

トレムフィア® 適正使用ガイド

* 尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 掌蹠膿疱症

ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載



トレムフィア®

皮下注100mg シリンジ

Tremfya Subcutaneous Injection

グセルクマブ(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

* 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 掌蹠膿疱症

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.3 本剤の治療を開始する前に、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。

〈掌蹠膿疱症〉

1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

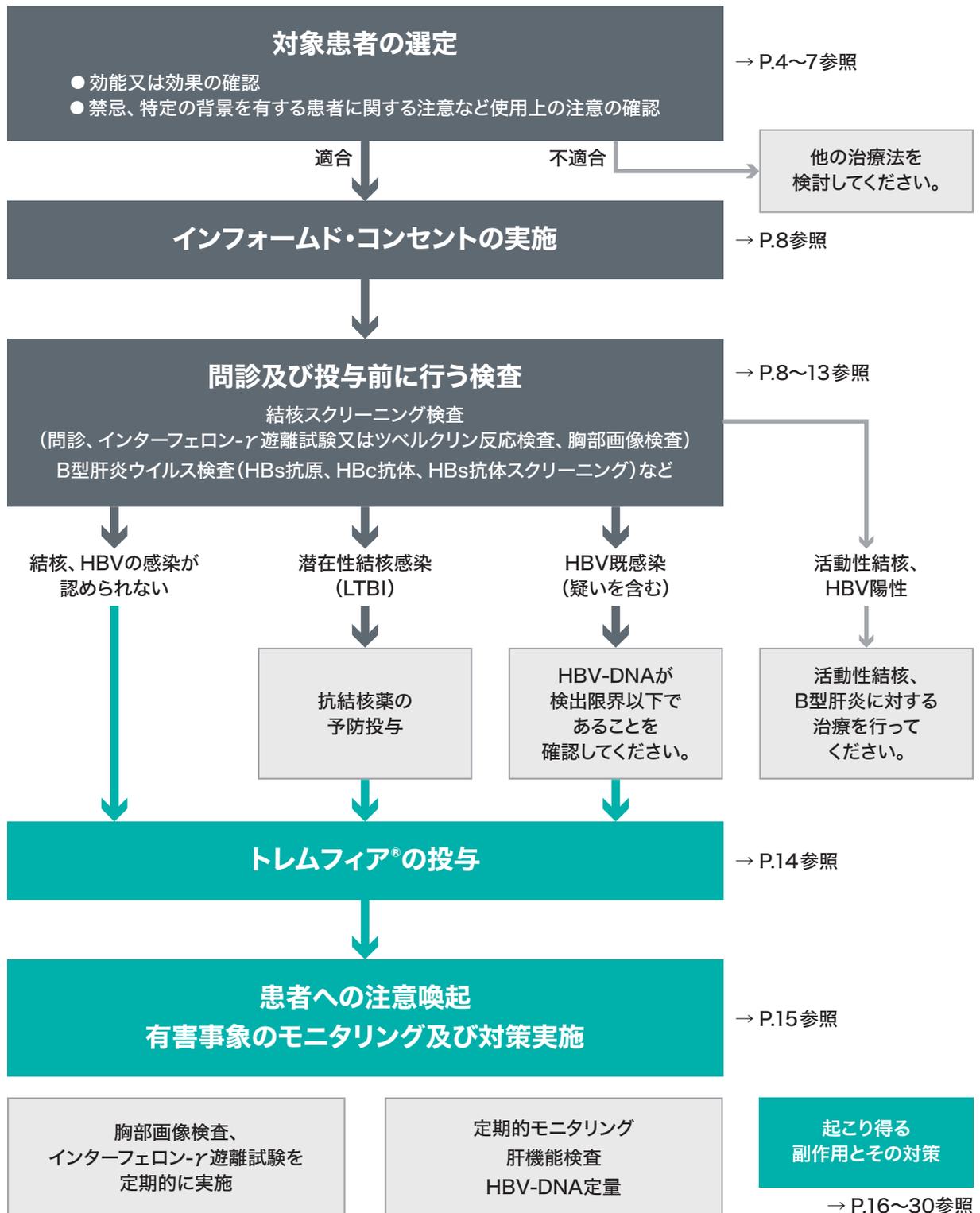
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、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、8.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤投与フローチャート



Contents

本剤投与フローチャート	2
I. 投与前の確認事項	4
(1) 対象患者の選定	4
1) 適応となる患者	4
2) 適応とならない患者	5
3) 特定の背景を有する患者に関する注意	6
4) その他注意すべき患者	7
(2) 治療を始めるにあたって	8
1) インフォームド・コンセント	8
2) 問診及び投与前に行う検査	8
II. 投与当日の確認事項	14
(1) トレムフィア® 投与当日の確認事項	14
(2) トレムフィア® の用法及び用量	14
1) 用法及び用量	14
2) 適用上の注意	14
III. 投与開始後の確認事項	15
IV. 安全性検討事項	16
(1) 重要な特定されたリスク	16
1) 感染症	16
2) 重篤な過敏症	26
(2) 重要な潜在的リスク	27
1) 悪性腫瘍	27
2) 心血管系事象	27
3) 好中球数減少	27
4) 免疫原性	27
5) 肝障害	28
(3) 副作用一覧	21

Drug Information

I. 投与前の確認事項

本剤の警告

□ は電子添文からの抜粋

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.3 本剤の治療を開始する前に、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。

〈掌蹠膿疱症〉

1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

(1) 対象患者の選定

1) 適応となる患者

本剤の効能又は効果（電子添文からの抜粋）

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症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%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈掌蹠膿疱症〉

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)

「生物学的製剤の対象患者 <対象患者についての重要な注意事項>」

尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮すべきである。したがって、尋常性乾癬におけるその適応患者とは、シクロスポリンやエトレチナート、メトトレキサート、アブレミラストなどの内服療法、PUVAやナローバンドUVBなどの紫外線療法において、

- (i) 満足のいく治療効果が得られない患者、
- (ii) 副作用が実際に発現しており、十分な用量の内服または照射ができない患者、
- (iii) 治療は有用であるが、減量や中止により容易に再燃を繰り返すため減量中止が困難で、長期にわたる蓄積性副作用が強く懸念される患者、
- (iv) 治療禁忌となるような合併症などの存在により、治療が困難な患者、

