

審査報告書

平成 29 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 25 日
[剤形・含量] 1 シリンジ 0.9 mL 又は 1 オートインジェクター 0.9 mL 中にトシリズマブ（遺伝子組換え）162 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な関節リウマチに対する投与間隔の短縮による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。既承認の用法と比較して特段の懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続することが適切であると考えます。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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）

（変更なし）

[用法及び用量]

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 29 年 4 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
- [一般名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 8 月 25 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ 0.9 mL 又は 1 オートインジェクター 0.9 mL 中にトシリズマブ（遺伝子組換え）162 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] 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）
(変更なし)
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	11
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	11
10. その他.....	12

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR20%改善率、ACR50%改善率、ACR70%改善率	American college of rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
BMI	Body mass index	体格指数
CDAI	Clinical disease activity index	—
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DAS28	Disease activity score based on 28 joint counts	28 関節による疾患活動性スコア
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
Fab	Fragment, antigen binding	可変領域
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL-6	Interleukin 6	インターロイキン 6
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
OC	Observed cases	欠測値の補完を行わない集計
RA	Rheumatoid Arthritis	関節リウマチ
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
点滴静注用製剤	—	アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg
本剤	—	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
本薬	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター」及び「アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg」の有効成分であるトシリズマブ（遺伝子組換え）は、大阪大学と中外製薬株式会社との共同研究により創製された免疫グロブリン G1 サブクラススのヒト化抗ヒトインターロイキン 6 (IL-6) レセプターモノクローナル抗体である。「アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター」は「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）」を効能・効果として、「アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg」は「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）」等の効能・効果でそれぞれ承認されている。

本剤開発時に、一部の関節リウマチ（RA）患者において、2 週間隔の投与間隔を短縮することで有効性が向上する可能性が示唆されたことから、新用法を検討するための国内臨床試験が 2014 年 5 月より実施された。今般、当該試験成績等に基づき、用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外では、本剤は RA 治療薬として、2017 年 4 月現在、米国及び欧州を含む 55 カ国で、本剤 162 mg の 1 週間隔投与の用法・用量を含めて承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

血清中本薬濃度は ELISA 法で測定された（定量下限：0.1 µg/mL）。また、血清中の本薬に対する抗体（抗本薬抗体）として、抗トシリズマブ抗体、抗トシリズマブ-Fab 抗体及び抗トシリズマブ IgE 型抗体が ELISA 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

RA 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.1-1、4、12 及び 13）の成績が新たに提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与用量はトシリズマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 国内試験（CTD 5.3.5.1-1、4、12 及び 13：MRA231JP 試験〔2014 年 5 月～2017 年 1 月〕）

本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な RA 患者（42 例）を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、本剤 162 mg を 1 週間隔又は 2 週間隔で 12 週間投与し、その後非盲検下で本剤 162 mg を 1 週間隔で 40 週間投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。当該試験では、ベースライン時に、抗トシリズマブ抗体陽性例は 1 週間隔投与群（QW 群）4 例、2 週間隔投与群（Q2W 群）2 例、抗トシリズマブ-Fab 抗体は QW 群 1 例、Q2W 群 1 例、抗トシリズマブ IgE 抗体陽性例は QW 群 2 例、Q2W 群 1 例で認められた。また、投与開始 12 週後までに新たに抗トシリズマブ抗体及び抗トシリズマブ-Fab 抗体が検出された患者は認められず、Q2W 群に新たな抗トシリズマブ IgE 抗体陽性が 1 例認められた。また、2 週間隔投与から非盲検期に 1 週間隔投与に変更した 1 例が抗トシリズマブ IgE 抗体陽性となった。これら抗トシリズマブ IgE 抗体陽性例 2 例に、抗体の発現に伴うと考えられる投与時全身反応、投与部位反応及びアナフィラキシーは認められなかった。

