

審査報告書

令和 8 年 2 月 17 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] ①トシリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「MA」、②同点滴静注 200 mg 「MA」、③同点滴静注 400 mg 「MA」、④同皮下注 162 mg シリンジ 「MA」、⑤同皮下注 162 mg オートインジェクター 「MA」
- [一 般 名] トシリズマブ (遺伝子組換え) [トシリズマブ後続 2]¹⁾
- [申 請 者] 持田製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 3 月 26 日
- [剤形・含量] ①②③ 1 バイアル中にトシリズマブ (遺伝子組換え) [トシリズマブ後続 2] 80 mg、200 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
④⑤ 1 シリンジ中にトシリズマブ (遺伝子組換え) [トシリズマブ後続 2] 162 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本 質] トシリズマブ [トシリズマブ後続 2] (以下、トシリズマブ後続 2) は、遺伝子組換え抗インターロイキン-6 受容体モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。トシリズマブ後続 2 は、CHO 細胞により産生される。トシリズマブ後続 2 は、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。
- Tocilizumab [Tocilizumab Biosimilar 2] (Tocilizumab Biosimilar 2) is a recombinant anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Tocilizumab Biosimilar 2 is produced in CHO cells. Tocilizumab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

¹⁾ 「医薬品の一般的名称について」 (令和 8 年 1 月 22 日付け医薬薬審発 0122 第 1 号) により一般名が定められた。

[構造]

アミノ酸及びジスルフィド結合:

H鎖

QVQLQESGPG	LVRPSQTL	SL	TCTVSGYSIT	SDHAWSWVRQ	PPGRGLEWIG	50
YISYSGITTY	NPSLKSRVTM	LRDTSKNQFS	LRLSSVTAAD	TAVYYCARSL		100
ARTTAMDYWG	QGSLVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD		150
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY		200
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK		250
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS		300
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV		350
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL		400
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK		449

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQDIS	SYLNWYQQKP	GKAPKLLIYY	50
TSRLHSGVPS	RFSGSGSGTD	FTFTISLQP	EDIATYYCQQ	GNTLPYTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

ピログルタミン酸 : H鎖 Q1

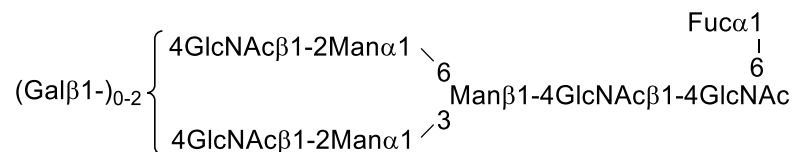
糖鎖結合 : H鎖 N299

部分的プロセッシング : H鎖 K449

鎖内ジスルフィド結合 : 実線

鎖間ジスルフィド結合 : H鎖 C222-L鎖 C214、H鎖 C228-H鎖 C228、H鎖 C231-H鎖 C231

主な糖鎖の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₄₄₀H₁₀₀₀₆N₁₇₂₆O₂₀₂₀S₄₂ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₁₈₇H₃₄₀₅N₅₈₅O₆₇₃S₁₅

L鎖 C₁₀₃₃H₁₆₀₂N₂₇₈O₃₃₇S₆

分子量 : 約 148,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はアクテムラ点滴静注用 80 mg 他 (以下、「アクテムラ」と同等/同質であることが示され、本品目はアクテムラのバイオ後続品に該当すると判断する。

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、以下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。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

①②③

○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。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

○SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素投与を要する患者に限る)

④⑤

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)

[用法及び用量]

①②③

<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）〔トシリズマブ後続2〕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及びキャッスルマン病>

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続2〕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。

<悪性腫瘍治療に伴う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）〔トシリズマブ後続2〕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）〔トシリズマブ後続2〕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）〔トシリズマブ後続2〕として8 mg/kgを1回追加投与できる。

④⑤

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続2〕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。

[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

令和8年1月28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] ①トシリズマブ BS 点滴静注 80 mg 「MA」、②同点滴静注 200 mg 「MA」、③同点滴静注 400 mg 「MA」、④同皮下注 162 mg シリンジ 「MA」、⑤同皮下注 162 mg オートインジェクター 「MA」
- [一般名] トシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○]
- [申請者] 持田製薬株式会社
- [申請年月日] 令和7年3月26日
- [剤形・含量] ①②③1 バイアル中にトシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○] 80 mg、200 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
- ④⑤ 1 シリンジ中にトシリズマブ（遺伝子組換え） [トシリズマブ後続○] 162 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①②③

○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。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

④⑤

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）

[申請時の用法・用量]

①②③

<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）〔トシリズマブ後続○〕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及びキャッスルマン病＞

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続○〕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。

＜悪性腫瘍治療に伴う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）〔トシリズマブ後続○〕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）〔トシリズマブ後続○〕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）〔トシリズマブ後続○〕として8 mg/kgを1回追加投与できる。

④⑤

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続○〕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。

[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	9
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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....	10
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	10
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書面調査結果及び機構の判断	22
9. 総合評価	22

[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

トシリズマブは、大阪大学と中外製薬株式会社の共同開発により創製された、ヒト IL-6R に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本邦では、2005 年 4 月に中外製薬株式会社のトシリズマブ製剤であるアクテムラ点滴静注用 200 mg が、キャッスルマン病に関する効能・効果において承認されて以降、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群等に関する効能・効果で承認されている。現在、点滴静注製剤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 が、皮下注製剤としてアクテムラ皮下注 162 mg シリンジ及び同皮下注 162 mg オートインジェクターがそれぞれ上市されている。

本剤は、Mycenax Biotech 社（台湾）により創製され、本邦ではアクテムラ点滴静注用 80 mg 他 4 品目を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として申請者と Gedeon Richter 社が共同で開発を行い、申請に至った。先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間及び特許を踏まえ、点滴静注製剤は「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。」、「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」及び「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）」を、皮下注製剤は「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）」を効能・効果としてそれぞれ申請された。2025 年 12 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

トシリズマブのアミノ酸配列情報に基づき合成した遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、本培養、培養液回収、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX（ウイルス不活化）、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過、薬液調製、ろ過・充填及び保管並びに試験工程からなる。

重要工程は、本培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX（ウイルス不活化）、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー (ウイルス不活化)	■	■	■	■
クロマトグラフィー ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥18.76	≥12.51	>20.14	≥16.91