などが該当する。いっぽう、進行性の関節破壊をきたす乾癬性関節炎については、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑制することが重要であり、状況に応じて、関節破壊の進展抑制のエビデンスを有する強力な治療の導入を、早期から考慮することが推奨される。

2) 適応とならない患者

本剤の禁忌

は電子添文からの抜粋

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、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、8.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※詳細は、最新版の電子添文をご確認ください。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)では、以下の患者が生物学的製剤の「治療禁忌」とされています。以下に該当する患者に投与するときは、十分注意してください(1. は、本剤の禁忌に設定されています)。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)

「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
- 2. NYHA分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全を有する患者(TNF阻害薬のみ)
- 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)

3) 特定の背景を有する患者に関する注意 (電子添文からの抜粋)

患者		設定理由 (注意事項)
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	<p>本剤の免疫抑制作用により、既存の感染症を悪化、顕在化させるおそれがあります。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に対しては、十分に注意し、慎重に投与を行ってください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。 ● 感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。 ● 重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
	9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者	<p>本剤の免疫抑制作用により、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させるおそれがあります。これらの患者に対しては、本剤投与中に胸部X線(レントゲン)検査等を定期的に行うなど結核の徴候及び症状を注意深く観察しながら、慎重に投与を行ってください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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(クオンティフェロン又はT-スポット)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。 ● 下記のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 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 (2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 (3) 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 (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ● 本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。 <p>(⇒ P.10 I.(2) 2) 問診及び投与前に行う検査 結核スクリーニング検査及び予防参照)</p>

患者	設定理由(注意事項)
9.5 妊婦	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。
9.6 授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。
9.7 小児	<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。
9.8 高齢者	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。一般に生理機能が低下している。

4) その他注意すべき患者

患者	設定理由(注意事項)
免疫抑制剤を投与中の患者、光線療法を行っている患者	本剤と免疫抑制剤又は光線療法を併用した場合の安全性及び有効性は確立されていません。本剤と併用する必要がある場合には、リスク・ベネフィットを慎重に検討し、投与開始後は経過観察を行ってください。
他の生物製剤を投与中の患者	本剤と他の生物製剤を併用した場合の安全性及び有効性は確立されていないので、併用は避けてください。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察してください。

(2) 治療を始めるにあたって

1) インフォームド・コンセント

患者に本剤の有効性及び発現する可能性のある有害事象を十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で、同意を取得してください。

インフォームド・コンセントのポイント

- 本剤はIL-23の作用を選択的に抑制し、免疫系に作用することから、結核を含む感染症を悪化又は顕在化させる可能性があります。
- 本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。
- 本剤は適応疾患を完治させる薬剤ではなく、すべての患者に効果があらわれるわけではありません。
- 本剤投与後に「いつもと何か違う」と感じる事があれば、速やかに医師、看護師、薬剤師に相談してください。
特に、次のような症状があらわれた場合には次の受診日を待たずに直ちに連絡してください。
 - ・発熱、咳、鼻水、のどの痛み、頭痛、悪寒など、風邪のような症状が続く。
 - ・皮膚に発疹(蕁麻疹など)、かゆみが出た。
 - ・息苦しい、冷や汗が出る、動悸がする。
 - ・いつも以上に体がだるい、疲れやすい。

2) 問診及び投与前に行う検査

- 問診：合併症、既往歴、適応疾患に対する治療歴など、十分な問診を行ってください。
(⇒ P.9 I.(2) 2) 問診及び投与前に行う検査「投与前チェックリスト」参照)
- 検査：結核を含む感染症の有無を確認するための検査を実施してください。
(⇒ P.10、12 I.(2) 2) 問診及び投与前に行う検査 結核スクリーニング検査及び予防、B型肝炎ウイルス検査参照)
必要に応じて、その他の感染症や悪性腫瘍などに関する検査を実施してください。

<予防接種について>

患者に対し、下記の不活化ワクチン接種について、可能な限り実施するようご指導ください。

- ・流行前のインフルエンザワクチンの接種
- ・高齢者や、糖尿病を合併している患者における肺炎球菌ワクチンや新型コロナワクチンの接種

※本剤は生ワクチン接種に起因する感染症発現のリスクを否定できないため、本剤による治療中はBCG、麻疹、風疹などの生ワクチンを接種しないようご指導ください。

投与前チェックリスト

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2022年版)では、以下とされています。

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

- WBC (/ μ L)
- リンパ球 (/ μ L)
- CRP (mg/dL)
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- KL-6 (U/mL)
- 抗核抗体*1 ()
- 尿一般 ()

感染症検査

- HBs抗原 (陰性・陽性)
- HBs抗体 (陰性・陽性)
- HBc抗体 (陰性・陽性)
- HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上)
(上記抗体陽性の場合)
- HCV抗体 (陰性・陽性)
- HIV抗体 (陰性・陽性)
- HTLV-I抗体 (陰性・陽性)

結核検査

- ツベルクリン反応*2
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)
- IGRA* (クオンティフェロン検査 / T-SPOT検査)*2 ()

画像検査

- 胸部X線*3 ()
- 胸部CT*3 ()

<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)

*1 抗核抗体検査はTNF阻害薬使用時に行う。

*2 どちらか一方を必須とするが、IGRA(クオンティフェロン検査/T-SPOT検査)を優先する。

*3 どちらか一方を必須とする。

※IGRA：インターフェロン- γ 遊離試験(interferon-gamma release assays)

結核スクリーニング検査及び予防

結核の有無を確認するために、下記の間診及び検査を行ってください。

(⇒ P.11 I.(2)2) 間診及び投与前に行う検査 結核スクリーニング検査及び予防「生物学的製剤投与時の結核予防対策」参照)

- 結核既往歴の間診 (家族などを含む結核患者との接触歴も含む)
- 結核感染の有無又は結核が発病しているかどうかを調べる検査
IGRA又はツベルクリン反応検査
胸部画像検査 (必須) : 胸部X線検査、胸部CT検査

