

関節リウマチ版

シムジア[®]を安全にお使いいただくためにTNFα阻害薬(ペグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤)
(セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤)

薬価基準収載

シムジア[®]皮下注200mg シリンジ
オートクリック[®]劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)Cimzia[®]

監修 監修者の所属・役職は2024年11月時点の情報です

東北文化学園大学 医療福祉学部 抗感染症薬開発研究部門 特任教授 渡辺 彰 先生

山王メディカルセンター 院長 /

国際医療福祉大学 医学部 リウマチ・膠原病内科学 教授 針谷 正祥 先生

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が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投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[電子添文1.1、2.1、11.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。[電子添文1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[電子添文1.1、2.4、9.1.3、11.1.4参照]

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・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(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、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

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][電子添文1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[電子添文15.1.2参照]

はじめに

本誌では、セルトリズマブ ペゴルの国内のプラセボ対照試験2試験、長期継続投与試験2試験(52週目完了時)及び早期関節リウマチ患者対象試験、並びに海外の臨床試験10試験(米国FDAへの生物学的製剤承認申請時の安全性データ)において認められた主な有害事象、副作用及び重大な副作用について解説しています。

臨床試験で認められた有害事象及び副作用についての概要を示しました。国内臨床試験と海外臨床試験における曝露状況と有害事象及び副作用の発現状況を、セルトリズマブ ペゴルの投与量別に要約しております。

また、セルトリズマブ ペゴルをご使用いただくに際してご注意いただきたい副作用につきまして、副作用別に以下の内容を記載しております。

- 電子添文に記載されている情報(警告・禁忌、重要な基本的注意等)
- 国内及び海外で実施された臨床試験における発現状況
- 副作用の発生を未然に予防し、発生した場合には速やかに対処するためにご留意いただきたいこと
- 副作用の診療についてのガイドライン、重篤副作用対策マニュアル等の紹介

日常の診療において、より安全にセルトリズマブ ペゴル製剤をご使用いただく上で、お役立てください。

※本誌で記載している有害事象及び副作用は、2012年12月の承認時の集計に基づいています。

ただし、早期関節リウマチ患者対象試験の有害事象及び副作用は、2015年5月の効能又は効果変更時の集計に基づいています。

※一部承認外の用法及び用量の内容が含まれます。

シムジア®の関節リウマチに対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。」です。

本資料は2024年10月時点での内容を掲載しております(DIを除く)。

CONTENTS

臨床試験において認められた有害事象・副作用の概要 3

1 国内臨床試験(承認時評価資料) 4

2 海外臨床試験(承認時評価資料) 7

個別の有害事象・副作用について 10

1 感染症 10

2 結核 14

3 間質性肺炎 18

4 アレルギー反応 21

5 血液障害 26

6 肝機能障害 29

7 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群 34

8 脱髄疾患 37

9 悪性腫瘍 40

参考資料 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き 44

臨床試験において認められた有害事象・副作用の概要

■国内臨床試験

国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例687例中415例(60.4%)において臨床検査値異常を含む副作用が認められています。主な副作用は鼻咽頭炎102例(14.8%)、上気道感染43例(6.3%)、肝機能異常43例(6.3%)、咽頭炎34例(4.9%)、気管支炎24例(3.5%)、帯状疱疹19例(2.8%)等でした。

■海外臨床試験(海外データ)

海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例1,774例中687例(38.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められています。主な副作用は頭痛59例(3.3%)、発疹39例(2.2%)、尿路感染37例(2.1%)等でした。(承認時)

国内臨床試験の副作用は、国内5試験併合の副作用です。

国内臨床試験(承認時評価資料)

試験番号	対象	方法	投与期間	対象症例数		期間	
				プラセボ群	全セルトリスマブペゴル群		
1	CDP870-041	6ヵ月以上のMTX治療で効果不十分なRA患者	MTX併用下、プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル100mg、200mg、400mg群に無作為に分け、いずれかを2週間ごとに1回皮下投与した。セルトリスマブ ペゴル100mg群は開始用量200mgを0、2、4週に皮下投与した。また、セルトリスマブペゴル200mg群は開始用量400mgを0、2、4週に皮下投与した。	24週	77例	239例	2008年11月～2010年8月
2	CDP870-071 (CDP870-041の継続投与試験)	6ヵ月以上のMTX治療で効果不十分なRA患者	MTX併用下、セルトリスマブ ペゴル200mgを2週に1回又は400mgを4週に1回皮下投与した。	52週	-	285例	2009年4月～2011年8月
3	RA0006	1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者	プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル200mg群に無作為に分け、いずれかを2週間ごとに1回皮下投与した。セルトリスマブペゴル群は開始用量400mgを0、2、4週に皮下投与した。	24週	114例	116例	2008年11月～2010年9月
4	RA0007 (RA0006の継続投与試験)	1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者	セルトリスマブ ペゴル200mgを2週に1回又は400mgを4週に1回皮下投与した。	52週	-	208例	2009年3月～2011年8月
5	RA0096	MTX未治療で予後不良因子をもつ早期RA患者	MTX併用下、プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル200mg群に無作為に分け、いずれかを2週間ごとに1回皮下投与した。セルトリスマブ ペゴル群は開始用量400mgを0、2、4週に皮下投与した。	52週	157例	159例	2011年10月～2013年8月

海外臨床試験(海外データ)(承認時評価資料)

試験番号	対象	方法	投与期間	対象症例数		期間	
				プラセボ群	全セルトリスマブペゴル群		
1	CDP870-002 (フェーズI)	1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者	プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル群(1mg/kg、5mg/kg又は20mg/kgの漸増用量)に無作為に分け、皮下投与した。	単回	12例	24例	1998年12月～1999年11月
2	CDP870-004 (パナルI)	1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者	プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル50mg、100mg、200mg、400mg群に無作為に分け、4週ごとに皮下投与した。	12週	83例	240例	2000年10月～2002年10月
3	CDP870-011	1剤以上のDMARDで効果不十分なRA患者	プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル400mg群に無作為に分け、いずれかを0、4、8、12、16、20週に皮下投与した。	24週	109例	111例	2003年6月～2004年7月
4	CDP870-014	MTX治療で効果不十分なRA患者	MTX併用下、プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル400mg群に無作為に分け、いずれかを0、4、8、12、16、20週に皮下投与した。	24週	119例	124例	2002年10月～2004年1月
5	CDP870-027	MTX治療で効果不十分なRA患者	MTX併用下、プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル200mg、400mg群に無作為に分け、いずれかを2週間に1回皮下投与した。セルトリスマブ ペゴル200mg群は、開始用量400mgを0、2、4週に皮下投与した。	52週	199例	781例	2005年2月～2006年9月
6	CDP870-050	MTX治療で効果不十分なRA患者	MTX併用下、プラセボ群、セルトリスマブ ペゴル200mg、400mg群に無作為に分け、いずれかを2週間に1回皮下投与した。セルトリスマブ ペゴル200mg群は、開始用量400mgを0、2、4週に皮下投与した。	24週	125例	494例	2005年6月～2006年9月

1 国内臨床試験(承認時評価資料)

- 日本人関節リウマチ(RA)被験者集団の併合データベースには、国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験2試験及び継続投与試験2試験を含めました。併合安全性データベースへのカットオフ日は、非盲検試験の個々の被験者ベースでの52週目完了時としました。

国内でのプラセボ対照試験(早期関節リウマチ患者対象試験を除く：以下同様)における曝露状況の要約

	プラセボ N=191	セルトリズマブ ペゴル 100mg ^{a)} Q2W N=72	セルトリズマブ ペゴル 200mg ^{b)} Q2W N=198	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q2W N=85	全セルトリズマブ ペゴル群 N=355
曝露期間(日)					
平均値(SD)	125.6(41.5)	167.2(47.8)	171.7(41.4)	170.6(49.0)	170.5(44.6)
中央値	112.0	196.0	195.0	196.0	196.0
最小値, 最大値	25, 200	14, 200	42, 201	14, 199	14, 201
総曝露期間(年)	65.7	33.0	93.1	39.7	165.8
曝露期間					
6ヵ月未満	148(77.5%)	21(29.2%)	51(25.8%)	21(24.7%)	93(26.2%)
6ヵ月以上～ 12ヵ月未満	43(22.5%)	51(70.8%)	147(74.2%)	64(75.3%)	262(73.8%)

Q2W=2週間隔、SD=標準偏差

曝露期間は(最終投与日-初回投与日)+14日、14日間の期間が完了する前に投与内容を変更した場合は除く。

総曝露期間(年)は、ある投与群の全被験者の曝露期間の合計である。

a)セルトリズマブ ペゴル200mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

b)セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

- 早期関節リウマチ患者対象試験の副作用情報には、メトトレキサート(MTX)未治療で予後不良因子をもつ日本人早期関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の中間報告データ(治療期間：52週間)を用いました。また、当試験はMTXと併用で行われています。なお、MTXの用量は原則として8mg/週から開始し^{注)}、その後安全性に問題がない場合は4週後に12mg/週に、更に8週後に16mg/週に増量し、その後、治療期間中は一定用量を維持しています。

国内での早期関節リウマチ患者対象試験における曝露状況の要約

	プラセボ N=157	セルトリズマブ ペゴル200mg ^{b)} Q2W N=159
曝露期間(日)		
平均値(SD)	265.1(99.2)	308.6(89.7)
中央値	258.0	365.0
最小値, 最大値	15, 370	57, 370
総曝露期間(年)	116.01	136.16
投与遵守率		
0.8未満	4(2.5%)	3(1.9%)
0.8以上～1.0以下	153(97.5%)	156(98.1%)

Q2W=2週間隔、SD=標準偏差

治療期間における総曝露期間=治験薬最終投与日(52週目の投与は含めない)-治験薬初回投与日+15

投与遵守率=(投与回数の合計) / (計画された投与回数)

b)セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

注)国内においてメトトレキサートの関節リウマチの効能又は効果で承認されている用法及び用量は、「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。」である。

6. 用法及び用量(抜粋)

(関節リウマチ)通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

- プラセボ対照試験では、副作用（治験薬と因果関係が否定できない有害事象）、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現状況は以下のとおりでした。
- 国内試験については、曝露期間別の有害事象解析は実施していませんが、プラセボ対照試験と継続投与試験を含む全試験の比較から、全体的に長期曝露による有害事象の傾向に違いはみられませんでした。

国内でのプラセボ対照試験における有害事象の概要

	プラセボ N=191	セルトリズマブ ペゴル 100mg ^{a)} Q2W N=72	セルトリズマブ ペゴル 200mg ^{b)} Q2W N=198	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q2W N=85	全セルトリズマブ ペゴル群 N=355
全ての有害事象	120(62.8%)	54(75.0%)	148(74.7%)	67(78.8%)	269(75.8%)
重症度 ^{c)}					
軽度	78(40.8%)	40(55.6%)	117(59.1%)	46(54.1%)	203(57.2%)
中等度	61(31.9%)	24(33.3%)	70(35.4%)	29(34.1%)	123(34.6%)
高度	3(1.6%)	0	8(4.0%)	4(4.7%)	12(3.4%)
重篤な有害事象	4(2.1%)	3(4.2%)	17(8.6%)	6(7.1%)	26(7.3%)
死亡に至った有害事象	0	0	1(0.5%)	0	1(0.3%)
試験中止に至った有害事象	6(3.1%)	3(4.2%)	11(5.6%)	7(8.2%)	21(5.9%)
副作用 ^{d)}	50(26.2%)	29(40.3%)	79(39.9%)	38(44.7%)	146(41.1%)

Q2W=2週間隔

有害事象は被験者数[被験者の割合(%)]として示した。

いずれかのカテゴリーに該当する有害事象を2回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて1例としてカウントした。

重症度が不明の有害事象は「高度」として、また、因果関係が不明な有害事象は「関連あり」として、それぞれカウントした。

a) セルトリズマブ ペゴル200mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

b) セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

c) 試験の期間を通じて重症度が変動した有害事象は、報告された最も強い重症度のみを含めた。

d) 試験の期間を通じて因果関係が変動した有害事象は、報告された最も強い因果関係のみを含めた。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象を「副作用」として分類した。

