

再審査報告書

令和6年6月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アクテムラ点滴静注用 80 mg ② アクテムラ点滴静注用 200 mg ^{※1} ③ アクテムラ点滴静注用 400 mg
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 ^{※2}	1. 既存治療で効果不十分な下記疾患 ^{※3} 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 2. 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、全身けん怠感）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。 3. <u>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</u> 4. <u>SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{※2}	<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。 <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> <u>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。</u> <SARS-CoV-2 による肺炎> <u>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。</u>
承 認 年 月 日 ^{※2}	2.② 平成19年9月10日（代替新規承認） ^{※1} 1a. 平成20年4月16日（効能・効果及び用法・用量の追加、並びに剤形の追加①③） ^{※3} 3. <u>平成31年3月26日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u> 1b. 令和元年5月22日（効能・効果 1a.に成人スチル病の追加） 4. <u>令和4年1月21日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間 ^{※2}	2. アクテムラ点滴静注用 200 の残余期間（～平成27年4月10日） 1a. 5年10カ月 3. <u>4年</u> 1b. なし 4. <u>3.の残余期間（令和4年1月21日～令和5年3月25日）</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	^{※1} 平成17年4月11日付け承認時の販売名は「アクテムラ点滴静注用 200」であった。 ^{※2} 再審査申請時までの効能・効果、用法・用量、承認年月日及び再審査期間を記載している。なお、再審査申請後の令和5年9月25日付けで効能・効果 3.は「悪性腫瘍治療に

	<p>伴うサイトカイン放出症候群」に一部変更承認された。</p> <p>※³ 平成 20 年 4 月 16 日付け承認の効能・効果は「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」であった。</p>
--	--

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量については、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクとされた肝機能異常が削除され、新たに肝機能障害が重要な特定されたリスクに追加された。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ● <u>重篤な感染症</u> ● <u>腸管穿孔</u> ● <u>アナフィラキシー等の重篤な過敏症 (投与時反応を含む)</u> ● <u>好中球減少・白血球減少・無顆粒球症</u> ● <u>血小板減少</u> ● <u>間質性肺炎</u> ● <u>B 型肝炎ウイルスの再活性化</u> ● <u>肝機能障害</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>悪性腫瘍</u> ● <u>脱髄関連疾患</u> ● <u>Immunogenicity (免疫原性)</u> ● <u>心障害・心不全</u> ● <u>胸膜炎</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● アクテムラ皮下注製剤の使用実態下における高安動脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対する有効性 ● 本剤の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群患者に対する有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ● 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者を対象とした特定使用成績調査 (長期) : ACT1701 	<ul style="list-style-type: none"> ● 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者を対象とした特定使用成績調査 (長期) : ACT1701 ● <u>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</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>適正使用に関する納入前の確実な情報提供^{※1}</u> ● 医療関係者への情報提供 (SC : TAK、GCA) ^{※2} ● 患者への情報提供 (SC : TAK、GCA) ^{※2} ● 自己投与に関する情報提供 (SC : TAK、GCA) ^{※2}

下線部：今回の再審査対象

SC : アクテムラ皮下注製剤、TAK : 高安動脈炎、GCA : 巨細胞性動脈炎

※1 令和 5 年 9 月 13 日付で「適正使用に関する納入前の確実な情報提供 (COVID、CAR-T CRS、TAK、GCA)」に変更されている。

※2 アクテムラ皮下注製剤の関節リウマチの適応に係る再審査終了に伴い、令和 4 年 1 月 21 日から、旧活動名「医療関係者への情報提供」、「患者への情報提供」及び「自己投与に関する情報提供 (SC)」をそれぞれ現行の活動名に変更している。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 製造販売後データベース調査の概要

製造販売後データベース調査 (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を発現した患者)	
目的	使用実態下で腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS を発現した患者において、本剤治療前の患者背景及び治療後の CRS 改善状況を確認する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	本剤の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群患者に対する有効性

