**2026年10月改訂（第４版、効能変更、用法変更）
*2026年９月改訂（第３版）

日本標準商品分類番号
876399

貯法：2～8℃保存
有効期間：36ヵ月

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）［トシリズマブ後続1］製剤

トシリズマブBS点滴静注80mg「CT」
トシリズマブBS点滴静注200mg「CT」
トシリズマブBS点滴静注400mg「CT」

Tocilizumab BS for Intravenous Infusion 80mg・200mg・400mg「CT」

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

	80mg	200mg	400mg
承認番号	30700AMX00212000	30700AMX00213000	30700AMX00214000
販売開始	2026年４月	2026年４月	2026年４月

1. 警告
〈効能共通〉
** 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。［2.3、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2 参照］
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。
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］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈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］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	トシリズマブBS点滴静注80mg「CT」	トシリズマブBS点滴静注200mg「CT」	トシリズマブBS点滴静注400mg「CT」
有効成分	1バイアル（4mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］注) 80mg	1バイアル（10mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］注) 200mg	1バイアル（20mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］注) 400mg
添加剤	1バイアル（4mL）中 ポリソルベート80 2.0mg L-メチオニン 35.8mg L-ヒスチジン 3.0mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4.4mg L-トレオニン 76.2mg	1バイアル（10mL）中 ポリソルベート80 5.0mg L-メチオニン 89.5mg L-ヒスチジン 7.4mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 10.9mg L-トレオニン 190.6mg	1バイアル（20mL）中 ポリソルベート80 10.0mg L-メチオニン 179.0mg L-ヒスチジン 14.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 21.8mg L-トレオニン 381.2mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	トシリズマブBS点滴静注80mg「CT」	トシリズマブBS点滴静注200mg「CT」	トシリズマブBS点滴静注400mg「CT」
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光の液		
pH	5.7～6.3		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

**4. 効能又は効果
○ 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎
○ 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。
○ 悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群
○ SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意
〈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〉
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〉
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。
〈悪性腫瘍治療に伴う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SpO_2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[1]。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。

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

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］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）［トシリズマブ後続1］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）［トシリズマブ後続1］として8mg/kgを1回追加投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈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。
〈全身型若年性特発性関節炎〉
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。
〈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[1)]。
**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。

8. 重要な基本的注意
〈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］
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。
8.3 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］
**8.4 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。［1.1、2.3、8.10、9.1.1、11.1.2 参照］
**8.5 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。［2.1、9.1.3、11.1.2 参照］
8.6 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。
8.7 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。
8.8 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、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。
8.9 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］
〈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、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。［1.1、2.3、8.4、9.1.1、11.1.2 参照］
8.11 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。
〈全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病〉
8.12 本剤を休薬・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

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
**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は除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者
〈効能共通〉
感染症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］
〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2による肺炎〉
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。
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）
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。［8.3 参照］
**9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。［2.1、8.5、11.1.2 参照］
(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。［2.1、8.5、11.1.2 参照］
・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
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/μL）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。
9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.3 参照］
9.1.6 腸管憩室のある患者
［11.1.4 参照］
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］
9.1.8 心疾患を合併している患者
定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。臨床試験において心障害が認められている。［8.9、11.1.6 参照］
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］
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。
**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。
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。

10. 相互作用

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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、瘙痒感、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]

＊＊11.1.2 感染症

肺炎（3.3%）、帯状疱疹（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]

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]

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]

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]

11.1.6 心不全（0.2%）

[8.9、9.1.8 参照]

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]

＊11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

	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	口渇
		歯周病、齲歯、歯痛	
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〕、瘙痒症、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、皮膚嚢腫	
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、頚部痛、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		腟感染、性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	膿瘍、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。

14. 適用上の注意

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＞＞

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

注）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重30kg未満の場合は12mg/kgとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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］）。

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]

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。

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。

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。

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）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

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。

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点滴静注製剤による臨床試験において、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)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

日本人健康成人を対象に本剤及び先行バイオ医薬品[注)]をトシリズマブとして8mg/kgを1時間かけて点滴静注で単回投与し、薬物動態（PK）を検討した。PK解析対象（本剤：45例、先行バイオ医薬品：43例）におけるPKパラメータ（$AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$）を表1に示す。$AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-last}}$及びC_{max}の幾何最小二乗（LS）平均値比の90%信頼区間はいずれも生物学的同等性許容域（80～125%）の基準範囲内であった[11)]。

