医薬品リスク管理計画
（RMP）

日本標準商品分類番号 873999

KEVZARA®

適正使用ガイド

ヒト型抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体

薬価基準収載

ケブザラ® 皮下注 150mg・200mg シリンジ
皮下注 150mg・200mg オートインジェクター

KEVZARA® サリルマブ（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）

1. 警告

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[2.1、8.4、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

1.3 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.1参照]

1.4 本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、8.4、8.5、9.1.1、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。][8.7、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

旭化成セラピューティクス株式会社
AsahiKASEI

サノフィ株式会社
sanofi

2026年4月作成

ケブザラ適正使用ガイド　CONTENTS

はじめに 3

ケブザラ　治療の流れ（シェーマ） 4

ご使用の前に 5

1. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 5
2. 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 5
3. 適正な患者への投与 6
   ●投与が禁忌となる患者 6
   ●特定の背景を有する患者に関する注意 7
   ●その他の注意事項 10
4. 投与患者の選択 11
5. 患者への説明と同意の取得 13

投与にあたって 14

1. 投与前の緊急時対応の準備 14

注意を要する副作用とその対策 16

1. 感染症 16
2. 好中球減少、白血球減少、無顆粒球症 20
3. 血小板減少症 21
4. 腸管穿孔 22
5. アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応 23
6. 間質性肺炎 25
7. 肝機能障害 26

その他の注意事項 28

1. B型肝炎ウイルスの再活性化 28
2. 悪性腫瘍 30
3. 免疫原性 31

副作用一覧 32

国内臨床試験における副作用一覧 32

Drug Information 35

はじめに ―本適正使用ガイドについて―

ケブザラ皮下注（一般名:サリルマブ（遺伝子組換え）、以下「ケブザラ」）は、関節リウマチ（RA）患者に対する治療を目的としてSanofi社及びRegeneron Pharmaceuticals, Inc.により共同開発されたヒト型抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体です。可溶性及び膜結合型IL-6受容体αサブユニット（IL-6Rα）に特異的に結合し、IL-6を介するシグナル伝達を阻害します。

ケブザラは、IL-6シグナル伝達を阻害することによりその薬効を示すことが期待され、既存治療で効果不十分な関節リウマチの症状が改善されますが、副作用の発現や発現後の対応には十分注意が必要となります。

そのため、本剤の使用にあたっては、電子添文の警告として、重篤な感染症等の発現や本剤についての十分な知識と関節リウマチの治療経験をもつ医師が使用することと明記されています。

本ガイドはケブザラを適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。最新の製品電子添文及び本ガイドを熟読いただき、ケブザラの適正使用のために、お役立ていただきますようお願い致します。

ケブザラ 治療の流れ(シェーマ)　KEVZARA®

ケブザラ投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討のうえ、投与の可否を判断してください。

治療前

投与患者の選択
- 効能又は効果
- 禁忌
- 特定の背景を有する患者
- その他注意すべき事項

→ 効能又は効果→ P5
→ 禁忌→ P6
→ 特定の背景を有する患者に関する注意→ P7
→ 投与患者の選択→ P11

↓

患者又はその家族へ説明・同意の取得

→ 説明・同意の取得→ P13

↓

診察・検査
- ●感染症
- ●特定の背景を有する患者
- ●B型肝炎ウイルス検査
- ●血液検査等

→ 感染症→ P16
→ 特定の背景を有する患者→ P7
→ B型肝炎ウイルス検査→ P8
→ 血液検査等→ P10

↓

結核スクリーニング
- ●結核に対する十分な問診
  (結核の既往、結核患者との濃厚接触歴等)
- ●胸部X線検査、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等
- ●胸部CT検査等

→ 問診・診断・検査→ P7

治療

投与前の確認　チェックリスト

→ 投与前チェックリスト→ P11

処　方

用法及び用量

→ 用法及び用量→ P5

ケブザラ投与
(2週間に1回)

副作用対策

→ ●注意を要する副作用とその対策→P16～27
1. 感染症
2. 好中球減少症、白血球減少症、無顆粒球症
3. 血小板減少症　4. 腸管穿孔
5. アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応
6. 間質性肺炎　7. 肝機能障害

→ ●その他の注意事項→P28～31
1. B型肝炎ウイルスの再活性化
2. 悪性腫瘍　3. 免疫原性

ご使用の前に

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

解　説

本剤の国内及び海外における臨床試験は、メトトレキサート（MTX）やその他のDMARDsで効果不十分、又はTNF-α阻害薬で効果不十分な関節リウマチ（RA）患者を対象に実施されました。国内ではMTX併用下、海外ではMTX併用下及びその他のDMARDs併用下でRAに対する有効性が認められ、また、単剤療法においてもその傾向が認められたことから、本剤の効能又は効果が「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定されました。

> **5. 効能又は効果に関連する注意**
> **5.1** 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。[1.3参照]

2. 用法及び用量

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

解　説

国内及び海外の第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照試験の試験結果に基づき、関節リウマチ（RA）の徴候及び症状などの有効性解析並びに安全性の評価から、早期の臨床的寛解の達成がRA治療において重要であることを考慮して、SDAI寛解率及びCDAI寛解率がより高かった1回200mgの2週間隔での投与が本剤の通常用法・用量と設定されました。

また、海外の長期継続試験において、**1回200mgの2週間隔での投与中に好中球数減少等の臨床検査値異常が認められた場合、1回150mgの2週間隔投与に減量することによって、効果の明らかな減弱を認めずに臨床検査値の回復傾向を示す患者が認められたこと**等から、患者の状態により1回150mgの投与へ減量することとしています。また、臨床検査値以外にも、**個々の患者の徴候及び症状、体重、リウマトイド因子及び抗CCP抗体の有無などの因子を考慮し、減量を検討してください。**

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。[8.10、8.11、9.1.7、9.3、11.1.2、11.1.6参照]

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.3 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

解　説

7.1 注意を要する副作用とその対策(P16)参照

7.2 本剤の効果は投与開始から12週までには得られています。12週までに治療効果が得られない場合、現行治療の継続について再考してください。

7.3 本剤承認時においてその他の抗リウマチ生物製剤との併用は検討されておらず、その有効性及び安全性は確立されていないことから、他の抗リウマチ生物製剤との併用は避けてください。

また、他の抗リウマチ生物製剤から切り替える場合も、感染症の発現について十分に注意してください。

3. 適正な患者への投与

●投与が禁忌となる患者

2.1 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、8.4、8.5、9.1.1、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。][8.7、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解　説

1. 本剤の薬理作用であるIL-6シグナル伝達阻害作用により、感染症を合併している患者では感染症による炎症反応を抑制し、感染症の診断が遅れる可能性があります。また、免疫機能の抑制により感染症の重症化や日和見感染発現のおそれがあります。
2. 本剤の投与により結核感染の発見が遅れたり、免疫機能の抑制により結核が重症化するおそれがあります。
3. 添加剤も含め本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれるおそれがあります。投与に際しては十分問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないでください。

〈参考〉 本剤に含まれる成分は以下のとおりです。

有効成分	サリルマブ(遺伝子組換え)[注]
添 加 物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート20、精製白糖

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

●特定の背景を有する患者に関する注意

1. 感染症(重篤な感染症を除く)を合併している患者又は感染症が疑われる患者

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。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.4、8.5、11.1.1参照]

解　説

感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意してください。

1)投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状(発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等)は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

2)易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合(目安として500/μL)は、投与を開始しないこと。

3)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。

2. 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者)又は結核感染が疑われる患者[2.2、8.7参照]

解　説

本剤投与に先立って結核に関する十分な問診(結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等)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してください。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してください。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与してください。

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

本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。

3. B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。
抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.6参照]

解　説

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。そのため、**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してください。**HBV-DNA定量検査を行い、1.3log IU/mL以上の場合は肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。

B型肝炎治療ガイドライン参照

4. 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。
日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

解　説

易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。

5. 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]

解　説

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

6. 腸管憩室のある患者[11.1.3参照]

解　説

本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

7. 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者

白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[7.1、11.1.2参照]

解　説

無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

8. 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[7.1、11.1.6参照]

解　説

肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量または中止するなどの適切な処置を行うこと。

9. 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IgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。

解　説

一般的に、本剤のようなIgG抗体は胎盤を通過し、その移行量は妊娠後期において最も高いとされており[1)]、サルを用いた生殖発生毒性試験において本剤の胎盤通過が認められている。また、妊婦に対する安全性は検討されていない。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上、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。

1)Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine. 2003; 21(24):3365-9.

