

審査報告書

令和5年8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5年2月28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] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群に対する有効性は示され、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、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）

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

- 関節リウマチ、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、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。

○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）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）

審査報告(1)

令和5年6月27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5年2月28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）
(下線部追加、取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] ○関節リウマチ、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、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。

(変更なし)

[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.....	3
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.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.....	4
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.....	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	17

[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

1.1 申請品目の概要

CRS は、過剰な免疫反応に伴い、IL-6 等の血中サイトカイン濃度が高度に上昇することにより引き起こされる症候群であり、免疫系に作用する薬剤等の副作用の一つとしても報告されている（Blood 2014; 124: 188-95）。

本薬は、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る。本薬は、IL-6 受容体に結合し、IL-6 の生物活性を抑制することにより、CRS に対する治療効果が期待されている。

本邦において、本薬は、2019 年 3 月に「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」を効能・効果として承認されている¹⁾。

1.2 開発の経緯等

本邦において、米国 Genmab US, Inc.により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象に、EPC²⁾ の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 I / II 相試験（04 試験）が 2020 年 8 月から実施された。

04 試験では EPC 投与にあたって CRS の管理ガイダンスが策定された上で本薬が CRS に対する治療薬の一つとして用いられ、その臨床的有用性が示唆されたことから、今般、04 試験を主要な試験成績として、本薬の一変申請が行われた。

なお、2023 年 6 月時点において、悪性腫瘍治療に伴う CRS³⁾ に係る効能・効果にて本薬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

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回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」は初回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

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ その他に、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病及び SARS-CoV-2 による肺炎に係る効能・効果で承認されている。

²⁾ ヒト CD3 及び CD20 に対する抗原結合部位を有する二重特異性抗体製剤

³⁾ 「キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞輸注療法」に伴う CRS に係る効能・効果では、15 の国又は地域で承認されている。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等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。

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

本申請において、有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録/EPC ^{*1} 投与例数	本薬投与例数 ^{*2}	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	04	I / II	再発又は難治性の B-NHL 患者	85/66	15	体重 30 kg 未満の場合は、本薬 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の場合は、本薬 8 mg/kg を静脈内投与 最大投与量は 800 mg、8 時間以上経過後に 24 時間で最大 2 回まで本薬を再投与可能	有効性 安全性

*1：EPCの投与量について、1サイクル目は、プライミングドーズ0.16 mg、中間ドーズ0.8 mg、フルドーズ48 mgを皮下投与することとされ、2サイクル目以降はフルドーズ48 mgが皮下投与された。*2：EPC投与例のうち、CRSに対する治療として本薬が投与された例数（有効性及び安全性の解析対象とされた症例数）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた主な有害事象は、「7.R.3 安全性について」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：GCT3013-04 試験＜2020 年 8 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 1 月 31 日]＞）

再発又は難治性の B-NHL 患者（目標症例数⁴⁾：用量漸増パート最大 18 例及び用量拡大パート最小 55 例（DLBCL コホート：35 例、FL コホート：20 例）を対象に、EPC の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、6 施設（用量漸増パート）及び 15 施設（用量拡大パート）で実施された。

本試験では、EPC 投与⁵⁾後に CRS が発現した患者を対象に、ASTCT に準ずる基準として表 2 の定義に基づき CRS の Grade が判定され、表 3 に示す CRS 管理ガイダンス（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38）及び既承認の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に係る用法・用量を参考に、本薬の用法・用量が決定された。当該 CRS 管理ガイダンスにおける本薬の用法・用量は、8 mg/kg（1 回量は最大

⁴⁾ 用量漸増パート及び用量拡大パートから構成された 04 試験のうち、本一変申請では、用量漸増パート及び用量拡大パートの DLBCL コホート並びに FL コホートが検討された。

⁵⁾ EPC の用法・用量は以下のように設定された。

プライミングドーズが 0.16 mg、中間ドーズが 0.8 mg、フルドーズが 24 又は 48 mg（用量漸増パートは 24 又は 48 mg、用量拡大パートは 48 mg）を皮下投与することとされた。1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、第 1 サイクルはプライミングドーズを第 1 日目に、中間ドーズを第 8 日目に、フルドーズを第 15 及び 22 日目に投与、第 2 及び 3 サイクルは、第 1、8、15 及び 22 日目に、第 4～9 サイクルは第 1 及び 15 日目に、第 10 サイクル以降は第 1 日目にそれぞれフルドーズを投与することとされた。なお、本薬を投与された症例（15 例）について、結果としてフルドーズとして 24 mg を投与された症例はなく、全例がフルドーズとして 48 mg を投与された。

800 mg) を 1 時間かけて静脈内投与することとされ、8 時間以上経過後に 24 時間で最大 2 回まで再投与することが可能とされた。なお、CRS 軽減を目的として EPC 投与前に副腎皮質ホルモン剤等の予防投与⁶⁾ が実施された。

表 2 CRS の Grade (要約)

Grade	発熱*1	低血圧*2	低酸素症
Grade 1	38.0℃以上	なし	なし
Grade 2	38.0℃以上	昇圧剤を要さない	6L/分以下の経鼻酸素投与又は吹き流し酸素投与を要する
Grade 3	38.0℃以上	1 種類の昇圧剤を要する	6L/分超の経鼻酸素投与、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを要する酸素投与を要する
Grade 4	38.0℃以上	2 種類以上の昇圧剤を要する	陽圧換気を要する
Grade 5	CRS による死亡		

最終的な Grade 評価は、より重度の事象に基づいて判断する、*1：他の原因が考えられない体温 38.0℃以上と定義され、全身症状（例：筋肉痛、関節痛、倦怠感）の有無は問わない。解熱鎮痛剤、抗サイトカイン療法及び/又は副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている場合の判定は、発熱を除く低血圧及び/又は低酸素症に基づいて行う、*2：年齢及びベースライン値を考慮して判定する

表 3 CRS 管理ガイドンス (要約)

