

商品名 アクテムラ点滴静注用80mg 添付文書情報

一般名	トシリズマブ（遺伝子組換え）注射液	薬価	10281.00
規格	80mg 4mL 1瓶	区分	（劇）
製造メーカー	中外製薬	販売メーカー	中外製薬
薬効	6. 病原生物に対する医薬品 63. 生物学的製剤 639. その他の生物学的製剤 6399. 他に分類されない生物学的製剤		

アクテムラ点滴静注用80mg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8mg/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、成人発症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8mg/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30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/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8mg/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8mg/kgを1回追加投与できる。

【用法及び用量に関連する注意】

- 〈効能共通〉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。
- 〈効能共通〉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発症スチル病〉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〉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〉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SARS-CoV-2による肺炎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。
- 〈SARS-CoV-2による肺炎〉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。

アクテムラ点滴静注用80mgの効能・効果

- [1] 既存治療で効果不十分な次記疾患：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、成人発症スチル病。
- [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）。
- [3] 悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群。
- [4] 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】

1. 〈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〉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。
2. 〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉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. 〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉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ので、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）。
4. 〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉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。
5. 〈SARS-CoV-2による肺炎〉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. 〈SARS-CoV-2による肺炎〉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ので、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。

アクテムラ点滴静注用80mgの副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1. 重大な副作用：
 - 1) アナフィラキシーショック（0.1%）、アナフィラキシー（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 2) 感染症：肺炎（3.3%）、带状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的経過をたどることがある。
 - 3) 間質性肺炎（0.5%）：関節リウマチ患者では、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、速やかにCT及び速やかに血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。
 - 4) 腸管穿孔（0.2%）：本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
 - 5) 無顆粒球症（0.1%未満）、白血球減少（4.5%）、好中球減少（1.6%）、血小板減少（2.1%）。
 - 6) 心不全（0.2%）。

7) 肝機能障害（頻度不明）：AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

2. その他の副作用：

- [1] 抵抗機構：（1%以上）ヘルペスウイルス感染、（0.1～1%未満）インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染。
- [2] 呼吸器：（1%以上）上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（10.7%）、気管支炎、咽喉頭疼痛、（0.1～1%未満）咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血、（0.1%未満）気管支拡張症。
- [3] 代謝：（1%以上）コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加、（0.1～1%未満）LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少、（0.1%未満）血中リン減少、血中カルシウム減少。
- [4] 肝臓：（1%以上）肝機能異常、ALT上昇、AST上昇、（0.1～1%未満） γ -GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症。
- [5] 循環器：（1%以上）高血圧、（0.1～1%未満）血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮、（0.1%未満）ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加。
- [6] 血液・凝固：（0.1～1%未満）リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物増加〔FDP増加、Dダイマー増加〕、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少、（0.1%未満）TAT増加。
- [7] 消化器：（1%以上）口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛、（0.1～1%未満）悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃ポリープ・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎、歯周病、齦炎、歯痛、（0.1%未満）口渇。
- [8] 精神神経：（1%以上）頭痛、（0.1～1%未満）浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー。
- [9] 耳：（0.1～1%未満）中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴、（0.1%未満）耳不快感。
- [10] 眼：（0.1～1%未満）結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎、（0.1%未満）硝子体浮遊物、網膜出血。
- [11] 皮膚：（1%以上）発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、皮膚そう痒症、皮膚白癬、皮膚感染、（0.1～1%未満）爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚水疱、皮膚角化症、脱毛症、皮膚囊腫。
- [12] 筋・骨格：（0.1～1%未満）関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頸部痛、若年性関節炎増悪。
- [13] 泌尿器：（0.1～1%未満）膀胱炎、尿路感染、BUN増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG増加、頻尿、（0.1%未満）尿中白血球陽性。
- [14] 生殖器：（0.1～1%未満）腔感染、性器出血、（0.1%未満）子宮頸管ポリープ。
- [15] その他：（1%以上）膿瘍、発熱、（0.1～1%未満）浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、注射部位発疹等〕、血栓性静脈炎、*DNA抗体陽性、体重増加、*抗核抗体陽性〔*：関節リウマチ第3相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例（4.6%）、陽性化0例であり、抗核抗体の推移は216例において陰性化24例（11.1%）、抗核抗体陽性化18例（8.3%）である〕、（0.1%未満）リウマチ因子陽性、発汗障害。

副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

アクテムラ点滴静注用80mgの使用上の注意

【警告】

1. 〈効能共通〉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. 〈効能共通〉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. 〈効能共通〉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。
4. 〈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〉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】

1. 〈効能共通〉活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕。
2. 〈効能共通〉本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
3. 〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉重篤な感染症〈SARS-CoV-2による肺炎を除く〉を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある〕。