10. 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

解　説

本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、少量ではあるもののヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている[2)]。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。

2) Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine. 2003; 21(24):3374-6.

11. 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解　説

承認時までに国内外で小児における使用経験がないことから設定した。

12. 高齢者

解　説

十分な観察を行い、感染症等の副作用に留意すること。一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しており、また高齢者では重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。

●その他の注意事項

1. 生ワクチン接種

本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないよう指導してください。[8.8参照]

2. 脂質関連検査値の上昇及び心血管障害の発現

総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮してください。また、心血管障害の発現に留意してください。[8.9参照]

4. 投与患者の選択

本剤の投与に際し、適正使用の推進のために、以下のような項目に気を付けながら投与開始前に患者の状態を確認してください。

■投与前チェックリスト

●患者背景			
診断名	□関節リウマチ	□その他	他の治療方法をご検討ください。
	□過去の治療において、抗リウマチ薬による適切な治療を行っても効果不十分	□未治療	本剤治療前に他の抗リウマチ薬による治療を考慮してください。
年齢	(　　)歳	□65歳以上	一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
		□小児	本剤は小児への使用経験がなく安全性は確立していません。
重篤な感染症の合併	□無	□有	本剤の投与は禁忌です。
活動性結核	□無	□有	
本剤の成分に対する過敏症の既往	□無	□有	
妊娠	□無	□有	「ベネフィット/リスク評価」を行った上、投与の可否を決定してください。
		□不明	
授乳中	□無	□有	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してください。
●他剤との切り替え・併用			
副腎皮質ステロイド	□無	□有	副作用発現リスクが高くなる可能性があるので、本剤投与後には、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与してください。
他の抗リウマチ生物学的製剤	□無	□本剤への切り替え	
	□無	□本剤との併用	本剤と他の抗リウマチ生物学的製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用は避けてください。

CYP3A4基質 経口避妊薬、シンバスタチン、 ミダゾラム等		□無	□有	CYP3A4基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがあるので注意してください。	
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤		□無	□有	肝機能障害があらわれるおそれがあるので注意してください。	
●患者の罹病歴					
結核	活動性	□無	□有	本剤の投与は禁忌です。	
	既往歴	□無	□有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
	胸部X線・CT検査:結核所見	□無	□有	本剤投与前に複数の検査を実施し、適切に感染の有無を確認してください。なお、必要に応じて本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与してください。	
	インターフェロン-γ遊離試験またはツベルクリン反応検査結果	□陰性または +1、2	□陽性または +3*1		
感染症	合併	□無	□有	「ベネフィット/リスク評価」を行った上、投与の可否を決定してください。 投与する場合は、患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
	リンパ球数減少の遷延化(目安として500/μL)	□無	□有	本剤の投与を避けてください。	
B型肝炎	HBs抗原	□陰性	□陽性	肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。	本剤投与中/投与後は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。
	HBs抗体	□陰性	□陽性	本剤の投与開始前にHBV-DNA定量検査を行ってください。 1.3 log IU/mL以上の場合は肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。	
	HBc抗体	□陰性	□陽性		
憩室炎合併		□無	□有	患者の状態等を十分に観察し、 慎重に投与してください。	
肝機能障害合併		□無	□有		
心機能障害合併		□無	□有		
呼吸器疾患合併*2		□無	□有		
白血球減少、好中球減少、血小板減少		□無	□有		

*1 発赤長径10mm以上で二重発赤や水疱、潰瘍、出血などを伴うもの
*2 間質性肺疾患を含む

5. 患者への説明と同意の取得

●患者へ説明いただく事項

(1)重篤な副作用が現れる可能性があること。

(2)本剤は、疾病を完治させる薬剤ではないこと。

(3)治療上のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与を考慮されること。

(4)治療前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。

(5)治療前に結核感染の有無を確認すること。投与中は結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合には速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。

(6)本剤投与中は、生ワクチン接種は行わないこと。

(7)起こり得る副作用とその症状について説明し、症状が発現した場合には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。

(8)経口避妊薬、シンバスタチン、ミダゾラム等の使用を確認し、併用する場合には注意すること。

●発現する可能性の高い副作用

- 感染症(鼻咽頭炎、上気道感染等)
- 白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症
- 高コレステロール血症
- 肝機能異常、ALT増加
- 高血圧
- 口内炎
- 注射部位紅斑、注射部位瘙痒感 等

●重篤性が高い副作用

- 感染症(蜂巣炎、肺炎、憩室炎等の日和見感染を含む)
- 好中球減少、白血球減少、無顆粒球症
- 血小板減少症
- 腸管穿孔
- ショック、アナフィラキシー
- 間質性肺炎
- 肝機能障害

上記の説明をした上で、患者又はご家族の同意を得てから本剤の投与を開始してください。

1. 投与前の緊急時対応の準備

●緊急時に備えて準備すること

1. アナフィラキシー

本剤で注意すべき副作用として過敏症、特にアナフィラキシーショック、アナフィラキシー発現の可能性があります。投与に際しては緊急時に備えて、アナフィラキシー等に対する対処方法を事前に院内で検討ください。アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチ※を行い、症状に応じて以下のような手順で治療をしていきます。(※A：気道、B：呼吸、C：循環、D：意識、E：脱衣)

主な症状

血圧低下、意識障害、動悸、冷汗、喘鳴、嗄声、全身紅斑、蕁麻疹、悪心、嘔吐、腹痛 等

対処方法

皮膚、消化器症状 ・全身紅斑、蕁麻疹 ・悪心、嘔吐、腹痛	H_1受容体拮抗薬内服又は点滴
呼吸症状 ・喘鳴、嗄声	① 1. アドレナリン筋肉注射0.3～0.5mL(小児 0.01mg/kg、最大 0.3mg) 2. 酸素投与(マスク6-8/分) 3. ステロイド剤　点滴 Hydrocortisone 100～200mg(小児：5mg/kg)又は Methylprednisolone 40mg(小児：1mg/kg)を6～8時間間隔 4. H_1受容体拮抗薬点滴 5. ネブライザー(β_2刺激薬) 6. 呼吸不全時、気管内挿管又は気管切開
循環器症状 ・動悸、冷汗 ・血圧低下、意識障害	①に加えて、 1. 急速輸液(最初の5分間は、生理食塩水5～10mL/kgで点滴静注)後、リンゲル液に変更。収縮期血圧90mmHgを保つようにする。 2. 5～30分間隔でアドレナリン筋肉注射0.3～0.5㎎又は0.1mg/mLを5分以上かけて緩徐に静注 3. ドパミン製剤(2～20μg/kg/分)

