

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
トシリズマブ(遺伝子組換え)注

アクテムラ[®] 点滴静注用 80mg

アクテムラ[®] 点滴静注用 200mg

アクテムラ[®] 点滴静注用 400mg

アクテムラ[®] 皮下注162mg シリンジ

アクテムラ[®] 皮下注162mg オートインジェクター

ACTEMRA[®] for Intravenous Infusion

ACTEMRA[®] Syringes for Subcutaneous Injection

ACTEMRA[®] Auto-Injectors for Subcutaneous Injection

剤 形	注射剤			
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規 格 ・ 含 量	アクテムラ点滴静注用 80mg： 1 バイアル（4mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）80mg アクテムラ点滴静注用 200mg： 1 バイアル（10mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）200mg アクテムラ点滴静注用 400mg： 1 バイアル（20mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）400mg アクテムラ皮下注 162mg シリンジ： 1 シリンジ（0.9mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）162mg アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター： 1 オートインジェクター（0.9mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）162mg			
一 般 名	和名：トシリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Tocilizumab（Genetical Recombination）（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	点滴静注用 200mg	2007年9月10日 (販売名変更による)	2007年12月21日 (販売名変更による)	2005年6月13日
	点滴静注用 80mg 400mg	2008年4月16日	2008年6月13日	2008年6月13日
	皮下注 162mg シリンジ オートインジェクター	2013年3月25日	2013年5月24日	2013年5月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問 い 合 わ せ 窓 口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/			

本 I F は 2023 年 4 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯.....	1	
2. 製品の治療学的特性.....	2	
3. 製品の製剤学的特性.....	5	
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	5	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	
6. RMP の概要.....	7	
		8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..... 12
		9. 溶出性..... 13
		10. 容器・包装..... 13
		11. 別途提供される資材類..... 13
		12. その他..... 13
		【皮下注製剤】..... 14
		1. 剤形..... 14
		2. 製剤の組成..... 14
		3. 添付溶解液の組成及び容量..... 14
		4. 力価..... 14
		5. 混入する可能性のある夾雑物..... 14
		6. 製剤の各種条件下における安定性..... 15
		7. 調製法及び溶解後の安定性..... 15
		8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..... 15
		9. 溶出性..... 15
		10. 容器・包装..... 15
		11. 別途提供される資材類..... 16
		12. その他..... 16
II. 名称に関する項目		
1. 販売名.....	8	
2. 一般名.....	8	
3. 構造式又は示性式.....	8	
4. 分子式及び分子量.....	8	
5. 化学名（命名法）又は本質.....	8	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	8	
III. 有効成分に関する項目		
【点滴静注用製剤】.....	9	
1. 物理化学的性質.....	9	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	9	
【皮下注製剤】.....	10	
1. 物理化学的性質.....	10	
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	10	
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	10	
IV. 製剤に関する項目		
【点滴静注用製剤】.....	11	
1. 剤形.....	11	
2. 製剤の組成.....	11	
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	11	
4. 力価.....	11	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	12	
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	12	
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	
		V. 治療に関する項目
		1. 効能又は効果..... 17
		2. 効能又は効果に関連する注意..... 17
		3. 用法及び用量..... 19
		4. 用法及び用量に関連する注意..... 20
		5. 臨床成績..... 23
		VI. 薬効薬理に関する項目
		1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 51
		2. 薬理作用..... 51
		VII. 薬物動態に関する項目
		1. 血中濃度の推移..... 52
		2. 薬物速度論的パラメータ..... 57

3. 母集団（ポピュレーション）解析	58	4. 取扱い上の注意	116
4. 吸収	58	5. 患者向け資材	116
5. 分布	58	6. 同一成分・同効薬	117
6. 代謝	59	7. 国際誕生年月日	117
7. 排泄	59	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	117
8. トランスポーターに関する情報	60	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	117
9. 透析等による除去率	60	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	118
10. 特定の背景を有する患者	60	11. 再審査期間	118
11. その他	61	12. 投薬期間制限に関する情報	119
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		13. 各種コード	119
1. 警告内容とその理由	62	14. 保険給付上の注意	119
2. 禁忌内容とその理由	63	XI. 文献	
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63	1. 引用文献	120
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63	2. その他の参考文献	122
5. 重要な基本的注意とその理由	63	XII. 参考資料	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69	1. 主な外国での発売状況	123
7. 相互作用	72	2. 海外における臨床支援情報	123
8. 副作用	73	XIII. 備考	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	107	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	127
10. 過量投与	107	2. その他の関連資料	127
11. 適用上の注意	107		
12. その他の注意	109		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	114		
2. 毒性試験	114		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	116		
2. 有効期間	116		
3. 包装状態での貯法	116		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アクテムラ（トシリズマブ）は、日本で開発された IgG₁ サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン 6（IL-6）レセプターモノクローナル抗体である。遺伝子組換え技術により、可変領域の中でも特に抗原との親和性が高い相補性決定領域（CDR）をマウス型ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体とし、その他の部分をヒト IgG₁ としてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて創製された。IL-6 は、1982 年、吉崎らにより B 細胞を抗体産生細胞に分化誘導する因子として発見後¹⁾、1986 年に平野、岸本らによりクローニングされた²⁾。その後の研究により IL-6 は、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多等、多様な生理作用を有しており、関節リウマチ（RA）、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、キャッスルマン病等の病態に深く関与することが示唆された。

アクテムラ（トシリズマブ）は、IL-6 の生物学的作用を阻害することから、RA 等の IL-6 が関与する疾患の治療薬として 1999 年より開発が進められた。その結果、世界で初めてのヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体として 2005 年 4 月に日本でアクテムラ点滴静注用がキャッスルマン病^{#1} に対する承認を取得した（キャッスルマン病に対する希少疾病用医薬品に指定されている）。さらに 2008 年 4 月に RA^{#2}、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）^{#2}、sJIA^{#2} に対する効能又は効果が追加承認された。

一方、海外では、アクテムラ（トシリズマブ）は、2009 年 1 月に欧州では 1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）または TNF 阻害剤を用いた治療では効果不十分、あるいは忍容性の低い RA の治療薬として承認された。2018 年 11 月現在、世界 100 カ国以上で承認されている。また、米国では 2010 年 1 月に 1 剤以上の TNF 阻害剤で効果が不十分な中等度から重度の成人 RA に、2011 年 4 月には sJIA に対する治療薬として承認されている。2012 年 10 月には DMARD 治療で効果不十分な成人の RA 症例に対し生物学的製剤のファーストラインで処方が可能となった。

さらに、RA 患者の治療の選択肢を広げるために、皮下注製剤では投与時の調製が不要なため利便性が高く、人為的な投与量調整ミスの回避及び滅菌性確保等の安全性向上を目指して、あらかじめトシリズマブの高濃度製剤をシリンジに封入したプレフィルドシリンジ（PFS）製剤を開発した。PFS 製剤とすることで、患者さんの在宅での自己投与も可能となり、また手の動きや力に制限のある患者さんでも自己投与を実施できるよう、ばねを使った皮下投与用のオートインジェクター（AI）製剤も併せて開発した。臨床試験は、国内では中外製薬が、海外では中外製薬と F. ホフマン・ラ・ロシュ社 [本社：スイス] が共同で実施し、2013 年 3 月、世界に先駆けて日本でアクテムラ 162mg 皮下注用の PFS 製剤及び AI 製剤が承認された。

皮下注製剤は、RA 治療薬として、2016 年 4 月時点で EU、米国を含め 33 カ国で承認されている。その用法及び用量は、EU では「通常、1 回 162mg・1 週間隔で投与し、有害事象発現時には投与間隔を 2 週間隔に延長する」であり、米国では体重が 100kg 未満の患者では「通常、1 回 162mg・2 週間隔で投与し、効果が不十分な場合には投与間隔を 1 週間隔に短縮する」、100kg 以上の患者では「通常、1 回 162mg・1 週間隔で投与する」である。

一方、日本での RA^{#3} に対する承認用法及び用量は、すべての患者に均一に 162mg を 2 週間隔で投与するため、IL-6 のシグナル伝達を阻害できるトシリズマブの濃度を定常的に維持することができず、本剤の効果が十分に発揮できない患者が一部に存在する。そこで、そのような患者に対し 1 週間まで投与間隔を短縮できる用法の承認を取得するための臨床試験を実施し、有効性及び安全性が審査され、2017 年 6 月に用法及び用量が追加承認された。

さらに、皮下注製剤は 2017 年 8 月に高安動脈炎^{#4} および巨細胞性動脈炎^{#4} に対する効能又は効果が追加承認された。米国においても 2017 年 5 月に巨細胞性動脈炎の治療に対し承認された。

また、点滴静注用製剤は、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法下でみられる副作用であるサイトカイン放出症候群（CRS）^{#5} に対する効能又は効果が 2019 年 3 月に追加承認された。米国においても 2017 年 8 月にキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞（Chimeric Antigen Receptor-T Cell : CAR-T）輸注療法に伴う CRS の治療薬として承認されている。さらに 2019 年 5 月に成人スチル病^{#2} に対する効能又は効果が追加承認された。2022 年 1 月には、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）による肺炎^{#6} に対する効能又は効果が追加承認された。海外では、2021 年 6 月

に米国で緊急使用許可を取得し、2021年7月に欧州連合が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎に対する適応の承認申請を行った。

なお、2016年3月に、点滴静注用製剤の関節リウマチ^{#2}、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{#2}、全身型若年性特発性関節炎^{#2}、同年9月には、キャッスルマン病^{#1}について、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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2020年12月に、皮下注製剤の関節リウマチ^{#3}について、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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

承認された効能又は効果

#1：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。

#2：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

#3：既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

#4：既存治療で効果不十分な下記疾患

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

#5：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

#6：SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

2. 製品の治療学的特性

(1) 国産で世界初のヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体製剤である。

（「I-1. 開発の経緯」「VI-2（1）作用部位・作用機序」参照）

(2) アクテムラ点滴静注用

①関節リウマチ

【国内】

○メトトレキサート（MTX）使用中で活動性を有する関節リウマチ患者に対するアクテムラ単剤投与により、主要評価項目の最終観察時のACR20改善率において、アクテムラ群のMTX群に対する優越性が検証された（国内第Ⅲ相試験①（二重盲検比較試験）：24週）。

（「V-5（7）その他【点滴静注用製剤】-1. 関節リウマチ」参照）

○DMARDで効果不十分な関節リウマチ患者に対するアクテムラ単剤投与により、主要評価項目の52週時点における改定シャープ法による骨びらんスコアの変化量において、アクテムラ群のコントロール群に対する優越性が検証された（国内第Ⅲ相試験②（オープン比較試験）：52週）。

（「V-5（7）その他【点滴静注用製剤】-1. 関節リウマチ」参照）

【海外】

○関節リウマチ患者^{#1}に対するアクテムラ単剤投与により、主要評価項目の投与24週時におけるDAS28（ESR）のベースラインからの変化量において、アクテムラ群のアダリムマブ群に対する優越性が検証された（海外第Ⅳ相試験（二重盲検比較試験）：24週）³⁾。

#1：MTXに対し忍容性が低い、または治療継続不適切と判断された重度の活動性を有する患者

②多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する主要評価項目の最終観察時のJIA30改善率（95%信頼区間）は、94.7%（74.0～99.9%）であった（国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験・単群オープン試験）：12週）。

（「V-5（7）その他【点滴静注用製剤】-2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」参照）

③全身型若年性特発性関節炎

全身型若年性特発性関節炎患者に対する主要評価項目の最終観察時の JIA30 改善率 (95%信頼区間) は、91.1% (80.4~97.0%) であった (国内第Ⅲ相試験: 単群オープン試験; 6 週・二重盲検比較試験; 12 週)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】- 3. 全身型若年性特発性関節炎」参照)

④成人スチル病

成人発症スチル病患者に対する主要評価項目の 4 週時の ACR50 達成率はアクテムラ群 61.5% (8/13 例)、プラセボ群 30.8% (4/13 例) であった (P=0.238、Fisher の正確検定) (国内第Ⅲ相試験: 二重盲検比較試験; 12 週・単群オープン試験; 40 週)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】- 4. 成人スチル病」参照)

注) 本臨床成績には承認された開始用法及び用量より短期間の投与間隔で治療された症例が含まれる。

⑤キャッスルマン病

キャッスルマン病に伴う全身けん怠感、C 反応性タンパク (CRP) 高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度 (ESR) 亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値に対する改善効果が認められた (国内第Ⅱ相試験 [第二段階] (単群オープン試験): 16 週)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】- 5. キャッスルマン病」参照)

⑥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

○再発または難治性の小児 ALL に対するチサゲンレクルユーセル輸注療法により CRS を発症した 28 例全例 (100.0%) が回復^{#2}し、投与から CRS 回復判断時点までの期間中央値 [95%信頼区間] は、5.0 [4.0~7.0] 日 (最小値~最大値: 2~29 日) であった (第Ⅱ相試験 (国際共同治験): 単群オープン試験)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】- 6. サイトカイン放出症候群」参照)

○再発または難治性の成人 DLBCL に対するチサゲンレクルユーセル輸注療法により CRS を発症した 16 例中 15 例 (93.8%) が回復^{#2}し、投与から CRS 回復判断時点までの期間中央値 [95%信頼区間] は、6.0 [3.0~7.0] 日 (最小値~最大値: 2~14 日) であった (第Ⅱ相試験 (国際共同治験): 単群オープン試験)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】- 6. サイトカイン放出症候群」参照)

ALL: B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

^{#2}: CRS 回復の定義: 24 時間以上の平熱 (38.6°C未滿) が持続し、昇圧剤服用の必要がないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点

⑦SARS-CoV-2 による肺炎

【海外】

○低酸素症及び全身性の炎症を特徴とする SARS-CoV-2 による感染症の入院患者に対する主要評価項目の 28 日目までの全死亡割合において、アクテムラ群の標準治療群に対する優越性が検証された (海外プラットフォーム試験: 医師主導非盲検ランダム化比較試験)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】- 7. SARS-CoV-2 による肺炎」参照)

注) 本臨床成績には承認された用法及び用量より細かく体重区分された投与量で治療された症例が含まれる。

【国内】

○重症 SARS-CoV-2 による肺炎入院患者に対する主要評価項目の投与 28 日目における 7 カテゴリ順序尺度を用いて評価した臨床状態において、2 カテゴリ以上改善した患者の割合は 75.0% (36/48 例、95%信頼区間: 60.40~86.36%)、1 カテゴリ以上改善した患者の割合は 81.3% (39/48 例、95%信頼区間: 67.37~91.05%) であった (国内第Ⅲ相試験: 単群オープン試験)。

(「V-5 (7) その他【点滴静注用製剤】-7. SARS-CoV-2による肺炎」参照)

(3) アクテムラ皮下注

①関節リウマチ

【国内】

○DMARDで効果不十分な関節リウマチ患者に対する主要評価項目の投与24週後のACR20改善率において、皮下注群の点滴静注群に対する非劣性が検証された(国内第Ⅲ相試験(非劣性試験):24週)。

(「V-5 (7) その他【皮下注製剤】-1. 関節リウマチ」参照)

【海外】

○DMARDで効果不十分な関節リウマチ患者に対し、DMARD併用下で主要評価項目の投与24週時のACR20改善率において、アクテムラ群のプラセボ群に対する優越性が検証された(海外第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験):24週)。

(「V-5 (4) -1) -【皮下注製剤】-1(3) 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験」参照)

【国内】

○本剤の2週間隔投与で効果不十分な関節リウマチ患者に対する主要評価項目の初回投与12週後のベースラインからのDAS28(ESR)変化量において、アクテムラ162mg/1週群のアクテムラ162mg/2週群に対する優越性が検証された(国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験):12週)。

(「V-5 (7) その他【皮下注製剤】-1. 関節リウマチ」参照)

注) 本臨床成績には承認された開始用法及び用量より短期間の投与間隔で治療された症例が含まれる。

②高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

【国内】

○副腎皮質ステロイド薬で効果不十分な高安動脈炎患者に対する主要評価項目の再発までの期間において、本剤の1週間隔投与でプラセボ群に対し、ハザード比は0.41(95.41%信頼区間:0.15~1.10)であった(国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験))。

(「V-5 (7) その他【皮下注製剤】-2(1) 高安動脈炎」参照)

【海外】

○新規発症および副腎皮質ステロイド薬で効果不十分な巨細胞性動脈炎患者に対する主要評価項目の52週時の寛解維持率において、アクテムラ162mg/1週群およびアクテムラ162mg/2週群のプラセボ+26週群に対する優越性が検証された(海外第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験):52週)。

(「V-5 (7) その他【皮下注製剤】-2(2) 巨細胞性動脈炎」参照)

注) 本臨床成績には承認された開始用法及び用量より長期間の投与間隔で治療された症例が含まれる。

(4) 副作用

①アクテムラ点滴静注用

重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、感染症、間質性肺炎、腸管穿孔、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、心不全、肝機能障害が報告されている。

主な副作用(1%以上)は、ヘルペスウイルス感染、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、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、肝機能異常、ALT上昇、AST上昇、高血圧、口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛、頭痛、発疹[湿疹、痒疹、丘疹等]、そう痒症、白癬、皮膚感染、膿瘍、発熱であった。

注) CRSについては、臨床試験において各有害事象と本剤との因果関係が評価されていないため、副作用の発現頻度の集計には含めていない。

②アクテムラ皮下注

重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、感染症、間質性肺炎、腸管穿孔、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、心不全、肝機能障害が報告されている。

主な副作用（1%以上）は、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（41.5%）、副鼻腔炎、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、鼻炎、コレステロール増加（12.7%）、LDL増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL増加、高コレステロール血症、ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、Al-P上昇、高血圧、血圧上昇、貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少、胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ、歯周病、齲歯、頭痛、浮動性めまい、不眠症、中耳炎、眩暈、結膜炎、発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、そう痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症、背部痛、膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染、膣感染、注射部位反応〔紅斑、そう痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫であった。（「Ⅷ－8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

投与時の調製が不要で、自己投与が可能なプレフィルドシリンジ製剤・オートインジェクター製剤がある（「Ⅰ－1. 開発の経緯」参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ－6. RMPの概要」参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<医療関係者への情報提供> ・アクテムラ適正使用ガイド（「TAK・GCA」編） <患者への情報提供> ・アクテムラによる治療を行っている患者さんへ「高安動脈炎、巨細胞性動脈炎」編 ・アクテムラ体調チェック表 <自己投与に関する情報提供（SC）> ・アクテムラ自己注射/患者指導のための手引き ・アクテムラ自己注射ガイドブック （「XⅢ－2. その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について（平成22年12月6日、保医発1206第1号） ・アクテムラ皮下注162mgシリンジ及び同162mgオートインジェクターの医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（平成29年8月25日、保医発0825第6号） ・アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg及び同400mgの医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（令和元年5月22日、保医発0522第1号） （「X－14. 保険給付上の注意」参照）

<希少疾病用医薬品の指定について>

【点滴静注用製剤】

本剤は「キャッスルマン病」*を予定効能・効果として 2000 年 12 月 20 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(12 薬)第 145 号）を受けている。

※承認された効能又は効果：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。

【皮下注製剤】

本剤は「大型血管炎」*を予定効能・効果として 2014 年 6 月 11 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(26 薬)第 340 号）を受けている。

※承認された効能又は効果：既存治療で効果不十分な下記疾患
高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用を推進し安全性を確保するため、医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら、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、卸より本剤を納品している（「Ⅷ－1. 警告内容とその理由」参照）。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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】
重篤な感染症	悪性腫瘍	なし
腸管穿孔	脱髄関連疾患	
アナフィラキシー等の重篤な過敏症（投与時反応を含む）	Immunogenicity（免疫原性）	
好中球減少・白血球減少・無顆粒球症	心障害・心不全	
血小板減少	胸膜炎	
間質性肺炎		
B型肝炎ウイルスの再活性化		
肝機能障害		
1. 2. 有効性に関する検討事項		
アクテムラ皮下注製剤の使用実態下における高安静脈炎患者及び巨細胞性動脈炎患者に対する有効性	アクテムラ点滴静注用製剤の腫瘍特異的 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	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療関係者への情報提供（SC:TAK, GCA） ・患者への情報提供（SC:TAK, GCA） ・自己投与に関する情報提供（SC:TAK, GCA）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アクテムラ® 点滴静注用 80mg
アクテムラ® 点滴静注用 200mg
アクテムラ® 点滴静注用 400mg
アクテムラ® 皮下注 162mg シリンジ
アクテムラ® 皮下注 162mg オートインジェクター

(2) 洋名

ACTEMRA® for Intravenous Infusion 80mg
ACTEMRA® for Intravenous Infusion 200mg
ACTEMRA® for Intravenous Infusion 400mg
ACTEMRA® Syringes for Subcutaneous Injection 162mg
ACTEMRA® Auto-Injectors for Subcutaneous Injection 162mg

(3) 名称の由来

act、effective に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トシリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tocilizumab (Genetical Recombination) (JAN)
tocilizumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448 (主成分) 又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質

4. 分子式及び分子量

分子式：軽鎖 (C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆)
重鎖 (C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅：主成分)
分子量：約 148,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される、214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆；分子量：23,503.86) の軽鎖 2 分子と 447、448 (主成分) 又は 449 のアミノ酸残基 (主成分 C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅；分子量：49,004.79) の重鎖 2 分子から成る糖蛋白質 (分子量：約 148,000)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験略号：MRA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

【点滴静注用製剤】

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：6.3～6.7

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		-50℃	30 箇月間	高密度ポリエチレン製容器	変化を認めなかった。
加速試験		5℃	6 箇月間	高密度ポリエチレン製容器	分解物のわずかな増加を認めた が、規格に適合した。
苛酷 試験	温度	40℃	3 箇月間	ポリプロピレン容器	分解物の経時的な増加を認めた。
	光	5℃ 総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²		ガラスバイアル	分解物の増加を認めた。

試験項目：性状、純度試験、定量試験 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

【皮下注製剤】

※皮下注製剤の有効成分は、点滴静注用製剤の有効成分に比べ高濃度化されている。

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-50℃	30 箇月間	高密度ポリエチレン製容器	変化を認めなかった。
加速試験	5℃	6 箇月間	高密度ポリエチレン製容器	分解物の増加傾向を認めたが、規格に適合した。
苛酷試験	40℃	8 週間	ポリプロピレン容器	分解物の経時的な増加を認めた。

試験項目：性状、純度試験、定量試験 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

【点滴静注用製剤】

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶剤に希釈して用いる注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.3～6.7

浸透圧比：0.5～0.8（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アクテムラ点滴静注用 80mg	アクテムラ点滴静注用 200mg	アクテムラ点滴静注用 400mg
有効成分	1 バイアル（4mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 80mg	1 バイアル（10mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 200mg	1 バイアル（20mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 400mg
添加剤	1 バイアル（4mL）中 精製白糖 200mg ポリソルベート 80 2mg リン酸水素ナトリウム水和物 適量 リン酸二水素ナトリウム水和物 適量	1 バイアル（10mL）中 精製白糖 500mg ポリソルベート 80 5mg リン酸水素ナトリウム水和物 適量 リン酸二水素ナトリウム水和物 適量	1 バイアル（20mL）中 精製白糖 1000mg ポリソルベート 80 10mg リン酸水素ナトリウム水和物 適量 リン酸二水素ナトリウム水和物 適量

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
二量体、脱アミド体、低分子量分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5℃	30 箇月間	製品 (バイアル)	分解物のわずかな増加を認めしたが、規格に適合した。
加速試験		25℃	6 箇月間	製品 (バイアル)	3 箇月、6 箇月においてそれぞれ解析を行ったところ、分解物の経時的増加が確認され、3 箇月時点では規格に適合した。
苛酷試験	温度	40℃	3 箇月間	製品 (バイアル)	分解物の経時的な増加を認め、生物活性の低下が示唆された。
	光	5℃ 総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ²		製品 (バイアル)	分解物の増加を認めた。

試験項目：性状、純度試験、定量試験 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

本剤の投与時には、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希釈し、点滴静注する。

溶解後の安定性

アクテムラ点滴静注用 200mg を日局生理食塩液に加え希釈し、トシリズマブとして 0.1mg/mL 又は 8mg/mL の濃度とした後、室温で 24 時間保存したところ、安定であった。

ただし、本剤は蛋白製剤であるため、安定性及び無菌性の維持の観点から用時調製し、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。

「14. 適用上の注意」(抜粋)

14. 1. 1 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。

14. 1. 2 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。

14. 1. 3 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>>

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}^{\text{注)}}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

注) 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。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

「14. 適用上の注意」(抜粋)

14. 2. 2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アクテムラ点滴静注用 80mg〉 4mL×1 バイアル

〈アクテムラ点滴静注用 200mg〉 10mL×1 バイアル

〈アクテムラ点滴静注用 400mg〉 20mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	材質
アクテムラ点滴静注用 80mg・200mg・400mg	キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム ゴム栓：ゴム バイアル：ガラス

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

【皮下注製剤】

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ又はオートインジェクター）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～黄色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アクテムラ皮下注 162mg シリンジ	アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター
有効成分	1シリンジ（0.9mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 162mg	1オートインジェクター（0.9mL）中 トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 162mg
添加剤	1シリンジ（0.9mL）中 ポリソルベート80 0.18mg L-アルギニン塩酸塩 19.0mg L-メチオニン 4.03mg L-ヒスチジン 1.52mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.74mg	1オートインジェクター（0.9mL）中 ポリソルベート80 0.18mg L-アルギニン塩酸塩 19.0mg L-メチオニン 4.03mg L-ヒスチジン 1.52mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.74mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

二量体、脱アミド体、低分子量分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性
各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	24 箇月間	製品 (プラスチック製シリンジ)	規格に適合した。
加速試験	25℃	6 箇月間	製品 (プラスチック製シリンジ)	分解物と不溶性微粒子の増加を認めたと、規格に適合した。
苛酷試験	40℃	3 箇月間	製品 (プラスチック製シリンジ)	分解物と不溶性微粒子の増加を認めた。
光安定性試験	25℃ 総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ²		製品 (プラスチック製シリンジ)	分解物と不溶性微粒子の増加、色調の変化 (淡黄色→黄色) を認めた。

試験項目：性状、純度試験、定量試験 等

凍結融解保存後、長期保存前後に加温した場合の安定性 (温度逸脱試験、患者利便性試験)

製品 (プラスチック製シリンジ) を -20℃ で 7 日間保存後、5℃ で 7 日間保存を 2 サイクル (28 日間) 繰り返した後 30℃ で 14 日間保存した。その上で、5℃ の遮光状態で 24 箇月間保存後、30℃ にて 14 日間保存した。この結果、性状・純度試験・定量試験等の規格に適合した^{注)}。

注) アクテムラ皮下注製剤の承認有効期間は 24 箇月である (「X-2. 有効期間」参照)。

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

本剤の投与時には、室温に戻したうえで皮下注する。

「14. 適用上の注意」(抜粋)

14.1.2 室温に戻しておくこと。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アクテムラ皮下注 162mg シリンジ〉 0.9mL×1 シリンジ

〈アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター〉 0.9mL×1 オートインジェクター

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	材質
アクテムラ皮下注 162mg	キャップ：ゴム、ポリプロピレン

販売名	材質
シリンジ	シリンジ本体：環状ポリオレフィン、金属、ゴム、ポリプロピレン 成形シート：ポリエチレンテレフタレート 袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン
アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター	キャップ：ゴム、ポリプロピレン、金属、ABS樹脂、ポリオキシメチレン オートインジェクター本体：環状ポリオレフィン、金属、ゴム、ABS樹脂、ポリオキシメチレン、サーモプラスチックエラストマー 袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

必要に応じて使用する自己注射補助具
請求先：中外製薬株式会社医薬情報担当者

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

【点滴静注用製剤】

○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。

○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

○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

【皮下注製剤】

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

【点滴静注用製剤】

〈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〉

5.1 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。[1.4 参照]

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人スチル病〉

5.2 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。

5.3 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。

〈サイトカイン放出症候群〉

5.4 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〉

5.5 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。

5.6 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⁴⁾。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。

〈解説〉

5.1 本剤の関節リウマチに対する臨床試験は、抗リウマチ薬あるいは免疫抑制剤の治療を受けていた患者を対象として実施されたもので、抗リウマチ薬未投与の関節リウマチ患者に対する本剤の臨床的有用性は検討されていないことから記載した。多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）に関しては、関節リウマチに準じて設定した。

5.2 全身型若年性特発性関節炎（sJIA）では、病態形成の中心が IL-6 の生物学的活性であることが判明しており、本剤の臨床試験で有効性が認められている。しかしながら、副腎皮質ステロイド薬は本疾患の活動性を抑制する薬剤として認められており、本剤は、sJIA に対する使用実績が多くないことから、副腎皮質ステロイド薬で効果が不十分、あるいはその副作用のために継続又は増量が可能であった患者において本剤を使用するように設定した。

5.3 sJIA では、その経過において重篤な合併症である MAS を発症する場合がある。MAS 発症時は、IL-6 だけでなく、TNF- α を中心として、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-8 等のサイトカインの過剰状態が加わったサイトカインストーム状態になる。そのため、本剤を投与して一部の病態を抑制できる可能性はあるが、病態全体を抑制することはできないと考えられる。

また、sJIA と同様、成人スチル病においても MAS は重篤な合併症であり、臓器障害や予後悪化に至る可能性があることから設定した。

本剤投与中は IL-6 の作用が抑制されるため、MAS 発症時にも検査値や症状が抑制される可能性がある。発見が遅れないよう慎重に観察をするとともに、MAS が疑われる場合は速やかに精査すること。

MAS が疑われた場合には、本剤を中止し、速やかに副腎皮質ステロイド薬、シクロスポリン等の投与等の適切な治療を行い、MAS の病態が改善してから本剤の治療を再開すること。

臨床試験においても MAS が報告されており、本剤の因果関係は完全には否定されていない。MAS 発症の原因は不明だが、ウイルス感染やある種の薬剤 (NSAID も含む) の使用が引き金になって発症すると考えられている*)。

： (参考) MAS の診断補助として推奨される項目：

： ①血小板数、白血球数、ヘモグロビン

： ②C 反応性蛋白 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、血清アミロイド蛋白 (SAA)

： ③プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリン
： /フィブリノゲン分解産物 (FDP)、D-ダイマー

： ④尿中 β_2 -ミクログロブリン、血清フェリチン

： ⑤AST、ALT、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ (CK)

*) 横田俊平, 他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引 (2008). 日本小児科学会雑誌. 2008;112(5):911-923.

5.4 サイトカイン放出症候群 (CRS) の管理は、キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T) 輸注療法をはじめとした腫瘍特異的 T 細胞輸注療法後、綿密なモニタリングを行い、CRS を発症した場合には、症状に対する処置を行う。CAR-T (チサゲンレクルユーセル) 輸注療法の臨床試験における CRS 治療の臨床経験に基づき、CRS の重症度分類 (NCI-CTCAE 分類 Grade 1~Grade 4) 毎に推奨する治療方法を示した CRS 管理のアルゴリズムが規定された* *)。B2202 試験及び C2201 試験に際しては、本アルゴリズムをベースに策定された CRS 管理のアルゴリズムに基づき、本剤を使用した。

国内では、2016 年に日本臨床腫瘍学会より、「がん免疫療法ガイドライン」***) が発行され、Grade 2 以上の CRS の管理としてトシリズマブによる治療が推奨されている。

以上より、本剤は CAR-T 輸注療法の治験実施計画書、または学会から発行されるガイドライン等の公表文献で推奨された CRS 管理のアルゴリズムに基づいて使用することが妥当であると考えられた。

なお、学会のガイドライン等は腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の進歩に伴う更新が想定されることから、本剤の使用にあたっては、最新の情報を参照すること。

**) Lee DW, et al. : Blood. 2014;124:188-95.

***) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン. 東京. 金原出版; 2016. p58-59.

5.5 SARS-CoV-2 に感染した患者の症状の多くは軽度とされているが、一部の患者は重症化し、重症肺炎患者では、IL-6 の上昇に伴い換気能の低下及びガス交換機能の低下が起こり、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) が引き起こされる可能性が高くなっていることに加え、肺以外の臓器不全を引き起こすリスクもあることから、海外医師主導臨床試験 (RECOVERY 試験) では SARS-CoV-2 による感染症が進行し、酸素飽和度の低下 ($SpO_2 < 92\%$ (室内気)) 又は酸素補給が必要となった入院患者を対象とし、国内臨床試験 (JA42434 試験) では標準治療下において酸素飽和度の低下 ($SpO_2 \leq 93\%$) 又は低酸素血症 ($PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$) を認めた SARS-CoV-2 による肺炎の入院患者を対象としているため、酸素投与を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対して本剤を使用するように設定した。

5.6 海外医師主導臨床試験は $SpO_2 < 92\%$ (室内気) 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 4,5)。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。

5. 効能又は効果に関連する注意

【皮下注製剤】

〈関節リウマチ〉

5.1 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。[1.3 参照]

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

5.2 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.3 参照]

〈解説〉

- 5.1 本剤の関節リウマチに対する臨床試験は、抗リウマチ薬あるいは免疫抑制剤の治療を受けていた患者を対象として実施されたもので、抗リウマチ薬未投与の関節リウマチ患者に対する本剤の臨床的有用性は検討されていないことから記載した。
- 5.2 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎では、両疾患の初発時又は再発時に高用量の副腎皮質ステロイド薬により寛解導入し、疾患活動性を評価しながら副腎皮質ステロイド薬の投与量を漸減することが基本的な治療方針になる。副腎皮質ステロイド薬による治療を行っても、臨床症状や検査値異常など疾患の活動性が十分に抑制できない、疾患の再発が認められる等の理由から、副腎皮質ステロイド薬の十分な減量ができない場合や高用量の継続投与が必要な場合に、本剤の投与を検討すること。また、長期間の副腎皮質ステロイド薬の投与による安全性の懸念（重篤な感染症、特に小児の低身長、女性や高齢者での骨粗鬆症の進行等の副作用等）から副腎皮質ステロイド薬による治療が困難な患者や副腎皮質ステロイド薬の早期減量が好ましい患者等、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合も、本剤投与の対象となる。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

【点滴静注用製剤】

〈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、成人ステル病及びキャスルマン病〉

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。

〈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。

【皮下注製剤】

〈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 162mg 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 162mg を 1 週間隔で皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

〈効能共通〉

- 7.1 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。
- 7.2 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。

〈解説〉

- 7.1 血清中トシリズマブ濃度が継続的に定量下限値未満で本剤を継続投与すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなると考えられている。そのため、用法及び用量を遵守する必要がある。sJIA、成人スチル病及びキャッスルマン病患者では、症状改善が不十分な場合に限り、1週間までの投与短縮が認められている。なお、臨床試験において、血清中トシリズマブ濃度を定量下限値以上に維持できなかった症例の患者背景を比較したところ、sJIAにおいては、維持できなかった患者（血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きい患者）の特徴として低体重、低身長、低年齢のいずれかの因子を有していたことが認められている。
- 7.2 本剤と他の抗リウマチ生物製剤との併用は検討されておらず、併用については安全性及び有効性が確立していない。併用により重篤な感染症が発現する可能性があるため、抗リウマチ生物製剤との併用は行わないこと。

【点滴静注用製剤】

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人スチル病〉

- 7.3 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〉

- 7.4 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。

〈解説〉

- 7.3及び7.4 sJIAでは、臨床試験で投与間隔の短縮を要した症例は少数だったものの、投与量不足による病態再燃からMASへの移行が懸念され、その危険性を最小限に抑制する必要がある。成人発症スチル病では、臨床試験の非盲検期間に移行した25例の被験者のうち6例で投与間隔の短縮を要したが、全例でCRPが低下した。この6例のうち5例はSystemic Feature Scoreが短縮後に改善し、短縮前にACR基準50%改善を達成していなかった4例のうち3例は短縮後に達成した。また、キャッスルマン病では、臨床試験において1回8mg/kgを2週間隔の用法及び用量でCRPの正常化に至らない症例が一部に認められ、本剤投与後のIL-6濃度に大きな個体間変動がみられている。以上のことから、これらの適応症では、用法及び用量の1回8mg/kgを2週間隔投与に関して1週間までの投与短縮が認められている。なお、本剤の薬効を確認する指標は疾患の活動性であるが、様々な臨床症状・所見の中でもCRPが推奨される。トシリズマブの血中トラフ値とその測定時点でのCRPとの関係について検討したところ、トシリズマブの血中トラフ値が高値を示すほどCRPは低く抑えられていた。また、平均投与量（mg/kg/週）の変更とCRPの変化に関して検討したところ、平均投与量及びCRPの変化量（log値の変化量）の相関係数は $r=-0.707$ と良い相関を示していた。CRPは種々の疾患及び病態における炎症反応の程度を示す鋭敏な指標であり⁶⁾、CRPの産生は、肝臓で主にIL-6によって調整されている。ただし、CRPは、感染症等の炎症性疾患においても増加するため、臨床症状を十分に確認した上で、短縮する必要がある。

【皮下注製剤】**〈関節リウマチ〉**

- 7.3 関節リウマチ患者に対する本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られない。12 週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- 7.4 本剤の 2 週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから、本剤の 2 週間隔投与で十分な効果が認められない場合には、1 週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること。[17.1.1 参照]

〈解説〉

7.3 関節リウマチ患者に対する本剤による治療計画の見直しは、投与間隔にかかわらず、12 週までを目安に慎重に再考する必要がある。また、本剤の投与間隔を 1 週間隔に短縮後、十分な効果が得られた場合には、投与間隔を 2 週間隔へ切り替えることを慎重に再考する必要がある。臨床試験においては、以下の成績が得られている。

○1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした皮下注製剤の国内臨床試験 (MRA229JP 試験)

162mg/2 週皮下投与群の投与 8 週間後において、血清中本薬トラフ濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ 以上に達した症例は 85.8%、CRP が 0.3mg/dL 以下になった症例は 93.1%であり、その後は血清中本薬トラフ濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ 以上の患者の割合は 85.7~91.7%で推移していた。投与 8 週間後に CRP が 0.3mg/dL 以下とならない症例では、副次的評価項目である DAS28 のベースライン値は 6.85 ± 0.85 (平均値 \pm SD) であり、初回投与 24 週間後は 5.65 ± 1.59 であった。なお、162mg/2 週皮下投与群の全症例におけるベースラインの DAS28 は 6.14 ± 0.88 であり、初回投与 24 週間後には 2.75 ± 1.36 に変化した。

また、同試験において、本剤の 2 週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性が示されている。点滴静注用製剤の投与 24 週間後に寛解が達成されていた 100 例について、その後、本剤の 2 週間隔投与に切り替えた場合には、その 4 週間後において寛解が維持できなかった症例は 20 例、8 週間後では 23 例、12 週間後では 22 例に認められた。

○皮下注製剤の 2 週間隔投与で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験 (MRA231JP 試験)

本剤の治療計画の再考時期の適切性を確認する目的で実施し、承認審査時に評価された ad-hoc 解析の結果、限られた例数での検討によるものの、治験開始前の皮下注製剤の 2 週間隔投与の投与期間別(8~10 週、11 週以上)の 162mg/2 週群の投与 12 週間時点における EULAR response criteria での症状改善効果に大きな違いは認められなかった。

また、162mg/1 週群全体において、DAS28 のベースラインからの変化量の平均値は投与 12 週間後まで経時的に改善傾向が認められており、EULAR response criteria の Good response の割合の推移でも投与 12 週間後まで増加傾向が確認されている。

(参考)

- MRA231JP 試験においては、以下の患者を対象とした。
- 関節リウマチに対し皮下注製剤を 2 週間隔で 4 回以上皮下投与したにもかかわらず、直近の投与から 2 週間以内に以下の項目のすべてを満たした患者
- 1) DAS28-ESR > 3.2
 - 2) 圧痛関節数 \geq 4 関節 (68 関節) かつ腫脹関節数 \geq 4 関節 (66 関節)
 - 3) CRP \geq 0.3mg/dL

なお、関節リウマチ診療ガイドライン 2014^{*)} では、治療アルゴリズムの中で、「3 カ月で改善がみられなければ治療を見直す必要がある。」とされており、治療目標として「臨床症状の改善のみならず、関節破壊の抑制を介して長期予後の改善、特に身体機能障害の防止と生命予後の改善を目指す。」とされている。

*) 一般社団法人日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. 大阪. メディカルレビュー社; 2014. , p44-48.

