国内承認品と同等／同質の品質を有する欧州承認品を使用した。

(26/63 例)，44.6% (29/65 例) であり，忍容性および安全性プロファイルは投与群間で大きく異ならなかった。

免疫原性について，治験薬投与 55 日目で抗薬物抗体 (ADA) が陽性であった被験者は，トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で 34.9% (22/63 例)，27.7% (18/65 例) であり，中和抗体 (NAb) が陽性であった被験者は，同順で 11.1% (7/63 例)，4.6% (3/65 例) であった。免疫原性はいずれの投与群でも類似していることが示唆された。

2) 健康成人男性を対象として，皮下注製剤を用いた国内第 I 相試験<sup>15)</sup>

国内において，健康成人男性 110 例を対象に，単一施設，二重盲検，ランダム化，実薬対照，2 剤 2 期 2 群クロスオーバー法により，トシリズマブ BS および先行品の単回 162 mg 皮下投与試験を実施し，両製剤間の薬物動態の同等性を検証した (図 7)。

治験薬を全量投与され，血清中薬物濃度の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  のいずれかの値が算出され，かつ薬物動態の結果に影響し得る重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者 102 例を薬物動態解析対象集団とした。治験薬を投与された被験者

110 例全例を安全性解析対象集団とした。また，治験薬を全量投与され，ANC，hsCRP および可溶性 IL-6R いずれかの薬力学パラメータ値が算出され，かつ薬力学の結果に影響し得る重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない，薬物動態解析対象集団と同一の被験者 102 例を薬力学解析対象集団とした。

トシリズマブ BS または先行品を単回皮下注投与した際の，製剤別の平均血清中トシリズマブ濃度推移を図 8 に，薬物動態パラメータの要約統計量およびその製剤間の比較を表 6-1 および表 6-2 に示した。トシリズマブ BS 投与時および先行品投与時における血清中薬物濃度の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の幾何最小二乗平均比の点推定値 [両側 90% 信頼区間] は，それぞれ 1.0384 [0.9787 ~ 1.1018] および 1.0468 [0.9710 ~ 1.1285] であった。両側 90% 信頼区間は，いずれも治験実施計画書で定めた同等性判定基準 (log 0.80 ~ log 1.25) の範囲内であることから，両製剤間の薬物動態の同等性が検証された。また，血清中薬物濃度の推移は両製剤投与時で類似していた。

薬力学評価指標として，血液中の ANC，hsCRP および可溶性 IL-6R を測定した結果，ANC，

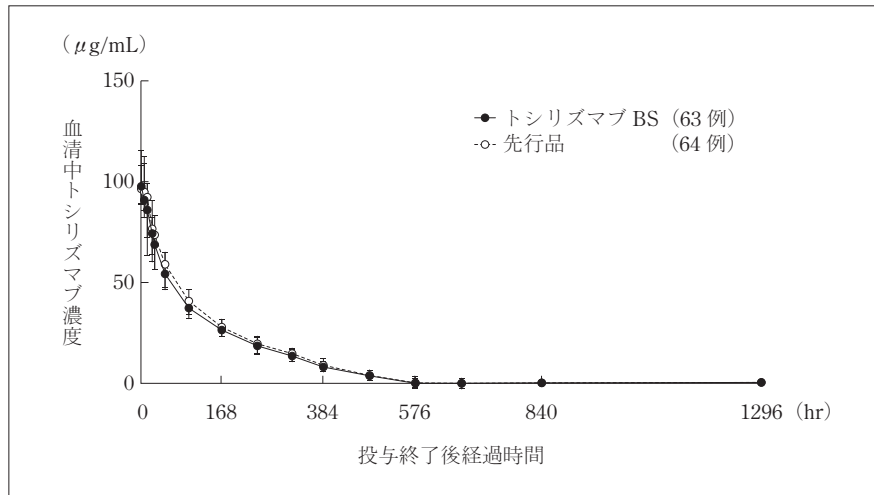


図6 海外第I相試験 血清中トシリズマブ濃度推移

hsCRP および可溶性 IL-6R の濃度推移は、投与群間で類似していた。

有害事象の発現率は、トシリズマブ BS 投与時および先行品投与時で 47.2% (51/108 例, 76 件) および 51.0% (53/104 例, 78 件) であり、副作用の発現率はトシリズマブ BS 投与時および先行品投与時で 33.3% (36/108 例, 45 件) および 43.3% (45/104 例, 59 件) であった。死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。有害事象および副作用の発現率について、両製剤投与時で特筆すべき違いは認められなかった。