注意：β遮断薬内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン1～5mg(20～30μg/kg5分以上)静注。以後、5～15μg/分で持続点滴する。

重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー

➡ P23 重大な副作用「アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応」をご参照ください。

2. 投与時反応について

本剤の投与により、投与時反応が生じる可能性があります。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

主な症状

発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹 等

対処方法

・抗ヒスタミン薬や解熱鎮痛薬の投与などによる処置を行ってください。

3. 注射部位反応について

本剤の投与により、注射部位反応が生じる可能性があります。

同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3cm離してください。

主な症状

注射部位の紅斑、瘙痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛 等

対処方法

・紅斑、発赤、腫脹、瘙痒等に対しては、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、副腎皮質ステロイド剤の外用剤や内服薬の投与を行うことがあります。
・冷たい薬液を注入すると痛みを感じたり、薬液の粘度が高く、注入時間がかかりますので、投与前に冷蔵庫から出し、遮光下で室温に戻しておいてください（室温に戻した後は、再度保冷しないでください）。
・傷、皮疹、炎症、硬結、発赤、熱感など、皮膚に異常のある部位には注射しないでください。
・注射後に注射部位はマッサージせず、出血した場合には圧迫止血を行います。

重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー

1. 感染症

蜂巣炎（1.2%）、肺炎（0.6%）、憩室炎（頻度不明）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、8.4、8.5、9.1.1参照]

電子添文「重大な副作用」

解　説

IL-6介在性のシグナル伝達を阻害する本剤の薬理学的作用により、感染症の発現頻度が増加することが予想され、国内及び海外臨床試験において重篤な感染症の発現が認められています。

本剤や、関節リウマチ（RA）に対する免疫抑制作用を有する薬剤で、重篤な感染細菌、マイコバクテリア、侵襲性真菌、ウイルス、その他の日和見病原体による、重篤でときには致死的な感染症の発現が報告されています。また、B型肝炎等の潜在性感染症の再燃化も起こる可能性があります。

これらの感染症が疑われた場合には、その症状や検査などから診断を速やかに実施し、適切な感染症対策を実施してください。

発現状況

本剤で高頻度に認められている重篤な感染症は、肺炎、蜂巣炎などで、日和見感染として結核、カンジダ症、ニューモシスチス感染なども報告されています。プラセボを対照とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（EFC14059）の本剤150mg+メトトレキサート（MTX）群（81例）において、重篤な感染症3例（帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症各1例）が認められました。また、本剤200mg+MTX群（80例）では重篤な感染症は認められませんでしたが、プラセボから救済治療に移行した集団（本剤200mg非盲検投与）において、重篤な感染症2例（細菌性胃腸炎、肺炎球菌性肺炎各1例）が認められました。国内外の市販後において憩室炎が報告されています。

ケブザラの投与で認められた主な感染症

●蜂巣炎（蜂窩織炎）

症　状

蜂巣炎とは、表皮から皮下組織にかける局所性の感染症で、皮膚・軟部組織の痛み、発赤、腫脹を伴います。免疫不全のない場合にも起こり、主にブドウ球菌属とレンサ球菌属の菌によります。

対処方法

初期治療としては、蜂巣炎の原因菌であるブドウ球菌属とレンサ球菌属に対しては、第1世代セフェム抗菌薬であるセファゾリン、セファレキシンを処方します。

MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)は、成人の感染症では比較的少ないことと、蜂巣炎は生命予後を左右するような疾患ではないこと、培養で病原微生物が特定しにくいことなどから、あえて初期治療では考慮しません。重力によりリンパ浮腫を改善・促進するため、下肢を枕などにより挙上しておくことが非常に有効です。

賀来満夫　他:関節リウマチ治療中における感染症のマネジメント, 医薬ジャーナル社, 2014

●細菌性肺炎

症　　状

発熱、咳、痰、全身倦怠、胸痛、呼吸困難、脱水、意識障害、血圧低下、ショックなどの症状が認められます。

対処方法

初期対応として、肺炎の診断を行い、抗酸菌症(結核、非結核性抗酸菌症)、真菌症(ニューモシスチス肺炎、アスペルギルス症、クリプトコッカス症など)、薬剤性肺炎、RA固有病変としての間質性肺炎などの可能性がないかを考慮します。

そのうえで肺炎が疑われる場合、入院の必要性を判断します。院内感染対策も含め、インフルエンザ流行期では迅速診断キットを用いて肺炎例すべてにインフルエンザ感染を調べ、人工呼吸器管理や循環管理が必要ならば集中治療室で管理します。

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 編集:生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014

●結核

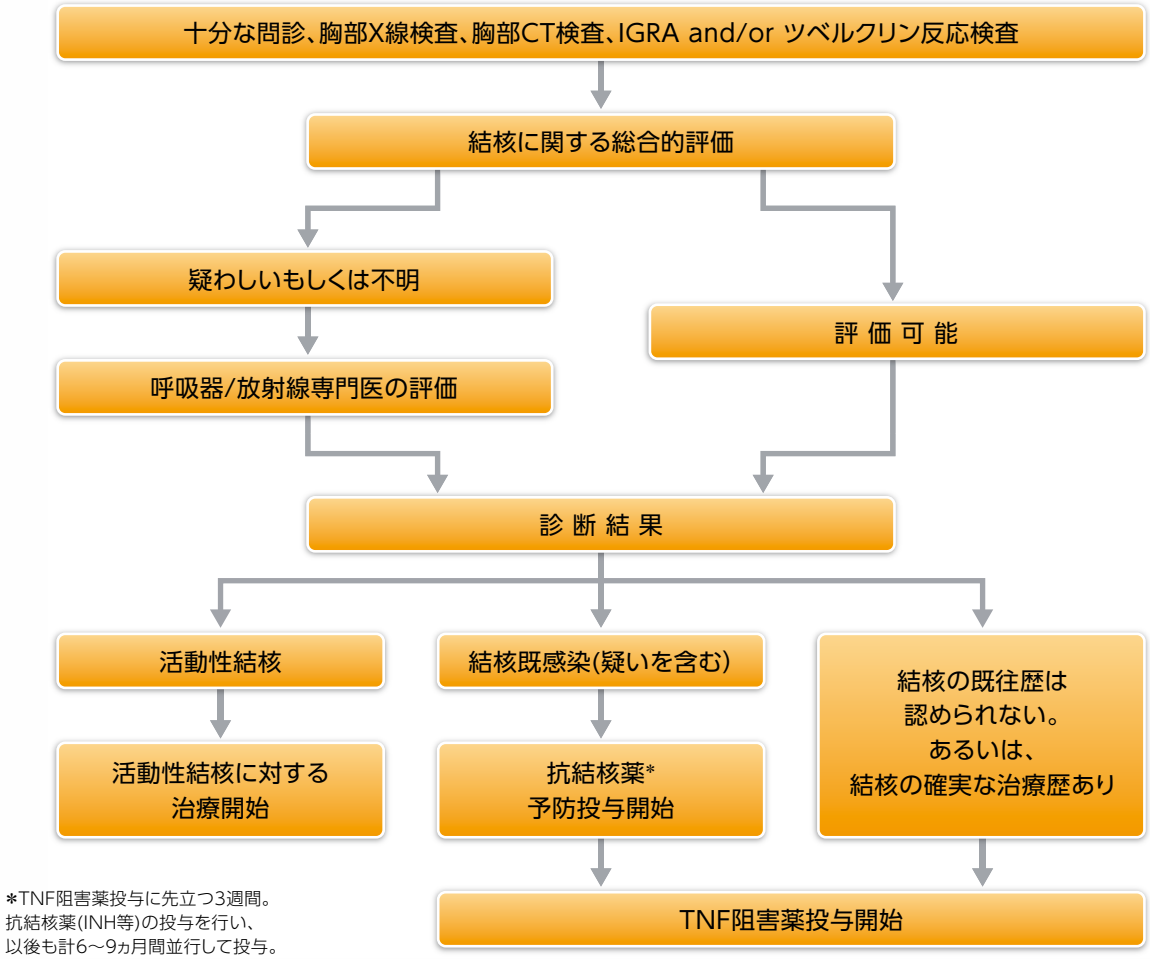
症　　状

初発症状は2週間以上続く咳と痰、微熱、倦怠感等で、生物学的製剤投与中に併発する結核症の半数以上は肺外結核であり、高熱、胸痛や腹痛、リンパ節腫脹などの症状や所見にも気をつける必要があります。