7.4 1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (MRA229JP 試験) は、162mg/2 週皮下注 (皮下投与群) 又は 8mg/kg/4 週点滴静注 (点滴

静注群)を24週間投与し、非劣性を検証する二重盲検比較試験として実施している。その結果、初回投与後24週時のACR基準^{#1}20%改善頻度は、点滴静注群で88.5%(138/156例)、皮下投与群では79.2%(126/159例)であり非劣性が検証された(群間差^{#2}: -9.4%、95%信頼区間: -17.6%、-1.2%、非劣性の限界値: -18%)。

しかしながら、皮下注製剤においては高体重患者、高BMI患者等で血清中本薬トラフ濃度が1 μ g/mL以上に維持されず、有効性が低くなる可能性が示された。

162mg/2週皮下注で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(MRA231JP試験)は、162mg/2週皮下注(Q2W群)又は162mg/1週皮下注(QW群)を12週間投与し、優越性を検証する二重盲検比較試験として実施している。その結果、初回投与12週後のDAS28変化量の平均値は、Q2W群で-0.84であったのに対して、QW群は-2.14となった。群間差^{#3}は-1.21(95%信頼区間: -2.13、-0.30、P=0.0108)であり、Q2W群に対するQW群の優越性が検証された。

関節リウマチ患者において、皮下注製剤の2週間隔投与で十分な有効性が認められない場合には、皮下注製剤の1週間までの投与間隔の短縮又は点滴静注用製剤等に変更することを考慮する必要がある。

#1: 米国リウマチ学会(ACR)の臨床的改善の評価基準

#2: 群間差(皮下投与群-点滴静注群)は、登録時の体重(60kg未満、60kg以上)と抗TNF製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel法を用いて調整した。

#3: 群間差(QW群-Q2W群)は、登録時のDAS28を共変量とした共分散分析。

【点滴静注用製剤】

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.5 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⁴⁾。

7.6 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。

〈解説〉

7.5 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^{4),5)}。そのため、通常、成人には副腎皮質ステロイド薬との併用下にて本剤を投与する必要がある。

7.6 SARS-CoV-2による肺炎に対する本剤とバリシチニブとの併用は検討されておらず、併用については有効性及び安全性は確立していないため、併用は行わないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【点滴静注用製剤】

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、全身型若年性特発性関節炎及びキヤッスルマン病は、2009年3月以前の承認であるため該当しない。

1. 成人スチル病

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数*・方法	資料
KCCR-D002 III (国内)	【二重盲検期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	成人発症 スチル病 患者	【二重盲検期間】 トシリズマブ群：13例 8mg/kgを2週に1回、12週間にわたり点滴静注 プラセボ群：14例 プラセボを2週に1回、12週間にわたり点滴静注 【オープン期間】 トシリズマブ群：12例 プラセボ群：14例 全例に、原則として8mg/kgを2週に1回、40週間にわたり点滴静注	評価 資料
MRA011JP II (国内)	主要評価期 間、継続投与 期間とも非盲 検	sJIA 患者	【主要評価期間】11例（1例） 2mg/kgから投与を開始し、被験者の反応性に応じて4mg/kg、8mg/kgへと 増量し、2週に1回、6～12週間にわたり点滴静注 【継続投与期間】11例（1例） 主要評価期間に引き続き、2、4又は8mg/kgを最短1週間隔で、1年以上点滴 静注	参考 資料
MRA316JP II (国内)	【オープン期間】 非盲検 【二重盲検期間】 二重盲検	sJIA 患者	【オープン期間】56例（4例） 8mg/kgを2週に1回、6週間にわたり点滴静注 【二重盲検期間】 トシリズマブ群：21例（1例） 8mg/kgを2週に1回、12週間にわたり点滴静注 プラセボ群：23例（3例） プラセボを2週に1回、12週間にわたり点滴静注	参考 資料
MRA324JP III (国内)	非盲検	sJIA 患者	82例に、8mg/kgを2週に1回、承認取得時まで点滴静注（17例）	参考 資料
WA18221 III (海外)	二重盲検	sJIA 患者	トシリズマブ群：75例 患者の体重が30kg未満の場合には12mg/kgを、30kg以上の場合には8mg/kg を、2週に1回、12週間にわたり点滴静注 プラセボ群：37例 トシリズマブと同様の方法で体重に応じて算出した投与量を、2週に1回、 12週間にわたり点滴静注	参考 資料

*MRA011JP、MRA316JP、MRA324JP、WA18221は安全性評価例であり、国内試験の括弧内は、試験開始時の年齢が16歳以上の被験者数を示す。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、成人スチル病では1回8mg/kgである（「V-3. 用法及び用量」参照）。

2. サイトカイン放出症候群

チサゲンレクルユーセルの有効性及び安全性を検討した試験において、チサゲンレクルユーセルに特徴的な副作用であるCRSの治療にトシリズマブが用いられた。

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数	トシリズマブの用法及び用量	資料
B2202 II (国際共同)	多施設共同 非盲検 単群	B細胞性 ALL患者 (小児)	登録：92例*1 CTL019輸注：75例*1 CRSに対するトシリズマブ投与：28例 (日本人1例)	【体重30kg未満の場合】： 12mg/kgの静注 【体重30kg以上の場合】： 8mg/kgの静注 (最大用量800mg) 最大2回投与（日本人は最大 3回投与）	評価 資料
C2201 II (国際共同)	多施設共同 非盲検 単群	DLBCL 患者 (成人)	登録：147例*2 CTL019輸注：99例*2 CRSに対するトシリズマブ投与：15例 (日本人0例)	【体重30kg未満の場合】： 12mg/kgの静注 【体重30kg以上の場合】： 8mg/kgの静注 (最大用量800mg) 最大2回投与（日本人は最大 3回投与）	評価 資料

試験番号 相	試験デザイン	対象	投与群・例数	トシリズマブの用法及び用量	資料
B2205J II (海外)	多施設共同 非盲検 単群	B細胞性 ALL/ リンパ腫 患者 (小児)	登録：35例 CTL019輸注：29例 CRSに対するトシリズマブ投与：7例	—	参考 資料
B2101J I/IIa (海外)	単施設 非盲検 単群	CD19陽性 B細胞性 腫瘍(白血病/ リンパ 腫)患者 (小児)	登録：73例 CTL019輸注：62例 CRSに対するトシリズマブ投与：17例	—	参考 資料
B2102J I (海外)	単施設 非盲検 単群	CD19陽性 白血病/ リンパ腫 患者	登録：CLL患者18例/ALL患者8例 CTL019輸注：CLL患者14例/ ALL患者6例 CRSに対するトシリズマブ投与：6例	—	参考 資料

ALL：急性リンパ芽球性白血病、CLL：慢性リンパ性白血病、CRS：サイトカイン放出症候群、

CTL019：チサゲンレクルユーセル、DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

*1：データカットオフ日；2017年4月25日 *2：データカットオフ日；2017年3月8日

3. SARS-CoV-2による肺炎

試験名/番号 相	試験 デザイン	対象	投与群・例数	トシリズマブの用法及び用量	資料
RECOVERY I- III (医師主導 海外)	多施設共同 ランダム化 比較非盲検 プラットフォーム試験	重症のSARS- CoV-2による 感染症の入院 患者	登録：4116例 トシリズマブ+標準治療群： 2,022例 標準治療群：2,094例 (実施中) *1	トシリズマブ+標準治療群： 1日目にトシリズマブを静脈内投与(最大2回*2) 【体重90kg超の場合】：800mg 【体重65kg超かつ90kg以下の場合】： 600mg 【体重40kg超かつ65kg以下の場合】： 400mg 【体重40kg以下の場合】：8mg/kg 標準治療群：通常の標準治療	参考 資料
— /JA42434 III (国内)	多施設共同 非盲検 単群	重症のSARS- CoV-2による 肺炎の入院患 者	登録：49例 トシリズマブ+標準治療群：48 例	トシリズマブ+標準治療群：1日目にト シリズマブ8mg/kg(最大800mg)を 静脈内投与(最大2回*2)	評価 資料
MARIPOSA /CA42481 II (海外)	多施設共同 ランダム化 非盲検	中等症及び重 症のSARS- CoV-2による 肺炎の入院患 者	登録：100例 トシリズマブ4mg/kg+標準治 療群：49例 トシリズマブ8mg/kg+標準治 療群：48例	トシリズマブ4mg/kg+標準治療群： 1日目にトシリズマブ4mg/kg(最大 800mg)を静脈内投与(最大2回*2) トシリズマブ8mg/kg+標準治療群： 1日目にトシリズマブ8mg/kg(最大 800mg)を静脈内投与(最大2回*2)	参考 資料
COVACTA /WA42380 III (海外)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	重症のSARS- CoV-2による 肺炎の入院患 者	登録：452例 トシリズマブ+標準治療群：294 例 プラセボ+標準治療群：144例	トシリズマブ+標準治療群：1日目にト シリズマブ8mg/kg(最大800mg)を 静脈内投与(最大2回*2) プラセボ+標準治療群：1日目にプラセ ボを静脈内投与(最大2回*2)	参考 資料
EMPACTA /ML4252 III (海外)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	ベースライン 時に侵襲的又 は非侵襲的換 気を受けてい ないSARS- CoV-2による 肺炎の入院患 者	登録：389例 トシリズマブ+標準治療群：249 例 プラセボ+標準治療群：128例	トシリズマブ+標準治療群：1日目にト シリズマブ8mg/kg(最大800mg)を 静脈内投与(最大2回*2) プラセボ+標準治療群：1日目にプラセ ボを静脈内投与(最大2回*2)	参考 資料
REMDACTA /WA42511 III (海外)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	重症のSARS- CoV-2による 肺炎の入院患 者(≥12歳)	登録：649例 トシリズマブ+レムデシビル+ 標準治療群：430例 プラセボ+レムデシビル+標準治 療群：210例	トシリズマブ+レムデシビル+標準治 療群：1日目にレムデシビル200mg静 脈内投与+トシリズマブ8mg/kg (最大800mg)静脈内投与、2~10日 目にレムデシビル100mgを1日1回静 脈内投与*3 プラセボ+レムデシビル+標準治療 群：1日目にレムデシビル200mg静脈 内投与+プラセボを静脈内投与、2	参考 資料

試験名/番号 相	試験 デザイン	対象	投与群・例数	トシリズマブの用法及び用量	資料
				～10日目にレムデシビル100mgを1日1回静脈内投与*3 トシリズマブ/プラセボ：最大2回*2 レムデシビル：10回まで*3	

*1：データカットオフ日；2021年3月29日

*2：症状が悪化した場合又は改善しなかった場合には、トシリズマブの追加静脈内投与（又は二重盲検試験では盲検化した治療薬）を、初回静脈内投与の12～24時間後及び他の試験では初回静脈内投与の8～24時間後に行うことができる。

*3：ランダム化前にレムデシビルを最大2回接種することができた。レムデシビルの10日間の総投与量を超えないように、レムデシビルの前治療歴のある患者（試験前及び試験中に投与されたレムデシビルを含む）については、レムデシビルの投与量を調整した。

注）アクテムラ点滴静注用の承認用量は、SARS-CoV-2による肺炎では1回8mg/kg（症状が改善しない場合は、初回投与終了から8時間以上あけて1回追加投与可）である（「V-3. 用法及び用量」参照）。

【皮下注製剤】

1. 関節リウマチ

(1) 2週間隔投与

試験番号 相	試験デザイン	対象	投与群・例数	投与期間	資料
MRA227JP I/II (国内)	多施設 非盲検 個体間漸増	RA患者	81mg/2週皮下注群：8例 162mg/2週皮下注群：12例 162mg/1週皮下注群：12例	【第I期】 81mg/2週皮下注群、 162mg/2週皮下注群 ：単回投与後3週間観察 【第II期】 81mg/2週皮下注群、 162mg/2週皮下注群 ：6週間（3回投与後2週間 観察） 162mg/1週皮下注群 ：3週間（3回投与後1週間 観察） 【第III期】 全群：6カ月間	評価 資料
MRA229JP III (国内)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA患者	【ブラインド期間】 8mg/kg/4週・点滴静注群：173例 162mg/2週・皮下注群：173例 【オープン期間】 162mg/2週・皮下注：319例 （ブラインド期間完了例の全例で原則として162mg/2週の下投与を実施。被験者の臨床症状や臨床検査値の推移に応じて投与間隔の短縮及び延長可。319例のうち、24例が毎週投与した）	【ブラインド期間】 24週間 【オープン期間】 84週間	評価 資料
BP22065 I (海外)	単回投与 非盲検 並行群間比較 単施設	健康成人	162mg皮下注群：12例 81mg皮下注群：12例 162mg点滴静注群：12例 81mg点滴静注群：12例	単回投与	参考 資料
NP22623 I (海外)	多施設 非盲検 ランダム化 並行群間比較	RA患者	【Part 1】 162mg/1週皮下注群：15例 162mg/2週皮下注群：14例 【Part 2】 8mg/kg/4週点滴静注：13例	【Part 1】12週間 【Part 2】最大1年間	参考 資料
NP25539 I (海外)	単回投与 非盲検 多施設 並行群間比較	健康成人	162mg AI群：129例 162mg PFS群：130例	単回投与	参考 資料
WA22762 III (海外)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA患者	【ブラインド期間】 GroupA 162mg/1週皮下注：631例 GroupB 8mg/kg/4週点滴静注：631例 【オープン期間】 GroupA から再割付 GroupA1 162mg/1週皮下注：524例 GroupA2 8mg/kg/4週点滴静注：48例	【ブラインド期間】 24週間 【オープン期間】 72週間	参考 資料

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数	投与期間	資料
			GroupB から再割付 GroupB1 8mg/kg/4 週点滴静注：377 例 GroupB2 162mg/1 週皮下注：186 例		
NA25220 III (海外)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 GroupA 162mg/2 週皮下注：438 例 GroupB プラセボ皮下注：218 例 【オープン期間】 GroupA、GroupB とも 162mg/2 週皮下注：453 例 (ブラインド期間の 12 週以降には、被験者の臨床症状に応じて、エスケープ治療として投与間隔を 1 週に短縮することを可とした。エスケープ治療を受けた被験者は 189 例)	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 72 週間	参考資料

注) アクテムラ皮下注の承認用量は、関節リウマチでは 1 回 162mg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

(2) 1 週間隔投与

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数	投与期間	資料
MRA231JP III (国内)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 162mg/2 週・皮下注群：21 例 162mg/1 週・皮下注群：21 例 【オープン期間】 ：36 例 (ブラインド期間完了例の全例で 162mg/1 週の皮下投与を実施)	【ブラインド期間】 12 週間 【オープン期間】 40 週間	評価資料
MRA227JP I / II (国内)	多施設 非盲検 個体間漸増	RA 患者	81mg/2 週皮下注群：8 例 162mg/2 週皮下注群：12 例 162mg/1 週皮下注群：12 例	【第 I 期】 81mg/2 週皮下注群、 162mg/2 週皮下注群 ：単回投与後 3 週間観察 【第 II 期】 81mg/2 週皮下注群、 162mg/2 週皮下注群 ：6 週間 (3 回投与後 2 週間 観察) 162mg/1 週皮下注群 ：3 週間 (3 回投与後 1 週間 観察) 【第 III 期】 全群：6 カ月間	参考資料
MRA229JP III (国内)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 8mg/kg/4 週・点滴静注群：173 例 162mg/2 週・皮下注群：173 例 【オープン期間】 162mg/2 週・皮下注：319 例 (ブラインド期間完了例の全例で原則として 162mg/2 週の皮下投与を実施。被験者の臨床症状や臨床検査値の推移に応じて投与間隔の短縮及び延長可。319 例のうち、24 例が毎週投与した)	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 84 週間	参考資料
WA22762 III (海外)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 GroupA 162mg/1 週皮下注：631 例 GroupB 8mg/kg/4 週点滴静注：631 例 【オープン期間】 GroupA から再割付 GroupA1 162mg/1 週皮下注：524 例 GroupA2 8mg/kg/4 週点滴静注：48 例 GroupB から再割付 GroupB1 8mg/kg/4 週点滴静注：377 例 GroupB2 162mg/1 週皮下注：186 例	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 72 週間	参考資料
NA25220 III (海外)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 GroupA 162mg/2 週皮下注：438 例 GroupB プラセボ皮下注：218 例 【オープン期間】	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 72 週間	参考資料

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数	投与期間	資料
	プラセボ対照 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検		GroupA、GroupB とも 162mg/2 週皮下注： 453 例 (ブラインド期間の 12 週以降には、被験者の臨床症状に応じて、エスケープ治療として投与間隔を 1 週に短縮することを可とした。エスケープ治療を受けた被験者は 189 例)		

注) アクテムラ皮下注の承認用量は、関節リウマチでは 1 回 162mg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

2. 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数	投与期間	資料
MRA632JP III (国内)	多施設共同 【ブラインド期間】 ランダム化二重盲検 【オープン期間】 非盲検	高安動脈炎患者	【ブラインド期間】 プラセボ皮下注：18 例 162mg/1 週皮下注：18 例 【オープン期間】 162mg/1 週皮下注：36 例	【ブラインド期間】 患者単位では高安動脈炎が再発した時点まで。試験全体では再発例が 19 例に達するまで 【オープン期間】 ブラインド期間終了後から製造販売承認まで	評価資料
WA28119 III (海外)	多施設共同 【ブラインド期間】 ランダム化二重盲検 【オープン期間】 非盲検	巨細胞性動脈炎患者	【ブラインド期間】* プラセボ皮下注+26 週：50 例 プラセボ皮下注+52 週：51 例 162mg/1 週皮下注：100 例 162mg/2 週皮下注：49 例	【ブラインド期間】 52 週間 【オープン期間】 104 週間	評価資料
MRA227JP I/II (国内)	多施設 非盲検 個体間漸増	RA 患者	81mg/2 週皮下注群：8 例 162mg/2 週皮下注群：12 例 162mg/1 週皮下注群：12 例	【第 I 期】 81mg/2 週皮下注群、 162mg/2 週皮下注群 ：単回投与後 3 週間観察 【第 II 期】 81mg/2 週皮下注群、 162mg/2 週皮下注群 ：6 週間 (3 回投与後 2 週間観察) 162mg/1 週皮下注群：3 週間 (3 回投与後 1 週間観察) 【第 III 期】 全群：6 カ月間	参考資料
MRA229JP III (国内)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 8mg/kg/4 週・点滴静注群：173 例 162mg/2 週・皮下注群：173 例 【オープン期間】 162mg/2 週・皮下注：319 例 (ブラインド期間完了例の全例で原則として 162mg/2 週の皮下投与を実施。被験者の臨床症状や臨床検査値の推移に応じて投与間隔の短縮及び延長可。319 例のうち、24 例が毎週投与した)	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 84 週間	参考資料
WA22762 III (海外)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 GroupA 162mg/1 週皮下注：631 例 GroupB 8mg/kg/4 週点滴静注：631 例 【オープン期間】 GroupA から再割付 GroupA1 162mg/1 週皮下注：524 例 GroupA2 8mg/kg/4 週点滴静注：48 例 GroupB から再割付 GroupB1 8mg/kg/4 週点滴静注：377 例 GroupB2 162mg/1 週皮下注：186 例	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 72 週間	参考資料

試験番号相	試験デザイン	対象	投与群・例数	投与期間	資料
NA25220 Ⅲ (海外)	【ブラインド期間】 多施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 【オープン期間】 非盲検	RA 患者	【ブラインド期間】 GroupA 162mg/2 週皮下注：438 例 GroupB プラセボ皮下注：218 例 【オープン期間】 GroupA、GroupB とも 162mg/2 週皮下注： 453 例 (ブラインド期間の 12 週以降には、被験者の臨床症状に応じて、エスケープ治療として投与間隔を 1 週に短縮することを可とした。エスケープ治療を受けた被験者は 189 例)	【ブラインド期間】 24 週間 【オープン期間】 72 週間	参考資料

*プラセボ皮下注+26 週：プラセボ/1 週投与と 26 週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
 プラセボ皮下注+52 週：プラセボ/1 週投与と 52 週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
 162mg/1 週皮下注：162mg/1 週投与と 26 週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
 162mg/2 週皮下注：162mg/2 週投与と 26 週間の副腎皮質ステロイド漸減投与

注) アクテムラ皮下注の承認用法及び用量は 1 回 162mg を 1 週間隔である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

(2) 臨床薬理試験

【点滴静注用製剤】

1. 健康成人に対する単回投与 (国内臨床第 I 相試験) 7)

健康成人男性 1 群 5 例、合計 20 例を対象に、トシリズマブとして 0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg を単回投与 (1 時間点滴静注) し、本剤の安全性等を検討した。その結果、副作用は 20 例中 9 例 (45.0%) に 36 件 (0.5mg/kg 投与群：5 例中 2 例 (40.0%) 22 件、1.0mg/kg 投与群：5 例中 2 例 (40.0%) 4 件、2.0mg/kg 投与群：5 例中 5 例 (100.0%) 10 件) に認められたが、重篤なものは認められなかった。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、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、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病及び SARS-CoV-2 による肺炎では 1 回 8mg/kg、サイトカイン放出症候群では体重 30kg 以上で 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満で 1 回 12mg/kg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

2. 関節リウマチ患者に対する反復投与 (国内臨床第 I/II 相試験) 8)

既存治療にて効果不十分な関節リウマチ患者 15 例 (1 群 5 例) を対象に、トシリズマブとして 2、4 あるいは 8mg/kg を 2 週間隔にて複数回投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤投与により CRP や ESR などの炎症症状の改善が認められた。副作用は 93.3% (14/15 例) に発現し、2mg/kg 投与群で 5 例 37 件、4mg/kg 投与群で 5 例 24 件、8mg/kg 投与群で 4 例 13 件の計 74 件認められたが、いずれも軽度あるいは中程度であった。

注) 関節リウマチにおけるアクテムラ点滴静注用の承認用量は 1 回 8mg/kg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

【皮下注製剤】

○関節リウマチ患者に対する投与 (国内臨床第 I/II 相試験) 9)

既存治療にて効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブとして 81mg (8 例)、162mg (12 例) を単回皮下投与し、投与 3 週間までの安全性、薬物動態等を検討した。その後、同患者にて 81mg/2 週、162mg/2 週で 3 回反復投与した。また、162mg/1 週 (12 例) においても 3 回の反復皮下投与を行い、3 群での反復投与時の安全性、薬物動態等を検討した。さらに同用法及び用量にて 6 カ月間反復皮下投与して本剤の安全性等を検討した。なお、6 カ月間反復投与時には病状に応じて、81mg/2 週群では 1 週間隔、162mg/1 週群で 2 週間隔への変更を認めた。その結果、副作用は合計で 93.8% (30/32 例、122 件) に発現し、81mg/2 週群で 100% (8/8 例、28 件)、162mg/2 週群で 83.3% (10/12 例、51 件)、162mg/1 週群で 100% (12/12 例、43 件) に認められたが、安全性プロファイルは点滴静注用製剤と類似しており、本剤 81mg/1 ~2 週又は 162mg/1 ~2 週を 35 週間皮下投与した際の忍容性が確認された。

注) アクテムラ皮下注の承認用量は 1 回 162mg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

(3) 用量反応探索試験

【点滴静注用製剤】

1. 全身型若年性特発性関節炎に対する国内前期第Ⅱ相試験（用量設定期間）¹⁰⁾

既存治療に対して抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎患者 11 例を対象に、本剤の投与は 2 週間隔にてトシリズマブとして 2mg/kg から開始し、CRP 値の改善状況を指標にして、4mg/kg、さらには 8mg/kg まで個体内で増量し、有効性及び安全性を検討した。各用量 3 回投与を実施し、CRP が正常を維持できた場合は、その用量以上に増量は行わないこととした。

その結果、本剤投与により 2mg/kg/2 週で CRP の改善が維持できた症例が 3 例、4mg/kg/2 週が 5 例、8mg/kg/2 週まで増量が必要であった症例が 3 例であった。JIA 基準の 30%、50%、70% 改善頻度は、2mg/kg 投与時には (11 例)、63.6%、63.6%、9.1%、4mg/kg 投与時には (8 例)、87.5%、87.5%、50.0%、8mg/kg 投与時には (3 例)、100%、100%、100% であった。

副作用は 11 例全例に 29 件発現したが、全て軽度であった。また、重篤な副作用の発現はなかった。

以上の結果より、全身型若年性特発性関節炎に対しては、8mg/kg での忍容性が確認できたこと、本剤の有効性は 8mg/kg の 2 週間隔が最も高く、本疾患の再燃の危険性を考慮すると治療にはほとんどの症例で十分な効果が期待される用量が妥当であるため、本剤の臨床推奨用量は 2 週間隔 8mg/kg と設定した。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、全身型若年性特発性関節炎では 1 回 8mg/kg である（「V-3. 用法及び用量」参照）。

2. キャッスルマン病に対する国内第Ⅱ相試験¹¹⁾

(1) 第一段階（用量設定試験）

キャッスルマン病患者 7 例を対象に、同一患者内での漸増法にて、本剤を 2 週間隔でトシリズマブとして 2、4、8mg/kg と増量し、各用量での有効性及び安全性を検討した。

その結果、本剤投与により継続して CRP 値が減少した症例では、キャッスルマン病に伴う低アルブミン血症、貧血などの所見が改善し、体重が増加した。これに加え CRP が正常化した症例では全身けん怠感も改善した。本剤 8mg/kg 投与によりほとんどの症例で、投与期間を通じて炎症マーカーの低下傾向が持続した。

また、各用量の評価時期に発現・継続している副作用の発現例数と件数は、2、4、8mg/kg 評価時期で、それぞれ 7 例中 5 例 (71.4%) に 18 件、6 例中 5 例 (83.3%) に 15 件、及び 6 例中 4 例 (66.7%) に 25 件であった。各用量評価時期での副作用の頻度に大きな差は認められず、重症度はいずれも「軽度」もしくは「中等度」であった。

以上により、8mg/kg 評価時における各症例の所見の改善が最も明らかであり、また、8mg/kg 評価時においても有害事象及び副作用の発現頻度の明らかな増加がみられなかったことから、8mg/kg の 2 週間隔投与がキャッスルマン病患者における推奨用法及び用量と考えられた。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、キャッスルマン病では 1 回 8mg/kg である（「V-3. 用法及び用量」参照）。

(2) 第二段階（検証的試験）

キャッスルマン病患者 28 例を対象として、トシリズマブとして 8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤投与により炎症反応の抑制に加えて低栄養状態及び貧血状態の改善等、キャッスルマン病に伴う所見全般が改善することが確認された。また、全身けん怠感の改善も認められた。

副作用は 28 例中 26 例 (92.9%) に 160 件発現したが、いずれも「軽度」もしくは「中等度」であり、試験中止に至る症例が存在しなかった。重篤な副作用として蜂巣炎が 1 例報告されたが、抗生剤による治療により症状は消失し、本剤の投与は継続された。また、第二段階において、抗トシリズマブ抗体は検出されなかった。

表 有効性評価項目の推移（第二段階）

項目	投与前	投与 6 週後	投与 16 週後
CRP (mg/dL)	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン (mg/dL)	639±188	356±149**	317±138**
ESR (mm/hr)	114±34	63±36**	48±40**
全身けん怠感 (0~100mm)	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
ヘモグロビン (g/dL)	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン (g/dL)	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

* : P<0.05、** : P<0.01、対応のある t 検定

(n=24~28、平均値±SD)

【皮下注製剤】

○関節リウマチに対する国内第 I / II 相試験⁹⁾

既存治療にて効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブとして 81mg (8 例)、162mg (12 例) を単回皮下投与し、投与 3 週後までの安全性、薬物動態等を検討した。その後、同患者にて 81mg/2 週、162mg/2 週で 3 回反復投与した。また、162mg/1 週 (12 例) においても 3 回の反復皮下投与を行い、3 群での反復投与時の安全性、薬物動態等を検討した。さらに同用法及び用量にて 6 カ月間反復皮下投与して本剤の安全性等を検討した。なお、6 カ月間反復投与時には病状に応じて、81mg/2 週群では 1 週間隔、162mg/1 週群で 2 週間隔への変更を認めた。

その結果、162mg/2 週及び 162mg/1 週の用法及び用量で、CRP の陰性化及び ESR の正常化が認められたことから、本試験の有効性評価結果から推奨される用法及び用量は 162mg/2 週及び 162mg/1 週の投与量と推察された。また、ACR 基準の改善頻度からも同様の推察がなされた。薬物動態の観点から、162mg/2 週の本剤皮下投与により、点滴静注用製剤で承認されている 8mg/kg/4 週の用法及び用量と同様の血清中 MRA トラフ濃度を維持できることが示されたため、本剤の臨床推奨用量は 162mg/2 週と設定した。

なお、副作用は合計で 93.8% (30/32 例、122 件) に発現し、81mg/2 週群で 100% (8/8 例、28 件)、162mg/2 週群で 83.3% (10/12 例、51 件)、162mg/1 週群で 100% (12/12 例、43 件) に認められた。

注) アクテムラ皮下注の承認用量は 1 回 162mg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【点滴静注用製剤】

1. 関節リウマチ

(1) 関節リウマチに対する国内後期第 II 相試験 (無作為割付二重盲検並行群間比較試験)¹²⁾

既存治療にて効果不十分な関節リウマチ患者 163 例を対象に二重盲検下で、プラセボ、トシリズマブとして 4mg/kg あるいは 8mg/kg を 4 週間隔で 3 回反復投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。

その結果、有効性評価例 162 例において、主要評価項目である最終観察日の ACR 基準 20%改善頻度は、8mg/kg 群 : 78.2% (43/55 例)、4mg/kg 群 : 57.4% (31/54 例)、プラセボ群 : 11.3% (6/53 例) であり、8mg/kg 群がプラセボ群に比較し有意な改善が認められた (χ^2 検定 : P<0.001)。また、8mg/kg 群は 4mg/kg 群に対しても改善が認められた (χ^2 検定[参考]: P=0.020)。さらに、ACR 基準 50%改善頻度、ACR 基準 70%改善頻度でも、本剤投与群は 8mg/kg 群、4mg/kg 群ともにプラセボ群と比較して改善が認められた。

安全性評価例 163 例中、副作用は 8mg/kg 群 47/55 例 (85.5%) に 166 件、4mg/kg 群 39/54 例 (72.2%) に 85 件、プラセボ群 26/54 例 (48.1%) に 49 件発現した。副作用の内、本剤投与群では血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、HDL コレステロール増加や、AST、ALT 等の肝機能関連の検査値の上昇が多く認められた。

以上の結果より、本剤の有効性は 4mg/kg より 8mg/kg が高く、安全性に関しては 8mg/kg までの忍容性が確認できたことから、推奨用量は 4 週間隔 8mg/kg と設定した。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、関節リウマチでは 1 回 8mg/kg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

(2) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験^{13), 14)}

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート 8mg/週+トシリズマブプラセボ(プラセボ群;64例)あるいはメトトレキサートプラセボ+トシリズマブ 8mg/kg/4週(本剤投与群;61例)の二重盲検比較試験を実施した(試験期間は24週とした)。

その結果、主要評価項目である最終観察時の ACR 基準 20%改善頻度は、プラセボ群 25.0%に対し、本剤投与群で 80.3%と有意に高かった(χ^2 検定:P<0.001)。また、投与前から最終観察時までの日常生活動作(ADL)の改善を MHAQ スコア(活動制限と介護の必要性等を評価する指標)で評価した結果、プラセボ群 0.01 に対し、本剤投与群で 0.32 と有意に改善した(Student's t 検定:P<0.001)。なお、MCID(minimum clinically important differences)として定義される 0.22 を超えて改善を示した症例は、プラセボ群 34.4%に対し、本剤投与群で 67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった(χ^2 検定:P<0.001)。

副作用は、本剤投与群では、血中コレステロール増加(36.1%(22/61例))、低比重リポ蛋白増加が本剤投与群(27.9%(17/61例))、血中トリグリセリド増加(16.4%(10/61例))などがメトトレキサート投与群に比べて本剤投与群で高頻度に発現したが、その他の副作用も含めて全ての副作用は忍容の範囲内であった。

(3) 国内第Ⅲ相無作為割付群間比較試験^{15), 16)}

既存の DMARD あるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブ 8mg/kg/4 週投与あるいは、既存の DMARD・免疫抑制剤の治療(既存治療)を 52 週間投与した際の本剤の有効性及び安全性を無作為割付群間比較試験にて検討した。主要評価項目は、Modified Sharp Score を用いた関節の構造的損傷の評価とし、盲検下で 52 週後の関節破壊進展を手及び足の X 線スコアで評価した。その結果、骨びらん及び関節裂隙の狭小化、Total スコアの全ての評価項目において、既存治療に比べて本剤は有意に関節破壊の進行を抑制した。なお、本剤投与群に認められた副作用の発現頻度は、88.5%(139/157例) 540 件であった。

表 投与 52 週後の Modified Sharp 法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P 値*
例数	143	157	
骨びらん	3.21 (1.0)	0.85 (0.0)	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91 (1.0)	1.49 (0.0)	0.024
Total	6.12 (2.5)	2.34 (0.5)	0.001

()内は中央値

*:投与前値と罹病期間を共変量とし、共変量と目的変数を全体で順位変換したデータを用いた ANCOVA

2. 全身型若年性特発性関節炎^{17), 18)}

○国内第Ⅲ相試験

既存治療によっても効果不十分な全身型若年性特発性関節炎患者 56 名に対し、トシリズマブとして 8mg/kg を 2 週間隔で 3 回投与し(オープン期間)、その内、JIA 基準 30%以上の改善を示し、かつ CRP が 0.5mg/dL 未満に改善した評価対象 43 例に、二重盲検比較試験にてトシリズマブあるいはプラセボを 2 週間隔で 6 回投与(12 週間)し、本剤の効果持続率を検討した(JIA 基準 30%以上の改善、かつ CRP が 1.5mg/dL 未満の改善を維持している場合に効果持続とした)(二重盲検期間)。

オープン期間では、最終観察時の JIA 基準 30%、50%、70%の改善は、それぞれ 91.1%、85.7%、67.9%の症例で認められた。

二重盲検期間では、本剤投与群(20例)の効果維持率は 80.0%であり、プラセボ群(23例)の効果維持率 17.4%に比べて有意に高い効果維持率を示した(Fisher の正確検定:P<0.001)。また、効果維持期間も本剤投与群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった(Log-rank 検定:P<0.001)。

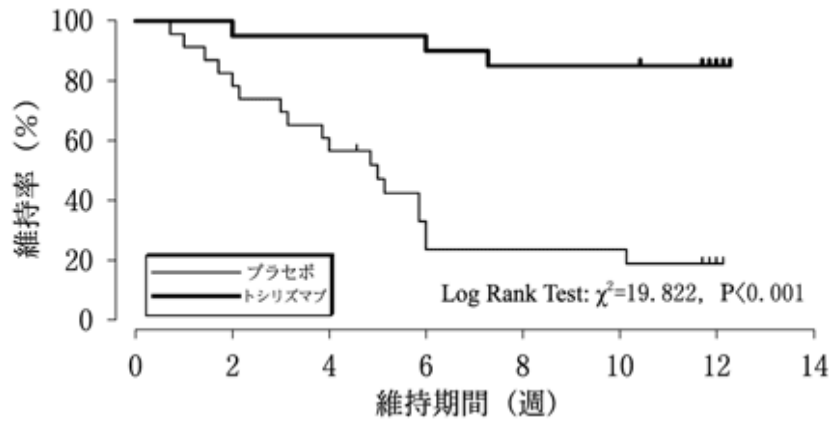


図 効果維持率の推移 (Kaplan-Meier 曲線)

本剤を投与した 56 例にオープン期間と二重盲検期間を併せた期間に発現した副作用は 53 例 (94.6%) に 206 件であったが、軽度が 184 件、中等度が 22 件で高度なものはない。

3. 成人スチル病¹⁹⁾

○国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

副腎皮質ステロイドに対して効果不十分な成人発症スチル病患者 26 例を対象に、Part1 (4 週間) では副腎皮質ステロイドの一定用量に加えて、トシリズマブ 8mg/kg 又はプラセボを 2 週間隔で 2 回点滴静注、Part2 (8 週間) では副腎皮質ステロイドの増減を可とし、トシリズマブ 8mg/kg 又はプラセボを 2 週間隔で点滴静注 (二重盲検期間)、また Part3 (40 週間) では非盲検期間として、二重盲検期間にプラセボ群であった被験者も含めた全例にトシリズマブ 8mg/kg を原則として 2 週間隔で点滴静注する二重盲検比較試験を実施した。Part3 の期間中、副腎皮質ステロイドの投与量がプレドニゾン換算で 5mg/日以下を 4 週間維持した後のみトシリズマブ投与間隔の延長を可とした。また、医師が必要と判断した場合には、本剤投与を 1 週間隔に短縮することを可とした。

その結果、主要評価項目である 4 週時、12 週時の ACR 基準 50%改善達成率 (95%信頼区間) は本剤投与群で 61.5% (31.6、86.1) (8/13 例)、プラセボ群で 30.8% (9.1、61.4) (4/13 例) であった。4 週時の ACR 基準 50%改善達成率を Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する本剤投与群の優越性を有意水準両側 5%で検定した結果、P 値は 0.238 であり、プラセボ群に対する本剤投与群の優越性は検証されなかった。52 週時の主要評価項目である ACR 基準 50%改善かつ副腎皮質ステロイドが 5mg/日以下であった被験者の割合 (95%信頼区間) は、本剤投与群では 18.2% (2.3、51.8) (2/11 例)、プラセボ群では 81.8% (48.2、97.7) (9/11 例) であった (ただし、投与間隔が 1 週間になった患者は、ノンレスポnderとして集計した)。

また、12 週時のステロイド 20%減量達成率 (ACR 基準 50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースラインから 20%以上減量できた被験者の割合 (95%信頼区間)) は本剤投与群 61.5% (31.6、86.1) (8/13 例)、プラセボ群 23.1% (5.0、53.8) (3/13 例) であった。非盲検期間終了時のステロイド 5mg/日以下達成率 (ACR 基準 50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が 5mg/日以下の被験者の割合) は本剤投与群で 45.5% (5/11 例)、プラセボから本剤に切り替えた群で 81.8% (9/11 例) であった。

二重盲検期間開始時及び非盲検期間終了時の副腎皮質ステロイド投与量 (平均値±SD、例数) は、本剤投与群では 23.0±16.2mg/日 (13 例) 及び 6.4±5.1mg/日 (11 例)、プラセボから本剤に切り替えた群では 32.5±20.4mg/日 (13 例) 及び 3.3±2.4mg/日 (11 例) であり、それぞれ減少した。

本剤を投与した 27 例において二重盲検期間と非盲検期間を併せた期間に発現した副作用は 23 例 (85.2%) 79 件であった。うち、重篤な副作用は 5 例 (18.5%) 8 件で、蜂巣炎 2 例、肺炎、鼻膿瘍、脾臓膿瘍、骨壊死、成人発症スチル病 (原疾患の再燃)、アナフィラキシーショック各 1 例が認められた。

【皮下注製剤】

1. 関節リウマチ

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（2週間隔投与：点滴静注用製剤との比較）^{20),21)}

1剤以上のDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブ 162mg/2週皮下注（皮下投与群；173例）あるいはトシリズマブ 8mg/kg/4週点滴静注（点滴静注群；173例）を24週間投与する二重盲検比較試験（非劣性試験）を実施した。

その結果、主要評価項目である初回投与24週後のACR基準20%改善頻度は、皮下投与群で79.2%、点滴静注群で88.5%であり非劣性が検証された（群間差*：-9.4%、95%信頼区間：-17.6%、-1.2%、非劣性の限界値：-18%）。DAS28も両群とも同様に推移し、皮下投与群で初回投与前の6.14±0.88（平均値±SD、以下同様）から24週後には2.75±1.36と改善し、点滴静注群では6.20±0.86から2.50±1.14と24週間で経時的に同様の改善を認めた。

また、身体機能改善をJHAQスコア（患者による日常生活動作の評価）で評価したところ、JHAQスコアが0.5以下となった症例の割合は、初回投与前には皮下投与群及び点滴静注群でそれぞれ18.2%及び17.9%であったが、初回投与24週後にはそれぞれ44.7%及び50.6%となった。

副作用発現率は、皮下投与群で83.2%（144/173例）、点滴静注群で86.1%（149/173例）であった。

表 初回投与24週後のACR基準20%、50%及び70%改善頻度

	点滴静注群	皮下投与群	群間差* [95%信頼区間]
例数	156	159	
ACR基準20%改善頻度	88.5%	79.2%	-9.4% [-17.6 ; -1.2]
ACR基準50%改善頻度	67.3%	63.5%	-4.3% [-14.7 ; 6.0]
ACR基準70%改善頻度	41.0%	37.1%	-3.8% [-14.5 ; 6.8]

*：群間差（皮下投与群-点滴静注群）は、登録時の体重（60kg未満、60kg以上）と抗TNF製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel法を用いて調整した。

(2) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（1週間隔投与：2週間隔投与との比較）²²⁾

トシリズマブ 162mg/2週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブ 162mg/2週皮下注（Q2W群；21例）あるいはトシリズマブ 162mg/1週皮下注（QW群；21例）を12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

その結果、主要評価項目である初回投与12週後のDAS28変化量の平均値は、Q2W群で-0.84であったのに対し、QW群は-2.14であった。群間差*は-1.21（95%信頼区間：-2.13、-0.30、P=0.0108）であり、2週間隔投与に対する1週間隔投与の優越性が検証された。

副作用発現率は、Q2W群で52.4%（11/21例）、QW群で47.6%（10/21例）であった。

表 初回投与12週後のDAS28のベースラインからの変化量

	Q2W群	QW群	群間差* [95%信頼区間] P値
例数	20	21	
ベースライン	5.49±1.37	5.91±1.23	
投与12週後	4.65±1.81	3.77±1.62	
ベースラインから の変化量	-0.84±1.14	-2.14±1.71	-1.21 [-2.13 ; -0.30] P=0.0108

(平均値±SD)

*：群間差（QW群-Q2W群）は、登録時のDAS28を共変量とした共分散分析。

(3) 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験^{23),24)}

1剤以上のDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、DMARD併用下でトシリズマブ 162mg/2週（437例）あるいはプラセボ（219例）を24週間皮下投与する二重盲検比較試験を実施した。

その結果、初回投与24週後のACR基準20%改善頻度は、プラセボ群31.5%に対し、本剤投与群で60.9%と有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel検定：P<0.0001）。また、投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、Totalスコアにおいて、プラセボ群で1.23悪化したのに対して、本剤投与群は0.62であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（van Elteren検定：P=0.0149）。

安全性解析対象症例のうち、初回投与後 24 週までに、本剤の 2 週間隔投与下の 437 例において、145 例 (33.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、ALT 増加 39 例 (8.9%)、AST 増加 26 例 (5.9%)、好中球減少症 17 例 (3.9%)、上気道感染 10 例 (2.3%)、注射部位疼痛 10 例 (2.3%)、注射部位紅斑 10 例 (2.3%)、頭痛 10 例 (2.3%) であった。

2. 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

(1) 高安動脈炎における国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (オープン期間を含む) ²⁵⁾

副腎皮質ステロイド 0.2mg/kg/日以上 (プレドニゾロン換算値) による治療にも関わらず高安動脈炎の再発を認める 12 歳以上の患者を対象に、副腎皮質ステロイドを増量の上、症状の寛解を達成した後に、副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ 162mg/1 週皮下注 (18 例) あるいはプラセボ (18 例) を投与する二重盲検比較試験を実施した。両群での再発例が 19 例に達した時点をもって、二重盲検期間を終了した。二重盲検期間終了後、再発の有無に関わらず全例が 162mg/1 週皮下注を非盲検下で継続投与した。なお、本試験では早期有効中止及び早期無効中止の可否を検討するため、13 イベントが集積された時点で中間解析を実施した。本中間解析の実施を考慮し、最終解析時の仮説を評価するための信頼区間の信頼係数及び有意水準は、それぞれ 95.41%及び 4.59%とした。

その結果、主要評価項目である高安動脈炎の再発までの期間は、年齢カテゴリ (18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした Log-rank 検定の P 値は 0.0596 であり、有意差は認められなかった。また、年齢カテゴリ (18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対する本剤投与群のハザード比は 0.41 (95.41%信頼区間 : 0.15、1.10) であった (相対リスク減少率 59%)。初回投与 24 週後の無再発率の推定値は本剤投与群で 50.6%であったのに対し、プラセボ群で 22.9%であった。