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法及び申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 (酸化体、脱アミド化体、異性化体、糖化体、C 末端変異体、N 末端変異体)、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、等電点、サイズバリエーション、疎水性バリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸含量
生物学的性質	可溶性 IL-6R 結合活性、膜結合型 IL-6R 結合活性、IL-6/可溶性 IL-6R 複合体に対する解離活性
	FcRn 結合親和性、FcγR 結合親和性 (FcγRI, FcγRIIIa, FcγRIIIb)、C1q 結合親和性
	膜結合型 IL-6R を介したシグナル伝達抑制活性、可溶性 IL-6R を介したシグナル伝達抑制活性、膜結合型 IL-6R を介した細胞増殖抑制活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- 膜結合型 IL-6R 結合活性は、ヒト B 細胞リンパ腫由来の DS-1 細胞に結合した本薬をフローサイトメトリー法で測定することにより確認された。
- 膜結合型 IL-6R を介したシグナル伝達抑制活性は、ヒト肝癌細胞由来の Hep G2 細胞を用いて、IL-6 存在下でリン酸化される STAT3 量を ELISA で測定することにより確認された。

- 可溶性 IL-6R を介したシグナル伝達抑制活性は、IL-6 存在下で STAT3 を介してルシフェラーゼを発現する HEK293 細胞を用いて、ルシフェラーゼの発現量に基づき確認された。
- 膜結合型 IL-6R を介した細胞増殖抑制活性は、ヒト骨髄性白血病細胞由来の TF-1 細胞を用いて、IL-6 により誘導される細胞増殖に対する本薬の阻害活性を評価することにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、類縁物質*A、類縁物質*B、類縁物質*C 及び類縁物質*Dが目的物質関連物質とされた。不純物*A、不純物*B、不純物*C、不純物*D、不純物*E、不純物*F、不純物*G () 及び ()、不純物*H、不純物*I 及び 不純物*J が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物*Aは原薬の規格及び試験方法により、不純物*C及び 不純物*Dは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。その他のすべての目的物質由来不純物は製造工程により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物*K、不純物*L、不純物*M、不純物*N 及び 不純物*O が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP については原薬の規格及び試験方法で管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (cIEF 及びペプチドマップ)、pH、N 結合型糖鎖プロファイル、純度試験 (CEX、SEC、CE-SDS (非還元) 及び HCP)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 () 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	4	-70°C以下	36 カ月	() の樹脂製バッグ
加速試験		2	5±3°C	12 カ月	
		2		6 カ月	
苛酷試験		2	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	
		1		3 カ月	
光安定性試験		1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における凝集体ピークの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなったことに加え、CEX における酸性ピークの増加及び主ピークの減少、CE-SDS (非還元) における断片化体ピークの増加及び生物活性の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]の樹脂製バックを用いて、遮光下、 -70°C 以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤の点滴静注製剤はバイアル製剤であり、本薬 20 mg/mL を含有する薬液を、1 ガラスバイアル (8 mL 容量) あたり 4 mL、又は 1 ガラスバイアル (20 mL 容量) あたり 10 mL 若しくは 20 mL 充填した水性注射剤である。本剤の皮下注製剤はシリンジ製剤及び AI 製剤であり、いずれも本薬 180 mg/mL を含有する薬液を、1 シリンジ (1 mL 容量) あたり 0.9 mL 充填した水性注射剤である。シリンジ製剤は針付きガラス製シリンジに薬液を充填したプレフィルドシリンジであり、AI 製剤は薬液を充填した同シリンジにペン型注入器を取り付けたものであり、いずれもコンビネーション製品である。バイアル製剤には、精製白糖、ポリソルベート 80、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。シリンジ製剤及び AI 製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-パリン、L-メチオニン、ポリソルベート 80、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

バイアル製剤の製造工程は、原薬融解、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓・密封、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

シリンジ製剤の製造工程は、原薬融解、溶液調製、[REDACTED]、[REDACTED]、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

AI 製剤の製造工程は、原薬融解、溶液調製、[REDACTED]、[REDACTED]、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓、アSEMBリ、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、バイアル製剤の [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、並びにシリンジ製剤及び AI 製剤の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法及び申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (CEX)、浸透圧比、pH、純度試験 (CEX、SEC 及び CE-SDS (非還元))、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性 ([REDACTED]) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	剤型	含量規格	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	バイアル	80 mg	申請製法	3	5±3℃	18 カ月*2	バイアル製剤：フッ素樹脂ラミネート処理済み臭化ブチルゴム製のゴム栓及びガラス製バイアル
				1		36 カ月	
		200 mg		1		30 カ月*2	
				1		18 カ月*2	
		400 mg		1		24 カ月*2	
				2		12 カ月*2	
	シリンジ	162 mg		1		30 カ月*2	
				1		24 カ月*2	
				1		18 カ月*2	
				1		6 カ月	
加速試験	バイアル	80 mg	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	シリンジ製剤：針付きガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャーストッパー	
		200 mg	3		6 カ月		
		400 mg	3		6 カ月		
	シリンジ	162 mg	3		6 カ月		
苛酷試験	バイアル	80 mg	3	40±2℃/75±5%RH	3 カ月		
		200 mg	3		3 カ月		
		400 mg	3		3 カ月		
	シリンジ	162 mg	3		3 カ月		
			3		3 カ月		
光安定性試験	バイアル	200 mg	1	120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上			
	シリンジ	162 mg	1				

*1：原薬の製法は申請製法である

*2：■ カ月まで安定性試験継続中

バイアル製剤及びシリンジ製剤の長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

バイアル製剤の加速試験では、CEXにおける酸性ピークの増加及び主ピークの減少、SECにおける凝集体ピークの増加傾向、CE-SDS（非還元）における断片化体ピークの増加及び不溶性微粒子の増加傾向が認められた。また、シリンジ製剤の加速試験では、性状のわずかな変色、CEXにおける酸性ピークの増加及び主ピークの減少傾向、SECにおける凝集体ピークの増加傾向及びCE-SDS（非還元）における断片化体ピークの増加傾向が認められた。

バイアル製剤の苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなったことに加え、CEXにおける塩基性ピークの減少及び生物活性の減少が認められた。シリンジ製剤の苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなったことに加え、不溶性微粒子の増加傾向及び生物活性の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、バイアル製剤は光に不安定、シリンジ製剤は光に安定であった。

