

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アクテムラ点滴静注用80mg、同点滴静注用200mg、同点滴静注用400mg
[一 般 名] トシリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。

審査報告書

平成 31 年 2 月 6 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] アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
[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 30 年 5 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え）80 mg、200 mg 又は 400 mg を含有する点滴静注用注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 迅速審査（平成 30 年 7 月 4 日付け薬生薬審発第 0704 第 1 号）
[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、本品目の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群に対する有効性は示され、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。

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、下記の承認条件を付した上で、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。なお、日本人の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群患者における本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後の調査等において、使用実態下において腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴い発現した CRS に対する本剤投与時の有効性及び安全性について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、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。
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

（下線部追記）

[用法及び用量]

○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

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/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、キャッスルマン病

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/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。

○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）として体重30 kg以上は1回8 mg/kg、体重30 kg未満は1回12 mg/kgを点滴静注する。

（下線部追記）

[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。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 19 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] アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
[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 30 年 5 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え）80 mg、200 mg 又は 400 mg を含有する点滴静注用注射剤

[申請時の効能・効果]

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、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。
- 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
(下線部追記)

[申請時の用法・用量]

- 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
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/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、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/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。
- 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）として、体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。
(下線部追記)

[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.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物製剤学的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.....	4
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.....	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

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」（以下、「本剤」）の有効成分であるトシリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）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 サブクラスのヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2005 年 4 月にキャッスルマン病に関する効能・効果で承認されて以降、関節リウマチ、若年性特発性関節炎に関する効能・効果が承認されている。

CAR-T 細胞療法は、T 細胞を特定のがん抗原に対し特異性を獲得するよう遺伝子改変させ、標的腫瘍細胞を特異的に攻撃することを期待した養子免疫療法のひとつである。キメラ抗原受容体（CAR）は、腫瘍細胞の細胞表面抗原を認識する抗体に由来する軽鎖及び重鎖の変領域を直鎖に結合させた一本鎖抗体、細胞外ヒンジ領域、膜貫通領域、T 細胞活性化に必要な副刺激／共刺激分子及び T 細胞受容体の細胞内シグナル伝達領域を結合した受容体であり、副刺激／共刺激分子の細胞内シグナル伝達領域として多様な分子が用いられる。CAR-T 細胞療法では CAR-T 細胞の投与後、体内で CAR-T 細胞の増加がピークに達する数週間以内にサイトカイン放出症候群（CRS）が高頻度（50～100%）で発現し、そのうち 10～65%は CTCAE 分類 Grade 3 以上の事象であること（N Eng J Med 2014; 371: 1507-17、Lancet 2015; 385: 517-28 等）、CRS 発症の有無と CAR-T 細胞療法の有効性は強く相関すること（Blood 2015; 125: 4017-23）が報告されている。

CRS は、過剰な免疫反応に伴い、IL-6 等の血中サイトカイン濃度が高度に上昇することにより引き起こされる症候群であり、免疫系に作用する薬剤等の副作用の一つとしても報告されている（Blood 2014; 124: 188-95）。重症例では重度の低血圧、頻脈、呼吸困難、血管漏出、肺水腫等に加え、致命的な合併症（心機能不全、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全等）が発現し、死亡に至ることもあり、CAR-T 細胞療法の施行にあたっては、CRS の管理が重要な課題とされている。CAR-T 細胞療法施行時に発現する CRS の重症度と血中 IL-6 濃度が相関しているとの報告（J Immunol Methods 2016; 434: 1-8）等から、CAR-T 細胞療法施行時に発現する CRS に対して、本薬の IL-6 の生物活性の中和作用による治療効果が期待されている。

今般、ノバルティス ファーマ株式会社により実施された、CAR-T 細胞を主成分とする再生医療等製品（治験成分記号：CTL019）の有効性及び安全性を検討した小児及び思春期・若年成人（AYA）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）患者を対象とした国際共同第 II 相試験（B2202 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（DLBCL）を対象とした国際共同第 II 相試験（C2201 試験）等において、CTL019 投与後の CRS の管理に本剤が用いられ、その有用性が示唆されたことから、これらの試験成績に基づき、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外において、本剤は 2018 年 11 月現在、100 以上の国又は地域で承認され、CRS に関する適応は、米国では 2017 年 8 月、欧州では 2018 年 8 月に承認され、またスイスにおいても承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、CRS に対する本薬の作用を評価するための適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな「非臨床薬理試験に関する資料」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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、初回承認時の試験成績から、追加の毒性試験の実施が必要となる新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断され、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物製剤学的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

血清中本薬濃度は、XXXXXXXXXXにより測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、小児及びAYAのB-ALL患者を対象とした臨床試験（B2202試験〔CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.3-1及び5.3.5.3-2〕）、並びにDLBCL患者を対象とした臨床試験（C2201試験〔CTD 5.3.5.2-4、CTD 5.3.5.3-1及び5.3.5.3-2〕）における、本剤投与例の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はトシリズマブ（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 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.3-1：B2202試験〔2015年4月～実施中（2017年4月25日データカットオフ）〕、CTD 5.3.5.3-2：B2202試験〔2015年4月～実施中（20XXXX年XX月XX日データカットオフ）〕）

CTL019投与後にCRSが認められ、本剤が投与された小児及びAYAの再発又は難治性のB-ALL患者28例（日本人1例を含む）に、本剤を体重30kg以上の患者には8mg/kg（最大800mgまで）、体重30kg未満の患者には12mg/kgを、1時間かけて初回単回点滴静注したときの血清中本薬濃度の推移は表1のとおりであった。全体集団における本剤8mg/kg又は12mg/kg初回単回投与時のAUC_{0-day3}はそれぞれ3,160±918及び3,370±1,660µg・h/mLであった（2017年4月25日データカットオフ）。また、日本人部分集団における本剤8mg/kg投与時のAUC_{0-day3}は、2,940及び3,600µg・h/mL、本剤12mg/kg投与時のAUC_{0-day3}は、3,110µg・h/mLであった（20XXXX年XX月XX日カットオフデータ）。

表1 B2202試験における本剤初回単回点滴静注時の血清中本薬濃度推移

用法・用量 (実投与量)	集団	血清中本薬濃度 (µg/mL)				
		投与後 5～15分	投与後1時間 ±15分	投与後24 ±2時間	投与後48 ±4時間	投与後144 ±24時間
<7.0 mg/kg 投与群 (6.94 mg/kg)	外国人 (1例)	—	—	95.5 (1)	76.6 (1)	18.3 (1)
8.0 mg/kg 投与群 (7.84～8.4 mg/kg)	全体集団 (20例) ^{a)}	96.8 ± 34.5 (18)	99.6 ± 23.5 (20)	63.0 ± 18.3 (20)	46.0 ± 12.9 (16)	28.1 ± 10.3 (15)
	日本人 (2例) ^{b)}	94.9, 104 (2)	86.6, 104 (2)	54.3, 71.6 (2)	51.7, 57.9 (2)	—
12 mg/kg 投与群 (11.6～12.0 mg/kg)	全体集団 (6例) ^{c)}	141 ± 46.5 (4)	139 ± 47.8 (4)	60.3 ± 16.6 (6)	46.8 ± 24.3 (3)	53.6 ± 34.6 (2)
	日本人 (2例) ^{d)}	122, 122 (2)	118, 120 (2)	56.4, 60.6 (2)	26.1 (1)	19.4 (1)

平均値±標準偏差又は各被験者の実測値（例数）、—：未測定

a) 2017年4月25日データカットオフ時のPKデータ

b) 20XXXX年XX月XX日データカットオフ時に追加された日本人2例のPKデータ

c) 2017年4月25日データカットオフ時のPKデータ（日本人1例のデータを含む）

d) 2017年4月25日データカットオフ時の日本人PKデータ1例及び20XXXX年XX月XX日データカットオフ時に追加された日本人PKデータ1例

6.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.3-1：C2201 試験〔2015年7月～実施中（2017年3月8日データカットオフ）〕及びCTD 5.3.5.3-2：C2201 試験〔2015年7月～実施中（2017年3月8日データカットオフ）〕）

