

日本標準商品分類番号 876399

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体 薬価基準収載
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品注 注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

アクテムラ[®]点滴静注用 80 mg
200 mg
400 mg
ACTEMRA[®] tocilizumab トシリズマブ(遺伝子組換え)注

Vol. 3

アクテムラ[®]点滴静注用 80mg, 200mg, 400mg 全例調査の中間報告

「キャッスルマン病*」

*: キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見 (C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感) の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

CONTENTS

1. はじめに	2
2. 全例調査の概要	3
① 進捗状況	3
② 本剤の投与状況	3
3. 患者背景	4
4. 副作用発現状況	8
5. 特に注意すべき事象	13
① 悪性リンパ腫	13
② 感染症	15
③ アナフィラキシー	17
6. 死亡例について	18
7. 有効性	21
① キャッスルマン病に関連した臨床症状および検査所見の改善度	21
② 腫脹リンパ節の評価	22
③ キャッスルマン病に関連した臨床症状および随伴症状への影響	22
④ 副腎皮質ステロイド剤投与量の推移	23
8. まとめ	24

■ 1. はじめに

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）]は、2005年4月11日に世界に先駆けてキャッスルマン病の治療薬*として承認されました。同年6月13日の発売以降、弊社では全症例を対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施し、適正使用の推進および副作用情報の収集に注力してまいりました。

先生方におかれましては調査にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、発売（2005年6月13日）から2013年4月10日までに収集した情報に基づき、キャッスルマン病患者における患者背景および副作用の発現状況についてまとめましたので報告します。本資料を、日常診療の一助にお役立ていただければ幸いです。

なお、本資料は、ご報告いただいた情報を速やかにお伝えすることを目的としており、情報が十分でない報告も含まれています。今後の調査の進行、詳細情報の検討により、副作用名や本剤との因果関係などが変更になる可能性があり得ますので、あらかじめご了承くださいませようようお願い申し上げます。

*承認された効能・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。

この製品の使用にあたっては添付文書をご参照ください。

2. 全例調査の概要

集計対象期間：本剤発売日（2005年6月13日）～2013年4月10日

集計対象例数：349例（2013年4月10日までに調査票が回収された例）

特定使用成績調査は、アクテムラを投与された全ての患者を対象とした3年間の長期調査であり、6ヵ月に1冊、合計6冊の調査票を回収します。本調査は2005年6月13日（発売日）より開始しており、2013年4月10日までに調査票を回収した349例を集計対象例としています。

① 進捗状況

本集計対象期間（本剤発売日～2013年4月10日）までの進捗状況は表1のとおりです。
集計対象例349例の平均観察期間は23.6ヵ月でした。

表1 進捗状況

項目	進捗状況
調査票収集例数	349例
分冊別調査票収集数*	投与開始～6ヵ月（調査票第1分冊）：386冊 7ヵ月～12ヵ月（調査票第2分冊）：283冊 13ヵ月～18ヵ月（調査票第3分冊）：232冊 19ヵ月～24ヵ月（調査票第4分冊）：194冊 25ヵ月～30ヵ月（調査票第5分冊）：175冊 31ヵ月～36ヵ月（調査票第6分冊）：143冊
※一部症例については転院のため、 同じ分冊が重複して回収されています。	

② 本剤の投与状況

●集計対象例349例のうち、調査票回収時に本剤の投与が継続されていた例は273例、投与が中止されていた例は76例でした。

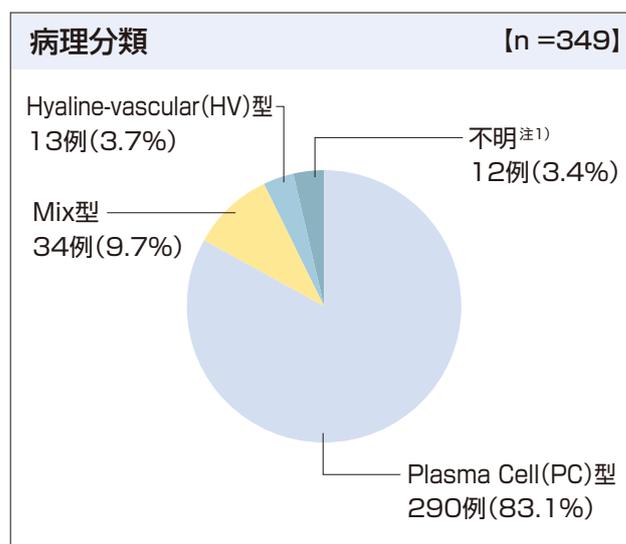
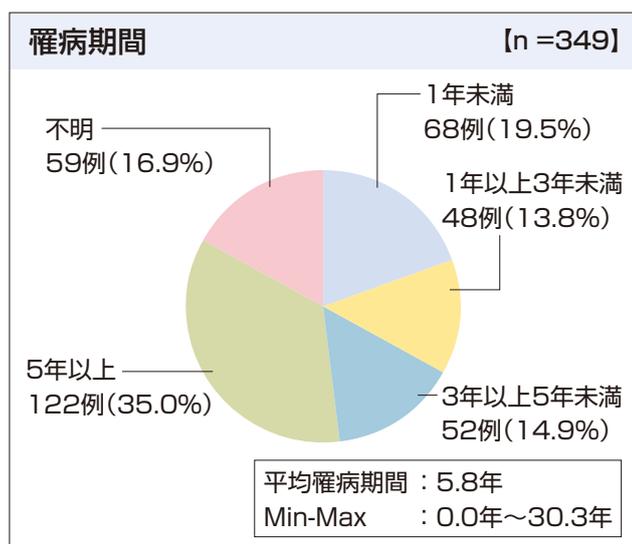
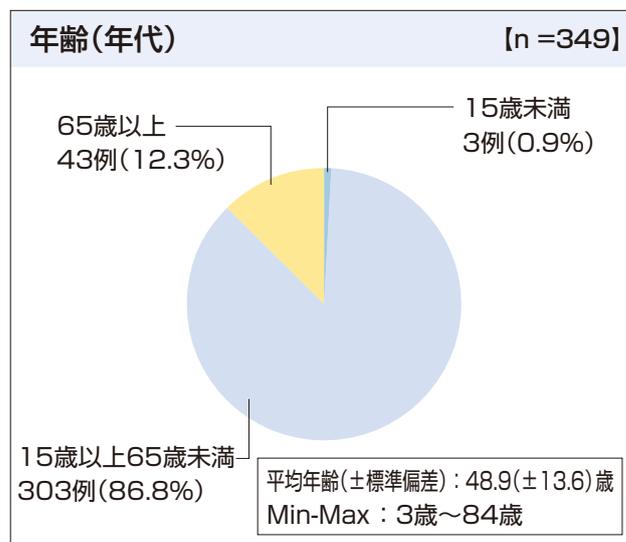
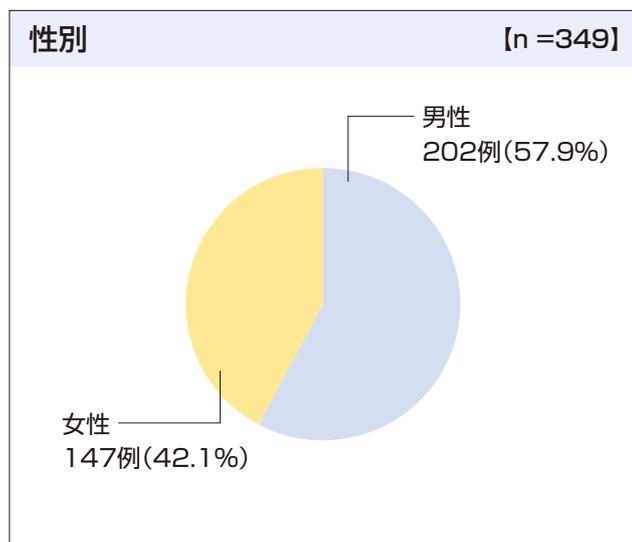
表2 投与の状況

調査票収集例数：349例	
継続投与例数：273例	中止例数：76例
	(中止理由)
	有害事象：49例
	効果不十分：12例
	患者希望：6例
	治療目的達成：4例
	来院せず：3例
	抗トシリズマブ抗体発現：2例

3. 患者背景

- 性別：男性が202例（57.9%）、女性が147例（42.1%）でした。
- 年齢：平均年齢は48.9歳で、高齢者（65歳以上）に該当する例は43例（12.3%）でした。
- 罹病期間：平均罹病期間は5.8年でした。
- 病理分類：Plasma Cell（PC）型とMix型の患者が、全体の90%以上を占めました。

⇒キャッスルマン病の確定診断においては、他の疾患（自己免疫性疾患、悪性リンパ腫など）との鑑別の観点から、臨床診断に加え、病理組織による検討を必ず行なうことが非常に重要です。病理組織生検による診断のない患者への本剤投与については、再検討してください。



注1) 病理分類不明の12例では、リンパ節腫脹の部位が腹腔内深部などにあり、病理組織生検が困難であることから病理組織所見は確認されておりませんが、これらは、各種検査データ、CTなどの画像所見および臨床経過から総合的にキャッスルマン病が強く疑われた例です。キャッスルマン病の確定診断においては、他の疾患（悪性リンパ腫など）との鑑別の観点から、臨床診断に加え、病理組織による確定診断が非常に重要です¹⁾。病理組織生検による診断のない患者への本剤投与については、再検討してください。

表3 患者背景

項目		n = 349
性別	男性	202(57.9%)
	女性	147(42.1%)
	妊娠無	147(42.1%)
	妊娠有	0(0.0%)
年齢(歳)	n	349
	Mean ± S.D.	48.9±13.6
	Median (Min-Max)	48.0(3-84)
	65歳以上	43(12.3%)
	15歳以上65歳未満	303(86.8%)
体重(kg)	n	326
	Mean ± S.D.	57.8±11.7
	Median (Min-Max)	57.1(13.0-99.7)
	不明	23(6.6%)
診療区分	入院	81(23.2%)
	外来	102(29.2%)
	入院⇔外来*1	165(47.3%)
	不明	1(0.3%)
罹病期間(年)	n	290
	Mean ± S.D.	5.8±5.8
	Median (Min-Max)	4.0(0.0-30.3)
	1年未満	68(19.5%)
	1年以上3年未満	48(13.8%)
	3年以上5年未満	52(14.9%)
家族歴	無	347(99.4%)
	有	0(0.0%)
	不明	2(0.6%)
	病理分類	Plasma Cell(PC)型
Mix型		34(9.7%)
Hyaline-vascular(HV)型		13(3.7%)
不明		12(3.4%)
既往歴*2	無	181(51.9%)
	有	166(47.6%)
	不明	2(0.6%)

項目		n = 349	
合併症*3	無	85(24.4%)	
	有	264(75.6%)	
キャスルマン病に伴う随伴症状	無	73(20.9%)	
	有	276(79.1%)	
	間質性肺炎	無 199(57.0%) 有 150(43.0%)	
	二次性アミロイドーシス	無 312(89.4%) 有 35(10.0%) 不明 2(0.6%)	
	皮疹	無 271(77.7%) 有 78(22.3%)	
	肝臓の腫大	無 260(74.5%) 有 89(25.5%)	
	脾臓の腫大	無 208(59.6%) 有 141(40.4%)	
	神経症状	無 327(93.7%) 有 22(6.3%)	
	投与開始前CRP値(mg/dL)	n	347
		Mean ± S.D.	7.4±5.5
不明		2	
投与開始前Hb値(g/dL)	n	336	
	Mean ± S.D.	9.2±2.4	
	不明	13	

*1 本剤投与中に入院と外来のいずれの診療も受けている例。

*2 本剤投与開始時に治癒している症状。

*3 本剤投与開始時に治癒していない症状。

表4 主な既往歴 (n=349)

既往歴の種類	例数	(%)
全既往歴	166	(47.6)
257件		
感染症および寄生虫症	81	(23.2)
肺炎	26	(7.4)
带状疱疹	13	(3.7)
虫垂炎	4	(1.1)
敗血症	4	(1.1)
臨床検査	20	(5.7)
心電図異常	18	(5.2)
胃腸障害	16	(4.6)
結腸ポリープ	6	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(3.7)
喘息	5	(1.4)
肺高血圧症	3	(0.9)
上気道の炎症	3	(0.9)
腎および尿路障害	13	(3.7)
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)	12	(3.4)
甲状腺癌	3	(0.9)
心臓障害	12	(3.4)
傷害、中毒および処置合併症	12	(3.4)
神経系障害	11	(3.2)
脳出血	5	(1.4)
脳梗塞	4	(1.1)
肝胆道系障害	9	(2.6)
胆石症	5	(1.4)
胆嚢炎	3	(0.9)
代謝および栄養障害	7	(2.0)
糖尿病	3	(0.9)
血液およびリンパ系障害	6	(1.7)
眼障害	5	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	4	(1.1)
血管障害	3	(0.9)
高血圧	3	(0.9)
精神障害	2	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(0.6)
外科および内科処置	2	(0.6)
免疫系障害	1	(0.3)
内分泌障害	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.3)