Grade	支持療法	抗サイトカイン療法*1	副腎皮質ホルモン剤*2
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> EPC 投与を休業する。 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 	<ul style="list-style-type: none"> 高齢、高腫瘍量等の特定の状況下では、抗サイトカイン療法を検討する。 	DEX を投与可能。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> EPC 投与を休業する。 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 必要に応じて補液、酸素投与等を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 抗サイトカイン療法が推奨される。 最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合、副腎皮質ホルモン剤を投与開始又は増量し、他の抗サイトカイン療法を検討する。 	DEX の投与を考慮する。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> EPC 投与を休業する。 ICU で管理する。 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 必要に応じて補液、昇圧剤、酸素投与等を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 抗サイトカイン療法が推奨される。 最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合、副腎皮質ホルモン剤を投与開始又は増量し、他の抗サイトカイン療法を検討する。 	DEX を投与する。効果が得られない場合は mPSL を開始する。
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> EPC 投与を中止する。 ICU で管理する。 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 必要に応じて補液、昇圧剤、陽圧喚起等を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 抗サイトカイン療法が推奨される。 最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合、副腎皮質ホルモン剤を投与開始又は増量し、他の抗サイトカイン療法を検討する。 	DEX を投与する。効果が得られない場合は mPSL を開始する。
MAS/HLH	<ul style="list-style-type: none"> 集中的な支持療法を行う。 広域抗ウイルス薬、抗菌剤投与及び抗真菌薬の予防投与及び治療を開始する。 	一次療法：CRS に対して本薬未投与の場合は本薬投与を行う。副腎皮質ホルモン剤投与を推奨する。 二次療法：本薬及び副腎皮質ホルモン剤で効果がない場合、anakinra (本邦未承認) の投与を考慮する。	

*1：抗サイトカイン療法（本薬、siltuximab (本邦未承認) 又は anakinra (本邦未承認)）：

- 本薬 8 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する (1 回 800 mg を超えないこと)。必要に応じて、8 時間以上経過後に本薬を再投与する (24 時間で最大 2 回まで可能)。
- siltuximab 11 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する。投与は 1 回のみとする。
- anakinra 100 mg/日を 1 日 1 回皮下投与する。

*2：DEX 又は同等薬

⁶⁾ 1 サイクル目は、EPC の前投薬として副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与することとされた。EPC の 4 回目投与 (2 回目のフルドーズ) 後に Grade 2 以上の CRS が発現した場合は、その後 CRS が認められなくなるまで、全ての EPC 投与時に副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこととされた。

本試験に登録された 85 例のうち、66 例に EPC が投与され、そのうち 57 例 (86.4%) に CRS が発現した。CRS の Grade は Grade 1 が 56.1% (37/66 例)、Grade 2 が 22.7% (15/66 例)、Grade 3 が 7.6% (5/66 例) であった。CRS が発現した患者 57 例のうち 18 例 (31.6%) に本薬が投与され、本薬のロット番号が特定できなかった 3 例⁷⁾ を除く 15 例^{8)、9)} が本薬の有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性¹⁰⁾ について、本薬が投与された全例 (15/15 例) で CRS の回復¹¹⁾ が認められ、評価項目とされた本薬投与開始から初回の CRS 回復までの期間の中央値 [95%CI] (日) は、2.0 [2.0, 3.0] であった。

安全性について、本薬投与日を含む 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請は、既承認の効能・効果である腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に加え、抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS 発現に対する内容 (両者を纏めて、悪性腫瘍治療に伴う CRS) である。機構は、本薬の有効性及び安全性を評価するにあたっては、提出された評価資料 (04 試験) の試験成績に加え、造血器悪性腫瘍及び固形腫瘍、並びに CRS に関する国内外の診療ガイドライン、公表論文等に基づき、評価する方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、悪性腫瘍治療に伴う CRS の治療として本薬の一定の有効性は示され、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.2.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、悪性腫瘍治療に伴う CRS 発現に対する本薬投与に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- がん免疫療法ガイドライン 第 3 版 2023 年版 (日本臨床腫瘍学会編) :
 - CRS の発症機序は IL-6 を中心とした各種サイトカインの放出であることから、CAR-T 細胞療法における Grade 2 以上の CRS に対して本薬が第一選択薬である。対症療法に反応不良で 3 日以内に改善しない Grade 1 の CRS に対しても本薬投与が考慮される。
 - T 細胞誘導作用を有する二重特異性抗体の投与に伴う CRS の病態は、CAR-T 細胞療法に伴う CRS と同様であり、CAR-T 細胞療法及び抗悪性腫瘍剤に対して共通の CRS 管理アルゴリズムが推奨されている。

⁷⁾ 使用された本薬の品質確保の追跡に必要と考えられるロット番号が特定できなかったため、申請者より自主的に有効性及び安全性の解析対象には含めないこととされた。

⁸⁾ DLBCL 患者 11 例 (用量漸増パート 2 例、用量拡大パート 9 例) 及び FL 患者 4 例

⁹⁾ 実際の投与量は 7.3~8.5 mg/kg であった。

¹⁰⁾ 本試験の主要評価項目は EPC に関する評価項目 (奏効率) であり、本薬の有効性に関する主要評価項目は設定されなかった。

¹¹⁾ 「CRS の回復」の判断基準について、治験実施計画書において具体的な判断基準は設定されていなかったものの、CRS の評価・管理は、実臨床でも広く用いられている ASTCT に準じて設定された CRS 重症度分類及び管理ガイダンスに基づき対応されたため、治験責任医師等の評価者間で判断基準が乖離する可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

- 抗 PD-1 抗体等の免疫チェックポイント阻害薬における CRS に対して、ステロイド治療の効果が不十分な場合に本薬の投与が検討される。
- NCCN ガイドライン (ALL) (v.1.2023) :
 - ブリナツモマブ、チサゲンレクルユーセル等の投与における重症 CRS に対して、本薬の投与が考慮される (Category 2A¹²⁾) 。
 - CRS 管理における基本的な薬剤の一つとして本薬が位置付けられている。
- NCCN ガイドライン (Management of Immunotherapy-Related Toxicities) (v.2.2023) :
 - ブリナツモマブ等の T 細胞誘導作用を有する治療における CRS の重症度及び治療体系は、CAR-T 細胞療法に伴う CRS と同様であり、高齢者又は 3 日超の Grade 1 及び Grade 2 以上の CRS に対して、本薬 8 mg/kg の投与が選択肢である (Category 2A¹²⁾) 。
- ASCO ガイドライン (Management of Immunotherapy-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell therapy) (J Clin Oncol 2021; 39: 3978-92) :
 - CAR-T 細胞療法における Grade 2 以上の CRS に対して、本薬 1 回 8 mg/kg の投与及び必要に応じた追加投与が推奨されている。

<教科書>

- Williams Hematology, 10th edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2021, USA) :
 - 本薬は CAR-T 細胞療法における CRS に対する有効な治療であり、重症 CRS に対して本薬投与が行われている。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA) :
 - CAR-T 細胞療法における重症 CRS に対して、コルチコステロイド及び本薬の単独又は併用投与が有効である。
- Principles and Practice of Pediatric Oncology 8th edition (Wolters Kluwer, 2020, USA) :
 - CRS は、標的抗原認識に伴う T 細胞増殖に関連して引き起こされ、IL-6 等のサイトカイン上昇が特徴的な病態である。CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体、免疫チェックポイント阻害薬等の治療に伴い、サイトカインの過剰産生が引き起こされることが報告されている。
 - 重症の CRS に対して本薬が有効であり、単回投与又は必要に応じて 8 時間間隔で繰り返し投与が行われる。

