

審査報告書

令和4年1月7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] 令和3年12月13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] 「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」（令和2年4月13日付け事務連絡）及び「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて」（令和2年5月12日付け薬生薬審発 0512 第4号及び薬生機審発 0512 第1号）に基づき、申請資料等について事前の相談を受け付け、優先的に審査を行った。
- [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、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する副腎皮質ステロイド薬併用下における本品目の有効性は示され、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。

[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、成人スチル病

○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。

○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

○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

（下線部追加）

[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）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、成人スチル病及びキャッスルマン病

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。

○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）として 1 回 8 mg/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）として 8 mg/kg を 1 回追加投与できる。

（下線部追加）

[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)

令和3年12月14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] 令和3年12月13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、成人スチル病
- 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。
- 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
- SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

(下線部追記)

[申請時の用法・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）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、成人スチル病及びキャッスルマン病
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。
- 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）として1回8 mg/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）として8 mg/kgを更に1回追加投与できる。

(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	4
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	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	6
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	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[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）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り、本邦において本剤は、2005 年 4 月にキャ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、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、成人スチル病に関する効能・効果が追加承認されている。

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、本邦においては 2020 年 1 月 15 日に SARS-CoV-2 に感染した 1 例目の患者が確認され、2020 年 2 月 1 日、新型コロナウイルス感染症¹⁾が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく指定感染症²⁾及び検疫法に基づく検疫感染症³⁾に指定された。2021 年 12 月 13 日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は 1,728,689 例、死亡は 18,373 例と報告されている⁴⁾。SARS-CoV-2 による感染症では、発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害等の症状が認められ、約 20%は肺炎症状が増悪し、一部の患者では IL-6 を含む複数のサイトカインの発現亢進を特徴とする高熱の炎症状態により呼吸不全を起こすこと、IL-6 の上昇が SARS-CoV-2 による感染症患者における死亡の予後因子の一つであったことが報告されている（JAMA 2020; 324: 782-93、Intensive care Med 2020; 46: 846-8、Lancet 2020; 395: 1054-62）。また、MERS-CoV 及び SARS-CoV に感染した患者の主要な死因はサイトカイン放出症候群（CRS）であるとの報告がある（Science 2020; 368: 473-4）。

本剤は、IL-6 受容体を介したシグナル伝達を阻害する薬剤であり、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及び安全性が確認されていたこと等から、SARS-CoV-2 による肺炎に対する治療効果を期待して、国内外において複数の臨床試験が実施され、得られた試験成績等に基づき、SARS-CoV-2 による肺炎に対する本剤の臨床的有用性が確認されたとして、今般、SARS-CoV-2 による肺炎に係る効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において、EU では F. Hoffmann-La Roche Ltd により、海外医師主導臨床試験である RECOVERY 試験（本剤検討コホート）を主要な試験成績として、2021 年 7 月 27 日に本剤の SARS-CoV-2 による肺炎に係る効能・効果を追加する申請が行われ、2021 年 12 月 7 日に承認されており、2021 年 12 月 13 日時点において 3 の国又は地域で承認されている。米国では、2021 年 12 月 13 日時点において、SARS-CoV-2 による肺炎に係る効能・効果で承認されていないが、2021 年 6 月 24 日に、Emergency Use Authorization を得ている。

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。

¹⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス（令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。）であるものに限る。

²⁾ 既に知られている感染性の疾病（一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。）であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの（感染症法第 6 条）

³⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの（検疫法第 2 条第 3 号）

⁴⁾ 厚生労働省： <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> （最終確認日：2021 年 12 月 13 日）

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、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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。

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

血清中本薬濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：0.1 µg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした国内臨床試験（J-COVACTA 試験〔CTD 5.3.5.2-1〕）の成績が提出され、参考資料として、外国人 SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MARIPOSA 試験〔参考 CTD 5.3.4.2-1〕）及び海外第Ⅲ相試験（COVACTA 試験〔参考 CTD 5.3.5.1-2〕）の成績等が提出された。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 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2-1：J-COVACTA 試験〔2020年5月～2020年12月〕）

18歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者 48 例に、本剤 8 mg/kg（最大 800 mg）を静脈内投与したとき（1 回投与症例）、又は臨床兆候若しくは症状が悪化若しくは改善しない場合に初回投与から 8～24 時間後に本剤 8 mg/kg（最大 800 mg）を 1 回追加投与したとき（2 回投与症例）の血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、それぞれ表 1 のとおりであった。

表 1 薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} µg/mL	AUC _{inf} µg・h/mL	t _{1/2} h	CL L/h	MRT h	Vd L
1 回投与症例	41	160±27.1	21,200±5,230 ^{a)}	140±59.6 ^{a)}	0.0285±0.00833 ^{a)}	195±64.8 ^{a)}	5.34±1.60 ^{a)}
2 回投与症例	7	254±54.3	47,300±18,600 ^{b)}	177±101 ^{b)}	—	264±124 ^{b)}	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 37 例

b) 6 例

また、本剤が投与された全集団における投与後の血清中 CRP 及び IL-6 濃度の推移は図 1 のとおりであり、CRP 濃度の平均値は本剤投与後に低下した。IL-6 濃度の平均値は本剤投与後に増加した後に低下が認められたが、一部の症例では 7～14 日目に上昇が認められた。これらの症例に関しては、併用薬、臨床症状等の推移から、併用していた副腎皮質ステロイド薬が中止されたことが影響した可能性がある、申請者は説明している。

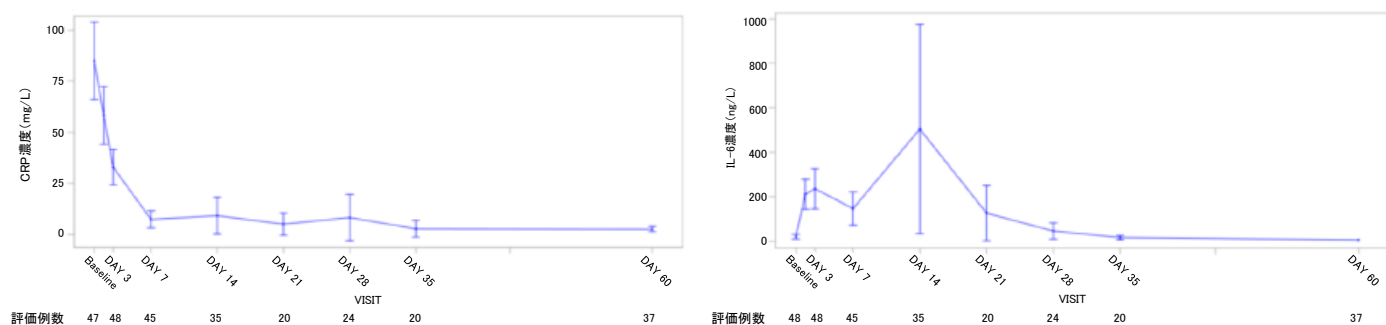


図1 本剤投与後の血清中CRP及びIL-6濃度の推移（平均値±標準偏差）
左図：CRP濃度、右図：IL-6濃度

6.2.2 海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-2：COVACTA試験〔2020年4月～2020年7月〕）

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤8 mg/kg（最大800 mg）を静脈内投与（臨床兆候又は症状が悪化又は改善しない場合に初回投与から8～24時間後に本剤8 mg/kg（最大800 mg）を1回追加投与）したときの本剤群及びプラセボ群における血清中CRP濃度推移は図2のとおりであった（血清中本薬濃度の推移については表2参照）。

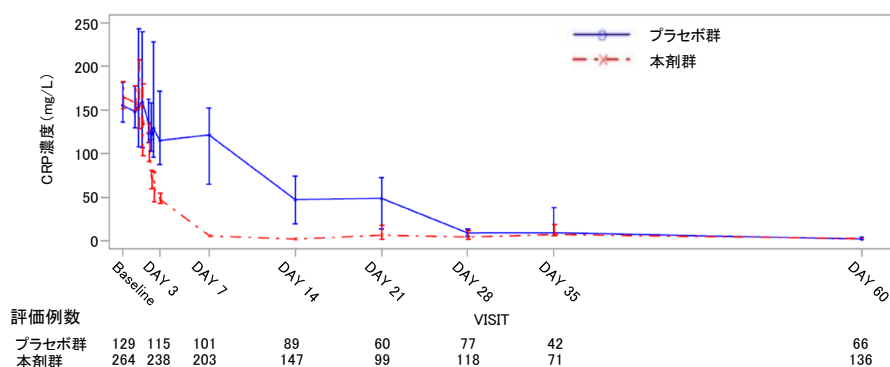


図2 試験薬投与後の血清中CRP濃度の推移（平均値±標準偏差）

6.2.3 PKの国内外差について

申請者は、国内臨床試験（J-COVACTA試験）及び海外臨床試験（MARIPOSA試験⁵⁾及びCOVACTA試験）において、本剤を申請用法・用量で投与した際の血清中本薬濃度の推移は表2のとおりであり、得られた結果からSARS-CoV-2による肺炎患者における本剤のPKに明らかな民族差はないと考える旨、説明している。

⁵⁾ SARS-CoV-2による肺炎患者を対象に本剤4又は8 mg/kgを投与し、症状が改善しない場合には、初回投与8～24時間後に同一用量の本剤を1回追加投与することとされた。

表 2 血清中本薬濃度の推移

		15 分後	24 時間後	36 時間後	2 日後	6 日後	13 日後	20 日後	27 日後	34 日後
J-COVACTA 試験 (国内臨床試験)	1 回投与 症例	41	41	36	41	38	28	16	32	2
		160±27.1	112±23.2	102±20.0	86.8±19.0	46.2±12.7	19.6±6.35	8.28±5.27	4.83±3.73	0.747±0.769
	2 回投与 症例	7	6	5	7	7	7	4	5	1
		160±35.0	182±87.3	203±58.3	191±45.9	91.1±17.0	43.0±21.8	27.8±19.4	20.0±15.1	7.12
MARIPOSA 試験 (海外臨床試験)	1 回投与 症例	35	32	—	—	25	19	12	11	4
		161±50.2	112±27.7	—	—	47.2±15.8	25.0±28.1	7.71±7.40	3.51±4.57	3.89±3.73
	2 回投与 症例	8	8	—	—	6	4	4	2	0
		153±75.9	174±63.1	—	—	65.6±36.1	26.8±16.7	9.15±8.14	2.60±1.90	N.C.
COVACTA 試験 (海外臨床試験)	1 回投与 症例	201	203	142	102	157	114	71	63	16
		157±47.7	119±34.8	101±29.3	84.2±27.0	43.1±17.4	14.2±11.5	6.59±7.80	3.52±4.01	0.884±1.11
	2 回投与 症例	86	35	34	20	38	30	22	24	9
		222±100	242±84.6	250±68.8	223±65.3	105±36.2	43.4±32.0	17.2±15.1	13.3±11.3	6.11±8.29

上段：評価例数（測定値が定量下限未満の場合は含まない）、下段：血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）、—：測定計画なし、N.C：not calculated
 平均値±標準偏差（1 例の場合は個別値）

6.R 機構における審査の概略

機構は、SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する本剤の有効性及び安全性の根拠に海外臨床試験成績を用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 3 に示す臨床試験成績が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験