対処方法

生物学的製剤投与前に結核のスクリーニング検査を行い、1つでも陽性所見があればLTBI(latent tuberculosis　infection)としてイソニアジド単独を6ヵ月間投与し、その他の結核併発危険因子を有する場合は9ヵ月間まで延長投与します。

生物学的製剤投与時の結核予防対策



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 編集:生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き,2014

【参考：結核・非結核性抗酸菌症のスクリーニング検査】

・スクリーニング時には、問診・インターフェロン-γ遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）またはツベルクリン反応・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、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。

・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、インターフェロン-γ遊離試験あるいはツベルクリン反応が強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上で、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には本剤の開始を考慮してもよい。

関節リウマチ（RA）に対するIL-6阻害薬使用の手引き（2022年10月23日改訂版）

●ニューモシスチス肺炎(PCP)

症　　状

ニューモシスチス肺炎の症状に特異的なものはなく、発熱、咳嗽、呼吸困難が主な症状です。理学所見にも特異的なものはなく、低酸素血症があっても聴診所見に異常がないことも多くみられます。

対処方法

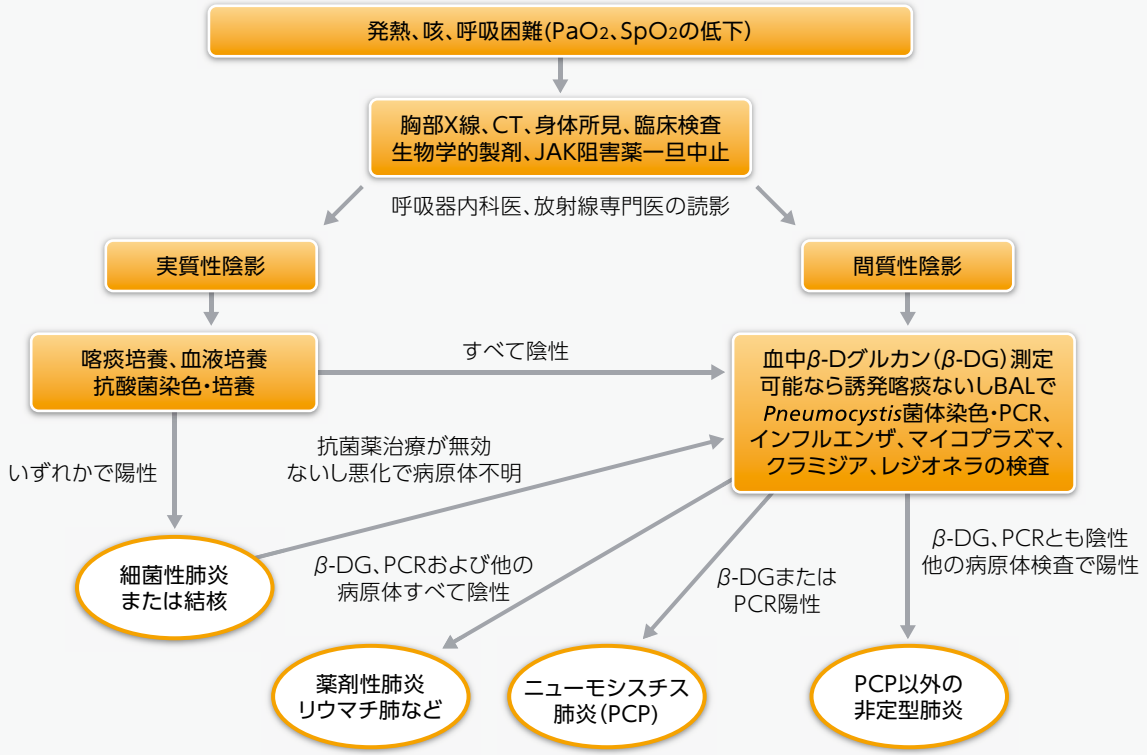
PCPの治療はST合剤〔スルファメトキサゾール(SMX)とトリメトプリム(TMP)を5:1で配合〕が第1選択であり、RA患者などの非HIV患者では2～3週間の投与を行います。第2選択薬としてはペンタミジンがありますが副作用が多いため、最近ではアトバコンが用いられることもあります。

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 編集:生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き,2014

【参考：RA治療薬における薬剤性肺障害について】

RAによる慢性間質性肺病変は10～30%の頻度で認められるため、治療中に肺病変の新たな発現・増悪がみられた場合には、薬剤性肺障害とRAによる間質性肺病変、及び呼吸器感染症(特にニューモシスチス肺炎)との鑑別が必要となります。

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



一般社団法人日本リウマチ学会 ガイドライン委員会、RA治療薬ガイドライン小委員会 委員長 川人豊：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2022年10月23日改訂版)

2. 好中球減少、白血球減少、無顆粒球症

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）、**白血球減少症**（1.8%）、**好中球減少症**（12.3%）
[7.1、8.10、9.1.7参照]

電子添文「重大な副作用」

解　説

IL-6受容体阻害の影響として、非臨床試験及び臨床試験において本剤による好中球絶対数（ANC）の可逆的な減少が認められています。ANC減少により感染症のリスクが増大する可能性があります。

●好中球減少について

血液検査で無顆粒球症を指摘されるまでほとんどの患者は無症状です。無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛ですが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状をきたします。典型的な感染症は急性咽頭扁桃炎であり、他覚的所見としては発熱と咽頭扁桃の壊死性潰瘍を認めます。肺炎や敗血症などに重症化し、進展するとそれぞれの特徴的な所見を呈します。

発現状況

プラセボを対照とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（EFC14059）において、グレード3［本剤200mg群:6/80例（7.5%）、本剤150mg群:7/81例（8.6%）］及びグレード4［本剤200mg群:0/80例（0%）、本剤150mg群:1/81例（1.2%）］のANC減少が認められました。

症　状

ほとんどは無症状で、発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛です。敗血症に進展すると高熱、悪寒、戦慄、意識障害などの症状がみられることもあります。他覚的所見として、急性咽頭扁桃炎、発熱と咽頭扁桃の壊死性潰瘍等が認められます。

対処方法

原因となった薬物の投与を中止するとともに、好中球減少に対するG-CSF製剤と、感染症対策として広域抗菌薬の投与を行います。

重篤副作用疾患別対応マニュアル 顆粒球減少症、好中球減少症

〈参考資料〉減量・休薬基準

ケブザラの海外における臨床試験では、以下の好中球数を減量または休薬の基準としていました。

好中球数(ANC:1mm^{3}あたり)	
1,000超	本剤の投与量を維持。
500以上1,000以下	ANCが1,000を超えるまで本剤を休薬すること。 ANCが1,000を超えた後に本剤150mgの2週間隔投与により投与を再開できる。 その後、臨床的に適切と判断される場合には200mgに増量できる。
500未満	本剤の投与を中止すること。