申請者は、悪性腫瘍治療に伴う CRS 発現に対する本薬投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン等) において、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に対する本薬の臨床的位置付けと同様に、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対して、がん種及び抗悪性腫瘍剤の種類等によらず、副腎皮質ホルモン剤、本薬を含む抗サイトカイン療法等が推奨されている。なお、投与対象及び副腎皮質ホルモン剤等の併用の要否については、最新の診療ガイドライン等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるべきであると考えます。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹²⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

7.R.2.2 本薬の有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、本薬の有効性の評価項目について、以下のように説明している。

CAR-T 細胞療法及び抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS の病態は過剰な免疫反応に伴う IL-6 等の血中サイトカイン濃度の上昇であり (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38 及び J Immunother Cancer 2018; 6: 56)、本薬の作用機序を踏まえると、本薬投与により CRS の重篤化を回避することが期待されること (「平成 31 年 2 月 28 日付け審査報告書 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」参照) から、04 試験における本薬の有効性の評価項目は、本薬投与から CRS 回復判断¹⁾ 時点までの期間、本薬投与から CRS の徴候及び症状からの回復までの期間、並びに CRS 持続時間等と設定した。

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

04 試験において、CRS が発現した 57 例のうち、本薬の投与に至った CRS の発現例数は 15 例、本薬の投与に至った CRS の発現件数は 19 件 (1 回発現: 11 例、2 回発現: 4 例) であった。発現した各々の CRS に対する本薬投与回数は、1 回 16 件 (84.2%)、2 回 1 件 (5.3%)、4 回以上 2 件 (10.5%)¹³⁾ であった。Grade は、Grade 1 が 26.3% (5/19 件)、Grade 2 が 47.4% (9/19 件)、Grade 3 が 26.3% (5/19 件) であった。本薬が投与された全例全件で CRS の回復が認められた。発現した各々の CRS に対して、本薬投与開始から CRS 回復判断時点までの期間の中央値 [95%CI] (日) は、2.0 [2.0, 4.0]、CRS 持続期間の中央値 [95%CI] (日) は、3.0 [2.0, 6.0] であった。同様に、本薬投与開始から CRS 回復までの期間及び CRS 持続時間の Kaplan-Meier 曲線は図 1 及び図 2 のとおりであった。

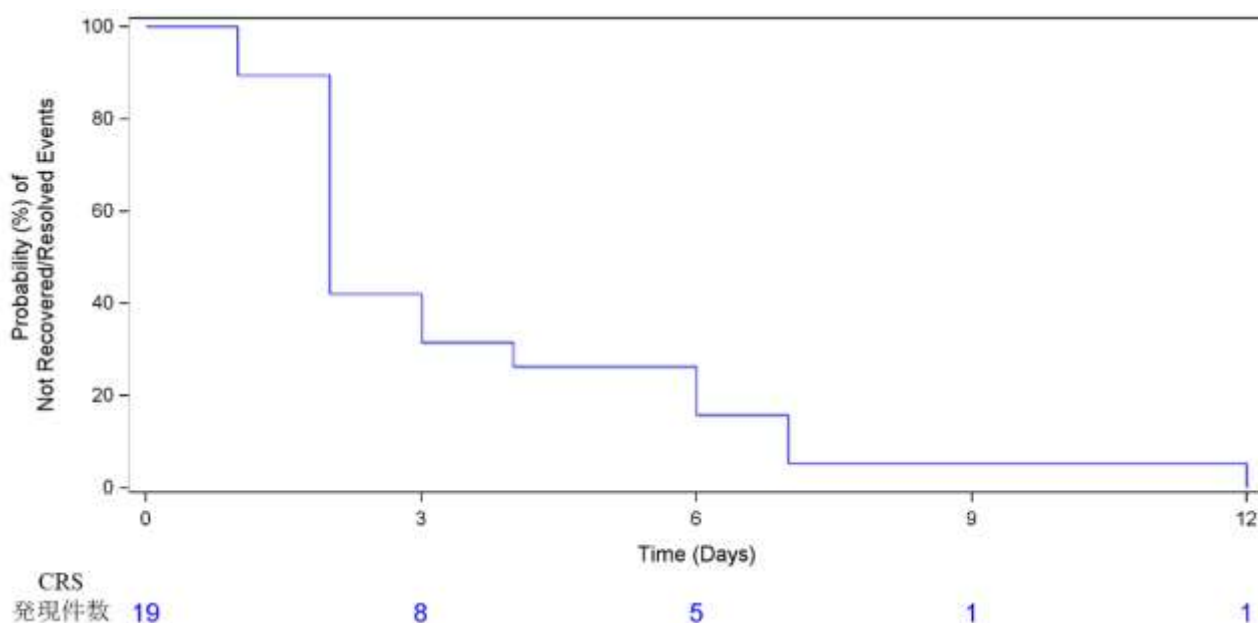


図 1 本薬投与開始から CRS 回復までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (04 試験、2022 年 1 月 31 日データカットオフ)