表 1 RA 患者に本剤 162 mg を皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

		二重盲検期					非盲検期		
		ベースライン	投与 1 週後	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 24 週後 ^{c)}	投与 52 週後 ^{d)}
QW 群	例数 (BLQ ^{a)} の例数)	21 (9)	20 (1)	21 (1)	19 (0)	19 (0)	19 (0)	17 (1)	13 (1)
	血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	3.81 ± 3.71	7.12 ± 6.56	10.5 ± 7.87	14.4 ± 11.6	18.3 ± 15.2	19.7 ± 14.3	22.2 ± 17.4	27.6 ± 14.3
Q2W 群	例数 (BLQ ^{a)} の例数)	21 (7)	20 (2)	19 (6)	17 (4)	17 (4)	17 (4)	15 (0)	14 (0)
	血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	2.49 ± 3.48	6.30 ± 4.14 ^{b)}	3.00 ± 3.14	3.11 ± 2.91	2.60 ± 2.46	3.94 ± 3.12	27.1 ± 15.2	36.7 ± 16.5

平均値±標準偏差（BLQ^{a)}の患者の値を含まない）

a) 定量下限値（0.1 $\mu\text{g/mL}$ ）未満

b) 非トラフ値

c) Q2W 群：本剤 162 mg 1 週間隔投与として投与 12 週後

d) Q2W 群：本剤 162 mg 1 週間隔投与として投与 40 週後

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 血清中本薬濃度と有効性について

申請者は、本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な RA 患者における投与間隔短縮について、血清中本薬濃度と有効性との関連を、以下のように説明している。

血清中本薬トラフ濃度を 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上に維持することで可溶性 IL-6 レセプターの 95%超が、本薬と免疫複合体を形成することが確認されており（Blood 2008; 112: 3959-64）、これまでの本剤の開発においても、1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の血清中本薬トラフ濃度の維持が、CRP の陰転化及び RA の症状・徴候の改善を得るために重要と考えてきた（2008 年 1 月 22 日付け審査報告書「アクテムラ点滴静注用 80 mg 他」及び 2013 年 2 月 25 日付け審査報告書「アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ他」参照）。

新用法に係る開発において新たに実施した MRA231JP 試験に組み入れられた被験者のベースライン時血清中本薬トラフ濃度は、QW 群 3.81 ± 3.71 $\mu\text{g/mL}$ 及び Q2W 群 2.49 ± 3.48 $\mu\text{g/mL}$ であり、2 週間隔投与

の有効性を確認した MRA229JP 試験における投与 12 週後血清中本薬トラフ濃度 (9.74±7.18 µg/mL) より低い傾向が示唆された。また、MRA231JP 試験に組み入れられた被験者で、ベースライン時血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上の被験者は、15 例 (QW 群 9/21 例、Q2W 群 6/21 例) であった。

QW 群の投与 12 週後血清中本薬トラフ濃度 (19.7±14.3 µg/mL) は、Q2W 群より高い傾向が示唆された (表 1)。さらに、表 2 のとおり、ベースライン時の血清中本薬トラフ濃度によらず、投与間隔を短縮することで、CRP が 0.3 mg/dL 以下の患者割合及び DAS28 のベースラインからの変化量の高い改善傾向が示唆された。

以上より、本剤 162 mg の 2 週間隔投与で血清中本薬トラフ濃度が 1 µg/mL 以上であっても効果不十分な場合には、投与間隔を短縮することにより、血清中本薬濃度の上昇、並びに CRP の低下及び臨床症状の改善が期待できると考える。

表 2 ベースライン時における血清中本薬トラフ濃度区別の CRP 0.3 mg/dL 以下の患者の割合及び DAS28 のベースラインからの変化量の推移 (MRA231JP 試験)

