



日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画対象製品

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です。

シムジア®を安全にお使いいただくために

乾癬*版TNFα阻害薬(ベグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤)
(セルトリスマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤)

薬価基準収載


cimzia®
(certolizumab pegol)**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®**

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。[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。[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。[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。[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、関節症性乾癬、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。][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。][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。][1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[15.1.2参照]

*既存治療で効果不十分な疾患:尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

はじめに

本誌では、セルトリズマブ ペゴルの国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験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。国内臨床試験における曝露状況と有害事象及び副作用の発現率を、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。

- 添付文書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、2019年12月の承認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®の乾癬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。」です。

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
--------------------------	---

個別の有害事象・副作用について	7
-----------------	---

① 感染症	7
② 結核	15
③ 間質性肺炎	21
④ アレルギー反応	25
⑤ 血液障害	29
⑥ 肝機能障害	32
⑦ 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群	38
⑧ 脱髄疾患	41
⑨ 悪性腫瘍	44

臨床試験において認められた有害事象・副作用の概要

●尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(52週時まで集計)において、本剤投与群122例中39例(32.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められています。主な副作用は鼻咽頭炎5例(4.1%)、乾癬4例(3.3%)等でした。

●乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者

乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(52週時まで集計)において、本剤投与群22例中9例(40.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められています。2例以上に発現した副作用は乾癬2例(9.1%)のみでした(いずれも乾癬性紅皮症患者)。

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	全セルトリスマブベゴル群	
PS0017	中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)	二重盲検下にプラセボ群、セルトリスマブベゴル200mg、400mg群に無作為に割り付け、Q2Wで皮下投与し、200mg群は16週時点のレスポーター(PASI50を達成)を200mg Q2W群、400mg Q4W群のいずれかに1:1で再無作為化して皮下投与した。16、24、32、40週時にPASI50未達成の患者は、Escape投与に移行し、非盲検下にセルトリスマブベゴルを200mg Q2W(400mg Q2Wへの増量可)で皮下投与した。	52週	26例	・無作為化した症例: 101例 ・Escape投与を含めた例数: 122例	2017年2月 ~ 2019年1月
	乾癬性紅皮症患者、及び膿疱性乾癬患者	セルトリスマブベゴル200mg群(開始から3回は400mgを投与)又は400mg群に無作為に割り付け、Q2Wで14週間皮下投与し、16週時のノンレスポーターは増量又は中止した(非盲検試験)。	52週	—	22例 ・乾癬性紅皮症患者: 15例 ・膿疱性乾癬患者: 7例	

PASI: 乾癬の面積・重症度指数、Q2W: 2週間隔投与、Q4W: 4週間隔投与

- 日本人乾癬被験者集団のデータベースは、P3の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験(関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者にはプラセボ対照二重盲検比較試験、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者には非盲検試験として実施)としました。データベースへのカットオフ日は、52週時の最終評価後、60週時までの安全性追跡調査期間を含めました。

国内でのプラセボ対照試験における曝露状況の要約(関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者)

	プラセボ群 N=26	セルトリスマブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W+ セルトリスマブ ペゴル 400mg ^{b)} Q4W群 N=72	セルトリスマブ ペゴル 400mgQ2W群 N=64	全セルトリスマブ ペゴル群 N=122
曝露期間(日)				
平均値(SD)	123.0(71.6)	276.4(108.5)	304.9(101.9)	323.1(77.4)
中央値	112.0	355.5	364.0	364.0
最小値, 最大値	14, 364	42, 368	28, 367	28, 368
総曝露期間(患者・年)	9.5	63.5	62.9	126.5

Q2W: 2週間隔投与、Q4W: 4週間隔投与、SD: 標準偏差

a)セルトリスマブ ペゴル400mgQ2Wによる3回の開始用量投与後

b)セルトリスマブ ペゴル400mgQ4Wは、16週時のレスポンスを200mgQ2Wから無作為に切り替えた。

注: 16週時以降にEscape投与に移行した症例は、プラセボ群21例(16週時点で19例)、セルトリスマブ ペゴル200mgQ2W/200mg Q2W群7例、セルトリスマブ ペゴル200mgQ2W/400mgQ4W群3例(16週時点のセルトリスマブ ペゴル200mgQ2W群6例)、セルトリスマブ ペゴル400mgQ2W群3例(16週時点で2例)であった。

国内での非盲検試験における曝露状況の要約(乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者)

	乾癬性紅皮症患者			膿疱性乾癬患者			総計 N=22
	セルトリス マブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W群 N=7	セルトリス マブ ペゴル 400mg Q2W群 N=10	合計 N=15	セルトリス マブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W群 N=4	セルトリス マブ ペゴル 400mg Q2W群 N=4	合計 N=7	
曝露期間(日)							
平均値(SD)	247.4 (139.3)	298.9 (116.5)	314.7 (106.8)	307.8 (112.5)	329.5 (69.7)	364.1 (0.4)	330.5 (90.4)
中央値	319.0	364.0	364.0	364.0	364.0	364.0	364.0
最小値, 最大値	28, 364	45, 367	28, 367	139, 364	225, 365	364, 365	28, 367
総曝露期間 (患者・年)	5.7	9.6	15.2	3.8	4.2	8.1	23.3

Q2W: 2週間隔投与、Q4W: 4週間隔投与、SD: 標準偏差

a)セルトリスマブ ペゴル400mgQ2Wによる3回の開始用量投与後

注: 維持期間中、セルトリスマブ ペゴル200mgQ2Wで改善しなかった被験者は、治験責任医師の判断でセルトリスマブ ペゴル400mg Q2Wに増量が可能であった。そのため、各投与群の被験者数の合計は投与開始時の合計被験者数と異なる場合がある。すなわち、途中で増量された被験者はそれぞれの投与群にカウントされるが合計投与群では1回のみカウントされる。

国内でのプラセボ対照試験における有害事象の概要(関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者)

	プラセボ ^{a)} 群 N=26	セルトリズマブ ペゴル 200mg ^{b)} Q2W+ セルトリズマブ ペゴル 400mg ^{c)} Q4W群 N=72	セルトリズマブ ペゴル 400mgQ2W群 N=64	全セルトリズマブ ペゴル群 N=122
全ての有害事象	21(80.8)	63(87.5)	54(84.4)	111(91.0)
重症度 ^{d)}				
軽度	11(42.3)	47(65.3)	38(59.4)	79(64.8)
中等度	6(23.1)	13(18.1)	12(18.8)	25(20.5)
高度	4(15.4)	3(4.2)	4(6.3)	7(5.7)
重篤な有害事象	1(3.8)	2(2.8)	6(9.4)	8(6.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2(7.7)	5(6.9)	4(6.3)	9(7.4)
副作用 ^{e)}	6(23.1)	21(29.2)	18(28.1)	39(32.0)

Q2W：2週間隔投与、Q4W：4週間隔投与

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) 導入期間にプラセボ群に割り付けられた被験者は、16週時にほとんどがEscape投与に移行し、4例のみが維持期間でもプラセボ群を継続した。

b) セルトリズマブ ペゴル400mgQ2Wによる3回の開始用量投与後

c) セルトリズマブ ペゴル400mgQ4Wは、16週時のレスポンダーを200mgQ2Wから無作為に切り替えた。

d) 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。

e) 治験薬と因果関係が否定できない有害事象を「副作用」として分類した。

副作用

セルトリズマブ ペゴル投与群全体で122例中39例(32.0%)に認められました。主な副作用はセルトリズマブ ペゴル投与群全体で鼻咽頭炎5例(4.1%)、乾癬4例(3.3%)等でした。

重篤な副作用

セルトリズマブ ペゴル投与群全体で5例に認められ、潜伏結核2例、好中球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス、帯状疱疹各1例でした(潜伏結核1例及び帯状疱疹は同一症例で発現)。

投与中止に至った有害事象

セルトリズマブ ペゴル投与群全体で9例に認められ、乾癬4例、血小板減少症、肝障害、アルコール性肝疾患、AST増加、間質性肺疾患各1例でした。

死亡

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。

国内での非盲検試験における有害事象の概要(乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者)