¹³⁾ Grade 3 の CRS に対して、本薬が計 8 回及び計 10 回投与された患者各 1 例

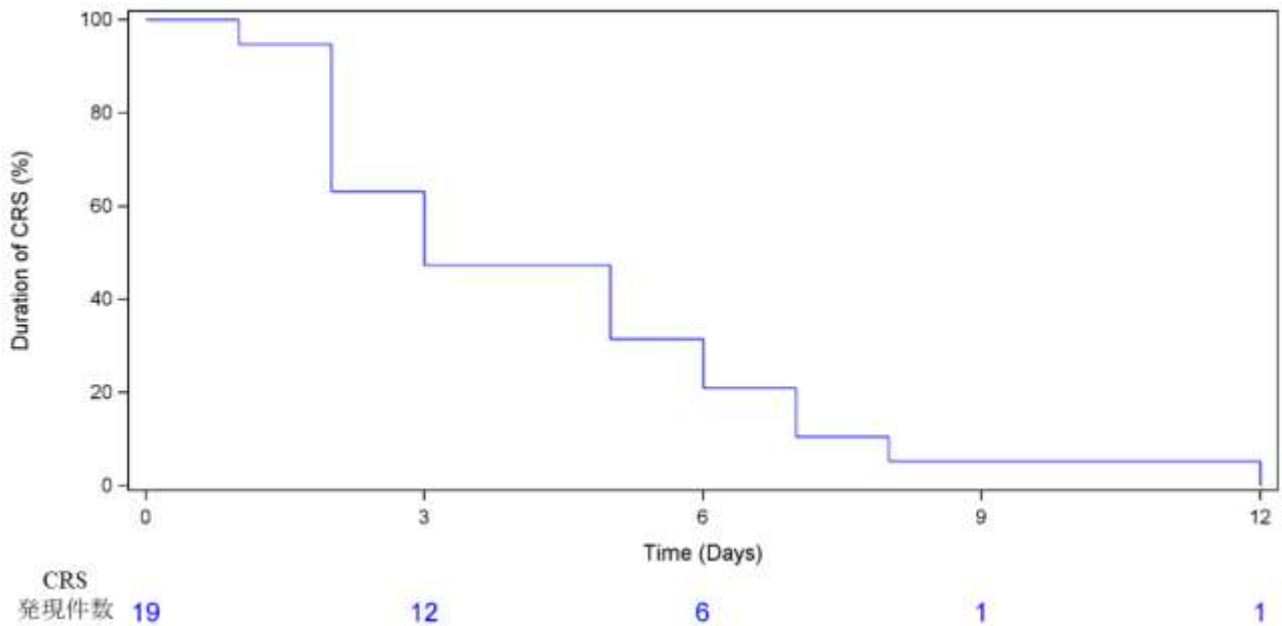


図2 CRS 持続時間の Kaplan-Meier 曲線 (04 試験、2022 年 1 月 31 日データカットオフ)

また、CRS の臨床徴候及び症状である発熱、低血圧及び低酸素症について、発現件数及び本薬投与から回復までの期間の中央値 [95%CI] は、①発熱：16 件及び 2.0 [1.0, 4.0] 日、②低血圧：8 件及び 2.0 [1.0, 2.0] 日、並びに③低酸素症：9 件及び 2.0 [1.0, 3.0] 日であった。

機構は、①04 試験以外の臨床試験成績及び②公表論文に基づき本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 海外第 I / II 相試験 (01 試験)

EPC 投与の有効性及び安全性が検討された海外第 I / II 相試験 (01 試験) の用量拡大パート¹⁴⁾において、299 例に EPC が投与され、そのうち 168 例 (56.2%) に CRS が発現した。本薬の投与¹⁵⁾に至った CRS の発現例数は 58 例、CRS の発現件数は 72 件であった。各 CRS に対する本薬投与回数は、1 回 59 件 (81.9%)、2 回 11 件 (15.3%)、3 回及び 4 回各 1 件 (1.4%) であった。Grade は、プロトコルに規定した分類で Grade 1 が 11 件 (15.3%)、Grade 2 が 50 件 (69.4%)、Grade 3 が 10 件 (13.9%)、Grade 4 が 1 件 (1.4%) であった。本薬が投与された 70 件 (97.2%) に CRS の回復が認められた。本薬投与開始から CRS 回復判断時点¹¹⁾までの期間の中央値 [95%CI] (日) は、2.0 [NR, NR]、CRS 持続期間の中央値 [95%CI] (日) は、2.5 [2.0, 3.0] であった。

¹⁴⁾ 01 試験の概略及び組入れ患者の内訳は以下のとおりであった。

再発又は難治性の B-NHL 患者を対象に EPC の有効性及び安全性が検討され、用量拡大パートに登録された患者が集計された。用量拡大パートにおける EPC の用法・用量は、プライミングドーズが 0.16 mg、中間ドーズが 0.8 mg、フルドーズが 48 mg とされた。1 サイクルを 4 週間 (28 日間) として、第 1 サイクルはプライミングドーズを第 1 日目に、中間ドーズを第 8 日目に、フルドーズを第 15 及び 22 日目に皮下投与、第 2 及び 3 サイクルは、第 1、8、15 及び 22 日目に、第 4~9 サイクルは第 1 及び 15 日目に、第 10 サイクル以降は第 1 日目にそれぞれフルドーズを皮下投与することとされた。なお、初回から 4 回目の各 EPC 投与前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤が投与された。

¹⁵⁾ 各地域のガイドライン、CRS 管理ガイダンス等に基づき、医師の判断で本薬の用量が決定された。治験実施計画書に記載された CRS 管理ガイダンスにおいて、本薬が抗 IL-6 抗体としての第一選択薬とされ、CRS に対する本薬の初回投与から 6 時間以内に症状回復が認められない場合は、最大 3 回まで再投与することが可能とされた。

② 公表論文

表 4 に示す抽出条件に基づき、抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS に対する本薬投与が確認された 31 報の公表論文 (表 5)、並びに小児における CAR-T 細胞療法及び抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS に対する本薬投与が確認された 5 報の公表論文 (表 6) を検討した。下記に示す成人を対象とした公表論文において、CRS が発現した 1,115 例のうち 239 例に本薬が投与され、そのうち、CRS の転帰が確認可能であった 214 例のうち 206 例 (96.3%) において CRS の回復が認められた。なお、本薬投与において懸念される安全性に関する記載は特段認められなかった。

表 4 公表論文の抽出条件

(抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS に対する本薬投与)
以下の①～⑤に示す検索条件等で抽出された 298 報の公表論文のうち、CAR-T 又は TCR-T 細胞療法に関連する文献、患者集団が重複する文献等を除いた公表論文 31 報。なお、15 歳未満の患者に対する投与例は確認されなかった。