表1　本剤及び先行バイオ医薬品のPKパラメータ

	$AUC_{0\text{-inf}}$ (h・μg/mL)		$AUC_{0\text{-last}}$ (h・μg/mL)		C_{max} (μg/mL)		T_{max} (h)		$t_{1/2}$ (h)	
	N		N		N		N		N	
本剤	45	27151.6 (3786.3)	45	27054.1 (3825.6)	45	156.3 (19.4)	45	2.0 (1.0~6.0)	45	116.8 (31.9)
先行バイオ医薬品	42	27760.8 (3764.3)	43	27750.0 (3750.5)	43	158.7 (20.6)	43	1.1 (1.0~6.0)	42	121.4 (34.3)

N：被験者数、平均値、T_{max}は中央値（T_{max}は最小値～最大値、その他は標準偏差）

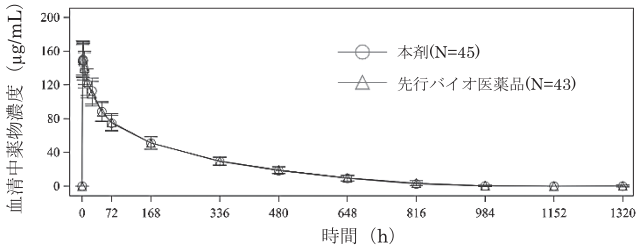


図1　本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移
注）先行バイオ医薬品：欧州で承認されたトシリズマブ製剤

〈アクテムラ®点滴静注用〉

16.1.2 健康成人

(1) 単回投与

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1)]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[12)]。

表2　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_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (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1）本剤の承認用量は、1回8mg/kg（ただし、体重30kg未満の悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群は1回12mg/kg）である。

16.1.3 関節リウマチ

(1) 単回投与

関節リウマチ患者31例を対象に、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2に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{last}=19852±5749μg・hr/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$V_{d,ss}$=78.5±16.8mL/kgであった[13)]。

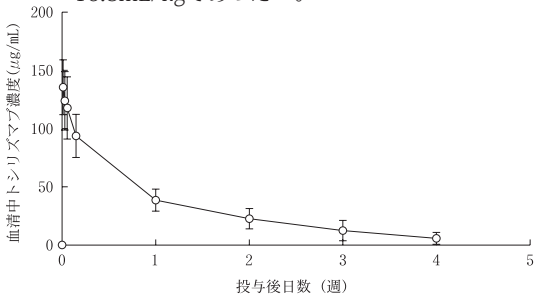


図2　関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値±SD）

(2) 反復投与

(a) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（用量相関性の検討）

関節リウマチ患者15例（1群5例）を対象に、2、4あるいは8mg/kg[注1)]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、$t_{1/2}$は延長したことから非線形性の体内動態が認められた[14)]。

表3　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)	MRT (hr)	Vd,ss (mL)
1	2	43.6 ±10.1	3440 ±823	74 ±18	28.8 ±10.9	107 ±25	2920.7 ±575.6
	4	49.0 ±12.6	4663 ±2185	97 ±50	50.6 ±33.2	138 ±68	5585.1 ±1440.6
	8	82.5 ±32.4	10661 ±4070	160 ±34	30.5 ±11.9	227 ±46	6546.0 ±1852.3
3	2	27.9 ±12.3	3014 ±1070	87 ±18	28.2 ±11.1	140 ±26	3839.1 ±1289.6
	4	49.5 ±10.1	6035 ±3200	140 ±71	40.7 ±34.7	204 ±105	5421.0 ±1384.9
	8	129.9 ±48.1	19939 ±8900	242 ±71	13.5 ±5.3	343 ±105	4355.1 ±1605.0

（例数：4-5、平均値±SD）

(b) 第Ⅲ相試験

関節リウマチ患者157例を対象に、8mg/kgを4週間隔で13回投与した。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±7.5μg/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[15]。