CTL019 投与後に CRS が認められ、本剤が投与された再発又は難治性の DLBCL 患者 15 例（日本人 2 例を含む）に、本剤を体重 30 kg 以上の患者には 8 mg/kg（最大 800 mg まで）、体重 30 kg 未満の患者には 12 mg/kg を 1 時間かけて初回単回点滴静注したときの血清中本薬濃度の推移は表 2 のとおりであった。全例で本剤 8 mg/kg 投与が行われ、全体集団における本薬の AUC_{0-day3} は 2,840±1,290 µg・h/mL であった（2017年3月8日データ）。また、日本人部分集団における本薬の AUC_{0-day3} は、それぞれ 4,210 及び 4,810 µg・h/mL であった（2017年3月8日データ）。

表 2 C2201 試験における本剤初回点滴静注時の血清中本薬濃度推移

用法・用量 (実投与量)	集団	血清中本薬濃度 (µg/mL)				
		投与後 5～15 分	投与後 1 時間 ±15 分	投与後 24 ±2 時間	投与後 48 ±4 時間	投与後 144 ±24 時間
8.0 mg/kg (7.4～8.6 mg/kg)	外国人 (13 例)	111 ± 21.7 (7)	106 ± 23.4 (8)	75.7 ± 38.0 (9)	55.9 ± 27.7 (7)	32.4 ± 14.6 (3)
	日本人 (2 例)	169, 130 (2)	163, 139 (2)	88.7, 83.5 (2)	69.5, 51.6 (2)	47.1 (1)

平均値±標準偏差又は各患者の実測値（例数）

6.R 機構における審査の概略

申請者は、B2202 試験及び C2201 試験の成績から、B-ALL 及び DLBCL 患者における血清中本薬濃度推移に明らかな違いは認められず、また、例数は限られているが B-ALL 及び DLBCL 患者はいずれも、日本人と外国人患者で血清中本薬濃度に明確な民族差は認められていないと説明している。

機構は、以上の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国際共同第Ⅱ相試験 2 試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例 /CTL019 投与例 (日本人)	本剤投与例 (日本人)	本剤の用法・用量の概略	主な 評価項目
国際共同	B2202	Ⅱ	再発又は難治性の B-ALL 患者 (3 歳 (スクリーニング時) 以上～21 歳 (初回診断時))	92 例/75 例 (3 例/2 例)	28 例 (1 例)	体重 30 kg 未満の場合は、本剤 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の場合は本剤 8 mg/kg (最大 800 mg まで) を 1 時間かけて静脈内投与。症状改善が認められない場合は、最大 2 回 (日本のみ最大 3 回まで) まで反復静脈内投与。	有効性 安全性
	C2201	Ⅱ	再発又は難治性の DLBCL 患者 (18 歳以上)	165 例/111 例 (15 例/5 例)	16 例 (0 例)	体重 30 kg 未満の場合は、本剤 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の場合は本剤 8 mg/kg (最大 800 mg まで) を 1 時間かけて静脈内投与。症状改善が認められない場合は、最大 2 回まで (日本のみ最大 3 回まで) 反復静脈内投与。	有効性 安全性

7.1 臨床試験

7.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：B2202 試験〔2015年4月～実施中（2017年4月25日データカットオフ）〕）

3歳（スクリーニング時）～21歳（B-ALL 初回診断時）の再発又は難治性の B-ALL 患者¹⁾（目標登録例数：95例、目標投与例数：76例）を対象に、CTL019の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が、日本、オーストラリア、オーストリア等の11の国又は地域で実施された。

本試験では、CTL019投与後に CRS が認められた患者を対象に、表4に示す CRS 管理アルゴリズムに従い本剤を投与することとされ（表4）、本剤の用法・用量は、体重30kg未満の場合は本剤12mg/kg、体重30kg以上の場合は本剤8mg/kg（最大800mgまで）を、1時間かけて静脈内投与することとされた。

表4 CRS 管理アルゴリズム（抜粋）

段階	CRS の症状及び状況等	対処法
CTL019 の投与から数時間～数日	前駆症状：微熱、疲労、食欲不振	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察、培養検査等により感染症の可能性を除外する。 発熱性好中球減少症を考慮した抗菌剤の投与。 対症療法を行う。
第一選択の治療	症状の進行：高熱、低酸素症、中等度の低血圧	<ul style="list-style-type: none"> 酸素、補液、低用量の昇圧薬、解熱剤を投与する。
第二選択の治療	下記の症状の進行が認められる場合： <ul style="list-style-type: none"> 輸液と中～高用量の昇圧薬の投与にもかかわらず血行動態不安定 肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化 高流量酸素及び／又は人工呼吸管理を必要とする状態 急速な臨床的悪化 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の1回目の投与を行う。
第三選択の治療	本剤の効果を待っている間に臨床的改善が認められない場合	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の1回目の投与後12～18時間以内に改善が認められない場合、副腎皮質ステロイドの投与を検討する。 メチルプレドニゾロン2mg/kgを投与する。
第四選択の治療	第三選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイドに対する反応が24時間以内に見られない場合、本剤の2回目の投与を検討する^{a)}。
第五選択の治療	第四選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイド及び本剤の2回目の投与に対する反応が24時間以内に見られない場合又は臨床症状が悪化した場合、本剤の3回目の投与を検討する（日本のみ）^{b)}。
第六選択の治療	第五選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	<ul style="list-style-type: none"> シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン又はアレムツズマブ等の抗 T 細胞療法を検討する。

a)：Siltuximab（本邦未承認）の承認国又は地域では、Siltuximab（本邦未承認）11mg/kgを静脈内投与する。

b)：日本以外の地域では3回目のトシリズマブ投与の基準は明確にはされていなかった。

登録された92例のうち、75例に CTL019 が投与され、CTL019 投与患者の77.3%（58/75例）に CRS が発現し、その重症度はプロトコルに規定した分類²⁾で Grade 3 が21.3%（16/75例）、Grade 4 が25.3%

¹⁾ 以下の①～⑥のいずれかに該当する患者が組み入れられることとされた。

①2回以上の骨髄再発が認められた、②同種 HSCT 後に骨髄再発し、同種 HSCT から6カ月以上経過している、③同種 HSCT の適応がない、④初発の ALL に対する2サイクルの化学療法で CR が得られない、⑤再発した ALL に対する1サイクルの化学療法で CR が得られない、⑥フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、TKI 不耐又は禁忌、2種類以上の TKI を受けても奏効が得られない

²⁾ 以下の定義に基づき Grade（The Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome）が判定された。

Grade 1	（軽度の反応）：解熱剤や制吐薬等の支持療法での治療を要する程度
Grade 2	（中等度の反応）：静注又は非経口的栄養法を必要とする。CRS に関連する臓器不全の徴候（Grade 2 のクレアチニン増加又は Grade 3 の肝機能異常）があり、他に原因がない場合。好中球減少を伴う発熱等の CRS 関連事象の管理に入院を要する程度。
Grade 3	（重度の反応）：CRS に関連し、他に原因がない Grade 4 の肝機能異常又は Grade 3 のクレアチニン増加等の臓器不全に関連する症状を管理するため入院が必要となる場合。発熱や筋肉痛の管理は除き、補液（血圧を維持するため輸液を複数回行うこと）や低用量（ノルエピネフリン0.2µg/kg/分未満等）の昇圧薬で治療する低血圧、新鮮冷凍血漿又はクリオプレシピテート又は濃縮フィブリノゲン製剤を必要とする凝固障害、酸素補給（鼻カニューレ酸素、高流量酸素、経鼻的持続陽圧呼吸療法〔CPAP〕又はバイレベル気道陽圧〔BiPAP〕）を必要とする低酸素症を含む。なお、発熱及び/又は好中球減少症のために感染症が疑われて、入院した患者は Grade 2 と判定する。
Grade 4	（生命を脅かす合併症）高用量（ノルエピネフリン0.2µg/kg/分以上等）の昇圧薬が必要となる低血圧又は人工呼吸が必要となる低酸素症等

