



—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方箋医薬品

TNF α 阻害薬

(ベグヒト化抗ヒトTNF α モノクローナル抗体Fab'断片製剤)

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[®]

(一般名：セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え))

注意－医師等の処方箋により使用すること

2019年12月

ユーシービージャパン株式会社

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

I. 「効能又は効果」の追加

【改訂の概要】

「4. 効能又は効果」の項に「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」が追加されました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
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） ○ <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u>	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）

【改訂理由】

慢性乾癬患者を対象に臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認され、医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得したことに伴い、添付文書を改訂しました。

II.「用法及び用量」の追加

【改訂の概要】

「6. 用法及び用量」の項に、乾癬に対する用法・用量の記載を追加しました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈関節リウマチ〉</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

【改訂理由】

慢性乾癬患者を対象に臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認され、医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得したことに伴い、添付文書を改訂しました。

Ⅲ.「使用上の注意」の改訂

【改訂の概要】（自主改訂）

1. 「1. 警告」の項に乾癬に対する本剤治療前の留意事項を追記しました。
2. 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に本剤の乾癬に関する適応患者に関する注意を追記しました。
3. 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に〈効能共通〉として生物製剤の併用についての注意、および乾癬に対する本剤の治療計画の継続についての注意を追加しました。
4. 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項の「感染症」に関する記載に「重篤な感染症を除く」を追記しました。
5. 「11.1 重大な副作用」の項の「肺炎」と「間質性肺炎」の発現頻度を変更しました。
6. 「11.2 その他の副作用」の項に記載されている「皮膚剥脱・落屑」、「多形紅斑」、「関節炎」、「注射部位反応」、「浮腫（末梢及び顔面を含む）」、「サルコイドーシス」、「悪寒」の発現頻度を変更しました。
7. 「14.2 薬剤投与時の注意」の項に本剤投与部位に関する注意を追記しました。
8. 「15. その他の注意」の項に乾癬に対する国内臨床試験の抗体発現、および海外における臨床試験の悪性腫瘍の発生率について追記しました。また、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旨を追記しました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更）	改訂前（点線部削除）
<p>1. 警告</p> <p>〈<u>効能共通</u>〉</p> <p>1.1（省略：現行のとおり） [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]</p> <p>1.2～1.3（省略：現行のとおり）</p> <p>〈<u>関節リウマチ</u>〉</p> <p>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。</p> <p>〈<u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u>〉</p> <p>1.5 <u>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。</u></p>	<p>1. 警告</p> <p>1.1（省略） [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、15.1.4参照]</p> <p>1.2～1.3（省略）</p> <p>1.4 <u>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。</u> 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。</p>

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更）	改訂前（点線部削除）
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈関節リウマチ〉</u> 5.1（省略：現行のとおり） <u>〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉</u> 5.2 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。 ・<u>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%以上に及ぶ患者。</u> ・<u>難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1（省略）</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 7.1 <u>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。</u> <u>〈関節リウマチ〉</u> 7.2（省略：現行の7.1のとおり） 7.3（省略：現行の7.2のとおり） 7.4 本剤とアバタセプト（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製剤とアバタセプト（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。 <u>〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉</u> 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。</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。 7.2（省略） 7.3 本剤とアバタセプト（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製剤とアバタセプト（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。また、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。</p>
<p>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（<u>重篤な感染症を除く</u>）の患者又は感染症が疑われる患者 [1.1、8.1、8.5参照] 9.1.2～9.1.6、9.2～9.8（省略：現行のとおり）</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.8（省略）</p>
<p>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（<u>1.4%</u>）等の重篤な感染症（省略：現行のとおり） 11.1.2～11.1.6（省略：現行のとおり） 11.1.7 間質性肺炎（<u>0.8%</u>）（省略：現行のとおり）</p>	<p>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（1.2%）等の重篤な感染症（省略） 11.1.2～11.1.6（省略） 11.1.7 間質性肺炎（0.9%）（省略）</p>