また、副腎皮質ステロイド投与量は試験開始時では 30mg/日 (20~100mg/日の中央値) であったが、本剤投与後、最終投与量が 10mg/日以下となった被験者の割合は、二重盲検期間終了時点で 61.1% (11/18 例) であり、オープン期間は 72.2% (26/36 例) であった。

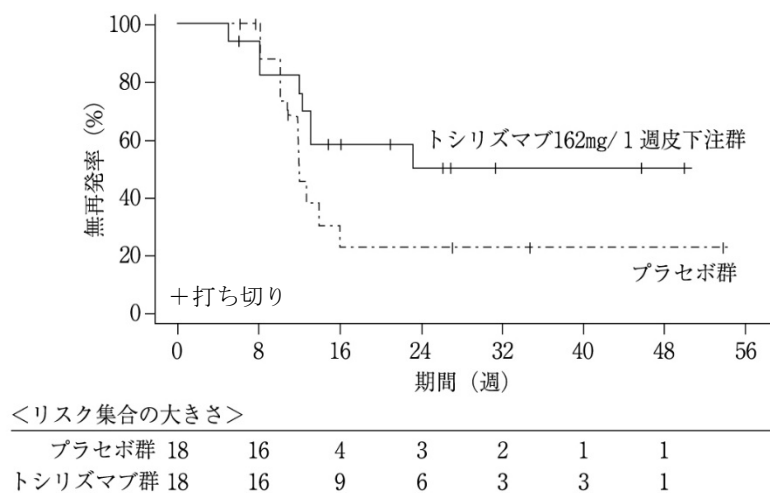


図 再発までの期間 (Kaplan-Meier 曲線)

副作用発現率は、二重盲検期間においては本剤投与群で 27.8% (5/18 例)、プラセボ群で 16.7% (3/18 例) であり、全期間においては 50.0% (18/36 例) であった。

(2) 巨細胞性動脈炎における海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 ²⁶⁾

50 歳以上の巨細胞性動脈炎の新規発症あるいは再発患者を対象に、副腎皮質ステロイドのベースラインの投与量を 20~60mg/日 (プレドニゾン換算値) とし、26 週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ 162mg/1 週皮下注あるいは 162mg/2 週皮下注を投与する 2 群と 26 週間あるいは 52 週間の副腎皮質ステロイド漸減投与下でプラセボを投与する 2 群 (プラセボ+26 週群、プラセボ+52 週群) の計 4 群で 52 週間の二重盲検比較試験を実施した。

その結果、主要評価項目である初回投与 52 週後の寛解維持割合は、プラセボ+26 週群の 14.0%

と比べ 162mg/1 週皮下注群は 56.0%と有意に高かった [リスク差：42.0% (99.5%信頼区間：18.0、66.0、CMH 検定による P 値：<0.0001)]。プラセボ+52 週群における初回投与 52 週後の寛解維持割合は 17.6%であり、162mg/1 週皮下注群の非劣性が検証された [リスク差：38.4% (99.5%信頼区間：17.9、58.8)、非劣性マージン：-22.5%]。

また、52 週間の累積副腎皮質ステロイド投与量 (中央値) は、プラセボ+26 週群 3296.0mg、プラセボ+52 週群 3817.5mg であったのに対し、トシリズマブ 162mg/1 週皮下注群は 1862.0mg であった。

本剤あるいは副腎皮質ステロイドの副作用発現率は、トシリズマブ 162mg/1 週皮下注群 68.0% (68/100 例)、プラセボ+26 週群 64.0% (32/50 例)、プラセボ+52 週群 52.9% (27/51 例) であった。

注) アクテムラ皮下注の承認用法及び用量は 1 回 162mg を 1 週間隔である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

2) 安全性試験

【点滴静注用製剤】

1. 関節リウマチにおける国内後期第 II 相試験継続投与試験²⁷⁾

後期第 II 相試験において本剤あるいはプラセボを 2 回以上投与し、安全性に問題がないことが確認され、継続投与を希望した関節リウマチ患者を対象 (有効性対象：151 例、安全性対象：153 例) に、全例にトシリズマブとして 8mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した後、8mg/kg を上限として 2~4 週間隔で長期継続投与した際の安全性及び有効性について検討した。

1 週あたりの本剤の平均投与量は 1.86±0.66mg/kg/週 (平均値±SD) (最小 0.7mg/kg/週、最大 8.2mg/kg/週) であった。本試験での観察期間は、最長 1394 日、中央値 1149 日であり、3 年間の継続率は 70.1%であった。

有効性に関しては、ACR 基準の改善頻度は治験期間を通して改善が維持された。ACR 基準 20% 改善が維持された期間の全観察期間に対する割合は 70.22±32.32% (平均値±SD、以下同様)、同様に ACR 基準 50%では 48.66±39.07%、ACR 基準 70%では 27.94±33.88%であった。

安全性に関して、副作用は 150/153 例 (98.0%) に 1,320 件認められたが、副作用は、いずれも試験期間を通して一定の頻度で認められ、投与期間延長に伴い新たな副作用の発現や頻度上昇はみられなかった。

以上のように、関節リウマチ患者を対象に本剤 8mg/kg を上限とし、長期継続投与における有効性とその効果維持が確認され、安全性も許容できると考えられた。

2. 全身型若年性特発性関節炎に対する国内前期第 II 相試験 (継続投与期間)¹⁰⁾

前期第 II 相試験の用量設定期間を終了した 11 例を対象に、最大投与量トシリズマブとして 8mg/kg にて 2 週間隔 (1 週間隔まで短縮可) で 1 年間以上投与したときの有効性及び安全性を検討した。

その結果、長期継続投与中も有効性は維持され、120 週時点で継続中の 10 例では CRP、ESR の正常化維持率はそれぞれ 90%、100%で、JIA 基準の 30%、50%、70%改善は 100%、100%、90%であった。また、1 日あたりの副腎皮質ステロイドの投与量 (プレドニゾロン換算) は本剤開始の 13.68mg から 120 週時点では 2.50mg に減量し、このうち 4 例では副腎皮質ステロイドを離脱することができた。

用量設定期間と継続投与期間をあわせた期間に発現した副作用は、11 例全例に 162 件認められたが、重症度別では、軽度が 157 件、中等度が 4 件、高度が 1 件であった。11 例中 1 例が重篤な有害事象「十二指腸穿孔」により投与を中止したが、その他の 10 例は約 2.5~3 年以上投与を継続した。

3. キャッスルマン病における国内継続投与試験²⁸⁾

臨床第 II 相試験において検討されたキャッスルマン病患者を対象に、トシリズマブとして 8mg/kg を上限として長期継続投与 (最長 1568 日、平均 1191 日) した。

その結果、炎症マーカーやその他の有効性評価項目の改善は継続して認められ、本剤投与により長期にわたりキャッスルマン病の病状が良好にコントロールされた。また、副腎皮質ホルモン剤併用 22 例のうち 18 例で副腎皮質ホルモン剤を減量することが可能であり、うち 6 例では

副腎皮質ホルモン剤からの離脱が可能であった。なお、治療効果の維持が不十分であった 7 例では、投与間隔の短縮（最短 1 週間隔まで）により炎症マーカーの改善が認められた。臨床第Ⅱ相試験の投与開始からの副作用は、35 例中 33 例（94.3%）に 460 件認められたが、本剤の継続投与により発現頻度が高くなった副作用や新たに高頻度に発現した副作用はなかった。重篤な副作用は 4 例 5 件で、蜂巣炎が 2 例 2 件、肺炎が 1 例 2 件、胃腸炎が 1 例 1 件であったが、いずれの症例においても抗生剤の投与等により回復した。

【皮下注製剤】

1. 関節リウマチ

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（2 週間隔投与：オープン期間を含む）^{20), 21)}

1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブ 162mg/2 週皮下注（皮下投与群）あるいはトシリズマブ 8mg/kg/4 週点滴静注（点滴静注群）を二重盲検下で 24 週間投与（ブラインド期間）し、その後両群に 162mg/2 週皮下注を非盲検下で 84 週間継続投与（オープン期間）し、長期投与した際の安全性及び有効性について検討した。なお、オープン期間へ移行後 8 回目の投与以降は、患者の症状に応じて、3 週間隔又は 1 週間隔への変更を認めた。

その結果、本試験での皮下投与群の観察期間は最長 92.7 週、中央値 80.0 週であり、72 週間の継続率は 84.4%であった。

本試験にて点滴静注群、皮下投与群に割付けられた症例それぞれにおいて、ACR 基準 20%、50% 及び 70%改善頻度は、両群でほぼ同様に推移した。また、初回投与から 72 週後に DAS28 寛解（DAS28<2.6）に達した患者の割合は、皮下投与群で 69.9%（102/146 例）であった。

表 初回投与後 48/72 週時の ACR 基準 20%、50%及び 70%改善頻度

	初回投与後 48 週時		初回投与後 72 週時	
	二重盲検期間時 点滴静注群 (n=155)	二重盲検期間時 皮下投与群 (n=157)	二重盲検期間時 点滴静注群 (n=148)	二重盲検期間時 皮下投与群 (n=147)
ACR 基準 20%改善頻度	90.3%	88.5%	91.9%	89.1%
ACR 基準 50%改善頻度	74.8%	69.4%	75.0%	73.5%
ACR 基準 70%改善頻度	51.6%	47.8%	53.4%	56.5%

副作用発現率は、皮下投与群で 96.5%（167/173 例）、点滴静注群で 96.5%（167/173 例）であった。皮下注製剤での安全性プロファイルは投与部位反応を除き、点滴静注用製剤と類似しており、長期継続投与においても忍容性が確認された。

以上のように、関節リウマチ患者を対象とした、長期継続投与における有効性とその効果維持が確認され、安全性も許容できると考えられた。

注) アクテムラ皮下注の承認用法及び用量は 1 回 162mg を 2 週間隔（効果不十分例では 1 週間隔まで短縮可）である（「V-3. 用法及び用量」参照）。

(2) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（1 週間隔投与：オープン期間を含む）²²⁾

トシリズマブ 162mg/2 週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象に、トシリズマブ 162mg/2 週皮下注（Q2W 群；21 例）あるいはトシリズマブ 162mg/1 週皮下注（QW 群；21 例）を二重盲検下で 12 週間投与（ブラインド期間）し、その後両群に 162mg/1 週皮下注を非盲検下で 40 週間継続投与（オープン期間）した際の長期投与における安全性及び有効性について検討した。オープン期間に移行した症例は 36 例（Q2W 群；17 例、QW 群；19 例）で、このうち、28 例が 52 週間の治験を完了した。

その結果、QW 群での継続投与例（n=14*）における初回投与 52 週後での DAS28 変化量の平均値が -3.19 となり、改善状態が持続した。

*：本試験にて QW 群に割り付けられ初回投与 52 週後に有効性評価できた症例

全期間全例での副作用の発現率は 71.4%（30/42 例）で、本剤を週 1 回の頻度で長期投与しても、有害事象、抗トシリズマブ抗体及び臨床検査値の異常変動の発現率が上昇することはなかった。

2. 高安動脈炎における国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（オープン期間を含む）²⁵⁾
 高安動脈炎再発患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験において、副腎皮質ステロイド漸減投与下でトシリズマブ 162mg/1 週皮下注あるいはプラセボに割り付けられた症例に、二重盲検期間終了後、非盲検下で 162mg/1 週皮下注を継続投与し、長期投与時の安全性及び有効性について検討した。なお、オープン期間では副腎皮質ステロイドは患者の状態に応じ医師の裁量により調整した。
 その結果、データカットオフ時点（2016 年 11 月 10 日）での初回投与からの観察期間中央値は 70.14 週（8.3～107.1 週）であった。副腎皮質ステロイド 1 日平均投与量（中央値）は本剤投与期間の延長に伴って減少し、オープン期間において、最終投与量 10mg/日以下の被験者の割合は 72.2%（26/36 例）であった。
 二重盲検期間あるいはオープン期間において、本剤投与によって副腎皮質ステロイド減量目標値（10mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満）を維持した上で、再発を認めなかった被験者の割合は 69.4%（25/36 例）であり、その維持期間中央値（最小値～最大値）は 379.0 日（84～630 日）であった。
 全期間における副作用発現率は 50.0%（18/36 例）であり、投与期間の長期化に伴い発現頻度が高くなることはなく、安全性プロファイルはこれまで得られている情報と同様であった。
 以上のように、高安動脈炎再発患者を対象とした長期継続投与における有効性とその効果維持が確認され、忍容可能と考えられた。

（5）患者・病態別試験

【点滴静注用製剤】

1. 腎機能に異常を有する関節リウマチ患者に対する影響²⁹⁾
 国内における腎機能障害を有する RA 患者 14 例を対象に、MRA 単回投与後の血中薬物動態及び有効性、安全性の評価を行った。内訳は軽度腎障害（ $80 \geq \text{CrCL} > 50$ ）4 例、中等度腎障害（ $50 \geq \text{CrCL} > 30$ ）5 例、重度腎障害（ $30 \geq \text{CrCL} > 10$ ）3 例、また、この範囲に入らなかったものが 2 例であった。
 主要評価項目である本剤投与 4 週後の ACR20 は、28.6%（4/14 例）であった。
 副作用は、14 例中 9 例（64.3%）に 18 件発現した。腎機能分類別では、軽度腎障害例では 4 例全例に 6 件、中等度腎障害例では 5 例中 3 例（60.0%）に 10 件、重度腎障害例では 3 例中 2 例（66.7%）に 2 件発現した。非腎障害例には副作用は認められなかった。
2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎³⁰⁾
 国内における多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例を対象に、トシリズマブ 8mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した。最終観察時の JIA 基準 30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の改善が認められた。
 副作用は、19 例中 13 例（68.4%）に 21 件発現したが、重篤な副作用は発生しなかった。
3. サイトカイン放出症候群³¹⁾
- （1）再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験（国際共同治験）
 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 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた 75 例のうち、重症度が高いサイトカイン放出症候群（CRS）を発症した 28 例に、体重 30kg 未満の患者には本剤 12mg/kg、体重 30kg 以上の患者には本剤 8mg/kg（最大 800mg まで）を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大 3 回まで反復投与した際の本剤の有効性及び安全性を検討した。
 その結果、データカットオフ時点（2017 年 4 月 25 日）までのデータを用いた有効性評価（本剤の投与に至った初回の CRS における、本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間、CRS の持続期間、抗サイトカイン療法（本剤以外の抗サイトカイン薬剤、副腎皮質ステロイドを含む）開始から解熱までの期間、抗サイトカイン療法開始から昇圧剤を離脱するまでの期間、抗サイトカイン療法開始から気管挿管チューブの抜管までの期間、炎症マーカー及びサイトカインの

推移)において、本剤が投与された 28 例全例 (100%) が回復[#]した。本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値 [95%信頼区間 (CI)] は 5.0 [4.0 ; 7.0] 日 (最小値~最大値 : 2 ~29 日) であった。日本人の 1 例では、本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間は 11 日であった。

炎症マーカー及びサイトカインの推移では、各パラメータ値の変動比 (本剤初回投与後から最終投与後 8 日以内の最小値/CRS 発現時から本剤初回投与までの最大値) の中央値は、CRP、Ferritin、IFN γ 、IL-10、IL-13、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12P70、TNF α は 1 以下であり、本剤投与により各炎症マーカー及びサイトカインの血中濃度は減少した。sIL-6R の変動比の中央値は 1 より高く、本剤投与による sIL-6R の血中濃度の増加は、本剤が sIL-6R と免疫複合体を形成することにより、sIL-6R のクリアランスが小さくなっていることが原因と考えられる³²⁾。

表 有効性評価項目

本剤投与から CRS 回復 [#] 判断時点までの期間 (日) (n=28)	CRS の持続期間 (日) (n=28)	抗サイトカイン療法開始から各イベントまでの期間 (日) 中央値 (最小値~最大値)		
		解熱 (n=25)	昇圧剤離脱 (n=24)	気管挿管チューブ 抜管 (n=10)
5.0 [4.0 ; 7.0] (2~29) * ₁	9.5 [8.0 ; 13.0] (5~29) * _{1,*2}	2.000 (0.09~25.00)	3.000 (0.04~14.00)	6.000 (3.00~18.00)

: CRS の回復は、24 時間以上平熱が持続し、昇圧剤服用の必要がないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点と定義。

*₁ : Kaplan-Meier 法により推定した中央値 [95%信頼区間]、(最小値~最大値)

*₂ : 日本人 1 例の CRS の持続期間は 18 日であった。

本剤の初回投与日からチサゲンレクルユーセル輸注後 3 カ月目までの安全性評価期間*₃において、28 例全例 (100%) に有害事象が認められた。重篤な有害事象は全 Grade で 25 例 (89.3%) に認められ、Grade 3 は 7 例 (25.0%)、Grade 4 は 18 例 (64.3%) であった。3 例以上に認められた全 Grade の重篤な有害事象は CRS 20 例 (71.4%)、急性腎障害 4 例 (14.3%) であった。3 例以上に認められた Grade 3 の重篤な有害事象は CRS 4 例 (14.3%)、3 例以上に認められた Grade 4 の重篤な有害事象は CRS 16 例 (57.1%) であった。

本剤初回投与日同日以降に発現した重篤な CRS 20 例中 1 例は、治験責任医師により初回の CRS 回復後に、再発した重篤な CRS と判断され、19 例は本剤投与前から継続している初回の CRS と一連の事象であり、その経過の中で重篤化した。全 Grade で 20%以上に認められた有害事象の内訳は、CRS 22 例 (78.6%) *₄、発熱、AST 増加、好中球数減少、低カリウム血症各 8 例 (28.6%)、ALT 増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各 7 例 (25.0%)、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各 6 例 (21.4%) であった。安全性評価期間中の死亡は 4 例 (疾患進行、脳炎、脳出血、全身性真菌症各 1 例) であった。なお、各有害事象と本剤との因果関係は評価されていないため不明である。

*₃ : 治験実施計画書で示している本剤の投与回数 (最大 3 回) 及び本剤の薬物動態から本剤が血中から確実に消失している期間を考慮し、本剤初回投与日同日以降、チサゲンレクルユーセル輸注後 3 カ月目 (チサゲンレクルユーセルの主要評価時点、28 日×3) までを集計した。

*₄ : 有害事象の CRS は 1 例を除き、本剤初回投与前日に発現した CRS が継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及び本剤初回投与前の本剤投与前に発現した事象であった。

(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫成人患者を対象とした第 II 相試験 (国際共同治験)

18 歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫成人患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた 111 例のうち、重症度が高い CRS を発症した 16 例に本剤 8mg/kg (最大 800mg まで) (体重 30kg 未満は 1 回 12mg/kg を投与することと規定されていたが、試験に組み入れられた患者はいずれも体重 30kg 以上の患者であった。) を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大 2 回まで反復投与した際の本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、データカットオフ時点 (2017 年 12 月 8 日) までのデータを用いた

有効性評価（本剤の投与に至った初回の CRS における、本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間、CRS の持続期間、抗サイトカイン療法（本剤以外の抗サイトカイン薬剤、副腎皮質ステロイドを含む）開始から解熱までの期間、抗サイトカイン療法開始から昇圧剤を離脱するまでの期間、抗サイトカイン療法開始から気管挿管チューブの抜管までの期間、炎症マーカー及びサイトカインの推移）において、本剤が投与された 16 例中 15 例（93.8%）が回復[#]したが、1 例は疾患進行による死亡で評価が打ち切られた。本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値 [95%CI] は 6.0 [3.0 ; 7.0] 日（最小値～最大値：2～14 日）であった。炎症マーカー及びサイトカインの推移では、各パラメータ値の変動比（本剤初回投与後から最終投与後 8 日以内の最小値/CRS 発現時から本剤初回投与までの最大値）の中央値は、CRP、Ferritin、IFN γ 、IL-10、IL-13、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12P70、TNF α は 1 以下であり、IL-1 β を除いて、本剤投与により各炎症マーカー及びサイトカインの血中濃度は減少した。sIL-6R の変動比の中央値は 1 より高く、本剤投与による sIL-6R の血中濃度の増加は、本剤が sIL-6R と免疫複合体を形成することにより、sIL-6R のクリアランスが小さくなっていることが原因と考えられる³²⁾。

表 有効性評価項目

本剤投与から CRS 回復 [#] 判断時点までの期間 (日) (n=16)	CRS の持続期間 (日) (n=16)	抗サイトカイン療法開始から各イベントまでの期間 (日)		
		中央値 (最小値～最大値)		
		解熱 (n=14)	昇圧剤離脱 (n=11)	気管挿管チューブ 抜管 (n=6)
6.0 [3.0, 7.0] (2～14) *1	8.0 [6.0, 13.0] (4～14) *1	1.000 (0.08～7.00)	4.000 (1.00～10.00)	10.000 (3.00～20.00)

: CRS の回復は、24 時間以上平熱が持続し、昇圧剤服用の必要がないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点と定義。

*1 : Kaplan-Meier 法により推定した中央値 [95%信頼区間]、(最小値～最大値)

本剤の初回投与日からチサゲンレクルユーセル輸注後 3 カ月目までの安全性評価期間^{*2}において、16 例全例 (100%) に有害事象が認められた。重篤な有害事象は全 Grade で 13 例 (81.3%) に認められた。3 例以上に認められた全 Grade の重篤な有害事象は CRS 7 例 (43.8%)、急性腎障害 3 例 (18.8%) であった。3 例以上に認められた Grade 3 の重篤な有害事象はなく、3 例以上に認められた Grade 4 の重篤な有害事象は CRS 6 例 (37.5%) であった。全 Grade で 20% 以上に認められた有害事象の内訳は、CRS^{*3}、低血圧各 9 例 (56.3%)、血小板数減少 8 例 (50.0%)、急性腎障害、貧血各 6 例 (37.5%)、下痢、白血球数減少各 5 例 (31.3%)、血中クレアチニン増加、高血糖、低リン酸血症、全身性浮腫、末梢性浮腫、血中フィブリノゲン減少、好中球数減少各 4 例 (25.0%) であった。安全性評価期間中の死亡は 10 例 (疾患進行 9 例、敗血症 1 例) であった。なお、各有害事象と本剤との因果関係は評価されていないため不明である。

*2 : 治験実施計画書で示している本剤の投与回数 (最大 3 回) 及び本剤の薬物動態から本剤が血中から確実に消失している期間を考慮し、本剤初回投与日同日以降、チサゲンレクルユーセル輸注後 3 カ月目 (チサゲンレクルユーセルの主要評価時点、28 日×3) までを集計した。

*3 : 有害事象の CRS は、本剤初回投与日前に発現した CRS が継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及び本剤初回投与日の本剤投与前に発現した事象であった。

4. SARS-CoV-2 による肺炎

○海外非盲検プラットフォーム比較試験^{4),5)}

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症の入院患者を対象に 1 回目のランダム化の後、症状が進行し酸素飽和度の低下又は酸素投与が必要となった患者に対して、標準治療群又は標準治療にトシリズマブ [体重 >90kg : 800mg、>65～90kg : 600mg、>40～65kg : 400mg、 \leq 40kg : 8mg/kg、最大 2 回の点滴静注 (初回投与後 12～24 時間に症状が改善しなかった場合に 1 回追加投与可能)] を追加する群に 2 回目のランダム化をする非盲検比較試験を実施した。本試験の主な選択基準は表 1 のとおりであり、2 回目のランダム化を受けた症例数は本剤投与群 2022 例、標準治療群 2094 例であった。

その結果、主要評価項目である初回投与 28 日目までの全死亡割合は、本剤投与群 31%、標準治療群 35%であり、両群間の死亡率比は 0.85 (95%信頼区間 : 0.76, 0.94) (Log-rank 検定、

P=0.0028)であった。副次的評価項目である初回投与 28 日までに退院した患者割合は、本剤投与群 57%、標準治療群 50%であり、両群間の退院率比は 1.22 (95%信頼区間：1.12、1.33)であった。

表 1 主な選択基準

1 回目のランダム化時	・ SARS-CoV-2 による感染症の入院患者（臨床症状ならびに臨床検査で SARS-CoV-2 による感染症が疑われる患者含む）
2 回目のランダム化時	・ 1 回目のランダム化から 21 日以内の患者 ・ SARS-CoV-2 による感染症が進行した患者 (SpO ₂ <92% (室内気) 又は酸素投与を要する患者、かつ CRP≥7.5mg/dL の患者)

表 2 初回投与 28 日目までの全死亡数と退院数

	標準治療	トシリズマブ	率比 (95%信頼区間)
例数	2094	2022	
全死亡数	729 (35%)	621 (31%)	0.85 (0.76, 0.94)
退院数	1044 (50%)	1150 (57%)	1.22 (1.12, 1.33)

本試験の事前に規定した安全性評価項目に原因別死亡及び重大な不整脈を含めて収集した結果、SARS-CoV-2 による感染症以外の感染症で初回投与 28 日までに死亡した患者は、本剤投与群 1 例、標準治療群 6 例であり、重篤な副作用は 3 件（外耳炎、黄色ブドウ球菌血症、肺膿瘍）であった。

○国内第Ⅲ相単群試験³³⁾

18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象として標準治療併用下においてトシリズマブ 8mg/kg (最大 800mg まで) を最大 2 回投与する (初回投与後 8-24 時間後に症状の悪化又は改善が認められない場合に 1 回追加投与可能) 国内単群試験を実施した。本試験の主な選択・除外基準は表 1 のとおりであった。主要評価項目は投与開始 28 日時点の 7 カテゴリー順序尺度*を用いて評価した臨床状態であり、本剤が投与された 48 例におけるベースラインの順序尺度の内訳は 2 が 4 例 (8.3%)、3 が 29 例 (60.4%)、4 が 8 例 (16.7%)、5 が 6 例 (12.5%)、6 が 1 例 (2.1%) であった。

その結果、投与 28 日時点での退院又は退院待機に至った例数は 35 例 (72.9%)、死亡例数は 5 例 (10.4%) であり、7 カテゴリー順序尺度がベースラインと比較して 1 段階以上改善した症例は 39 例 (81.3%)、1 段階以上悪化した患者は 6 例 (12.5%) であった。

表 1 主な選択・除外基準

選択基準	・ いずれかの検体（呼吸器、血液、尿、便、その他の体液等）で PCR 陽性が確認され、胸部 X 線又は CT スキャンにより確認された SARS-CoV-2 による肺炎で入院した患者 ・ SpO ₂ が 93% 以下又は PaO ₂ /FiO ₂ が 300mmHg 未満
除外基準	・ AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍超 ・ 好中球数が 1,000/μL 未満 ・ 血小板数が 50,000/μL 未満 ・ 妊婦又は授乳婦

表 2 7 カテゴリー順序尺度を用いて評価した臨床状態

7 カテゴリー順序尺度	48 例	
	ベースライン (1 日目)	28 日目
1	0	35 (72.9)
2	4 (8.3)	3 (6.3)
3	29 (60.4)	2 (4.2)
4	8 (16.7)	0
5	6 (12.5)	3 (6.3)
6	1 (2.1)	0
7	0	5 (10.4)

例数 (%)

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例 48 例中 15 例 (31.3%) であった。主な副作用は、AST

増加 6 例 (12.5%)、ALT 増加 6 例 (12.5%) 等であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

* : 7 カテゴリー順序尺度 (1 : 退院又は退院待機状態、2 : ICU 以外の病棟に入院中で酸素投与が不要、3 : ICU 以外の病棟に入院中で酸素投与が必要、4 : ICU 又は ICU 以外の病棟に入院中で非侵襲的換気又は高流量酸素が必要、5 : ICU に入院中で挿管及び人工呼吸器が必要、6 : ICU に入院中で ECMO が必要あるいは人工呼吸器及び臓器補助の追加が必要、7 : 死亡)

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、SARS-CoV-2 による肺炎では 1 回 8mg/kg (症状が改善しない場合は、初回投与終了から 8 時間以上あけて 1 回追加投与可) である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【点滴静注用製剤】

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を対象とした全例調査 (特定使用成績調査)

調査期間 : 2008 年 4 月～2012 年 1 月

解析対象症例 :

○関節リウマチ (RA)

安全性解析対象症例数 7908 例

有効性解析対象症例数 6597 例 (全般改善度解析対象症例数 6211 例)

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (pJIA)

安全性解析対象症例数 178 例

有効性解析対象症例数 145 例 (全般改善度解析対象症例数 145 例)

観察期間 : 6 カ月間

調査結果 : RA

①安全性

		副作用発現率 (n=7908)	重篤な副作用発現率 (n=7908)
全副作用		38.5% (3043 例)	7.7% (605 例)
重点 調査 項目	感染症	10.5% (829 例)	3.6% (287 例)
	消化管穿孔	0.2% (19 例)	0.2% (17 例)
	心機能障害	1.0% (78 例)	0.4% (30 例)
	悪性腫瘍	0.2% (18 例)	0.2% (18 例)
	Infusion Reaction	3.3% (263 例)	0.3% (20 例)
	脂質検査値異常	8.7% (691 例)	0.1% (4 例)

②有効性

担当医師が全般改善度を「著効、有効、無効」の 3 段階で評価したところ、全般改善度による奏効率 (「有効」以上の割合) は 92.0% (5713/6211 例) であった。

③特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、妊産婦の情報を収集した (小児 (15 歳未満) の症例はなし)。

特別な背景を有する患者において認められた安全性上のリスクについては本剤投与に関わらず注意すべき点であり、また、有効性においても、患者背景による違いは認めたものの新たな問題点は認められず、対応が必要となるような問題点は認められなかった。

調査結果：pJIA

①安全性

		副作用発現率 (n=178)	重篤な副作用発現率 (n=178)
全副作用		38.8% (69例)	7.3% (13例)
重点 調 査 項 目	感染症	19.7% (35例)	3.4% (6例)
	消化管穿孔	0.6% (1例)	0.6% (1例)
	心機能障害	—	—
	悪性腫瘍	—	—
	Infusion Reaction	2.8% (5例)	—
	脂質検査値異常	3.9% (7例)	—

②有効性

担当医師が全般改善度を「著効、有効、無効」の3段階で評価したところ、全般改善度による奏効率（「有効」以上の割合）は96.6%（140/145例）であった。

③特別な背景を有する患者（高齢者（65歳以上）、妊産婦は該当症例なし）

特別な背景を有する患者として、小児（15歳未満）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の情報を収集した。特別な背景を有する患者において認められた安全性上のリスクについては本剤投与に関わらず注意すべき点であり、また、有効性においても対応が必要となるような問題点は認められなかった。

関節リウマチ 長期フォローアップ調査（特定使用成績調査）

目的：本剤を1回以上投与されたRA患者を対象として、長期における悪性腫瘍、心機能障害、消化管穿孔、重篤な感染症及び死亡の発現を把握、検討する。

調査期間：2008年4月～2013年4月

解析対象症例：安全性解析対象症例数 5573例

観察期間：3年間

調査結果：

全ての観察項目において副作用発現率が経時的に上昇する傾向は認められなかった。

観察項目	投与開始からの期間別の副作用発現率		
	0-12カ月	12-24カ月	24-36カ月
悪性腫瘍	0.3% (16/5573例) (0.16-0.47)	0.7% (34/5168例) (0.46-0.92)	0.5% (25/4721例) (0.34-0.78)
心機能障害	1.1% (61/5573例) (0.84-1.40)	0.3% (14/5168例) (0.15-0.45)	0.04% (2/4721例) (0.01-0.15)
消化管穿孔	0.3% (18/5573例) (0.19-0.51)	0.1% (7/5168例) (0.05-0.28)	0.1% (6/4721例) (0.05-0.28)
重篤な感染症	5.3% (293/5573例) (4.69-5.88)	2.7% (141/5168例) (2.30-3.21)	1.9% (89/4721例) (1.52-2.31)
死亡	0.8% (46/5573例) (0.60-1.10)	0.4% (21/5168例) (0.25-0.62)	0.2% (9/4721例) (0.09-0.36)

下段（ ）：95%信頼区間

全身型若年性特発性関節炎を対象とした全例調査（特定使用成績調査）

調査期間：2008年4月～2014年2月

解析対象症例：安全性解析対象症例数 417例

有効性解析対象症例数 253例（全般改善度解析対象症例数 225例）

観察期間：12カ月間

調査結果：

①安全性

		副作用発現率 (n=417)	重篤な副作用発現率 (n=417)
全副作用		61.2% (255 例)	23.7% (99 例)
重点 調査 項目	感染症	36.9% (154 例)	11.5% (48 例)
	MAS	5.5% (23 例)	5.5% (23 例)
	消化管穿孔	0.2% (1 例)	0.2% (1 例)
	心機能障害	0.7% (3 例)	0.2% (1 例)
	悪性腫瘍	—	—
	Infusion Reaction	7.0% (29 例)	1.9% (8 例)
	脂質検査値異常	2.2% (9 例)	—

②有効性

担当医師が全般改善度を「著効、有効、無効」の3段階で評価したところ、全般改善度による奏効率（「有効」以上の割合）は96.4%（217/225例）であった。

③特別な背景を有する患者（高齢者（65歳以上）、妊産婦は該当症例なし）

特別な背景を有する患者として、小児（15歳未満）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の情報を収集した。特別な背景を有する患者において認められた安全性上のリスクについては本剤投与に関わらず注意すべき点であり、また、有効性においても対応が必要となるような問題点は認められなかった。

関節リウマチ 臨床的・機能的寛解の達成と維持に関する調査（特定使用成績調査）

目的：生物製剤の投与経験のない RA 患者を対象として、臨床的寛解及び機能的寛解の達成と維持の状況、臨床的寛解に対する罹病期間の影響、及び長期使用実態下における副作用発現状況の把握。

調査期間：2012年1月～2014年9月

解析対象症例：安全性解析対象症例数 839 例

有効性解析対象症例数 763 例（Boolean 評価例 743 例）

観察期間：12 カ月間

調査結果：

①安全性

副作用発現率は 29.7%（249/839 例）であり、発現した主な事象は、肝機能異常 4.4%（37/839 例）、白血球数減少 3.5%（29/839 例）、気管支炎 1.9%（16/839 例）及び上気道の炎症 1.5%（13/839 例）であった。また、重篤な副作用発現率は 9.3%（78/839 例）であり、発現した主な重篤な事象は、間質性肺疾患 1.0%（8/839 例）、肺炎 0.8%（7/839 例）、及び白血球数減少 0.6%（5/839 例）であった。

②有効性

Boolean 基準*による寛解率は以下のとおりであった。

評価時期	Boolean 基準による寛解率
本剤投与開始 12 週	17.5% (123/704 例)
24 週	27.7% (205/741 例)
36 週	28.7% (213/743 例)
52 週	33.1% (246/743 例)

*：圧痛関節数（個）、腫脹関節数（個）、患者による疾患活動性評価（cm）及び CRP（mg/dL）の各指標がすべて 1 以下の場合に「寛解」と定義された。

キャスルマン病を対象とした全例調査（特定使用成績調査）

調査期間：2005年6月～2014年6月

解析対象症例：安全性解析対象症例数 384 例

有効性解析対象症例数 354 例

観察期間：3 年間（156 週）

調査結果：

①安全性

副作用発現率は 65.4% (251/384 例) であり、発現した主な副作用は承認時までの試験と同様な傾向であった。

重点調査項目である、感染症、心機能障害、臨床検査値の発現状況を検討した。

感染症の副作用発現率は 35.2% (135/384 例) であり、重篤な感染症の副作用発現率は 10.9% (42/384 例) であった。感染症の発現部位別では、呼吸器が最も多く 61.8% (168/272 件)、次いで皮膚 12.5% (34/272 件)、消化器 8.5% (23/272 件) が多かった。本剤投与開始 36 カ月間の感染症の副作用発現率の推移を検討した結果、本剤投与による感染症発現は特定の時期に発現する傾向は見られず、本剤投与中は継続的に感染症発現に注意が必要であると考えられた。

心機能障害の副作用発現率は 7.0% (27/384 例) であった。本剤投与の心機能障害への影響が明らかな症例はなかったものの、引き続き、心疾患を合併している患者に本剤を投与する際は定期的に心電図検査を行いその変化に注意する必要があると考えられた。

IL-6 作用の抑制による影響が否定できない検査項目として、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド)、免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) の推移を検討したところ、各検査項目の推移について、IL-6 作用の抑制による影響はあるものの、本剤投与期間を通じて大きな異常変動は認められなかった。

②有効性

キャッスルマン病に関連した臨床症状及び検査値 (C 反応性タンパク、フィブリノーゲン、赤血球沈降速度、ヘモグロビン、アルブミン、全身けん怠感 (Performance status)) の改善度、腫脹リンパ節の評価、キャッスルマン病に関連した随伴症状への影響、副腎皮質ステロイド剤投与量の推移を有効性の指標として検討した。

キャッスルマン病に関連した臨床症状及び臨床検査値については、各指標において情報が得られた症例の平均値の推移を検討したところ、各指標とも本剤投与開始後に改善傾向が認められ、その状態が観察期間の終了時 (156 週) まで推移した。

腫脹リンパ節の評価については、本剤投与開始前後において腫脹リンパ節 (短径×長径) の情報が得られた症例にて検討したところ、本剤投与開始時と 156 週時の平均値の比較において有意差は認められなかった (対応のある t 検定)。また、最終評価時の縮小率効果判定で、寛解率は 58.9% (53/90 例) [完全寛解 15.6% (14/90 例)、部分寛解 43.3% (39/90 例)] であった。

キャッスルマン病に関連した随伴症状の改善率は、脾臓の腫大 40.0% (58/145 例)、間質性肺炎 40.1% (59/147 例)、肝臓の腫大 37.6% (35/93 例)、皮疹 67.9% (55/81 例)、神経症状 50.0% (11/22 例) であった。

本剤投与開始時に副腎皮質ステロイド剤を併用していた 243 例のうち、副腎皮質ステロイド剤の投与から離脱もしくは投与量を減量できた症例は 82.7% (201/243 例) であった。

③特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、小児 (15 歳未満)、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、心機能障害を有する患者、前治療薬 (化学療法) の有無、妊産婦の情報を収集した。特別な背景を有する患者において認められた安全性上のリスクについては本剤投与に関わらず注意すべき点であり、また、有効性においても対応が必要となるような問題点は認められなかった。

④長期投与に関する情報

本剤投与開始から 3 カ月毎の副作用発現率、重篤な副作用発現率、感染症副作用発現率、重篤な感染症副作用発現率において、本剤の長期投与による発現率の上昇は認められなかった。

【皮下注製剤】

関節リウマチを対象とした調査 (使用成績調査)

調査期間：2013 年 7 月～2016 年 2 月

解析対象症例：安全性解析対象症例数 1003 例

有効性解析対象症例数 785 例

観察期間：6 カ月間 (26 週)

調査結果：

①安全性

		副作用発現率 (n=1003)
全副作用		22.2% (223 例)
重点 調査 項目	感染症	7.1% (71 例)
	消化管穿孔	0.1% (1 例)
	心機能障害	0.6% (6 例)
	悪性腫瘍	0.2% (2 例)
	アナフィラキシー反応	—
	投与時反応	2.6% (26 例)
	注射部位反応	1.4% (14 例)
	脂質関連検査値異常	5.6% (56 例)

②有効性

有効性解析対象のうち、本剤投与前後の DAS28 (ESR) 情報が得られた 683 例における DAS28 (ESR) の推移は下表に示すとおりであり、26 週時点での DAS28 (ESR) による寛解*率は 57.7% (394/683 例) であった。

	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

*DAS28 (ESR) < 2.6 の場合に寛解と定義される。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

点滴静注用製剤に対する承認条件に基づき特定使用成績調査を実施した (「V-5 (6) -1」) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」参照)。

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

【点滴静注用製剤】

1. 関節リウマチ

国内における関節リウマチ (RA) の第Ⅲ相臨床試験の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象	有効性評価方法	投与群 (例数)	有効性	P 値
二重盲検比較試験 ¹³⁾ (MTX 対照)	MTX に効果不十分な RA 患者	ACR 基準 ^{#1} 20%改善 頻度 (24 週後)	本剤プラセボ +MTX8mg/週 (64)	25.0% (16/64 例)	<0.001* ¹
			本剤 8mg/kg/4 週 +MTX プラセボ (61)	80.3% (49/61 例)	

*1 : χ^2 検定

#1 : 米国リウマチ学会 (ACR) の臨床的改善の評価基準

副作用発現頻度は、61 例中 50 例 (82.0%) であった。主な副作用は、血中コレステロール増加 22 例 (36.1%)、LDL 増加 17 例 (27.9%)、血中トリグリセリド増加 10 例 (16.4%)、鼻咽頭炎 7 例 (11.5%)、口内炎 5 例 (8.2%)、LDH 増加 4 例 (6.6%)、HDL 増加 4 例 (6.6%)、高脂血症 4 例 (6.6%) であった。

試験デザイン	対象	有効性評価方法	投与群 (例数)	有効性	P 値
無作為割付オープン 試験 ¹⁵⁾ (既存治療対照)	既存の DMARD ある いは免疫抑制剤に効 果不十分な RA 患者	改訂シャープ法によ る Total スコアの変 化量 (52 週後) ^{#2}	既存治療 (143)	6.12 (中央値 : 2.5)	0.001* ²
			本剤 8mg/kg/4 週 (157)	2.34 (中央値 : 0.5)	

*2 : 投与前値と罹病期間を共変量とし、共変量と目的変数を全体で順位変換したデータを用いた ANCOVA

#2 : 関節評価は盲検下で実施

副作用発現頻度は、157 例中 139 例 (88.5%) であった。主な副作用は、血中コレステロール増加 60 例 (38.2%)、鼻咽頭炎 47 例 (29.9%)、LDL 増加 41 例 (26.1%)、血中トリグリセリド増加 20 例 (12.7%)、ALT 増加 17 例 (10.8%)、AST 増加 14 例 (8.9%)、下痢 11 例 (7.0%)、 γ -GTP 増加 11 例 (7.0%)、好中球数減少 10 例 (6.4%)、白血球数減少 10 例 (6.4%)、発疹 9 例 (5.7%)、爪囲炎 9 例 (5.7%) であった。

2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内における多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）の第Ⅲ相臨床試験の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象	有効性評価方法	JIA 基準		
			30%改善頻度	50%改善頻度	70%改善頻度
単群オープン試験 ³⁰⁾	既存治療にて効果不十分な pJIA 患者	JIA 基準 ^{#3} による改善頻度（12 週後）	94.7% (18/19 例)	94.7% (18/19 例)	57.9% (11/19 例)