評価/ 参考	相	試験名	実施 地域	対象患者	被験者数 ^{a)}	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	III	J-COVACTA	国内	18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者	49 例	標準治療併用下において、本剤 1 回 8 mg/kg（最大 800 mg）を静脈内投与。症状改善が認められない場合は、1 回追加投与可能。	有効性 安全性
参考	—	RECOVERY (本剤検討 コホート)	海外	18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者	4,116 例 ①2,022 例 ②2,094 例	①標準治療併用下において本剤 1 回 8 mg/kg（最大 800 mg）を基本として体重区分ごとに設定された用量を静脈内投与。症状改善が認められない場合は、1 回追加投与可能。 ②標準治療	有効性 安全性
参考	III	COVACTA	海外	18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者	452 例 ①301 例 ②151 例	標準治療併用下において、試験薬を静脈内投与。症状改善が認められない場合は、1 回追加投与可能。 ①本剤 1 回 8 mg/kg（最大 800 mg） ②プラセボ	有効性 安全性
参考	III	EMPACTA	海外	18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者	388 例 ①259 例 ②129 例	標準治療併用下において、試験薬を静脈内投与。症状改善が認められない場合は、1 回追加投与可能。 ①本剤 1 回 8 mg/kg（最大 800 mg） ②プラセボ	有効性 安全性
参考	III	REMDACTA	海外	12 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者 ^{b)}	649 例 ①434 例 ②215 例	レムデシビル併用下において、試験薬を静脈内投与。症状改善が認められない場合は、1 回追加投与可能。 ①本剤 1 回 8 mg/kg（最大 800 mg） ②プラセボ	有効性 安全性

a) J-COVACTA 試験は登録例数、その他の臨床試験は無作為化例数

b) 組み入れられた患者は 18 歳以上の患者のみ

7.1 国内臨床試験

7.1.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2-1：J-COVACTA 試験〔2020 年 5 月～2020 年 12 月〕）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者（目標登録例数 10 例以上）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 4 のとおりであった。

表 4 主な選択・除外基準

選択基準	1. 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 2. SpO ₂ が 93% 以下又は PaO ₂ /FiO ₂ が 300 mmHg 未満
除外基準	1. AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍超 2. 好中球数 1,000/μL 未満 3. 血小板数 50,000/μL 未満 4. 妊婦又は授乳婦 5. 3 カ月以内に経口免疫抑制薬又は免疫調整薬（本剤を含む）を投与された患者

用法・用量は、標準治療併用下⁶⁾において本剤 8 mg/kg（最大 800 mg）を 1 時間かけて静脈内投与することとされ、臨床症状が悪化又は改善しない場合⁷⁾は、初回投与から 8～24 時間後に 1 回追加投与可能とされた。

登録された 49 例のうち、本剤が投与された 48 例全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。本剤を 1 回投与された患者は 41/48 例（85.4%）、2 回投与された患者は 7/48 例（14.6%）であった。

中止例⁸⁾は 14.6%（7/48 例）に認められ、中止理由は死亡 6 例、被験者の申し出 1 例であった。

有効性の主要評価項目である 7 段階順序尺度（表 5 参照）を用いて評価した投与 28 日後における臨床状態の結果は表 6 のとおりであった。2 段階以上の改善（該当例数〔割合〔95%CI〕〕、以下同じ）は 36/48 例（75.0%〔60.40, 86.36〕）、1 段階以上の改善は 39/48 例（81.3%〔67.37, 91.05〕）、1 段階以上の悪化は 6/48 例（12.5%〔4.73, 25.25〕）であった。

表 5 7 段階順序尺度

カテゴリ	尺度
1	退院又は退院待機状態（体温及び呼吸数が正常、かつ周囲空気吸気時の SpO ₂ が安定した状態又は酸素投与量が 2 L 以下の状態）
2	ICU 以外の病棟に入院中（又は待機状態）で、酸素投与が不要
3	ICU 以外の病棟に入院中（又は待機状態）で、酸素投与が必要
4	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（昇圧薬、腎代替療法等）が必要
7	死亡

表 6 有効性の結果（有効性解析対象集団）

7 段階順序尺度の カテゴリ	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 (%)

⁶⁾ 以下の薬剤の併用は禁止された：その他の臨床試験の試験薬（SARS-CoV-2 による感染症に対する抗ウイルス薬を除く）、腫瘍壊死因子拮抗薬、抗 IL-6 抗体又は抗 IL-6R 抗体（本剤を除く）、JAK 阻害薬、アルキル化剤、サリドマイド、ガンマグロブリン静注、抗胸腺細胞グロブリン、アザチオプリン。

⁷⁾ 持続性の発熱（38.1℃以上）又は臨床状態の 7 段階順序尺度での少なくとも 1 カテゴリの悪化を認めた場合と定義された。

⁸⁾ 試験薬投与 60 日目までの観察を完了しなかった患者。

安全性⁹⁾について、有害事象は 83.3% (40/48 例) に認められ、10.0%以上に認められた事象は便秘 18.8% (9/48 例)、ALT 増加、フィブリン D ダイマー増加及び高尿酸血症各 16.7% (8/48 例)、AST 増加 14.6% (7/48 例)、肝障害 10.4% (5/48 例) であった。

死亡に至った有害事象は 12.5% (6/48 例〔COVID-19 肺炎 3 例、COVID-19、呼吸不全及び肺梗塞各 1 例〕) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 12.5% (6/48 例〔COVID-19 肺炎 3 例、COVID-19 肺炎、細菌性肺炎、呼吸不全及び肺梗塞各 1 例 (重複あり)〕) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象 (死亡例を除く) は認められなかった。

副作用は、31.3% (15/48 例) に認められた。

7.2 海外臨床試験

7.2.1 海外医師主導臨床試験 (参考 CTD 5.3.5.1-1 : RECOVERY 試験 (本剤検討コホート) [2020 年 4 月～実施中 (2021 年 3 月 29 日データカットオフ)]) (Lancet 2021; 397: 1637-45)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象に本剤の有効性等を確認するため、標準治療を対象とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、英国の 131 施設において実施され、本剤の評価を行う本剤検討コホートにおける目標例数は 4,000 例¹⁰⁾ (本剤群 : 標準治療群 = 1 : 1) とされた。

用法・用量は、本剤群では、本剤の既承認用量 (1 回 8 mg/kg) を基本に、標準治療併用下で体重区分ごとに設定された用量 (体重 40 kg 以下 : 8 mg/kg、体重 40 kg 超 65 kg 以下 : 400 mg、体重 65 kg 超 90 kg 以下 : 600 mg、体重 90 kg 超 : 800 mg) を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされ、患者の状態の改善が認められない場合には、12～24 時間後に 1 回追加投与可能とされた。標準治療群では、実施中の標準治療 (1 回目の無作為化において割付けられた治療を含む) を継続することとされた。

2020 年 4 月 23 日から 2021 年 1 月 24 日までに RECOVERY 試験に組み入れられ¹¹⁾、本剤検討コホートの組入れ基準¹²⁾を満たすと判断された 4,116 例が無作為化された。無作為化された全例 (本剤群 2,022 例、標準治療群 2,094 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性検討対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた無作為化 28 日目までの全死亡の結果は表 7 及び図 3 のとおりであった。

⁹⁾ 試験薬投与 60 日目まで追跡された。

¹⁰⁾ 主要評価項目とされた無作為化 28 日目までの全死亡について、標準治療群の全死亡割合が 25%以上、本剤群の全死亡割合は標準治療群から 1/5 低下と仮定し、有意水準両側 1%の下、検出力を少なくとも 90%確保するための例数として 2 群で 4,000 例とされた。

¹¹⁾ 臨床的に SARS-CoV-2 による感染症が疑われるか検査で感染が確認され、試験に参加した場合に大きなリスクとなる可能性のある病歴がないと担当医により判断された入院患者が対象とされた。

¹²⁾ 室内気 SpO₂ < 92%又は酸素投与中かつ CRP ≥ 75 mg/L で、本剤の投与に問題がないと担当医により判断された患者が対象とされた。

表 7 無作為化 28 日目までの全死亡 (ITT 集団)

	本剤群 (2,022 例)	標準治療群 (2,094 例)
全死亡数 (%)	621 例 (31%)	729 例 (35%)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.85 [0.76, 0.94]	
p 値 ^{b)}	0.0028	

a) Peto の方法

b) log-rank 検定

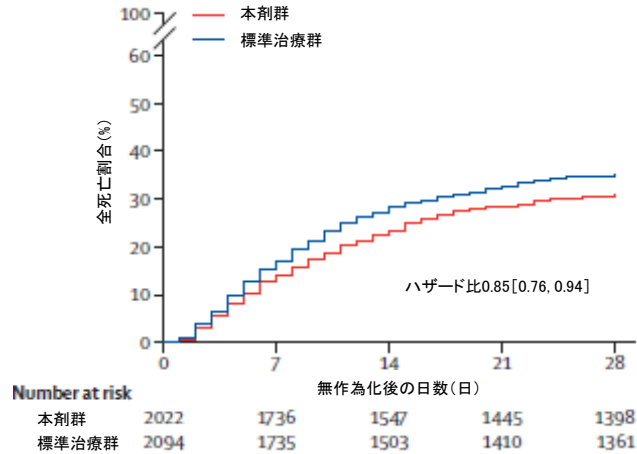


図 3 無作為化 28 日目までの全死亡の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

安全性について、本剤に関連すると考えられる重篤な副作用として、外耳炎、黄色ブドウ菌血症及び肺膿瘍各 1 件が報告された。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : COVACTA 試験 [2020 年 4 月～2020 年 7 月])

18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者 [目標例数: 450 例¹³⁾ (本剤群: プラセボ群=2:1)] を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン及び英国の 9 カ国、62 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 8 のとおりであった。

表 8 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 - 室内気で SpO₂ が 93% 以下又は PaO₂/FiO₂ が 300 mmHg 未満
除外基準	- AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍超 - 好中球数 1,000/μL 未満 - 血小板数 50,000/μL 未満 - 妊婦又は授乳婦 3 カ月以内に経口免疫抑制薬又は免疫調整薬 (本剤を含む) を投与された患者 - 活動性の細菌、真菌又は SARS-CoV-2 以外のウイルス感染が疑われる患者 24 時間以内の死亡が不可避と考えられる患者

用法・用量は、標準治療併用下¹⁴⁾において、本剤 8 mg/kg (最大 800 mg) 又はプラセボを 1 時間かけて静脈内投与することとされ、臨床症状が悪化又は改善しない場合⁷⁾は、初回投与から 8～24 時間後に 1 回追加投与可能とされた。

¹³⁾ 主要評価項目である試験薬投与開始 28 日目における 7 段階順序尺度について、プラセボ群に対する本剤群の比例オッズ比を 2 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力を約 90% 確保するために必要な被験者数として 2 群 450 例とされた。また、無作為化時に人工呼吸器管理がなされていた患者の割合は、対象集団全体の 50% を超えないこととされた。

¹⁴⁾ 以下の薬剤の併用は禁止された: その他の臨床試験の試験薬 (SARS-CoV-2 による感染症に対する抗ウイルス薬を除く)、生物製剤 (腫瘍壊死因子拮抗薬、抗 IL-6 抗体又は IL-6R 抗体 (本剤を除く) など)、JAK 阻害薬、アルキル化剤、サリドマイド、ガンマグロブリン静注、抗胸腺細胞グロブリン、アザチオプリン。