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更）					改訂前（点線部削除）				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明		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、 <u>そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑</u>	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、ばら色秕糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応	皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）	爪の障害	脱毛症、 <u>そう痒、ざ瘡、光線過敏症</u>	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、 <u>皮膚剥脱・落屑、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色秕糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、多形紅斑、苔癬様皮膚反応</u>
筋骨格系			CK増加、 <u>関節炎</u>	筋障害、 <u>腱症</u>	筋骨格系		関節炎	CK増加	筋障害、 <u>腱症</u>
その他		KL-6増加、 <u>注射部位反応</u>	疼痛、発熱、 <u>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</u>	出血（鼻、消化管、皮下等）、 <u>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、治癒不良、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）</u>	その他	注射部位反応	KL-6増加	疼痛、発熱、 <u>脂肪織炎、無力症</u>	出血（鼻、消化管、皮下等）、 <u>自己抗体陽性、サルコイドーシス、血清病、浮腫（末梢及び顔面を含む）、自然流産、瘻孔、悪寒、温度感覚の異常、寝汗、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）</u>
(他の項 省略：現行のとおり)					(他の項 省略)				
14. 適用上の注意					14. 適用上の注意				
14.1 (省略：現行のとおり)					14.1 (省略)				
14.2 薬剤投与時の注意					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、 <u>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。</u>					14.2.1 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、 <u>同一箇所への2本の注射は避けること。</u>				
14.2.2 <u>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。</u>					14.2.2 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。				

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更）	改訂前（点線部削除）
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1～15.1.2（省略：現行のとおり）</p> <p>15.1.3 <u>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。[16.1.2、16.1.3参照]</u></p> <p>15.1.4 <u>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。[16.1.5参照]</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>15.1.5（省略：現行のとおり）</p> <p><u>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³⁾。[1.1、8.2参照]</u></p> <p>15.1.6 <u>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。</u></p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1.1～15.1.2（省略）</p> <p>15.1.3 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（全時点中抗体陽性が1回以上）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。[16.1.2、16.1.3参照]。</p> <p>15.1.4 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²⁾。[1.1、8.2参照]</p>

【改訂理由】

1. 「1. 警告」の項に乾癬に対する本剤治療前の留意事項を追記

乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）に対する本剤治療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、及び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必要があることから追記しました。

2. 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に本剤の乾癬に関する適応患者に関する注意を追記

本剤の国内臨床試験に基づき、乾癬に対する既存治療で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者、または難治性の皮疹、関節症又は膿疱を有する患者が適応となることから追記しました。

3. 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に〈効能共通〉として生物製剤の併用についての注意、および乾癬に対する本剤の治療計画の継続についての注意を追加
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認されていないため、併用しないよう追記しました。また、国内外臨床試験結果より、通常本剤投与開始から16週以内に治療反応が得られると考えられることから、治療計画の継続について追記しました。
4. 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項の「感染症」に関する記載に「重篤な感染症を除く」を追記
「重篤な感染症」のある患者は禁忌となるため、記載整備として「重篤な感染症を除く」を追記しました。
5. 「11.1 重大な副作用」の項の「肺炎」と「間質性肺炎」の発現頻度を変更
慢性乾癬患者を対象とした臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認され、医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得したため、発現頻度を変更しました。
6. 「11.2 その他の副作用」の項の「皮膚剥脱・落屑」、「多形紅斑」、「関節炎」、「注射部位反応」、「浮腫（末梢及び顔面を含む）」、「サルコイドーシス」、「悪寒」の発現頻度を変更
慢性乾癬患者を対象とした臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認され、医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得したため、発現頻度を変更しました。
7. 「14.2 薬剤投与時の注意」の項に本剤投与部位に関する注意を追記
乾癬は慢性的な皮膚炎を主症状とする疾患であり、本剤投与部位に関して詳細に記載をしました。
8. 「15. その他の注意」の項に乾癬に対する国内臨床試験の抗体発現、および海外における臨床試験の悪性腫瘍の発生率について追記、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旨の追記
国内臨床試験の抗体発現、および海外における臨床試験の悪性腫瘍の発生率について、既に承認済みの関節リウマチに関する記載に合わせ、乾癬に関する情報を追加しました。また、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ことから追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.287 (2020年3月発行予定)」に掲載されます。

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。



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丁目5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

CIM36008A01

JP-N-CZ-PSO-1900017