	乾癬性紅皮症患者			膿疱性乾癬患者			総計 N=22
	セルトリズ マブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W群 N=7	セルトリズ マブ ペゴル 400mg Q2W群 N=10	合計 N=15	セルトリズ マブ ペゴル 200mg ^{a)} Q2W群 N=4	セルトリズ マブ ペゴル 400mg Q2W群 N=4	合計 N=7	
全ての有害事象	5(71.4)	9(90.0)	14(93.3)	3(75.0)	4(100)	7(100)	21(95.5)
重症度 ^{b)}							
軽度	2(28.6)	6(60.0)	8(53.3)	2(50.0)	2(50.0)	4(57.1)	12(54.5)
中等度	3(42.9)	2(20.0)	5(33.3)	1(25.0)	1(25.0)	2(28.6)	7(31.8)
高度	0	1(10.0)	1(6.7)	0	1(25.0)	1(14.3)	2(9.1)
重篤な有害事象	0	1(10.0)	1(6.7)	0	2(50.0)	2(28.6)	3(13.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2(28.6)	1(10.0)	3(20.0)	0	0	0	3(13.6)
副作用 ^{c)}	3(42.9)	3(30.0)	6(40.0)	1(25.0)	2(50.0)	3(42.9)	9(40.9)

Q2W：2週間隔投与、Q4W：4週間隔投与

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400mgQ2W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変動した有害事象は、報告された最も強い重症度のみ含めた。

c)治験薬と因果関係が否定できない有害事象を「副作用」として分類した。

副作用

乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者において、15例中6例(40.0%)及び7例中3例(42.9%)に認められ、乾癬性紅皮症患者で乾癬2例(13.3%)、注射部位反応、単純ヘルペス、帯状疱疹、せつ、潜伏結核、咽頭炎、ALT増加、多形紅斑、光線過敏性反応各1例(6.7%)、膿疱性乾癬患者で好中球減少症、体部白癬、ざ瘡各1例(14.3%)でした。

重篤な副作用

乾癬性紅皮症患者で多形紅斑1例、膿疱性乾癬患者で好中球減少症1例でした。

投与中止に至った有害事象

乾癬性紅皮症患者で3例に認められ、潜伏結核、多形紅斑、乾癬各1例でした。膿疱性乾癬患者では、投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

死亡

本試験においては、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

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。
- 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）において、セルトリズマブ ペゴル投与で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は77/122例（63.1%）、副作用は19/122例（15.6%）でした。この中で2例以上に認められた副作用は、鼻咽頭炎5例（4.1%）、毛包炎3例（2.5%）、潜伏結核3例（2.5%）、口角口唇炎2例（1.6%）、足部白癬2例（1.6%）でした。また、重篤な感染症は2例3件に認められ、その内訳は帯状疱疹1件（日和見感染症）、潜伏結核2件でした。死亡及び投与中止に至った感染症は認められませんでした。
- 乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者において、セルトリズマブ ペゴル投与で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は14/22例（63.6%）、副作用は5/22例（22.7%）でした。副作用の内訳は、単純ヘルペス、帯状疱疹、せつ、体部白癬、潜伏結核、咽頭炎が各1例（4.5%）でした。また、投与中止に至った感染症として、潜伏結核が1例1件に認められました。重篤な感染症、死亡に至った感染症は認められませんでした。
- 関節リウマチ患者を含めて、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、日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会が作成した「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）」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。

添付文書上の記載

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。[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。[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。][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。[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[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。[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  結核をご覧ください。

臨床試験(国内試験)における発現状況

- ▶ 国内試験におけるセルトリズマブ ペゴル投与で発現した重篤な感染症は、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)で2/122例(1.6%)3件に報告され、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者では報告されませんでした。
 - ✔ 尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)でみられた重篤な感染症は、带状疱疹1件(日和見感染症)、潜伏結核2件でした。
- ▶ 国内試験におけるセルトリズマブ ペゴル投与で発現した感染症の有害事象は、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)で77/122例(63.1%)に報告され、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者で14/22例(63.6%)に報告されました。
 - ✔ 尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)で発現頻度の高いものは、鼻咽頭炎53例(43.4%)、毛包炎6例(4.9%)、爪の皮膚糸状菌症5例(4.1%)、足部白癬5例(4.1%)でした。
 - ✔ 乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者で発現頻度の高いものは、鼻咽頭炎9例(40.9%)及びインフルエンザ2例(9.1%)でした。
- ▶ 国内試験におけるセルトリズマブ ペゴル投与で発現した感染症の副作用は、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)で19/122例(15.6%)に報告され、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者で5/22例(22.7%)に報告されました。
 - ✔ 尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)で発現頻度の高いものは、鼻咽頭炎5例(4.1%)、毛包炎3例(2.5%)、潜伏結核3例(2.5%)、口角口唇炎2例(1.6%)、足部白癬2例(1.6%)でした。
 - ✔ 乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者の感染症の副作用は、単純ヘルペス、带状疱疹、せつ、体部白癬、潜伏結核、咽頭炎が各1例(4.5%)でした。
- ▶ 国内試験におけるセルトリズマブ ペゴル投与で発現した投与中止に至った感染症は、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)では報告がなく、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者で潜伏結核が1例に報告されました。
- ▶ 国内試験におけるセルトリズマブ ペゴル投与で死亡に至った感染症は報告されませんでした。

結核に関しては **2 結核** 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。

- ▶ 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会が作成した「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」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。



「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」より抜粋、一部改変

日本皮膚科学会
乾癬生物学的製剤検討委員会

治療禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有する患者

- 重篤な感染症を有している場合には、適切な感染症治療を優先する。
- 生物学的製剤治療前にB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)などのウイルス検査、すなわちHBs抗原や抗HCV抗体などの検査を実施する。HBV感染者に対しては、TNF阻害薬治療に伴いウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、一般に生物学的製剤の使用は控えるべきである。また、HCV感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、治療開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者にやむを得ず治療を行う場合には十分な経過観察を行う。

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

スクリーニング時には問診、ツベルクリン反応、および胸部画像検査(X線撮影とCT撮影の両方が望ましいが、どちらか一方であればCTを推奨)を必須とし、インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロン、Tスポット)も行ったうえで、必要に応じて専門医(呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医など)と相談し、肺結核を含む呼吸器感染症の有無について総合的に判定する。

B型肝炎ウイルス(HBV)感染者に対しては、HBs抗原が陰性であっても、HBs抗体およびHBc抗体のいずれかが陽性である場合には、HBV再活性化による重症肝炎発症のリスクが否定できないため、スクリーニング時にHBs抗原だけでなく、HBs抗体およびHBc抗体も測定しておく。

生物学的製剤の治療開始前に行う検査項目と問診確認事項、および開始後に定期的に行う検査項目のリストをP12、P13に示した。また、生物学的製剤の導入に際しての結核予防対策をP20に、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策をP36、P37に、生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートをP14およびP23に示した。

なお、下記の患者に使用する場合や、使用中に下記の症状が現れた場合にはとくに注意する。

1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者

- 生物学的製剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。したがって、感染症治療を最優先し、感染症が十分にコントロールできる状態になってから治療を開始すべきである。
- 生物学的製剤による治療中には細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査および処置を行う。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(PCP)などを想定した対処を行う(P14およびP23のフローチャート参照)。高齢者、既存の肺疾患を

有する患者、合併症などによりステロイド全身治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合には、 β -Dグルカンを含む検査値の推移に注意し、ST合剤などの積極的な予防治療も考慮する。なおニューモシスチス肺炎は、市販後調査ではインフリキシマブ使用症例に際だって発現しており、TNF阻害薬を使用する際にはとりわけ注意が必要である。