	評価時点	全体		1 µg/mL 未満		1 µg/mL 以上	
		QW 群	Q2W 群	QW 群	Q2W 群	QW 群	Q2W 群
CRP 0.3 mg/dL 以下の患者の割合 ^{a)}	ベースライン	14.3 (3/21)	42.9 (9/21)	8.3 (1/12)	33.3 (5/15)	22.2 (2/9)	66.7 (4/6)
	投与 2 週後	66.7 (14/21)	42.1 (8/19)	58.3 (7/12)	28.6 (4/14)	77.8 (7/9)	80.0 (4/5)
	投与 4 週後	63.2 (12/19)	52.9 (9/17)	54.5 (6/11)	41.7 (5/12)	75.0 (6/8)	80.0 (4/5)
	投与 8 週後	78.9 (15/19)	47.1 (8/17)	72.7 (8/11)	41.7 (5/12)	87.5 (7/8)	60.0 (3/5)
	投与 12 週後	89.5 (17/19)	64.7 (11/17)	90.9 (10/11)	50.0 (6/12)	87.5 (7/8)	100.0 (5/5)
DAS28 変化量 ^{b)}	投与 2 週後	-1.23 ± 0.90 (21)	-0.50 ± 0.68 (20)	-0.96 ± 0.80 (12)	-0.72 ± 0.60 (14)	-1.60 ± 0.95 (9)	0.00 ± 0.62 (6)
	投与 4 週後	-1.25 ± 1.25 (21)	-0.44 ± 0.93 (20)	-0.83 ± 1.32 (12)	-0.59 ± 0.94 (14)	-1.82 ± 0.93 (9)	-0.10 ± 0.90 (6)
	投与 8 週後	-1.70 ± 1.50 (21)	-0.83 ± 0.97 (20)	-1.66 ± 1.74 (12)	-1.05 ± 0.98 (14)	-1.76 ± 1.21 (9)	-0.30 ± 0.77 (6)
	投与 12 週後	-2.14 ± 1.71 (21)	-0.84 ± 1.14 (20)	-2.38 ± 1.81 (12)	-1.10 ± 1.21 (14)	-1.83 ± 1.60 (9)	-0.25 ± 0.71 (6)

% (例数)、DAS28 変化量は平均値±標準偏差 (例数)

a) 薬物動態解析対象集団、OC

b) FAS、LOCF

機構は、臨床薬理学的観点から、本剤の投与間隔短縮により血清中本薬トラフ濃度は増加し、本剤の臨床症状を改善させる傾向は示唆されたと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

RA 患者を対象とした国内試験 (MRA231JP 試験 [CTD 5.3.5.1-1、12]) の成績が提出された。

7.1 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1、12 : MRA231JP 試験 [2014 年 5 月～2017 年 1 月])

本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分¹⁾な RA 患者 (目標例数 50 例 [各群 25 例]) を対象に、本剤 162 mg の 1 週間隔投与の有効性及び安全性を検討するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。(薬物動態に関しては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)

用法・用量は、本剤 162 mg を 1 週間隔又は 2 週間隔で 12 週間皮下投与することと設定された (二重盲検期)。その後、二重盲検期を完了した全被験者を対象に、非盲検下で本剤 162 mg を 1 週間隔で 40 週間皮下投与することと設定された (非盲検期)。

¹⁾ 本剤 162 mg を 2 週間隔で 4 回以上皮下投与したにもかかわらず、直近の本剤投与から 2 週間以内に①DAS28>3.2、②圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 4 関節以上、③CRP≥0.3 mg/dL、のすべてを満たす患者。

スクリーニング時の DAS28（定義は「10. その他」の項参照）（5.1 以下又は 5.1 超）を層別因子として無作為化された 43 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 42 例（各群 21 例）が安全性解析対象集団とされた。また、当該集団のうち治験薬投与後に有効性に関する検査が未実施であった 1 例を除いた 41 例（1 週間隔投与群〔QW 群〕 21 例、2 週間隔投与群〔Q2W 群〕 20 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中の中止例は、QW 群 9.5%（2/21 例）及び Q2W 群 19.0%（4/21 例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（Q2W 群 2 例）、治療拒否/協力を得られず、死亡（QW 群各 1 例）、有害事象（Q2W 群 1 例）等であった。