既往歴は MedDRA (国際医学用語集の一つ) Ver. 15.1 の器官別大分類 (SOC) で集計しています。また、3 例以上に認められた既往歴は基本語 (PT) を示しています。

表5 主な合併症 (n=349)

合併症の種類	例数	(%)
全合併症	264	(75.6)
	808件	
代謝および栄養障害	101	(28.9)
糖尿病	51	(14.6)
高尿酸血症	42	(12.0)
高脂血症	10	(2.9)
脂質異常症	3	(0.9)
腎および尿路障害	95	(27.2)
蛋白尿	15	(4.3)
慢性腎不全	15	(4.3)
腎機能障害	14	(4.0)
血尿	9	(2.6)
腎不全	7	(2.0)
I g A腎症	6	(1.7)
ネフローゼ症候群	6	(1.7)
腎アミロイドーシス	6	(1.7)
尿細管間質性腎炎	6	(1.7)
糸球体腎炎	5	(1.4)
慢性糸球体腎炎	5	(1.4)
腎障害	3	(0.9)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	3	(0.9)
血管障害	75	(21.5)
高血圧	73	(20.9)
胃腸障害	54	(15.5)
便秘	20	(5.7)
胃潰瘍	10	(2.9)
胃炎	9	(2.6)
腹水	5	(1.4)
胃食道逆流性疾患	4	(1.1)
痔核	3	(0.9)
血液およびリンパ系障害	45	(12.9)
貧血	18	(5.2)
鉄欠乏性貧血	14	(4.0)
血小板減少症	4	(1.1)
自己免疫性溶血性貧血	3	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	43	(12.3)
骨粗鬆症	26	(7.4)
背部痛	4	(1.1)
心臓障害	42	(12.0)
左室肥大	6	(1.7)
心不全	5	(1.4)
洞性頻脈	4	(1.1)
心房細動	3	(0.9)
右脚ブロック	3	(0.9)
慢性心不全	3	(0.9)
上室性頻脈	3	(0.9)
精神障害	33	(9.5)
不眠症	26	(7.4)
うつ病	5	(1.4)
臨床検査	32	(9.2)
B型肝炎ウイルス検査*	5	(1.4)
尿中血陽性	4	(1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.9)
血小板数減少	3	(0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.9)
感染症および寄生虫症	31	(8.9)
肺炎	3	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	(8.9)
喘息	8	(2.3)
胸水	6	(1.7)
肺高血圧症	3	(0.9)
アレルギー性鼻炎	3	(0.9)
肝胆道系障害	25	(7.2)
肝機能異常	11	(3.2)
胆石症	5	(1.4)

合併症の種類	例数	(%)
免疫系障害	23	(6.6)
薬物過敏症	7	(2.0)
アミロイドーシス	3	(0.9)
季節性アレルギー	3	(0.9)
神経系障害	18	(5.2)
末梢性ニューロパチー	4	(1.1)
頭痛	3	(0.9)
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)	16	(4.6)
骨髄異形成症候群	6	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	16	(4.6)
そう痒症	5	(1.4)
内分泌障害	10	(2.9)
甲状腺機能低下症	9	(2.6)
眼障害	10	(2.9)
白内障	6	(1.7)
傷害、中毒および処置合併症	6	(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(1.4)
浮腫	4	(1.1)
生殖系および乳房障害	3	(0.9)
外科および内科処置	2	(0.6)
耳および迷路障害	1	(0.3)

合併症は MedDRA (国際医学用語集の一つ) Ver.15.1 の器官別大分類 (SOC) で集計しています。また、3 例以上に認められた合併症は基本語 (PT) を示しています。

* 「B型肝炎ウイルス検査」の5例は、いずれも本剤投与開始時にキャリアーとして報告されたものです。5例のうち1例で「HBV量の悪化」が認められていますが、特段の処置なく、本剤の投与は継続され、HBV-DNA量の低下を認めています。

4. 副作用発現状況

- 副作用発現率は63.3%(221/349例)、総発現件数は596件でした。器官別大分類^{注1)}では、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が最も多く29.8%(104/349例)であり、次いで、「臨床検査」が16.0%(56/349例)でした。
- 「感染症および寄生虫症」に分類される副作用のうち、最も報告が多かった副作用は、鼻咽頭炎10.6%(37/349例)でした。また、「臨床検査」に分類される副作用のうち、最も報告が多かった副作用は、血中トリグリセリド増加と血小板数減少で2.6%(9/349例)でした。また、これらの分類以外で報告の多かった事象は、上気道の炎症7.4%(26/349例)および発疹5.7%(20/349例)でした。
- 重篤な副作用の発現率は20.6%(72/349例)、総発現件数は118件でした。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が最も多く、9.5%(33/349例)でした。
- 重篤な感染症の副作用として最も多く報告された副作用は、肺炎2.0%(7/349例)で、次いで、敗血症1.7%(6/349例)が多く報告されました。

⇒本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP値増加等）、感染症状が抑制され、感染症の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、好中球数の変動に注意してください。検査値の異常および喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CTなどの検査を実施し、適切な処置を行ってください。

表6 副作用発現頻度 (n=349)