【重要な基本的注意】

1. 〈効能共通〉本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと（また、投与終了後も症状のないことを確認すること）。
2. 〈効能共通〉本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。
3. 〈効能共通〉抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルス再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
4. 〈効能共通〉本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、白血球数変動、好中球数変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から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。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
5. 〈効能共通〉本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。
6. 〈効能共通〉本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。
7. 〈効能共通〉臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。
8. 〈効能共通〉総コレステロール値増加、トリグリセリド値増加、LDLコレステロール値増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
9. 〈効能共通〉臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。

10. 〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、SARS-CoV-2による肺炎を除く効能の場合、投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、SARS-CoV-2による肺炎を除く適応疾患の臨床症状（発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
11. 〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
12. 〈全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病及びキャッスルマン病〉本剤を休薬・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

【合併症・既往歴等のある患者】

1. 感染症（SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く、その他の効能の場合は重篤な感染症は除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者。〈効能共通〉感染症〈SARS-CoV-2による肺炎・重篤な感染症は除く〉を合併している患者又は感染症が疑われる患者：感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること（感染症が悪化するおそれがある）。〈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〉悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群で感染症〈重篤な感染症は除く〉、SARS-CoV-2による肺炎で感染症（SARS-CoV-2による肺炎を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者：治療上の有益性と危険性を考慮し、治療方針を十分に検討すること。
2. B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はB型肝炎既往感染者（HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性又はHBs抗原陰性かつHBs抗体陽性）：最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。
3. 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者。
 - （1）結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。
 - （2）結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。次のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること〔1〕胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者、2）結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者、3）インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、結核既感染が強く疑われる患者、4）結核患者との濃厚接触歴を有する患者〕。
4. 易感染性の状態にある患者：投与を避けることが望ましい（なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/ μ L）は、投与を開始しないこと）、日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。
5. 間質性肺炎の既往歴のある患者：定期的に問診を行うなど、注意すること（間質性肺炎が増悪又は再発することがある）。
6. 腸管憩室のある患者。
7. 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者：白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。
8. 心疾患を合併している患者：定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること（臨床試験において心障害が認められている）。

【肝機能障害患者】

肝機能障害患者：トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。

【妊婦】

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること（カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている）。

【授乳婦】

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること（本薬のヒト乳汁への移行は不明である）。

【小児等】

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。〈SARS-CoV-2による肺炎〉小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【高齢者】

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（一般に生理機能が低下している）。

【相互作用】

- 併用注意：肝機能障害を起こす可能性のある薬剤（抗リウマチ薬〈DMARD〉）〔肝機能障害があらわれることがある（機序不明）〕。

【適用上の注意】

- 薬剤調製時の注意：
 - 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと（本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい）。
 - 用時調製し、調製後は速やかに使用すること（また、残液は廃棄すること）。
 - 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合は50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。

<<体重あたりの換算式>>

抜き取り量（mL）＝体重（kg）×8（mg/kg）/20（mg/mL）。8（mg/kg）：悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重30kg未満の場合は12mg/kgとする。

- 薬剤投与時の注意：
 - 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。
 - 他の注射剤〈日局生理食塩液以外〉、輸液〈日局生理食塩液以外〉等と混合しないこと。
 - 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

【その他の注意】

- 臨床使用に基づく情報：
 - 本剤投与により抗トシリズマブ抗体発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例（3.0%）〔効能追加時〕、キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）〔承認時〕）。本剤投与により抗トシリズマブ抗体発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）〔効能追加時〕）。
 - 本邦において、本剤と抗リウマチ薬〈DMARD〉との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べ

てDMARD併用療法時で高かった。関節リウマチを対象とした臨床試験では、基準値の3倍を超えるALT上昇あるいは基準値の3倍を超えるAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：本剤8mg/kg+DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ+DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：本剤8mg/kg群6/288例（2.1%）、MTX単剤群14/284例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

- 3) 国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 4) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤8mg/kg投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800mgとされている。
- 5) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
- 6) 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では1.60/100人・年（95%信頼区間：1.04-2.37、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：2644例、延べ投与：1560人・年）、比較対照薬投与群（メトトレキサートあるいはDMARD）では1.48/100人・年（95%信頼区間：0.74-2.65、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：1454例、延べ投与：743人・年）であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年（投与期間の中央値：4.6年、被験者数：4009人、延べ投与：14994人・年）であった（外国人データ）。

2. 非臨床試験に基づく情報：

- 1) 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。
- 2) 本薬はヒトとカンクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 3) ヒト肝細胞を用いたin vitro試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

【取扱い上の注意】

外箱開封後は遮光して保存すること。

【保管上の注意】

2～8℃保存。



薬学をはじめとする専門知識と情報処理技術が実現する高い信頼性と豊富な情報量

医薬品データベースの決定版 『 DIR 』