- 慢性に経過する感染症の合併がある場合、たとえば非結核性抗酸菌症でも全身状態良好な肺MAC (Mycobacterium avium complex) 症などのように、リスク・ベネフィットを勘案して生物学的製剤治療による患者の利益が大きいと判断される症例には、主治医の判断と患者の同意のもとに治療が考慮されることを否定するものではない。ただし、その治療にあたっては当該感染症に精通した専門医との緊密な連携が必須である。
 - IL-17阻害薬に特徴的な副作用として真菌感染症、とくにカンジダ症があげられる。皮膚および粘膜のカンジダ感染症が国内外で報告され、薬剤によっては用量依存性が示されているほか、IL-17シグナルを受容体レベルで広く阻害するプロダルマブでは最も高頻度で認められる。IL-17は生体内で真菌防御に重要なサイトカインであり、IL-17やその受容体の遺伝子異常が慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因となり得ることも示されている。口唇および口腔(食道)粘膜、外陰部などの症状には十分注意し、症状によっては口腔外科、耳鼻科、消化器内科、婦人科などと連携することが望ましい。カンジダ感染症が内臓臓器に及ぶ可能性は極めて低いと考えられるが、カンジダ感染が遷延する場合には、スクリーニング時の必須項目となっている血中 β -Dグルカン測定を定期的に施行し、適切なモニタリングを行うことが望ましい。
 - 黄色ブドウ球菌感染症もIL-17阻害によって生じやすい副作用の1つであり、皮膚や粘膜を中心として種々の炎症や膿瘍を生ずる可能性がある。起炎菌は同定されていないものも多いためブドウ球菌とは限らないが、皮膚は表在性や付属器の感染だけでなく、蜂巣炎の報告も多いので注意が必要である。
 - 生物学的製剤による治療において、生ワクチンの接種に起因す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。
2. 結核の既感染者、あるいは胸部画像所見で陳旧性肺結核に合致する陰影(石灰化像、索状影、胸膜肥厚など)を有する患者、ツベルクリン反応陽性の患者(発赤長径10mm以上を陽性と判定する)、インターフェロン- γ 遊離試験陽性の患者
- ② 結核をご覧ください。
3. B型肝炎ウイルス感染者(HBs抗体ないしHBc抗体陽性者を含む)
- ⑥ 肝機能障害をご覧ください。

(患者番号)
(患者名)
(年齢・性別)

生物学的製剤治療開始前チェックリスト

(□は必須項目)

＜インフォームドコンセント＞

- パンフレット説明・同意 年 月 日
- 上記説明者名 ()
- 治療開始日 年 月 日
- 緊急連絡先確認 1
- 緊急連絡先確認 2

＜治療前検査項目＞

血液/尿検査

- W B C (/ μ L)
- リンパ球 (/ μ L)
- C R P (mg/dL)
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- K L - 6 (U/mL)
- 抗核抗体 ()
- 尿一般 ()

感染症検査

- H B s 抗原 (陰性 ・ 陽性)
- H B s 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H B c 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H B V - D N A 定量 (20IU/mL未満 ・ 20IU/mL以上)
(上記抗体陽性の場合)
- H C V 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H I V 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H T L V - I 抗体 (陰性 ・ 陽性)

結核検査

- ツベルクリン反応
注射部位 () 注射日 (/) 判定日 (/)
- 判定 (陰性 ・ 陽性 ・ 強陽性)
発赤 (× mm) 硬結 (無 ・ 有)
水疱 (無 ・ 有) 二重発赤 (無 ・ 有) 壊死 (無 ・ 有)
- クオンティフェロン検査 / T-SPOT 検査 ()

画像検査

- 胸部X線 ()
- 胸部C T ()

＜問診事項＞

- 本剤 (およびタンパク製剤) 等に過敏症の既往 (無 ・ 有)
- 脱髄疾患の既往 (家族歴) (無 ・ 有)
- アレルギー歴 () (無 ・ 有)
- 感染症 () (無 ・ 有)
- 悪性腫瘍 () (無 ・ 有)
- 糖尿病 (無 ・ 有)
- うっ血性心不全 (無 ・ 有)
- 間質性肺炎 (無 ・ 有)
- 活動性結核 (無 ・ 有)
- 結核患者 (家族 ・ 職場) との接触歴 (無 ・ 有)
- 結核感染歴 (無 ・ 有)
- 結核治療歴 (無 ・ 有)
- それ以外の呼吸器疾患 () (無 ・ 有)
- 妊娠 (無 ・ 有)
- ワクチン接種 () (無 ・ 有)
- 紫外線治療歴 (J / cm²) (回) (年) (無 ・ 有)
- シクロスポリン治療歴 (mg / 日) (年) (無 ・ 有)

(患者番号)
(患者名)
(年齢・性別)

生物学的製剤治療開始後チェックリスト

＜治療開始後 1 カ月＞

- 胸部 X 線 ()
 - 胸部 C T (必要時) ()
 - 血中 β -D グルカン (pg/mL)
 - C R P (mg/dL)
 - W B C (/ μ L)
 - 肝機能検査
 - 他の血液・尿一般検査
- (H B s または H B c 抗体陽性の場合)
- H B s 抗体価 ()
 - H B V-D N A 定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上)

＜治療開始後 3 カ月＞

- 胸部 X 線 ()
 - 胸部 C T (必要時) ()
 - 血中 β -D グルカン (pg/mL)
 - C R P (mg/dL)
 - W B C (/ μ L)
 - 肝機能検査
 - 他の血液・尿一般検査
- (H B s または H B c 抗体陽性の場合)
- H B s 抗体価 ()
 - H B V-D N A 定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上)

＜治療開始後 6 カ月＞

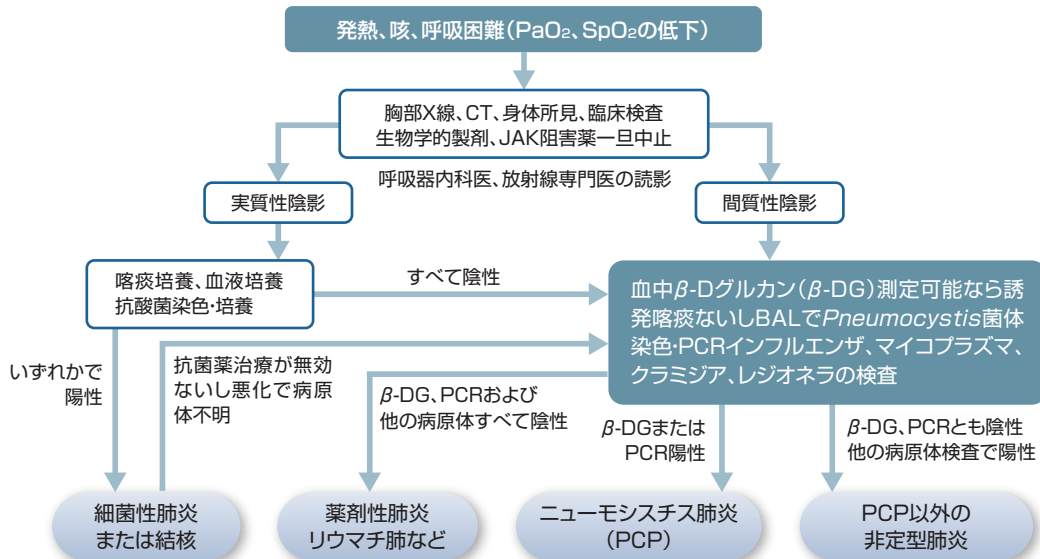
- 胸部 X 線 ()
 - 胸部 C T (必要時) ()
 - 血中 β -D グルカン (pg/mL)
 - 抗核抗体 ()
 - C R P (mg/dL)
 - W B C (/ μ L)
 - 肝機能検査
 - 他の血液・尿一般検査
 - クオオンティフェロン検査/T-S P O T 検査 ()
- (H B s または H B c 抗体陽性の場合)
- H B s 抗体価 ()
 - H B V-D N A 定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上)

