中外製薬
ロシュ グループ

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

アクテムラ皮下注162mg シリンジ、オートインジェクター

適正使用ガイド

「高安動脈炎*、巨細胞性動脈炎*」編

ACTEMRA®

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、処方箋医薬品注)

アクテムラ® 皮下注162mgシリンジ
皮下注162mgオートインジェクター

ACTEMRA® tocilizumab トシリズマブ(遺伝子組換え)注

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1.警告

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。[2.1、8.4、8.6、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 本剤の治療を行う前に、各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。] [1.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2 参照]

2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [8.7、9.1.3、11.1.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊:既存治療で効果不十分な高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

アクテムラ 治療の流れ

ご使用の前に

対象患者さんの選択
- 効能又は効果
- 投与禁忌・特定の背景を有する患者さん
- その他注意すべき事項

P.5 参照

適合

不適合
→他の治療法を検討してください。

患者さんへの説明

P.8 参照

診察・検査
- 感染症
- 合併症・既往歴
- B型肝炎ウイルス検査
- 血液検査等

P.11 参照

結核スクリーニング※1
- 結核に対する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）
- 胸部 X 線検査、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等
- 胸部 CT 検査等

P.11 参照

- 結核の既往は認められない。
- 結核既往あるいは結核感染が疑われる。
  →結核の診療経験のある医師へ相談の上、抗結核薬の予防投与をしてください。
- 活動性結核
  →投与禁忌となっています。結核治療を優先してください。

投与にあたって

アクテムラ投与※2

P.14 参照

副作用について

副作用のモニタリング

P.21 参照

※1：胸部CT検査、インターフェロン-γ遊離試験の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。
※2：自己注射への移行については、P.20をご参照ください。

CONTENTS

はじめに …… 4

ご使用の前に …… 5

1 効能又は効果 …… 5

2 用法及び用量 …… 6

3 投与前チェックリスト …… 7

4 患者さんへの説明 …… 8

5 投与前の注意事項 …… 10

投与にあたって …… 14

6 投与前の緊急時対応準備 …… 14

7 投与開始時・投与中の注意事項 …… 16

8 自己注射への移行手順 …… 20

副作用について …… 21

9 重大な副作用とその対策 …… 21

- アナフィラキシーショック、アナフィラキシー …… 22
- 感染症 …… 24
- 間質性肺炎 …… 29
- 腸管穿孔 …… 31
- 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少 …… 32
- 心不全 …… 33
- 肝機能障害 …… 35
- 薬剤性過敏症症候群 …… 36

10 その他の注意事項 …… 38

参考 …… 40

- 血管炎症候群について／高安動脈炎について／巨細胞性動脈炎について …… 40
- 高安動脈炎の診断基準／巨細胞性動脈炎の診断基準 …… 42

参考文献 …… 50

副作用発現状況一覧 …… 52

ACTEMRA®

はじめに

この適正使用ガイドは、アクテムラを適正に使用していただくため、適正な患者選択のために必要な検査、発現する可能性のある重大な副作用に関する詳細情報と対策について解説をしたものです。最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読いただき、アクテムラのご使用にお役立てください。

アクテムラ(トシリズマブ)は、国内で開発されたIgG$_1$サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン6(IL-6)レセプターモノクローナル抗体です。

遺伝子組換え技術により、マウス型抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体の抗原と結合する相補性決定領域(CDR)以外をヒトIgG$_1$に置き換えたヒト化抗体のcDNAをチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞に組み込み、創製されました。

IL-6は、1982年、吉崎らによりB細胞を抗体産生細胞に分化誘導する因子として発見された後[1)]、1986年に平野、岸本らによりクローニングされました[2)]。その後の研究によりIL-6は、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多等、多様な生理作用を有しており、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病等の病態に深くかかわっていることが明らかになってきました。

アクテムラは、IL-6の生物学的作用を阻害することによりその薬効を示すことが期待され、1999年より関節リウマチ(RA)をはじめとしたIL-6が関与する疾患に対する治療薬として開発が進められました。その結果、2005年4月に世界で初めて抗IL-6レセプターモノクローナル抗体として承認されました。アクテムラ点滴静注用はキャッスルマン病※1,※2、RA※3、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(pJIA)※3、全身型若年性特発性関節炎(sJIA)※3、サイトカイン放出症候群(CRS)※4、成人発症スチル病(AOSD)※3、SARS-CoV-2による肺炎※5に対して承認されており、アクテムラ皮下注はRA※6及び高安動脈炎(TAK)※1,※7、巨細胞性動脈炎(GCA)※1,※7に対して承認されています。

アクテムラは、IL-6を阻害する薬剤であり、その作用機序及び薬理学的特性から、IL-6を介した種々の生体反応を抑制するため、適応疾患に対して有効性を示すと同時に、副作用の発現及び発現後の対応には注意が必要となります。そのため、本剤の使用にあたっては、その特性を理解した上で使用されることを目的として、皮下注製剤の電子化された添付文書警告欄に「1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。」と記載しています。本適正使用ガイドは、アクテムラを適正に使用していただくために注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。必要に応じてTAK及びGCAの治療経験を有する医師とご相談いただき、最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読いただき、アクテムラのご使用にお役立てください。

承認された効能又は効果

※1:希少疾病用医薬品に指定されています。
※2:承認された効能又は効果は「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。」
※3:承認された効能又は効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」
※4:承認された効能又は効果は「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」
※5:承認された効能又は効果は「SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素投与を要する患者に限る)」
※6:承認された効能又は効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」
※7:承認された効能又は効果は「既存治療で効果不十分な高安動脈炎、巨細胞性動脈炎」

ご使用の前に

1 効能又は効果（抜粋）

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

＜効能又は効果に関連する注意（簡略化記載）＞
高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎では、原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「4.効能又は効果」「5.効能又は効果に関連する注意」］

※アクテムラ皮下注は、上記の他、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能又は効果を取得しています。この効能又は効果については、最新の電子化された添付文書及びアクテムラ皮下注適正使用ガイド「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」編をご参照ください。

解　説

本剤の投与は、TAK及びGCAの既存治療で効果不十分な患者さんが対象となります。
TAK及びGCAの基本的な治療方針は、両疾患の初発時又は再発時に高用量の副腎皮質ステロイド薬により寛解導入し、疾患活動性を評価しながら副腎皮質ステロイド薬を漸減投与します。副腎皮質ステロイド薬による治療を行っても、臨床症状や検査値異常など疾患の活動性が十分に抑制できない、疾患の再発が認められる等の理由から、副腎皮質ステロイド薬の十分な減量ができない場合や高用量の継続投与が必要な場合に、本剤の投与をご検討ください。また、長期間の副腎皮質ステロイド薬の投与による安全性の懸念（重篤な感染症、特に小児の低身長、女性や高齢者での骨粗鬆症の進行等の副作用など）から副腎皮質ステロイド薬の治療が困難な患者さんや副腎皮質ステロイド薬の早期減量が好ましい患者さんなど、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合も、本剤投与の対象となります。
なお、臨床試験では、下記の患者さんを対象として実施されました。

臨床試験	対象患者
TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）	登録前の12週間以内に0.2mg/kg/日以上の副腎皮質ステロイド薬による治療中にも関わらず、TAKの再発が認められた患者さんを対象としました。
GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）	ベースライン前の6週以内に新たにGCAと診断された新規発症の患者さん、又はプレドニゾン換算値で40mg/日以上の副腎皮質ステロイド薬による2週間以上の連続した治療歴があり、ベースラインの6週よりも前にGCAと診断された再発患者さんを対象としました。

P.44,45参照

■ **各試験の再発の定義については、参考の項をご参照ください。**

TAK及びGCAの治療にあたっては、最新のガイドライン[3]も参考にしてください。

投与開始時には、14ページ以降の「投与にあたって」もご参照ください

2 用法及び用量（抜粋）

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回162mgを1週間隔で皮下注射する。

＜用法及び用量に関連する注意（簡略化記載）＞

● 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。

＜重要な基本的注意（簡略化記載）＞

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

＜適用上の注意（簡略化記載）＞

● 薬剤投与時の注意

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

（2）本剤は、1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「6.用法及び用量」「7.用法及び用量に関連する注意」「8.重要な基本的注意」「14.適用上の注意」］

投与開始時には、14ページ以降の「投与にあたって」もご参照ください

3 投与前チェックリスト

本剤の投与に際し、適正使用の推進と患者さんの安全確保のために、以下のような項目に注意をしながら、患者さんの状態を投与開始前に確認してください。自己注射への移行については、P.20をご参照ください。

診断名	□TAK □GCA	□その他（　　）	→ 他の治療法を検討してください。
年齢	□＜65歳*1	□65歳≦	→ 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者さんの状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
本剤の成分に対する過敏症の既往歴	□無	□有	→ 本剤の投与を回避してください。
副腎皮質ステロイド薬による治療歴	□無	□有	→ 本剤治療前に副腎皮質ステロイド薬による治療を十分勘案してください。

妊産婦

妊娠	□無	□有 □不明（検査未実施）	→ 治療上の有益性と危険性を考慮し、投与の可否を決定してください。
授乳中	□無	□有（授乳中である）	→ 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してください。

患者の状態

結核	活動性	□無	□有	→ 本剤の投与を回避してください。	
	既往歴	□無	□有	→ 患者さんの状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
	胸部X線結果：結核所見*2	□無	□有	→ 本剤の投与開始前に複数の検査を実施し、適切に結核感染の有無を確認してください。なお、必要に応じて本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与してください。	
	インターフェロン-γ遊離試験*2又はツベルクリン反応検査結果	□陰性又は＋1、＋2	□陽性又は＋3		
感染症	重篤な感染症の合併	□無	□有	→ 本剤の投与を回避してください。	
	リンパ球数減少の遷延化	□無	□有		
	その他感染症の合併又は疑い	□無	□有	→ 感染症の治療を優先してください。	
B型肝炎	HBs抗原	□陰性	□陽性	→ 肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。	→ 本剤投与中／投与後は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
	HBs抗体	□陰性	□陽性	→ 本剤の投与開始前にHBV-DNA定量検査を行ってください。20 IU/mL以上の場合は肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。	
	HBc抗体	□陰性	□陽性		
憩室炎合併		□無	□有	→ 患者さんの状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
肝機能障害合併		□無	□有		
心機能障害合併		□無	□有		
呼吸器疾患合併*3		□無	□有		
白血球減少、好中球減少、血小板減少		□無	□有		

*1：TAKを対象とした国内臨床試験は12歳以上の患者を対象に実施しました。

P.13 参照 ▶▶▶ ■ 小児等については、5｜投与前の注意事項②の項をご参照ください。

*2：適宜胸部CT検査等も実施してください。なお、胸部CT検査、インターフェロン-γ遊離試験の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。
*3：間質性肺炎の合併等

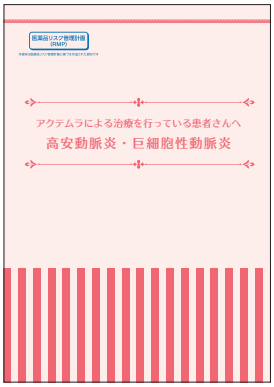
4 患者さんへの説明

アクテムラを投与される患者さん又はそのご家族の方に対して、本剤での治療開始に先立ち、本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について、治療上の有益性と危険性を十分に説明してください。また、本剤が疾病を完治させる薬剤ではないことを患者さん又はそのご家族の方に十分説明し、理解したことを確認してください。

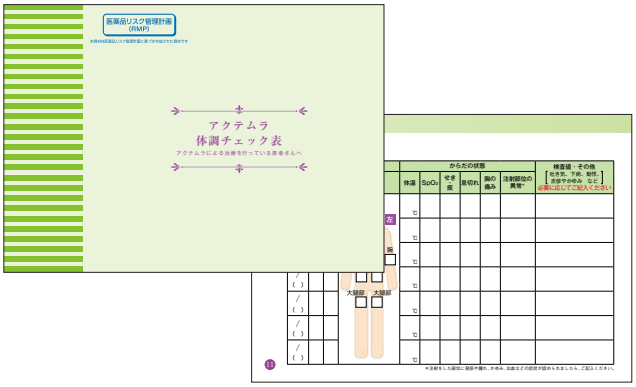
本剤投与後に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡するよう、患者さん又はそのご家族の方に注意喚起を行ってください。
なお、患者さん又はそのご家族の方への説明にあたっては、理解を助けるために以下の資料をご利用ください。

「体調チェック表」は、アクテムラの投与開始後、副作用の発現リスクを下げるための重要な情報となりますので、患者さんご自身の健康状態を記録していただき、受診の際は必ず持参するように指導してください。

アクテムラによる治療を行っている患者さんへ
高安動脈炎・巨細胞性動脈炎



アクテムラ 体調チェック表
アクテムラによる治療を行っている患者さんへ



患者さん又はそのご家族の方に副作用に関する説明を必ず実施してください。

本剤投与前に、次のような重篤な副作用が発現する場合があることを患者さん又はそのご家族の方に説明してください。

アナフィラキシーショック、アナフィラキシー

アナフィラキシーショック、アナフィラキシーを起こすことがあります。本剤投与中にわずかでも異常を感じた場合は、すぐに担当医師に状態を伝えるよう患者さんに指導してください。

P.22 参照 ▶▶▶ アナフィラキシーショック、アナフィラキシーの項をご参照ください。

感染症

本剤によるIL-6の作用抑制により感染症に伴う急性期反応（発熱、CRP増加等）が抑制され、感染症の発見が遅れる可能性があります。患者さんに、わずかな体調の変化にも注意し、何らかの変化があった場合は速やかに担当医師に連絡するように指導してください。

P.24 参照 ▶▶▶ 感染症の項をご参照ください。

間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあります。発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう患者さんに指導してください。

P.29 参照 ▶▶▶ 間質性肺炎の項をご参照ください。

腸管穿孔

憩室炎・穿孔に伴う腹痛、発熱等の症状発現が遅れる可能性があるため、腹痛等の消化器症状や発熱が軽微な場合でも、速やかに担当医師に連絡するよう患者さんに指導してください。

P.31 参照 ▶▶▶ 腸管穿孔の項をご参照ください。

無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少

本剤投与後、白血球、好中球、血小板の減少を認めることがあります。投与中は、患者さんに、常にわずかな体調の変化にも注意し、何らかの変化があった場合は速やかに担当医師に連絡するように指導してください。

P.32 参照 ▶▶▶ 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少の項をご参照ください。

心不全

呼吸困難、倦怠感、食欲不振、意識障害、四肢冷感、夜間多尿、乏尿等の症状があらわれた場合は、速やかに担当医師に連絡するよう患者さんに指導してください。

P.33 参照 ▶▶▶ 心不全の項をご参照ください。

肝機能障害

肝機能障害があらわれることがあります。倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気、嘔吐、瘙痒等の症状があらわれた場合は、速やかに担当医師に連絡するよう患者さんに指導してください。