セルトリズマブ ペゴル群における安全性

・副作用

CDP870-041 (J-RAPID)	副作用は95/239例(39.7%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎16例(6.7%)、上気道感染、肝機能異常各9例(3.8%)などであった。
CDP870-071 (J-RAPID長期)	副作用は130/285例(45.6%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎35例(12.3%)、上気道感染22例(7.7%)、咽頭炎10例(3.5%)などであった。
RA0006 (HIKARI)	副作用は44/116例(37.9%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎7例(6.0%)、発疹4例(3.4%)、咽頭炎、注射部位紅斑、注射部位反応各3例(2.6%)などであった。
RA0007 (HIKARI長期)	副作用は99/208例(47.6%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎22例(10.6%)、带状疱疹11例(5.3%)、咽頭炎及び上気道感染10例(4.8%)などであった。

・重篤な副作用

CDP870-041 (J-RAPID)	重篤な副作用は7例10件に認められ、器質性肺炎、ウイルス性腸炎、骨髄機能不全、関節リウマチ、化膿性筋炎、腎盂腎炎、尿路性敗血症、皮下組織膿瘍、間質性肺疾患、急性心筋梗塞各1件であった。
CDP870-071 (J-RAPID長期)	重篤な副作用は15例17件に認められ、気管支炎、肝機能異常各2件などであった。
RA0006 (HIKARI)	重篤な副作用は7例7件に認められ、肺炎球菌性肺炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ニューモシスティスシロヴェシ肺炎、回腸炎、带状疱疹、血小板減少症、細菌性関節炎各1例であった。
RA0007 (HIKARI長期)	重篤な副作用は12例12件に認められ、肺炎2件などであった。

6. 用法及び用量(抜粋)

(関節リウマチ) 通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

・投与中止に至った有害事象

CDP870-041 (J-RAPID)	投与中止に至った有害事象は12例14件に認められ、関節リウマチ2件などであった。
CDP870-071 (J-RAPID長期)	投与中止に至った有害事象は16例17件に認められ、関節リウマチ3件、肝機能異常、妊娠時の薬物曝露各2件などであった。
RA0006 (HIKARI)	投与中止に至った有害事象は9例10件に認められ、関節リウマチ2件などであった。
RA0007 (HIKARI長期)	投与中止に至った有害事象は13例14件に認められ、関節リウマチ3件などであった。

・死亡

RA0006(HIKARI)試験において、死亡が1例に認められたが、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

- 早期関節リウマチ患者対象試験では、副作用(治験薬と因果関係が否定できない有害事象)、及び試験中止に至った有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

国内での早期関節リウマチ患者対象試験における有害事象の概要

	プラセボ N=157	セルトリズマブ ペゴル200mg ^{b)} Q2W N=159
全ての有害事象	148(94.3%)	153(96.2%)
重症度 ^{c)}		
軽度	141(89.8%)	149(93.7%)
中等度	36(22.9%)	41(25.8%)
高度	8(5.1%)	4(2.5%)
重篤な有害事象	14(8.9%)	13(8.2%)
死亡に至った有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	7(4.5%)	9(5.7%)
副作用 ^{d)}	105(66.9%)	113(71.1%)

Q2W=2週間隔

有害事象は被験者数[被験者の割合(%)]として示した。

いずれかのカテゴリーに該当する有害事象を2回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて1例としてカウントした。

重症度が不明の有害事象は「高度」として、また、因果関係が不明な有害事象は「関連あり」として、それぞれカウントした。

b)セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

c)試験の期間を通じて重症度が変動した有害事象は、報告された最も強い重症度のみを含めた。

d)試験の期間を通じて因果関係が変動した有害事象は、報告された最も強い因果関係のみを含めた。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象を「副作用」として分類した。

セルトリズマブ ペゴル群における安全性

・副作用

副作用は113/159例(71.1%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎36例(22.6%)、肝機能異常27例(17.0%)、悪心10例(6.3%)などであった。

・重篤な副作用

重篤な副作用は9例10件に認められ、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎3件、間質性肺疾患2件などであった。

・投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は8例10件に認められ、間質性肺疾患、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎各4件などであった。

・死亡

死亡例はみられなかった。

2 海外臨床試験(海外データ)(承認時評価資料)

- 日本以外で実施された10の海外RA試験(うちプラセボ対照試験6試験)を対象としました。いずれも試験は完了していますが、申請時に解析を実施しているため10試験のうち3試験は進行中のデータを用いています。この安全性データは米国FDAへの生物学的製剤承認申請に用いられたものです。

海外でのプラセボ対照試験における曝露状況の要約(海外データ)

	プラセボ N=647	セルトリズマブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W N=640	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q2W N=635	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q4W N=278	全セルトリズマブ ペゴル群 N=1,774
曝露期間(日)					
平均値(SD)	127.0(73.4)	226.0(116.6)	236.0(116.4)	140.1(41.0)	197.1(115.4)
中央値	112.0	168.0	168.0	167.0	168.0
最小値, 最大値	14, 366	14, 369	14, 368	28, 217	14, 369
総曝露期間(年)	224.9	396.0	410.2	106.7	957.4

Q2W=2週間隔、Q4W=4週間隔、SD=標準偏差

維持投与間隔を14日間とした試験における曝露期間は、14日間の期間が完了する前に投与内容を変更した場合を除き、(最終投与日-初回投与日)+14日間として計算した。また、維持投与間隔を28日間とした試験における曝露期間は、28日間の期間が完了する前に投与内容を変更した場合を除き、(最終投与日-初回投与日)+28日間として計算した。

a)セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

海外での非盲検試験を含めた全試験における曝露状況の要約(海外データ)

	プラセボ N=647	セルトリズマブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W N=640	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q2W N=1,487	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q4W N=513	全セルトリズマブ ペゴル群 N=2,367
曝露期間(日)					
平均(SD)	127.0(73.4)	226.0(116.6)	531.1(206.7)	893.0(606.8)	627.3(380.6)
中央値	112.0	168.0	504.0	1,139.0	616.0
最小値, 最大値	14, 366	14, 369	14, 924	28, 1,732	14, 1,732
曝露期間					
6ヵ月未満	597(92.3%)	377(58.9%)	116(7.8%)	95(18.5%)	321(13.6%)
6~12ヵ月	8(1.2%)	12(1.9%)	93(6.3%)	65(12.7%)	243(10.3%)
12~18ヵ月	42(6.5%)	251(39.2%)	590(39.7%)	46(9.0%)	356(15.0%)
18~24ヵ月	0	0	353(23.7%)	25(4.9%)	570(24.1%)
24~30ヵ月	0	0	329(22.1%)	14(2.7%)	593(25.1%)
30~36ヵ月	0	0	6(0.4%)	8(1.6%)	24(1.0%)
36~42ヵ月	0	0	0	27(5.3%)	27(1.1%)
42~48ヵ月	0	0	0	88(17.2%)	88(3.7%)
48ヵ月以上	0	0	0	145(28.3%)	145(6.1%)

Q2W=2週間隔、Q4W=4週間隔、SD=標準偏差

複数の試験期間に参加した被験者における治験薬投与は、全ての投与期間を通じて投与内容別に要約した。第I相試験(米国)の被験者の要約は、本試験が単回投与であるため、「全セルトリズマブ ペゴル群」欄だけに含めた。

維持投与間隔を14日間とした試験における曝露期間は、14日間の期間が完了する前に投与内容を変更した場合を除き、(最終投与日-初回投与日)+14日間として計算した。また、維持投与間隔を28日間とした試験における曝露期間は、28日間の期間が完了する前に投与内容を変更した場合を除き、(最終投与日-初回投与日)+28日間として計算した。

a)セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

6. 用法及び用量(抜粋)

(関節リウマチ) 通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

- プラセボ対照試験の各投与群の被験者に認められた有害事象の大部分は、重症度が軽度であり、治験薬との因果関係は、医師により「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定されました。

海外でのプラセボ対照試験における有害事象の概要 (海外データ)

	プラセボ N=647	セルトリズマブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W N=640	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q2W N=635	セルトリズマブ ペゴル 400mg Q4W N=278	全セルトリズマブ ペゴル群 N=1,774
全ての有害事象	404(62.4%)	434(67.8%)	426(67.1%)	216(77.7%)	1,260(71.0%)
重症度 ^{b)}					
軽度	291(45.0%)	354(55.3%)	357(56.2%)	167(60.1%)	1,027(57.9%)
中等度	239(36.9%)	240(37.5%)	237(37.3%)	138(49.6%)	735(41.4%)
高度	69(10.7%)	51(8.0%)	52(8.2%)	31(11.2%)	176(9.9%)
重篤な有害事象	43(6.6%)	66(10.3%)	67(10.6%)	32(11.5%)	190(10.7%)
死亡に至った有害事象 ^{c)}	1(0.2%)	3(0.5%)	4(0.6%)	1(0.4%)	9(0.5%)
試験中止に至った有害事象 ^{d)}	N=552 14(2.5%)	N=640 31(4.8%)	N=635 31(4.9%)	N=235 13(5.5%)	N=1,510 75(5.0%)
副作用 ^{e)}	186(28.7%)	227(35.5%)	224(35.3%)	93(33.5%)	687(38.7%)

Q2W=2週間隔、Q4W=4週間隔

有害事象の表示法：被験者の数[被験者の割合(%)]

いずれかのカテゴリーに該当する有害事象を2回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて1例としてカウントした。

重症度が不明の有害事象は「高度」として、また、因果関係が不明な有害事象は「関連あり」として、それぞれカウントした。

重篤度の判定に必要な数値が不明な有害事象は「重篤」としてカウントした。

a) セルトリズマブ ペゴル400mg Q2Wによる3回の開始用量投与後

b) 試験の期間を通じて重症度が異なる有害事象は、報告された最も強い重症度のみを含めた。

c) 臨床データベースの固定後に報告された2例の死亡例も含む。

d) CRF(症例報告書)のデザインにより、中止に至った有害事象は含まれなかった2試験を除いた部分集団について計算した。

e) 試験の期間を通じて因果関係が異なる有害事象は、報告された最も強い因果関係のみを含めた。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」として分類した。

- プラセボ対照試験において、副作用は全セルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で687例(38.7%)、合計1,898件でした。

セルトリズマブ ペゴル群における安全性

・ 副作用

CDP870-002 (フェーズI)	副作用は24例中、45件に認められた(詳細は不明)。
CDP870-004	副作用はパネルIで111/163例(68.1%)に認められた。主な副作用は、頭痛19例(11.7%)、鼻咽頭炎11例(6.7%)、鼻炎9例(5.5%)などであった。パネルIIで47/77例(61.0%)に認められた。主な副作用は、頭痛8例(10.4%)、そう痒症、発疹各5例(6.5%)などであった。
CDP870-011	副作用は27/111例(24.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛4例(3.6%)、注射部位反応、副鼻腔炎各3例(2.7%)などであった。
CDP870-014	副作用は31/124例(25.0%)に認められた。主な副作用は、頭痛5例(4.0%)、疲労4例(3.2%)、発疹3例(2.4%)などであった。
CDP870-027	副作用は333/781例(42.6%)に認められた。主な副作用は、尿路感染29例(3.7%)、好酸球増加症22例(2.8%)、発疹18例(2.3%)などであった。
CDP870-050	副作用は117/494例(23.7%)に認められた。主な副作用は、aPTT延長13例(2.6%)、細菌尿9例(1.8%)、血尿、発疹各7例(1.4%)などであった。

・重篤な副作用または有害事象

CDP870-002 (フェーズI)	重篤な副作用はみられなかった。
CDP870-004	重篤な有害事象はパネルIで17例(慢性関節リウマチ増悪2例など)、パネルIIで5例(動悸、嘔吐、発熱、悪寒、大葉性肺炎、上気道感染、関節痛、筋痛、浮動性めまい、血管炎性皮疹、手術各1件)に認められた。
CDP870-011	重篤な副作用は1例(細菌性関節炎)に認められた。
CDP870-014	重篤な副作用は9例に認められ、髄膜炎、蜂巣炎、血管神経性浮腫、蕁麻疹、頭痛、疼痛、発熱、発疹及び全身性皮疹が各1例であった。
CDP870-027	重篤な有害事象は93例137件に認められ、うち48件は「治験薬との関連あり」と判断された。主な重篤な有害事象は、肺炎6例、関節リウマチ5例、丹毒4例などであった。
CDP870-050	重篤な有害事象は36例45件に認められ、うち17件は「治験薬との関連あり」と判断された。主な重篤な有害事象は、急性心筋梗塞3例などであった。

