

TNF α 阻害薬

シムジア[®]皮下注200mgシリンジ

Cimzia[®] 200mg Syringe for S.C. Injection

セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）製剤

注意－医師等の処方せんにより使用すること

「市販直後調査」副作用収集結果のご報告（確定版）

（収集期間：平成25年3月8日～平成25年9月7日）

謹啓

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、平成25年3月8日に販売開始いたしましたシムジア皮下注200mgシリンジにつきまして、平成25年9月7日をもって「市販直後調査」を終了致しました。

「市販直後調査」の実施にあたりまして、先生にはご多忙のおり多大なご協力を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

今般、副作用収集結果を集計し最終報告としてまとめましたのでご報告申し上げます。


なお、「市販直後調査」は終了致しましたが、今後とも、本剤をご使用の際には「使用上の注意」にご留意のうえ、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。

また、本剤との因果関係に係らず、有害事象が発現した際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう重ねてお願い申し上げます。

謹白

平成25年11月

 発売
アステラス製薬株式会社
astellas 東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

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丁目17番1号

副作用の収集結果

副作用 ^{注)} 件数	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症	29例 30件	
アスペルギルス症	1	
気管支炎		1
蜂巣炎	1	
化膿性胆管炎	1	
带状疱疹	3	
感染		1
鼻咽頭炎		5
食道カンジダ症	1	
扁桃周囲膿瘍		1
肺炎	4 [#]	
クラミジア性肺炎	1	
肺炎球菌性肺炎	1	
肺結核	1	
腎盂腎炎	1	
敗血症	1 [#]	
副鼻腔炎		1
皮膚感染	1	
尿路感染	1	1
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	2	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1例 1件	
肺の悪性新生物	1 [#]	
血液およびリンパ系障害	1例 1件	
白血球減少症	1	
免疫系障害	1例 1件	
アナフィラキシー反応	1	
代謝および栄養障害	3例 3件	
低カルシウム血症	1	
食欲減退		2
精神障害	2例 2件	
感情障害		1
譫妄	1	
神経系障害	10例 11件	
痙攣	1	
浮動性めまい		3
頭痛		4
感覚鈍麻		1
傾眠		1
緊張性頭痛		1
眼障害	3例 3件	
複視		1
眼瞼浮腫	1	
霧視		1
心臓障害	2例 2件	
心不全	1	
* 心肺停止	1 [#]	
血管障害	1例 1件	
高血圧		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11例 14件	
急性呼吸窮迫症候群	1 [#]	
慢性気管支炎		1
咳嗽		2
* 発声障害	1	
呼吸困難	1	1
* 間質性肺疾患	1 [#]	
* 誤嚥性肺炎	1	
* 肺線維症	1 [#]	
扁桃肥大		1
口腔咽頭痛		3

副作用 ^{注)} 件数	重篤	非重篤
胃腸障害	11例 16件	
腹痛		1
大腸炎	1	
便秘		1
下痢		2
胃食道逆流性疾患		1
悪心	1	3
口内炎		1
嘔吐	2	3
肝胆道系障害	5例 5件	
肝機能異常	1	4
皮膚および皮下組織障害	21例 23件	
薬疹	1	1
湿疹		1
紅斑	1	
皮下出血		1
寝汗		1
そう痒症	1	2
発疹	2	9
小水疱性皮疹		1
皮膚変色		1
蕁麻疹		1
筋骨格系および結合組織障害	5例 6件	
関節痛		1
筋肉痛		1
四肢痛		1
全身性エリテマトーデス	2	
* 椎間板突出	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	47例 57件	
無力症	1	3
* 死亡	2 [#]	
疲労		1
異常感		1
* 歩行障害		1
注射部位紅斑		4
注射部位硬結		1
注射部位疼痛		6
注射部位そう痒感		2
注射部位発疹		1
注射部位反応		5
倦怠感	1	3
発熱	9	8
注射部位変色		2
注射部位腫脹		3
注射部位湿疹		1
* 医療機器関連損傷		2
臨床検査	3例 3件	
腎クリアチン・クリアランス減少	1	
肝機能検査異常		1
白血球数減少	1	
傷害、中毒および処置合併症	1例 1件	
皮膚損傷		1