P.35 参照 ▶▶▶ 肝機能障害の項をご参照ください。

薬剤性過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群があらわれることがあります。紅斑、感冒様症状、リンパ節の腫れ等の症状があらわれた場合は、速やかに担当医師に連絡するよう患者さんに指導してください。

P.36 参照 ▶▶▶ 薬剤性過敏症症候群の項をご参照ください。

本剤投与時には、21ページ以降の「副作用について」もご参照ください

5 投与前の注意事項①

投与禁忌の患者さん：次の患者さんには投与しないでください。

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。]

本剤はIL-6作用を抑制して治療効果をもたらす薬剤です。一方、IL-6は、種々の免疫応答に関与しており、急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインです[4),5),6),7)]。本剤投与によりこれらの反応は抑制され、感染症の発見が遅れることにより、重篤化することがあります。重篤な感染症を合併している患者さんに本剤を投与すると、感染症の治療管理が困難となり、更に悪化するおそれがあるため、投与禁忌としています。

P.24 参照 ▶▶▶ 感染症の項をご参照ください。

2. 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

1.の重篤な感染症同様、本剤の薬理作用によって急性期反応を誘引するIL-6作用が抑制され、感染症に伴う急性期反応が抑制されることから結核の顕在化の発見が遅れる可能性があります。そのため、活動性結核の患者さんへ本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるため、本剤の投与は避けた上で結核の治療を優先していただくよう、投与禁忌としています。

P.19 参照 ▶▶▶ 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の項をご参照ください。

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の成分※（有効成分はマウス蛋白質由来成分を含む）に対して過敏症の既往歴のある患者さんには本剤の投与を避ける必要があります。

※アクテムラ皮下注　有効成分・添加剤

有効成分	トシリズマブ（遺伝子組換え）*
添加剤	ポリソルベート80 L-アルギニン塩酸塩 L-メチオニン L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物

＊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。

本剤投与時には、21ページ以降の「副作用について」もご参照ください

5 投与前の注意事項②

特定の背景を有する患者さん：投与前に次の患者さんをご確認ください。

合併症・既往歴等のある患者

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

本剤はIL-6作用を抑制して治療効果をもたらす薬剤です。そのため免疫機能が低下する可能性及び、感染症に伴う急性期反応（発熱、CRP増加等）が抑制されることから、感染症の発見が遅れる可能性が考えられます。

本剤の投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認してください。なお、本剤の適応疾患であるRA及びTAK、GCA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、注意深い鑑別が必要です。

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先してください。本剤を投与する場合は、CRPのわずかな増加や白血球等の変動、感染症の種類に応じて発現する症状も指標となり得ますので、異常が認められた場合は、速やかにその症状を訴えていただくよう患者さんを指導し、日常診療時に十分に問診・観察をしてください。

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）

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さん又は既往感染（HBs抗原陰性でHBc抗体又はHBs抗体陽性）の患者さんにおいて、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤の投与開始前に、必ずB型肝炎に関するスクリーニングを実施しB型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。本剤投与中の患者さんにおいて、過去のB型肝炎に関するスクリーニングの結果が確認できない場合には、速やかにスクリーニングを実施してください。

《B型肝炎に関するスクリーニング》

- 全例で**HBs抗原**を測定してください。
- **HBs抗原陰性の場合**は、**HBc抗体/HBs抗体**を測定してください。

スクリーニングの手順の詳細については、最新のB型肝炎治療ガイドライン[8)]をご確認の上、本剤投与前に適切な検査を実施してください。

P.16 参照 ▶▶▶ 7 | 投与開始時・投与中の注意事項の項をご参照ください。

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

本剤投与により、他の感染症が発現あるいは悪化する場合と同様の理由から、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してください*1。

特に結核感染が疑われる患者さんには、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してください。

*1：胸部CT検査、インターフェロン-γ遊離試験の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。

4. 易感染性の状態にある患者

易感染性の状態にある患者さんでは、日和見感染が顕在化するおそれがありますので本剤の投与は可能な限り避けてください。また、リンパ球数の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、あるいは休薬・中止してください。RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験では、300/μL台でリンパ球数減少が遷延化していた症例にアクテムラ点滴静注用8mg/kg/4週を投与開始後、EBウイルス再活性化により病態が悪化し死亡に至ったとの報告があります[9]。

《易感染性の状態》

- 合併症（悪性腫瘍、骨髄異形成症候群、免疫不全症、代謝障害、白血球数減少*2）
- 薬剤（副腎皮質ステロイド薬長期大量使用、抗腫瘍剤、免疫抑制剤等）
- 放射線療法・手術・透析・留置カテーテル　　等

*2：［参考］TAKを対象とした臨床試験の投与除外基準より（抜粋）
- 白血球数　4,000/μL未満の患者（治験薬投与開始前2週間以内）
- リンパ球数　500/μL未満の患者（治験薬投与開始前2週間以内）

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、患者さんの状態に注意してください。

間質性肺炎の合併あるいは既往を有する患者さんにおいて、悪化・再燃を認めることがあります。間質性肺炎の合併あるいは既往を有する患者さんに本剤を投与する場合には、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に注意してください。なお、これらの症状があらわれた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう患者さんに指導してください。

6. 腸管憩室のある患者

一般的に、憩室のある患者さんは、憩室炎を発現する可能性があります。本剤投与により、憩室炎・穿孔に伴う腹痛、発熱等の症状が抑制され発見が遅れる可能性が考えられますので、腸管憩室のある患者さんに本剤を投与する場合には、憩室炎･穿孔のリスクに注意し、慎重に投与することが必要です。

7. 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

本剤投与後、白血球減少、好中球減少、血小板減少を認めることがあります。投与中は、必要に応じて検査を行い、患者さんには、わずかな体調の変化にも注意し、何らかの変化があった場合は速やかに担当医師に連絡するよう指導してください。

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、その変化に注意してください。臨床試験において心障害が認められています。

9. 肝機能障害患者

肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や肝機能障害の患者さん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ってください。

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してください。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ます。

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してください。ヒト化IgGである本薬は乳汁中に分泌される可能性があります。

小児等

<高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎>

12歳未満の小児等には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意してください。12歳未満の小児に対する臨床試験は実施していません。

高齢者

患者さんの状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。高齢者は、生理機能が低下している可能性が考えられ、一般的に成人に比べ副作用発現のリスクが高くなる可能性があります。

本剤投与時には、21ページ以降の「副作用について」もご参照ください

投与にあたって

6 投与前の緊急時対応準備

アナフィラキシーショック、アナフィラキシー

アナフィラキシーショック、アナフィラキシーの発現に備え、緊急時に適切な処置（薬物治療、入院治療等の十分な対応）を行える体制のもとで投与を行ってください。また、投与終了後も症状のないことを確認してください。

■ 臨床症状：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
■ 処置：上記のような異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、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）や緊急処置を行い、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。

P.22 参照 ▶▶▶ ■ アナフィラキシーショック、アナフィラキシーの項をご参照ください。

投与時反応

本剤投与中又は投与当日に投与時反応が発現する可能性があるため、異常が認められた場合に備え、適切な処置を行える体制のもとで投与を行ってください。

■ 臨床症状：発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等
■ 処置：上記のような異常が認められた場合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）を実施してください。

解　説 ▶▶▶

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(MRA632JP試験)では、投与時全身反応に分類される有害事象は認められませんでした。
1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者を対象としたアクテムラ皮下注の国内臨床第Ⅲ相試験（MRA229JP試験）の安全性解析対象症例346例では、投与24週後までに認められた投与時反応に分類される有害事象は、アクテムラ皮下注162mg/2週（皮下注群）で3.5%（6/173例）、アクテムラ点滴静注用8mg/kg/4週（点滴静注群）で6.9%（12/173例）でした。
アクテムラの投与中のみでなく、投与終了後数時間経ってからあらわれることもあります。このため、患者さんに本件を十分にご説明いただき、何か異常を感じたらすぐに医師に連絡し、来院するようにご指導ください。

注射部位反応

本剤の投与を行った部位に、紅斑等の注射部位反応があらわれることがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

■ 臨床症状：紅斑、瘙痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛、発疹、蕁麻疹等
■ 処置：上記のような異常が認められた場合には、投与部位の変更や必要に応じて適切な処置を行ってください。なお、自己注射を行っている患者さんに対しては、注射部位に何か異常を認めた場合には、医療機関へ連絡するよう指導してください。

解　説

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）の安全性解析対象症例36例では、2.8%（1/36例）に注射部位反応に分類される有害事象が認められました。
GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）のブラインド期間では、アクテムラ皮下注162mg/1週群で6.0%（6/100例）、アクテムラ皮下注162mg/2週群で14.3%（7/49例）に認められています。
1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者を対象としたアクテムラ皮下注の国内臨床第Ⅲ相試験（MRA229JP試験）の安全性解析対象症例346例では、投与24週後までに認められた注射部位反応に分類される有害事象は、アクテムラ皮下注162mg/2週（皮下注群）で12.1%（21/173例）、アクテムラ点滴静注用8mg/kg/4週（点滴静注群）で5.2%（9/173例）でした。また、発現時期には一定の傾向は認められていません。
アクテムラ皮下注の2週間隔投与で効果不十分なRA患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA231JP試験）の安全性解析対象症例では、投与12週後までに認められた注射部位反応に分類される有害事象は、アクテムラ皮下注162mg/2週群（21例）及びアクテムラ皮下注162mg/1週群（21例）のいずれにおいても認められませんでした。

※本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法及び用量は1回162mgを1週間隔で皮下注投与です。

本剤投与時には、21ページ以降の「副作用について」もご参照ください

7 投与開始時・投与中の注意事項

投与開始時ならびに投与中は、適切な検査と処置を実施してください。

感染症

感染症が疑われる症状に十分注意してください。

P.10 参照 ▶▶▶ 1.重篤な感染症を合併している患者の項をご参照ください。

P.11 参照 ▶▶▶ 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の項をご参照ください。

P.24 参照 ▶▶▶ ■ 感染症の項をご参照ください。

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）

B型肝炎ウイルスキャリアの患者さん又は既往感染（HBs抗原陰性でHBc抗体又はHBs抗体陽性）の患者さんに本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドライン[8)]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してください。

● B型肝炎に関するモニタリング

・B型肝炎ウイルスキャリアの患者さんに対しては、肝臓専門医にご相談の上ご対応ください。
・B型肝炎ウイルス既往感染（HBs抗原陰性でHBc抗体又はHBs抗体陽性）の患者さんに対しては、本剤投与中/投与終了後は定期的にモニタリングを実施してください。

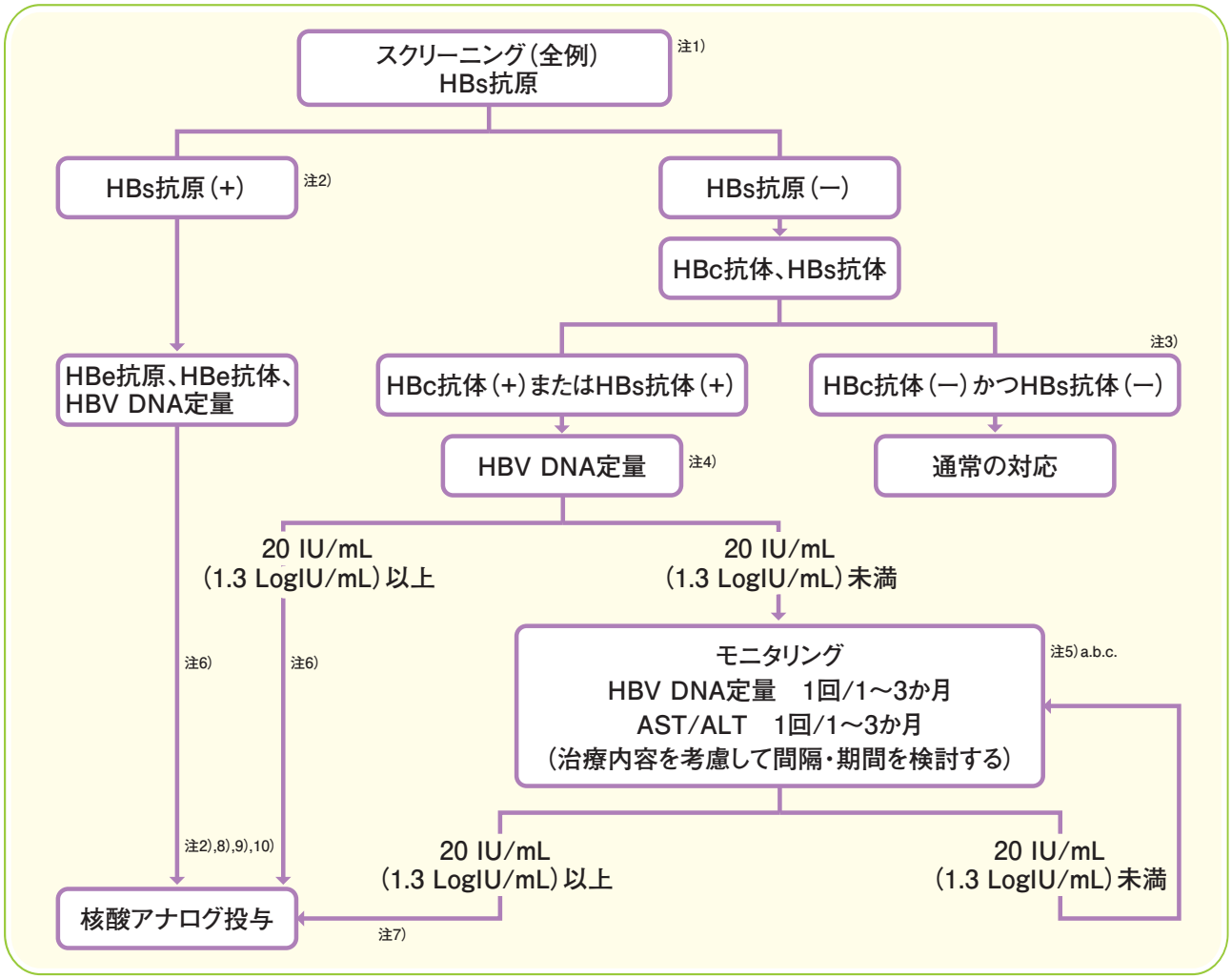
- 検査項目：HBV-DNA定量検査、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の測定
- 頻度：1～3カ月に1回（本剤の治療開始後少なくとも6カ月間は月1回が望ましい。なお、6カ月以降は3カ月ごとの測定が推奨されますが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1 log U/mL）で代用することは可能です。）
- HBV-DNA量が20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログ製剤（薬剤耐性の少ないエンテカビル（ETV）、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）、テノホビル・アラフェナミド（TAF）の使用を推奨）の投与を開始してください。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性（低値陽性）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV-DNA量を追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始してください。なお、本剤投与中の場合は、本剤投与継続・終了については肝臓専門医にご相談の上ご対応ください。

