

托珠单抗致不良反应的文献分析

温晓娜¹, 刘文生¹, 孟舒献²

1. 天津市第三中心医院 药剂科 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室 天津市人工细胞工程技术研究中心 天津市肝胆研究所, 天津 300170
2. 天津大学, 天津 300350

摘要: **目的** 通过对既往托珠单抗在临床应用的安全性信息进行总结, 分析其所致不良反应(ADR)的规律和特点, 期为后续临床合理应用提供参考。**方法** 检索中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)和PubMed、Web of Science 数据库自建库至2020年3月关于托珠单抗致ADR的病例报道, 对患者的年龄、性别、原患疾病以及托珠单抗的用法用量、不良反应发生时间、临床表现等进行回顾性分析。**结果** 共计47例不良反应病例被纳入, 男性9例, 女性38例, 年龄主要集中在≤30岁和61~70岁, 构成比分别为21.3%、23.4%; 原患疾病主要为类风湿性关节炎, 构成比为51.1%; 有4例明确指出ADR的发生与药物相互作用有关; ADR累及多个系统/器官, 主要以皮肤及附件(26.0%)、血液系统(18.0%)为主。**结论** 临床使用托珠单抗时应加强用药安全性监测, 减少ADR的发生。

关键词: 托珠单抗; 药物不良反应; 文献分析

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)08-1688-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.041

Literature analysis of adverse reactions induced by tocilizumab

WEN Xiao-na¹, LIU Wen-sheng¹, MENG Shu-xian²

1. Department of Pharmacy, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China
2. Tianjin University, Tianjin 300350, China

Abstract: **Objective** To summarize the existing clinical safety evidences on the use of tocilizumab, and to analyze the general regularity and characteristics of adverse reactions induced by tocilizumab, and to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods** Literatures about adverse reactions induced by tocilizumab were collected from Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Pubmed, and Web of Science from creating database to March 2019 were searched for case reports about tocilizumab, and the patients information including gender, age, primary disease, and dosage combined medication, occurrence time, and clinical manifestations were extracted and analyzed. **Results** A total of 47 ADR cases induced by tocilizumab were collected, including 9 males and 38 females, and the age of patients were mainly ≤30 and 61 — 70 years old with the constituent ratio of 21.3% and 23.4%, respectively. The primary disease was rheumatoid arthritis, accounted for 51.1%. The occurrence of ADR was clearly indicated to be related to drug interaction in 4 cases. Organs/systems involved in tocilizumab induced ADRs were mainly disorders of skin and appendages damage (26.0%) and blood system (18.0%). **Conclusion** In the clinical use of tocilizumab, attention should be paid to ADR monitoring, safety monitoring of tocilizumab should be strengthened to reduce the occurrence of adverse reactions.

Key words: tocilizumab; adverse drug reaction; literature analysis

收稿日期: 2020-04-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21676187)

作者简介: 温晓娜, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: (022) 84112501 E-mail: szxwxn@163.com

2020年3月国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》，首次推荐托珠单抗免疫治疗作为重症、危重症病例的治疗手段^[1]。托珠单抗是全球首个针对白介素-6（IL-6）受体的重组人源化单克隆抗体，为治疗 IL-6 升高的自身免疫疾病（如风湿性关节炎）的一线药物，在 2010 年 1 月获美国 FDA 批准用于治疗患中度至重度活动性风湿性关节炎的成年患者，2013 年 3 月在国家药品监督管理局批准上市，被批准用于类风湿关节炎和全身型幼年特发性关节炎（sJIA）^[2]的治疗，而对于治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）方面，目前刚刚启动临床研究。由于证据有限，关于该药在临床应用的安全性尚缺乏系统分析。本文通过检索国内外文献，对既往有关托珠单抗不良反应（ADR）个案报道进行分析，以明确其 ADR 的特点及规律，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国学术期刊（网络版）、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库（维普）和 PubMed、Web of Science 数据库，以托珠单抗、不良反应、tocilizumab、ACTEMRA、adverse reaction 和 side effect 为关键词，检索各数据库自建库至 2020 年 3 月发表的托珠单抗致 ADR 的原始病例报告，剔除综述、描述不详细和重复的病例。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法，对个案报道中的患者性别、年龄、基础疾病、剂量、ADR 发生时间、累及系统/器官及临床表现、治疗及转归等信息进行提取，采用 Excel 进行统计分析。

2 结果

通过检索与筛选后，共计 33 篇托珠单抗致 ADR 的文献报道，总计病例为 47 例^[3-34]，国内 9 例，国外 38 例。

2.1 性别和年龄分布

47 例病例中男性 9 例，女性 38 例，年龄为 15~76 岁，平均年龄（50.5±15.2）岁，年龄主要集中在≤30 岁和 61~70 岁，构成比分别为 21.3%、23.4%，见表 1。