### 3) メトトレキサート治療で効果不十分な RA 患者を対象として、点滴静注製剤を用いた国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>

日本において、メトトレキサート (MTX) 治療で効果不十分な RA 患者 368 例を対象に、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較法により、トシリズマブ BS と先行品との有効性の同等性および安全性を比較検討した (図 9)。治験薬投与期間は 52 週間であり、両製剤は 4 週間隔で 8 mg/kg の点滴静注投与を行った。割付登録された被験者のうち、治験薬を一度でも投与され、かつベースライン時および少なくとも治験薬投与後 1 時点において、赤血球沈降速度 (ESR) を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア (評価関節数 28) DAS28-ESR のスコアを有する被験者 368 例を最大の解析対象集団 (FAS) として、有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要エンドポイントは、DAS28-ESR の初回治験薬投与後 12 週時に

おけるベースラインからの変化量とした。同等性許容域は、EULAR 反応基準に基づき、 $-0.6 \sim 0.6$  と設定した。割付登録された被験者のうち、治験薬を一度でも投与され、かつ治験薬投与後、安全性の評価に関するデータを有する被験者 368 例を安全性解析対象集団とした。治験薬を一度でも投与され、治験薬投与後の血清中薬物濃度を少なくとも 1 つ有し、かつ薬物動態の評価に影響し得る重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者 368 例を薬物動態解析対象集団とした。また、治験薬を一度でも投与され、治験薬投与後の薬力学データを少なくとも 1 つ有し、かつ薬力学の測定結果に影響し得る重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者 365 例を薬力学解析対象集団とした。

主要エンドポイントである初回治験薬投与後 12 週時の DAS28-ESR 変化量 (調整済み平均値) は、トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で、 $-3.62$  および  $-3.41$  であり、投与群間の差の点推定値 [両側 95% 信頼区間] は、 $-0.21$  [ $-0.43, 0.02$ ] であった (表 7)。この両側 95% 信頼区間は、事前に定めた同等性許容域 ( $-0.6 \sim 0.6$ ) に含まれていたことにより、トシリズマブ BS と先行品の有効性の同等性が検証された。また、初回治験薬投与後 12 週時以降もトシリズマブ BS 投与群および先行品投与群の DAS28-ESR は同様の推移を示した (図 10)。なお、副次エンドポイントのひとつとして設定した ACR20/50/70 の結果を図 11 に示した。

薬物動態について、血清中トシリズマブ濃度の推

表 5-1 海外第 I 相試験 薬物動態パラメータの要約統計量

パラメータ	統計量	トシリズマブ BS (N = 63)	先行品 (N = 64)
AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	例数	58 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>
	幾何平均 [幾何変動係数%]	12250 [15.6]	12680 [15.7]
	平均値 (標準偏差)	12400 (1959.1)	12830 (1970.4)
	中央値	12100	12500
	最小値-最大値	9050-17600	7960-18600
AUC <sub>last</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	例数	63	63 <sup>b</sup>
	幾何平均 [幾何変動係数%]	12240 [15.9]	12670 [15.6]
	平均値 (標準偏差)	12400 (2017.7)	12820 (1958.0)
	中央値	12000	12500
	最小値-最大値	9050-17600	7960-18600
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	例数	63	64
	幾何平均 [幾何変動係数%]	98.68 [15.6]	98.60 [16.5]
	平均値 (標準偏差)	99.88 (15.977)	99.92 (16.788)
	中央値	97.6	97.8
	最小値-最大値	73.9-146	66.0-162
t <sub>max</sub> (h)	例数	63	64
	中央値	1.02	1.52
	最小値-最大値	1.00-7.23	1.00-7.00
t <sub>1/2</sub> (h)	例数	58 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>
	幾何平均 [幾何変動係数%]	37.06 [16.5]	30.81 [23.8]
	平均値 (標準偏差)	37.62 (7.6064)	31.67 (8.0591)
	中央値	36.7	32.3
	最小値-最大値	27.1-68.7	18.1-77.6
CL (L/h)	例数	58 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>
	幾何平均 [幾何変動係数%]	0.02213 [16.1]	0.02183 [19.8]
	平均値 (標準偏差)	0.02241 (0.0036055)	0.02226 (0.0045041)
	中央値	0.0226	0.0216
	最小値-最大値	0.0161-0.0323	0.0145-0.0344
V <sub>z</sub> (L)	例数	58 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>
	幾何平均 [幾何変動係数%]	1.184 [24.5]	0.9704 [27.4]
	平均値 (標準偏差)	1.220 (0.32500)	1.005 (0.27088)
	中央値	1.18	0.955
	最小値-最大値	0.742-2.47	0.437-1.95
V <sub>ss</sub> (L)	例数	58 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>
	幾何平均 [幾何変動係数%]	3.237 [16.7]	3.203 [16.3]
	平均値 (標準偏差)	3.280 (0.54314)	3.245 (0.53941)
	中央値	3.30	3.20
	最小値-最大値	2.27-4.73	2.33-5.17

a : Rsq < 0.800 または Day25 の測定よりも前に治験を終了した被験者を解析対象から除外した

b : Day25 の測定よりも前に治験を終了した被験者を解析対象から除外した

移を図 12 に示した。血清中薬物濃度の推移は投与群間で類似していた。

薬力学評価指標として、血液中の ANC, hsCRP および可溶性 IL-6R を測定した結果, ANC, hsCRP および可溶性 IL-6R の濃度推移は, 投与群

