

Drug Information

多発性硬化症治療剤/ヒト型抗CD20モノクローナル抗体
オファツムマブ(遺伝子組換え)製剤



生物由来製品、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)

日本標準商品分類番号	87119
貯法	2~8℃に保存
有効期間	36ヵ月
承認番号	30300AMX00257000
承認年月	2021年3月
薬価収載	2021年5月
販売開始	2021年5月
国際誕生	2009年10月

1. 警告
1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブを点滴静注したB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。[8.1、9.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ケシンプタ皮下注20mgペン	
有効成分	(1本0.4mL中) オファツムマブ(遺伝子組換え)	20.0mg
添加剤	(1本0.4mL中) L-アルギニン	4.00mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.72mg
	ポリソルベート80	0.080mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.007mg
	その他、pH調節剤及び等張化剤を含有する。	

本剤はマウスミエローマ(NSO)細胞を用いて製造される。
マスターセルバンクの培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ケシンプタ皮下注20mgペン	
性状	無色〜微褐色の澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.3~5.7	
浸透圧	240~380mOsm/kg	

4. 効能又は効果
下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制
再発寛解型多発性硬化症
疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 臨床試験に組み入れられた患者における再発又はMRI画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択すること。[17.1.1、17.1.2参照]

6. 用法及び用量
通常、成人にはオファツムマブ(遺伝子組換え)として1回20mgを初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、できるだけ速やかに投与し、その後は[6. 用法及び用量]に規定された投与間隔で投与すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.1参照]
8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球の減少があらわれ、これに伴い感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.2、11.1.1参照]
8.3 本剤投与によりB細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたりB細胞数の低下が持続する。そのため、本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.1、16.8.1参照]
8.4 本剤の投与後に注射に伴う全身反応(発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等)があらわれることがある。臨床試験では、多くは初回投与時に認められているが、2回目以降の投与時にも認められている。投与開始早期は注射に伴う全身反応の発現に注意するよう患者に指導すること。本剤の初回投与時には、注射に伴う全身反応を軽減させるために、必要に応じて副腎皮質ステロイド等の前投与を考慮すること。[11.1.2参照]

*8.5 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後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその介護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

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 活動性B型肝炎患者、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)
活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して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。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)ではB型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[11.1、8.1参照]
9.1.2 感染症のある患者
感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.2、8.3、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤最終投与後6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5.1参照]

9.5 妊婦
9.5.1 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。サルを用いた胚及び胎児発生・拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においてオファツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児・乳児で末梢血B細胞数の枯渇及び脾臓重量の減少、乳児でキーホールリンパトヘモシアニン(KLH)に対する液性免疫応答の低下が認められている。臨床曝露量の160倍(AUCを指標)で母動物(サル)の乳児において、免疫調節による感染症を起因とした早期死亡が認められている。[9.4、9.5.2参照]
9.5.2 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、B細胞数の回復が確認されるまでは、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しないこと。B細胞の枯渇は、生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクを増大するおそれがある。不活化ワクチンはB細胞枯渇から回復する前に投与してもよいが、十分な免疫応答が得られているか評価すること。[9.5.1参照]

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。本剤の母乳中への移行は不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種すること。治療中及び投与中止後にB細胞数が回復するまでは生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
不活化ワクチン	不活化ワクチンは本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種すること。	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。
免疫抑制剤又は免疫調節剤 フルメチル フィンゴリモド ナタリズマブ等	これらの薬剤から切り替える場合は、本剤開始時に相対的な免疫抑制作用が生じるおそれがある。これらの薬剤の作用持続時間及び作用機序を考慮すること。	相対的に免疫系に作用するリスクがある。

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 感染症(15.0%)
上気道感染(上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ)等の感染症があらわれることがある。[8.2、8.3、9.1.2参照]
11.1.2 注射に伴う全身反応(20.6%)
発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等の注射に伴う全身反応があらわれることがある。[8.4参照]
11.1.3 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の多発性硬化症を対象とした臨床試験ではPMLの報告はないが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオファツムマブ製剤を含む他の抗CD20抗体製剤及び他の多発性硬化症治療薬を投与した患者においてJCウイルス感染によるPMLが報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、疼痛、そう痒、腫脹)
*臨床検査	血中IgM減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬結等)には注射しないこと。
14.2.2 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変えること。
14.2.3 本剤は1回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄すること。

*14.3 薬剤交付時の注意
14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、7日間保存可能であるが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験で抗オファツムマブ抗体の陽性率が報告されている。

20. 取扱い上の注意
光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

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
1本

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。 ●電子添文の改訂にご留意下さい。

**2022年10月改訂(第4版)
*2022年6月改訂

製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

KES00001ZB0002
2022年5月作成
2022年10月改訂

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RMPの一環として位置付けられた資料です

ケシンプタを適正にご使用いただくために

ケシンプタ®適正使用ガイド

【監修】福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 教授 / 一般財団法人 脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター センター長
藤原 一男 先生



多発性硬化症治療剤/ヒト型抗CD20モノクローナル抗体 薬価基準収載



生物由来製品 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

Kesimpta® for s.c.injection オファツムマブ(遺伝子組換え)製剤

1. 警告
1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブを点滴静注したB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。[8.1、9.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者



はじめに 2

1. ケシンプタの治療フローチャート 3

2. ケシンプタの投与を開始する前に 4

- ・【警告】の理解 4
- ・適応患者の選択 5
 - 【禁忌】の確認 5
 - 【特定の背景を有する患者に関する注意】の確認 6
 - 【併用注意】の確認 7
- ・【用法及び用量】の確認 8
 - 初回投与時におけるステロイド等の「前投与」について 8
- ・投与開始前の主な検査・確認 9
 - B型肝炎ウイルス検査 9
 - 感染症の有無確認 9
 - 妊娠の有無確認 9
- ・患者への説明 10
- ・保存場所に関する説明 11

3. ケシンプタの「自己投与」の教育指導、適用可否の判断 13

- ・自己投与開始までの流れ 13
- ・自己投与に関する教育指導 14
 - STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する 18
 - STEP 2 「自己投与」を行う 20
 - STEP 3 自己投与が終わったら 22
- ・『自己投与チェックリスト』による適用可否の判断 23

4. ケシンプタ投与中における注意事項 25

- ・注意すべき副作用・リスクとその対策 概要 25
- ・注射に伴う全身反応 27
- ・注射部位反応 33
- ・感染症（B型肝炎ウイルスの感染および再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）など） 37
- ・妊娠・出生児・授乳に関するリスク 47

付録

- 1. ケシンプタの安全性を評価した臨床試験 試験概要 49
- 2. B型肝炎ウイルス検査 52
- 3. 進行性多巣性白質脳症（PML） 55
- 4. 患者が自己投与する際のQ&A 56
- 5. 医療関係者による医療施設でのケシンプタの投与方法 59
- 6. 医療関係者が医療施設で投与される際のQ&A 63

多発性硬化症（MS）は、中枢神経内に病変が多発する慢性炎症性脱髄疾患であり、中枢神経内の炎症により脱髄や軸索に損傷が生じ、神経障害を来します。MSに認められる炎症性脱髄の形成には、自己反応性T細胞や自己反応性B細胞が中心的な役割を担っており、近年、MS病態へのB細胞の関与が注目され、二次リンパ組織においてT細胞に自己抗原を提示してT細胞を活性化させるほか、中枢神経局所へ浸潤し自己抗体や炎症性サイトカイン等の産生を介してMS病態を進展させるなど、B細胞がMS病態の形成に重要な役割を担っていると考えられるようになりました。

MSは、炎症を繰り返すことで病巣硬化や脳萎縮、障害が進行していくため、MRI画像上の炎症性活動性病変を抑制し再発を予防することが、障害進行を抑制する上で重要です。MS病態は多様であるため、既存薬ではMSの病勢を十分に制御できない患者も一定数存在することから、既存薬とは異なる作用機序を有し、かつ有効性と安全性が示された新しい治療薬の開発が望まれていました。

ケシンプタ[®]皮下注20mgペン（オファツムマブ：遺伝子組換え）は、完全ヒト型の抗CD20モノクローナル抗体です。オファツムマブ自体は既に、「再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病」を効能又は効果とした治療薬（販売名：アーゼラ[®]点滴静注液100mg・1000mg）として国内外で承認されています。

ケシンプタ（以降、本剤）は、B細胞および一部のT細胞サブセット表面に発現しているヒトCD20の細胞外小ループおよび大ループに特異的に結合して、補体依存性細胞傷害（CDC）および抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘発し、CD20陽性B細胞およびCD20陽性T細胞を溶解すると考えられています。その結果、末梢および中枢神経内での自己反応性B細胞および自己反応性T細胞による自己免疫反応が抑制され、MSにおける炎症性脱髄の形成・進行が抑制され、MSに対して治療効果を示すと考えられています。また、本剤の投与経路は皮下投与であり、MS病態に重要な二次リンパ組織に薬剤が優先的に送達されることから、効率的な投与経路と考えられます。

本剤のMSに対する開発は、グラクソ・スミスクライン株式会社により開始され、2015年12月にノバルティス社が本剤を導入して、MSに対する開発を継承しました。2016年には、再発を伴う多発性硬化症患者での再発予防効果および障害進行抑制効果を検証するため、2つの海外第Ⅲ相検証試験（ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験）が開始されました。

一方、これらの海外第Ⅲ相検証試験の対照薬として選択されたteriflunomidelは、海外では第一選択薬の位置付けの経口剤として使用されているものの、国内では未承認であったため、新たに、日本人患者を含むプラセボ対照の国際共同第Ⅱ相試験（APOLITOS試験）を実施することとしました。

また、市販後の本剤の自己投与を容易にするため、上記の臨床試験で用いた安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS）製剤と、PFSを組み込んだオートインジェクター（AI）製剤を皮下投与した時の生物学的同等性を検討する海外第Ⅱ相生物学的同等性試験（APLIOS試験）を実施し、両製剤の生物学的同等性が示されたことから、日本においてもAI製剤を市販後製剤として承認申請することとしました。海外第Ⅲ相検証試験に続き、国内承認申請用に追加で実施した国際共同第Ⅱ相試験においても期待通りの結果が得られたことから、2020年7月に日本でも本剤をMSに対する治療薬として承認申請しました。

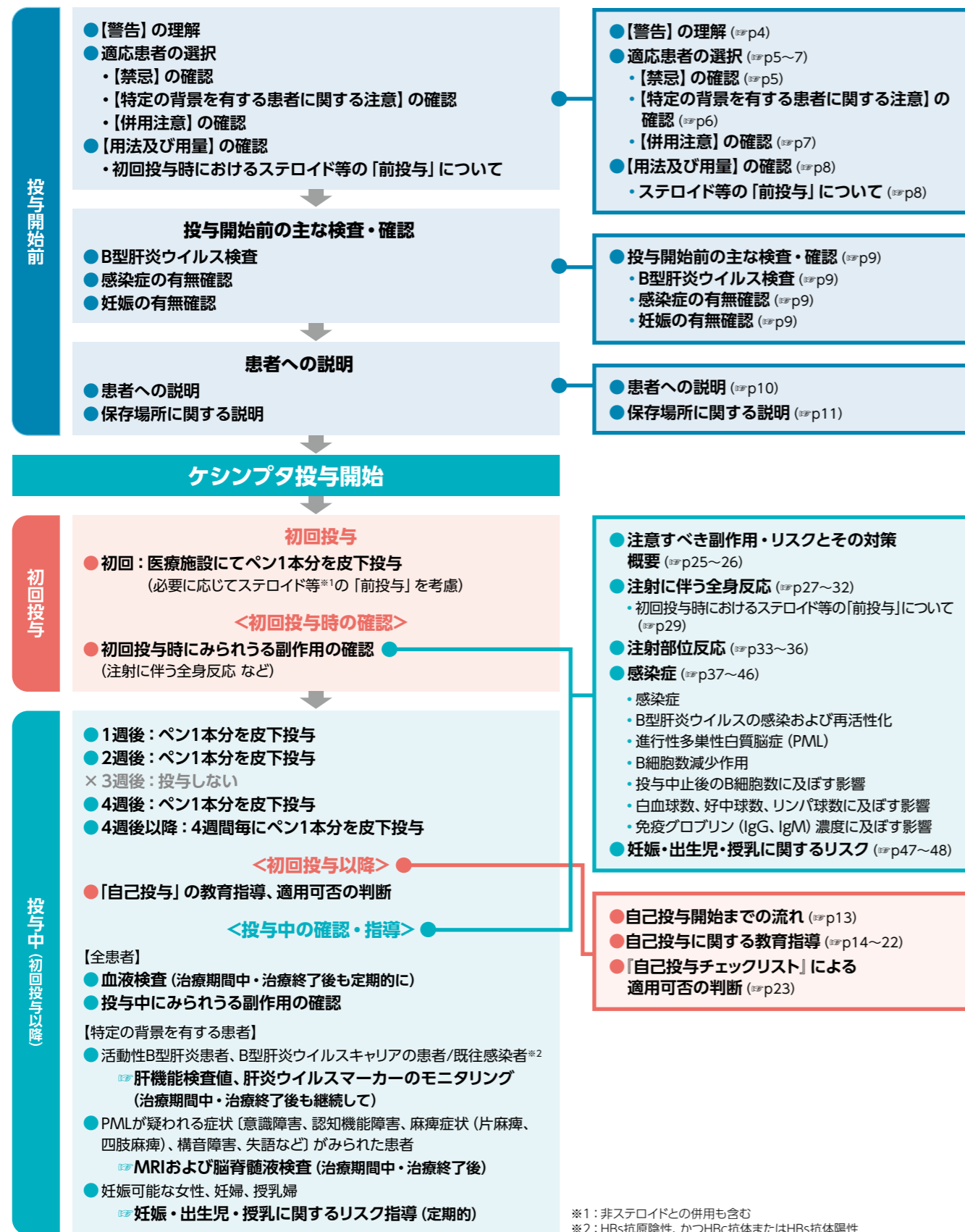
その後、医薬品医療機器総合機構による審査を経て、2021年3月に、「再発寛解型多発性硬化症、疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症の患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能又は効果として、日本において製造販売承認を取得しました。

本冊子は、ケシンプタを適正に使用していただくため、適応患者の選択、自己投与方法、ケシンプタ投与中の注意事項などについて解説しています。最新の電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容をご理解いただいた上でケシンプタをご処方ください。



1. ケシンプタの治療フローチャート

ケシンプタの投与にあたっては、有効性と安全性、そして患者背景を考慮した上で、投与可否を判断してください。



「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

2. ケシンプタの投与を開始する前に

投与開始前

●【警告】の理解

B型肝炎ウイルスの再活性化に関するケシンプタの【警告】の内容を、十分にご理解いただく必要があります。

●慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブが点滴静注されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り死亡した例が報告されているため、電子添文の【警告】で注意喚起を行っています。したがって、ケシンプタを用いた多発性硬化症治療中においても、B型肝炎ウイルスの再活性化の発現には十分注意してください(※p38、45)。

1. 警告

1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブを点滴静注したB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。[8.1、9.1.1参照]

●【投与開始前】

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、本剤の投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。(※p9)

●【投与中】

活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者/既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性) では、本剤の治療期間中および治療終了後は継続して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してください。(※p45)

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性B型肝炎患者、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)

活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して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。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) ではB型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[1.1、8.1参照]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



● 適応患者の選択

● ケシンプタの投与対象は、「再発寛解型多発性硬化症」または「疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症」の患者です。

<p>4. 効能又は効果 下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制 再発寛解型多発性硬化症 疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 臨床試験に組み入れられた患者における再発又はMRI画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択すること。[17.1.1、17.1.2参照]</p>
--

● 本剤の臨床試験に組み入れられた患者における再発またはMRI画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択してください。

■ 海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) における選択基準 [※試験概要：p50]

<ul style="list-style-type: none"> ・McDonald診断基準 (2010年改訂版) で多発性硬化症と診断された患者 ・再発寛解型多発性硬化症または疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者 ・過去1年以内に1回以上の再発、過去2年以内に2回以上の再発、または過去1年以内に脳MRI画像で疾患活動性 (ガドリニウム (Gd) 造影T1病変あるいは新規または拡大T2病変) が認められた患者
--

ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂)

■ 日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験) における選択基準 [※試験概要：p51]

<ul style="list-style-type: none"> ・McDonald診断基準 (2010年改訂版) で多発性硬化症と診断された患者 ・再発寛解型多発性硬化症または疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者 ・過去2年以内に新規の神経学的異常または既存の神経学的異常の悪化が1回以上認められ、かつ、過去1年以内に脳MRI画像で疾患活動性 (Gd造影T1病変あるいは新規または拡大T2病変) が認められた患者

ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂)

■ 【禁忌】の確認

ケシンプタの投与を開始する前は、対象患者が【禁忌】に該当していないことを必ず確認してください。

禁忌 (次の患者には投与しないこと)	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	● 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂) より作表

■ 【特定の背景を有する患者に関する注意】の確認

ケシンプタの投与開始前に、対象患者が下記合併症・既往症等を有しているかどうかを必ず確認してください。

治療期間中および治療終了後は、継続して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こと	
<p>活動性B型肝炎患者、 B型肝炎ウイルスキャリアの患者/ 既往感染者 (HBs抗原陰性、かつ HBc抗体またはHBs抗体陽性)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の治療期間中および治療終了後は、継続して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。 ● 活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。 ● B型肝炎ウイルスキャリアの患者/既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性) では、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。
感染症の治療を優先すること	
<p>感染症のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。 ● 感染症が増悪するおそれがある。
本剤投与中および本剤最終投与後6ヵ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること	
<p>妊娠可能な女性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中および本剤最終投与後6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。
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 [本剤投与患者からの出生児には、出生児のB細胞数の回復が確認されるまで生ワクチン/弱毒生ワクチンを投与しないこと]	
<p>妊婦、 妊娠している可能性のある女性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊婦また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。 サルを用いた胚および胎児発生・拡充型出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験において、オファツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児・乳児で末梢血B細胞数の枯渇および脾臓重量の減少、乳児でキーホールリンペットヘモシアニン (KLH) に対する液性免疫応答の低下が認められている。臨床曝露量の160倍 (AUCを指標) で母動物 (サル) の乳児において、免疫調節による感染症を起因とした早期死亡が認められている。 ● 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、出生児のB細胞数の回復が確認されるまで生ワクチン/弱毒生ワクチンを投与しないこと。 B細胞の枯渇は、生ワクチン/弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクを増大させるおそれがある。 ● 不活化ワクチンについては、B細胞枯渇から回復する前に投与してもよいが、十分な免疫応答が得られているかを評価すること。
授乳は、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮の上、検討すること	
<p>授乳婦</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。 ● 本剤の母乳中への移行は不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。
下記対象の臨床試験は実施していないため、注意すること	
<p>小児等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂) より作表

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

2. ケシンプタの投与を開始する前に

【併用注意 (併用に注意すること)】の確認

下記薬剤・ワクチンは【併用注意 (併用に注意すること)】となっていますので、ケシンプタの投与開始前に、対象患者が下記薬剤・ワクチンを使用しているかどうかを必ず確認してください。