3. 血小板減少症

11.1.2 血小板減少症(2.8%)

[7.1、8.10、9.1.7参照]

電子添文「重大な副作用」

解　説

IL-6は血小板産生の増加を促進する作用を有することが知られており、本剤のIL-6受容体阻害により血小板数がベースライン値から減少する可能性が考えられます。

発現状況

プラセボを対照とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(EFC14059)において、本剤投与群の5例に出血を伴わない10.0×10^4/μL未満の血小板減少症が認められました(本剤200mg+MTX群:2/80例、本剤150mg+MTX群:3/81例)。

症　状

初期症状として、皮下、粘膜の出血症状がみられ、誘因なくして皮下の点状出血及び紫斑が生じ、粘膜に関しては、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、あるいは軽度の機械的刺激により(例えば打撲等)皮下出血や粘膜出血を起こしやすくなったり、女性では生理出血が止まりにくくなったり、出血量が増加します。

対処方法

血液検査[血小板数(Plt)、白血球数(WBC)、白血球分類、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)]を定期的に行います。最初の1ヵ月は2週間に1回、以後1ヵ月から2ヵ月に1回、可能ならば毎月1回行うことが望ましいとされます。既往に薬剤性血液障害歴のある症例では1週間後、2週間後、1ヵ月後に検査を行い、異常が認められる場合には、適宜検査回数を増やします。
治療法としては、疑われる医薬品の投与を直ちに中止します(多くは無治療で中止後5～8日で血小板数は回復する)。出血傾向や血小板減少が重篤の場合は、副腎皮質ステロイドやγ-グロブリン(大量)の投与や、著しい出血時には血小板輸血を行います。

重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症

〈参考資料〉減量・休薬基準

ケブザラの海外における臨床試験では、以下の血小板数を減量または休薬の基準としていました。

血小板数(1mm^{3}あたり)	
50,000以上 100,000以下	血小板数が100,000を超えるまで本剤を休薬すること。 血小板数が100,000を超えた後に本剤150mgの2週間隔投与により投与を再開できる。 その後、臨床的に適切と判断される場合には200mgに増量できる。
50,000未満	再検査で50,000未満となった場合には、本剤の投与を中止すること。

4. 腸管穿孔

11.1.3 腸管穿孔

消化管穿孔(頻度不明)が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状(腹痛、発熱等)が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

電子添文「重大な副作用」

解　説

本剤と同様にIL-6受容体に結合するトシリズマブのRA患者を対象とした臨床試験において、主に憩室炎に伴う消化管穿孔が認められています。RA患者の腸管のリスク因子には、年齢、憩室炎の既往、並びに副腎皮質ステロイド及びNSAIDsの使用があります[1)]。

1) Gout T, Ostoer AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. Clin Rheumatol. 2011; 30(11):1471-4.

発現状況

<海外臨床試験>

プラセボ対照試験の併合集団（プール1）において、本剤が投与された1例で消化管穿孔がみられ［0.11件/100人年］、プラセボが投与された患者（660例）では、消化管穿孔は認められませんでした。また、DMARDs併用試験での長期投与時の安全性併合集団（プール2）において、消化管穿孔が6例に認められました［0.16件/100人年］。プール1の1例及びプール2の6例を含む計7例の消化管穿孔のうち、6例でNSAIDs又は副腎皮質ステロイドが併用されていました。消化管穿孔は、主に下部消化管穿孔及び膿瘍を含む憩室炎の合併によるものでした。

症　状

腹痛、発熱が主な症状で、下部消化管の穿孔では激しく急な腹痛がみられ、治療が遅れると腹膜炎から敗血症、肺炎、血圧低下、意識障害、ショックなど致命的なものがみられます。

対処方法

腹部X線、CT等の検査を行い、消化管穿孔がみられた場合は、絶食、輸液、抗菌薬、外科的治療等の適切な治療を実施してください。

5. アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、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、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。［8.1参照］

電子添文「重大な副作用」

解　説

本剤により過敏症、特にアナフィラキシーショック、アナフィラキシー発現の可能性があります。海外臨床試験において、プラセボ群と比較し本剤投与群で過敏症の発現率が高かったことから注意を要する副作用として挙げました。

発現状況

国内及び海外臨床試験においてアナフィラキシーは認められませんでした。また、国内臨床試験において、重篤な過敏症又は治験薬の投与中止に至った過敏症は認められませんでした。海外プラセボ対照集団において過敏症に関連する有害事象の発現は150mg q2w群45/660例、200mg q2w群48/661例、プラセボ群26/661例でした。そのうち重篤と判定されたのは150mg q2w群0例、200mg q2w群1例、プラセボ群0例、投与中止に至ったのは150mg q2w群3例、200mg q2w群6例、プラセボ群1例でした。
(q2w:2週間に1回皮下注)

●アナフィラキシーショック、アナフィラキシーについて

症　状

軽症例：薬物投与直後から2時間程度で出現する全身性蕁麻疹、顔面紅潮等の皮膚症状と悪心･嘔吐、腹痛、下痢等を生じます。

中等症例：上気道の血管性浮腫、気管支痙攣により呼吸困難(特に呼気)、喘鳴を生じます。

重症例：チアノーゼ、咽頭浮腫(吸気喘鳴)、低血圧、不整脈、意識喪失がみられます。

症状の推移：0.5～1時間でピークに到達し、治療等により1時間程度で回復することが多いが(一相性反応)、数%では回復が数時間～数日間遷延し、20%前後の患者ではいったん回復した症状が1～8時間後に再発することがあります(二相性反応)。

対処方法

蘇生要員の確保、ケブザラの投与中止、蘇生処置(気道確保、横臥下挙上、酸素吸入)、静脈ルートを確保し、乳酸リンゲル液等の輸液開始、血圧測定、アドレナリンや副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬の投与を行います。気道症状が改善しない場合には、β_2作動薬、グルカゴン、ドパミン塩酸塩等必要に応じて投与、咽頭浮腫が重症であれば気道確保、気管切開、重症例では特に二相性反応に注意し4時間程度は外来観察します。

越前宏俊:医薬品副作用対応ポケットガイド.P12-13, 医学書院, 2015
重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー

6. 間質性肺炎

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

電子添文「重大な副作用」

解　説

RAは、関節破壊を特徴とする呼吸器系を含む全身性疾患であり、RA患者では間質性肺疾患を合併していることが多く、また、抗リウマチ薬又は抗リウマチ生物製剤においても間質性肺疾患が報告されています。

発現状況

海外DMARDs併用長期安全性集団(本剤投与:2,887例)のうち12例に間質性肺疾患が認められました。プラセボ群では認められませんでした。国内のプラセボ対照メトトレキサート併用試験の本剤投与群(161例)において、1例に間質性肺疾患が認められました。

症　状

発熱、咳嗽、呼吸困難 等

対処方法

本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行ってください。

➡ P19【参考：RA治療薬における薬剤性肺障害について】もご参照ください。

7. 肝機能障害

11.1.6 肝機能障害

AST（1.2%）、ALT（3.4%）の上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[7.1、8.11、9.3、10.2参照]

電子添文「重大な副作用」

解　説

IL-6は肝臓の急性期蛋白を誘導します。動物モデルにおいて、IL-6は、様々な種類の肝傷害に対し肝保護的作用を持ち、肝臓の再生を促進することが示されています。したがって、IL-6受容体阻害作用により肝毒性に対する肝細胞の感受性が上がる可能性があります。また、臨床試験においてAST、ALT等の肝機能検査値異常が認められています。

