アクテムラ点滴静注用80 mg，同200 mg，同400 mg
（トシリズマブ（遺伝子組換え））

［サイトカイン放出症候群］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
CAR-T	chimeric antigen receptor-T cell	キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞
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レセプター

目次

頁

2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 5
2.4.6　参考文献一覧 5

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

トシリズマブ（遺伝子組換え）（以下，トシリズマブ）は，ヒトインターロイキン6レセプター（IL-6R）に対する，免疫グロブリン G1サブクラスの遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。トシリズマブは可溶性及び膜結合性の IL-6R に高い親和性で結合し，インターロイキン6（IL-6）と IL-6R の結合を阻害することで，IL-6による細胞内シグナル伝達を遮断し，IL-6の生物学的作用を阻害する[1),2)]。

IL-6は，種々の細胞の分化や増殖の誘導，免疫反応や炎症反応の調節等，多種多様の生理活性を有する[3)]。一方で，過剰あるいは持続的に産生された IL-6は，種々の慢性炎症性疾患や自己免疫疾患の病態形成に関与しており，これらの疾患に対するトシリズマブの治療有効性を示すための臨床試験が実施されている[4)]。本邦においてトシリズマブは，表 2.4.1-1に示す効能・効果及び用法・用量にて承認を取得している。

表 2.4.1-1　本邦におけるトシリズマブの既承認効能・効果及び用法・用量

	効能・効果	用法・用量	承認取得時期
点滴静注用製剤	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。	1回8 mg/kg を2週間隔で点滴静注 症状により1週間まで投与間隔を短縮可能	2005年4月
	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），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	1回8 mg/kg を4週間隔で点滴静注	2008年4月
	既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎	1回8 mg/kg を2週間隔で点滴静注 症状により1週間まで投与間隔を短縮可能	2008年4月
皮下注製剤	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）	1回162 mg を2週間隔で皮下注射	2013年3月
		効果不十分な場合には，1週間まで投与間隔を短縮可能	2017年6月
	既存治療で効果不十分な高安動脈炎，巨細胞性動脈炎	1回162 mg を1週間隔で皮下注射	2017年8月

今回，トシリズマブの点滴静注用製剤について，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を効能・効果として，1回8 mg/kg（体重が30 kg 以上の場合）又は12 mg/kg（体重が30 kg 未満の場合）を点滴静注する用法・用量を追加するため，製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）を行った。

非臨床におけるトシリズマブの薬効薬理，薬物動態，安全性については，主にカニクイザルを用いて実施した試験成績により明らかにされており，前回までの承認申請時に資料を提出済みである。

(1) 薬効薬理試験

トシリズマブによる IL-6の生物活性阻害作用は，既に提出した承認申請資料において示されている（1.13.1-5 初回承認時資料概要ホ項，並びに1.13.1-5 IV-RA/JIA 承認時資料概要2.4及び2.6.2～3）。

キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞（CAR-T）輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群を示す非臨床モデルとして，マウス及びヒト抗原のいずれにも結合するヒト CAR-T を免疫不全マウスに移入したモデルを用いた試験が報告されている[5]。しかし本モデルでは，マウス腹腔内にヒト CAR-T を移入した場合に，ヒト IL-2及び INF-γ の上昇が認められたものの，ヒト IL-6 の上昇は認められておらず，トシリズマブの薬効を評価する上で妥当ではない。また，腫瘍を標的とした抗体療法に伴うサイトカイン放出について，非臨床モデルからの臨床予測は限定的であることが示されており，その要因として，免疫応答系の構成に種差があるためと考えられている[6),7)]。

以上のことから，CAR-T 輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群に対する開発の途上において，トシリズマブの薬効を評価するうえで妥当な非臨床モデルは無いと考えられたことから，新たな薬効薬理試験は実施していない。

(2) 薬物動態試験

トシリズマブの薬物動態は，点滴静注用製剤の初回承認時に提出したカニクイザル静脈内投与薬物動態試験及び毒性試験において評価済みである（1.13.1-5 初回承認時資料概要ニ項及びヘ項）。これらにおいて，単回（50 mg/kg）及び反復（50 mg/kg/日，28及び31日間）での静脈内投与後のトシリズマブ血漿中濃度を評価しており，本申請の用法・用量の1回8 mg/kg（体重が30 kg 以上の場合）又は12 mg/kg（体重が30 kg 未満の場合）についても評価済みであると考えられる。このため，本申請に際し新たな薬物動態試験は実施していない。

(3) その他の非臨床試験

副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬力学的薬物相互作用試験及び毒性試験について，本申請に際し新たな試験は実施していない。

2.4.2　薬理試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

該当なし。

2.4.4　毒性試験

該当なし。

2.4.5　総括及び結論

該当なし。

2.4.6　参考文献一覧

1） Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. Cancer Res 1993;53:851-6.

2） Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. Int Immunopharmacol 2005;5:1731-40.

3) Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto, T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). FASEB J 1990;4:2860-7.
4) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6:a016295.
5) van der Stegen SJ, Davies DM, Wilkie S, Foster J, Sosabowski JK, Burnet J, et al. Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity? J Immunol 2013;191:4589-98.
6) Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. Expert Rev Clin Immunol 2009;5(5):499-521.
7) Bugelski PJ, Martin PL. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins: cell surface targets. Br J Pharmacol 2012;166:823-46.