- ① Pubmed (2022 年 10 月 17 日時点) を用いて、2015 年以降において、「Cytokine Release Syndrome、CRS、Cytokine Storm 若しくは Hypercytokinemia」、「Actemra、Tocilizumab 若しくは Atlizumab」及び「anticancer、antitumour、antineoplastic、antiproliferative、cytotoxic、chemotherapeutic、anti-angiogen、anti-vascular、immunomodulat、antileukemic、cancer、oncology、tumor、neoplasms、lymphoma、Leukemia、Sarcoma、carcinoma、cyst、myeloma、melanoma、Malignancy、Neoplasia、T cell engager、cancer-immunotherapy、bispecific、bispecific antibody 若しくは T-cell engaging」、ただし「CAR-T、CAR-T Cell Therapy、Chimeric antigen receptor、CARs、chimeric immunoreceptors、chimeric T cell receptors、artificial T cell receptors、TCR-T、CAR T-cell、CART、T cell receptor、TCR T-cell、engineered T cell、Adoptive T cell 若しくは chimericantigen receptor therapy」を除く
- ② Web of Science (2022 年 10 月 17 日時点) を用いて、2015 年以降において、「Cytokine Release Syndrome、CRS、Cytokine Storm 若しくは Hypercytokinemia」「Actemra、tocilizumab 若しくは atlizumab」「anticancer、antitumour、antineoplastic、antiproliferative、cytotoxic、chemotherapeutic、anti-angiogen、anti-vascular、immunomodulat、antileukemic、cancer、oncology、tumor、neoplasms、lymphoma、Leukemia、Sarcoma、carcinoma、cyst、myeloma、melanoma、Malignancy、Neoplasia、T cell engager、cancer-immunotherapy、bispecific、bispecific antibody 若しくは T-cell engaging」、ただし「CAR-T、CAR-T Cell Therapy、Chimeric antigen receptor、CARs、chimeric immunoreceptors、chimeric T cell receptors、artificial T cell receptors、CAR T-cell、TCR-T、CART、T cell receptor、TCR T-cell、engineered T cell、Adoptive T cell 若しくは chimericantigen receptor therapy」を除く
- ③ ①及び②で抽出された総説の参考文献
- ④ 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 及び米国血液腫瘍学会 (ASH) の学会ウェブサイト (2022 年 10 月 17 日時点) を用いて、「Tocilizumab」、「Cytokine Release Syndrome」、「CRS」、「Cytokine Storm」、「Hypercytokinemia」
- ⑤ 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の学会ウェブサイト (2022 年 10 月 17 日時点) を用いて、「Tocilizumab and Cytokine Release Syndrome」

(小児における CAR-T 細胞療法及び抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS に対する本薬投与)
Pubmed (2023 年 4 月 18 日時点) を用いて、「CAR-T」、「tocilizumab」、「paediatrics、pediatrics、paediatric、pediatric、child、children、childs 若しくは childrens」、「crs」の検索条件で抽出された 30 報の公表論文のうち、本薬が投与された小児の患者数及び転帰、並びに本薬の用量が確認できた公表論文 5 報

表 5 悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する本薬投与の有効性が検討された公表論文

公表論文	対象患者	例数	治療内容		本薬の 用法・用量	転帰
			抗悪性腫瘍剤・治験薬	標的分子・作用機序		
Blood 2020; 136 Suppl 1: 28	MM	5	AMG 701 ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	回復 (全例)
J Clin Oncol 2022; 40: 3576-86	MM	17	ABBV-383 ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	不明
J Clin Oncol 2020; 38: 775-83	MM	1	AMG 420 ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	回復
Blood 2019; 134 Suppl 1: 143	MM	10 ^{*1}	CC-93269 ^{*3}	BCMA 及び CD3ε	不明	不明
Blood 2019; 134 Suppl 1: 3176	MM	1	REGN5458 ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	回復
J Clin Oncol 2022; 40 16_suppl: 8006	MM	不明 ^{*2}	elranatamab ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	回復 (全例)
Lancet 2021; 398: 665-74	MM	38	teclistamab ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	回復 (全例)
N Engl J Med 2022; 387: 495-505	MM	60	teclistamab ^{*3}	BCMA 及び CD3	不明	回復 (全例)

公表論文	対象患者	例数	治療内容		本薬の 用法・用量	転帰
			抗悪性腫瘍剤・治験薬	標的分子・作用機序		
Ann Oncol. 2021; 32: S855	ぶどう膜悪性黒色腫	2	tebentafusp* ³	TCR 及び抗 CD3	不明	不明
Front Immunol 2022; 13: 807050	腎細胞癌	1	ニボルマブ/イピリムマブ (併用投与)	PD-1/CTLA-4	8 mg/kg 計 4 回	回復
	肝細胞癌	1	アテゾリズマブ	PD-L1	8 mg/kg	回復
	悪性黒色腫	1	ニボルマブ	PD-1	8 mg/kg	回復
	移行上皮癌	1	ペムブロリズマブ	PD-1	4 mg/kg	未回復* ⁶
	NSCLC	1	アベルマブ	PD-L1	4 mg/kg	未回復* ⁷
Pediatr Blood Cancer 2017; 64: e26642	胞巣状軟部肉腫	1	ニボルマブ	PD-1	4 及び 8mg/kg	回復
J Clin Oncol 2016; 34 15_suppl: 3061	肺癌	8	ニボルマブ	PD-1	4mg/kg* ⁴	回復 (全例)
Case Rep Oncol 2022; 15: 648-53	悪性黒色腫	1	ニボルマブ/イピリムマブ (併用投与)	PD-1/CTLA-4	8 mg/kg 計 4 回	未回復* ⁹
JTO Clin Res Rep 2022; 3: 100272	肺多形癌	1	ニボルマブ/イピリムマブ (併用投与)	PD-1/CTLA-4	8mg/kg* ⁵ 計 2 回	回復* ¹⁰
Case Rep Oncol Med 2021; 2021: 6631859	脈絡膜悪性黒色腫	1	イピリムマブ	CTLA-4	8 mg/kg 8 時間毎 計 4 回	回復
J Oncol Pract 2019; 15: 502-4	NSCLC	1	ペムブロリズマブ/ペメトレキセド/CBDCA (併用投与)	PD-1/代謝拮抗/アルキル化	不明	回復
J Clin Oncol 2022; 40 16_suppl: 7535	CLL 及び MCL	1	NVG-111* ³	ROR1 及び CD3	不明	回復
Blood Adv 2019; 3: 1970-80	AML	4	NK 細胞輸注/rhIL-15 (併用投与)	NK 細胞/生理活性物質	不明	回復 (3/4 例)
Blood 2021; 137: 751-62	AML	40	flotetuzumab* ³	CD123 及び CD3ε	4~8 mg/kg (推奨)	回復 (全例)
Cancers 2021; 13: 5287	AML 及び MDS	6	APVO436* ³	CD123 及び CD3	不明	回復 (5/6 例)
Pharmaceuticals 2020; 13: 124	Ph 陰性 B-ALL	1	ブリナツモマブ	CD19 及び CD3	不明	回復
Blood Adv 2020; 4: 2308-16	B-ALL	8	ブリナツモマブ	CD19 及び CD3	不明	回復 (7/8 例)
Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17: 897-901	Ph 陽性 ALL	2	ブリナツモマブ/ポナチニブ又はダサチニブ (併用投与)	CD19 及び CD3/TKI	不明	回復 (全例)
Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22 Suppl 2: 380	DLBCL	4	EPC* ³	CD20 及び CD3	不明	回復 (全例)
Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22: S392	FL	3	EPC* ³	CD20 及び CD3	不明	回復 (全例)
J Clin Oncol 2021; 39: 1959-70	B-NHL	7	glofitamab* ³	CD20 及び CD3	不明	回復 (6/7 例)
Lancet Oncol 2022; 23: 1055-65	FL	7	mosunetuzumab* ³	CD20 及び CD3	不明	回復 (全例)
J Clin Oncol 2022; 40: 481-91	B-NHL	4	mosunetuzumab* ³	CD20 及び CD3	不明	回復 (全例)
Blood 2018; 132 Suppl 1: 1690	B-NHL	6	REGN1979* ³	CD20 及び CD3	不明	不明
Blood 2020; 136 Suppl 1: 37	NHL 及び DLBCL	2	mosunetuzumab* ³ /CPM/DXR/VCR/PSL	CD20 及び CD3/アルキル化/トポイソメラーゼ	不明	回復 (全例)