2.2 原患疾病分布

47 例病例中，患者应用托珠单抗所治疗的原患疾病主要为类风湿性关节炎，构成比为 51.1%，其次为成人 Still 病和动脉炎，构成比分别为 12.8%和

10.6%，见表 2。

表 1 性别和年龄分布

Table 1 Distribution of gender and age

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤30	3	7	10	21.3
31~40	2	3	5	10.6
41~50	1	4	5	10.6
51~60	0	8	8	17.0
61~70	2	9	11	23.4
>71	1	6	7	14.9
不详	0	1	1	2.1
合计	9	38	47	100.0

表 2 原患疾病分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原患疾病	n/例	构成比/%
类风湿性关节炎	24	51.1
成人 Still 病	6	12.8
动脉炎	5	10.6
全身型幼年特发性关节炎	2	4.3
幼年特发性关节炎	1	2.1
视神经炎	1	2.1
巨细胞动脉炎	1	2.1
风湿性脉管炎	1	2.1
多发性肌炎	1	2.1
强直性脊柱炎	1	2.1
自身免疫性黄斑水肿	1	2.1
复发性多发性软骨炎	1	2.1
多发性难治性白塞病	1	2.1
系统性硬化	1	2.1
合计	47	100.0

2.3 用药剂量

47 例病例中，剂量为 8 mg/kg，每 2~4 周静脉滴注 1 次共 40 例，有 7 例未提及用药剂量。

2.4 合并用药

47 例病例中，合并用药的患者有 5 例，有 4 例明确指出 ADR 的发生与药物相互作用有关，其中 1 例导致机化性肺炎和肝损伤，合并的药物包括甲氨蝶呤和泼尼松。其余病例考虑与联合用药无关。

2.5 不良反应发生的时间

47 例病例中，ADR 发生最快的为 20 min，最慢的为用药 5 年后。ADR 发生时间主要集中于 6 个

月~1年,构成比为27.7%,另外还有1例没有描述发生时间,托珠单抗所致ADR发生的时间见表3。

2.6 ADR累及的系统/器官及临床表现

托珠单抗所致ADR累及多个系统,合计药物ADR 50例次,主要以皮肤及附件(26.0%)、血液系统(18.0%)多见,多数患者出现的ADR累及单一的器官或系统,3例患者累及2个器官或系统,见表4。

2.7 治疗和转归

47例患者中,有1例经过减量后症状逐渐减轻,继续使用;3例停药后好转或消失;1例为药物性肝衰竭,停药后进行了肝移植;32例患者在换药、对

表3 药物不良反应发生的时间

Table 3 Time distribution of adverse drug reaction

时间	n/例	构成比/%
≤1 d	3	6.4
1 d~1 周	8	17.0
1 周~1 个月	6	12.8
1~3 个月	6	12.8
3~6 个月	8	17.0
6 个月~1 年	13	27.7
>1 年	2	4.3
不详	1	2.1
合计	47	100.0

表4 不良反应累及系统/器官及临床表现

Table 4 Organ/system involved in ADR and clinical manifestations

累及系统/器官	临床表现/例	n/例	构成比/%
皮肤及附件	皮肤结节病(3)、DRESS 综合征(2)、牛皮癣(2)、药疹(2)、丘疹性皮疹(1)、 皮肤溃疡(1)、环状肉芽肿(1)、白细胞碎裂性血管炎(1)	13	26.0
血液系统	低纤维蛋白原血症(8)、嗜酸性粒细胞增多(1)	9	18.0
胃肠系统	腹痛(4)、口腔溃疡(2)、胰腺炎(1)	7	14.0
肝胆系统	肝损害(3)、肝毒性(2)、肝衰竭(1)	6	12.0
呼吸系统	肺结节病(1)、肺炎(1)、机化性肺炎(1)、急性间质性肺病急性发作(1)	4	8.0
全身性反应	过敏反应(2)、过敏性休克(1)、败血症(1)	4	8.0
肌肉骨骼系统	疼痛(3)	3	6.0
神经系统	脑膜炎(1)、脑炎(1)、周围神经病变(1)	3	6.0
眼科系统	巩膜炎(1)	1	2.0
合计		50	100.0

症及支持治疗后的当天~1年内症状明显好转;2例患者死亡,其中1例为经过3个疗程的治疗后,逐渐出现腹水和肾功能不全,发展为失代偿性肝硬化,肾功能迅速恶化后死亡;另1例为间质性肺病急性发作,病情迅速进展而死亡。另有7例转归不详。