* 「使用上の注意」から予測できない副作用

転帰: 死亡に至った症例を含む

注) MedDRA (Ver.16.0)に基づき記載

本集計結果は、自発報告および使用成績調査から収集された副作用情報を件数で表示しております。

初回のみ情報を含めまして、調査が終了していない(調査継続中の)症例もございますので、ご了承くださいませようお願い申し上げます。

また、重篤性に関しましては、先生方より非重篤でご報告いただいておりますが、弊社にて重篤と判断させていただいております場合がございますので、ご了承くださいませようお願い申し上げます。

市販直後調査結果の概要

1. 副作用情報の収集状況

市販直後調査期間中に報告された 110 例 178 件の副作用について、その後の追加調査結果を反映した結果、本剤による副作用は 113 例 180 件でした。このうち、重篤な副作用は 43 例 63 件、「使用上の注意」から予測できない副作用は 10 例 11 件でした。

報告された副作用のうち、報告件数が多かった事象は、発熱 17 件、発疹 11 件、注射部位疼痛 6 件、鼻咽頭炎、嘔吐、肝機能異常、注射部位反応の各 5 件でした。

2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

「使用上の注意」から予測できない副作用は 10 例 11 件の報告でした（前項「副作用の収集結果」の*印参照）。報告された副作用のうち、2 件以上報告されたものは、死亡、医療機器関連損傷の各 2 件でした。

3. 重篤な副作用

重篤な副作用は 43 例 63 件の報告でした。このうち、7 例 9 件が死亡に至った症例でした。

重篤な副作用のうち、2 件以上報告されたものは、発熱 9 件、肺炎 4 件、带状疱疹 3 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、嘔吐、発疹、全身性エリテマトーデス、死亡の各 2 件でした。

重篤な副作用一覧および死亡に至った症例の概要につきましては、次頁以降をご参照ください。

【重篤な副作用の症例一覧】

No.	性別	年齢区分	副作用 ^{注)}	転帰
1	女性	70歳代	* 死亡	死亡
			発熱	不明
2	女性	60歳代	* 誤嚥性肺炎	回復
3	女性	60歳代	帯状疱疹	回復
4	女性	70歳代	クラミジア性肺炎	回復
5	女性	60歳代	腎盂腎炎	軽快
6	女性	60歳代	肺炎球菌性肺炎	回復
7	男性	70歳代	急性呼吸窮迫症候群	死亡
			肺炎	死亡
8	女性	40歳代	紅斑	回復
			眼瞼浮腫	回復
			発熱	回復
			嘔吐	回復
9	女性	70歳代	食道カンジダ症	回復
10	女性	70歳代	心不全	軽快
11	男性	70歳代	発熱	軽快
12	女性	60歳代	大腸炎	回復
13	女性	50歳代	譫妄	軽快
14	男性	60歳代	* 椎間板突出	不明
			肺の悪性新生物	死亡
15	男性	80歳代	* 心肺停止	死亡
16	女性	60歳代	皮膚感染	回復
17	女性	60歳代	薬疹	回復
18	女性	60歳代	アナフィラキシー反応	回復
			* 発声障害	回復
			呼吸困難	回復
			発疹	回復
19	女性	70歳代	アスペルギルス症	未回復
20	男性	70歳代	そう痒症	未回復
			発疹	未回復
21	女性	70歳代	無力症	回復
			悪心	軽快
			嘔吐	軽快
22	女性	70歳代	蜂巣炎	未回復
			敗血症	死亡
23	男性	80歳代	* 間質性肺疾患	死亡
			* 肺線維症	死亡
24	女性	60歳代	化膿性胆管炎	回復
25	女性	70歳代	肺炎	軽快
26	女性	30歳代	発熱	軽快
			全身性エリテマトーデス	不明
			白血球数減少	回復
27	女性	70歳代	肺炎	軽快
28	女性	80歳代	痙攣	回復
			低カルシウム血症	回復
29	女性	40歳代	白血球減少症	不明
30	男性	60歳代	発熱	軽快
31	女性	60歳代	全身性エリテマトーデス	未回復
32	女性	60歳代	ニューモシスティスジロヴェン肺炎	回復
33	男性	70歳代	肝機能異常	回復
34	女性	50歳代	腎クリアチニン・クリアランス減少	不明
			発熱	軽快
			尿路感染	不明
35	男性	10歳代	発熱	軽快
36	女性	60歳代	倦怠感	不明
37	女性	70歳代	ニューモシスティスジロヴェン肺炎	不明
38	女性	60歳代	発熱	不明
39	男性	80歳代	* 死亡	死亡
40	女性	50歳代	帯状疱疹	軽快
41	男性	不明	帯状疱疹	不明
42	男性	80歳代	肺結核	軽快
43	不明	不明	肺炎	未回復