#3：Giannini 等³⁰⁾により提唱された若年性特発性関節炎（JIA）に対する薬効評価であり標準的な評価基準

副作用発現頻度は、19 例中 13 例（68.4%）であった。副作用は、上気道感染 5 例（26.3%）、鼻咽頭炎 4 例（21.1%）、下痢 2 例（10.5%）、扁桃炎、上気道の炎症、口唇炎、悪心、口内炎、湿疹、発疹、蕁麻疹、尿中血陽性、リンパ球数減少がそれぞれ 1 例（5.3%）であった。

3. 全身型若年性特発性関節炎

国内における全身型若年性特発性関節炎（sJIA）の第Ⅲ相臨床試験の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象（例数）	有効性評価方法	投与方法（例数）	改善維持率	P 値*
二重盲検比較試験 ¹⁷⁾	本剤 8mg/kg/2 週投与を 3 回実施し、その 2 週間後の評価で症状の改善が認められた sJIA 患者 ^{#4} (43)	改善維持率 ^{#5}	プラセボ (23)	17.4% (4/23 例)	<0.001
			本剤 8mg/kg/2 週×6 回 (20)	80.0% (16/20 例)	

*:Fisher の正確検定

#4：二重盲検比較試験期間に先立ち、sJIA 患者 56 例を対象として、本剤 8mg/kg を 2 週間隔で 3 回反復投与したオープン期間にて、JIA 基準 30%以上の改善を示し、かつ CRP0.5mg/dL 未満に改善した症例

#5：最終観察日（6 回目投与の 2 週間後）まで、JIA 基準 30%以上の改善を示し、かつ CRP1.5mg/dL 未満の改善を維持した症例の割合

副作用発現頻度は、56 例中 53 例（94.6%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 15 例（26.8%）、ALT 増加 13 例（23.2%）、上気道感染 11 例（19.6%）、AST 増加 8 例（14.3%）、血中コレステロール増加 8 例（14.3%）、咽頭炎 7 例（12.5%）、胃腸炎 6 例（10.7%）、嘔吐 6 例（10.7%）、リンパ球数減少 6 例（10.7%）であった。

4. 成人スチル病

国内における成人発症スチル病の第Ⅲ相臨床試験（医師主導）の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象（例数）	有効性評価方法	投与方法（例数）	有効性	P 値
二重盲検比較試験 (Part1:4 週間、Part2: 8 週間) ¹⁹⁾	副腎皮質ステロイドに対して効果不十分な成人発症スチル病患者 (26)	[4 週時] ACR 基準 50%改善頻度 ^{#6}	副腎皮質ステロイド +プラセボ (13)	30.8% (4/13 例)	0.238*
			副腎皮質ステロイド +本剤 8mg/kg/2 週 (13)	61.5% (8/13 例)	
		[12 週時] ステロイド 20%減量達成率 ^{#6, #7}	副腎皮質ステロイド +プラセボ (13)	23.1% (3/13 例)	/
			副腎皮質ステロイド +本剤 8mg/kg/2 週 (13)	61.5% (8/13 例)	
単群オープン試験 (Part3:40 週間) ^{#8,19)}	(26)	[52 週時] ①非盲検期間終了時のステロイド 5mg/日以下達成率 ^{#9} ②副腎皮質ステロイド投与量 ^{#10}	プラセボから本剤 8mg/kg/2 週 (13)	①81.8% (9/11 例) ②32.5±20.4mg/日 (13 例) 及び 3.3± 2.4mg/日 (11 例)	/
			本剤 8mg/kg/2 週 (12) ^{#11}	①45.5% (5/11 例) ②23.0±16.2mg/日 (13 例) 及び 6.4± 5.1mg/日 (11 例)	

*: Part1 のみ Fisher の正確検定を実施

#6：中止例及びエスケープ例はノンレスポンドーとした。

#7：ACR 基準 50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースラインから 20%以上減量できた被験者の割合

#8：Part1 終了時（4 週時点）に「ACR 基準 20%改善かつ発熱なし」を満たさない、あるいは Part2 で副腎皮質ステロイドを本剤投与開始時の用量まで増量しても「ACR 基準 50%改善かつ発熱なし」を満たさない場合は Part3 へ移行した。

#9：ACR 基準 50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が 5mg/日以下の被験者の割合

#10：二重盲検期間開始時及び非盲検期間終了時の副腎皮質ステロイド投与量（平均値±SD）

#11：本剤群の 1 例は転院により治験を中止したため、非盲検期間には移行しなかった。

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例 27 例中 23 例 (85.2%) であった。主な副作用は、上気道感染 13 例 (48.1%)、白癬 5 例 (18.5%)、発疹 3 例 (11.1%)、脂質異常症 3 例 (11.1%)、胃腸炎 3 例 (11.1%)、歯周病 3 例 (11.1%)、肝機能異常 3 例 (11.1%) 等であった。

5. キャッスルマン病

国内におけるキャッスルマン病の第Ⅱ相臨床試験（第一段階及び第二段階）及び長期投与試験の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象	有効性評価項目	投与方法 (例数)	試験成績
第一段階 単群患者内漸増試験 ¹¹⁾	リンパ節切除が適応とならないキャッスルマン病患者	炎症マーカー (CRP、フィブリノーゲン、ESR) 全身けん怠感、ヘモグロビン、アルブミン等の推移	2、4、8mg/kg/2 週×3 回の患者内漸増法 (7)	8mg/kg の 2 週間隔投与では投与期間を通じて、CRP 等の低下傾向が持続し、これを至適用量と推定した。
第二段階 単群オープン試験 ¹¹⁾			8mg/kg/2 週×8 回 (28)	8mg/kg の 2 週間隔投与により、各評価項目は、投与期間を通じて有意に改善した ^{注)} 。
単群継続投与試験 ²⁸⁾	第Ⅱ相試験に参加した症例		8mg/kg/2 週を長期継続投与 (33)	長期継続投与 (最長 1568 日、平均 1191 日) でも、炎症マーカーをはじめとした治療効果が維持された。

副作用発現頻度は、35 例中 33 例 (94.3%) であった。主な副作用は、鼻咽喉炎 28 例 (80.0%)、発疹 11 例 (31.4%)、そう痒症 10 例 (28.6%)、好中球数減少 9 例 (25.7%)、口腔咽頭痛 8 例 (22.9%)、下痢 7 例 (20.0%)、背部痛 7 例 (20.0%)、けん怠感 7 例 (20.0%)、血中トロンビン異常 7 例 (20.0%)、血中トリグリセリド増加 7 例 (20.0%) であった。

注) 「V-5 (3) 用量反応探索試験【点滴静注用製剤】-2 (2)」参照

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、キャッスルマン病では 1 回 8mg/kg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

6. サイトカイン放出症候群

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の第Ⅱ相試験 (国際共同治験) の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象 (トシリズマブ投与例数)	トシリズマブの有効性評価項目	投与方法	CRS が回復 ^{#14} した被験者の割合	CRS 回復判断時点までの期間 (日) の中央値 ^{#15} [95%CI] (最小値~最大値)
単群オープン試験 ³¹⁾	再発又は難治性の B 細胞性 ALL 小児患者 (28) ^{#12}	チサゲンレクルユーセルの輸注に伴う CRS 発症患者において、本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間	本剤 8mg/kg (体重 ≥30kg)、12mg/kg (体重 <30kg) ± 副腎皮質ステロイド等 (症状改善のない場合: 2~3 ^{#13} 回反復投与)	100% (28/28 例)	5.0 [4.0 ; 7.0] (2~29)

ALL: 急性リンパ芽球性白血病、CRS: サイトカイン放出症候群、CI: 信頼区間

#12: データカットオフ時点 (2017 年 4 月 25 日) までのデータを用いて有効性を評価 (小児患者に日本人 1 例を含む)。

#13: 日本人用 CRS 管理のアルゴリズムでは 3 回目の投与を検討する。

#14: CRS の回復は、24 時間以上平熱が持続し、昇圧剤服用の必要がないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点と定義。

#15: Kaplan-Meier 法

28 例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS^{注1)} 22 例 (78.6%)、発熱、AST 増加、好中球数減少、低カリウム血症各 8 例 (28.6%)、ALT 増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各 7 例 (25.0%)、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各 6 例 (21.4%) 等であった。

注1) 有害事象の CRS は再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の国際共同第Ⅱ相試験の 1 例を除き、トシリズマブ初回投与直前に発現した CRS が継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

試験デザイン	対象 (トシリズマブ投与例数)	トシリズマブの有効性評価項目	投与方法	CRS が回復 ^{#14} した被験者の割合	CRS 回復判断時点までの期間 (日) の中央値 ^{#15} [95%CI] (最小値~最大値)
単群オープン試験 ³¹⁾	再発又は難治性の DLBCL 成人患者 (16) ^{#16}	チサゲンレクルユーセルの輸注に伴う CRS 発症患者において、本剤投与から CRS 回復判断時点までの期間	本剤 8mg/kg (体重 ≥30kg)、12mg/kg (体重 <30kg) ± 副腎皮質ステロイド等 (症状改善のない場合: 2~3 ^{#13} 回反復投与)	93.8% (15/16 例)	6.0 [3.0 ; 7.0] (2~14)

DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、CRS: サイトカイン放出症候群、CI: 信頼区間

#13: 日本人用 CRS 管理のアルゴリズムでは 3 回目の投与を検討する。

#14 : CRS の回復は、24 時間以上平熱が持続し、昇圧剤服用の必要ないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点と定義。
 #15 : Kaplan-Meier 法
 #16 : データカットオフ時点 (2017 年 12 月 8 日) までのデータを用いて有効性を評価。

16 例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS^{#1)}、低血圧各 9 例 (56.3%)、血小板数減少 8 例 (50.0%)、急性腎障害、貧血各 6 例 (37.5%)、下痢、白血球数減少各 5 例 (31.3%)、血中クレアチニン増加、高血糖、低リン酸血症、全身性浮腫、末梢性浮腫、血中フィブリノゲン減少、好中球数減少各 4 例 (25.0%) 等であった。

注 1) 有害事象の CRS は再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の国際共同第 II 相試験の 1 例を除き、トシリズマブ初回投与直前に発現した CRS が継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

7. SARS-CoV-2 による肺炎

SARS-CoV-2 による肺炎の海外非盲検プラットフォーム比較試験及び国内第 III 相単群試験の成績は以下のとおりであった。

試験デザイン	対象	主要評価項目	投与方法	全死亡割合 (死亡例数/対象例数)	率比 (95%CI)
無作為割付オープン比較試験 ^{4,5)} (医師主導)	重症の SARS-CoV-2 による感染症の入院患者 ^{#17}	初回投与 28 日目までの全死亡割合	本剤+標準治療群 : 1 日目に本剤 800mg (体重 > 90kg)、600mg (体重 > 65~90kg)、400mg (体重 > 40~65kg)、8mg/kg (体重 ≤ 40kg) を静脈内投与 (最大 2 回 ^{#18})	31% (621/2022 例)	0.85 (0.76 ; 0.94) P=0.0028 : Log-rank 検定
			標準治療群 : 通常の標準治療	35% (729/2094 例)	

CRP : C 反応性蛋白、SpO₂ : 酸素飽和度

#17 : 主な選択基準は、1 回目のランダム化から 21 日以内に症状が進行し、酸素飽和度の低下 (SpO₂ < 92% (室内気)) 又は酸素投与を要し、かつ CRP ≥ 7.5mg/dL となった患者。投与開始前に 2 回目のランダム化を行った。

#18 : 症状が悪化した場合又は改善しなかった場合には、初回投与後 12~24 時間に本剤の追加投与を可能とした。

本試験の事前に規定した安全性評価項目に原因別死亡及び重大な不整脈を含めて収集した結果、SARS-CoV-2 による感染症以外の感染症で初回投与 28 日までに死亡した患者は、本剤+標準治療群 1 例、標準治療群 6 例であった。重篤な副作用は 3 件 (外耳炎、黄色ブドウ球菌血症、肺膿瘍) であった。

試験デザイン	対象	主要評価項目	投与方法	投与 28 日時点の 7 カテゴリー順序尺度における臨床状態
単群オープン試験 ³³⁾	重症の SARS-CoV-2 による肺炎の入院患者 (48)	投与開始 28 日時点の 7 カテゴリー順序尺度 ^{#19} を用いて評価した臨床状態	標準治療に追加して 1 日目に本剤 8mg/kg (最大 800mg) を静脈内投与 (最大 2 回 ^{#20})	ベースライン ^{#21} と比較して ・ 2 段階以上改善 : 36/48 例 (75.0%) ・ 1 段階以上改善 : 39/48 例 (81.3%) ・ 1 段階以上悪化 : 6/48 例 (12.5%) (退院又は退院待機 : 35/48 例 (72.9%)、死亡 : 5/48 例 (10.4%))

ECMO : 体外式膜型人工肺、ICU : 集中治療室

#19 : 7 カテゴリー順序尺度は、1 : 退院又は退院待機状態、2 : ICU 以外の病棟に入院中で酸素投与が不要、3 : ICU 以外の病棟に入院中で酸素投与が必要、4 : ICU 又は ICU 以外の病棟に入院中で非侵襲的換気又は高流量酸素が必要、5 : ICU に入院中で挿管及び人工呼吸器が必要、6 : ICU に入院中で ECMO が必要あるいは人工呼吸器及び臓器補助の追加が必要、7 : 死亡、である。

#20 : 症状が悪化した場合又は改善しなかった場合には、初回点滴静注の 8~24 時間後に本剤の追加投与を可能とした。

#21 : ベースラインの順序尺度の内訳は、2 が 4 例 (8.3%)、3 が 29 例 (60.4%)、4 が 8 例 (16.7%)、5 が 6 例 (12.5%)、6 が 1 例 (2.1%) であった。

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例 48 例中 15 例 (31.3%) であった。主な副作用は、AST 増加 6 例 (12.5%)、ALT 増加 6 例 (12.5%) 等であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

【皮下注製剤】

1. 関節リウマチ

国内における関節リウマチ (RA) の第 III 相臨床試験の成績は以下のとおりであった。

表 2 週間隔投与：点滴静注用製剤との比較

試験デザイン	対象	有効性評価方法	投与方法 (例数)	ACR 基準 ^{#22}		
				20%改善頻度	50%改善頻度	70%改善頻度
二重盲検比較試験 ²⁰⁾	1 剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者	ACR 基準による改善頻度 (24 週後)	8mg/kg/4 週点滴静注 (156)	88.5% (138/156 例)	67.3% (105/156 例)	41.0% (64/156 例)
			162mg/2 週皮下注 (159)	79.2% (126/159 例)	63.5% (101/159 例)	37.1% (59/159 例)
			群間差 ^{#23} [95%信頼区間]	-9.4% [-17.6 ; -1.2]	-4.3% [-14.7 ; 6.0]	-3.8% [-14.5 ; 6.8]

#22：有効性は治験実施計画書に適合した患者 (Per protocol population) で評価した。

#23：群間差 (皮下注群-点滴静注群) は登録時の体重 (60kg 未満、60kg 以上) と抗 TNF 製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法を用いて調整した。ACR 基準 20%改善頻度の非劣性の限界値：-18%。

安全性解析対象症例のうち、初回投与後 24 週までに、本剤の 2 週間隔投与下の 173 例において、144 例 (83.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 55 例 (31.8%)、コレステロール増加 31 例 (17.9%)、LDL 増加 24 例 (13.9%)、注射部位反応 21 例 (12.1%)、トリグリセリド増加 18 例 (10.4%) であった。

表 1 週間隔投与：2 週間隔投与との比較

試験デザイン	対象	有効性評価方法	投与方法 (例数)	DAS28 の変化 (平均値±SD)		
				ベースライン	投与 12 週後	ベースラインからの変化量
二重盲検比較試験 ²²⁾	トシリズマブ 162mg/2 週皮下注で効果不十分な RA 患者	DAS28 変化量 (12 週後)	162mg/2 週皮下注 (20)	5.49±1.37	4.65±1.81	-0.84±1.14
			162mg/1 週皮下注 (21)	5.91±1.23	3.77±1.62	-2.14±1.71
			群間差 ^{#24} [95%信頼区間] P 値	/		-1.21 [-2.13; -0.30] 0.0108

平均値±SD

#24：群間差 (162mg/1 週皮下注群-162mg/2 週皮下注群) は、登録時の DAS28 を共変量とした共分散分析。

安全性解析対象症例のうち、本剤の 1 週間隔投与下の 38 例において、27 例 (71.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 9 例 (23.7%)、肺炎 2 例 (5.3%)、蜂巣炎 2 例 (5.3%)、コレステロール増加 2 例 (5.3%)、白血球減少 2 例 (5.3%)、好酸球数増加 2 例 (5.3%)、腹痛 2 例 (5.3%) であった。

2. 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

(1) 高安動脈炎

国内における高安動脈炎の第Ⅲ相臨床試験の成績は以下のとおりであった。

表 再発抑制効果および副腎皮質ステロイド減量効果 (ITT 集団)

試験デザイン	対象	有効性評価方法	投与方法 (例数)	①再発までの期間			②副腎皮質ステロイド投与量 ^{#30}	
				無再発被験者数	再発までの期間 (週) の中央値 ^{#25} [95%CI] ^{#26}	ハザード比 [95.41%CI] ^{#27} P 値 ^{#28,#29}	中央値 (最小値~最大値)	最終投与量 10mg/日以下になった被験者の割合
二重盲検比較試験 ²⁵⁾	副腎皮質ステロイド 0.2mg/kg/日以上 (ブレドニゾロン換算値) による治療にも関わらず高安動脈炎の再発を認める 12 歳以上の患者	①再発までの期間 ②副腎皮質ステロイド最終投与量	プラセボ (18)	7 (38.9%)	12.1 [10.7 ; 16.0]	0.41 [0.15 ; 1.10] 0.0596	11.91mg/日 (4.0~20.0mg/日)	38.9% (7/18 例)
			162mg/1 週 (18)	10 (55.6%)	推定不能 [12.1 ; 推定不能]		9.05mg/日 (4.0~32.0mg/日)	61.1% (11/18 例)

#25：Kaplan-Meier 法

#26：二重対数変換の Brookmeyer-Crowley 法、CI：信頼区間

#27：年齢カテゴリ (18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

#28：年齢カテゴリ (18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした Log-rank 検定

#29：O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき、最終解析時の有意水準は両側 0.0459 とされた。

#30：試験開始時の副腎皮質ステロイド投与量中央値 (最小値~最大値) は 30mg/日 (20~100mg/日)。

二重盲検比較試験は再発時又は最終観察時における評価。

安全性解析対象症例 36 例のうち、18 例 (50.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 7 例 (19.4%)、胃腸炎 4 例 (11.1%)、肺炎 2 例 (5.6%)、皮膚感染 2 例 (5.6%)、紅斑 2 例 (5.6%)、感染性胃腸炎 2 例 (5.6%)、腔感染 2 例 (5.6%) であった。

(2) 巨細胞性動脈炎

海外における巨細胞性動脈炎の第Ⅲ相臨床試験の成績は以下のとおりであった。

表 再発抑制効果および副腎皮質ステロイド減量効果 (ITT 集団、NRI)

試験デザイン	対象	有効性評価方法	投与方法 (例数)	副腎皮質ステロイド漸減投与期間	①寛解維持割合 (52 週後)			②52 週間の累積副腎皮質ステロイド投与量 (中央値)
					寛解維持割合	プラセボ+26 週群との群間差 [99.5%CI] P 値 ^{#31, #32}	プラセボ+52 週群との群間差 [99.5%CI]	
二重盲検比較試験 ²⁶⁾	50 歳以上の巨細胞性動脈炎の新規発症又は再発患者	① 寛解維持割合 (52 週後) ② 52 週間の累積副腎皮質ステロイド投与量	プラセボ+26 週 (50)	26 週	14.0% (7/50 例)			3296.0mg
			プラセボ+52 週 (51)	52 週	17.6% (9/51 例)			3817.5mg
			162mg/1 週 (100)	26 週	56.0% (56/100 例)	42.0 [18.0 ; 66.0] <0.0001	38.4 [17.9 ; 58.8]	1862.0mg
			162mg/2 週 (49)	26 週	53.1% (26/49 例)	39.1 [12.5 ; 65.7] <0.0001	35.4 [10.4 ; 60.4]	1862.0mg

NRI : ノンレスポonder補完

#31 : ベースライン時の副腎皮質ステロイドの用量 (30 mg/日以下、30 mg/日超) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

#32 : 有意水準は両側 1%とされ、Bonferroni の方法に基づき多重性を調整。

安全性解析対象症例 149 例のうち、78 例 (52.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 18 例 (12.1%)、膀胱炎 6 例 (4.0%)、帯状疱疹 5 例 (3.4%)、ALT 上昇 5 例 (3.4%)、好中球減少 5 例 (3.4%) であった。

注) アクテムラ皮下注の承認用法及び用量は 1 回 162mg を 1 週間隔である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁵⁾

インターロイキン 6 (IL-6) は、膜結合性あるいは可溶性の IL-6 受容体 (IL-6R) と結合する。この複合体が IL-6 ファミリーサイトカインの共通のシグナル伝達分子である gp130 のホモダイマーを形成することによって、細胞内にシグナルが伝達される。トシリズマブは、膜結合性 IL-6R と可溶性 IL-6R に結合することにより、IL-6 と IL-6R の結合を阻害する。これにより gp130 のホモダイマー形成も阻害され、IL-6 の細胞内へのシグナル伝達を抑制すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 可溶性 IL-6 レセプターへの IL-6 結合阻害作用 (*in vitro*)³⁶⁾

トシリズマブは 0.002~4 μ g/mL で濃度依存的に IL-6 の可溶性 IL-6R への結合を阻害した。一方、対照として用いたヒト IgG1 では阻害されなかった。以上の成績から、トシリズマブは IL-6 の可溶性 IL-6 レセプターへの結合を競合的に阻害することが示唆された。

2) 膜結合性 IL-6 レセプターを介した IL-6 の活性発現に及ぼす影響 (*in vitro*)³⁶⁾

トシリズマブは濃度依存的に IL-6 による IL-6 依存性細胞の増殖を抑制した。また、この抑制作用は IL-6 の濃度が高くなるとみられなくなった。以上の成績から、トシリズマブは膜結合性 IL-6 レセプターを介した IL-6 の活性発現を競合的に阻害することが示された。

3) IL-6 の阻害作用 (カニクイザル)³⁷⁾

カニクイザルにトシリズマブあるいは溶媒 (1%非働化カニクイザル血清を含む生理食塩水) を 1 回静脈内投与し、その直後からヒト IL-6 を連日皮下投与 (7 日間) し、血清中の CRP 濃度及び血小板を測定した。その結果対照である溶媒投与群では、CRP は IL-6 投与開始の 1 日後より、血小板数は 5~7 日後より一過性の急激な増加を示した。これに対してトシリズマブ投与群ではこれらの増加を完全に抑制した。以上の成績から、トシリズマブはカニクイザルにおいて IL-6 の活性発現を阻害することが示された。

4) 関節炎モデルでの作用 (カニクイザル)^{38), 39)}

トシリズマブはカニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【点滴静注用製剤】

1. 第 I 相試験（単回投与試験）⁴⁰⁾

健康成人男性 20 例（1 群 5 例）を対象に、トシリズマブとして 0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg を単回投与した（1 時間点滴静注）。 C_{max} は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴って k_{el} 及び CL_{total} は減少し、 $t_{1/2}$ 及び MRT が有意に延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた。

表 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{last} (hr \cdot μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	k_{el} (/hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
0.15	5	2.4 \pm 0.6	11 \pm 6	17 \pm 16	0.068 \pm 0.0459	3.8 \pm 2.3	25 \pm 22	63.4 \pm 16.6
0.50	5	8.5 \pm 1.2	285 \pm 73	33 \pm 4	0.021 \pm 0.0028	1.3 \pm 0.2	47 \pm 5	58.4 \pm 7.1
1.0	5	19.5 \pm 2.7	1009 \pm 222	49 \pm 5	0.014 \pm 0.0015	0.8 \pm 0.1	69 \pm 8	57.3 \pm 10.9
2.0	5	37.6 \pm 8.8	2532 \pm 569	74 \pm 9	0.009 \pm 0.0012	0.6 \pm 0.2	107 \pm 16	65.9 \pm 8.3

AUC_{finite} : 測定可能であった時点までの血清中濃度-時間曲線下面積

(平均値 \pm SD)

k_{el} : 消失速度係数

CL_{total} : 全身クリアランス

MRT : 平均体内滞留時間

$V_{d,ss}$: 定常状態における分布容積

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、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、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病及び SARS-CoV-2 による肺炎では 1 回 8mg/kg、サイトカイン放出症候群では体重 30kg 以上で 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満で 1 回 12mg/kg である（「V-3. 用法及び用量」参照）。

2. 関節リウマチ患者での薬物動態

(1) 単回投与試験⁴¹⁾

関節リウマチ患者 31 例を対象に、トシリズマブとして 8mg/kg を単回投与した（1 時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度を図に示した。このときの薬物動態パラメータは $AUC_{last} = 19852 \pm 5749 \text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ （平均値 \pm SD、以下同様）、 $t_{1/2} = 133 \pm 25.7 \text{hr}$ 、 $CL_{total} = 0.4 \pm 0.1 \text{mL/hr/kg}$ 及び $V_{d,ss} = 78.5 \pm 16.8 \text{mL/kg}$ であった。

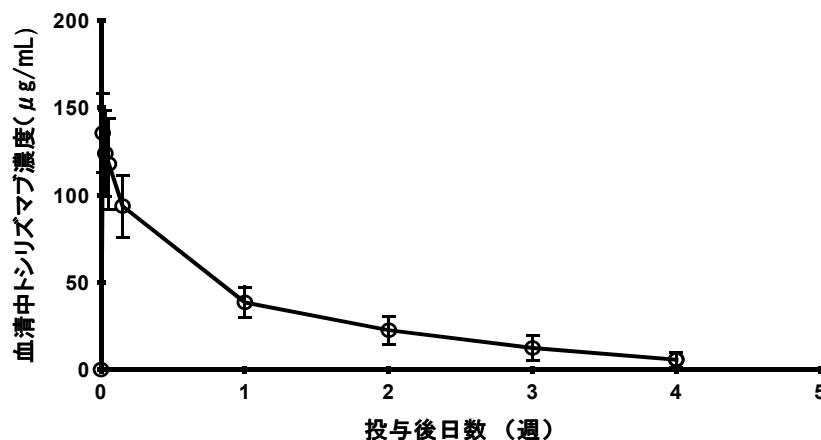


図 関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値 \pm SD）

(2) 反復投与試験

1) 用量相関性の検討⁴²⁾

関節リウマチ患者 15 例 (1 群 5 例) を対象に、トシリズマブとして 2、4 あるいは 8mg/kg を 2 週間隔にて投与した (2 時間点滴静注)。

CL_{total} は投与量の増加にともなって減少し、t_{1/2} は有意に延長したことから非線形性の体内動態が認められた。

表 関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C _{1hr} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{d,ss} (mL/kg)
1	2	43.6 ± 10.1	3440 ± 823	74 ± 18	0.5 ± 0.2	107 ± 25	55.0 ± 13.0
	4	49.0 ± 12.6	4663 ± 2185	97 ± 50	0.9 ± 0.5	138 ± 68	102 ± 24.0
	8	82.5 ± 32.4	10661 ± 4070	160 ± 34	0.6 ± 0.2	227 ± 46	137 ± 31.6
3	2	27.9 ± 12.3	3014 ± 1070	87 ± 18	0.5 ± 0.1	140 ± 26	70.7 ± 13.5
	4	49.5 ± 10.1	6035 ± 3200	140 ± 71	0.7 ± 0.5	204 ± 105	98.5 ± 14.6
	8	129.9 ± 48.1	19939 ± 8900	242 ± 71	0.3 ± 0.1	343 ± 105	90.9 ± 29.9

(例数：4～5、平均値±SD)

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、関節リウマチでは 1 回 8mg/kg である (「V-3. 用法及び用量」参照)。

2) 第Ⅲ相試験⁴³⁾

関節リウマチ患者 157 例を対象に、トシリズマブとして 8mg/kg を 4 週間隔で 13 回投与した (1 時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し、血清中トシリズマブ投与直前値は 3 回目投与 4 週間後 (初回投与 12 週後、平均値±SD 以下同様) で 9.8±7.5 μg/mL、6 回目投与 4 週間後 (初回投与 24 週間後) で 12.3±8.6 μg/mL であり、初回投与 20 週後以降ほぼ一定の値で推移した。

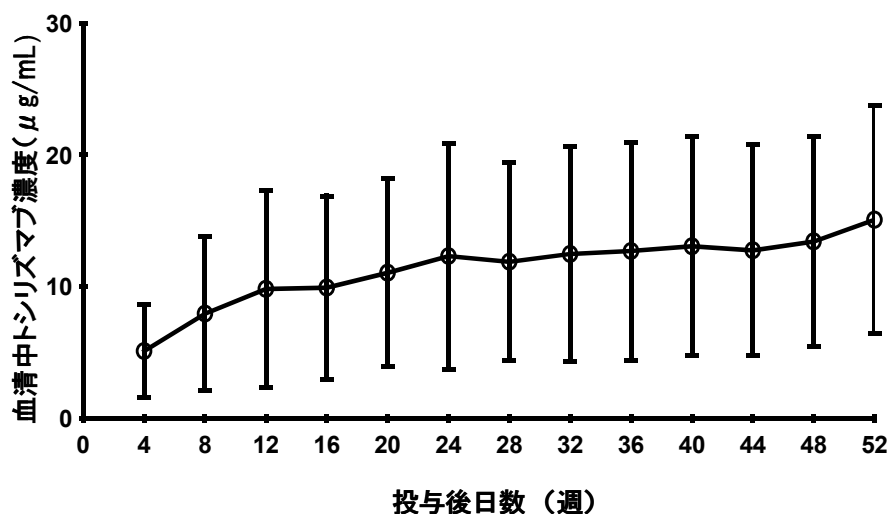


図 関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度 (投与直前値) 推移 (平均値±SD)

3. キャッスルマン病患者における薬物動態⁴⁴⁾

キャッスルマン病患者 28 例を対象に、トシリズマブとして 8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した (1 時間点滴静注)。

血清中トシリズマブ濃度は、8 回目投与直前値で 36.6±17.5 μg/mL であり、初回投与以降上昇していた。初回投与後 6 回目投与まで t_{1/2} 及び MRT は延長したが、投与 6 回目以降はほぼ一定の値を示した。

表 キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 回数	C _{1hr} (μ g/mL)	AUC _{last} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{d,ss} (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8±8.8

(例数：26～28、平均値±SD)

4. 成人スチル病患者での薬物動態⁴⁵⁾

成人発症スチル病患者に、8mg/kg を 2 週間隔で反復投与した (1 時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は初回投与後 10 週投与直前値で 56.0±27.6 μ g/mL を示し、10 週以降はほぼ一定の値を示した。

表 成人発症スチル病患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度

時点	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週
例数	13	13	11	10	9	9
C _{min} (μ g/mL)	15.4±8.2	15.7±19.4	29.3±29.6	40.8±25.6	56.0±27.6	57.2±28.1

(平均値±SD)

5. サイトカイン放出症候群患者における薬物動態⁴⁶⁾

キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群 43 例 (日本人 1 例および外国人) を対象に、体重 30kg 以上の場合は 8mg/kg、30kg 未満の場合は 12mg/kg を投与した (1 時間点滴静注)。

トシリズマブの血中濃度が測定された 40 例を対象とした薬物動態において、初回投与時の血清中トシリズマブ濃度の C_{max} は 43.2～210 μ g/mL (日本人：122 μ g/mL) であった。

6. SARS-CoV-2 による肺炎患者での薬物動態⁴⁷⁾

SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象に、標準治療併用下においてトシリズマブ 8mg/kg を 1～2 回点滴静注した (1 回投与につき 1 時間点滴静注)。血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表に示した。

表 SARS-CoV-2 による肺炎患者における薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{last} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (L/hr)	MRT (hr)	V _{d,ss} (L)
8mg/kg 1 回投与	160±27.1	18700±6090	140±59.6	0.0285±0.00833	195±64.8	5.22±1.17
8mg/kg 2 回投与	254±54.3	42400±18000	177±101	N.A.	264±124 ^{注1)}	N.A.

(平均値±SD、N.A.：算出せず)

(1 回投与：n=37～41、2 回投与：n=6～7)

注 1) 2 回投与分の血清中トシリズマブ濃度から求めた。

【皮下注製剤】

1. 関節リウマチ患者での薬物動態

(1) 単回投与試験⁴⁸⁾

関節リウマチ患者を対象にトシリズマブ 81mg 又は 162mg を腹部に皮下投与した。血清中トシリズマブ濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。

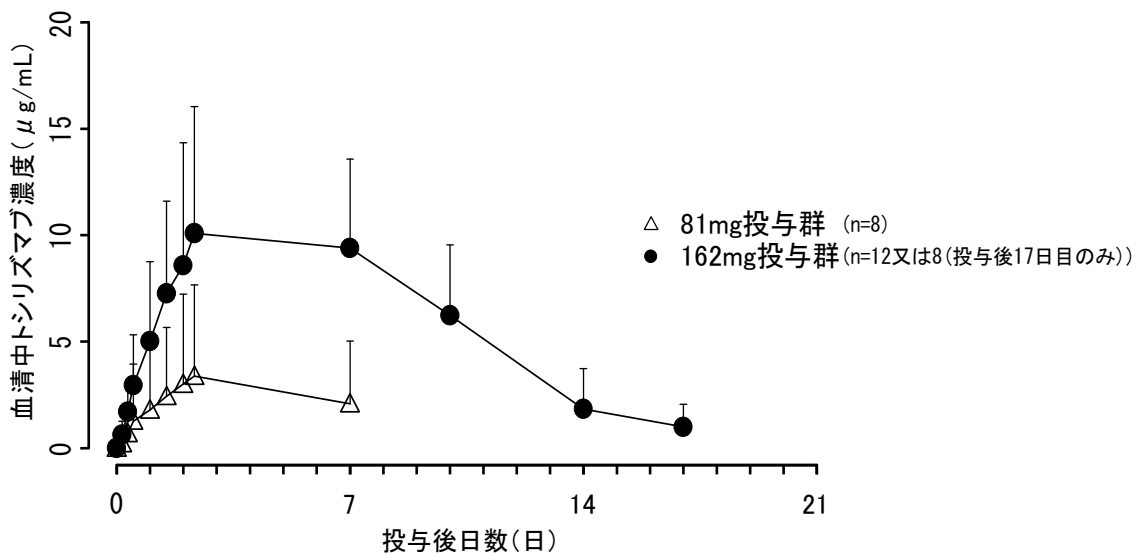


図 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ単回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値±SD)

表 関節リウマチ患者における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	T _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} ^{#1} (day)	AUC _{last} (μg·day/mL)
81	8	2.7±1.4	3.4±4.3	N.A.	21.4±33.3
162	12	4.6±2.4	10.9±5.6	1.6±0.2 ^{#2}	96.7±53.7

(平均値±SD、N.A.:算出せず)

#1: トシリズマブの体内動態は非線形性であり、血清中トシリズマブ濃度が低下した消失速度が速い相での消失半減期を算出した。

#2: n=11

注) アクテムラ皮下注の承認用量は、関節リウマチでは1回162mgである(「V-3. 用法及び用量」参照)。

(2) 反復投与試験

1) 2週間隔投与 (点滴静注用製剤との比較)²⁰⁾

関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ162mg/2週皮下注(皮下投与群)及びトシリズマブ8mg/kg/4週点滴静注(点滴静注群)の24週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図に示した。初回投与24週後の血清中トシリズマブ濃度は10.6±7.8μg/mL(皮下投与群、平均値±SD)及び12.4±7.9μg/mL(点滴静注群)であった。

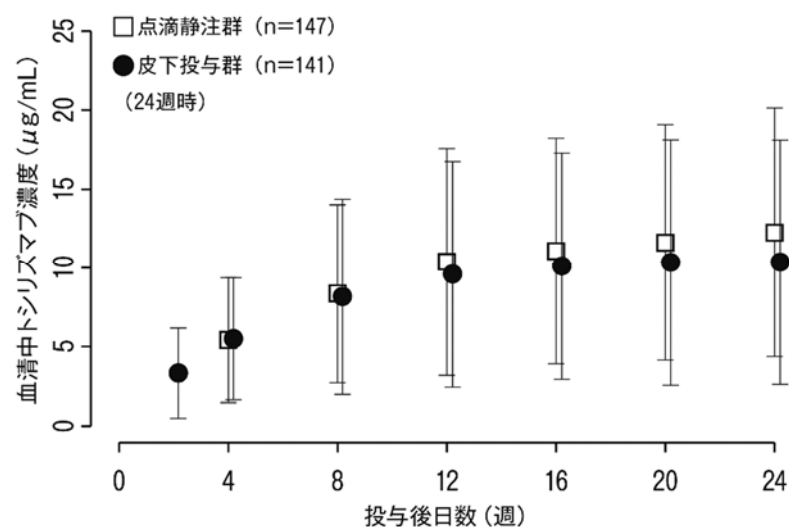


図 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移 (平均値±SD)

2) 1 週間隔投与 (2 週間隔投与との比較) 49)

トシリズマブ 162mg/2 週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ 162mg/1 週皮下注及びトシリズマブ 162mg/2 週皮下注の 12 週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図に示した。試験開始後 12 週の血清中トシリズマブ濃度は $19.7 \pm 14.3 \mu\text{g/mL}$ (1 週皮下投与群、平均値 \pm SD) 及び $3.94 \pm 3.12 \mu\text{g/mL}$ (2 週皮下投与群) であった。

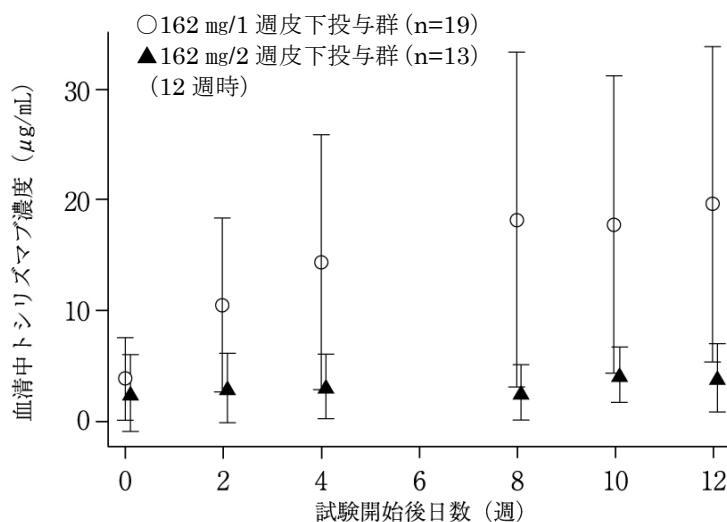


図 トシリズマブ 162mg/2 週皮下注で効果が不十分な関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移 (平均値 \pm SD)

2. 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎患者での薬物動態

(1) 高安動脈炎 50)

高安動脈炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、トシリズマブ 162mg/1 週皮下注の 44 週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図に示した。初回投与 12 週後の血清中トシリズマブ濃度は $52.8 \pm 27.3 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm SD、n=14) であった。

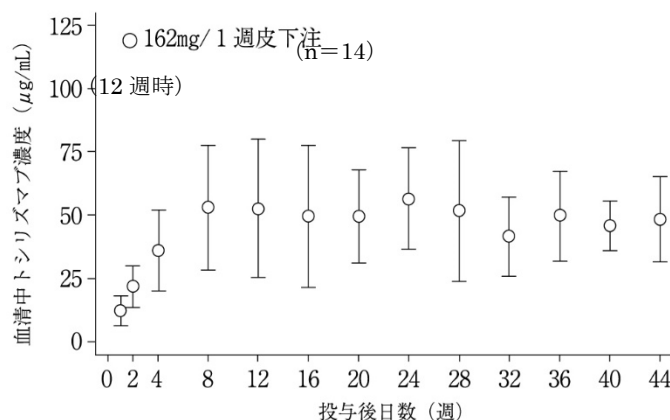


図 高安動脈炎患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移 (平均値 \pm SD)

(2) 巨細胞性動脈炎 (外国人における成績) 51)

巨細胞性動脈炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、トシリズマブ 162mg/1 週皮下注の 52 週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図に示した。初回投与 16 週後の血清中トシリズマブ濃度は $63.49 \pm 29.31 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm SD、n=89) であった。

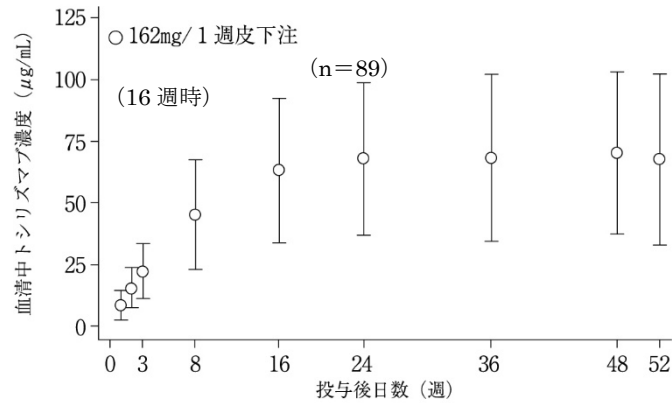


図 巨細胞性動脈炎患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移 (平均値±SD)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

【点滴静注用製剤】

該当しない (ノンコンパートメント解析により実施)。

【皮下注製剤】⁵²⁾

378 例の関節リウマチ患者から本剤皮下及び点滴静注投与後の血清中トシリズマブ濃度測定データ 2785 点を収集し、1 次吸収及び線形と非線形の二つの消失経路をもつ 2-コンパートメントモデルを用い、NONMEM プログラムにより解析した。