調査に用いたデータベース	日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）が管理するデータベース
調査に利用したデータ期間	平成 31 年 3 月 26 日～令和 4 年 4 月 30 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	曝露群：腫瘍特異的 T 細胞輸注に伴う CRS を発現し、本剤による治療が実施された患者 対照群：設定なし
アウトカム定義	アウトカム：CRS の回復 データ項目「サイトカイン放出症候群は消失しましたか？」に対し、一度でも「はい／有」があれば回復、「いいえ／無」があれば未回復、記載がない場合は「不明・未記載等」として集計した。ただし、「はい／有」の場合であり、観察期間終了日が CRS 回復日より前である場合、又は CRS 回復日が空欄の場合は未回復として集計した。
解析に供した対象者数	曝露群：78 例
備考	CRS：サイトカイン放出症候群

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 適正使用に関する納入前の確実な情報提供の概要

適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
目的	本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで本剤が適正に使用され、本剤の使用患者が急な状態悪化等により緊急処置を必要とした場合に、適切な処置を行うことができるよう、本剤の適正使用を促進し、安全性を確保する。
安全性検討事項	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
具体的な方法	医療機関より卸が本剤の初回発注を受けた場合、発注元の医療機関に対して、添付文書等の適正使用に関する情報を提供した後に、卸に本剤納品を指示する。
実施期間	平成 31 年 3 月 27 日より継続中
備考	

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. 安全性検討事項

再審査期間中に収集された安全性検討事項に関する副作用の集積状況は表 5 のとおりであった。安全性検討事項に設定したリスクについて、重要な特定されたリスクはいずれも添付文書の「重大な副作用」、「重要な基本的注意」等で注意喚起している。重要な潜在的リスクについては、免疫原性は「用法及び用量に関連する注意」、心障害・心不全、胸膜炎は「重要な基本的注意」等で注意喚起を行い、悪性腫瘍及び脱髄関連疾患は「その他の注意」にて当該事象の発現状況等を記載している。いずれのリスクについても、現時点において発現報告数及び重篤性について新たな臨床上的懸念となる情報、並びに本剤との関連性を強く示唆する新たな情報は得られていないことから、本剤の安全性に関し特段の対応は不要と判断した。

表 5 再審査期間中の副作用発現状況

安全性検討事項	発現症例数	
	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク		
重篤な感染症	156	—
腸管穿孔	19	0
アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む）	11	7
好中球減少・白血球減少・無顆粒球症	80	43
血小板減少	50	19
間質性肺炎	2	0
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0
肝機能障害	19	16
重要な潜在的リスク		
悪性腫瘍	73	0
脱髄関連疾患	5	0
Immunogenicity（免疫原性）※	0	0
心障害・心不全	19	23
胸膜炎	2	0

安全性検討事項の各リスクの定義は別添参照。

MedDRA/J version 25.1

※ 再審査期間中に抗トシリズマブ抗体（IgE 型）の測定を実施した症例のうち、再審査対象となる症例の発現状況を確認した。該当する症例は 1 例（TAFRO 症候群への適応外使用）のみ、検査結果は陰性（抗トシリズマブ抗体価 [IgE 型] [UA/mL] が 0.34 以下）であり、当該症例における効果不十分等の報告はなかった。

なお、本剤の腫瘍特異的 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）、並びにアクテムラ皮下注製剤（以下、「皮下注製剤」）の高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の適応において実施しているリスク最小化活動である「適正使用に関する納入前の確実な情報提供」について、以下の理由から医薬品リスク管理計画としての活動は終了可能と考える。

- 今回の再審査期間終了時点で、本剤については 17 年以上、皮下注製剤については 9 年以上の使用経験があり、本剤及び皮下注製剤の作用機序や安全性プロファイルは、医療現場に周知されていると考えること
- 皮下注製剤については、当該活動を終了した後も継続する通常のリスク最小化活動及び追加のリスク最小化活動（医療関係者への情報提供等）により、引き続き適正使用促進を行うこと