間で類似していた。

治験薬投与期および後観察期の有害事象の発現率は, トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で 90.1% (164/182 例) および 93.0% (173/186 例), 副作用の発現率は, 54.9% (100/182 例) および

表 5-2 海外第 I 相試験 薬物動態パラメータの製剤間の比較<sup>a</sup>

パラメータ	投与群	例数	幾何最小二乗平均	幾何最小二乗平均比 (両側 90%信頼区間) (%)
AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	トシリズマブ BS	58	12250	96.60 (92.33, 101.06)
	先行品	62	12680	
AUC <sub>last</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	トシリズマブ BS	63	12240	96.67 (92.49, 101.05)
	先行品	63	12660	
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	トシリズマブ BS	63	98.68	100.08 (95.68, 104.68)
	先行品	64	98.60	

a: 結果は投与群を固定効果とした分散分析モデルに基づく。

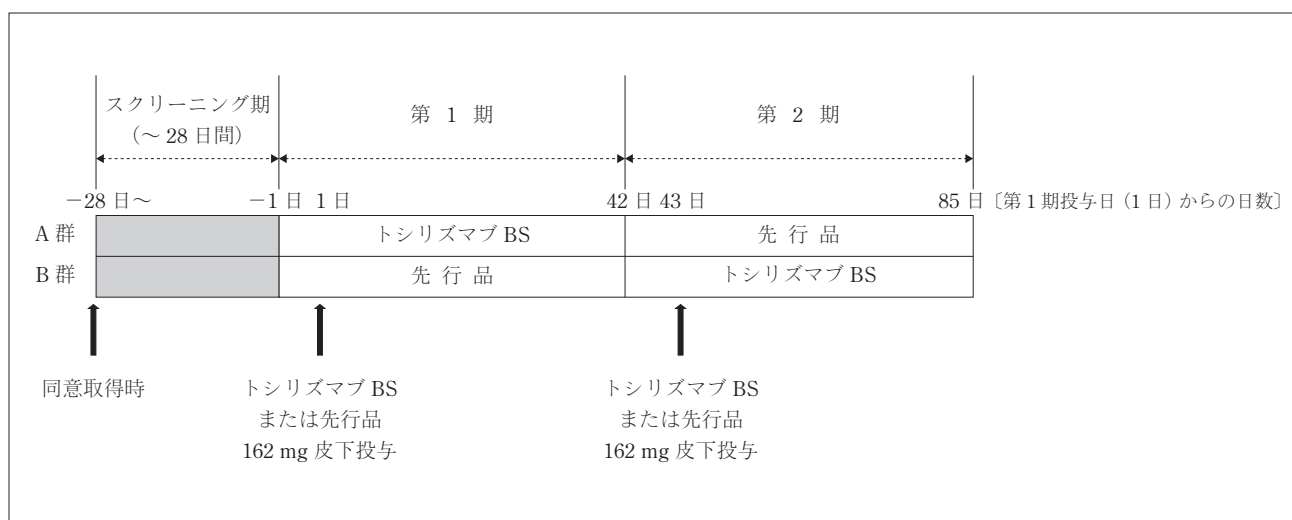


図 7 国内第 I 相試験 試験デザイン

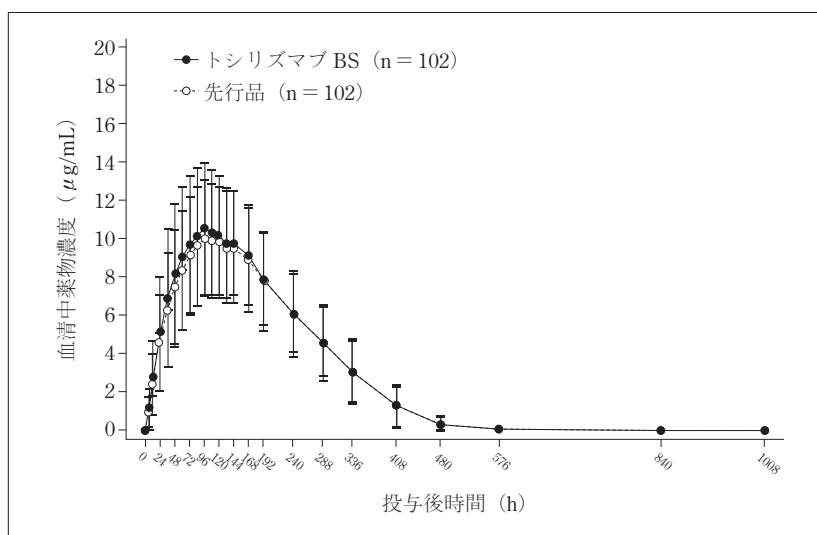


図 8 国内第 I 相試験 平均血清中トシリズマブ濃度推移

58.6% (109/186 例) であり、投与群間で大きく異ならなかった (表 8)。また、重篤な有害事象の発現率は、トシリズマブ BS 投与群および先行品投与

