

再審査報告書

令和2年10月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ アクテムラ皮下注 162 mg オートインジェクター
有 効 成 分 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
承 認 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） ○ 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	○ 関節リウマチ 通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 162 mg を2週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮できる。 ○ 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 162 mg を1週間隔で皮下注射する。
承 認 年 月 日	1. 平成 25 年 3 月 25 日* 2. 平成 29 年 6 月 26 日（関節リウマチに係る用法・用量の追加） 3. 平成 29 年 8 月 25 日（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に係る効能追加）
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. 1.の残余期間（平成 29 年 6 月 26 日～平成 31 年 3 月 24 日） 3. 10 年
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。**
備 考	*初回承認時の用法・用量は、以下のとおり。 「通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 162 mg を2週間隔で皮下注射する。」 **承認条件は、「高安動脈炎、巨細胞性動脈炎」の効能・効果の追加承認時に付与された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における関節リウマチ患者に対する安全性及び有効性を把握すること。
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	1. 感染症 <sup>※1</sup> の発現状況 2. 消化管穿孔 <sup>※2</sup> の発現状況 3. 心機能障害 <sup>※3</sup> の発現状況 4. 悪性腫瘍 <sup>※4</sup> の発現状況 5. アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状 <sup>※5</sup> の発現状況 6. 投与時反応 <sup>※6</sup> の発現状況 7. 脂質関連検査値異常 <sup>※7</sup> の発現状況 8. 注射部位反応 <sup>※8</sup> の発現状況
対象患者	関節リウマチに対し本剤を初めて投与する患者
実施期間	平成 25 年 7 月～平成 28 年 2 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	投与開始後 6 カ月（26 週）
実施施設数	288 施設
収集症例数	1,020 例
安全性解析対象症例数	1,003 例
有効性解析対象症例数	785 例
備考	<sup>※1</sup> MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）が「感染症および寄生虫症」の事象。 <sup>※2</sup> MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）「消化管の穿孔（狭域）」に含まれる事象。 <sup>※3</sup> SOC「心臓障害」、SMQ「虚血性心疾患（広域）」、SMQ「心不全（広域）」、SMQ「不整脈（広域）」のいずれかに含まれる事象。 <sup>※4</sup> SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍（狭域）」に該当する事象。 <sup>※5, ※6</sup> 本剤投与中から 24 時間以内に発現した事象のうち、MedDRA 基本語（以下、「PT」）からアレルギー反応である可能性が否定できない事象を投与時反応と定義し、投与時反応のうち、SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象をアナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状と定義した。 <sup>※7</sup> SMQ「脂質異常症（狭域）」に該当する事象。 <sup>※8</sup> 本剤投与部位に発現した事象のうち、PT から注射部位反応である可能性が否定できない事象。

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

## 4.1. 使用成績調査

### 4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 1,003 例のうち、223 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 22.2% (223/1,003 例) であった。本調査での副作用発現割合は、皮下注製剤（本剤）の承認時までの臨床試験（国内第 I / II 相試験及び国内第 III 相試験）における副作用発現割合 96.3% (364/378 例) 及びトシリズマブ（遺伝子組換え）の静注製剤の使用成績調査における副作用発現割合 38.5% (3,043/7,908 例) と比べて高くなかった。また、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 5 例以上）は表 2 のとおりであり、静注製剤と同様に「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」の副作用が多い傾向であった。なお、安全性解析対象症例のうち、一度でも自己投与を行った症例 562 例における副作用発現割合は 21.4% (120/562 例) であった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	71	(7.1)
気管支炎	6	(0.6)
蜂巣炎	7	(0.7)
帯状疱疹	6	(0.6)
上咽頭炎	9	(0.9)
咽頭炎	5	(0.5)
肺炎	7	(0.7)
代謝および栄養障害	30	(3.0)
高コレステロール血症	8	(0.8)
脂質異常症	8	(0.8)
高脂血症	11	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(1.8)
上気道の炎症	10	(1.0)
肝胆道系障害	10	(1.0)
肝機能異常	7	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	25	(2.5)
湿疹	5	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(2.4)
注射部位そう痒感	6	(0.6)
臨床検査	53	(5.3)
血中コレステロール増加	10	(1.0)
血中トリグリセリド増加	14	(1.4)
白血球数減少	17	(1.7)

MedDRA/J version 21.1

### 4.1.2 重点調査項目

重点調査項目とした各副作用の発現状況は表 3 に示すとおりであった。注射部位反応については、本調査における発現割合が静注製剤の使用成績調査における注射部位反応の発現割合 0.1% (4/7,908 例) と比べて高かったが、これは皮下注製剤による局所反応が多く発現した結果と考える。その他に静注製剤の使用成績調査における発現割合と比べて高い項目はなく、本調査結果から新たな対応が必要な問題点は認められなかった。

表3 重点調査項目の副作用

副作用	発現症例数（発現割合%）	
感染症	71	(7.1)
消化管穿孔	1	(0.1)
心機能障害	6	(0.6)
悪性腫瘍	2	(0.2)
アナフィラキシー反応	0	
投与時反応	26	(2.6)
注射部位反応	14	(1.4)
脂質関連検査値異常	56	(5.6)