●結核

[] は電子添文からの抜粋

8. 重要な基本的注意

8.2 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。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状 (持続する咳、体重減少、発熱等) が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

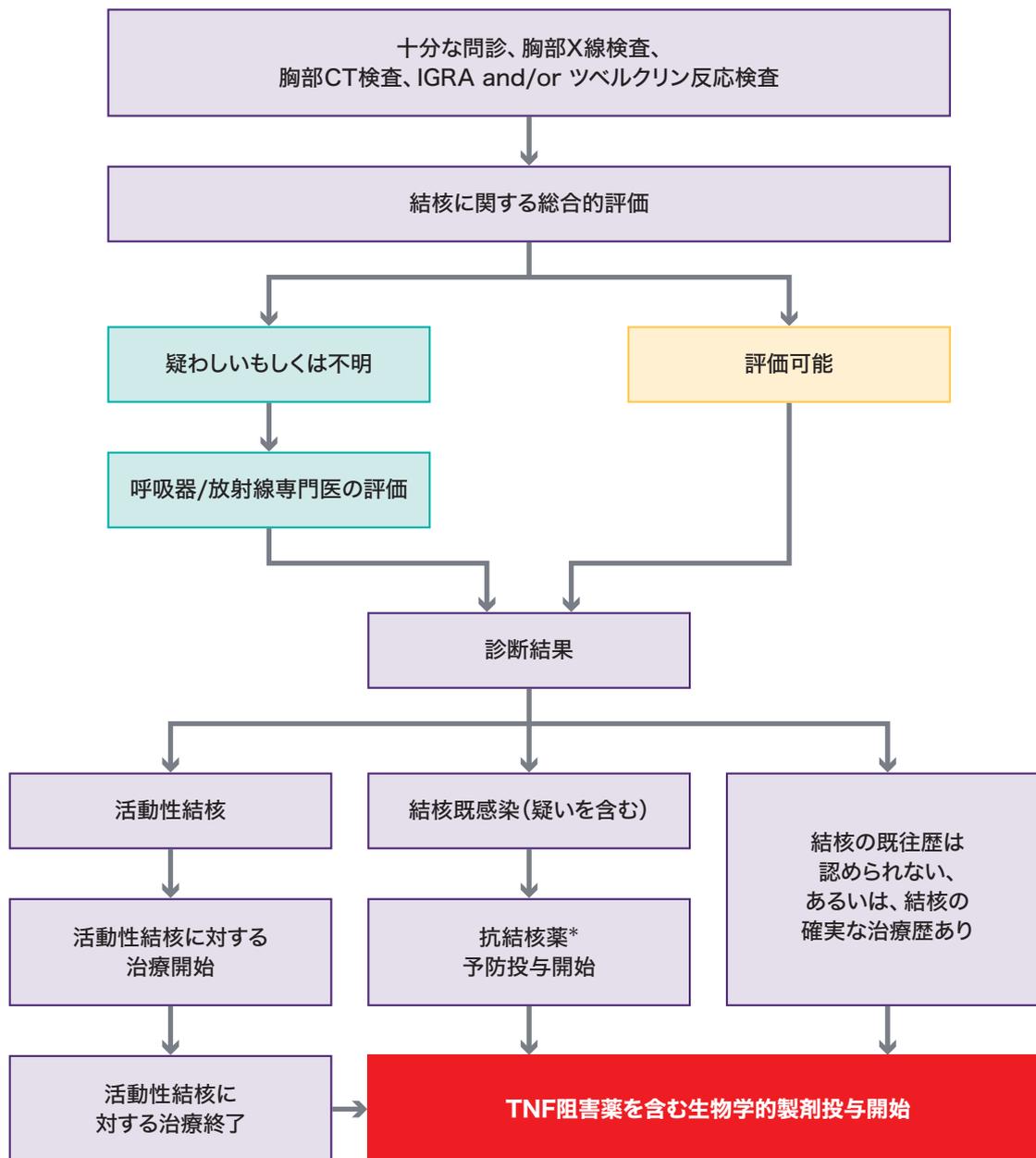
9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、8.2参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合又は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。下記のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2参照]
 - ・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

生物学的製剤投与時の結核予防対策



*: TNF阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬 (INHなど) の投与を行い、以後も計6～9カ月間、並行して投与。

日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編:
炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版, 2020年4月, P68