群で 3.3% (6/182 例) および 9.7% (18/186 例) であり、重篤な副作用の発現率は、トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で 1.6% (3/182 例)

表 6-1 国内第 I 相試験 薬物動態パラメータの要約統計量

パラメータ	統計量	トシリズムブ BS (N = 102)	先行品 (N = 102)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	10.51 (36.5)	10.04 (38.9)
	平均値 (標準偏差)	11.1 (3.49)	10.63 (3.16)
	中央値	11.20	10.75
	最小値-最大値	2.6-19.7	1.4-17.8
$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$ )	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	2415.9 (41.5)	2291.5 (55.1)
	平均値 (標準偏差)	2586.5 (874.8)	2506.7 (853.6)
	中央値	2613.3	2489.0
	最小値-最大値	468-4619	88-4266
$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$ )	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	2412.1 (41.6)	2287.6 (55.2)
	平均値 (標準偏差)	2582.8 (873.8)	2502.9 (852.2)
	中央値	2611.9	2487.1
	最小値-最大値	465-4617	87-4262
$AUC_{0-144}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$ )	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	1080.7 (43.9)	1019.5 (47.4)
	平均値 (標準偏差)	1167.8 (426.6)	1101.0 (369.1)
	中央値	1180.1	1102.6
	最小値-最大値	222-2097	88-1991
$AUC_{144-t}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$ )	例数	102	101
	幾何平均 [幾何変動係数%]	1299.6 (46.7)	1263.4 (63.9)
	平均値 (標準偏差)	1415.0 (541.0)	1415.9 (556.9)
	中央値	1371.9	1365.9
	最小値-最大値	244-2846	28-2742
$t_{max}$ (h)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	-	-
	平均値 (標準偏差)	108.305 (29.579)	111.470 (26.760)
	中央値	107.500	107.700
	最小値-最大値	47.57-172.30	48.00-172.63
$t_{1/2}$ (h)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	31.52 (30.6)	31.08 (31.7)
	平均値 (標準偏差)	33.70 (20.06)	32.98 (17.01)
	中央値	29.54	29.41
	最小値-最大値	22.0-192.7	7.6-182.7
$V_d/F$ (L)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	3.05 (63.0)	3.17 (63.1)
	平均値 (標準偏差)	4.07 (6.24)	4.37 (8.81)
	中央値	2.75	2.78
	最小値-最大値	1.3-51.0	1.6-87.9
$CL/F$ (mL/h)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	67.06 (41.5)	70.70 (55.1)
	平均値 (標準偏差)	73.70 (41.88)	92.76 (180.59)
	中央値	61.99	65.09
	最小値-最大値	35.1-346.3	38.0-1846.6
$k_{el}$ (/h)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	0.0220 (30.6)	0.0223 (31.7)
	平均値 (標準偏差)	0.0227 (0.0048)	0.0233 (0.0083)
	中央値	0.0235	0.0236
	最小値-最大値	0.004-0.031	0.004-0.091
MRT (h)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	170.29 (12.7)	170.09 (17.4)
	平均値 (標準偏差)	171.65 (21.71)	172.39 (26.41)
	中央値	172.54	176.89
	最小値-最大値	130.8-230.9	69.0-226.5
$AUC_{last}/AUC_{inf}$ (%)	例数	102	102
	幾何平均 [幾何変動係数%]	99.84 (0.2)	99.83 (0.2)
	平均値 (標準偏差)	99.84 (0.20)	99.83 (0.23)
	中央値	99.89	99.89
	最小値-最大値	98.4-100.0	98.0-100.0

表 6-2 国内第 I 相試験 薬物動態パラメータの製剤間の比較

項 目	最小二乗平均値 <sup>a</sup>		最小二乗平均値の差 <sup>a, b</sup> (102 例)		幾何最小二乗平均値 <sup>c</sup>		幾何最小二乗平均比 <sup>d</sup> (102 例)		被験者内 変動係数 (%) <sup>e</sup>
	トシリズマブ BS (102 例)	先 行 品 (102 例)	点推定値	両側 90% 信頼区間	トシリズマブ BS (102 例)	先 行 品 (102 例)	点推定値	両側 90% 信頼区間	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	2.348	2.310	0.038	-0.022 ~ 0.097	10.46	10.08	1.0384	0.9787 ~ 1.1018	25.9
$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$ )	7.785	7.739	0.046	-0.029 ~ 0.121	2403.6	2296.2	1.0468	0.9710 ~ 1.1285	33.2