	例数 (%)	件数
全副作用	221 (63.3%)	596
重篤な副作用	72 (20.6%)	118

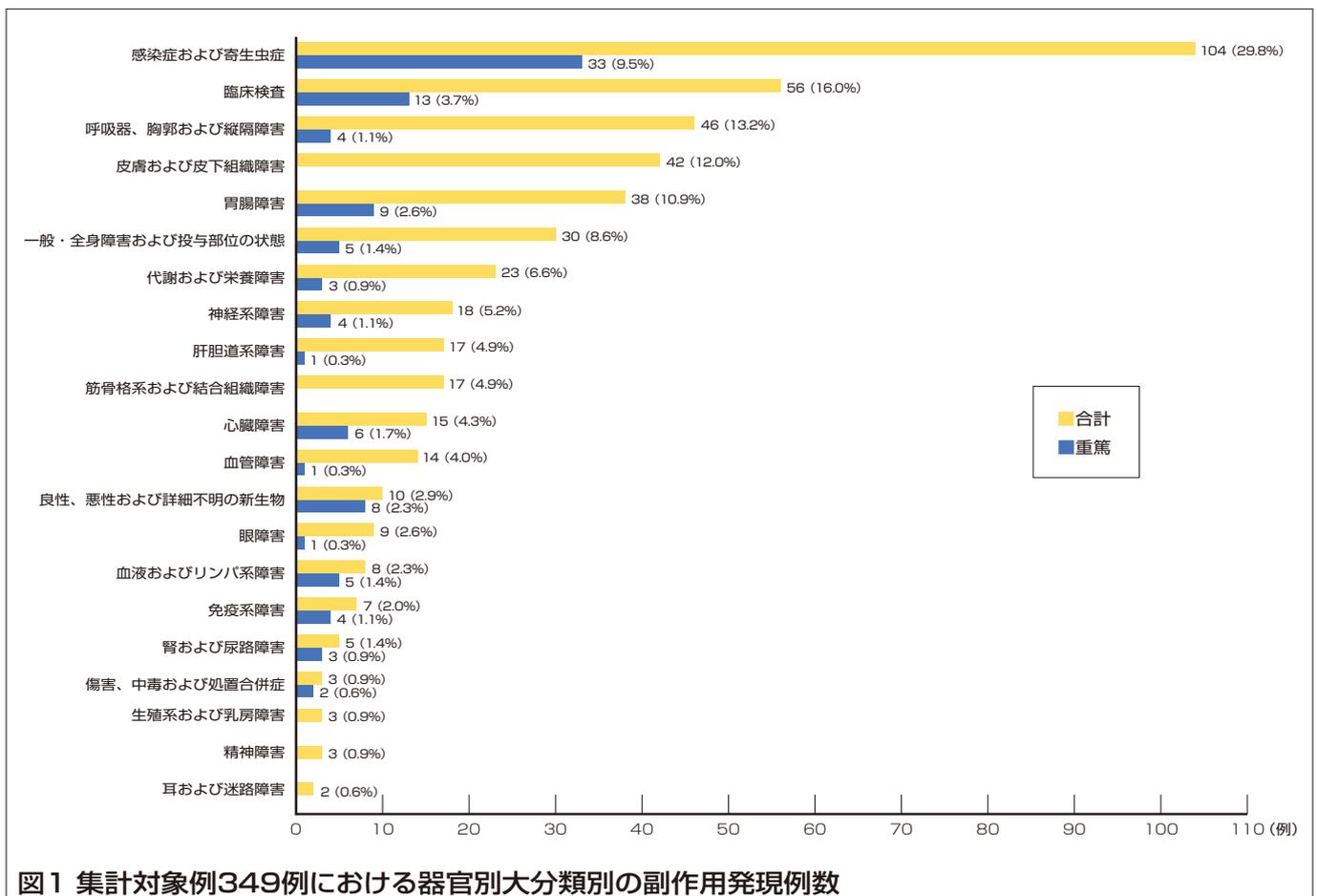


図1 集計対象例349例における器官別大分類別の副作用発現例数

注1) MedDRA (国際医学用語集の一つ) Ver 15.1の器官別大分類 (SOC) による集計です。

表7 副作用発現状況一覧表

副作用の種類	副作用の種類別発現例数			
	承認時 n=35	特定使用成績調査 n=349		
		重篤	非重篤	合計*
全体 発現例数 (%)	33 (94.3)	72 (20.6)	194 (55.6)	221 (63.3)
感染症および寄生虫症 発現例数 (%)	30 (85.7)	33 (9.5)	82 (23.5)	104 (29.8)
異型肺炎		1 (0.3)		1 (0.3)
菌血症		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
体部白癬			2 (0.6)	2 (0.6)
気管支炎	1 (2.9)	2 (0.6)	9 (2.6)	10 (2.9)
気管支肺炎	1 (2.9)			
カンジダ症	2 (5.7)			
蜂巣炎	2 (5.7)	3 (0.9)		3 (0.9)
クリプトコッカス症	1 (2.9)			
膀胱炎	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
播種性結核		1 (0.3)		1 (0.3)
細菌性心内膜炎		1 (0.3)		1 (0.3)
毛包炎	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	2 (5.7)		6 (1.7)	6 (1.7)
ウイルス性胃腸炎			1 (0.3)	1 (0.3)
歯肉炎		1 (0.3)		1 (0.3)
B型肝炎			1 (0.3)	1 (0.3)
C型肝炎			1 (0.3)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染			2 (0.6)	2 (0.6)
帯状疱疹	3 (8.6)	3 (0.9)	5 (1.4)	8 (2.3)
麦粒腫	3 (8.6)		2 (0.6)	2 (0.6)
感染			2 (0.6)	2 (0.6)
インフルエンザ			8 (2.3)	8 (2.3)
限局性感染	1 (2.9)			
下気道感染			1 (0.3)	1 (0.3)
髄膜炎		1 (0.3)		1 (0.3)
クリプトコッカス性髄膜炎		1 (0.3)		1 (0.3)
ムンプス			1 (0.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	27 (77.1)	1 (0.3)	37 (10.6)	37 (10.6)
食道カンジダ症			1 (0.3)	1 (0.3)
爪真菌症	2 (5.7)		3 (0.9)	3 (0.9)
口腔カンジダ症	1 (2.9)		2 (0.6)	2 (0.6)
外耳炎			1 (0.3)	1 (0.3)
中耳炎	1 (2.9)			
耳下腺炎			1 (0.3)	1 (0.3)
歯周炎	3 (8.6)			
咽頭炎	6 (17.1)		11 (3.2)	11 (3.2)
肺炎	2 (5.7)	7 (2.0)	4 (1.1)	10 (2.9)
サイトメガロウイルス性肺炎		1 (0.3)		1 (0.3)
ブドウ球菌性肺炎		1 (0.3)		1 (0.3)
急性腎盂腎炎		1 (0.3)		1 (0.3)
膿皮症	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
鼻炎	3 (8.6)		2 (0.6)	2 (0.6)
敗血症		6 (1.7)		6 (1.7)
敗血症性ショック		2 (0.6)		2 (0.6)
副鼻腔炎	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚感染			1 (0.3)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍			1 (0.3)	1 (0.3)
足部白癬	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
扁桃炎	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染			2 (0.6)	2 (0.6)
尿路感染	4 (11.4)	2 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.4)
肛門膿瘍		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
峯径部膿瘍	1 (2.9)			
四肢膿瘍	2 (5.7)			
細菌性関節炎			1 (0.3)	1 (0.3)
癩風	1 (2.9)			
ブドウ球菌性敗血症			1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (2.9)			
感染性腸炎			1 (0.3)	1 (0.3)
白癬感染	2 (5.7)		2 (0.6)	2 (0.6)
細菌性肺炎		3 (0.9)		3 (0.9)
感染性関節炎		1 (0.3)		1 (0.3)
口腔真菌感染	1 (2.9)			
シュードモナス感染	1 (2.9)			
非定型マイコプラズマ感染		1 (0.3)		1 (0.3)
化膿	1 (2.9)			
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		1 (0.3)		1 (0.3)
口腔ヘルペス	2 (5.7)		3 (0.9)	3 (0.9)
処置後感染	1 (2.9)			
感染性皮膚膿瘍		1 (0.3)		1 (0.3)
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) 発現例数 (%)		8 (2.3)	2 (0.6)	10 (2.9)
乳房の良性新生物			1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱癌		1 (0.3)		1 (0.3)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫第4期		1 (0.3)		1 (0.3)
ホジキン病		1 (0.3)		1 (0.3)
脂肪腫			1 (0.3)	1 (0.3)
貪食細胞性組織球症		1 (0.3)		1 (0.3)
キャッスルマン病		2 (0.6)		2 (0.6)
大腸癌		1 (0.3)		1 (0.3)
膀胱移行上皮癌第1期		1 (0.3)		1 (0.3)
血液およびリンパ系障害 発現例数 (%)	3 (8.6)	5 (1.4)	3 (0.9)	8 (2.3)
貧血	1 (2.9)			
播種性血管内凝固		1 (0.3)		1 (0.3)
好酸球増加症			1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症		1 (0.3)		1 (0.3)
リンパ節痛	2 (5.7)			
リンパ節症	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球減少症		1 (0.3)		1 (0.3)
好中球減少症		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
汎血球減少症		1 (0.3)		1 (0.3)
血栓性血小板減少性紫斑病		1 (0.3)		1 (0.3)
免疫系障害 発現例数 (%)	1 (2.9)	4 (1.1)	3 (0.9)	7 (2.0)
アミロイドーシス			1 (0.3)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応		1 (0.3)		1 (0.3)
アナフィラキシーショック		1 (0.3)		1 (0.3)
アナフィラキシー様反応		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
低γグロブリン血症		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
季節性アレルギー	1 (2.9)			
内分泌障害 発現例数 (%)	2 (5.7)			
クッシング様	1 (2.9)			
甲状腺腫	1 (2.9)			
代謝および栄養障害 発現例数 (%)	8 (22.9)	3 (0.9)	20 (5.7)	23 (6.6)
糖尿病			1 (0.3)	1 (0.3)
高コレステロール血症			5 (1.4)	5 (1.4)
高血糖	1 (2.9)			
高リン酸塩血症	1 (2.9)			
高トリグリセリド血症			3 (0.9)	3 (0.9)
高尿酸血症	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)

副作用の種類	副作用の種類別発現例数			
	承認時 n=35	特定使用成績調査 n=349		
		重篤	非重篤	合計*
低ナトリウム血症		2 (0.6)		2 (0.6)
鉄代謝障害	2 (5.7)			
カルシウム代謝障害		1 (0.3)		1 (0.3)
脂質異常症			1 (0.3)	1 (0.3)
脂質代謝障害			1 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	2 (5.7)			
高脂血症	2 (5.7)		8 (2.3)	8 (2.3)
精神障害 発現例数 (%)	1 (2.9)		3 (0.9)	3 (0.9)
不快感			2 (0.6)	2 (0.6)
不眠症	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害 発現例数 (%)	9 (25.7)	4 (1.1)	14 (4.0)	18 (5.2)
浮動性めまい			2 (0.6)	2 (0.6)
味覚異常			1 (0.3)	1 (0.3)
脳炎		1 (0.3)		1 (0.3)
頭痛	6 (17.1)		8 (2.3)	8 (2.3)
水頭症		1 (0.3)		1 (0.3)
感覚鈍麻	4 (11.4)		3 (0.9)	3 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (2.9)			
感覚障害			1 (0.3)	1 (0.3)
傾眠			1 (0.3)	1 (0.3)
緊張性頭痛	1 (2.9)			
一過性全健忘			1 (0.3)	1 (0.3)
振戦			1 (0.3)	1 (0.3)
塞栓性脳梗塞		1 (0.3)		1 (0.3)
神経精神ループス		1 (0.3)		1 (0.3)
眼障害 発現例数 (%)	8 (22.9)	1 (0.3)	8 (2.3)	9 (2.6)
眼の異常感	1 (2.9)			
一過性黒内障			1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼炎			2 (0.6)	2 (0.6)
眼瞼痙攣	1 (2.9)			
白内障		1 (0.3)		1 (0.3)
霰粒腫	1 (2.9)			
結膜出血	4 (11.4)		1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	1 (2.9)			
眼痛	1 (2.9)			
眼瞼浮腫	1 (2.9)			
緑内障	1 (2.9)			
瞼板腺炎	1 (2.9)			
眼充血			1 (0.3)	1 (0.3)
霧視	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
視力低下			2 (0.6)	2 (0.6)
網膜色素上皮剥離			1 (0.3)	1 (0.3)
耳および迷路障害 発現例数 (%)	3 (8.6)		2 (0.6)	2 (0.6)
耳痛	1 (2.9)			
聴覚障害			1 (0.3)	1 (0.3)
耳鳴			1 (0.3)	1 (0.3)
耳不快感	1 (2.9)			
突発難聴	1 (2.9)			
心臓障害 発現例数 (%)	4 (11.4)	6 (1.7)	10 (2.9)	15 (4.3)
急性心筋梗塞		1 (0.3)		1 (0.3)
不整脈		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
うっ血性心不全		2 (0.6)		2 (0.6)
動悸			4 (1.1)	4 (1.1)
右室不全		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性頻脈			1 (0.3)	1 (0.3)
上室性期外収縮	2 (5.7)		2 (0.6)	2 (0.6)
心室性期外収縮	3 (8.6)		1 (0.3)	1 (0.3)
心室性頻脈		1 (0.3)		1 (0.3)
左室肥大			1 (0.3)	1 (0.3)

副作用の種類	副作用の種類別発現例数			
	承認時 n=35	特定使用成績調査 n=349		
		重篤	非重篤	合計*
血管障害 発現例数 (%)	3 (8.6)	1 (0.3)	13 (3.7)	14 (4.0)
潮紅			1 (0.3)	1 (0.3)
高血圧	2 (5.7)		10 (2.9)	10 (2.9)
低血圧			1 (0.3)	1 (0.3)
レイノー現象			1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症		1 (0.3)		1 (0.3)
ほてり	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 発現例数 (%)	19 (54.3)	4 (1.1)	42 (12.0)	46 (13.2)
息詰まり感	1 (2.9)			
咳嗽	4 (11.4)		2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸困難			2 (0.6)	2 (0.6)
労作性呼吸困難			1 (0.3)	1 (0.3)
鼻出血			1 (0.3)	1 (0.3)
低酸素症		1 (0.3)		1 (0.3)
間質性肺疾患		1 (0.3)		1 (0.3)
鼻閉	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
鼻の炎症	1 (2.9)			
鼻茸	1 (2.9)			
胸膜炎			1 (0.3)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎		1 (0.3)		1 (0.3)
湿性咳嗽			1 (0.3)	1 (0.3)
肺梗塞		1 (0.3)		1 (0.3)
鼻漏	3 (8.6)		3 (0.9)	3 (0.9)
扁桃肥大	1 (2.9)			
喘鳴	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
上気道の炎症	5 (14.3)		26 (7.4)	26 (7.4)
咽頭紅斑	3 (8.6)			
口腔咽頭不快感	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	7 (20.0)		8 (2.3)	8 (2.3)
胃腸障害 発現例数 (%)	21 (60.0)	9 (2.6)	33 (9.5)	38 (10.9)
腹部不快感	2 (5.7)			
腹痛	3 (8.6)		4 (1.1)	4 (1.1)
下腹部痛	3 (8.6)			
上腹部痛	5 (14.3)		1 (0.3)	1 (0.3)
アフタ性口内炎	1 (2.9)			
腹水		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
潰瘍性大腸炎		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
便秘	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
齲歯	2 (5.7)			
下痢	7 (20.0)		11 (3.2)	11 (3.2)
腸炎		2 (0.6)	3 (0.9)	4 (1.1)
排便回数増加	1 (2.9)			
胃潰瘍		1 (0.3)		1 (0.3)
胃炎	1 (2.9)			
びらん性胃炎			1 (0.3)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (2.9)			
胃腸出血		1 (0.3)		1 (0.3)
消化管穿孔		1 (0.3)		1 (0.3)
歯肉出血	1 (2.9)			
舌炎			1 (0.3)	1 (0.3)
腸管穿孔		1 (0.3)		1 (0.3)
悪心	4 (11.4)		7 (2.0)	7 (2.0)
嚥下痛	1 (2.9)			
唾液腺痛			1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	5 (14.3)		10 (2.9)	10 (2.9)
歯痛	3 (8.6)			
上部消化管出血		1 (0.3)		1 (0.3)
嘔吐	2 (5.7)		4 (1.1)	4 (1.1)

副作用の種類	副作用の種類別発現例数			
	承認時 n=35	特定使用成績調査 n=349		
		重篤	非重篤	合計*
舌異形成		1 (0.3)		1 (0.3)
心窩部不快感	1 (2.9)			
口の感覚鈍麻	1 (2.9)			
口の錯感覚	1 (2.9)			
肝胆道系障害 発現例数 (%)	4 (11.4)	1 (0.3)	16 (4.6)	17 (4.9)
肝機能異常	2 (5.7)	1 (0.3)	10 (2.9)	11 (3.2)
脂肪肝	1 (2.9)			
高ビリルビン血症			1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害			5 (1.4)	5 (1.4)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (2.9)			
皮膚および皮下組織障害 発現例数 (%)	24 (68.6)		42 (12.0)	42 (12.0)
び瘡	1 (2.9)		3 (0.9)	3 (0.9)
水疱	1 (2.9)			
皮膚嚢腫	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚炎	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	3 (8.6)			
皮膚乾燥	3 (8.6)		1 (0.3)	1 (0.3)
発汗障害	1 (2.9)			
湿疹	5 (14.3)		3 (0.9)	3 (0.9)
紅斑	1 (2.9)		3 (0.9)	3 (0.9)
皮下出血	1 (2.9)			
表皮下出血	1 (2.9)			
多汗症	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
間擦疹	1 (2.9)			
手掌紅斑			1 (0.3)	1 (0.3)
そう痒症	10 (28.6)		13 (3.7)	13 (3.7)
発疹	11 (31.4)		20 (5.7)	20 (5.7)
全身性皮疹			1 (0.3)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (2.9)			
脂漏性皮膚炎	1 (2.9)			
皮膚ひらん	1 (2.9)			
皮膚剥脱	1 (2.9)			
皮膚病変	1 (2.9)			
皮膚潰瘍	1 (2.9)			
蕁麻疹	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
全身性そう痒症			4 (1.1)	4 (1.1)
乾癬様皮膚炎			1 (0.3)	1 (0.3)
色素沈着障害			1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害 発現例数 (%)	10 (28.6)		17 (4.9)	17 (4.9)
関節痛	3 (8.6)		7 (2.0)	7 (2.0)
背部痛	7 (20.0)		2 (0.6)	2 (0.6)
滑液包炎	1 (2.9)			
関節硬直			2 (0.6)	2 (0.6)
筋骨格痛			1 (0.3)	1 (0.3)
筋肉痛			1 (0.3)	1 (0.3)
頸部痛	1 (2.9)			
四肢痛	3 (8.6)		4 (1.1)	4 (1.1)
顎痛	1 (2.9)			
筋骨格硬直	1 (2.9)		4 (1.1)	4 (1.1)
腎および尿路障害 発現例数 (%)	2 (5.7)	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.4)
蛋白尿	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
腎障害			1 (0.3)	1 (0.3)
腎不全		1 (0.3)		1 (0.3)
膀胱炎様症状	1 (2.9)			
腎機能障害		2 (0.6)		2 (0.6)
生殖系および乳房障害 発現例数 (%)	4 (11.4)		3 (0.9)	3 (0.9)
子宮頸部上皮異形成	1 (2.9)			