・投与中止に至った副作用または有害事象

CDP870-004	投与中止に至った有害事象はパネルIで9例、パネルIIで4例に認められた(詳細は不明)。
CDP870-011	投与中止に至った副作用は1例に認められ、細菌性関節炎であった。
CDP870-014	投与中止に至った副作用は7例に認められた(詳細は不明)。
CDP870-027	投与中止に至った有害事象は39例に認められ、主なものは播種性結核、肺炎、アレルギー性皮膚炎各3例などであった。
CDP870-050	投与中止に至った有害事象は19例30件に認められた(詳細は不明)。

・死亡

CDP870-027試験で7例(疲労・肺炎・うっ血性心不全・心房細動1例、心停止2例、心筋梗塞1例、細菌性腹膜炎・体調不良1例、肝新生物1例、脳血管発作1例)、CDP870-050試験で2例(心原性ショック1例、急性心筋梗塞1例)に死亡が認められたが、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

個別の有害事象・副作用について

1 感染症

- 重篤な感染症（結核、肺炎、敗血症）の新たな発生や悪化、敗血症、肺炎、日和見感染症等の致死的な感染症が報告されていますので、十分にご注意ください。重篤な感染症の患者には本剤は禁忌です。
- 国内及び海外のプラセボ対照試験において、セルトリズマブ ペゴル群でプラセボ群と比較して感染症のリスク増加が認められました。セルトリズマブ ペゴル群での重篤な感染症の発現割合は、国内2.3%、海外3.5%（以下同順）、及び試験中止に至った感染症は1.1%、1.8%でした。
また、早期関節リウマチ患者対象試験において、セルトリズマブ ペゴル群での重篤な感染症の発現割合は3.1%、及び試験中止に至った感染症は1.9%でした。
- これまでに得られているプラセボ対照試験及び非盲検試験の安全性データの解析から、セルトリズマブ ペゴル群では、プラセボ群と比較して感染症のリスクが増加することが示されています。
- 本剤の投与に際しては、日本リウマチ学会TNF阻害薬使用の手引きに沿ったスクリーニング及び予防的措置を確実に実施してください。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止してください。他の生物学的製剤との切り替えの際も注意を継続してください。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が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投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[電子添文1.1、2.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF α (腫瘍壊死因子 α)の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤*との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[電子添文1.1、8.2、8.5、9.1.1参照]

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)の患者又は感染症が疑われる患者[電子添文1.1、8.1、8.5参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症(頻度不明)、肺炎(1.4%)等の重篤な感染症[細菌、真菌(ニューモシスティス等)、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの]があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[電子添文1.1、1.2.1、2.1参照]

※当資料の他の部分では、「生物学的製剤」と記載しております。

結核に関しては **2 結核**(P14)をご覧ください。

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験において重篤な感染症は、プラセボ群(191例)で1例(0.5%)、セルトリズマブ ペゴル群(355例)で8例(2.3%)報告されました。
 - ✓ セルトリズマブ ペゴル群で見られた重篤な感染症は細菌性関節炎、化膿性筋炎、带状疱疹、気管支炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、尿路性敗血症、皮下組織膿瘍、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、ウイルス性腸炎各1例(重複例あり)でした。
- ▶ プラセボ対照試験において感染症の有害事象は、セルトリズマブ ペゴル群(355例)で125例(35.2%)報告されました。
 - ✓ 発現頻度の高いものは鼻咽頭炎(14.6%)、咽頭炎(5.1%)、上気道感染(3.7%)でした。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において重篤な感染症は、プラセボ群(157例)で7例(4.5%)、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で5例(3.1%)報告されました。
 - ✓ セルトリズマブ ペゴル群で見られた重篤な感染症はニューモシスティスジロヴェシ肺炎3例、気管支炎1例、真菌性髄膜炎1例、細菌性肺炎1例(重複例あり)でした。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において感染症の有害事象は、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で97例(61.0%)報告されました。
 - ✓ 発現頻度の高いものは鼻咽頭炎(35.8%)、咽頭炎(10.1%)、胃腸炎(9.4%)でした。

海外試験

- ▶ プラセボ対照試験における重篤な感染症のうち、プラセボ群(647例)では0.5%以上で認められたものはありませんでしたが、セルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で0.5%以上に認められたのは結核感染9例(0.5%)並びに下気道及び肺感染9例(0.5%)でした。
- ▶ 非盲検試験を含めた全試験では、致死的な感染症が、セルトリズマブ ペゴル群(2,367例)で7例(0.3%)発現しました。
 - ✓ 肺炎又は気管支肺炎3例
 - ✓ 腹膜感染／腹膜炎2例
 - ✓ 敗血症性ショック1例
 - ✓ 肺結核1例
- ▶ 日和見真菌感染症(口腔、咽頭及び膈のカンジダ症を除く)がセルトリズマブ ペゴル群(2,367例)で5例(0.2%)認められました。
 - ✓ 真菌性食道炎1例
 - ✓ 食道カンジダ症2例
 - ✓ ゲオトリウム症1例
 - ✓ ニューモシスティス感染1例

結核に関しては **2 結核**(P14)をご覧ください。

対策

本剤の投与に際しては、感染症の発現や増悪のおそれがありますので、十分な注意が必要です。

- ▶ 日本リウマチ学会TNF阻害薬使用の手引きに沿ったスクリーニング及び予防的措置を確実に実施してください。
- ▶ 投与中に重篤な感染症が発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止してください。
- ▶ 他の生物学的製剤との切り替えの際も注意を継続してください。
- ▶ 患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

重篤な感染症の診断及び治療に関しては、下記の診療ガイドライン等をご覧ください。

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

「関節リウマチ(RA)に対するTNF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_tnf_240710.pdf(2024年9月参照)

日本集中治療医学会・日本救急医学会

「日本版敗血症診療ガイドライン2020(J-SSCG2020)」

<https://www.jsicm.org/pdf/jsicm28Suppl.pdf>(2024年10月参照)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jja2.S0024>(2024年10月参照)

日本呼吸器学会

「成人肺炎診療ガイドライン2024」

https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20240319125656.html(2024年9月参照)

日本呼吸器学会

「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版」

https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20200625141215.html(2024年9月参照)

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4版)」2022年6月

https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_v4.pdf(2024年9月参照)

2 結核

- 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されています。活動性結核患者には本剤は禁忌です。
- 国内試験では、結核は報告されませんでした。海外試験のデータから、セルトリズマブペゴル投与により肺結核、播種性結核、肺外結核を含む結核のリスクが増加することが示唆されました。ほとんどの症例(30例中26例)は、投与開始12週間目以降に発症していました。
- 本剤投与開始時には十分なスクリーニングを行い、その後も定期的な検査を行うなど、結核の発現には十分に注意してください。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないでください。

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が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投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.2 感染症

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。

[電子添文1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、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の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、消耗、体重減少、発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[電子添文1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]

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

9.1.2 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線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、症状が顕在化するおそれがある。[電子添文1.1、2.2、8.3、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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[電子添文1.1、1.2.2参照]

- ・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

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.2 結核(頻度不明)

結核[肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む]があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[電子添文1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

臨床試験における発現状況

国内試験

▶国内試験では、結核は報告されませんでした。

海外試験(海外データ)

▶非盲検試験を含む海外臨床試験では、プラセボ群(647例)で9例(0.5%)9件、セルトリズマブ ペゴル群(2,367例)で30例(1.3%)32件の結核感染が発現しました。セルトリズマブ ペゴル群で報告された結核の内訳は以下のとおりです(重複例あり)。

- ✔ 肺結核14例
- ✔ 結核5例
- ✔ 播種性結核6例
- ✔ 結核性腹膜炎1例
- ✔ リンパ節結核3例
- ✔ 結核性胸膜炎2例

▶結核の罹患率が低い国では2例(英国及びドイツで各1例)、罹患率が高い国では28例(東欧諸国で27例、及びアルゼンチンで1例)が報告されました。

▶結核感染が発現した30例中29例でMTXが併用投与され、10例が副腎皮質ステロイドを投与されていました。

▶ほとんどの症例(30例中26例)は、投与開始12週間目以降に発症していました。

発症までの期間	報告された例数
～3ヵ月	4
3～6ヵ月	7
6ヵ月～1年	10
1～2年	6
2年～	3

海外でのセルトリズマブ ペゴルの初期の臨床試験では、結核に対するスクリーニングは実施しておらず、その後、海外で第Ⅲ相試験を開始した際、ツベルクリン反応(PPD)検査及び胸部X線検査をスクリーニングに追加しましたが、PPDは各医療機関の方法に基づいて投与及び判定していました。特にフランスや東欧諸国といった数ヵ国で、BCG接種歴がある場合に、PPD注射後の皮膚硬結径が5mm以上であっても、PPD陽性は過去のBCG接種によるものと想定し、予防措置なしでセルトリズマブ ペゴルの臨床試験への参加が可能でした。

対策

本剤の投与に際しては、結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれ、及び結核の新規感染のおそれがありますので、十分な注意が必要です。

- ▶ 本剤投与に先立って結核に関する十分なスクリーニングを行ってください。
 - ✔ 問診及び胸部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必要があります。
 - ✔ 新たに生物学的製剤の投与を開始する患者だけでなく、他の生物学的製剤から変更する場合にもスクリーニングが必要です。
- ▶ 結核の既往歴のある患者及び結核の感染が疑われる患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与してください。
 - ✔ 胸部画像検査で陈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
- ▶ 投与後に活動性結核があらわれることがありますので、定期的なX線検査を行うなど、結核の発現には十分に注意してください。
- ▶ 患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、消耗、体重減少、発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明してください。

なお、活動性結核は本剤の禁忌にあたりますので、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないでください。

結核の診断、治療、結核患者の管理に関しては、下記のガイドライン等をご覧ください。

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
「関節リウマチ(RA)に対するTNF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_tnf_240710.pdf(2024年9月参照)

日本結核・非結核性抗酸菌症学会
「結核診療ガイドライン2024」
株式会社 南江堂

日本呼吸器学会
「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版」
https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20200625141215.html(2024年9月参照)

3 間質性肺炎

- 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意してください。
- 国内プラセボ対照試験及び継続投与試験ではセルトリズマブ ペゴル群(528例)で6例に間質性肺疾患が報告されました。セルトリズマブ ペゴルの投与6週目以降にKL-6が上昇した症例が認められましたが、間質性肺炎とKL-6との関連性を確認することはできませんでした。血清KL-6値が上昇した場合には、臨床所見、画像所見、他の検査データと併せて総合的にご判断ください。早期関節リウマチ患者対象試験では、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で5例に間質性肺疾患が報告されました。
- 本剤の投与に際しては、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意してください。TNF阻害療法施行中に発症した胸部異常陰影では、結核・ニューモシスティス肺炎を含む肺感染症、薬剤性肺障害、原疾患に伴う肺病変等を想定した対処が必要です。

電子添文上の記載

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

9.1.5 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。[電子添文 11.1.7参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.7 間質性肺炎(0.8%)

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線検査、胸部CT検査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ティ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。[電子添文 9.1.5参照]

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験において、間質性肺疾患は、プラセボ群(191例)では認められませんでした。セルトリズマブ ペゴル群(355例)で2例(0.6%、そのうち1例は関連なし)報告されました。
- ▶ プラセボ対照試験及び継続投与試験ではセルトリズマブ ペゴル群(528例)で6例(1.1%、そのうち2例は関連なし)に間質性肺疾患が報告されました。
- ▶ セルトリズマブ ペゴル投与6週目以降にKL-6が上昇した症例が認められましたが、間質性肺炎とKL-6との関連性を確認することはできませんでした。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において間質性肺疾患は、プラセボ群(157例)で1例(0.6%)、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で5例(3.1%、そのうち1例は関連なし)報告されました。