薬物動態パラメータ（自然対数変換値）を応答変数、割付群、被験者、投与期、製剤を固定効果とする分散分析モデルに基づく

a：自然対数変換値

b：最小二乗平均値の差 = (トシリズマブ BS の最小二乗平均値) - (先行品の最小二乗平均値)

c：幾何最小二乗平均値 =  $\exp$  {最小二乗平均値 (自然対数変換値)}

d：幾何最小二乗平均比 =  $\exp$  {最小二乗平均値の差 (自然対数変換値)}

e：被験者内変動係数 (%) = { $\exp$  (誤差分散) - 1} の平方根  $\times$  100

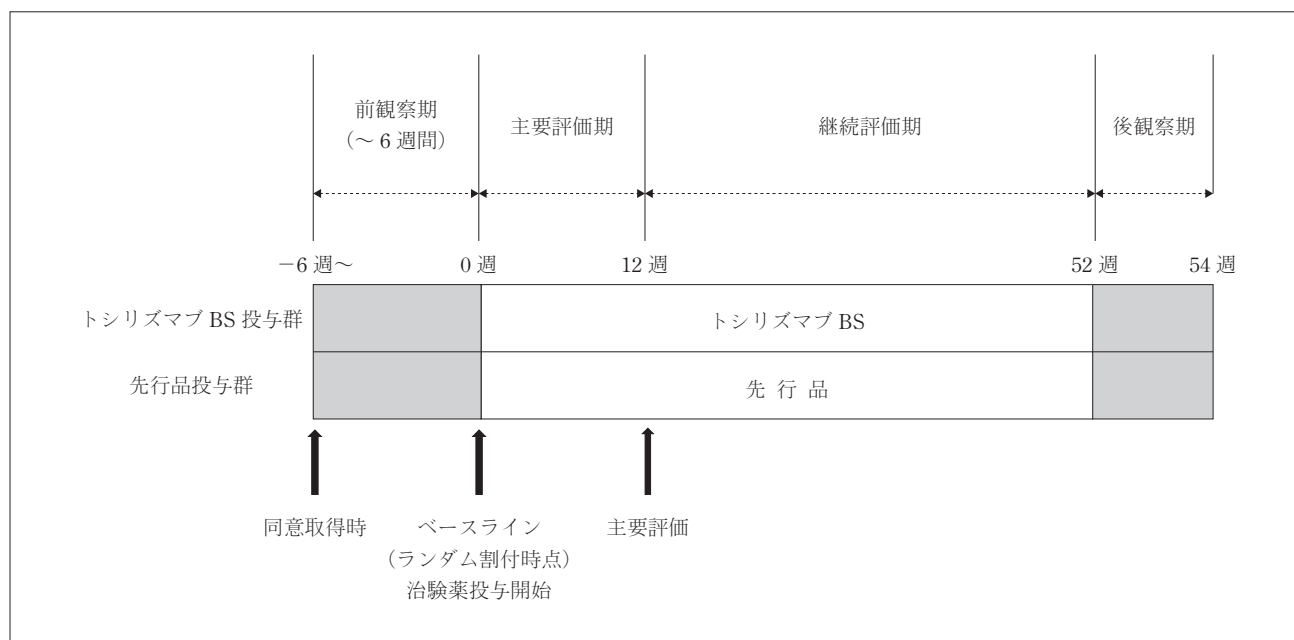


図 9 国内第 III 相試験 試験デザイン

および 4.8% (9/186 例) であった。重篤な有害事象および副作用の発現率は両投与群ともに低頻度であった。

免疫原性は、初回治験薬投与から初回治験薬投与後 52 週時までの ADA の陽性率が、トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で 2.7% (5/182 例) および 5.4% (10/186 例) で、いずれも低頻度であり投与群間で大きく異ならなかった。また、初回治験薬投与から初回治験薬投与後 52 週時までの中和抗体 (NAb) 陽性率は、トシリズマブ BS 投与群および先行品投与群で 2.7% (5/182 例) および 4.3%

(8/186 例) であり、ADA 陽性例の多くは NAb も陽性であった。ADA および NAb 陽性率は、投与群間で大きく異ならなかった。

## 6. 効能・効果の外挿性

本邦において、先行品は RA の他、キャッスルマン病、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、悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群や SARS-CoV-2 による肺炎等に対する効能・効果を有するが、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」<sup>13)</sup>

表7 初回治験薬投与後12週時のDAS28-ESR変化量

投与群	N	調整済み平均値 <sup>a</sup>	標準誤差	調整済み平均値の群間差 <sup>b</sup>
				点推定値 [両側95%信頼区間]
トシリズマブBS	182	-3.62	0.09	-0.21
先行品	185	-3.41	0.09	[-0.43 ~ 0.02]