＜治療開始後 12 カ月＞

- 胸部 X 線 ()
 - 胸部 C T (必要時) ()
 - 血中 β -D グルカン (pg/mL)
 - 抗核抗体 ()
 - C R P (mg/dL)
 - W B C (/ μ L)
 - 肝機能検査
 - 他の血液・尿一般検査
 - クオオンティフェロン検査/T-S P O T 検査 ()
- (H B s または H B c 抗体陽性の場合)
- H B s 抗体価 ()
 - H B V-D N A 定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上)

以後は半年毎を目安に実施 (H B s/H B c 抗体陽性の場合はより頻回に行うことが望ましい)。
抗核抗体が陽性の場合には抗 dsDNA 抗体も測定する。
関節症性乾癬にて M T X を併用する場合は、血液検査時に K L-6 も測定することが望ましい。
発熱・咳・息苦しさなどの症状の訴えがある場合には、そのつど呼吸器感染症や間質性肺炎を疑い、
フローチャート (P14 および P23) に従って診断・治療を実施する。

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*



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

※：フローチャートに関しては、関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2020年2月1日改訂版)より記載

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。

日本皮膚科学会

乾癬生物学的製剤検討委員会

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dermatol/129/9/129_1845/_pdf/-char/ja

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(2020年2月1日改訂版)」

https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf

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>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jja2.S0024>

日本呼吸器学会

「成人肺炎診療ガイドライン2017」

https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=94

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」

https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=69

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3.4版)」2021年5月

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html

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、セルトリズマブ ペゴルを投与した関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)のうち3例(2.5%)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)のうち1例(4.5%)に潜伏結核が報告されました。これらの潜伏結核の重症度は軽度、治験薬との因果関係は否定できないと判定されました。また、関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者の2例は重篤な有害事象と判定され、乾癬性紅皮症患者の1例は投与を中止しました。
- 国内試験では、活動性結核は報告されませんでした。関節リウマチを含む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。

添付文書上の記載

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。[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。[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。] [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。[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。[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。[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。
[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

臨床試験(国内試験)における発現状況

▶国内試験において、セルトリズマブ ペゴル投与で発現した結核感染(高位語)に関連する有害事象は、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)で軽度の潜伏結核が3/122例(2.5%)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者で軽度の潜伏結核が1/22例(4.5%)でした。これらはいずれも副作用(試験薬との因果関係が否定できない有害事象)と判定されました。

また、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)の2例(400mgQ2W群)は重篤な有害事象と判定され、乾癬性紅皮症患者の1例は投与を中止しました。

▶国内試験では、活動性結核を発現した被験者は報告されませんでした。

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
- ▶ 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。



「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」より抜粋、一部改変

日本皮膚科学会
乾癬生物学的製剤検討委員会

治療禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有する患者
 - 重篤な感染症を有している場合には、適切な感染症治療を優先する。

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

スクリーニング時には問診、ツベルクリン反応、および胸部画像検査(X線撮影とCT撮影の両方が望ましいが、どちらか一方であればCTを推奨)を必須とし、インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロン、Tスポット)も行ったうえで、必要に応じて専門医(呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医など)と相談し、肺結核を含む呼吸器感染症の有無について総合的に判定する。

B型肝炎ウイルス(HBV)感染者に対しては、HBs抗原が陰性であっても、HBs抗体およびHBc抗体のいずれかが陽性である場合には、HBV再活性化による重症肝炎発症のリスクが否定できないため、スクリーニング時にHBs抗原だけでなく、HBs抗体およびHBc抗体も測定しておく。

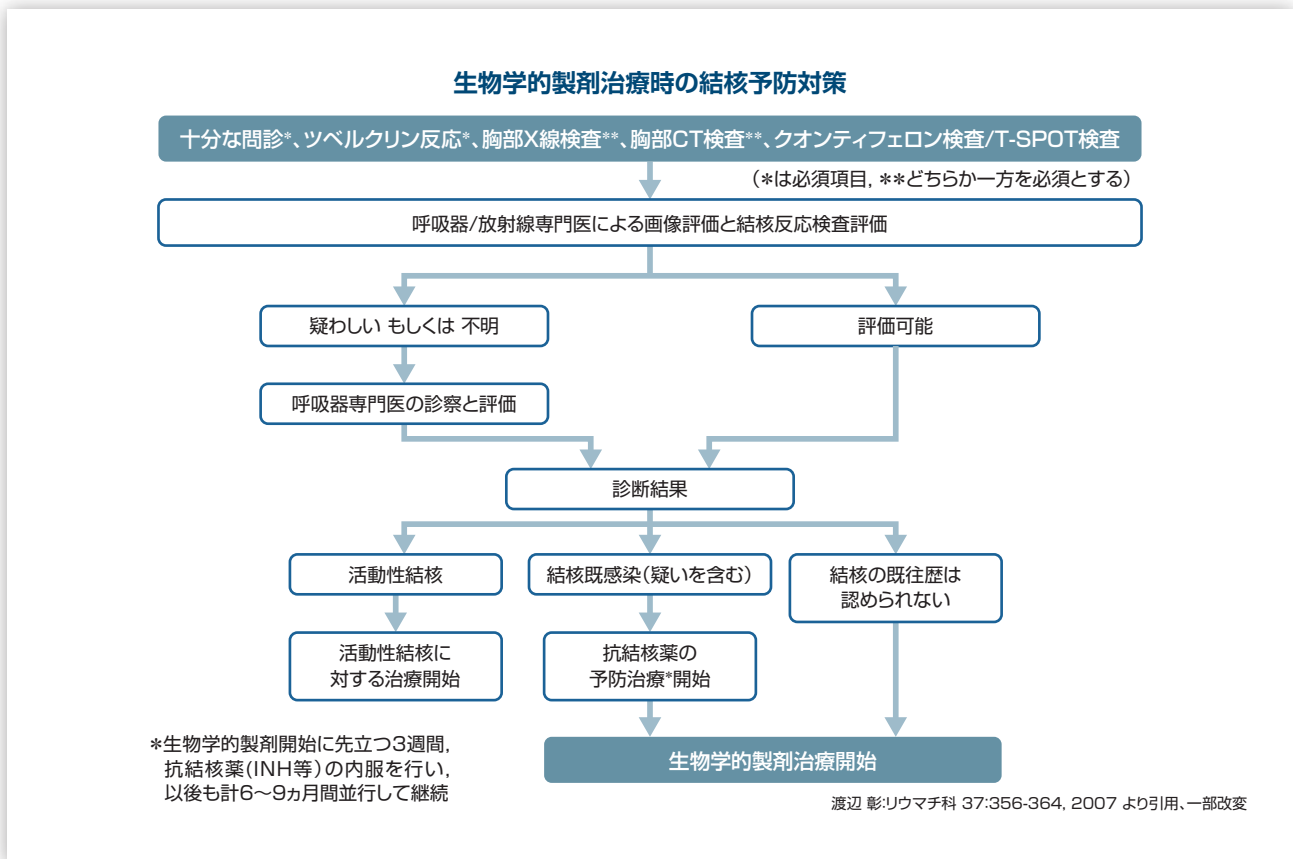
生物学的製剤の治療開始前に行う検査項目と問診確認事項、および開始後に定期的に行う検査項目のリストをP12、P13に示した。また、生物学的製剤の導入に際しての結核予防対策をP20に、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策をP36、P37に、生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートを

P14およびP23に示した。

なお、下記の患者に使用する場合や、使用中に下記の症状が現れた場合にはとくに注意する。

2. 結核の既感染者、あるいは胸部画像所見で陳旧性肺結核に合致する陰影(石灰化像、索状影、胸膜肥厚など)を有する患者、ツベルクリン反応陽性の患者(発赤長径10mm以上を陽性と判定する)、インターフェロン- γ 遊離試験陽性の患者