(19/75 例) であった。CRS の管理は表 4 のアルゴリズムに従って実施することとされ、CRS が認められた患者の 48.3% (28/58 例) に本剤が投与 (本剤投与回数 1 回 17 例、2 回 8 例、3 回 3 例) された。

本剤の投与に至った初回の CRS において、本剤投与例全例に CRS の回復³⁾ が認められた。本剤の投与に至った初回の CRS (初回 CRS) における、本剤投与開始から CRS 回復までの期間 (投与後回復期間) における Kaplan-Meier 推定値は図 1 のとおりであり、中央値 [95%信頼区間] は 5.0 [4.0, 7.0] 日であった。また、初回 CRS 発現日から CRS 回復までの期間 (初回 CRS 期間) における Kaplan-Meier 推定値は図 2 のとおりであり、中央値 [95%信頼区間] は 9.5 [8.0, 13.0] 日であった。本剤が投与された日本人患者は 1 例であり、投与後回復期間及び初回 CRS 期間は、それぞれ 11 及び 18 日であった。

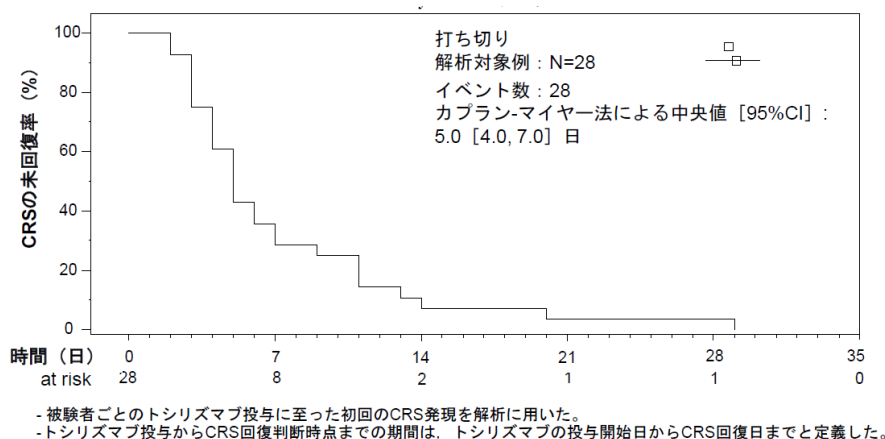


図 1 B2202 試験における初回 CRS 発現時の投与後回復期間 (日)

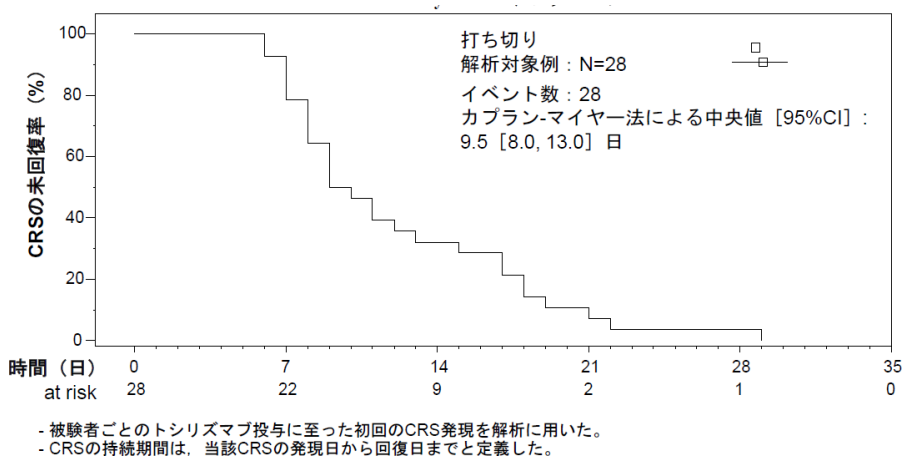


図 2 B2202 試験における初回 CRS 期間 (日)

本剤初回投与から CTL019 の投与 3 カ月後までの期間における有害事象は 28 例全例に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡は 14.3% (4/28 例、疾患進行、全身性真菌症、脳出血及び脳炎各 1 例) に認められた。重篤な有害事象は 89.3% (25/28 例) に認められ、その内訳は表 6 のとおりであり、3 例以上に認められた事象は、CRS 71.4% (20/28 例)⁴⁾ 及び急性腎障害 14.3% (4/28 例) であった。なお、各有害事象と本剤との因果関係は評価されていないため不明である。

³⁾ 24 時間以上平熱 (38.6 度未満) が持続し、24 時間以上昇圧剤の投与が必要ないと判断された時点で CRS の回復と定義された。

⁴⁾ 本剤初回投与日以降に発現した重篤な CRS 20 例中、19 例は本剤投与前から継続している初回の CRS と一連の事象であったが、1 例は治験責任医師により初回の CRS 回復後に再発した CRS と判断された。

表5 本剤投与例の20%以上に認められた有害事象

事象名	本剤投与例 (28例)	事象名	本剤投与例 (28例)
CRS	22 (78.6)	貧血	6 (21.4)
発熱	8 (28.6)	腹痛	6 (21.4)
AST増加	8 (28.6)	嘔吐	6 (21.4)
好中球数減少	8 (28.6)	血中ビリルビン増加	6 (21.4)
低カリウム血症	8 (28.6)	白血球数減少	6 (21.4)
ALT増加	7 (25.0)	高血糖	6 (21.4)
急性腎障害	7 (25.0)	低カルシウム血症	6 (21.4)
低酸素症	7 (25.0)	頭痛	6 (21.4)
高血圧	7 (25.0)	低血圧	6 (21.4)

例数 (%)

表6 本剤投与例に認められた重篤な有害事象

事象名	本剤投与例 (28例)	事象名	本剤投与例 (28例)	事象名	本剤投与例 (28例)
CRS	20 (71.4)	左室機能不全	1 (3.6)	腫瘍崩壊症候群	1 (3.6)
急性腎障害	4 (14.3)	腹部コンパートメント症候群	1 (3.6)	出血性関節症	1 (3.6)
多臓器機能不全症候群	2 (7.1)	便秘	1 (3.6)	横紋筋融解症	1 (3.6)
脳炎	2 (7.1)	膝炎	1 (3.6)	脳出血	1 (3.6)
低酸素症	2 (7.1)	全身性炎症反応症候群	1 (3.6)	認知障害	1 (3.6)
呼吸不全	2 (7.1)	胆汁うっ滞	1 (3.6)	構語障害	1 (3.6)
低血圧	2 (7.1)	気管支肺アスペルギルス症	1 (3.6)	脳症	1 (3.6)
凝血異常	1 (3.6)	ウイルス性脳炎	1 (3.6)	腎不全	1 (3.6)
播種性血管内凝固	1 (3.6)	肺真菌症	1 (3.6)	腎尿管管壊死	1 (3.6)
発熱性好中球減少症	1 (3.6)	ライノウイルス感染	1 (3.6)	急性呼吸窮迫症候群	1 (3.6)
貪食細胞性組織球症	1 (3.6)	軟部組織感染	1 (3.6)	急性呼吸不全	1 (3.6)
汎血球減少症	1 (3.6)	血管麻痺症候群	1 (3.6)	呼吸困難	1 (3.6)
第一度房室ブロック	1 (3.6)	心電図QT延長	1 (3.6)	胸水	1 (3.6)
心不全	1 (3.6)	高ナトリウム血症	1 (3.6)	肺水腫	1 (3.6)

例数 (%)

7.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : C2201 試験 [2015年7月～実施中 (2017年12月8日データカットオフ)])

18歳以上の再発又は難治性のDLBCL患者⁵⁾ (目標登録例数: 118例、目標投与例数: 95例)を対象に、CTL019の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、米国、カナダ等の10の国又は地域で実施された。

本試験では、CTL019投与後にCRSが認められた患者を対象に、表4に示すCRS管理アルゴリズムに従い本剤を投与することとされ(7.1.1参照)、本剤の用法・用量は、体重30kg未満の場合は本剤12mg/kg、体重30kg以上の場合は本剤8mg/kg(最大800mgまで)を、1時間かけて静脈内投与することとされた。