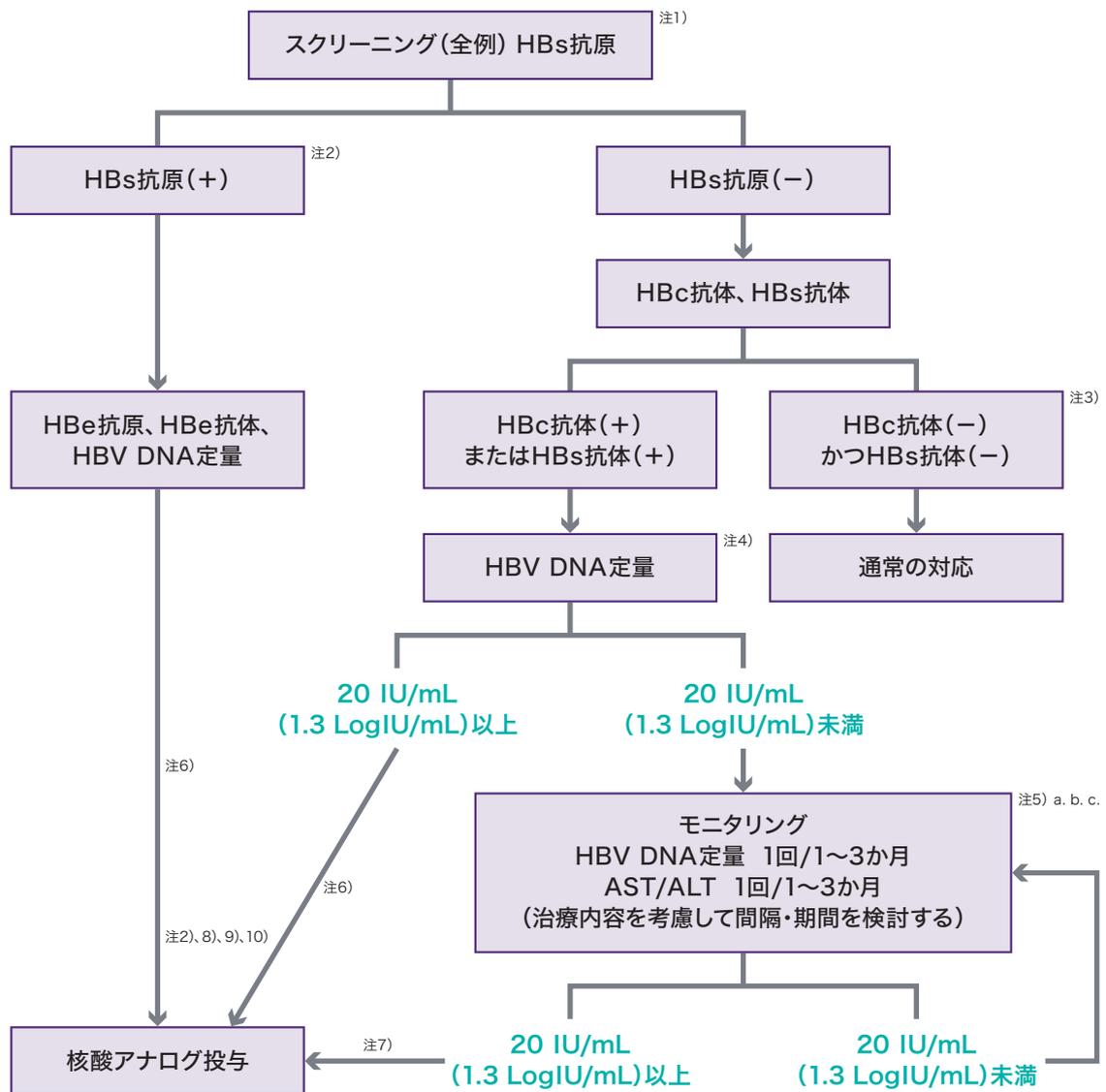
B型肝炎ウイルス検査

B型肝炎ウイルス (HBV) 既往感染例では、低レベルながらHBV-DNAの複製が長期間持続しており、生物学的製剤をはじめとする強力な免疫抑制薬の使用によって再活性化し、重症肝炎が発症することが報告されています。このような経緯から、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会による「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¹⁾」が作成されています。免疫抑制・化学療法を施行しているすべての症例で、HBs抗原を測定し、HBVキャリアのスクリーニングをしてください。HBs抗原陰性の場合であっても、HBs抗体、HBc抗体を測定し、既往感染者かどうかの確認をお願いします。既往感染者の場合は、HBV-DNAをスクリーニングしてください。既往感染者で治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)は、定期的なHBV-DNA量のモニタリングが推奨されています(下図)。

(⇒ P.15 Ⅲ. 投与開始後の確認事項「投与開始後のチェック項目」参照)

1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月

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、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抗体未測定で再治療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・オピヌツズマブ（オステロイド）、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度 0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度 2.1 logU/mL）で代用することは可能である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。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）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、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か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。

②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること（ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く）。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

II. 投与当日の確認事項

本剤投与の際には、有害事象の発現を最小限に抑えるため、下記の事項をご確認ください。

(1) トレムフィア® 投与当日の確認事項

- 本剤の投与前に感染症が疑われる症状（発熱、咳、鼻水、倦怠感など）を確認してください。
- 患者とご同居の方などに、伝染性の疾患に罹患されている方がいる場合、本剤の投与の延期などをご検討ください。

(2) トレムフィア® の用法及び用量

1) 用法及び用量（電子添文からの抜粋）

6. 用法及び用量

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

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、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤と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。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤の治療反応は、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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.3 本剤の治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

2) 適用上の注意（電子添文からの抜粋）

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が望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

14.2.2 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

III. 投与開始後の確認事項

投与開始後のチェック項目

本剤投与後も、定期的な検査を実施してください。次の投与日までの間にも、下記表を目安に、患者様に対して定期的な受診を促してください。

生物学的製剤治療開始後チェックリスト

<治療開始後1ヵ月>

- 胸部X線 ()
- 胸部CT(必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
- (HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (20 IU/mL未満 ・ 20 IU/mL以上)

<治療開始後3ヵ月>

- 胸部X線 ()
- 胸部CT(必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
- (HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (20 IU/mL未満 ・ 20 IU/mL以上)

<治療開始後6ヵ月>

- 胸部X線 ()
- 胸部CT(必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- 抗核抗体* ()
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
- IGRA (クオンティフェロン検査 / T-SPOT検査) ()
- (HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (20 IU/mL未満 ・ 20 IU/mL以上)

<治療開始後12ヵ月>

- 胸部X線 ()
- 胸部CT(必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- 抗核抗体* ()
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
- IGRA (クオンティフェロン検査 / T-SPOT検査) ()
- (HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (20 IU/mL未満 ・ 20 IU/mL以上)

以後は半年毎を目安に実施 (HBs/HBc抗体陽性の場合はより頻回に行うことが望ましい)。

*抗核抗体検査はTNF阻害薬使用時に行う。また、抗核抗体が陽性の場合には抗dsDNA抗体の測定も検討する。

関節症性乾癬にてMTXを併用する場合は、血液検査時にKL-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(P.18)に従って診断・治療を実施する。

IV. 安全性検討事項

(1) 重要な特定されたリスク

1) 感染症

① 重篤な感染症

本剤は免疫反応を減弱する作用を有するため、正常な免疫応答に影響を与え、本剤投与中にウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症を来す可能性があります。十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、重篤な感染症が発現した場合には、感染症が十分コントロールできる状態になるまで本剤の投与をお控えください。

■ 代表的な症状

発熱、咳、呼吸困難などの症状があらわれます。

対処方法

- 発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、フローチャート(⇒ P.18 IV.(1) 1) 感染症「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」参照)に従って診断を行い、各感染症に応じた対処を行ってください。
- 本剤の投与は中止し、回復するまで再投与しないでください。
- 高齢者、肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイドの全身治療を併用している患者など、重篤な感染症を発症するリスクを有する場合、ST合剤などの積極的な予防投与を考慮してください。