海外試験

- ▶ プラセボ対照試験では、プラセボ群(647例)で4例(0.6%)、セルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で7例(0.4%)の重篤な呼吸器系障害が報告されました。非盲検試験を含む全試験ではセルトリズマブ ペゴル群(2,367例)における重篤な呼吸器系障害は25例(1.1%)で認められ、胸水、肺塞栓症(各5例、0.2%)、慢性閉塞性肺疾患(4例、0.2%)、肺浸潤、呼吸困難、呼吸不全(各3例、0.1%)及び胸膜炎(2例、0.1%)等でした。

対策

本剤の投与に際しては、間質性肺炎があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- ▶ 間質性肺炎の合併・既往歴のある患者には、定期的に関診、胸部X線撮影、経皮的酸素分圧測定を行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意してください。
- ▶ 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに鑑別診断を行ってください。
- ▶ TNF阻害療法施行中に発症した肺炎では、結核・ニューモシスティス肺炎を含む肺感染症、薬剤性肺障害、原疾患に伴う肺病変等を想定した対処が必要です。
- ▶ TNF阻害薬投与中に、間質性病変を伴わずに血清KL-6値が上昇することが知られています。血清KL-6値が上昇した場合には、臨床所見、画像所見、他の検査データと併せて総合的にご判断ください。

間質性肺炎の診断及び治療に関しては、下記の対応マニュアル、手引き等をご覧ください。

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

「関節リウマチ(RA)に対するTNF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_tnf_240710.pdf(2024年9月参照)

厚生労働省 平成18年11月(令和元年9月改定)

「重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)」

<https://www.pmda.go.jp/files/000240172.pdf>(2024年9月参照)

日本呼吸器学会／日本リウマチ学会

「膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020」

株式会社メディカルレビュー社

日本呼吸器学会

「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2022(改訂第4版)」

株式会社 南江堂

日本呼吸器学会

「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版」

https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20200625141215.html(2024年9月参照)

日本呼吸器学会

「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018」

株式会社メディカルレビュー社

TNF阻害薬投与中の血清KL-6値の変動については下記の論文をご覧ください。

- 1: Harigai M, et al. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. 2013; 23(2): 284-96.
- 2: Takamura A, et al. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. 2013; 23(2): 297-303.

4 アレルギー反応

- 本剤に対するアレルギー反応があらわれることがありますので、ご注意ください。アレルギー反応の可能性のある事象として皮膚炎、湿疹、発疹、皮疹、咳嗽、蕁麻疹等が報告されています。
- 国内プラセボ対照試験において、即時型又は遅発型の過敏症反応の可能性のある事象の発現が報告されています。即時型の事象の大部分は軽度又は中等度で、回復しました。遅発型の過敏症反応の可能性のある事象の大部分は発疹でした。
- アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれた場合に、迅速に対応できるようにご準備ください。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等の発現に注意し、発現時には適切な処置を行ってください。

電子添文上の記載

8. 重要な基本的注意

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.3 重篤なアレルギー反応(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験においてセルトリズマブ ペゴル群(355例)で有害事象として報告された主な遅発型過敏症反応は、皮膚炎および湿疹(31例、8.7%)、発疹および皮疹NEC(19例、5.4%)、咳嗽および関連症状(3例、0.8%)、及び蕁麻疹(3例、0.8%)でした。これらの事象はいずれも重篤とはみなされませんでした。
- ▶ プラセボ対照試験及び継続投与試験ではセルトリズマブ ペゴル群(528例)で1例(0.2%)に即時型の過敏性反応(2時間以内に発現した注射部位反応)が報告されました。
- ▶ プラセボ対照試験においてプラセボ群(191例)で1例(0.5%)、セルトリズマブ ペゴル群(355例)で11例(3.1%)に局所反応(注射部位反応)が認められました。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において、アナフィラキシー反応の有害事象は、プラセボ群(157例)で15例(9.6%)、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で20例(12.6%)に認められました。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において、プラセボ群(157例)で2例(1.3%)、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で5例(3.1%)に局所反応(注射部位反応)が認められました。

海外試験(海外データ)

- ▶ プラセボ対照試験において、即時型の過敏症反応の可能性のある有害事象として、セルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で14例(0.8%)、プラセボ群(647例)で3例(0.5%)が報告されました。遅発型の過敏症反応の可能性のある有害事象としては、セルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で251例(14.2%)、プラセボ群(647例)で55例(8.5%)でした。
- ▶ 全試験において、セルトリズマブ ペゴル群(2,367例)で3例(0.1%)に遅発型の過敏症反応の可能性のある重篤な有害事象が発生しました(血管神経性浮腫、蕁麻疹等)。
- ▶ プラセボ対照試験において、セルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で113例(6.4%)に局所反応(注射部位反応)が認められました。

※ 試験薬投与後2時間以内に発現した有害事象を即時型、投与後2時間から14日目までに発現した有害事象を遅発型としました。

対策

本剤の投与に際しては、重篤なアレルギー反応があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- ▶ アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれた場合には、迅速に処置が必要です。対応できるような準備をしておいてください。
- ▶ 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められていますので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行ってください。



重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー より抜粋

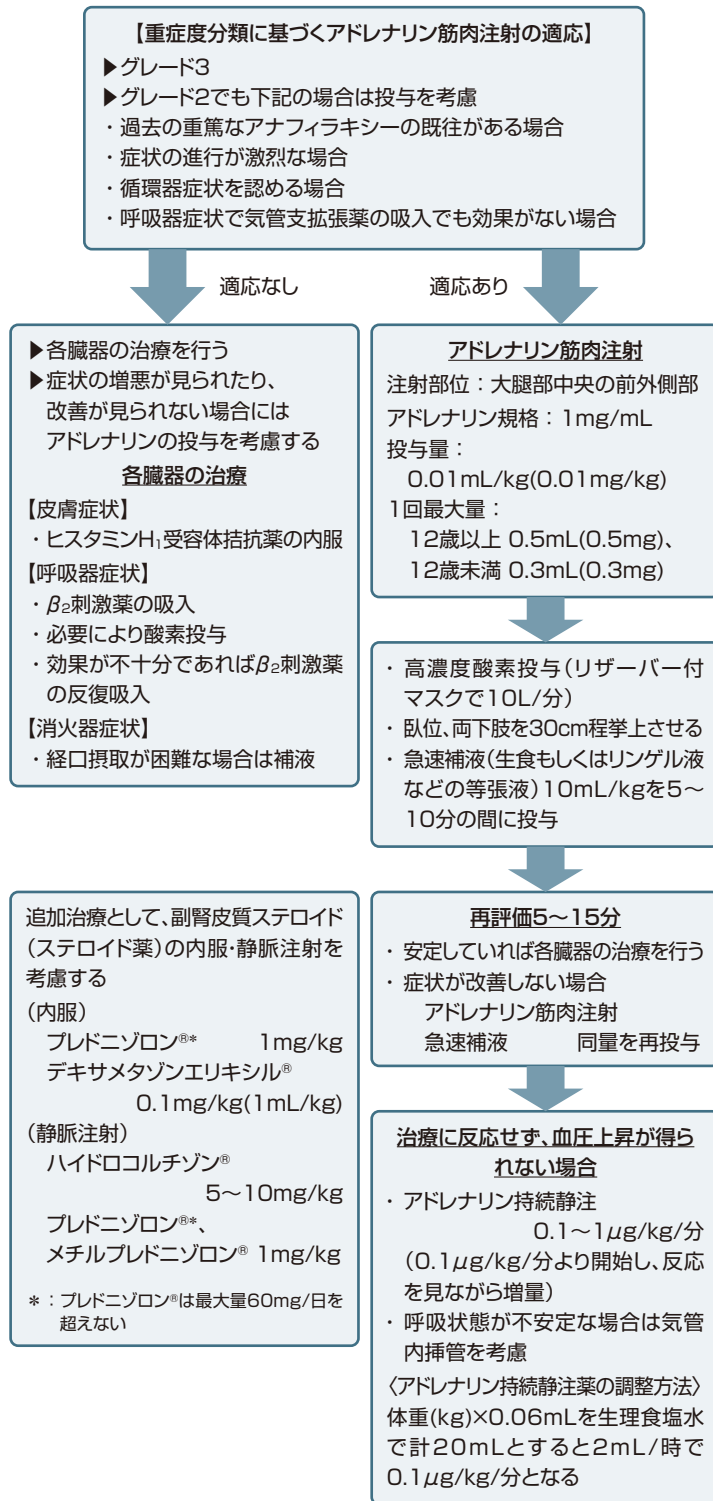
厚生労働省 平成20年3月(令和元年9月改定)

4. 治療方法

下記の(1)~(4)を同時に進めて対応する。

- (1) 原因である可能性の医薬品の投与を継続中であれば、ただちに中止する。
- (2) 初期対応の手順に準じ、ただちに血圧測定を行い、パルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定、心電図モニター装着を行う。
- (3) 応援医師を要請する。
- (4) 薬剤投与に関連してアナフィラキシーを疑う症状を認めた場合、0.1%アドレナリンの筋肉内注射(通常0.3~0.5mL、小児:0.01mL/kg、最大0.3mL)を行う。注射の部位は大腿部中央の前外側である。筋肉注射後15分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮する(図)

※ β 遮断薬の服用者では出現しやすくなることが想定され、さらに治療に用いるアドレナリンの効果が減弱し、重篤化の恐れがある。前立腺肥大などに用いられる α 遮断薬との併用では、アドレナリンの β 2作用による血管拡張を介して血圧低下を助長する可能性があり、注意を要する。



アナフィラキシーに対する注意点

- ・症状の進行は早く、アドレナリン投与を含めて迅速な対処行動が要求される。
- ・気管支喘息の存在はアナフィラキシーの重篤化の危険因子なのでコントロールを十分に行う。
- ・自施設での対応が困難であれば、入院施設のある医療機関へ搬送することが望ましい。

図 症状出現の薬物療法

食物アレルギー診療の手引き2023
食物アレルギー診療ガイドライン2021

(5)血管確保し、同時に酸素投与を行う。ショック症状の出現や収縮期血圧の20mmHg以上の低下または90mmHg以下のショックの場合は、生理食塩水またはリンゲル液などの等張液を5~10分間で10mL/kgを急速輸液する。改善がなければアドレナリン持続静注0.1~1μg/kg/分の投与を行う。

(6)皮膚症状を緩和するために抗ヒスタミン薬の投与、呼吸器症状の改善のために β 2刺激薬の吸入、必要により酸素投与を行う。追加治療として、遷延性または二相性アナフィラキシーを予防する効果が期待されるステロイド薬投与を考慮する。

(7)呼吸状態が不安定な場合は、気管内挿管を考慮する。

(8)発現症状別の対応のポイント

以下に、発現症状別のポイントを補足するが、薬剤によるアナフィラキシーの治療はアドレナリンの筋注が第一選択である。

①皮膚症状のみの場合

じんま疹、血管性浮腫や顔面紅潮などの皮膚症状のみが認められた場合、H1受容体拮抗薬を内服させた後、1時間程度経過観察する。改善が認められたら、その後、2～3日分のH1受容体拮抗薬を処方したうえで帰宅可能である。改善がなければ、その後も病院内で経時的に観察する。

②消化器症状

腹痛、吐き気などの消化器症状が認められた場合、H1とH2受容体拮抗薬の点滴静注後1時間程度経過観察する。改善が認められ、呼吸器症状や血圧の問題がない場合には、その後2～3日分のH1、H2受容体拮抗薬を処方したうえで帰宅可能である。改善がなければ、その後も病院内で経時的に観察する。