⁵⁾ 2つ以上の化学療法歴(リツキシマブ(遺伝子組換え)及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む)があり、かつ自家HSCT施行後に再発した又は自家HSCTの適応とならない患者が組み入れられた。

登録された 165 例のうち、111 例に CTL019 が投与され、投与患者の 57.7% (64/111 例) に CRS が発現し、その重症度はプロトコルに規定した分類⁶⁾で Grade 3 が 13.5% (15/111 例)、Grade 4 が 8.1% (9/111 例) であった。CRS の管理は表 4 のアルゴリズムに従って実施することとされ、CRS が認められた患者の 25.0% (16/64 例) に本剤が投与された (本剤投与回数 1 回 6 例、2 回 10 例)。

本剤投与例 16 例で初回 CRS が発現し、疾患進行による死亡 1 例を除く、15 例が CRS から回復した³⁾。初回 CRS における投与後回復期間の中央値 [95%信頼区間] は、6.0 [3.0, 7.0] 日であった (図 3)。また、初回 CRS 期間の中央値 [95%信頼区間] は、8.0 [6.0, 13.0] 日であった (図 4)。

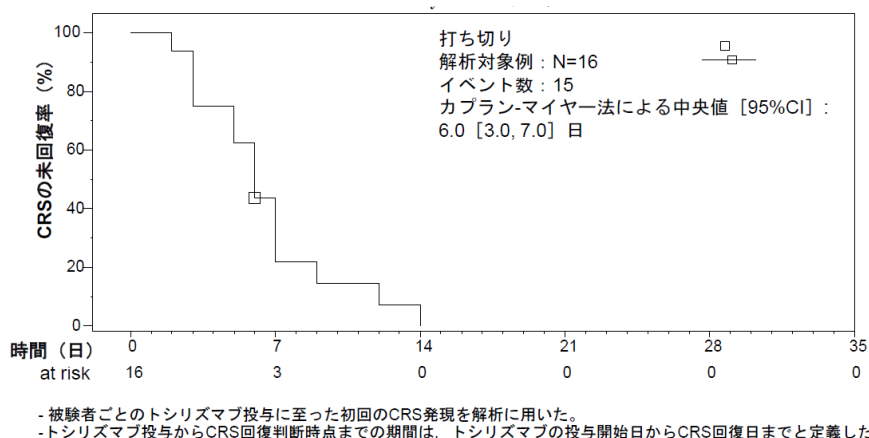


図 3 C2201 試験における初回 CRS 発現時の投与後回復期間 (日)

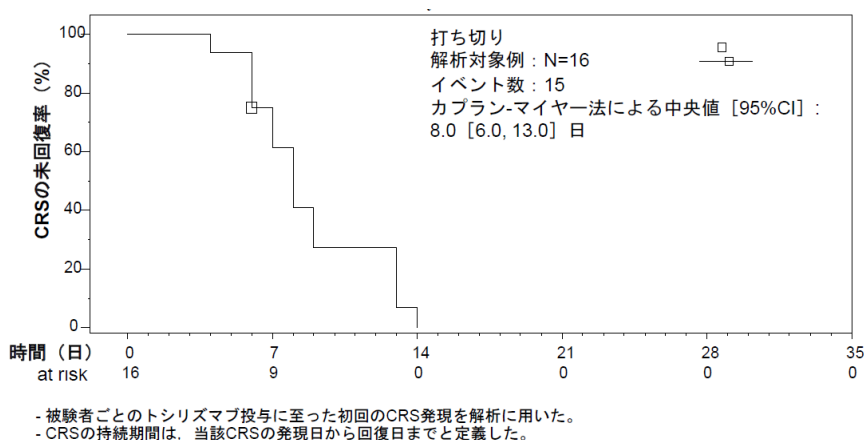


図 4 C2201 試験における初回 CRS 期間 (日)

⁶⁾ 以下の定義に基づき Grade (The Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome) が判定された。

Grade 1	(軽度の反応) : 解熱剤や制吐薬等の支持療法での治療を要する程度
Grade 2	(中等度の反応) : 静注又は非経口的栄養法を必要とする。CRS に関連する臓器不全の徴候 (Grade 2 のクレアチニン増加又は Grade 3 の肝機能異常) があり、他に原因がない場合。好中球減少を伴う発熱等の CRS 関連事象の管理に入院を要する程度。
Grade 3	(重度の反応) : CRS に関連し、他に原因がない CTCAE の Grade 4 の肝機能異常又は Grade 3 のクレアチニン増加等の臓器不全に関連する症状を管理するため入院が必要となる場合。発熱や筋肉痛の管理は除き、補液 (血圧を維持するため輸液を複数回行うこと) や低用量 (ノルエピネフリン 0.2 µg/kg/分未満等) の昇圧薬で治療する低血圧、新鮮冷凍血漿又はクリオプレシビテート又は濃縮フィブリノゲン製剤を必要とする凝固障害、酸素補給 (鼻カニューレ酸素、高流量酸素、経鼻的持続陽圧呼吸療法 [CPAP] 又はバイレベル気道陽圧 [BiPAP]) を必要とする低酸素症を含む。なお、発熱及び/又は好中球減少症のために感染症が疑われて、入院した患者は Grade 2 と判定する。
Grade 4	(生命を脅かす合併症) 高用量 (ノルエピネフリン 0.2 µg/kg/分以上等) の昇圧薬が必要となる低血圧又は人工呼吸が必要となる低酸素症等

本剤初回投与から CTL019 の投与 3 カ月後までの期間における有害事象は 16 例全例に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡は 62.5% (10/16 例 [疾患進行 9 例、敗血症 1 例]) に認められた。重篤な有害事象は 81.3% (13/16 例) に認められ、その内訳は表 8 のとおりであり、3 例以上に認められた事象は、CRS 43.8% (7/16 例)⁷⁾ 及び急性腎障害 18.8% (3/16 例) であった。なお、各有害事象と本剤との因果関係は評価されていないため不明である。

表 7 本剤投与例の 20%以上に認められた有害事象

事象名	本剤投与例 (16例)	事象名	本剤投与例 (16例)
CRS	9 (56.3)	血中クレアチニン増加	4 (25.0)
低血圧	9 (56.3)	高血糖	4 (25.0)
血小板数減少	8 (50.0)	低リン酸血症	4 (25.0)
急性腎障害	6 (37.5)	全身性浮腫	4 (25.0)
貧血	6 (37.5)	末梢性浮腫	4 (25.0)
下痢	5 (31.3)	血中フィブリノゲン減少	4 (25.0)
白血球数減少	5 (31.3)	好中球数減少	4 (25.0)

例数 (%)

表 8 本剤投与例に認められた重篤な有害事象

事象名	本剤投与例 (16例)	事象名	本剤投与例 (16例)
CRS	7 (43.8)	ミオパチー	1(6.3)
急性腎障害	3 (18.8)	脱髄性多発ニューロパチー	1(6.3)
敗血症	2 (12.5)	脳症	1(6.3)
心房細動	1(6.3)	虚血性脳梗塞	1(6.3)
心停止	1(6.3)	代謝性脳症	1(6.3)
多臓器機能不全症候群	1(6.3)	てんかん重積状態	1(6.3)
肝不全	1(6.3)	精神状態変化	1(6.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1(6.3)	窒息	1(6.3)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1(6.3)	咽頭出血	1(6.3)
肺炎	1(6.3)	誤嚥性肺炎	1(6.3)
シュードモナス感染	1(6.3)	肺塞栓症	1(6.3)
ブドウ球菌感染	1(6.3)	深部静脈血栓症	1(6.3)
肝機能検査値上昇	1(6.3)	低血圧	1(6.3)
好中球数減少	1(6.3)		