投与中の注意事項

- 十分な観察及び問診を行い、感染症の徴候に十分注意してください。
- 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないでください。

② 結核

胸部X線検査などの適切な検査を定期的に行い、結核症の発現には十分注意してください。結核の既往歴を有する場合、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱など）には、結核の診療経験のある医師に相談してください。

また、患者に対しても結核の症状が疑われる場合には、速やかに担当医師に連絡するようご指導ください。

(⇒ P.9 I.(2) 2) 問診及び投与前に行う検査「投与前チェックリスト」参照)

■ 代表的な症状

初期症状として、2週間以上続く咳、痰、微熱などがあります。食欲不振、倦怠感、急激な体重の減少などの症状もみられます。進行すると、血痰、喀血、呼吸困難などの症状を伴うこともあります。

対処方法

- 結核の疑いのある患者には、本剤投与前にあらかじめ結核に対する治療を行ってください。本剤投与開始3週間前より、イソニアジドを原則300mg/日、通常は6ヵ月間、糖尿病の合併や免疫抑制状態が想定される場合は9ヵ月間経口投与してください。
- 結核に対する治療については、呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医などと速やかに連携しながら行ってください。

投与中の注意事項

- 結核感染の有無を確認するため、必要に応じて定期的（6ヵ月毎）に胸部X線検査やインターフェロン- γ 遊離試験などを行ってください。

参考資料

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

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

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

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

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

手引きの目的

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

対象患者

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

用法・用量^{※1)}

1. インフリキシマブ

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

2. エタネルセプト

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

3. アダリムマブ

- 40mgを1日1回、2週間に1回、皮下注射する。

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

4. ゴリムマブ

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

5. セルトリズマブ ペゴル

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

6. インフリキシマブBS

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

7. エタネルセプトBS

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

8. アダリムマブBS

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

9. オゾラリズマブ

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

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

投与禁忌

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

注意事項

1. 感染症

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

1) 呼吸器感染症全般・肺炎などの感染症

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

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

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

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

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・結核の既感染者、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚、索状影、5mm以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロ γ 遊離試験が陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行ったうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。

- ・潜在性結核の可能性が高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド（INH）内服（原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節）を6～9ヵ月行う。
- ・スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や、抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも投与後活動性結核が認められたとの報告がある。TNF阻害薬による治療期間中は結核の発現に留意し、患者観察を行う。
- ・結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成19年6月7日健感発第0607001号）を参照すること（同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 2 結核」の項（<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-02-02.html>）に掲載）。すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核治療を必要とすると認められる場合は“潜在性結核感染症”として、感染症法（平成10年法律第114号）第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。
- ・潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の「潜在性結核感染症治療指針」（16）を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成19年8月1日健感発第0801001号）を参考に検討すること。
- ・非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでないが、患者の全身状態、RAの活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き（日本呼吸器学会/編）」（15）等を参照のこと。

3) ニューモシスチス感染症・真菌感染症

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

4) 肝炎ウイルス感染症

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

2. ワクチン

- ・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンおよび新型コロナワクチンは可能な限り接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。
- ・生ワクチン（帯状疱疹（水痘）、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCGなど）は、TNF阻害薬投与中は禁忌である。米国リウマチ学会（ACR）のワクチン接種ガイドライン（19）では、生ワクチン接種が必要な場合、接種前1回分の投与間隔と接種後4週間はTNF阻害薬の投与を中断すると記載されている。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。特に妊娠後期に本剤を投与した場合は、乳児の生ワクチン接種で感染のリスクが高まる可能性があるため、少なくとも生後6ヵ月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい（3, 20）。ただし、上述のACRのワクチン接種ガイドラインによると、ロタウイルスワクチンについては、生後6ヵ月以内でも接種が可能と記載されている。
- ・50歳以上の者又は帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者（疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者、および、上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者）に対しては帯状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（シングリックス®筋注用）が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスクベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

3. Infusion reaction (投与時反応)

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

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

4. 周術期管理

- ・周術期における生物学的製剤の管理について、日本リウマチ学会の「関節リウマチ診療ガイドライン2024」(3)は「整形外科手術の周術期には生物学的製剤(bDMARD)の休薬を推奨する(推奨の強さ：弱い)」、「整形外科手術の周術期におけるbDMARDの継続は、手術部位感染(SSI)、創傷治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後は休薬することを推奨する。休薬をする場合はRAの再燃に注意が必要である」としている。手術計画の立案に当たっては、この推奨について患者へ説明し、インフォームドコンセントを得る必要がある。
- ・各薬剤の休薬期間のエビデンスは限られるが、投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。術前休薬期間について定まったものはないが、目安として、海外のガイドラインにおけるbDMARDの術前休薬期間をあげる。
 - ◆ACRと米国股・膝関節学会との共同ガイドラインにおいては、人工膝および股関節全置換術の周術期の場合、それぞれのbDMARDの予定投与日以降を推奨している(21)(推奨の強さ：弱い)。これは半減期を超える期間の休薬で、薬物の血中濃度は安全域に低下していると考えられることや、インフリキシマブ、アバタセプトの休薬期間に関するエビデンスをもとにしている(22, 23)。
 - ◆英国(BSR)でも同様に、少なくとも1投与間隔は休薬することを推奨している。感染のハイリスクの手術においては、半減期の3～5倍の休薬を推奨している(24)。
 - ◆フランス(CRI)では、エタネルセプトで15日、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ベゴル、ゴリムマブはすべて、4週の休薬を提案している(25)。
- ・手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能であり、上記欧米のガイドラインでもそのように推奨されている(21, 24, 25)。
- ・オゾラリズマブは新規薬剤であり現在のところ記載はない。

5. 周産期・授乳期管理

- ・TNF阻害薬の胎盤、乳汁への移行が確認されており^{註2)}、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていない。ただし現時点では動物実験およびヒトでの疫学研究において、胎児への毒性および催奇形性を明らかに示した報告は存在しないため、リスクベネフィットを勘案し、状況により妊婦へ使用することが可能である(3)^{註3)}。
- ・TNF阻害薬は分子量が大きく乳汁中にはほとんど分泌されないこと、分泌されていたとしても乳児における生体利用率は非常に低いこと、出産後は高率に疾患活動性が再燃すること、母乳栄養からうける母児のメリットは大きいことから、授乳中の使用は可能である(3)。