中間事象の発現以降に得られたDAS28-ESRは欠測として扱う

a: 投与群, Biological DMARDsの治療歴の有無を因子, DAS28-ESR(ベースライン時)を共変量とした共分散分析モデルに基づく調整済み平均値

b: トシリズマブBS投与群-先行品投与群

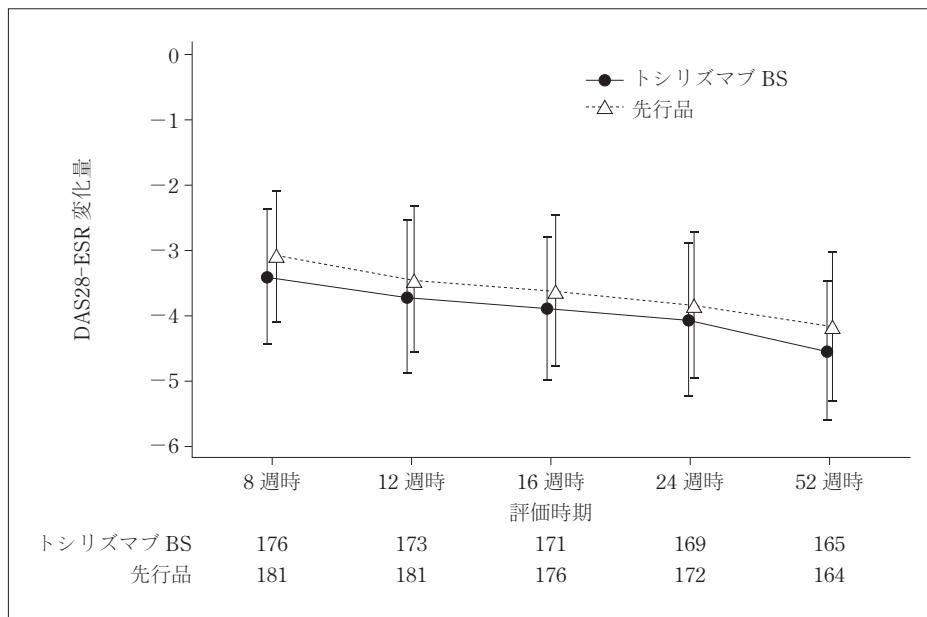


図10 DAS28-ESR変化量の推移

によると、臨床試験を実施していない効能・効果においても、薬理的に先行バイオ医薬品と同様の作用が期待でき、安全性プロファイルにも問題がないことが説明できるのであれば、それぞれの効能・効果での用法・用量や投与期間の異同に関わらず、これらの効能・効果をバイオ後続品に付与することが可能となる旨が記載されている。トシリズマブBSはRA患者以外の患者を対象とした試験は実施していないが、RAと同様に他の疾患へのトシリズマブの作用機序として考えられているFab領域を介した可溶性および膜結合性IL-6Rへの結合・中和作用がトシリズマブBSおよび先行品で同等の作用を示したこと、および先行品の各効能・効果に対する安全性プロファイルを踏まえると、点滴静注製剤および皮下注製剤において、RA以外の効能・効果に

についてもトシリズマブBSと先行品の安全性は大きく異ならないと考えられた。以上を踏まえて、製造販売承認を得た時点(2026年3月)で先行品が有する効能・効果のうち、表1に示した効能・効果および用法・用量が付与された。

### 7. おわりに

アクテムラ®のバイオ後続品として開発されたトシリズマブBSの品質特性は、先行品と同等/同質であった。また、非臨床試験において、トシリズマブBSの薬理作用は先行品と同等/同質であった。臨床試験においては、点滴静注製剤を用いて、健康成人を対象とした海外第I相試験、点滴静注製剤を用いて、MTX不応のRA患者を対象とした国内第III相試験および皮下注製剤を用いて、健康成人男性