・モニタリングの詳細については、最新のB型肝炎治療ガイドライン[8)]をご確認の上、本剤投与中に適切な検査を実施してください。

● B型肝炎ウイルス再活性化ないしde novoのB型肝炎を認めた場合

急激な免疫抑制療法の中止によって、肝炎の重症化、劇症化をもたらす可能性があります。B型肝炎ウイルス再活性化ないしde novoのB型肝炎を認めた場合は、免疫抑制療法の継続又は中止について、肝臓専門医とともに慎重に検討してください。

参考：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（転載）[8)]



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1）免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性（HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性）例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2）HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3）初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4）既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。なお、HBV DNA量が1.0 Log IU/mL以上1.3 Log IU/mL未満の定量値を示す症例については「増幅シグナル陽性」例と同様に扱う。

注5）

a. リツキシマブ・オビヌツズマブ（±ステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、

（続き）

HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度 0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度 2.1 logU/mL）で代用することは可能である。

注6）免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性（低値陽性）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制･化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8）核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9）下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、（1）免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。（2）この継続期間中にALT（GPT）が正常化していること（ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く）。（3）この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。（4）HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10）核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上になった時点で直ちに投与を再開する。

8）日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第5版）」2026年6月, P102-105
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html（最終アクセス日：2026年8月28日）

B型肝炎治療ガイドライン（第5版）における改訂箇所を青字で記載

P.11 参照 ▶▶▶ スクリーニングについては、5｜投与前の注意事項②の項をご参照ください。

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

結核の診療経験がある医師に相談してください。なお、以下に該当する患者さんには、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与してください。

- 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

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、患者さんには、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してください。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先してください。

生ワクチンの接種

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でください。

胸膜炎の発現

感染の有無が特定できなかったものを含め、胸膜炎が報告されています。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ってください。

脂質関連検査値の上昇

総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮してください。

心障害の発現

臨床試験において心障害が認められていることから、患者さん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してください。心疾患を合併している患者さんに投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意してください。

他の抗リウマチ生物製剤との併用

本剤と他の抗リウマチ生物製剤との併用は検討されておらず、併用については安全性及び有効性が確立していません。併用により重篤な感染症が発現する可能性があるため、他の抗リウマチ生物製剤との併用は行わないでください。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も、感染症の徴候や発現について十分に注意してください。

副腎皮質ステロイド薬との長期併用

TAK及びGCAの臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていません。本剤投与後は、患者さんの状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮してください。

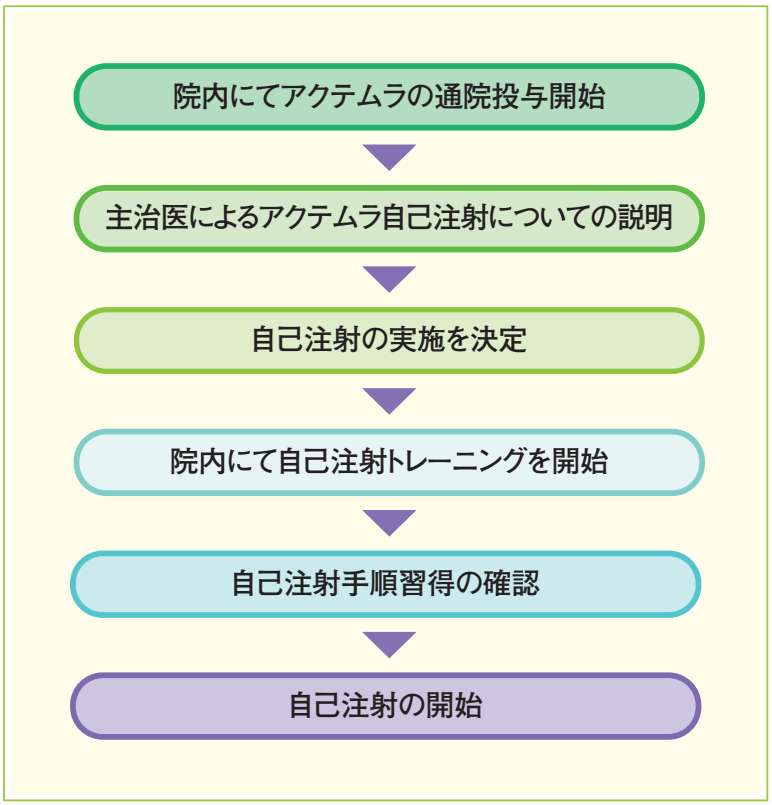
P.44,45参照 ▶▶▶ 各試験の副腎皮質ステロイド薬の減量方法については、参考の項をご参照ください。

8 自己注射への移行手順

自己注射の適用について

本剤を処方されている患者さんのうち、適用が妥当と判断された患者さんに対して、自己注射が可能です。自己注射への移行にあたっては、患者さんやそのご家族の方に十分なトレーニングを行っていただき、自己注射の危険性と対処法をご理解いただいた上で、手順を確実に習得していただいてください。

なお、本剤における自己注射の適用に関しては、患者さんの個々の状態を慎重に観察し、その妥当性を慎重にご検討いただいた上で行ってください。



自己注射トレーニングの回数や時間が患者さんによって異なる点や、手順を完全に習得するまではトレーニングを継続的に行う必要があることもご説明ください。

自己注射指導の説明用資料

自己注射のための資料をご用意していますので、患者さん又はそのご家族の方への指導・説明にあたっては、ご活用ください。

自己注射適用後

- 本剤の投与間隔の調整は必ず医師の指示のもとで実施し、自己判断で投与間隔を変更しないよう指導してください。
- 自己注射適用後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう指導するとともに、自己注射を実施している場合も定期的に医師の診察を受けるよう指導してください。
- 自己注射の継続が困難であると判断された場合や、自己注射適用後に感染症等の副作用が疑われる場合には、直ちに自己注射を中止し、医師の指導のもと適切な処置を行ってください。
- 使用済みの注射器を再使用しないように注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を徹底してください。

副作用について

9 重大な副作用とその対策

副作用に対する診断と処置

本剤による治療中に、以下の副作用が発現した場合は、本剤を中止し、適切な処置を行ってください。

＜重大な副作用＞	＜注意を要する症状・事象＞
アナフィラキシーショック、 アナフィラキシー	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
感染症 （肺炎、帯状疱疹、感染性胃腸炎、蜂巣炎、 感染性関節炎、敗血症、非結核性抗酸菌症、 結核、ニューモシスチス肺炎等）	聴診での異常や喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、筋肉痛、 関節炎、鼻汁、皮膚の異常等の感染症に伴う自覚症状や 白血球数、好中球数、リンパ球数等の変動等 ※必要に応じ、胸部X線、CT*、血液検査等を実施してください。
間質性肺炎	発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状 ※必要に応じ、胸部X線、CT*及び血液ガス検査等を実施してください。 なお、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）を考慮に入れてください。
腸管穿孔	腹痛、下痢、発熱、血便等 ※必要に応じ、腹部X線、CT*等の検査を実施してください。
無顆粒球症、白血球減少、 好中球減少、血小板減少	必ずしも症状は認められませんが、 必要に応じて定期的に検査を実施してください。
心不全	呼吸困難、倦怠感、食欲不振、意識障害、 四肢冷感、夜間多尿、乏尿等 ※必要に応じ、心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施してください。
肝機能障害	倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気、嘔吐、瘙痒等
薬剤性過敏症症候群	紅斑、感冒様症状（発熱（38℃以上）・咽頭痛・ 全身倦怠感・食欲不振等）、リンパ節の腫れ等

＊：CT 検査の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。

アクテムラ皮下注の電子化された添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時までの臨床試験605例（RA：420例、TAK：36例、GCA：149例）の結果を合わせて算出しています（MRA227JP、MRA229JP、MRA231JP、MRA632JP、WA28119）。

■ アナフィラキシーショック、アナフィラキシー

アナフィラキシーショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.3%）
血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、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。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「11.1重大な副作用」］

解　説

アクテムラは、ヒト化した抗IL-6レセプターモノクローナル抗体であり、抗原性を低下させるように作製されていますが、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーを起こす可能性があります。本剤の投与に際しては、アナフィラキシーショック等が発現した場合に備えて、速やかに対処できるよう緊急処置を準備の上、投与を開始してください。
一般にアナフィラキシーショック等の過敏症対策には、単位時間あたりの薬剤注入量が少なければ、急激な重篤症状発現が抑制されるとの見解が得られています[10]。

主な症状

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

発現例数、発現時期

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）の安全性解析対象症例36例、GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）のブラインド期間におけるアクテムラ皮下注162mg/1週群（100例）及びアクテムラ皮下注162mg/2週群（49例）のいずれにおいても、アナフィラキシーに分類される有害事象は認められませんでした。
また、1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者を対象としたアクテムラ皮下注の国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA227JP試験）及び国内臨床第Ⅲ相試験（MRA229JP試験）の安全性解析対象症例378例では、アナフィラキシーに分類される事象が1例認められました。本症例は直近投与4日後に発現した非重篤な事象であり、回復しました。また、アクテムラ皮下注の2週間隔投与で効果不十分なRA患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA231JP試験）では、アナフィラキシーに分類される事象は認められませんでした。
なお、キャッスルマン病、RA、pJIA、sJIAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験の安全性解析対象症例783例では、重篤なアナフィラキシーと報告された3例（0.4%）は、いずれも投与開始早期（2～5回時）に出現し、症状は投与開始から20～30分後に発現しました。投与中に発現したショック症状等は、投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等を投与することにより全例回復しました。

※本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法及び用量は1回162mgを1週間隔で皮下注投与です。

対処法

本剤投与開始時は、患者さん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、抗ヒスタミン薬等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さんの状態を十分に観察してください。また、投与中異常を示さなかった患者さんに対しても、投与終了後、異常がないことを確認してから帰宅させてください。

P.14 参照 ▶▶▶ 6 | 投与前の緊急時対応準備の項をご参照ください。

■ 感染症

肺炎(3.6%)、帯状疱疹(2.8%)、感染性胃腸炎(2.3%)、蜂巣炎(2.1%)、感染性関節炎(0.2%)、敗血症(0.3%)、非結核性抗酸菌症(0.3%)、結核(頻度不明)、ニューモシスチス肺炎(頻度不明)等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。

[アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂(第5版)「11.1重大な副作用」]

解　説

本剤投与中は、本剤によるIL-6の作用抑制により感染症に伴う急性期反応*が抑制され、感染症の発見が遅れる可能性、また免疫機能が低下する可能性があります。発熱、倦怠感、CRP増加等はTAK、GCAでも認められる症状ではありますが、これらが感染に起因している場合に本剤を投与すると、急性期反応が抑制され、感染症の治療管理が困難になります。また、治療開始が遅れることにより感染症が重篤化するおそれがあります。

これらの症状が認められた場合は、注意深い鑑別の上、感染症に起因する場合は、感染症の治療を優先し、回復を確認後に本剤の投与を再開してください。

P.27 参照 ▶▶▶ 症例紹介の項をご参照ください。

易感染性の状態にある患者さんでは、日和見感染が顕在化するおそれがありますので、本剤の投与は可能な限り避けてください。なお、リンパ球数の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、あるいは休薬・中止してください。

◎易感染性、感染症発見の遅れ、合併している感染症の悪化に注意が必要です。

＊急性期反応の一般的所見[7)]

■ 全身所見：発熱、倦怠感、皮膚発赤、腫脹、疼痛等

■ 検査所見：赤沈亢進、CRP増加、ときに血小板増多等

主な症状

急性期反応が認められない場合でも、聴診での異常や喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、筋肉痛、関節炎、鼻汁、皮膚の異常等の感染症に伴う自覚症状や白血球数、好中球数、リンパ球数等の変動等が認められることがあります。

発現機序

本剤によるIL-6の作用抑制により、感染症に伴う急性期反応(発熱、CRP増加等)が抑制されることから感染症の発見が遅れる可能性があります。また、IL-6を抑制するため免疫機能が低下することにより、感染症を発現する可能性、合併している感染症を悪化させる可能性があります。

また、感染症に伴う急性期反応が抑制され、感染症の発見が遅れた可能性が考えられる重篤な副作用が報告されています[11),12)]。

P.27 参照 ▶▶▶ 症例紹介の項をご参照ください。

発現例数

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(MRA632JP試験)の安全性解析対象症例36例では、感染症に分類される有害事象は86.1%(31/36例)に認められ、重篤な感染症は2例(急性腎盂腎炎及び肺炎各1例)でした。GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験(WA28119試験)のブラインド期間において、感染症に分類される有害事象はアクテムラ皮下注162mg/1週群では75.0%(75/100例)、アクテムラ皮下注162mg/2週群では73.5%(36/49例)に認められ、重篤な感染症はアクテムラ皮下注162mg/1週群では7.0%(7/100例)、アクテムラ皮下注162mg/2週群では4.1%(2/49例)でした。なお、発現している感染症はアクテムラ点滴静注用で認められているものと同様でした。

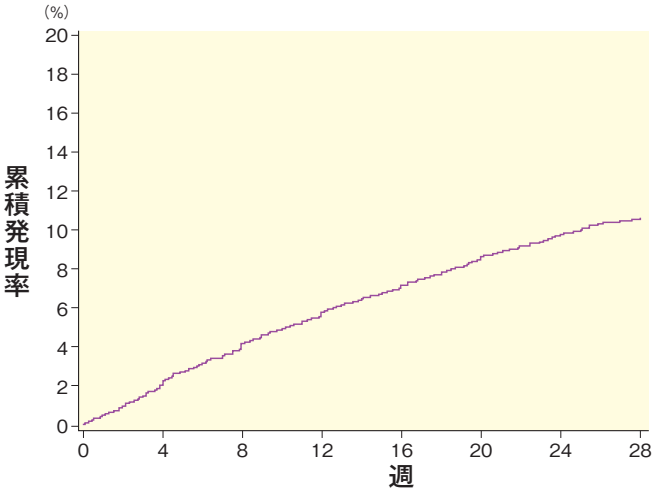
GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験(WA28119試験)(ブラインド期間)で認められた試験薬又は副腎皮質ステロイド薬の重篤な感染症(有害事象)の主な発現状況

有害事象名(例数)	プラセボ+26週群(n=50)	プラセボ+52週群(n=51)	アクテムラ皮下注162mg/1週群(n=100)	アクテムラ皮下注162mg/2週群(n=49)
肺炎	1	0	1	0
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1	0
気道感染	0	1	0	0
帯状疱疹	0	2	1	0
陰部帯状疱疹	0	1	0	0
蜂巣炎	0	0	1	1
丹毒	1	0	0	0
胃腸炎	0	2	1	0
感染性胆管炎	0	0	0	1
腎盂腎炎	0	0	1	0
尿路感染	0	0	1	0
尿路性敗血症	0	0	1	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1	0

MedDRA/J ver19.0で集計

※本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法及び用量は1回162mgを1週間隔で皮下注投与です。