副作用の種類	副作用の種類別発現例数			
	承認時 n=35	特定使用成績調査 n=349		
		重篤	非重篤	合計*
子宮頸管ポリープ	1 (2.9)			
不規則月経	1 (2.9)			
不正子宮出血	1 (2.9)			
卵巣機能不全			1 (0.3)	1 (0.3)
前立腺炎			1 (0.3)	1 (0.3)
陰部そう痒症	1 (2.9)			
子宮ポリープ	1 (2.9)			
性器分泌物	1 (2.9)			
乳房障害			1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態 発現例数 (%)	21 (60.0)	5 (1.4)	25 (7.2)	30 (8.6)
無力症	1 (2.9)			
胸部不快感	6 (17.1)			
胸痛	4 (11.4)		2 (0.6)	2 (0.6)
悪寒	2 (5.7)		2 (0.6)	2 (0.6)
顔面浮腫			1 (0.3)	1 (0.3)
異常感	3 (8.6)		2 (0.6)	2 (0.6)
冷感	1 (2.9)			
熱感	3 (8.6)		2 (0.6)	2 (0.6)
倦怠感	7 (20.0)		6 (1.7)	6 (1.7)
腫瘍	1 (2.9)			
多臓器不全		2 (0.6)		2 (0.6)
浮腫	1 (2.9)		3 (0.9)	3 (0.9)
末梢性浮腫	2 (5.7)	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (1.4)
発熱	5 (14.3)	2 (0.6)	8 (2.3)	10 (2.9)
圧痛	1 (2.9)			
口渇	2 (5.7)			
臨床検査 発現例数 (%)	25 (71.4)	13 (3.7)	46 (13.2)	56 (16.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.9)			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (14.3)		2 (0.6)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.4)		2 (0.6)	2 (0.6)
抱合ビリルビン増加		1 (0.3)		1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
血中カルシウム減少	1 (2.9)			
血中コレステロール増加	4 (11.4)		5 (1.4)	5 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
血中フィブリノゲン増加	1 (2.9)			
血中ブドウ糖増加	4 (11.4)			
血中铁減少	1 (2.9)			
血中铁増加	1 (2.9)			
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (14.3)			
血中カルウム増加			1 (0.3)	1 (0.3)
血圧低下	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
拡張期血圧上昇	1 (2.9)			
血圧上昇	2 (5.7)		7 (2.0)	7 (2.0)
血中トロンピン異常	7 (20.0)			
血中トリグリセリド増加	7 (20.0)		9 (2.6)	9 (2.6)
血中尿素増加	2 (5.7)			
血中尿酸増加	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
体温低下	1 (2.9)			
C-反応性蛋白増加	2 (5.7)			
胸部X線異常			1 (0.3)	1 (0.3)
心電図異常	1 (2.9)		1 (0.3)	1 (0.3)
心電図ST部分上昇	1 (2.9)			
心電図T波振幅減少	1 (2.9)			
好酸球数増加	2 (5.7)		1 (0.3)	1 (0.3)
フィブリンDダイマー増加	4 (11.4)			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (8.6)			
尿中血陽性	1 (2.9)			

副作用の種類	副作用の種類別発現例数			
	承認時 n=35	特定使用成績調査 n=349		
		重篤	非重篤	合計*
ヘモグロビン増加			1 (0.3)	1 (0.3)
心拍数不整			1 (0.3)	1 (0.3)
ヘパラスチン増加	1 (2.9)			
高比重リポ蛋白減少	1 (2.9)			
高比重リポ蛋白増加	1 (2.9)			
低比重リポ蛋白増加	2 (5.7)			
リンパ球数減少	1 (2.9)	1 (0.3)		1 (0.3)
単球数増加	1 (2.9)			
好中球数減少	9 (25.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)
好中球数増加			1 (0.3)	1 (0.3)
血小板数減少	2 (5.7)	3 (0.9)	6 (1.7)	9 (2.6)
プロトロンビン時間延長	1 (2.9)			
尿中赤血球陽性	1 (2.9)			
血清フェリチン減少	4 (11.4)			
超低比重リポ蛋白増加	2 (5.7)			
白血球数減少	2 (5.7)	5 (1.4)	4 (1.1)	8 (2.3)
白血球数増加	2 (5.7)	1 (0.3)		1 (0.3)
尿中白血球陽性	3 (8.6)			
血沈亢進	1 (2.9)			
血中リン減少	2 (5.7)			
血中リン増加	1 (2.9)			
心室肥大の心電図所見	1 (2.9)			
心電図T波振幅増加	1 (2.9)			
血小板数増加	2 (5.7)			
血中β-D-グルカン増加		1 (0.3)		1 (0.3)
尿中蛋白陽性	3 (8.6)		1 (0.3)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (11.4)		1 (0.3)	1 (0.3)
尿量減少	1 (2.9)			
抗核抗体陽性	1 (2.9)			
心電図変化		1 (0.3)		1 (0.3)
抗体検査陽性			1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球形態異常	2 (5.7)			
B型肝炎DNA増加			1 (0.3)	1 (0.3)
抗生物質耐性ブドウ球菌検査陽性	1 (2.9)			
結核菌群検査陽性			1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症 発現例数 (%)	1 (2.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
圧迫骨折	1 (2.9)			
注入に伴う反応		2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)

副作用名は MedDRA (国際医学用語集の一つ) Ver.15.1 の基本語 (PT) で集計しています。

* 同一症例に同じ副作用が複数報告された場合は、1 例として集計しています。

5. 特に注意すべき事象

① 悪性リンパ腫

- 集計対象例349例における悪性リンパ腫の発現率(本剤との因果関係が否定された例も含む)は2.6%(9/349例)でした。
- 悪性リンパ腫発現後に再度、本剤投与前の病理標本を検討したところ、本剤投与前より悪性リンパ腫を発現していた可能性のある例が認められました。

⇒本剤投与前には悪性リンパ腫との鑑別を慎重に行ってください。
 ⇒本剤投与中にリンパ節腫脹の増悪や血中IL-6値の上昇をしばしば認めます。IL-6が異常な高値を示した場合には、悪性リンパ腫を疑い、本剤投与前の病理標本の再検討およびリンパ節の再生検・病理診断の実施を検討してください。
 ⇒悪性リンパ腫の発現を確認した場合は、投与を中止し、速やかに悪性リンパ腫に対する適切な治療を開始してください。

集計対象例349例における悪性リンパ腫の発現率は本剤との因果関係が否定された例も含め2.6%(9/349例)でした(厚生労働省への報告対象例[関連あるかもしれない]:1例、本剤との因果関係が否定された例:8例)。悪性リンパ腫発現例の一覧を表8に示します。

9例中4例(No.1,3,4,6)で悪性リンパ腫発現後に再度、本剤投与前の病理標本を検討したところ、そのうちの3例(No.1,3,6)では、本剤の投与前より悪性所見を有していた可能性が考えられました。したがって、本剤投与前には悪性リンパ腫との鑑別を慎重にしてください。

また、9例中5例(No.3,4,5,6,7)では、本剤の投与前や投与中にリンパ節腫脹の増悪を認め、また、9例中6例(No.1,2,3,4,6,7)では、本剤投与中に5,000pg/mLを越える血中IL-6値の上昇*が認められました。本剤投与中にこれらの事象を認めた場合には、悪性リンパ腫の可能性を疑い、本剤投与前の病理標本の再検討やリンパ節の再生検・病理診断の実施についても検討してください。なお、文献では、キャスルマン病から悪性リンパ腫へ移行する例も報告されています²⁾。

さらに、これら悪性リンパ腫を発現した例では、本剤を投与しても諸症状および検査所見の改善を認めない、もしくは、改善を認めても一過性であったことから、悪性リンパ腫の発現が確認された場合には、本剤の投与を中止し、速やかに悪性リンパ腫に対する適切な治療を開始してください。

* 血中IL-6値については全例を対象とした測定をしておらず、比較対照できるデータ(悪性リンパ腫を発現しなかった症例のIL-6値推移に関するデータ)がありません。そのため、5,000pg/mLを越える血中IL-6値の上昇は、十分な根拠に基づいた鑑別指標ではありませんが、リンパ節生検・病理診断の目安として記載しております。

表8 悪性リンパ腫発現例一覧(本剤との因果関係が否定された例も含む)

No.	性別	年齢	有害事象名 ^{*1}	医師記載有害事象名	初回投与～悪性リンパ腫診断(日)	関連性	転帰 ^{*2}	IL-6最高値(pg/mL)	リンパ節腫脹の増大(担当医報告)
1	男	40歳代	ホジキン病	ホジキンリンパ腫増悪	479	無	未回復	13,200	不明
2	女	20歳代	ホジキン病	ホジキン悪性リンパ腫	45	無	不明	8,150	不明
3	男	30歳代	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	797	無	軽快	5,270	有
4	男	50歳代	ホジキン病	ホジキン病	71	関連あるかもしれない	軽快	7,660	有
5	男	80歳代	リンパ腫	悪性リンパ腫(anaplastic large cell lymphoma)	134	無	未回復	365 ^{*3}	有
6	男	70歳代	リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫	リンパ形質細胞性リンパ腫(悪性リンパ腫)	249	無	未回復	6,680	有
7	男	40歳代	リンパ腫	悪性リンパ腫	716	無	未回復	5,070	有
8	女	60歳代	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 第4期	非ホジキンリンパ腫	202	無	未回復	549	有
9	男	80歳代	非ホジキンリンパ腫	DLBCLによるMOF	1 ^{*4}	無	死亡(本事象による)	17.1 ^{*5}	不明

*1 有害事象名はMedDRA(国際医学用語集の一つ)Ver15.1の基本語(PT)で集計しています。

*2 追加情報の入手により変更となる場合があります。

*3 本剤2回目投与時の検査値ですが、本例については本剤2回目投与以降、悪性リンパ腫と診断されたため、本剤の投与を中止するまでIL-6値の測定が行われていません。

*4 本剤投与にあたっては、病理診断を含めてキャスルマン病と診断されておりましたが、投与当日状態が悪化し、その後の診断結果にて悪性リンパ腫と判断された症例でした。

*5 本剤投与開始日に測定。

【悪性リンパ腫との鑑別診断について】^{3), 4), 5)}

キャスルマン病の鑑別診断上、臨床的に最も問題となるのが悪性リンパ腫です。悪性リンパ腫との最終的な鑑別は病理診断によりますが、悪性リンパ腫の中には形質細胞浸潤が目立つ、組織学的にキャスルマン病と類似した像をとるものがあります。鑑別が困難な場合、免疫染色や免疫グロブリン (Ig) 重鎖遺伝子、T細胞受容体遺伝子の再構成のクロナリティの確認が必要となります。必ず臨床所見と病理所見の両面から慎重に鑑別診断を行ってください⁴⁾。

生検の対象となるリンパ節は、可能な限り大きく、中心的なリンパ節を選ぶべきで、傍腫瘍リンパ節の生検では診断が確定しないことがあります^{3), 5)}。これは、IL-6を産生する悪性腫瘍が存在する場合、その傍腫瘍リンパ節でキャスルマン病に類似した病理組織所見を示すことがあるためです。

なお、キャスルマン病と診断された例においても、経過中に急速なリンパ節増大を示す例や、血中IL-6の異常高値を示す例、グロブリン、LDHや可溶性IL-2受容体の高値を示す例については、悪性リンパ腫の可能性も考慮して、初診断時の病理標本の再検討およびリンパ節の再生検の実施を検討してください。