(2) 吸収速度定数

【点滴静注用製剤】

該当しない。

【皮下注製剤】⁵²⁾

$K_a = 0.239 \text{ day}^{-1}$

(3) 消失速度定数

【点滴静注用製剤】

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

【皮下注製剤】⁵²⁾

参考: β 相における $t_{1/2} = 29.7$ 日

(4) クリアランス

【点滴静注用製剤】

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

【皮下注製剤】⁵²⁾

$CL = 0.152 \text{ L/day}$

(5) 分布容積

【点滴静注用製剤】

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

【皮下注製剤】⁵²⁾

中心コンパートメントの分布容積 (V_c) = 4.84L

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因

【点滴静注用製剤】

該当資料なし

【皮下注製剤】⁵²⁾

第 I / II 相試験及び第 III 相試験で得られた 378 例の血清中トシリズマブ濃度を統合し、母集団薬物動態解析を行った。クリアランス (CL) に影響を及ぼす因子として、性別及びアルブミンが、最大反応速度 (V_{max}) に影響を及ぼす因子として、HDL コレステロール、アルブミン、血清クレアチニン及び体重が、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) に影響を及ぼす因子として、体重が検出された。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

【点滴静注用製剤】

該当しない

【皮下注製剤】⁵²⁾

F=0.857

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：カニクイザル>⁵³⁾

妊娠 20 日の雌性カニクイザルに妊娠 50 日までトシリズマブ 2、10、50mg/kg を 1 日 1 回、計 31 回反復静脈内投与したところ 10mg/kg 以上の群でトシリズマブの胎児への移行が確認された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

トシリズマブは抗原認識部位を除き、ヒト IgG に由来している。IgG は乳汁中に移行することが知られていることから、投与されたトシリズマブの一部は乳汁中に移行すると推測される。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：カニクイザル>⁵⁴⁾

雄性カニクイザルに ¹²⁵I-トシリズマブを 5mg/kg 単回静脈内投与した時の組織中総放射能濃度及びトリクロロ酢酸 (TCA) 沈殿画分放射能濃度について検討した。両測定法とも甲状腺と皮膚を除く全ての組織で組織中放射能濃度は投与 30 分又は 2 日後に最高値を示し、その後、甲状腺を除き血漿とほぼ平行に消失した。甲状腺中放射能は投与 14 日後まで経時的に上昇し、投与 28 日後においても高い放射能が検出されたが、甲状腺中の放射能はいずれの試料採取時間においても ¹²⁵I-トシリズマブの未変化体ではないと推察された。

関節液、滑膜及び IL-6 が作用を示す組織である副腎、肺、腎臓、肝臓、骨髄、脾臓が比較的高い放射能濃度を示した。関節液、滑膜、骨髄及び脾臓中の放射能は投与後 14 日までそのほとんどが TCA 沈殿画分に回収されたことから、これらの組織には ¹²⁵I-トシリズマブの未変化体もしくは高分子代謝物が分布していると考えられた。

本結果よりカニクイザルでは、¹²⁵I-トシリズマブは組織移行性は低いものの IL-6 が作用を示す組織 (標的組織) には分布することが明らかになった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：カニクイザル>⁵⁵⁾

雄性カニクイザルに ¹²⁵I-トシリズマブを 5mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合、投与後 14 日までほとんどの放射能はトシリズマブ画分に検出された。この放射成分はヒト可溶性 IL-6 レセプターに対して ¹²⁵I-トシリズマブと同程度 (92%以上) の反応性を示し、未変化体と考えられた。

ヒトにおけるトシリズマブの代謝経路は、三つが考えられる。一つはヒト IgG としての代謝経路であり、二つ目は可溶性 IL-6 レセプターとトシリズマブが免疫複合体を形成し、免疫複合体として網内系の細胞により代謝される経路である。三つ目は膜結合性 IL-6 レセプターを介する代謝経路であり、細胞表面の膜結合性 IL-6 レセプターにトシリズマブが結合した後、細胞内に取り込まれ、代謝を受けると考えられる。いずれの経路においてもトシリズマブは細胞内に取り込まれた後、リソゾームにおいてペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推察される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性 1 群 5 例、合計 20 例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg を 1 時間点滴静脈内投与したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された⁴⁰⁾。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、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、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病及び SARS-CoV-2 による肺炎では 1 回 8mg/kg、サイトカイン放出症候群では体重

30kg 以上で 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満で 1 回 12mg/kg である（「V-3. 用法及び用量」参照）。

<参考：カニクイザル>⁵⁶⁾

雄性カニクイザルに ¹²⁵I-トシリズマブを 5mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合、投与後 28 日までに総放射能として投与放射能の 74.3%及び 2.4%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。また、尿中に排泄された TCA 沈殿画分放射能は投与放射能の 5.24%と少ないことから、尿中に排泄されたほとんどの放射能は ¹²⁵I イオンあるいは低分子の代謝物に由来すると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

【点滴静注用製剤】

1. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者での薬物動態⁵⁷⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例（3～19 歳、中央値 12 歳）を対象に、トシリズマブとして 8mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した（1 時間点滴静注）。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表に示した。7 歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

表 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C _{1hr} (μ g/mL)	AUC _{last} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{d,ss} (mL/kg)
3～7 未満	107.8 ± 15.0	12970 ± 2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7～15 未満	158.6 ± 34.4	20878 ± 5328	99 ± 12	0.3 ± 0.0	150 ± 9	48.0 ± 7.0
15 以上	158.1 ± 36.2	25954 ± 6157	143 ± 43	0.3 ± 0.1	200 ± 49	60.5 ± 12.2
全例	145.0 ± 37.5	25275 ± 6722	123 ± 41	0.3 ± 0.1	178 ± 46	58.3 ± 13.9

(平均値±SD、N.A.：算出せず)

(3～7 歳：C_{1hr}及び AUC_{last}：n=5、7～15 歳：C_{1hr}及び AUC_{last}：n=7、その他のパラメータ：n=4、15 歳以上：n=7)

2. 全身型若年性特発性関節炎患者での薬物動態⁵⁸⁾

全身型若年性特発性関節炎患者（2～19 歳、中央値 8 歳）を対象に、トシリズマブとして 8mg/kg を 2 週間隔で 3 回反復投与し（1 時間点滴静注）、その後有効性の認められた被験者を対象に 6 回（合計 9 回、初回投与後 18 週間）投与を行った。

初回投与後及び 3 回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表に示した。7 歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与 8 週から 14 週の範囲で定常状態となったと考えられ、血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）は 57.4 μ g/mL（初回投与 18 週後、例数：13）であった。低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなることがあった。

表 全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C _{1hr} (μ g/mL)	AUC _{last} (μ g \cdot hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{d,ss} (mL/kg)
2~7 未満	1	142.8 \pm 31.6	17677 \pm 5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7 \pm 51.2	23706 \pm 9704	100 \pm 38	0.3 \pm 0.1	155 \pm 60	45.4 \pm 7.6
7~15 未満	1	176.7 \pm 48.5	24701 \pm 7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8 \pm 70.2	35333 \pm 11668	127 \pm 26	0.2 \pm 0.2	188 \pm 49	43.0 \pm 17.5
15 以上	1	166.0 \pm 31.8	23653 \pm 3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0 \pm 40.0	33336 \pm 8115	139 \pm 30	0.2 \pm 0.0	249 \pm 21	43.6 \pm 11.2

(平均値 \pm SD、N.A. : 算出せず)

(2~7 歳 : n=19~23、7~15 歳 : n=25~28、15 歳以上 : n=4~5)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉】【皮下注製剤】

1.1 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。[点滴静注用製剤：2.3、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2 参照] [皮下注製剤：2.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2 参照]

〈解説〉

IL-6 は種々の免疫応答に関与しており、各種炎症に反応し、肝細胞に対して CRP の生合成を誘導するサイトカインである。また、発熱のコントロールにも関与している。したがって、本剤の薬理作用によって、急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引する IL-6 作用が抑制されるため、感染症の発見が遅れる可能性がある。また、免疫機能が低下する可能性もあり、これらのことから感染症が重篤化あるいは致命的な経過をたどるおそれがある。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉】【皮下注製剤】

1.2 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。

【点滴静注用製剤】

〈効能共通〉

1.3 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〉

1.4 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。[5.1 参照]

【皮下注製剤】

1.3 本剤の治療を行う前に、各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.1、5.2 参照]

1.4 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。

〈解説〉

重篤な副作用が発現することがある本剤の危険性及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、かつ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。

治療開始後は本剤が感染症等の指標となる急性期反応（発熱、CRP 増加等）を抑制するため、感染症を発症した場合の診断が遅くなり、感染症が重篤化するおそれがあること、また、原疾患に由来する合併症（肺病変、マクロファージ活性化症候群（全身型若年性特発性関節炎（sJIA）の場合）等）が発症したときにそれに伴う症状等が同様に抑制され感染症との鑑別診断が困難になることが想定される。

適応症によっては、本剤の投与を休業・中止する際に、IL-6 の作用が過剰に発現し、病態が悪化する可能性があることから、患者の状態を十分観察し、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の処置が必要となる。

サイトカイン放出症候群や SARS-CoV-2 による肺炎に本剤を使用する場合、治療体制が整った医療機関にて本剤の安全性プロファイルが理解され、適応疾患の知識・治療経験をもつ医師のもとで適正に使用される必要がある。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

【点滴静注用製剤】

〈効能共通〉

- 2.1 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔8.5、9.1.3、11.1.2 参照〕
- 2.2 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〉

- 2.3 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。〕〔1.1、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2 参照〕

【皮下注製剤】

- 2.1 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。〕〔1.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2 参照〕
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔8.7、9.1.3、11.1.2 参照〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

本剤は IL-6 作用を抑制するため、点滴静注用製剤では SARS-CoV-2 による感染症以外の感染症を合併している患者に投与すると、感染症による急性期反応（発熱、CRP 増加等）も抑制され、感染症を発症した場合の診断が遅れる可能性がある。また、免疫機能も低下し、感染症がさらに重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがある。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤の国内臨床試験において、EB ウイルス再活性化により病態が悪化し死亡に至った症例が報告されている。皮下注製剤についても、感染症が悪化するおそれがある。

また、本剤の投与により結核感染の発見が遅れる、あるいは免疫機能低下により結核が顕在化、重篤化することが考えられる。

本剤の成分（マウス蛋白質由来成分を含む）に対して過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要がある。本剤投与に際しては、本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉】【皮下注製剤：〈効能共通〉】

- 8.1 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。〔11.1.1 参照〕

〈解説〉

トシリズマブは、ヒト化した抗 IL-6R モノクローナル抗体であり、抗原性を低下させるように作製されているが、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーを起こす可能性がある。

国内外の安全性評価対象例において、投与後にアナフィラキシーに分類される症状が発現したとの報告がある。

治療に際しては、問診を十分に行い、過去に本剤を含む抗体製剤において過敏症の既往歴がないか確認すること。また、アナフィラキシーショック等に対する緊急処置が行えるよう準備した後、投与開始するようにして、投与中、異常が認められたら速やかに中止する必要がある。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉】

8.2 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。

【皮下注製剤：〈効能共通〉】

8.2 本剤投与により、投与時反応（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は、適切な処置を行うこと。

〈解説〉

機序は不明だが、モノクローナル抗体点滴静注製剤での治療の際には、Infusion Reaction（悪寒、疼痛、発熱等）が発現する可能性があることが知られている*）。点滴静注用製剤の効能追加時（サイトカイン放出症候群（CRS）を除く）の国内臨床試験においては、Infusion Reaction が認められているが、アナフィラキシー以外で投与が中止された症例は認められていない。また、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（pJIA）を対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査（全例調査）において、Infusion Reaction に分類される副作用は、関節リウマチでは 3.3%（261/7901 例）、pJIA では 2.8%（5/179 例）に認められた。Infusion Reaction は、投与開始初期、特に初回投与時に比較的多く認められている。

以上のことから、特に投与開始早期において発現しやすいことに留意し、本剤投与開始時には緩徐に点滴静注するとともに患者の状態を十分に観察し、異常が認められたら速やかに投与を中止するように注意を設定した。

また、皮下注製剤についても、投与時反応が認められているので、必要に応じて適切な処置を行うこと。

*) Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use.FDA. February 28, 1997

【皮下注製剤：〈効能共通〉】

8.3 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[14.2.1 参照]

〈解説〉

関節リウマチを対象とした皮下注製剤における国内第Ⅲ相試験（2 週間隔投与）で 12.1%（21/173 例）に注射部位反応に分類される有害事象を認めた。また関節リウマチを対象とした皮下注製剤の使用成績調査における安全性解析対象症例 1,003 例において、注射部位反応に分類される副作用の発現率は 1.39%（14/1,003 例）であった。うち発現率が 0.2%以上の事象は、注射部位そう痒感 0.49%（5/1,003 例）、注射部位反応 0.39%（4/1,003 例）であった。なお、同調査において重篤な注射部位反応は認められなかった。注射部位反応の発現に注意し、異常が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉 8.3】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8.5】

抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの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。[9.1.2 参照]

〈解説〉

抗リウマチ生物製剤で B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が報告されており、本剤においても発現の可能性は否定できないことから、抗リウマチ生物製剤における共通の注意事項とした。本剤の投与に際しては、投与に先立ち B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs 抗原陰性で HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に投与する場合には、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 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉 8.4】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8.6】

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、これらの変動及び喘鳴、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。[点滴静注用製剤：1.1、2.3、8.10、9.1.1、11.1.2 参照] [皮下注製剤：1.1、2.1、8.4、9.1.1、11.1.2 参照]

<解説>

IL-6 は、感染症及び炎症状態に反応して肝細胞からの急性期タンパクの産生を誘導する中心的なメディエーターであり、さらに発熱のコントロールにも関与している。したがって、本剤投与により IL-6 作用が抑制され、CRP 増加や発熱等の急性期反応*がマスクされることから、本剤投与中は、これらの変動がわずかな場合、あるいは認められない場合でも、聴診での異常や感染症の自覚症状及び白血球数増加等を早期に把握するようにして、感染症が疑われる場合には、速やかに画像診断等の精査をする必要がある。

： * (参考) 急性期反応の一般的所見⁵⁹⁾ 。

： 全身所見：発熱、けん怠感、皮膚発赤、腫脹、疼痛等 。

： 検査所見：赤沈亢進、CRP 増加、ときに血小板増多等 。

患者に対し、感染症が疑われる症状（喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、嘔吐、筋肉・関節痛、皮膚の異常、尿路感染の症状等）が認められた場合には速やかに担当医師に報告するように、日常の診療時に指導する必要がある。

特に、キャスルマン病、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、一部の関節リウマチ患者や pJIA 患者では、原疾患由来の全身けん怠感や発熱に長期にわたり持続的にさらされていることから、感染症に由来するような自覚症状をあえて訴えないで我慢してしまう可能性も想定される。さらに、原疾患の治療において、副腎皮質ステロイド薬の長期使用や合併症の影響で易感染状態でもある。そのため、日常の診療時に問診や観察を十分に行うことが、感染症の早期発見、また、重篤化を避けるために重要である。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉8.5】【皮下注製剤：〈効能共通〉8.7】

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。[点滴静注用製剤：2.1、9.1.3、11.1.2 参照] [皮下注製剤：2.2、9.1.3、11.1.2 参照]

<解説>

一般的に、結核菌が生体に侵入した際の免疫応答として、TNF- α が中心となって生体が肉芽腫を形成して結核菌を封じ込めることが知られている。本剤は、IL-6 作用を抑制するが、IL-6 作用を抑制することで、結核菌に対する生体防御反応に何らかの影響を及ぼすといった知見は得られていない。

キャスルマン病、関節リウマチ、pJIA、sJIA を対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験の安全性解析対象症例 828 例における結核の発現状況は、本剤との因果関係が否定できない症例として 2 例（0.3%）で、いずれも本剤投与開始 1.5～2.5 年後と長期投与後での発現であった。また、関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査（全例調査）において、安全性評価対象例 7,901 例中で認められた結核発現例（肺結核のみ）は 4 例（0.05%）であった。なお、皮下注製剤の国内臨床試験において結核の発現例は認められていない。

以上のことから、本剤投与における結核発症の危険性としては、他の感染症が発現する場合と同様に、本剤の薬理作用によって IL-6 作用が抑制されて結核感染の発見が遅れる可能性がある。また、免疫機能が低下する可能性もあり、結核が顕在化、あるいは重篤化する可能性が否定できないということが考えられる。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉 8. 6】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8. 8】

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。

〈解説〉

本剤投与中は、IL-6 作用が抑制され、免疫機能が低下する可能性があることから、生ワクチン接種による感染の可能性が否定できない。本剤投与中は、生ワクチンを接種しないこと。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉 8. 7】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8. 9】

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、胸部痛、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。

〈解説〉

キャッスルマン病、関節リウマチ、pJIA、sJIA を対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験の安全性解析対象症例 828 例において、本剤との因果関係が否定できない胸膜炎が 5 例 (0.6%) 報告されている。

本剤の薬理作用が胸膜炎の発現に何らかの影響を及ぼすかは不明だが、胸膜炎では、病因として原疾患由来の肺病変、併用薬（抗リウマチ薬、抗がん剤等）、感染等が考えられ原因の鑑別が困難なことが知られている。

本剤のリスクとしては、特に感染症の発現があげられるため、感染性の胸膜炎を疑いがちになるが、特に抗生物質が無効である場合などでは感染以外での成因も疑い、感染症であることが特定できない場合にはステロイド療法の併用あるいは導入等を考慮することが必要である。

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉 8. 8】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8. 10】

総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の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。

〈解説〉

関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値等の脂質関連の平均値がそれぞれ初期値の 184.9mg/dL、93.8mg/dL 及び 108.9mg/dL から本剤投与後増加し、約 12 週間までに基準値上限付近で維持される傾向が認められた。なお、動脈硬化指数 (Atherogenic index) の変動は認められていない。

また、関節リウマチの国内安全性評価対象例 431 例*の中で、血中コレステロール増加の有害事象が 177 例 (41.1%) と高頻度に認められており、このうち 98 例 (22.7%) でスタチン系薬剤が使用された（投与開始前から使用中の症例を含む）。

皮下注製剤の国内第Ⅲ相臨床試験（2 週間隔投与：点滴静注用製剤との比較）においては、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール及び中性脂肪の変動は、点滴静注用製剤と同様の傾向を示した。

また、皮下注製剤の国内第Ⅲ相臨床試験（1 週間隔投与：2 週間隔投与との比較）においては、両群ともいずれの項目も初回投与後わずかに上昇し、初回投与後 20 週付近からは 52 週までほぼ一定の値で推移した。

pJIA、sJIA、キャッスルマン病の患者においても、測定項目は同一ではないものの、国内臨床試験において、脂質関連検査値の上昇が認められ、関節リウマチと同様に上昇傾向で推移し、その後低値で安定した。いずれも変動範囲は正常範囲ではあったが、観察症例数が少ない、あるいは、観察期間が短い中での検討であった。

高動脈硬化患者を対象とした国内臨床試験において、投与後の総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドは、投与開始前と大きな違いは認められなかった。また、巨細胞性動脈炎患者を対象とした海外臨床試験では、皮下注製剤投与群の総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値及び中央値は、両プラセボ群と同様の推移であった。

以上のことから、いずれの疾患においても、長期にわたる脂質代謝異常が続いた場合の心血管系への影響について懸念されるため、本剤投与中に脂質関連の検査値の増加が認められた場合は高脂血症治療薬の使用も考慮の上、継続的に脂質検査関連の経過観察を行う必要がある。

*：関節リウマチの国内安全性評価対象例 601 例の内、第Ⅲ相の継続投与試験及び臨床薬理試験の継続試験例を含まない段階の症例数

【点滴静注用製剤：〈効能共通〉 8. 9】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8. 11】

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。[9.1.8、11.1.6 参照]

〈解説〉

キャッスルマン病に対する国内臨床試験において、35 例中、日内変動の範囲で QT 延長が 1 件認められ、他に非重篤な心室性期外収縮 3 件、上室性期外収縮 2 件、他に心電図異常 5 件の副作用が認められている。

トシリズマブの前臨床試験では心臓に対する影響は認められていないが、心筋細胞の gp130 を特異的に欠損させたマウスを用いた圧負荷試験において、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という報告がある。gp130 を介してシグナル伝達するサイトカインは複数知られているが、IL-6 もその一つで、トシリズマブがその伝達を阻害することから、心臓に対し影響を及ぼす可能性があることは否定できない。

以上のことから、本剤投与中は患者背景にかかわらず心電図を定期的に測定しその変化に注意する必要があると判断された（キャッスルマン病承認時）。

そこで、点滴静注用製剤における関節リウマチ、pJIA 及び sJIA の効能追加の際、心電図の変化に注意する必要があるか検討を行った。

関節リウマチの国内二重盲検並行群間比較試験（MRA213JP 試験）にて、本剤投与群 61 例及び MTX 投与群 64 例で、初回投与前後の 2 ポイントと最終投与前後の 2 ポイントの計 4 ポイントで心電図を記録し、中央判定にて QTc を解析した。その結果、本剤投与群において、有意差が認められ臨床的に問題となる異常は認められなかった。同様に pJIA 及び sJIA を対象とした国内臨床試験でも心電図を測定した各々 8 例、48 例において心電図の評価を行った結果、特に临床上問題となるような異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤による治療開始後は、患者の状態を十分に観察して必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施し、また、心疾患を合併する患者においては、定期的に心電図検査を行ってその変化に注意する必要があるため設定した。

【点滴静注用製剤：〈SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能〉】

8. 10 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、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、けん怠感、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。[1.1、2.3、8.4、9.1.1、11.1.2 参照]

【皮下注製剤：〈効能共通〉】

8. 4 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、下記の点に留意すること。[1.1、2.1、8.6、9.1.1、11.1.2 参照]

8. 4. 1 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、関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床症状（発熱、けん怠感、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。

〈解説〉

本剤は IL-6 作用を抑制するため、感染症を合併している患者に投与すると、感染症による急性期反応（発熱、CRP 増加等）も抑制され、感染症を発症した場合の診断が遅れる可能性がある。また、免疫機能も低下し、感染症が重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがある。本剤の適応疾患では、元来、各疾患とその合併症の諸症状（発熱、悪寒、けん怠感、リンパ節腫脹等）が、感染症の症状と類似しているため注意深い鑑別が必要だが、さらに本剤を投与開始した場合には、急性期反応が抑制されることから、鑑別がより困難な状況になる。そのため、まず治療開始前に、疑われる所見がある場合には、その所見が感染症由来でないことを確認した上で、本剤投与を開始する必要がある。

【点滴静注用製剤：〈SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能〉 8. 11】【皮下注製剤：〈効能共通〉 8. 12】

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。

<解説>

他の抗リウマチ生物製剤から切り替える場合、感染症の発現には十分注意が必要である。

【皮下注製剤：〈効能共通〉】

8.13 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

<解説>

自己投与の適用に際しては、患者の個々の状態を慎重に観察し、その妥当性を慎重に検討すること。自己投与の対象となる患者には投与による危険性と対処法、自己投与方法についての十分な教育と使用済み注射針及び注射器の安全な廃棄方法の指導を行う必要がある。

皮下注製剤の投与間隔の調整は必ず医師の指示のもとで実施し、自己判断で投与間隔を変更しないよう指導すること。

自己注射適用後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう指導するとともに、自己注射を実施している場合も定期的に医師の診察を受けるよう指導すること。

自己注射の継続が困難であると判断された場合や、自己注射適用後に感染症等の副作用が疑われる場合には、直ちに自己注射を中止し、医師の指導のもと適切な処置を行うこと。

【点滴静注用製剤：〈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〉】

8.12 本剤を休業・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。

<解説>

本剤投与中は、継続して血中 IL-6 の高値が認められている。休業あるいは投与中止によって、トシリズマブの血中濃度が低下すると、IL-6 と IL-6R との結合及びそれ以降のシグナル伝達が再開し、IL-6 の作用が過剰に発現する可能性がある。関節リウマチ及び pJIA においてもリバウンドに対する注意は必要だが、特にキャッスルマン病では、血中 IL-6 がより高い濃度になっていること、また、sJIA 及び成人スチル病では病勢を十分に抑制し MAS への移行の可能性を減らすことが重要であり、休業あるいは投与中止時に予め IL-6 の作用が過剰に発現しないように副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等で対処することが必要である。

なお、本剤の中止が原因であるかは不明だが、スチル病患者（海外での治験外提供）において心不全で死亡した心筋症合併の症例が報告されている。本症例は、本剤中止 20 日後に CRP が急激に増加したことから、血中トシリズマブ濃度消失に伴い IL-6 作用が急激に過剰発現し、一連の経過に何らかの影響を与えて状態悪化により心不全に至った可能性も否定できないと考えられている。

【皮下注製剤：〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉】

8.14 高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

<解説>

高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎の臨床試験は、副腎皮質ステロイド漸減投与下で実施しており、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤投与開始後は、患者の状態を十分に観察しながら、状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減

量を考慮すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>【点滴静注用製剤】</p> <p>9.1.1 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を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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。[1.1、2.3、8.4、8.10、11.1.2 参照]</p> <p>〈サイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2 による肺炎〉</p> <p>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。</p> <p>【皮下注製剤】</p> <p>9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者</p> <p>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。[1.1、2.1、8.4、8.6、11.1.2 参照]</p>
--

〈解説〉

【点滴静注用製剤 〈効能共通〉】 **【皮下注製剤】**

本剤は、SARS-CoV-2 による肺炎を除く効能では重篤な感染症を合併する患者では投与禁忌である。また、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合併している感染症が重篤でなくても、感染症の治療を優先する必要がある。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与し、その際は、感染症の再燃・悪化に十分に注意する必要がある。「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤 〈サイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2 による肺炎〉】

サイトカイン放出症候群患者及び SARS-CoV-2 による肺炎患者においては、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。

【点滴静注用製剤】 **【皮下注製剤】**

<p>9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）</p> <p>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 型肝炎ウイルスの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。[点滴静注用製剤：8.3 参照] [皮下注製剤：8.5 参照]</p>

〈解説〉

「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由 点滴静注用製剤：〈効能共通〉8.3、皮下注製剤：〈効能共通〉8.5」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】 **【皮下注製剤】**

<p>9.1.3 結核の既往感染者（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</p> <p>(1) 結核の既往感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。[点滴静注用製剤：2.1、8.5、11.1.2 参照] [皮下注製剤：2.2、8.7、11.1.2 参照]</p> <p>(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。以下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。[点滴静注用製剤：2.1、8.5、11.1.2 参照] [皮下注製剤：2.2、8.7、11.1.2 参照]</p>
--

- ・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
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・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、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

<解説>

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 点滴静注用製剤：〈効能共通〉8.5、皮下注製剤：〈効能共通〉8.7」「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

9.1.4 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。

<解説>

感染症を合併している患者と同様に、易感染性の状態にある患者では投与を避けることが望ましく、リンパ球数が低値のまま推移している場合（目安として 500/ μ L）では、日和見感染が顕在化するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に関診を行うなど、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。
[11.1.3 参照]

<解説>

「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.3」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

9.1.6 腸管憩室のある患者

[11.1.4 参照]

<解説>

「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.4」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

9.1.7 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。[11.1.5 参照]

<解説>

「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.5」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

9.1.8 心疾患を合併している患者

定期的に関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。[点滴静注用製剤：8.9、11.1.6 参照] [皮下注製剤：8.11、11.1.6 参照]

<解説>

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 【点滴静注用製剤：〈効能共通〉8.9】【皮下注製剤：〈効能共通〉8.11】」の解説を参照のこと。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

9.3 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。[10.2、11.1.7、15.1.2 参照]

<解説>

関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、肝障害は伴わないものの基準値の3倍を超えるトランスアミナーゼ [ALT あるいは AST] 上昇が認められている。また、その発現頻度は、本剤単独療法時に比べて DMARD 併用療法時で高い結果であった。肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や、元々、トランスアミナーゼ値が異常な状態の患者では注意しながら本剤の投与を行う必要がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

【点滴静注用製剤】

9.5 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。

【皮下注製剤】

9.5 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。

<解説>

カニクイザルでの生殖発生毒性試験の結果、本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。また、妊婦に対する安全性は検討されていない。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上、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。

(6) 授乳婦

【点滴静注用製剤】

9.6 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。

【皮下注製剤】

9.6 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。

<解説>

IgG は乳汁中に分泌されることが知られていることから、ヒト化 IgG である本薬は乳汁中に分泌される可能性があるため、授乳婦に投与する場合には、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。

(7) 小児等

【点滴静注用製剤】

9.7 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。

【皮下注製剤】**9.7 小児等****〈関節リウマチ〉**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

12歳未満の小児等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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。12歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

〈解説〉

点滴静注用製剤の国内臨床試験及び製造販売後調査において、キャスルマン病、関節リウマチ、pJIA、sJIA、成人スチル病、CRS では低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は十分検討されておらず、SARS-CoV-2 による肺炎では小児等に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

なお、点滴静注用製剤の効能追加時（CRS 及び SARS-CoV-2 による肺炎を除く）までの国内安全性評価対象例における小児での年齢別使用例数は、次のとおりであり、臨床試験での小児における症例数は幼児、小児においても限られている。

sJIA：幼児（2歳以上7歳未満）25例、小児（7歳以上15歳未満）38例

pJIA：幼児（3歳以上7歳未満）5例、小児（7歳以上15歳未満）7例

また、製造販売後調査（全例調査）において小児での使用例数は次のとおりであった（関節リウマチ・pJIA・sJIA の再審査終了時）。

sJIA：2歳未満 9例、2歳以上15歳未満 299例

pJIA：2歳未満 0例、2歳以上15歳未満 87例

皮下注製剤の臨床試験において、関節リウマチ及び巨細胞性動脈炎では小児に対する使用経験がなく、高安動脈炎では12歳未満の小児に対する使用経験がないことから、小児等に対する安全性は確立されていない。

皮下注製剤の投与量は体重にかかわらず一定であることから、低体重（40kg 未満）の患者では、体重換算にて投与量が決定される点滴静注用製剤と比較して、血清中本薬トラフ濃度が高くなる可能性がある。

小児等への投与の際には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮する必要がある。

（8）高齢者**【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】****9.8 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。

〈解説〉

一般に高齢者では、免疫機能を含め生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用**（1）併用禁忌とその理由**

設定されていない

（2）併用注意とその理由**【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】****10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 抗リウマチ薬（DMARD） [9.3、11.1.7、15.1.2 参照]	肝機能障害があらわれ ることがある。	機序不明

8. 副作用

11. 副作用

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

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) 重大な副作用と初期症状

【点滴静注用製剤】

11.1.1 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。[8.1 参照]

【皮下注製剤】

11.1.1 アナフィラキシーショック (頻度不明)、アナフィラキシー (0.3%)

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。[8.1 参照]

<解説>

本剤は、ヒト化した抗 IL-6R モノクローナル抗体であり、抗原性を低下させるように作製されているが、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーを起こす可能性がある。

キャッスルマン病、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 (pJIA)、全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) の点滴静注用製剤の国内臨床試験における安全性評価対象例 783 例中、重篤なアナフィラキシーが 3 例 (0.4%) で報告されている。いずれも本剤投与開始早期 (2~5 回時) に出現し、症状は投与開始から 20~30 分後に発現した。なお、投与中に発現したショック症状等は、投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等を投与することにより全例回復した。

関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査 (全例調査、n=7,901) において、アナフィラキシーに分類される事象を発現した 10 例は、全て投与開始早期に発現していた (1~4 回時)。10 例中 9 例は投与を中止し、1 例は一旦中止し速度を緩めて再開したものの、その後本剤の投与は中止された。なお、10 例全例が回復、軽快した。

関節リウマチを対象とした皮下注製剤の国内臨床試験 (MRA227JP 試験、MRA229JP 試験) の安全性解析対象症例 378 例では、アナフィラキシーに分類される事象が 1 例認められた。本症例は直近投与 4 日後に発現した非重篤な事象であり、回復した。

関節リウマチを対象とした皮下注製剤の使用成績調査における安全性解析対象症例 1,003 例において、アナフィラキシーに分類される事象は認められなかった。

成人発症スチル病を対象とした点滴静注用製剤の国内臨床試験の安全性解析対象症例 27 例では、アナフィラキシーに分類される事象が 1 例認められた。本症例は、本剤投与を休業し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等を投与することにより回復した。

本剤投与に際しては、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーが発現した場合に備えて、速やかに対処できるよう緊急処置を準備の上、投与を開始すること。

投与中は、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーの徴候がみられていないか十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止して処置を行うこと。点滴静注の場合、開始時は緩徐に投与を行う必要がある。

【点滴静注用製剤】

11.1.2 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、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.3、8.4、8.5、8.10、9.1.1、9.1.3 参照]

【皮下注製剤】

11.1.2 感染症

肺炎 (3.6%)、带状疱疹 (2.8%)、感染性胃腸炎 (2.3%)、蜂巣炎 (2.1%)、感染性関節炎 (0.2%)、敗血症 (0.3%)、非結核性抗酸菌症 (0.3%)、結核 (頻度不明)、ニューモシスチス肺炎 (頻度不明) 等の日和見感染を含む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。[1.1、2.1、2.2、8.4、8.6、8.7、9.1.1、9.1.3 参照]

〈解説〉

本剤の薬理作用によって、急性期反応 (発熱、CRP 増加等) を誘引する IL-6 作用が抑制されるため、感染症の発見が遅れる可能性がある。また、免疫機能が低下する可能性もあり、これらのことから感染症が重篤化あるいは致命的な経過をたどるおそれがあるため、本剤投与中は感染症の発現に注意が必要である。

関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査 (全例調査) の安全性解析対象症例 7,901 例では、感染症に分類される副作用は 10.0% (793/7,901 例)、重篤な感染症は 3.6% (284/7,901 例) であった。

関節リウマチを対象とした皮下注製剤の国内臨床試験 (MRA227JP 試験、MRA229JP 試験) の安全性解析対象症例 378 例では、感染症に分類される副作用は 72.8% (275/378 例)、重篤な感染症は 6.9% (26/378 例) に認められ、発現している感染症は点滴静注用製剤で認められているものと同様であった。

関節リウマチを対象とした皮下注製剤の使用成績調査における安全性解析対象症例 1,003 例において、感染症に分類される副作用は 7.07% (71/1,003 例)、重篤な感染症は 1.79% (18/1,003 例) であり、重篤な感染症の内訳は細菌性肺炎 0.59% (6/1,003 例)、蜂巣炎 0.29% (3/1,003 例) 等であった。

pJIA を対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査 (全例調査) の安全性解析対象症例 179 例では、感染症に分類される副作用は 19.6% (35/179 例)、重篤な感染症は 3.4% (6/179 例) であり、重篤な感染症の内訳は感染性腸炎* (2 例)、蜂巣炎、ムンプス、マイコプラズマ性肺炎、腎盂腎炎、敗血症性ショック* (各 1 例) であった。

* 感染性腸炎と敗血症性ショックは同一症例で発現。

sJIA を対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査 (全例調査) において、安全性解析対象症例 417 例では、感染症に分類される副作用は 36.93% (154/417 例)、重篤な感染症は 11.51% (48/417 例) であった。

成人発症スチル病を対象とした点滴静注用製剤の国内臨床試験の安全性解析対象症例 27 例では、感染症に分類される副作用は 70.4% (19/27 例)、重篤な感染症は 11.1% (3/27 例) であった。

高安動脈炎を対象とした皮下注製剤の国内臨床試験 (MRA632JP 試験) の安全性解析対象症例 36 例では、感染症に分類される有害事象は 86.1% (31/36 例) に認められ、重篤な感染症は 2 例 (急性腎盂腎炎及び肺炎各 1 例) であった。

巨細胞性動脈炎を対象とした皮下注製剤の海外臨床試験 (WA28119 試験) の二重盲検期間において、感染症に分類される有害事象は 162mg/1 週皮下投与群では 75.0% (75/100 例)、162mg/2 週皮下投与群では 73.5% (36/49 例) に認められ、重篤な感染症は 162mg/1 週皮下投与群では 7.0% (7/100 例)、162mg/2 週皮下投与群では 4.1% (2/49 例) であった。なお、発現している感染症は点滴静注用製剤で認められているものと同様であった。

関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤における国内特定使用成績調査 (全例調査、n=7,901) において認められた重篤な感染症の発現時期について確認したところ、一定の割合で感染症発現が認められることから、本剤投与中は常に感染症の発現に注意する必要がある。

本剤の投与前には感染症を合併していないか、また既往症が発症しやすい状態にないかを問診、胸部 X 線写真撮影を含むスクリーニング検査を実施して、疑われる可能性がある場合には、発症を見逃さないように投与後の経過を十分に観察する必要がある。

なお、関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤における国内特定使用成績調査 (全例調査、n=7,901) において、重篤感染症発現リスクとして、高齢者 (65 歳以上)、罹病期間 10 年以上、

呼吸器系疾患の既往・合併を有する、併用された副腎皮質ステロイド薬の1日平均投与量が5mgを超える、が認められた。

【点滴静注用製剤】

11.1.3 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、CT 及び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。[9.1.5 参照]

【皮下注製剤】

11.1.3 間質性肺炎 (頻度不明)

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、CT 及び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。[9.1.5 参照]

〈解説〉

本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎 (死亡例を含む) が報告されている。投与中は呼吸器症状の十分な観察を行う必要がある。

また、間質性肺炎の既往あるいは合併を有する患者において悪化・再燃がみられたことから、定期的に問診を行うなど、注意しながら慎重に投与する必要がある。

なお、関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤における国内特定使用成績調査 (全例調査、n=7,901) において、間質性肺炎発現リスクとして、高齢者 (65 歳以上)、間質性肺炎の既往あるいは合併を有する、喫煙歴を有する、が認められた。

【点滴静注用製剤】 【皮下注製剤】

11.1.4 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。[9.1.6 参照]

〈解説〉

国内外の安全性評価対象例約 4,900 例において、腸管穿孔が 8 例 (国内 3 例)、その内、憩室穿孔*が 6 例 (国内 1 例) 報告されている。また、関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の国内特定使用成績調査 (全例調査、n=7,901) においては、消化管穿孔に分類される事象は 11 例報告されている。報告症例では、副腎皮質ステロイド薬、NSAID 併用、内視鏡検査の施術、アミロイドーシス、潰瘍の既往や合併等の背景があるため、本剤が腸管穿孔を引き起こす可能性については不明だが、憩室炎のような急性腹症時にみられる腹痛、発熱、CRP 増加といった炎症反応が本剤投与で抑制されて発見が遅れ穿孔に至る可能性が考えられる。

憩室炎は再発する場合があるので、憩室炎の既往がある患者や憩室のあることが予めわかっている患者では、腹痛等の症状発現に特に注意しながら慎重に投与する必要がある。

* (参考)

憩室穿孔：消化管の襞状の臓器壁がポケット状に落ち込んで生じた部分である憩室に便が入り込み感染症となった状態が憩室炎で炎症部位が穿孔に至ることがある。部位の記載がない場合、通常、腸管での憩室を指すが、食道、胃、十二指腸、膀胱等の憩室もある。
憩室炎の症状：腹痛・嘔気・発熱・白血球増多・腫瘤触知・下血等

【点滴静注用製剤】

11.1.5 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%)
[9.1.7 参照]

【皮下注製剤】

11.1.5 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (7.3%)、好中球減少 (6.4%)、血小板減少 (1.8%)

[9.1.7 参照]

<解説>

本剤との因果関係が否定できない無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少の症例が集積され、また、顆粒球数又は好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以下となった無顆粒球症の症例も報告されていることから設定した。

また、白血球減少、好中球減少、血小板減少については、本剤投与前に検査値が低値を示す症例で、投与後さらに低下（悪化）する症例が報告されているため、「白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者」を「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」に設定した。

炎症性疾患においては、その炎症により白血球数、好中球数が高値を示す。動物実験レベルでは IL-6 が好中球の骨髓辺縁プールから末梢循環への動員に関与するという報告がある。また、健康成人男性を対象とした試験において、本剤投与後の好中球減少時に、好中球の機能やアポトーシスに影響は認められなかったという報告がある。しかし、これまでの国内臨床試験、製造販売後調査（成人スチル病を除く）において、本剤投与後、好中球減少を認めた。好中球数の一定レベル以下への低下は感染症のリスクを上昇させる可能性があることから、本剤投与期間中は好中球数の変動に注意が必要である。

また、IL-6 は血小板を増加させる作用を有しており、炎症で高値になった IL-6 の作用が本剤投与により抑制されるため、血小板が正常化（減少）していく可能性がある。血小板の一定レベル以下への低下は出血のリスクを上昇させる可能性があるため、本剤投与期間中は血小板数の変動に注意が必要である。

（参考）第Ⅲ相臨床試験における検査頻度

・点滴静注用製剤

関節リウマチ：投与12週までは4週毎、以降3カ月毎（3回投与毎に1回）

pJIA：投与12週までは2週毎、以降3カ月毎（3回投与毎に1回）*

*：関節リウマチの国内臨床試験においても一部同様の検査スケジュールの試験あり。

・皮下注製剤

関節リウマチ（MRA229JP試験）：投与36週までは4週毎、以降12週毎（3カ月に1回）

高安動脈炎（MRA632JP試験）：4週毎

巨細胞性動脈炎（WA28119試験）：0、1、8、16、24、32、40、48、52週

【点滴静注用製剤】

11.1.6 心不全（0.2%）

[8.9、9.1.8 参照]

【皮下注製剤】

11.1.6 心不全（頻度不明）

[8.11、9.1.8 参照]

<解説>

海外で点滴静注用製剤を投与された治験外提供症例（スチル病）において、心不全の死亡例が報告されていることから設定した。本剤との因果関係は不明であるが、本剤が合併症の慢性心筋症に何らかの影響を与えて二次性心不全に至った可能性は否定できない。また、本症例の一連の経過を考慮すると、本剤を低用量にて投与したため活動性が抑えきれなかった可能性及び血中トシリズマブ濃度の減少に伴い炎症反応が再燃した可能性も考えられ、これらによって、原疾患悪化あるいは全身状態悪化により、心不全で死亡に至った可能性も否定できない。

以上のことから、治療中は心不全の原因疾患になり得る合併症（心筋症、狭心症、不整脈、慢性肺気腫等）を有しているような患者においては合併症の推移に注意し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行う必要がある。休薬・中止する際には、原疾患に対してだけでなく、合併症への影響を考慮する必要がある。特に sJIA、成人スチル病やキャッスルマン病においては、IL-6 作用が過剰に発現しないように副腎皮質ステロイド薬を新規に投与するか、併用例では投与量を増量し、予防的な措置を講じること。

さらに、本症例のように、低用量で投与開始すると IL-6 作用が過剰に発現することが考えられ

るため、用法及び用量を遵守して本剤を使用すること。

なお、本剤の治療に際して、心疾患を合併している患者では定期的に心電図検査を行い、心電図の変化についても注意するように設定されている。

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3、10.2、15.1.2 参照]