二重盲検期を完了した 36 例（QW 群 19 例、Q2W 群 17 例）が非盲検期に移行し、非盲検期に 22.2%（8/36 例）が中止例となり、中止理由は有害事象（4 例）、治療拒否/協力を得られず（2 例）、死亡、効果不十分（各 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の DAS28 のベースラインからの変化量は、表 3 のとおりであり、Q2W 群と QW 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤 162 mg の 2 週間隔投与に対する本剤 162 mg の 1 週間隔投与の優越性が検証された。

表 3 投与 12 週後の DAS28 のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	QW 群	Q2W 群
ベースライン	5.91 ± 1.23 (21)	5.49 ± 1.37 (20)
投与 12 週後	3.77 ± 1.62 (21)	4.65 ± 1.81 (20)
ベースラインからの変化量	-2.14 ± 1.71 (21)	-0.84 ± 1.14 (20)
Q2W 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.21 [-2.13, -0.30]	
p 値 ^{a)}	p=0.0108	

平均値±標準偏差（例数）

a) スクリーニング時の DAS28 を説明変数とした共分散分析モデル

投与 12 週後までの有害事象は、QW 群 71.4%（15/21 例）、Q2W 群 66.7%（14/21 例）に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎（QW 群 14.3% [3/21 例]、Q2W 群 9.5% [2/21 例]）、血中トリグリセリド増加（QW 群 9.5% [2/21 例]、Q2W 群 0%）及び咽頭炎（QW 群 0%、Q2W 群 9.5% [2/21 例]）であった。死亡は、QW 群 1 例（肺炎/播種性血管内凝固/敗血症性ショック）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、QW 群 1 例（肺炎/播種性血管内凝固/敗血症性ショック）、Q2W 群 1 例（リンパ腫）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、リンパ腫の 1 例の転帰は軽快であった。二重盲検期中に中止に至った有害事象は、QW 群 1 例（肺炎/播種性血管内凝固/敗血症性ショック）、Q2W 群 1 例（アレルギー性皮膚炎）に認められた。

副作用は、QW 群 47.6%（10/21 例）、Q2W 群 52.4%（11/21 例）に認められた。

全期間での有害事象は、本剤投与例の 90.5%（38/42 例）に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。死亡は、二重盲検期に認められた 1 例に加えて非盲検期に 1 例（大動脈破裂）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。全期間での重篤な有害事象は、本剤投与例の 19.0%（8/42 例）に認められた。二重盲検期に認められた 2 例に加え、非盲検期に重篤な有害事象は 6 例（蜂巣炎、てんかん、大動脈破裂、胆管結石/胆嚢炎、結腸癌、肺の悪性新生物/冠動脈狭窄各 1 例）に認められ、結腸癌、胆管結石、胆嚢炎、冠動脈狭窄及びてんかんについては治験薬との因果関係が否定された。全期間での中止に至った

有害事象は 16.7% (7/42 例) に認められ、二重盲検中に認められた 2 例に加え、非盲検期では 5 例 (リンパ腫、結腸癌、肺の悪性新生物、発疹、大動脈破裂各 1 例) に認められた。

副作用は 71.4% (30/42 例) に認められた。

表 4 全期間で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤投与例 (42 例)		本剤投与例 (42 例)
鼻咽頭炎	9 (21.4)	血中トリグリセリド増加	2 (4.8)
咽頭炎	5 (11.9)	好酸球数増加	2 (4.8)
下痢	4 (9.5)	白血球数減少	2 (4.8)
上腹部痛	3 (7.1)	処置による疼痛	2 (4.8)
インフルエンザ	2 (4.8)	口腔咽頭痛	2 (4.8)
ヘリコバクター性胃炎	2 (4.8)	背部痛	2 (4.8)
爪囲炎	2 (4.8)	変形性関節症	2 (4.8)
蜂巣炎	2 (4.8)	末梢性浮腫	2 (4.8)
湿疹	2 (4.8)	鉄欠乏性貧血	2 (4.8)
発疹	2 (4.8)	不安障害	2 (4.8)
血中コレステロール増加 例数 (%)	2 (4.8)	高血圧	2 (4.8)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な RA 患者に対する投与間隔短縮時の有効性について、以下のように説明している。

