

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	アクテムラ点滴静注用
	一般名	トシリズマブ（遺伝子組換え）
本質	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	
製造販売業者名	中外製薬株式会社	
承認年月日 (販売開始年月日)	平成 20 年 4 月 16 日（一部変更承認） （平成 20 年 4 月 16 日）	
効能又は効果	<p>○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</p> <p>○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。</p>	
用法及び用量	<p>○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。</p> <p>○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。</p>	
調査実施機関名	北海道大学病院	
	(独) 国立病院機構相模原病院	
	あいち小児保健医療総合センター	
	兵庫県立こども病院	
	東広島記念病院	
調査実施期間	平成 20 年 4 月 16 日～平成 20 年 10 月 15 日	
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、147 名の患者に使用された。	
副作用等の発現状況及び報告状況	<p>調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>それ以外の既知・重篤な副作用として「肝機能障害」、「血小板減少」、「肺</p>	

	<p>炎」、「蜂窩織炎」、「リンパ節炎」、「皮下組織膿瘍」、「関節炎の悪化」が報告された。これらの症例については、製造販売業者による副作用報告がなされていることを確認した。</p> <p>なお、未知の副作用は報告されなかった。</p>
製造販売業者による情報提供活動状況	<p>調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。</p>
その他	<p>医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、患者への説明・指導等、適切に活動した旨の報告があった。</p>

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

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
ACTEMRA®

トシリズマブ(遺伝子組換え)注

	80mg	200mg	400mg
承認番号	22000AMX01593	21900AMX01337	22000AMX01594
薬価収載	2008年6月	2007年12月	2008年6月
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月
効能追加	2008年4月		
国際誕生	2005年4月		



規制区分：生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注1)}
貯法：遮光、2～8℃保存
使用期限：2年(外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

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

3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、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。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。

4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名	アクテムラ点滴静注用	80mg	200mg	400mg	
成分・含有量	有効成分	トシリズマブ(遺伝子組換え) ^{注2)}	80mg	200mg	400mg
(1バイアル中)	精製白糖	200mg	500mg	1000mg	
	ポリソルベート80	2mg	5mg	10mg	
	リン酸水素ナトリウム水和物	適量	適量	適量	
	リン酸二水素ナトリウム	適量	適量	適量	
剤 形	注射剤(バイアル)				
性 状	無色～微黄色の液				
pH	6.0～7.0				
浸透圧比	0.5～1.0(生理食塩液に対する比)				

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

注2) 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。マスターセルバンク構築時にはウシの乳由来成分(ガラクトース)及びヒツジの毛由来成分(コレステロール)を使用している。ワーキングセルバンク構築時にはウシの乳由来成分(ガラクトース)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(ガラクトース)を使用している。

【効能・効果】

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎
- キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

全身型若年性特発性関節炎：

1. 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。
2. 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。

【用法・用量】

- 関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回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、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 全身型若年性特発性関節炎：症状改善が不十分であり、かつ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。

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

*：C反応性タンパク

4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20 mg/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〉〉

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

5. 投与方法

- (1)本剤はインラインフィルターを用いて投与すること(「適用上の注意」の項参照)。
- (2)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。

【使用上の注意】

* * 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者[感染症が悪化するおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (2)結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (3)易感染性の状態にある患者[感染症を誘発するおそれがある。]
- (4)間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (5)腸管憩室のある患者(「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療(エピネフリン、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。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- (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。
- (3)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)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、キャッスルマン病、全身型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、関節リウマチの臨床症状(発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等)は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
 - 2)易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、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。
 - 3)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。
- (4)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に、患者を指導すること。

- (5)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に対する十分な問診、胸部X線検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。また、結核の活動性が確認された場合には、結核の治療を優先すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、発熱等)は速やかに担当医師に相談するよう説明すること。
- (6)本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (7)臨床試験において胸膜炎(感染症が特定できなかったものを含む)が報告されている。治療期間中に胸膜炎(所見：胸水貯留、胸痛、呼吸困難等)が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。
- (8)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ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (9)肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、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い、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こと(「その他の注意」の項参照)。
- (10)全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合
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。
- (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。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的心電図検査を行いその変化に注意すること。

* * 3. 副作用

キャッスルマン病の承認時までの調査35例、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の効能追加時までの調査各々601例、19例、128例、計783例において副作用は751例(95.9%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎421件(53.8%)、コレステロール増加292件(37.3%)、LDL増加148件(18.9%)、トリグリセリド増加126件(16.1%)、ALT(GPT)上昇119件(15.2%)等であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

- 1)アナフィラキシーショック(頻度不明^(注3))、アナフィラキシー様症状(0.4%)：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、エピネフリン、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。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。