③呼吸器症状

喘鳴や喉頭浮腫が認められたら、0.1%アドレナリン0.3～0.5mL(小児：0.01mL/kg、最大0.3mL)の筋肉注射(大腿部が推奨される)と β 2刺激薬をネブライザーにて吸入するとともに、低酸素の兆候のある場合には直ちに、酸素投与(6～8L/分マスク)を行う。改善が無ければ30分間隔で同様の手順を繰り返す。また、気管支喘息の既往のある患者は、ステロイド薬としてヒドロコルチゾン(100～200mg、小児では5mg/kg)またはメチルプレドニゾン(40mg、小児では1mg/kg)を6～8時間間隔で点滴静脈注射する。上記処置にて治療抵抗性の場合気管内挿管や、喉頭浮腫が著明の場合には気管切開を考慮する。

④循環器症状

ショック症状や収縮期血圧20mmHg以上の低下または90mmHg以下のショック状態の場合、直ちに0.1%アドレナリン0.3～0.5mL(小児：0.01mL/kg、最大0.3mL)を筋肉注射する(大腿部が推奨)。血管内の血漿や輸液量の50%は血管外へ流出するため、血管を確保し最初の5分間は、生理食塩水またはリンゲル液10mL/kgを急速輸液する。5分後に改善がなければ0.1%アドレナリン0.3～0.5mg(小児：0.01mL/kg、最大0.3mL)を追加投与し、輸液を継続する。更に、改善がなければ、アドレナリン持続静注(0.1～1 μ g/kg/分)を併用し、収縮期血圧90mmHg以上に保つように心がけ、5分間隔でvital signをチェックする。遷延予防のためステロイド薬を6～8時間間隔で点滴静脈注射する。H1、H2受容体拮抗薬を投与することもよいとされる。

(9)再発予防のために原因を特定し回避することが重要である。また第三者に明確にするために原因医薬品の名刺サイズのカードなどによる明記、情報共有、アドレナリン自己注射薬(エピペン[®])の処方及び使い方の指導が必要である(図)。このため、アナフィラキシー発症後には少なくともアドレナリン自己注射薬(エピペン[®])を処方できる専門医に紹介・受診させることが合理的と考えられる。

重篤なアレルギー反応の診断及び治療に関しては、下記の対応マニュアル等をご覧ください。

厚生労働省 平成20年3月(令和元年9月改定)

「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」

https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf(2024年9月参照)

5 血液障害

- 再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがあります。
- 国内のプラセボ対照試験において、重篤な血液障害の発現はセルトリズマブ ペゴル群(355例)で骨髄機能不全(1例、0.3%)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(1例、0.3%)及び血小板減少症(1例、0.3%)でした。
- 投与開始前及び投与中には定期的に血液検査を行い、経時的な変化にご注意ください。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

電子添文上の記載

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

9.1.4 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[電子添文11.1.5参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.5 重篤な血液障害(頻度不明)

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがある。[電子添文9.1.4参照]

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験において重篤と判断された有害事象は、プラセボ群(191例)では白血球減少症1例(0.5%)、セルトリズマブ ペゴル群(355例)では骨髓機能不全(1例、0.3%)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(1例、0.3%)及び血小板減少症(1例、0.3%)でした。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において、重篤と判断された有害事象は認められませんでした。

海外試験 (海外データ)

▶血液学的事象の発現割合はセルトリズマブ ペゴル群でプラセボ群よりも高いものでした。これらの事象のほとんどは、好酸球増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の延長*又は貧血でした。セルトリズマブ ペゴル群 (2,367例) で4例 (0.2%) に汎血球減少症が発現し、このうち3例が重篤であったのに対し、プラセボ群では発現しませんでした。

*セルトリズマブ ペゴル及びその構成成分であるポリエチレングリコールが一部のaPTT測定キットに干渉して、見かけ上aPTTの延長が認められることが明らかにされています。国内で販売されている主なaPTT測定キットに対する影響を検討した結果は以下の通りです。

【セルトリズマブ ペゴルのaPTTに対する影響】

ヒト血液にセルトリズマブ ペゴルを下記に表示の濃度となるように添加し、6種のaPTT測定キットを用いて的手法及び機器による測定を行いました。セルトリズマブ ペゴルの濃度が100µg/mL以上の濃度の場合、STA試薬シリーズAPTTで凝固時間の延長が認められました。ヒモスアイエルシンサシルAPTTでは機器測定で凝固時間の有意な短縮が認められましたが、短縮時間がわずかであること、手法では短縮傾向は認められていないことから、セルトリズマブ ペゴルによる影響はないものと考えられます。

測定法	セルトリズマブ ペゴル濃度 (µg/mL)	アクチンFSL	データファイ APTT	トロンボ チェック APTT	トロンボ チェック APTT-SLA	STA 試薬シリーズ APTT	ヒモスアイエ ルシンサシル APTT
機器測定	0	26.2±0.1	31.4±0.5	32.2±0.1	31.1±0.2	35.2±0.3	34.9±0.2
	1	26.6±0.4	31.4±0.6	32.1±0.2	31.1±0.2	35.9±0.8	34.9±0.1
	10	26.3±0.1	31.3±0.5	32.0±0.1	31.1±0.2	37.1±1.3	34.8±0.2
	100	26.4±0.1	31.5±0.6	32.0±0.2	31.0±0.2	61.0±4.7	34.5±0.2
	1,000	26.3±0.1	31.3±0.5	32.0±0.1	30.8±0.3	80.5±2.7**	34.4±0.3*
手法	0	28.3±0.5	31.0±0.4	30.8±0.8	29.6±0.3	37.0±0.9	30.7±1.0
	1	28.3±0.3	31.5±0.3	31.6±0.2	29.2±1.1	37.3±0.7	30.4±0.8
	10	28.2±0.2	31.3±0.3	31.5±0.5	29.4±0.6	37.9±0.4	30.7±0.8
	100	28.7±0.2	31.1±0.4	31.6±0.7	29.3±0.7	52.5±0.4	31.0±0.7
	1,000	28.5±0.3	31.5±0.5	31.8±0.7	29.3±0.5	59.2±3.8*	31.1±0.5

平均値±標準偏差 (n=3), *p<0.05, **p<0.01

対策

本剤の投与に際しては、重篤な血液障害があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

▶投与開始前及び投与中には定期的に血液検査を行い、経時的な変化にご注意ください。

重篤な血液障害の診断及び治療に関しては、下記の対応マニュアル等をご覧ください。

厚生労働省 平成19年6月(令和3年4月改定)

「重篤副作用疾患別対応マニュアル 再生不良性貧血(汎血球減少症)」

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f01-r03.pdf>(2024年9月参照)

厚生労働省 平成19年6月(令和4年2月改定)

「重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)」

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf>(2024年9月参照)

6 肝機能障害

- 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者、既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められています。
- 国内のプラセボ対照試験において、B型肝炎その他の重篤な肝臓系事象の報告はありませんでした。早期関節リウマチ患者対象試験において、セルトリズマブ ペゴル群ではB型肝炎その他の重篤な肝臓系事象の報告はありませんでした。
- 本剤投与開始前に、日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」に沿って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査(HBsAg, HBcAb, HBsAb)を実施してください。投与中は定期的に肝機能検査を行い、特に、B型肝炎ウイルスキャリア、既往感染例では、HBV DNAを含む肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、再活性化の徴候や症状の発現にご注意ください。

電子添文上の記載

8. 重要な基本的注意

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。[電子添文9.1.6参照]

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

9.1.6 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) 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。本剤を含む抗TNF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認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。[電子添文8.4参照]

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験での肝臓系事象は、MTXを投与されている患者(239例)で30例(12.6%、100患者・年当たりの発生率29.23)に認められ、MTXを投与されていない患者(116例)で6例(5.2%、100患者・年当たりの発生率11.60)よりも高い発現割合を示しました。
- ▶ 高頻度で認められた肝臓系事象は、肝機能異常(セルトリズマブ ペゴル群(355例): 25例(7.0%)、プラセボ群(191例): 10例(5.2%))であり、B型肝炎その他の重篤な肝臓系事象の報告はありませんでした。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験において肝臓系事象は、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で68例(42.8%)に、プラセボ群(157例)で70例(44.6%)に認められました。
そのうち高頻度で認められた肝臓系事象は、肝機能異常(セルトリズマブ ペゴル群(159例): 49例(30.8%)、プラセボ群(157例): 47例(29.9%))であり、セルトリズマブ ペゴル群においてB型肝炎その他の重篤な肝臓系事象の報告はありませんでした。

海外試験

- ▶ プラセボ対照試験において重篤な肝臓系事象がセルトリズマブ ペゴル群(1,774例)で7例(0.4%)に報告され、ほとんどの事象は胆石症又は胆嚢炎でした。B型肝炎は1例(0.1%)で認められ、おそらく再活性化であろうと判断されました。

対策

本剤の投与に際しては、肝障害があらわれることがありますので、観察を十分に行い、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。

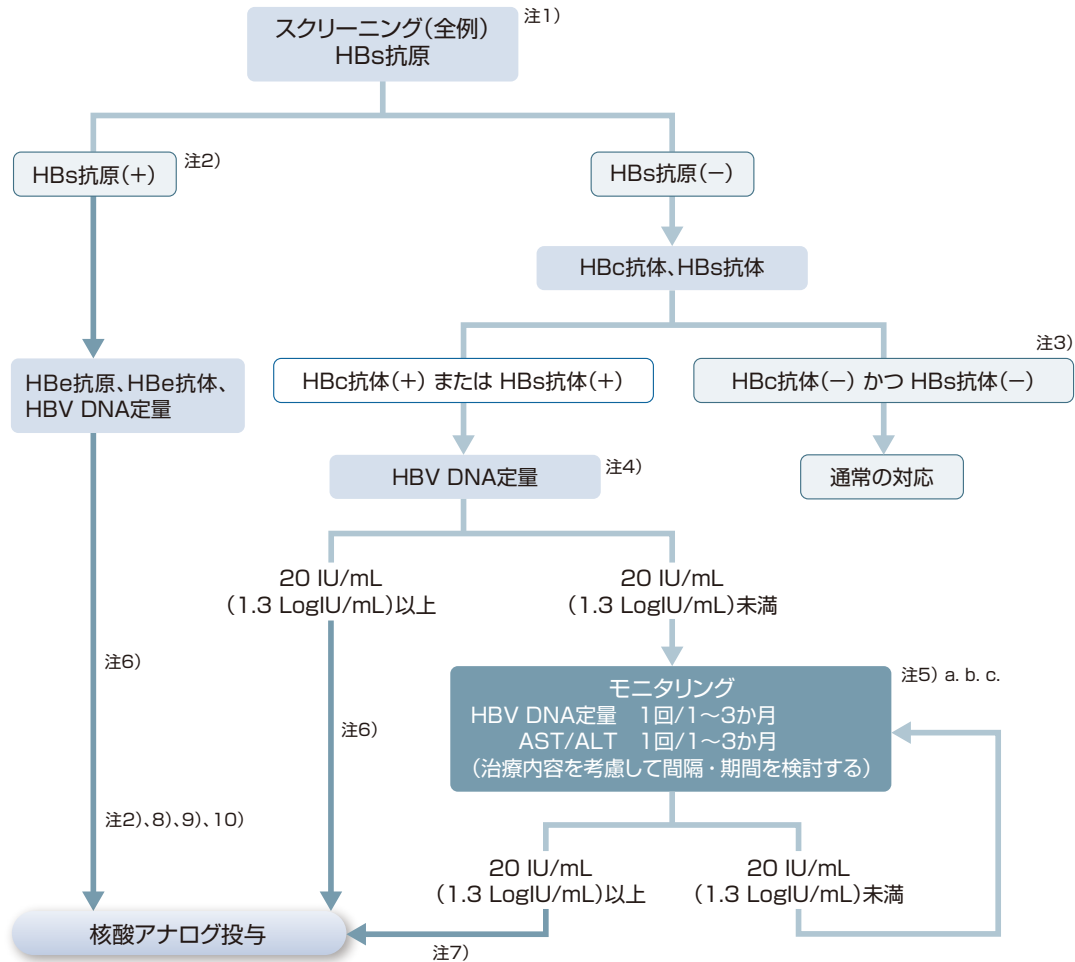
- ▶ 日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」に沿って、投与開始前にB型肝炎ウイルス感染の有無の検査（HBsAg, HBcAb, HBsAb）を実施してください。
- ▶ 投与開始時及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、経時的な変化にご注意ください。
- ▶ B型肝炎ウイルスキャリア、既往感染例では、HBV DNAを含む肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、再活性化の徴候や症状の発現にご注意ください。