3 讨论

3.1 性别和年龄

由表1数据来看,任何年龄段都有可能发生不良反应,其中≤30岁和61~70岁年龄段比例稍高,分别占21.3%、23.4%,女性患者数远多于男性。原因是可能与该药用于治疗的疾病如类风湿性关节炎、成人Still病在女性人群的发生率较高,使用该药的机会增加有关。因此在使用该类药物时应重视对各个年龄段的观察和监测。

3.2 原患疾病

由表2可见,原患疾病以类风湿性关节炎(24

例,51.1%)、成人Still病(6例,12.8%)多见,其次为动脉炎、全身型幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎等。其中,38例属于药品说明书和FDA批准的适应症范围,9例属于超说明书用药,由于缺乏安全性经验,因此对于该情况应密切监测其用药安全性。在使用过程中若出现可疑或证实的不能耐受的、对患者有不利影响的、严重的ADR,均应考虑停药。

3.3 用药剂量

托珠单抗说明书中用于治疗类风湿性关节炎的成人推荐剂量是8 mg/kg,每4周静脉滴注1次;用于全身型幼年特发性关节炎推荐每2周静脉滴注1次。本研究中的40例患者均采用了常规推荐剂量,7例未提及用药剂量。40例的使用剂量都在说明书范围内,提示在正常的用法用量范围内,ADR的发生可能与剂量大小关系不大。

3.4 合并用药

合并药物包括甲氨蝶呤和泼尼松,均为潜在的肝毒性药物,联合托珠单抗会引起暂时或间歇性的轻度至中度肝转氨酶升高。

3.5 ADR 发生的时间

由表3可见,ADR出现时间从用药后的20 min到5年不等。3例(6.4%)患者在用药后1 d内、13例(27.7%)患者在6个月~1年内发生,提示在首次用药后及长期连续用药后仍需密切关注药物ADR。

3.6 ADR 累及的系统/器官及其临床表现

由表4可见,临床表现以皮肤及附件损害为主(13例,26.0%),临床表现除常见的药疹、皮疹外,还有2例伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状综合征,是一种具有发热、淋巴结肿大、皮疹、嗜酸粒细胞增多及内脏受累的严重药物ADR。发病机制尚未明确,有可能是由T细胞介导,伴有部分病毒激活的一种迟发性多器官超敏反应综合征,如不及时治疗可引起严重后果。早期应用糖皮质激素的有效,但应注意血糖升高、骨质疏松、消化道出血等风险。有白细胞碎裂性血管炎1例,表现为前臂、臀部、大腿和下肢出现了多个可触及的紫癜,停药后紫癜迅速消失。

血液系统损害(9例,18.0%),有8例低纤维蛋白原血症^[19],几乎60%的托珠单抗引起的低纤维蛋白原血症病例没有症状,也可能有黏膜出血和手术中或手术后出血的风险。潜在机制尚不清楚,IL-6抑制剂可能会抑制纤维蛋白原的表达;可能下调造血细胞的XIII-A因子合成。对于使用的患者,无需常规的纤维蛋白原检查,如果可疑则须进行血小板计数、PT、PTT和XIII因子水平检测;在有出血或瘀斑的情况下,应加强用药过程中的该指标的监测^[15]。血液系统方面还包括嗜酸性粒细胞增多症,在最初的3个月中嗜酸性粒细胞计数稳定上升,建议在用药的前3个月需每个月进行一次全血细胞计数。如果发现数量增加,建议停止进一步治疗,以防止终末器官损害^[29]。

胃肠系统损害(7例,14.0%),其中腹痛4例,有3例的發生的时间在应用托珠单抗后次日至第5日,持续时间2~7 d,有脐周痛、上腹痛,伴有或不伴有恶心、呕吐等上消化系统症状,未见腹泻。查体脐周轻度压痛,无反跳痛,肠鸣音正常。在应用托珠单抗治疗前此3例患者均有其他药物导致的