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

CTL019 を含む CAR-T 細胞療法では、CAR-T 細胞の投与後の有害事象として、CRS が高頻度 (50~100%) で発現し、死亡に至る等の重篤な転帰を辿ることが報告され (Blood 2014; 124: 188-95 等)、CAR-T 細胞療法等の治療の実施にあたっては、CRS の管理が重要な課題であるとされている。今般、DLBCL 並びに小児及び AYA の B-ALL 患者を対象に CTL019 の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験 2 試験 (B2202 試験及び C2201 試験) において発現した CRS に対して、本剤を用いた臨床試験成績に加え、造血器悪性腫瘍及び CRS に関する国内外の診療ガイドライン及び公表論文等に基づき、CRS に対する本剤の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の

⁷⁾ 本剤初回投与日以降に発現した重篤な CRS7 例はいずれも本剤投与前から継続している初回の CRS と一連の事象であった。

発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、本剤についての十分な知識と腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS の治療の知識・経験を持つ医師のもとで、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、CRS 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

本剤投与例の有害事象は、本剤の初回投与日から CTL019 の主要な評価時点（CTL019 の投与後 3 カ月目）までに得られた安全性情報と定義した。B2202 試験及び C2201 試験において、CTL019 が投与された全患者集団及び CTL019 投与後に本剤が投与された患者（本剤投与例）における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

B2202 試験では 58/75 例（77.3%）に CRS が認められ、28 例（日本人 1 例、48.3%）に本剤が投与された。本剤の投与回数は、1 回が 17 例（60.7%）、2 回が 8 例（28.6%）及び 3 回が 3 例（10.7%）であり、累積投与量（mg/kg）の中央値（範囲）は、8.2（6.9～36.0）であった。

C2201 試験では 64/111 例（57.7%）に CRS が認められ、16 例（日本人 0 例、25.0%）に本剤が投与された。本剤の投与回数は、1 回が 6 例（37.5%）及び 2 回が 10 例（62.5%）であり、累積投与量（mg/kg）の中央値（範囲）は、16.0（8.0～17.2）であった。

B2202 試験及び C2201 試験の CTL019 投与全例及び本剤投与例における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 B2202 試験及び C2201 試験における安全性の概要

	B2202 試験		C2201 試験	
	CTL019 投与全例 (75 例)	本剤投与例 (28 例)	CTL019 投与全例 (111 例)	本剤投与例 (16 例)
全有害事象	75 (100)	28 (100)	111 (100)	16 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	66 (88.0)	27 (96.4)	99 (89.2)	16 (100)
重篤な有害事象	58 (77.3)	25 (89.3)	72 (64.9)	13 (81.3)
本剤投与日から CTL019 投与後 3 カ月目 までの期間に認められた死亡 例数 (%)	—	4 (14.3)	—	10 (62.5)

B2202 試験及び C2201 試験の CTL019 投与全例及び本剤投与例において、いずれかの群で 20% 以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 B2202 試験及び C2201 試験におけるいずれかの集団で 20%以上に認められた有害事象

	B2202 試験				C2201 試験			
	CTL019 投与全例 (75 例)		本剤投与例 (28 例)		CTL019 投与全例 (111 例)		本剤投与例 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
全有害事象	75 (100)	66 (88)	28 (100)	27 (96.4)	111 (100)	99 (89.2)	16 (100)	16 (100)
CRS	58 (77.3)	35 (46.7)	22 (78.6)	20 (71.4)	64 (57.7)	24 (21.6)	9 (56.3)	9 (56.3)
発熱	30 (40.0)	10 (13.3)	8 (28.6)	1 (3.6)	39 (35.1)	6 (5.4)	1 (6.3)	0
食欲減退	29 (38.7)	11 (14.7)	3 (10.7)	1 (3.6)	13 (11.7)	4 (3.6)	1 (6.3)	1 (6.3)
発熱性好中球減少症	27 (36.0)	27 (36.0)	3 (10.7)	3 (10.7)	18 (16.2)	17 (15.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
頭痛	27 (36.0)	2 (2.7)	6 (21.4)	0	25 (22.5)	1 (0.9)	0	0
低γグロブリン血症	25 (33.3)	4 (5.3)	5 (17.9)	1 (3.6)	9 (8.1)	2 (1.8)	0	0
貧血	23 (30.7)	9 (12.0)	6 (21.4)	2 (7.1)	53 (47.7)	43 (38.7)	6 (37.5)	6 (37.5)
血小板数減少	23 (30.7)	14 (18.7)	5 (17.9)	4 (14.3)	37 (33.3)	31 (27.9)	8 (50.0)	8 (50.0)
嘔吐	22 (29.3)	1 (1.3)	6 (21.4)	1 (3.6)	10 (9.0)	1 (0.9)	0	0
好中球数減少	22 (29.3)	20 (26.7)	8 (28.6)	8 (28.6)	38 (34.2)	37 (33.3)	4 (25.0)	4 (25.0)
低血圧	22 (29.3)	15 (20.0)	6 (21.4)	5 (17.9)	29 (26.1)	10 (9.0)	9 (56.3)	7 (43.8)
白血球数減少	21 (28.0)	14 (18.7)	6 (21.4)	6 (21.4)	37 (33.3)	34 (30.6)	5 (31.3)	4 (25.0)
AST 増加	20 (26.7)	11 (14.7)	8 (28.6)	6 (21.4)	5 (4.5)	1 (0.9)	2 (12.5)	1 (6.3)
低カリウム血症	20 (26.7)	11 (14.7)	8 (28.6)	4 (14.3)	25 (22.5)	9 (8.1)	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	19 (25.3)	2 (2.7)	3 (10.7)	0	32 (28.8)	1 (0.9)	3 (18.8)	0
低酸素症	18 (24.0)	14 (18.7)	7 (25.0)	5 (17.9)	9 (8.1)	4 (3.6)	3 (18.8)	1 (6.3)
低リン酸血症	18 (24.0)	9 (12.0)	4 (14.3)	2 (7.1)	19 (17.1)	15 (13.5)	4 (25.0)	4 (25.0)
ALT 増加	18 (24.0)	7 (9.3)	7 (25.0)	5 (17.9)	1 (0.9)	0	0	0
下痢	18 (24.0)	1 (1.3)	4 (14.3)	0	35 (31.5)	1 (0.9)	5 (31.3)	0
頻脈	17 (22.7)	3 (4.0)	2 (7.1)	0	12 (10.8)	3 (2.7)	1 (6.3)	1 (6.3)
咳嗽	17 (22.7)	0	3 (10.7)	0	19 (17.1)	0	0	0
リンパ球数減少	16 (21.3)	15 (20.0)	5 (17.9)	5 (17.9)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (6.3)	1 (6.3)
低カルシウム血症	16 (21.3)	5 (6.7)	6 (21.4)	3 (10.7)	6 (5.4)	0	2 (12.5)	0
疲労	16 (21.3)	0	1 (3.6)	0	28 (25.2)	7 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
腹痛	11 (14.7)	2 (2.7)	6 (21.4)	0	8 (7.2)	2 (1.8)	2 (12.5)	1 (6.3)
血中ビリルビン増加	13 (17.3)	9 (12.0)	6 (21.4)	4 (14.3)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (6.3)	1 (6.3)
高血圧	13 (17.3)	4 (5.3)	7 (25.0)	4 (14.3)	3 (2.7)	3 (2.7)	2 (12.5)	2 (12.5)
急性腎障害	11 (14.7)	7 (9.3)	7 (25.0)	6 (21.4)	10 (9.0)	6 (5.4)	6 (37.5)	4 (25.0)
高血糖	8 (10.7)	4 (5.3)	6 (21.4)	3 (10.7)	5 (4.5)	2 (1.8)	4 (25.0)	2 (12.5)
末梢性浮腫	7 (9.3)	1 (1.3)	4 (14.3)	0	17 (15.3)	0	4 (25.0)	0
血中フィブリノゲン減少	6 (8.0)	2 (2.7)	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (3.6)	4 (3.6)	4 (25.0)	4 (25.0)
血中クレアチニン増加	5 (6.7)	3 (4.0)	4 (14.3)	3 (10.7)	12 (10.8)	4 (3.6)	4 (25.0)	3 (18.8)
全身性浮腫	4 (5.3)	0	3 (10.7)	0	5 (4.5)	2 (1.8)	4 (25.0)	1 (6.3)

例数 (%)