〈解説〉

本剤との因果関係が否定できない肝機能障害が報告されている。IL-6 は、肝臓の損傷に対する肝臓の再生に係る主要因子であるとの報告がある⁶⁰⁾。また、IL-6 はシグナル伝達兼転写活性化因子-3 (Stat-3) 及び分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ (MAPK) のシグナル伝達経路の活性化を介して肝細胞増殖を刺激することによる肝保護因子として機能すること^{61), 62)}、いくつかの抗アポトーシス因子の発現を維持することによって肝細胞のアポトーシスを抑制すること⁶³⁾が報告されている。以上のことから、本剤による IL-6 の作用抑制により、肝機能障害を発現する可能性が考えられる。なお、臨床症状としてあらわれなくても、血液検査で発見される場合もあるため、本剤の投与開始後は AST、ALT 等の血液検査を定期的実施すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
【点滴静注用製剤】			
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
呼吸器	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	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	気管支拡張症
代謝	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	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	血中リン減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧	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	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加
血液・凝固		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〔FDP、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	TAT増加
消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・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、齲歯、歯痛	口渇
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、そう痒症、白癬、皮膚感染	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、水疱、角化症、脱毛症、皮膚囊腫	
筋・骨格		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	
泌尿器		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	尿中白血球陽性
生殖器		膣感染、性器出血	子宮頸管ポリー

			ブ
その他	膿瘍、発熱	浮腫、けん怠感、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〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性 ^{注1)} 、体重増加、抗核抗体陽性 ^{注1)}	リウマチ因子陽性、発汗障害

注1) 関節リウマチ第Ⅲ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 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例 (11.1%)、陽性化 18 例 (8.3%) である。

注2) 副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

〈解説〉

点滴静注用製剤の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験の安全性解析対象症例 903 例（キャッスルマン病：35 例、関節リウマチ：625 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (pJIA)：19 例、全身型若年性特発性関節炎 (sJIA)：149 例、成人発症スチル病：27 例、SARS-CoV-2 による肺炎：48 例) と製造販売後調査の安全性解析対象症例 9,726 例（キャッスルマン病：384 例、関節リウマチ：8,747 例、pJIA：178 例、sJIA：417 例) の結果を合わせて算出した。CRS については臨床試験において有害事象と本剤との因果関係を評価していないことから、副作用の発現頻度の集計には含めていない。

【皮下注製剤】

	1%以上	1%未満	頻度不明
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ	口腔カンジダ症、耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(41.5%)、副鼻腔炎、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、鼻炎	喘息、胸膜炎、鼻漏	咽頭不快感、咯血、咽頭紅斑、鼻出血、気管支拡張症、鼻閉
代謝	コレステロール増加(12.7%)、LDL増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL増加、高コレステロール血症	LDH上昇、CK上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、血清フェリチン減少、血中リン減少	高トリグリセリド血症、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血中カルシウム減少
肝臓	ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、ALP上昇	脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇、血圧低下、動悸	T波逆転、T波振幅減少、T波振幅増加
血液・凝固	貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少	好中球数増加、白血球数増加、リンパ節炎	フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘモグロビン減少、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT増加
消化器	胃腸炎、口内炎、下痢、	痔核、腹部不快感、悪	急性腭炎、口渇

	腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ 歯周病、齲齒	心、腹部膨満、胃潰瘍、消化不良、食欲不振、舌炎	
精神神経	頭痛、浮動性めまい、不眠症	感覚減退、末梢性ニューロパシー	
耳	中耳炎、眩暈	外耳炎、耳鳴、突発難聴	耳不快感
眼	結膜炎	結膜出血、眼乾燥、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼炎、硝子体浮遊物、網膜出血	白内障
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、そう痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症	皮下出血、皮膚乾燥、嵌入爪、水疱、皮膚潰瘍	皮膚囊腫、ざ瘡
筋・骨格	背部痛	関節痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頸部痛、骨密度減少	四肢痛、若年性関節炎増悪
泌尿器	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿	BUN 増加、腎結石、NAG 増加、尿中白血球陽性
生殖器	腔感染	性器出血	子宮頸管ポリープ
その他	注射部位反応〔紅斑、そう痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫	季節性アレルギー、胸痛、けん怠感、発汗障害、気分不良、胸部不快感、ほてり、悪寒	免疫グロブリンG減少、血栓性静脈炎、リウマチ因子陽性、DNA抗体陽性、抗核抗体陽性、潮紅、CRP増加

<解説>

皮下注製剤の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験（MRA227JP 試験、MRA229JP 試験）の安全性解析対象症例 378 例、用法及び用量一部変更承認時の国内臨床試験（MRA231JP 試験）の安全性解析対象症例 42 例、効能又は効果一部変更承認時の国内臨床試験（MRA632JP 試験）の安全性解析対象症例 36 例及び海外臨床試験（WA28119 試験）の安全性解析対象症例 149 例の結果を合わせて算出した。

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人スチル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器別大分類/副作用種類 (PT 名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
腹膜炎	2	(0.3)	14	(0.2)									1	(0.2)														
ヘルペスウイルス感染	8	(1.3)	6	(0.1)			1	(0.1)									2	(0.5)										
皮膚真菌感染	8	(1.3)			2	(0.5)						3	(2.0)											3	(2.0)			
限局性感染	3	(0.5)	11	(0.1)											1	(2.9)												
外耳炎	3	(0.5)	2	(0.02)	2	(0.5)						4	(2.7)	2	(0.5)			1	(0.3)									
感染性関節炎	4	(0.6)	9	(0.1)			1	(0.1)									1	(0.3)										
肺炎球菌性肺炎			11	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.2)																				
急性副鼻腔炎	5	(0.8)	2	(0.02)	2	(1.4)																						
耳下腺炎	4	(0.6)	3	(0.03)	2	(0.5)						3	(2.0)					1	(0.3)									
ウイルス性腸炎	7	(1.1)	2	(0.02)	1	(0.2)						1	(0.7)								1	(2.8)						
外陰部膣カンジダ症	6	(1.0)			3	(0.7)											1	(2.9)				2	(5.6)					
骨髄炎	2	(0.3)	10	(0.1)																								
感染	2	(0.3)	4	(0.05)								1	(0.7)	2	(0.5)			2	(0.5)									
感染性胸水	2	(0.3)	9	(0.1)																								
感染性皮膚嚢腫	3	(0.5)	6	(0.1)	1	(0.2)												1	(0.3)									
急性中耳炎	4	(0.6)			1	(0.2)																						
マイコプラズマ性肺炎	1	(0.2)	4	(0.05)	1	(0.2)					1	(0.6)			3	(0.7)												
感染性脊椎炎			9	(0.1)			1	(0.1)																				
歯髄炎	5	(0.8)	2	(0.02)	2	(0.5)															1	(3.7)						
歯膿瘍	4	(0.6)	4	(0.05)	1	(0.2)															1	(2.9)						
虫垂炎	2	(0.3)	6	(0.1)																								
急性腎盂腎炎	1	(0.2)	6	(0.1)																								
菌血症	2	(0.3)	4	(0.05)			1	(0.1)				1	(0.7)					2	(0.5)									
食道カンジダ症	5	(0.8)	2	(0.02)																								
水痘	1	(0.2)	1	(0.01)			1	(0.1)				3	(2.0)	3	(0.7)													
創傷感染	5	(0.8)	2	(0.02)			1	(0.1)				1	(0.7)															
体部白癬	4	(0.6)	1	(0.01)										1	(0.2)			2	(0.5)									
カンピロバクター胃腸炎			3	(0.03)								1	(0.7)	3	(0.7)													
細気管支炎	3	(0.5)	3	(0.03)	1	(0.2)																						
処置後感染			6	(0.1)													1	(2.9)										
膿皮症	1	(0.2)	1	(0.01)	2	(0.5)								1	(0.2)			1	(0.3)									
せつ	4	(0.6)	1	(0.01)																						1	(2.8)	
ムンプス											1	(0.6)	1	(0.7)	3	(0.7)			1	(0.3)								
壊死性筋膜炎	1	(0.2)	5	(0.1)																								
喉頭炎	1	(0.2)	1	(0.01)	2	(0.5)																				2	(1.3)	
細菌性腸炎			5	(0.1)			1	(0.1)						1	(0.2)													
歯肉膿瘍	1	(0.2)	2	(0.02)	1	(0.2)						1	(0.7)	1	(0.2)													
皮膚カンジダ	4	(0.6)			1	(0.2)						1	(0.7)															
肛門膿瘍	2	(0.3)	2	(0.02)																								
脛感染	4	(0.6)			1	(0.2)								1	(0.2)													
ウイルス感染			2	(0.02)								1	(0.7)	1	(0.2)											1	(0.7)	
サイトメガロウイルス感染			3	(0.03)																								
マイコプラズマ感染			1	(0.01)							1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.2)												
β溶血性レンサ球菌感染													4	(2.7)												1	(2.8)	
感染性皮膚潰瘍			5	(0.1)																								
気管支肺炎アスペルギルス症	1	(0.2)	4	(0.05)																								
気道感染	1	(0.2)	2	(0.02)										1	(0.2)											1	(0.7)	
細菌感染	2	(0.3)	3	(0.03)																								
爪感染	5	(0.8)																										
伝染性紅斑													4	(2.7)	1	(0.2)												

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
エプスタイン・バーウイルス感染	2	(0.3)	2	(0.02)																									
シュードモナス性肺炎			4	(0.05)																									
ブドウ球菌感染			2	(0.02)													2	(5.7)											
ブドウ球菌性肺炎			3	(0.03)																									
ヘモフィルス性肺炎			1	(0.01)																									
マイコバクテリウム・アビウム コンプレックス感染			4	(0.05)																									
陰部ヘルペス	3	(0.5)	1	(0.01)																									
感染性滑液包炎			4	(0.05)																									
感染性皮膚炎	1	(0.2)	3	(0.03)																									
後腹膜膿瘍			4	(0.05)																									
喉頭蓋炎	1	(0.2)	3	(0.03)																									
細菌性胃腸炎			3	(0.03)																									
腎盂炎	1	(0.2)	3	(0.03)																									
伝染性軟属腫																													
肺結核	1	(0.2)	3	(0.03)									4	(2.7)															
百日咳			1	(0.01)	1	(0.2)									1	(0.2)													
腹部膿瘍	1	(0.2)	3	(0.03)																									
慢性中耳炎	3	(0.5)	1	(0.01)																									
癩風					1	(0.2)																							
アデノウイルス結膜炎			1	(0.01)	1	(0.2)							1	(0.7)															
カンジダ感染			1	(0.01)																									
クラミジア感染	1	(0.2)													2	(0.5)													
ヘリコバクター感染			1	(0.01)	2	(0.5)																							
ヘルパンギーナ																													
ヘルペス眼感染	1	(0.2)	2	(0.02)																									
異型肺炎			2	(0.02)																									
下気道感染			1	(0.01)																									
外陰部炎	1	(0.2)	1	(0.01)									1	(0.7)															
感染性胆管炎			2	(0.02)																									
腰筋膿瘍			3	(0.03)																									
歯冠周囲炎	1	(0.2)																											
出血性腸憩室炎			3	(0.03)																									
術後創感染			2	(0.02)			1	(0.1)																					
心内膜炎			3	(0.03)																									
真菌感染			2	(0.02)																									
髄膜炎	1	(0.2)																											
丹毒	1	(0.2)	1	(0.01)																									
蓄膿			2	(0.02)																									
扁桃周囲膿瘍			2	(0.02)																									
C型肝炎			1	(0.01)																									
ウイルス性上気道感染					1	(0.2)																							
クラミジア性肺炎			1	(0.01)																									
クリプトコッカス症																													
クリプトコッカス性肺炎			2	(0.02)																									
サイトメガロウイルス血症	1	(0.2)																											
サイトメガロウイルス性肺炎																													
シュードモナス感染	1	(0.2)																											
トリコモナス症	2	(0.3)																											
マイコプラズマ性気管支炎					1	(0.2)																							
モラクセラ菌性肺炎			1	(0.01)																									
ロタウイルス胃腸炎																													

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
肝膿瘍			2	(0.02)																								
関節膿瘍			2	(0.02)																								
眼部単純ヘルペス			2	(0.02)																								
眼瞼せつ	2	(0.3)																										
気管気管支炎			1	(0.01)							1	(0.7)																
頸部膿瘍			1	(0.01)									1	(0.2)														
結核			2	(0.02)																								
口腔感染			1	(0.01)	1	(0.2)																						
細菌性腹膜炎			2	(0.02)																								
子宮頸管炎	1	(0.2)	1	(0.01)																								
菌感染			1	(0.01)	1	(0.2)																						
手足口病											1	(0.6)	1	(0.7)														
穿孔性虫垂炎			2	(0.02)																								
全身性真菌症			2	(0.02)																								
椎間板炎			2	(0.02)																								
乳腺炎			1	(0.01)																								
脳炎			1	(0.01)																								
膿尿	2	(0.3)																										
膿疱												2	(1.3)															
膿疱性皮疹			1	(0.01)								1	(0.7)															
膿瘍			2	(0.02)																								
播種性結核	1	(0.2)																										
肺膿瘍			2	(0.02)																								
臍炎												2	(1.3)															
単径部膿瘍			1	(0.01)																								
B型肝炎																												
B型肝炎再活性化			1	(0.01)																								
RSウイルス気管支炎																												
RSウイルス細気管支炎																												
アカントアメーバ角膜炎			1	(0.01)																								
アスペルギルス感染	1	(0.2)																										
アデノウイルス感染																												
ウイルス性咽頭炎																												
ウイルス性関節炎																												
ウイルス性気管支炎			1	(0.01)																								
ウイルス性胸膜炎			1	(0.01)																								
ウイルス性心膜炎			1	(0.01)																								
ウイルス性肺炎			1	(0.01)																								
ウイルス性発疹																												
カンジダ性敗血症			1	(0.01)																								
クリプトコッカス性髄膜炎																												
クロストリジウム性大腸炎																												
ダニ皮膚炎			1	(0.01)																								
ノカルジア症			1	(0.01)																								
バルボウイルス感染																												
ブドウ球菌性化膿性関節炎			1	(0.01)																								
ブドウ球菌性創感染			1	(0.01)																								
ブドウ球菌性敗血症																												
ヘリコバクター胃潰瘍	1	(0.2)																										
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.2)																										
ヘリコバクター性敗血症			1	(0.01)																								
ヘルペス性髄膜脳炎			1	(0.01)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
リンパ管炎	1	(0.2)																											
リンパ節結核			1	(0.01)																									
レジオネラ菌性肺炎			1	(0.01)																									
レンサ球菌性咽頭炎													1	(0.2)															
医療機器関連感染			1	(0.01)																									
咽頭膿瘍					1	(0.2)																							
咽頭扁桃炎			1	(0.01)																									
顎膿瘍			1	(0.01)																									
感染性下痢					1	(0.2)																							
眼瞼感染					1	(0.2)																							
眼窩周囲膿瘍			1	(0.01)																									
眼窩蜂巣炎			1	(0.01)																									
気管炎																										1	(0.7)		
胸膜感染	1	(0.2)																											
筋膿瘍			1	(0.01)																									
結核性胸膜炎			1	(0.01)																									
結核性腹膜炎			1	(0.01)																									
口腔真菌感染																									1	(2.9)			
口腔膿瘍			1	(0.01)																									
口唇感染			1	(0.01)																									
黒癬													1	(0.7)															
骨膿瘍					1	(0.2)																							
骨盤内感染	1	(0.2)																											
骨盤膿瘍			1	(0.01)																									
細菌性咽頭炎							1	(0.1)																					
細菌性角膜炎			1	(0.01)																									
細菌性胸膜感染			1	(0.01)																									
細菌性心内膜炎																									1	(0.3)			
細菌性敗血症			1	(0.01)																									
細菌性扁桃炎																									1	(0.3)			
歯槽骨炎	1	(0.2)																											
歯瘻	1	(0.2)																											
手白癬			1	(0.01)																									
消化管感染			1	(0.01)																									
真菌性口腔咽頭炎																									1	(2.9)			
真菌性副鼻腔炎			1	(0.01)																									
真菌性膀胱炎					1	(0.2)																							
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1	(0.2)																											
腎周囲膿瘍																									1	(2.9)			
腎膿瘍			1	(0.01)																									
舌膿瘍			1	(0.01)																									
創部膿瘍			1	(0.01)																									
帯状疱疹性髄膜炎			1	(0.01)																									
大腸感染			1	(0.01)																									
大腸菌性胃腸炎			1	(0.01)																									
注射部位感染					1	(0.2)																							
腸管膿瘍			1	(0.01)																									
腸間膜膿瘍			1	(0.01)																									
爪カンジダ症			1	(0.01)																									
伝染性単核症																										1	(0.7)		
頭部白癬	1	(0.2)																											
軟骨膜炎	1	(0.2)																											

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性動脈炎		SARS-CoV-2による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
軟部組織感染			1	(0.01)																									
乳房蜂巣炎			1	(0.01)																									
尿路性敗血症			1	(0.01)																									
熱傷部感染					1	(0.2)																							
熱性感染症			1	(0.01)																									
脳膿瘍			1	(0.01)																									
膿痂疹性湿疹	1	(0.2)																											
肺炎球菌性気管支炎			1	(0.01)																									
肺炎球菌性菌血症			1	(0.01)																									
鼻膿瘍																													
腹壁膿瘍			1	(0.01)																									
慢性B型肝炎	1	(0.2)																											
慢性扁桃炎					1	(0.2)																							
毛巣嚢胞	1	(0.2)																											
卵巣膿瘍			1	(0.01)																									
涙嚢炎												1	(0.7)																
脾臓膿瘍																													
蟻虫症												1	(0.7)																
臨床検査	460	(73.6)	1036	(11.8)	236	(56.2)	53	(5.3)	3	(15.8)	15	(8.4)	86	(57.7)	37	(8.9)	28	(80.0)	63	(16.4)	5	(18.5)	3	(8.3)	13	(8.7)	11	(22.9)	
血中コレステロール増加	287	(45.9)	202	(2.3)	77	(18.3)	10	(1.0)			2	(1.1)	18	(12.1)	2	(0.5)	5	(14.3)	6	(1.6)	1	(3.7)							
白血球数減少	67	(10.7)	339	(3.9)	39	(9.3)	17	(1.7)			5	(2.8)	4	(2.7)	9	(2.2)	3	(8.6)	8	(2.1)	2	(7.4)	1	(2.8)	1	(0.7)	1	(2.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	95	(15.2)	105	(1.2)	46	(11.0)	3	(0.3)					31	(20.8)	4	(1.0)	6	(17.1)	2	(0.5)			1	(2.8)	5	(3.4)	6	(12.5)	
血中トリグリセリド増加	121	(19.4)	96	(1.1)	54	(12.9)	14	(1.4)							1	(0.2)	7	(20.0)	9	(2.3)									
低比重リポ蛋白増加	161	(25.8)	10	(0.1)	72	(17.1)	2	(0.2)									2	(5.7)							1	(0.7)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	69	(11.0)	96	(1.1)	26	(6.2)	2	(0.2)					23	(15.4)	3	(0.7)	5	(14.3)	2	(0.5)						4	(2.7)	6	(12.5)
血小板数減少	15	(2.4)	160	(1.8)	9	(2.1)	3	(0.3)			2	(1.1)	3	(2.0)	9	(2.2)	2	(5.7)	10	(2.6)						1	(0.7)		
好中球数減少	43	(6.9)	66	(0.8)	33	(7.9)	1	(0.1)	1	(5.3)			16	(10.7)	5	(1.2)	9	(25.7)	4	(1.0)						1	(0.7)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	65	(10.4)	6	(0.1)	33	(7.9)									1	(0.2)	4	(11.4)					1	(2.8)					
リンパ球数減少	11	(1.8)	52	(0.6)	8	(1.9)			1	(5.3)	2	(1.1)	24	(16.1)	4	(1.0)	1	(2.9)	1	(0.3)									
血中乳酸脱水素酵素増加	46	(7.4)	8	(0.1)	4	(1.0)							22	(14.8)	1	(0.2)	6	(17.1)											
血圧上昇	40	(6.4)	21	(0.2)	9	(2.1)							1	(0.7)	1	(0.2)	2	(5.7)	7	(1.8)									
血中ビリルビン増加	29	(4.6)	11	(0.1)	11	(2.6)							4	(2.7)	1	(0.2)	1	(2.9)	1	(0.3)									
高比重リポ蛋白増加	41	(6.6)			7	(1.7)											1	(2.9)											
血中免疫グロブリンG減少	11	(1.8)	21	(0.2)							1	(0.6)	10	(6.7)							1	(3.7)							
血中アルカリホスファターゼ増加	24	(3.8)	1	(0.01)	8	(1.9)							4	(2.7)			5	(14.3)	1	(0.3)									
好酸球数増加	14	(2.2)	6	(0.1)	14	(3.3)	1	(0.1)									3	(8.6)	2	(0.5)									
尿中血陽性	23	(3.7)	3	(0.03)	6	(1.4)			1	(5.3)			4	(2.7)					1	(2.9)									
血中フィブリノゲン減少	25	(4.0)			10	(2.4)													1	(0.3)									
白血球数増加	10	(1.6)	18	(0.2)	3	(0.7)									1	(0.2)	3	(8.6)	1	(0.3)									
C-反応性蛋白増加	4	(0.6)	20	(0.2)							1	(0.6)			3	(0.7)	3	(8.6)	1	(0.3)									
肝酵素上昇			28	(0.3)																	1	(3.7)				3	(2.0)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	(2.6)	5	(0.1)	5	(1.2)							1	(0.7)			3	(8.6)	1	(0.3)									
血中尿酸増加	20	(3.2)	4	(0.05)									4	(2.7)	1	(0.2)	2	(5.7)											
血圧低下	6	(1.0)	17	(0.2)	1	(0.2)					1	(0.6)	1	(0.7)	1	(0.2)	1	(2.9)	2	(0.5)									
血中尿酸増加	16	(2.6)	1	(0.01)	3	(0.7)											1	(2.9)	1	(0.3)									
体重増加	4	(0.6)	4	(0.05)	14	(3.3)																							
心電図T波逆転	20	(3.2)																											
尿中蛋白陽性	7	(1.1)			4	(1.0)							1	(0.7)			4	(11.4)	1	(0.3)									

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
肝機能検査異常			14	(0.2)			2	(0.2)					1	(0.2)														
好中球数増加	5	(0.8)	5	(0.1)	4	(1.0)									1	(0.3)												
心電図T波振幅減少	14	(2.2)													1	(2.9)												
尿中ブドウ糖陽性	8	(1.3)			1	(0.2)						6	(4.0)															
血中クレアチニン増加	4	(0.6)	9	(0.1)	1	(0.2)																						
脂質異常			13	(0.1)			1	(0.1)																				
肝機能検査値上昇			11	(0.1)			2	(0.2)																				
総蛋白減少	10	(1.6)										2	(1.3)															
ヘモグロビン減少	9	(1.4)	2	(0.02)																								
細胞マーカー増加	1	(0.2)	7	(0.1)	3	(0.7)																						
骨密度減少	9	(1.4)			1	(0.2)																						
ヘマトクリット減少	9	(1.4)																										
β-NアセチルDグルコサ ミニダーゼ増加												9	(6.0)															
血中カリウム減少	5	(0.8)										4	(2.7)															
血中ブドウ糖増加	3	(0.5)	1	(0.01)											5	(14.3)												
補体因子減少	1	(0.2)	6	(0.1)							1	(0.6)			1	(0.2)												
フィブリンDダイマー増加	2	(0.3)															4	(11.4)									2	(4.2)
胸部X線異常	1	(0.2)	4	(0.05)	1	(0.2)											1	(0.3)										
血清フェリチン減少	2	(0.3)			1	(0.2)								1	(0.2)	4	(11.4)											
抗核抗体陽性	7	(1.1)															1	(2.9)										
トランスアミナーゼ上昇			5	(0.1)																							1	(0.7)
血中トロンビン異常																	7	(20.0)									1	(2.1)
血中リン増加	6	(1.0)															1	(2.9)										
赤血球数減少	5	(0.8)	2	(0.02)																								
DNA抗体陽性	6	(1.0)																										
血中β-D-グルカン増加			5	(0.1)																								
心電図ST部分下降	5	(0.8)			1	(0.2)																						
心電図ST部分上昇	2	(0.3)			1	(0.2)						1	(0.7)			2	(5.7)											
体温上昇	4	(0.6)	2	(0.02)																								
体重減少	1	(0.2)	3	(0.03)	2	(0.5)																						
補体成分C4減少	2	(0.3)	1	(0.01)																								
顆粒球数減少			5	(0.1)	1	(0.2)																						
フィブリン分解産物増加	5	(0.8)																										
リウマチ因子陽性	5	(0.8)																										
肝酵素異常			5	(0.1)																								
血中カルシウム減少	4	(0.6)															1	(2.9)										
血中リン減少	2	(0.3)			1	(0.2)											2	(5.7)										
尿中白血球陽性	1	(0.2)	1	(0.01)													3	(8.6)										
補体成分C3減少	1	(0.2)																										
サーファクタントプロテイン増加					4	(1.0)																						
リンパ球数増加	2	(0.3)	2	(0.02)																								
血小板数増加					1	(0.2)											2	(5.7)										
血清フェリチン増加	3	(0.5)												1	(0.2)													
血中カリウム増加	2	(0.3)	1	(0.01)																								
血中トリグリセリド異常			3	(0.03)			1	(0.1)																				
心電図T波振幅増加	1	(0.2)																										
トロンビン・アンチトロンビン 1:1複合体増加	3	(0.5)																										
ヘリコバクター検査陽性	1	(0.2)	1	(0.01)	1	(0.2)																						
癌胎児性抗原増加	1	(0.2)	2	(0.02)																								
血中アルブミン減少	1	(0.2)			1	(0.2)																						

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		
器官別大分類/副作用種類 (PT 名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
血中カルシウム増加	2	(0.3)	1	(0.01)																									
血中クレアチニン減少			3	(0.03)																									
血中フィブリノゲン増加	2	(0.3)																											
高比重リポ蛋白減少	2	(0.3)																											
心電図異常																													
赤血球数増加			3	(0.03)																									
総蛋白増加	3	(0.5)																											
超低比重リポ蛋白増加	1	(0.2)																											
糖鎖抗原 19-9 増加	1	(0.2)	2	(0.02)																									
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.2)			2	(0.5)																							
不飽和鉄結合能増加	3	(0.5)																											
便潜血	2	(0.3)	1	(0.01)																									
B型肝炎DNA測定陽性			1	(0.01)			1	(0.1)																					
アミラーゼ増加					1	(0.2)																							
グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)																											
プロトロンビン時間延長	1	(0.2)																											
ヘパプラスチン増加	1	(0.2)																											
ヘモグロビン増加	1	(0.2)																											
リンパ球形態異常																													
胸部コンピュータ断層撮影異常																													
結核菌群検査陽性			1	(0.01)																									
血中コレステロール減少																													
血中鉄増加			1	(0.01)																									
血中免疫グロブリンE増加	1	(0.2)																											
好中球百分率増加	1	(0.2)																											
抗体検査陽性																													
酸素飽和度低下			2	(0.02)																									
腫瘍マーカー上昇	1	(0.2)	1	(0.01)																									
心電図S-T-T部分異常	1	(0.2)	1	(0.01)																									
心拍数増加	1	(0.2)	1	(0.01)																									
単球数増加																													
尿中ブドウ糖	1	(0.2)																											
B型肝炎DNA増加																													
QRS軸異常	1	(0.2)																											
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ異常			1	(0.01)																									
アラニンアミノトランス フェラーゼ異常			1	(0.01)																									
サイトメガロウイルス検査陽性			1	(0.01)																									
ヘマトクリット増加	1	(0.2)																											
マトリックスメタロ プロテイナーゼ-3増加																													
拡張期血圧上昇																													
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長																													
眼圧上昇																													
血球数異常			1	(0.01)																									
血清アミロイドA蛋白増加	1	(0.2)																											
血中アルカリホスファターゼ減少	1	(0.2)																											
血中クレアチニン増加			1	(0.01)																									
血中甲状腺刺激ホルモン減少					1	(0.2)																							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.2)																											

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
血中鉄減少																												
血中免疫グロブリンA減少	1	(0.2)																										
血中免疫グロブリンG増加	1	(0.2)																										
血中免疫グロブリンM減少			1	(0.01)																								
血中免疫グロブリンM増加	1	(0.2)																										
血沈亢進																												
抗核抗体増加					1	(0.2)																						
甲状腺刺激免疫グロブリン増加					1	(0.2)																						
骨髄球数増加	1	(0.2)																										
細菌検査陽性			1	(0.01)																								
脂質増加							1	(0.1)																				
収縮期血圧上昇																												
心室肥大の心電図所見																												
心電図S-T-T部分下降	1	(0.2)																										
心電図異常QRS群	1	(0.2)																										
心拍数不整																												
体温低下																												
尿中亜硝酸塩陽性	1	(0.2)																										
尿中赤血球陽性																												
尿量減少																												
抱合ビリルビン増加																												
杆状核好中球数増加	1	(0.2)																										
皮膚および皮下組織障害	251	(40.2)	365	(4.2)	115	(27.4)	25	(2.5)	10	(5.2)	4	(2.2)	86	(57.7)	24	(5.8)	25	(71.4)	47	(12.2)	5	(18.5)	2	(5.6)	11	(7.4)		
発疹	71	(11.4)	134	(1.5)	22	(5.2)	4	(0.4)	1	(5.3)	3	(1.7)	10	(6.7)	6	(1.4)	11	(31.4)	25	(6.5)	1	(3.7)			3	(2.0)		
そう痒症	52	(8.3)	58	(0.7)	22	(5.2)	3	(0.3)					9	(6.0)	3	(0.7)	10	(28.6)	16	(4.2)	1	(3.7)						
湿疹	55	(8.8)	29	(0.3)	29	(6.9)	5	(0.5)	4	(21.1)			37	(24.8)	1	(0.2)	5	(14.3)	3	(0.8)	1	(3.7)						
蕁麻疹	18	(2.9)	39	(0.4)	14	(3.3)							22	(14.8)	5	(1.2)	2	(5.7)	2	(0.5)	1	(3.7)						
紅斑	14	(2.2)	24	(0.3)	8	(1.9)	1	(0.1)					3	(2.0)			2	(5.7)	3	(0.8)	1	(3.7)			1	(0.7)		
皮膚潰瘍	18	(2.9)	30	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.2)									2	(0.5)	1	(2.9)								
嵌入爪	10	(1.6)			2	(0.5)							15	(10.1)	3	(0.7)												
接触皮膚炎	15	(2.4)	2	(0.02)	5	(1.2)			1	(5.3)			3	(2.0)			3	(8.6)										
過角化	14	(2.2)	3	(0.03)	6	(1.4)											1	(2.9)										
脱毛症	3	(0.5)	12	(0.1)	5	(1.2)													1	(0.3)					3	(2.0)		
皮膚炎	7	(1.1)	7	(0.1)	5	(1.2)	1	(0.1)					3	(2.0)			1	(2.9)							1	(0.7)		
皮脂欠乏性湿疹	10	(1.6)	1	(0.01)	4	(1.0)			1	(5.3)			7	(4.7)			2	(5.7)	3	(0.8)	1	(3.7)						
ぎ瘡	5	(0.8)	1	(0.01)									8	(5.4)	1	(0.2)			3	(0.8)								
皮下出血	10	(1.6)	5	(0.1)	4	(1.0)											1	(2.9)										
皮膚乾燥	3	(0.5)	2	(0.02)	4	(1.0)							5	(3.4)			3	(8.6)	1	(0.3)					1	(0.7)		
汗疹					3	(0.7)			1	(5.3)			11	(7.4)														
水疱	6	(1.0)	4	(0.05)	1	(0.2)	1	(0.1)					1	(0.7)					1	(2.9)								
紫斑	7	(1.1)	3	(0.03)			1	(0.1)																				
多形紅斑	1	(0.2)	2	(0.02)	2	(0.5)							2	(1.3)	2	(0.5)								1	(2.8)			
中毒性皮膚疹	2	(0.3)	6	(0.1)									2	(1.3)														
痒疹	5	(0.8)			1	(0.2)			1	(5.3)			2	(1.3)					1	(2.9)								
多汗症			4	(0.05)															2	(5.7)	1	(0.3)				2	(1.3)	
皮膚びらん	4	(0.6)			1	(0.2)	1	(0.1)					3	(2.0)					1	(2.9)								
皮膚囊腫	5	(0.8)	1	(0.01)															2	(5.7)	1	(0.3)						
薬疹	1	(0.2)	6	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)																				
アレルギー性皮膚炎			4	(0.05)	2	(0.5)									1	(0.2)												
丘疹	6	(1.0)																	1	(2.9)								
脂漏性皮膚炎	5	(0.8)			1	(0.2)													1	(2.9)								
皮膚剥脱	2	(0.3)	4	(0.05)															1	(2.9)								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
アトピー性皮膚炎	2	(0.3)											4	(2.7)														
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	2	(0.3)	2	(0.02)	1	(0.2)							1	(0.2)														
異汗性湿疹	2	(0.3)			3	(0.7)									1	(2.9)												
光線過敏性反応	2	(0.3)	2	(0.02)	2	(0.5)																						
皮膚腫瘍	3	(0.5)	1	(0.01)	1	(0.2)																						
慢性蕁麻疹	3	(0.5)	1	(0.01)																								
間擦疹					1	(0.2)							1	(0.7)			1	(2.9)										
丘疹性皮膚炎					3	(0.7)																						
脂肪織炎			2	(0.02)									1	(0.7)														
手皮膚炎			1	(0.01)	1	(0.2)													1	(0.3)								
掌蹼膿疱症			2	(0.02)			1	(0.1)																				
点状出血	3	(0.5)																										
皮脂欠乏症	1	(0.2)			1	(0.2)							1	(0.7)														
そう痒性皮膚炎					2	(0.5)																						
貨幣状湿疹					1	(0.2)	1	(0.1)																				
乾皮症	1	(0.2)	1	(0.01)																								
乾癬			1	(0.01)	1	(0.2)																						
環状紅斑			1	(0.01)	1	(0.2)																						
結節性紅斑	1	(0.2)																				1	(2.8)					
紅斑性皮膚炎			2	(0.02)																								
水疱性皮膚炎			1	(0.01)			1	(0.1)																				
爪の障害	1	(0.2)			1	(0.2)																						
皮膚血管炎			2	(0.02)																								
皮膚硬結	1	(0.2)	1	(0.01)																								
皮膚病変	1	(0.2)																	1	(2.9)								
皮膚変色							2	(0.2)																				
褥瘡性潰瘍			2	(0.02)																								
ざ瘡様皮膚炎																				1	(2.9)							
円形脱毛症			1	(0.01)																								
乾癬様皮膚炎							1	(0.1)												1	(0.3)							
寒冷蕁麻疹																						1	(2.8)					
丘疹状蕁麻疹			1	(0.01)																								
口囲皮膚炎	1	(0.2)																										
手掌紅斑																					1	(0.3)						
色素沈着障害							1	(0.1)												1	(0.3)							
全身性剥脱性皮膚炎			1	(0.01)																								
蝶形皮膚炎					1	(0.2)																						
爪床出血	1	(0.2)																										
爪破壊	1	(0.2)																										
日光皮膚炎	1	(0.2)																										
剥脱性発疹													1	(0.2)														
白斑							1	(0.1)																				
白斑症			1	(0.01)																								
斑状出血													1	(0.7)														
皮膚壊死															1	(0.2)												
皮膚亀裂	1	(0.2)																										
皮膚腫脹	1	(0.2)																										
皮膚疼痛	1	(0.2)																										
表皮下出血																			1	(2.9)								
毛細血管炎			1	(0.01)																								
網状皮斑	1	(0.2)																										
蕁麻疹様血管炎	1	(0.2)																										

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
胃腸障害	278	(44.5)	300	(3.4)	129	(30.7)	14	(1.4)	9	(47.4)	10	(5.6)	76	(51.0)	34	(8.2)	25	(71.4)	43	(11.2)	4	(14.8)	5	(13.9)	8	(5.4)	1	(2.1)
口内炎	65	(10.4)	76	(0.9)	30	(7.1)	4	(0.4)	3	(15.8)	4	(2.2)	15	(10.1)	3	(0.7)	7	(20.0)	10	(2.6)	2	(7.4)	1	(2.8)				
下痢	49	(7.8)	59	(0.7)	23	(5.5)	2	(0.2)	2	(10.5)	1	(0.6)	27	(18.1)	7	(1.7)	12	(34.3)	11	(2.9)			1	(2.8)				
悪心	23	(3.7)	26	(0.3)	4	(1.0)	3	(0.3)	1	(5.3)	2	(1.1)	8	(5.4)	4	(1.0)	6	(17.1)	7	(1.8)								
嘔吐	25	(4.0)	16	(0.2)	9	(2.1)	3	(0.3)					12	(8.1)	3	(0.7)	3	(8.6)	4	(1.0)					1	(0.7)		
便秘	28	(4.5)	7	(0.1)	13	(3.1)			1	(5.3)			14	(9.4)	3	(0.7)	2	(5.7)	1	(0.3)	1	(3.7)	1	(2.8)			1	(2.1)
腹痛	16	(2.6)	18	(0.2)	6	(1.4)			2	(10.5)			9	(6.0)	4	(1.0)	3	(8.6)	5	(1.3)			1	(2.8)				
齲歯	25	(4.0)	1	(0.01)	13	(3.1)			1	(5.3)			10	(6.7)			6	(17.1)										
上腹部痛	30	(4.8)	6	(0.1)	8	(1.9)	1	(0.1)					2	(1.3)			7	(20.0)	1	(0.3)								
口角口唇炎	20	(3.2)	2	(0.02)	10	(2.4)			1	(5.3)			7	(4.7)	1	(0.2)							1	(2.8)				
腸炎	11	(1.8)	5	(0.1)	6	(1.4)			2	(10.5)	1	(0.6)	2	(1.3)	4	(1.0)			4	(1.0)	1	(3.7)						
腹部不快感	21	(3.4)	5	(0.1)	5	(1.2)							2	(1.3)			3	(8.6)										
胃炎	18	(2.9)	4	(0.05)	4	(1.0)							3	(2.0)	1	(0.2)	3	(8.6)						2	(1.3)			
慢性胃炎	7	(1.1)			9	(2.1)											2	(5.7)										
胃食道逆流性疾患	9	(1.4)			6	(1.4)											2	(5.7)										
歯周病	11	(1.8)	1	(0.01)	3	(0.7)	1	(0.1)																				
メレナ	1	(0.2)	11	(0.1)	1	(0.2)								1	(0.2)			1	(0.3)									
痔核	5	(0.8)			5	(1.2)							4	(2.7)														
歯痛	9	(1.4)											2	(1.3)			2	(5.7)										
胃潰瘍	5	(0.8)	4	(0.05)	1	(0.2)													1	(0.3)								
腹部膨満	7	(1.1)	2	(0.02)	2	(0.5)																						
アフタ性潰瘍	6	(1.0)	1	(0.01)	1	(0.2)	1	(0.1)									2	(5.7)										
胃ポリープ	6	(1.0)			3	(0.7)											1	(2.9)										
舌炎	6	(1.0)	2	(0.02)	1	(0.2)													1	(0.3)								
大腸ポリープ	6	(1.0)	1	(0.01)	3	(0.7)																						
大腸穿孔	1	(0.2)	8	(0.1)	1	(0.2)																						
下腹部痛			3	(0.03)	1	(0.2)							1	(0.7)	1	(0.2)	3	(8.6)										
消化不良	6	(1.0)	1	(0.01)	1	(0.2)													1	(0.3)								
口唇炎	3	(0.5)	2	(0.02)	1	(0.2)					1	(0.6)			1	(0.2)												
歯肉腫脹	5	(0.8)	1	(0.01)	2	(0.5)																						
心窩部不快感	4	(0.6)	2	(0.02)															1	(2.9)	1	(0.3)						
急性膵炎			5	(0.1)											1	(0.2)												
十二指腸潰瘍	2	(0.3)	2	(0.02)	1	(0.2)									1	(0.2)												
びらん性胃炎	3	(0.5)	1	(0.01)															1	(0.3)								
胃腸出血			1	(0.01)	1	(0.2)							1	(0.7)					1	(0.3)					1	(0.7)		
血便排泄	3	(0.5)	2	(0.02)																								
歯嚢胞	2	(0.3)			2	(0.5)	1	(0.1)																				
小腸穿孔			5	(0.1)																								
大腸炎	1	(0.2)	2	(0.02)																	1	(3.7)			1	(0.7)		
潰瘍性大腸炎			4	(0.05)															1	(0.3)								
腹水			2	(0.02)															3	(0.8)								
イレウス	1	(0.2)	2	(0.02)	1	(0.2)																						
胃腸障害	2	(0.3)												1	(0.2)										1	(0.7)		
下部消化管出血			2	(0.02)	1	(0.2)							1	(0.7)														
憩室穿孔			3	(0.03)			1	(0.1)																				
口の感覚鈍麻			3	(0.03)															1	(2.9)								
口内乾燥	1	(0.2)			1	(0.2)																			2	(1.3)		
痔出血	2	(0.3)	1	(0.01)															1	(2.9)								
唾液腺痛	2	(0.3)			1	(0.2)													1	(0.3)								
大腸潰瘍			3	(0.03)											1	(0.2)												
膵炎	3	(0.5)	1	(0.01)																								
胃穿孔			2	(0.02)							1	(0.6)																