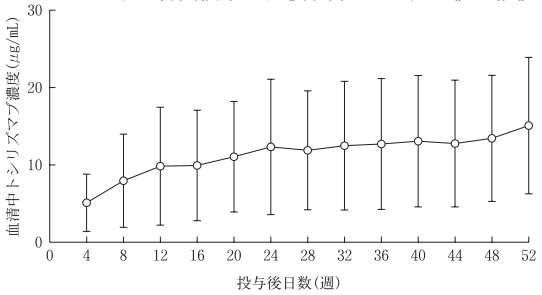


図3　関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）推移（平均値±SD）

16.1.4 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

〈アクテムラ®点滴静注用〉

(1) 反復投与

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、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4に示した[16]。

表4　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	$C1_{hr}$ (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
全例	145.0 ±37.5	25275 ±6722	123 ±41	0.3 ±0.1	178 ±46	58.3 ±13.9

（平均値±SD）

16.1.5 全身型若年性特発性関節炎

〈アクテムラ®点滴静注用〉

(1) 反復投与

全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、8mg/kgを2週間隔で3回反復投与し、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。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[17]。

16.1.6 キャッスルマン病

(1) 反復投与

キャッスルマン病患者28例を対象に、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±17.5μg/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[18]。

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_{last} (μg・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）

16.1.7 悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

(1) 反復投与

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28例（日本人1例）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）。初回投与時の血清中トシリズマブ濃度のC_{max}は43.2～210μg/mL（日本人：122μg/mL）であった[19]。

** 16.1.8 SARS-CoV-2による肺炎

(1) 1回又は2回投与

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6に示した[20]。

表6　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} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・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2)]	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2）2回投与分の血清中トシリズマブ濃度から求めた。

16.5 排泄

〈アクテムラ®点滴静注用〉

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1)]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[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 関節リウマチ

(1) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

中等度から重度の関節リウマチ患者を対象として二重盲検、実薬対照並行群間比較試験を実施した。メトトレキサート[注1)]及び葉酸[注2)]を併用し、本剤又は先行バイオ医薬品[注3)] 8mg/kg（800mg/doseを超えない）をトシリズマブとして4週間隔で48週まで投与した。24週以降は、先行バイオ医薬品群を先行バイオ医薬品の継続投与群又は本剤への切り替え群に割付けた。主要評価項目に設定されたベースラインから12週時のDAS28（ESR）[注4)]の平均変化量の群間差及びその95%信頼区間を下表に示す。95%信頼区間は事前に規定した同等性許容域の範囲（-0.6～0.6）内であり、臨床的同等性が確認されたと判断した[21]。

表1　ベースラインから12週時のDAS28（ESR）

	全ての患者	
	本剤	先行バイオ医薬品
患者数	221	225
LS平均値（SE）	-3.01（0.121）	-3.00（0.120）
LS平均差	-0.01	
95%信頼区間	-0.26, 0.24	

投与開始から試験終了まで本剤を継続投与した群の副作用発現頻度は234例中141例（60.3%）であった。主な副作用は、ALT増加39例（16.7%）、好中球減少症25例（10.7%）、白血球減少症23例（9.8%）、上気道感染22例（9.4%）潜伏結核16例（6.8%）、AST増加16例（6.8%）であった。

注1）メトトレキサート（10～25mg/週、経口又は非経口）

注2）葉酸（≧5mg/週、経口）

注3）先行バイオ医薬品：欧州で承認されたトシリズマブ製剤

注4）赤血球沈降速度に基づく28関節疾患活動性スコア

〈アクテムラ®点滴静注用〉

17.1.2 関節リウマチ

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

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8mg/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8mg/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[22]。

・ 症状の緩和

最終観察時のACR基準[#1]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<0001）。

#1：アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

表2　ACR基準20%改善頻度

	プラセボ[注1)]	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注1）メトトレキサート8mg/週投与

・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、プラセボ群に対し、本剤投与群で有意に改善した（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）。

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[23)]。

(2) 国内第Ⅲ相無作為割付群間比較試験

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とし、トシリズマブ8mg/kg/4週投与又は既存治療（DMARDあるいは免疫抑制剤の治療）を52週間継続する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[24)]。

・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3　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

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[25)]。

17.1.3 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

(1) 国内第Ⅲ相試験

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[#2]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[26)]。

#2：Giannini等[27)] 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。

17.1.4 全身型若年性特発性関節炎

(1) 国内第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8mg/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[#2]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）[28)]。