2) **感染症**：肺炎(7.8%)、帯状疱疹(6.4%)、感染性胃腸炎(3.4%)、蜂巣炎(3.3%)、感染性関節炎(0.9%)、敗血症(0.4%)、まれに非結核性抗酸菌症(0.4%)、結核(0.3%)、ニューモシスチス肺炎(0.1%)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。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、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こと。

3) **間質性肺炎**(頻度不明^{注3)})：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、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。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

4) **腸管穿孔**(頻度不明^{注3)})：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状(腹痛、発熱等)が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

5) **好中球数減少**(7.0%)：好中球数減少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の適切な処置を行うこと。

6) **心不全**(頻度不明^{注4)})：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、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こと。

注3) 海外臨床試験あるいは市販後での発現例を含むため頻度不明。

注4) 承認適応症外での発現のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

項目名	5%以上	1%～5%未満	0.5%～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)(90.0%)、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎	鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	胸膜炎、気管支拡張症、鼻閉、鼻出血、咯血、喘息、咽頭不快感
代謝	コレステロール増加(37.3%)、トリグリセリド増加、LDL増加、HDL増加、LDH上昇	高脂血症、高コレステロール血症、血中尿酸増加、CK(CPK)上昇、総蛋白減少、血中カリウム減少	血糖増加、糖尿病増悪、血中リン増加・減少、血清フェリチン減少、血中カルシウム減少
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	脂肪肝、ビリルビン増加、Al-P上昇	肝機能異常、胆石症
循環器	高血圧、血圧上昇	T波逆転・振幅減少、動悸、血圧低下	上室性・心室性期外収縮、ST部分上昇・下降、T波振幅増加

項目名	5%以上	1%～5%未満	0.5%～1%未満
血液・凝固	白血球数減少	リンパ節炎、貧血、リンパ球数減少、血小板数減少、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、白血球数増加、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	リンパ節腫脹、TAT増加、好中球数増加、赤白血球数減少
消化器	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘	悪心、嘔吐、腹部不快感、胃炎、口唇炎、腸炎、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎	腹部膨満、痔核、消化不良、口渇、舌炎、食欲不振、胃潰瘍
		歯周病、齲歯、歯肉炎、歯痛	歯根膜感染
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、耳不快感、耳鳴
眼	結膜炎	麦粒腫、霰粒腫、眼乾燥、結膜出血	白内障、硝子体浮遊物、眼瞼炎、網膜出血
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、丘疹等)、白癬、痒痒症、皮膚感染、爪感染	膿瘍、蕁麻疹、皮膚潰瘍、嵌入爪、皮下出血、ざ瘡、角化症、皮膚乾燥	水疱、皮膚嚢腫
筋・骨格		背部痛、筋痛(筋痛、肩こり)、関節痛、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、腎結石、BUN増加、尿中赤血球陽性、尿糖、尿蛋白、NAG上昇	頻尿、腎盂腎炎、尿中白血球陽性
生殖器		陰感染	性器出血、子宮頸管ポリープ
その他		発熱、浮腫、倦怠感、悪寒、胸痛、胸部不快感、ほてり、季節性アレルギー、アレルギー性鼻炎、免疫グロブリンG減少、抗核抗体陽性 ^{注5)}	血栓性静脈炎、潮紅、気分不良、CRP増加、DNA抗体陽性 ^{注5)} 、リウマチ因子陽性、体重増加

注5) 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。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では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こと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(「薬物動態」の項参照)。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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ため、泡立ちやすい。]
- 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。

(2) 投与時

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。
- 2) 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。
- 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

8. その他の注意

- (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])。
- (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(GPT)あるいはAST(GOT)上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：本剤8 mg/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8 mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。
- (3) 本剤の臨床試験は、国内では2.9年(長期投与試験の投与期間0.1~8.1年の中央値)まで、海外では1.1年(同様に0.1~2.8年の中央値)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (4) 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^{1)~3)}、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⁴⁾。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^{5)~6)}。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⁷⁾。
- (5) 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⁸⁾。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。
- (6) 本薬はヒトとカンクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 第I相試験(単回投与)⁹⁾

健康成人男性5例を対象に、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1)。

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{finite} (hr・μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	11±6	17±16	3.8±2.3	25±22	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	285±73	33±4	1.3±0.2	47±5	58.4±7.1
1.0	19.5±2.7	1009±222	49±5	0.8±0.1	69±8	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	2532±569	74±9	0.6±0.2	107±16	65.9±8.3

(例数：5、平均値±SD)

注) 本剤の承認用量は1回8 mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

(2) 関節リウマチ患者での薬物動態

1) 単回投与試験¹⁰⁾

関節リウマチ患者31例を対象に、8 mg/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1に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{finite} = 19852±5749hr・μg/mL(平均値±SD、以下同様)、T_{1/2} = 133±25.7hr、CL_{total} = 0.4±0.1mL/hr/kg及びV_{dss} = 78.5±16.8mL/kgであった。