地域（北米又は欧州）及び侵襲的人工呼吸器管理実施の有無を層別因子として無作為化された 452 例（本剤群 301 例、プラセボ群 151 例）のうち、試験薬が投与された 438 例（本剤群 294 例、プラセボ群 144 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。mITT 集団のうち、プラセボ群に割り付けられた 1 例に本剤が投与され、安全性解析では本剤群として取り扱われたことから、安全性解析対象集団は本剤群 295 例、プラセボ群 143 例であった。本剤群及びプラセボ群において試験薬（本剤又はプラセボ）を 1 回投与された患者はそれぞれ 230/295 例（78.0%）及び 100/143 例（69.9%）、2 回投与された患者はそれぞれ 65/295 例（22.0%）及び 43/143 例（30.1%）であった。

中止例⁸⁾は本剤群 35.4%（104/294 例）、プラセボ群 33.3%（48/144 例）に認められ、主な理由は死亡（本剤群 24.1%〔71/294 例〕、プラセボ群 25.0%〔36/144 例〕）、追跡不能（本剤群 7.8%〔23/294 例〕、プラセボ群 3.5%〔5/144 例〕）、被験者の申し出（本剤群 3.4%〔10/294 例〕、プラセボ群 2.7%〔4/144 例〕）等であった。

有効性について、主要評価項目である試験薬投与開始 28 日目における 7 段階順序尺度（表 5 参照）を用いて評価した臨床状態の結果は表 9 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.36$ 、有意水準両側 5%、地域（北米又は欧州）及び侵襲的人工呼吸器管理実施の有無を層別因子とした Van Elteren 検定）。

表 9 7 段階順序尺度で評価した臨床状態（mITT 集団）

7 段階順序尺度 のカテゴリ	ベースライン（1 日目）		28 日目	
	本剤群 294 例	プラセボ群 144 例	本剤群 294 例	プラセボ群 144 例
1	0	0	166 (56.5)	71 (49.3)
2	9 (3.1)	6 (4.2)	6 (2.0)	8 (5.6)
3	78 (26.5)	44 (30.6)	14 (4.8)	4 (2.8)
4	94 (32.0)	39 (27.1)	6 (2.0)	10 (6.9)
5	45 (15.3)	15 (10.4)	26 (8.8)	14 (9.7)
6	68 (23.1)	39 (27.1)	18 (6.1)	9 (6.3)
7	0	1 (0.7) ^{a)}	58 (19.7)	28 (19.4)

例数 (%)

a) 試験薬投与当日に死亡

安全性⁹⁾について、有害事象は本剤群 81.4%（240/295 例）、プラセボ群 82.5%（118/143 例）に認められ、いずれかの群で 3.0%以上に認められた事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 295 例	プラセボ群 143 例	事象名	本剤群 295 例	プラセボ群 143 例
COVID-19 肺炎	36 (12.2)	20 (14.0)	低血圧	11 (3.7)	8 (5.6)
尿路感染	24 (8.1)	5 (3.5)	血小板減少症	11 (3.7)	2 (1.4)
急性腎障害	21 (7.1)	7 (4.9)	肺塞栓症	10 (3.4)	5 (3.5)
高血圧	21 (7.1)	3 (2.1)	深部静脈血栓症	10 (3.4)	3 (2.1)
便秘	18 (6.1)	8 (5.6)	ALT 増加	10 (3.4)	2 (1.4)
下痢	18 (6.1)	3 (2.1)	不安	9 (3.1)	4 (2.8)
肺炎	17 (5.8)	12 (8.4)	敗血症性ショック	8 (2.7)	8 (5.6)
貧血	17 (5.8)	10 (7.0)	低カリウム血症	7 (2.4)	6 (4.2)
譫妄	14 (4.7)	3 (2.1)	徐脈	7 (2.4)	5 (3.5)
COVID-19	14 (4.7)	2 (1.4)	呼吸不全	6 (2.0)	6 (4.2)
心房細動	12 (4.1)	6 (4.2)	菌血症	5 (1.7)	6 (4.2)
不眠症	12 (4.1)	5 (3.5)	心停止	5 (1.7)	5 (3.5)

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本剤群 24.4%（72/295 例）〔COVID-19 肺炎 36 例、COVID-19 13 例、多臓器機能不全症候群 5 例、呼吸不全 3 例、敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、心停止及び後腹膜出血各 2 例、急性呼吸不全、肺塞栓症、出血性ショック、出血、凝血異常、卒中の出血性変化及び急性腎障

害各 1 例〕）、プラセボ群 25.2%（36/143 例〔COVID-19 肺炎 20 例、呼吸不全 3 例、COVID-19、急性呼吸窮迫症候群及び急性呼吸不全各 2 例、敗血症性ショック、細菌性肺炎、肺塞栓症、誤嚥、肺硬化、心停止及び出血性ショック各 1 例〕）に認められ、本剤群 3 例（多臓器機能不全症候群、後腹膜出血及び敗血症性ショック各 1 例）については試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、本剤群 39.3%（116/295 例）、プラセボ群 44.8%（64/143 例）に認められ、いずれかの群で 1.0%以上に認められた事象は表 11 のとおりであった。本剤群 18 例（好中球減少症 4 例、敗血症性ショック及び細菌性肺炎各 3 例、菌血症及び肺炎各 2 例、大腸菌性肺炎、シトロバクター検査陽性、細菌性敗血症、サイトメガロウイルス肝炎、エンテロバクター性肺炎、下部消化管出血、尿路感染、多臓器機能不全症候群、敗血症、後腹膜出血及び膵炎各 1 例（重複あり））、プラセボ群 13 例（敗血症性ショック及び肺炎各 3 例、カンジダ感染、血小板減少症、ステノトロフォモナス感染、汎血球減少症、細菌性肺炎、菌血症、敗血症、胆嚢炎、呼吸不全、尿路性敗血症及びシュードモナス性敗血症各 1 例（重複あり））については試験薬との因果関係は否定されなかった。

表 11 いずれかの群で 1.0%以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 295 例	プラセボ群 143 例	事象名	本剤群 295 例	プラセボ群 143 例
COVID-19 肺炎	36 (12.2)	20 (14.0)	急性呼吸窮迫症候群	4 (1.4)	2 (1.4)
COVID-19	14 (4.7)	2 (1.4)	好中球減少症	4 (1.4)	0
急性腎障害	10 (3.4)	4 (2.8)	心房細動	3 (1.0)	0
敗血症性ショック	7 (2.4)	7 (4.9)	敗血症	3 (1.0)	4 (2.8)
肺炎	7 (2.4)	4 (2.8)	菌血症	3 (1.0)	3 (2.1)
細菌性肺炎	6 (2.0)	2 (1.4)	細菌性敗血症	3 (1.0)	0
呼吸不全	5 (1.7)	6 (4.2)	急性呼吸不全	2 (0.7)	2 (1.4)
肺塞栓症	5 (1.7)	2 (1.4)	無脈性電気活動	2 (0.7)	2 (1.4)
多臓器機能不全症候群	5 (1.7)	1 (0.7)	腎不全	2 (0.7)	2 (1.4)
心停止	4 (1.4)	5 (3.5)	低酸素症	0	3 (2.1)
気胸	4 (1.4)	3 (2.1)	咽頭出血	0	2 (1.4)

例数 (%)

試験中止に至った有害事象（死亡例を除く）は、いずれの群においても認められなかった。

副作用は、本剤群 18.3%（54/295 例）、プラセボ群 18.2%（26/143 例）に認められた。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-3 : EMPACTA 試験〔2020 年 5 月～2020 年 9 月〕）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者〔目標例数：379 例¹⁵⁾（本剤群：プラセボ群＝2：1）〕を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、メキシコ、ケニア、南アフリカ、ペルー及びブラジルの 6 カ国、42 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 12 のとおりであった。

¹⁵⁾ 投与 28 日目までの人工呼吸器使用又は死亡に至る患者について、本剤群は 25%、プラセボ群は 40%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力を約 80%確保するために必要な被験者数として、10%の脱落も考慮して 2 群 379 例とされた。

表 12 主な選択・除外基準

選択基準	1. 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 2. 室内気で SpO ₂ が 94%未満
除外基準	1. 持続陽圧呼吸（CPAP）、二相性陽圧換気（BIPAP）又は侵襲的人工呼吸器管理を要する患者 2. AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超 3. 好中球数 1,000/ μ L 未満 4. 血小板数 50,000/ μ L 未満 5. 妊婦又は授乳婦 6. 3 カ月以内に経口免疫抑制薬又は免疫調整薬（本剤を含む）を投与された患者 7. 腸管穿孔歴のある患者 8. 活動性の細菌、真菌又は SARS-CoV-2 以外のウイルス感染が疑われる患者 9. 24 時間以内の死亡が不可避と考えられる患者

用法・用量は、標準治療併用下¹⁴⁾において、本剤 8 mg/kg（最大 800 mg）又はプラセボを 1 時間かけて静脈内投与することとされ、臨床兆候又は症状が悪化又は改善しない場合⁷⁾は、初回投与から 8～24 時間後に 1 回追加投与可能とされた。

国及び年齢（60 歳以下又は 60 歳超）を層別因子として無作為化された 388 例（本剤群 259 例、プラセボ群 129 例）のうち、試験薬が投与された 377 例（本剤群 249 例、プラセボ群 128 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。mITT 集団のうち、プラセボ群に割り付けられた 1 例に本剤が投与され、安全性解析では本剤群として取り扱われたことから、安全性解析対象集団は本剤群 250 例、プラセボ群 127 例であった。本剤群及びプラセボ群において試験薬（本剤又はプラセボ）を 1 回投与された患者はそれぞれ 182/250 例（72.8%）及び 92/127 例（72.4%）、2 回投与された患者はそれぞれ 68/250 例（27.2%）及び 35/127 例（27.6%）であった。

中止例は本剤群 9.6%（24/249 例）、プラセボ群 10.2%（13/128 例）に認められ、理由は死亡（本剤群 9.6%〔24/249 例〕、プラセボ群 8.6%〔11/128 例〕）等であった。

有効性について、主要評価項目とされた試験薬投与開始から 28 日目までの人工呼吸器使用又は死亡の結果は表 13 及び図 4 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 13 試験薬投与開始から 28 日目までの人工呼吸器使用又は死亡（mITT 集団）