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

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

6. 悪性腫瘍への配慮

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

参考文献

1. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1) : 3-15.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(4) : 631-7.
3. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン : 2024改訂 : 若年性特発性関節炎・少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む : 診断と治療社 ; 2024. xxxii, 270p p.
4. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(7) : 1108-23.
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(1) : 3-18.
6. Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(4) : 488-94.
7. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, Sakurai T, Saito K, Ohtsubo H, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015; 25(6) : 817-24.
8. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, Saeki Y, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol*. 2017; 27(2) : 237-45.
9. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(12) : 713-24.
10. Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6) : 974-82.
11. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(2) : 628-34.
12. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(2) : 189-94.
13. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol*. 2009; 36(5) : 898-906.
14. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(4) : 498-508.
15. 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会, 日本呼吸器学会. 生物学的製剤と呼吸器疾患 : 診療の手引き : 日本呼吸器学会, 克誠堂出版 (制作) ; 2014.
16. 日本結核病学会予防委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88(5) : 497-512.
17. Harigai M, Koike R, Miyasaka N, Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Study G. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med*. 2007; 357(18) : 1874-6.
18. 一般社団法人日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022 : https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html.
19. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75(3) : 333-48.
20. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2015; 25(3) : 335-43.
21. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(9) : 1464-73.
22. George MD, Baker JF, Winthrop K, Alemao E, Chen L, Connolly S, et al. Timing of Abatacept Before Elective Arthroplasty and Risk of Postoperative Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71(9) : 1224-33.

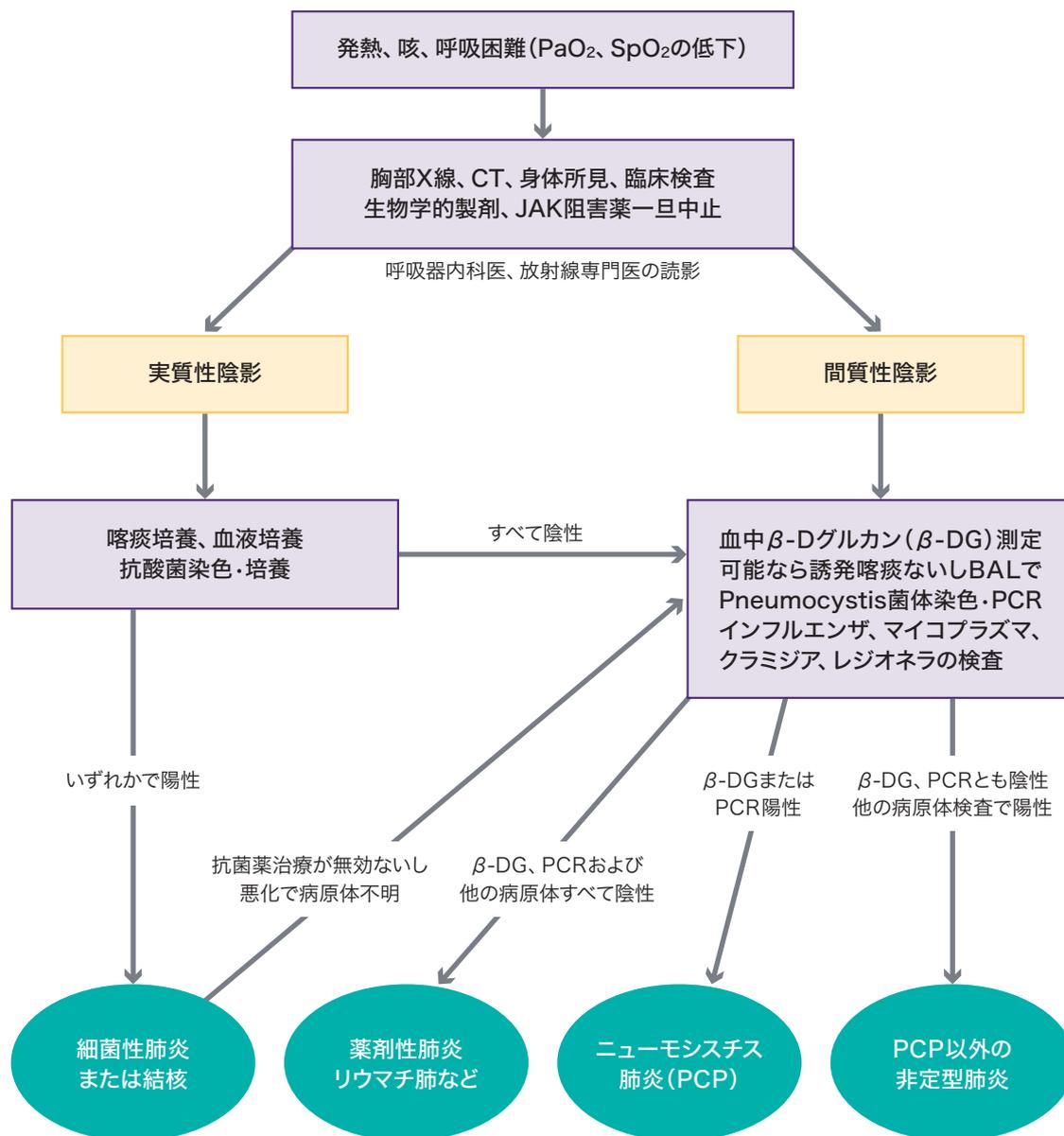
23. George MD, Baker JF, Hsu JY, Wu Q, Xie F, Chen L, et al. Perioperative Timing of Infliximab and the Risk of Serious Infection After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(12): 1845-54.
24. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(2): e3-e42.
25. Goeb V, Ardizzzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNFalpha antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(6): 574-81.
26. Wakefield I, Stephens S, Foulkes R, Nesbitt A, Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNFalpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci*. 2011; 122(1): 170-6.
27. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(11): 1793-4.