- 生物学的製剤、中でもとくにTNF阻害薬は潜在性結核を再活性化させるおそれがあるので、結核感染リスクが高い患者では、生物学的製剤開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服を、原則として300mg/日(低体重者には5mg/kg/日)で通常6ヵ月間、糖尿病の合併や免疫抑制状態が想定される患者では9ヵ月間行う。TNF阻害薬の市販後調査では、予防治療終了後に結核が顕在化した症例も報告されていることから、胸部X線やインターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロンまたはTスポット)を定期的に(2~6ヵ月毎など)検査し、必要に応じて再治療を行う。
- 生物学的製剤による治療中には結核症状の発現に十分注意し、胸部画像検査を定期的に(胸部X線検査を6ヵ月毎など)、また必要に応じてインターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロンまたはTスポット)を行う。感染機会があってからツベルクリン反応が陽転化するまで、また呼吸器症状が生じるまで8週間程度かかるといわれており、治療中における結核再活性化の評価にはインターフェロン- γ 遊離試験が鋭敏で有用である。
- 生物学的製剤の治療開始前にツベルクリン反応やインターフェロン- γ 遊離試験などが陰性の患者においても、開始後に活動性結核が現れることがあるため、治療中は結核の発現に十分注意する。
- インフリキシマブおよびアダリムマブの市販後調査では、潜在性結核再活性化の約半数が肺外結核であった。潜在性結核診療ガイドラインを参照のうえ、呼吸器内科医・放射線専門医・感染症専門医と速やかに連携することが望ましい。
- ウステキヌマブでは結核の発症が海外で少数例報告されているが、国内において報告された結核症例は新規発症の1例のみで、潜在性結核再活性化は認められていない。IL-17阻害薬やグセルクマブにおいても、使用経験はまだ浅いが、単剤の使用によって生じた結核発現症例の報告はない。
- なお、実際に結核が発症した際、播種性結核のように免疫再構築症候群が起こりやすいと想定される場合は、生物学的製剤中止の判断は慎重にすべきであり、呼吸器内科医に相談のうえ注意深く対応する。



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。

日本皮膚科学会

乾癬生物学的製剤検討委員会

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dermatol/129/9/129_1845/_pdf/-char/ja

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(2020年2月1日改訂版)」

https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf

日本結核病学会

「結核診療ガイド」

株式会社 南江堂

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」

https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=69

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。
- 国内試験では、セルトリズマブ ペゴルを投与した関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)のうち1例(0.8%)に間質性肺疾患が報告されました。この間質性肺疾患の重症度は軽度、治験薬との関連性は「関連あり」と判定されました。間質性肺疾患を発現した症例は投与中止に至りました。乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)には間質性肺疾患は報告されませんでした。
- 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。

添付文書上の記載

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

定期的に関診を行うなど、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。[11.1.7参照]

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。[9.1.5参照]

臨床試験(国内試験)における発現状況

- ▶国内試験において、セルトリズマブ ペゴルを投与した関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)で1例(0.8%)に間質性肺疾患が報告されました。本事象の重症度は軽度、治験薬との関連性は「関連あり」と判定されました。間質性肺疾患を発現した症例は投与中止に至りました。
- ▶国内試験における乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)には間質性肺疾患は認められませんでした。

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。



副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

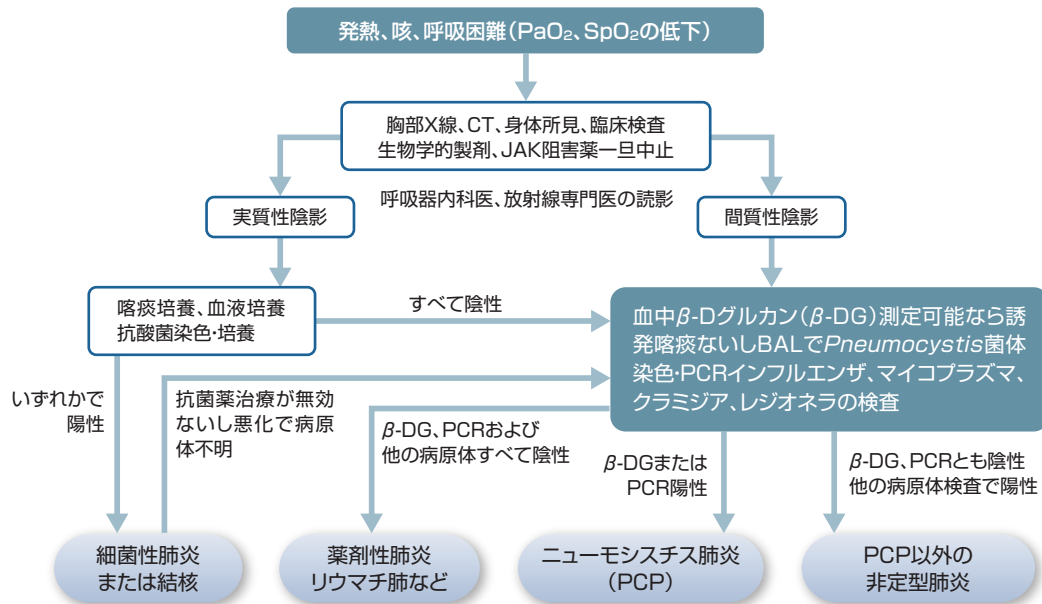
生物学的製剤の治療開始前に行う検査項目と問診確認事項、および開始後に定期的に行う検査項目のリストをP12、P13に示した。また、生物学的製剤の導入に際しての結核予防対策をP20に、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策をP36、P37に、生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートをP14およびP23に示した。

なお、下記の患者に使用する場合や、使用中に下記の症状が現れた場合にはとくに注意する。

5. 間質性肺疾患のある患者、またはその既往を有する患者

- インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブの市販後調査では、一定の頻度で間質性肺炎を発現した症例が報告されている。TNF阻害薬では、血清マーカー(KL-6)が擬陽性となる可能性についても報告がある。IL-17阻害薬については、市販後調査で少数ながら間質性肺炎の報告がある。

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*



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

※：フローチャートに関しては、関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2020年2月1日改訂版)より記載

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。

日本皮膚科学会

乾癬生物学的製剤検討委員会

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dermatol/129/9/129_1845/_pdf/-char/ja

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(2020年2月1日改訂版)」

https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf

日本呼吸器学会

「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き(改訂第3版)」

株式会社 南江堂

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」

https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=69

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. Mod Rheumatol. 2012 May 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22588312.
- 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. Mod Rheumatol. 2012 May 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22572888.

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。
- 国内試験において、過敏症及びアナフィラキシー反応は報告されませんでした。
- 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。

添付文書上の記載

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(国内試験)における発現状況

- ▶ 国内試験において、セルトリズマブ ペゴル群では過敏症及びアナフィラキシー反応は報告されませんでした。
- ▶ 関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)では、湿疹及び皮膚炎関連事象が23例(18.9%)、咳嗽及び気管支炎関連事象が9例(7.4%)、蕁麻疹関連事象が5例(4.1%)に報告され、うっ滞性皮膚炎の1例を除いていずれも軽度でした。また、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)では、咳嗽が3例(13.6%)、湿疹が2例(9.1%)及び日光皮膚炎が1例(4.5%)に報告され、いずれも軽度でした。
- ▶ 国内試験におけるセルトリズマブ ペゴル群の注射部位反応に関連する有害事象は、関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)で4例(3.3%)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)で1例(4.5%)に報告され、いずれも軽度でした。

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ので、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。