	本剤群 249 例	プラセボ群 128 例
人工呼吸器使用又は死亡した患者数 ^{a)} (%)	29 (11.6)	24 (18.8)
死亡数 (%)	9 (3.6)	8 (6.3)
人工呼吸器使用数 (%)	20 (8.0)	16 (12.5)
ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	0.56 [0.33, 0.97]	
p 値 ^{c)}	0.0360	

a) 28 日目までに人工呼吸器使用及び死亡の両方が発現した場合、早期発現イベントが採用された。

b) 年齢（60 歳以下又は 60 歳超）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

c) 有意水準両側 5%、年齢（60 歳以下又は 60 歳超）を層別因子とした層別 log-rank 検定

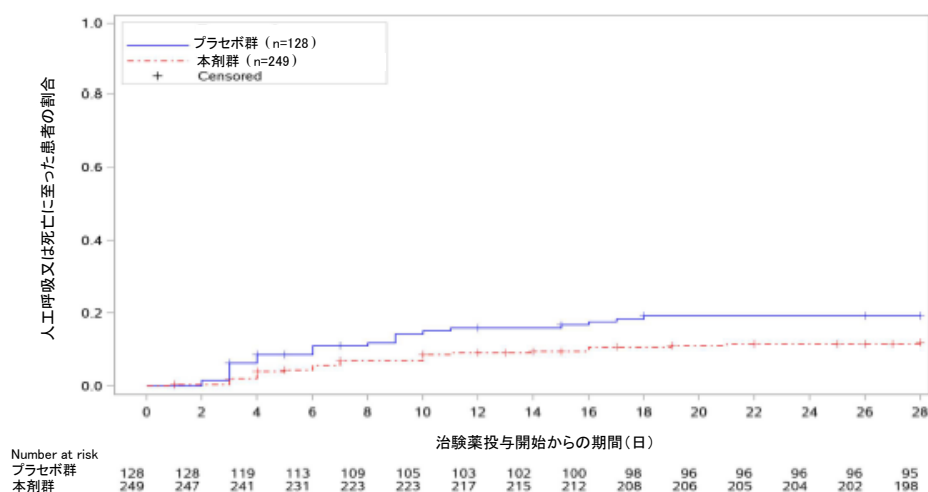


図4 試験薬投与開始から28日目までの人工呼吸器使用又は死亡のKaplan-Meier曲線 (mITT 集団)

安全性⁹⁾について、有害事象は本剤群 50.8% (127/250 例)、プラセボ群 52.8% (67/127 例) に認められ、いずれかの群で 3.0% 以上に認められた事象は、便秘 (本剤群 6.4% [16/250 例]、プラセボ群 3.1% [4/127 例]、以下同順)、不安 (6.0% [15/250 例]、3.1% [4/127 例])、頭痛 (3.2% [8/250 例]、2.4% [3/127 例])、疲労 (1.2% [3/250 例]、3.9% [5/127 例])、急性腎障害 (1.6% [4/250 例]、3.1% [4/127 例])、高血糖 (1.2% [3/250 例]、3.1% [4/127 例])、肺炎 (0.8% [2/250 例]、3.1% [4/127 例]) であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群 11.2% (28/250 例 [急性呼吸窮迫症候群 5 例、急性呼吸不全及び呼吸不全各 4 例、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、心停止及び心肺停止各 2 例、COVID-19、ブドウ球菌性肺炎、急性心筋梗塞、脳幹卒中、脳血管発作、腸管穿孔及び多臓器機能不全症候群各 1 例])、プラセボ群 10.2% (13/127 例 [COVID-19 肺炎 3 例、急性呼吸不全及び呼吸不全各 2 例、急性呼吸窮迫症候群、呼吸窮迫、敗血症性ショック、細菌性肺炎、心房細動及び心筋梗各 1 例]) に認められ、本剤群 1 例 (ブドウ球菌性肺炎) については試験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は本剤群 15.2% (38/250 例)、プラセボ群 19.7% (25/127 例) に認められ、いずれかの群で 1.0% 以上に認められた事象は敗血症性ショック (本剤群 2.0% [5/250 例]、プラセボ群 2.4% [3/127 例]、以下同順)、急性呼吸窮迫症候群 (2.0% [5/250 例]、0.8% [1/127 例])、急性呼吸不全 (1.6% [4/250 例]、2.4% [3/127 例])、呼吸不全 (1.6% [4/250 例]、1.6% [2/127 例])、肺塞栓症 (1.2% [3/250 例]、0.8% [1/127 例])、COVID-19 肺炎 (0.8% [2/250 例]、2.4% [3/127 例])、急性腎障害 (0.4% [1/250 例]、2.4% [3/127 例])、肺炎 (0、2.4% [3/127 例]) 及び細菌性肺炎 (0、1.6% [2/127 例]) であった。本剤群 3 例 (菌血症、感染性胆嚢炎、医療機器関連感染及びブドウ球菌性肺炎各 1 例 (重複あり)) については試験薬との因果関係は否定されなかった。

試験中止に至った有害事象 (死亡例を除く) は、いずれの群においても認められなかった。

副作用は、本剤群 12.8% (32/250 例)、プラセボ群 3.9% (5/127 例) に認められた。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4：REMDACTA 試験〔2020 年 6 月～2021 年 3 月〕）

12 歳以上¹⁶⁾の SARS-CoV-2 による肺炎患者〔目標例数¹⁷⁾：650 例（本剤群：プラセボ群＝2：1）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ブラジル、ロシア及びスペインの 4 カ国、53 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 14 のとおりであった。

表 14 主な選択・除外基準

選択基準	1. 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 2. SpO₂93%超を維持するために 6 L/min 超の酸素投与を要する患者
除外基準	1. AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超 2. 好中球数 1,000/μL 未満 3. 血小板数 50,000/μL 未満 4. 妊婦又は授乳婦 5. 3 カ月以内に免疫抑制薬又は免疫調整薬（本剤を含む）を投与された患者 6. 2 回超のレムデシビルを投与された患者 7. 推定糸球体濾過量が 30 mL/min 未満又は血液透析中の患者 8. 体重 40kg 未満 9. 活動性の細菌、真菌又は SARS-CoV-2 以外のウイルス感染が疑われる患者 10. 24 時間以内の死亡が不可避と考えられる患者

用法・用量は、レムデシビル併用下において、本剤 8 mg/kg（最大 800 mg）又はプラセボを 1 時間かけて静脈内投与することとされ、臨床症状が悪化又は改善しない場合⁷⁾は、初回投与から 8～24 時間後に 1 回追加投与が可能とされた。レムデシビルは、1 日目に 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与することとされ、退院した場合は投与を中止することとされた。

地域（北米、欧州又はその他）及び疾患の重症度（表 5 7 段階順序尺度の 4 及び 5、又は 6）を層別因子として無作為化された 649 例（本剤群 434 例、プラセボ群 215 例）のうち、試験薬が投与された 640 例（本剤群 430 例、プラセボ群 210 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、レムデシビル又は試験薬（本剤又はプラセボ）が投与された 642 例が安全性解析対象集団とされ、本剤群に割り付けられた症例のうち誤ってプラセボが投与された 1 例及び試験薬未投与でレムデシビルが投与された 2 例が安全性解析ではプラセボ群として取り扱われたことから、安全性解析対象集団は本剤群 429 例、プラセボ群 213 例であった。本剤群及びプラセボ群において試験薬（本剤又はプラセボ）を 1 回投与された患者はそれぞれ 344/429 例（80.2%）及び 163/211 例（77.3%）、2 回投与された患者はそれぞれ 85/429 例（19.8%）及び 48/211 例（22.7%）であった。

中止例⁸⁾は本剤群 30.5%（131/430 例）、プラセボ群 33.3%（70/210 例）に認められ、理由は死亡（本剤群 22.3%〔96/430 例〕、プラセボ群 25.7%〔54/210 例〕）、追跡不能（本剤群 5.3%〔23/430 例〕、プラセボ群 5.7%〔12/210 例〕）、被験者からの申し出（本剤群 2.1%〔9/430 例〕、プラセボ群 1.9%〔4/210 例〕）等であった。

有効性について、主要評価項目とされた無作為化から 28 日目までの退院又は退院待機状態までの期間の結果は表 15 及び図 5 のとおりであり、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

¹⁶⁾ REMDACTA 試験に組み入れられた患者は 18 歳以上の患者のみであった。

¹⁷⁾ 主要評価項目とされた無作為化から 28 日目までの退院又は退院待機状態までの期間について、プラセボ群の期間の中央値を 11 日、群間のハザード比として 1.3（本剤群とプラセボ群との中央値の差として約 2.5 日に相当）を仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力を約 80%確保するために必要なイベント数は約 520 イベントと算出され、当該イベント数を得るために 2 群で約 650 例が必要とされた。カテゴリ 6 の患者は最大 25%とされた。

表 15 無作為化から 28 日目までの退院又は退院待機状態までの期間 (mITT 集団)

	本剤群 430 例	プラセボ群 210 例
退院又は退院待機状態となった患者数 (%)	284 (66.0%)	141 (67.1%)
退院又は退院待機状態までの期間の中央値 [95%CI] (日)	14.0 [12.0, 15.0]	14.0 [11.0, 16.0]
ハザード比 ^{a)} [95%CI]	0.965 [0.78, 1.19]	
p 値 ^{b)}	0.7414	

- a) 地域（北米、欧州又はその他）及び疾患の重症度（表 5 7 段階順序尺度のカテゴリ 4 及び 5、又はカテゴリ 6）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
b) 有意水準両側 5%、地域（北米、欧州又はその他）及び疾患の重症度（7 段階順序尺度のカテゴリ 4 及び 5、又はカテゴリ 6）を層別因子とした層別 log-rank 検定

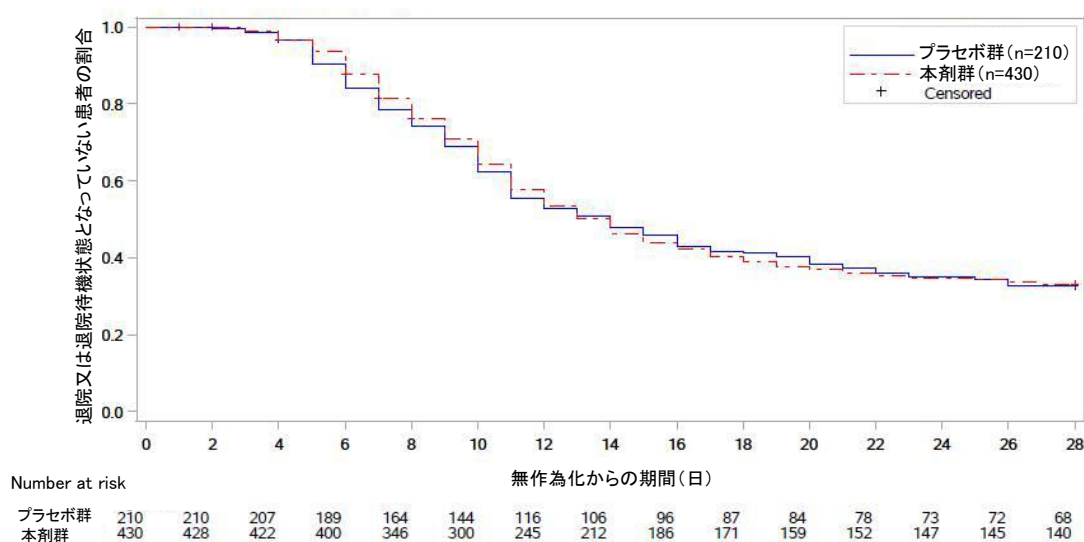


図 5 無作為化から 28 日目までの退院又は退院待機状態までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (mITT 集団)