発現時期



[アクテムラ®点滴静注用 全例調査最終報告. 2012]

RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内特定使用成績調査(全例調査)の安全性解析対象症例7,901例で認められた重篤な感染症の発現時期について確認したところ、左図(カプラン-マイヤー)のとおり、一定の割合で感染症発現が認められることから、本剤投与中は常に感染症の発現に注意する必要があります。

発現に注意が必要な患者背景

RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内特定使用成績調査（全例調査、n=7,901）より、重篤な感染症の危険因子として、以下のものが認められています。

重篤な感染症発現の危険因子

- 高齢者（65歳以上）
- 呼吸器系疾患の既往・合併を有する
- RA罹病期間10年以上
- 併用された副腎皮質ステロイド薬の1日平均投与量が5mgを超える

必要な検査（観察項目）

発熱等の急性期反応が抑制された状態では、感染症の診断が遅れる可能性が考えられます。本剤投与中は、問診、呼吸器症状、腹痛・下痢、聴診での異常、CRP増加や白血球数等の変動等、患者さんのわずかな状態の変化についても早期に把握し、胸部X線検査、血液検査等により精査してください。また、呼吸器系の感染症には、パルスオキシメータで動脈血の酸素飽和度を確認することも有効です。

◎ 問診（喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、筋肉痛、関節炎、鼻汁、皮膚の異常等の感染症に伴う自覚症状の有無）、聴診、パルスオキシメータ
◎ 血液検査：白血球、好中球、リンパ球等の変動及びCRPのわずかな増加
◎ 精密検査：胸部X線検査、胸部CT検査*、血液培養、喀痰培養

なお、患者さんが感染症のリスクを理解するよう、また、体調のわずかな変化や何らかの自覚症状があったときには、速やかに担当医師へ相談するように指導してください。

対処法及び重篤化を防ぐための注意点

患者さんの状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には、胸部X線、CT*、血液検査等の検査を実施し確定診断を行うとともに、抗菌薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬を早期に投与するなどの適切な処置を行ってください。

- 患者さんが、本剤治療中の感染症のリスクに対して理解を深められるよう指導してください。
- 患者さんが、少しでも体調に異常を認めた場合は、速やかに担当医師に相談するよう指導してください。
- 急性期反応が認められなくても感染症が疑われる症状がある場合には、精密検査を行ってください。
- 易感染性の状態にある患者さんには、感染症が発現していない状態であることを確認した上で、十分に注意しながら投与してください。また、再燃・再発しやすい状態にないかを確認した上で、慎重に投与を開始してください。

＊：CT検査の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。

症例紹介

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

［肺炎］：承認時評価資料(MRA632JP試験)中の症例

患者背景	性　別：女性 年　齢：20代 原疾患：高安動脈炎 合併症・既往歴：特記事項なし

経過及び処置		検査値		
	：発現日	体温（℃）	白血球（/μL）	CRP（mg/dL）
投与開始日	本剤投与（162mg/週　1回目）。	－	－	－
投与開始368日後	鼻汁・咽頭痛・咳などの感冒様症状出現。発熱は認めず。	－	－	－
370日後	本剤投与（162mg/週　発現前最終投与）。	－	－	－
372日後	感冒様症状が徐々に悪化したため、近医受診。レントゲン上肺炎像が認められた。入院加療が必要との判断で、他院に紹介され即時入院。入院時CTでは右上葉に気管支透亮像を伴う浸潤影と中下葉に気管支肺炎様浸潤影を認めた（右胸水少量・リンパ節腫脹なし）。採血上、炎症マーカー高値。肺炎治療として、セフトリアキソンナトリウム（当日のみ）、メロペネム水和物、アジスロマイシン水和物の点滴投与開始。対症療法としてコデインリン酸塩水和物錠頓用。本剤休薬とし、メチルプレドニゾロン及びベタメタゾン・d -クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤の内服継続。	－	13,500	0.72
373日後	咳嗽に対し、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の定期内服開始。また、ニューモシスティス肺炎（PCP）予防のためスルファメトキサゾール・トリメトプリムの隔日内服開始。	－	－	－
376日後	アジスロマイシン水和物点滴投与終了。	－	－	－
378日後	メロペネム水和物の点滴投与終了。	－	－	－
379日後	症状改善し、退院。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物・スルファメトキサゾール・トリメトプリム・レボフロキサシン処方。退院前のレントゲン像では肺炎像軽快。	－	－	－
384日後	採血上、肺炎等の感染を疑う所見なし。咳嗽のみ軽度残存しているが、自覚症状も概ね消失。今回の肺炎のエピソードを考慮し、スルファメトキサゾール・トリメトプリムは継続。	－	10,200	0.1
391日後	採血上の問題なし。自覚症状も消失したため肺炎は治癒と判断。本剤再開（162mg/1週）。	－	10,200	0.1

※各薬剤の使用にあたっては最新の電子化された添付文書をご参照ください。

ポイント　POINT

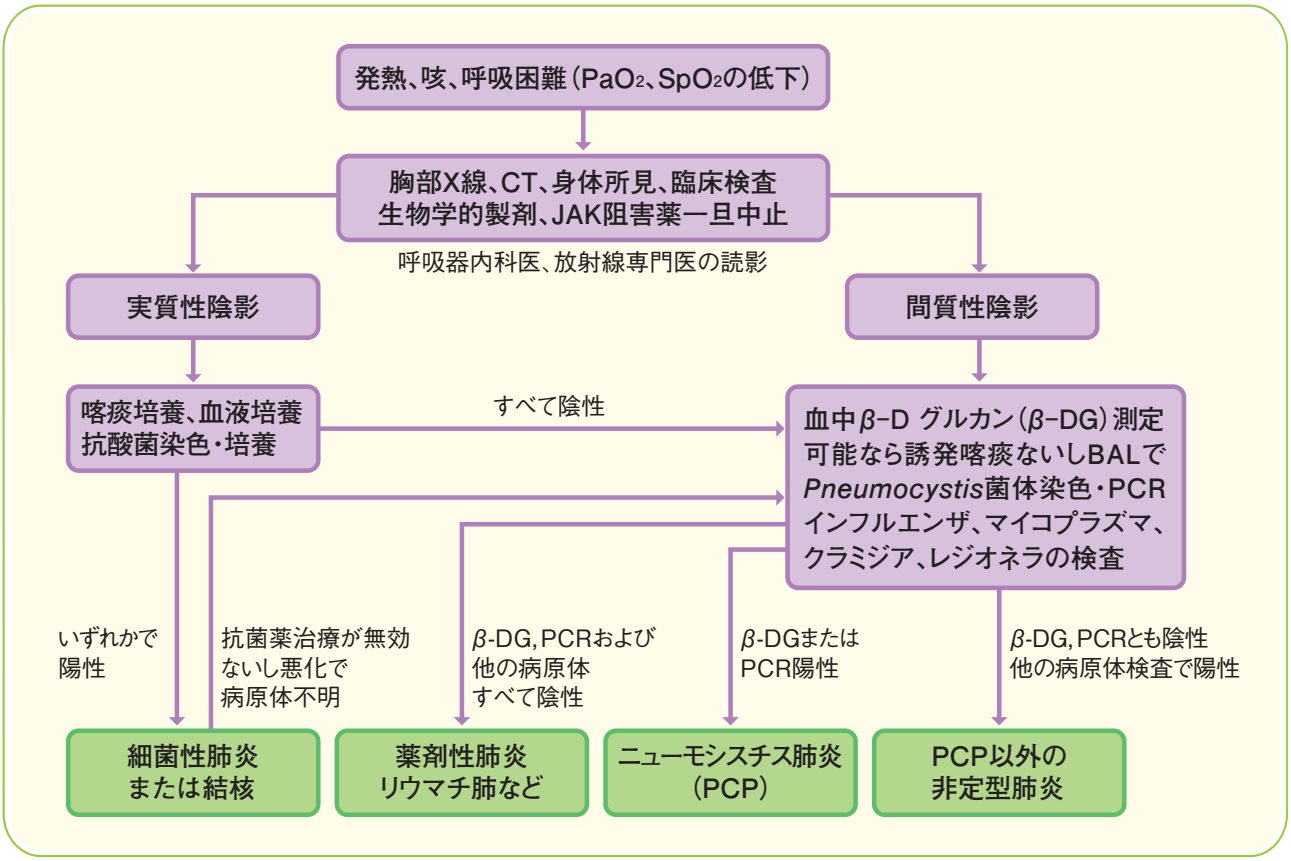
① 担当医師は、患者さんの状態を観察するとともに、患者さん及びそのご家族に対して咳嗽、喀痰、微熱、鼻汁、咽頭痛、腹痛、下痢等の症状が認められた場合には自己判断せず病院を受診するよう指導してください。

② 感染症の早期発見には白血球数、発熱、CRP等の慎重なモニタリングが重要です。軽微な変化にも十分注意してください。診断にあたっては、関節リウマチ（RA）に対するIL-6阻害薬使用の手引きのフローチャートをご確認の上、適切な処置を実施してください。

③ 本剤投与中は発熱、CRP等の急性期反応が抑制されることにより、感染症の発見が遅れる可能性があります。自覚症状が軽度、あるいは検査値が正常範囲内にあっても、何らかの異常を認めた場合には、速やかに精査を行い、適切な処置を実施してください。

参考：関節リウマチ（RA）に対するIL-6阻害薬使用の手引き（転載）[13)]

「生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」



一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
RA治療薬ガイドライン小委員会
委員長 針谷 正祥
（2024.7.7）

間質性肺炎

間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

[アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂(第5版)「11.1重大な副作用」]

解　説

本剤投与中に、間質性肺炎の発現が報告されています。また、間質性肺炎の既往あるいは合併を有する患者さんにおいても、その悪化・再燃が報告されています。
間質性肺炎が発現する可能性がありますので、投与中は呼吸器症状の十分な観察を行ってください。
特に間質性肺炎の既往あるいは合併を有する患者さんにおいては、定期的にその状態を確認するなど、注意をしてください。

主な症状

発熱、咳嗽(特に乾性咳/空咳)、息切れ・呼吸困難等の呼吸器症状

発現機序

発現機序は明らかではありませんが、RA患者さんでも認められています。

発現例数

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(MRA632JP試験)の安全性解析対象症例36例では、間質性肺炎は認められませんでした。GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験(WA28119試験)のブラインド期間におけるアクテムラ皮下注162mg/1週群(100例)において、間質性肺炎が1例認められました。本症例は非重篤な事象であり、本剤との因果関係は否定されています。

発現に注意が必要な患者背景

RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内特定使用成績調査(全例調査、n=7,901)より、間質性肺炎発現の危険因子として、以下のものが認められています。

間質性肺炎発現の危険因子
- 高齢者(65歳以上)
- 間質性肺炎の既往あるいは合併を有する
- 喫煙歴を有する

必要な検査（観察項目）

本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状の十分な観察を行い、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てください。また、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ってください。特に、間質性肺炎の既往あるいは合併を有する患者さんには、定期的に問診を行うなど、注意をしてください。

＊：CT検査の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。

P.28 参照 ▶▶▶ 診断にあたっては、関節リウマチ（RA）に対するIL-6阻害薬使用の手引きのフローチャートもご参照ください。

■ 腸管穿孔

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。

[アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂(第5版)「11.1重大な副作用」]

解　説

本剤投与中に、腸管穿孔が認められています。これらの報告例においては副腎皮質ステロイド薬、NSAIDs併用、内視鏡検査の施術等の背景があり、本剤と腸管穿孔との因果関係は確立していません。しかしながら、憩室炎で認められる腹痛、発熱、CRP増加といった炎症反応が本剤投与で抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性が考えられます。
また、憩室炎は再発する場合がありますので、憩室炎の既往がある患者さんや憩室のあることがあらかじめわかっている患者さんでは、腹痛等の症状発現に特に注意しながら慎重に投与してください。

憩室穿孔：消化管の嚢状の臓器壁がポケット状に落ち込んで生じた部分である憩室に便が入り込み感染症となった状態が憩室炎で、炎症部位が穿孔に至ることがあります。部位の記載がない場合、通常、腸管での憩室を指しますが、食道、胃、十二指腸、膀胱等の憩室もあります。

主な症状

腹痛、下痢、発熱、血便等

必要な検査(観察項目)

本剤投与中は急性期反応(発熱、CRP増加等)や感染症状が抑制され、憩室炎・穿孔に伴う腹痛、発熱等の症状発現が遅れる可能性があるため、憩室炎・穿孔が疑われる場合には、腹部X線、CT※1等の検査を実施するなど十分な観察を行い、適切な処置※2を行ってください。

※1：CT検査の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。
※2：憩室が破裂し、腸管穿孔を発症した場合には緊急手術が必要です。通常、破裂した部分を切除し、腸管をつなぎ合わせて再建します。

■ 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少

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

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「11.1重大な副作用」］

解　説

炎症性疾患においては、その炎症により白血球数、好中球数が高値を示します。動物実験レベルではIL-6が好中球の骨髄辺縁プールから末梢循環への動員に関与するという報告があります[14]。また、健康成人男性を対象とした試験において、本剤投与後の好中球減少時に、好中球の機能やアポトーシスに影響は認められなかったという報告があります[15]。しかしながら、これまでに実施されたアクテムラの国内臨床試験、製造販売後調査では、本剤投与後に好中球減少が認められており、好中球数の一定レベル以下への低下は感染症のリスクを上昇させる可能性があることから、本剤投与期間中は好中球数の変動に注意が必要です。

また、IL-6は血小板を増加させる作用を有しており[6),16)]、炎症で高値になったIL-6の作用が本剤投与により抑制されるため、血小板が正常化（減少）していく可能性があります。血小板の一定レベル以下への低下は出血のリスクを上昇させる可能性があるため、本剤投与期間中は血小板数の変動に注意が必要です。

15）Lok LSC, Farahi N, et al. Eur J Clin Invest. 2017;47(10):736-45.
［利益相反］:本論文の著者のうち2名はF.ホフマン・ラ・ロシュ社の社員である。

主な症状

白血球減少、好中球減少、血小板減少自体には特有な症状はありませんが、無顆粒球症は発熱、咽頭痛等の症状が認められることがあります。

発現時期

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）においては、投与12週後の白血球数及び好中球数は、投与開始前に比べて減少したものの、多くは基準値の下限を下回らない変化でした。投与12週後の血小板数は、投与開始前と大きな違いはありませんでした。GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）においては、白血球数は投与24週後にかけて減少し、以降52週間の間、基準値下限付近で推移し、好中球数は、投与後基準値の範囲内で減少し、52週間の間、基準値下限付近で推移しました。血小板数は、投与後減少し、以降52週間の間、基準値下限付近で推移しました。

検査頻度

本剤投与中は適切なタイミングで検査を実施してください。なお、臨床試験における検査頻度は以下のとおりでした。

○TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）
　0、4、8、12週以降は4週毎

○GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）
　0、1、8、16、24、32、40、48、52週