「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

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



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抗体未測定の場合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。

注5) a. リツキシマブ・オビヌツマブ(オステロイド)、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、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 log U/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、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、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。

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4版)」2022年6月、P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2024年9月参照)

肝機能障害の診断及び治療に関しては、下記の対応マニュアル等をご覧ください。

厚生労働省 平成20年4月(令和元年9月改定)

「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害」

<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf>(2024年9月参照)

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4版)2022年6月」

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html(2024年9月参照)

7 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群

- 国内試験で、ループス又はループス様症候群の報告はありませんでした。海外試験では、ループス又はループス様症候群がセルトリズマブ ペゴル群(2,367例)で6例(0.3%)報告されました。
- 本剤投与後に、ループス様症候群が発現した場合は、抗dsDNA抗体等を測定し、鑑別診断を行ってください。
- 抗dsDNA抗体陽性のループス様症候群となった場合には本剤の投与を中止してください。

電子添文上の記載

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.6 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験では抗核抗体(ANA)価が陰性から陽性となった被験者は、セルトリズマブ ペゴル群(264例)で20例(7.6%)、プラセボ群(43例)で4例(9.3%)、抗二本鎖DNA(抗dsDNA)抗体陽性の発現は、セルトリズマブ ペゴル群(264例)で2例(0.8%)、プラセボ群(43例)で2例(4.7%)でした。
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験では抗核抗体(ANA)価が陰性から陽性となった被験者は、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で4例(2.5%)、プラセボ群(157例)で3例(1.9%)、抗二本鎖DNA(抗dsDNA)抗体の発現は、最終評価時においてすべての被験者で認められませんでした。
- ▶ ループス又はループス様症候群は報告されませんでした。

海外試験

- ▶ プラセボ対照試験において、いずれかの時点でANA価が陰性から陽性となった被験者は、セルトリズマブ ペゴル群(868例)で145例(16.7%)、プラセボ群(357例)で43例(12.0%)、抗dsDNA抗体価上昇は、セルトリズマブ ペゴル群(1,369例)で30例(2.2%)、プラセボ群(479例)で5例(1.0%)でした。
- ▶ ループス又はループス様症候群はセルトリズマブ ペゴル群(2,367例)で6例(0.3%)に報告されました。プラセボ群では報告されていません。

症例	基本語	重症度	初回投与から発現までの期間(日)	転帰
1	全身性エリテマトーデス	中等度	16	回復
2	ループス様症候群(2件)	中等度 中等度	224 234	回復 回復
3	ループス様症候群	中等度	322	未回復
4	皮膚エリテマトーデス	軽度	680	未回復
5	全身性エリテマトーデス皮疹	軽度	27	回復
6	全身性エリテマトーデス皮疹	中等度	807	回復

対策

本剤の投与に際しては、ループス様症候群があらわれることがありますので、注意が必要です。

- ▶ 本剤投与後にループス様症候群が発現した場合は、抗dsDNA抗体測定等により鑑別診断を行ってください。

ループス様症候群の診断及び治療に関しては、下記の診断・治療指針をご覧ください。

自己免疫疾患に関する調査研究班

「難病情報センター 診断・治療指針(医療従事者向け):

自己免疫疾患に関する調査研究班 全身性エリテマトーデス(SLE)(指定難病49)」

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/215>(2024年9月参照)

8 脱髄疾患

- 脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の患者及び既往歴のある患者は本剤の禁忌です。
- 国内及び海外試験における視神経炎、多発性硬化症又はその他の脱髄性疾患は報告されませんでした。
- 脱髄疾患が疑われる患者、家族歴を有する患者に本剤を投与する場合は、適宜神経学的評価や画像診断等の検査を実施し、十分な観察を行ってください。

電子添文上の記載

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が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投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[電子添文1.1、2.4、9.1.3、11.1.4参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][電子添文1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照]

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

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[電子添文1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.4 脱髄疾患(頻度不明)

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[電子添文1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ 視神経炎、多発性硬化症又はその他の脱髄性疾患は報告されませんでした。

海外試験

- ▶ 視神経炎、多発性硬化症又はその他の脱髄性疾患は報告されませんでした。

対策

本剤の投与に際しては、脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがありますので、注意が必要です。

- ▶ 脱髄疾患の合併、又はその既往歴のある患者には本剤を投与しないでください。
- ▶ 脱髄疾患は本剤の禁忌ですので、脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、合併がないことをご確認の上、投与してください。脱髄疾患が疑われる患者については、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行う必要があります。
- ▶ 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意してください。

脱髄疾患の診断及び治療に関しては、下記の診断・治療指針等をご覧ください。

多発性硬化症

日本神経学会

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023」

https://www.neurology-jp.org/files/images/20230317_01_01.pdf(2024年9月参照)

ギラン・バレー症候群

日本神経学会

「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2024」

https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs_2024.html(2024年9月参照)

9 悪性腫瘍

- 抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比べて高かったとの報告があります。
- 国内プラセボ対照試験及び継続投与試験では、悪性腫瘍は、セルトリズマブ ペゴル群（528例）で4例（0.8%）、プラセボ群（191例）で1例（0.5%）が報告され、癌腫に一定の傾向は認められませんでした。
海外試験では、セルトリズマブ ペゴル群における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の一般人口を対象とした場合の標準化発生比（SIR）は0.86（95%信頼区間：0.59, 1.22）と算出されており、一般的なRA患者集団や他のTNF阻害薬と同程度であると考えられました。
- 早期関節リウマチ患者対象試験において悪性腫瘍は、セルトリズマブ ペゴル群（159例）で1例（0.6%）が報告されました。
- 悪性腫瘍のスクリーニングを実施し、本剤投与中は悪性腫瘍の発現には十分にご注意ください。

電子添文上の記載

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が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投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[電子添文1.1、8.1、15.1.5参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.5 海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5(0.4、0.7)に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6(0.1、1.7)であった。関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した。海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者995例で100人年あたり0.45(0.22、0.82)であった。[電子添文1.1、8.2参照]

臨床試験における発現状況

国内試験

- ▶ プラセボ対照試験では、プラセボ群(191例)で1例の肺新生物1件(0.5%)が報告されました。
- ▶ 継続投与試験では、セルトリズマブ ペゴル群(528例)で4例4件(0.8%)の悪性腫瘍が報告されました。
 - ✔ 結腸癌(投与開始から358日後)
 - ✔ 乳癌(投与開始から358日後)
 - ✔ 胃癌(投与開始から354日後)
 - ✔ 非ホジキンリンパ腫(投与開始から406日後)
- ▶ 早期関節リウマチ患者対象試験では、セルトリズマブ ペゴル群(159例)で1例子宮頸部癌1件(0.6%)が報告されました。
 - ✔ 子宮頸部癌(投与開始から198日後)

海外試験（海外データ）

- ▶ プラセボ対照試験では、プラセボ群（647例）で1例（0.2%）、セルトリズマブ ペゴル群（1,774例）で9例（0.5%）の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が認められ、そのうち1例（肝新生物）が死亡に至りました。非盲検試験では、23例で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が認められました（投与期間：116～1,148日、直近の投与から診断までの期間0～41日）。
- ▶ プラセボ対照試験で3例、非盲検試験で9例の非黒色腫皮膚癌が認められました。

セルトリズマブ ペゴルの臨床試験における悪性腫瘍の標準化発生比

海外で実施されたRAを対象としたセルトリズマブ ペゴルの臨床試験での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の標準化発生比（SIR）について、臨床試験で報告された悪性腫瘍の発生率と米国国立がん研究所（National Cancer Institute）の疫学調査とその最終転帰（SEER）データベースでの発生率を比較検討しました。セルトリズマブ ペゴルの臨床試験で観察された発生数とSEERで報告されている発生率から予測される発生件数を比較して標準化発生比と信頼区間を算出しました。

表 海外のRA臨床試験における悪性腫瘍の対SEER標準化発生比

癌種	総被験者数	曝露期間	腫瘍発生率	観察された発生数	予想発生件数	標準化発生比 (95%信頼区間)
すべての部位	2,367	5,009.50	717	31	35.9355	0.86(0.59, 1.22)
リンパ腫	2,367	5,018.20	29	3	1.4572	2.06(0.42, 6.02)
乳癌	1,908	3,992.35	238	4	9.4895	0.42(0.11, 1.08)
大腸・結腸癌	2,367	5,018.11	67	3	3.3730	0.89(0.18, 2.60)
肺癌	2,367	5,017.95	93	4	4.6461	0.86(0.23, 2.20)
黒色腫皮膚癌	2,367	5,018.54	27	1	1.3394	0.75(0.01, 1.73)
前立腺癌	459	1,025.55	313	1	3.2122	0.31(0.01, 1.73)
子宮癌	1,905	3,986.66	45	2	1.8115	1.10(0.13, 3.99)

腫瘍発生率：100,000名あたりの発生率

予想発生件数：SEERの発生率を基に、臨床試験の対象患者数から予測される発生件数

標準化発生比：予想発生件数を1とした場合のセルトリズマブ ペゴル群における発生率

RA患者集団における悪性腫瘍の発現率

近年、いくつかの総説論文で、RAと悪性腫瘍との関係及びTNF阻害薬が悪性腫瘍発現に及ぼす影響が論じられており、抗TNF剤の市販後の患者登録データを用いたメタアナリシスが報告されています。

- MarietteらはRA患者における抗TNF剤のレジストリの前向き観察研究報告を用いたメタアナリシスの結果を報告しています。すべての癌を含めた解析では、抗TNF剤を投与された患者におけるリスクは投与されていない患者に比べて0.95（95%信頼区間0.85-1.05）、リンパ腫は1.11（95%信頼区間0.70-1.51）で、抗TNF剤によるリスク上昇は認められませんでした。非黒色腫皮膚癌及び黒色腫皮膚癌リスクはそれぞれ1.45（95%信頼区間1.15-1.76）及び1.79（95%信頼区間0.92-2.67）でした。

Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies; a systematic review and meta-analysis.

Ann Rheum Dis. 70:1895-1904, 2011

- 若干違いのある疫学的手法を用いた3つの大規模研究において同様の結論が得られています。

Wolfe F. et al.: Arthritis Rheum. 56:1433-1439, 2007

Asking J. et al.: Arthritis Rheum. 60:3180-3189, 2009

Setoguchi S. et al.: Arthritis Rheum. 54:2757-2764, 2006

対策

- ▶ 悪性腫瘍のスクリーニングを実施し、本剤投与中は悪性腫瘍の発現には十分にご注意ください。
- ▶ 悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変（食道、子宮頸部、大腸等）を有する患者への投与は慎重にご検討ください。

悪性腫瘍の診断及び治療に関しては、下記のウェブサイトに掲載されているガイドライン等をご覧ください。

国立がん研究センター がん情報サービス

「各種ガイドライン等の情報へのリンク集」

<https://ganjoho.jp/public/knowledge/guideline/evidence.html> (2024年9月参照)

日本医療機能評価機構

「Mindsガイドラインライブラリ」

<https://minds.jcqhc.or.jp/> (2024年9月参照)

参考資料

関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2024年7月7日改訂版)

TNF阻害薬は本邦では2003年より関節リウマチ (RA) の治療に導入され、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、ベゴルに加え、2022年12月より新たにオゾラリズマブが発売され、現在6剤が使用可能となっている。

RAにおいては、これらの生物学的製剤の高い治療効果をもとに、治療目標が著しく変化して、「全ての患者において臨床的寛解、もしくは、少なくとも低疾患活動性を目指す」ことが世界的なコンセンサスとなった (1, 2)。日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドラインにおいては、RAの疾患活動性の低下および関節破壊の進行抑制を介して、長期予後の改善、特にQOLの最大化と生命予後の改善を目指すことをRAの治療目標としている (3)。

「目標達成に向けた治療 (Treat to Target :T2T) (1, 2) の概念に基づいた日本リウマチ学会や欧米のガイドライン・リコメンデーション (3-5) では、MTXを含む従来型経口抗リウマチ薬 (csDMARD) で治療抵抗性のRA患者では、生物学的製剤を使用することが推奨されている。このような背景をふまえ、本手引きを従来通り、TNF阻害薬を安全かつ効果的に投与するためのものとして位置づける。