以上より、バイアル製剤の有効期間は、フッ素樹脂ラミネート処理済み臭化ブチルゴム製のゴム栓及びガラス製バイアルを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、80 mg 製剤及び200 mg 製剤は18 カ月及び400 mg 製剤は12 カ月とされた。また、シリンジ製剤及びAI製剤の有効期間は、いずれも一次容器として針付きガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャーストッパーを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管

物活性が減弱する可能性が示唆されたが、本剤と先行バイオ医薬品の生物活性は同等であることから、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。

- N 結合型糖鎖プロファイルについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較してシアル化糖鎖の低値が認められた。また、シアル酸の評価において、本剤は先行バイオ医薬品と比較して NANA 付加体の低値が認められた。本剤と先行バイオ医薬品のシアル酸自体が低値であり、生物活性は同等であった。NANA 付加体は抗体医薬品の PK に関する FcRn 結合活性に影響を及ぼすことが報告されているが、本剤と先行バイオ医薬品の FcRn 結合活性及び臨床試験における PK は同等であった。以上より、当該差異は PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に認められた差異については、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

シリンジ製剤及び AI 製剤に含有される L-バリンは皮下投与における使用前例がないため、新添加剤に該当する。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、シリンジ製剤及び AI 製剤に含まれる L-バリンは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料に基づき、L-バリンの今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

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

本剤と先行バイオ医薬品（EU 承認品）の薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、表 2 の生物学的性質に関する項目並びに ADCC 活性及び CDC 活性について比較検討が実施され、類似性が確認されている。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した（2.4 及び 2.R.1 参照）。

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

本剤の審査にあたり、評価すべき非臨床 PK 試験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

本剤の審査にあたり、評価すべき毒性試験は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に高い類似性が認められていることから、*in vivo* 毒性試験の実施は不要と説明している。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

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

本申請における臨床データパッケージとして、表 5 に示す試験成績が提出された。LusiNEX-HV-PK-001 試験が本剤と先行バイオ医薬品の点滴静注製剤の PK の同等性を検証する試験、RGB192101 試験が本剤と先行バイオ医薬品の皮下注製剤の PK の同等性を検証する試験、RGB19101 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。

なお、先行バイオ医薬品として、LusiNEX-HV-PK-001 試験では EU 承認品及び米国承認品、RGB192101 試験及び RGB19101 試験では EU 承認品が、それぞれ使用された。

表 5 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	LusiNEX-HV-PK-001 試験 (NCT03522012)	本剤と先行バイオ医薬品の点滴静注製剤の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 4 mg/kg を単回点滴静脈内投与
	国内	RGB192101 試験 (jRCT2031230029)	本剤と先行バイオ医薬品の皮下注の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康男性被験者	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	本剤又は先行バイオ医薬品 162 mg を単回皮下投与
	国内	RGB19101 試験 (jRCT2031220512)	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	RA 患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 8 mg/kg を MTX との併用で 52 週目まで 4 週間ごとに点滴静脈内投与

7.1 分析法

血清中トシリズマブ濃度は、ECLIA 法（定量下限：LusiNEX-HV-PK-001 試験では 0.00150 µg/mL、RGB192101 試験及び RGB19101 試験では 0.0300 µg/mL）により測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、ECLIA 法（感度：LusiNEX-HV-PK-001 試験では 12.5 ng/mL、RGB192101 試験及び RGB19101 試験では 0.761 ng/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、LusiNEX-HV-PK-001 試験ではセルベースアッセイにより、RGB192101 試験及び RGB19101 試験では ECLIA 法により、それぞれ評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : LusiNEX-HV-PK-001 試験<2017 年 月~2018 年 月>)

健康被験者 (目標被験者数 190 例 (各群 63 例)) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品及び米国承認品) を単回点滴静脈内投与した時の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 4 mg/kg を単回点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された被験者のうち 189 例 (本剤群 63 例、EU 承認品群 65 例、米国承認品群 61 例) に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、EU 承認品群 1 例 (有害事象)、米国承認品群 1 例 (治験実施計画書からの逸脱) を除いた 187 例 (本剤群 63 例、EU 承認品群 64 例、米国承認品群 60 例) が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である AUC_{inf}、並びに副次評価項目である AUC_{last} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は、表 6 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。

表 6 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比 (%)	比の 90%信頼区間 (%) *
本剤	EU 承認品	AUC _{inf}	96.60	[92.33, 101.06]
		AUC _{last}	96.67	[92.49, 101.05]
		C _{max}	100.08	[95.68, 104.68]
本剤	米国承認品	AUC _{inf}	95.58	[91.30, 100.07]
		AUC _{last}	95.83	[91.61, 100.24]
		C _{max}	100.09	[95.62, 104.77]
EU 承認品	米国承認品	AUC _{inf}	98.95	[94.58, 103.52]
		AUC _{last}	99.12	[94.76, 103.69]
		C _{max}	100.01	[95.56, 104.67]

* : 投与群を固定効果とする分散分析に基づき算出した。

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 7、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表 7 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} ^{*1} (µg·h/mL)	AUC _{last} ^{*2} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*3} (h)	t _{1/2} ^{*1} (h)	CL ^{*1} (L/h)	V _z ^{*1} (L)
本剤	63	12,400 ±1,959.1	12,400 ±2,017.7	99.88 ±15.977	1.02 (1.00, 7.23)	37.62 ±7.6064	0.02241 ±0.0036055	1.220 ±0.32500
EU 承認品	64	12,830 ±1,970.4	12,820 ±1,958.0	99.92 ±16.788	1.52 (1.00, 7.00)	31.67 ±8.0591	0.02226 ±0.0045041	1.005 ±0.27088
米国承認品	60	12,930 ±1,767.2	12,890 ±1,771.7	99.54 ±14.095	1.03 (1.00, 7.00)	31.02 ±4.8882	0.02253 ±0.0044600	1.004 ±0.24429

平均値±標準偏差、*1 : 本剤群 n=58、EU 承認品群 n=62、米国承認品群 n=58、*2 : EU 承認品群 n=63、米国承認品群 n=59、*3 : 中央値 (範囲)

