

紹介した内容は臨床効果の一部を紹介したもので、
すべての場合で同様の結果を示すわけではありません。
治療に当たっては添付文書等を参考にしてください。

真生会富山病院における 肩とリウマチの治療戦略

医療法人 真生会 真生会富山病院
整形外科部長、リハビリテーション科科长顧問
太田 悟

■ 真生会富山病院の概要について教えてください。

当院は、自利利他の精神、また、患者さんに優しい言葉、笑顔で接する「和顔愛語」という精神のもと地域住民の健康維持、保健医療を提供しています。現在、一般病床99床、医師数39名、歯科医師2名の体制で1日800～1,000名程度の外来患者数を受け入れる射水市の中核病院として貢献しています。



■ 肩専門外来、関節リウマチ専門外来の概要をお教えてください。

2016年より肩専門外来、2017年から関節リウマチ専門外来を立ち上げました。以来、医師2名、外来看護師9名で関節リウマチ(RA)を含め整形外科領域の診療に携わっています。肩専門外来では、肩関節周囲炎、関節拘縮の患者さんが多く、腱板損傷・断裂を起こしている患者さんなどが手術の対象となります。

今後、高齢のRA患者さん、高齢発症RA(EORA)患者さんが増加してくると大関節である肩疾患も増えてくると予想されます。肩専門医は手術治療を、リウマチ専門医はEORAの診療を行います。当院ではその両方を一度に診療することが可能である点も特徴になります。

RAの薬物治療の方針について教えてください。

基本的には、2019年に改定されたEULAR recommendationに則り治療を行っています¹⁾。したがって、メトトレキサート(MTX)*、生物学的製剤(Bio)の使用は右肩上がり増加しているのが現状です。Bioの使用状況としては、患者さんの病態・希望に応じてですが、まずはTNF阻害薬から開始し、効果不十分であればトシリズマブ(TCZ)などのIL-6阻害薬、ついでアバタセプト、JAK阻害薬といった順番で使用しています。

関節リウマチ専門外来では、2010年よりRA治療として、MTXとBioの投与を開始しました。2018年までの投与症例数の合算では、2010年にはMTX 48名、Bio 6名であったものが、2018年にはそれぞれ123名、203名と増えており、半年以内に約半数がBioを導入していることがわかりました。

一方、高齢者では、腎障害、肝障害、間質性肺炎、肺線維症、消化管障害、MTX関連のリンパ腫の懸念などから、MTXの使用に慎重を要する患者さんが多いのが現状です。そのような中、MTX効果不十分なRA患者さんに対するTCZ追加併用療法とTCZ単独への切り替え療法の有効性・安全性を比較検討したSURPRISE試験において、TCZは、MTXの有無にかかわらず有効である可能性が示されました²⁾。ですから当院においてもMTXで効果不十分な患者さん、特に70歳～80歳代の患者さんに対するTCZのmonotherapyが増えてきました。さらに、MTXの投与量を調整したような患者さんにおいても、TCZを併用し、疾患活動性が低下してくればMTXの用量調整も可能になると考えています³⁾。

EORAの特徴について教えてください。

EORAに関しては、今後注目すべき患者層だと思っています。当院でのRA患者さんも70歳代が最も多く、ついで80歳代、60歳代と高齢化が顕著です。それに伴って、EORAも増加しているのが現状だと思います。EORAは、若年発症RA(YORA)に比較して診断が難しいという特徴があります。EORAでは急性発症が多く、発症早期から疾患活動性が高くなります。また、肩や膝といった大関節から発症することが多いのですが⁴⁾、リウマトイド因子(RF)が陰性の場合が多く、見逃されているケースも多いと思われます。さらに、YORAに比較してEORAでは関節破壊の進行も速く、ADLが大きく損なわれます。また、高齢ということで、呼吸器疾患や肝臓、腎臓機能の低下、感染症、骨粗鬆症などの合併症が多いというのも特徴であり、骨破壊因子によって骨折も起こりやすくなります。このように、EORAでは整形外科単独で診療することが難しい面がありますので、当院では内科等と協力して診療するようにしています。

一方、リウマチ性多発筋痛症(PMR)もEORAとの鑑別が難しい疾患になります。発症形態がEORAと似ており、肩関節の痛みや足腰の痛みといった症状を有し、RFや抗CCP抗体陽性率も低いのが特徴です⁵⁾。PMRでは骨破壊はありませんが、RAへの移行例も存在しますので、慎重に診断する必要があります。