* 「使用上の注意」から予測できない副作用

注) MedDRA 基本語 (Ver.16.0) に基づき記載

【死亡に至った症例概要】

No	性別 年代	原疾患・合併症 ():既往症	併用薬 (★:併用被疑薬)	副作用 ^{注)}	経過
1	女性 70歳代	関節リウマチ (変形性関節症) (膝手術)	・メトトレキサート ・ロキソプロフェンナトリウム水和物 ・リセドロン酸ナトリウム水和物 ・エルデカルシトール ・メコバラミン ・トコフェロールニコチン酸エステル	死亡	メトトレキサート(6~8mg)でコントロールしていた患者。 投与9日前 CRP 23。 投与日 PM 1:45 往診にて本剤 200mg 投与。熱はなく、特に体調も悪くない。 投与2日目 AM 8:00 電話にて体調が改善(ひとりて起きられる、椅子に座る事もできる、大分楽になった)と確認。 投与3日目 AM 10:00 熱発あり(約 38℃)。念の為に入院をすすめ、他院入院。 投与14日目 他院医師から、血液培養で何も検出されず、原因不明の発熱と連絡あり。 投与26日目 他院にて患者死亡。
7	男性 70歳代	関節リウマチ 高血圧 (肺炎)	★メトトレキサート ★プレドニゾン ・葉酸 ・サラゾスルファピリジン	肺炎 急性呼吸窮迫症候群	生物学的製剤未投与患者。 投与1ヵ月前 他院に入院中肺炎あり。 肺炎が完治したため退院したが、歩行困難のため在宅医療へ移行。RA 増悪のためプレドニゾン 15→25mg に増量。 投与日 往診にて本剤 400mg 投与。RA は TJC・SJC 多数で CRP17 程度あり。在宅医療のため胸部 X 線や感染症の検査は未実施。 投与7日目 再度往診時、CRP は不変も関節の腫れや痛みは軽減。咳やその他感染症等の兆候なく、応答も普通(聴診は実施せず)。 投与8日目 リハビリ目的で他院に入院。 投与9日目(発現日) 朝より呼吸状態が徐々に悪化。呼吸状態悪化の原因として肺炎の急性増悪と判断。ICU 転床にて全身管理を行い、気管内挿管、人工呼吸器管理を行うも、改善乏しく翌日未明死亡。剖検実施せず。
14	男性 60歳代	関節リウマチ 椎間板突出	・メトトレキサート ・プレドニゾン	肺の悪性新生物	本剤開始日 本剤 200mg 投与開始。 投与28日目 乾性咳嗽あり。 投与36日目 腰痛あり。 投与42日目(最終投与日) 本剤4回目投与。症状軽減も腰痛の為、他院紹介受診。 最終投与14日後 腰椎椎間板ヘルニアが発現。前日より他院入院。入院中は本剤投与を一旦中止し、退院後再投与予定とした。 日付不明(投与開始約2ヵ月後) 肺癌が発現。 最終投与70日後 患者死亡。
15	男性 80歳代	関節リウマチ 糖尿病 糖尿病性腎症 便秘 (結腸癌) (外科手術)	・ブシラミン ・サラゾスルファピリジン ・メトトレキサート ・プレドニゾン ・葉酸 ・酸化マグネシウム ・インスリン	心肺停止	アバタセプト無効例の患者。 投与開始日 本剤 200mg 投与開始。 投与13日目 本剤2回目投与。CRP 高めになる。 投与27日目 本剤3回目投与。RA に対しブシラミン併用開始。 投与55日目(最終投与日) 本剤5回目投与。RA に対しメトトレキサート併用開始。 本剤投与6回目以降は、来院予定日に来院せず連絡も取れず。 最終投与17日後(発現日) 心肺停止状態で、死後数日経過してから自宅(独居)にて発見。
22	女性 70歳代	関節リウマチ		敗血症	本剤投与開始後に敗血症が発現し、その後患者死亡。
23	男性 80歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患 白内障 (腰部脊柱管狭窄症) (外科手術)	・タクロリムス水和物 ・プレドニゾン	肺線維症 間質性肺疾患	本剤投与開始約8年前 関節リウマチを発症。発症当初より胸部 X 線上すりガラス様陰影を認め、間質性肺炎と診断。その後、インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ投与歴あり。メトトレキサートは KL-6 高値のため投与中止。 投与日 トシリズマブ効果減弱のため、本剤 400mg 投与。(白内障手術予定のため、本剤2回目投与せず)。 投与43日目 白内障手術施行。 投与46日目(発現日) 呼吸苦のため他院に救急搬送され、入院。間質性肺炎の診断。肺線維症発現。ステロイドパルス療法施行。 投与56日目 間質性肺炎により死亡。 <KL-6(U/mL)//投与3ヵ月前:222、投与2ヵ月前:228、投与1ヵ月前:159、投与月:139、投与1ヵ月後:226 SpO ₂ (%)//投与月:98、投与1ヵ月後:97>
39	男性 80歳代	関節リウマチ		死亡	本剤投与開始後に患者が死亡した。