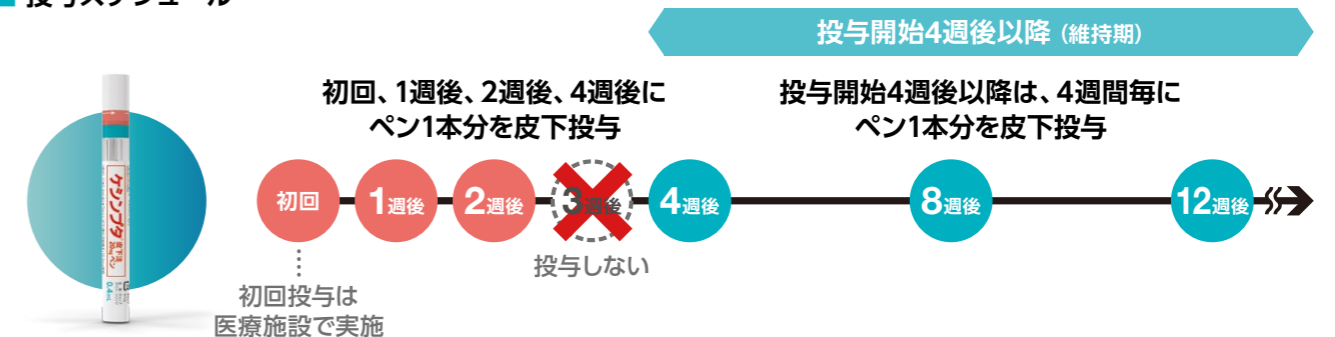
<p>本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種すること。 治療中および投与中止後にB細胞数が回復するまでは、接種しないことが望ましい</p>	
<p>生ワクチン 弱毒生ワクチン</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●生ワクチンまたは弱毒生ワクチンは、本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種すること。 ●治療中および投与中止後にB細胞数が回復するまでは、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。 ●生ワクチンまたは弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
<p>本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種すること</p>	
<p>不活化ワクチン</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●不活化ワクチンは、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種すること。 ●ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。
<p>★本剤への「切り替え」時には、前治療薬の作用持続時間および作用機序を考慮すること</p>	
<p>免疫抑制剤または免疫調節剤 フマル酸ジメチル フィンゴリモド ナタリズマブ 等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●これらの薬剤から切り替える場合★、本剤開始時に相加的な免疫抑制作用が生じるおそれがある。 ●これらの薬剤の作用持続時間および作用機序を考慮すること★。

ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂) より作表

●【用法及び用量】の確認

- ケシンプタは、まずは初回・1週後・2週後・4週後に、投与開始4週後以降は維持期として4週間毎に、ペン1本分 (オファツムマブ20mg) を皮下投与してください。
- 投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、できるだけ速やかに投与し、その後は規定された投与間隔で投与してください [※「医療関係者による医療施設でのケシンプタの投与方法」についてはp59~62]。
- 「自己投与」は、医療施設で実施する初回投与以降、患者または介護者の希望も考慮の上、自己投与の方法や手順などに関する十分な教育指導を行い、確実に自己投与できることが確認できた場合に限り開始することができます [※「自己投与開始までの流れ」についてはp13]。

■ 投与スケジュール



6. 用法及び用量

通常、成人にはオファツムマブ (遺伝子組換え) として1回20mgを初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

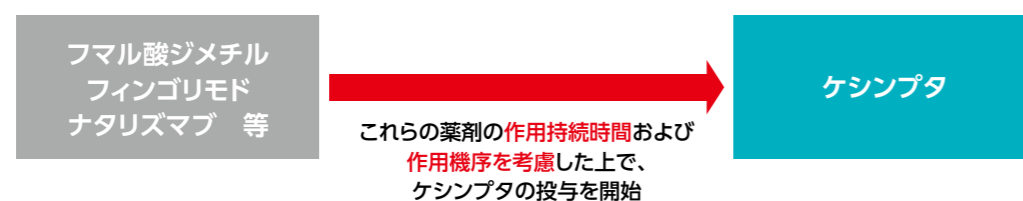
■ 初回投与時におけるステロイド等の「前投与」について

- ケシンプタの皮下投与後に、「注射に伴う全身反応」(発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労など) があらわれることがあります。臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。
- 本剤の初回投与時は、注射に伴う全身反応の軽減のため、必要に応じてステロイド等 (非ステロイドとの併用も含む) の前投与^{注)}を考慮してください [※「初回投与時における前投与の有無別・種類別にみた、注射に伴う全身反応の発現率」についてはp29]。
※海外第Ⅲ相検証試験では、注射に伴う全身反応の軽減のため、前投与として非ステロイド [アセトアミノフェン および/または抗ヒスタミン剤 (または同等の薬剤)] の経口投与^{注)}が推奨されていたほか、初回投与時のみ、前投与としてステロイド [メチルプレドニゾロン100mg (または同等の薬剤)] の静脈内投与^{注)}も推奨されていました。

注)「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

★参考 MS治療薬からケシンプタへの「切り替え」について

上記の【併用注意】にも記載がありましたように、免疫抑制剤または免疫調節剤からケシンプタへの切り替えを行う際は、下記手順で行ってください。



ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂) より作図

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

自己投与開始までの流れ、自己投与に関する教育指導、自己投与の方法・手順、適用可否の判断については、本冊子の『3. ケシンプタの「自己投与」の教育指導、適用可否の判断』の章 (p13~24) をご参照ください。



● 投与開始前の主な検査・確認

ケシンプタの投与開始前に下記の検査・確認を行って、本剤の投与可否を検討してください。

■ B型肝炎ウイルス検査 [※p4, 38, 45]

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、**本剤の投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認**してください。

[B型肝炎ウイルス検査の結果] [※「B型肝炎ウイルス検査」の詳細についてはp52～54]

- **活動性B型肝炎患者の場合：**
[※] 肝炎の治療を優先してください。
- **B型肝炎ウイルスキャリアの患者/既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性) の場合：**
[※] B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがあるため、発現に注意してください。

■ 感染症の有無確認 [※p37～46]

感染症を合併している場合は、感染症が増悪するおそれがあるため、**感染症の治療を優先**してください。

■ 妊娠の有無確認 [※p47～48]

動物実験(サル)では、オファツムマブを妊娠期間中に曝露しても、母動物毒性や催奇形性は認められませんでした。生殖発生毒性試験(サル)では、出生児の「免疫機能」の低下およびこれに起因すると考えられる感染症による早期死亡が認められました。

- 妊婦また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**、本剤を投与してください。
- 妊娠可能な女性には、**本剤投与中および最終投与後6ヵ月間は、適切な避妊法を用いるよう**ご指導ください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 患者への説明

ケシンプタが投与される患者およびその家族に対しては、投与を開始する前に本剤の有効性・安全性などについて十分に説明し、理解したことを確認した上で治療を開始してください。患者への説明時は下記資料をご活用ください。

■ 医療関係者ご活用資料

- **適正使用ガイド**
- **【看護師向け】自己投与指導のためのガイドブック**
- **インフォームド・コンセント用資料**
- **練習用ペン**
- **【医療関係者による医療施設での投与】投与方法(下敷き)**
- **【医療関係者による医療施設での投与】Web動画：ケシンプタを医療機関で正しく皮下投与していただくために**

■ 患者指導用ツール

- **【処方された全患者】ケシンプタ ダイアリー**
- **【処方された全患者】はじめてのケシンプタ**
- **【自己投与を行う患者のみ限定】自己投与ガイドブック**
- **【自己投与を行う患者のみ限定】投与方法(簡易版)(箱に同梱)**
- **【自己投与を行う患者のみ限定】Web動画：ケシンプタを正しく投与していただくために**

2. ケシンプタの投与を開始する前に

● 保存場所に関する説明

- ケシンプタは、**冷所保存 (2～8℃)** が必要な薬剤です。
- ケシンプタを受け取ったら、**保冷バッグに入れて自宅に持ち帰るようご指導ください。**
- 患者または介護者が自己投与を行う場合は、自己投与を行う時まで、**箱に入れたまま「冷蔵庫」で保存するようご指導ください**
(冷凍庫などで凍結させないこと)。
- やむを得ず**室温 (30℃以下)** で保存する場合は、「7日間」は保存可能ですが、この期間内に使用しなかった場合は、**冷蔵庫に戻し7日以内に使用するようご指導ください。**

(※ 家庭などでの「ケシンプタ保存時の注意指導事項」についてはp16)



⚠ ケシンプタ保存時の注意事項

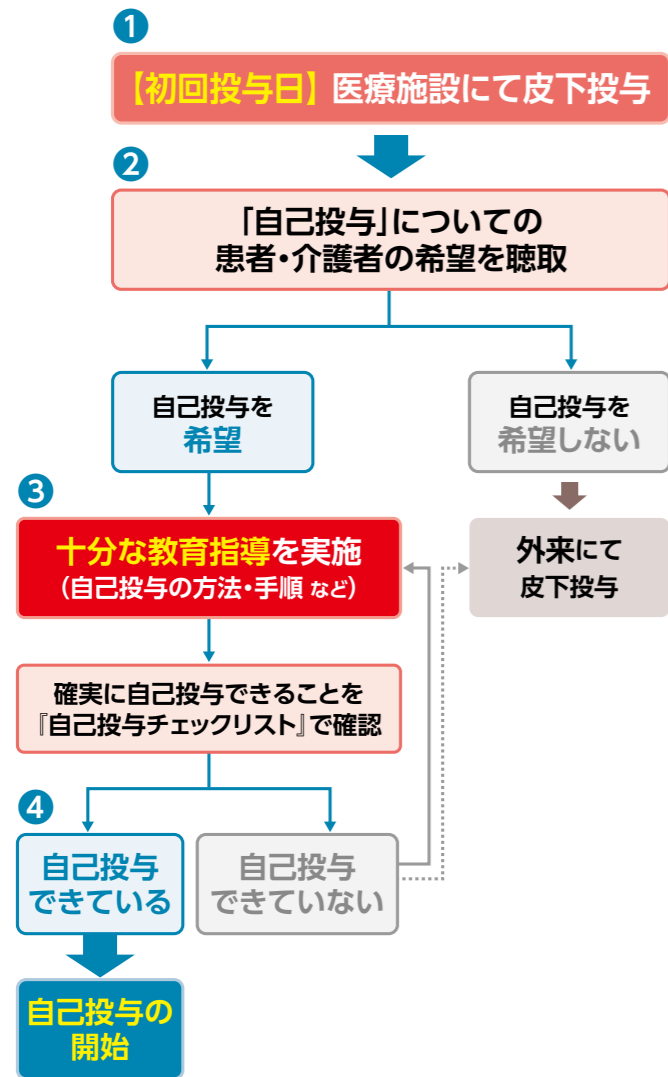
- 箱に入れたまま、**冷所保存 (2～8℃)** してください。
- 凍結させないでください (冷凍庫に入れないでください)。
- 直射日光の当たる場所に放置しないでください。

3. ケシンプタの「自己投与」の教育指導、適用可否の判断

● 自己投与開始までの流れ

ケシンプタの初回投与は、医療施設において必ず医師による、または医師の監督下で実施していただきますが、それ以降の投与については、患者または介護者の希望も考慮の上で、「自己投与」の方法や手順などに関する十分な教育指導を行い、確実に自己投与できることが確認できた場合に限り自己投与を開始することができます。

■ 自己投与開始までの流れ



ケシンプタ®電子添文 第4版 (2022年10月改訂) より作図

①ケシンプタの初回投与は、医療施設において、必ず医師による、または医師の監督下で実施してください。

②初回投与以降、自己投与を希望するかどうかを、患者または介護者に確認してください。

③自己投与の適用については、自己投与の方法や手順など十分な教育指導を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者または介護者が理解し、確実に自己投与できることを「自己投与チェックリスト」[p23]で確認した上で、適用可否を判断してください。

※自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。

教育指導時に指導すべきポイントは、p14～22

④確実に自己投与できることを確認できた場合のみ、自己投与を開始してください。

※自己投与の適用後も、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合などには、直ちに自己投与を中止させ、通院投与に切り替えるなど適切な処置を行ってください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 自己投与に関する教育指導

患者または介護者がケシンプタの自己投与を行えるようにするためには、自己投与の方法や手順などに関する十分な教育指導を実施することが大切です。

■ ペンの特徴を指導する

キャップを取って、ペンを投与部位に押し付けることで投与が完了するペン型デバイスです。投与の準備～廃棄を通じて手順が簡便なため、自己投与に適していることをご説明ください。

【ペンの使いやすさ 3つのポイント】

準備
キャップを取るだけで、投与準備完了です

投与
ボタンがなく、ペンを投与部位に押し付けることで投与できます

廃棄
薬液の注入が完了したら、注射針は自動的に針カバー内に戻ります。そのまま捨ててください*

(1回ごとに使い捨て)
★: 医療廃棄物として

「持ちやすさ」を追求した、人間工学に基づく「三角形」構造

針サイズ 29G* 1/2

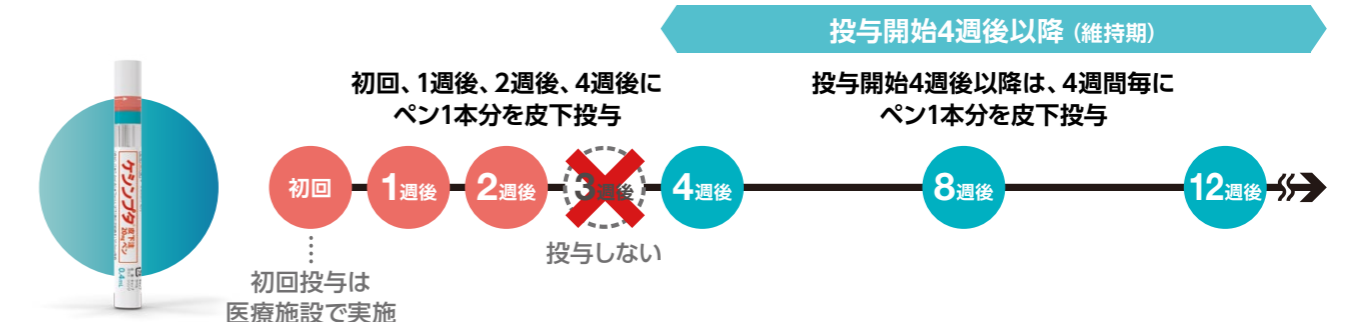
注射針が、投与前も投与後も針カバーの中に隠れており、針が見えてしまうことはありません

※: G (ゲージ) の数値が大きくなるほど、注射針の太さが「細く」なります。一般的な皮下投与 (インフルエンザワクチンなど) では、22～25Gが使用されています。

■ 投与スケジュールを指導する

ケシンプタの初回投与以降は、1週後・2週後・4週後に、投与開始4週後以降は維持期として4週間毎に、ペン1本分 (オファツムマブ20mg) を皮下投与するようご指導ください。

■ 投与スケジュール





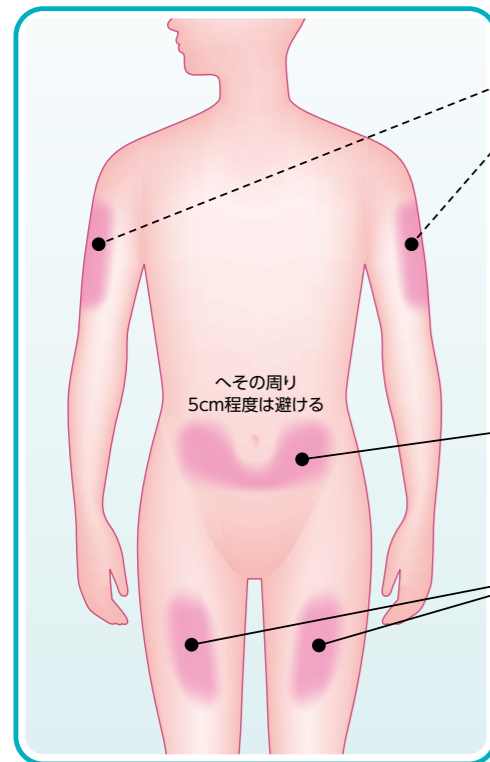
3. ケシンプタの「自己投与」の教育指導、適用可否の判断

初回投与以降

■ 皮下投与が可能な投与部位を指導する

ケシンプタの皮下投与が可能な投与部位は、「腹部」、「大腿部」、「上腕部の外側」の3つです。
投与部位は毎回変更するようご指導ください。
なお、「上腕部の外側」は、家族など、患者本人以外が投与する場合のみ投与できることをご指導ください。

■ ケシンプタの皮下投与が可能な投与部位



上腕部の外側（二の腕）

- ・「上腕部の外側」は、家族など、患者本人以外が投与する場合のみ投与できる。
- ・したがって、患者本人が投与する場合は、「腹部」または「大腿部」を選択させること。
- ・「上腕部の外側」の場合、皮下脂肪が少ない場合は他の部位への投与を検討すること。

腹部（おなか）

へその周り5cm程度は避けて投与すること。

大腿部（太もも）

- ・鼠径部や膝に近い部位、大腿部の外側・内側は避けて投与すること。
- ・大腿部の皮下脂肪が著しく少ない患者には、大腿部への投与は推奨できない。

⚠ 「投与部位」に関する注意指導事項

- 投与部位は毎回変更すること。（前回の投与部位から3cm以上離れた場所に投与すること）
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に痛み、傷、赤み、かさつき、傷あとがある部位、硬くなっている部位には投与しないこと。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ 医療施設から患者に渡す資材の使い方を指導する

患者には、ケシンプタのペンが入っている箱（処方箋に基づき医療施設から処方）のほか、アルコール消毒綿、専用廃棄バッグ、『ケシンプタ ダイアリー』、患者向け小冊子『はじめてのケシンプタ』をお渡しください。

■ 医療施設から患者に渡す資材

<h4>ケシンプタペン</h4> <p>箱の中に、ペン型の薬剤であるケシンプタが入っている</p>	<h4>アルコール消毒綿</h4> <p>投与部位を消毒するために使用</p>	<h4>専用廃棄バッグ</h4> <p>使用済みのペンとキャップを入れる専用の廃棄バッグ</p>
---	---	--

『ケシンプタ ダイアリー』

ケシンプタ投与時の詳細や、その後の気になる変化などを記録したり、次回投与日も忘れずに確認できるシール付きカレンダーも同梱

患者向け小冊子『はじめてのケシンプタ』

ケシンプタの特徴や、治療にあたって注意すべき点などを解説した、患者向けの小冊子

■ 保存方法を指導する

ケシンプタを受け取ったら、保冷バッグに入れて自宅に持ち帰るようご指導ください。
そして、自己投与を行う時まで、箱に入れたまま「冷蔵庫」（2～8℃）で保存するようご指導ください。（冷凍庫などで凍結させないこと）



なお、やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、「7日間」は保存可能ですが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用するようご指導ください。

⚠ ケシンプタ保存時の注意指導事項

<p>「冷凍庫」には入れない（凍結させないこと）</p>	<p>チルド室、野菜室、冷気の吹き出し口付近には置かない（凍結させないこと）</p>	<p>直射日光の当たる場所に放置しない</p>	<p>子どもの手の届かない場所に置くなど、子どもの手に触れさせない</p>
------------------------------	--	-------------------------	---------------------------------------

3. ケシンプタの「自己投与」の教育指導、適用可否の判断

■ 自己投与の方法・手順を指導する

ケシンプタの自己投与の手順は大きく、「準備」、「投与」、「終了後の廃棄」の3ステップに分かれます。
 なお、自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。