B2202 試験で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、CTL019 投与全例では CRS 47 例 (62.7%)、発熱性好中球減少症 15 例 (20.0%)、低血圧 8 例 (10.7%)、発熱 7 例 (9.3%)、並びに急性腎障害、低酸素症及び呼吸不全各 5 例 (6.7%) であり、本剤投与例では、CRS 20 例 (71.4%)、急性腎障害 4 例 (14.3%)、多臓器機能不全症候群、脳炎、低酸素症、呼吸不全及び低血圧各 2 例 (7.1%) であった。C2201 試験で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、全体集団 (CTL019 投与例) では CRS 30 例 (27.0%)、発熱性好中球減少症 9 例 (8.1%)、発熱 8 例 (7.2%)、急性腎障害、脳症及び疲労各 4 例 (3.6%)、多臓器機能不全症候群、クロストリジウム・ディフィシル感染、肺炎、好中球数減少、錯乱状態及び呼吸困難各 3 例 (2.7%)、骨髄機能不全、好中球減少症、汎血球減少症、胃腸出血、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、敗血症、脱水、前立腺癌、肺塞栓症及び低血圧各 2 例 (1.8%) であり、本剤投与例では CRS 7 例 (43.8%)、急性腎障害 3 例 (18.8%) 及び敗血症 2 例 (12.5%) であった。

以上より、CTL019 の有効性及び安全性を検討することが目的であり、本剤に対する対照群は設定されていない B2202 試験及び C2201 試験から、本剤の安全性を評価することは限界があるが、本剤投与例と CTL019 投与全例の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されていない。現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施し、本剤の十分な知識と腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に

伴う CRS の治療の知識・経験を持つ医師により使用されるよう注意喚起することで、CRS に対する本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

さらに、申請者は、日本人患者における安全性及び体重 30 kg 未満の日本人患者への本剤 12 mg/kg を投与することの安全性について、以下のように説明している。

B2202 試験及び C2201 試験の日本人患者数は極めて限られていたことから、日本人患者における CTL019 の有効性及び安全性を追加で検討することを目的として、それぞれ 20 年 月 日及び 20 年 月 日に治験実施計画書が改訂され、日本人コホートが追加されている。

B2202 試験における本剤の投与量別の日本人患者（20 年 月 日データカットオフ）及び外国人患者（2017 年 4 月 25 日データカットオフ）の安全性の概要は表 11、日本人患者及び外国人患者における投与量別の有害事象は表 12 のとおりであった。日本人患者及び外国人患者の安全性プロファイルに明らかな差は認められておらず、また日本人患者（体重 30 kg 未満）に対する本剤 12 mg/kg の投与について、投与経験は非常に限られているが、現時点で明確な安全性上の懸念は示唆されなかった。

また、C2201 試験における日本人患者（20 年 月 日データカットオフ）及び外国人集団（2017 年 12 月 8 日データカットオフ）の安全性の概要及び主な有害事象は表 13 及び表 14 のとおりであった。B2202 試験と同様、日本人患者への投与経験は非常に限られているものの、日本人患者及び外国人患者の安全性プロファイルに明確な違いは示唆されなかった。

表 11 本剤投与量別の安全性概要（B2202 試験）

	日本人患者		外国人患者	
	本剤 8 mg/kg (2 例)	本剤 12 mg/kg (2 例)	本剤 8 mg/kg (21 例)	本剤 12 mg/kg (6 例)
全有害事象	2 (100)	2 (100)	21 (100)	6 (100)
死亡	1 (50.0)	0	2 (9.5)	2 (33.3)
Grade 3 又は 4 の有害事象	2 (100)	2 (100)	20 (95.2)	6 (100)
重篤な有害事象	2 (100)	2 (100)	18 (85.7)	6 (100)

例数 (%)

表 12 日本人又は外国人のいずれかで 50%以上に認められた有害事象（B2202 試験）

	日本人患者		外国人患者	
	本剤 8 mg/kg (2 例)	本剤 12 mg/kg (2 例)	本剤 8 mg/kg (21 例)	本剤 12 mg/kg (6 例)
全有害事象	2 (100)	2 (100)	21 (100)	6 (100)
肝機能異常	2 (100)	2 (100)	1 (4.8)	0
CRS	2 (100)	2 (100)	16 (76.2)	5 (83.3)
白血球数減少	2 (100)	2 (100)	2 (9.5)	3 (50.0)
好中球減少症	2 (100)	0	1 (4.8)	0
低酸素症	1 (50.0)	2 (100)	3 (14.3)	3 (50.0)
好中球数減少	0	2 (100)	3 (14.3)	4 (66.7)

例数 (%)

表 13 本剤投与量別の安全性概要（C2201 試験）

	日本人患者		外国人患者	
	本剤 8 mg/kg (2 例)	本剤 12 mg/kg (0 例)	本剤 8 mg/kg (16 例)	本剤 12 mg/kg (0 例)
全有害事象	2 (100)	0	16 (100)	0
死亡	1 (50.0)	0	10 (62.5)	0
Grade 3 又は 4 の有害事象	2 (100)	0	16 (100)	0
重篤な有害事象	2 (100)	0	13 (81.3)	0

例数 (%)

表 14 日本人又は外国人のいずれかで 50%以上に認められた有害事象 (C2201 試験)

	日本人患者	外国人患者
	本剤 8 mg/kg (2 例)	本剤 8 mg/kg (16 例)
全有害事象	2 (100)	16 (100)
CRS	2 (100)	9 (56.3)
貧血	1 (50)	6 (37.5)
下痢	1 (50)	5 (31.3)
播種性血管内凝固	1 (50)	3 (18.8)
血小板減少症	1 (50)	3 (18.8)
好中球減少症	1 (50)	2 (12.5)
汎血球減少症	1 (50)	1 (6.3)
低カリウム血症	1 (50)	1 (6.3)
腫瘍崩壊症候群	1 (50)	1 (6.3)
貪食細胞性組織球症	1 (50)	0
白血球減少症	1 (50)	0
アレルギー性結膜炎	1 (50)	0
細菌感染	1 (50)	0
真菌感染	1 (50)	0
気道感染	1 (50)	0
低血圧	0	9 (56.3)
血小板数減少	0	8 (50.0)

例数 (%)

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 本剤の臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、CRS の治療における本剤の臨床的位置付け及び有効性について、以下のように説明している。

CAR-T 細胞療法施行時に発現した CRS の重症度には、各種サイトカイン (IL-6、IFN- γ 、TNF 等) の濃度上昇が関与していること (Blood 2016; 127: 3321-30)、また各種サイトカインの中でも特に IL-6 が重要な介在物質であることが報告されていることから (Blood 2014; 124: 188-95)、血中 IL-6 濃度の低下は、CRS の重篤化回避につながる事が期待される。血中 IL-6 濃度の低下が期待される医薬品のうち、副腎皮質ステロイドは T 細胞の活性化を阻害し、CAR-T 細胞治療の効果を減弱させる可能性があることから、CAR-T 細胞療法においては、本剤により CRS を管理することが期待されている。

<B2202 試験及び C2201 試験>

B2202 試験では 75 例に CTL019 が投与され、58 例 (77.3%) に CRS が認められ、28 例 (日本人 1 例、48.3%) に本剤が投与された。本剤の投与回数は、1 回が 17 例 (60.7%)、2 回が 8 例 (28.6%) 及び 3 回が 3 例 (10.7%) であった。CRS の管理は表 4 (7.1.1 参照) のアルゴリズムに従うこととされ、本剤の投与量は、7 mg/kg 未満投与例 1 例、8 mg/kg 投与例 20 例、12 mg/kg 投与例 7 例であった。

C2201 試験では 111 例に CTL019 が投与され、64 例 (57.7%) に CRS が認められ、16 例 (日本人 0 例、25.0%) に本剤が投与された。本剤の投与回数は、1 回が 6 例 (37.5%) 及び 2 回が 10 例 (62.5%) であった。CRS の管理は表 4 (7.1.1 参照) のアルゴリズムに従うこととされ、本剤の投与量は全例 8 mg/kg であった。