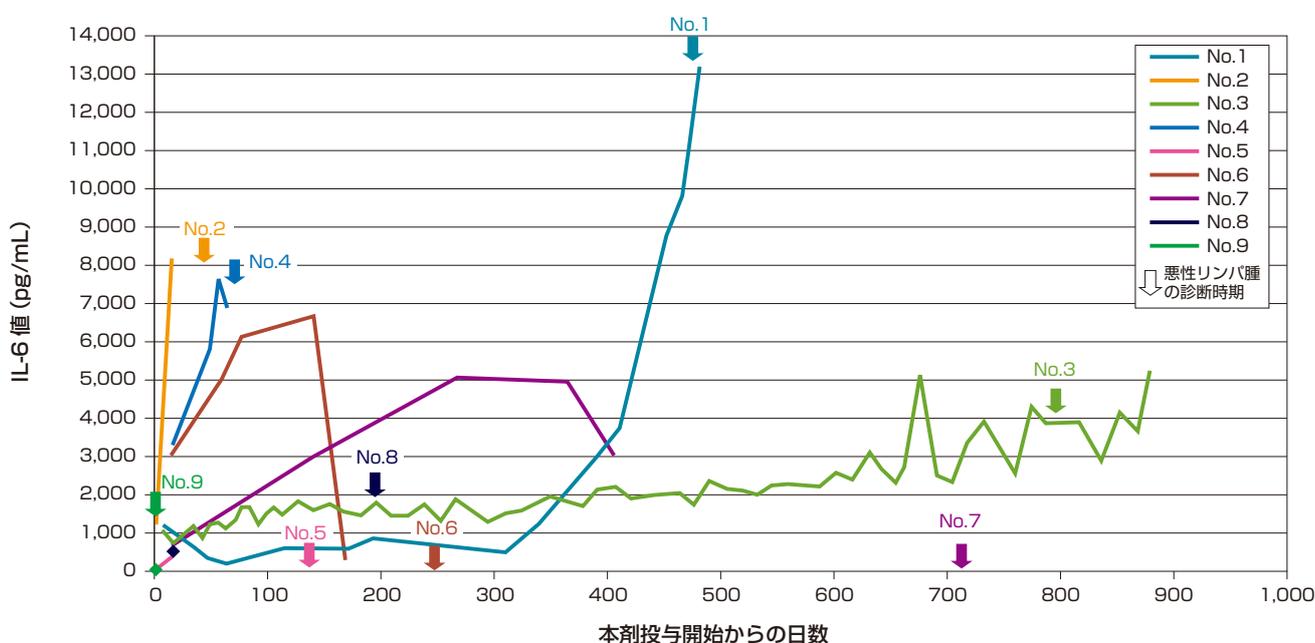
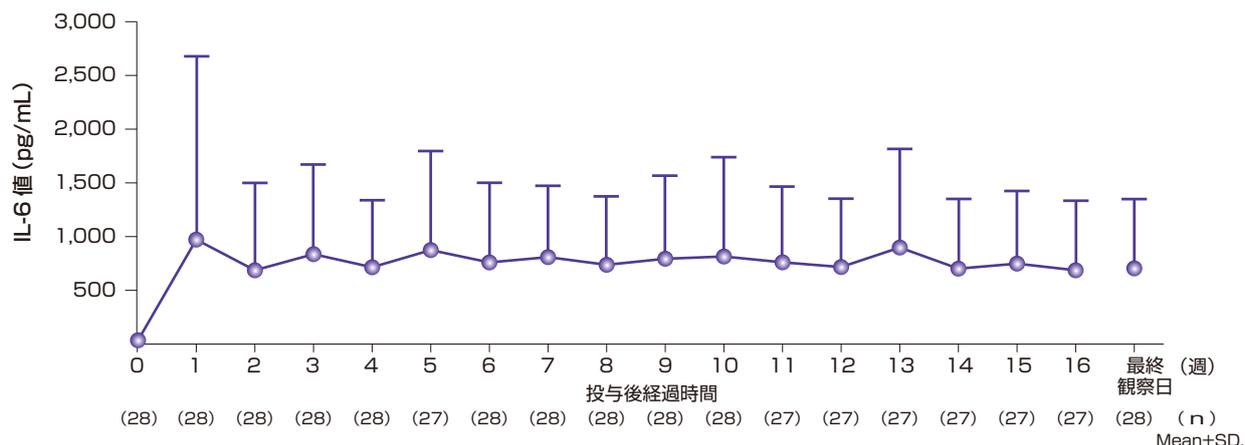


図 2 悪性リンパ腫発現症例の IL-6 値推移

【参考；アクテムラ投与後のIL-6値の推移(開発時データより)】

キャスルマン病患者にアクテムラ8mg/kgを2週間隔で8回(16週間)点滴静注により投与した。



② 感染症

●感染症に分類される副作用の発現率は29.8% (104/349例)、このうち重篤例は9.5% (33/349例)で、重篤例として最も多く報告された副作用は、肺炎2.0% (7/349例)で、次いで、敗血症1.7% (6/349例)でした。

⇒本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP値増加等）、感染症状が抑制され、感染症の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、好中球数の変動に注意してください。検査値の異常および喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CTなどの検査を実施し、適切な処置を行ってください。

集計対象例349例において、感染症に分類される副作用の発現率は29.8% (104/349例) でした（主な副作用；鼻咽頭炎10.6% (37/349例)、咽頭炎3.2% (11/349例)、肺炎、気管支炎各2.9% (10/349例)）。

このうち重篤な副作用の発現率は9.5% (33/349例) で、主なものは、肺炎2.0% (7/349例)、敗血症1.7% (6/349例) でした。

表 9 感染症に分類される副作用の発現状況

	発現例数 (%)
感染症に分類される副作用	104 (29.8)
重篤例	33 (9.5)

表 10 重篤な感染症の副作用（重篤例）の一覧

副作用名	発現例数 (%)	副作用名	発現例数 (%)
肺炎	7 (2.0)	帯状疱疹	3 (0.9)
敗血症	6 (1.7)	気管支炎	2 (0.6)
蜂巣炎	3 (0.9)	敗血症性ショック	2 (0.6)
細菌性肺炎	3 (0.9)	尿路感染	2 (0.6)

<発現例1例 (0.3%) の事象>

異型肺炎、菌血症、播種性結核、細菌性心内膜炎、歯肉炎、クリプトコッカス性髄膜炎、髄膜炎、鼻咽頭炎、サイトメガロウイルス性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、急性腎盂腎炎、肛門膿瘍、細菌性関節炎、ブドウ球菌性敗血症、感染性関節炎、非定型マイコバクテリア感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、感染性皮膚嚢腫

重篤な副作用として報告された肺炎、敗血症に関連する副作用一覧を表11、12に示します。これらの症例では、糖尿病、慢性腎不全、骨髄異形成症候群を合併している例が多く認められました。なお、肺炎を発現した例では、間質性肺炎を合併している例も多く認められていますが、キャスルマン病に随伴する間質性肺炎については、本剤投与例全体で高頻度に認められており、現時点では肺炎を発現するリスクを高めるとは考えられませんでした。

本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP値増加等）、感染症状が抑制され、感染症の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てください。検査値の異常および喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CTなどの検査を実施し、適切な処置を行ってください。

表 11 重篤な副作用一覧(肺炎)

No	年齢	性別	副作用名	投与開始日から副作用発現までの日数	処置	転帰	副作用発現から転帰までの日数	合併症 (キャスルマン病随伴症状含む)
1	30歳代	男	肺炎	109	抗生剤、副腎皮質ステロイド剤、G-CSF、ドパミン	回復	12	骨髄異形成症候群、脾腫、頻脈、高尿酸血症、エプスタイン・バーウイルス感染、肋骨骨折、ヘモクロマトーシス、腎機能検査異常
			肺炎	161	抗生剤	軽快	16	
2	30歳代	男	肺炎	861	抗生剤	回復	10	間質性肺炎、ネフローゼ症候群、脾臓の腫大、皮疹
3	50歳代	女	肺炎	95	抗生剤、気管内挿管	死亡	15	糖尿病、頭痛、骨粗鬆症
4	50歳代	男	肺炎	1002	抗生剤	回復	35	間質性肺炎、糸球体腎炎、高尿酸血症、皮疹
5	50歳代	女	肺炎	8	本剤の中止、継続した呼吸管理	未回復*	3	間質性肺疾患、骨髄異形成症候群、高血圧、慢性腎不全、細菌性肺炎、甲状腺機能低下症、高血糖、不眠症、上室性頻脈、心電図異常
6	40歳代	男	肺炎	237	本剤の休薬 / 投与間隔の延長、抗生剤、輸液、NSAIDs、ビタミン剤	回復	15	肝腫大、脾腫
7	60歳代	男	肺炎	191	本剤の休薬 / 投与間隔の延長、抗生剤	回復	13	間質性肺疾患、慢性腎不全、骨粗鬆症、便秘、高血圧、高尿酸血症、白内障、眼球突出症
8	30歳代	女	細菌性肺炎	300	本剤の休薬 / 投与間隔の延長、抗生剤	回復	14	間質性肺疾患
9	60歳代	男	細菌性肺炎	127	本剤の中止、抗生剤	軽快	5	骨髄異形成症候群、続発性アミロイドーシス、血小板減少症、骨髄機能不全
10	70歳代	男	サイトメガロウイルス肺炎	58	-	未回復*	14	心不全、低血糖症
			細菌性肺炎	58	-	未回復*	14	
			ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	58	-	未回復*	14	
11	50歳代	男	ブドウ球菌性肺炎	12	本剤の中止、抗生剤投与	不明	2	脾臓の腫大、薬物性肝障害、急性腎不全、うっ血性心不全、肺炎、乾癬、骨髄繊維症
12	40歳代	男	異型肺炎	92	本剤の休薬	回復	12	皮疹、肝臓の腫大、脾臓の腫大、二次性アミロイドーシス、慢性腎不全、甲状腺機能低下症

*：副作用発現後、他の有害事象により死亡に至った症例です。

表 12 重篤な副作用一覧(敗血症)

No	年齢	性別	副作用名	投与開始日から副作用発現までの日数	処置	転帰	副作用発現から転帰までの日数	合併症 (キャスルマン病随伴症状含む)
1	50歳代	男	敗血症	111	抗生剤	回復	6	間質性肺疾患、骨髄異形成症候群、胃潰瘍、慢性腎不全、続発性アミロイドーシス、肺動脈圧上昇、急性骨髄性白血病、肺線維症
2	30歳代	男	敗血症性ショック	109	抗生剤、副腎皮質ステロイド剤、G-CSF、ドパミン	回復	5	骨髄異形成症候群、脾腫、頻脈、高尿酸血症、エプスタイン・バーウイルス感染、肋骨骨折、ヘモクロマトーシス、腎機能検査異常
			敗血症	148	抗生剤、副腎皮質ステロイド	回復	5	
			敗血症	163	本剤の休薬 / 投与間隔の延長、抗生剤	不明	-	
3	50歳代	女	敗血症	16	本剤の中止、抗生剤	回復	10	糖尿病、血小板減少症、自己免疫性甲状腺炎、圧迫骨折、高血圧、高尿酸血症、肝腫大、脾腫、胆石症
4	60歳代	男	敗血症	127	本剤の中止、抗生剤	軽快	5	骨髄異形成症候群、続発性アミロイドーシス、血小板減少症、骨髄機能不全
5	40歳代	男	敗血症	221	抗生剤	軽快	14	肝腫大、脾腫、胸水、血管迷走神経反射、血小板減少
6	60歳代	男	敗血症	8	抗生剤	回復	14	脾腫、神経症状
7	40歳代	男	敗血症性ショック	143	本剤の中止	死亡	0	腎不全、胸水、腹水、貧血、便秘、糖尿病
8	50歳代	男	ブドウ球菌性敗血症	12	本剤の中止、抗生剤	死亡	2	薬物性肝障害、急性腎不全、うっ血性心不全、肺炎、乾癬、骨髄線維症、脾腫

③ アナフィラキシー

●集計対象例349例において、アナフィラキシー関連症状が4例認められました。

⇒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、適切な処置を行ってください。

集計対象例 349 例において、アナフィラキシー関連症状が 4 例認められました。No.1 の症例については、治験中に本剤を投与されていた例で、治験時に IgE 型抗体が発現していたため投与を中止していましたが、市販後に再度、本剤投与を希望されたため、再投与された例です。IgE 型抗体および IgG 型抗体のいずれも検出されております。No.2 の症例については、本剤投与開始 2 回目の投与中に呼吸苦が認められました。No.3 の症例については、ショック発現後に、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム点滴を行い、その後本剤を再投与しましたが、再度ショックを来して投与中止となりました。No.4 の症例については、IgE 型抗体陽性でした。いずれの症例についても本剤の投与は中止されています。