■ 練習用ペン

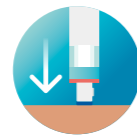


ケシンプタ
練習用ペン

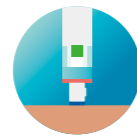
■ 練習用ペンの使用方法



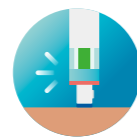
キャップを外してください。
 なお、このキャップは、練習用ペンを“リセット”して次回使用するためにも必要となります。
【p20「STEP 2 ②」に該当】



練習用ペンを投与部位にしっかり押し付けると、「カチッ」と音がして、黄緑色の「確認バー」が動き始めます。
【p21「STEP 2 ④」に該当】



練習用ペンを投与部位に押し付けたまま、3～4秒程度待ちましょう。
【p21「STEP 2 ④」に該当】



再度「カチッ」と音がしたら、黄緑色の「確認バー」が止まっていることを確認してください。
【p21「STEP 2 ⑤」に該当】



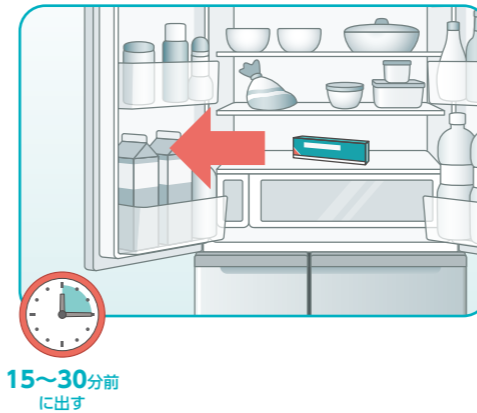
キャップを練習用ペンに付け直すことで、練習用ペンが“リセット”されます。

「練習用ペン」は、医療施設内での練習目的にのみ使用してください。
 練習用ペンの中には、薬液や注射針は含まれていません。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する

自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。

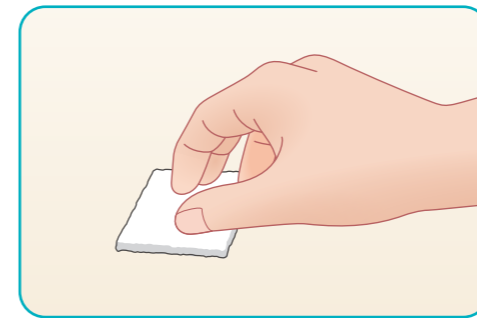


①箱を「冷蔵庫」から出して室温に戻す

投与する15～30分前に、ペンが入った箱を「冷蔵庫」から出し、箱のまま室温に戻します。

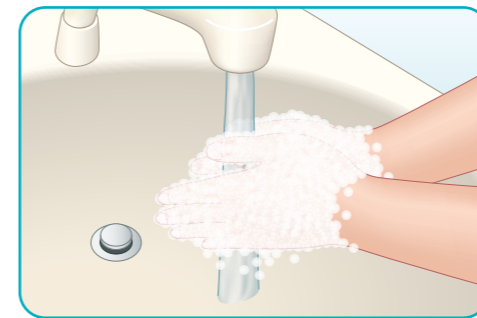
⚠ 箱を「冷蔵庫」から出した後の注意指導事項

- 電子レンジで温めたり、湯せんしたりしないこと。
- 振らないこと。
- 長時間放置しないこと。
- 直射日光の当たる場所に放置しないこと。
- 子どもの手の届かない場所に置くなど、子どもの手に触れさせないこと。



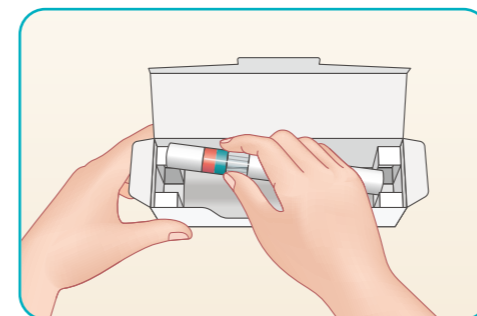
②明るく平らな場所を確保して、消毒する

明るく平らな場所を選んで、消毒します。



③石けんで手を洗う

石けんを使って、手を丁寧に洗います。

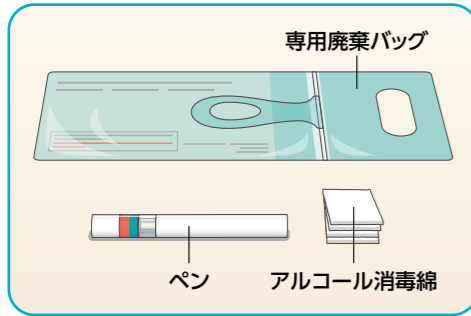


④室温に戻した箱から、ペンを取り出す

①で室温に戻した箱から、ペンを取り出します。

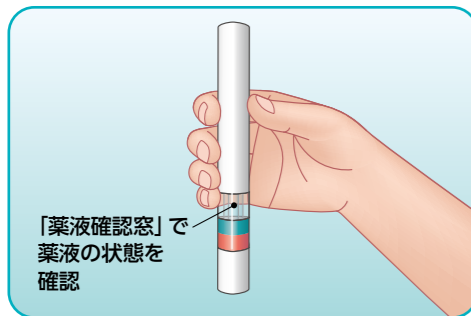


STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する (続き)



⑤ 投与に必要なものを並べる

- ②の場所に、下記のを並べて準備します。
- ペン1本 (室温に戻し、箱から出したペン)
 - アルコール消毒綿
 - 専用廃棄バッグ



⑥ 薬液とペンの状態を確認する

下記の点をそれぞれ確認します。

《薬液の状態を確認》—薬液確認窓から—

- 薬液が**変色していないこと**
(ケシンプタの薬液は、「無色～微褐色の澄明またはわずかに混濁した液」です)
- 薬液に**異物が混ざっていないこと**
(薬液中に気泡が見える場合がありますが、問題ありません)
- 薬液確認窓から、**緑色の「確認バー」が見えていないこと**
(緑色の「確認バー」が見えるということは、薬液の注入が完了したことを示しています)



《ペンの状態を確認》

- ペンの使用期限が過ぎていること
- ペンが破損していないこと
- 使用済みのペンではないこと

⚠ 投与の直前までは、
ペンのキャップを外さないようご指導ください

⚠ 下記の場合は使用せず、
主治医に連絡するようご指導ください

- 薬液が本薬の性状 (無色～微褐色の澄明またはわずかに混濁した液) と異なる場合
- 薬液に異物 (粒、塊 など) が混ざっている場合
(薬液中に気泡が見える場合がありますが、問題ありません)
- ペンの使用期限 (外箱に表示) が過ぎている場合
- ペンが破損している場合

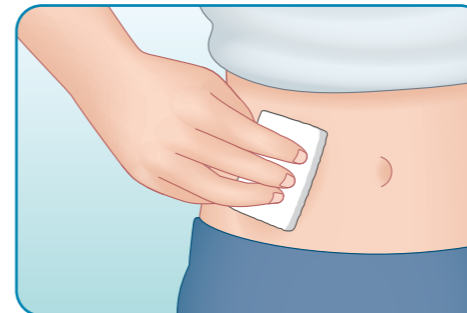
これで準備完了です

STEP 2 「自己投与」を行う

自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、
事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。

こちらでは、「腹部」に皮下投与する場合の手技を示しますが、他の投与部位 (大腿部、上腕部の外側) でも手技は同様です。
なお、「上腕部の外側」は、家族など、患者本人以外が投与する場合に限られますのでご注意ください。

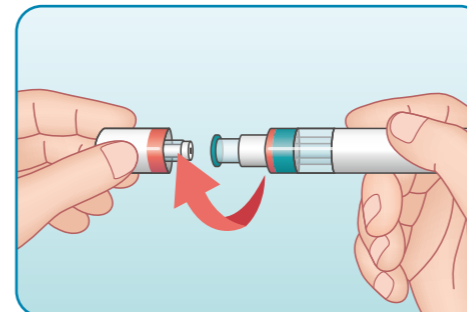
投与開始



① 投与部位※を消毒する

投与部位とその周囲を広めに、アルコール消毒綿で消毒します。
(消毒後は投与部位に触れないこと)

※: 腹部 (へその周り5cm程度は避ける) または大腿部
または上腕部の外側 (患者以外が投与する場合のみ)

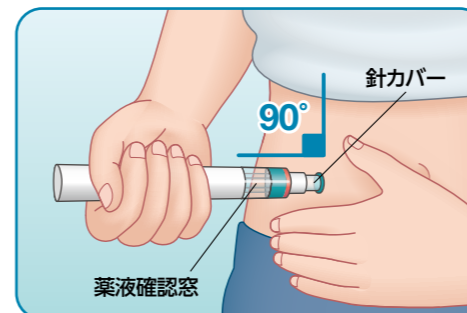


② キャップをひねって外す

キャップを矢印の方向にひねって外します。

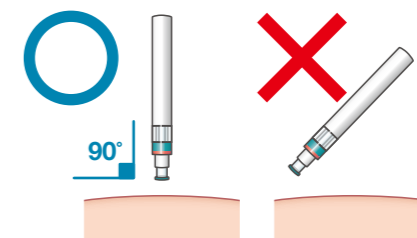
⚠ 「キャップ」を外す際の注意指導事項

- キャップを外したら、針カバーには触れず、すぐに投与すること。
- キャップを外したまま放置しないこと。
薬液が固まるおそれがある。
- 外したキャップは直ちに専用廃棄バッグに入れ、再度ペンにはめないこと。
- 注射針の先に薬液の水滴が見えることがあるが、問題なし。



③ ペンを投与部位に対し、直角に当てる

薬液確認窓が見えるようにペンを握り、
投与部位に対しペンの針カバーを直角に当てます。

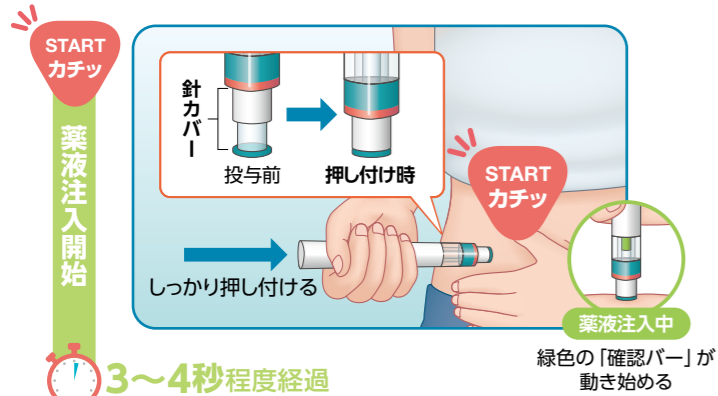


本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

(続く)

3. ケシンプタの「自己投与」の教育指導、適用可否の判断

STEP 2 「自己投与」を行う (続き)



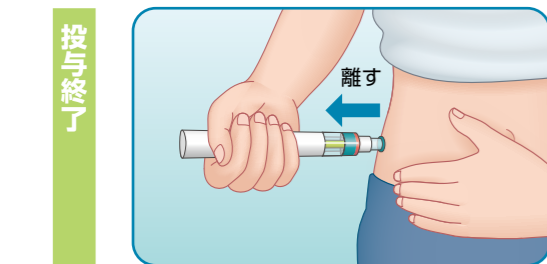
④ ペンを投与部位にしっかり押し付け、「カチッ」と音がすると、薬液の注入が開始

- ペンを投与部位にしっかり押し付けます。針カバーを最後まで押し込まないと、正常に作動しません。
- ペンを押し付けると、「カチッ」と音がして薬液の注入が開始されますので、ペンは投与部位に押し付けたままにします。すると、薬液確認窓から見える緑色の「確認バー」が動き始めます。



⑤ 再度「カチッ」と音がして、緑色の「確認バー」の動きが止まったら、薬液の注入は完了

- 最初に「カチッ」と音がしてから3~4秒程度経過すると、今度は薬液注入完了の目安として、2回目の「カチッ」という音がします。
- 2回目の「カチッ」という音がしても、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がって動きが止まるまで、ペンを投与部位から離さないでください。



⑥ ペンを投与部位から離す

薬液確認窓から見える緑色の「確認バー」の動きが止まったら、ペンを投与部位から離します。



⑦ 新しいアルコール消毒綿で投与部位を押さえる

- 投与部位に少量の出血がみられる場合は、新しいアルコール消毒綿で投与部位を揉まずに10秒間押さえます。
- 必要に応じて、絆創膏をご使用ください。

自己投与はこれで完了です

⚠ 「投与終了」時における注意指導事項

- 緑色の「確認バー」が、下まで完全に下がっていない場合、薬液がすべて注入されなかった可能性があるため、主治医に連絡して指示に従うこと。
- 投与後に投与部位を揉むと腫れることがあるため、揉まないこと。

STEP 3 自己投与が終わったら

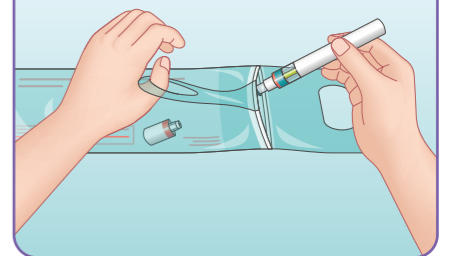
■ 投与後の使用済みのペンとキャップの廃棄方法を指導する

- 使用済みのペンとキャップは、直ちに専用廃棄バッグ (医療施設より提供) に入れて、「医療廃棄物」として適切に廃棄するようご指導ください。(キャップは、ペンにはめないでください)
- 廃棄方法については、各医療施設のルールに従ってください。

⚠ 「廃棄」時における注意指導事項

- ケシンプタは、1回毎の使い捨てタイプのため、再使用は不可。
- 使用済みのペンとキャップは、直ちに専用廃棄バッグ (医療施設より提供) に入れること。(専用廃棄バッグがない場合は、ビンや缶などの硬い容器 (例、インスタントコーヒーのガラスビン) でも代用可能)
- 使用済みのペンとキャップは、「医療廃棄物」として取り扱われる。廃棄方法は、各医療施設のルールに従うこと。
- 使用済みのアルコール消毒綿は、各市区町村の収集方法に従って、「家庭ごみ」として捨てること。
- 専用廃棄バッグは、子どもの手の届かない場所に保存すること。

専用廃棄バッグ (医療施設より提供)



■ ケシンプタの投与中に注意すべきこと (副作用、リスク等) を指導する

ケシンプタの投与中は、「注射に伴う全身反応」、「注射部位反応」、「感染症」などの発現に注意するようご指導ください。また、妊娠可能年齢の女性患者には、妊娠・出生児・授乳に関するリスク指導も行ってください。

詳細は、本冊子の『4. ケシンプタ投与中における注意事項』の章 (p25~48) をご参照ください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



『自己投与チェックリスト』による適用可否の判断

患者指導用ツール『自己投与ガイドブック』を用いながら、ケシンプタの自己投与の方法や手順などに関する教育指導を十分に実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者または介護者が理解し、確実に自己投与できることを『自己投与チェックリスト』で確認してください。

ケシンプタ® 自己投与チェックリスト

チェック項目	該当頁*	☑
ケシンプタの自己投与について		
●自己投与を行う前に、風邪などの感染症の症状や体調の変化などがみられた時は、すぐに主治医に相談することを理解している。 (問い合わせ先を理解している)	p1	<input type="checkbox"/>
●ケシンプタの投与スケジュールを理解している。(「ケシンプタ ダイアリー」への次回投与日の記載が済んでいる)	p4、5	<input type="checkbox"/>
●自己投与に必要なものを理解している。 ・ケシンプタペン1本 ・アルコール消毒綿 ・専用廃棄バッグ ・「ケシンプタ ダイアリー」	p5	<input type="checkbox"/>
●ケシンプタを受け取ったら、保冷バッグに入れて自宅に持ち帰り、ケシンプタを箱に入れたまま「冷蔵庫」で保存 [※] することを理解している。(冷凍庫、チルド室、野菜室、冷気の吹き出し口付近には置かない) # やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合： 「7日間」は保存可能であるが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用しなければならないことを理解している。	p6	<input type="checkbox"/>
STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する		
●投与する15～30分前にペンが入った箱を「冷蔵庫」から出し、箱のまま室温に戻すことを理解している。	p7①	<input type="checkbox"/>
●投与を準備するための明るく平らな場所を確保し、そのテーブルなどの上を消毒することを理解している。	p7②	<input type="checkbox"/>
●石けんで手を洗うことを理解している。	p7③	<input type="checkbox"/>
●消毒したテーブルなどの上に、投与に必要なものを並べたことを理解している。 ・室温に戻したケシンプタペン1本 ・アルコール消毒綿 ・専用廃棄バッグ	p8④	<input type="checkbox"/>
●薬液確認窓で、薬液の状態を確認することを理解している。 ・薬液が変色していないこと ・薬液に異物が混ざっていないこと ・薬液確認窓から、緑色の「確認バー」が見えていないこと	p8⑤	<input type="checkbox"/>
●ペンの状態を確認することを理解している。 ・ペンの使用期限が過ぎていないこと ・ペンが破損していないこと ・使用済みのペンではないこと	p8⑥	<input type="checkbox"/>
●皮下投与が可能な投与部位を理解している。 ・腹部(へその周り5cm程度は避けること) ・大腿部 ・上腕部の外側(患者本人以外が投与する場合のみ)	p9	<input type="checkbox"/>
●投与部位は毎回変更し、前回の投与部位から3cm以上離れた場所に投与することを理解している。	p9	<input type="checkbox"/>
STEP 2 「自己投与」を行う		
●投与部位とその周囲を広めに、アルコール消毒綿で消毒することを理解している。	p10①*	<input type="checkbox"/>
●キャップをひねって外すことを理解している。	p10②*	<input type="checkbox"/>
●薬液確認窓が見えるようにペンを握り、投与部位に対しペンの針カバーを直角に当てることを理解している。	p10③*	<input type="checkbox"/>
●ペンを投与部位にしっかり押し付け、針カバーを最後まで押し込むことを理解している。 (1回目の「カチッ」という音がしたら、緑色の「確認バー」が動き始めることを確認する)	p11④*	<input type="checkbox"/>
●最初に「カチッ」と音がしてから3～4秒程度経過後に、今度は薬液注入完了の目安となる2回目の「カチッ」という音を聞くことを理解している。	p11⑤*	<input type="checkbox"/>
●緑色の「確認バー」が下まで完全に下がって動きが止まるまで、ペンを投与部位から離さないことを理解している。	p11⑥*	<input type="checkbox"/>
●緑色の「確認バー」の動きが止まったら、ペンを投与部位から離すことを理解している。	p12⑦*	<input type="checkbox"/>
●新しいアルコール消毒綿で、投与部位を揉まずに10秒間押さえることを理解している。	p12⑧*	<input type="checkbox"/>
STEP 3 自己投与が終わったら		
●使用済みのペンとキャップを直ちに専用廃棄バッグに入れ、医療施設のルールに従い、「医療廃棄物」として適切に廃棄することを理解している。	p19	<input type="checkbox"/>
●キャップは、ペンにはめないで廃棄することを理解している。	p19	<input type="checkbox"/>
●自己投与後は、「ケシンプタ ダイアリー」に投与日、投与部位、投与後の体調、投与部位の状態などを記録することを理解している。	p5	<input type="checkbox"/>
●自己投与後にいつもと違う「体調の変化」を感じた時は、すぐに主治医に相談することを理解している。(問い合わせ先を理解している)	p20	<input type="checkbox"/>