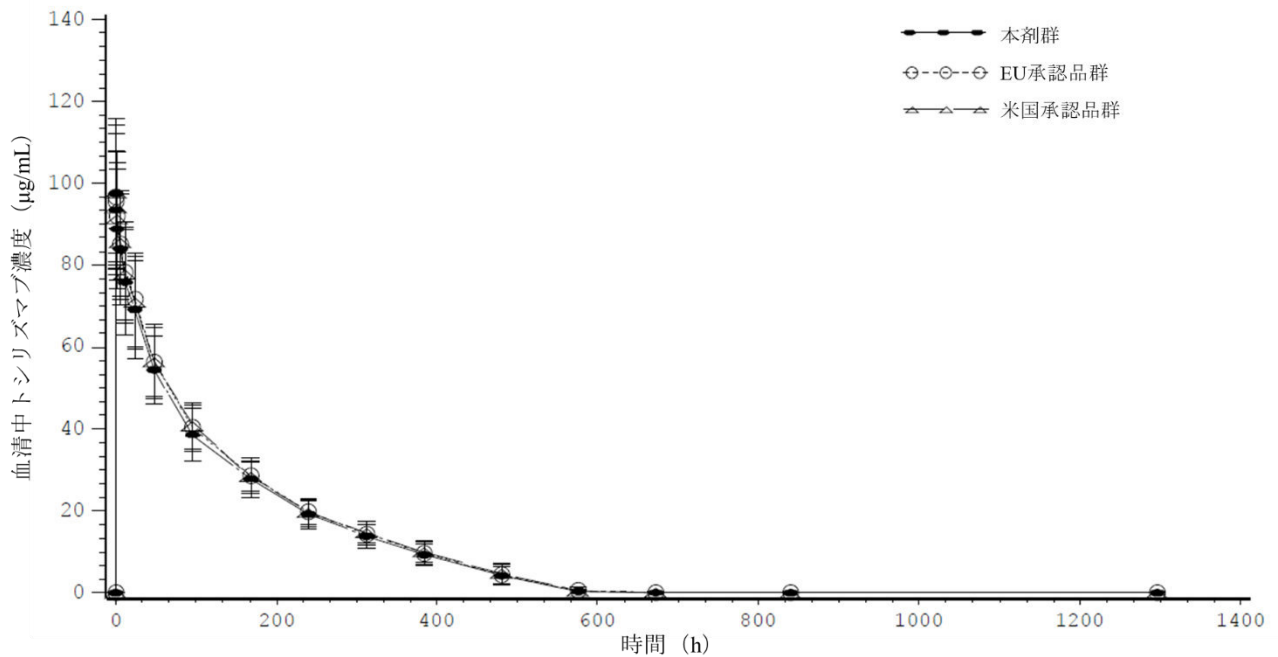


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移（平均値±標準偏差：PK解析対象集団）

安全性について、有害事象は本剤群 51/63 例（81.0%）、EU 承認品群 57/65 例（87.7%）、米国承認品群 51/61 例（83.6%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 26/63 例（41.3%）、EU 承認品群 29/65 例（44.6%）、米国承認品群 34/61 例（55.7%）に認められた。

重篤な有害事象は、米国承認品群 1 例（好中球減少症）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 5/63 例（7.9%）、EU 承認品群 8/65 例（12.3%）、米国承認品群 3/61 例（4.9%）であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤群 0 例、EU 承認品群 1/65 例（1.5%）、米国承認品群 0 例であった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 50/63 例（79.4%）、EU 承認品群 47/65 例（72.3%）、米国承認品群 46/61 例（75.4%）であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤群 7/63 例（11.1%）、EU 承認品群 3/65 例（4.6%）、米国承認品群 7/61 例（11.5%）であった。

7.2.2 健康男性被験者を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.2：RGB192101 試験<2023 年 4 月～2024 年 月>）

健康男性被験者（目標被験者数 110 例（各群 55 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品（EU 承認品）を単回皮下投与した時の PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、本剤又は先行バイオ医薬品 162 mg を単回皮下投与することとされた。

無作為化された被験者 110 例（各群 55 例）に第 1 期の治験薬が投与された。そのうち、8 例（本剤投与時 6 例（有害事象 3 例及び喫煙検査陽性 3 例）及び先行バイオ医薬品投与時 2 例（薬物検査又はアル

コール検査陽性 1 例並びに喫煙検査陽性 1 例) が治験を中止し、第 2 期において 102 例 (本剤 53 例、先行バイオ医薬品 49 例) に治験薬が投与され、PK 解析対象集団とされた。また、治験薬が少なくとも 1 回投与された全例が安全性解析対象集団 (本剤 108 例、先行バイオ医薬品 104 例) とされた。

PK について、主要評価項目である AUC_{inf} 及び C_{max} 、並びに副次評価項目である AUC_{last} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は、表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何最小二乗平均比*	比の 90% 信頼区間*
本剤	先行バイオ医薬品	AUC_{inf}	1.0468	[0.9710, 1.1285]
		AUC_{last}	1.0469	[0.9710, 1.1288]
		C_{max}	1.0384	[0.9787, 1.1018]

*: 投与群、被験者、投与期及び治験薬を固定効果とする分散分析モデルに基づき算出した。

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 9、血清中薬物濃度の推移は図 2 のとおりであった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)	V_d/F (L)
本剤	102	2586.5 ± 874.8	2582.8 ± 873.8	11.1 ± 3.49	107.500 (47.57, 172.30)	33.70 ± 20.06	73.70 ± 41.88	4.07 ± 6.24
先行バイオ医薬品	102	2506.7 ± 853.6	2502.9 ± 852.2	10.63 ± 3.16	107.700 (48.00, 172.63)	32.98 ± 17.01	92.76 ± 180.59	4.37 ± 8.81

平均値 \pm 標準偏差、*: 中央値 (範囲)