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は720例930件、予測できない重篤な副作用は534例718件、予測できない非重篤な副作用は870例1,110件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表4のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,346	1,828	534	718	870	1,110
良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿疱およびポリープを含む)	138	153	127	141	11	12
乳癌	11	11	11	11	0	0
リンパ腫	18	18	17	17	1	1
肺の悪性新生物	10	10	10	10	0	0
血液およびリンパ系障害	37	39	29	31	8	8
播種性血管内凝固	10	10	10	10	0	0
汎血球減少症	15	16	15	16	0	0
免疫系障害	46	46	22	22	24	24
過敏症	13	13	1	1	12	12
血球貪食性リンパ組織球症	18	18	18	18	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73	80	32	37	41	43
呼吸困難	19	19	0	0	19	19
皮膚および皮下組織障害	123	139	26	27	99	112
乾癬	11	11	1	1	10	10
紫斑	10	11	2	2	8	9
皮膚変色	10	10	0	0	10	10
筋骨格系および結合組織障害	159	182	41	44	119	138
関節炎	18	19	3	3	15	16
関節腫脹	26	26	3	3	23	23
関節リウマチ	26	28	6	6	20	22
筋骨格硬直	12	12	1	1	11	11
腎および尿路障害	51	54	35	37	17	17
腎機能障害	13	13	9	9	4	4

一般・全身障害および投与部位の状態	363	409	33	35	330	374
死亡	11	11	11	11	0	0
歩行障害	11	11	1	1	10	10
注射部位漏出	27	28	0	0	27	28
注射部位硬結	31	35	0	0	31	35
疼痛	91	91	1	1	90	90
腫脹	22	23	0	0	22	23
末梢腫脹	29	31	3	3	26	28
注射部位変色	21	22	0	0	21	22
体調不良	35	35	0	0	35	35
注入部位血管外漏出	14	14	0	0	14	14
臨床検査	113	121	8	8	105	113
体重減少	11	11	0	0	11	11
マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 増加	13	13	0	0	13	13
傷害、中毒および処置合併症	79	93	39	44	40	49
転倒	20	22	10	10	10	12
骨折	13	13	11	11	2	2

MedDRA/J version 21.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象のうち、本剤投与前後の DAS28(ESR)<sup>1)</sup> 情報が得られた 683 例における DAS28(ESR)の推移は表 5 に示すとおりであり、26 週時点での DAS28(ESR)による寛解<sup>2)</sup>率は 57.7% (394/683 例)であった。静注製剤の使用成績調査における評価対象 4,428 例の投与開始前及び投与開始 6 カ月後の DAS28(ESR) (平均値±標準偏差) (例数) はそれぞれ 5.48±1.32 (4,428 例) 及び 2.87±1.43 (4,428 例) であり、投与開始 6 カ月後の DAS28(ESR)による寛解率は 47.9% (2,120/4,428 例) であった。本調査と静注製剤の使用成績調査結果とを直接比較はできないものの、本調査においても本剤投与後に DAS28(ESR)が低下する傾向が認められた。

表 5 DAS28(ESR)の推移及び寛解率

	本剤投与前	12 週時点	26 週時点
評価症例数	683	643	683
DAS28(ESR)	4.23±1.77	2.73±1.39	2.59±1.44
寛解率 (%)	21.7	52.4	57.7

DAS28(ESR) : 平均値±標準偏差

また、静注製剤から本剤への切り替えの有無別の DAS28(ESR)の推移は表 6 に示すとおりであった。切り替え有り症例においては、切り替え前後での数値に変化がなく、本剤投与前の静注製剤投与時の効果を維持できていると考えられた。

<sup>1)</sup> DAS28 (Disease activity score 28) は、圧痛関節数 (個)、腫脹関節数 (個)、患者による疾患活動性評価 (mm)、赤血球沈降速度 (以下、「ESR」) (mm/hr) から算出される関節リウマチの疾患活動性を示す指標。

<sup>2)</sup> DAS28(ESR)<2.6 の場合に寛解と定義される。

表 6 静注製剤から本剤への切り替えの有無別の DAS28(ESR)の推移

	切り替え無し			切り替え有り		
	本剤投与前	12 週時点	26 週時点	本剤投与前	12 週時点	26 週時点
評価症例数	519	489	519	164	154	164
DAS28(ESR)	4.87±1.37	2.88±1.40	2.73±1.48	2.21±1.31	2.22±1.26	2.15±1.21

DAS28(ESR) : 平均値±標準偏差

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は 16 件であった（表 7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書の改訂（4 件）</li> <li>② ロシュ社による企業中核データシートの改訂（5 件）</li> <li>③ ロシュ社によるトシリズマブの Summary of Product Characteristics (SPC) 及び PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER (PIL) の改訂（5 件）</li> <li>④ ロシュ社によるサウジアラビアでのトシリズマブ皮下注製剤の承認に伴い、トシリズマブの安全性プロファイルの内容を周知するため、Dear Healthcare Provider (DHCP) レターが発出されたとの報告（平成 27 年 9 月）</li> <li>⑤ メキシコで偽造医薬品（バイアル）が確認されたとの報告（平成 29 年 2 月）</li> </ul>
------	--

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上