CRS からの回復³⁾は、B2202 試験及び C2201 試験で、それぞれ 28 例全例及び 15/16 例 (93.8%) で認められた。なお、CRS からの回復が認められなかった C2201 試験の 1 例は、原疾患進行により死亡が認められたことから評価が打ち切られた。B2202 試験及び C2201 試験における初回 CRS の投与後回復期間及び初回 CRS 期間は、表 15 のとおりであり、日本人 1 例における本剤投与から CRS 回復までの期間及び CRS の持続期間は、それぞれ 11 及び 18 日であった。

表 15 CRS の回復までの期間等について (B2202 試験及び C2201 試験)

有効性評価項目	B2202 試験		C2201 試験	
	例数 (例)	中央値 (範囲) (日)	例数 (例)	中央値 (範囲) (日)
投与後回復期間	28	5.0 (2.0~29.0)	16	6.0 (2.0~14.0)
初回 CRS 期間	28	9.5 (5.0~29.0)	16	8.0 (4.0~14.0)

また、B2202 試験及び C2201 試験における日本人患者の追跡登録期間に、それぞれ 3 例及び 2 例の日本人患者が登録された。追加登録された全例に CTL019 が投与され、全例に CRS が発現し、全例に本剤が投与された。CRS の管理は表 4 (7.1.1 参照) のアルゴリズムに従うこととされ、B2202 試験の日本人 3 例中 2 例に本剤 8mg/kg が 2 回、1 例に本剤 12 mg/kg が 1 回投与された。C2201 試験の日本人 2 例には、いずれも本剤 8 mg/kg が 1 回又は 2 回投与された。

追加登録された症例を含めた日本人集団の有効性について、B2202 試験では、本剤が投与された全例 (4 例) で CRS からの回復が認められ、投与後回復期間 (範囲) は 3~15 日、初回 CSR 期間 (範囲) は 11~18 日であった。また C2201 試験では、本剤を投与された全例 (2 例) で CRS からの回復が認められ、投与後回復期間は 3 及び 5 日、初回 CSR 期間は 4 及び 9 日であった。

B2202 試験及び C2201 試験において、CRS が軽度のため本剤が投与されなかった 30 例及び 48 例における、初回 CRS 期間の中央値 (範囲) は、B2202 試験では 6.0 (1~36) 日 (30 例)、C2201 試験では 7.0 (2~30) 日 (47 例) であった。

また、初回 CRS に対する抗サイトカイン療法を開始してから解熱するまでの期間の中央値 (範囲) は、B2202 試験では本剤投与 25 例で 2.0 (0.09~25.0) 日、本剤非投与 7 例で 4.0 (0.08~21.0) 日、C2201 試験では本剤投与 14 例で 1.0 (0.08~7.0) 日、本剤非投与 1 例で 6.0 (6.0~6.0) 日であった。

これらの成績から CRS に対する本剤の有効性を結論付けることに限界はあるが、C2201 試験の原疾患の進行による死亡 1 例を除く本剤投与例 (43 例) で、CRS からの回復が確認されている。また、本剤の投与対象とならない軽度の CRS を発現した患者と、本剤の投与対象となる重度の CRS を発現した患者の CRS 持続期間、抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間について、明確な差は示唆されていないと考える。

また、国内外の診療ガイドラインにおいて、CRS に対する本薬の投与に関しては、以下のとおり記載されている。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (Acute Lymphoblastic leukemia, v.1.2018) : CTL019 の投与後に発現した重篤又は生命の危険がある CRS に対して、本薬の投与が推奨されている。
- NCCN ガイドライン (B-Cell Lymphomas, v.4.2018) : CAR-T 細胞療法 (CTL019 又は KTE-C19⁸⁾) による治療の際に発現した中等度以上の CRS に対して、本薬の投与が推奨されている。
- NCCN ガイドライン (Management of Immunotherapy-Related Toxicities, v.1.2019) : CAR-T 細胞療法による CRS に対して、本薬の投与が推奨されている。
- CAR-T 細胞治療に関連する毒性評価のワーキンググループ (Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 47-62) :

⁸⁾ 米国ギリアド・サイエンズ社により開発中の CAR-T 細胞治療。

Grade 1⁹⁾ 以上の CRS に対して、本薬の投与が推奨されている。

- がん免疫療法ガイドライン（日本臨床腫瘍学会編、金原出版;2016: 58-9）：CAR-T 細胞療法等による治療の際に発現した Grade 2 以上の CRS に対して、本薬は治療選択肢の一つとして記載されている。

さらに、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) (2018 年 7 月 30 日時点) を用いて、“cytokine release syndrome”、“cytokine storm”及び“tocilizumab”の検索条件（検索期間 2015 年 1 月 1 日～2018 年 7 月 30 日）で、悪性腫瘍の治療に伴う CRS に対して本薬の投与が確認された公表論文（17 報）及び総説（5 報）、並びに 2018 年に開催された代表的な学術集会¹⁰⁾ の学会抄録（3 報）を抽出した（表 16）。

⁹⁾ 収縮期血圧が 90 mmHg 未満の低血圧を認めるが、補液及び低用量のパゾプレッシンに反応する、酸素吸入濃度 (FiO₂) が 40% 未満で動脈血の酸素飽和度 90% 超を維持可能であり、臓器機能障害が重篤ではない状態。

¹⁰⁾ EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2018、The Society for Immunotherapy of Cancer's 33rd Annual Meeting 及び第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会

表 16 がん治療における CRS に対する本薬投与に関する公表文献

種類	公表論文	対象患者	患者数 ^{a)}	治療法	本薬の用法・用量	CRSの転帰
個別論文	J Hematol Oncol 2018; 11: 25	ALL	1	CD19 CAR-T	4 mg/kg	回復 (全例)
	N Engl J Med 2018; 378: 439-48	小児及びAYAの ALL	28	CD19 CAR-T (CTL019)	30 kg 未満は 12 mg/kg、30 kg 以上は 8 mg/kg	不明
	Oncologist. 2018; 23: 943-7	ALL DLBCL PMBCL	60	CD19 CAR-T (CTL019、KTE-C19)	30 kg 未満は 12 mg/kg、30 kg 以上は 8 mg/kg	回復 (39 例)
	J Immunother 2017; 40:104-7	卵巣癌	1	Mesothelin-targeted CAR-T	8 mg/kg (640 mg まで)	回復 (全例)
	Blood 2016; 127: 3321-30	ALL 不明	2	BCMA CAR-T CD19 CAR-T	4 mg/kg (最大 800 mg まで)	回復 (全例)
	Crit Care Med 2017; 45: e124-31	小児及びAYAの ALL	13	CD19 CAR-T (CTL019)	30 kg 未満は 12 mg/kg、30 kg 以上は 8 mg/kg	回復 (全例)
	Medicine 2018; 97: e0455	ALL	1	CD19 CAR-T	1 回目 400 mg 2 回目 240 mg	回復 (全例)
	J Immunol Methods 2016; 434: 1-8	ALL	1	CD19 CAR-T	不明	回復 (全例)
	Blood 2017; 130: 2317-25	ALL CLL	15	CD19 CAR-T (CTL019)	不明	不明
	Br J Haematol 2017; 179: 598-605	ALL	2	CD19 CAR-T	不明	回復 (全例)
	Cancer Discov 2016; 6: 664-79	ALL	21	CD19 CAR-T (CTL019)	不明	回復 (18 例)
	Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17: 897-901	ALL CML	2	ブリナツモマブ	不明	回復 (全例)
	Bone Marrow Transplant 2016; 51: 1620-1	HL	1	同種HSCT	4 mg/kg	回復 (全例)
	Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 1851-60	AML、ALL、MDS、NHL等	7	同種HSCT	4 mg/kg	回復 (全例)
	Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 2033-5	AML	1	同種HSCT	4 mg/kg	回復 (全例)
	Hematol Oncol 2018; 36: 324-7	DLBCL	1	同種HSCT	4 mg/kg	回復 (全例)
Pediatr Blood Cancer 2017; 64(12).	胞巣状軟部肉腫	1	ニボルマブ (遺伝子組換え)	1 回目 4 mg/kg 2 回目 8 mg/kg	回復 (全例)	
総説	Pharmacotherapy 2017; 37:334-45	ALL、CLL B細胞性NHL	不明	CAR-T	4~8 mg/kg (最大 800 mg まで)	不明
	Cancer J 2015; 21: 470-4	B-ALL B細胞性NHL	不明	CD19 CAR-T	不明	回復
	Onco Targets Ther 2017; 10: 3567-78	ALL	不明	ブリナツモマブ	不明	不明
	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 1: 567-72	ALL	不明	ブリナツモマブ CD19 CAR-T	不明	回復 (1 例)
	Best Pract Res Clin Haematol 2017; 30: 336-40	ALL	不明	ブリナツモマブ CD19 CAR-T	不明	不明
学会抄録	Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2018; 6 (Suppl 1): 114 (abstract: P224)	滑膜肉腫	1	TCR-T	不明	回復
	Annals of Oncology 2018; 29: suppl_8 (abstract: LBA38)	不明	1	TCR-T	不明	回復
	第16回日本臨床腫瘍学会学術集会演題番号: O3-2-4, 2018	固形癌	3	TCR-T	不明	回復