★：『自己投与ガイドブック』における該当頁を示しています。

※：「腹部」に皮下投与する場合の該当頁を示しています。「大腿部」または「上腕部の外側」に皮下投与する場合は、『自己投与ガイドブック』の各該当頁を参照

すべてのチェック項目に☑が付けば、「自己投与ができる」と判断することができます。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



4. ケシンプタ投与中における注意事項

投与中

● 注意すべき副作用・リスクとその対策 概要

ケシンプタを適正にご使用いただくため、本項では、注意すべき副作用やリスクの概要とその対策などについて紹介いたします。

■ ケシンプタの主な副作用 (電子添文より)

- **重大な副作用**
 - ・感染症〔上気道感染 (上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ) など〕 (15.0%)
 - ・注射に伴う全身反応 (発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労など) (20.6%)
 - ・進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

■ その他の副作用

	5%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 (紅斑、疼痛、そう痒、腫脹)
臨床検査	血中IgM減少

● 注射に関連する反応 (注射に伴う全身反応^[※]、注射部位反応^[※])

《概要》

- **注射に伴う全身反応**
 - ・「注射に伴う全身反応」とは、皮下投与後24時間以内に発現した反応または症状のことをいいます。
 - ・ケシンプタの皮下投与後に、注射に伴う全身反応 (発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労など) があらわれることがあります。
 - ・臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。
- **注射部位反応**
 - ・ケシンプタ皮下投与後の投与部位に、紅斑、疼痛、そう痒、腫脹などの「注射部位反応」が発現するおそれがあります。

《対策》

- **注射に伴う全身反応**
 - ・投与開始早期は、注射に伴う全身反応の発現に注意するよう、患者にご指導ください。
 - ・皮下投与後に注射に伴う全身反応の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関に相談するよう、患者にご指導ください。
 - ・初回投与時は、注射に伴う全身反応の軽減のため、必要に応じてステロイド等 (非ステロイドとの併用も含む) の「前投与」^[注] を考慮してください。
 - [※] 海外第Ⅲ相検証試験では、注射に伴う全身反応の軽減のため、前投与として非ステロイド〔アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤 (または同等の薬剤)〕の経口投与^[注] が推奨されていたほか、初回投与時のみ、前投与としてステロイド〔メチルプレドニゾン100mg (または同等の薬剤)〕の静脈内投与^[注] も推奨されていました。
- **注射部位反応**
 - ・ケシンプタ皮下投与後の投与部位に、注射部位反応が発現するおそれがあるため、発現に注意するよう患者にご指導ください。

注) 「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

● 感染症 (B型肝炎ウイルスの感染および再活性化、進行性多巣性白質脳症 (PML) など) ^[※]

《概要》

- ・ケシンプタの投与により、B細胞数の減少や免疫グロブリン濃度の低下などがみられ、投与中止後も長期間にわたりB細胞数の減少が維持されるため、これに伴い、投与中および投与中止後は感染症が生じるまたは悪化するおそれがあります。

《対策》

- ・本剤の治療期間中および治療終了後は、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合は速やかに医療機関に相談するよう、患者にご指導ください。
- ・本剤の治療期間中および治療終了後は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- ・感染症を合併している場合は、感染症が増悪するおそれがあるため、感染症の治療を優先してください。
- ・活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者/既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性) では、本剤の治療期間中および治療終了後は継続して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してください。
- ・活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先してください。
- ・本剤の治療期間中および治療終了後に、PMLが疑われる症状 (意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語など) があらわれた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ・患者がワクチン接種を希望する際は、接種前に主治医に相談するよう、患者にご指導ください。

● 妊娠・出生児・授乳に関するリスク ^[※]

《概要》

- ・動物実験 (サル) では、オフアツムマブを妊娠期間中に曝露しても、母動物毒性や催奇形性は認められませんでした。生殖発生毒性試験 (サル) では、出生児の「免疫機能」の低下およびこれに起因すると考えられる感染症による早期死亡が認められました。

《対策》

- ・妊婦また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、本剤を投与してください。
- ・妊娠可能な女性には、本剤投与中および最終投与後6ヵ月間は、適切な避妊法を用いるようご指導ください。
- ・妊娠中に本剤が投与された女性患者からの出生児には、出生児のB細胞数の回復が確認されるまで、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないよう患者にご指導ください。
- ・授乳婦には、治療上の有益性と母乳栄養の有益性を考慮した上で、授乳の継続または中止について主治医に相談するようご指導ください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



● 注射に伴う全身反応



「注射に伴う全身反応」とは、皮下投与後24時間以内に発現した反応または症状のことをいいます。ケシンプタの皮下投与後に、注射に伴う全身反応（発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労など）があらわれることがあります。

■ 発現状況

《注射に伴う全身反応の発現状況（電子添文より）》

- ケシンプタの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、注射に伴う全身反応（発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労など）が20.6%認められたことが報告されています。
- 臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。

《海外第Ⅲ相併合データ（ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験）における発現状況》

海外第Ⅲ相検証試験（ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験）^{【※試験概要：p50】}は、再発を伴う多発性硬化症患者1,882例（ASCLEPIOS I試験：927例、ASCLEPIOS II試験：955例）を対象に、ケシンプタ群ではケシンプタ20mgを初回（1日目）、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に皮下投与、teriflunomide（以降、テリフルノミド：本邦未承認薬）群ではテリフルノミド14mgを1日目から1日1回経口投与し、ダブルダミー法を用いて最長30ヵ月追跡しています。安全性の評価については、2試験の安全性データを併合し、海外第Ⅲ相併合データとして評価しました。

発現率

- 注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群では15.0%（140/936例）、ケシンプタ群では20.2%（191/946例）でした（表1）。

投与回数別にみた発現率

- 注射に伴う全身反応の発現率を投与回数別にみたところ、初回投与時（投与1回目）がテリフルノミド群の7.5%に対し、ケシンプタ群では14.4%であったのが、投与2回目には各群5.1%、4.4%となりました（表1）。

主な症状

- 注射に伴う全身反応の主な症状は、発熱（テリフルノミド群1.8%、ケシンプタ群7.0%）、頭痛（各群3.1%、5.3%）、筋肉痛（各群1.5%、3.9%）、悪寒（各群1.7%、3.7%）、疲労（各群1.9%、2.6%）でした（表2）。
- 特に、初回投与時（投与1回目）にみられた注射に伴う全身反応の主な症状は、発熱（各群1.1%、5.8%）、頭痛（各群1.7%、3.4%）、悪寒（各群0.6%、3.1%）、筋肉痛（各群0.4%、2.9%）でした（表2）。
- “重篤”な注射に伴う全身反応が、ケシンプタ群2例（0.2%：2/946例）のいずれも初回投与時に発現しており、2例でみられた症状は、発熱、悪寒、無力症、関節痛、筋痙縮、悪心、頻脈、嘔吐でした。

表1 投与回数別にみた、注射に伴う全身反応の発現率

〔海外第Ⅲ相併合データ〕（安全性解析対象集団）〔海外データ〕

投与回数	テリフルノミド群 〔経口投与、1日1回〕 (n=936)	ケシンプタ群 〔皮下投与〕 (n=946)
合計	140/936 (15.0)	191/946 (20.2)
1回目 (初回投与時)	70/936 (7.5)	136/946 (14.4)
2回目	48/936 (5.1)	41/942 (4.4)
3回目	37/934 (4.0)	23/937 (2.5)
4回目	15/929 (1.6)	16/934 (1.7)
5回目	17/922 (1.8)	25/926 (2.7)
6回目	9/908 (1.0)	20/914 (2.2)
7回目	6/898 (0.7)	17/902 (1.9)
8回目	11/887 (1.2)	12/895 (1.3)
9回目	4/878 (0.5)	12/889 (1.3)
10回目	8/860 (0.9)	13/875 (1.5)
11回目～試験終了時	28/849 (3.3)	23/866 (2.7)

発現例数 (%)

投与後24時間以内に発現した反応または症状を集計した。

投与時刻、反応または症状の発現時刻、または症状が欠測の被験者7例（テリフルノミド群3例、ケシンプタ群4例）は集計から除外した。

社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2301試験）〔承認時評価資料〕 社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2302試験）〔承認時評価資料〕

表2 注射に伴う全身反応に関する症状（いずれかの群で発現率2%以上）

〔海外第Ⅲ相併合データ〕（安全性解析対象集団）〔海外データ〕

投与回数	症状	テリフルノミド群 〔経口投与、1日1回〕 (n=936)	ケシンプタ群 〔皮下投与〕 (n=946)
合計	何らかの症状	140 (15.0)	191 (20.2)
	発熱	17 (1.8)	66 (7.0)
	頭痛	29 (3.1)	50 (5.3)
	筋肉痛	14 (1.5)	37 (3.9)
	悪寒	16 (1.7)	35 (3.7)
	疲労	18 (1.9)	25 (2.6)
	潮紅	20 (2.1)	13 (1.4)
1回目 (初回投与時)	その他の全身性症状	55 (5.9)	58 (6.1)
	何らかの症状	70 (7.5)	136 (14.4)
	発熱	10 (1.1)	55 (5.8)
	頭痛	16 (1.7)	32 (3.4)
	悪寒	6 (0.6)	29 (3.1)
	筋肉痛	4 (0.4)	27 (2.9)
	その他の全身性症状	21 (2.2)	33 (3.5)

発現例数 (%)

投与後24時間以内に発現した反応または症状を集計した。

投与時刻、反応または症状の発現時刻、または症状が欠測の被験者7例（テリフルノミド群3例、ケシンプタ群4例）は集計から除外した。

MedDRA version 22.1

社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2301試験）〔承認時評価資料〕 社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2302試験）〔承認時評価資料〕

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



《初回投与時におけるステロイド等の「前投与」について（海外第Ⅲ相併合データ）》

前投与の方法

● 海外第Ⅲ相検証試験では、注射に伴う全身反応を軽減させるため、治験実施計画書上、治験薬皮下投与の**前投与として非ステロイド**〔アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤（または同等の薬剤）〕の**経口投与[※]**が推奨されていたほか、**初回投与時のみ、前投与としてステロイド**〔メチルプレドニゾロン100mg（または同等の薬剤）〕の**静脈内投与[※]**も推奨されていました。

注射に伴う全身反応は初回投与時に最も多くみられた（表1）ことから、初回投与時における注射に伴う全身反応の発現率を、前投与の有無別および種類別に集計しました（図）。

前投与なしにおける発現率

● 前投与なしの症例における注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群の2.7%に対し、ケシンプタ群では18.2%でした（図）。

前投与ありにおける発現率

● ケシンプタ群において、初回投与時に「ステロイド（非ステロイドとの併用も含む）」が前投与[※]された症例における注射に伴う全身反応の発現率は10.6%で、前投与なしの症例（18.2%）と比べて低率（オッズ比：0.53〔95%信頼区間：0.36-0.79〕）であったことから、**ステロイド（非ステロイドとの併用も含む）の前投与[※]による注射に伴う全身反応の軽減が期待されました（図）。**

● 一方、初回投与時に「ステロイド（非ステロイドとの併用も含む）」が前投与[※]された症例における注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群の10.0%に対し、ケシンプタ群も10.6%であり（図）、テリフルノミド群においても潮紅、頭痛、疲労などのステロイドの副作用が疑われる所見が認められました。

● 初回投与時に「非ステロイドのみ」（アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤）が前投与[※]された症例における注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群の6.0%に対し、ケシンプタ群では35.8%であり、前投与なしのケシンプタ群（18.2%）と比べても高率（オッズ比：2.51〔95%信頼区間：1.33-4.74〕）となりましたが、該当症例数が極端に少なく、非ステロイド単独[※]による注射に伴う全身反応への影響を評価することは困難と考えられました（図）。

注）「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

《日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験（APOLITOS試験コアパート）における発現状況》

国際共同第Ⅱ相試験（APOLITOS試験）^{【※試験概要：p51】}は、コアパート（24週間）と継続投与パート（24～48週間）の2パートで構成されており、コアパートでは、日本人を含む再発を伴う多発性硬化症患者64例（日本人患者32例）を対象に、ケシンプタ20mgまたはプラセボを初回（1日目）、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に20週後まで皮下投与し、24週間追跡しています。

発現率

● 注射に伴う全身反応の発現率は、プラセボ群では33.3%（7/21例）、ケシンプタ群では23.3%（10/43例）でした（表3）。

投与回数別にみた発現率

● 注射に伴う全身反応の発現率を投与回数別にみると、初回投与時（投与1回目）がプラセボ群の9.5%に対し、ケシンプタ群では14.0%であったのが、投与2回目には各群9.5%、4.7%となりました（表3）。

注）なお、プラセボ群の投与24週後（投与9回目）の成績には、コアパートから継続投与パートへの移行のためにプラセボ群に初めてケシンプタを投与した投与24週後（投与9回目）の投与当日に発現した有害事象も含まれていたことから、プラセボ群の「投与9回目」の発現率が21.1%となっていました。

主な症状

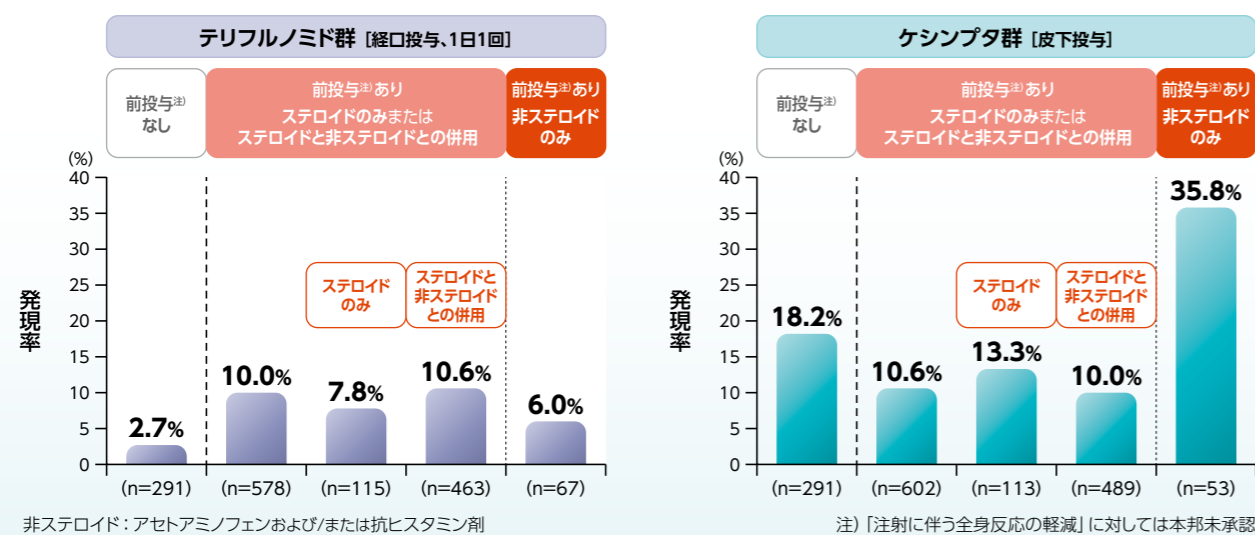
● 初回投与時（投与1回目）にみられた注射に伴う全身反応の主な症状は、頭痛（プラセボ群4.8%、ケシンプタ群7.0%）、潮紅（各群4.8%、7.0%）でした（表3）。

注）なお、プラセボ群の投与9回目、即ち、プラセボ群で初めてケシンプタを投与した時にみられた注射に伴う全身反応の主な症状は、発熱および悪心が各々15.8%、頭痛および嘔吐が各々10.5%でした（表3）。

● “重篤”な注射に伴う全身反応は、認められませんでした。

図 初回投与時における前投与[※]の有無別・種類別にみた、注射に伴う全身反応の発現率

〔海外第Ⅲ相併合データ〕（安全性解析対象集団） 海外データ



海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



表3 投与回数別にみた、注射に伴う全身反応に関する症状

[APOLITOS試験コアパート] (安全性解析対象集団)

投与回数	症状	プラセボ群	ケシンプタ群
合計	n 何らかの症状	n=21 7(33.3)	n=43 10(23.3)
1回目 (初回 投与時)	n 何らかの症状	n=21 2(9.5)	n=43 6(14.0)
	頭痛	1(4.8)	3(7.0)
	潮紅	1(4.8)	3(7.0)
	関節痛	0	2(4.7)
	浮動性めまい	0	1(2.3)
	悪寒	0	1(2.3)
	疲労	0	1(2.3)
	発熱	0	1(2.3)
	筋肉痛	0	1(2.3)
	発疹	1(4.8)	0
頻脈	1(4.8)	0	
その他の全身性症状	0	1(2.3)	
2回目	n 何らかの症状	n=21 2(9.5)	n=43 2(4.7)
	頭痛	0	1(2.3)
	浮動性めまい	0	1(2.3)
	潮紅	1(4.8)	0
	頻脈	1(4.8)	0
その他の全身性症状	1(4.8)	0	
3回目	n 何らかの症状	n=21 1(4.8)	n=43 1(2.3)
	潮紅	1(4.8)	1(2.3)

発現例数 (%)

投与回数	症状	プラセボ群	ケシンプタ群
4回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=43 0
5回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=42 1(2.4)
	浮動性めまい	0	1(2.4)
6回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=41 0
7回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=40 0
8回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=40 1(2.5)
	頭痛	0	1(2.5)
9回目*	n 何らかの症状	n=19 4(21.1)	n=40 1(2.5)
	頭痛	2(10.5)	1(2.5)
	発熱	3(15.8)	0
	悪心	3(15.8)	0
	嘔吐	2(10.5)	0
	悪寒	1(5.3)	0
浮動性めまい	1(5.3)	0	
その他の全身性症状	1(5.3)	0	

MedDRA version 22.1

投与後24時間以内に発現した反応または症状を集計した。
本集計には、投与24週後(プラセボ群の被験者のケシンプタ初回投与日)に発現した注射に関連する反応を含む。

*: 投与9回目は継続投与パートの初回投与であり、プラセボ群およびケシンプタ群ともに、ケシンプタ20mgの皮下投与が行われた。

リスクを軽減するための注意事項

- ケシンプタの投与開始早期は、注射に伴う全身反応の発現に注意するよう、患者にご指導ください。
☞ 臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。
- 皮下投与後に注射に伴う全身反応の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関に相談するよう、患者にご指導ください。
- 初回投与時は、注射に伴う全身反応の軽減のため、必要に応じてステロイド等(非ステロイドとの併用も含む)の「前投与」^{注)}を考慮してください。
☞ 海外第Ⅲ相検証試験では、注射に伴う全身反応の軽減のため、前投与として非ステロイド(アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤(または同等の薬剤))の経口投与^{注)}が推奨されていたほか、初回投与時のみ、前投与としてステロイド[メチルプレドニゾロン100mg(または同等の薬剤)]の静脈内投与^{注)}も推奨されていました。

注)「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(G1301試験)[承認時評価資料]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



● 注射部位反応



ケシンプタ皮下投与後の投与部位に、紅斑、疼痛、そう痒、腫脹などの「注射部位反応」が発現するおそれがあります。

■ 発現状況

《注射部位反応の発現状況 (電子添文より)》

- ケシンプタの電子添文の【11.2 その他の副作用】では、注射部位反応 (紅斑、疼痛、そう痒、腫脹) が5%以上認められたことが報告されています。

《海外第Ⅲ相併合データ (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) における発現状況》

発現率

- 海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) [※試験概要: p50] の2試験の安全性データを併合した海外第Ⅲ相併合データにおける注射部位反応の発現率は、テリフルノミド群では5.6% (52/936例)、ケシンプタ群では10.8% (102/946例) でした (表1)。