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
虚血性大腸炎																												
口腔内出血	2	(0.3)	2	(0.02)	1	(0.2)																						
口腔内不快感			2	(0.02)	1	(0.2)																						
十二指腸穿孔	1	(0.2)	1	(0.01)									1	(0.7)														
出血性腸憩室	1	(0.2)	2	(0.02)																								
小腸出血			3	(0.03)																								
消化管穿孔			2	(0.02)																								
舌苔	2	(0.3)																										
腸管穿孔			2	(0.02)																								
裂孔ヘルニア	1	(0.2)			2	(0.5)																						
過敏性腸症候群			2	(0.02)																								
機械的イレウス			2	(0.02)																								
口唇乾燥									1	(5.3)																		
口唇水疱	1	(0.2)			1	(0.2)							1	(0.7)														
歯肉出血			1	(0.01)																								
歯肉痛																												
痔瘻	1	(0.2)			1	(0.2)																						
十二指腸炎					1	(0.2)																						
小腸潰瘍			2	(0.02)																								
上部消化管出血	1	(0.2)																										
食道炎	2	(0.3)																										
腸憩室			1	(0.01)	1	(0.2)																						
腸閉塞			2	(0.02)																								
軟便																												
肛門出血			1	(0.01)																								
膵嚢胞	1	(0.2)																										
おくび	1	(0.2)																										
びらん性食道炎					1	(0.2)																						
アセトン血性嘔吐症																												
バレット食道					1	(0.2)																						
ループス腸炎			1	(0.01)																								
亜イレウス					1	(0.2)																						
胃腸の炎症																												
気腹			1	(0.01)																								
口の錯感覚																												
口腔粘膜びらん					1	(0.2)																						
口腔粘膜水疱形成	1	(0.2)																										
口唇びらん	1	(0.2)																										
口唇腫脹					1	(0.2)																						
口唇障害					1	(0.2)																						
歯の脱落	1	(0.2)																										
耳下腺腫大					1	(0.2)																						
出血性腸炎			1	(0.01)																								
小腸捻転			1	(0.01)																								
消化管びらん			1	(0.01)																								
消化管運動障害																												
消化性潰瘍																												
食中毒																												
食道不快感	1	(0.2)																										
舌異形成																												
舌腫脹	1	(0.2)																										
舌痛	1	(0.2)																										

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
舌潰瘍			1	(0.01)																								
舌変色					1	(0.2)																						
穿孔性十二指腸潰瘍			1	(0.01)																								
大腸閉塞			1	(0.01)																								
弛緩歯					1	(0.2)																						
腸の軸捻転			1	(0.01)																								
腸間膜脂肪織炎			1	(0.01)																								
腸潰瘍													1	(0.2)														
腸壁気腫症			1	(0.01)																								
腸膀胱瘻	1	(0.2)																										
直腸炎												1	(0.7)															
直腸脱																	1	(2.9)										
吐血			1	(0.01)																								
排便回数増加																		1	(2.9)									
腹部ヘルニア	1	(0.2)																										
麻痺性イレウス			1	(0.01)																								
慢性膵炎	1	(0.2)																										
裂肛			1	(0.01)																								
嚥下痛																		1	(2.9)									
肛門周囲紅斑												1	(0.7)															
呼吸器、胸郭および縦隔障害	193	(30.9)	329	(3.8)	39	(9.3)	18	(1.8)	6	(31.6)	12	(6.7)	49	(32.9)	67	(16.1)	27	(77.1)	51	(13.3)	3	(11.1)	1	(2.8)	4	(2.7)		
上気道の炎症	78	(12.5)	124	(1.4)			10	(1.0)	3	(15.8)	6	(3.4)	31	(20.8)	62	(14.9)	6	(17.1)	29	(7.6)	2	(7.4)						
口腔咽頭痛	51	(8.2)	35	(0.4)	12	(2.9)	1	(0.1)			3	(1.7)	4	(2.7)			10	(28.6)	9	(2.3)					3	(2.0)		
咳嗽	34	(5.4)	38	(0.4)	11	(2.6)	3	(0.3)			1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.2)	5	(14.3)	3	(0.8)					2	(1.3)		
間質性肺疾患	2	(0.3)	53	(0.6)			2	(0.2)							1	(0.2)			1	(0.3)								
アレルギー性鼻炎	10	(1.6)			6	(1.4)			2	(10.5)	2	(1.1)	10	(6.7)														
胸膜炎	5	(0.8)	18	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.1)											1	(0.3)								
鼻漏	6	(1.0)	10	(0.1)	1	(0.2)							1	(0.7)	1	(0.2)	3	(8.6)	3	(0.8)								
喘息	4	(0.6)	8	(0.1)	2	(0.5)			1	(5.3)			3	(2.0)					2	(0.5)								
呼吸困難			9	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)			1	(0.6)							2	(0.5)								
胸水	2	(0.3)	10	(0.1)																								
口腔咽頭不快感	4	(0.6)	6	(0.1)													1	(2.9)	1	(0.3)								
鼻出血	2	(0.3)	3	(0.03)									2	(1.3)			1	(2.9)	1	(0.3)								
咯血	4	(0.6)	5	(0.1)																								
喀痰増加	7	(1.1)	1	(0.01)													1	(2.9)										
咽頭紅斑	3	(0.5)											2	(1.3)			3	(8.6)										
発声障害	3	(0.5)	4	(0.05)	1	(0.2)																						
湿性咳嗽	2	(0.3)	2	(0.02)	1	(0.2)							1	(0.7)					1	(0.3)								
鼻閉	4	(0.6)											1	(0.7)			1	(2.9)	1	(0.3)								
くしゃみ	2	(0.3)	3	(0.03)																								
咳喘息	2	(0.3)	3	(0.03)																								
器質性肺炎			4	(0.05)	1	(0.2)																						
気管支拡張症	4	(0.6)	1	(0.01)																								
喉頭痛			4	(0.05)																								
喘鳴			2	(0.02)													1	(2.9)	1	(0.3)								
痰貯留	2	(0.3)	2	(0.02)																								
気胸	1	(0.2)	2	(0.02)																								
急性呼吸窮迫症候群			2	(0.02)														1	(0.2)									
呼吸不全			2	(0.02)														1	(0.2)									
誤嚥性肺炎			2	(0.02)																1	(0.3)							
喉頭浮腫	1	(0.2)	1	(0.01)	1	(0.2)																						
慢性気管支炎	2	(0.3)	1	(0.01)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	試験 ¹ 調査		製販後調査 ²		国内臨床試験 ³		製販後調査 ²		国内臨床試験 ¹		製販後調査 ²		国内臨床試験 ¹		製販後調査 ²		国内臨床試験 ¹		製販後調査 ²		国内臨床試験 ³		国内臨床試験 ³		海外臨床試験 ³		国内臨床試験 ³		
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
過換気	1	(0.2)																											
急性呼吸不全			2	(0.02)																									
胸膜肥厚	2	(0.3)																											
低酸素症																													
肺水腫			2	(0.02)																									
肺肉芽腫	2	(0.3)																											
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.2)	1	(0.01)																									
労作性呼吸困難					1	(0.2)																							
扁桃肥大					1	(0.2)																							
アデノイド肥大					1	(0.2)																							
咽喉乾燥	1	(0.2)																											
咽喉絞扼感																													
咽喉刺激感			1	(0.01)																									
気管支痙攣	1	(0.2)																											
気縦隔症																													
気道刺激症状	1	(0.2)																											
血胸			1	(0.01)																									
呼吸障害			1	(0.01)																									
喉頭蓋嚢胞			1	(0.01)																									
喉頭紅斑					1	(0.2)																							
喉頭刺激感			1	(0.01)																									
好酸球性肺炎			1	(0.01)																									
高粘稠性気管支分泌物	1	(0.2)																											
上気道咳症候群			1	(0.01)																									
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.2)																											
声帯の炎症	1	(0.2)																											
声帯ポリープ			1	(0.01)																									
声帯肥厚			1	(0.01)																									
息詰まり感																													
窒息			1	(0.01)																									
特発性間質性肺炎			1	(0.01)																									
肺陰影					1	(0.2)																							
肺梗塞																													
肺高血圧症																													
肺線維症	1	(0.2)																											
肺動脈血栓症			1	(0.01)																									
鼻の炎症																													
鼻乾燥																													
鼻茸																													
鼻中隔穿孔			1	(0.01)																									
鼻潰瘍																													
鼻閉塞					1	(0.2)																							
変色痰			1	(0.01)																									
肝胆道系障害	43	(6.9)	516	(5.9)	29	(6.9)	10	(1.0)																					
肝機能異常	3	(0.5)	398	(4.6)	13	(3.1)	7	(0.7)																					
肝障害	1	(0.2)	88	(1.0)	2	(0.5)	2	(0.2)																					
脂肪肝	30	(4.8)	5	(0.1)	4	(1.0)																							
胆石症	5	(0.8)	3	(0.03)	4	(1.0)																							
肝嚢胞	1	(0.2)	1	(0.01)	4	(1.0)																							
胆嚢炎	2	(0.3)	3	(0.03)																									
急性胆嚢炎	1	(0.2)	3	(0.03)																									
胆嚢ポリープ	2	(0.3)	1	(0.01)	1	(0.2)																							

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
高ビリルビン血症			3	(0.03)											1	(0.3)													
薬物性肝障害			3	(0.03)			1	(0.1)																					
肝不全			2	(0.02)									1	(0.2)															
自己免疫性肝炎			3	(0.03)																									
胆管結石	1	(0.2)	2	(0.02)																									
急性胆管炎			2	(0.02)																									
原発性胆汁性胆管炎			2	(0.02)																									
うっ血性肝障害			1	(0.01)																									
黄疸			1	(0.01)																									
過形成性胆嚢症					1	(0.2)																							
肝硬変			1	(0.01)																									
肝脾腫大			1	(0.01)																									
急性肝炎			1	(0.01)																									
胆管炎			1	(0.01)																									
非アルコール性脂肪性肝炎														1	(2.9)														
代謝および栄養障害	36	(5.8)	453	(5.2)	40	(9.5)	30	(3.0)			5	(2.8)	1	(0.7)	8	(1.9)	10	(28.6)	25	(6.5)	3	(11.1)			4	(2.7)	1	(2.1)	
高脂血症	14	(2.2)	190	(2.2)	20	(4.8)	11	(1.1)			2	(1.1)			5	(1.2)	2	(5.7)	8	(2.1)					1	(0.7)			
高コレステロール血症	9	(1.4)	188	(2.1)	7	(1.7)	8	(0.8)			2	(1.1)			2	(0.5)			5	(1.3)					2	(1.3)			
高トリグリセリド血症			40	(0.5)			2	(0.2)			1	(0.6)			1	(0.2)			5	(1.3)									
脂質異常症			22	(0.3)	8	(1.9)	8	(0.8)											1	(0.3)	3	(11.1)							
食欲減退	3	(0.5)	7	(0.1)	1	(0.2)											3	(8.6)							1	(0.7)			
糖尿病	6	(1.0)	5	(0.1)	2	(0.5)											1	(2.9)	1	(0.3)									
脂質代謝障害			13	(0.1)			1	(0.1)											1	(0.3)									
高尿酸血症	2	(0.3)	1	(0.01)	2	(0.5)											1	(2.9)	2	(0.5)							1	(2.1)	
低ナトリウム血症			1	(0.01)	1	(0.2)													2	(0.5)									
脱水			2	(0.02)	1	(0.2)																							
鉄代謝障害																	3	(8.6)											
高カリウム血症			2	(0.02)																									
高血糖			1	(0.01)										1	(0.2)														
耐糖能障害	1	(0.2)			1	(0.2)																							
低血糖					1	(0.2)						1	(0.7)																
低蛋白血症	2	(0.3)																											
カルシフィラキシス																			1	(0.3)									
コントロール不良の糖尿病			1	(0.01)																									
高HDLコレステロール血症			1	(0.01)																									
高リン酸塩血症														1	(2.9)														
低カリウム血症														1	(0.2)														
一般・全身障害および投与部位の状態	90	(14.4)	199	(2.3)	64	(15.2)	25	(2.5)			10	(5.6)	17	(11.4)	17	(4.1)	22	(62.9)	33	(8.6)	3	(11.1)			8	(5.4)	1	(2.1)	
発熱	21	(3.4)	60	(0.7)	7	(1.7)	2	(0.2)			6	(3.4)	8	(5.4)	8	(1.9)	6	(17.1)	12	(3.1)	1	(3.7)							
倦怠感	13	(2.1)	26	(0.3)	3	(0.7)	1	(0.1)					2	(1.3)	1	(0.2)	7	(20.0)	6	(1.6)				1	(0.7)				
末梢性浮腫	14	(2.2)	18	(0.2)	5	(1.2)	3	(0.3)					2	(1.3)			1	(2.9)	4	(1.0)				2	(1.3)				
注射部位紅斑	3	(0.5)	2	(0.02)	35	(8.3)	2	(0.2)																1	(0.7)				
胸痛	14	(2.2)	11	(0.1)	4	(1.0)					1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.2)	5	(14.3)	2	(0.5)				1	(0.7)				
悪寒	1	(0.2)	14	(0.2)							1	(0.6)	7	(4.7)	2	(0.5)	3	(8.6)	2	(0.5)				1	(0.7)				
胸部不快感	6	(1.0)	12	(0.1)	1	(0.2)									1	(0.2)	6	(17.1)											
異常感	3	(0.5)	13	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)			1	(0.6)					2	(5.7)	2	(0.5)									
浮腫	2	(0.3)	9	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)									1	(2.9)	4	(1.0)									
注射部位そう痒感					9	(2.1)	6	(0.6)																1	(0.7)				
熱感	4	(0.6)	2	(0.02)										1	(0.2)	3	(8.6)	2	(0.5)	1	(3.7)								
顔面浮腫	4	(0.6)	7	(0.1)			1	(0.1)											1	(0.3)									
末梢腫脹	3	(0.5)	3	(0.03)										2	(0.5)	1	(2.9)	1	(0.3)										
冷感	5	(0.8)	3	(0.03)													1	(2.9)						1	(0.7)				

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎			
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用			
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾			
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
死亡			8	(0.1)																										
多臓器機能不全症候群			5	(0.1)						1	(0.6)																			
注射部位腫脹	1	(0.2)	1	(0.01)	4	(1.0)	2	(0.2)																						
注射部位反応					4	(1.0)	4	(0.4)																						
疼痛	2	(0.3)	5	(0.1)			1	(0.1)																						
治癒不良	3	(0.5)	3	(0.03)									1	(0.2)																
無力症	2	(0.3)	2	(0.02)													1	(2.9)							1	(0.7)				
口渴	3	(0.5)															2	(5.7)												
注射部位疼痛	2	(0.3)			2	(0.5)																				1	(0.7)			
顔面腫脹	1	(0.2)	2	(0.02)			1	(0.1)																						
注射部位出血					4	(1.0)																								
薬効欠如			3	(0.03)										1	(0.2)															
全身性浮腫	1	(0.2)	2	(0.02)																										
注射部位血腫					2	(0.5)																				1	(0.7)			
注射部位蕁麻疹					1	(0.2)	1	(0.1)																		1	(0.7)			
圧痛	1	(0.2)															1	(2.9)												
小結節	2	(0.3)																												
注射部位発疹	1	(0.2)					1	(0.1)																				1	(2.1)	
投与部位反応							2	(0.2)																						
疲労																		1	(2.9)							1	(0.7)			
不快感																		2	(5.7)											
過形成														1	(0.2)															
顔面痛			1	(0.01)																										
血管穿刺部位炎症											1	(0.7)																		
限局性浮腫	1	(0.2)																												
高体温症			1	(0.01)																										
脂肪壊死	1	(0.2)																												
腫脹							1	(0.1)																						
腫瘍																	1	(2.9)												
心疾患による浮腫	1	(0.2)																												
全身健康状態悪化			1	(0.01)																										
体調不良			1	(0.01)																										
注射部位硬結			1	(0.01)																										
注射部位小水疱			1	(0.01)																										
注射部位内出血	1	(0.2)																												
注入部位血管外漏出	1	(0.2)																												
注入部位紅斑																					1	(3.7)								
潰瘍							1	(0.1)																						
溺死			1	(0.01)																										
嚢胞	1	(0.2)																												
無菌膿瘍													1	(0.2)																
筋骨格系および結合組織障害	86	(13.8)	157	(1.8)	39	(9.3)	6	(0.6)	2	(10.5)	7	(3.9)	18	(12.1)	22	(5.3)	13	(37.1)	20	(5.2)	4	(14.8)			6	(4.0)				
関節痛	5	(0.8)	45	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.3)			1	(0.6)			3	(0.7)	3	(8.6)	8	(2.1)	1	(3.7)			2	(1.3)				
背部痛	16	(2.6)	11	(0.1)	12	(2.9)							1	(0.7)	1	(0.2)	7	(20.0)	2	(0.5)	1	(3.7)			2	(1.3)				
関節リウマチ	2	(0.3)	42	(0.5)			1	(0.1)																						
関節炎	1	(0.2)	19	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)			1	(0.6)			1	(0.2)														
筋肉痛	7	(1.1)	7	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)					3	(2.0)					1	(0.3)					1	(0.7)				
四肢痛	5	(0.8)	3	(0.03)									2	(1.3)	1	(0.2)	3	(8.6)	5	(1.3)										
筋骨格硬直	5	(0.8)	2	(0.02)	1	(0.2)											2	(5.7)	4	(1.0)										
骨粗鬆症	12	(1.9)			2	(0.5)											1	(2.9)							1	(0.7)				
若年性特発性関節炎										2	(1.1)																			
頸部痛	3	(0.5)	7	(0.1)	1	(0.2)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	試験・調査	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ³⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	海外臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
関節腫脹	2	(0.3)	5	(0.1)	1	(0.2)							2	(0.5)														
筋痙攣	5	(0.8)	2	(0.02)	3	(0.7)											1	(0.3)										
椎間板突出	3	(0.5)			3	(0.7)																						
変形性脊椎症	1	(0.2)	1	(0.01)	4	(1.0)																						
ステル病			1	(0.01)									3	(0.7)					1	(3.7)								
滑液包炎	2	(0.3)	2	(0.02)											1	(2.9)												
筋骨格痛	2	(0.3)	2	(0.02)													1	(0.3)										
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)			4	(1.0)																						
側腹部痛	2	(0.3)					1	(0.6)							1	(2.9)					1	(3.7)						
多発性関節炎	1	(0.2)	3	(0.03)																								
腱鞘炎	1	(0.2)			2	(0.5)						1	(0.7)															
シェーグレン症候群	3	(0.5)																										
顎関節症候群	1	(0.2)			1	(0.2)						1	(0.7)															
顎痛					1	(0.2)									1	(2.9)									1	(0.7)		
関節周囲炎	2	(0.3)	1	(0.01)																								
筋骨格系胸痛	3	(0.5)																										
骨壊死												1	(0.7)	1	(0.2)						1	(3.7)						
四肢腫脹	2	(0.3)			1	(0.2)																						
滑液嚢腫					1	(0.2)						1	(0.7)															
関節硬直																	2	(0.5)										
筋骨格不快感	2	(0.3)																										
筋膜炎	1	(0.2)												1	(0.2)													
筋力低下			1	(0.01)										1	(0.2)													
肩回旋筋腱板症候群	2	(0.3)																										
骨痛			1	(0.01)							1	(0.6)																
四肢不快感	2	(0.3)																										
全身性エリテマトーデス			2	(0.02)																								
ピロリン酸カルシウム結晶性 軟骨石灰化症			1	(0.01)																								
リウマトイド結節	1	(0.2)																										
顎骨壊死			1	(0.01)																								
滑膜炎			1	(0.01)																								
滑膜障害													1	(0.7)														
関節ロック	1	(0.2)																										
関節周囲障害													1	(0.7)														
関節熱感											1	(0.6)																
関節破壊			1	(0.01)																								
関節滲出液			1	(0.01)																								
筋緊張	1	(0.2)																										
頸部腫瘍	1	(0.2)																										
骨炎			1	(0.01)																								
骨端症													1	(0.7)														
骨膜炎	1	(0.2)																										
出血性関節症			1	(0.01)																								
椎間板障害					1	(0.2)																						
軟骨炎											1	(0.6)																
変形性関節症																					1	(3.7)						
瘻孔					1	(0.2)																						
腱炎	1	(0.2)																										
神経系障害	103	(16.5)	135	(1.5)	40	(9.5)	6	(0.6)	3	(15.8)	3	(1.7)	19	(12.8)	7	(1.7)	10	(28.6)	20	(5.2)	1	(3.7)	2	(5.6)	7	(4.7)		
頭痛	52	(8.3)	33	(0.4)	24	(5.7)	1	(0.1)	2	(10.5)	2	(1.1)	17	(11.4)	3	(0.7)	8	(22.9)	9	(2.3)	1	(3.7)	1	(2.8)	2	(1.3)		
浮動性めまい	29	(4.6)	37	(0.4)	7	(1.7)	2	(0.2)					1	(0.7)			1	(2.9)	3	(0.8)					3	(2.0)		

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
感覚鈍麻	14	(2.2)	12	(0.1)	3	(0.7)							1	(0.2)	5	(14.3)	3	(0.8)							1	(0.7)		
脳梗塞	5	(0.8)	15	(0.2)																								
顔面麻痺	1	(0.2)	7	(0.1)			1	(0.1)																				
脳出血			6	(0.1)									1	(0.2)					1	(0.3)								
片頭痛	5	(0.8)			2	(0.5)						1	(0.7)															
末梢性ニューロパチー	3	(0.5)	3	(0.03)	1	(0.2)									1	(2.9)												
緊張性頭痛	2	(0.3)			3	(0.7)									1	(2.9)												
振戦			5	(0.1)															1	(0.3)								
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	3	(0.03)																								
肋間神経痛	2	(0.3)			2	(0.5)																						
頸動脈硬化症	3	(0.5)																										
坐骨神経痛	2	(0.3)			1	(0.2)																						
視床出血	1	(0.2)	2	(0.02)																								
くも膜下出血			2	(0.02)																								
てんかん			1	(0.01)			1	(0.1)					1	(0.7)														
意識変容状態	1	(0.2)											1	(0.7)														
一過性全健忘			1	(0.01)																								
傾眠			1	(0.01)																								
健忘					1	(0.2)																				1	(0.7)	
塞栓性脳梗塞			1	(0.01)																								
複合性局所疼痛症候群													1	(0.2)											1	(2.8)		
味覚障害			1	(0.01)									1	(0.6)														
痙攣発作			2	(0.02)																								
ヘルペス後神経痛			1	(0.01)																								
ミオクロニーてんかん							1	(0.1)																				
ラクナ梗塞	1	(0.2)																										
意識消失			1	(0.01)																								
異常感覚			1	(0.01)																								
横隔神経麻痺			1	(0.01)																								
感覚障害																												
肝性脳症			1	(0.01)																								
起立不耐性																												
頸腕症候群																												
高血圧性脳症																												
錯感覚			1	(0.01)																								
三叉神経痛			1	(0.01)																								
自律神経失調	1	(0.2)																										
灼熱感			1	(0.01)																								
手根管症候群					1	(0.2)																						
重症筋無力症																												
神経精神ループス																												
神経痛			1	(0.01)																								
水頭症																												
体位性めまい	1	(0.2)																										
第4脳神経麻痺			1	(0.01)																								
単神経炎	1	(0.2)																										
頭蓋内動脈瘤	1	(0.2)																										
認知症					1	(0.2)																						
脳圧低下	1	(0.2)																										
脳虚血	1	(0.2)																										
脳血栓症			1	(0.01)																								
脳室内出血			1	(0.01)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製剤後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
脳症	1	(0.2)																										
白質脳症	1	(0.2)																										
反回神経麻痺			1	(0.01)																								
味覚不全																												
血管障害	72	(11.5)	90	(1.0)	32	(7.6)	2	(0.2)					17	(11.4)	11	(2.6)	4	(11.4)	16	(4.2)	1	(3.7)			4	(2.7)	1	(2.1)
高血圧	43	(6.9)	43	(0.5)	27	(6.4)	2	(0.2)					13	(8.7)	7	(1.7)	3	(8.6)	10	(2.6)	1	(3.7)			3	(2.0)		
潮紅	5	(0.8)	9	(0.1)									2	(1.3)	4	(1.0)			2	(0.5)								
ほてり	2	(0.3)	4	(0.05)													2	(5.7)	1	(0.3)					1	(0.7)		
血管炎	3	(0.5)	4	(0.05)											1	(0.2)												
深部静脈血栓症	1	(0.2)	3	(0.03)	1	(0.2)											1	(2.9)	1	(0.3)								
血栓性静脈炎	5	(0.8)	1	(0.01)																								
レイノー現象	2	(0.3)	1	(0.01)	1	(0.2)													1	(0.3)								
ショック	1	(0.2)	2	(0.02)															1	(0.3)								
血管痛	3	(0.5)	1	(0.01)																								
大動脈解離	1	(0.2)	3	(0.03)																								
末梢血管障害	1	(0.2)	2	(0.02)	1	(0.2)																						
末梢循環不全	2	(0.3)	1	(0.01)									1	(0.7)														
血行不全	3	(0.5)																										
出血性ショック			3	(0.03)																								
静脈炎	1	(0.2)	1	(0.01)																							1	(2.1)
大動脈破裂			2	(0.02)	1	(0.2)																						
末梢冷感	1	(0.2)	2	(0.02)																								
起立性低血圧													2	(1.3)														
四肢壊死			2	(0.02)																								
四肢静脈血栓症			1	(0.01)	1	(0.2)																						
大動脈瘤破裂			2	(0.02)																								
低血圧			1	(0.01)															1	(0.3)								
末梢動脈閉塞性疾患			2	(0.02)																								
血腫			1	(0.01)																								
梗塞	1	(0.2)																										
循環虚脱			1	(0.01)																								
静脈瘤破裂			1	(0.01)																								
大動脈瘤			1	(0.01)																								
動脈硬化症	1	(0.2)																										
動脈瘤	1	(0.2)																										
末梢血管塞栓症					1	(0.2)																						
末梢動脈閉塞	1	(0.2)																										
毛細血管漏出症候群	1	(0.2)																										
血液およびリンパ系障害	28	(4.5)	123	(1.4)	24	(5.7)	1	(0.1)	1	(5.3)	2	(1.1)	9	(6.0)	16	(3.8)	3	(8.6)	8	(2.1)	1	(3.7)			6	(4.0)		
白血球減少症	1	(0.2)	38	(0.4)			1	(0.1)			1	(0.6)			3	(0.7)			1	(0.3)					3	(2.0)		
鉄欠乏性貧血	12	(1.9)	5	(0.1)	16	(3.8)							1	(0.7)														
好中球減少症			17	(0.2)											3	(0.7)			2	(0.5)					4	(2.7)		
貧血	2	(0.3)	12	(0.1)	2	(0.5)							3	(2.0)	2	(0.5)	1	(2.9)			1	(3.7)						
血小板減少症			18	(0.2)											2	(0.5)									1	(0.7)		
リンパ節炎	5	(0.8)	2	(0.02)	1	(0.2)							4	(2.7)	6	(1.4)												
播種性血管内凝固	3	(0.5)	11	(0.1)	2	(0.5)													1	(0.3)								
リンパ節症	5	(0.8)	3	(0.03)									1	(0.7)					2	(5.7)	1	(0.3)						
汎血球減少症			8	(0.1)											1	(0.2)			1	(0.3)								
リンパ球減少症			3	(0.03)											1	(0.2)			1	(0.3)					1	(0.7)		
好酸球増加症			1	(0.01)	1	(0.2)													1	(0.3)								
リンパ節痛																		2	(5.7)									
骨髄機能不全			1	(0.01)											1	(0.2)												

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
赤血球増加症			2	(0.02)																								
無顆粒球症			2	(0.02)																								
溶血性貧血			2	(0.02)																								
リンパ組織過形成					1	(0.2)																						
凝血異常	1	(0.2)																										
凝固亢進														1	(0.2)													
血球減少症			1	(0.01)																								
血小板減少性紫斑病			1	(0.01)																								
血栓性血小板減少性紫斑病																												
出血性素因			1	(0.01)																								
小球性貧血					1	(0.2)																						
溶血			1	(0.01)																								
顆粒球減少症			1	(0.01)																								
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)	37	(5.9)	112	(1.3)	14	(3.3)	2	(0.2)					2	(1.3)			2	(5.7)	14	(3.6)					1	(0.7)		
胃癌	1	(0.2)	10	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.2)																				
結腸癌	3	(0.5)	8	(0.1)																								
乳癌	2	(0.3)	10	(0.1)																								
肺の悪性新生物	1	(0.2)	8	(0.1)	1	(0.2)																						
脂漏性角化症	7	(1.1)																										
リンパ腫			4	(0.05)	1	(0.2)																						
子宮平滑筋腫	3	(0.5)			2	(0.5)																						
前立腺癌			6	(0.1)																								
膀胱癌	2	(0.3)	3	(0.03)																								
子宮癌			4	(0.05)																								
乳頭様甲状腺癌	1	(0.2)	3	(0.03)																								
皮膚乳頭腫					1	(0.2)																						
膝癌	1	(0.2)	2	(0.02)																								
B細胞性リンパ腫			3	(0.03)																								
ホジキン病			1	(0.01)																								
脂肪腫	2	(0.3)																										
食道癌			3	(0.03)																								
肺腺癌			3	(0.03)																								
卵巣癌			2	(0.02)	1	(0.2)																						
びまん性大細胞型B細胞性 リンパ腫			2	(0.02)																								
アクロコルドン	1	(0.2)			1	(0.2)																						
キャッスルマン病																												
胃腺癌			2	(0.02)																								
化膿性肉芽腫	1	(0.2)	1	(0.01)																								
肝転移			1	(0.01)																								
口唇および口腔内癌			2	(0.02)																								
甲状腺腺腫	1	(0.2)	1	(0.01)																								
髄膜腫			1	(0.01)																								
胆管癌			2	(0.02)																								
胆管細胞癌			2	(0.02)																								
直腸癌			2	(0.02)																								
肺転移			2	(0.02)																								
副腎の良性新生物	2	(0.3)																										
卵巣良性腫瘍			2	(0.02)																								
T細胞性リンパ腫			1	(0.01)																								
びまん性大細胞型B細胞性			1	(0.01)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
リンパ腫第3期																												
びまん性大細胞型B細胞性 リンパ腫第4期																												
ホジキン病第4期			1	(0.01)																								
胃癌第4期			1	(0.01)																								
陰茎新生物			1	(0.01)																								
下垂体の良性腫瘍	1	(0.2)																										
基底細胞癌			1	(0.01)																								
血管腫																												
血管肉腫			1	(0.01)																								
口腔の良性新生物	1	(0.2)																										
口腔内扁平上皮癌			1	(0.01)																								
甲状腺の良性新生物					1	(0.2)																						
甲状腺新生物			1	(0.01)																								
骨転移																												
再発乳癌			1	(0.01)																								
子宮頸部癌	1	(0.2)																										
縦隔の良性新生物			1	(0.01)																								
小細胞肺癌			1	(0.01)																								
新生物					1	(0.2)																						
浸潤性乳管癌	1	(0.2)																										
真珠腫	1	(0.2)																										
腎細胞癌			1	(0.01)																								
腎盂および尿管移行上皮癌			1	(0.01)																								
成人T細胞リンパ腫・白血病			1	(0.01)																								
大腸腺腫			1	(0.01)																								
胆嚢癌	1	(0.2)																										
中咽頭癌第3期			1	(0.01)																								
軟骨腫	1	(0.2)																										
乳管内増殖性病変					1	(0.2)																						
乳腺上皮内小葉癌	1	(0.2)																										
乳房の良性新生物																												
脳新生物			1	(0.01)																								
肺の良性新生物	1	(0.2)																										
肺腺癌第4期			1	(0.01)																								
皮膚T細胞性リンパ腫			1	(0.01)																								
皮膚の新生物	1	(0.2)																										
皮膚癌			1	(0.01)																								
皮膚良性新生物					1	(0.2)																						
非ホジキンリンパ腫			1	(0.01)																								
辺縁帯リンパ腫																												
卵巣上皮癌	1	(0.2)																										
卵巣胚細胞良性奇形腫					1	(0.2)																						
肛門性器疣贅					1	(0.2)																						
膀胱の良性新生物			1	(0.01)																								
膀胱移行上皮癌第1期																												
眼障害	80	(12.8)	19	(0.2)	21	(5.0)	1	(0.1)	3	(15.8)			24	(16.1)	6	(1.4)	12	(34.3)	1	(0.3)	9	(2.3)						
アレルギー性結膜炎	10	(1.6)	2	(0.02)	3	(0.7)			3	(15.8)			4	(2.7)	3	(0.7)												
ドライアイ	13	(2.1)			3	(0.7)							2	(1.3)	1	(0.2)												
霰粒腫	3	(0.5)			2	(0.5)							8	(5.4)	2	(0.5)	3	(8.6)										
結膜出血	7	(1.1)			4	(1.0)											5	(14.3)	1	(0.3)								
眼瞼炎	4	(0.6)	1	(0.01)											1	(0.2)	1	(2.9)	2	(0.5)								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎			
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用			
	試験 ¹ 調査		製剤後調査 ²		国内臨床試験 ³		製剤後調査 ²		国内臨床試験 ¹		製剤後調査 ²		国内臨床試験 ¹		製剤後調査 ²		国内臨床試験 ¹		製剤後調査 ²		国内臨床試験 ³		国内臨床試験 ³		海外臨床試験 ³		国内臨床試験 ³			
	器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
白内障	5	(0.8)	1	(0.01)									1	(0.7)			1	(2.9)	1	(0.3)										
緑内障	3	(0.5)	1	(0.01)	1	(0.2)							1	(0.7)			1	(2.9)												
角膜びらん	3	(0.5)			1	(0.2)							1	(0.7)																
眼瞼腫脹	4	(0.6)					1	(0.1)					1	(0.7)																
結膜充血	2	(0.3)	2	(0.02)													1	(2.9)												
硝子体浮遊物	4	(0.6)			1	(0.2)																								
網膜出血	4	(0.6)			1	(0.2)																								
角膜炎	1	(0.2)											2	(1.3)	1	(0.2)														
眼充血	1	(0.2)	1	(0.01)									1	(0.7)							1	(0.3)								
複視	2	(0.3)	2	(0.02)																										
眼そう痒症	2	(0.3)			1	(0.2)																								
眼の異常感	1	(0.2)	1	(0.01)																1	(2.9)									
眼瞼紅斑	1	(0.2)	2	(0.02)																										
眼瞼内反																														
眼瞼浮腫	1	(0.2)			1	(0.2)															1	(2.9)								
視力低下			1	(0.01)																										
調節障害									1	(5.3)			2	(1.3)																
霧視			1	(0.01)																1	(2.9)	1	(0.3)							
黄斑症	2	(0.3)																												
黄斑変性			2	(0.02)																										
眼脂	1	(0.2)	1	(0.01)																										
眼精疲労	1	(0.2)											1	(0.7)																
眼痛	1	(0.2)																		1	(2.9)									
眼瞼そう痒症	2	(0.3)																												
強膜炎	2	(0.3)																												
高眼圧症	2	(0.3)																												
潰瘍性角膜炎	2	(0.3)																												
瞼板腺炎	1	(0.2)																		1	(2.9)									
ぶどう膜炎	1	(0.2)																												
一過性黒内障																														
黄斑線維症			1	(0.01)																										
眼傍結合織炎																														
眼瞼痛	1	(0.2)																												
眼瞼痙攣																														
眼窩周囲腫脹					1	(0.2)																								
眼窩周囲浮腫					1	(0.2)																								
結膜障害	1	(0.2)																												
後嚢部混濁	1	(0.2)																												
視神経乳頭浮腫																														
視力障害					1	(0.2)																								
正常眼圧緑内障	1	(0.2)																												
点状角膜炎	1	(0.2)																												
嚢下白内障	1	(0.2)																												
閉塞隅角緑内障	1	(0.2)																												
網膜色素上皮剥離																														
網膜剥離			1	(0.01)																										
網膜裂孔	1	(0.2)																												
網脈絡膜萎縮	1	(0.2)																												
涙液分泌低下	1	(0.2)																												
心臓障害	37	(5.9)	73	(0.8)	12	(2.9)	2	(0.2)					1	(0.7)	3	(0.7)	5	(14.3)	17	(4.4)					1	(0.7)				
動悸	12	(1.9)	11	(0.1)																					1	(0.7)				
上室性期外収縮	5	(0.8)	1	(0.01)	3	(0.7)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎		
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用		
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	
心室性期外収縮	5	(0.8)	2	(0.02)	3	(0.7)									3	(8.6)	1	(0.3)											
狭心症	5	(0.8)	6	(0.1)	1	(0.2)									1	(2.9)													
心不全			11	(0.1)			1	(0.1)					1	(0.2)															
急性心筋梗塞	1	(0.2)	7	(0.1)																									
不整脈			2	(0.02)	2	(0.5)																							
うっ血性心不全			2	(0.02)								1	(0.7)																
右脚ブロック	1	(0.2)	1	(0.01)	2	(0.5)																							
徐脈	1	(0.2)	2	(0.02)																									
心拡大	1	(0.2)	2	(0.02)	1	(0.2)																							
心筋梗塞			4	(0.05)																									
心嚢液貯留	2	(0.3)	2	(0.02)																									
心房細動	1	(0.2)	3	(0.03)																									
急性心不全			2	(0.02)			1	(0.1)																					
上室性頻脈	1	(0.2)	2	(0.02)																									
頻脈			1	(0.01)	1	(0.2)							1	(0.2)															
リウマチ性心膜炎			2	(0.02)																									
完全房室ブロック	1	(0.2)	1	(0.01)																									
左室肥大	1	(0.2)																											
心室性頻脈	1	(0.2)																											
大動脈弁狭窄	1	(0.2)	1	(0.01)																									
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.2)					1	(0.1)																					
洞性頻脈															1	(2.9)	1	(0.3)											
不安定狭心症			2	(0.02)																									
ストレス心筋症			1	(0.01)																									
チアノーゼ			1	(0.01)																									
プリンツメタル狭心症			1	(0.01)																									
右室不全																													
期外収縮	1	(0.2)																											
三尖弁閉鎖不全症			1	(0.01)																									
心筋炎			1	(0.01)																									
心筋虚血			1	(0.01)																									
心筋症																													
心室細動			1	(0.01)																									
心障害													1	(0.2)															
心肥大					1	(0.2)																							
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.2)																											
発作性頻脈			1	(0.01)																									
慢性心不全			1	(0.01)																									
免疫系障害	30	(4.8)	24	(0.3)	7	(1.7)			5	(26.3)	1	(0.6)	15	(10.1)	24	(5.8)	2	(5.7)	8	(2.1)	1	(3.7)			1	(0.7)			
季節性アレルギー	22	(3.5)			5	(1.2)			4	(21.1)					9	(6.0)	1	(0.2)	2	(5.7)									
血球貪食性リンパ組織球症	1	(0.2)	5	(0.1)											4	(2.7)	23	(5.5)											
アナフィラキシー様反応	2	(0.3)	2	(0.02)	1	(0.2)								2	(1.3)														
アナフィラキシーショック			5	(0.1)																									
アナフィラキシー反応			4	(0.05)	1	(0.2)									1	(0.2)													
過敏症			4	(0.05)																									
低γグロブリン血症			2	(0.02)																									
低補体血症	1	(0.2)	2	(0.02)								1	(0.6)																
3型免疫複合体型反応	3	(0.5)																											
食物アレルギー	1	(0.2)											1	(0.7)															
アミロイドーシス																													
サイトカイン放出症候群	1	(0.2)																											
傷害、中毒および処置合併症	15	(2.4)	42	(0.5)	6	(1.4)						1	(0.6)	11	(7.4)	11	(2.6)	1	(2.9)	3	(0.8)	1	(3.7)			1	(0.7)	1	(2.1)

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ¹⁾		製販後調査 ²⁾		国内臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾		海外臨床試験 ³⁾		国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
注入に伴う反応			24	(0.3)							1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.2)			3	(0.8)	1	(3.7)						
節足動物刺傷	2	(0.3)	2	(0.02)																								
脊椎圧迫骨折	2	(0.3)	3	(0.03)	1	(0.2)							1	(0.7)														
凍瘡	3	(0.5)			2	(0.5)																						
口腔内損傷			1	(0.01)									2	(1.3)														
じん肺症	1	(0.2)	1	(0.01)																								
圧迫骨折			1	(0.01)													1	(2.9)										
外傷性血腫	1	(0.2)	1	(0.01)																								
皮下血腫	1	(0.2)	1	(0.01)																								
皮膚擦過傷					1	(0.2)							1	(0.2)														
腱断裂			2	(0.02)																								
ストレス骨折			1	(0.01)																								
移植血管合併症			1	(0.01)																								
引っかき傷												1	(0.7)															
関節脱臼	1	(0.2)																										
誤った薬剤																											1	(2.1)
硬膜下血腫			1	(0.01)																								
腰椎骨折			1	(0.01)																								
骨挫傷			1	(0.01)																								
歯牙損傷	1	(0.2)																										
歯牙破折					1	(0.2)																						
術後創合併症	1	(0.2)																										
創傷	1	(0.2)																										
創離開			1	(0.01)																								
足関節部骨折													1	(0.2)														
注射に伴う反応																										1	(0.7)	
椎骨脱臼			1	(0.01)																								
凍傷	1	(0.2)																										
熱傷	1	(0.2)																										
皮膚裂傷												1	(0.7)															
肋骨骨折	1	(0.2)																										
靭帯捻挫					1	(0.2)																						
腎および尿路障害	29	(4.6)	26	(0.3)	6	(1.4)	2	(0.2)					7	(4.7)	5	(1.2)	4	(11.4)	5	(1.3)			1	(2.8)	1	(0.7)		
腎機能障害			11	(0.1)	1	(0.2)													2	(0.5)								
腎結石症	5	(0.8)											5	(3.4)	2	(0.5)	1	(2.9)										
頻尿	5	(0.8)	2	(0.02)	1	(0.2)							1	(0.7)														
急性腎障害	1	(0.2)	4	(0.05)											1	(0.2)												
尿路結石	2	(0.3)	1	(0.01)									1	(0.7)	1	(0.2)												
緊張性膀胱	2	(0.3)			1	(0.2)																	1	(2.8)				
血尿	1	(0.2)	2	(0.02)													1	(2.9)										
蛋白尿	1	(0.2)	1	(0.01)													1	(2.9)	1	(0.3)								
尿管結石症	3	(0.5)			1	(0.2)																						
腎障害			2	(0.02)																								
腎嚢胞	1	(0.2)			2	(0.5)																						
排尿困難	1	(0.2)	1	(0.01)			1	(0.1)																		1	(0.7)	
神経因性膀胱	2	(0.3)																										
腎不全							1	(0.1)							1	(0.2)			1	(0.3)								
尿閉	2	(0.3)																										
ネフローゼ症候群			1	(0.01)																								
急性糸球体腎炎			1	(0.01)																								
高カルシウム尿症												1	(0.7)															
腎石灰沈着症	1	(0.2)																										