一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
関節リウマチ診療ガイドライン小委員会
委員長 針谷正祥
(2024年7月7日改訂版)より引用
(2025年2月参照)

更新記録

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

生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2024年7月7日改訂版) より引用改変
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_tnf_240710.pdf (2025年3月参照)

2) 重篤な過敏症

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹など）等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、治療中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

■ 代表的な症状

はじめに皮膚症状（掻痒感、蕁麻疹、全身の潮紅など）があらわれることが多く、皮膚症状に続いて消化器症状（腹痛、吐き気、嘔吐、下痢など）がしばしばみられます。呼吸困難、喘鳴などの呼吸器症状や、めまい、失神、血圧低下がみられることもあります。これらの症状は、通常投与後30分以内にあらわれます。

対処方法

- 重篤な過敏反応が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- アナフィラキシーを疑うような症状が認められた場合は、「重篤副作用疾患別対応マニュアル（アナフィラキシー）平成20年3月（令和元年9月改定）」等を参照して適切な処置を行ってください。

(2) 重要な潜在的リスク

1) 悪性腫瘍

本剤はIL-23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。

■ 発現状況

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は認められませんでした。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果(本剤投与例数1367例、1019人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100人年(3/1367例)でした。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様でした[標準化発生比:0.68(95%信頼区間:0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年(6/1367例)でした。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果(本剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められませんでした。

2) 心血管系事象

乾癬患者では心筋梗塞、脳卒中等の心血管イベントの発現リスクが高いことが報告されています(J. Invest. Dermatol., 133:2340, 2013)。本剤との因果関係は明確ではありませんが、臨床試験において本剤群で心血管系事象の発現が認められたことから、心血管系事象の発現には注意してください。

3) 好中球数減少

本剤の作用機序より、好中球の活性化等の作用を有するIL-17シグナル経路に影響を及ぼす可能性が否定できません。臨床試験において好中球数減少に関連した事象の発現が認められたことから、好中球数減少に関連した事象の発現には注意してください。

4) 免疫原性

局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3004)では、本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められました。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3005)では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められませんでした。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PPP3001)では、本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となりました。この症例に中和抗体は認められませんでした。

局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例(6.0%)が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例(7/1734例、0.4%)に中和抗体が認められました。

5) 肝障害

潰瘍性大腸炎患者やクローン病患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、以下の状況より重要な潜在的リスクとして「肝障害」が設定されました。

潜在的な薬物性肝障害イベントの発現が、本剤を含むIL-23p19阻害剤の炎症性腸疾患 (IBD) 患者を対象とした臨床試験で報告されています。臨床試験における肝障害の発現割合は低いものの、プラセボ群よりも本剤群で高い傾向が認められたことから、本剤との因果関係は明確ではありませんが肝障害の発現には注意してください。

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、かゆみ、吐き気等の症状が発現し持続する場合には、速やかに担当医師に連絡するよう患者へご指ください。薬物性肝障害の疑いが発現した場合、被疑薬投与を中止するとともに、重症化しないかどうかを見極め、肝臓専門医と連携しながら早急に適切な治療を開始して下さい。

■ 発現状況

潰瘍性大腸炎患者を対象とした第II b/III相国際共同臨床試験 (UCO3001 試験) において、臨床的に重要な肝障害 (重篤又は治験薬の投与中止に至った事象) は認められませんでした。臨床検査値の血液生化学検査の結果から、薬剤性肝障害のシグナルであるHy's lawの基準 (AST又はALTの最大値が基準値上限の3倍以上かつ総ビリルビンの最大値が基準値上限の2倍以上に増加し、胆汁うっ滞又は他の病因を有さない) に合致する患者は認められていません。

クローン病患者を対象としたグセルクマブ導入投与の用量探索を目的とした第II相試験 (GALAXI 1) では、乾癬/掌蹠膿疱症の用量よりも高用量である本剤点滴静注製剤1,200mg導入投与 (0、4及び8週) 後、本剤皮下注製剤200mgを4週間隔投与 (12週以降) の1例で、12週時の維持投与前にHy's lawを満たす重篤な有害事象 (中毒性肝炎) が報告されています。ALT及びASTはULNの8倍超であり、当該症例への治験薬は投与中止され、治療後に回復が確認されました。また、交絡因子として本事象の発現前にはエンテロウイルス感染も報告されていました (Sandborn WJ2022)。

*本剤は本邦において、クローン病の効能又は効果では承認されていません。

Sandborn WJ, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*. 2022 May;162(6):1650-64.e8.

(3) 副作用一覧

副作用発現状況

臨床試験	CNT01959PS03004試験*1、 CNT01959PS03005試験*2、 の併合解析(100mg投与群)	CNT01959PPP3001試験*3 (100mg投与群)	CNT01959PS03004試験*1、 CNT01959PS03005試験*2、 CNT01959PPP3001試験*3 の併合解析(100mg投与群)
調査症例数	96	79	175
副作用発現症例数	26	25	51
副作用発現症例割合(%)	27.1	31.6	29.1

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)		
	CNT01959PS03004試験*1、 CNT01959PS03005試験*2、 の併合解析(100mg投与群)	CNT01959PPP3001試験*3 (100mg投与群)	CNT01959PS03004試験*1、 CNT01959PS03005試験*2、 CNT01959PPP3001試験*3 の併合解析(100mg投与群)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.3%)	9 (11.4%)	17 (9.7%)
注射部位紅斑	6 (6.3%)	6 (7.6%)	12 (6.9%)
注射部位そう痒感	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
注射部位硬結	2 (2.1%)	2 (2.5%)	4 (2.3%)
注射部位腫脹	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
倦怠感	2 (2.1%)	1 (1.3%)	3 (1.7%)
注射部位熱感	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
感染症および寄生虫症	6 (6.3%)	8 (10.1%)	14 (8.0%)
鼻咽頭炎	4 (4.2%)	2 (2.5%)	6 (3.4%)
足部白癬	0	4 (5.1%)	4 (2.3%)
麦粒腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
性器カンジダ症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
臍炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
真菌性外耳炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
中耳炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.1%)	6 (7.6%)	9 (5.1%)
蕁麻疹	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
湿疹	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
膿疱性乾癬	0	2 (2.5%)	2 (1.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
乾癬	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
皮膚潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
齲蝕	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
非感染性歯肉炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

