2023 年 7 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号　873999

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。－

# 新医薬品の「使用上の注意」の解説

TNFα阻害薬（一本鎖ヒト化抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤）
オゾラリズマブ（遺伝子組換え）製剤

## ナノゾラ®皮下注30mgシリンジ
## Nanozora® 30mg Syringes for S.C. Injection
## ナノゾラ®皮下注30mgオートインジェクター
## Nanozora® 30mg Autoinjectors for S.C. Injection

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品注)　注）注意-医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.3参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.3、11.1.5参照］

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。［5.1参照］

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、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。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.3、11.1.5参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.1参照］

製造販売：大正製薬株式会社

## はじめに

ナノゾラ®（一般名：オゾラリズマブ（遺伝子組換え））は、Ablynx N.V.により創製された、2 つの抗ヒト TNFα ナノボディ®分子と 1 つの抗ヒト血清アルブミン（HSA）ナノボディ®分子を持つ三量体構造のヒト化融合蛋白質（低分子抗体）です。よって、分泌型ヒト TNFα に対する阻害活性並びに膜結合型 TNFα 及び HSA に対する特異的な結合能を有しています。

わが国においては、大正製薬株式会社が実施した関節リウマチ（RA）患者を対象とした臨床試験でオゾラリズマブの有効性及び安全性が評価されたことから、2022年9月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を効能又は効果として「ナノゾラ®皮下注30mgシリンジ」の製造販売承認を取得し、2022年12月に販売開始いたしました。また、2023年7月には「ナノゾラ®皮下注30mgオートインジェクター」の製造販売承認を取得いたしました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を電子添文の項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助になれば幸甚に存じます。なお、本剤の使用に際しましては、電子添文及びインタビューフォームもご参照ください。

ナノボディ®分子：ラマ由来重鎖抗体の可変領域から作製した単一ドメイン抗体

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの「医療用医薬品 情報検索」ページ
（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）
並びに弊社ホームページ医療関係者向けサイト（https://medical.taisho.co.jp/）にてご確認ください。

ナノボディ®は Sanofi の関連会社である Ablynx N.V.の登録商標です。
ナノボディ®化合物 オゾラリズマブは Ablynx N.V.が創製しました。

## 目次

1. 警告 ..... 4
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） ..... 7
4. 効能又は効果 ..... 8
5. 効能又は効果に関連する注意 ..... 8
6. 用法及び用量 ..... 9
7. 用法及び用量に関連する注意 ..... 9
8. 重要な基本的注意 ..... 10
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 14
9.1 合併症・既往歴等のある患者 ..... 14
9.5 妊婦 ..... 16
9.6 授乳婦 ..... 17
9.7 小児等 ..... 17
9.8 高齢者 ..... 18
11. 副作用 ..... 18
11.1 重大な副作用 ..... 18
11.2 その他の副作用 ..... 22
14. 適用上の注意 ..... 23
14.1 薬剤投与前の注意 ..... 23
14.2 薬剤投与時の注意 ..... 23
15. その他の注意 ..... 24
15.1 臨床使用に基づく情報 ..... 24
15.2 非臨床試験に基づく情報 ..... 24
＜参考情報＞ ..... 27
RA患者を対象とした国内臨床試験（30mg投与）における副作用発現状況一覧（承認時） ..... 27
RA患者を対象とした国内臨床試験（30mg投与）における副作用発現プロファイル（承認時） ..... 28
RA患者を対象とした国内臨床試験（30mg投与）における患者背景別の副作用発現状況（承認時） ... 30

注）本剤で電子添文に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

## 1. 警告

**1. 警告**

**1.1** 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.3参照］

**1.2** 感染症

**1.2.1** 重篤な感染症

肺炎、敗血症、日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

**1.2.2** 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

**1.3** 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.3、11.1.5参照］

**1.4** 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。［5.1参照］

## 解説

1.1

本剤を含む抗TNF製剤の投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されています。また、本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。他の抗TNF製剤において脱髄疾患の発現が報告されています。

本剤はRAを完治させる薬剤ではないことも含め、これらの情報を患者に十分に説明し、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投与してください。

また、本剤投与において、重篤な副作用により致命的な経過をたどる可能性がありますので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には主治医に連絡するよう患者にご指導ください。

（「禁忌」の項（7 頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）、「副作用」の項（18～22 頁）、「その他の注意」の項（24～26 頁）をご参照ください。）