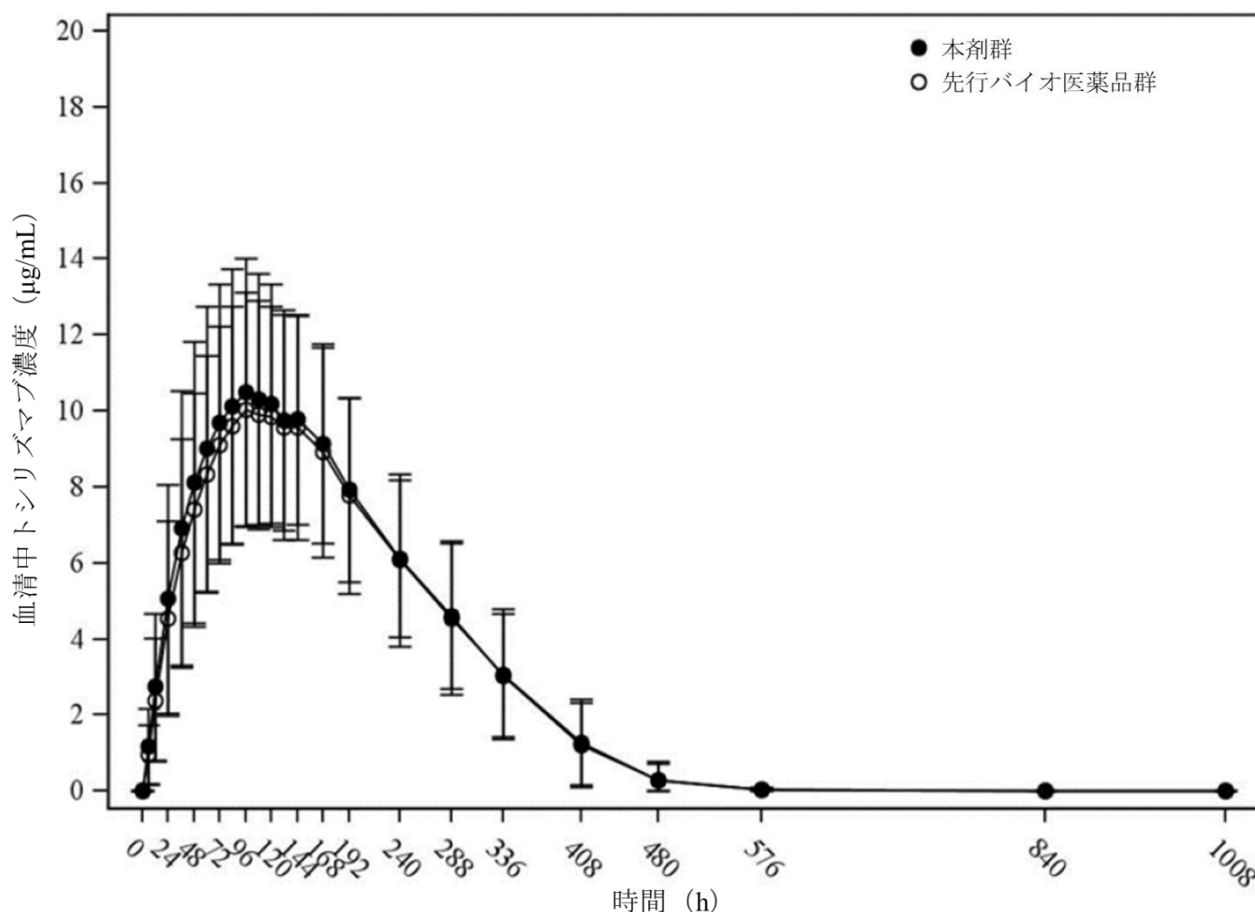


図2 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差: PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤投与時 51/108 例 (47.2%)、先行バイオ医薬品投与時 53/104 例 (51.0%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与時 36/108 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品投与時 45/104 例 (43.3%) に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与時 3 例 (薬疹 2 例及び乗り物酔い 1 例) に認められた。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、第 1 期の治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 2/55 例 (3.6%)、先行バイオ医薬品投与時 2/55 例 (3.6%) であり、中和抗体が陽性の被験者は認められなかった。第 1 期の治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 26/55 例 (47.3%)、先行バイオ医薬品投与時 25/55 例 (45.5%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 18/55 例 (32.7%)、先行バイオ医薬品投与時 18/55 例 (32.7%) であった。

第 2 期の治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 23/53 例 (43.4%)、先行バイオ医薬品投与時 25/49 例 (51.0%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 16/53 例 (30.2%)、先行バイオ医薬品投与時 17/49 例 (34.7%) であった。第 2 期の治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 35/53 例 (66.0%)、先行バイオ医薬品投与時 40/49 例 (81.6%) であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤投与時 26/53 例 (49.1%)、先行バイオ医薬品投与時 32/49 例 (65.3%) であった。

7.2.3 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：RGB19101 試験<2023年1月～2025年2月>

MTX で効果不十分な活動性 RA 患者²⁾（目標症例数 358 例（各群 179 例）³⁾）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品（EU 承認品）との有効性の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 81 施設で実施された。

用法・用量は、MTX（6～16 mg/週、経口投与）を併用して、本剤又は先行バイオ医薬品 8 mg/kg を 48 週まで 4 週間ごとに点滴静脈内投与することとされた。

無作為化され、1 回以上の治験薬が投与された 368 例（本剤群 182 例、先行バイオ医薬品群 186 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR のベースライン時からの平均変化量とされた。

有効性について、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR のベースライン時からの平均変化量の結果は、表 10 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の投与開始後 12 週時における DAS28-ESR のベースライン時からの平均変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（-0.6～0.6）の範囲内であった。

表 10 投与開始後 12 週時における DAS28-ESR のベースライン時からの平均変化量（FAS）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン（平均値±標準偏差）	6.19±0.87（182 例）	6.09±0.89（186 例）
ベースラインからの変化量 （最小二乗平均値±標準誤差）	-3.62±0.09（173 例）	-3.41±0.09（181 例）
群間差 [95%信頼区間] ^{*1,*2}	-0.21 [-0.43, 0.02]	

*1：治験薬の投与中止、禁止する治療法及び許容する治療法への違反・抵触があった被験者は、以降のデータは欠測と扱われ、12 週時におけるベースラインからの DAS28-ESR 測定値の欠測は多重代入法により補完した。ただし、先行バイオ医薬品群において初回治験薬投与日に治験薬投与中の有害事象発現により、同日の治験薬投与を中止した 1 例は解析から除外された

*2：投与群、Biological DMARDs の治療歴の有無、DAS28-ESR（ベースライン時）を共変量とした ANCOVA モデルにより解析した。

安全性について、概要は表 11 のとおりであり、主な有害事象は表 12 のとおりであった。

²⁾ ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断された患者で、以下の項目をすべて満たす患者。同意取得時の 12 週間以上前から MTX を使用し、ベースライン時の関節評価前 4 週間から一定量の MTX が投与された患者が組み入れられた。