発現状況

国内外臨床試験においては、ALT値の増加はULN 3倍以下の事象が多く、ULN 3倍超であった被験者においても大部分が本剤投与終了又は中止後に正常値又はULN 1.5倍以下となりました。

内訳は以下の通りです。

	海外長期安全性集団			日本人併合集団	
	150mg q2w群	200mg q2w群	全用量併合	150mg q2w群	200mg q2w群
全被験者数	1,155	1,351	2,887	140	185
ULN3倍超の被験者数	63	117	254	17	16
上記のうち、本剤投与終了又は中止後、正常値又はULN1.5倍以下に減少した被験者数	50	72	202	13	11

症　状

倦怠感、悪心・嘔吐、食欲低下、発熱、皮膚症状（皮疹、瘙痒感）、肝腫大、黄疸等がみられます。

対処方法

まず、薬剤を減量または中止してください。飲酒者には禁酒を指導します。状態に応じて内服治療を行います。ALT300単位以上、総ビリルビン5mg/dL（中等度以上の肝障害）では入院・治療を行います。肝庇護薬の投与などを行います。肝不全に対しては、血漿交換、血液透析等の保存的療法、肝移植等が行われます。

越前宏俊:医薬品副作用対応ポケットガイド.P164-165, 医学書院, 2015改変

〈参考資料〉減量・休薬基準

ケブザラの海外における臨床試験では、以下のALT値を減量または休薬の基準としていました。

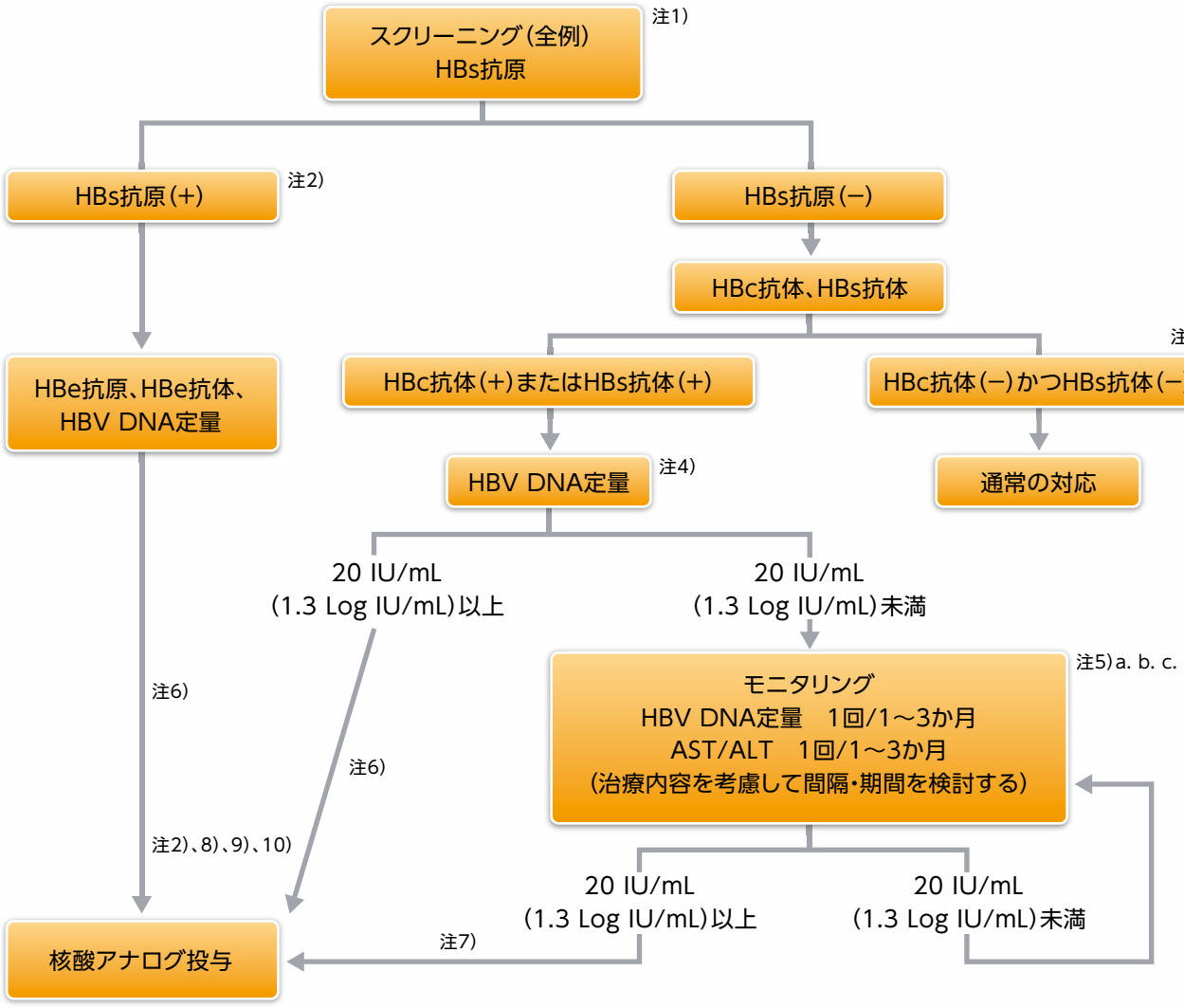
トランスアミラーゼ値（ALT）（ULN:基準範囲上限値）	
ULN3倍以下	必要に応じて併用されるDMARDsの投与量の変更を検討すること。
ULN3倍超 5倍以下	ULNの3倍以下になるまで本剤を休薬すること。 ULNの3倍以下になった場合には、本剤150mgの2週間隔投与により投薬を再開できる。 その後、臨床的に適切と判断される場合には200mgに増量できる。
ULN5倍超	本剤の投与を中止すること。

1. B型肝炎ウイルスの再活性化

解　説

抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。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してください。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビ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 log U/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 Log IU/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 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html(最終アクセス日:2023年2月8日)

発現状況

抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。

2. 悪性腫瘍

発現頻度（海外試験）

海外試験併合安全性集団における曝露期間で調整した非黒色腫皮膚癌を含む全悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ200mg併用群0.9件/100人年、サリルマブ150mg併用群1.1件/100人年及びプラセボ群1.0件/100人年、非黒色腫皮膚癌を除く全悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ200mg併用群0.5件/100人年、サリルマブ150mg併用群1.1件/100人年及びプラセボ群0.3件/100人年であった。

DMARDs併用長期安全性集団では、全悪性腫瘍の発現率は0.8件/100人年であり、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.5件/100人年であった。

解　説

本剤は免疫抑制作用を有しており、悪性腫瘍を発現する可能性があります。

発現状況

＜海外臨床試験＞

海外臨床試験の結果は上記の通りでした。

標準化罹患比（SIR）に基づくと、一般的な集団又は関節リウマチ患者と比較して、本剤が投与された患者では、悪性腫瘍の発現率の増加はみられず、また、これまでの臨床試験でみられた悪性腫瘍の発現率及び種類は、本集団の人口統計から予期されないものではありませんでした。

＜国内臨床試験＞

DMARDsとの併用療法試験（LTS13618）の本剤200mg併用群に2例の悪性腫瘍（女性乳癌、胃癌各1例）が認められました。

3. 免疫原性

解　説

本剤はモノクローナル抗体であるため、本剤にて治療中の患者において抗薬物抗体（ADA）が検出される場合があります。ADAの産生によって必ずしも過敏症反応が予想されるものではありませんが、免疫原性による臨床的な影響として過敏症反応の発現を考慮する必要があります。また、本剤の投与中止をもたらすような有効性の欠如又は有効性の消失がADAによって生じる可能性が考えられます。