本改訂では新たなバイオシミラー医薬品 (アダリムマブBS) を追加した。バイオシミラー (BS) とはバイオ後続品であり、先行バイオ医薬品の特許満了後に、それらと同等の安全性、有効性を有する低薬価の医薬品として、開発されたものである。日本人を対象とした臨床研究においても、臨床的有効性と安全性の同等性は確認されている (6-8)。バイオ製剤は高分子化合物であり、先行バイオ医薬品と同一の分子構造を有する後続品を開発することは不可能であり、構造が完全に同一である低分子後発医薬品 (ジェネリック) とは根本的に異なる。BSの安全性、免疫原性プロファイルは市販後調査などにより十分に評価する必要がある (9, 10)。

手引きの目的

TNF阻害薬は、RA患者の臨床症状改善・関節破壊進行抑制・身体機能の改善が最も期待できる薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併する可能性がある。本手引きは、国内外の市販後調査結果や使用成績報告をもとに、TNF阻害薬投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的とする。

対象患者

- 過去の治療において、メトトレキサート (MTX) をはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患活動性に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
なお、一部のTNF阻害薬 (アダリムマブ (BSを含む) とセルトリズマブ ベゴル) では、抗リウマチ薬の治療歴がない場合でも、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者には投与が認められる。
- さらに、日和見感染症に対する安全性を配慮して以下の3項目を満たすことが望ましい。
 - 末梢白血球数4000/mm³以上
 - 末梢血リンパ球数1000/mm³以上
 - 血中β-D-グルカン陰性

用法・用量^{註1)}

1.インフリキシマブ

- 生理食塩水に溶解し、体重1kgあたり3mgを緩徐に (2時間以上かけて) 点滴静注する。
- 初回投与後、2週後、6週後に投与し、以後8週間隔で投与を継続する。
- 6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、段階的に10mg/kgまでの増量と最短4週間まで投与間隔の短縮を行うことができる。ただし、投与間隔を短縮する場合は6mg/kgを上限とする。

2.エタネルセプト

- 10~25mgを1日1回、週に2回、又は25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。

3.アダリムマブ

- 40mgを1日1回、2週間に1回、皮下注射する。
- なお、効果不十分の場合、1回80mgまで増量できる。ただし、MTXなどの抗リウマチ薬を併用する場合には、80mg隔週への増量は行わないこと。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- 関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

4.ゴリムマブ

- MTXを併用する場合: 50mgを1日1回、4週間に1回、皮下注射する。なお、患者の症状に応じて、1回100mgを使用することができる。
- MTXを併用しない場合: 100mgを1日1回、4週間に1回、皮下注射する。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- 医師により適量が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。

5.セルトリズマブ ベゴル

- 1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。
- なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。
- 医師により適量が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- 関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

6.インフリキシマブBS

- 通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。
- なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

7.エタネルセプトBS

- 10~25mgを1日1回、週に2回、又は25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。

8.アダリムマブBS

- 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。
- MTX等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- 関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

9.オゾラリズマブ

- 1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- 医師により適量が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。

註1) インフリキシマブ、インフリキシマブBSはMTXと併用する。エタネルセプト、エタネルセプトBS、アダリムマブ、アダリムマブBS、ゴリムマブ、セルトリズマブ、ベゴルおよびオゾラリズマブは単独使用が可能であるが、MTXとの併用で有効性の向上と同等の安全性が確認されている。

投与禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有している。
 - ・明らかな活動性を有している感染症を保有する患者においては、その種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治療を確認後にTNF阻害薬の投与を行う。
2. NYHA分類III度以上のうっ血性心不全を有する。II度以下は慎重な経過観察を行う。
 - ※NYHA (New York Heart Association) 心機能分類 (1964年)
 - Ⅰ度：心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの
 - Ⅱ度：心臓病のため、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって、疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛等の症状を呈するもの
 - Ⅲ度：心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状が発現するもの
 - Ⅳ度：心臓病のため、安静時でも症状があり、最も軽い運動によっても、症状の増悪がみられるもの
3. 脱髄疾患を有する。
4. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すべきではない。

要注意事項

1. 感染症

- ・本邦および海外のTNF阻害薬の市販後調査において、重篤な有害事象は感染症が最多である。本剤の投与に際しては感染症に留意し、治療中は十分な観察を行うこと。また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- ・グルココルチコイド投与は、感染症合併の危険因子であることが示されている (11)。TNF阻害療法が有効な場合は減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。

1) 呼吸器感染症全般・肺炎などの感染症

- ・感染症のリスク因子の存在や全身状態について十分に評価したうえでTNF阻害薬投与を考慮する。本邦における市販後全例調査において、以下のような感染症リスク因子が明らかになっている (12-14)。

	肺炎のリスク因子	重篤な感染症のリスク因子
インフリキシマブ (12)	男性・高齢・stage III以上・既存肺疾患	高齢・既存肺疾患・グルココルチコイド併用
エタネルセプト (13)	高齢・既存肺疾患・グルココルチコイド併用	高齢・既存肺疾患・非重篤感染症合併・class III以上・グルココルチコイド併用
アダリムマブ (14)	65歳以上・間質性肺疾患の既往/合併*・stage III以上	65歳以上・糖尿病の既往/合併・間質性肺疾患の既往/合併*・class III以上

*：喘息・閉塞性肺疾患の既往/合併・その他非感染性の呼吸器疾患の既往/合併および胸部X線検査異常を含む

- ・特に抗酸菌感染症や真菌感染症を含む種々の呼吸器感染症に対するスクリーニング・副作用対策の観点から、以下の項目が重要である。
 - ◇ 胸部X線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。
 - ◇ 日和見感染症を治療できる。スクリーニング時には問診・インターフェロン γ 遊離試験 (クオンティフェロン、T-SPOT)・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定する。
- ・感染症リスクの高い患者では、発熱や呼吸困難などの症状出現に留意するほか、胸部画像所見の推移や血中リンパ球数、 β -D-グルカン、KL-6などの検査値の推移にも留意する。
- ・TNF阻害薬投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き (日本呼吸器学会/編)」(15)等を参照のこと。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・結核の既感染者、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影 (胸膜肥厚、索状影、5mm以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロン γ 遊離試験が陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行ったうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。
- ・潜在性結核の可能性が高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド (INH) 内服 (原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節)を6~9か月行う。
- ・スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や、抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも投与後活動性結核が認められたとの報告がある。TNF阻害薬による治療期間中は結核の発現に留意し、患者観察を行う。
- ・結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知 (平成19年6月7日健康発第0607001号)を参照すること (同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 2 結核」の項 (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakaku-kansenshou1/01-02-02.html>)に掲載)。すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場合は「潜在性結核感染症」として、感染症法 (平成10年法律第114号) 第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。
- ・潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の「潜在性結核感染症治療指針」(16)を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知 (平成19年8月1日健康発第0801001号)を参考に検討すること。
- ・非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでないが、患者の全身状態、RAの活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き (日本呼吸器学会/編)」(15)等を参照のこと。

3) ニューモシスチス感染症・真菌感染症

- ・本邦での市販後全例調査において、ニューモシスチス肺炎の多発が報告されており (17)、高齢・既存の肺疾患・グルココルチコイド併用などの同肺炎のリスク因子を有する患者ではST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制を考慮する。
- ・ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知 (平成24年2月1日保医発0201第2号)を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。
- ・TNF阻害剤使用時には侵襲性真菌感染症、レジオネラ感染症、リステリア感染症のリスクが上昇するという警告が米国FDAより出されており、これらについても十分に留意すること。

4) 肝炎ウイルス感染症

- ・TNF阻害薬の投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス (HBV) 感染者 (キャリアおよび既往感染者) に対してTNF阻害薬を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する (18)。
- ・C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、TNF阻害療法開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者においては慎重な経過観察を行うことが望ましい。

2. ワクチン

- ・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルスワクチンは可能な限り接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。
- ・生ワクチン (带状疱疹 (水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCGなど) は、TNF阻害薬投与中は禁忌である。米国リウマチ学会 (ACR) のワクチン接種ガイドライン (19) では、生ワクチン接種が必要な場合、接種前1回分の投与間隔と接種後4週間はTNF阻害薬の投与を中断すると記載されている。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝・腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。特に妊娠後期に本剤を投与した場合は、乳児の生ワクチン接種で感染のリスクが高まる可能性があるため、少なくとも生後6か月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい (3, 20)。ただし、上述のACRのワクチン接種ガイドラインによると、ロタウイルスワクチンについては、生後6か月以内でも接種が可能と記載されている。

- ・50歳以上の者又は帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者（疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者、および、上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者）に対しては帯状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（シングリックス®筋注用）が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスクベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

3. Infusion reaction (投与時反応)

インフリキシマブ、インフリキシマブBS投与においてInfusion reaction (投与時反応) のなかでも重篤なもの（アナフィラキシーショックを含む）が起きる可能性があることを十分に考慮し、その準備が必要である。

- ・緊急処置を直ちに実施できる環境：点滴施行中のベッドサイドで、気道確保、酸素、エピネフリン、グルココルチコイドの投与ができる。
- ・本邦における市販後調査において、治験でインフリキシマブを使用し2年間以上の中断の後に再投与を行った症例で重篤なInfusion reaction (投与時反応) の頻度が有意に高かったため、長期間の中断や休薬の後の再投与は特に厳重な準備とともに行うことが望ましい。

4. 周術期管理

・周術期における生物学的製剤の管理について、日本リウマチ学会の「関節リウマチ診療ガイドライン2024」（3）は「整形外科手術の周術期には生物学的製剤（bDMARD）の休薬を推奨する（推奨の強さ：弱い）」、「整形外科手術の周術期におけるbDMARDの継続は、手術部位感染（SSI）、創傷治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後は休薬することを推奨する。休薬をする場合はRAの再燃に注意が必要である」としている。手術計画の立案に当たっては、この推奨について患者へ説明し、インフォームドコンセントを得る必要がある。

・各薬剤の休薬期間のエビデンスは限られるが、投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。術前休薬期間について定まったものはないが、目安として、海外のガイドラインにおけるbDMARDの術前休薬期間をあげる。

◇ ACRと米国股・膝関節学会との共同ガイドラインにおいては、人工膝および股関節全置換術の周術期の場合、それぞれのbDMARDの予定投与日以降を推奨している（21）（推奨の強さ：弱い）。これは半減期を超える期間の休薬で、薬物の血中濃度は安全域に低下していると考えられることや、インフリキシマブ、アバタセプトの休薬期間に関するエビデンスをもとにしている（22, 23）。

◇ 英国（BSR）でも同様に、少なくとも1投与間隔は休薬することを推奨している。感染のハイリスクの手術においては、半減期の3～5倍の休薬を推奨している（24）。

◇ フランス（CRI）では、エタネルセプトで15日、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ベゴム、ゴリムマブはすべて、4週の休薬を提案している（25）。

・手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能であり、上記欧米のガイドラインでもそのように推奨されている（21, 24, 25）。

・オゾラズマブは新規薬剤であり現在のところ記載はない。

5. 周産期・授乳期管理

・TNF阻害薬の胎盤、乳汁への移行が確認されており^{註2)}、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていない。ただし現時点では動物実験およびヒトでの疫学研究において、胎児への毒性および催奇形性を明らかに示した報告は存在しないため、リスクベネフィットを勘案し、状況により妊婦へ使用することが可能である（3）^{註3)}。

・TNF阻害薬は分子量が大きく乳汁中にはほとんど分泌されないこと、分泌されていたとしても乳児における生体利用率は非常に低いこと、出産後は高率に疾患活動性が再燃すること、母乳栄養からうける母児のメリットは大きいことから、授乳中の使用は可能である（3）。

註2) セルトリズマブ、ベゴムとエタネルセプトは胎盤通過性がきわめて少ないことが報告されている（26, 27）。

註3) オゾラズマブは現時点でヒトでの情報がなく、妊婦への投与は慎重な判断が必要である。なお、「妊娠と薬情報センター」への相談も可能である。

6. 悪性腫瘍への配慮

・TNF阻害薬はその作用機序より悪性腫瘍発生の頻度を上昇させる可能性が懸念され、全世界でモニタリングが継続されているが、現時点では十分なデータは示されていない。今後モニタリングを継続するとともに、悪性腫瘍の合併又は既往のあるRA患者では、悪性腫瘍を治療する主治医と連携し、十分な説明による患者の同意のうえ、bDMARDを使用することが望ましい（3）。

参考文献

- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 (1) :3-15.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 (4) :631-7.
- 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン：2024改訂：若年性特発性関節炎・少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む。診断と治療社；2024. xxxii, 270p.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73 (7) :1108-23.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82 (1) :3-18.
- Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2018;77 (4) :488-94.
- Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, Sakurai T, Saito K, Ohtsubo H, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2015;25 (6) :817-24.
- Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, Sasaki Y, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol.* 2017;27 (2) :237-45.
- Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11 (12) :713-24.
- Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 (6) :974-82.
- Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (2) :628-34.
- Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (2) :189-94.
- Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009;36 (5) :898-906.
- Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol.* 2012;22 (4) :498-508.
- 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会, 日本呼吸器学会. 生物学的製剤と呼吸器疾患：診療の手引き：日本呼吸器学会, 克誠堂出版 (制作)；2014.
- 日本結核病学会予防委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013;88 (5) :497-512.
- Harigai M, Koike R, Miyasaka N, Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Study G. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med.* 2007;357 (18) :1874-6.
- 一般社団法人日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン（第4版）2022；https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html.
- Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75 (3) :333-48.
- Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2015;25 (3) :335-43.