投与回数別にみた発現率

- 注射部位反応の発現率を投与回数別にみたところ、「初回投与時」 (投与1回目) がテリフルノミド群1.6%、ケシンプタ群2.7%であったのが、投与2回目には各群0.4%、1.6%となりました (表1)。

主な症状

- 注射部位反応の主な症状は、紅斑・発赤 (テリフルノミド群1.6%、ケシンプタ群5.8%)、疼痛 (各群2.0%、3.1%) でした (表2)。

表1 投与回数別にみた、注射部位反応の発現率

[海外第Ⅲ相併合データ] (安全性解析対象集団) [海外データ]

投与回数	テリフルノミド群 [経口投与、1日1回] (n=936)	ケシンプタ群 [皮下投与] (n=946)
合計	52/936 (5.6)	102/946 (10.8)
1回目 (初回投与時)	15/936 (1.6)	26/946 (2.7)
2回目	4/936 (0.4)	15/942 (1.6)
3回目	9/934 (1.0)	15/937 (1.6)
4回目	4/929 (0.4)	15/934 (1.6)
5回目	4/922 (0.4)	17/926 (1.8)
6回目	4/908 (0.4)	18/914 (2.0)
7回目	5/898 (0.6)	20/902 (2.2)
8回目	2/887 (0.2)	19/895 (2.1)
9回目	4/878 (0.5)	17/889 (1.9)
10回目	2/860 (0.2)	15/875 (1.7)
11回目～試験終了時	14/849 (1.6)	52/866 (6.0)

発現例数 (%)

投与時刻、反応または症状の発現時刻、または症状が欠測の被験者7例 (テリフルノミド群3例、ケシンプタ群4例) は集計から除外した。

社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]

表2 注射部位反応に関する症状 (いずれかの群で発現率2%以上)

[海外第Ⅲ相併合データ] (安全性解析対象集団) [海外データ]

投与回数	症状	テリフルノミド群 [経口投与、1日1回] (n=936)	ケシンプタ群 [皮下投与] (n=946)
合計	何らかの症状	52 (5.6)	102 (10.8)
	紅斑・発赤	15 (1.6)	55 (5.8)
	疼痛	19 (2.0)	29 (3.1)
	そう痒	4 (0.4)	25 (2.6)
	硬結・腫脹	3 (0.3)	22 (2.3)
	その他の局所症状	21 (2.2)	35 (3.7)

発現例数 (%)

MedDRA version 22.1

社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]



《日本人患者を含む国際共同第II相試験 (APOLITOS試験コアパート) における発現状況》

発現率

● 日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパート^[注] (試験概要: p51) における注射部位反応の発現率は、プラセボ群では9.5% (2/21例)、ケシンプタ群では2.3% (1/43例) でした (表3)。

投与回数別にみた発現率

- ケシンプタ群の1例で報告された注射部位反応は、投与3回目および投与4回目に発現しており、初回投与時には発現しませんでした (表3)。
- なお、プラセボ群の2例で報告された注射部位反応は、いずれも投与2回目に発現しており、投与9回目^{注)}には発現しませんでした (表3)。

注) プラセボ群の投与24週後 (投与9回目) の成績には、コアパートから継続投与パートへの移行のためにプラセボ群に初めてケシンプタを投与した投与24週後 (投与9回目) の投与当日に発現した有害事象が含まれています。

主な症状

- ケシンプタ群の1例で報告された注射部位反応の症状は、紅斑・発赤でした (表3)。
- なお、プラセボ群の2例で報告された注射部位反応の症状は、紅斑・発赤1例、硬結・腫脹1例でした (表3)。

■ リスクを軽減するための注意事項

- ケシンプタ皮下投与後の投与部位に、注射部位反応が発現するおそれがあるため、**発現に注意**するよう患者にご指導ください。

表3 注射部位反応に関する症状
[APOLITOS試験コアパート] (安全性解析対象集団)

症状	プラセボ群 (n=21)	ケシンプタ群 (n=43)
何らかの症状	2 ^{*1} (9.5)	1 ^{*2} (2.3)
紅斑・発赤	1(4.8)	1(2.3)
硬結・腫脹	1(4.8)	0

発現例数 (%) MedDRA version 22.1
 本集計には、投与24週後 (プラセボ群の被験者のケシンプタ初回投与日) に発現した注射に関連する反応を含む。
 ※1: プラセボ群2例はいずれも、投与2回目に発現
 ※2: ケシンプタ群1例は、投与3回目および投与4回目に発現

社内資料：国際共同第II相試験 (G1301試験) [承認時評価資料]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



● 感染症 [B型肝炎ウイルスの感染および再活性化、進行性多巣性白質脳症 (PML) など]



ケシンプタの投与により、B細胞数の減少や免疫グロブリン濃度の低下などがみられ、投与中止後も長期間にわたりB細胞数の減少が維持されるため、これに伴い、投与中および投与中止後は「感染症」が生じるまたは悪化するおそれがあります。

■ 発現状況

《感染症の発現状況 (電子添文より)》

●ケシンプタの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、感染症(上気道感染(上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ)など)の発現率は15.0%で、進行性多巣性白質脳症(PML)は多発性硬化症を対象とした臨床試験では報告されていない(頻度不明)ことが示されています。

《海外第Ⅲ相併合データ (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) における発現状況》

- 海外第Ⅲ相併合試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) [※試験概要: p50] の2試験の安全性データを併合した海外第Ⅲ相併合データにおける感染症の有害事象発現率は、テリフルノミド群では52.7% (493/936例)、ケシンプタ群では51.6% (488/946例) でした (表1)。
- 注目すべき感染症の主な有害事象は、上気道感染(テリフルノミド群37.8%、ケシンプタ群39.4%)、尿路感染(各群9.5%、11.9%)、ヘルペスウイルス感染(各群4.2%、4.9%)、下気道感染(各群4.6%、3.2%)、水痘帯状疱疹ウイルス感染(各群0.9%、1.9%)、日和見感染(各群0%、0.1%)、B型肝炎ウイルスの感染及び再活性化(各群0.1%、0%)、PML(両群ともに0%) でした (表1)。

《日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート) における発現状況》

- 日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパート[※試験概要: p51]における感染症の有害事象発現率は、プラセボ群では38.1% (8/21例)、ケシンプタ群では37.2% (16/43例) でした (表1)。
- 注目すべき感染症の主な有害事象は、上気道感染(プラセボ群28.6%、ケシンプタ群23.3%)、ヘルペスウイルス感染(各群0%、9.3%)、下気道感染(各群0%、2.3%)、尿路感染(各群4.8%、0%) であり、水痘帯状疱疹ウイルス感染、日和見感染、B型肝炎ウイルスの感染及び再活性化、PMLはいずれも、プラセボ群およびケシンプタ群ともに0%でした (表1)。

表1 注目すべき感染症の有害事象発現率

	海外第Ⅲ相併合データ (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) (安全性解析対象集団) [海外データ]		国際共同第Ⅱ相試験: APOLITOS試験コアパート (安全性解析対象集団)	
	テリフルノミド群 [経口投与、1日1回] (n=936)	ケシンプタ群 [皮下投与] (n=946)	プラセボ群 (n=21)	ケシンプタ群 (n=43)
感染症	493 (52.7)	488 (51.6)	8 (38.1)	16 (37.2)
上気道感染	354 (37.8)	373 (39.4)	6 (28.6)	10 (23.3)
尿路感染	89 (9.5)	113 (11.9)	1 (4.8)	0
ヘルペスウイルス感染	39 (4.2)	46 (4.9)	0	4 (9.3)
下気道感染	43 (4.6)	30 (3.2)	0	1 (2.3)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	8 (0.9)	18 (1.9)	0	0
日和見感染	0	1 (0.1)	0	0
B型肝炎ウイルスの感染及び再活性化	1 (0.1)	0	0	0
PML (進行性多巣性白質脳症)	0	0	0	0

発現例数 (%)

MedDRA version 22.1

社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]
社内資料: 国際共同第Ⅱ相試験 (G1301試験) [承認時評価資料]

《B型肝炎ウイルスの感染および再活性化の発現状況》

- 海外第Ⅲ相併合データ [※試験概要: p50] において、B型肝炎ウイルスの感染および再活性化に関する有害事象は、ケシンプタ群では認められず、テリフルノミド群の1例 (表1) に、非重篤の無症候性のB型肝炎コア抗体陽性が投与400日目に認められました。
【テリフルノミド群1例の事象について】
 - 本事象は、治験薬との関連なしと判断されましたが、本事象により治験薬投与が投与437日目に中止されました。
 - スクリーニング時のB型肝炎のコア抗体、表面抗原、表面抗体はいずれも陰性でした。
 - 本事象発現時に、ポリメラーゼ反応性試験、B型肝炎の表面抗原および表面抗体は陰性でした。
- 日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパートにおいて、B型肝炎ウイルスの感染および再活性化に関する有害事象は認められませんでした。
- 慢性リンパ性白血病の治療のためにオフアツムマブが点滴静注されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り死亡した例が報告されています。

《PMLの発現状況》

- 海外第Ⅲ相併合データおよび日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパートにおいて、ケシンプタ投与後のPMLの発現は認められませんでした。
- 本剤の多発性硬化症を対象とした臨床試験ではPMLの報告はありませんが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオフアツムマブ製剤を含む抗CD20抗体製剤、および他の多発性硬化症治療薬が投与された患者において、JCウイルス感染によるPMLが報告されています。

海外第Ⅲ相併合試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

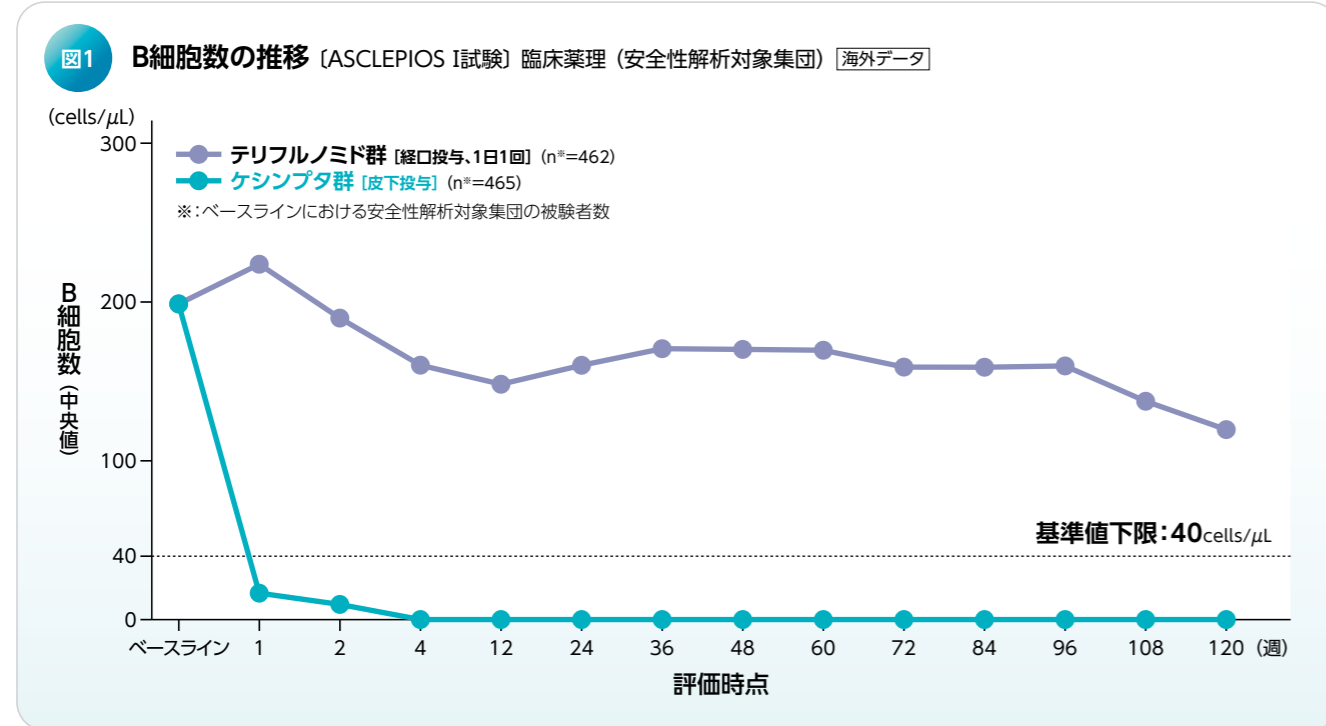
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



《B細胞数減少作用》

【海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験)】^{【※】}試験概要：p50

- ケシンプタ投与後のB細胞数は、投与1週後には77.0% (338/439例)、投与2週後には95.0% (420/442例)の被験者で基準値下限 (40cells/μL) 未満となり、投与4週後の投与前には0 (中央値) となりました。投与12週後までには99.3% (440/443例) の被験者で、基準値下限未満となりました (図1)。
- 投与期間を通して、96%を超える被験者でB細胞の枯渇がみられました (図1)。

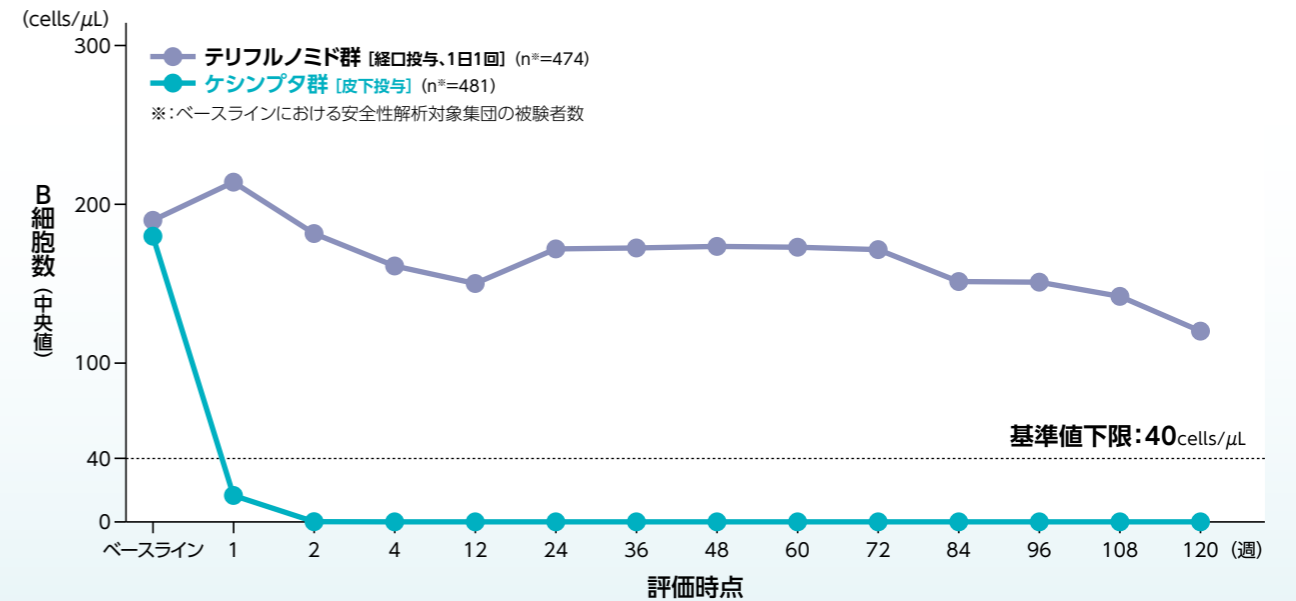


社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料]

【海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS II試験)】^{【※】}試験概要：p50

- ケシンプタ投与後のB細胞数は、投与1週後には78.8% (356/452例)、投与2週後には95.8% (438/457例)の被験者で基準値下限 (40cells/μL) 未満となり、投与4週後の投与前には0 (中央値) となりました。投与12週後までには99.5% (441/443例) の被験者で、基準値下限未満となりました (図2)。
- 投与期間を通して、95%を超える被験者でB細胞の枯渇がみられました (図2)。

図2 B細胞数の推移 (ASCLEPIOS II試験) 臨床薬理 (安全性解析対象集団) 海外データ

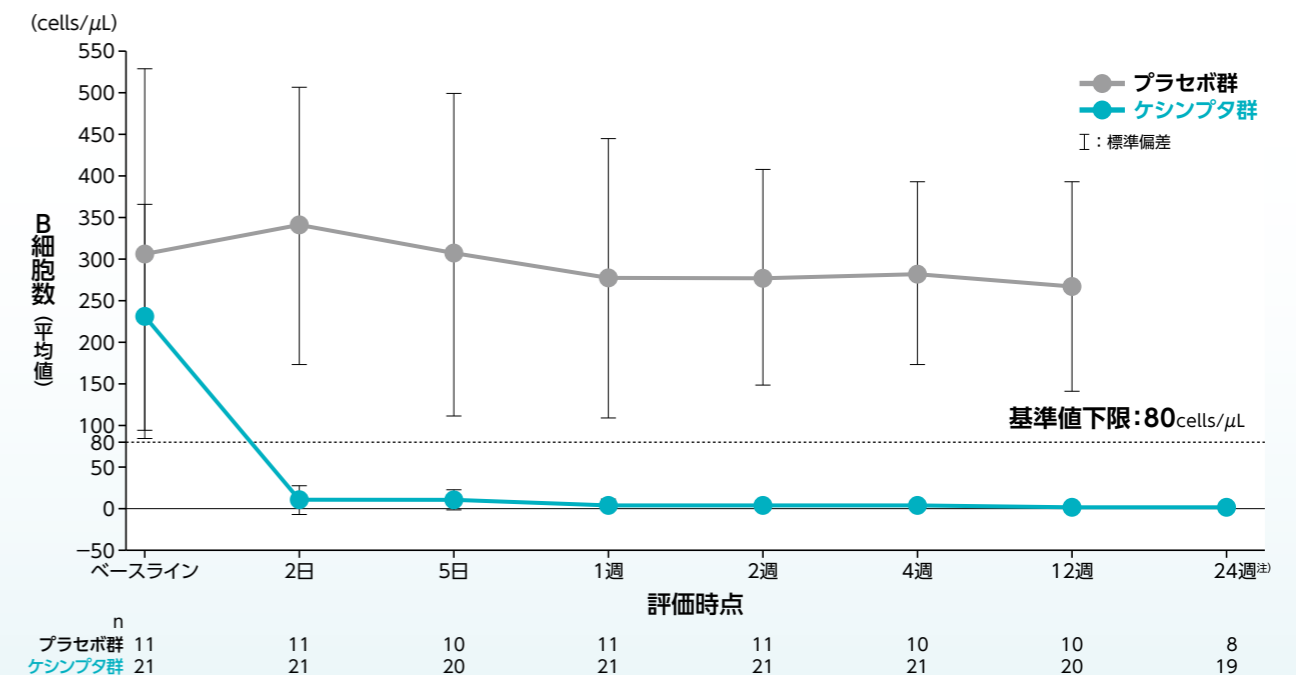


社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]

【日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート)】^{【※】}試験概要：p51

- 日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパートにおいて、ケシンプタ投与後のB細胞数は、投与1週後には全例 (100%) (43/43例) で基準値下限 (80cells/μL) 未満となり、投与24週後まで全例が基準値下限未満でした (図3)。