表 13 アナフィラキシー発現症例一覧

No.	性別	年齢	罹病期間(年)	既往歴	合併症 (キャプセル マン病随伴症 状含む)	薬物過敏症の既往歴、 アレルギー素因	プレ メディケーション	本剤 投与 回数	IgE 型抗体 発現値 (UA/mL)	IgG 型抗体 発現値 (ng/mL)	有害 事象名	医師記載 有害 事象名	重 篤度	症状	処置	転 帰	本剤 投与 状況
1	女	60歳代	8.3	無	糖尿病、骨粗鬆症、白内障	薬物 アクテムラ (治験)	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	3 (再投与後)	17.0	1,560	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー様症状	非重篤	頭皮のそう痒感、膨疹(顔、四肢)	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム点滴	回復	中止
2	女	50歳代	0.2	無	脾腫	無	-	2	0.34 以下	3.91 未満	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー様症状	重篤	呼吸苦	副腎皮質ステロイド剤投与 抗ヒスタミン 剤酸素投与	回復	中止
3	男	50歳代	0.7	心電図異常	ネフローゼ症候群、血小板数減少	薬物 レボフロキサシン、アレンドロン酸ナトリウム	-	17	0.64	3.91 未満	アナフィラキシーショック	アレルギー(皮疹、ショック)	重篤	血圧低下、 皮疹	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	回復	中止
4	女	40歳代	0.9	無	肝臓腫大、脾腫、肝酵素上昇、尿管間質性腎炎、胸水、腹水、血小板減少症	無	-	3	2.61	3.91 未満	アナフィラキシー反応	アナフィラキシー	重篤	呼吸困難、 血圧低下	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、抗ヒスタミン薬	回復	中止

【アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状発現の予防法】

アレルギー歴、薬剤過敏症歴、抗トシリズマブ抗体（特に IgE 型抗体）の陽性歴がある患者に対し、点滴速度を遅くする、または、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬などのプレメディケーションを実施するなどの予防策を講じることにより本剤の投与を継続している例があります。ただし、これら予防方法の有用性は臨床試験などで確立されていません。

【アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状発現時の対処方法】

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、アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン薬などを投与するなど適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。また、投与終了後も症状のないことを確認してください。

6. 死亡例について

死亡例について

- 集計対象例349例における死亡率(本剤との因果関係が否定された例も含む)は7.7%(27/349例)でした。
- 本剤投与例全体と比較して、本剤投与中に感染症が発現し、重篤化して死亡に至った例では、感染症の既往があった例、糖尿病、腎不全などの疾患を合併している例が多く認められました。

⇒特に感染のリスクが高いと考えられる患者においては、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、感染症の重篤化による死亡リスクを考え、本剤の投与について慎重に判断してください。また、本剤を投与する場合は、感染症の発現、重篤化に注意してください。

- 本剤投与開始前より重度の合併症を有しており、これら合併症の影響や進行により死亡に至ったと考えられる例が認められました。

⇒重度の合併症を有する患者では、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、治療上の有用性と危険性を十分勘案し、本剤投与の判断をしてください。また、本剤を投与する場合は合併症の進行などに注意してください。

集計対象例349例における死亡率は本剤との因果関係が否定された例も含め7.7%（27/349例）でした（厚生労働省への報告対象例〔因果関係が否定できなかった症例〕：7例）。キャスルマン病患者は予後が悪いことは知られているものの、確立された疫学データは国内外を通じて存在しないため、今回集計した死亡例の集積状況を疫学的に評価することは困難ですが、キャスルマン病に関する国内の報告や海外文献^{6), 7), 8), 9)}を考慮すると、本剤投与例における死亡リスクがキャスルマン病の一般的な死亡リスクと比較して高いものではないことが示唆されました。

表14 死亡例 27 例の死因内訳（本剤との因果関係が否定されたものを含む）

死因：器官別大分類	死因：有害事象名	例数	死因：器官別大分類	死因：有害事象名	例数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	3	胃腸障害	胃腸出血	1
	慢性呼吸不全	1		上部消化管出血	1
	肺出血	1		消化管穿孔	1
	間質性肺疾患	1 ^{*1}		腸壁気腫症	1
感染症および寄生虫症	肺炎	2	神経系障害	出血性脳梗塞	1
	アスペルギルス症	1 ^{*2}		脳梗塞	1
	ブドウ球菌性敗血症	1	その他	胆汁うっ滞性黄疸	1
	敗血症性ショック	1		急性腎不全	1
良性、悪性および詳細不明の新生物	胃癌	1		腎不全	1
	小細胞肺癌	1 ^{*3}		心室性頻脈	1 ^{*1}
	神経内分泌癌	1 ^{*3}		心電図変化	1 ^{*1}
	非ホジキンリンパ腫	1 ^{*4}		不整脈	1
原疾患	2 ^{*2}	自己免疫性溶血性貧血	1		
			多臓器不全	2 ^{*4}	

* 1、2、3、4はそれぞれ同一症例

(* 2については死因原疾患 2 例のうち 1 例が同一症例)

(* 4については死因多臓器不全 2 例のうち 1 例が同一症例)

【感染症による死亡例について】

2013年4月10日までの本剤投与例において、感染症による死亡例5例（肺炎2例、アスペルギルス症1例、ブドウ球菌性敗血症1例、敗血症性ショック1例）を認めました。この5例のうち3例で感染症の既往が認められ、5例全例において糖尿病の合併または腎不全の合併が認められました。

特に感染のリスクが高いと考えられる患者においては、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、感染症の重篤化による死亡リスクを考え、本剤の投与について慎重に判断してください。また、本剤を投与する場合は、感染症の発現、重篤化に注意してください。

なお、本剤投与中は、発熱や全身倦怠感などの症状が軽減され、患者が感染症の罹患に気づくのが遅れ、重篤化して来院する場合があります。さらに、CRP値も抑制されるので、軽微な上昇であっても重症の感染症である場合もあることから、咳嗽、喀痰、下痢などの症状や呼吸音、SpO₂の低下、腹部所見、白血球数の増多などに注意し、胸部X線やCTなどの画像検査を適宜行い、感染症について診断することが重要です。

また、口腔、鼻腔、副鼻腔、尿路、肛門の感染に注意することも、肺炎や重篤な感染症の発現リスクを低減する可能性があり¹⁰⁾、本剤の投与開始に際しては、肺炎などの感染症の有無を確認することに加え、副鼻腔炎のような慢性感染巣の存在についても十分確認してください。

【重度な合併症を有する死亡例について】

2013年4月10日までの本剤投与例において、本剤投与開始時に骨髄異形成症候群、胆汁うっ滞性黄疸、肺線維症、自己免疫性溶血性貧血、神経内分泌癌などの重度の合併症を有する死亡例を認めました。重度の合併症を有する患者では、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、治療上の有用性と危険性を十分勘案した慎重な判断をお願いします。また、本剤を投与する場合は、合併症の進行などに注意してください。

なお、骨髄異形成症候群合併例および出血のリスクが高いと考えられる例については下記の点にご留意ください。

骨髄異形成症候群（MDS）を合併した死亡例

2013年4月10日までの本剤投与例において、MDSの合併が6例に認められました。これら6例のうち4例が「上部消化管出血」、「腸壁気腫症」、「肺炎」、「出血性脳梗塞」により死亡に至っており、残りの2例のうち1例は有害事象（感染性腸炎）により本剤の投与を中止しています。

文献では、キャスルマン病から悪性リンパ腫への移行例があることは知られており、欧米ではカポジ肉腫や非ホジキンリンパ腫を合併する患者が13～18%と高頻度に認められるとの報告がある⁶⁾ものの、キャスルマン病とMDSを合併したとの報告は、これまで殆どなされていません。一方で、本邦のキャスルマン病患者ではMDSの合併例がみられるとの報告がありますが¹¹⁾、特定使用成績調査対象においてもMDSの合併例が確認されました。MDSの原因としては、キャスルマン病の治療を目的として使用されたアルキル化剤^{注)}などに続発した可能性が示唆されるものの、その詳細は不明です。

MDS合併例においては、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、治療上の有用性と危険性を十分勘案し、投与の判断をしてください。

注) アルキル化剤のキャスルマン病に対する承認適応はありません。

出血による死亡例

2013年4月10日までの本剤投与例において、出血による死亡例が4例（「胃腸出血」、「上部消化管出血」、「出血性脳梗塞」、「肺出血」）に認められました。この4例の投与開始前の血小板数の平均値は、 $2.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低い値でした。

キャスルマン病患者では、巨核球の成熟因子としての作用を有するIL-6が過剰産生されることから、血小板数が高値を示す例が本来多く認められますが、一部の患者においては、血小板数減少が認められることがあります。また、キャスルマン病患者では様々な自己抗体が発現しますが、中でも抗赤血球抗体や抗血小板抗体の発現が多いことが知られています³⁾。

抗血小板抗体陽性例では、通常血小板減少が発現しますが、血小板数が正常な患者においても血小板の機能が抑制され、顕著な出血傾向を示した例がキャスルマン病患者ではないものの報告されており¹²⁾、血小板数の多寡にかかわらず出血のリスクに注意する必要があります。

本剤と出血関連事象との関連性については定かではありませんが、血小板数減少例および臨床症状から出血のリスクが高いと考えられる患者に本剤の投与を検討する場合は、治療上の有用性と危険性を十分勘案し、投与の判断をしてください。また、このような症例に本剤を投与する場合は、出血関連事象の発現に注意してください。

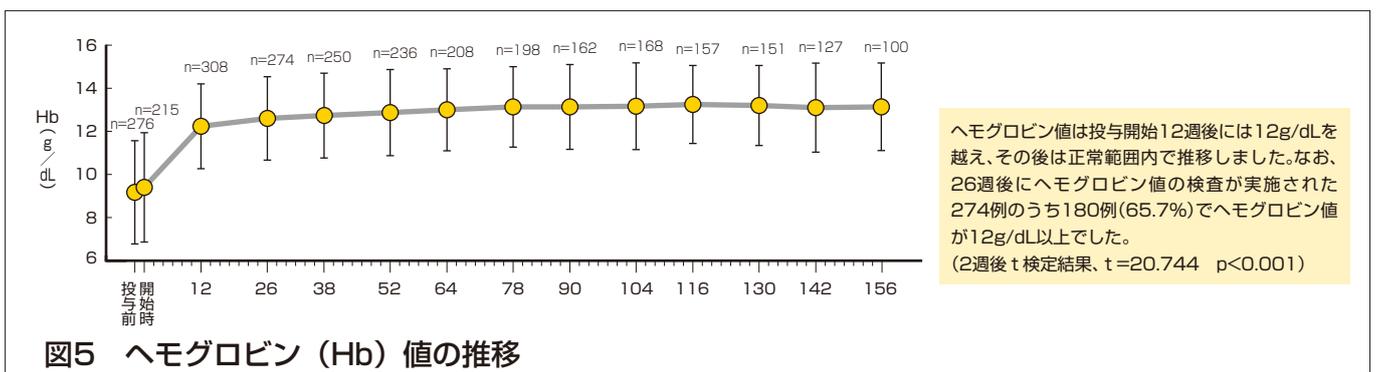
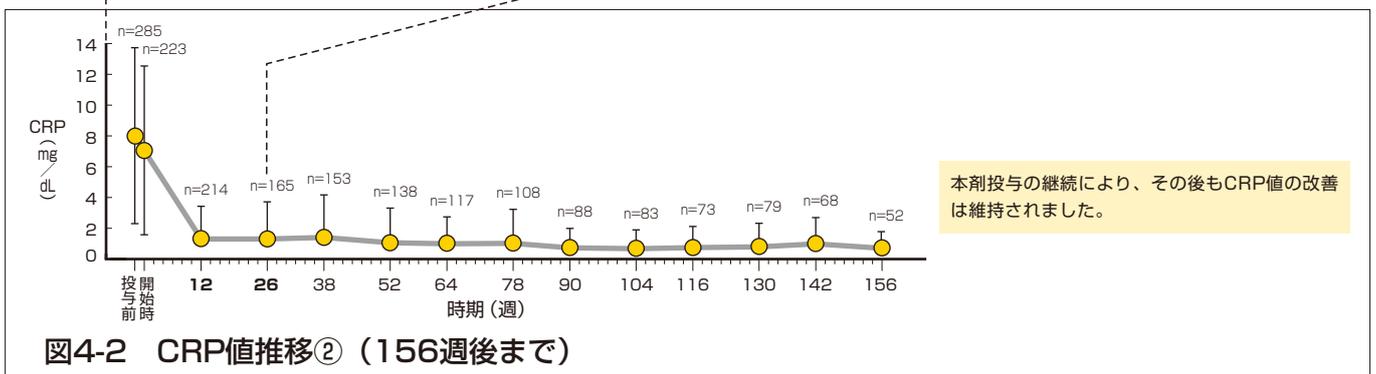
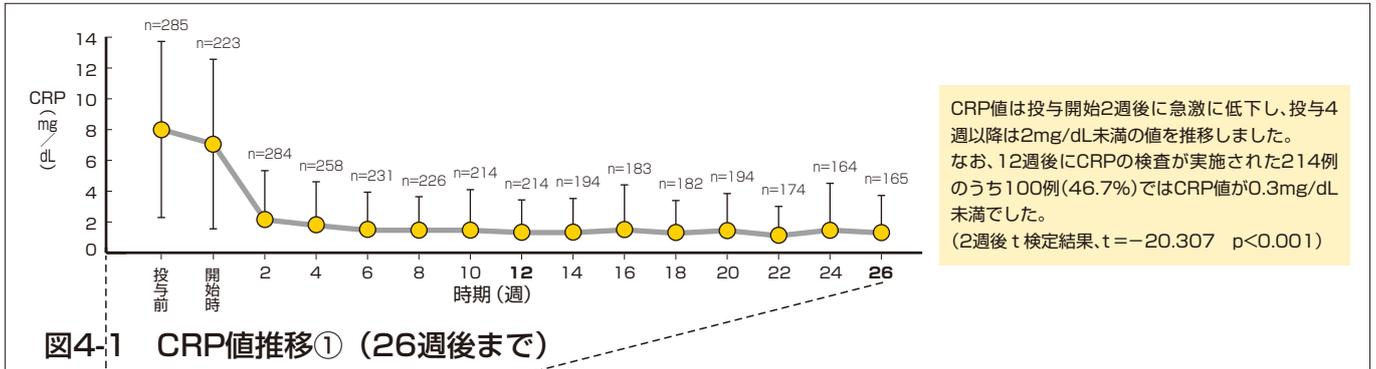
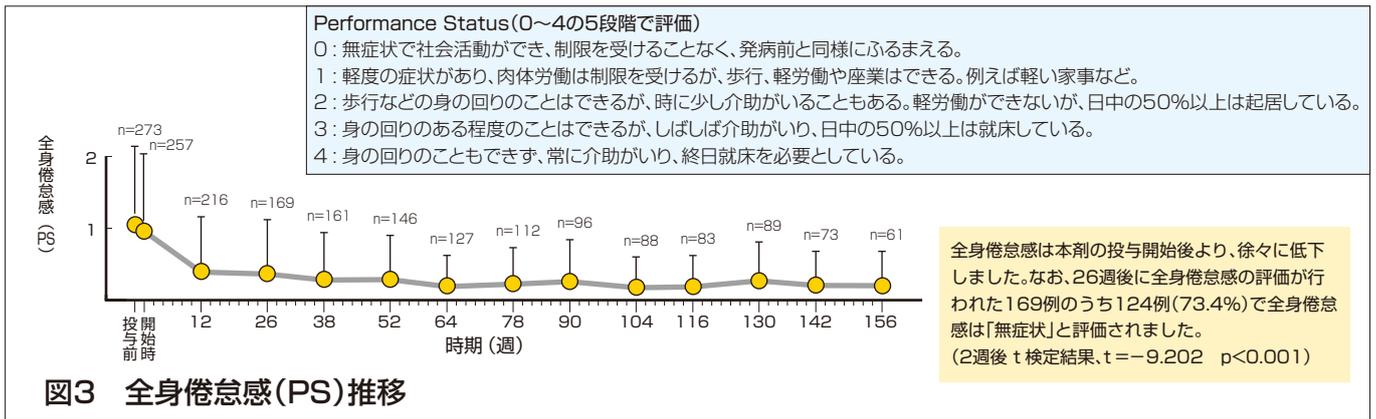
7. 有効性