安全性⁹⁾について、有害事象は本剤群の 77.4% (332/429 例)、プラセボ群の 71.8% (153/213 例) に認められ、いずれかの群で 3.0%以上に認められた事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 429 例	プラセボ群 213 例	事象名	本剤群 429 例	プラセボ群 213 例
便秘	54 (12.6)	25 (11.7)	貧血	15 (3.5)	14 (6.6)
急性腎障害	44 (10.3)	24 (11.3)	COVID-19	14 (3.3)	8 (3.8)
COVID-19 肺炎	36 (8.4)	27 (12.7)	譫妄	14 (3.3)	8 (3.8)
肺炎	33 (7.7)	10 (4.7)	不安	14 (3.3)	4 (1.9)
トランスアミナーゼ上昇	26 (6.1)	13 (6.1)	低血糖	14 (3.3)	2 (0.9)
尿路感染	24 (5.6)	14 (6.6)	血小板減少症	14 (3.3)	2 (0.9)
敗血症性ショック	24 (5.6)	10 (4.7)	高カリウム血症	13 (3.0)	10 (4.7)
低血圧	23 (5.4)	16 (7.5)	気胸	13 (3.0)	6 (2.8)
低カリウム血症	23 (5.4)	6 (2.8)	疼痛	13 (3.0)	2 (0.9)
高血糖	22 (5.1)	9 (4.2)	敗血症	12 (2.8)	7 (3.3)
不眠症	21 (4.9)	7 (3.3)	徐脈	8 (1.9)	7 (3.3)
心房細動	19 (4.4)	9 (4.2)	細菌性肺炎	8 (1.9)	7 (3.3)
悪心	19 (4.4)	7 (3.3)			

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本剤群 22.6% (97/429 例〔COVID-19 肺炎 35 例、COVID-19 14 例、敗血症性ショック 13 例、肺炎 6 例、敗血症 5 例、アシネトバクター性肺炎、ショック、出血性ショック、心原性ショック及び死亡各 2 例、出血性卒中、脳血管発作、塞栓性脳卒中、クレブシエラ菌性肺炎、肺敗血症、徐脈、上室性頻脈、腸管虚血、後腹膜出血、多臓器機能不全症候群、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、気胸及び脳ヘルニア各 1 例〕)、プラセボ群 25.8% (55/213 例〔COVID-19 肺炎 26 例、COVID-19 8 例、敗血

症性ショック 3 例、敗血症、出血性卒中及び多臓器機能不全症候群各 2 例、肺炎、細菌性肺炎、尿路性敗血症、死亡、脳死、頭蓋内出血、低酸素性虚血性脳症、血行動態不安定、腸管虚血、大腸炎、肺塞栓症及び急性腎障害各 1 例〕に認められ、本剤群 9 例（敗血症性ショック 3 例、敗血症、肺炎、アシネトバクター性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、腸管虚血及び多臓器機能不全症候群各 1 例）、プラセボ群 2 例（敗血症性ショック及び尿路性敗血症各 1 例）については試験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は本剤群 32.9%（141/429 例）、プラセボ群 35.7%（76/213 例）に認められ、いずれかの群で 1.0%以上に認められた事象は表 17 のとおりであった。本剤群 34 例（肺炎 12 例、敗血症性ショック 7 例、敗血症 5 例、尿路感染 4 例、細菌性肺炎、急性腎障害、細菌性肺炎及び肝損傷各 2 例、腎機能障害、腸管虚血、クレブシエラ菌性肺炎、気管気管支炎、多臓器機能不全症候群、エンテロバクター感染、カテーテル留置部位出血、ショック、細菌性敗血症、気胸、アシネトバクター性肺炎及び血小板数減少各 1 例（重複あり））、プラセボ群 16 例（敗血症性ショック及び肺炎各 4 例、敗血症、気管気管支炎及び全身性カンジダ 2 例、尿路感染、エンテロバクター性菌血症、細菌性肺炎、ブドウ球菌感染、アシネトバクター性肺炎、肝酵素上昇、肝不全、尿路性敗血症、肺敗血症、急性肝炎、憩室穿孔、菌血症、医療機器関連敗血症及びクレブシエラ菌性肺炎各 1 例（重複あり））については試験薬との因果関係は否定されなかった。

表 17 いずれかの群で 1.0%以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 429 例	プラセボ群 213 例	事象名	本剤群 429 例	プラセボ群 213 例
COVID-19 肺炎	36 (8.4)	27 (12.7)	脳血管発作	5 (1.2)	2 (0.9)
敗血症性ショック	23 (5.4)	10 (4.7)	脳症	5 (1.2)	1 (0.5)
急性腎障害	21 (4.9)	14 (6.6)	気縦隔症	5 (1.2)	1 (0.5)
肺炎	21 (4.9)	6 (2.8)	腎不全	5 (1.2)	0
COVID-19	14 (3.3)	8 (3.8)	低血圧	4 (0.9)	4 (1.9)
敗血症	11 (2.6)	6 (2.8)	尿路感染	4 (0.9)	3 (1.4)
気胸	7 (1.6)	1 (0.5)	心停止	2 (0.8)	3 (1.4)
細菌性肺炎	5 (1.2)	4 (1.9)	腎機能障害	1 (0.2)	5 (2.3)
肺塞栓症	5 (1.2)	3 (1.4)	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	3 (1.4)

例数 (%)

試験中止に至った有害事象（死亡例を除く）は、本剤群 0.5%（2/429 例〔脳血管発作及び急性腎障害各 1 例〕）に認められ、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 14.9%（64/429 例）、プラセボ群 12.7%（27/213 例）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性及び臨床的位置づけについて

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

主に酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とし、全死亡の評価に対して一定の検出力を有すると考えられる症例数で実施された海外医師主導臨床試験である RECOVERY 試験（本剤検討コホート）において、本剤投与により全死亡割合が低下する結果が得られている（表 7 及び図 3 参照）。当該試験におけるベースライン時点の副腎皮質ステロイド薬併用有無別¹⁸⁾の結果において、標準治療群と比較した本剤群の無作為化後 28 日目までの全死亡のハザード比 [95%CI] は、副腎皮質ステロイド薬併用あり及びなしの集団でそれぞれ 0.79 [0.70, 0.89] 及び 1.16 [0.91, 1.48] であり、副腎皮質ステロイド薬併用なしの集団では 1 を上回った。また、RECOVERY 試験（本剤検討コホート）、並びに申請者が

¹⁸⁾ 副腎皮質ステロイド薬投与の情報は 2020 年 6 月 18 日以降収集された。2020 年 6 月 18 日より前に 1 回目の無作為化でデキサメタゾンに割り付けられなかった患者は副腎皮質ステロイド薬が投与されていなかったものとして集計された。

実施した COVACTA 試験、EMPACTA 試験及び REMDACTA 試験（海外 3 試験）における 28 日目までの全死亡の結果は表 18 のとおりであった。

海外 3 試験では、28 日目までの全死亡割合について一貫した結果は得られていないが、いずれも検討した症例数が少なく全死亡に基づき本剤の有効性を評価する上で十分な検出力を有していないことに加えて、試験実施時期の違いにより標準治療の変化等があり、副腎皮質ステロイド薬を併用していた患者の割合が異なったことや組み入れられた患者の疾患重症度の違い等が影響した可能性があると考えている。

また、WHO において実施された SARS-CoV-2 による感染症の入院患者における全死亡と IL-6 阻害薬投与との関連性を推定するためのメタアナリシス（27 の無作為化比較試験）において、標準治療又はプラセボ投与した患者と比較した IL-6 阻害薬を投与した患者の 28 日目までの全死亡のオッズ比[95%CI]は全体集団で 0.86[0.79, 0.95]、ベースライン時副腎皮質ステロイド薬併用ありの集団で 0.78[0.69, 0.88]、ベースライン時副腎皮質ステロイド薬併用なしの集団で 1.09 [0.91, 1.30] であった（JAMA 2021; 326: 499-518）。このうち、本剤が用いられた 19 試験における当該オッズ比 [95%CI] は、全体集団で 0.83 [0.74, 0.92]、ベースライン時副腎皮質ステロイド薬併用ありの集団で 0.77 [0.68, 0.87]、副腎皮質ステロイド薬併用なしの集団で 1.06 [0.85, 1.33] であり、副腎皮質ステロイド薬との併用で本剤投与により全死亡割合が低下することが示唆されている（JAMA 2021; 326: 499-518）。なお、RECOVERY 試験（本剤検討コホート）では CRP 値が 75 mg/L 以上の患者が組み入れ対象であったが、WHO のメタアナリシスでは、本剤を用いた 14 試験において 28 日目までの全死亡のオッズ比に対する CRP 値の影響は示唆されていない¹⁹⁾（JAMA 2021; 326: 499-518）。

¹⁹⁾ ベースラインにおける CRP 値の情報が得られている 14 試験での検討結果。ベースライン時の CRP 値が 75 µg/mL 未満、75 µg/mL 以上 150 µg/mL 未満及び 150 µg/mL 以上の患者におけるオッズ比 [95%CI] はそれぞれ 0.848 [0.484, 1.487]、0.769 [0.640, 0.923] 及び 0.902 [0.756, 1.076] であった。

表 18 RECOVERY 試験（本剤検討コホート）及び海外 3 試験における 28 日目までの全死亡^{a)}

	全体集団		ベースライン時 副腎皮質ステロイド薬併用あり ^{b)}		ベースライン時 副腎皮質ステロイド薬併用なし ^{b)}	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
全カテゴリ						
RECOVERY	30.7 (621/2,022)	34.8 (729/2,094)	29.0 (482/1,664)	34.9 (600/1,721)	38.9 (139/357)	34.6 (127/367)
	0.85 [0.76, 0.94]		0.79 [0.70, 0.89]		1.16 [0.91, 1.48]	
COVACTA	19.7 (58/294)	19.4 (28/144)	24.6 (14/57)	29.3 (12/41)	18.6 (44/237)	15.5 (16/103)
	1.07 [0.68, 1.67]		0.91 [0.41, 2.01]		1.30 [0.73, 2.31]	
EMPACTA	10.4 (26/249)	8.6 (11/128)	12.6 (23/183)	11.0 (10/91)	4.5 (3/66)	2.7 (1/37)
	1.20 [0.61, 2.38]		1.10 [0.52, 2.33]		1.64 [0.17, 15.85]	
REMDACTA	18.1 (78/430)	19.5 (41/210)	19.3 (69/358)	21.5 (39/181)	12.5 (9/72)	6.9 (2/29)
	0.95 [0.65, 1.39]		0.89 [0.60, 1.32]		1.55 [0.32, 7.39]	
カテゴリ 3 ^{c), d)}						
RECOVERY	19.3 (180/935)	22.9 (214/933)	16.4 (126/769)	22.6 (173/767)	32.5 (54/166)	24.8 (41/165)
COVACTA	11.5 (9/78)	4.5 (2/44)	9.1 (1/11)	8.3 (1/12)	11.9 (8/67)	3.1 (1/32)
EMPACTA	7.5 (12/161)	4.9 (4/81)	9.4 (11/117)	5.3 (3/57)	2.3 (1/44)	4.2 (1/24)
REMDACTA	3.4 (1/29)	0 (0/13)	7.1 (1/14)	0 (0/2)	0 (0/15)	0 (0/11)
カテゴリ 4 ^{c), e)}						
RECOVERY	37.9 (310/819)	42.2 (366/867)	36.4 (259/711)	40.9 (300/733)	47.7 (51/107)	50.0 (65/130)
COVACTA	19.1 (18/94)	30.8 (12/39)	23.5 (4/17)	40.0 (4/10)	18.2 (14/77)	27.6 (8/29)
EMPACTA	21.9 (14/64)	19.4 (7/36)	21.4 (12/56)	24.1 (7/29)	25.0 (2/8)	0 (0/7)
REMDACTA	14.6 (49/336)	19.4 (34/175)	14.3 (41/286)	20.1 (32/159)	16.0 (8/50)	12.5 (2/16)
カテゴリ 5 ^{c), f)}						
RECOVERY	48.9 (131/268)	50.7 (149/294)	52.7 (97/184)	57.5 (127/221)	40.5 (34/84)	29.2 (21/72)
COVACTA	11.4 (5/44)	20.0 (3/15)	15.4 (2/13)	33.3 (1/3)	9.7 (3/31)	16.7 (2/12)
EMPACTA	—	—	—	—	—	—
REMDACTA	43.6 (17/39)	22.2 (2/9)	48.6 (17/35)	28.6 (2/7)	0 (0/4)	0 (0/2)
カテゴリ 6 ^{c)}						
RECOVERY	—	—	—	—	—	—
COVACTA	37.7 (26/69)	25.6 (10/39)	53.8 (7/13)	41.7 (5/12)	33.9 (19/56)	18.5 (5/27)
EMPACTA	—	—	—	—	—	—
REMDACTA	42.3 (11/26)	38.5 (5/13)	43.5 (10/23)	38.5 (5/13)	33.3 (1/3)	—