- 前観察期及びベースライン時に疼痛・圧痛関節数 6 カ所以上（評価関節数 68）、かつ腫脹関節数 6 カ所以上（評価関節数 66）。
- 前観察期及びベースライン時に ESR が 28 mm/hr 以上、又は前観察期に CRP1.0 mg/dL 以上
- 前観察期及びベースライン時に、DAS28-ESR が 3.2 以上。

³⁾ 主要評価項目である 12 週時における DAS28-ESR のベースライン時からの平均変化量について、群間差を 0.09、標準偏差を 1.45、同等性許容域を -0.6～0.6 とし、有意水準両側 5%、検出力 90%を確保するために必要な被験者数として 350 例（各群 175 例）と算出した。さらに 2%の脱落を考慮し 358 例（各群 179 例）とした。

表 11 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群（182例）	先行バイオ医薬品群（186例）
全有害事象	164（90.1）	173（93.0）
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	100（54.9）	109（58.6）
死亡	0	1（0.5）
重篤な有害事象	6（3.3）	18（9.7）
投与中止に至った有害事象	5（2.7）	14（7.5）

例数（%）

表 12 主な有害事象（いずれかの群で2%以上に認められた有害事象）（安全性解析対象集団）

器官区分・事象名	本剤群 （182例）	先行バイオ医薬品群 （186例）
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	32（17.6）	42（22.6）
COVID-19	22（12.1）	15（8.1）
上気道感染	13（7.1）	8（4.3）
咽頭炎	8（4.4）	8（4.3）
気管支炎	7（3.8）	7（3.8）
副鼻腔炎	7（3.8）	5（2.7）
インフルエンザ	6（3.3）	3（1.6）
帯状疱疹	5（2.7）	3（1.6）
胃腸炎	4（2.2）	7（3.8）
爪囲炎	3（1.6）	8（4.3）
免疫系障害		
季節性アレルギー	2（1.1）	4（2.2）
代謝および栄養障害		
脂質異常症	9（4.9）	7（3.8）
高脂血症	3（1.6）	5（2.7）
神経系障害		
頭痛	4（2.2）	6（3.2）
浮動性めまい	4（2.2）	3（1.6）
血管障害		
高血圧	6（3.3）	6（3.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	8（4.4）	8（4.3）
口腔咽頭痛	8（4.4）	8（4.3）
アレルギー性鼻炎	2（1.1）	4（2.2）
喘息	1（0.5）	4（2.2）
胃腸障害		
口内炎	35（19.2）	33（17.7）
便秘	8（4.4）	2（1.1）
齲歯	6（3.3）	8（4.3）
悪心	5（2.7）	4（2.2）
歯痛	4（2.2）	0
下痢	3（1.6）	6（3.2）
腹部不快感	2（1.1）	5（2.7）
腹痛	2（1.1）	4（2.2）
上腹部痛	2（1.1）	4（2.2）
嘔吐	1（0.5）	9（4.8）
歯周病	0	5（2.7）
肝胆道系障害		
肝機能異常	9（4.9）	14（7.5）
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	6（3.3）	9（4.8）
発疹	6（3.3）	9（4.8）
接触皮膚炎	5（2.7）	4（2.2）
陥入爪	4（2.2）	3（1.6）

蕁麻疹	2 (1.1)	6 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	6 (3.3)	5 (2.7)
関節リウマチ	3 (1.6)	4 (2.2)
腱鞘炎	0	4 (2.2)
臨床検査		
白血球数減少	18 (9.9)	26 (14.0)
肝機能検査値上昇	16 (8.8)	13 (7.0)
肝機能検査異常	12 (6.6)	13 (7.0)
肝酵素上昇	10 (5.5)	15 (8.1)
血小板数減少	7 (3.8)	3 (1.6)
血中トリグリセリド増加	7 (3.8)	3 (1.6)
体重増加	6 (3.3)	2 (1.1)
血中ビリルビン増加	4 (2.2)	3 (1.6)
好中球数減少	3 (1.6)	13 (7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	7 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	5 (2.7)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	7 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症		
凍瘡	5 (2.7)	1 (0.5)
節足動物刺傷	4 (2.2)	9 (4.8)
創傷	4 (2.2)	3 (1.6)
皮膚擦過傷	4 (2.2)	1 (0.5)
挫傷	3 (1.6)	5 (2.7)

MedDRA ver.27.0
例数 (%)

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群 3 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例及び大腸穿孔 1 例）、先行バイオ医薬品群 9 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、菌血症 / てんかん、腎盂腎炎/胆道感染、肺膿瘍/肺炎、感染性胸水、肺炎、神経系障害、間質性肺疾患及び肺毒性各 1 例）であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 5 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、大腸穿孔、肝機能異常、湿疹及び肝酵素上昇各 1 例）、先行バイオ医薬品群 14 例（虫垂炎、菌血症、結腸癌、薬物過敏症、神経系障害、急性冠動脈症候群、出血性ショック、咳嗽、間質性肺疾患、肺毒性、びまん性汎細気管支炎、アレルギー性皮膚炎、椎間板突出及び肝機能検査値上昇各 1 例）であった。

死亡に至った有害事象について、先行バイオ医薬品群で 1 例（出血性ショック）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 12/182 例（6.6%）、先行バイオ医薬品群 12/186 例（6.5%）であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤群 2/182 例（1.1%）、先行バイオ医薬品群 2/186 例（1.1%）であった。治験薬投与後のいずれかの評価時点で抗薬物抗体が陽性の被験者は、本剤群 5/182 例（2.7%）、先行バイオ医薬品群 10/186 例（5.4%）であり、中和抗体が陽性の被験者は、本剤群 5/182 例（2.7%）、先行バイオ医薬品群 8/186 例（4.3%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、LusiNEX-HV-PK-001 試験において、主要評価項目である AUC_{inf} について事前に設定された同等性許容域 80~125%の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{last} 及び C_{max} についても 80~125%の範囲内であったこと、RGB192101 試験において、主要評価項目である AUC_{inf} 及び C_{max} について事前に

設定された同等性許容域 0.80~1.25 の範囲内であり、副次評価項目である AUC_{last} についても 0.80~1.25 の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時及び皮下投与時の PK の同等性は示されたと判断した。また、RGB19101 試験の本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与時における血清中トラフ濃度の測定結果においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象疾患、投与経路、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、RGB19101 試験の①対象疾患、投与経路及び主要評価項目、②同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患、投与経路及び主要評価項目