心不全

心不全（頻度不明）

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「11.1重大な副作用」］

解　説

海外でアクテムラ点滴静注用を投与された治験外提供症例（スチル病）において、心不全の死亡例が報告されていることから設定しています。本剤との因果関係は不明ですが、本剤が合併症の慢性心筋症に何らかの影響を与えて二次性心不全に至った可能性は否定できません。
また、本症例の一連の経過を考慮すると、本剤を低用量にて投与したため活動性が抑えきれなかった可能性及び血中トシリズマブ濃度の減少に伴い炎症反応が再燃した可能性が考えられます。これらによって、原疾患悪化あるいは全身状態悪化により、心不全で死亡に至った可能性も否定できません。
以上のことから、本剤投与中は心不全の原因疾患となり得る合併症（心筋症、狭心症、不整脈、慢性肺気腫等）を有している患者さんにおいては合併症の推移に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行ってください。
なお、心疾患を合併している患者さんに本剤を投与する際は、定期的に心電図検査を行い、その変化に注意してください。

P.34 参照 ▶▶▶ 症例紹介の項をご参照ください。

主な症状

呼吸困難、倦怠感、眠気・不眠、食欲不振等[17)]

発現時期

RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内特定使用成績調査（全例調査）の安全性解析対象症例7,901例では、本剤投与開始から心不全発現までの期間は、平均109.8日（29日－179日、中央値：104.5日）でしたが、発現例数が8例のみであり、明確な傾向はわかっていません。

必要な検査（観察項目）

本剤投与中は、患者さん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してください。心疾患を合併している患者さんに投与する際は、定期的に心電図検査を行い、その変化にご注意ください。

症例紹介
［心不全］：海外治験外提供症例

原疾患	スチル病
年齢	50代
患者背景	慢性閉塞性気道疾患、慢性心筋症、足の浮腫あり。 わずかに心肥大を有していたが、明らかな心不全の所見認められず。
症例経過	本剤点滴静注用投与前日、CRP：18.1mg/dL。初回投与（1mg/kg/日）にて、原疾患の症状の改善を認めた。 投与開始4日後、CRP：1.6mg/dL。開始7日後、2回投与（5mg/kg/日）。翌日、CRP：6.2mg/dL。開始10日後、 CRP：1.5mg/dL。開始13日後、CRP：1.1mg/dL。開始24日後、CRP：N.D.。 その3日後、血圧低下、CRP：26.1mg/dLまで増加。その2日後（開始29日後）、状態悪化で死亡。剖検実施。 死因：拡張型心筋症（感染所見なし）による心不全。

※各薬剤の使用にあたっては最新の電子化された添付文書をご参照ください。
※アクテムラ点滴静注用の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病に対する承認用法及び用量は1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注投与です。

＜重要な基本的注意＞
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。
＜その他の注意＞
動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「8. 重要な基本的注意」「15. その他の注意」］

参　考

心筋アポトーシス

IL-6ファミリーサイトカイン*のシグナル伝達に必須のタンパクであるgp130のノックアウト（以下、KO）マウスでは心筋が正常に増殖されないこと、心筋細胞のgp130を特異的に欠損させた（以下、conditional KO）マウスでは圧負荷による心筋のアポトーシスを促進することが報告[18]されており、IL-6を含むgp130を介してシグナルを伝達するサイトカインには心筋のアポトーシスを抑制する作用を有することが示唆されています。
しかしながら、これらのKOマウスやconditional KOマウスで得られた所見は、複数のサイトカインのシグナル伝達に関与するgp130の心臓における役割を評価したものであり、IL-6そのものの役割やIL-6を阻害したときの影響を評価したものではありません。また、IL-6 KOマウスでは心臓は正常に形成されることが報告されており[19]、トシリズマブの前臨床試験においても心臓に対する影響は認められていません。

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

■ 肝機能障害

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。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「11.1重大な副作用」］

解　説 ▶▶▶

肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や肝機能障害の患者さん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ってください。なお、臨床症状としてあらわれなくても、血液検査で発見される場合もありますので、本剤の投与開始後はAST、ALT等の血液検査を定期的に実施してください。

主な症状

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気、嘔吐、瘙痒等

発現機序

IL-6は、肝臓の損傷に対する肝臓の再生に係る主要因子であるとの報告があります[20]。また、IL-6はシグナル伝達兼転写活性化因子-3（Stat-3）及び分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ（MAPK）のシグナル伝達経路の活性化を介して肝細胞増殖を刺激することによる肝保護因子として機能すること[21),22)]、及びいくつかの抗アポトーシス因子の発現を維持することによって肝細胞のアポトーシスを抑制すること[23)]が知られています。以上のことから本剤によるIL-6の作用抑制により、肝機能障害を発現する可能性が考えられます。

発現時期

海外で報告された肝機能障害8例は、本剤投与開始2週後から5年以上後に確認されました（中央値98日）。

必要な検査（観察項目）及び検査頻度

本剤投与中は適切なタイミングで検査を実施してください。なお、臨床試験におけるAST、ALT等の検査頻度は以下のとおりでした。

○TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）
　0、4、8、12週以降は4週毎
○GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）
　0、1、8、16、24、32、40、48、52週

薬剤性過敏症症候群

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。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「11.1 重大な副作用」］

解　説

薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）は重症の薬疹であり、高熱（38℃以上）を伴って全身性の皮疹がみられ、さらに全身のリンパ節腫脹や、肝機能障害など血液検査値の異常がみられます。通常の薬疹とは異なり、原因医薬品の投与開始から遅れて（2週間以上）発症することが多く、投与中止後も軽快するまで1ヶ月以上の経過を要することがあります[24]。

発現機序

本剤による機序は特定されておりません。一般的に医薬品に対するアレルギー反応により発症すると考えられています。アレルギー反応に免疫グロブリンの減少などの免疫異常が加わって、HHV-6の再活性化が誘導されると考えられています。HHV-6の再活性化は、発症後2～4週間の間に生じ、発熱、肝機能障害、中枢神経障害などを引き起こします。

発現時期

本剤による発現時期は特定されておりません。一般的に原因医薬品投与後2～6週間以内に発現することが多く、通常の薬疹と比較して発症までの期間が長いことが特徴です。また、原因医薬品中止後も症状や検査所見が悪化することがあり、軽快までに1か月以上を要する場合があります。
なお、まれに長期間（数年間）投与後に発現することもあります。

必要な検査（観察項目）

血液検査：白血球増多（初期には白血球減少）、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害、腎機能障害
※必要に応じてHHV-6再活性化の評価を行ってください。

主要所見

1．限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2．原因医薬品中止後も2週間以上遷延する
3．38℃以上の発熱
4．肝機能障害
5．血液学的異常：a、b、cのうち１つ以上
　a．白血球増多（11,000/mm^3以上）
　b．異型リンパ球の出現（5%以上）
　c．好酸球増多（1,500/mm^3以上）
6．リンパ節腫脹
7．HHV-6の再活性化

典型DIHS：1～7 全て
非典型DIHS：1～5 全て、ただし4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

対処法

本剤の投与を中止してください。
一般的に薬物療法としてステロイド全身投与が有効で、プレドニゾロン換算で0.5～1mg/kg/日から開始し、適宜漸減します。急激な減量は、HHV-6の再活性化とそれによる症状の再燃を増強するおそれがあると考えられており、比較的ゆっくりと減量することが望ましいとされます。

10 その他の注意事項

抗体発現について

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。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「7. 用法及び用量に関連する注意」

解　説

本剤投与により、抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告があります。用法・用量を遵守し、特に投与初期には患者さんの状態や検査所見を注意深く観察してください。なお、抗トシリズマブ抗体の発現と効果への影響ならびにアナフィラキシーの発現への明確な関連性は認められていません[25]。

●TAKを対象としたアクテムラ皮下注の国内臨床第Ⅲ相試験での抗体発現例（承認時）

TAKを対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA632JP試験）の安全性解析対象症例36例（アクテムラ皮下注162mg/1週群及びプラセボ群）では、抗体発現をした症例はありませんでした。

●GCAを対象としたアクテムラ皮下注の海外臨床第Ⅲ相試験での抗体発現例（承認時）

GCAを対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（WA28119試験）での抗体発現頻度は、アクテムラ皮下注162mg/1週群で1.1%（1/95例*）、アクテムラ皮下注162mg/2週群で6.5%（3/46例*）でした。いずれも抗トシリズマブ抗体（中和型）であり、24週時点又は36週時点で発現していました。

*：ベースラインと投与後の測定結果がある患者
※本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法及び用量は1回162mgを1週間隔で皮下注投与です。

＜参考＞

●RAを対象としたアクテムラ皮下注の国内臨床試験での抗体発現例

・2週間隔投与の承認時

1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者を対象としたアクテムラ皮下注の国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA227JP試験）及び国内臨床第Ⅲ相試験（MRA229JP試験）のうち、皮下注製剤を投与された205例（MRA227JP試験のアクテムラ皮下注81mg/2週群、アクテムラ皮下注162mg/2週群、アクテムラ皮下注162mg/1週群及びMRA229JP試験のアクテムラ皮下注162mg/2週群）での抗体発現頻度は抗トシリズマブ抗体（スクリーニング法）が5.4%（11/205例）、抗トシリズマブ抗体（中和型）が0.5%（1/205例）、抗トシリズマブ抗体（IgE型）が16.1%（33/205例）でした。
投与時期別では、抗トシリズマブ抗体（IgE型）が認められた33例中、投与開始から4週までで7.3%（15/205例）、4週から8週までで3.0%（6/199例）、8週から12週までで1.5%（3/199例）であり、投与初期に発現している傾向が認められました。

・1週間まで投与間隔を短縮可能とした用法・用量一部変更承認時

アクテムラ皮下注の2週間隔投与で効果不十分なRA患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験（MRA231JP試験）は、アクテムラ皮下注162mg/2週又は皮下注162mg/1週を12週間投与し、優越性を検証する二重盲検比較試験として実施しました。その結果、試験開始時点で抗トシリズマブ抗体が陰性であり、試験開始後に新たに抗トシリズマブ抗体が陽性になった症例は、12週までにアクテムラ皮下注162mg/2週群で5.0%（1/20例）、アクテムラ皮下注162mg/1週群（20例）では認められませんでした。この1例の抗体は抗トシリズマブ抗体（IgE型）であり、4週までに発現していました。

●RA及びpJIAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験での抗体発現例（承認時）

RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験の安全性解析対象症例601例での抗体発現頻度は、抗トシリズマブ抗体（中和型）が0.7%（4/601例）、抗トシリズマブ抗体（IgE型）が2.5%（15/601例）でした。投与量別では、抗トシリズマブ抗体（中和型）は全例8mg/kg投与であり、抗トシリズマブ抗体（IgE型）

は初回投与前に0.2%（1/601例）、4mg/kg投与で5.1%（3/59例）、8mg/kg投与で2.0%（11/537例）でした。投与回数別ではほとんどの症例が2～6回投与で抗体陽性となりました。
pJIAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床第Ⅲ相試験（MRA318JP試験）の安全性解析対象症例19例（アクテムラ点滴静注用8mg/kg/4週群）での抗体発現頻度は、5.3%（1/19例）であり、抗トシリズマブ抗体（中和型）及び抗トシリズマブ抗体（IgE型）が検出されました。

●sJIAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験での抗体発現例（承認時）

sJIAを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床試験の安全性解析対象症例128例での抗体発現頻度は、8.6%（11/128例）であり、全例が抗トシリズマブ抗体（IgE型）であり、8mg/kg投与でした。投与回数別では1回投与で5.5%（7/128例）、2回投与で2.3%（3/128例）、3回投与で0.8%（1/128例）でした。

●成人発症スチル病（AOSD）を対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床第Ⅲ相試験での抗体発現例（承認時）[26),27)]

27）Kaneko Y, et al. Ann Rheum Dis. 2018;77(12):1720-9.
［利益相反］:著者らは中外製薬より助成金及び講演料の供与を受けた。

AOSDを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床第Ⅲ相試験（KCCR-D002試験）の安全性解析対象症例での抗体発現頻度は、アクテムラ群では4週時に1例であり、アクテムラ投与に切り替えたプラセボ群では中止時／最終時点に1例でした。

AOSDを対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床第Ⅲ相試験（KCCR-D002試験）で認められた抗体発現状況

Part	時点	アクテムラ群（8mg/kg/2 週間隔投与）[1]	プラセボ群（2 週間隔投与）[1]
		SC法 吸収判定	SC法 吸収判定
Part 1 Part 3	スクリーニング時	0/13（0%）	0/14（0%）
	4週	1/13（7.7%）	0/14（0%）
	28週[2]	0/11（0%）	0/12（0%）
	52週[2]	0/11（0%）	0/11（0%）
	中止時 / 最終時点[3]	0/2（0%）	1/3（33.3%）

1：n（抗トシリズマブ抗体が陽性の患者数）/N（%）
2：プラセボ群の28週、52週は全例アクテムラ投与例
3：中止時データがない症例は最終時点のデータを使用

●キャッスルマン病を対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床第Ⅱ相試験での抗体発現例（承認時）

キャッスルマン病を対象としたアクテムラ点滴静注用の国内臨床第Ⅱ相試験の安全性解析対象症例35例での抗体発現頻度は、2.9%（1/35例）であり、2mg/kg/2週投与の3回目投与前の検査にて抗トシリズマブ抗体（IgE型）が検出されました。

抗リウマチ薬との併用について

本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALTあるいはAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：8mg/kg+DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ+DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：8mg/kg群6/288例（2.1%）、MTX単剤群14/284例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

［アクテムラ皮下注電子化された添付文書2026年9月改訂（第5版）「15.その他の注意」］

解　説

RAを対象としたアクテムラ点滴静注用の海外臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇が一過性に認められています。このトランスアミナーゼ値の異常は、DMARD（主にMTX）併用群においてより高頻度で観察されており、高用量のMTXが併用されていることによる影響が考えられました。また、変動はみられたものの、肝炎や肝不全に伴うものではありませんでしたが、併用薬に関する注意及び本剤投与期間中の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

参考

血管炎症候群について[3)]

「血管」の「炎症」のために、多臓器の虚血や出血による症状とともに炎症所見を呈する血管炎症候群は、罹患血管のサイズから大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類されます。このうち大動脈及び四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝の血管炎のことを大型血管炎と定義しており[3)]、高安動脈炎と側頭動脈炎が含まれます。側頭動脈炎は2012年改訂のChapel Hill分類より、巨細胞性動脈炎に呼称が統一されています[28)]。
病理組織学的あるいは罹患部位では高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の区別は困難であるとされ、両疾患は同じ疾患の範囲にあるとも報告されています[29),30)]。

高安動脈炎について

● 高安動脈炎とは

高安動脈炎は大動脈とその主要分枝及び肺動脈に炎症性の壁肥厚を来し、またその結果として狭窄、閉塞又は拡張病変を来す原因不明の非特異性炎症性疾患です。狭窄ないし閉塞を来した動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心です。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈し、全身の諸臓器に多彩な病変を合併します。若い女性に好発する疾患であり、20歳前後にピークがあるものの、中高年で初発する例もまれではありません。