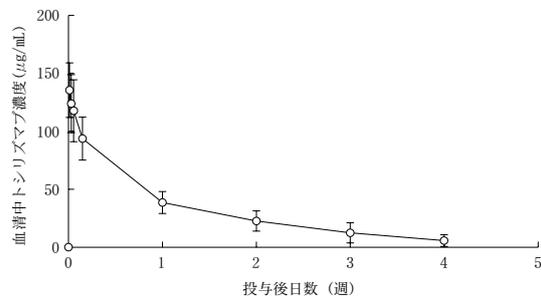


図1 関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移(平均値±SD)

2) 反復投与試験

① 用量相関性の検討¹¹⁾

関節リウマチ患者15例(1群5例)を対象に、2、4あるいは8 mg/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2)。

表2 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 _{thr} (μg/mL)	AUC _{finite} (hr・μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (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) 本剤の承認用量は1回8 mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

② 第III相試験¹²⁾

関節リウマチ患者157例を対象に、8 mg/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前直前値は3回目投与4週間後(初回投与12週間後、平均値±SD以下同様)で9.8±7.5μg/mL、6回目投与4週間後(初回投与24週間後)で12.3±8.6μg/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2)。

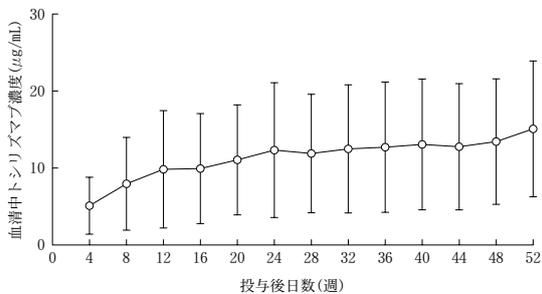


図2 関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度(投与直前値)推移(平均値±SD)

(3)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⁽³⁾

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、8 mg/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3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3 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} (μg/mL)	AUC _{finit} (hr·μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (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_{finit}:n=5、7-15歳:C_{1hr}及びAUC_{finit}:n=7、その他のパラメータ:n=4、15歳以上:n=7)

(4)全身型若年性特発性関節炎患者での薬物動態⁽⁴⁾

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、8 mg/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4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57.4μg/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があった。

表4 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} (μg/mL)	AUC _{finit} (hr·μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
2-7未満	1	142.8±31.6	17677±5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7±51.2	23706±9704	100±38	0.3±0.1	155±60	45.4±7.6
7-15未満	1	176.7±48.5	24701±7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8±70.2	35333±11668	127±26	0.2±0.2	188±49	43.0±17.5
15以上	1	166.0±31.8	23653±3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0±40.0	33336±8115	139±30	0.2±0.0	249±21	43.6±11.2

(平均値±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)

(5)キャッスルマン病患者における薬物動態

反復投与試験⁽⁵⁾

キャッスルマン病患者28例を対象に、8 mg/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5)。

表5 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} (μg/mL)	AUC _{finit} (hr·μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (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)

2.排泄⁽⁹⁾

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kgを1時間点滴静注したとき、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。

注)本剤の承認用量は1回8 mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1.関節リウマチ

(1)第Ⅲ相二重盲検比較試験⁽⁶⁾

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とし、メトトレキサート8 mg/週+トシリズマブプラセボ(プラセボ群)及びメトトレキサートプラセボ+トシリズマブ8 mg/kg/4週(本剤投与群)を24週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

1)症状の緩和

最終観察時のACR基準⁽¹⁰⁾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(P<0.001)。

#1:アメリカリウマチ学会(ACR)の臨床的改善の評価基準

表1 ACR基準20%改善頻度

	プラセボ ⁽¹¹⁾	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注)メトトレキサート8 mg/週投与

2)日常生活動作(ADL)の改善

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(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(P<0.001)。

(2)第Ⅲ相無作為割付群間比較試験⁽⁷⁾

DMARDs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とし、トシリズマブ8 mg/kg/4週投与及びDMARDsあるいは免疫抑制剤の治療(既存治療)を52週間継続した無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果を下表に示す。Totalスコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(P=0.001)。

表2 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
関節隙狭窄小化	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

2.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎⁽⁸⁾

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8 mg/kgを4週間隔で3回投与した。最終観察時のJIA基準⁽¹²⁾30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた。

#2: Giannini等⁽¹³⁾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

3.全身型若年性特発性関節炎⁽²⁰⁾

第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者56例を対象としてトシリズマブ8 mg/kgを2週間隔で3回反復投与するオープン期間にて、JIA基準⁽¹⁴⁾30%以上の改善を示し、かつCRPが0.5mg/dL未満に改善した解析対象患者43例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群20例あるいはプラセボ群23例として2週間隔で6回投与し、JIA基準30%以上の改善、かつCRPが1.5mg/dL未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は80.0%であり、プラセボ群(17.4%)に比べて有意に高かった(P<0.001)。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった(P<0.001)。