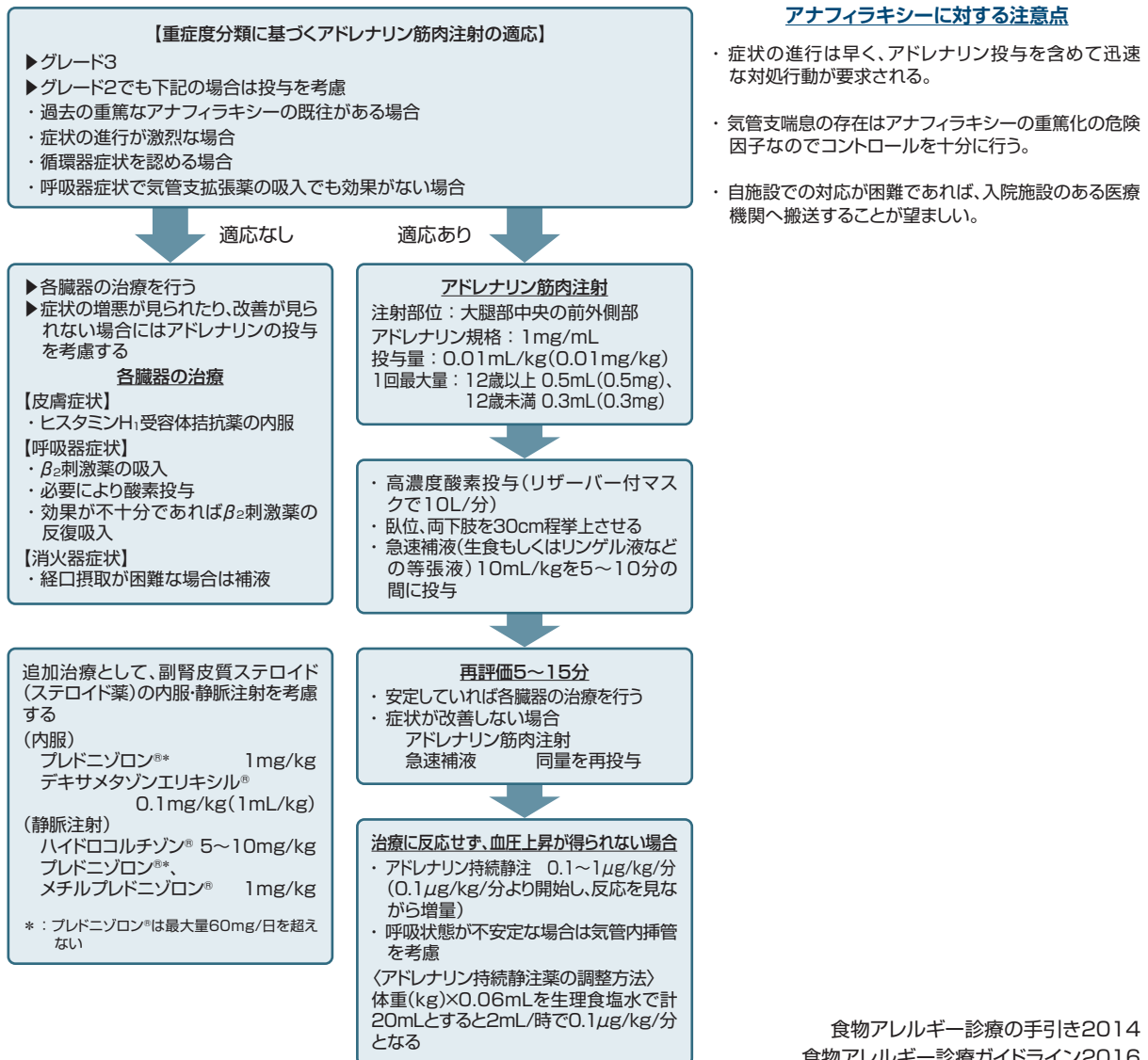


4. 治療方法

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β2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。



- (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0.1～1 μ g/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

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。
- 国内試験のいずれのセルトリズマブ ペゴル群でも、血液学的事象の発現率は低く、凝固障害を示唆する事象は報告されませんでした。
- 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。

添付文書上の記載

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。[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。[9.1.4参照]

臨床試験(国内試験)における発現状況

▶国内試験における造血障害による血球減少症は、関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)で、血小板減少症及び好中球減少症が各1例(0.8%)でした。本事象は、いずれも重篤で、治験薬との関連性は「関連あり」と判定され、重症度はそれぞれ中等度及び軽度でした。血小板減少症を発現した症例は、治験薬の投与が中止され、中止後に回復しました。好中球減少症を発現した症例は、治験薬投与継続中に回復しました(発症から90日後)。

▶国内試験における造血障害による血球減少症は、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)で、好中球減少症が1例(4.5%)でした。本事象は重篤で、治験薬との関連性は「関連あり」と判定され、重症度は中等度でした。治験薬投与は継続され、発症120日後に回復しました。

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用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。ヒー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、用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	ヒー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。



「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」より抜粋

日本皮膚科学会
乾癬生物学的製剤検討委員会

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

7. 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血など)の患者、またはその既往を有する患者

- まれではあるが、TNF阻害薬に関連した重篤な血球減少症(血小板減少症、白血球減少症など)を含む血液系の有害事象が報告されている。
- 造血機能障害が示唆される徴候や症状(持続的発熱、皮下出血、出血、蒼白など)が発現した場合、速やかに内科医の診察を受けるよう指導する。
- 血液異常を確認された患者においては、生物学的製剤による治療を中止する。
- IL-17阻害薬に特徴的な副作用として、国内外の臨床試験において好中球減少症の有害事象が報告されている。これまでの市販後調査において、敗血症等の重篤な症状発現と関連するリスクは極めて低いが、著しい好中球減少が認められた場合は、重篤な感染症が発現する可能性があるため十分な観察を行い、突然の高熱、寒気、喉の痛みなどが認められた場合には休薬、投与中止など適切な処置を行う。

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。

日本皮膚科学会

乾癬生物学的製剤検討委員会

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dermatol/129/9/129_1845/_pdf/-char/ja

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>

厚生労働省(平成19年6月)

「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/tp1122-1f13.pdf>

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。
- 本剤投与開始前に、日本皮膚科学会「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）」の「B型肝炎ウイルス感染者（HBs抗体ないしHBc抗体陽性者を含む）」及び日本肝臓学会「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。

添付文書上の記載

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。[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。[8.4参照]

臨床試験(国内試験)における発現状況

▶国内試験における肝臓系事象は、セルトリズマブ ペゴルを投与された関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)で12例(9.8%：10.10/100患者・年)であり、いずれも非重篤でした。一方で、プラセボ群では肝臓系事象は認められませんでした。

尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)における肝臓系事象の一覧(0~52週)

器官別大分類 基本語	セルトリズマブ ペゴル 200mgQ2W+セルトリズマブ ペゴル 400mgQ4W N=72 100患者・年=0.64		セルトリズマブ ペゴル 400mgQ2W N=64 100患者・年=0.63		セルトリズマブ ペゴル全例 N=122 100患者・年=1.26	
	例数(%) [件数]	/100 患者・年	例数(%) [件数]	/100 患者・年	例数(%) [件数]	/100 患者・年
すべての肝臓系事象	7(9.7)[9]	11.91	5(7.8)[5]	8.33	12(9.8)[14]	10.10
肝胆道系障害	4(5.6)[5]	6.49	3(4.7)[3]	4.87	7(5.7)[8]	5.68
肝障害	2(2.8)[2]	3.17	1(1.6)[1]	1.59	3(2.5)[3]	2.38
肝機能異常	2(2.8)[3]	3.22	2(3.1)[2]	3.25	4(3.3)[5]	3.23
臨床検査	3(4.2)[4]	4.94	2(3.1)[2]	3.26	5(4.1)[6]	4.10
ALT増加	2(2.8)[3]	3.24	1(1.6)[1]	1.61	3(2.5)[4]	2.42
AST増加	1(1.4)[1]	1.60	0	—	1(0.8)[1]	0.80
肝機能検査異常	0	—	1(1.6)[1]	1.61	1(0.8)	0.79

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、Q2W：2週間隔投与、Q4W：4週間隔投与

▶ 関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)において、AST又はALTが基準値上限の3倍以上に上昇した被験者は、セルトリズマブ ペゴル200mgQ2W+セルトリズマブ ペゴル400mgQ4W群で10例(13.9%)、セルトリズマブ ペゴル400mgQ2W群で2例(3.1%)、AST又はALTが基準値上限の5倍及び8倍以上に上昇した被験者は、セルトリズマブ ペゴル200mgQ2W+セルトリズマブ ペゴル400mgQ4W群でそれぞれ4例(5.6%)及び3例(4.2%)でした。

尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)において、ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者は、セルトリズマブ ペゴル200mgQ2W+セルトリズマブ ペゴル400mgQ4W群で27例(37.5%)及びセルトリズマブ ペゴル400mgQ2W群で18例(28.1%)でした。

ただし、Hy's law基準を満たした被験者は報告されませんでした。

▶ 国内試験における肝臓系事象は、セルトリズマブ ペゴルを投与された乾癬性紅皮症患者(15例)及び膿疱性乾癬患者(7例)で、乾癬性紅皮症患者が4例(26.7%)に5件(肝機能異常2件、脂肪肝2件、ALT増加1件)、膿疱性乾癬患者が3例(42.9%)に5件(γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加2件、AST増加1件、ALT増加1件、血中ビリルビン増加1件)でした。肝臓系事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止には至りませんでした。

▶ 乾癬性紅皮症患者(15例)において、AST又はALTが基準値上限の3倍以上に上昇した被験者が2例(13.3%)及びビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が8例(53.3%)に認められました。また、膿疱性乾癬患者(7例)では、ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が3例(42.9%)に認められ、AST及びALTが基準値上限の3倍以上に上昇した被験者は認められませんでした。

ただし、Hy's law基準を満たした被験者は報告されませんでした。

Hy's law基準：ビリルビンが基準値上限の2倍以上、かつAST又はALTが基準値上限の3倍以上

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。

- ▶ 日本皮膚科学会「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」の「B型肝炎ウイルス感染者(HBs抗体ないしHBc抗体陽性者を含む)」及び日本肝臓学会「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。



治療禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有する患者

- 重篤な感染症を有している場合には、適切な感染症治療を優先する。
- 生物学的製剤治療前にB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)などのウイルス検査、すなわちHBs抗原や抗HCV抗体などの検査を実施する。HBV感染者に対しては、TNF阻害薬治療に伴いウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、一般に生物学的製剤の使用は控えるべきである。また、HCV感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、治療開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者にやむを得ず治療を行う場合には十分な経過観察を行う。

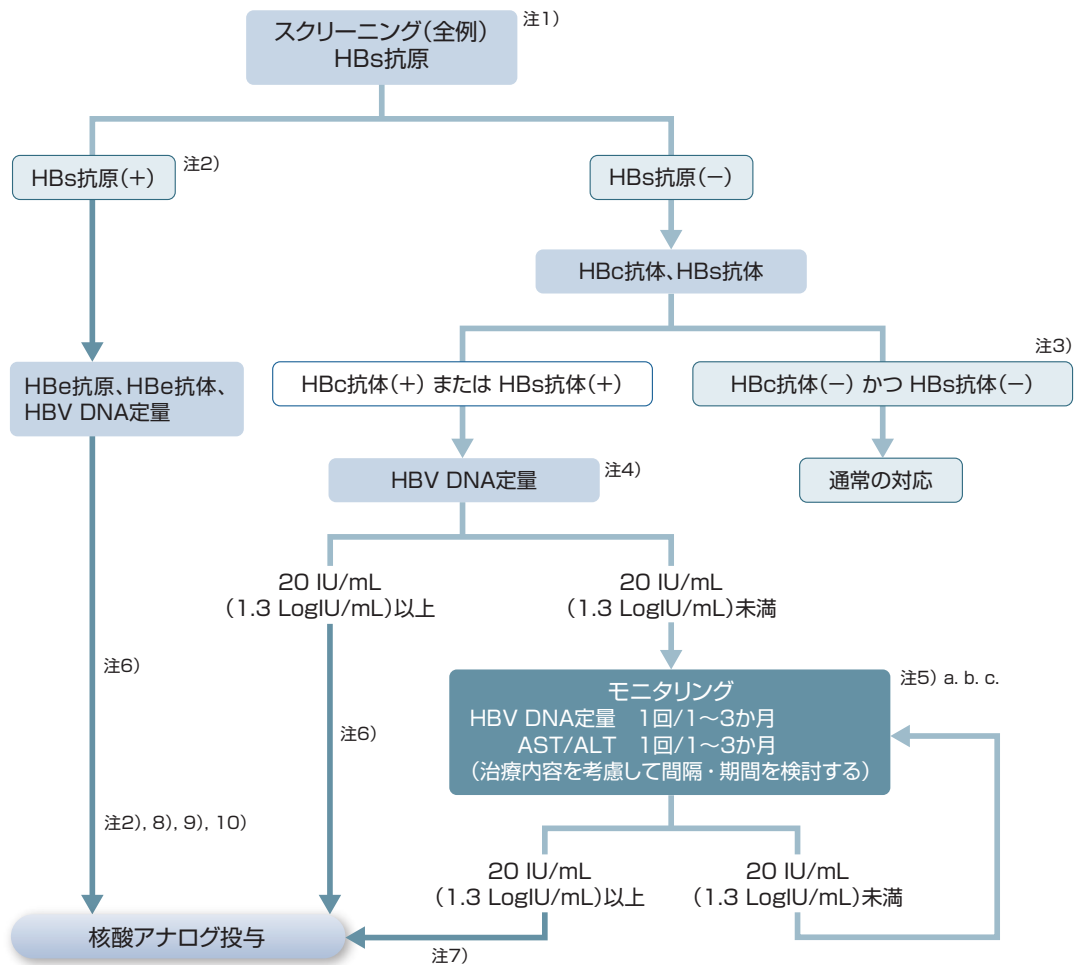
副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

B型肝炎ウイルス(HBV)感染者に対しては、HBs抗原が陰性であっても、HBs抗体およびHBc抗体のいずれかが陽性である場合には、HBV再活性化による重症肝炎発症のリスクが否定できないため、スクリーニング時にHBs抗原だけでなく、HBs抗体およびHBc抗体も測定しておく。

3. B型肝炎ウイルス感染者(HBs抗体ないしHBc抗体陽性者を含む)

- HBs抗原陰性でHBs抗体ないしHBc抗体陽性例は従来HBV既往感染とされ、臨床的には治癒の状態と考えられてきた。しかしこのような既往感染例でも、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながらHBV-DNAの複製が長期間持続することが明らかになっており、移植後や強力な免疫抑制薬の使用に伴い、その再活性化による重症肝炎が発症することが報告されている。このような背景から、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が策定され、免疫抑制・化学療法施行患者のすべての症例に、HBs抗原だけでなくHBs抗体およびHBc抗体の測定が推奨されている。そのため、生物学的製剤などの免疫抑制を誘発する薬剤の使用を要する患者においては、このガイドラインに則り、スクリーニング時にHBs抗体およびHBc抗体も同時に測定しておくことが望ましい。
- HBs抗体およびHBc抗体のいずれかが陽性であった場合には、次にHBV-DNAの定量測定を行い、それが20 IU/mL以上であれば消化器(肝臓)内科専門医に診療を依頼し、核酸アナログによる治療を検討する。HBV-DNA量が20 IU/mL未満であれば生物学的製剤の治療開始が可能であるが、開始後も肝機能とHBV-DNA量のモニタリングを定期的に行い(HBs抗体が陽性であった場合には、HBV再活性化に応じてその抗体価が低下するため、その推移を追うことも有用である)、HBV-DNA量が20 IU/mL以上になれば(それに伴いHBs抗原も陽性となる)、生物学的製剤治療の継続または中止について肝臓内科医に相談のうえ慎重に判断し、核酸アナログによる治療を開始する(P36、P37参照)。
- なお、スクリーニング時にHBs抗体とHBc抗体を同時に測定することは保険診療でも認められるようになったが、HBV-DNA量測定については抗体が陽性と判明した場合に必要な検査であり、スクリーニング時にHBs抗体とHBc抗体検査、そしてHBV-DNA量測定のすべてを同時に行うことは保険償還上認められていない。

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抗体未測定例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(±ステロイド)、フルダラビンを併用す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、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)で代替することを考慮する。

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

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

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

注9)下記の①が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3.4版)」2021年5月, P78-80
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2021年7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。

日本皮膚科学会

乾癬生物学的製剤検討委員会

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dermatol/129/9/129_1845/_pdf/-char/ja