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%）、上気道感染が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[29)]。

17.1.5 キャッスルマン病

(1) 国内第Ⅱ相試験

(a) 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、8mg/kg[注2)] 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、4mg/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。8mg/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[30)]。

注2）キャッスルマン病の承認用量は、1回8mg/kgである。

(b) 第二段階

キャッスルマン病患者28例を対象として8mg/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[30)]。

表4　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

第一段階、第二段階において検討されたキャッスルマン病患者のうち35例を対象として、原則8mg/kgを2週間隔で長期継続投与した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された[31)]。

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、鼻咽頭炎27例（77.1%）、瘙痒症10例（28.6%）、好中球数減少9例（25.7%）、倦怠感8例（22.9%）、咽喉頭疼痛7例（20.0%）、下痢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。

17.1.6 悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

(1) 国際共同第Ⅱ相試験

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（日本人1例）に、体重30kg未満の患者にはトシリズマブ12mg/kg、体重30kg以上の患者にはトシリズマブ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。その結果、トシリズマブが投与された28例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与から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。CRSの回復は、24時間以上平熱が持続し、昇圧薬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した。

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[#3]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[32)]。

(2) 国際共同第Ⅱ相試験

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99例のうち、重症度が高いCRSを発症した15例にトシリズマブ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2回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された15例のうち、14例（93.3%）が回復、1例が疾患進行による死亡のための評価打ち切りであった。トシリズマブ投与から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。

15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[#3]8例（53.3%）、血小板数減少7例（46.7%）、低血圧7例（46.7%）、急性腎障害6例（40.0%）、貧血5例（33.3%）、下痢5例（33.3%）、血中クレアチニン増加4例（26.7%）、白血球数減少4例（26.7%）、高血糖4例（26.7%）、低リン酸血症4例（26.7%）等であった[33)]。

#3：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。

(3) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、エプコリタマブ（遺伝子組換え）を投与する非盲検非対照試験を実施した。用量漸増パート又は用量拡大パートにおいてエプコリタマブの投与を受けた66例中、CRSは57例に発現し、うち18例にトシリズマブ[#4]を投与した。

その結果、トシリズマブが投与された有効性解析対象の15例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS[#5]回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、2.0（2.0、3.0）日（最小値～最大値：1.0～7.0日）であった。

安全性解析対象症例15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、CRS12例（80.0%）、好中球数減少6例（40.0%）、AST増加4例（26.7%）、リンパ球数減少4例（26.7%）、低カリウム血症4例（26.7%）、注射部位紅斑3例（20.0%）、ALT増加3例（20.0%）、血小板数減少3例（20.0%）、白血球数減少3例（20.0%）等であった[34]。

#4：トシリズマブの用法・用量について、①CRS管理ガイダンス（Biol Blood Marrow Transplant 2019；25：625-38）（1回8mg/kg（最大800mg）、8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する（24時間で最大2回まで））及び②腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに係る承認された用法・用量（体重30kg未満の患者には1回12mg/kg、体重30kg以上の患者には1回8mg/kgを投与）を参考に決定され、実際の投与量は7.3～8.5mg/kgであった。

#5：トシリズマブ投与に至った初回のCRS

**17.1.7 SARS-CoV-2による肺炎

(1) 国内試験

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5のとおりであった。

表5　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

主要評価項目であった投与開始28日時点の7カテゴリ順序尺度[#6]を用いて評価した臨床状態の結果は表6のとおりであった。

表6　7カテゴリ順序尺度を用いて評価した臨床状態

7カテゴリ順序尺度	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[35]。

#6：7カテゴリ順序尺度（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）

18. 薬効薬理

〈アクテムラ®点滴静注用〉

18.1 作用機序

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[36]。また、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[37]。

18.2 関節炎抑制・改善作用

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[38)、39)]。

18.3 IL-6トランスジェニックマウスでの病態発現抑制作用

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[40]。

**19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トシリズマブ（遺伝子組換え）［トシリズマブ後続1］
Tocilizumab（Genetical Recombination）
［Tocilizumab Biosimilar 1］

分子式：H鎖　$C_{2187}H_{3405}N_{585}O_{673}S_{15}$
L鎖　$C_{1033}H_{1602}N_{278}O_{337}S_{6}$