● 高安動脈炎の症状

高安動脈炎の症状として、以下の臨床症状があげられます。

TAKに伴う症状

症状	有症率(%)
全身	67～75
発熱	21～35
全身倦怠感,易疲労感,体重減少	12～67
全身の疼痛	16
血管雑音	30
頭頸部	27～48
頭痛	8～26
めまい	9～31
失神	3～5
頚部痛	10
顎痛,顎筋疲労	1～5
眼	14～18
視力低下,霧視,眼痛	3～18
失明	0.1

症状	有症率(%)
胸部	24～38
息切れ	4～10
胸部圧迫感	2～13
動悸	2
血痰	1～2
心雑音	29
上肢	25～66
易疲労感,冷感,しびれ,疼痛	17～28
血圧左右差	30
脈拍触知不良	22
下肢	8～10
間欠性跛行,易疲労感,冷感,しびれ,疼痛	8～10

Watanabe Y, et al. 2015, Uchida HA, et al. 2025, Mukoyama H, et al. 2021を参考に作表

日本循環器学会. 2026年改訂版 大型血管炎診療ガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2026/03/JCS2026_Nakaoka.pdf（最終アクセス日：2026年8月28日）

巨細胞性動脈炎について

●巨細胞性動脈炎とは

巨細胞性動脈炎は、50歳以上の高齢者に多く発症し、大動脈とその分枝の中～大型動脈に起こる動脈炎です。頭蓋外の動脈（特に浅側頭動脈）が好発部位で、最も重要な障害は失明とされています。

●巨細胞性動脈炎の症状

重要な自覚症状は咬筋跛行・複視で、重要な他覚所見は側頭動脈の圧痛や拍動です。その他の臨床症状として拍動性で片側性の頭痛、視力障害（失明、黒内症）、リウマチ性多発筋痛（頸、肩、腰の硬直感、疼痛）、発熱・体重減少等の非特異的な全身症状があげられるため、高齢者の鑑別診断には注意を要します。その他臨床検査所見として赤沈の亢進、CRPの増加が確認されます。

高安動脈炎の診断基準

高安動脈炎の診断基準については、「大型血管炎診療ガイドライン[3)]」において、以下のとおり定義されています。

TAKの診断基準

A.症状※a

（1）**全身症状**：発熱，全身倦怠感，易疲労感，体重減少，リンパ節腫脹（頚部），若年者の高血圧（140/90 mmHg以上）
（2）**疼痛**：頚動脈痛*b，胸痛，背部痛，腰痛，肩痛，上肢痛，下肢痛，関節痛
（3）**眼症状**：一過性又は持続性の視力障害，眼前暗黒感，失明，眼底変化（低血圧眼底，高血圧眼底）
（4）**頭頚部症状**：頭痛，歯痛，顎跛行*c，難聴，耳鳴，耳閉感，めまい，ふらつき，失神発作，片麻痺
（5）**上肢症状**：しびれ感，冷感，挙上困難，上肢跛行*d，上肢の脈拍並びに血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱，消失，20 mmHg以上の収縮期血圧左右差），脈圧の亢進（大動脈弁閉鎖不全症と関連する）
（6）**下肢症状**：下肢跛行，しびれ感，冷感，脱力，下肢の脈拍並びに血圧異常（下肢動脈の拍動亢進あるいは減弱，血圧低下，上下肢血圧差*e）
（7）**胸部症状**：息切れ，動悸，呼吸困難，血痰，胸部圧迫感，狭心症状，不整脈，心雑音
（8）**腹部症状**：腹痛（腹部アンギーナ），潰瘍性大腸炎の合併
（9）**血管雑音**：頚部，胸部，背部，腹部，腋窩上腕部，腸骨大腿部
（10）**皮膚症状**：結節性紅斑

※a これらの症状は，他に明らかな原因がない場合とする
※b 特に頚動脈の圧痛
※c 咀嚼により痛みが生じるため間欠的に咀嚼すること
※d 上肢労作により痛みや脱力が生じるため間欠的に労作すること
※e「下肢が上肢より10～30 mmHg高い」から外れる場合

B.検査所見

画像検査所見：大動脈，その主要分枝*a，肺動脈のいずれかまたは複数に検出される多発性*bまたはびまん性の肥厚性病変*c，狭窄性病変（閉塞を含む）*dあるいは拡張性病変（瘤を含む）*dの所見

※a 大動脈の主要分枝：腕頭動脈，左・右鎖骨下動脈，左・右総頚動脈，腹腔動脈，上・下腸間膜動脈，左・右腎動脈，左・右総腸骨動脈，および左・右冠動脈．
※b 多発性：大動脈（上行，弓部，胸部下行，腹部下行），上記の大動脈の主要分枝，肺動脈のうち，2 つ以上の動脈または部位，あるいは大動脈の2区域以上を指す．
※c 肥厚性病変：超音波検査（総頚動脈のマカロニサイン），造影CTまたは造影MRI（多くは動脈壁全周性の造影効果），18F-FDG PET/CT（多くは動脈壁全周性のFDG取り込み）で描出される．
※d 狭窄性病変，拡張性病変：胸部X線（下行大動脈の波状化），CT angiography，MR angiography，心臓超音波検査（大動脈弁閉鎖不全），血管造影で描出される．上行大動脈は拡張し，大動脈弁閉鎖不全を伴いやすい．慢性期には，CTにて動脈壁の全周性石灰化，CT angiography，MR angiographyにて側副血行路の発達が描出される．

画像診断上の注意点：造影CTは，動脈相および平衡相の2相で撮影する．血管の構造的評価（狭窄・閉塞，拡張・瘤）のため，動脈相を用いて三次元画像処理を実施する．血管造影は，非侵襲的画像検査で十分に情報が得られない際や，血管内治療，冠動脈・左室造影などを同時に行う際に実施する．

C.鑑別診断

動脈硬化症，先天性血管異常，炎症性腹部大動脈瘤，感染性動脈瘤，梅毒性中膜炎，巨細胞性動脈炎，血管型ベーチェット病，IgG4関連大動脈周囲炎，Cogan症候群，薬剤性大動脈炎（特にG-CSF誘発性）

＜ 診断のカテゴリー ＞

Definite：Aのうち1項目以上＋Bのいずれかを認め，Cを除外したもの

(参考所見)
1. **血液・生化学所見**：赤沈亢進，CRP高値，白血球増加，貧血
2. **遺伝学的検査**：HLA-B*52またはHLA-B*67保有

日本循環器学会. 2026年改訂版 大型血管炎診療ガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2026/03/JCS2026_Nakaoka.pdf（最終アクセス日：2026年8月28日）

上記診断基準に加えて、ACR (American College of Rheumatology) の診断基準では、「40歳以下での発症」も診断基準として示されています[31)]。

これらの診断基準を複合的に用いた小児の高安動脈炎の診断基準が、EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008診断基準として以下のとおり示されています[32)]。
線維筋性異形成等により発症したものを除く、大動脈またはその主分岐、及び肺動脈における血管造影異常（動脈瘤・拡張、狭窄、閉塞、動脈壁の肥厚）に加え、以下の5つのうち1つを満たす場合；

・脈拍欠損または間欠性跛行　・四肢の血圧差　・血管雑音　・血圧上昇　・急性期反応

巨細胞性動脈炎の診断基準

巨細胞性動脈炎の診断基準については、1990年のアメリカリウマチ学会による基準[33]において、以下のとおり定義されています。

項目	定義
1. 発症年齢が50歳以上	臨床症状や検査所見の発現が50歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した、または、新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の拍動性圧痛、または、動脈硬化に起因しない頚動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が50mm/時間以上（Westergren法による）
5. 動脈生検組織の異常	単核球優位の浸潤、または、多核巨細胞を有する顆粒球による炎症所見
分類目的には、5項目中少なくても3項目を満たす必要がある*	

＊：個々の患者の診断は臨床医が行う

（1990年、アメリカリウマチ学会による）

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等についてはDI頁をご参照ください。

参　考

34）承認時評価資料：高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（MRA632JP試験）

高安動脈炎

高安動脈炎を対象とした国内臨床試験[34]における、副腎皮質ステロイド薬*の減量方法及び高安動脈炎の再発の定義は以下のとおりでした。本剤投与後は、患者さんの状態を十分に観察しながら、副腎皮質ステロイド薬の減量を慎重に行ってください。

【副腎皮質ステロイド薬の減量方法】

ブラインド期間ではアクテムラ初回投与後4週間は減量しないこととし、5週目以降は以下の計算式に従って**毎週**10%ずつ減量しました。

計算式：N週目の投与量 ＝ アクテムラ初回投与時の用量 × 0.9[(N-3)]

ブラインド期間で0.1mg/kg/日まで減量した場合は、それ以上は減量しないこととしました。

ブラインド期間の再発時又は最終観察時の副腎皮質ステロイド薬投与量の中央値（最小値～最大値）は、プラセボ群で11.91mg/日（4.0～20.0mg/日）、アクテムラ皮下注/1週群で9.05mg/日（4.0～32.0mg/日）でした。
なお、ブラインド期間中において高安動脈炎の再発が認められた場合、オープン期間に移行の上、副腎皮質ステロイド薬使用量は医師の裁量によって調整して投与されました。

副腎皮質ステロイド薬の減量例
（治験開始時点で60mg/日、40mg/日、20mg/日の事例）

＜ブラインド期間中は毎週10%ずつ減量しました＞

週	副腎皮質ステロイド薬量（mg/日）		
0-3	60	40	20
4	54	36	18
8	35	24	12
12	23	15	8
16	15	10	5
20	10	7	3
24	7	4	2
25	6	4	2

＊：副腎皮質ステロイド薬量はすべてプレドニゾロン又はプレドニゾン換算値で表示

【高安動脈炎の再発の定義】

本試験では、Kerrの定義[35]をベースとして、実臨床における再発基準とITAS2010[36]を参考に高安動脈炎の再発の定義を策定しました。主要評価項目の5つの大項目のうち2項目以上で再発の徴候ありと判定された場合、高安動脈炎の再発と定義しました。ただし、「血管病変」にて心不全症状を伴う重度の大動脈弁閉鎖不全症が発現した場合、又は、「臓器病変を伴う虚血症状」で1項目でもGrade2以上（心筋梗塞はGrade3以上）の症状を認めた場合は、他の項目を満たさなくても高安動脈炎の再発と判定することとしました。いずれの項目も高安動脈炎以外の原因（特に感染症、アレルギー疾患及び不定愁訴等）を除外し、高安動脈炎が原因であることが医学的に判断できる場合に限りました。

項目	主要評価項目	副次的評価項目	
		Kerrの定義	臨床症状
全身症状（客観的評価） （eg, 発熱, 体重減少, 関節炎）	✓	✓	✓
全身症状（主観的評価） （eg, 倦怠感, 筋肉痛, 頭痛, めまい）	✓		✓
炎症マーカーの上昇 （eg,CRP,ESR,SAA）	✓	✓	
血管病変 （eg, 血管雑音, 脈拍の消失, 血圧の左右差）	✓	✓	✓
臓器病変を伴う虚血症状 （eg, 間欠性跛行, 心筋梗塞）	✓		✓
画像評価（造影 CT or MRI）		✓	
高安動脈炎の再発の定義	≧ 2/5	≧ 2/4	≧ 1/4

SAA：血清アミロイドA蛋白
ITAS2010（インド式高安動脈炎活性スコア）：
全身状態，循環器及び血管関連の各項目について評価するスコアリング指標[36]

本試験には承認された用法及び用量以外のデータが含まれますが、本剤は本試験の結果に基づいて承認されたため掲載しています。

参　考

37）承認時評価資料：巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（WA28119試験）

巨細胞性動脈炎（海外データ）

巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験[37]における、副腎皮質ステロイド薬*の減量方法及び巨細胞性動脈炎の再発の定義は以下のとおりでした。本剤投与後は、患者さんの状態を十分に観察しながら、副腎皮質ステロイド薬の減量を慎重に行ってください。

【副腎皮質ステロイド薬の減量方法】

ブラインド期間では26週又は52週で漸減投与しました。以下に示すとおり、疾患活動性とその病状から20～60mg/日から投与を開始し、いずれの群も7週目までに20mg/日まで減量後、**漸減**投与されました。

＜減量スケジュールに則って減量しました（下表：プロトコールからの一部抜粋）＞

26週の副腎皮質ステロイド薬漸減群		52週の副腎皮質ステロイド薬漸減群**	
週	副腎皮質ステロイド薬量（mg/日）	週	副腎皮質ステロイド薬量（mg/日）
0～7	20～60	0～7	20～60
8	15	8	17.5
9	12.5	9	17.5
11	10	12	12.5
15	6	13	10
19	4	17	9
23	2	21	8
25	1	25	7
26	1（27週目以降0mg/日）	33	5
—	0	41	3
—	0	49	1
52	0	52	1（53週目以降0mg/日）

**：52週の副腎皮質ステロイド薬漸減群はプラセボ群でのみ対象となりました。

*：副腎皮質ステロイド薬量はすべてプレドニゾロン又はプレドニゾン換算値で表示

なお、ブラインド期間中において巨細胞性動脈炎の再発が認められた場合、オープン期間に移行の上、副腎皮質ステロイド薬使用量は医師の裁量によって調整して投与されました。

【巨細胞性動脈炎の再発の定義】

以下の疾患症状や徴候があると医師が判断した場合、又はESRが30mm/時以上の場合。

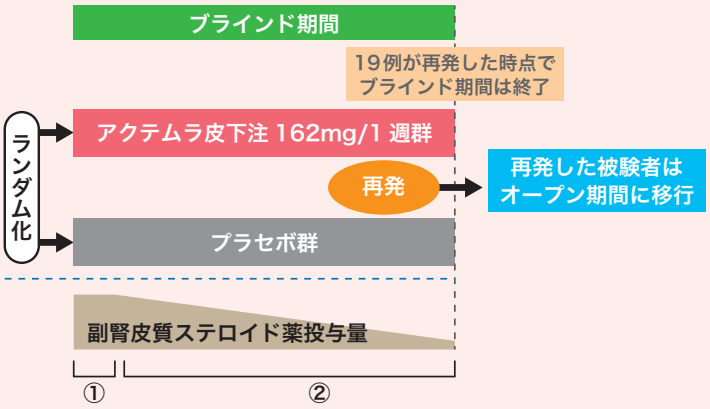
- ○熱（38℃又は100.4°F以上）
- ○PMRの症状（肩及び／又は腰帯の朝のこわばり及び／又は痛み）
- ○限局的な頭痛、側頭動脈痛、頭皮の圧痛
- ○動脈炎性前方虚血性視神経症（A-AION）による急性又は亜急性の失明、一過性の視界不良（一般的に単眼又は一度に少なくとも一方の眼に影響し、潜在的に両眼に影響する）のような視覚に関する症状や徴候
- ○顎や口の痛み
- ○新規又は悪化した四肢の間欠性跛行
- ○巨細胞性動脈炎又はPMRの再発と一致して治験責任医師によって判断されるその他の特徴