本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果が不十分な RA 患者を対象とした MRA231JP 試験では、主要評価項目である投与 12 週後の DAS28 のベースライン値に対する変化量は表 3 のとおりであり、本剤 162 mg の 2 週間隔投与に対する本剤 162 mg の 1 週間隔投与の優越性が検証された。また、主な有効性評価項目の推移は表 5 のとおりであり (各評価項目の定義は「10. その他」の項参照)、いずれの評価項目においても投与 12 週後には QW 群が Q2W 群を上回る傾向が認められた。投与 52 週後 (Q2W 群は、本剤 162 mg 1 週間隔投与として投与 40 週後) の DAS28 のベースラインからの変化量は -2.93 ± 1.14 であり、本剤 162 mg を 1 週間隔投与で長期投与したときの改善状態の維持が認められた。

表 5 MRA231JP 試験の主な有効性評価項目の推移 (FAS、LOCF)

	評価時期	QW 群	Q2W 群	群間差 [95%信頼区間]
主要評価項目				
DAS28 変化量	投与 2 週後	-1.23 ± 0.90 (21)	-0.50 ± 0.68 (20)	-0.77 [-1.28, -0.25] ^{a)}
	投与 4 週後	-1.25 ± 1.25 (21)	-0.44 ± 0.93 (20)	-0.86 [-1.56, -0.15] ^{a)}
	投与 12 週後	-2.14 ± 1.71 (21)	-0.84 ± 1.14 (20)	-1.21 [-2.13, -0.30] ^{a)} p=0.0108 ^{a)}
副次評価項目				
CDAI 変化量	投与 2 週後	-10.59 ± 9.45 (21)	-4.87 ± 7.08 (20)	-5.49 [-10.87, -0.11] ^{a)}
	投与 4 週後	-9.22 ± 13.63 (21)	-3.48 ± 9.92 (20)	-5.99 [-13.70, 1.71] ^{a)}
	投与 12 週後	-16.54 ± 16.63 (21)	-8.17 ± 10.87 (20)	-7.26 [-15.93, 1.40] ^{a)}
DAS28 寛解率 (2.6 未満)	投与 2 週後	9.5 (2/21)	10.0 (2/20)	-0.2 [-19.4, 19.1] ^{b)}
	投与 4 週後	9.5 (2/21)	10.0 (2/20)	-0.2 [-19.4, 19.1] ^{b)}
	投与 12 週後	19.0 (4/21)	10.0 (2/20)	9.4 [-12.1, 31.0] ^{b)}
CDAI 寛解率 (2.8 以下)	投与 2 週後	0 (0/21)	0 (0/20)	0.0 [-12.5, 12.5] ^{b)}
	投与 4 週後	0 (0/21)	0 (0/20)	0.0 [-12.5, 12.5] ^{b)}
	投与 12 週後	4.8 (1/21)	0 (0/20)	4.7 [-10.3, 19.7] ^{b)}
ACR20%改善率	投与 2 週後	23.8 (5/21)	10.0 (2/20)	13.8 [-8.5, 36.1] ^{b)}
	投与 4 週後	28.6 (6/21)	25.0 (5/20)	3.9 [-22.8, 30.6] ^{b)}
	投与 12 週後	52.4 (11/21)	20.0 (4/20)	32.5 [4.7, 60.3] ^{b)}
ACR50%改善率	投与 2 週後	4.8 (1/21)	5.0 (1/20)	-0.2 [-17.0, 16.6] ^{b)}
	投与 4 週後	4.8 (1/21)	10.0 (2/20)	-5.1 [-23.7, 13.6] ^{b)}
	投与 12 週後	38.1 (8/21)	15.0 (3/20)	23.4 [-2.6, 49.4] ^{b)}
ACR70%改善率	投与 2 週後	0 (0/21)	0 (0/20)	0.0 [-12.5, 12.5] ^{b)}
	投与 4 週後	0 (0/21)	0 (0/20)	0.0 [-12.5, 12.5] ^{b)}
	投与 12 週後	14.3 (3/21)	15.0 (3/20)	-0.7 [-23.1, 21.8] ^{b)}