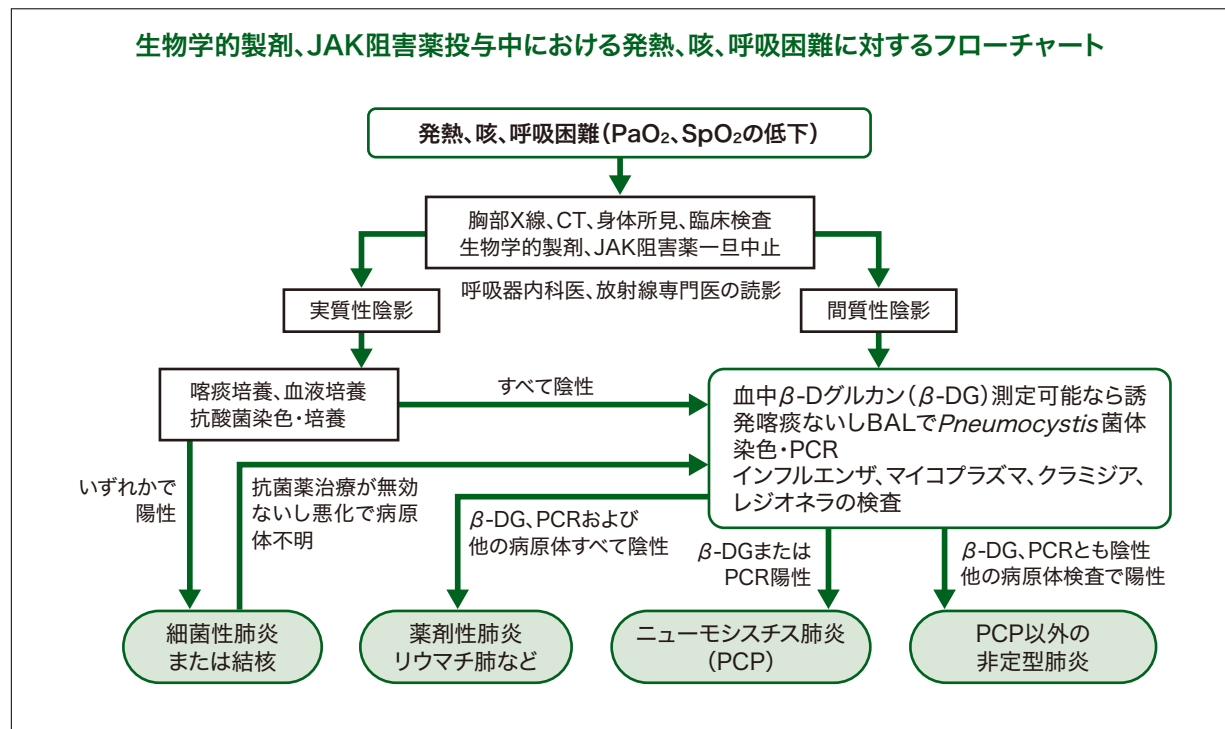
21. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (9) :1464-73.
22. George MD, Baker JF, Winthrop K, Alemao E, Chen L, Connolly S, et al. Timing of Abatacept Before Elective Arthroplasty and Risk of Postoperative Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71 (9) :1224-33.
23. George MD, Baker JF, Hsu JY, Wu Q, Xie F, Chen L, et al. Perioperative Timing of Infliximab and the Risk of Serious Infection After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69 (12) :1845-54.
24. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58 (2) :e3-e42.
25. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNFalpha antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine.* 2013;80 (6) :574-81.
26. Wakefield I, Stephens S, Foulkes R, Nesbitt A, Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNFalpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci.* 2011;122 (1) :170-6.
27. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 (11) :1793-4.

一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
関節リウマチ診療ガイドライン小委員会
委員長 針谷正祥
(2024.7.7)

更新記録

- 2006年4月 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害療法施行ガイドライン初版策定
- 2008年1月 改訂第2版
- 2010年9月 改訂第3版
- 2012年7月 改訂第4版
- 2014年2月 改訂第5版
- 2014年6月 改訂第6版
- 2015年3月 改訂第7版
- 2017年3月 改訂第8版
- 2018年8月 改訂第9版
- 2018年11月 改訂第10版
- 2019年6月 改訂第11版
- 2020年2月 改訂第12版
- 2022年10月 改訂第13版
- 2023年3月 改訂第14版
- 2024年7月 改訂第15版

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



シムジア® 皮下注200mg シリンジ オートクリックス®

劇薬、処方箋医薬品
(注意一医師等の処方箋により使用すること)

Cimzia®

貯法：2～8℃で保存 有効期間：2年

販売名	シムジア皮下注200mg シリンジ	シムジア皮下注200mg オートクリックス
承認番号	22400AMX01488000	23000AMX00796000
販売開始	2013年3月	2018年11月

- 1. 警告**
(効能共通)
- 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が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投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。【電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5 参照】
- 1.2 感染症
- 1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。【電子添文1.1、2.1、11.1.1 参照】
- 1.2.2 結核
播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。
結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診察経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。【電子添文1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照】
- 1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。【電子添文1.1、2.4、9.1.3、11.1.4 参照】
- (関節リウマチ)
- 1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)
- 1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・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(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。]【電子添文1.1、1.2.1、11.1.1 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。]【電子添文1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、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
- 2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]【電子添文1.1、1.3、9.1.3、11.1.4 参照】
- 2.5 うっ血性心不全の患者【電子添文15.1.2 参照】

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シムジア皮下注200mgシリンジ シムジア皮下注200mgオートクリックス
有効成分	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)
成分・含量(1mL中)	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)200mg

3.2 製剤の性状

販売名	シムジア皮下注200mgシリンジ シムジア皮下注200mgオートクリックス
剤形	注射剤
性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
pH	pH 4.5～4.9
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1.5

4. 効能又は効果

○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

○既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

5. 効能又は効果に関連する注意

(関節リウマチ)

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

5.2 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及び患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

(関節リウマチ)

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7.1 本剤と他の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)

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内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。

7.3 関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

7.4 本剤とアバセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFα(腫瘍壊死因子α)の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。【電子添文1.1、8.2、8.5、9.1.1 参照】

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。【電子添文1.1、8.1、15.1.5 参照】

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があることに注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、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の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、消耗、体重減少、発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。【電子添文1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照】

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。【電子添文9.1.6 参照】

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種による感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。【電子添文1.1、8.1、9.1.1 参照】

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

8.8 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のち、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、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等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。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

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)の患者又は感染症が疑われる患者【電子添文1.1、8.1、8.5 参照】

9.1.2 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線に結核治療所見のある患者)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、症状が顕在化するおそれがある。【電子添文1.1、2.2、8.3、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、結核の診察経験を有する医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。【電子添文1.1、1.2.2 参照】

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致す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遊離試験又は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

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。【電子添文1.1、1.3、2.4、11.1.4 参照】

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.4 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者
血液疾患が悪化するおそれがある。【電子添文11.1.5 参照】

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、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。【電子添文11.1.7 参照】

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)

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。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルス

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認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。【電子添文8.4 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。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。【電子添文16.3.1 参照】

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が報告されている。【電子添文16.3.2 参照】

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能(免疫機能等)が低下している。

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 重篤な感染症

敗血症(頻度不明)、肺炎(1.4%)等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシスティス等)、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの)があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。【電子添文1.1、1.2、1.2.1 参照】

11.1.2 結核(頻度不明)

結核[肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む]があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。【電子添文1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2 参照】

11.1.3 重篤なアレルギー反応(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

11.1.4 脱髄疾患(頻度不明)

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。【電子添文1.1、1.3、2.4、9.1.3 参照】

11.1.5 重篤な血液障害(頻度不明)

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがある。【電子添文9.1.4 参照】

11.1.6 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様候群(頻度不明)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

11.1.7 間質性肺炎(0.8%)

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線検査、胸部CT検査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ティス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮し入れ適切な処置を行うこと。【電子添文9.1.5 参照】

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
抵抗機構	細菌感染(膿瘍を含む)、ウイルス感染(帯状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む)	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系		頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、失神	
血液		貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長	
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴、耳鳴、回転性めまい	
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害(心筋梗塞、狭心症を含む)、低血圧、斑状出血(血腫、点状出血を含む)、脳卒中、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症	不整脈、動悸、心筋症(心不全を含む)、心膜炎、凝固亢進(肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む)、低血圧、斑状出血(血腫、点状出血を含む)、脳卒中、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥刺・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水泡、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色靴擦癢症、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
筋骨格系			CK増加、関節炎	筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む)
生殖器			月経周期及び子宮出血異常(無月経を含む)	乳房障害、無精子症、龟头炎、陰分泌液、性機能不全
その他		KL-6増加、注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫(末梢及び顔面を含む)、サルコイドーシス、寒寒	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP増加、血中尿酸増加、治療不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間(TT)及びプロトロンビン時間(PT)の測定への干渉は認められていない。本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには30分程度必要である。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では52週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。【電子添文2.5 参照】

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(ELISA法^注)は、メトトレキサート併用下では8.2%及びメトトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。【電子添文16.1.2、16.1.3 参照】

15.1.4 尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52週までの抗体発現率(酸解離ECLIA法^注)は、全症例で96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。【電子添文16.1.5 参照】注) 酸解離ECLIA法はELISA法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

15.1.5 海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5(0.4、0.7)に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6(0.1、1.7)であった。関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した。海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者995例で100人年あたり0.45(0.22、0.82)であった。【電子添文1.1、8.2 参照】

15.1.6 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.2 ラット(5日間反復静脈内投与毒性試験)とサル(28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験)における組織病理検査では、50mg/kg/週以上の用量で、多くの器官(リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢)のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成(サルのみ)が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間この回復期間後に一部消失した。なお、サルに50mg/kg/週を投与したときのCmax及びAUCは、ヒトに400mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

(シムジア皮下注200mgシリンジ)1mL[1シリンジ]
(シムジア皮下注200mgオートクリック)1mL[1本]

(2024年8月改訂)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

Devices designed
in partnership with



GOODGRIPS

CIMZIA®はUCB PHARMA S.A., Belgiumの登録商標です。

OXO, GOOD GRIPSはHelen of Troy社の登録商標であり、同社よりライセンスされて使用しています。

製造販売元

ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

発売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1

(2024年11月作成)EMC-NK

【文献請求及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371

【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>

CIM93001Z02

JP-CZ-2400154

CIM05-D01-03-K



専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等閲覧できます。