EORA診療における注意点をお教えください。

EORA治療において問題点は、腎機能の低下された方が多く、MTXを使用する際に注意が必要だということです。また、低体重、独居の方も多く、治療薬の管理が行き届かない面があります。さらに、ADLの低下によって筋力が衰え、サルコペニア、最終的にはフレイルが惹起され、寝たきり、要介護といった道筋をた

*メトトレキサートの関節リウマチの用法及び用量：通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。(日本薬局方メトトレキサートカプセル添付文書(2019年3月改訂(第21版)より抜粋))

どる可能性があります。したがって、RA、特にEORAは、早期発見、早期治療が重要であり、Window of opportunityを逃さないように、治療戦略を確立することが重要だと思います。たとえば、EORAでは、若年発症例と比較して血中IL-6濃度が高く、PMRを合併するとさらに高値になることが報告されています⁶⁾。そういった症例にはIL-6を抑制するTCZのようなBioが有効である可能性があります。また、治療の遅れは骨破壊の進行を招き、骨折によってさらなるADLの低下が予想されます。

RA患者さんにおける骨びらん修復に対するTCZの

影響を検討したREBONE試験（海外データ）においてベースラインおよび12カ月後の中手骨における骨びらんが、TCZ群でベースライン 1.87 ± 1.69 、12カ月後 0.84 ± 0.91 、ADA+MTX群でそれぞれ 1.89 ± 1.69 、 1.83 ± 1.53 であったこと、橈骨における骨びらんは、TCZ群でベースライン 7.0 ± 12.2 、12カ月後 3.8 ± 6.9 、ADA+MTX群ではそれぞれ、 6.3 ± 11.8 、 6.2 ± 10.9 であったことが示されています（図1）⁷⁾。TCZにはそういった面も期待できるBioだと思っています。一方で、Bio投与下では感染症の発現などにも注意しながら投与する必要があります。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、DIをご参照ください。

図1 REBONE study（海外データ）

Finzel, S. et al.: Ann. Rheum. Dis.: 78, 1186-1191, 2019

利益相反：本研究は中外製薬株式会社の援助により実施されています。

目的 関節リウマチ(RA)の骨びらん修復に対するインターロイキン6(IL-6)受容体阻害薬トシリズマブ(TCZ)およびTNF阻害薬アダリムマブ(ADA)の効果の比較

対象 ACR/EULAR 2010基準においてRAと診断された患者
66例(TCZ単剤(TCZ)群33例、メトトレキサート(MTX)
+ADA群33例)

組み入れ基準

- ・ACR/EULAR 2010基準においてRAと診断された患者
- ・活動性疾患でありDAS28-ESR 3.2以上である患者
- ・3カ月以上のMTX20mg毎週投与で治療失敗または忍容性のない患者
- ・直近4週間の副腎皮質ステロイド投与がプレドニゾン換算で5mg/日未満である患者
- ・ベースライン時にHR-pQCT画像により第2中手骨頭(中手骨)および橈骨頭(橈骨)に骨びらんを認める患者

投与方法

組み入れ基準を満たす連続した患者をMTX投与からTCZ162mg/1週皮下投与^{※1}に切り替えた群(TCZ群)またはMTX20mg/1週投与^{※2}に加えてADA40mg/2週を皮下投与^{※3}した群(ADA+MTX群)に分け、12カ月以上追跡し前向きに検討した。ベースラインおよび12カ月後のフォローアップ時に高解像度末梢骨用の定量的CT (high-resolution peripheral quantitative computed tomography; HR-pQCT[®])を用いて中手骨および橈骨の骨びらん量を評価した。画像評価は、患者の情報をブラインドされた2名の独立した試験医によって行った。ベースラインおよび12カ月後に骨代謝マーカーにより骨吸収および骨形成を評価した。TCZ、ADA、MTXの投与量は試験実施国のオンラベルとした^{※1-3}。

解析計画

主にカテゴリ変数は例数と割合(%)によって、連続変数は中央値および四部位範囲、Mean±SDによって示した。主要評価項目である骨びらん量の変化(中手骨、橈骨)はMann-WhitneyのU検定を用いてTCZ群とADA+MTX群の群間比較をした。また、quantile-quantile (Q-Q)プロットを作成した。

主要評価項目

ベースラインから12カ月後の骨びらんの変化量

副次的評価項目

ベースラインから12カ月後の複合的疾患活動性(DAS28-ESR、CDAI、SDAI、HAQ-DI等)の変化

※1 アクテムラ(トシリズマブ)の本邦で承認されている【効能又は効果】、【効能又は効果に関連する注意】、【用法及び用量】(一部抜粋)

【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)