図3 B細胞数の推移 (APOLITOS試験コアパート) 臨床薬理 (安全性解析対象集団)



注) 投与24週後のプラセボ群のデータは、評価例数が10例未満のため作図掲載していません (平均値±標準偏差)。
【プラセボ群】24週後：235.1±119.4cells/μL (n=8)

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (G1301試験) [承認時評価資料]

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

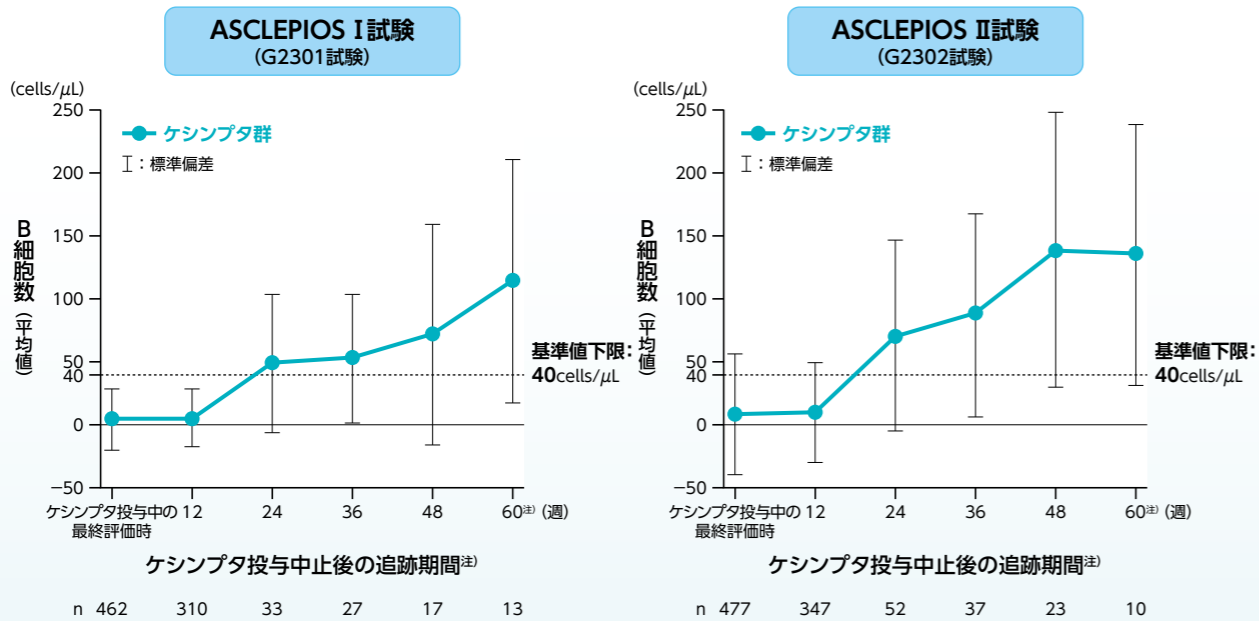


《投与中止後のB細胞数に及ぼす影響》

【海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験)】^{【※】}試験概要：p50

- ケシンプタ投与中止後のB細胞数の推移は、ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験ともに図4の通りでした。
- ケシンプタ投与中止後36週目にB細胞数がベースラインまたは基準値下限 (40cells/μL) まで回復が認められた被験者の割合は、ASCLEPIOS I試験では55.6% (15/27例)、ASCLEPIOS II試験では70.3% (26/37例) でした。

図4 ケシンプタ投与中止後のB細胞数の推移 ^{【海外第Ⅲ相検証試験】 臨床薬理 海外データ}



注) 投与中止後72週目および96週目のデータは、両試験ともに評価例数が10例未満のため作図掲載していません (平均値±標準偏差)。
 【ASCLEPIOS I試験】・72週目：55.0±52.0cells/μL (n=4) ・96週目：0cells/μL (n=1)
 【ASCLEPIOS II試験】・72週目：123.8±109.7cells/μL (n=8) ・96週目：80.0±105.8cells/μL (n=3)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]

《白血球数、好中球数、リンパ球数に及ぼす影響》^{【参考情報】}

【海外第Ⅲ相併合データ (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験)】^{【※】}試験概要：p50

- 投与開始後に悪化または新たに認められた血液学的検査値の異常について発現率が20%を超えていたのが、Grade 1の好中球数低値でテリフルノミド群が26.3%であり、ケシンプタ群では11.4%でした (表2)。
- ケシンプタ群におけるGrade 1~4の白血球数低値およびリンパ球数低値は、発現率10%未満でした (表2)。

【日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート)】^{【※】}試験概要：p51

- 日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパートにおいて、投与開始後に悪化または新たに認められた血液学的検査値の異常についてケシンプタ群で発現率が10%を超えていたのが、Grade 1の白血球数低値が14.3% (テリフルノミド群0%)、Grade 2のリンパ球数低値が11.6% (テリフルノミド群9.5%) でした (表3)。
- ケシンプタ群におけるGrade 1~4の好中球数低値は、発現率10%未満でした (表3)。

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
 8.3 本剤投与によりB細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたりB細胞数の低下が持続する。そのため、本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2, 11.1.1, 16.8.1参照]

表2 血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合 (CTCAEグレードに基づく)

^{【海外第Ⅲ相併合データ】 (安全性解析対象集団) 海外データ}

ベースライン後に悪化または新たに該当	白血球数低値		好中球数低値		リンパ球数低値	
	テリフルノミド群 [経口投与、1日1回] n/N (%)	ケシンプタ群 [皮下投与] n/N (%)	テリフルノミド群 [経口投与、1日1回] n/N (%)	ケシンプタ群 [皮下投与] n/N (%)	テリフルノミド群 [経口投与、1日1回] n/N (%)	ケシンプタ群 [皮下投与] n/N (%)
Grade 1	125/931 (13.4)	62/938 (6.6)	236/898 (26.3)	104/912 (11.4)	0/926 (0)	0/942 (0)
Grade 2	81/933 (8.7)	20/941 (2.1)	92/928 (9.9)	21/940 (2.2)	55/926 (5.9)	45/942 (4.8)
Grade 3	6/933 (0.6)	0/944 (0)	19/930 (2.0)	9/944 (1.0)	9/933 (1.0)	5/944 (0.5)
Grade 4	0/933 (0)	0/944 (0)	4/933 (0.4)	5/944 (0.5)	0/933 (0)	0/944 (0)

ベースライン後の最も高いグレード (最悪値) のみ集計した。

MedDRA version 22.0

● CTCAEグレードに基づく判定基準 LLN: 基準値下限

- ・白血球数低値 【Grade 1】<LLN~3.0×10⁹/L 【Grade 2】<3.0~2.0×10⁹/L 【Grade 3】<2.0~1.0×10⁹/L 【Grade 4】<1.0×10⁹/L
- ・好中球数低値 【Grade 1】<LLN~1.5×10⁹/L 【Grade 2】<1.5~1.0×10⁹/L 【Grade 3】<1.0~0.5×10⁹/L 【Grade 4】<0.5×10⁹/L
- ・リンパ球数低値 【Grade 1】<LLN~0.8×10⁹/L 【Grade 2】<0.8~0.5×10⁹/L 【Grade 3】<0.5~0.2×10⁹/L 【Grade 4】<0.2×10⁹/L

n: ベースライン後に、CTCAEグレードの基準まで悪化または新たに該当した被験者数

N: 評価可能な被験者数 (ベースライン時に欠測または当該グレード未満で、ベースライン後の測定結果がある被験者数)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]

表3 血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合 (CTCAEグレードに基づく)

^{【APOLITOS試験コアパート】 (安全性解析対象集団)}

ベースライン後に悪化または新たに該当	白血球数低値		好中球数低値		リンパ球数低値	
	プラセボ群 n/N (%)	ケシンプタ群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	ケシンプタ群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	ケシンプタ群 n/N (%)
Grade 1	0/20 (0)	6/42 (14.3)	2/21 (9.5)	3/43 (7.0)	2/19 (10.5)	4/41 (9.8)
Grade 2	1/21 (4.8)	1/43 (2.3)	0/21 (0)	2/43 (4.7)	2/21 (9.5)	5/43 (11.6)
Grade 3	0/21 (0)	0/43 (0)	0/21 (0)	0/43 (0)	0/21 (0)	1/43 (2.3)
Grade 4	0/21 (0)	0/43 (0)	0/21 (0)	0/43 (0)	0/21 (0)	0/43 (0)

ベースライン後の最も高いグレード (最悪値) のみ集計した。

MedDRA version 22.1

● CTCAEグレードに基づく判定基準 LLN: 基準値下限

- ・白血球数低値 【Grade 1】<LLN~3.0×10⁹/L 【Grade 2】<3.0~2.0×10⁹/L 【Grade 3】<2.0~1.0×10⁹/L 【Grade 4】<1.0×10⁹/L
- ・好中球数低値 【Grade 1】<LLN~1.5×10⁹/L 【Grade 2】<1.5~1.0×10⁹/L 【Grade 3】<1.0~0.5×10⁹/L 【Grade 4】<0.5×10⁹/L
- ・リンパ球数低値 【Grade 1】<LLN~0.8×10⁹/L 【Grade 2】<0.8~0.5×10⁹/L 【Grade 3】<0.5~0.2×10⁹/L 【Grade 4】<0.2×10⁹/L

n: ベースライン後に、CTCAEグレードの基準まで悪化または新たに該当した被験者数

N: 評価可能な被験者数 (ベースライン時に欠測または当該グレード未満で、ベースライン後の測定結果がある被験者数)

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (G1301試験) [承認時評価資料]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



《免疫グロブリン (IgG、IgM) 濃度に及ぼす影響》【参考情報】

【海外第Ⅲ相併合データ (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験)】【試験概要: p50】

● IgG濃度

ケシンプタ投与120週後までのIgG濃度 (平均値) は、基準値範囲内でした。
投与96週後までケシンプタ投与を完了した被験者における、投与96週後のIgG濃度 (平均値) のベースラインからの変化量は、0.224g/L (2.2%増加) でした (図5左)。

● IgM濃度

ケシンプタ投与120週後までのIgM濃度 (平均値) は、基準値範囲内でした。
投与96週後までケシンプタ投与を完了した被験者における、投与96週後のIgM濃度 (平均値) のベースラインからの変化量は、-0.537g/L (38.8%減少) でした (図5右)。

● IgG濃度、IgM濃度が「休業基準」に該当した被験者の割合

治験実施計画書の休業基準である「IgG濃度が基準値下限より20%低値」に該当した被験者の割合は1.3%、「IgM濃度が基準値下限より10%低値」に該当した被験者の割合は14.3%でした (表4)。

【日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート)】【試験概要: p51】

● IgG濃度

日本人患者を含むAPOLITOS試験のコアパートにおいて、投与24週後までのIgG濃度 (平均値) は、プラセボ群およびケシンプタ群ともに基準値範囲内でした。
投与24週後のIgG濃度 (平均値) のベースラインからの変化量は、プラセボ群で0.359g/L、ケシンプタ群では-0.109g/Lでした (図6左)。

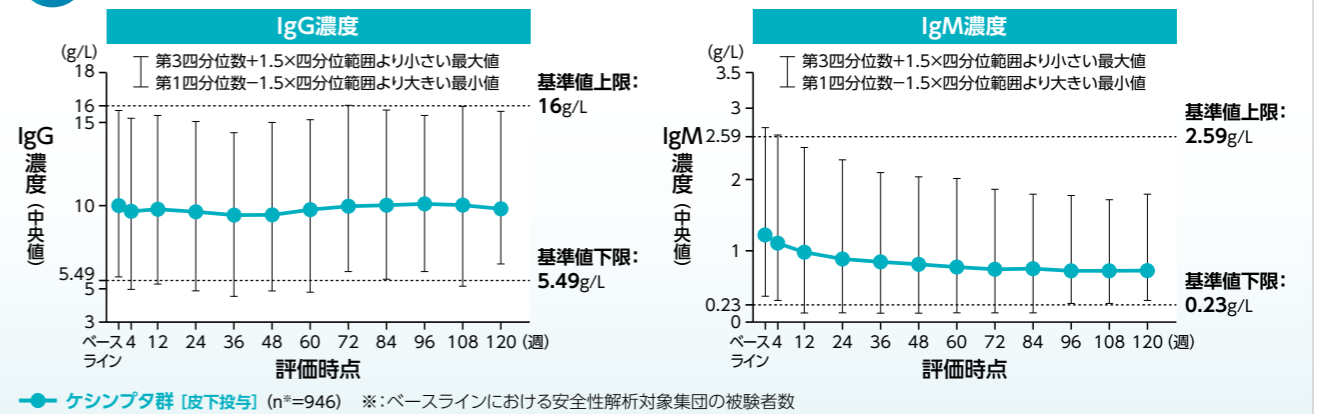
● IgM濃度

投与24週後までのIgM濃度 (平均値) は、プラセボ群およびケシンプタ群ともに基準値範囲内でした。
投与24週後のIgM濃度 (平均値) のベースラインからの変化量は、プラセボ群で0.047g/L、ケシンプタ群では-0.285g/Lでした (図6右)。

● IgG濃度、IgM濃度が「休業基準」に該当した被験者の割合

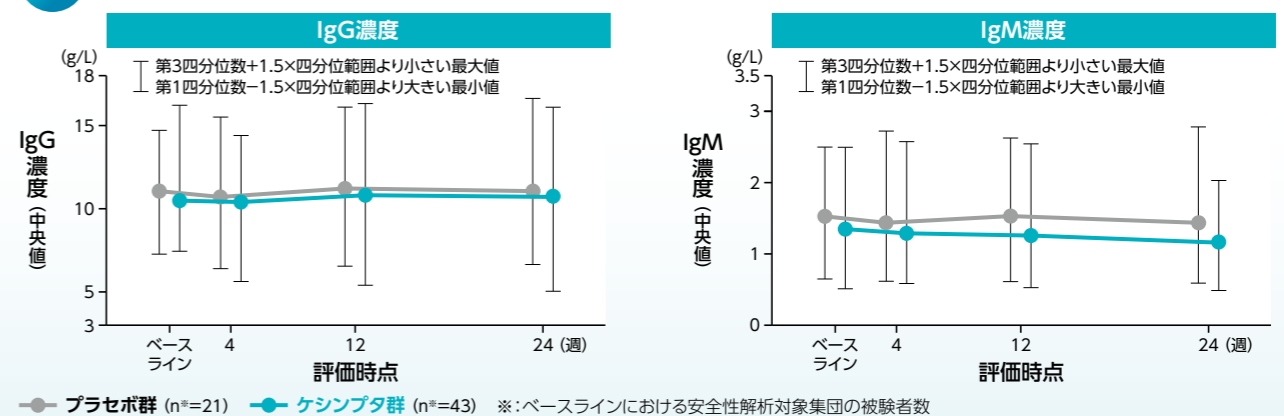
治験実施計画書の休業基準である「IgG濃度が基準値下限より20%低値」および「IgM濃度が基準値下限より10%低値」に該当した被験者は、プラセボ群およびケシンプタ群ともに報告されませんでした (表4)。

図5 IgG濃度、IgM濃度の推移 (海外第Ⅲ相併合データ) 臨床薬理 (安全性解析対象集団) 【海外データ】 【参考情報】



社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) 【承認時評価資料】 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) 【承認時評価資料】

図6 IgG濃度、IgM濃度の推移 (APOLITOS試験コアパート) 臨床薬理 (安全性解析対象集団) 【参考情報】



社内資料: 国際共同第Ⅱ相試験 (G1301試験) 【承認時評価資料】

表4 IgG濃度、IgM濃度が臨床的に注目すべき低値に該当した被験者の割合

	海外第Ⅲ相併合データ (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) (安全性解析対象集団) <small>【海外データ】</small>		国際共同第Ⅱ相試験: APOLITOS試験コアパート (安全性解析対象集団)	
	ケシンプタ群 【皮下投与】		プラセボ群	ケシンプタ群
IgG濃度低値	(n=944)		(n [§] =21)	(n [§] =43)
基準値下限より20%低値 (治験実施計画書の休業基準)	12 (1.3)		0	0
基準値下限より30%低値	4 (0.4)		—	—
基準値下限より50%低値	0		—	—
IgM濃度低値	(n=944)		(n [§] =21)	(n [§] =43)
基準値下限より10%低値 (治験実施計画書の休業基準)	135 (14.3)		0	0
基準値下限より30%低値	36 (3.8)		—	—
基準値下限より50%低値	20 (2.1)		—	—

基準値に該当した被験者数(%) n: 評価可能な被験者数(来院日の規定範囲内に測定結果がある被験者数) §: APOLITOS試験コアパートのベースラインにおける被験者数

社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) 【承認時評価資料】 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) 【承認時評価資料】
社内資料: 国際共同第Ⅱ相試験 (G1301試験) 【承認時評価資料】

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球の減少があらわれ、これに伴い感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.2、11.1.1参照]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



■ リスクを軽減するための注意事項

《感染症のリスク軽減のために》

- ケシンプタの投与により、B細胞数の減少や免疫グロブリン濃度の低下などがみられ、投与中止後も長期間にわたりB細胞数の減少が維持されるため、これに伴い、**投与中および投与中止後は感染症が生じるまたは悪化するおそれがあります。**
- 本剤の**治療期間中および治療終了後は、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合は速やかに医療機関に相談するよう、患者にご指導ください。**
- 本剤の**治療期間中および治療終了後は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。**
- 感染症を合併している場合は、感染症が増悪するおそれがあるため、**感染症の治療を優先してください。**

《B型肝炎ウイルスの感染および再活性化のリスク軽減のために》

- 慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブが点滴静注されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、**B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り死亡した例が報告されているため、電子添文の【警告】で注意喚起を行っています。**したがって、ケシンプタを用いた多発性硬化症治療中においても、B型肝炎ウイルスの再活性化の発現には十分注意してください〔[※]p4〕。
- 活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者/既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性) では、本剤の**治療期間中および治療終了後は継続して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してください。**
- 活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先してください。
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者/既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性) では、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがあります。

1. 警告

- 1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブを点滴静注したB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。〔8.1、9.1.1参照〕**

《PMLのリスク軽減のために》

- ケシンプタの**治療期間中および治療終了後に、PMLが疑われる症状**〔意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語など〕があらわれた場合は、**MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

《ワクチン接種について —【併用注意】—》

患者がワクチン接種を希望する際は、**接種前に主治医に相談するよう、患者にご指導ください。**

● 生ワクチン、弱毒生ワクチン

- ☞ 生ワクチンまたは弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがあります。
- ☞ 生ワクチンまたは弱毒生ワクチンは、**ケシンプタ投与開始の少なくとも4週間前までに接種してください。**
- ☞ 治療中および投与中止後に**B細胞数が回復するまでは、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないこと**が望ましいとされています。

● 不活化ワクチン

- ☞ ワクチンの効果を減弱させるおそれがあります。
- ☞ 不活化ワクチンは、**本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種してください。**

《薬剤の「切り替え」について —【併用注意】—》

下記の薬剤からケシンプタに切り替える場合、本剤開始時に相加的な免疫抑制作用が生じるおそれがあります。

● 免疫抑制剤または免疫調節剤 (フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、ナタリズマブ等)