発現状況

<海外臨床試験>

海外の臨床試験において、アナフィラキシーは認められませんでした。プラセボ対照試験の併合集団において、ADA陽性反応の大部分は一過性でした。持続性のADA陽性反応を示す患者の割合は、本剤200mg+DMARDs群4.0%及び本剤150mg+DMARDs群5.6%でした。しかし、持続性のADA陽性反応がプラセボ+DMARDs群で2.0%にみられ、この集団のADA分析の2%が偽陽性であることが示唆されました。持続性のADA陽性反応及び中和抗体の反応を示した患者割合は、本剤200mg+DMARDs群1.0%、本剤150mg+DMARDs群1.6%及びプラセボ+DMARDs群0.2%でした。

DMARDs併用試験での長期投与時の安全性併合集団における過敏症[全身性又は局所性（注射部位）反応]の発現率は、ADA陰性患者8.5%（181/2,138例）、ADA陽性患者5.3%（22/417例）でした。過敏症反応が認められたADA陽性患者22例のうち、5例は注射部位反応（注射部位発疹）でした。重篤な有害事象として過敏症4例（顔面蒼白、全身の脱力感、血圧上昇及び心拍数の上昇を含む注射直後反応の症例、血管浮腫、過敏症、皮膚壊死各1例）が認められました。4例のADAはいずれも陰性でした。過敏症反応により治験薬の投与中止に至った27例（軽度7例、中等度17例及び重度3例）のうち、ADA陽性（抗体価:30～60）は、2例（注射部位発疹、全身性皮疹各1例）でした。

<国内臨床試験>

プラセボ対照の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（EFC14059）では、本剤200mg+MTX群（80例）、本剤150mg+MTX群（81例）及びプラセボ+MTX群（81例）で、それぞれ1例の持続性のADA陽性反応が認められました。

第Ⅲ相試験（LTS13618）の単剤療法集団において、ADAを発現した患者は7例（本剤200mg単剤群:2/31例、本剤150mg 単剤群:5/30例）でした。当該ADA陽性患者のうち2例に過敏症反応（アレルギー性結膜炎及び発疹）が認められました。

また、中和抗体陽性を示した患者は1例[1/296例（0.3%）]のみで、追跡調査来院時に認められました。

国内臨床試験における副作用一覧

日本人併合集団〔J-Pool:日本人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC14059試験）および第Ⅲ相試験（LTS13618試験）を併合〕でのケブザラ150mg投与群と200mg投与群において発現した副作用を合算。

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数(%)
全副作用	217 (66.8)
感染症および寄生虫症	105 (32.3)
鼻咽頭炎	43 (13.2)
上気道感染	10 (3.1)
気管支炎	6 (1.8)
口腔ヘルペス	6 (1.8)
咽頭炎	6 (1.8)
帯状疱疹	5 (1.5)
蜂巣炎	4 (1.2)
胃腸炎	4 (1.2)
気管支肺炎	3 (0.9)
歯肉炎	3 (0.9)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)
異型肺炎	2 (0.6)
結膜炎	2 (0.6)
膀胱炎	2 (0.6)
毛包炎	2 (0.6)
限局性感染	2 (0.6)
歯周炎	2 (0.6)
咽頭扁桃炎	2 (0.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.6)
肺炎	2 (0.6)
腎盂腎炎	2 (0.6)
皮下組織膿瘍	2 (0.6)
足部白癬	2 (0.6)
四肢膿瘍	1 (0.3)
肛門膿瘍	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)
感染性腸炎	1 (0.3)

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数(%)
感染症および寄生虫症	
ウイルス性腸炎	1 (0.3)
せつ	1 (0.3)
細菌性胃腸炎	1 (0.3)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
耳帯状疱疹	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.3)
感染性筋炎	1 (0.3)
爪真菌症	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)
耳下腺炎	1 (0.3)
眼窩周囲膿瘍	1 (0.3)
咽頭膿瘍	1 (0.3)
細菌性肺炎	1 (0.3)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)
副鼻腔気管支炎	1 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.3)
皮膚細菌感染	1 (0.3)
白癬感染	1 (0.3)
手白癬	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)
腟感染	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)

MedDRA/J version 17.1 で集計

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数(%)
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)	**4 (1.2)**
膵管内乳頭粘液性腫瘍	2 (0.6)
ボーエン病	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	**54 (16.6)**
好中球減少症	40 (12.3)
血小板減少症	9 (2.8)
白血球減少症	6 (1.8)
好酸球増加症	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)
代謝および栄養障害	**11 (3.4)**
高コレステロール血症	4 (1.2)
脂質異常症	3 (0.9)
高脂血症	2 (0.6)
食欲減退	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)
神経系障害	**6 (1.8)**
頭痛	4 (1.2)
構語障害	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)
耳および迷路障害	**1 (0.3)**
回転性めまい	1 (0.3)
心臓障害	**2 (0.6)**
心房細動	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)
血管障害	**6 (1.8)**
高血圧	6 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (2.5)**
口腔咽頭痛	2 (0.6)
上気道の炎症	2 (0.6)
発声障害	1 (0.3)
器質化肺炎	1 (0.3)
肺線維症	1 (0.3)
上気道咳症候群	1 (0.3)
胃腸障害	**26 (8.0)**
口内炎	17 (5.2)
下痢	2 (0.6)
嘔吐	2 (0.6)

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数(%)
胃腸障害	
腹部不快感	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)
アフタ性口内炎	1 (0.3)
慢性胃炎	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
びらん性胃炎	1 (0.3)
舌炎	1 (0.3)
肝胆道系障害	**23 (7.1)**
肝機能異常	16 (4.9)
脂肪肝	4 (1.2)
薬物性肝障害	1 (0.3)
高ビリルビン血症	1 (0.3)
肝障害	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	**30 (9.2)**
発疹	6 (1.8)
湿疹	4 (1.2)
脱毛症	2 (0.6)
接触性皮膚炎	2 (0.6)
そう痒性皮疹	2 (0.6)
皮膚びらん	2 (0.6)
蕁麻疹	2 (0.6)
皮膚嚢腫	1 (0.3)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)
貨幣状湿疹	1 (0.3)
全身紅斑	1 (0.3)
皮下出血	1 (0.3)
過角化	1 (0.3)
嵌入爪	1 (0.3)
爪郭の炎症	1 (0.3)
手掌紅斑	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.3)
紫斑	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.3)
中毒性皮疹	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (1.8)**
関節リウマチ	2 (0.6)

MedDRA/J version 17.1 で集計

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)
滑液包炎	1 (0.3)
関節腫脹	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)
骨炎	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**40 (12.3)**
注射部位紅斑	28 (8.6)
注射部位そう痒感	14 (4.3)
注射部位腫脹	5 (1.5)
注射部位硬結	3 (0.9)
注射部位発疹	3 (0.9)
注射部位熱感	3 (0.9)
注射部位疼痛	2 (0.6)
末梢性浮腫	2 (0.6)
投与部位紅斑	1 (0.3)
投与部位そう痒感	1 (0.3)
投与部位発疹	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)
注射部位出血	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
注射部位小水疱	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
軟部組織の炎症	1 (0.3)
臨床検査	**46 (14.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.4)
好中球数減少	11 (3.4)
白血球数減少	10 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)
血小板数減少	4 (1.2)
肝機能検査異常	3 (0.9)
血圧上昇	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
血中β-D-グルカン増加	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.3)

副作用 器官別大分類 基本語	ケブザラ (n=325) 発現例数(%)
臨床検査	
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)
膀胱超音波検査異常	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (0.9)**
偶発的過量投与	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.3)