平均値±標準偏差 (例数)

DAS28 寛解率、CDAI 寛解率及び ACR 改善率は% (例数)

a) スクリーニング時の DAS28 を説明変数とした共分散分析モデル

b) スクリーニング時の DAS28 (5.1 以下、5.1 超) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

機構は、点滴静注用製剤に比べて本剤 162 mg Q2W 投与では、高体重患者、高 BMI 患者等で 1 µg/mL 以上の血清中本薬トラフ濃度が得られず、有効性が低くなる可能性が示唆されていたことから (2013 年 2 月 25 日付け審査報告書「アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ他」参照)、体重、BMI 及び血清中本薬トラフ濃度が投与間隔短縮時の有効性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、MRA231JP 試験の主要評価項目に関する、体重、BMI、ベースライン時における血清中本薬トラフ濃度の区分別の部分集団解析結果は表 6 のとおりであり、少数例に基づく検討ではあるが、各背景因子は本剤の投与間隔短縮時の有効性に影響を及ぼさなかったと説明した。

表 6 投与 12 週後の DAS28 のベースラインからの変化量の部分集団解析結果 (MRA231JP 試験、FAS、LOCF)

背景因子	QW 群 (21 例)	Q2W 群 (20 例)
体重	60 kg 未満	-1.83 ± 1.851 (8)
	60 kg 以上	-2.33 ± 1.659 (13)
BMI	18.5 kg/m ² 未満	-2.87 (1)
	18.5 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	-1.39 ± 1.744 (11)
	25 kg/m ² 以上	-2.97 ± 1.367 (9)
ベースライン時における 血清中本薬トラフ濃度	1 µg/mL 未満	-2.38 ± 1.81 (12)
	1 µg/mL 以上	-1.83 ± 1.60 (9)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、MRA231JP 試験において、主要評価項目である投与 12 週後の DAS28 のベースラインからの変化量について、本剤 162 mg の 2 週間隔投与に対する本剤 162 mg の 1 週間隔投与の優越性が検証されたこと、副次評価項目についても Q2W 群と比較して QW 群で高い傾向が認められていることから、本剤

162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な RA 患者に対して、1 週間隔投与へ投与期間を短縮することによる有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、RA 患者における本剤の投与間隔短縮時の安全性について、以下のように説明している。

MRA231JP 試験の二重盲検期の QW 群と Q2W 群の有害事象の発現率は同程度であり、QW 群で発現率が顕著に上昇した有害事象も認められなかった (7.1 の項参照)。また、本剤の注目すべき有害事象の発現状況は表 7 のとおりであり、QW 群と Q2W 群で違いは認められなかった。臨床検査値の推移については、白血球数及び白血球分画、血小板数、肝機能関連項目 (総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ グルタミン酸トランスペプチダーゼ、乳酸脱水素酵素)、脂質関連項目 (総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール、中性脂肪)、自己抗体 (抗核抗体、抗 DNA 抗体) 等について検討され、いずれの項目も両群で同様の推移を示した。

表 7 注目すべき有害事象の発現状況 (MRA231JP 試験、安全性解析対象集団)