① キャッスルマン病に関連した臨床症状および検査所見の改善度

●本剤投与後に全身倦怠感および検査所見の改善が認められました。

以下にキャッスルマン病の臨床効果の指標と考えられる全身倦怠感（PS）の推移、検査所見（C反応性蛋白；CRP、ヘモグロビン；Hb）の推移を示します（図3～図5）。

なお、図中の「投与前」とは投与開始日の28日以内、「開始時」とは初回投与当日または直近の検査日の検査値を示しています。



② 腫脹リンパ節の評価

●本剤投与後にリンパ節腫脹の縮小が認められました。

本剤投与開始前のリンパ節腫脹（測定結果のある147例）の短径の平均値は14.9mmであり、投与開始6ヵ月後および36ヵ月後のリンパ節腫脹（測定結果のある53例および23例）の短径の平均値はそれぞれ10.0mm、7.3mmでした。投与開始前と各評価時期において対応のあるt検定を実施したところ、投与開始6ヵ月後および36ヵ月後では投与開始前に比較してリンパ節の有意な縮小が認められました（投与開始6ヵ月後 $P < 0.001$ 、投与開始36ヵ月後 $P = 0.006$ ）。

③ キャッスルマン病に関連した臨床症状および随伴症状への影響

●本剤投与後にキャッスルマン病に随伴する症状が改善した例が認められました。

集計対象例349例において、本剤投与開始前にキャッスルマン病の随伴症状があると評価されたのは、間質性肺炎150例、皮疹78例、肝臓の腫大89例、脾臓の腫大141例、二次性アミロイドーシス35例、神経症状22例でした。

キャッスルマン病随伴症状の改善に対する評価として、患者ごとに直近の評価時期の所見を用いて改善率を集計しました。各々の改善率は、間質性肺炎が40.7%（61/150例）、皮疹が64.1%（50/78例）、肝臓の腫大が40.4%（36/89例）、脾臓の腫大が40.4%（57/141例）、二次性アミロイドーシスが31.4%（11/35例）、神経症状が45.5%（10/22例）でした（表15）。

表15 キャッスルマン病に関連した随伴症状の改善効果

キャッスルマン病に関連した随伴症状	本剤投与開始前の随伴例数 (%) n = 349	本剤投与後の改善度別例数 (%) n = 本剤投与開始時の随伴例数			
		改善	不変	悪化	評価なし
間質性肺炎	150 (43.0)	61 (40.7)	49 (32.7)	3 (2.0)	37 (24.7)
皮疹	78 (22.3)	50 (64.1)	8 (10.3)	0 (0.0)	20 (25.6)
肝臓の腫大	89 (25.5)	36 (40.4)	25 (28.1)	0 (0.0)	28 (31.5)
脾臓の腫大	141 (40.4)	57 (40.4)	35 (24.8)	0 (0.0)	49 (34.8)
二次性アミロイドーシス	35 (10.0)	11 (31.4)	7 (20.0)	0 (0.0)	17 (48.6)
神経症状	22 (6.3)	10 (45.5)	2 (9.1)	1 (4.5)	9 (40.9)

※本剤投与開始前の随伴例については、全体例数（n=349）に対する割合（%）を示し、本剤投与後の改善度別では、本剤投与開始時の随伴例に対する割合（%）を示しました。なお、本剤投与後の改善度は、主治医判定によるものです。

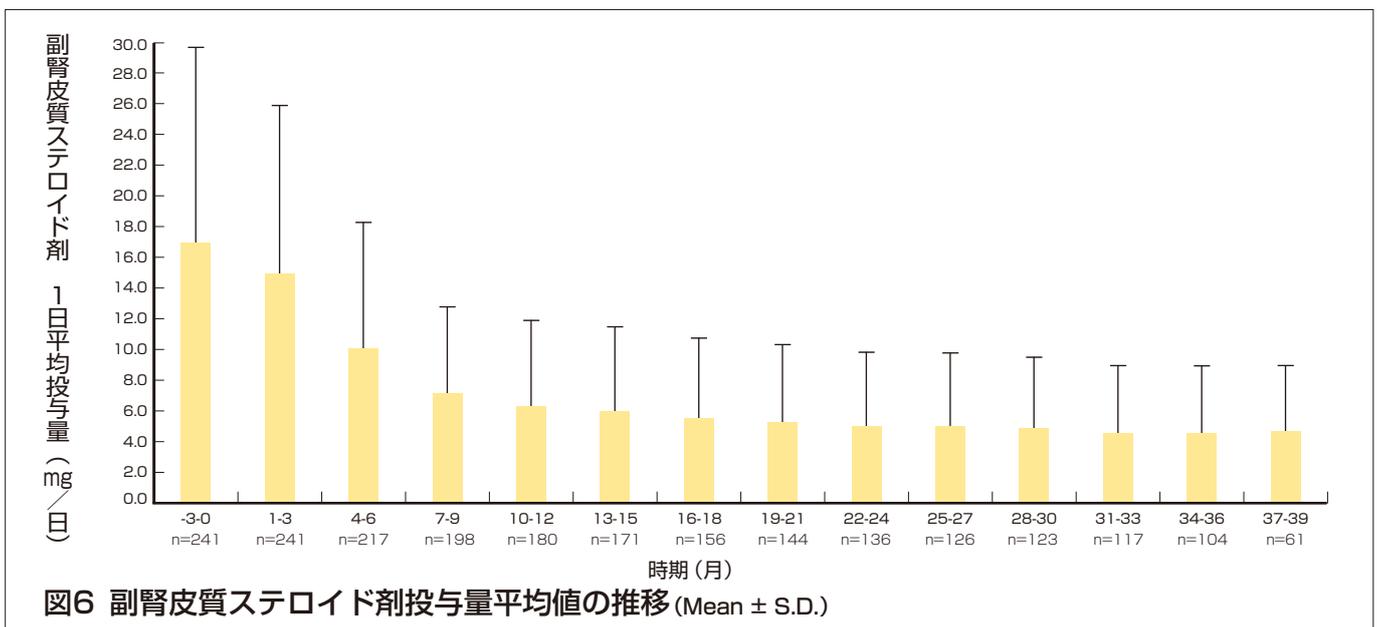
※本資料中では、キャッスルマン病に随伴する肺病変のことを、その組織像がいわゆる Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) を示すことから「間質性肺炎」と表記しています。ただし、キャッスルマン病に独特なびまん性の肺病変であり、多中心性キャッスルマン病では、肺の間質への浸潤は圧倒的に形質細胞優位です。本邦の患者では高頻度に合併するとの報告があります^{2),3),11),13)}。

4 副腎皮質ステロイド剤投与量の推移

●本剤投与後に副腎皮質ステロイド剤投与量の減量が認められました。また、副腎皮質ステロイド剤の離脱が可能であった例を認めました。

原疾患の治療を目的に副腎皮質ステロイド剤が併用されている患者の副腎皮質ステロイド剤投与量平均値（プレニゾロン換算量）の推移を図6に示します。

1日平均投与量は、本剤投与開始前3ヵ月までの241例において14.9mg/日、投与後7ヵ月～9ヵ月までの198例においては7.2mg/日でした。それ以降、副腎皮質ステロイド剤の投与量は減少傾向を示し、10ヵ月以降も6mg/日前後の平均投与量が維持されました。



本剤投与開始時における副腎皮質ステロイド剤投与量に対する最終観察時の副腎皮質ステロイド剤の投与量の変化を表16に示します。241例のうち58例（24.1%）では、本剤の投与開始後に副腎皮質ステロイド剤の離脱が可能でした。その58例の本剤投与開始前の副腎皮質ステロイド剤投与量は平均16.7mg/日（範囲：1.5～67.9mg/日）であり、離脱までの平均期間は261.0日でした。特に、本剤投与開始時の副腎皮質ステロイド剤投与量が10mg以上20mg未満の症例の離脱率は、25.2%（26/103例）でした。また、副腎皮質ステロイド剤投与量を減量した症例は離脱が可能であった症例も含めて78.4%（189/241例）、増量した症例は9.5%（23/241例）、変化がなかった症例は12.0%（29/241例）でした。

表16 副腎皮質ステロイド剤投与例における最終観察時の投与量の変化

本剤投与開始時の副腎皮質ステロイド剤の投与量 / 例数		10mg 未満 / 60例 (%)	10mg 以上 20mg 未満 / 103例 (%)	20mg 以上 / 78例 (%)	計 / 241例 (%)
離脱		16 (26.7)	26 (25.2)	16 (20.5)	58 (24.1)
減量	100% > ≥ 70% 減量	1 (1.7)	18 (17.5)	24 (30.8)	43 (17.8)
	70% > ≥ 50% 減量	5 (8.3)	23 (22.3)	12 (15.4)	40 (16.6)
	50% > ≥ 30% 減量	4 (6.7)	8 (7.8)	8 (10.3)	20 (8.3)
	減量率 30% 未満	8 (13.3)	15 (14.6)	5 (6.4)	28 (11.6)
変化なし		12 (20.0)	10 (9.7)	7 (9.0)	29 (12.0)
増量		14 (23.3)	3 (2.9)	6 (7.7)	23 (9.5)

例数 (%)