対象疾患について、国内における先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、RA の患者数が最も多く、RA 患者を対象とした先行バイオ医薬品の複数の臨床試験において、臨床改善効果を示すことが確認されていることから RA を選択した。

投与経路について、国内及び欧州の地域間で承認用法・用量の差異がない点滴静注製剤を用いることとした。先行バイオ医薬品の皮下注製剤と点滴静注製剤は、いずれも RA の効能・効果を有しており、臨床試験において投与経路間で有効性が同程度である結果が得られている。一方で先行バイオ医薬品の臨床試験において、皮下注製剤は点滴静注製剤と比較して投与部位反応及び抗薬物抗体の発現率が高い値を示したこと（*Arthritis Care Res* 2014; 66: 344-54）から、点滴静注製剤を用いて本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性の検証及び安全性の検討を行うことが妥当と考えた。

主要評価項目について、以下の理由から、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR スコアのベースライン時からの平均変化量を設定した。

- 連続変数である DAS28 は、2 値変数である ACR20 よりもバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性の差を検出する感度の高い評価指標と考えられること。
- 「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 18 年 2 月 17 日付け薬食審査発第 0217001 号）等の国内外のガイドラインにおいて、評価指標として DAS28 が推奨されていること。
- DAS28 には DAS28-ESR と DAS28-CRP の 2 種類の評価項目が存在するが、CRP はトシリズマブ投与後に急激に低下し、臨床症状の変動と CRP の変動が一致しないため、DAS28-ESR を選択した（*J Clin Pharmacol* 2017; 57: 459-68）。
- 主要評価項目の評価時点について、RA を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験成績（*Ann Rheum Dis* 2014; 73: 69-74）より、点滴静注製剤 8 mg/kg を 4 週間隔で投与した場合の DAS28-ESR の推移は、投与 12 週時まで急激な低下が認められ、その後変化が緩徐になったことから、投与 12 週時は、先行バイオ医薬品との差異を感度よく評価可能な時期であると考えた。

② 同等性許容域

DAS28-ESR 変化量の同等性許容域について、EULAR 反応基準（*Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845-50）において、DAS28-ESR 変化量が 0.6 以下の場合には患者の疾患活動性の背景によらず治療反応性がないと評価されることより、0.6 以下の変化は臨床効果として差がないと考え、 $-0.6 \sim 0.6$ とすることとした。

機構は、対象疾患、投与経路及び主要評価項目並びに同等性許容域に関する申請者の説明を了承した。また、副次評価項目とされた ACR20 改善率等は、RA の臨床評価で広く使用されていること等を考慮すると、当該評価項目の結果についても評価することが重要と考えた。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

RGB19101 試験の主要評価項目である、投与開始後 12 週時における DAS28-ESR のベースライン時からの平均変化量について、有効性の解析対象集団である FAS において、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差 [95%信頼区間] は、 -0.21 [$-0.43, 0.02$] であり、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった (表 10)。

主な副次評価項目の結果は表 13 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様であった。

表 13 RGB19101 試験の主な副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目	評価時点	本剤群 (182 例)	先行バイオ医薬品群 (186 例)
DAS28-ESR のベースライン値 及びベースラインからの変化 量*1	ベースライン	6.19 ± 0.87 (182)	6.09 ± 0.89 (186)
	8 週時	-3.34 ± 1.08 (181)	-3.06 ± 1.06 (183)
	12 週時	-3.68 ± 1.21 (179)	-3.41 ± 1.20 (183)
	16 週時	-3.89 ± 1.11 (171)	-3.62 ± 1.17 (176)
	24 週時	-4.07 ± 1.18 (169)	-3.85 ± 1.13 (172)
	52 週時	-4.54 ± 1.09 (165)	-4.17 ± 1.15 (164)
ACR20 達成割合*2	12 週時	152 (83.5)	155 (83.3)
	24 週時	162 (89.0)	157 (84.4)
	52 週時	162 (89.0)	154 (82.8)
ACR50 達成割合*2	12 週時	110 (60.4)	111 (59.7)
	24 週時	124 (68.1)	126 (67.7)
	52 週時	143 (78.6)	135 (72.6)
ACR70 達成割合*2	12 週時	60 (33.0)	56 (30.1)
	24 週時	90 (49.5)	89 (47.8)
	52 週時	118 (64.8)	103 (55.4)

*1：平均値±標準偏差 (例数)

*2：例数 (%) NRI

機構は、以上の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績について以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

申請者は、試験で認められた安全性情報に基づき、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。

RGB19101 試験における有害事象の発現状況は表 11 及び表 12 (7.2.3 参照) 並びに表 14 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群の間に特段の差異は認められなかった。

表 14 RGB19101 試験における注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群（182 例）	先行バイオ医薬品群（186 例）
感染症*1	99 (54.4)	101 (54.3)
過敏症*2	30 (16.5)	42 (22.6)
B 型肝炎ウイルスの再活性化*3	0	1 (0.5)
胸膜炎*4	0	1 (0.5)
脂質検査値異常*5	23 (12.6)	28 (15.1)
心不全*6	1 (0.5)	1 (0.5)
間質性肺炎*7	1 (0.5)	3 (1.6)
憩室炎・腸管穿孔*8	1 (0.5)	0
血球減少症・血小板減少症*9	32 (17.6)	33 (17.7)
肝機能障害*10	56 (30.8)	66 (35.5)
悪性および詳細不明の腫瘍*11	0	1 (0.5)
脳血管障害*12	0	1 (0.5)
投与部位反応*13	0	3 (1.6)

MedDRA ver.27.0

例数 (%)

*1：SOC「感染症および寄生虫症」に属するすべてのPT

*2：SMQ「過敏症」（狭域）に該当するすべてのPT

*3：前観察期において、HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性であった被験者に発現した、「hepatitis B」が含まれていて、「negative」を含まないすべてのPT