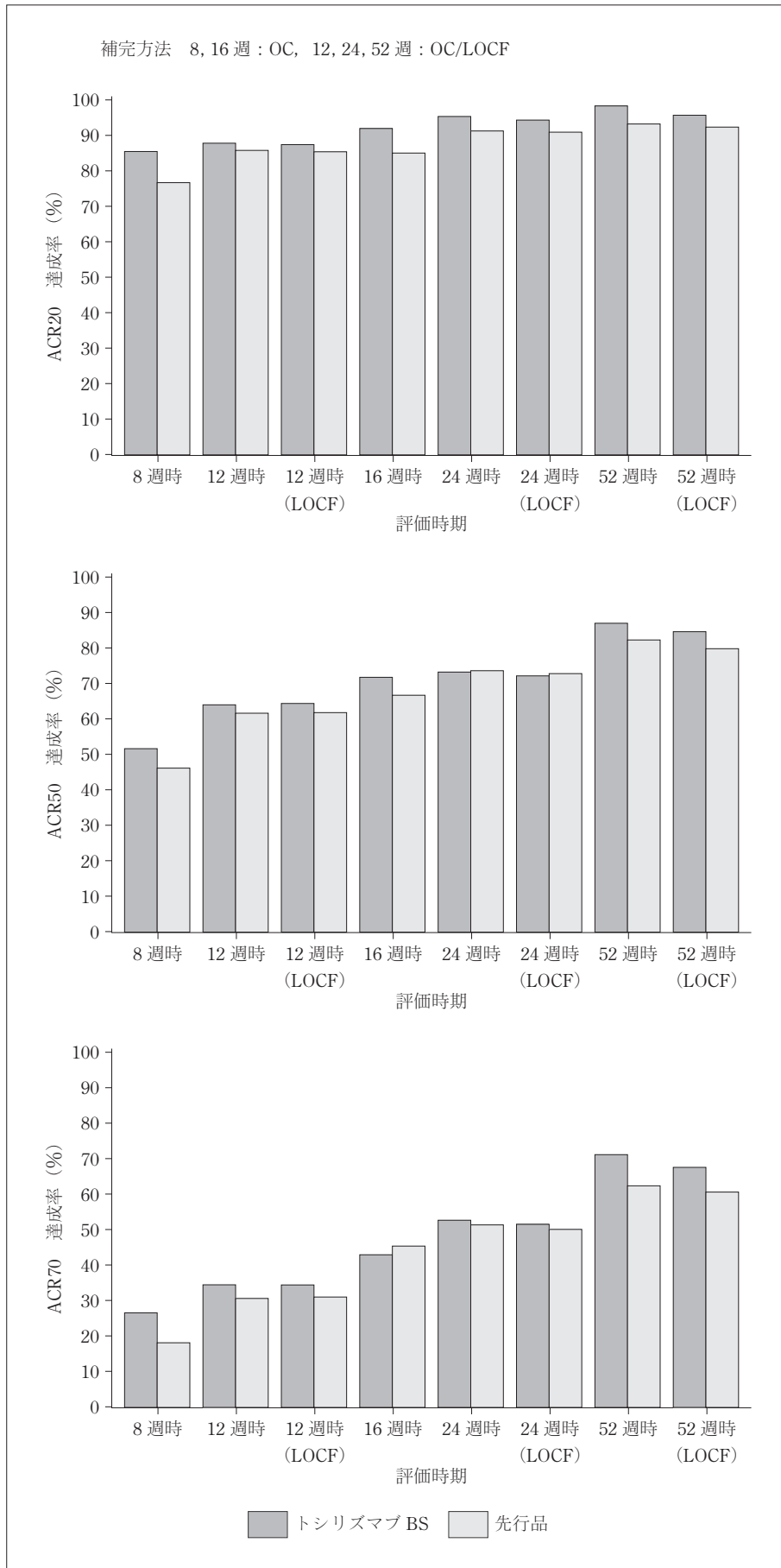


図 11 国内第Ⅲ相試験 ACR20/50/70の結果

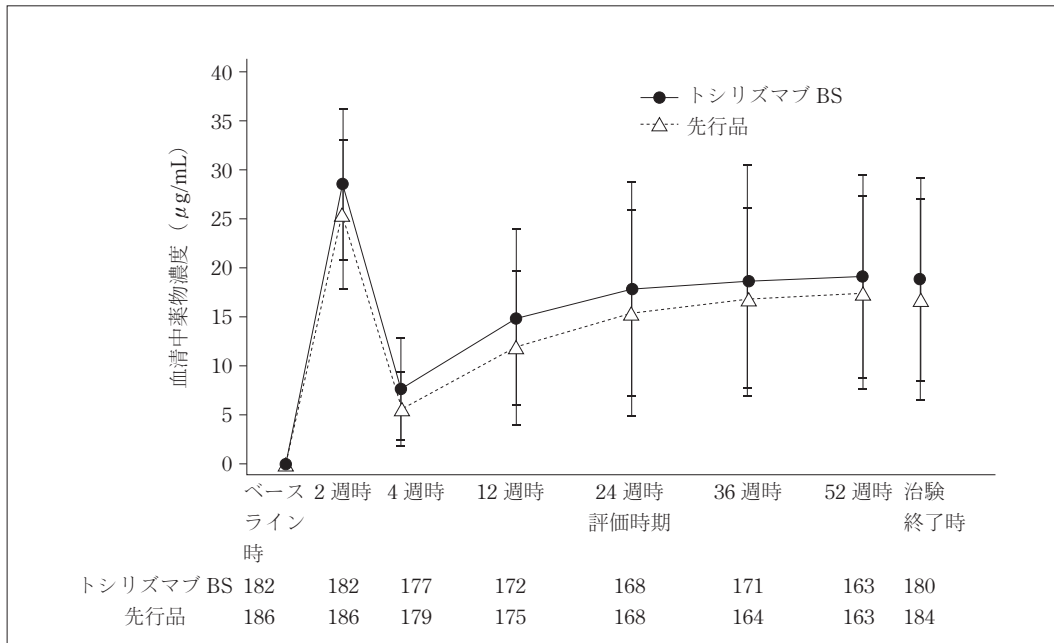


図 12 国内第Ⅲ相試験 血清中トシリズマブ濃度推移

表 8 国内第Ⅲ相試験 有害事象発現率

	トシリズマブ BS 投与群 (182 例)			先行品投与群 (186 例)		
	n	%	e	n	%	e
有害事象	164	90.1	695	173	93.0	773
副作用	100	54.9	235	109	58.6	253
重篤な有害事象	6	3.3	7	18	9.7	21
重篤な副作用	3	1.6	3	9	4.8	12