全カテゴリの上段及びカテゴリ 3～6：全死亡割合（%）（死亡例数/評価例数）、全カテゴリの下段：ハザード比 [95%CI]（RECOVERY 試験は Peto の方法、その他の試験は各試験で設定された層別因子（EMPACTA 試験は年齢のみ）による層別 Cox 比例ハザードモデル）、—：該当なし

a) RECOVERY 試験は ITT 集団、その他の試験は mITT 集団

b) RECOVERY 試験の本剤群 1 例及び標準治療群 6 例におけるベースラインにおける副腎皮質ステロイド薬併用の有無は不明

c) カテゴリ 2 は COVACTA 試験の本剤群 9 例、プラセボ群 6 例、EMPACTA 試験の本剤群 24 例、プラセボ群 11 例であり、28 日目までの全死亡はなし

d) RECOVERY 試験では酸素投与以外の呼吸補助を実施していない患者、本剤群 4 例、標準治療群 5 例では酸素投与もなし

e) RECOVERY 試験では非侵襲的換気療法を実施中の患者

f) RECOVERY 試験では人工呼吸器（ECMO を含む）を使用中の患者、カテゴリ 6 に相当する患者を含む

RECOVERY 試験（本剤検討コホート）、COVACTA 試験、EMPACTA 試験及び REMDACTA 試験における全死亡割合以外の主な有効性評価項目の結果は表 19 のとおりであった。

表 19 RECOVERY 試験（本剤検討コホート）及び海外 3 試験における全死亡以外の有効性評価項目の結果^{a)}

		全体集団		ベースライン時 副腎皮質ステロイド薬併用 あり ^{b)}		ベースライン時 副腎皮質ステロイド薬併用 なし ^{b)}	
		本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
28 日目までの退院又は退院待機状態になるまでの期間 ^{c)}							
RECOVERY	退院した患者数／評価例数 (%)	1,150/2,022 (56.9)	1,044/2,094 (49.9)	987/1,664 (59.3)	873/1,721 (50.7)	162/357 (45.4)	168/367 (45.8)
	退院までの期間の中央値 [95%信頼区間] (日)	19 [16, 21]	NE [24, NE]	16 [14, 18]	26 [22, NE]	NE [28, NE]	NE [26, NE]
	ハザード比 ^{d)}	1.22 [1.12, 1.33]		1.27 [1.16, 1.40]		0.98 [0.79, 1.22]	
COVACTA	退院した又は退院待機状態になった患者数／評価例数 (%)	167/294 (56.8)	72/144 (50.0)	25/57 (43.9)	18/41 (43.9)	142/237 (59.9)	54/103 (52.4)
	退院又は退院待機状態になるまでの期間の中央値 [95%信頼区間] (日)	20.0 [17.0, 27.0]	28.0 [20.0, NE]	NE [17.0, NE]	NE [19.0, NE]	19.0 [15.0, 25.0]	26.0 [18.0, NE]
	ハザード比 ^{e)}	1.35 [1.02, 1.79]		1.21 [0.65, 2.26]		1.35 [0.98, 1.86]	
EMPACTA	退院した又は退院待機状態になった患者数／評価例数 (%)	217/249 (87.1)	106/128 (82.8)	157/183 (85.8)	75/91 (82.4)	60/66 (90.9)	31/37 (83.8)
	退院又は退院待機状態になるまでの期間の中央値 [95%信頼区間] (日)	6.0 [6.0, 7.0]	7.5 [7.0, 9.0]	6.0 [6.0, 7.0]	8.0 [6.0, 10.0]	5.5 [4.0, 8.0]	7.0 [7.0, 11.0]
	ハザード比 ^{e)}	1.16 [0.91, 1.48]		1.10 [0.82, 1.48]		1.34 [0.84, 2.12]	
REMDACTA	退院した又は退院待機状態になった患者数／評価例数 (%)	284/430 (66.0)	141/210 (67.1)	234/358 (65.4)	117/181 (64.6)	50/72 (69.4)	24/29 (82.8)
	退院又は退院待機状態になるまでの期間の中央値 [95%信頼区間] (日)	14.0 [12.0, 15.0]	14.0 [11.0, 16.0]	14.0 [12.0, 15.0]	15.0 [12.0, 19.0]	12.0 [10.0, 16.0]	11.0 [10.0, 14.0]
	ハザード比 ^{e)}	0.97 [0.78, 1.19]		1.00 [0.80, 1.26]		0.83 [0.49, 1.41]	
28 日目までに人工呼吸又は死亡に至った患者の割合 ^{f)}							
RECOVERY	人工呼吸器使用又は死亡に至った患者の割合 (%) (該当例数／評価例数)	35.3 (619/1,754)	41.9 (754/1,800)	33.4 (495/1,480)	41.1 (617/1,500)	45.4 (124/273)	46.1 (136/295)
	リスク比	0.84 [0.77, 0.92]		0.81 [0.74, 0.89]		0.99 [0.82, 1.18]	
COVACTA	人工呼吸器使用又は死亡に至った患者の割合 (%) (該当例数 ^{g)} ／評価例数)	27.9 (51/183)	36.7 (33/90)	31.0 (9/29)	37.5 (9/24)	27.3 (42/154)	36.4 (24/66)
	リスク比 ^{h)}	0.76 [0.53, 1.08]		0.82 [0.39, 1.75]		0.75 [0.50, 1.13]	
EMPACTA	人工呼吸器使用又は死亡に至った患者の割合 (%) (該当例数 ^{g)} ／評価例数)	11.6 (29/249)	18.8 (24/128)	14.2 (26/183)	17.6 (16/91)	4.5 (3/66)	21.6 (8/37)
	リスク比 ^{h)}	0.63 [0.39, 1.02]		0.84 [0.49, 1.44]		0.21 [0.06, 0.74]	
REMDACTA	人工呼吸器使用又は死亡に至った患者の割合 (%) (該当例数 ^{g)} ／評価例数)	27.5 (102/371)	29.8 (56/188)	27.3 (83/304)	32.3 (52/161)	28.4 (19/67)	14.8 (4/27)
	リスク比 ^{h)}	0.93 [0.71, 1.22]		0.85 [0.64, 1.13]		1.67 [0.64, 4.35]	

NE : not estimated

a) RECOVERY 試験は ITT 集団、その他の試験は mITT 集団

b) RECOVERY 試験の本剤群 1 例及び標準治療群 6 例におけるベースラインにおける副腎皮質ステロイド薬併用の有無は不明

c) RECOVERY 試験は退院までの期間

d) Peto の方法

e) 各試験で設定された層別因子 (EMPACTA 試験は年齢のみ) による層別 Cox 比例ハザード比

f) 無作為化時に人工呼吸器 (ECMO を含む) を使用してない患者が検討対象

g) 28 日目までに試験中止した患者を含む

h) 各試験で設定された層別因子 (EMPACTA 試験は年齢のみ) による Mantel-Haenszel の方法

RECOVERY 試験（本剤検討コホート）の成績等に基づき、酸素投与を有する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する副腎皮質ステロイド薬併用下における本剤投与の一定の有効性は示されていると考えており、海外において、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する副腎皮質ステロイド薬併用下での本剤の投与は、米国では 2021 年 6 月 24 に Emergency Use Authorization が認められ、EU では 2021 年 12 月 7 日に承認されている。

また申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

本邦の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引きでは、本邦で承認されている薬剤として、レムデシビル、デキサメタゾン (副腎皮質ステロイド剤)、バリシチニブ、カシリビマブ/イムデビマブ、

ソトロビマブの記載があるものの、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する治療選択肢は限られている。

これまでに、日本人 SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象に本剤の有効性及び安全性を標準治療又はプラセボと比較した臨床試験は実施していないものの、以下の点を踏まえると、日本人患者に対する臨床的有用性について、外国人患者を対象とした臨床試験成績に基づき評価することは可能と考える。

- SARS-CoV-2 による感染症患者において認められる諸症状、重症化のリスク因子等に国・地域による明らかな違いは認められていない(新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き、National Institutes of Health; Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines、National Institute for Health and Care Excellence; COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 等)。
- 海外 3 試験に参加した国・地域及び RECOVERY 試験で本剤の評価が行われた英国では SARS-CoV-2 による感染症患者に対して重症度に応じ酸素投与、人工呼吸、ECMO による管理、薬物治療として重症度に応じてカシリビマブ/イムデビマブ等の中和抗体薬、レムデシビル、副腎皮質ステロイド剤等の投与が行われ、加えて血栓症対策や合併症管理が実施されており(新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き、National Institutes of Health; Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines、National Institute for Health and Care Excellence; COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 等)、本邦と SARS-CoV-2 による感染症の治療方針に著しい違いはないと考えられる。
- 本剤の薬物動態を検討した国内外の臨床試験の結果から、SARS-CoV-2 による肺炎患者における薬物動態に明らかな民族差はないと考えられた(6.2.3 項参照)。
- SARS-CoV-2 による肺炎患者における本剤の安全性について、日本人患者において外国人患者と比較して新たな安全性上の懸念は認められていない(7.R.2 項参照)。
- 本剤は腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群に対して国内外で承認されており、当該効能・効果の対象患者において日本人集団と外国人集団における有効性及び安全性に明らかな違いは示唆されていない(アクテムラ審査報告書(CRS))。

RECOVERY 試験(本剤検討コホート)の成績等に基づき、本剤の一定の有効性が確認されていること、SARS-CoV-2 による肺炎患者に対して本剤は忍容可能であったことから、副腎皮質ステロイド薬併用下において、本剤は、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

RECOVERY 試験は通常の臨床試験と比較として収集する有効性、安全性等に係る情報が限定されており、試験で得られた各被験者に関する情報の量及び精度については限界があったと考えるものの、SARS-CoV-2 による感染症パンデミック下において大規模の無作為化比較試験を実施する上での方策として、一定の理解は可能である。また、RECOVERY 試験は非盲検下で実施されているが、客観的な事象である全死亡に基づき有効性が評価されていることに加え、有効性解析対象集団が約 4,000 例(各群 2,000 例程度)と規模の大きい臨床試験であることも踏まえ、当該試験成績から全死亡の結果について一定の評価を行うことは可能と判断した。