	二重盲検期間		全期間
	QW 群 (21 例)	Q2W 群 (21 例)	1 週間隔投与下の全例 ^{a)} (38 例)
総曝露期間 (人・年)	4.53	4.23	28.85
感染症	6 (28.6) 132.42	7 (33.3) 165.59	20 (52.6) 69.31
重篤な感染症	1 (4.8) 22.07	0	2 (5.3) 6.93
消化管穿孔及び関連疾患	0	0	0
アナフィラキシー	0	0	0
投与時全身反応	1 (4.8) 22.07	1 (4.8) 23.66	2 (5.3) 6.93
投与部位反応	0	0	1 (2.6) 3.47
出血	1 (4.8) 22.07	1 (4.8) 23.66	4 (10.5) 13.86
間質性肺疾患	0	0	0
好中球数減少 (CTC-AE ^{b)} グレード 3 以上)	0	0	0
血小板数減少 (CTC-AE ^{b)} グレード 2 以上)	0	0	0
肝臓疾患	0	0	1 (2.6) 3.47
脳卒中	0	0	0
心筋梗塞/急性冠症候群	0	0	0
悪性腫瘍	0	1 (4.8) 23.66	2 (5.3) 6.93
脱髄関連疾患	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 二重盲検期間の QW 群及び非盲検期間に移行した全例

b) Common toxicity criteria for adverse events (ver.4)

また、DMARDs 又はヒト腫瘍壊死因子阻害剤で効果不十分な RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (WA22762 試験)³⁾における、投与 24 週後までの有害事象の概略及び主な注目すべき有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、投与部位反応を除いて、本剤 162 mg の 1 週間隔皮下投与時の安全性プロファイルは点滴静注用製剤 8 mg/kg の 4 週間隔静脈内投与とほぼ同様であった。

表 8 本剤投与 24 週後までの有害事象の発現状況 (WA22762 試験、安全性解析対象集団)

	本剤 162 mg 1 週間隔投与群 (631 例)	点滴静注用製剤 8 mg/kg 4 週間隔投与群 (631 例)
有害事象の概略		
全有害事象	481 (76.2)	486 (77.0)
重篤な有害事象	29 (4.6)	33 (5.2)
死亡	0	1 (<1)
中止に至った有害事象	30 (4.8)	41 (6.5)
副作用	305 (48.3)	277 (43.9)
注目すべき有害事象		
感染症	227 (36.0)	247 (39.1)
日和見感染症	1 (<1)	1 (<1)
悪性腫瘍	4 (<1)	2 (<1)
アナフィラキシー	0	0
過敏症反応	44 (7.0)	73 (11.6)
投与部位反応	64 (10.1)	15 (2.4)
重篤な肝臓疾患	0	1 (<1)
重篤な脳卒中	0	4 (<1)
重篤な心筋梗塞	1 (<1)	0
重篤な消化管穿孔	0	0
重篤な出血	1 (<1)	4 (<1)
重篤な脱髄関連疾患	0	0

例数 (%)

以上より、本剤 162 mg の 1 週間隔投与時の安全性プロファイルは、本剤 162 mg の 2 週間隔投与時及び点滴静注用製剤投与時における安全性プロファイルと比較して、新たな懸念は示唆されておらず、現在実施されている本剤 162 mg の 2 週間隔投与の用法・用量と同様の安全対策を引き続き実施することにより、リスクは管理可能と考える。

機構は、国内臨床試験における検討症例数は限られているものの、現時点で本剤 162 mg の 1 週間隔投与時の安全性について、本剤 162 mg の 2 週間隔投与時及び点滴静注用製剤投与時の安全性データと比較して、臨床上懸念される新たな事象は認められておらず、既知の副作用の発現に留意し、引き続き注意喚起することで対応可能と判断した。

7.R.3 投与間隔の変更時期等について

申請者は、以下の理由より、投与間隔短縮は本剤 162 mg 2 週間隔投与の投与 8 週後、本剤 1 週間隔投与の継続は投与 12 週後には、その適否の判断が可能となることが示唆されたと説明している。