【効能又は効果に関連する注意】

＜関節リウマチ＞

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。

【用法及び用量】

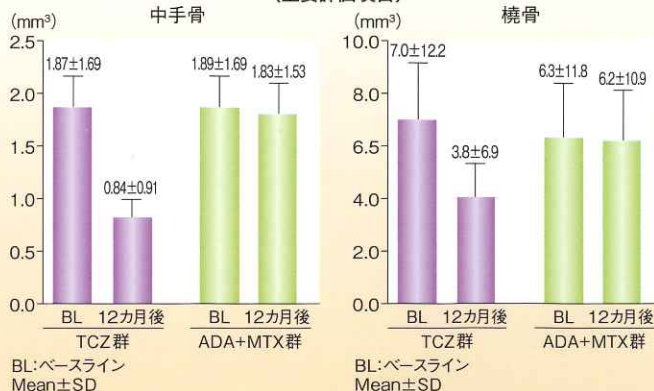
＜関節リウマチ＞

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。

※HR-pQCT：ヒト生体に対する骨微細構造の非侵襲的な解析を初めて可能にした高解像度末梢骨用定量的CT。末梢骨の病的変化などを詳細に検討できる¹⁾。

1) 梶山史郎ほか、日本時間節学会雑誌：24(2)、250-253(2017)

中手骨および橈骨における骨びらんの変化
(主要評価項目)



BL: ベースライン
Mean ± SD

骨びらん量は、中手骨および橈骨のHR-pQCT画像により評価した。ベースラインおよび12カ月後の中手骨における骨びらん量は、TCZ群でベースライン 1.87 ± 1.69 、12カ月後 0.84 ± 0.91 、ADA+MTX群でそれぞれ 1.89 ± 1.69 、 1.83 ± 1.53 であった。橈骨における骨びらん量は、TCZ群でベースライン 7.0 ± 12.2 、12カ月後 3.8 ± 6.9 、ADA+MTX群ではそれぞれ、 6.3 ± 11.8 、 6.2 ± 10.9 であった【主要評価項目】。

※2 メトトレキサートの本邦で承認されている【用法及び用量】

関節リウマチ

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2〜3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

※3 アダリムマブの本邦で承認されている【用法及び用量】

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

安全性

安全性については論文に記載がなく、安全性情報についてはDI参照。

アクテムラ[®] 皮下注162mgシリンジ **ACTEMRA[®] tocilizumab** トシリズマブ(遺伝子組換え)注

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) [※] 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) [※] 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～淡黄色の液	
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)
- 高安静脈炎、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]

〈高安静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。

〈高安静脈炎、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あるため、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]

薬効分類	ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体	日本標準品分類番号	876399
承認番号	アクテムラ皮下注162mgシリンジ 22500AMX00871	アクテムラ皮下注162mgオートインジェクター 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	高安静脈炎、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) 注意-医師等の処方箋により使用すること		
効能追加	高安静脈炎、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 高安静脈炎、巨細胞性動脈炎:2017年8月		
貯法	2～8℃保存		
有効期間	24箇月		

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、痒痒感、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、高安静脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床症状(発熱、倦怠感、リンパ腫腫脹等)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己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ため、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、臨床に必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

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に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。

〈高安静脈炎及び巨細胞性動脈炎〉

8.14 高安静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HBe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 結核の既往感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線に結核治療所見のある患者)又は結核感染が疑われる患者

(1)結核の既往感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。[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、リンパ球数減少が遅延化した場合(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。カンクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。		
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。本剤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。 〈高安静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、掻痒感、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。[11.1、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]		
11.2 その他の副作用		
	1%以上	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
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
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
肝臓	ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン増加、ALP上昇	脂肪肝、胆石症
循環器	高血圧、血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST部分下降、ST部分上昇、血圧低下、動悸
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、リンパ球減少
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
	歯周病、歯菌	

	1%以上	1%未満	頻度不明
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、硝子体浮出物、網膜出血	白内障
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、丘疹等)、掻痒症、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、頸部痛、骨密度減少	四肢痛、若年性関節炎増悪
泌尿器	膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿路感染	尿蛋白、腎盂腎炎、尿糖、頻尿	BUN増加、腎結石、NAG増加、尿中白血球陽性
生殖器	陰感染	性器出血	子宮頸管ポリープ
その他	注射部位反応(紅斑、痒疹、倦怠感、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、同一箇所を繰り返して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。

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1)}:19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎^{注2)}:128例中11例(8.6%)、キャスルマン病^{注3)}: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、高安静脈炎、巨細胞性動脈炎である。

15.1.2 本剤において、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。本剤の高安静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 本薬はヒトとカンクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

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

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

2020年4月作成(第1版)

製造販売元



中外製薬株式会社
 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

〔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/>



2020年11月作成
 ACT0882.01