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf

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3.4版)」2021年5月

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html

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。関節リウマチを含む海外試験では、ループス又はループス様症候群がセルトリズマブ ペゴルを投与した患者に報告されています。
- 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。

添付文書上の記載

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(国内試験)における発現状況

- ▶国内試験において、セルトリズマブ ペゴルを投与した関節症性乾癬の合併例を含む尋常性乾癬患者(122例)で、軽度の抗核抗体増加が1例(0.8%)に報告されましたが、治験薬との関連性は「関連なし」と判定されました。国内試験における乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者(22例)では、その他の抗核抗体の異常変動及び抗二本鎖DNA(抗dsDNA)抗体の発現は報告されませんでした。
- ▶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。

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。



「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2019年版)」より抜粋

日本皮膚科学会
乾癬生物学的製剤検討委員会

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

9. 抗核抗体陽性、またはループス様症候群が疑われる患者

- TNF阻害薬治療により、抗核抗体・抗dsDNA抗体の陽性化、およびループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある。TNF阻害薬使用後にループス様症状が発現し、さらに抗核抗体および抗dsDNA抗体陽性となった場合は、治療を中止する。
- TNF阻害薬以外の生物学的製剤については、これまでにループス様症候群の発現の報告はなく、抗核抗体および抗dsDNA抗体陽性化の頻度は極めて低いと考えられる。

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

「診断・治療指針(医療従事者向け)」

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/215>

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。
- 国内試験では、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。

添付文書上の記載

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。[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。[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。][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。[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。[1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

臨床試験(国内試験)における発現状況

▶国内試験において、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ことが必要です。
- ▶ 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。



「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」より抜粋

日本皮膚科学会
乾癬生物学的製剤検討委員会

治療禁忌

3. 脱髄疾患(多発性硬化症など)およびその既往歴のある患者(TNF阻害薬のみ)

- TNF阻害薬では、既存の脱髄疾患の症状が再燃、または悪化するおそれがあることが知られている。
- ウステキヌマブでは、多発性硬化症を対象とした海外臨床試験を実施しており、その効果にプラセボとの差は認められなかったが、症状の再燃や悪化はなかったことが報告されている。

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

4. 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者、およびその家族歴のある患者

- TNF阻害薬は、脱髄疾患の再燃および悪化、または発現のおそれがあるため、合併例および既往例には使用禁忌となっているが、疑い例や家族歴のある患者に使用する場合には適宜神経学的評価や画像診断などの検査を行い、リスク・ベネフィットを慎重に評価した上でその適用の妥当性を検討し、治療開始後は十分に経過観察を行う。
- TNF阻害薬以外の生物学的製剤では、これまでの前臨床試験成績および臨床試験における治療経験から、当該薬が脱髄疾患の発現に影響を及ぼす所見は認められていないが、治療開始後は十分な経過観察を行うことが望ましい。

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・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」

https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html

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2013」

<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs.html>

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。
- 国内試験では、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）ならびに乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者のいずれにもリンパ腫を含む悪性腫瘍は報告されませんでした。
- 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。

添付文書上の記載

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。[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。[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。[1.1、8.2参照]

臨床試験(国内試験)における発現状況

▶国内試験において、尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)ならびに乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者のいずれにもリンパ腫を含む悪性腫瘍は報告されませんでした。

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。



「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」より抜粋

日本皮膚科学会
乾癬生物学的製剤検討委員会

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

8. 悪性腫瘍が存在する患者、悪性腫瘍の既往歴あるいは治療歴を有する患者、前癌病変を有する患者

- 生物学的製剤は、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ているが、2017年に改訂された国内の関節リウマチに対するTNF阻害薬使用ガイドラインでは、TNF阻害薬による悪性腫瘍発生や再発転移リスク増大に関する十分なエビデンスが存在しないことから、併存する悪性腫瘍については使用禁忌から外れている。各製剤の添付文書においても、また海外の乾癬ガイドラインにおいても、悪性腫瘍は禁忌の記載にはなっていない。
- 現在未治療、あるいは治療中の悪性腫瘍が併存する場合、患者の強い希望に加え、腫瘍治療の主治医からの十分な了解と協力が得られれば、悪化した乾癬に生物学的製剤の使用を考慮する状況も想定される。しかし、原則として悪性腫瘍に対する治療を優先し、治癒ないしは一定の治療効果が得られた時点で、腫瘍の主治療科とも連携のうえ生物学的製剤治療を慎重に検討すべきである。生物学的製剤治療中に外科手術を行う場合は、薬剤によって最終治療から手術時期までの間隔の目安が設定されている。
- 悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変(皮膚以外にも食道、子宮頸部、大腸など)を有する患者については、リスク・ベネフィットを慎重に検討するとともに、生物学的製剤治療中は新たな悪性腫瘍の発生に十分注意する。
- 国際的に最も厳格なガイドラインによれば、悪性腫瘍の摘出術後5年以上が経過し、かつ再発および転移がないことが確認されていることが、生物学的製剤治療可能な条件として提示されていた。2017年の改訂版では、悪性腫瘍の再発および転移はないが、悪性腫瘍の摘出後5年を経過していない症例に生物学的製剤の使用を検討する場合は、当該の悪性腫瘍の主治医と十分に相談することと記載されている。今後実臨床において、悪性腫瘍の摘出後5年を経過していない症例に生物学的製剤治療を導入する場合も想定されるが、既に述べたように腫瘍の主治療科との十分な連携が必須である。
- 紫外線療法を長期にわたって頻回に施行している患者では、皮膚癌発生のリスクが高まることが指摘されている。紫外線療法を長期間施行後に生物学的製剤を使用する場合は、皮膚癌の発生について絶えず、注意深く観察することが望ましい。

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対策情報センター

「がん情報サービスレファレンスリスト」

https://ganjoho.jp/med_pro/med_info/guideline/evidence/index.html

日本医療機能評価機構

「医療情報サービス Minds」

<https://minds.jcqhc.or.jp/>

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
薬価基準収載	2013年2月	2018年11月
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。[1.1.2.1、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。[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。[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。[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、関節症性乾癬、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)

- 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。][1.1.1.2.1、11.1.1参照]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1.1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。][1.1.1.3、9.1.3、11.1.4参照]
- うっ血性心不全の患者[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、関節症性乾癬、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、関節症性乾癬、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%以上に及びぶ患者。
・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、関節症性乾癬、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、関節症性乾癬、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。[1.1.2.2、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。[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。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。[1.1.1.2.2、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。[9.1.6参照]

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因す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。[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と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の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に患者に注意を促し、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[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線上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。[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。[1.1.1.2.2参照]

- 胸部画像検査で陈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

9.1.3 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。[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。[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。[11.1.7参照]

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。[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。[添付文書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。[添付文書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するまでは投与を中止すること。[1.1.1、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。[1.1.1、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)の新たな発症もしくは悪化があらわれることがある。[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。[9.1.4参照]

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。

* 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。[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、鼻副腔炎		
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)、伝導ブロック	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)、脳血管発作、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 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、皮膚剥脱・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、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色乾癬疹、皮膚線炎、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応
* 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、亀頭炎、陰分泌物、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、悪寒	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、畏汗、潮紅、ALP増加、血中尿酸増加、治癒不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚肉腫腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト母斑を含む)

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よ。

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、うつ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、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうつ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。[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^{*)})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。[添付文書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^{*)})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。[添付文書16.1.5参照]

* 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。[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、子宮頸及び脳神経系)のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳神経系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C_{max}及びAUCは、ヒトに400mgを投与したときのそれぞれ120.0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

〈関節リウマチ〉

21.1 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

〈効能共通〉

21.2 医薬品リスク管理計画を策定のうえ、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オートクリックス〉1mL〔1本〕

*2019年12月改訂

■詳細は製品添付文書をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の製品添付文書に準じたものです。製品添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売 ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8-17-1

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

【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センター ☎0120-189-371
【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>

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

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

'21年9月作成
JP-P-CZ-PSO-2100521