#2: Giannini等⁽¹³⁾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

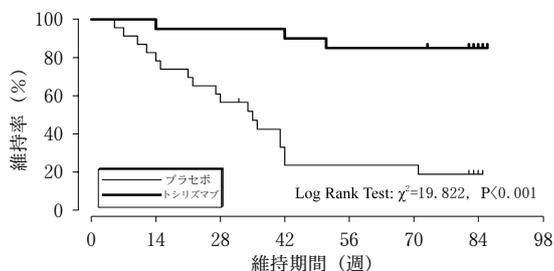


図 効果維持率の推移 (Kaplan-Meier 曲線)

4. キャッスルマン病

(1) 第Ⅱ相試験²¹⁾

1) 第一段階

キャッスルマン病患者 7 例を対象として同一患者内での漸増法にて 2、4、8 mg/kg と増量し (各用量ともに 2 週間隔にて 3 回反復投与)、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP 等の炎症マーカーは、2、4 mg/kg では各投与 1 週後で低下したものの 2 週後には再び上昇した症例もみられた。8 mg/kg ではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した。

注) 本剤の承認用量は 1 回 8 mg/kg である (「用法・用量」の項参照)。

2) 第二段階

キャッスルマン病患者 28 例を対象として 8 mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した。その結果、炎症マーカー (CRP、フィブリノーゲン、ESR)、全身倦怠感 (Visual Analog Scale による評価)、貧血状態 (Hb)、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した (表 3)。

表 3 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**
全身倦怠感 (0-100mm)	29.9 ± 22.8	17.4 ± 17.2*	17.7 ± 16.5**
Hb (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 (例数 : 24-28, 平均値 ± SD)

(2) 継続投与試験²²⁾

第Ⅱ相試験において検討されたキャッスルマン病患者のうち 33 例を対象として、原則 8 mg/kg を 2 週間隔で長期継続投与 (最長 1568 日、平均 1191 日) した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

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。

【薬効薬理】

1. 本薬は *in vitro* において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した²³⁾。
2. 本薬は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した²⁴⁾。
3. 本薬は、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^{25), 26)}。
4. 抗マウス IL-6 レセプター抗体は、IL-6 トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高 γ グロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた²⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : トシリズマブ (遺伝子組換え)

(Tocilizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式 : 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

分子式 : 軽鎖 (C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆)

重鎖 (C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅ : 主成分)

分子量 : 約 148,000

【承認条件】

○キャッスルマン病

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。

○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

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

【包装】

アクテムラ点静注用 80mg : 1 バイアル

アクテムラ点静注用 200mg : 1 バイアル

アクテムラ点静注用 400mg : 1 バイアル

【主要文献】

- 1) Abdel-Razzak Z, *et al.* : Mol Pharmacol : 44, 707 (1993)
- 2) Muntane-Relat J, *et al.* : Hepatology : 22, 1143 (1995)
- 3) Pascussi JM, *et al.* : Biochem Biophys Res Commun : 274, 707 (2000)
- 4) 社内資料 : ヒト肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験
- 5) Rivory LP, *et al.* : British Journal of Cancer : 87, 277 (2002)
- 6) Warren GW, *et al.* : J Interferon Cytokine Res. : 21, 821, (2001)
- 7) 寺尾 公男, 他 : 臨床薬理, 38 Suppl, S236 (2007)
- 8) Hirota H, *et al.* : Cell : 97, 189, (1999)
- 9) 社内資料 : 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)
- 10) 社内資料 : 関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験 (MRA220JP 試験)
- 11) 社内資料 : 関節リウマチ患者に対する第Ⅰ / Ⅱ相試験 (MRA002JP 試験)
- 12) 社内資料 : 関節リウマチ患者に対する第Ⅲ相無作為化オープン比較試験 (MRA012JP 試験)
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 社内資料 : キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物動態
- 16) 社内資料 : 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)
- 17) Nishimoto N, *et al.* : Ann Rheum Dis. : 66, 1162 (2007)
- 18) 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)
- 19) Giannini EH, *et al.* : Arthritis Rheum. : 40, 1202 (1997)
- 20) Yokota S, *et al.* : Lancet : 371, 998 (2008)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) Mihara M, *et al.* : Int Immunopharmacol : 5, 1731 (2005)
- 24) Shinkura H, *et al.* : Anticancer Research : 18, 1217 (1998)
- 25) Mihara M, *et al.* : Clin Immunol : 98, 319 (2001)
- 26) 社内資料 : カニクイザルコラーゲン誘発関節炎に対する治療効果
- 27) Katsume A, *et al.* : Cytokine : 20, 304 (2002)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
TEL : 0120-189706
FAX : 0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町 2-1-1

®登録商標
84007699