対象例数 (N) : 該当の投与群における解析対象例数

発現例数 (n) : 該当のカテゴリにおいて少なくとも 1 件の事象が発現した例数

発現率 (%) :  $n / N \times 100$

発現件数 (e) : 該当のカテゴリにおいて発現した事象の件数

を対象とした国内第 I 相試験において、薬物動態および有効性の同等性が検証され、安全性プロファイルにおいて先行品と大きな差異がないことが確認された。持田製薬株式会社は、これらの成績をもとに本邦でトシリズマブ BS 点滴静注「MA」、皮下注シリンジ「MA」および皮下注オートインジェクター「MA」の製造販売承認申請を行い、2026 年 3 月にアクテムラ®のバイオ後続品として承認を取得した。先行品より安価なトシリズマブ BS 製剤によって、多くの患者が先行品と同様の効果と安全性を有する治療薬にアクセスしやすくなることが期待される。

#### 著者の利益相反

苅部雄輔, 高橋勇次, 神田雄平 (いずれも持田製薬株式会社社員)

#### 文 献

- 1) 駒井俊彦, 藤尾圭志, 山本一彦 : RA における IL-6 の役割とトシリズマブの重要性. 臨床リウマチ. 2013; **25** (3) : 192-7.
- 2) Jones SA, Scheller J, Rose-John S: Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. J Clin Invest 2011; **121** (9) : 3375-83.
- 3) 橋詰美里, 大杉義征 : IL-6 の多様な作用 自己免疫性疾患および炎症性疾患における IL-6 の意義. 日本薬理学雑誌. 2014 ; **144** (4) : 172-7.

- 4) 田中敏郎: トシリズマブ 広がる適応症・臨床の現場から. *ファルマシア* 2015; **51**(5): 408-13.
- 5) Liu Y, Xie J, Li Z, et al: Demonstration of physicochemical and functional similarity of the biosimilar BAT1806/BIIB800 to reference tocilizumab. *BioDrugs* 2024; **38**(4): 571-88.
- 6) 第3章 クリニカルクエスションと推奨. *In*: 一般社団法人日本リウマチ学会 編: 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂 若年性特発性関節炎 少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む. 初版. pp. 16-210. 株式会社診断と治療社, 東京, 2024.
- 7) 大倉有加, 雨宮 淳, 島原範芳, 他: 第1部 メディカルスタッフのための若年性特発性関節炎 患者支援の手引き 第1章 若年性特発性関節炎 (JIA) の基礎知識. *In*: 厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「移行期 JIA を中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」研究班 編: 若年性特発性関節炎患者支援の手引き. pp. 18-32. 株式会社 羊土社, 東京, 2023.
- 8) キャッスルマン病診療ガイドライン統括委員会 キャッスルマン病診療ガイドライン作成ワーキンググループ: キャッスルマン病診療ガイドライン 令和2年度初版 (2020年11月18日).
- 9) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班 編: 成人スチル病診療ガイドライン 2017年版 [2023年 Update]. pp. 86-7. 診断と治療社, 東京, 2023.
- 10) 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 編: がん免疫療法ガイドライン 第3版. pp. 96-8. 金原出版株式会社, 東京, 2023.
- 11) 厚生労働省 診療の手引き編集委員会: 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第10.1版. 2024年4月23日.
- 12) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本眼科学会, 他: 血管炎症候群の診療ガイドライン 2017年改訂版. 2017.
- 13) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長: バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 薬生薬審発 0204 第1号 (令和2年2月4日).
- 14) Solti K, Timári S, Faludi T, et al: Comprehensive Physico-Chemical and Functional Similarity Assessment of Intravenous and Subcutaneous RGB-19 Drug Products as Proposed Biosimilars to Tocilizumab Reference Product. *BioDrugs* 2025; **39**(5): 675-96.
- 15) Hasunuma T, Emery P, Choy E, et al: Comparison of the PK, PD, safety, tolerability, and immunogenicity of proposed biosimilar RGB-19 and tocilizumab in healthy Japanese males: a phase 1, randomised, crossover study. *EULAR Rheumatology Open* 2025; **1**(3): 282-90.
- 16) Matsuno H, Choy E, Emery P, et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of proposed biosimilar RGB-19 and tocilizumab intravenously administered to adults with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a phase 3, randomised study. *EULAR Rheumatology Open* 2026; **2**(1): 155-65