- ☞ これらの薬剤の**作用持続時間および作用機序を考慮して切り替えてください**〔[※]p7〕。



● 妊娠・出生児・授乳に関するリスク



動物実験(サル)では、オフアツムマブを妊娠期間中に曝露しても、母動物毒性や催奇形性は認められませんでした。生殖発生毒性試験(サル)では、出生児の「免疫機能」の低下およびこれに起因すると考えられる感染症による早期死亡が認められました【下記「非臨床試験の結果から」p47】。

■ 妊娠に対する影響

《臨床試験の結果から》

- 妊婦を対象としたケシンプタの臨床試験は実施していません。
- 海外第Ⅲ相検証試験(ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験)【試験概要:p50】の2試験の安全性データを併合した海外第Ⅲ相併合データにおいて、本剤が投与された女性被験者に3件、本剤が投与された男性被験者のパートナーに1件、計4件の妊娠が報告されましたが、これらの妊娠例で、胎児異常または新生児の先天異常は報告されませんでした(表)。

表 ケシンプタが投与された被験者/パートナーで報告された妊娠4件の転帰
【海外第Ⅲ相併合データ】(安全性解析対象集団) 【海外データ】

治験薬の曝露(母体/パートナー)および年齢*	治験薬に対する処置	転帰
母体(37歳)	投与中止	選択的人工中絶(被験者の希望)
母体(30歳)	投与中止	妊娠39週の自然分娩による出産。正常新生児
母体(30歳)	投与中止	妊娠8週の胚性妊娠(枯死卵)による治療的流産
パートナー(27歳)	該当なし	妊娠39週の自然分娩による出産。正常新生児

*:妊娠報告書に記載された年齢を提示

社内資料:海外第Ⅲ相試験(G2301試験)【承認時評価資料】 社内資料:海外第Ⅲ相試験(G2302試験)【承認時評価資料】

《非臨床試験の結果から》

【胚および胎児発生・拡充型出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(サル)】

- ☞ 本剤が胎盤を通過することが報告されました。
- ☞ 胎児・乳児で末梢血B細胞数の枯渇および脾臓重量の減少、乳児でキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)に対する液性免疫応答の低下が報告されました。
- ☞ 臨床曝露量が160倍(AUCを指標)の母動物(サル)の乳児において、免疫調節による感染症を起因とした早期死亡が報告されました。

■ 授乳に対する影響

《臨床試験の結果から》

- 授乳婦を対象としたケシンプタの臨床試験は実施していません。
- 本剤の母乳中への移行は不明ですが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

■ リスクを軽減するための注意事項

- 妊婦また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、ケシンプタを投与してください。
- 妊娠可能な女性には、本剤投与中および最終投与後6ヵ月間は、適切な避妊法を用いるようご指導ください。
- 妊娠中に本剤が投与された女性患者からの出生児には、出生児のB細胞数の回復が確認されるまで、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないよう患者にご指導ください。
 - ☞ B細胞の枯渇は、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクを増大させるおそれがあります。
 - ☞ 不活化ワクチンについては、B細胞枯渇から回復する前に投与してもよいですが、十分な免疫応答が得られているかを評価してください。
- 授乳婦には、治療上の有益性と母乳栄養の有益性を考慮した上で、授乳の継続または中止について主治医に相談するようご指導ください。

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



付録1 ケシンプタの安全性を評価した臨床試験 試験概要

- ケシンプタの安全性は、再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした、海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験)、日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験) の計3試験の安全性データを基に評価されています (表)。
- 特に海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) は、同時期に実施された同一デザインの検証試験であり、被験者の組入れ基準および目標被験者数も同一で、人口統計学的特性、曝露期間、安全性の結果も類似していました。ケシンプタの安全性を評価する上で、試験毎では傾向が評価しにくい安全性プロファイル、特に発現率が低いものの重要な有害事象を包括的に評価するために、これら2試験の安全性データを併合し、海外第Ⅲ相併合データとして評価しました。

《海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) 試験概要》

本試験は、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いた海外第Ⅲ相検証試験ではありませんが、承認時評価資料のため紹介いたします。本剤は、日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験の結果から、海外第Ⅲ相検証試験の結果を基に承認されたため、日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験は実施されておりません。

- 【目的】** 再発を伴う多発性硬化症患者を対象に、年間再発率 (確定再発の頻度) を指標として、ケシンプタ (20mgを4週毎皮下投与) のテリフルノミド (14mgを1日1回経口投与：本邦未承認薬) に対する優越性を検証する。なお、副次的目的として、総合障害度スケール (EDSS) に基づく障害関連項目については、治験実施計画書に記載の通り、ASCLEPIOS I試験とASCLEPIOS II試験との併合データ (海外第Ⅲ相併合データ) に基づいて評価し、EDSSに基づく障害関連以外の項目については試験毎に評価する。
- 【対象】** 再発を伴う多発性硬化症患者1,882例 (ASCLEPIOS I試験：927例、ASCLEPIOS II試験：955例)
＜選択基準＞
 1. スクリーニング時の年齢：18～55歳
 2. McDonald診断基準 (2010年改訂版) で多発性硬化症と診断された患者
 3. 再発を伴う多発性硬化症患者：再発寛解型多発性硬化症または疾患活動性を伴う二次性進行型多発性硬化症患者
 4. スクリーニング前1年以内に1回以上または2年以内に2回以上、新規の神経学的異常または既存の神経学的異常の悪化が認められた患者、または、ランダム化前1年以内に脳MRIで疾患活動性 (ガドリニウム (Gd) 造影T1病変) が認められた患者
 5. スクリーニング時のEDSS：0～5.5
 6. ランダム化前1ヵ月以内に神経学的に安定している患者

【試験デザイン】 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、event-driven試験。海外第Ⅲ相検証試験は、ASCLEPIOS I試験およびASCLEPIOS II試験の2試験で構成され、両試験は試験デザイン、選択・除外基準、用法・用量すべてが同じとなっている。また、両試験ともに、スクリーニング期 (最長45日)、二重盲検投与期 (最長30ヵ月)、追跡調査期 (最短9ヵ月) の3期で構成されている。

【投与方法】 スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者は、二重盲検投与期の1日目に、ケシンプタ群またはテリフルノミド群に1：1の比でランダム化された。二重盲検投与期において、ケシンプタ群では、ケシンプタ20mgを初回 (1日目)、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に皮下投与した。テリフルノミド群では、テリフルノミド14mgを1日目から1日1回経口投与した。なお、初回投与の1日目は、院内にて医療施設のスタッフが皮下投与したが、1週後、2週後、4週後は被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で被験者/介護者が自己投与、2ヵ月後以降は被験者の希望に応じて、医師の判断により、被験者/介護者による在宅での自己投与を許容した。また、注射に伴う反応を軽減させるため、皮下投与前に、アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤 (または同等の薬剤) の経口投与を推奨^{注1)}し、初回投与時のみメチルプレドニゾロン100mg (または同等の薬剤) の静脈内投与も許容^{注2)}した。ただし、本試験で使用した皮下投与製剤は、安全装置付きのプレフィルドシリンジ製剤^{注2)}である。

注1) 「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認
 注2) ケシンプタ®皮下注20mgペン、プレフィルドシリンジを組み込んだオートインジェクター製剤である。

- 【評価項目】** ◎**主要評価項目**：年間再発率
 ◎**主要な副次評価項目**：EDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪 (3mCDW) が認められるまでの期間、EDSSに基づく6ヵ月持続する障害増悪 (6mCDW) が認められるまでの期間、EDSSに基づく6ヵ月持続する障害改善 (6mCDI) が認められるまでの期間、1スキャンあたりのGd造影T1病変数、年間の新規または拡大T2病変数、血清ニューロフィラメントL鎖 (NfL) 濃度、脳容積のベースラインからの年間変化率
 ◎**その他の副次評価項目**：No Evidence of Disease Activity (NEDA) -4 など
 ◎**安全性評価項目**：有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、免疫原性

【解析計画】 有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団 (FAS) とし、ランダム化されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者とした。安全性評価項目について、海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験およびASCLEPIOS II試験) は同時期に実施された同一デザインの検証試験であり、被験者の組入れ基準および目標被験者数も同一で、人口統計学的特性、曝露期間、安全性の結果も類似しており、ケシンプタの安全性を評価する上で、試験毎では傾向が評価しにくい安全性プロファイル、特に発現率が低いものの重要な有害事象を包括的に評価するために、これら2試験の安全性データを併合し、海外第Ⅲ相併合データで評価した。また、ケシンプタ投与に関連する安全性の問題やリスクを検討すべく、ケシンプタおよびその類薬で懸念されるリスクに該当する事象 (注射に関連する反応、感染症、良性・悪性・詳細不明の新生物) を「注目すべき有害事象」と定義して、海外第Ⅲ相併合データで評価した。

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]

表 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

	海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験 (G2301試験)・ASCLEPIOS II試験 (G2302試験))	国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験 (G1301試験))
対象	再発を伴う多発性硬化症	再発を伴う多発性硬化症
試験デザイン	第Ⅲ相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・ダブルダミー・実薬対照・並行群間比較・event-driven	第Ⅱ相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較・2パート
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ●ケシンプタ群 ケシンプタ20mgを初回 (1日目)、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に皮下投与 ●テリフルノミド群 teriflunomide (以降、テリフルノミド：本邦未承認薬) 14mgを1日目から1日1回経口投与 	<p>【コアパート】 ケシンプタ20mgまたはプラセボを初回 (1日目)、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に皮下投与</p> <p>【継続投与パート】* ケシンプタ20mgを4週毎に皮下投与</p>
被験者数 (安全性解析対象集団)	<p>【ASCLEPIOS I試験】 927例</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ケシンプタ群：465例 ●テリフルノミド群：462例 <p>【ASCLEPIOS II試験】 955例</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ケシンプタ群：481例 ●テリフルノミド群：474例 	<p>64例 (日本人患者32例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ケシンプタ群：43例 (日本人患者21例) ●プラセボ群：21例 (日本人患者11例)
投与期間	最長30ヵ月	【 コアパート 】 24週間 【 継続投与パート 】 24～48週間

*：継続投与パートの二重盲検投与期では、コアパートでプラセボ群にランダム化された被験者に対して、24・25・26週後にケシンプタ20mgを負荷投与した。一方、コアパートでケシンプタ群にランダム化された被験者に対しては、24週後にはケシンプタ20mgを、25・26週後にはプラセボを皮下投与した。

社内資料：安全性の評価資料とした臨床試験の概略 (CTD2.7.4.1.1.1.1)

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。



付録1 ケシンプタの安全性を評価した臨床試験 試験概要

《国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート) 試験概要》

本剤は、日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験の結果から、海外第Ⅲ相検証試験の結果を基に承認されたため、日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験は実施されていません。

【目的】 日本人を含む再発を伴う多発性硬化症患者を対象に、投与24週後までの1スキャンあたりのGd造影T1病変の累積数を指標としてケシンプタの抑制効果を検討するとともに、安全性を検討する。なお、副次目的として、1スキャンあたりのGd造影T1病変の累積数に対するケシンプタの抑制効果について、地域間（日本および海外（ロシア））の一貫性をプラセボを対照に評価する。

【対象】 再発を伴う多発性硬化症患者64例（日本人患者32例）
<選択基準>
1. スクリーニング時の年齢：18～55歳
2. McDonald診断基準（2010年改訂版）で多発性硬化症と診断された患者
3. 再発を伴う多発性硬化症患者
4. スクリーニング前2年以内に新規の神経学的異常または既存の神経学的異常の悪化が1回以上認められ、かつ、ランダム化前1年以内に脳MRIで疾患活動性（Gd造影T1病変もしくは新規または拡大T2病変）が認められた患者
5. スクリーニング時のEDSS：0～5.5
6. ランダム化前1ヵ月以内に神経学的に安定している患者

【試験デザイン】 第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、2パート試験。
国際共同第Ⅱ相試験（APOLITOS試験）は、コアパートおよび継続投与パートの2パート、ならびに追跡調査期で構成され、うちコアパートは、スクリーニング期（最長45日間）、二重盲検投与期（24週間）の2期で構成されている。

【投与方法】 コアパートでは、スクリーニング期で適格と判定された被験者は、二重盲検投与期の1日目にケシンプタ群またはプラセボ群に2：1の比でランダム化され、割り付けられた治験薬を初回（1日目）、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に20週後まで皮下投与した。なお、初回投与の1日目は、院内にて医療施設のスタッフが皮下投与したが、2回目以降は被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で被験者/介護者が自己投与できることとした。ただし、本試験で使用した皮下投与製剤は、安全装置付きのプレフィルドシリンジ製剤^注である。

注）ケシンプタ®皮下注20mgペンは、プレフィルドシリンジを組み込んだオートインジェクター製剤である。

【評価項目】 ◎**主要評価項目**：1スキャンあたりのGd造影T1病変数（投与24週後まで（MRI評価時点：12、16、20、24週目））
◎**副次評価項目**：年間の新規または拡大T2病変数、年間再発率、初回再発までの期間
◎**探索的評価項目**：EDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪（3mCDW）が認められるまでの期間 など
◎**安全性評価項目**：有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、免疫原性

【解析計画】 有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし、ランダム化されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者とした。安全性について、投与24週後までの中間集計では、プラセボ群に初めてケシンプタを投与した24週後の投与当日に発現した有害事象も含まれていたことから、開鍵後に、24週後（9回目）の投与当日に発現した有害事象を除外した事後解析を行い、本剤の有害事象、副作用の発現被験者数および発現率をプラセボと比較することとした。また、ケシンプタ投与に関連する安全性の問題やリスクを検討すべく、ケシンプタおよびその類薬で懸念されるリスクに該当する事象（注射に関連する反応、感染症、良性・悪性・詳細不明の新生物）を「注目すべき有害事象」と定義して評価した。

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（G1301試験）[承認時評価資料]



付録2 B型肝炎ウイルス検査

《B型肝炎ウイルス検査とは》

- B型肝炎ウイルス（HBV）に感染しているかどうかを調べる血液検査。
- HBs抗原と呼ばれるHBVの外側の蛋白質を検出する検査を実施して判定する。

【判定結果】

- ・HBs抗原が「陰性」の場合
☞ HBVに感染していない。
- ・HBs抗原が「陽性」の場合
☞ HBVに感染している。さらに詳しい検査を要する。

表 B型肝炎ウイルス検査の主な検査項目と検査結果

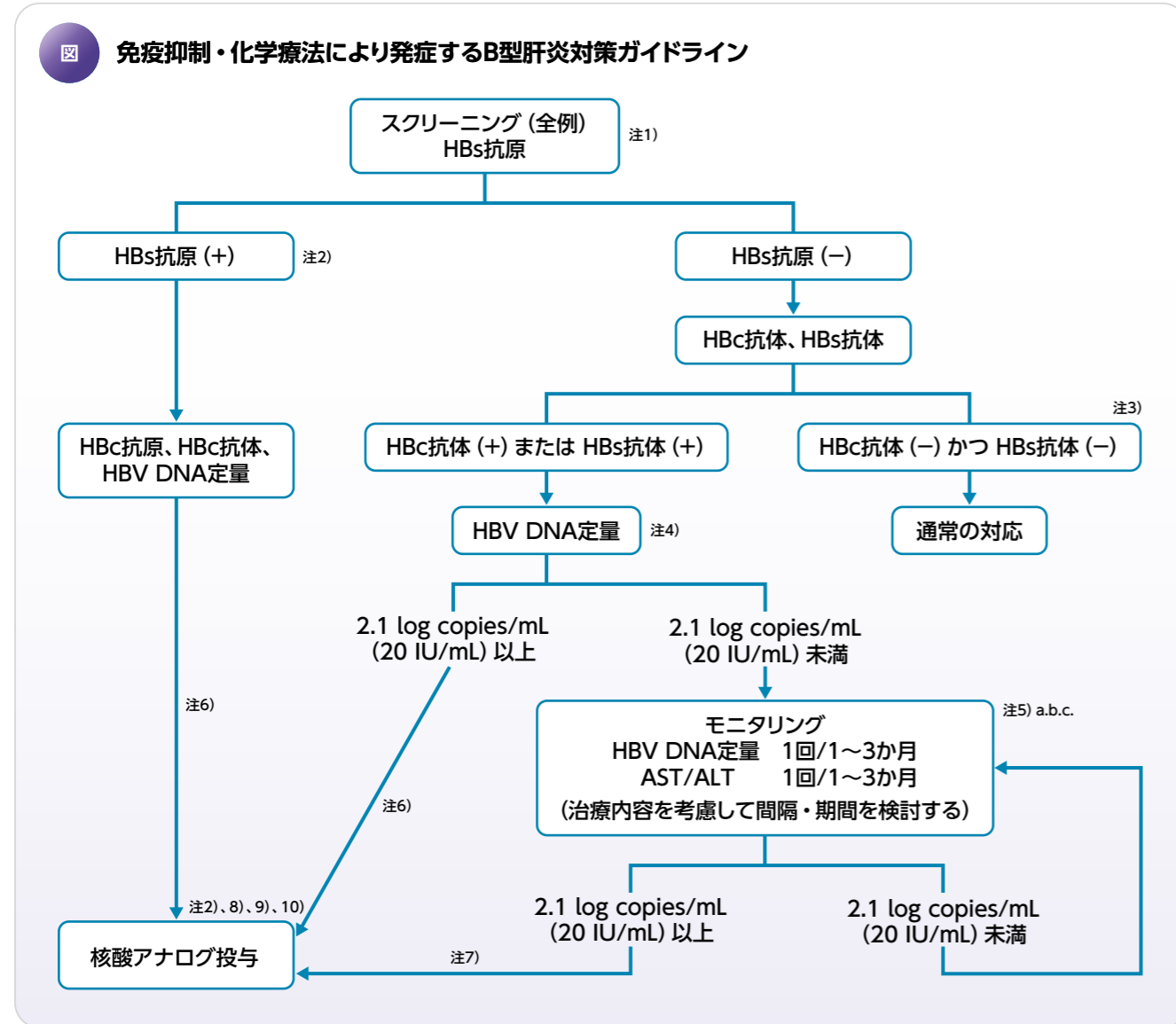
検査項目	検査結果
HBs抗原	「陽性」であれば、HBVに感染している
HBs抗体	「陽性」であれば、過去に感染し、その後治癒したことを示す。HBVワクチンを接種した場合にも「陽性」となる
HBc抗体	「陽性」であれば、HBVに感染したことを示す（HBVワクチン接種の場合は、「陽性」にはならない）
HBc-IgM抗体	最近、HBVに感染したことを示す
HBe抗原	「陽性」であれば、一般にHBVの増殖力が強いことを示す
HBe抗体	「陽性」であれば、一般にHBVの増殖力が低下していることを示す
HBV-DNA	血液中のHBVのウイルス量を測定する

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 肝炎情報センター ホームページ (https://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/030/b_kensa.html) (2022年9月8日時点)



《『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017』における評価》

●免疫抑制療法を施行する際は、HBV再活性化のリスクを評価するために、HBV感染をスクリーニングすることも重要である(図)。



- 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。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。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。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては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、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・ステロイド、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、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薬を併用する場合においても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、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においても、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。6か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、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が2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を開始する。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せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。
- 注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。
- 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。
スクリーニング時にHBs抗原陽性例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。
スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性例では、
(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。
- 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が2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本神経学会 監修『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017』医学書院 2017年 p86-87

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。



付録3 進行性多巣性白質脳症 (PML)