公表論文	対象患者	例数	治療内容		本薬の 用法・用量	転帰
			抗悪性腫瘍剤・治験薬	標的分子・作用機序		
				II 阻害/微小管重合阻害 /副腎皮質ホルモン剤		
Blood 2019; 134 Suppl 1: 777	NHL 又は MM	1	GDA-201/IL-2/CPM/FLU/ RIT 又はエロツズマブ (併用投与)	NK 細胞/生理活性物質 /アルキル化/代謝拮抗 /CD20 又は SLAMF7	不明	回復

*1: 件数 (例数は不明)、*2: 本薬又は/及びステロイドが投与された例数は 19 例、*3: 本邦未承認、*4: 投与回数は不明、*5: 2 回のうち 1 回は投与量不明、*6: mPSL 2 mg/kg/日を 15 回及び本薬 4 mg/kg を 1 回投与されるも改善せずに死亡、*7: mPSL 2 mg/kg/日及び本薬 4 mg/kg を 1 回投与されるも改善せずに死亡、*8: mPSL 2 mg/kg/日を 6 回及び本薬 4mg/kg を 1 回投与されるも改善せずに死亡、*9: Grade 4 の CRS に対して mPSL 1 mg/kg 及び本薬 8 mg/kg を 4 回投与されるも改善せず、エタネルセプト (本邦適応外) 投与後に回復、*10: 日本人

表 6 小児に対する悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する本薬投与の有効性が検討された公表論文

公表論文	対象患者	例数	治療内容		本薬の 用法・用量	転帰
			抗悪性腫瘍剤・CAR-T 細胞療法	標的分子・作用機序		
J Immunother 2018; 41: 406-10	B-ALL	1*1	CD19 CAR-T 細胞輸注	CAR-T 細胞	4 mg/kg	未回復
J Cell Mol Med 2021; 25: 1089-99	B-ALL	3*2	CD19 CAR-T 細胞輸注	CAR-T 細胞	8 mg/kg	回復 (2/3 例)
Pediatr Hematol Oncol 2020; 37: 288-99	B-ALL	4*3	CD19 CAR-T 細胞輸注	CAR-T 細胞	8 mg/kg	未回復 (全例)
Blood 2013; 121: 5154-7	B-ALL*4	1*4	ブリナツモマブ	CD19 及び CD3	8 mg/kg	回復
Blood Cell Ther 2021; 5: 31-4	B-ALL*5	1*5	CD19 CAR-T 細胞輸注	CAR-T 細胞	8 mg/kg	回復

*1: 10 歳、*2: 5 歳、6 歳及び 9 歳、*3: 4 カ月、11 カ月、2 歳及び 12 歳が対象とされた、*4: 7 歳、MAS/HLH に対して本薬が投与された、*5: 10 歳、日本人、CRS に関連した消化器障害に対して本薬が投与された

以上より、様々な抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS 発現時に対する本薬投与の有効性は期待できると考える。

また、日本人患者及び小児患者に対する抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS 発現時の本薬投与の使用実態は限られているものの、下記の点を考慮すると、当該患者における悪性腫瘍治療に伴う CRS に対しても本薬投与の有効性は期待できると考える。

- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に係る本薬の承認審査時の検討において、本薬の薬物動態、有効性及び安全性に明確な国内外差は認められなかったこと、並びに CRS の臨床症状、持続期間、重症度分類及び管理方法について、小児患者と成人患者との間で明確な差異は認められなかったこと (「平成 31 年 2 月 28 日付け審査報告書 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」参照)
- 国内外の診療ガイドライン等において、CRS の管理方法の規定に明確な国内外差は認められないこと (NCCN ガイドライン、Blood 2014; 124: 188-95 等参照)
- 海外での使用実態等から、二重特異性抗体、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体等の投与に伴う CRS に対する本薬の有効性が報告されたこと

以上より、04 試験等における CRS 発現例に対する検討結果に加えて、各種ガイドライン、公表論文における CRS に対する使用実態等を考慮すると、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する本薬の有効性が期待できると考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

04 試験は、EPC の有効性を検討した試験であり、本薬の有効性を適切に評価可能な試験計画ではなかったこと、更に、検討された対象疾患、患者数及び CRS 発現の要因となる抗悪性腫瘍剤が限られていることから、当該試験成績に基づく本薬の有効性評価には限界があると考えられる。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、①04 試験では本薬が投与された全例で CRS が回復していること、②本薬の薬理作用、③国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載（7.R.2.1 参照）、並びに④腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に限らず、抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS において一定の使用実績が蓄積されていることを考慮すると、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について

申請者は、本薬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。

04 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。なお、04 試験における本薬の安全性は、本薬投与日を含む 90 日後までに発現した有害事象が評価され¹⁶⁾、各有害事象と本薬との因果関係は評価されなかった¹⁷⁾。

表 7 安全性の概要 (04 試験)

	例数 (%)	
	本薬投与例	15 例
全有害事象	14	(93.3)
うち、EPC との因果関係が否定されていない事象	13	(86.7)
Grade 3 以上の有害事象	11	(73.3)
死亡に至った有害事象	0	
重篤な有害事象	4	(26.7)
EPC の投与中止に至った有害事象	0	
EPC の休薬に至った有害事象	2	(13.3)

04 試験において、本薬投与例で認められた発現率が 20%以上の有害事象は、CRS 12 例 (80.0%)、好中球数減少 6 例 (40.0%)、リンパ球数減少、AST 増加及び低カリウム血症各 4 例 (26.7%)、注射部位紅斑、ALT 増加、血小板数減少及び白血球数減少各 3 例 (20.0%) であった。本薬投与例で認められた発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 6 例 (40.0%)、リンパ球数減少 4 例 (26.7%)、CRS 3 例 (20.0%)、白血球数減少及び血小板数減少各 2 例 (13.3%)、ALT 増加、貧血、肺炎、低カリウム血症、全身性浮腫、背部痛及び不安各 1 例 (6.7%) であった。本薬投与例で認められた発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、CRS、肺炎、ICANS、背部痛及び胃癌各 1 例 (6.7%) であった。このうち、CRS、肺炎及び ICANS 各 1 例 (6.7%) は EPC との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の安全性について、04 試験は EPC の有効性及び安全性を検討することが目的であり、本薬の安全性評価を行うことは目的となっていなかったこと等から、04 試験の結果に基づき本薬の安全性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、発現した有害事象のほとんどは EPC との因果関係が