注) MedDRA 基本語 (Ver.16.0) に基づき記載

市販直後調査結果のまとめ

市販直後調査期間中に報告された 110 例 178 件の副作用について、その後の追加調査結果を反映した結果、本剤による副作用は 113 例 180 件でした。このうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は 10 例 11 件、重篤な副作用は 43 例 63 件でした。副作用の器官別大分類における内訳は、一般・全身障害および投与部位の状態 47 例 57 件、感染症および寄生虫症 29 例 30 件、皮膚および皮下組織障害 21 例 23 件でした。また、報告された副作用のうち、報告件数が多かった事象は、発熱 17 件、発疹 11 件、注射部位疼痛 6 件、鼻咽頭炎、嘔吐、肝機能異常、注射部位反応の各 5 件でした。

「使用上の注意」から予測できない副作用は 10 例 11 件報告されました。報告された副作用のうち、死亡と医療機器関連損傷は各 2 件であり、他はいずれも 1 件のみの報告でした。「死亡」2 件は、いずれも死因を含む詳細が得られず、関連性が評価困難な症例でした。

重篤な副作用は 43 例 63 件報告されました。このうち、7 例 9 件が死亡に至った症例でした。

重篤な副作用のうち、2 件以上報告されたものは、発熱 9 件、肺炎 4 件、带状疱疹 3 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、嘔吐、発疹、全身性エリテマトーデス、死亡の各 2 件でした。「発熱」9 件のうち、4 件は抗生剤投与で軽快した症例や咽頭痛、尿路感染を伴っていた症例であり感染症による発熱が疑われる症例、2 件（1 例）は紅斑と眼瞼浮腫を伴ったアレルギー反応による発熱が疑われる症例、1 件は他の抗リウマチ生物学的製剤投与中に発熱がみられ、本剤切り替え後に発熱が再発し患者素因の影響が疑われる症例、残りの 2 件は詳細情報を得られず原因が不明な症例でした。「発熱」以外の副作用としては、感染症の報告が多く、本剤が細胞性免疫反応を調整する $\text{TNF}\alpha$ の生理活性を抑制するため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ことから、感染症は予測可能な事象でした。今回の市販直後調査期間中において、感染症により致命的な転帰に至った症例が 2 例（肺炎、敗血症）報告されていることから、今後もなお一層の注意をお願いいたします。したがって、本剤を投与した患者で重篤な感染症がみられた場合、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本剤の投与中止をお願いいたします。また、重篤な副作用により緊急時の対応が必要となる場合がございますので、対応可能な医療施設において管理指導のもとでご使用いただき、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するように患者様にご注意いただきますよう、お願いいたします。

その他、市販直後調査期間中に報告された副作用に関しても、発現には十分注意し、本剤の適正な使用をお願いいたします。

適正使用に関するお願い (添付文書抜粋)

再度のお願いではございますが、本剤投与に先立って十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査、B 型肝炎ウイルス感染の有無の検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うなど、感染症の発症に十分ご留意いただきますよう、宜しくお願い申し上げます。

また、重篤な副作用により緊急時の対応が必要となる場合がございますので、対応可能な医療施設において管理指導のもとでご使用いただき、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するように患者様にご注意いただきますよう、宜しくお願い申し上げます。

【警告】

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。
2. 感染症
 - (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。
 - (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、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）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。
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。
4. 関節リウマチ患者では、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リウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。]
2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
5. うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]