以上の判断及び現時点で酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する治療法が限られている現状を踏まえ、本剤の有効性及び臨床的位置づけに関する申請者の説明は理解可能であり、対象患者

は異なるものの、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本剤の有効性及び安全性の国内外差に関する知見や、RECOVERY 試験成績に基づく EU での承認取得等を考慮すると、副腎皮質ステロイド薬併用下において、本剤は、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による肺炎患者対象の海外 3 試験併合データ及び国内臨床試験に基づき、本剤の安全性について検討した。これらの臨床試験における安全性の概要は表 20 のとおりであった。

表 20 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団			ベースライン時副腎皮質ステロイド薬併用あり		
	海外3試験併合		国内臨床試験 48例	海外3試験併合		国内臨床試験 34例
	本剤群 974例	プラセボ群 483例		本剤群 597例	プラセボ群 315例	
全有害事象	699 (71.8)	338 (70.0)	40 (83.3)	425 (71.2)	217 (68.9)	27 (79.4)
Grade 3以上の有害事象	385 (39.5)	204 (42.2)	12 (25.0)	213 (35.7)	127 (40.3)	10 (29.4)
死亡に至った有害事象	197 (20.2)	104 (21.5)	6 (12.5)	126 (21.1)	75 (23.8)	6 (17.6)
重篤な有害事象	295 (30.3)	165 (34.2)	6 (12.5)	175 (29.3)	108 (34.3)	6 (17.6)
試験中止に至った有害事象 ^{a)}	2 (0.2)	0	0	2 (0.3)	0	0
副作用	194 (19.9)	78 (16.1)	15 (31.3)	114 (19.1)	49 (15.6)	9 (26.5)

例数 (%)

a) 死亡例を除く

海外 3 試験併合データの全体集団において、プラセボ群と比較して本剤群において、発現割合が 2.0% 以上高かった有害事象は高血圧（本剤群 3.6% [35/974 例]、プラセボ群 1.4% [7/483 例]、以下同順）、発現割合が 0.5%以上高かった死亡に至った有害事象は COVID-19 (2.9% [28/974 例]、2.1% [10/483 例])、敗血症性ショック（1.7% [17/974 例]、1.0% [5/483 例]）、発現割合が 0.5%以上高かった重篤な有害事象は、COVID-19 (3.0% [29/974 例]、2.1% [10/483 例]）、細菌性敗血症及び後腹膜出血（0.5% [5/974 例]、0）であり、発現割合が 2.0%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

海外 3 試験併合データの全体集団における本剤群と国内臨床試験の比較において、国内臨床試験で発現割合が 5.0%以上高かった有害事象は便秘（国内 18.8% [9/48 例]、海外 9.0% [88/974 例]、以下同順）、ALT 増加（16.7% [8/48 例]、2.3% [22/974 例]）、フィブリン D ダイマー増加（16.7% [8/48 例]、1.0% [10/974 例]）、高尿酸血症（16.7% [8/48 例]、0）、AST 増加（14.6% [7/48 例]、1.6% [16/974 例]）、肝障害（10.4% [5/48 例]、0）、肝機能異常 6.3% [3/48 例]、0.6% [6/974 例]）、皮膚剝脱（8.3% [4/48 例]、0）、皮膚炎（6.3% [3/48 例]、0.2% [2/974 例]）であった。国内臨床試験で 2 例以上に認められ、海外 3 試験併合データの全体集団における本剤群より発現割合が 2.0%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。海外 3 試験併合データの全体集団における本剤群と比較して国内臨床試験において ALT 増加、フィブリン D ダイマー増加等の臨床検査値に関連する事象の発現頻度が高い傾向が認められた要因の一つとして、海外 3 試験と比較して国内臨床試験で検査頻度が高かったことが影響した可能性が考えられる。

既承認の効能・効果の承認審査において本剤投与時の重要な特定されたリスクとされた事象²⁰⁾（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、B型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少・白血球減少・無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、間質性肺炎）の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21 重要な特定されたリスクとされた事象^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

		全体集団			ベースライン時 副腎皮質ステロイド薬併用あり		
		海外 3 試験併合		国内 臨床試験 48 例	海外 3 試験併合		国内 臨床試験 34 例
		本剤群 974 例	プラセボ群 483 例		本剤群 597 例	プラセボ群 315 例	
重篤な感染症	全有害事象	181 (18.6)	110 (22.8)	4 (8.3)	108 (18.1)	72 (22.9)	4 (11.8)
	死亡に至った有害事象	134 (13.8)	71 (14.7)	4 (8.3)	81 (13.6)	48 (15.2)	4 (11.8)
	重篤な有害事象	181 (18.6)	110 (22.8)	4 (8.3)	108 (18.1)	72 (22.9)	4 (11.8)
腸管穿孔	全有害事象	5 (0.5)	3 (0.6)	0	3 (0.5)	1 (0.3)	0
	死亡に至った有害事象	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0
	重篤な有害事象	4 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	1 (0.3)	0
アナフィラキシー 等の重篤な過敏症	全有害事象	4 (0.4)	0	0	3 (0.5)	0	0
	死亡に至った有害事象	2 (0.2)	0	0	2 (0.3)	0	0
	重篤な有害事象	4 (0.4)	0	0	3 (0.5)	0	0
好中球減少・白血球減少・無顆粒球症	全有害事象	20 (2.1)	2 (0.4)	2 (4.2)	7 (1.2)	1 (0.3)	1 (2.9)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	4 (0.4)	0	0	0	0	0
血小板減少	全有害事象	29 (3.0)	6 (1.2)	3 (6.3)	17 (2.8)	3 (1.0)	2 (5.9)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	6 (0.6)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	0
肝機能障害	全有害事象	114 (11.7)	49 (10.1)	18 (37.5)	70 (11.7)	32 (10.2)	10 (29.4)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	12 (1.2)	8 (1.7)	0	8 (1.3)	6 (1.9)	0
間質性肺炎	全有害事象	10 (1.0)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	1 (0.3)	0
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	4 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0

例数 (%)

a) B型肝炎ウイルスの再活性化に関連する有害事象の発現は認められなかった。また、いずれの事象についても試験中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況を確認した上で、海外 3 試験併合データにおいてプラセボ群と比較して本剤群で重篤な事象の発現割合が高く、既承認の効能・効果の承認審査において本剤投与時の重要な特定されたリスクとされていない出血について、重点的に検討を行った。

7.R.2.2 出血

申請者は、以下のように説明している。

臨床試験における出血関連事象（SMQ 出血（広域）に含まれる PT を集計）の発現状況は表 22 のとおりであった。

²⁰⁾ 各事象の定義は次のとおり。感染症：感染症及び寄生虫症（SOC）、腸管穿孔：消化管の穿孔（SMQ（狭域））、アナフィラキシー等の過敏症：アナフィラキシー反応（SMQ（狭域））、過敏症（PT）及び注入に伴う反応（PT）、B型肝炎：PTの急性B型肝炎、慢性B型肝炎、先天性B型肝炎感染症、HBV-DNAポリメラーゼ増加、B型肝炎、B型肝炎抗体異常、B型肝炎抗体陽性、B型肝炎コア抗体陽性、B型肝炎コア抗原陽性、B型肝炎DNA測定陽性、B型肝炎DNA増加、B型肝炎e抗体陽性、B型肝炎e抗原陽性、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎表面抗原陽性、B型肝炎ウイルス検査陽性、周産期HBV感染及びB型肝炎再活性化、好中球数減少・白血球減少・無顆粒球症：好中球減少症（HLT）、白血球減少症 NEC（HLT）、好中球数減少（PT）、白血球数減少（PT）及び顆粒球数減少（PT）、血小板減少：血小板減少症（HLT）及び血小板数減少（PT）、肝機能障害：肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（SMQ（狭域））、肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（SMQ（狭域））、肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸（SMQ（狭域））並びに肝細胞障害及び肝炎 NEC（HLT）、間質性肺炎：間質性肺疾患（SMQ（狭域））。

表 22 出血関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団			ベースライン時副腎皮質ステロイド薬併用あり		
	海外3試験併合		国内臨床試験 48例	海外3試験併合		国内臨床試験 34例
	本剤群 974例	プラセボ群 483例		本剤群 597例	プラセボ群 315例	
全有害事象	120 (12.3)	50 (10.4)	9 (18.8)	72 (12.1)	36 (11.4)	5 (14.7)
Grade 3以上の有害事象	47 (4.8)	25 (5.2)	0	24 (4.0)	17 (5.4)	0
死亡に至った有害事象	10 (1.0)	4 (0.8)	0	5 (0.8)	4 (1.3)	0
重篤な有害事象	28 (2.9)	15 (3.1)	0	16 (2.7)	12 (3.8)	0
試験中止に至った有害事象 ^{a)}	0	0	0	0	0	0
主な有害事象 ^{b)}						
鼻出血	16 (1.6)	12 (2.5)	0	13 (2.2)	9 (2.9)	0
フィブリンDダイマー増加	10 (1.0)	2 (0.4)	8 (16.7)	6 (1.0)	0	4 (11.8)
血尿	9 (0.9)	3 (0.6)	0	4 (0.7)	3 (1.0)	0
血腫	8 (0.8)	3 (0.6)	0	4 (0.7)	3 (1.0)	0
メレナ	7 (0.7)	1 (0.2)	1 (2.1)	2 (0.3)	0	1 (2.9)
口腔内出血	6 (0.6)	3 (0.6)	0	5 (0.8)	2 (0.6)	0
挫傷	6 (0.6)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	1 (0.3)	0
咯血	5 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.1)	3 (0.5)	1 (0.3)	0
直腸出血	5 (0.5)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0
下部消化管出血	5 (0.5)	0	0	1 (0.2)	0	0
後腹膜出血	5 (0.5)	0	0	4 (0.7)	0	0
カテーテル留置部位出血	4 (0.4)	4 (0.8)	0	4 (0.7)	2 (0.6)	0
血便排泄	4 (0.4)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	1 (0.3)	0
失血性貧血	4 (0.4)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	1 (0.3)	0
凝血異常	4 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0
斑状出血	4 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0
出血性ショック	4 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸出血	3 (0.3)	6 (1.2)	0	1 (0.2)	4 (1.3)	0

例数 (%)

a) 死亡例を除く

b) 海外第Ⅲ相試験の併合データのいずれかの群又は国内臨床試験で4例以上に認められた事象

海外3試験併合データにおいて認められた死亡に至った出血は、本剤群で後腹膜出血及び出血性ショック各3例、出血性卒中、卒中の出血性変化、出血及び凝血異常各1例、プラセボ群で出血性卒中2例、頭蓋内出血及び出血性ショック各1例であり、本剤群の後腹膜出血1例は試験薬との因果関係は否定されなかった。