(次ページに続く)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)		
	CNT01959PSO3004試験*1、 CNT01959PSO3005試験*2、 の併合解析 (100mg投与群)	CNT01959PPP3001試験*3 (100mg投与群)	CNT01959PSO3004試験*1、 CNT01959PSO3005試験*2、 CNT01959PPP3001試験*3 の併合解析 (100mg投与群)
心臓障害	3 (3.1%)	0	3 (1.7%)
心室性期外収縮	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
心拡大	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
左室肥大	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
臨床検査	3 (3.1%)	0	3 (1.7%)
心電図異常	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝酵素上昇	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血小板数減少	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
関節痛	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	2 (2.1%)	1 (1.3%)	3 (1.7%)
糖尿病	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
脂質異常症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.1%)	0	3 (1.7%)
咳嗽	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
口腔咽頭痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
上気道の炎症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
好中球減少症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
肝機能異常	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
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)	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
眼障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
緑内障	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
耳および迷路障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
感音性難聴	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

*1、*2(承認時)
*3(効能追加承認時)

- *1 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3004試験)
*2 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3005試験)
*3 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PPP3001試験)



ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

トレムフィア®

皮下注100mgシリンジ
皮下注200mgシリンジ
皮下注200mgペン

Tremfya Subcutaneous Injection グセルクマブ(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

皮下注100mgシリンジ/薬価標準収載 皮下注200mgシリンジ、皮下注200mgペン/薬価標準未収載

日本標準商品分類番号
873999

	100mgシリンジ	**200mgシリンジ	**200mgペン
承認番号	23000AMX00446000	30700AMX00079000	30700AMX00080000
販売開始年月	2018年5月		

貯法: 2~8℃で保存すること
有効期間: 24か月

1. 警告 (効能共通)

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

1.3 本剤の治療を開始する前に、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。

(掌蹠膿疱症)

1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

(潰瘍性大腸炎)

** **1.5 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。[5.3参照]**

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、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、8.2参照]**
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

3. 組成・性状

** 3.1 組成

販売名	トレムフィア皮下注100mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgペン
有効成分	(1シリンジ1.0mL中) グセルクマブ(遺伝子組換え) 100mg含有	(1シリンジ2.0mL中) グセルクマブ(遺伝子組換え) 200mg含有	(1ペン2.0mL中) グセルクマブ(遺伝子組換え) 200mg含有
添加剤	精製白糖 79mg、L-ヒスチジン 0.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.5mg、ポリソルベート 80 0.5mg	精製白糖 158mg、L-ヒスチジン 1.2mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.0mg、ポリソルベート 80 1.0mg	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

** 3.2 製剤の性状

	トレムフィア皮下注100mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgペン
色・性状	無色～淡黄色の澄明な液		
pH	5.4~6.1	5.3~6.3	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)		

4. 効能又は効果

トレムフィア皮下注100mgシリンジ

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

トレムフィア皮下注100mgシリンジ

トレムフィア皮下注200mgシリンジ

トレムフィア皮下注200mgペン

** ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症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%以上に及ぶ患者。
- ・ 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

(掌蹠膿疱症)

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

(潰瘍性大腸炎)

** **5.3 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.5参照]**

6. 用法及び用量

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症)

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

** (潰瘍性大腸炎)

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、点滴静注製剤による導入療法終了8週後から、1回100mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了4週後以降に、1回200mgを4週間隔で皮下投与することもできる。

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、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤又はスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体調節剤と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。**

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

7.2 本剤の治療反応は、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。

(掌蹠膿疱症)

7.3 本剤の治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

(潰瘍性大腸炎)

** **7.4 グセルクマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、グセルクマブ(遺伝子組換え)の投与開始後24週まで(寛解導入療法期を含む)に治療反応がない場合、他の治療法への切替えを考慮すること。**

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 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。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 本剤投与中も、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態十分に観察すること。

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3参照]

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

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は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。下記のとおり患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2参照]

- ・ 胸部画像検査で陳旧性結核に一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

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。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

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。

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(頻度不明)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹、発疹等)等の重篤な過敏症があらわれることがある。

** 11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、白癬感染、単純ヘルペス	胃腸炎
神経系障害		頭痛	
胃腸障害			下痢
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応		
臨床検査		トランスアミンアーゼ上昇、好中球数減少	

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が望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

14.2.2 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- *** 15.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3004) では、本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3005) では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PPP3001) では、本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。
- 局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例(6.0%)が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例(7/1734例、0.4%)に中和抗体が認められた。
- 潰瘍性大腸炎患者における国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験 (CNT01959UCO3001) では523例中61例(11.7%)が寛解維持試験の44週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で11例(11/523例、2.1%)に中和抗体が認められた。
- 15.1.2 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。
- *** 15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果(本剤投与例数1367例、1019人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100人年(3/1367例)であった。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった[標準化発生比:0.68(95%信頼区間:0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年(6/1367例)であった。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果(本剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験における寛解維持試験の44週間の結果(グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数396例、302.2人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.33/100人年(1/396例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。[1.1、8.5参照]

20. 取扱い上の注意

- 20.1 激しく振盪しないこと。
- 20.2 本剤は避光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
- 20.3 凍結しないこと。

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

- 〈トテムフィア皮下注100mgシリンジ〉
1.0mL[1シリンジ]
〈トテムフィア皮下注200mgシリンジ〉
2.0mL[1シリンジ]
〈トテムフィア皮下注200mgペン〉
2.0mL[1ペン]

●詳細は電子添文をご参照ください。 ●電子添文の改訂にご留意ください。

***2025年3月改訂(第5版、効能変更、用法及び用量変更)
*2025年1月改訂(第4版)



製造販売元 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
<https://innovativemedicine.jnj.com/japan/>
<https://www.janssenpro.jp> (医療関係者向けサイト)

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.



Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dashed lines.



<文献請求先及びお問い合わせ先>

ヤンセンファーマ株式会社

メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

当社製品について：0120-183-275

担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512

(土・日・祝日および会社休日を除く)

医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>