*4：HLT「胸膜感染および炎症」に属するすべてのPT

*5：SMQ「脂質異常症」（狭域）に該当するすべてのPT

*6：SMQ「心不全」に該当するすべてのPT

*7：SMQ「間質性肺疾患」に該当するすべてのPT

*8：SMQ「消化管の穿孔」（狭域）に該当するすべてのPT 及び HLT「憩室の炎症」に属するすべてのPT

*9：SMQ「造血障害による白血球減少症」及び SMQ「造血障害による血小板減少症」に該当するすべてのPT

*10：SMQ「肝障害」に該当するPTのうち、SMQ「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」及び SMQ「明確にアルコール関連と報告された肝障害」を除くすべてのPT

*11：SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」（狭域）に該当するすべてのPT

*12：SMQ「中枢神経系血管障害」に該当するすべてのPT

*13：HLT「注射部位反応」及び HLT「注入部位反応」に属するPTのうち、治験薬との因果関係が認められたすべてのPT

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は先行バイオ医薬品と比較して新たな安全性上の懸念はないと判断した。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績（LusiNEX-HV-PK-001 試験、RGB192101 試験及び RGB19101 試験）から、本剤と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体及び中和抗体の発現率は類似しており（7.2.1～7.2.3 参照）、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとはいえないことから、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

本剤の点滴静注製剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品の点滴静注製剤が有する効能・効果のうち、「既存の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。」、「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」及び「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を

要する患者に限る)」であり、本剤の皮下注製剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品の皮下注製剤が有する効能・効果のうち、「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）」である。また、各製剤における用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、以下の点等を考慮すると、本剤において、申請効能・効果のいずれに対しても先行バイオ医薬品と同様の有効性が期待されること等から、臨床試験で評価した対象以外の効能・効果についても先行バイオ医薬品と同等の有効性が期待でき、安全性は大きく異ならないと考える旨を説明している。

- 各申請効能・効果に含まれる疾患はいずれも炎症性疾患であり、病態の形成に IL-6 が深く関与していること（Nat Rev Rheumatol 2020; 16: 335-45、Clin Drug Investig 2020; 40: 511-8）。
- トシリズマブの作用機序は、膜結合型及び可溶性 IL-6R に結合することで両者のシグナル伝達を阻害することであり、各効能・効果において一貫していること（J Clin Invest. 2011; 121: 3375-83）。
- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の類似性が認められており、薬理作用も同等であることが生物活性に関する比較試験（2.4 及び 2.R.1 参照）等で確認されていること。
- LusiNEX-HV-PK-001 試験及び RGB192101 試験において、本剤の点滴静注製剤及び皮下注製剤のそれぞれの先行バイオ医薬品に対する PK の同等性が確認されていること。
- RGB19101 試験において、RA 患者に対する本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示されていること。また、安全性プロファイルに大きな相違はないこと。
- 先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは RA とそれ以外の申請効能・効果で大きく異なること（Lancet 2008; 371: 987-97、Ann Rheum Dis 2015; 74: 1110-7 等）。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（令和2年2月4日付け薬生薬審発 0204 第1号）に基づき、申請のとおり効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、申請効能・効果のうち、RA 以外に本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査等において当該疾患の安全性に係る情報を収集する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、通常の医薬品安全性監視活動を行うことで十分であり、追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。

- 申請効能・効果について、病態形成機序、トシリズマブの作用機序、投与量及び投与経路の観点から、特定の安全性上の懸念は認められないこと。
- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性及び薬理作用は同等／同質であること。また、臨床試験の結果より、本剤の先行バイオ医薬品に対する PK の同等性が示されていること。
- RGB19101 試験の結果より、RA 患者における本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに差異は認められていないこと。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験の結果において、RA とその他の申請効能・効果の間で安全性プロファイルに特段の差異が認められていないこと。

機構は、申請者の説明に加え、本邦における若年性特発性関節炎、キャッスルマン病及び悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群の患者は少数であるため、これらの疾患に対するトシリズマブの使用

例が限られていることを勘案すると、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断し、申請者の説明を了承した。また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表 15 に示す安全性検討事項を設定することが適切であると判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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 • 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> • 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		
該当なし		

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書面調査結果及び機構の判断

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。

9. 総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床試験において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められ、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと判断する。

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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

①②③

○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。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

④⑤

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）

[用法及び用量]

①②③

＜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）〔トシリズマブ後続○〕⁴⁾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及びキャッスルマン病＞

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続○〕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。

＜悪性腫瘍治療に伴う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）〔トシリズマブ後続○〕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）〔トシリズマブ後続○〕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）〔トシリズマブ後続○〕として8 mg/kgを1回追加投与できる。

④⑤

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）〔トシリズマブ後続○〕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。

[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

⁴⁾ 本剤の名称に係る記載は一般名が定まり次第変更予定。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20 改善割合 ACR50 改善割合 ACR70 改善割合	20%, 50%, 70% improvement according to the American College of Rheumatology criteria	米国リウマチ学会が定める 20%、50%、70%改善基準
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AI	Auto-Injector	オートインジェクター
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
DAS28	Disease activity score 28	28 関節に基づく疾患活動性スコア
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定
EPC	End of production cells	エンド・オブ・プロダクション細胞
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
EU 承認品	—	EU で承認されているトシリズマブ製剤の先行バイオ医薬品 (RoActemra)
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Crystallizable fragment	重鎖定常領域
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
GlcNAc	N-acetyl-D-glucosamine	N-アセチルグルコサミン
■■■■	■■■■	■■■■
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓

略語	英語	日本語
HLT	High level terms	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について(令和7年1月9日付け医薬審発 0109 第3号)
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について(平成10年1月6日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について(平成12年7月14日付け医薬審第873号)
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号)
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-6R	Interleukin 6 receptor	インターロイキン 6 受容体
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NANA	N-acetylneuraminic acid	N-アセチルノイラミン酸
NGNA	N-glycolylneuraminic acid	N-グリコリルノイラミン酸
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SARS-CoV-2	SARS-associated coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Terminal half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
■	■	■
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

略語	英語	日本語
V_z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相での分布容積
トシリズマブ		トシリズマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているトシリズマブ製剤の先行バイオ医薬品（アクテムラ）
米国承認品	—	米国で承認されているトシリズマブ製剤の先行バイオ医薬品（Actemra）
本剤	—	トシリズマブ BS 点滴静注用 80 mg 「MA」、同点滴静注用 200 mg 「MA」、同点滴静注用 400 mg 「MA」、同皮下注 162 mg シリンジ 「MA」、同皮下注 162 mg オートインジェクター 「MA」
本薬	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続○]