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等についてはDI頁をご参照ください。

参　考

34）承認時評価資料：高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（MRA632JP試験）

高安動脈炎 ＜試験デザイン＞



副腎皮質ステロイド薬0.2mg/kg/日以上による治療にも関わらず高安動脈炎の再発を認める12歳以上の患者を対象に、副腎皮質ステロイド薬を増量の上、症状の寛解を達成した後に、副腎皮質ステロイド薬漸減投与下でアクテムラ皮下注/１週（18例）又はプラセボ（18例）を投与する二重盲検比較試験[34]を実施しました。
成績は以下のとおりでした。

＜副腎皮質ステロイド薬の投与＞
ブラインド期間：初回投与後4週間は寛解時の投与量を維持（①）、4週以降は0.1mg/kg/日まで毎週10%ずつ減量（②）

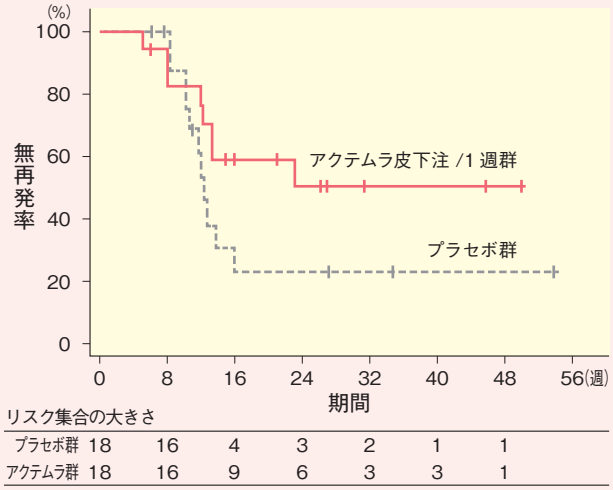
【臨床成績】

1）再発抑制効果

■主要評価項目：高安動脈炎の再発までの期間（ブラインド期間）

Kaplan-Meier法により推定される高安動脈炎再発までの期間の中央値（95%信頼区間）は、プラセボ群では12.1週（10.7～16.0週）、トシリズマブ/1週群では推定不能（12.1週～推定不能）であった。初回投与後24週の高安動脈炎無再発率の推定値は、プラセボ群で22.92%、トシリズマブ/1週群で50.60%であった。年齢カテゴリを層別因子としたLog-rank 検定による群間比較のp 値は0.0596で、事前に規定した有意水準0.0459を下回らなかったため、トシリズマブ/1週群のプラセボ群に対する有意差は認められなかった（検証的ではない解析項目）。

高安動脈炎患者における再発までの期間（ブラインド期間）（Kaplan-Meier曲線）



高安動脈炎の再発までの期間（ブラインド期間）（ITT集団）

	アクテムラ皮下注 /1 週群	プラセボ群
例数	18	18
無再発被験者数 (%)	10 (55.6)	7 (38.9)
再発までの期間の中央値 (週)*1 [95% 信頼区間] *2	推定不能 [12.1; 推定不能]	12.1 [10.7; 16.0]
ハザード比 [95.41% 信頼区間] *3 P 値*4, *5	0.41 [0.15; 1.10] P = 0.0596	

ITT : Intention to treat

*1：Kaplan-Meier法。
*2：二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法。
*3：年齢カテゴリ（18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）を層別因子としたCox比例ハザードモデル。
*4：年齢カテゴリ（18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）を層別因子としたLog-rank検定。
*5：O'Brien-Fleming型のα消費関数に基づき、最終解析時の有意水準は両側0.0459とされた（検証的ではない解析項目）。

参　考

■副次的評価項目：Kerr[35]の定義及び臨床症状による高安動脈炎再発までの期間

Kerrの定義による再発までの期間及び臨床症状による再発までの期間のプラセボ群に対するアクテムラ皮下注/1週群のハザード比(95.41%信頼区間)は、それぞれ0.41(0.15～1.10)、0.70(0.29～1.70)でした。

2）副腎皮質ステロイド薬への影響

■副次的評価項目：副腎皮質ステロイド薬累積投与量

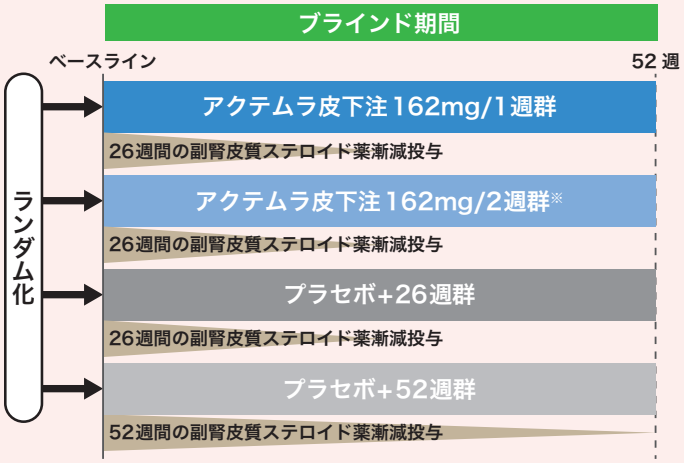
試験開始時の副腎皮質ステロイド薬の投与量は30mg/日（20～100mg/日の中央値）でした。アクテムラ投与後、最終投与量が10mg/日以下となった被験者の割合は、ブラインド期間終了時点で61.1%（18例中11例）でした。

本試験には承認された用法及び用量以外のデータが含まれますが、本剤は本試験の結果に基づいて承認されたため掲載しています。

参　考

37）承認時評価資料：巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（WA28119試験）

巨細胞性動脈炎（海外データ）＜試験デザイン＞



50歳以上の巨細胞性動脈炎の新規発症又は再発患者を対象に、副腎皮質ステロイド薬のベースラインの投与量を20～60mg/日とし、26週間の副腎皮質ステロイド薬漸減投与下でアクテムラ皮下注/1週又はアクテムラ皮下注/2週を投与する2群と26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド薬漸減投与下でプラセボを投与する2群の計4群で52週間の二重盲検比較試験[37]を実施しました。
成績は以下のとおりでした。

＜副腎皮質ステロイド薬の投与＞
ベースラインの疾患活動性と病状から20～60mg/日より投与を開始し、26又は52週間で漸減投与した。
なお、以下の場合はノンレスポンダーとして副腎皮質ステロイド薬の救済治療（漸減投与の中止、医師の裁量による調整等）を受けた。
・治験薬のブラインド期間中に再発した場合
・疾患活動性の持続により副腎皮質ステロイド薬が予定どおり漸減投与できなかった場合

【解析計画】

主要評価項目：52週時の寛解維持率について、ベースライン時の副腎皮質ステロイド投与量（30mg/日以下、30mg/日超）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により、プラセボ+26週群に対する各アクテムラ投与群の優越性仮説の検定を行うこととした（有意水準0.5%［全体の有意水準を1%に保つため、プラセボ群に対する各アクテムラ投与群の検定の有意水準はBonferroniの方法に基づきそれぞれ0.5%とした。］）。
52週時の寛解維持率に対して、検出力90%超で効果量（プラセボ+26週群と各アクテムラ群との差）が40%となるための必要症例数は、アクテムラ162mg/1週群100例、アクテムラ162mg/2週群・プラセボ+52週群及びプラセボ+26週群各50例と算出した。

副次的評価項目：主要評価項目で優越性が確認できた場合に、主要評価項目と同様の解析方法によりプラセボ+52週群に対する各アクテムラ投与群の非劣性仮説の検定を行うこととした（有意水準0.5%［全体の有意水準を1%に保つため、プラセボ群に対する各アクテムラ投与群の検定の有意水準はBonferroniの方法に基づきそれぞれ0.5%とした。］、非劣性マージン［各アクテムラ群とプラセボ+52週群間差の99.5%信頼区間の下限値］：−22.5%）。他剤における52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与のランダム化比較試験の結果から、プラセボに対して少なくとも45%の効果を想定し、この半分の効果を非劣性マージンとして設定した。
トシリズマブのCRP濃度への影響によるバイアスを最小限にするため、主要評価項目および主要な副次評価項目について、持続的寛解の定義から正常化CRP濃度の要件を除外する感度分析を実施した。

※本剤の巨細胞性動脈炎に対する承認用法及び用量は1回162mgを1週間隔で皮下注投与です。

【臨床成績】

1）再発抑制効果

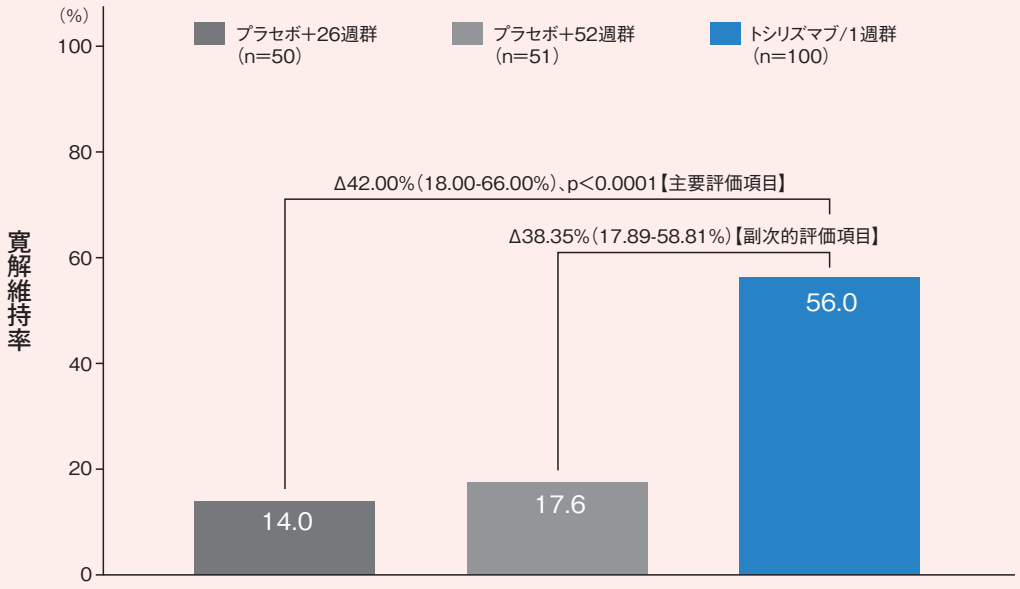
■主要評価項目：52週時の寛解維持割合におけるプラセボ+26週群に対するアクテムラ投与群の有効性［ブラインド期間］（検証的な解析項目）

■副次的評価項目：52週時の寛解維持割合におけるプラセボ+52週群に対するアクテムラ投与群の有効性［ブラインド期間］

52週時の寛解維持率は、プラセボ+26週群14.0%に対し、トシリズマブ/1週群56.0%であり、プラセボ+26週群に対するトシリズマブ投与群の優越性が検証された（CMH検定によるp値0.0001未満）。また、プラセボ+52週群の寛解維持率は17.6%であり、トシリズマブ/1週群で非劣性が確認された〔両群の2群間の差の両側99.5%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−22.5%）を上回っていた〕注）。CRP値に関わらず巨細胞性動脈炎の症状や兆候のみで評価した際の52週時の寛解維持率の感度分析を実施した結果、52週時の寛解維持率は、プラセボ+26週群20.0%に対し、トシリズマブ/1週群59.0%[群間差:39.00%(99.5%信頼区間:14.77-63.23)]であった(トシリズマブ/2週群は用法及び用量が国内承認外であるため、承認範囲内の投与群のみに限定し一部改変)。

注）他剤における52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与のランダム化比較試験の結果から、プラセボに対して少なくとも45%の効果を想定し、この半分の効果を非劣性マージンとして設定した。

52週時の寛解維持率



解析対象集団：ITT

試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30mg/日以下、30mg/日超）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により算出。
有意水準＝0.005、（　）：99.5%信頼区間、非劣性は両群の2群間の差の両側99.5%信頼区間の下限値が−22.5%以上の場合。

2）副腎皮質ステロイド薬への影響

■副次的評価項目：副腎皮質ステロイド薬累積投与量［ブラインド期間］

52週間の累積副腎皮質ステロイド薬投与量（中央値）は、26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド薬漸減投与下のプラセボ群でそれぞれ3296.0mg、3817.5mgであったのに対し、アクテムラ皮下注/1週群は1862.0mgでした。

参考文献

1) Yoshizaki K, Nakagawa T, et al. J Immunol. 1982;128(3):1296-301.

2) Hirano T, Yasukawa K, et al. Nature. 1986;324(6092):73-6.

3) 日本循環器学会. 2026年改訂版 大型血管炎診療ガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2026/03/JCS2026_Nakaoka.pdf
（最終アクセス日：2026年8月28日）

4) Heinrich PC, Castell JV, et al. Biochem J. 1990;265(3):621-36.

5) Banks RE, Forbes MA, et al. Clin Exp Immunol. 1995;102(1):217-23.

6) van Gameren MM, Willemse PH, et al. Blood. 1994;84(5):1434-41.

7) 吉崎和幸、西本憲弘 他. 臨床免疫. 1989;21(8):1242-53.

8) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第5版)」2026年6月, P102-105
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html（最終アクセス日：2026年8月28日）

9) Ogawa J, Harigai M, et al. Ann Rheum Dis. 2006;65(12):1667-9.

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

11) Fujiwara H, Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol. 2009;19(1):64-8.

12) Hirao M, Nampei A, et al. Mod Rheumatol. 2011;21(6):673-7.

13) 関節リウマチ(RA)に対するIL-6阻害薬使用の手引き(2024年7月7日改訂版).
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_il-6_240710.pdf（最終アクセス日：2026年8月28日）

14) Suwa T, Hogg JC, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000Dec;279(6):H2954-60.

15) Lok LSC, Farahi N, et al. Eur J Clin Invest. 2017;47(10):736-45.

16) Ishibashi T, Shikama Y, et al. Exp Hematol. 1993;21(5):640-6.

17) 日本循環器学会.2025年改訂版 心不全診療ガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf（最終アクセス日：2026年8月28日）

18) Hirota H, Chen J, et al. Cell. 1999;97(2):189-98.

19) Kopf M, Baumann H, et al. Nature. 1994;368(6469):339-42.

20) Schmidt-Arras D, Rose-John S. J Hepatol. 2016;64(6):1403-15.

21) Cressman DE, Greenbaum LE, et al. Science. 1996;274(5291):1379-83.

22) Li W, Liang X, et al. Hepatology. 2001;33(6):1377-86.

23) Kovalovich K, Li W, et al. J Biol Chem. 2001;276(28):26605-13.

24) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf（最終アクセス日：2026年8月28日）

25) Burmester GR, Choy E, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1078-85.

26) 承認時評価資料：成人発症スチル病患者に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験(医師主導)(KCCR-D002試験)

27) Kaneko Y, Kameda H, et al. Ann Rheum Dis. 2018;77(12):1720-9.

28) Jennette JC, Falk RJ, et al. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.

29) 小林茂人. 医学のあゆみ. 2013;246(1):12-8.

30) Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, et al. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1329-34.

31) Arend WP, Michel BA, et al. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.

32) Seza O, Angela P, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 798-806.

33) Hunder GG, Bloch DA, et al. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1122-8.

34) 承認時評価資料：高安動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(MRA632JP試験)

35) Kerr GS, Hallahan CW, et al. Ann Intern Med. 1994;120(11):919-29.

36) Misra R, Danda D, et al. Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1795-801.

37) 承認時評価資料：巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(WA28119試験)

副作用発現状況一覧

● 副作用（臨床検査値を含む）

疾患	高安動脈炎（TAK）		巨細胞性動脈炎（GCA）	
剤型	皮下注		皮下注	
試験／調査	国内臨床試験*		海外臨床試験*	
症例数	36		149	
全発現例数 / 頻度	18（50.0%）		78（52.3%）	
全発現件数	49		167	
器官別大分類 副作用種類 （PT 名称）	発現症例数／頻度（%）			
	例数	頻度	例数	頻度
感染症および寄生虫症	15	41.7	47	31.5
上咽頭炎	5	13.9	9	6.0
肺炎	1	2.8	2	1.3
咽頭炎	2	5.6		
気管支炎			4	2.7
帯状疱疹			5	3.4
胃腸炎	4	11.1	1	0.7
上気道感染	5	13.9	5	3.4
膀胱炎			6	4.0
インフルエンザ	1	2.8		
爪囲炎			1	0.7
口腔ヘルペス	1	2.8	4	2.7
尿路感染			3	2.0
副鼻腔炎			4	2.7
結膜炎			1	0.7
歯肉炎			1	0.7
口角口唇炎	1	2.8		
鼻炎			4	2.7
敗血症			1	0.7
感染性腸炎	1	2.8		
毛包炎			1	0.7
皮膚真菌感染			3	2.0
ウイルス性腸炎	1	2.8		
外陰部腟カンジダ症	2	5.6		
急性腎盂腎炎	1	2.8		
食道カンジダ症	1	2.8		
気道感染			1	0.7
せつ	1	2.8		
喉頭炎			2	1.3
ウイルス感染			1	0.7
β溶血性レンサ球菌感染	1	2.8		
ヘモフィルス性肺炎	1	2.8	1	0.7
癜風	1	2.8		
下気道感染			1	0.7
感染性胆管炎			1	0.7
丹毒			1	0.7

疾患	高安動脈炎（TAK）		巨細胞性動脈炎（GCA）	
剤型	皮下注		皮下注	
試験／調査	国内臨床試験*		海外臨床試験*	
ウイルス性上気道感染			1	0.7
ウイルス性咽頭炎			1	0.7
気管炎			1	0.7
臨床検査	3	8.3	13	8.7
白血球数減少	1	2.8	1	0.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2.8	5	3.4
低比重リポ蛋白増加			1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			4	2.7
血小板数減少			1	0.7
好中球数減少			1	0.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.8		
肝酵素上昇			3	2.0
胸部Ｘ線異常	1	2.8		
トランスアミナーゼ上昇			1	0.7
補体成分Ｃ４減少			3	2.0
補体成分Ｃ３減少			4	2.7
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	2.8		
皮膚および皮下組織障害	2	5.6	11	7.4
発疹			3	2.0
紅斑			1	0.7
脱毛症			3	2.0
皮膚炎			1	0.7
皮膚乾燥			1	0.7
多形紅斑	1	2.8		
多汗症			2	1.3
結節性紅斑	1	2.8		
寒冷蕁麻疹	1	2.8		
胃腸障害	5	13.9	8	5.4
口内炎	1	2.8		
下痢	1	2.8		
嘔吐			1	0.7
便秘	1	2.8		
腹痛	1	2.8		
胃炎			2	1.3
胃腸出血			1	0.7
大腸炎			1	0.7
胃腸障害			1	0.7
口内乾燥			2	1.3
歯肉痛	1	2.8		
胃腸の炎症	1	2.8		

疾患	高安動脈炎（TAK）		巨細胞性動脈炎（GCA）	
剤型	皮下注		皮下注	
試験／調査	国内臨床試験*		海外臨床試験*	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.8	4	2.7
口腔咽頭痛			3	2.0
咳嗽			2	1.3
気縦隔症	1	2.8		
肝胆道系障害	1	2.8		
肝機能異常	1	2.8		
代謝および栄養障害			4	2.7
高脂血症			1	0.7
高コレステロール血症			2	1.3
食欲減退			1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態			8	5.4
倦怠感			1	0.7
末梢性浮腫			2	1.3
注射部位紅斑			1	0.7
胸痛			1	0.7
悪寒			1	0.7
注射部位そう痒感			1	0.7
冷感			1	0.7
無力症			1	0.7
注射部位疼痛			1	0.7
注射部位血腫			1	0.7
注射部位蕁麻疹			1	0.7
疲労			1	0.7
筋骨格系および結合組織障害			6	4.0
関節痛			2	1.3
背部痛			2	1.3
筋肉痛			1	0.7
骨粗鬆症			1	0.7
関節腫脹			1	0.7
顎痛			1	0.7

疾患	高安動脈炎（TAK）		巨細胞性動脈炎（GCA）	
剤型	皮下注		皮下注	
試験／調査	国内臨床試験*		海外臨床試験*	
神経系障害	2	5.6	7	4.7
頭痛	1	2.8	2	1.3
浮動性めまい			3	2.0
感覚鈍麻			1	0.7
健忘			1	0.7
複合性局所疼痛症候群	1	2.8		
起立不耐性			1	0.7
血液およびリンパ系障害			6	4.0
白血球減少症			3	2.0
好中球減少症			4	2.7
血小板減少症			1	0.7
リンパ球減少症			1	0.7
血管障害			4	2.7
高血圧			3	2.0
ほてり			1	0.7
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）			1	0.7
辺縁帯リンパ腫			1	0.7
心臓障害			1	0.7
動悸			1	0.7
傷害、中毒および処置合併症			1	0.7
注射に伴う反応			1	0.7
腎および尿路障害	1	2.8	1	0.7
緊張性膀胱	1	2.8		
排尿困難			1	0.7
免疫系障害			1	0.7
過敏症			1	0.7
生殖系および乳房障害			1	0.7
勃起不全			1	0.7
精神障害			1	0.7
初期不眠症			1	0.7

＊：承認時までの臨床試験

MedDRA/J ver.20.1にて集計

算出方法は、小数点以下第二位を四捨五入し、小数点第一位まで表示。
ただし、四捨五入の結果、0.0% になる事象については、有効数字1桁にて表示。

警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

アクテムラ® 皮下注162mgシリンジ 皮下注162mgオートインジェクター

ACTEMRA® tocilizumab トシリズマブ(遺伝子組換え)注

薬効分類	ヒト化抗ヒト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
	アクテムラ皮下注162mgシリンジ	アクテムラ皮下注162mgオートインジェクター	
承認番号	22500AMX00871	22500AMX00872	
製造販売会社	中外製薬株式会社		
承認年月	2013年3月		
薬価収載	2013年5月		
販売開始年月	2013年5月		
国際誕生	2005年4月		
再審査期間満了年月	関節リウマチ:2週間隔投与:2019年3月 1週間隔投与:2019年3月		
再審査期間	高安動脈炎、巨細胞性動脈炎:2017年8月～2027年8月(10年)		
規制区分	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		
効能追加	高安動脈炎、巨細胞性動脈炎:2017年8月		
用法追加	関節リウマチ:2017年6月 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎:2017年8月		
貯法	2～8℃保存		
有効期間	30箇月		

1. 警告

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。[2.1、8.4、8.6、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 本剤の治療を行う前に、各適応疾患の既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、8.4、8.6、9.1.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][8.7、9.1.3、11.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	アクテムラ皮下注162mgシリンジ	アクテムラ皮下注162mgオートインジェクター
剤形	注射剤(シリンジ)	注射剤(オートインジェクター)
性状	無色～黄色の液	
pH	5.5～6.5	
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)

○高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。[1.3参照]

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

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

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人には、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回162mgを2週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮できる。

〈高安動脈炎、巨細胞性動脈炎〉

通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回162mgを1週間隔で皮下注射する。

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。

〈関節リウマチ〉

7.3 関節リウマチ患者に対する本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.4 本剤の2週間隔投与の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから、本剤の2週間隔投与で十分な効果が認められない場合には、1週間まで投与間隔を短縮又は点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること。[17.1.1参照]

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 本剤投与により、投与時反応(発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

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

8.4 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。[1.1、2.1、8.6、9.1.1、11.1.2参照]

8.4.1 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床症状(発熱、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。

8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.2参照]

8.6 本剤投与により、急性期反応(発熱、CRP増加等)、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自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、2.1、8.4、9.1.1、11.1.2参照]

8.7 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診(結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等)及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。[2.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.8 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.9 臨床試験において胸膜炎(感染症が特定できなかったものを含む)が報告されている。治療期間中に胸膜炎(所見:胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等)が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

8.10 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.11 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。[9.1.8、11.1.6参照]

8.12 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

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

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

〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

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

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(重篤な感染症を除く)を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.4、8.6、11.1.2参照]

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。[8.5参照]

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。[2.2、8.7、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。[2.2、8.7、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。[8.11、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
〈関節リウマチ〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎〉
12歳未満の小児等には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。12歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。
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(頻度不明)、**アナフィラキシー**(0.3%)
血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、蕁痒感、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(3.6%)、帯状疱疹(2.8%)、感染性胃腸炎(2.3%)、蜂巣炎(2.1%)、感染性関節炎(0.2%)、敗血症(0.3%)、非結核性抗酸菌症(0.3%)、結核(頻度不明)、ニューモシスチス肺炎(頻度不明)等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.2、8.4、8.6、8.7、9.1.1、9.1.3参照]
11.1.3 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]
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(頻度不明)、**白血球減少**(7.3%)、**好中球減少**(6.4%)、**血小板減少**(1.8%)
[9.1.7参照]
11.1.6 心不全(頻度不明)
[8.11、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	1%未満	頻度不明
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ	口腔カンジダ症、耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(41.5%)、副鼻腔炎、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、鼻炎	喘息、胸膜炎、鼻漏	咽頭不快感、喀血、咽頭紅斑、鼻出血、気管支拡張症、鼻閉
代謝	コレステロール増加(12.7%)、LDL増加、トリグリセリド増加、高脂血症、HDL増加、高コレステロール血症	LDH上昇、CK上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、血清フェリチン減少、血中リン減少	高トリグリセリド血症、総蛋白減少、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血中カルシウム減少
肝臓	ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、Al-P上昇	脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇、血圧低下、動悸	T波逆転、T波振幅減少、T波振幅増加
血液・凝固	貧血、好酸球数増加、フィブリノゲン減少、リンパ球数減少	好中球数増加、白血球数増加、リンパ節炎	フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘモグロビン減少、リンパ節腫脹、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT増加
消化器	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘、口唇炎、嘔吐、逆流性食道炎、胃・腸ポリープ	痔核、腹部不快感、悪心、腹部膨満、胃潰瘍、消化不良、食欲不振、舌炎	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、不眠症	感覚減退、末梢性ニューロパシー	
耳	中耳炎、眩暈	外耳炎、耳鳴、突発難聴	耳不快感
眼	結膜炎	結膜出血、眼乾燥、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼炎、硝子体浮遊物、網膜出血	白内障
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、爪感染、皮膚感染、蕁麻疹、紅斑、白癬、角化症、脱毛症	皮下出血、皮膚乾燥、嵌入爪、水疱、皮膚潰瘍	皮膚嚢腫、ざ瘡
筋・骨格	背部痛	関節痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頚部痛、骨密度減少	
泌尿器	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿	BUN増加、腎結石、NAG増加、尿中白血球陽性
生殖器	腟感染	性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	注射部位反応〔紅斑、蕁痒感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、体重増加、発熱、アレルギー性鼻炎、膿瘍、浮腫	季節性アレルギー、胸痛、倦怠感、発汗障害、気分不良、胸部不快感、ほてり、悪寒	免疫グロブリンG減少、血栓性静脈炎、リウマチ因子陽性、DNA抗体陽性、抗核抗体陽性、潮紅、CRP増加

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 アクテムラ皮下注162mgオートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
14.1.2 室温に戻しておくこと。
14.1.3 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。[8.3参照]
14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。
14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。
14.2.4 本剤は、1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。
14.2.5 注射器を分解しないこと。
14.3 薬剤交付時の注意
14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、14日以内に使用すること。14日以内に使用しない場合は、再度冷蔵保存(2～8℃)することも可能だが、室温での保存は累積14日を超えないこと。

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(皮下注製剤の関節リウマチを対象とした国内臨床試験(皮下投与群):205例中37例(18.0%)、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601例中18例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎[注]:19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎[注]:128例中11例(8.6%)、キャッスルマン病[注]:35例中1例(2.9%))。
注)本剤の効能又は効果は既存治療で効果不十分な関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。
15.1.2 本邦において、本剤と抗リウマチ薬(DMARD)との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALTあるいはAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法:8mg/kg+DMARD群103/1582例(6.5%)、プラセボ+DMARD群18/1170例(1.5%)、単剤療法:8mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。[9.3、10.2、11.1.7参照]
15.1.3 本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験は、国内外でそれぞれ2年までの期間で実施されている。本剤の高安動脈炎を対象とした国内臨床試験は70週(投与期間8～108週の中央値)まで、巨細胞性動脈炎を対象とした海外臨床試験は約1年までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
15.1.4 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
15.1.5 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本薬点滴静注用製剤投与群では1.60/100人・年(95%信頼区間:1.04-2.37、投与期間の中央値:0.5年、被験者数:2,644例、延べ投与:1,560人・年)、比較対照薬投与群(メトトレキサートあるいはDMARD)では1.48/100人・年(95%信頼区間:0.74-2.65、投与期間の中央値:0.5年、被験者数:1,454例、延べ投与:743人・年)であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年(投与期間の中央値:4.6年、被験者数:4,009人、延べ投与:14,994人・年)であった(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。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、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は光を遮り保存すること。

21. 承認条件
21.1 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
〈アクテムラ皮下注162mgシリンジ〉0.9mL×1シリンジ
〈アクテムラ皮下注162mgオートインジェクター〉0.9mL×1オートインジェクター

＊2026年9月改訂(第5版)

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

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
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

アクテムラ適正使用ガイド「高安動脈炎、巨細胞性動脈炎」編

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
ロシュ グループ

〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706　FAX.0120-189-705

〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/

ACT0700.08
2026年9月改訂