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、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 253 例 377 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 348 例 537 件、未知の非重篤な副作用は 316 例 404 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表6 「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	598	941	348	537	316	404
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	76	97	75	96	1	1
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	25	25	25	25	0	0
再発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	20	21	20	21	0	0
悪性新生物進行	12	12	12	12	0	0
再発急性リンパ性白血病	10	10	10	10	0	0
血液およびリンパ系障害	42	47	38	43	4	4
播種性血管内凝固	11	11	11	11	0	0
血球減少症	10	10	10	10	0	0
免疫系障害	83	89	17	19	69	70
低γグロブリン血症	65	66	2	2	63	64
神経系障害	48	57	29	34	20	23
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	13	13	12	12	1	1
筋骨格系および結合組織障害	35	40	5	6	30	34
筋骨格硬直	13	13	0	0	13	13
一般・全身障害および投与部位の状態	117	132	32	32	87	100
死亡	16	16	16	16	0	0
注射部位硬結	11	11	0	0	11	11
疼痛	13	14	0	0	13	14
体調不良	17	17	1	1	16	16
注入部位溢出	11	11	0	0	11	11
臨床検査	73	91	48	59	25	32
ヘモグロビン減少	21	21	21	21	0	0
リンパ球数減少	20	20	20	20	0	0
外科および内科処置	81	82	69	70	12	12
外科手術	34	34	34	34	0	0
入院	24	24	24	24	0	0

MedDRA/J version 25.1

添付文書のその他の副作用に記載しているが、重大な副作用等に記載されていない重篤な副作用、また、致命的な転帰となるおそれが明記されていない転帰死亡例を含む。

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。

製造販売後データベース調査における曝露群は 78 例であり、曝露群における CRS 回復の患者割合 [95%信頼区間] は 93.6 [85.7, 97.9] % (73/78 例)、未回復の患者割合は 2.6 [0.3, 9.0] % (2/78 例) であり、不明・未記載等の患者割合は 3.8% (3/78 例) であった。また、CRS 回復患者 73 例における CRS 回復までの期間について、平均日数±標準偏差は 7.4±4.7 日、中央値（最小値 - 最大値）は 6.0 日（2-29 日）であった。製造販売後データベース調査では 90%以上の患者で CRS 回復が認められており、有効性の欠如に関する知見は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は4件、研究報告はなかった。その概要は表7のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可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"> ① 薬剤性肝障害に関する企業中核データシート（CCDS）の改訂とそれに伴う各国添付文書の改訂及び医療従事者等に向けた情報の発出（豪州、英国等、15件：平成31年3月～令和2年8月）。 ② アクテムラのペン型オートインジェクター（本邦流通品とは異なる）の年齢制限に関する医療従事者向けレター発出とそれに関するCCDSの改訂、並びにCCDS改訂に基づくイスラエル及びオーストラリアの添付文書改訂（スイス、豪州、4件：令和元年11月～令和2年6月）。 ③ アクテムラ皮下注製剤を含む、添加剤としてL-アルギニン塩酸塩を含む製剤に対し一律に行われた、心筋梗塞の患者及び心筋梗塞の既往歴のある患者への投与を禁忌とする添付文書の改訂（韓国、令和2年8月）。
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果、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、申請者が提案した皮下注製剤における医薬品リスク管理計画におけるリスク最小化活動の終了（4.1参照）についても、了承できるものと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位語を HLT、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ とし、HLT 用語中の NEC は他に分類されないを意味する。	
安全性検討事項	定義
重篤な感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT のうち重篤なもの
腸管穿孔	SMQ「消化管の穿孔（狭域）」に含まれる PT
アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む）	SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に含まれる又は PT：過敏症、注入に伴う反応のいずれかに該当する PT
好中球減少・白血球減少・無顆粒球症	HLT「好中球減少症」若しくは「白血球減少症 NEC」に含まれる又は PT：好中球数減少、白血球数減少、顆粒球数減少のいずれかに該当する PT
血小板減少	HLT「血小板減少症」に含まれる PT 又は PT：血小板数減少
間質性肺炎	SMQ「間質性肺疾患（狭域）」に含まれる PT
B 型肝炎ウイルスの再活性化	SMQ「肝感染（広域）」に該当する事象のうち、B 型肝炎に起因する事象※ ※PT：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、B 型肝炎再活性化のいずれかに該当する
肝機能障害	SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」又は HLT「肝細胞障害および肝炎 NEC」のいずれかに含まれる PT
悪性腫瘍	SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍（狭域）」に含まれる PT
脱髄関連疾患	SMQ「脱髄（狭域）」に該当する事象
心障害・心不全	SOC「心臓障害」、SMQ「虚血性心疾患（広域）」、SMQ「不整脈（広域）」又は SMQ「心不全（広域）」のいずれかに含まれる PT
胸膜炎	PT：胸膜炎