NHL：非ホジキンリンパ腫、PMBCL：縦隔原発 B 細胞性リンパ腫、CLL：慢性リンパ性白血病、HL：ホジキンリンパ腫

CML：慢性骨髄性白血病、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群

a)：本薬が投与された患者数

以上より、B2202試験及びC2201試験におけるCRS発現例に対する検討結果に加えて、各種ガイドライン、公表文献等におけるCRSに対する使用実態を考慮すると、本剤はCAR-T細胞療法等に伴うCRSに対する治療選択肢の一つとして位置付けられ、その有効性は一定程度期待できる。

機構は、B2202 試験及び C2201 試験における本剤の検討例数は非常に限られているものの、各種ガイドライン、公表文献等における使用実態を考慮し、CAR-T 細胞療法等に伴う CRS に対する本剤の有効

性について、一定の期待はできると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、提出された資料並びに 7.R.2 及び 7.R.3 の項の検討に基づき、本剤の効能・効果を「抗悪性腫瘍療法に伴う T 細胞誘発性サイトカイン放出症候群」に改めた上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、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、その他の対症療法とともに使用する旨を注意喚起すると説明している。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項の検討を考慮すると、CTL019 等の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法以外の要因に伴う CRS に対する本剤の有効性及び安全性は現時点で確立していないことから、本剤の効能・効果は、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群」と設定することが適切である。また、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法施行時に発現する CRS への対応については、医療現場における知識・経験の蓄積に伴い、適応患者の選択や本剤以外の治療選択肢の逐次改訂も予測されることから、申請者の設定通り、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、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旨を注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下の理由等から、CRS 患者に対する本剤の用法・用量を「通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として、体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。」と設定した旨を説明している。

- B2202 試験及び C2201 試験の結果から、上記の用法・用量における本剤投与時に、一定の有効性及び安全性が示されていること（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。
- 本薬のエビデンス調査の結果等から、現時点で CRS に対する本剤の用法・用量が申請用法・用量を超えて投与される可能性は低いこと（7.R.3 参照）。
- 日本人患者に対して本剤 12 mg/kg を投与した経験は非常に限られるものの、8 mg/kg 投与時と 12 mg/kg 投与時のプロファイルに明らかな違いは認められず、安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）。

機構は、B2202 試験及び C2201 試験では、本剤の 1 回最大投与量を 800 mg と設定されていたことから、1 回最大投与量を用法・用量に設定する必要がないか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B2202 試験及び C2201 試験において、最大投与量の上限を設けていたものの、1 回投与量として 800 mg を超える用量が 4 例（B2202 試験及び C2201 試験各 2 例、各試験の 1 回最大投与量：1,096 mg 及び 1,150.4 mg）に投与された。4 例のうち、本剤投与後に重篤な有害事象が認められたのは 2 例（B2202 試験 1 例〔CRS/低血圧/低酸素症〕及び C2201 試験 1 例〔シェードモナス感染/ブドウ球菌感染/肺炎〕）であった。いずれの事象も回復が認められ、また、いずれも B2202 試験及び C2201 試験に組み入

れられた他の患者でも認められている事象であることから、現時点で、1回投与量として800 mgを超える用量が投与された患者において特段の安全性上の懸念は認められていない。

以上から、本剤の1回最大投与量を800 mgとする旨を用法・用量に設定する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量として、体重30 kg以上は1回8 mg/kg、体重30 kg未満は1回12 mg/kgを点滴静注すると設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、CTL019投与例全例を対象とした製造販売後の調査が実施される予定であることを踏まえ、使用実態下でCTL019投与後にCRSを発現した患者のうち本剤を投与した患者について、CRSの改善率等を含めた本剤の情報を収集し、得られた情報を適宜医療現場に情報提供することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.2項における検討より、腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRS患者に対して、本剤投与による新たな懸念は特段示唆されていないと考えるが、腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴う日本人CRS患者への投与経験は限られており、当該患者に対する本剤投与時の有効性及び安全性情報の更なる情報収集は重要と考えることから、CTL019の製造販売後の調査として実施される投与全例を対象とした調査において、CRS発現時に本剤を投与された全例から、本剤投与時のCRSの改善率等の情報を収集し、得られた情報を適宜医療現場に情報提供することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-4）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、本品目の腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに対する有効性は示され、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考える。本剤は腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、腫瘍特異的T細胞輸注療法及び本剤に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の適正使用が遵守される必要がある。また、日本人の評価例

数は極めて限られていることから、製造販売後には CTL019 投与患者全例を対象とした製造販売後の調査等における本剤投与例を対象として、使用実態下における腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に対する本剤の安全性及び有効性を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

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。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 6 日

申請品目

[販 売 名] アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg
[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 30 年 5 月 28 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、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後調査の実施を申請者に指示した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none">・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	<ul style="list-style-type: none">・肝機能異常・悪性腫瘍・脱髄関連疾患・Immunogenicity（免疫原性）・心障害・心不全・胸膜炎	<ul style="list-style-type: none">・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">・アクテムラ皮下注製剤の使用実態下における関節リウマチ患者に対する有効性・アクテムラ皮下注製剤の使用実態下における高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対する有効性・アクテムラ点滴静注用製剤の使用実態下における CRS 患者に対する有効性		

（下線部：今回追加）

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者を対象とした使用成績調査（長期） ・市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・CRS 患者を対象とした製造販売後データベース調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・患者への情報提供（関節リウマチ、高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎） ・自己投与に関する情報提供（皮下注製剤）

（下線部：今回追加）

申請者は、CTL019 投与全例を対象とした製造販売後データベース調査が実施されることから、当該調査において、CRS を発現し本剤が投与された患者を対象とし、CRS が回復した患者の割合及び CRS が回復するまでの期間について、検討する旨を説明した。

機構は、現時点でこれらの対応を了承し、使用実態下において収集された腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴い発現した CRS に対する本剤投与時の情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるが、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、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。

○~~キメラ抗原受容体遺伝子導入~~腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

（申請時より下線部追記、取消線部削除）

[用法及び用量]

○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

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/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、キャッスルマン病

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/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。

○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）として、~~体重 30 kg 以上は~~ 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

（申請時より取消線部削除）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AYA	Adolescent and Young Adult	思春期・若年成人
B-ALL	Acute B cell lymphoblastic leukemia	B細胞性急性リンパ芽球性白血病
CAR	Chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CAR-T	Chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体発現 T細胞
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR ^{a)}	Complete response	完全奏効
CR ^{b)}	Complete remission	完全寛解
CRS	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTL019	Tisagenlecleucel	－
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IFN- γ	Interferon gamma	インターフェロンガンマ
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
NCCN	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
TCR-T	T-cell receptor gene-engineered T cells	T細胞受容体遺伝子治療
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果	－	効能又は効果
ブリナツモマブ	－	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
本剤	－	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
本薬	－	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量	－	用法及び用量

以上