- ・ MRA229JP 試験における本剤 162 mg の 2 週間隔投与群で、血清中本薬濃度が 1 µg/mL 以上の患者

²⁾ 1 剤以上の DMARDs (メトトレキサート、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン) を 8 週間以上一定用量で投与され、①腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ 4 関節以上、②ESR ≥ 28 mm/h 又は CRP ≥ 1 mg/dL、をいずれも満たす患者。

³⁾ 本剤 162 mg を 1 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性の検討を目的とした、点滴静注用製剤 8 mg/kg の 4 週間隔投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験。

の割合 (85.8% [145/169 例]) 及び CRP が 0.3 mg/dL 以下の患者の割合 (93.1% [148/159 例]) は、投与 8 週後以降ほぼ一定に推移したこと。

- MRA231JP 試験において、Q2W 群における投与 12 週後の EULAR 反応基準に基づく無効率は、治験開始前の本剤 2 週間隔投与の投与期間 (8~10 週又は 11 週以上) にかかわらず、大きな違いは認められなかったこと。
- MRA231JP 試験において、QW 群の DAS28 のベースラインからの変化量及び EULAR 反応基準に基づく有効率は投与 12 週後まで増加傾向が認められ、それ以降は、非盲検下の評価であるものの改善状態が持続したこと。

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の項での検討より、申請用法・用量のとおり、本剤 162 mg を皮下に 2 週間隔投与しても効果不十分な RA 患者に対して、投与間隔を 1 週間に短縮すると設定することは可能と判断する。しかしながら、投与間隔を短縮しても十分な効果が得られない RA 患者に対して漫然と本剤が継続投与されることがないように、他の治療法への変更を考慮する等の注意喚起をする必要がある。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤 162 mg の 2 週間隔投与で効果不十分な関節リウマチに対する本品目の投与間隔の短縮による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。安全性については、既承認の用法と比較し、投与間隔短縮による新たな懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続することが適切であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

国内第Ⅲ相試験（MRA231JP 試験）における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR20%、50%又は70%改善率	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、被験者による VAS を用いた疼痛評価、被験者による VAS を用いた全般評価、医師による VAS を用いた全般評価、日常生活動作の評価（JHAQ:RA 特有の健康評価に関する質問票）、又は C-反応性タンパク（CRP）若しくは赤血球沈降速度（ESR）のうち 3 項目以上が、20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合
CDAI	28 関節における圧痛関節数（TJC）及び腫脹関節数（SJC）、医師による VAS を用いた全般評価（EGA）並びに被験者による VAS を用いた全般評価（PGA）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア CDAI=TJC+SJC+EGA+PGA
CDAI 寛解率（2.8 以下）	評価時に CDAI が 2.8 以下であった被験者の割合
DAS28	28 関節における圧痛関節数（TJC）及び腫脹関節数（SJC）、赤血球沈降速度（ESR）並びに被験者による VAS を用いた全般評価（GH）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $DAS28 = 0.56\sqrt{TJC} + 0.28\sqrt{SJC} + 0.7 \ln ESR + 0.014 \times GH$
DAS28 寛解率（2.6 未満）	評価時に DAS28 が 2.6 未満であった被験者の割合

VAS：Visual analog scale

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 11 日

申請品目

[販 売 名] アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 25 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載したアクテムラ皮下注 162 mg シリンジ、同皮下注 162 mg オートインジェクター（以下、「本剤」）の有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、1 週間隔投与で効果が得られた患者の一部では投与間隔を 2 週間に延長しても効果が維持される可能性があるため、1 週間隔投与継続の必要性を検討することも重要との意見も出された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤投与時に、個々の患者状態に応じて適切な投与間隔が選択され、1 週間隔投与が不必要に継続されないよう、適正使用の推進に努めることを申請者に指示し、申請者は了解した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 31 年 3 月 24 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

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）

[用法及び用量]

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。

以上