8. まとめ

集計対象期間：本剤発売日（2005年6月13日）～2013年4月10日

集計対象例数：349例（2013年4月10日までに調査票が回収された例）

全例調査の概要・患者背景

- 集計対象例349例のうち、調査票回収時に本剤の投与が継続されていた例は273例、投与が中止されていた例は76例でした。
- 性別：男性が202例（57.9%）、女性が147例（42.1%）でした。
- 年齢：平均年齢は48.9歳で、高齢者（65歳以上）に該当する例は43例（12.3%）でした。
- 罹病期間：平均罹病期間は5.8年でした。
- 病理分類：Plasma Cell（PC）型とMix型の患者が、全体の90%以上を占めました。

⇒キャッスルマン病の確定診断においては、他の疾患（自己免疫性疾患、悪性リンパ腫など）との鑑別の観点から、臨床診断に加え、病理組織による確定診断が非常に重要です。病理組織生検による診断のない患者への本剤投与については、再検討してください。

副作用発現状況

- 副作用発現率は63.3%（221/349例）、総発現件数は596件でした。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が最も多く29.8%（104/349例）であり、次いで、「臨床検査」が16.0%（56/349例）でした。
- 「感染症および寄生虫症」に分類される副作用のうち、最も報告が多かった副作用は、鼻咽頭炎10.6%（37/349例）でした。また、「臨床検査」に分類される副作用のうち、最も報告が多かった副作用は、血中トリグリセリド増加と血小板数減少で、いずれも2.6%（9/349例）でした。また、これらの分類以外で報告の多かった事象は、上気道の炎症7.4%（26/349例）および発疹5.7%（20/349例）でした。
- 重篤な副作用の発現率は20.6%（72/349例）、総発現件数は118件でした。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が最も多く、9.5%（33/349例）でした。
- 重篤な感染症の副作用として最も多く報告された副作用は、肺炎2.0%（7/349例）で、次いで、敗血症1.7%（6/349例）が多く報告されました。

⇒本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP値増加等）、感染症状が抑制され、感染症の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、好中球数の変動に注意してください。検査値の異常および喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CTなどの検査を実施し、適切な処置を行ってください。

特に注意すべき事象

悪性リンパ腫

- 集計対象例349例における悪性リンパ腫の発現率（本剤との因果関係が否定された例も含む）は2.6%（9/349例）でした。
- 悪性リンパ腫発現後に再度、本剤投与前の病理標本を検討したところ、本剤投与前より悪性リンパ腫を発現していた可能性のある例が認められました。

⇒本剤投与前には悪性リンパ腫との鑑別を慎重に行ってください。
⇒IL-6が異常な高値を示した場合には、悪性リンパ腫を疑い、本剤投与前の病理標本の再検討およびリンパ節の再生検・病理診断の実施を検討してください。
⇒悪性リンパ腫の発現を確認した場合は、投与を中止し、速やかに悪性リンパ腫に対する適切な治療を開始してください。

感染症

- 感染症に分類される副作用の発現率は29.8%（104/349例）、このうち重篤例は9.5%（33/349例）で、重篤例として最も多く報告された副作用は、肺炎2.0%（7/349例）で、次いで、敗血症1.7%（6/349例）でした。

⇒本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP値増加等）、感染症状が抑制され、感染症の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、好中球数の変動に注意してください。検査値の異常および喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CTなどの検査を実施し、適切な処置を行ってください。

アナフィラキシー

- 集計対象例349例において、アナフィラキシー関連症状が4例認められました。

⇒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、適切な処置を行ってください。

死亡例について

- 集計対象例349例における死亡率（本剤との因果関係が否定された例も含む）は7.7%（27/349例）でした。
- 本剤投与例全体と比較して、本剤投与中に感染症が発現し、重篤化して死亡に至った例では、感染症の既往があった例、糖尿病、腎不全などの疾患を合併している例が多く認められました。

⇒特に感染のリスクが高いと考えられる患者においては、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、感染症の重篤化による死亡リスクを考え、本剤の投与について慎重に判断してください。また、本剤を投与する場合は、感染症の発現、重篤化に注意してください。

- 本剤投与開始前より重度の合併症を有しており、これら合併症の影響や進行により死亡に至ったと考えられる例が認められました。

⇒重度の合併症を有する患者では、本剤の投与開始（もしくは投与の継続）にあたって、治療上の有用性と危険性を十分勘案し、本剤投与の判断をしてください。また、本剤を投与する場合は合併症の進行などに注意してください。

有効性

- 本剤投与後に全身倦怠感および検査所見の改善を認めました。
- 本剤投与後にリンパ節腫脹の縮小が認められました。
- 本剤投与後にキャスルマン病に随伴する症状が改善した例を認めました。
- 本剤投与後に副腎皮質ステロイド剤投与量の減量が認められました。また、副腎皮質ステロイド剤の離脱が可能であった例を認めました。

【参考文献】

- 1) 吉雄直子、西本憲弘：リウマチ科, 35, 490, 2006
- 2) Nishimoto N et al: Blood 106, 2627, 2005
- 3) 西本憲弘：別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.10, 447, 2009
- 4) 中塚伸一 他：Pharma Medica 27, 93, 2009
- 5) 西本憲弘：血液フロンティア 17, 77, 2007
- 6) Frizzera G et al: J Clin Oncol. 3, 1202, 1985
- 7) Kessler E: Cancer 56, 2446, 1985
- 8) Weisenburger DD et al: Hum Pathol, 16, 162, 1985
- 9) Talat N. et al: Oncologist 16, 1316, 2011
- 10) Hirabayashi et al: Rheumatol Int. 30(8), 1041, 2010
- 11) 西本憲弘：医学の歩み Vol.220 No.9, 2007
- 12) McMillan R. et al: Br J Haematol., 95, 747, 1996
- 13) Johkoh T, et al: Radiology 209, 477, 1998

【監修】

<順不同>	兵庫医療大学薬学部	教授	東 純一	先生
	近畿中央病院 放射線科	部長	上甲 剛	先生
	大阪南医療センター 臨床研究部 免疫異常疾患研究室	室長	大島 至郎	先生
	大阪大学医学部附属病院 化学療法部	部長	水木 満佐央	先生
	関西労災病院 病理科	部長	中塚 伸一	先生

【アドバイザー】 東京医科大学医学総合研究所 教授 西本 憲弘 先生

警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分で留意ください。

薬効分類	ヒト抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体	日本標準商品分類番号	876399	承認番号	アクテムラ点滴静注用 80mg 22000AMX01593	アクテムラ点滴静注用 200mg 21900AMX01337	アクテムラ点滴静注用 400mg 22000AMX01594			
販売名 一般名	 アクテムラ[®] 点滴静注用 80mg 200mg 400mg ACTEMRA[®] tocilizumab トシリズマブ(遺伝子組換え)注			承認販売会社	中外製薬株式会社					
				承認年月	2008年4月	2007年9月	2008年4月			
警告	【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。			再審査期間満了年月	キャッスルマン病：2015年4月、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：2014年2月					
				規格区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 ^{注1)}					
				効能追加	2008年4月					
				用法・用量	4. 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。					
				禁忌	【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. 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。] 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者			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線に結核治療所見のある患者)に結核を活性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) (6) 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。](「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(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。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、寒寒、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) 関節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。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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。 (5) 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他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。 (6) 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、インターフェローン 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。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。 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致する陰影を有する患者 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 3) インターフェローン 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 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 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。 (7) 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ため、生ワクチン接種は行わないこと。 (8) 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。 (9) 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か月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床に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。 (10) 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、トランスアミンア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)。 (11) 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。		
				組成・性状	販売名		アクテムラ点滴静注用			
					内容量	80mg			200mg	400mg
				効能・効果	有効成分		トシリズマブ(遺伝子組換え) ^{注2)}			
添加物		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。また、細胞培養工程の培地成分として、ウシの乳由来のガラクトースを使用している。										
用法・用量	○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併発する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、赤白血球減少速度亢進、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ー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。									
	○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									

注1)注意一医師等の処方せんにより使用すること

使用上の注意	<p>(12) 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、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。</p> <p>(13) 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。また、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。</p> <p>3. 副作用 キャッスルマン病の承認時までの試験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試験各々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) 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を対象とした、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8,080例(関節リウマチ:7,901例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎:179例)中3,071例(38.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常404例(5.0%)、白血球減少325例(4.0%)、上気道感染276例(3.4%)、コレステロール増加202例(2.5%)、高脂血症185例(2.3%)等であった。(2010年11月集計時) 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験(効能追加時)及び特定使用成績調査(全例調査: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)の結果を合わせて算出した。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシーショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(0.1%):血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、掻痒感、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、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。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(2.0%)、帯状疱疹(1.5%)、感染性胃腸炎(0.5%)、蜂巣炎(0.9%)、感染性関節炎(0.3%)、敗血症(0.2%)、非結核性抗酸菌症(0.2%)、結核(0.1%未満)、ニューモシスチス肺炎(0.2%)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(0.4%):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こと、注意すること。 4) 腸管穿孔(0.1%):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) 無顆粒球症(0.1%未満)、白血球減少(4.4%)、好中球減少(1.6%)、血小板減少(2.1%):無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板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(0.1%未満):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。</p> <p>(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、休業・中止など適切な処置を行うこと。</p>																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目名</th> <th>1%以上</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抵抗機構</td> <td></td> <td>ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、口腔カンジダ症</td> <td>耳下腺炎、創傷感染</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(8.7%)、気管支炎</td> <td>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</td> <td>咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血、気管支拡張症</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>コレステロール増加(5.6%)、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</td> <td>LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血尿酸増加、CK(CPK)上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少</td> <td>血糖増加、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</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇</td> <td>γ-GTP上昇、ビリルビン増加、AI-P上昇、脂肪肝</td> <td>胆石症</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>高血圧</td> <td>血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転・振幅減少、心室性期外収縮</td> <td>上室性期外収縮、ST部分上昇・下降、T波振幅増加</td> </tr> <tr> <td>血液・凝固</td> <td></td> <td>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</td> <td>赤血球数減少、TAT増加</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内炎、下痢、胃腸炎</td> <td>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</td> <td>逆流性食道炎、痔核、消化不良、白濁、舌炎、胃潰瘍、急性脾炎</td> </tr> <tr> <td>精神神経</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、感覚減退、不眠症</td> <td>末梢性ニューロパシー</td> </tr> </tbody> </table>				項目名	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〕(8.7%)、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(5.6%)、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、血尿酸増加、CK(CPK)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・減少、血清フェリチン減少、血中カルシウム減少	肝臓	肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、AI-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・振幅減少、心室性期外収縮	上室性期外収縮、ST部分上昇・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、白濁、舌炎、胃潰瘍、急性脾炎	精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症
項目名	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〕(8.7%)、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(5.6%)、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、血尿酸増加、CK(CPK)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・減少、血清フェリチン減少、血中カルシウム減少																																				
肝臓	肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、AI-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・振幅減少、心室性期外収縮	上室性期外収縮、ST部分上昇・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、白濁、舌炎、胃潰瘍、急性脾炎																																				
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																																				

項目名	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
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、硝子体浮遊物、眼瞼炎、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、掻痒症、白癬	皮膚感染、膿瘍、爪感染、尋麻疹、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	皮膚萎縮
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、尿酸、尿蛋白	腎結石、NAG増加、頻尿、尿中白血球陽性
生殖器		陰茎炎	性器出血、子宮頸管ポリープ
その他	発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕	血溶性静脈炎、DNA抗体陽性 ^(注3) 、リウマチ因子陽性、体重増加、抗核抗体陽性 ^(注3) 、発汗障害

注3) 関節リウマチ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・バイロジェンフリーのインラインフィルター(ボアサイズ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リスミア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、トランスアミンアゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時比べて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8mg/kg+DMARD群103/1582例(6.5%)、プラセボ+DMARD群18/1170例(1.5%)、単剤療法:本剤8mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。
 (3) 国内の臨床試験では2.9年(投与期間0.1~8.1年の中央値)まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年(投与期間0.0~5.8年の中央値)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
 (4) ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、IL-6が肝薬代謝酵素(CYPs)発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞にIL-6をトリスミア共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。
 (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。gp130を介した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。
 (7) 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。
 (8) 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。

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
 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。

○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。

取扱い上の注意	貯法:遮光、2~8℃保存 使用期限:2年6カ月(外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること)	包装	アクテムラ点滴静注用 80 mg:1バイアル/アクテムラ点滴静注用 200 mg:1バイアル アクテムラ点滴静注用 400 mg:1バイアル
---------	--	----	---

●その他の詳細につきましては、添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご留意ください。 *2013年12月改訂(第15版)

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

〔資料請求先〕 医薬情報センター

TEL.0120-189706 FAX.0120-189705



ロシュグループ