消化道ADR,提示曾有过其他药物消化道ADR的患者可能更容易出现腹痛。

肝功能异常为该药品说明书中最常见的ADR,但公开报道的个案很少。肝胆系统损害(6例,12.0%),包括肝损害和肝衰竭,合并用药有甲氨蝶呤和泼尼松,均有潜在肝毒性,会增加转氨酶升高的发生率。其中1例因此进行了肝移植,还有1例患者经治疗后,逐渐出现腹水和肾功能不全,进展为失代偿性肝硬化,肾功能迅速恶化后死亡。该药可通过促进细胞凋亡和抑制肝再生来诱导严重的肝损伤,必要时需进行超声检查,并定期监测血清转氨酶水平、凝血酶原时间,胆红素及其他相关参数,必要时应用保肝药物。该药的半衰期为11 d,长期使用需监测肝功能,停用后肝酶持续升高且肝功能恶化者应进行肝移植。2019年加拿大卫生部和英国药品和健康产品管理局先后发布信息警示已有报告使用托珠单抗治疗出现严重肝损伤的病例,包括急性肝功能衰竭和肝炎;英国药品和健康产品管理局(MHRA)也建议开始托珠单抗治疗之前,应先检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平,并在治疗的前6个月每4~8周监测1次。当ALT或AST高于正常值上限1.5倍时应慎用托珠单抗治疗。ALT或AST水平高于正常值上限5倍时不建议使用。

呼吸系统损害(4例,8.0%)包括急性间质性肺病急性发作、机化性肺炎、肺结节。急性间质性肺病急性发作是一种以呼吸困难、咳嗽和发热为临床表现的罕见且严重的ADR,可恶化进展为机化性肺炎,肺活检是其诊断的金标准,停用药物,使用皮质类固醇激素可以缓解^[22]。但也有1例尽管接受了类固醇冲击和抗生素疗法,但病情迅速进展而死亡。肺结节病是一种以非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿为病理性特征的系统性肉芽肿性疾病,90%以上有肺、胸内淋巴结受累,胸部CT表现出实质性损害和淋巴结肿大,其形成有几种细胞因子如白介素(IL)1b和TNF- α 参与,T细胞、单核细胞、成纤维细胞和其他细胞产生的IL-6通过不同的机制参与结节病的发展。

全身性反应(4例,8.0%),1例老年胆囊结石和类风湿关节炎患者使用托珠单抗的情况下,出现了罕见的急性化脓性胆管炎败血症。Koike等^[36]研究结果显示主要ADR为感染,感染相关的危险因素主要有合并呼吸道疾病、联用泼尼松>5 mg/d或

年龄>65岁等。常见不良反应有感染（上呼吸道感染、咽炎或鼻咽炎、腹泻等），在 TENDER 研究中，每年严重感染发生率约 11%，托珠单抗禁止用于有活动性感染的患儿^[37]。因此高龄、合并基础疾病、免疫力低下等感染危险因素的患者慎用，严重感染或机会感染患者不建议使用。

此外，还有肌肉骨骼系统和神经系统损害，均为 3 例，占 6.0%，前者表现为疼痛，后者表现为脑膜炎、脑膜炎和周围神经病；眼科系统损害（1 例，2.0%），表现为巩膜炎。

药品说明书未提及的 ADR 有伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状综合征（DRESS）、结节病、低纤维蛋白血症和嗜酸性粒细胞增多症、脑膜炎、肺炎等，均为新的药品 ADR，虽然发生率低，但也应引起重视。