分子量：約148,000

本　質：トシリズマブ［トシリズマブ後続1］（以下，トシリズマブ後続1）は，遺伝子組換え抗インターロイキン-6受容体モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒトIgG1に由来する．トシリズマブ後続1は，CHO細胞により産生される．トシリズマブ後続1は，449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である．

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈トシリズマブBS点滴静注80mg「CT」〉
4mL×1バイアル
〈トシリズマブBS点滴静注200mg「CT」〉
10mL×1バイアル
〈トシリズマブBS点滴静注400mg「CT」〉
20mL×1バイアル

23. 主要文献

1) RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021；397：1637-45.
2) Rubbert-Roth A, et al. RMD Open 2016；2（1）e000213.
3) Hirota H, et al. Cell. 1999；97：189-98.
4) Abdel-Razzak Z, et al. Mol Pharmacol. 1993；44：707-15.
5) Muntané-Relat J, et al. Hepatology. 1995；22：1143-53.
6) Pascussi JM, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000；274：707-13.
7) 肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.1）
8) Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002；87：277-80.
9) Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001；21：821-6.
10) 寺尾公男, 他. 臨床薬理. 2007；38（Suppl）：S236.
11) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（CT-P47 1.2試験）
12) 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（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.3）
13) 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（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.5）
14) 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（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1）
15) 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（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.4）
16) 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（アクテムラ点滴静注用：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.5、2.7.6.2.11）
17) 全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理（アクテムラ点滴静注用：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
18) 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（アクテムラ点滴静注用：2005年4月11日承認、申請資料概要へ.吸収、分布、代謝、排泄）
19) サイトカイン放出症候群患者における薬物動態（チサゲンレクルユーセル）（アクテムラ点滴静注用：2019年3月26日承認、申請資料概要2.7.2.2.1、2.7.2.3.3）
20) SARS-CoV-2による肺炎患者での薬物動態（アクテムラ点滴静注用：2024年9月11日承認、再審査申請資料概要、資料概要1.2.2.1.3.3）
21) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（CT-P47 3.1試験）
22) Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol. 2009；19：12-9.

23）関節リウマチ患者に対するメトトレキサートを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MRA213JP）（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.6.2.8）
24）Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007；66：1162-7.
25）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）（アクテムラ点滴静注用：2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.6.1.9）
26）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）（アクテムラ点滴静注用：2008年4月16日承認、申請資料概要2.5.4.2.4、2.5.4.2.5、2.7.6.2.11）
27）Giannini EH, et al. Arthritis Rheum. 1997；40：1202-9.
28）Yokota S, et al. Lancet. 2008；371：998-1006.
29）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）（アクテムラ点滴静注用：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.1.15）
30）キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験（MRA005JP）（アクテムラ点滴静注用：2005年4月11日承認、申請資料概要：添付資料ト-3）
31）キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験（MRA006JP）（アクテムラ点滴静注用：2005年4月11日承認、申請資料概要：添付資料ト-3）
32）サイトカイン放出症候群患者に対する国際共同第Ⅱ相試験（アクテムラ点滴静注用：2019年3月26日承認、申請資料概要2.5.4.2.1、2.5.5.2.1）
33）サイトカイン放出症候群患者に対する国際共同第Ⅱ相試験（アクテムラ点滴静注用：2019年3月26日承認、申請資料概要2.5.4.2.1、2.5.5.2.2）
34）B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（エプコリタマブ）（アクテムラ点滴静注用：2023年8月7日承認、審査報告書）
35）SARS-CoV-2による肺炎患者での国内第Ⅲ相単群試験（アクテムラ点滴静注用：2024年9月11日承認、再審査申請資料概要、資料概要1.2.3.2.2.1）
36）Mihara M, et al. Int Immunopharmacol. 2005；5：1731-40.
37）Shinkura H, et al. Anticancer Res. 1998；18：1217-21.
38）Mihara M, et al. Clin Immunol. 2001；98：319-26.
39）Uchiyama Y, et al. Biol Pharm Bull. 2008；31：1159-63.
40）Katsume A, et al. Cytokine. 2002；20：304-11.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
コールセンター
〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階
0120-833-889（フリーダイヤル）
受付時間9：00-17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階