¹⁶⁾ 同一患者に本薬が複数回投与された場合は、それぞれの本薬投与日を含む 90 日後までに発現した有害事象が評価された。

¹⁷⁾ 04 試験は、EPC の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験として実施されており、CRS に対する処置薬の位置付けとして本薬が投与されたため、発現した有害事象に対する本薬との因果関係評価は実施されなかった。また、本薬の中止又は休薬に至った有害事象は収集していない。

否定されていない事象であったこと等を考慮すると、04 試験において本薬で新たに注意すべき安全性の懸念は明確には認められず、本薬の既承認時に注意が必要とされた事象（感染症、肝機能障害、白血球減少、血小板減少等）の発現に注意が必要ではあるものの、本薬についての十分な知識とがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、既承認時と同じ、以下の旨が設定されていた。

〈サイトカイン放出症候群〉

- 本薬の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

本薬は、悪性腫瘍治療のうち腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に対して効能・効果を有しているが、以下の点等を考慮すると、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に限定せず悪性腫瘍治療に伴う CRS に対して本薬の臨床的有用性が期待できると考える。

- CRS の発現機序は過剰な免疫反応に伴うサイトカインの放出であり、CRS の重症度及び CRS に伴う有害事象は IL-6 が主な要因とされている（がん免疫療法ガイドライン 第3版 日本臨床腫瘍学会編等）。既承認の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS も抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS も、上記のとおり、CRS 発現機序としては同様であると考えため、がん種、悪性腫瘍治療の種類等によらず、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対して本薬の有効性が期待できると考えること
- 04 試験等において、二重特異的抗体の抗悪性腫瘍剤による治療に伴う CRS に対する本薬の有効性が得られたこと
- 種々の公表論文において、CRS を発現することが知られている様々な抗悪性腫瘍剤を用いた治療に伴う CRS に対して、本薬の臨床的有用性が報告されていること

なお、本薬の投与にあたっては、臨床試験成績のみならず、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与スケジュールや併用薬を選択することが適切と考えること、並びに、医療現場における CRS に対する知識及び経験の蓄積に伴い、国内外の学会等の CRS 管理ガイドラインにおいて、CRS の重症度に応じた本薬投与開始のタイミング等の改訂が予測されることを踏まえると、既承認の「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS」と同様に、本薬の適応患者については最新の診療ガイドライン等を参照する旨を効能・効果に関連する注意の項に設定することが適切であると考えた。

以上より、本薬の効能・効果を「悪性腫瘍治療に伴う CRS」と設定し、効能・効果に関連する注意の項は既承認時の設定から変更する必要はなく、同一の注意喚起を設定することが適切と考えた。

機構は申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

悪性腫瘍治療に伴う CRS に係る本薬の申請用法・用量¹⁸⁾ は、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に対して設定されている用法・用量から変更なく、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

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。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、悪性腫瘍治療に伴う CRS に係る本薬の用法・用量を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の悪性腫瘍治療に伴う CRS に係る用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、既承認の「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS」に係る用法・用量から変更することなく、本薬の用法・用量を「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」と設定した。

- CAR-T 療法に伴う CRS に対して、本薬が既承認の用法・用量¹⁹⁾ で投与された国際共同第 II 相試験 (B2202 試験²⁰⁾ 及び C2201 試験²¹⁾) において、CRS に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと (「平成 31 年 2 月 28 日付け審査報告書 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」参照)
- 本薬の有効性が検討された公表論文における用法・用量 (表 5 及び 6)、及び国内外のガイドライン等における本薬に関する記載内容 (7.R.2.1 参照) を踏まえると、抗悪性腫瘍剤の種類、作用機序等によらず、既承認の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に係る本薬の用法・用量と概ね同様の用法・用量で、悪性腫瘍治療に伴う CRS の管理も可能であると考えられること
- 04 試験における本薬の用法・用量は、既承認の本薬の用法・用量及び CRS 管理ガイダンス (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) に基づき 1 回 8 mg/kg とされ⁹⁾、当該用法・用量で実施された結果、本薬の有効性が得られたこと

¹⁸⁾ 本効能・効果に対する用法・用量に関連する注意 (効能共通を除く) は、既承認時と同様に、設定されていなかった。

¹⁹⁾ 8 mg/kg 投与 (体重 30 kg 以上) が 36 例、12 mg/kg 投与 (体重 30 kg 未満) が 7 例含まれていた。

²⁰⁾ 3 歳 (スクリーニング時) ~21 歳 (初診時) の再発又は難治性の B-ALL 患者に対して、チサゲンレクルユーセルが投与された非盲検非対照試験。CRS を発現した患者に対して、体重 30 kg 未満の患者には本薬 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の患者には本薬 8 mg/kg (最大 800 mg まで) を投与することとされた。

²¹⁾ 18 歳以上の再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、チサゲンレクルユーセルが投与された非盲検非対照試験。CRS を発現した患者に対して、体重 30 kg 未満の患者には本薬 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の患者には本薬 8 mg/kg (最大 800 mg まで) を投与することとされた。

- 体重 30 kg 未満の患者における用量（12 mg/kg）について、CAR-T 細胞療法以外の悪性腫瘍治療に伴う CRS が発現した患者に対して、公表論文及び国内外の製造販売後の安全性情報²²⁾ から使用実態に関する情報は得られていないものの、以下の点を考慮すると、既承認時の用量から変更する必要性は低く、1 回 12 mg/kg と設定することが適切であると考えたこと
 - CAR-T 細胞療法以外の悪性腫瘍に対する治療後に発現した CRS の病態は、CAR-T 細胞療法に伴う CRS の病態と同様であり、悪性腫瘍に対する治療法の間で異なることはないと考えられること（7.R.2 及び 7.R.4 参照）
 - 体重 30 kg 以上の患者に対する 8 mg/kg 投与及び 30 kg 未満の患者に対する 12 mg/kg 投与の間で薬物動態に明確な差異は認められなかったこと²³⁾ から既承認時の用法・用量が設定され、臨床的有用性が示されたが、実際に、癌患者を対象とした B2202 試験²⁰⁾ において、体重 30 kg 以上の患者に対する 8 mg/kg 投与及び 30 kg 未満の患者に対する 12 mg/kg 投与における血清中の本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと

なお、04 試験では、①1 回最大投与量 800 mg、②再投与間隔 8 時間以上、並びに③最大投与回数 24 時間で 2 回までとする管理ガイダンスを参照する規定を設けていたものの、CRS の重症度、患者の状態等に応じて、医師の判断で本薬が投与されることが想定されること等から、これらの規定を用法・用量に明記する必要はないと考える。ただし、当該内容については、資材を用いて医療現場へ情報提供することが適切と考える。なお、この対応については、既承認時（腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS）と同様の対応である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請効能・効果に対して、既承認の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に対する本薬の用法・用量から変更する必要はないとする旨の申請者の上記の説明に一定の理解は可能である。また、本薬は国内外の最新のガイドライン等において提示される CRS 管理アルゴリズムを参考に、本薬の投与スケジュールや併用薬が検討されること等を考慮すると、用法・用量における本薬の投与のタイミング、休薬期間及び併用薬等に関する記載については、資材等を用いて医療現場へ情報提供することを前提に、用法・用量における設定は不要と判断した。

以上より、悪性腫瘍治療に伴う CRS 患者に係る本薬の用法・用量を、既承認の用法・用量から変更する必要はないと判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、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、現時点では、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売

²²⁾ 製造販売後の安全性データベース（国内：2023 年 4 月 19 日時点、海外：2023 年 4 月 18 日時点）に登録された症例のうち、CAR-T 細胞療法を除く悪性腫瘍治療に伴う CRS を発現した、体重 30 kg 未満の患者に対する本薬 12 mg/kg が投与された症例は認められなかった。2019 年 3 月 26 日～2022 年 4 月 30 日の期間で収集された腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS 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において、体重 30 kg 未満の患者は 6 例含まれていたものの、投与量は不明であった。2023 年 4 月 19 日時点で収集された製造販売後の安全性情報において、CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対して本薬の用量として概ね 12 mg/kg が投与されたと考えられる 5 例の転帰について、CRS 回復が 2 例、CRS による死亡、未回復及び転帰不明各 1 例であった。

²³⁾ 若年性特発性関節炎患者に本薬を投与（体重 30 kg 未満の患者は 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の患者は 8 mg/kg）した際の母集団薬物動態解析結果に基づく。

後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 04 試験は EPC の有効性及び安全性を検討することを目的に実施された臨床試験であることから、本薬の安全性を適切に評価することには限界があるものの、当該試験の本薬投与例において発現が認められた有害事象のほとんどは EPC との因果関係が否定されていない事象であったこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3 参照）
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS 患者において、本薬の製造販売後に新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

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

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。

8.2 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。

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、本品目の悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する一定の有効性は示され、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考える。本品目は、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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。

審査報告 (2)

令和5年8月4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5年2月28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日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、国内第I/II相試験(04試験)の成績、各種診療ガイドライン、公表文献等における使用実態に加えて、以下の点等も考慮すると、既承認の効能・効果であるCAR-T細胞等の腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに限らず、広く悪性腫瘍治療に伴うCRSに対して本薬の一定の有効性は示され、治療選択肢の一つになると判断した。

- 国内外の診療ガイドライン（NCCNガイドライン等）において、腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSだけではなく、広く悪性腫瘍治療に伴うCRSに対して、本薬が推奨されていること
- 04試験では、CRSに対する本薬の有効性を評価するには限界があるものの、本薬が投与された全例でCRSの回復が認められたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬の既承認時に注意が必要とされた事象（感染症、肝機能障害、白血球減少、血小板減少等）の発現に注意が必要であると判断した。

また、機構は本薬の使用にあたっては、本薬についての十分な知識とがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、既承認時と同じ、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、既承認の腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴う CRS に係る用法・用量から変更する必要はなく、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、悪性腫瘍治療に伴う CRS に対する本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。

[効能・効果] (下線部追加、取消線部削除)

○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）

[用法・用量]（下線部追加）

- 関節リウマチ、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、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。
- 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）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。

[警告]（変更なし）

〈効能共通〉

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

3. 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈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〉

4. 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。

[禁忌]（変更なし）

〈効能共通〉

1. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉
3. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈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〉

1. 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- 〈全身型若年性特発性関節炎及び成人スチル病〉
2. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
 3. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

4. 本剤の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5. 酸素投与、人工呼吸器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。
6. 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7.5mg/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・用量に関連する注意] (変更なし)

〈効能共通〉

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人スチル病〉

3. 症状改善が不十分であり、かつC反応性タンパク(CRP)を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。

〈キャッスルマン病〉

4. 投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5. 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。

6. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
anakinra	anakinra (genetical recombination)	
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
B-ALL	acute B cell lymphoblastic leukemia	B細胞性急性リンパ芽球性白血病
BCMA	B-cell maturation antigen	B細胞成熟抗原
B-NHL	B-non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CAR-T 細胞	CAR-T Chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体発現 T 細胞
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CPM	cyclophosphamide	シクロホスファミド水和物
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DXR	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
elranatamab	elranatamab (genetical recombination)	
EPC	epcoritamab (genetical recombination)	エプコリタマブ (遺伝子組換え)
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
flotetuzumab	flotetuzumab (genetical recombination)	
FLU	fludarabine phosphate	フルダラビンリン酸エステル
glofitamab	glofitamab (genetical recombination)	
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICU	intensive care unit	集中治療室
IL	interleukin	インターロイキン
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
mosunetuzumab	mosunetuzumab (genetical recombination)	
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫

mPSL	methylprednisolone sodium succinate	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (ALL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia	
NCCN ガイドライン (Management of Immunotherapy-Related Toxicities)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immunotherapy-Related Toxicities	
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NR	not reached	到達せず
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞性肺癌
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
Ph	Philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
ROR1	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1	
siltuximab	siltuximab (genetical recombination)	
SLAMF7	signaling lymphocyte activation molecule family member 7	
TCR	T-cell receptor	T 細胞受容体
TCR-T 細胞	T-cell receptor gene-engineered T cells	T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞
tebentafusp	tebentafusp (genetical recombination)	
teclistamab	teclistamab (genetical recombination)	
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
01 試験		GCT3013-01 試験
04 試験		GCT3013-04 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
アベルマブ		アベルマブ (遺伝子組換え)
イピリムマブ		イピリムマブ (遺伝子組換え)
エタネルセプト		エタネルセプト (遺伝子組換え)
エロツズマブ		エロツズマブ (遺伝子組換え)
ダサチニブ		ダサチニブ水和物
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
本薬		トシリズマブ (遺伝子組換え)
ブリナツモマブ		ブリナツモマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム水和物
ポナチニブ		ポナチニブ塩酸塩