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	試験(調査)	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ³⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ¹⁾	製販後調査 ²⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	海外臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	国内臨床試験 ³⁾	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
尿失禁	1	(0.2)																										
尿道カルUNKル	1	(0.2)																										
膀胱炎様症状																												
生殖系および乳房障害	33	(5.3)	6	(0.1)	12	(2.9)	1	(0.1)			1	(0.6)	5	(3.4)			1	(2.9)	3	(0.8)						1	(0.7)	
性器出血	6	(1.0)	1	(0.01)																								
子宮頸管ポリープ	4	(0.6)																										
卵巣嚢胞	2	(0.3)	1	(0.01)	1	(0.2)																						
乳房障害	3	(0.5)																										
不規則月経	1	(0.2)			1	(0.2)																						
月経過多			2	(0.02)	1	(0.2)																						
子宮内膜症	1	(0.2)			1	(0.2)	1	(0.1)																				
腺筋症	1	(0.2)			2	(0.5)																						
不正子宮出血					1	(0.2)																						
卵巣機能不全	2	(0.3)																										
良性前立腺肥大症	3	(0.5)																										
陰部そう痒症					1	(0.2)																						
外陰部びらん	1	(0.2)																										
外陰腫そう痒症	1	(0.2)			1	(0.2)																						
龟头包皮炎																												
月経困難症	1	(0.2)																										
子宮ポリープ	1	(0.2)			1	(0.2)																						
子宮頸部上皮異形成	1	(0.2)																										
子宮内膜増殖症	1	(0.2)	1	(0.01)																								
女性外陰部潰瘍					1	(0.2)																						
前立腺炎	1	(0.2)																										
乳房嚢胞	2	(0.3)																										
閉経後出血	2	(0.3)																										
勃起不全	1	(0.2)																										
卵巣出血			1	(0.01)	1	(0.2)																						
バルトリン嚢腫																												
萎縮性外陰腫炎	1	(0.2)																										
月経遅延	1	(0.2)																										
子宮頸外反																												
性器分泌物																												
閉経期症状					1	(0.2)																						
耳および迷路障害	27	(4.3)	11	(0.1)	14	(3.3)							2	(1.3)			3	(8.6)	2	(0.5)								
回転性めまい	10	(1.6)	2	(0.02)	5	(1.2)																						
耳鳴	3	(0.5)	3	(0.03)	2	(0.5)							1	(0.7)														
突発性難聴	5	(0.8)	2	(0.02)	1	(0.2)																						
頭位性回転性めまい	4	(0.6)			1	(0.2)																						
耳不快感	3	(0.5)																										
メニエール病			1	(0.01)	2	(0.5)																						
難聴	2	(0.3)			1	(0.2)																						
感音性難聴	1	(0.2)			1	(0.2)																						
耳痛	1	(0.2)																										
鼓膜穿孔			1	(0.01)																								
耳介腫脹					1	(0.2)																						
耳管閉塞	1	(0.2)																										
耳漏																												
聴力低下																												
内耳障害			1	(0.01)																								
片耳難聴			1	(0.01)																								

疾患	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				全身型若年性特発性関節炎				キャッスルマン病				成人ステル病		高安動脈炎		巨細胞性 動脈炎		SARS-CoV-2 による肺炎	
	点滴静注用				皮下注				点滴静注用				点滴静注用				点滴静注用				皮下注		皮下注		皮下注		点滴静注用	
	国内臨床試験 ^{*1}		製販後調査 ^{*2}		国内臨床試験 ^{*3}		製販後調査 ^{*2}		国内臨床試験 ^{*1}		製販後調査 ^{*2}		国内臨床試験 ^{*1}		製販後調査 ^{*2}		国内臨床試験 ^{*1}		製販後調査 ^{*2}		国内臨床試験 ^{*3}		国内臨床試験 ^{*3}		海外臨床試験 ^{*3}		国内臨床試験 ^{*3}	
器官別大分類/副作用種類 (PT名称)	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
精神障害	19	(3.0)	5	(0.1)	8	(1.9)							1	(0.7)			3	(8.6)	3	(0.8)	1	(3.7)			1	(0.7)		
不眠症	12	(1.9)	1	(0.01)	5	(1.2)							1	(0.7)			2	(5.7)	1	(0.3)	1	(3.7)						
うつ病	1	(0.2)	1	(0.01)													1	(2.9)										
初期不眠症	1	(0.2)																							1	(0.7)		
不快気分																			2	(0.5)								
抑うつ症状	2	(0.3)																										
易刺激性			1	(0.01)																								
気力低下					1	(0.2)																						
強迫性障害	1	(0.2)																										
幻視			1	(0.01)																								
自殺企図			1	(0.01)																								
消化管身体症状症					1	(0.2)																						
睡眠障害	1	(0.2)																										
不安	1	(0.2)																										
不安障害					1	(0.2)																						
落ち着きのなさ	1	(0.2)																										
内分泌障害	7	(1.1)	4	(0.05)																								
甲状腺腫	2	(0.3)	1	(0.01)																								
クッシング様症状			1	(0.01)																								
バセドウ病			2	(0.02)																								
甲状腺機能低下症	2	(0.3)																										
下垂体機能低下症	1	(0.2)																										
甲状腺腫瘍	1	(0.2)																										
甲状腺嚢腫	1	(0.2)																										
外科および内科処置			1	(0.01)									1	(0.7)														
股関節形成			1	(0.01)																								
脱毛術													1	(0.7)														
妊娠、産褥および周産期の状態			2	(0.02)																								
自然流産			2	(0.02)																								
製品の問題	1	(0.2)																										
医療機器不具合	1	(0.2)																										
先天性、家族性および遺伝性障害			1	(0.01)																								
肥大型心筋症			1	(0.01)																								

*1：製造販売後臨床試験を含む合計

*2：特定使用成績調査の合計

*3：承認時までの臨床試験

算出方法は、小数点以下第二位を四捨五入し、小数点第一位まで表示。

ただし、四捨五入の結果、0.0%になる事象については、有効数字1桁にて表示。

MedDRA/J ver.23.0にて集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

【点滴静注用製剤】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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含有しているため、泡立ちやすい。

14.1.2 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。

14.1.3 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 以下の場合には 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＞＞

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}^{\text{注)}}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

注) 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は無菌・ピ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。

14.2.2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 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。

＜解説＞

14.1.1 本剤は添加剤として界面活性剤のポリソルベート 80 を含み泡立ちやすくなっている。そのため、本剤を上下に振動するようなことはせずに必要量を抜き取り、日局生理食塩液にゆっくり注入し、静かに混和させること。

14.1.2 本剤は蛋白製剤であるため、安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用や保存はしないこと。

14.1.3 本剤は蛋白製剤であるため、他の薬剤と混合した場合に製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。希釈は日局生理食塩液にて行うこと。
なお、サイトカイン放出症候群患者で体重 30kg 未満の場合のみ、1 回用量が 12mg/kg となるので注意すること。

14.2.1 本剤は蛋白製剤であり、溶解時に不溶性微粒子を生成する可能性があるため、ポアサイズ 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、他の薬剤と同時に投与した場合に、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性があるため、独立したラインにて投与すること。

14.2.2 本剤は蛋白製剤であり、製剤の安定性及び安全性に問題が生じるおそれがあることから、日局生理食塩液以外の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 一般的にアナフィラキシーショック等の過敏症対策においては、単位時間当たりの薬剤注入量が少なければ、急激な重篤症状の発現が抑制されとの見解が知られている。また、モノクローナル抗体点滴静注製剤での治療の際には、Infusion Reaction（悪寒、疼痛、発熱等）が発現する可能性があるが、その重症度と頻度を増やさないために、投与を緩徐に行うことが重要である*）。投与方法は、下記を参考に行い、投与終了後も少なくとも

も 1 時間は患者の様子に十分注意すること。

*) Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use.
FDA. February 28, 1997

(参考) 臨床試験時の投与方法

患者の体重から算出した必要な投与量を以下の基準に従い日局生理食塩液に溶解し静注用注射液とする。

投与開始時は、極めてゆっくり（目安として 10mL/hr 程度の速さで）15 分間点滴静注を実施する。その間、患者の様子を観察し、アナフィラキシー様症状がないことを確認後、点滴速度を速め、1 時間程度で投与を終了する。点滴中及び少なくとも点滴終了後 1 時間は患者の様子に十分注意する。

患者体重	生理食塩液	投与時間
≤25kg	50mL	1 時間
25kg<	100mL	1 時間

【皮下注製剤】

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 オートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

14.1.2 室温に戻しておくこと。

14.1.3 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。[8.3 参照]

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は、1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.5 注射器を分解しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、14 日以内に使用すること。14 日以内に使用しない場合は、再度冷蔵保存（2～8℃）することも可能だが、室温での保存は累積 14 日を超えないこと。

〈解説〉

14.1.1 オートインジェクターの使用にあたっては、必ず製品添付の使用説明書により使用方法を確認すること。

14.1.2 投与時の不快感を軽減するため、室温に戻してから投与すること。

14.1.3、14.2.2、14.2.3、14.2.5 使用時の安全及び汚染防止のため、これらの注意事項につき遵守すること。

14.2.1 使用時の安全のため、注意事項につき遵守すること。臨床試験において注射部位反応が報告されている。同一部位に継続して皮下投与することで、皮膚の硬結等が起こり得るとともに、それが薬剤の吸収に影響を与える可能性があることから、注射適用部位に関する一般的注意事項として設定した。臨床試験においても同様の手順を規定したところ、重篤又は中等度以上の注射部位反応は認められなかった。

14.2.4 使用時の安全及び汚染防止のため、これらの注意事項につき遵守すること。本剤は 1 回で全量を使い切るように設計されている。

14.3.1 家庭での保存方法及び冷蔵庫から取り出し、やむを得ず室温保存した場合の使用可能な保存条件を記載した。([皮下注製剤]「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照)。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

【点滴静注用製剤】

15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が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%)、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%) [以上、効能追加時]、キャッスルマン病:35例中1例(2.9%) [承認時])。

【皮下注製剤】

15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験(皮下投与群):205例中37例(18.0%)、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601例中18例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{注)}:19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎^{注)}:128例中11例(8.6%)、キャッスルマン病^{注)}:35例中1例(2.9%)。

注) 本剤の効能又は効果は既存治療で効果不十分な関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。

<解説>

本剤投与により、抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある。用法及び用量を遵守し、特に投与初期には患者の状態や検査所見を注意深く観察する必要がある。なお、抗トシリズマブ抗体の発現と効果への影響ならびにアナフィラキシーの発現への明確な関連性は認められていない⁶⁴⁾。

関節リウマチ、pJIA、sJIA、キャッスルマン病患者を対象とした点滴静注用製剤の国内外臨床試験における抗トシリズマブ抗体発現状況をみると、IgE抗体が検出された投与回において、アナフィラキシー、過敏症状が発現した症例もあるが、多くの症例では投与後に過敏症に該当するような症状は認められなかった。

抗体の発現傾向としては、投与量が低用量(2、4mg/kg)の群にて多く認められた。また、発現時期では開始初期に多く認められた。

さらに、休薬を経て投与再開した場合の抗体発現状況を検討した。具体的には、移行(休薬)期間(平均79.8日:45~364日)が設定されていた関節リウマチ患者を対象とした臨床試験143例で、投与再開後に抗体が発現した症例は、いずれも移行前の投与開始初期の血中トシリズマブ濃度が定量下限値以上に維持できていない3例であった。これらのことから、投与初期において血中トシリズマブ濃度が継続的に定量下限値未満であると抗体産生のリスクが高くなると考えられる。

関節リウマチ患者を対象とした皮下注製剤の国内臨床試験のうち皮下注製剤を投与された205例(国内第I/II相及び第III相臨床試験の皮下投与群)において、抗トシリズマブ抗体発現頻度は18%(37/205例)であった。

点滴静注投与と皮下投与を比較したMRA229JP試験では、抗トシリズマブ抗体の発現は皮下投与の方が点滴静注投与よりも高くなった。一般的に皮膚には抗原提示細胞が多く発現していること、皮下投与では投与部位に長く薬剤が留まることなどから、皮下投与は静脈内投与に比較して抗薬剤抗体の発現頻度が高いことが知られており、皮下投与群で抗トシリズマブ抗体の発現率が高かったことは一般的な所見に合致したものと考えられた。

抗トシリズマブ抗体発現の有無は、全身性の投与時副作用の発現に影響を認めなかったが、投与部位(局所)における副作用の発現率は、抗体(抗トシリズマブIgE型抗体)陰性例よりも、陽性例の方が高くなった。ただし、大部分の患者では抗トシリズマブIgE型抗体が陽性になった時期と投与部位反応が発現した時期との間に明らかな関連性を認めず、投与部位反応が発現していても抗トシリズマブIgE型抗体が陰性の例もあった。また、全ての測定法により検出された抗体(抗トシリズマブ抗体(スクリーニング法)、抗トシリズマブ中和型抗体、抗トシリズマブIgE型抗体)の陽性例において、重篤な過敏症の発現は認められなかった。

注) アクテムラ点滴静注用の承認用量は、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、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病及び SARS-CoV-2 による肺炎では 1 回 8mg/kg、サイトカイン放出症候群では体重 30kg 以上で 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満で 1 回 12mg/kg である(「V-3. 用法及び用量」参照)。

【点滴静注用製剤】

15.1.2 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。基準値の 3 倍を超える ALT あるいは 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。[9.3、10.2、11.1.7 参照]

【皮下注製剤】

15.1.2 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。海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の 3 倍を超える ALT あるいは AST 上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法: 8mg/kg+DMARD 群 103/1582 例 (6.5%)、プラセボ+DMARD 群 18/1170 例 (1.5%)、単剤療法: 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。[9.3、10.2、11.1.7 参照]

<解説>

「Ⅷ-6 (3) 肝機能障害患者」の解説を参照のこと。

【点滴静注用製剤】

15.1.3 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。

【皮下注製剤】

15.1.3 本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は、国内外でそれぞれ 2 年までの期間で実施されている。本剤の高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は 70 週 (投与期間 8~108 週の中央値) まで、巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約 1 年までの期間で実施されている。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。

<解説>

点滴静注用製剤での関節リウマチ、pJIA、sJIA、キャッスルマン病患者を対象とした国内臨床試験における投与期間の中央値は 2.9 年 (投与期間 0.1~8.1 年)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験では 4.6 年 (投与期間 0.0~5.8 年) までが確認されている。皮下注製剤での関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験は 108 週まで、海外臨床試験は 97 週までが実施されている (2 週間隔投与)。

また、高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は 70 週 (投与期間 8~108 週の中央値) まで、巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約 1 年までの期間で実施されている。

【点滴静注用製剤】

15.1.4 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。

<解説>

関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、症例数が少ないため影響した因子は明確ではないが、体重 100kg 以上の患者 (8mg/kg 投与) で重篤な感染症の発現頻度が高い傾向が認められ、投与量を体重で調整した場合と上限 800mg とした場合における有効性に大きな差は生じないことが示唆された。この結果をうけて、海外添付文書では「1 回投

与量が 800mg を超えることは推奨されない」と記載されている。

【点滴静注用製剤】

15.1.5 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。

【皮下注製剤】

15.1.4 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、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。

<解説>

関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、「脱髄障害の可能性のある有害事象」が報告されたことから記載した。

【点滴静注用製剤】

15.1.6 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：2,644 例、延べ投与：1,560 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：1,454 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：4,009 人、延べ投与：14,994 人・年) であった²⁾ (外国人データ)。

【皮下注製剤】

15.1.5 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、本薬点滴静注用製剤投与群では 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：2,644 例、延べ投与：1,560 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：1,454 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：4,009 人、延べ投与：14,994 人・年) であった¹⁾ (外国人データ)。

<解説>

一般に、関節リウマチ患者においては、悪性リンパ腫の発現頻度が一般人口と比較して高いことが知られている。このため関節リウマチを対象とした点滴静注製剤の海外臨床試験、ま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、悪性腫瘍の発現率について記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

15.2.1 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³⁾。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。

<解説>

IL-6 ファミリーサイトカイン (IL-6、CT-1、LIF、IL-11、CNTF 等) *のシグナル伝達に必須の蛋白である gp130 のノックアウト (以下、KO) マウスでは心筋が正常に増殖されないこと、心筋細胞の gp130 を特異的に欠損させた (以下、conditional KO) マウスでは圧負荷による心筋のアポトーシスを促進することが報告⁶⁾されており、IL-6 を含む gp130 を介して作用を発揮するサイトカインには心筋のアポトーシスを抑制する作用を有することが示唆されている。しかしながら、これらの KO マウスや conditional KO マウスで得られた所見は、複数のサイトカインのシグナル伝達に関与する gp130 の心臓における役割を評価したものであり、IL-6 そのものの役割や IL-6 を阻害したときの影響を評価したものではない。また、IL-6 KO マウス

では心臓は正常に形成されることが報告⁶⁷⁾されており、トシリズマブの前臨床試験においても心臓に対する影響は認められていない。

以上より、これまでに得られている知見から評価することは困難であるが、IL-6の作用を抑制することにより心臓に影響を及ぼす可能性については否定できないことから、前述の注意を設定した。

* : IL-6 ファミリーサイトカイン (IL-6、Cardiotropin1 (CT-1)、Leukemia Inhibitory Factor (LIF)、IL-11、Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF)、Oncostatin M (OSM))

【点滴静注用製剤】【皮下注製剤】

15.2.2 本薬はヒトとカニクイザルの 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。

〈解説〉

本薬は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とがわかっており、通常、医薬品のがん原性試験で用いられるげっ歯類での実験で必要な検討・評価は行えないため、がん原性試験は実施されていない。

本薬で実施されたカニクイザル1カ月間及び6カ月間反復静脈内投与毒性試験においては特定の臓器に細胞増殖を示唆する所見は認められていないこと、一般に IL-6 の作用を抑制することによって発がん率が上昇するといった2次発がんを示唆する知見は得られていない。

【点滴静注用製剤】

15.2.3 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⁴⁾⁶⁾、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⁷⁾。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⁸⁾⁹⁾。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¹⁰⁾。

【皮下注製剤】

15.2.3 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³⁾⁵⁾、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⁶⁾。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⁷⁾⁸⁾。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、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⁹⁾。

〈解説〉

文献では、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において IL-6 が CYPs の発現量を減少させるという以下の報告がある^{68-70), 75)}。

- ①IL-6 は CYP1A2、CYP2C、CYP2E1、CYP3A の mRNA 発現を抑制する⁶⁸⁾。
- ②IL-6 の CYP3A4 発現抑制は mRNA のプロモーターの発現を抑制することに起因している⁷⁵⁾。
- ③IL-6 は β -naphthoflavone 併用下では CYP1A1 と CYP1A2 の、rifampicin 併用下では CYP3A4 の誘導 (mRNA 及びタンパク質量) を抑制し、その抑制効果は CYP3A4 において顕著である⁶⁹⁾。
- ④IL-6 は rifampicin 及び phenobarbital による酵素誘導を行った肝細胞の CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 の発現 (mRNA) を抑制する⁷⁰⁾。

また、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験を実施したところ、IL-6 は CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に抑制し、CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 の発現に関しても抑制的に作用することが示唆された。CYP2C19 の発現量については、IL-6 濃度により、誘導又は抑制された。本薬共存下では IL-6 による上記 CYP の発現変動はほとんど認められなかった。したがって、IL-6 が過剰産生していると考えられる患者においては、これら CYP 発現量の抑制が生じている可能性は否定できないが、本剤投与を行うことで過剰産生した IL-6 のシグナル伝達が阻害されると、CYP 発現量を正常レベルに戻す方向に働くと考えられた。

そこで、実際に、CRP1.5mg/dL 以上の IL-6 シグナル伝達が明らかに過剰となっている関節リウマチ患者で本剤投与前後の CYP3A4 及び CYP2C19 への影響をそれぞれデキストロメトルフアン臭化水素酸塩（CYP3A4/CYP2D6 の基質）、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）を指標薬として検討したところ、オメプラゾールを投与した成績は本剤投与による炎症反応の抑制に伴って AUC が約 40%減少し、報告されている健康成人の成績と類似した値となった。また、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩投与の成績からは CYP3A4 の発現量が増加すると考えられた。したがって、炎症反応の消失に伴い、CYPs 発現量は正常化したと考えられた。

以上の薬物動態パラメータの変化は本剤投与による薬物動態学的な相互作用ではなく、病態の改善（炎症反応の消失）に伴う薬理作用によるものである。一方、そのため、本剤投与後に、CYPs で代謝される併用薬剤の投与量を調節する必要があるかについては不明であり、患者背景に応じて、TDM が必要といった治療域の狭い薬剤等の併用の有無や本剤投与前の薬剤の用量調節が必要だった場合等、状況に応じて注意をする必要がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁷⁶⁾

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
一般症状及び行動	マウス/ Slc:ddY	静脈内	0 ^b , 1.33, 13.34, 133.4	3M	一般症状及び行動に影響なし
中枢神経系	マウス/ Slc:ddY	静脈内	0 ^b , 1.33, 13.34, 133.4	8M	自発運動量及び正常体温に影響なし
	マウス/ Slc:ddY	静脈内	0 ^b , 1.33, 13.34, 133.4	7~8M	麻酔薬との相互作用及び抗痙攣作用なし
	ラット/ Slc:Wistar	静脈内	0 ^b , 1.33, 13.34, 133.4	8M	痛覚に対する作用なし
摘出平滑筋	モルモット/ Slc:Hartley	<i>in vitro</i>	20, 67, 200 μg/mL	7M	摘出回腸の自発収縮に対する作用なし
	モルモット/ Slc:Hartley	<i>in vitro</i>	200 μg/mL	7M	摘出回腸縦走筋における収縮薬（アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム）との相互作用なし
呼吸・循環器系	イヌ/ Beagle/CSK	静脈内	0 ^b , 66.7	4M	呼吸数、平均血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、大動脈血流量、総末梢血管抵抗、腎動脈血流量、腎動脈血管抵抗、総頸動脈血流量、総頸動脈血管抵抗及び心電図に影響なし
	サル/中国産 カニクイザル	静脈内	0 ^b , 133.4	1M, 2F	呼吸数、平均血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、大動脈血流量、総末梢血管抵抗、総頸動脈血流量、総頸動脈血管抵抗及び心電図に影響なし
	サル/中国産 カニクイザル	静脈内	1, 10, 50 (同用量を2週間以上の間隔をあけて3回投与)	3M	心電図、血清中CPK、CPK アイソザイム及び血小板凝集能に影響なし
小腸輸送能	マウス/ Slc:ddY	静脈内	0 ^b , 1.33, 13.34, 133.4	8M	小腸輸送能に影響なし
消化管運動	サル/中国産 カニクイザル	静脈内	0 ^b , 133.4	1M, 2F	胃幽门部、十二指腸及び回腸運動に影響なし
水及び電解質代謝	ラット/ Slc:SD	静脈内	0 ^c , 1.33, 13.34, 133.4	8M	尿量、尿pH、尿浸透圧、尿中Na排泄量、尿中K排泄量及び尿中Cl排泄量に影響なし

a : 特にことわりがない限り単回投与。

b : 250mM NaCl, 20mM リン酸緩衝液, pH7.0

c : 175mM NaCl, 18mM リン酸緩衝液, pH6.7

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁷⁷⁾

動物種	投与経路	用量	概略の致死量
ラット	静脈内	0, 6, 30, 150mg/kg	>150mg/kg

カニクイザル	静脈内	0, 1, 10, 100mg/kg	>100mg/kg
--------	-----	--------------------	-----------

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルの1カ月間の反復静脈内投与毒性試験(0、2、10、50mg/kg/日)においては、最高用量である50mg/kg/日で軽度な好中球数の減少が認められたものの、その他の重篤な毒性の発現は認められなかった。6カ月間の反復静脈内投与毒性試験(0、1、10、100mg/kg/週)においては、いずれの投与用量においても好中球の減少はみられず、易感染性を示唆する所見も認められなかった。カニクイザルの1カ月間及び6カ月間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量(10mg/kg/日、100mg/kg/週)における最終回投与時の血漿中トラフ濃度値は、ヒト臨床第II相試験の最高血清中濃度値の8から10倍に相当していた。ラットの1カ月反復静脈内投与毒性試験(0、2、10、50mg/kg/日)においては50mg/kg群の雌の投与期間中に体重の増加抑制と摂餌量、摂水量の低下が認められたため無毒性量を10mg/kg/日としたが、この変化は休薬により回復した。⁷⁷⁾

カニクイザルの9週間反復皮下投与毒性試験(0、100mg/kg/週)では、投与部位を含め投薬の影響と考えられる明確な毒性変化は認められず、100mg/kg/週は無毒性量と判断された。⁷⁸⁾

(3) 遺伝毒性試験⁷⁷⁾

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施したが、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁷⁷⁾

カニクイザルにおける生殖発生毒性試験(静脈内投与:0、2、10、50mg/kg/日)においては、母動物への影響及び催奇性は認められなかったが、50mg/kg/日の最高用量群(ヒトの臨床第II相試験⁵⁸⁾の最高用量における最高血清中濃度のおよそ30倍という高曝露条件下)において、流産ないし胚・胎児死亡が自然発生頻度と比較して軽度に増加した。ラットにおける生殖発生毒性試験(静脈内投与:0、5、16、50mg/kg/日)及びウサギにおける生殖発生毒性試験(静脈内投与:0、0.5、5、50mg/kg/日)においては、50mg/kg/日の最高用量群においても雌雄の生殖機能、初期胚発生、胚及び胎児発生に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁷⁷⁾

局所刺激性試験はウサギを用いて静脈内及び静脈周囲皮下への単回投与により実施したが局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁷⁷⁾

抗原性試験はマウス及びモルモットを用いて実施したが、マウスを用いた受動性皮膚アナフィラキシー反応は陰性、モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー反応及び受動性皮膚アナフィラキシー反応は陽性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アクテムラ点滴静注用 80mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アクテムラ点滴静注用 200mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アクテムラ点滴静注用 400mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アクテムラ皮下注 162mg シリンジ 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：トシリズマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

【点滴静注用製剤】

有効期間：30 箇月

【皮下注製剤】

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

【点滴静注用製剤】

外箱開封後は遮光して保存すること。

【皮下注製剤】

外箱開封後は光を遮り保存すること。

<解説>

「IV－【点滴静注用製剤】－6. 製剤の各種条件下における安定性」「IV－【皮下注製剤】－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

【点滴静注用製剤】

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

- ・アクテムラ体調チェック表
（「XⅢ－2. その他の関連資料」参照）

【皮下注製剤】

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

- ・アクテムラによる治療を行っている患者さんへ「高安動脈炎、巨細胞性動脈炎」編
- ・アクテムラ体調チェック表
- ・アクテムラ自己注射ガイドブック
（「XⅢ－2. その他の関連資料」参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2005年4月11日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アクテムラ点滴静注用 80mg	2008年4月16日	22000AMX01593	2008年6月13日	2008年6月13日
アクテムラ点滴静注用 200mg*	2007年9月10日	21900AMX01337	2007年12月21日	2005年6月13日
アクテムラ点滴静注用 400mg	2008年4月16日	22000AMX01594	2008年6月13日	2008年6月13日
アクテムラ皮下注 162mg シリンジ	2013年3月25日	22500AMX00871	2013年5月24日	2013年5月24日
アクテムラ皮下注 162mg オートインジェク ター	2013年3月25日	22500AMX00872	2013年5月24日	2013年5月24日

*:旧販売名「アクテムラ点滴静注用 200」として 承認年月日:2005年4月11日(承認番号:21700AMZ00601)
薬価収載年月日:2005年6月3日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2008年4月16日 効能又は効果追加（アクテムラ点滴静注用 200mg）

○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

2008年4月16日 用法及び用量追加（アクテムラ点滴静注用 200mg）

○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 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
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。

2017年6月26日 用法及び用量追加（アクテムラ皮下注 162mg シリンジ、同オートインジェクター：下線部追加）

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 162mg 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。

2017年8月25日 効能又は効果追加（アクテムラ皮下注 162mg シリンジ、同オートインジェクター）

○既存治療で効果不十分な下記疾患
高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

2017年8月25日 用法及び用量追加（アクテムラ皮下注 162mg シリンジ、同オートインジェクター）

○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162mgを1週間隔で皮下注射する。

2019年3月26日 効能又は効果追加（アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg）

○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

2019年3月26日 用法及び用量追加（アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg）

○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。

2019年5月22日 効能又は効果追加（アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg）

○既存治療で効果不十分な下記疾患

成人スチル病

2022年1月21日 効能又は効果追加（アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg）

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

2022年1月21日 用法及び用量追加（アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg）

○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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

【点滴静注用製剤】

キャッスルマン病：

再審査結果通知年月日：2016年9月30日

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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

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：

再審査結果通知年月日：2016年3月25日

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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

【皮下注製剤】

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）：

再審査結果通知年月日：2020年12月9日

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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

【点滴静注用製剤】

キャッスルマン病：

2005年4月11日～2015年4月10日（10年）（希少疾病用医薬品）

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：

2008年4月16日～2014年2月15日（5年10カ月）

サイトカイン放出症候群：

2019年3月26日～2023年3月25日（4年）

SARS-CoV-2による肺炎：

2022年1月21日～2023年3月25日（残余期間）

【皮下注製剤】

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

2週間隔投与：2013年3月25日～2019年3月24日（6年）

1週間隔投与：2017年6月26日～2019年3月24日（残余期間）

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎：

2017年8月25日～2027年8月24日（10年）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アクテムラ点滴静注用 80mg	6399421A2026	6399421A2026	118312201	620006804
アクテムラ点滴静注用 200mg	6399421A1020	6399421A1020	116637801	620006184
アクテムラ点滴静注用 400mg	6399421A3022	6399421A3022	118313901	620006805
アクテムラ皮下注 162mg シリンジ	6399421G1022	6399421G1022	122422101	622242201
アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター	6399421G2029	6399421G2029	122423801	622242301

14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤はトシリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（平成29年8月25日付保医発0825第6号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Yoshizaki K, et al. J Immunol. 1982;128:1296-301. (PMID : 6799573)
- 2) Hirano T, et al. Nature. 1986;324:73-6. (PMID : 3491322)
- 3) Gabay C, et al. Lancet. 2013;381:1541-50. (PMID : 23515142)
- 4) RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021;397:1637-45. (PMID : 33933206)
- 5) 社内資料 : SARS-CoV-2 による感染症患者に対する第Ⅲ相試験 (RECOVERY 試験)
- 6) Gabay C, et al. N Engl J Med. 1999;340:448-54. (PMID : 9971870)
- 7) 健康成人に対する単回投与における安全性と薬物動態の検討試験 (MRA001JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)
- 8) 関節リウマチ患者に対する第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MRA002JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.10)
- 9) 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MRA227JP 試験) (2013年03月25日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 10) 全身型若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅱ相試験 (MRA011JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.16)
- 11) 社内資料 : キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験 (MRA005JP 試験)
- 12) 関節リウマチ患者に対する後期第Ⅱ相試験 (MRA009JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.5)
- 13) 関節リウマチ患者に対する MTX を対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MRA213JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.8)
- 14) Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol. 2009;19:12-9. (PMID : 18979150)
- 15) Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007;66:1162-7. (PMID : 17485422)
- 16) 関節リウマチ患者に対する第Ⅲ相無作為割付比較試験 (MRA012JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.9)
- 17) Yokota S, et al. Lancet. 2008;371:998-1006. (PMID : 18358927)
- 18) 全身型若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験 (MRA316JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.15)
- 19) 社内資料 : 成人発症スチル病患者に対する第Ⅲ相試験 (医師主導)
- 20) Ogata A, et al. Arthritis Care Res. 2014;66:344-54. (PMID : 23983039)
- 21) 社内資料 : 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (MRA229JP 試験)
- 22) 社内資料 : 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (MRA231JP 試験)
- 23) Kivitz A, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66:1653-61. (PMID : 24942540)
- 24) 社内資料 : 関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (NA25220 試験)
- 25) 社内資料 : 高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (MRA632JP 試験)
- 26) 社内資料 : 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (WA28119 試験)
- 27) 関節リウマチ患者に対する長期投与試験—後期第Ⅱ相試験の継続投与試験 (MRA010JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.14)
- 28) 社内資料 : キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験 (MRA006JP 試験)
- 29) 腎障害を有する関節リウマチ患者を対象とした薬物動態並びに安全性検討試験 (MRA221JP 試験) (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.3)
- 30) 社内資料 : 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験 (MRA318JP 試験)
- 31) 社内資料 : サイトカイン放出症候群患者に対する第Ⅱ相試験
- 32) Nishimoto N, et al. Blood. 2008;112:3959-64. (PMID : 18784373)
- 33) 社内資料 : SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する第Ⅲ相試験 (JA42434 試験)

- 34) Giannini EH, et al. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1202-9. (PMID : 9214419)
- 35) 大杉義征, 他. *血液・腫瘍科.* 2004;48:494-500.
- 36) Mihara M, et al. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:1731-40. (PMID : 16102523)
- 37) Shinkura H, et al. *Anticancer Res.* 1998;18:1217-21. (PMID : 9615791)
- 38) Mihara M, et al. *Clin Immunol.* 2001;98:319-26. (PMID : 11237555)
- 39) Uchiyama Y, et al. *Biol Pharm Bull.* 2008;31:1159-63. (PMID : 18520048)
- 40) 健康成人を対象とした単回投与試験 (MRA001JP) における薬物動態 (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3)
- 41) 関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験 (MRA220JP) における薬物動態 (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.5)
- 42) 関節リウマチ患者を対象とした第 I/II 相試験 (MRA002JP) における薬物動態の非線形性に関する考察 (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.1)
- 43) 関節リウマチ患者を対象とした第 III 相無作為割付比較試験 (MRA012JP) における薬物動態 (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.4)
- 44) 社内資料：キャスルマン病患者を対象とした第 II 相試験での薬物動態
- 45) 社内資料：成人発症スチル病患者での血清中トシリズマブ濃度推移
- 46) 社内資料：サイトカイン放出症候群患者における薬物動態
- 47) 社内資料：SARS-CoV-2 による肺炎患者における薬物動態
- 48) 関節リウマチ患者を対象とした第 I/II 相試験 (MRA227JP) における薬物動態 (2013年03月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1)
- 49) Ogata A, et al. *Mod Rheumatol.* 2018;28:76-84. (PMID : 28622048)
- 50) 高安動脈炎患者を対象とした第 III 相臨床試験 (MRA632JP 試験) における薬物動態 (2017年08月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1)
- 51) 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第 III 相臨床試験 (WA28119 試験) における薬物動態 (2017年08月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2)
- 52) 母集団薬物動態解析報告書 (2013年03月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.3)
- 53) 胎児移行性 (カニクイザル) (2005年04月11日承認、申請資料概要へ.2.(2).2))
- 54) 臓器・組織内濃度 (カニクイザル) (2005年04月11日承認、申請資料概要へ.2.(2).1).②)
- 55) 代謝経路及び代謝部位 (2005年04月11日承認、申請資料概要へ.2.(3))
- 56) 尿、糞中排泄 (カニクイザル) (2005年04月11日承認、申請資料概要へ.2.(4).1).②)
- 57) 社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
- 58) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
- 59) 吉崎和幸, 他. *臨床免疫.* 1989;21:1242-1253.
- 60) Schmidt-Arras D, et al. *J Hepatol.* 2016;64:1403-15. (PMID : 26867490)
- 61) Cressman DE, et al. *Science.* 1996;274:1379-83. (PMID : 8910279)
- 62) Li W, et al. *Hepatology.* 2001;33:1377-86. (PMID : 11391526)
- 63) Kovalovich K, et al. *J Biol Chem.* 2001;276:26605-13. (PMID : 11349125)
- 64) Burmester GR, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1078-85. (PMID : 28007755)
- 65) 社内資料：海外臨床試験 (点滴静注用製剤) における悪性腫瘍発現頻度
- 66) Hirota H, et al. *Cell.* 1999;97:189-98. (PMID : 10219240)
- 67) Kopf M, et al. *Nature.* 1994;368:339-42. (PMID : 8127368)
- 68) Abdel-Razzak Z, et al. *Mol Pharmacol.* 1993;44:707-15. (PMID : 8232220)
- 69) Muntané-Relat J, et al. *Hepatology.* 1995;22:1143-53. (PMID : 7557864)
- 70) Pascussi JM, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274:707-13. (PMID : 10924340)
- 71) 肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験 (2008年04月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.1)
- 72) Rivory LP, et al. *Br J Cancer.* 2002;87:277-80. (PMID : 12177794)
- 73) Warren GW, et al. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21:821-6. (PMID : 11710994)
- 74) 寺尾公男, 他. *臨床薬理.* 2007;38(Suppl):S236.
- 75) Jover R, et al. *FASEB J.* 2002;16:1799-801. (PMID : 12354697)
- 76) 一般薬理試験 (2005年04月11日承認、申請資料概要ホ.4)
- 77) 毒性試験 (2005年04月11日承認、申請資料概要ニ)

78) 反復皮下投与毒性試験 (カニクイザル) (2013 年 03 月 25 日承認、申請資料概要 2.6.6.3.1)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

国名	適応症
米国 (2022年12月)	<p>【点滴静注用製剤】 関節リウマチ 全身型若年性特発性関節炎（2歳以上） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（2歳以上） サイトカイン放出症候群（2歳以上） コロナウイルス感染症 2019（COVID-19）</p> <p>【皮下注製剤：プレフィルドシリンジ/プレフィルドオートインジェクター】 関節リウマチ 全身型若年性特発性関節炎（2歳以上） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（2歳以上） 巨細胞性動脈炎 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患</p>
EU (2022年9月)	<p>【点滴静注用製剤】 関節リウマチ コロナウイルス感染症 2019（COVID-19） 全身型若年性特発性関節炎（2歳以上） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（2歳以上） サイトカイン放出症候群（2歳以上）</p> <p>【皮下注製剤：プレフィルドシリンジ/プレフィルドペン】 関節リウマチ 全身型若年性特発性関節炎（プレフィルドシリンジ：1歳以上、プレフィルドペン：12歳以上） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（プレフィルドシリンジ：2歳以上、プレフィルドペン：12歳以上） 巨細胞性動脈炎</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本における使用上の注意の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

〈本邦における使用上の注意〉

【点滴静注用製剤】

9.5 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。

9.6 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。

【皮下注製剤】

9.5 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。

9.6 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。

<FDA（米国添付文書：2022年12月）>

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ACTEMRA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-877-311-8972.

Risk Summary

The limited available data with ACTEMRA in pregnant women are not sufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Monoclonal antibodies, such as tocilizumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the *in utero* exposed infant [see *Clinical Considerations*]. In animal reproduction studies, intravenous administration of tocilizumab to Cynomolgus monkeys during organogenesis caused abortion/embryo-fetal death at doses 1.25 times and higher than the maximum recommended human dose by the intravenous route of 8 mg per kg every 2 to 4 weeks. The literature in animals suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition [see *Data*]. Based on the animal data, there may be a potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal adverse reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to ACTEMRA *in utero* [see *Warnings and Precautions 5.9*].

Data

Animal Data

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed in which pregnant Cynomolgus monkeys were treated intravenously with tocilizumab at daily doses of 2, 10, or 50 mg/kg during organogenesis from gestation day (GD) 20-50. Although there was no evidence for a teratogenic/dysmorphic effect at any dose, tocilizumab produced an increase in the incidence of abortion/embryo-fetal death at doses 1.25 times and higher the MRHD by the intravenous route at maternal intravenous doses of 10 and 50 mg/kg. Testing of a murine analogue of tocilizumab in mice did not yield any evidence of harm to offspring during the pre- and postnatal development phase when dosed at 50 mg/kg intravenously with treatment every three days from implantation (GD 6) until post-partum day 21 (weaning). There was no evidence for any functional impairment of the development and behavior, learning ability, immune competence and fertility of the offspring.

Parturition is associated with significant increases of IL-6 in the cervix and myometrium. The literature suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition. For mice deficient in IL-6 (IL6^{-/-} null mice), parturition was delayed relative to wild-type (IL6^{+/+}) mice. Administration of recombinant IL-6 to IL6^{-/-} null mice restored the normal timing of delivery.

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of tocilizumab in human milk, the effects of the drug on the

breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal immunoglobulin G (IgG) is present in human milk. If tocilizumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to tocilizumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of ACTEMRA to an infant during lactation; therefore the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACTEMRA and the potential adverse effects on the breastfed child from tocilizumab or from the underlying maternal condition.

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

C (2022年9月)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本における使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

【点滴静注用製剤】

<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。

【皮下注製剤】

<関節リウマチ>

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎>

12歳未満の小児等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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。12歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>ACTEMRA by intravenous use is indicated for the treatment of pediatric patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older • Active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older • Severe or life-threatening CAR T cell-induced cytokine release syndrome (CRS) in patients 2 years of age and older. <p>ACTEMRA by subcutaneous use is indicated for the treatment of pediatric patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older • Active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older <p>The safety and effectiveness of ACTEMRA in pediatric patients with conditions other than PJIA, SJIA or CRS have not been established. The safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 have not been established in PJIA, SJIA, or CRS.</p> <p style="text-align: right;">(抜粋)</p>
EUのSPC (2022年9月)	<p><IV administration></p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p>

出典	記載内容
	<p><i>Paediatric patients</i> <i>sJIA patients and pJIA patients</i> The safety and efficacy of RoActemra subcutaneous formulation in children from birth to less than 1 year have not been established. No data are available.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> <i>sJIA Patients</i> Macrophage activation syndrome (MAS) is a serious life-threatening disorder that may develop in sJIA patients. In clinical trials, RoActemra has not been studied in patients during an episode of active MAS.</p> <p><SC administration : pre-filled syringe> 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric patients</i> The safety and efficacy of RoActemra subcutaneous formulation in children from birth to less than 1 year have not been established. No data are available.</p> <p><SC administration : pre-filled pen> 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric patients</i> The safety and efficacy of RoActemra subcutaneous formulation in children from birth to less than 1 year have not been established. No data are available. (抜粋)</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資料〉

＜医療関係者への情報提供＞

- ・アクテムラ適正使用ガイド（「TAK・GCA」編）

＜患者への情報提供＞

- ・アクテムラによる治療を行っている患者さんへ「高安動脈炎、巨細胞性動脈炎」編
- ・アクテムラ体調チェック表

＜自己投与に関する情報提供（SC）＞

- ・アクテムラ自己注射/患者指導のための手引き
- ・アクテムラ自己注射ガイドブック

中外製薬株式会社ホームページ参照

【点滴静注用製剤】

<https://chugai-pharm.jp/product/act/div/>

【皮下注製剤】

<https://chugai-pharm.jp/product/act/sc/>