《PMLとは》

- ポリオームウイルスであるJCウイルス (JCV) が脳のオリゴデンドロサイトに感染し、多巣性の脱髄病変を呈する感染性中枢神経脱髄疾患 (中枢神経系のまれな日和見感染症)。

《初期症状》

- 片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語、視覚異常など。
- 増悪とともに、四肢麻痺、構音障害、嚥下障害、不随意運動、脳神経麻痺、失語などが加わり、失外套状態に至る。

■ PMLとMSの再発の鑑別に有用な臨床的特徴

	臨床症状	
	MS	PML
発現	急性	亜急性
進行	・数時間～数日 ・通常停止 ・自然に、または治療で改善	・数週間 ・進行性
臨床症状	・複視 ・錯感覚 ・不全対麻痺 ・視神経炎 ・脊髄症	・失語症 ・行動および神経心理学的変化 ・視交叉後性視覚障害 ・片麻痺 ・けいれん発作

【参考】Kappos, 2011年

《PMLの診断基準 (臨床、画像および脳脊髄液所見による) 2017》

	基準項目			
	1	2	3	4
Definite	○	○	○	○
Probable	○ ×	×	○ ○	○ ○
Possible	○ ×	○ × (注5)	×/ND ○	○ ○
Not PML	×	×	×	×
	○ ×	×	×	×

基準項目

1. 亜急性進行性の脳症 (注1)
2. 典型的な頭部MRI/CT所見:
白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性病変が散在 (注2)
3. 脳脊髄液からPCRでJCV DNAが検出 (注3)
4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる (注4)

○:陽性 ×:陰性
ND:検査未実施または判定困難な結果

- 注 (1) 免疫不全 (AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など) の患者や抗体医薬 (生物由来製品) (ナタリズマブ、リツキシマブ等) を使用中の患者に好発するが、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。無症候性の場合も、基本的にはPML発症リスクのある基礎疾患を持つ患者を対象とする。
- (2) 病巣の検出には頭部MRIが最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変はT1強調画像で低信号、T2強調画像およびFLAIR画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることもある。
- (3) 病初期には陰性がある。経過とともに陽性率が高くなるので、PMLの疑いがあれば再検査する。
- (4) 白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 脳症、サイトメガロウイルス (CMV) 脳炎などの感染症、脱髄疾患などがある。AIDSなどPMLがよくみられる病態にはしばしばHIV脳症やCMV脳炎などが合併する。
- (5) PML発症リスクのある基礎疾患を持つ患者に新規に出現した白質病変で、(2) のような典型的な頭部MRIを示さないもの (単発性小病変など)、PMLの可能性を排除できないものを含む。

PCR: polymerase chain reaction

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
「進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020」2020年 p23

《MRI画像の特徴》

- 脳室周囲白質、半卵円中心、皮質下白質などの白質病変が主体。
- 大脳白質の病変を主体とし、テント下病変も生じうる。
- T1強調画像で低信号、T2強調画像およびFLAIR画像で高信号を呈する。
- 拡散強調画像では、比較的新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しい。
- 初期には単発あるいは複数の大小不同の斑状の白質病変であるが、経時的に進展・癒合・拡大する。



付録4 患者が自己投与する際のQ&A



ケシンプタの皮下投与の手技について、患者または介護者が自己投与する際に想定される質問と回答をご用意いたしましたので、事前にお読みいただくと幸いです。

投与スケジュールについて

Q 投与予定日に投与するのを忘れてしまいました。どうしたらよいですか？

- A 投与予定日に投与できなかった場合は、気が付いた時点でできるだけ速やかに投与していただき、その後は規定された投与間隔で投与してください。

Q 何時頃に投与するのがよいですか？

- A 投与する時間に決まりはありませんが、忘れないように、一定の時間 (例. 入浴後など) を決めておくといでしょう。主治医の指示に従ってください。

Q 投与予定日に、旅行や出張が入ってしまいました。どうしたらよいですか？

- A 旅行や出張の予定日がわかりましたら、事前に主治医にご相談ください。その他の理由で投与予定日に投与できない場合も、あらかじめ主治医に連絡して指示に従ってください。

ケシンプタを持ち運ぶ場合は、保冷剤入りのバッグに入れて持ち運んでください (2~8℃で保存する必要があります)。なお、やむを得ず室温 (30℃以下) で保存する場合は、「7日間」は保存可能ですが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用してください。

その際は、専用廃棄バッグも忘れずに持ち運んでください。なお、専用廃棄バッグが手元にない場合は、ビンや缶などの硬い容器で代用してください。

Q 体調がすぐれない時も、予定通り投与したほうがよいですか？

- A 風邪などの感染症の症状 (喉の痛み、寒気、発熱、咳 など) があつたり、体調がすぐれない時は無理に投与せず、主治医に連絡してください。

ペンのトラブルについて

Q 投与する前にペンを落としたりなどして、緑色の「確認バー」が動き始めてしまいました。どうしたらよいですか？

- A そのペンは使用せず、新たなペンを準備し、手順に従って投与してください。また、そのことについて主治医に連絡してください。

Q ペンを投与部位に押し付けても、薬液の注入が始まりません。どうしたらよいですか？

- A ペンが正しく押し付けられていないおそれがあります。ペンは投与部位に対して直角に当て、しっかり押し付けてください。腹部に投与する場合、皮膚が柔らか過ぎて、針カバーを押し込めない場合もありますので、必要に応じて皮膚を軽くつまんで投与部位を固定してください。それでも薬液の注入が始まらない場合は、ペンが破損しているおそれがありますので、主治医に連絡して指示に従ってください。



ペンのトラブルについて (続き)

Q 注入が速い時と遅い時がありますが、問題ありませんか？

A 問題ありません。
緑色の「確認バー」が、下まで完全に下がり動きが止まっていれば、注入は完了しています。
普段よりも注入時間が長いと感じられる場合にも、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がり動きが止まるまで、ペンを押し付けたまま固定してください。

Q 注入完了時に「カチッ」という音が聞こえませんでした。問題ありませんか？

A 「カチッ」という音が聞こえなかった時は、緑色の「確認バー」の動きで、注入が完了しているかどうかを確認することができます。緑色の「確認バー」が下まで完全に下がり動きが止まっていれば、注入は完了していますので、問題ありません。

Q ペンを室温に30分ほど置いたのですが、まだ冷たいようです。どうしたらよいですか？

A 薬液が冷たいと、刺激となって「痛み」を感じる可能性があります。
室温に置く時間はあくまで目安ですので、季節や室内温度によって、室温に置く時間は調整してください。
室温に戻しやすくするため、ペンを手で温めてもよいでしょう。

投与手技のトラブルについて

Q ペンの薬液注入中、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がる前に、ペンを途中で抜いてしまいました。どうしたらよいですか？

A この場合、規定の投与量がすべて注入されなかったおそれがありますので、主治医に連絡して指示に従ってください。
ペンを途中で抜くことがないよう、投与の際には十分にご注意ください。
なお、途中で抜いてしまったペンは再使用できませんので、専用廃棄バッグに入れてください。
残っている薬液が排出されるおそれがありますので、廃棄時は取り扱いにご注意ください。

Q 投与している際に、薬液が漏れてしまいました。どうしたらよいですか？

A 薬液がどの程度漏れたのか、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 指示された本数よりも、多く投与してしまいました。

A すぐに主治医に連絡して、指示に従ってください。

投与後のこと (気になる症状、日常生活 など)

Q 投与した後に、発熱や頭痛、寒気などの症状がみられた場合は、どうしたらよいですか？

A ご自分の判断で対処はせず、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 投与部位が痛くなったり、かゆくなったりした場合は、どうしたらよいですか？

A ご自分の判断で対処はせず、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 投与部位が出血した場合は、どうしたらよいですか？

A アルコール消毒綿で押さえてください。

Q 薬液が目に入ってしまった場合は、どうしたらよいですか？

A 水で洗い流して、様子をみてください。
目に症状があらわれた場合は、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 投与した後に、投与部位は揉んだほうがよいですか？

A 投与後に投与部位を揉むと腫れることがありますので、揉まないでください。

Q 投与した後に、お風呂に入っても大丈夫ですか？

A 投与した日の入浴は可能ですが、投与直後は避けてください。

Q ケシンプタと一緒に、他のお薬も処方されました。使用しても大丈夫ですか？

A 処方されたお薬は、医師の指示通り使用しましょう。ご自分の判断で中止しないでください。

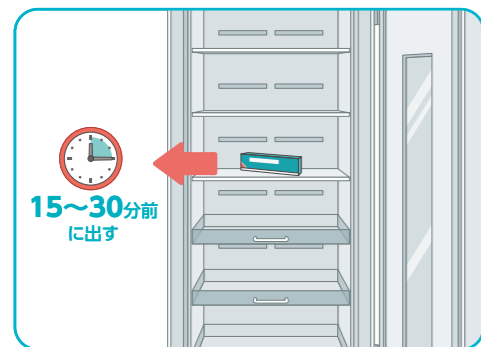


付録5 医療関係者による医療施設でのケシンプタ の投与方法



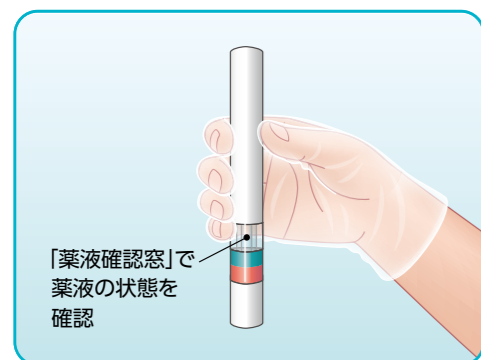
ケシンプタは、ペン型デバイスを用いて皮下投与する多発性硬化症治療薬です。
医療関係者の先生方が医療施設でケシンプタを正しく投与していただくためにも、下記の記載事項をご熟読ください。

STEP 1 投与の前に「準備」する



①箱を冷所(2~8℃)から出して室温に戻す

投与する15~30分前に、ペンが入った箱を冷所から出し、箱のまま室温に戻します。



②薬液とペンの状態を確認する

下記の点をそれぞれ確認します。

《薬液の状態を確認》

- 薬液が**変色していないこと**
(ケシンプタの薬液は、「無色~微褐色の澄明またはわずかに混濁した液」です)
- 薬液に**異物が混ざっていないこと**
(薬液中に気泡が見える場合がありますが、問題ありません)
- 薬液確認窓から、**緑色の「確認バー」が見えていないこと**
(緑色の「確認バー」が見えるということは、薬液の注入が完了したことを示しています)



《ペンの状態を確認》

- ペンの**使用期限が過ぎていないこと**
- ペンが**破損していないこと**
- 使用済みのペンではないこと**

⚠ 下記の場合は、ペンを使用しないでください

- 薬液が本薬の性状(無色~微褐色の澄明またはわずかに混濁した液)と異なる場合
- 薬液に異物(粒、塊など)が混ざっている場合(薬液中に気泡が見える場合がありますが、問題ありません)
- ペンの使用期限(外箱に表示)が過ぎている場合
- ペンが破損している場合



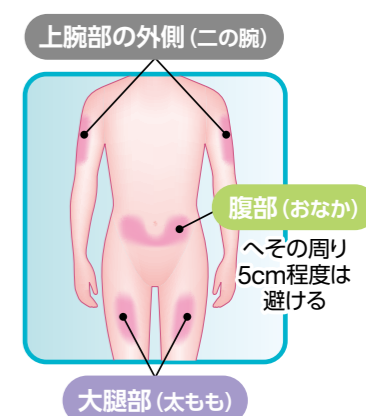
③投与する部位を選ぶ

投与できる部位は、「腹部」、「大腿部」、「上腕部の外側」の3つです。
たるみがあって柔らかい部位を選ぶと、比較的投与がしやすくなります。

⚠ 投与の直前までは、**ペンのキャップを外さないでください**

⚠ 注意

- 投与部位は**毎回変更**してください。
(前回の投与部位から3cm以上離れた場所に投与すること)
- 「腹部」の場合は、へその周り5cm程度は避けて投与してください。
- 「上腕部の外側」の場合、皮下脂肪が少ない場合は**他の部位への投与を検討**してください。
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に痛み、傷、赤み、かさつき、傷あとがある部位、硬くなっている部位には**投与しないでください**。



本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



STEP 2 ケシンプタを「投与」する

ここでは「腹部」に皮下投与する場合の投与方法を示しますが、他の部位でも同様です

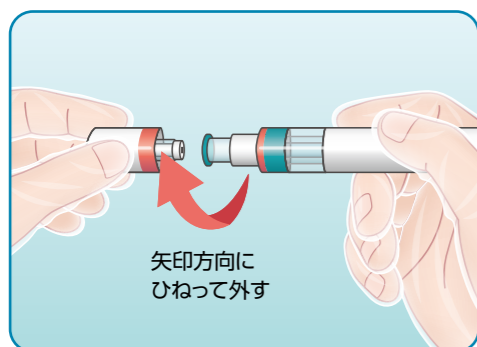
投与開始



①投与部位※を消毒する

投与部位とその周囲を広めに、アルコール消毒綿で消毒します（消毒後は投与部位に触れないこと）。

※：腹部（へその周り5cm程度は避ける）または大腿部または上腕部の外側



②キャップをひねって外す

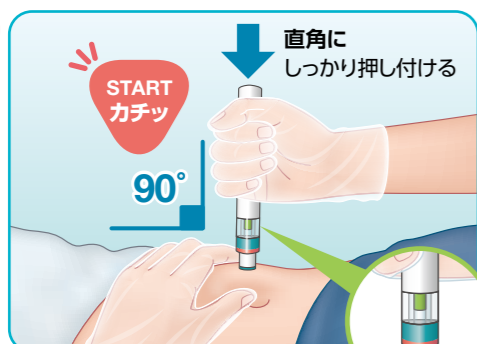
⚠ 注意

- キャップを外したらすぐに投与してください。外したキャップは直ちに廃棄してください。
- 注射針の先に薬液の水滴が見えることがありますが、問題ありません。

矢印方向にひねって外す

START カチッ

薬液注入開始



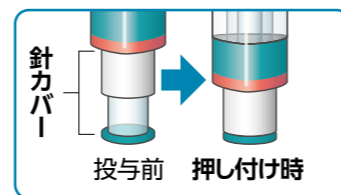
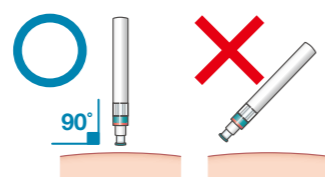
直角にしっかり押し付ける
緑色の「確認バー」が動き始める

薬液注入中

③ペンを投与部位にしっかり押し付けて、薬液注入開始

ペンを投与部位に直角にしっかり押し付けると、「カチッ」と音がして薬液の注入が開始されますので、ペンは押し付けたままにしてください。

すると、薬液確認窓から見える緑色の「確認バー」が動き始めます。



FINISH カチッ

薬液注入完了



緑色の「確認バー」が下まで完全に下がって動きが止まる

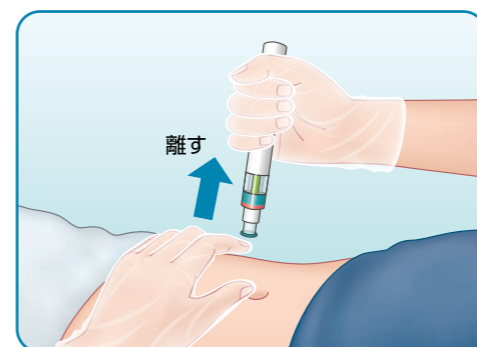
薬液注入完了時

④再度「カチッ」と音がして、緑色の「確認バー」の動きが止まったら、薬液注入完了

最初に「カチッ」と音がしてから3~4秒程度経過すると、今度は薬液注入完了の目安として、2回目の「カチッ」という音がします。

2回目の「カチッ」という音がしても、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がって動きが止まるまで、ペンを投与部位から離さないでください。

投与終了



離す

⑤ペンを投与部位から離す

緑色の「確認バー」の動きが止まったら、ペンを投与部位から離してください。

なお、投与部位に少量の出血がみられる場合は、新しいアルコール消毒綿で投与部位を揉まずに10秒間押さえてください

（必要に応じて絆創膏を使用）。



⑥投与後の使用済みのペンとキャップを廃棄する

使用済みのペンとキャップは、直ちに、各医療施設のルールに従って、「医療廃棄物」として適切に廃棄してください

（キャップは、ペンにはめないこと）。

なお、ペンは再使用できません。

3~4秒程度経過

これで投与完了です

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



付録6 医療関係者が医療施設で投与される際の Q&A



ケシンプタの皮下投与の手技について、医療関係者の先生方が医療施設で投与される際に想定される質問と回答をご用意いたしましたので、事前にお読みいただくと幸いです。

ペンのトラブルについて

Q 投与する前にペンを落としたりなどして、緑色の「確認バー」が動き始めてしまいました。どうしたらよいですか？

A そのペンは使用せず、新たなペンを準備し、手順に従って投与してください。

Q ペンを投与部位に押し付けても、薬液の注入が始まりません。どうしたらよいですか？

A ペンが正しく押し付けられていないおそれがあります。ペンは投与部位に対して直角に当て、しっかり押し付けてください。腹部に投与する場合、皮膚が柔らか過ぎて、針カバーを押し込めない場合もありますので、必要に応じて皮膚を軽くつまんで投与部位を固定してください。それでも薬液の注入が始まらない場合は、ペンが破損しているおそれがあります。

Q 注入が速い時と遅い時がありますが、問題ありませんか？

A 問題ありません。
緑色の「確認バー」が、下まで完全に下がり動きが止まっていれば、注入は完了しています。普段よりも注入時間が長いと感じられる場合にも、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がり動きが止まるまで、ペンを押し付けたまま固定してください。

Q 注入完了時に「カチッ」という音が聞こえませんでした。問題ありませんか？

A 「カチッ」という音が聞こえなかった時は、緑色の「確認バー」の動きで、注入が完了しているかどうかを確認することができます。緑色の「確認バー」が下まで完全に下がり動きが止まっていれば、注入は完了していますので、問題ありません。

Q ペンを室温に30分ほど置いたのですが、まだ冷たいようです。どうしたらよいですか？

A 薬液が冷たいと、刺激となって「痛み」を感じる可能性があります。室温に置く時間はあくまで目安ですので、季節や室内温度によって、室温に置く時間は調整してください。室温に戻しやすくするため、ペンを手で温めてもよいでしょう。

投与手技のトラブルについて

Q ペンの薬液注入中、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がる前に、ペンを途中で抜いてしまいました。どうしたらよいですか？

A この場合、規定の投与量がすべて注入されなかったおそれがあります。ペンを途中で抜くことがないよう、投与の際には十分にご注意ください。なお、途中で抜いてしまったペンは再使用できませんので、廃棄してください。残っている薬液が排出されるおそれがありますので、廃棄時は取り扱いにご注意ください。

投与後のこと (気になる症状、日常生活 など)

Q 投与部位が出血した場合は、どうしたらよいですか？

A アルコール消毒綿で押さえてください。

Q 薬液が目に入ってしまった場合は、どうしたらよいですか？

A 水で洗い流して、様子を見てください。

Q 投与した後に、投与部位は揉んだほうがよいですか？

A 投与後に投与部位を揉むと腫れることがありますので、揉まないでください。

Q 投与した後に、お風呂に入っても大丈夫ですか？

A 投与した日の入浴は可能ですが、投与直後は避けてください。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dotted lines for writing.

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dotted lines for writing.