MedDRA/J version 17.1 で集計

ヒト型抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体

ケブザラ®皮下注

150mg・200mg シリンジ
150mg・200mg オートインジェクター

薬価基準収載

KEVZARA®

サリルマブ（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）

販売名	和名	ケブザラ®皮下注150mgシリンジ ケブザラ®皮下注200mgシリンジ	ケブザラ®皮下注150mgオートインジェクター ケブザラ®皮下注200mgオートインジェクター
	洋名	KEVZARA®	
一般名	和名	サリルマブ（遺伝子組換え）	
	洋名	Sarilumab（Genetical Recombination）	

日本標準商品分類番号	873999			
	ケブザラ 皮下注150mg シリンジ	ケブザラ 皮下注200mg シリンジ	ケブザラ 皮下注150mg オートインジェクター	ケブザラ 皮下注200mg オートインジェクター
承認番号	22900AMX00958	22900AMX00959	22900AMX00960	22900AMX00961
薬価基準収載年月	2017年11月	2017年11月	2018年11月	2018年11月
販売開始年月	2018年2月	2018年2月	2018年12月	2018年12月
貯法	凍結を避け、2～8℃にて保存			
有効期間	36ヵ月			

1. 警告

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[2.1、8.4、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

1.3 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.1参照]

1.4 本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］［1.1、8.4、8.5、9.1.1、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。］［8.7、9.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ケブザラ皮下注 150mgシリンジ	ケブザラ皮下注 150mgオートインジェクター
成分		1製剤（1.14 mL）中の分量	
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え）注1）	150mg	
添加剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	3.71mg注2）	
	L-アルギニン塩酸塩	8.94mg注3）	
	ポリソルベート20	2.28mg	
	精製白糖	57mg	

販売名		ケブザラ皮下注 200mgシリンジ	ケブザラ皮下注 200mgオートインジェクター
成分		1製剤（1.14 mL）中の分量	
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え）注1）	200mg	
添加剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	3.71mg注2）	
	L-アルギニン塩酸塩	8.94mg注3）	
	ポリソルベート20	2.28mg	
	精製白糖	57mg	

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンとしての量として示す。
注3）L-アルギニン塩酸塩の分量を、L-アルギニンとしての量として示す。

3.2 製剤の性状

販売名	ケブザラ皮下注150mg シリンジ	ケブザラ皮下注150mg オートインジェクター
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液（注射剤）	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）	

販売名	ケブザラ皮下注200mg シリンジ	ケブザラ皮下注200mg オートインジェクター
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液（注射剤）	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	1.1～1.3（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。［1.3参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回200mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回150mgに減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 好中球数、血小板数又は肝機能検査値に異常が認められた場合は、減量を考慮すること。［8.10、8.11、9.1.7、9.3、11.1.2、11.1.6参照］

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.3 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。［11.1.4参照］

8.2 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。［14.2.1参照］

8.4 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。［1.1、2.1、8.5、9.1.1、11.1.1参照］
・投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

8.5 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常がみられる場合には、速やかに担当医師に相談するよう患者を指導すること。［1.1、2.1、8.4、9.1.1、11.1.1参照］

8.6 抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。［9.1.3参照］

8.7 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）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。
本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。［2.2、9.1.2参照］

8.8 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.9 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、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。［7.1、11.1.2参照］

8.11 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［7.1、11.1.6参照］

8.12 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.13 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が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、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、医療機関へ

連絡するよう患者に指導を行うこと。
さらに、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 感染症（重篤な感染症を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者
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。感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.4、8.5、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
[2.2、8.7参照]
(1)結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。
(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。
・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

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）
最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.6参照]

9.1.4 易感染性の状態にある患者
投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者
[11.1.3参照]

9.1.7 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者
白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[7.1、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者
トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[7.1、11.1.6参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁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。

9.8 高齢者
十分な観察を行い、感染症等の副作用に留意すること。高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

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
CYP3A4基質 経口避妊薬 シンバスタチン ミダゾラム　等	CYP3A4基質の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リウマチ患者ではIL-6値の上昇に伴いCYP活性が下方制御を受け、CYPにより代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇する。本剤などのIL-6Rα受容体阻害剤によりIL-6シグナル伝達が抑制されると、CYP活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYPにより代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある。
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤[11.1.6参照]	肝機能障害があらわれるおそれがある。	機序不明

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
蜂巣炎(1.2%)、肺炎(0.6%)、憩室炎(頻度不明)等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、8.4、8.5、9.1.1参照]

11.1.2 無顆粒球症(頻度不明)、**白血球減少症**(1.8%)、**好中球減少症**(12.3%)、**血小板減少症**(2.8%)
[7.1、8.10、9.1.7参照]

11.1.3 腸管穿孔
消化管穿孔(頻度不明)が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状(腹痛、発熱等)が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、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、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[8.1参照]

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.6 肝機能障害
AST(1.2%)、ALT(3.4%)の上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[7.1、8.11、9.3、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎	上気道感染、口腔ヘルペス	尿路感染
代　謝		高コレステロール血症	高トリグリセリド血症
肝　臓		肝機能異常、ALT増加	
循環器		高血圧	
消化器	口内炎		
その他	注射部位紅斑	注射部位そう痒感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与に先立ち、室温に戻しておくこと。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。[8.3参照]

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 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 国内のプラセボ対照第2/3相臨床試験では、投与開始後24週までに抗サリルマブ抗体は本剤200mg+メトトレキサート投与群、本剤150mg+メトトレキサート投与群及びプラセボ+メトトレキサート投与群でそれぞれ1.3%(1/80)、1.2%(1/81)、1.2%(1/81)で持続的に認められ、そのうち中和抗体は本剤200mg+メトトレキサート投与群1.3%(1/80)に認められた。海外試験併合安全性集団では、抗サリルマブ抗体は本剤200mg+DMARDs投与群、本剤150mg+DMARDs投与群及びプラセボ+DMARDs投与群でそれぞれ4.0%(24/607)、5.6%(34/607)、2.0%(12/608)で持続的に認められ、そのうち中和抗体はそれぞれ1.0%(6/607)、1.6%(10/607)、0.2%(1/608)に認められた。抗サリルマブ抗体形成は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

15.1.2 海外試験併合安全性集団における曝露期間で調整した非黒色腫皮膚癌を含む全悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ200mg併用群0.9件/100人年、サリルマブ150mg併用群1.1件/100人年及びプラセボ群1.0件/100人年、非黒色腫皮膚癌を除く全悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ200mg併用群0.5件/100人年、サリルマブ150mg併用群1.1件/100人年及びプラセボ群0.3件/100人年であった。
DMARDs併用長期安全性集団では、全悪性腫瘍の発現率は0.8件/100人年であり、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.5件/100人年であった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

〈**ケブザラ皮下注150mgシリンジ**〉
1.14mL×1シリンジ
〈**ケブザラ皮下注200mgシリンジ**〉
1.14mL×1シリンジ
〈**ケブザラ皮下注150mgオートインジェクター**〉
1.14mL×1本
〈**ケブザラ皮下注200mgオートインジェクター**〉
1.14mL×1本

★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。

2026年4月改訂(第3版)

発　売　元：旭化成セラピューティクス株式会社
〔文献請求先及び問い合わせ先〕
〒100-0006
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ケブザラ専用ダイヤル 0120-764-221
(9:00～17:45/土日祝・休業日を除く)
自己投与に関するお問い合わせ／24時間受付

KEVZARA®

発　売　元：旭化成セラピューティクス株式会社
〒100-0006
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

GAKV-201800010006
2026年4月作成 JP DHP