通过本次文献分析，初步了解了托珠单抗 ADR 的主要类型与临床表现、发生时间，以及其他相关影响因素，建议在使用时应结合患者个体情况，加强用药观察，慎重评估治疗风险，及时处理 ADR，保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）[S/OL]. 国卫办医函（2020）184 号. (2020-03-03) [2020-03-04]. http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html.
- [2] Sheppard M, Laskou F, Stapleton P P, et al. Tocilizumab (Actemra) [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(9): 1972-1988.
- [3] 胡楠, 郝志明, 吕晓虹. 多发性大动脉炎患者应用抗白介素-6 受体抗体（托珠单抗）治疗后出现疼痛反应的临床报告 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2018, 39(1): 150-152
- [4] 张亚美, 张颖, 徐姝. 托珠单抗致腹痛临床病例分析 [J]. 解放军药学学报, 2018, 34(2): 191-192
- [5] Ikegawa K, Hanaoka Mi, Ushiki A, et al. A case of organizing pneumonia induced by tocilizumab [J]. *Intern Med*, 2011, 50(19): 2191-2193.
- [6] Kurumi K, Noriko A, Yukinobu N, et al. Case of granuloma annulare after using tocilizumab [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(4): e117-e119.
- [7] Del G R, Iodice A, Mangas C, et al. New-onset cutaneous sarcoidosis under tocilizumab treatment for giant cell arteritis: a quasi-paradoxical adverse drug reaction. Case report and literature review [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2019, 11: 1759720X19841796.
- [8] Bustamente L, Buscot M, Marquette C H, et al. Sarcoidosis and tocilizumab: is there a link? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(4): 716.
- [9] Nutz A, Pernet C, Combe B, et al. Sarcoidosis induced by tocilizumab: a paradoxical event? [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(10): 1773-1774.
- [10] Shono Y, Kamata M, Takeoka S, et al. Cutaneous sarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(8): e217-e218.
- [11] Okumura K, Shoji F, Yoshida M, et al. Severe sepsis caused by *Aeromonas hydrophila* in a patient using tocilizumab: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 499.
- [12] Mahamid M, Paz K, Reuven M, et al. Hepatotoxicity due to tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: two case reports [J]. *Int J Gen Med*, 2011, 4: 657-660.
- [13] Hiura Mi, Abe S, Tabaru A, et al. Case of severe liver damage after the induction of tocilizumab therapy for rheumatoid vasculitis [J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(5): 492-496.
- [14] Kawashiri S Y, Kawakami A, Sakamoto N, et al. A fatal case of acute exacerbation of interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12): 4023-4026.
- [15] Cansu D Ü, Demirtaş E, Andiç N, et al. Is it required to routinely check fibrinogen level in patients with rheumatic diseases on tocilizumab? Case-based review [J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(4): 743-750.
- [16] Sugiura F, Kojima T, Oguchi T, et al. A case of peripheral neuropathy and skin ulcer in a patient with rheumatoid arthritis after a single infusion of tocilizumab [J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(2): 199-203.
- [17] Michael E, Lange E L, Guest S. Paradoxical nodular scleritis during tocilizumab therapy: a case report [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11): 1760-1761.
- [18] Anger F, Wiegering A, Wagner J, et al. Toxic drug-induced liver failure during therapy of rheumatoid arthritis with tocilizumab subcutaneously: a case report [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(9): 1628-1629.
- [19] Martis N, Chirio D, Queyrel M, et al. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: a report of 7 cases [J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(3): 369-370
- [20] Vitiello G, Palterer B, Parronchi P, et al. Tocilizumab-induced mucosal ulcers in a patient with relapsing polychondritis: an adverse drug reaction? [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(2): e9-e10.
- [21] Flaig T, Douros A, Bronder E, et al. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA

- Adverse Event Reporting System [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(6): 718-721.
- [22] Gouveia P A, Ferreira E, Cavalcante Neto P M. Organizing pneumonia induced by tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Cureus*, 2020, 12(2): e6982-e6986.
- [23] Park E H, Lee E Y, Shin K, *et al*. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review [J]. *Rheumatol Int*, 2019, 10(9): 791-798.
- [24] Richebé P, Bailly F, Mariani L L, *et al*. Report of two cases of tocilizumab induced recurrent meningitis or meningoencephalitis [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(5): 643-644.
- [25] Mori T, Yamamoto T. Tocilizumab-induced pustular drug eruption [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(11): 1776-1777.
- [26] Zuelgaray E, Domont F, Peiffer S, *et al*. Tocilizumab-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in adult-onset still disease [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(2): 141-142.
- [27] Yoo B W, Park C K, Yun H R, *et al*. Tocilizumab-induced transaminitis in a seropositive rheumatoid arthritis patient with macrophage activation syndrome [J]. *Ewha Med J*, 2016, 39(1): 23-27.
- [28] Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, *et al*. Tocilizumab-induced exacerbation of mucosal ulcers in a patient with multi-refractory Behçet's disease [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(1): e1-e2.
- [29] Morrisroe K, Wong M. Drug-induced hypereosinophilia related to tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2015, 54(11): 2113-2114.
- [30] Sakaue S, Sumitomo S, Kubo K, *et al*. Tocilizumab-induced leucocytoclastic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2014, 53(8): 1529-1530.
- [31] Drepper M, Rubbia-Brandt L, Spahr L. Tocilizumab-induced acute liver injury in adult onset Still's disease [J]. *Case Reports Hepatol*, 2013, 2013: 964828.
- [32] Yoshiki R, Nakamura M, Tokura Y. Drug eruption induced by IL-6 receptor inhibitor tocilizumab [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(4): 495-496.
- [33] Laurent S, Le Parc J M, Clérici T, *et al*. Onset of psoriasis following treatment with tocilizumab [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(6): 1346-1368.
- [34] Kohro-Kawata J, Kinjo M. Papulopustular rash due to tocilizumab [J]. *Intern Med*, 2019, 58(24): 3603-3604.
- [35] Massolino R I, Hissaria P, Lee A, *et al*. Tocilizumab-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2018, 2(2): rky029.
- [36] Koike T, Harigai M, Inokuma S, *et al*. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(12): 2148-2151.
- [37] Yokota S, Imagawa T, Mori M, *et al*. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tolicizumab inpatients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(4): 759-767.