海外3試験併合データにおいて認められた重篤な出血は、本剤群で後腹膜出血5例、出血性ショック4例、メレナ、血腫、卒中の出血性変化及びカテーテル留置部位出血各2例、下部消化管出血、口腔内出血、直腸出血、動脈出血、出血、出血性卒中、脳出血、失血性貧血、凝血異常、播種性血管内凝固、鼻出血、血胸及び処置後出血各1例、プラセボ群で胃腸出血、出血性卒中、頭蓋内出血及び咽頭出血各2例、メレナ、腹壁血腫、腸間膜血腫、上部消化管出血、出血性ショック、血腫、くも膜下出血、失血性貧血及びカテーテル留置部位出血各1例であり、本剤群の下部消化管出血、後腹膜出血及びカテーテル留置部位出血各1例は試験薬との因果関係は否定されなかった。

SARS-CoV-2 による肺炎患者では血栓症の合併頻度が高く、各国・地域のガイドラインにおいても抗血栓薬の投与が標準的治療の1つに含まれており（新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き等）、海外3試験併合データでは、本剤群 922/974 例（94.7%）、プラセボ群 459/483 例（95.0%）、国内臨床試験では 34/48 例（70.8%）で抗血栓薬²¹⁾が使用されていた。臨床試験において重篤な出血が認められた患者では、全例で該当する事象の発現時又は発現前に抗血栓薬が使用されており、抗血栓薬を使

²¹⁾ ATC 分類で「B01A 抗血栓薬」に該当する薬剤。

用していなかった集団において認められた出血は海外 3 試験併合データの本剤群血便 1 例、国内臨床試験のフィブリン D ダイマー増加及び喀血各 1 例であった。

安全性データベース（2021 年 11 月 12 日時点）において、SARS-CoV-2 による肺炎患者に本剤を投与した際の出血に関連する事象は国内症例 14 例（重篤な事象 13 件、非重篤な事象 13 件）²²⁾、海外症例 89 例（重篤な事象 96 件、非重篤な事象 8 件）²³⁾で報告されているものの、本剤との因果関連が明確な事象は認められていない。

以上を踏まえると、現時点において本剤投与による出血について注意喚起する必要性は乏しいと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点において本剤投与による明らかな出血関連リスクは示唆されていないと判断した。

以上の検討を踏まえ、機構は、以下のように考える。

得られた臨床試験成績から本剤投与時の安全性プロファイルが既承認の効能・効果に対する使用時と明らかに異なる傾向は認められていない。また、国内臨床試験における検討例数が限られていること等から、国内外差の検討に限界はあるものの、得られている臨床試験成績から日本人患者において外国人患者と比較して新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

RECOVERY 試験（本剤検討コホート）等に基づき、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対して本剤の一定の有効性が示され、当該患者に対して本剤は忍容可能と考えたことから、効能・効果は「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）」と設定した。本剤の投与対象を明確化するため、効能・効果に関連する注意において「酸素投与、人工呼吸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。」と注意喚起する。

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえ、申請者が示す効能・効果を設定すること及び効能・効果に関連する注意を行うことは適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

²²⁾ 2 件以上認められた重篤な事象は血中フィブリノゲン減少、播種性血管内凝固及びフィブリン D ダイマー増加各 2 件、2 件以上認められた非重篤な事象はプロトロンビン時間延長 5 件、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び国際標準比増加各 3 件であった。

²³⁾ 2 件以上認められた重篤な事象は低フィブリノゲン血症 19 件、胃腸出血 8 件、出血 7 件、播種性血管内凝固 5 件、フィブリン D ダイマー増加及びメレナ各 4 件、脳出血、後腹膜出血及び鼻出血各 3 件、血腫、ヘモグロビン減少、凝固低下状態、直腸出血、出血性ショック、頭蓋内出血、出血性ショック、出血性胃潰瘍、凝血異常、出血性卒中、口腔内出血及び喀血各 2 件、2 件以上認められた非重篤な事象はフィブリン D ダイマー増加及び処置後出血各 2 件であった。

海外3試験及び国内臨床試験における本剤の用法・用量は、既承認の腫瘍特異的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体重30 kg以上の患者の用法・用量及び中国における本剤の使用経験（Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117: 10970-5）に基づき、本剤8 mg/kg（最大800 mg）を1時間かけて静脈内投与することし、臨床症状が悪化又は改善しない場合は、初回投与終了8～24時間後に1回追加投与が可能と設定しており、RECOVERY試験（本剤検討コホート）においても概ね当該用法・用量で実施されている。これまでに得られている臨床試験の成績に基づき、酸素投与を要するSARS-CoV-2による肺炎患者に対して、副腎皮質ステロイド薬との併用により本剤の一定の有効性は示され、忍容可能と考えられた（7.R.1及び7.R.2項参照）ことから、用法・用量は「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）として1回8 mg/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）として8 mg/kgを更に1回追加投与できる。」と設定した。

また申請者は、酸素投与を要するSARS-CoV-2による感染症患者に対する治療薬として承認されているレムデシビル及びバリシチニブとの併用について、以下のように説明している。

レムデシビルについて、海外3試験の併合データにおいて本剤群の974例中587例、プラセボ群の483例中297例、国内臨床試験の48例中23例で併用されていた。レムデシビル併用有無別の安全性の概要は表23のとおりであり、レムデシビルを併用することによる安全性上の特段の懸念は認められていないと考える。

表23 レムデシビル併用有無別の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	レムデシビル併用あり			レムデシビル併用なし		
	海外3試験併合		国内臨床試験 23例	海外3試験併合		国内臨床試験 25例
	本剤群 587例	プラセボ群 297例		本剤群 (387例)	プラセボ群 (186例)	
全有害事象	432 (73.6)	203 (68.4)	18 (78.3)	267 (69.0)	135 (72.6)	22 (88.0)
Grade 3以上の有害事象	209 (35.6)	109 (36.7)	7 (30.4)	176 (45.5)	95 (51.1)	5 (20.0)
死亡に至った有害事象	125 (21.3)	61 (20.5)	3 (13.0)	72 (18.6)	43 (23.1)	3 (12.0)
重篤な有害事象	177 (30.2)	91 (30.6)	3 (13.0)	118 (30.5)	74 (39.8)	3 (12.0)
試験中止に至った有害事象 ^{a)}	2 (0.3)	0	0	0	0	0
副作用	132 (22.5)	50 (16.8)	9 (39.1)	62 (16.0)	28 (15.1)	6 (24.0)

例数 (%)

a) 死亡例を除く

バリシチニブについて、JAK阻害薬と本剤の作用機序は一部重複することから、国内臨床試験及び海外3試験では、バリシチニブを含むJAK阻害薬の併用を禁止していた。SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした臨床試験においてバリシチニブの併用投与が確認されたのは1例²⁴⁾のみであり、バリシチニブ併用投与時の情報は極めて限られていることから、バリシチニブとの併用は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。

用法・用量に関する申請者の説明を了承し、記載整備した上で、以下のように用法・用量を設定することが適切である。また、バリシチニブとの併用について、臨床試験ではJAK阻害薬は併用禁止とされており、SARS-CoV-2による肺炎患者における併用使用の経験は極めて限られていることを踏まえると、添付文書において併用時の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要がある。

²⁴⁾ REMDACTA試験における本剤群の1例でバリシチニブ併用が確認されている。当該患者は、73歳女性、本剤投与の2日前からバリシチニブ4 mgを1日1回4日間投与。本剤投与8日目に敗血症性ショックにより死亡、本剤との因果関係なしと判断されている。

<用法・用量>

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）として 1 回 8 mg/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）として 8 mg/kg を 1 回追加投与できる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、既承認の効能・効果で認められた本剤投与時の安全性プロファイルと比較して SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する投与時に新たに注意喚起すべき事象は認められなかったことから、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、既承認の効能・効果において日本人患者での本剤の安全性情報が蓄積されていること等を踏まえ、現時点において、SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした新たな製造販売後調査を実施する必要はない旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する副腎皮質ステロイド薬併用下における本品目の有効性は期待でき、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、酸素投与を要する状態の SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する治療選択肢を提供するものであり、一定の臨床的意義はあると考える。

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）

令和4年1月7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〕 令和3年12月13日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果、用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見が出された。

- RECOVERY 試験（本剤検討コホート）は、CRP 値が上昇している SARS-CoV-2 による肺炎患者が対象とされていたこと、副腎皮質ステロイド薬を併用している患者で有効性が確認されていること及び副腎皮質ステロイド薬を併用していない患者では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ことについて、情報提供は必要である。
- 海外3試験では本剤投与による全死亡割合の有意な低下は認められていないこと、RECOVERY 試験（本剤検討コホート）を含む臨床試験のメタアナリシス（Lancet 2021; 397: 1637-45）における全死亡割合に対する本剤の効果は大きいものではないと考えられることを考慮すると、本剤のみによる救命効果に対して過度な期待はできないものとする。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、効能・効果、効能・効果に関連する注意、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

〔効能又は効果〕

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る。）

<効能又は効果に関連する注意>

- 酸素投与、人工呼吸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。

- 海外医師主導臨床試験は室内気 SpO₂ が 92%未満又は酸素投与中で CRP 値 7.5 mg/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。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。

[用法及び用量]

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）として 1 回 8 mg/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）として 8 mg/kg を 1 回追加投与できる。

<用法及び用量に関連する注意>

- 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。
- 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。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 実臨床では既に SARS-CoV-2 による肺炎に対して本剤が広く使用されており、承認後に製造販売後調査等を実施して情報収集する意義は乏しいと考える。

機構は、以上の議論を踏まえ、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 24 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 24 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
- 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
有効性に関する検討事項		
- アクテムラ皮下注製剤の使用実態下における高安静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サイトカイン放出症候群患者に対する有効性		

（変更なし）

表 25 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・試験及び追加の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
・市販直後調査（SARS-CoV-2 による肺炎） ・高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者を対象とした特定使用成績調査（長期）	・高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者を対象とした特定使用成績調査（長期） ・サイトカイン放出症候群を発現した患者を対象とした製造販売後データベース調査	・市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2 による肺炎） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療関係者への情報提供（高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎） ・患者への情報提供（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）

2. 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

2.1 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適合性書面調査を実施した。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。

2.2 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）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。

3. 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、以下の効能・効果及び用法・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再審査期間の残余期間（令和 5 年 3 月 25 日まで）と設定する。

〔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、成人スチル病

○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

○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する場合に限る）

（申請時より変更なし）

〔用法・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）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、成人スチル病及びキャスルマン病

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。

○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）として 1 回 8 mg/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）として 8 mg/kg を更に1回追加投与できる。

（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。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
ATC	Anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
FiO ₂	fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度
HLT	high level term	高位語
ICU	intensive care unit	集中治療室
IL-6	interleukin-6	インターロイキン 6
ITT	intent-to-treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus	中東呼吸器症候群コロナウイルス
mITT	modified intent-to-treatment	—
PaO ₂	partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred terms	基本語
SARS-CoV	severe acute respiratory syndrome coronavirus	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
sIL-6R	soluble interleukin-6 receptor	可溶性インターロイキン 6 受容体
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SpO ₂	blood oxygen saturation	酸素飽和度
WHO	World Health Organization	世界保健機関
アクテムラ審査報告書 (CRS)	—	平成 31 年 2 月 6 日付け「アクテムラ点滴静注用 80 mg、同 200 mg、同 400 mg」審査報告書
海外 3 試験	—	申請者が実施した COVACTA 試験、EMPACTA 試験及び REMDACTA 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
カシリビマブ／イムデビマブ	—	カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）
新型コロナウイルス（COVID-19）感染症診療の手引き	—	診療の手引き検討委員会; 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 6.0 版
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）