1.2

本剤は免疫反応に関与する TNFα を阻害することから、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。また、本剤投与により肺炎、敗血症、日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、感染を示唆する徴候又は症状が生じた場合には、主治医に連絡するよう患者にご指導ください。

本剤を含む抗 TNF 製剤の投与により結核が発現し、中には死亡例も報告されています。

結核に関しては、投与前に以下の方法等により結核感染の有無を確認してください。

・結核に関する十分な問診（既往歴の確認等）
・胸部X線検査
・インターフェロン-γ遊離試験
・ツベルクリン反応検査
・胸部CT検査

活動性結核と診断された患者には、本剤を投与しないでください。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携のもと、原則として適切な抗結核薬の投与を行った上で本剤の投与を行うことの必要性を注意喚起しました。

また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されていますので、結核の発現には十分にご注意ください。

（「禁忌」の項（7 頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）、「副作用」の項（18～22 頁）をご参照ください。）

1.3

他の抗TNF製剤において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから設定しました。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には本剤を投与しないでください。

また、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど十分に観察し、慎重に投与してください。

（「禁忌」の項（7 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）、「副作用」の項（18～22 頁）をご参照ください。）

1.4

本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」としたことから、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案する注意を設定しました。

また、本剤の使用に際しては、本剤についての十分な知識と RA 治療の経験をもつ医師が使用する必要があることから設定しました。

（「効能又は効果に関連する注意」の項（8 頁）をご参照ください。）

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、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。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

**2.3** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**2.4** 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.3、11.1.5参照］

**2.5** うっ血性心不全の患者［15.1.1参照］

### 解説

2.1

敗血症等の重篤な感染症の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。

（「警告」の項（4～6 頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）、「副作用」の項（18～22 頁）をご参照ください。）

2.2

活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。

（「警告」の項（4～6 頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）、「副作用」の項（18～22 頁）をご参照ください。）

2.3

医薬品全般における一般的な注意事項として設定しました。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、患者にアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらすおそれがあるため、本剤を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 | オゾラリズマブ（遺伝子組換え） |
| 添加剤 | L-ヒスチジン、精製白糖、ポリソルベート 80、塩酸 |

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。

2.4

他の抗 TNF 製剤において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があります。本剤を含む抗 TNF 製剤で脱髄疾患の症状の再燃や悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないでください。

（「警告」の項（4～6 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）、「副作用」の項（18～22 頁）をご参照ください。）

2.5

他の抗 TNF 製剤において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから設定しました。

本剤でのうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していませんが、類薬の記載も考慮し、うっ血性心不全患者は禁忌としました。

（「その他の注意」の項（24～26 頁）をご参照ください。）

## 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症状が残る場合に投与すること。［1.4参照］

### 解説

本剤はMTX及びcsDMARDsで効果不十分なRA患者を対象とした、国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（3000-JA）[1)] 及び国内第Ⅲ相非盲検試験（3001-JA）[2)] の結果をもとに、効能又は効果に関連する注意を設定しました。本剤の使用に際しては、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、疾患に起因する明らかな症状が残る患者に投与してください。

（「警告」の項（4～6頁）をご参照ください。）

1）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.7、CTD2.7.2.4.2、CTD2.7.2.4.4、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.3.3.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.4.2）[T28C001]

2）社内資料：第Ⅲ相試験（3001-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.8、CTD2.7.2.4.2、CTD2.7.2.4.4、CTD2.7.3.2.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.7.2）[T28C002]

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1** 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

**7.2** 本剤と他の生物製剤や、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（局所製剤以外）の併用について、有効性及び安全性は確立していないので併用を避けること。

**7.3** 本剤による治療反応は、通常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、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

### 解説

7.1

海外で実施されたプラセボを対照とした他の抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では、併用による効果の増強は示されず、かつ抗TNF製剤単独による治療と比較して感染症の発現率も高かったとの結果が得られています。これらのことから、他剤の記載を参考に、本剤とアバタセプトとの併用に関して注意喚起することとしました。

7.2

本剤と他の生物製剤やJAK阻害剤（局所製剤以外）との併用については、臨床試験による安全性及び有効性の検討は行われていません。これらのことから、他剤の記載を参考に、本剤と他の生物製剤やJAK阻害剤（局所製剤以外）との併用に関して注意喚起することとしました。

7.3

本剤の検証的試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）[3] において、本剤の有効性は主要評価項目である16週時のACR20改善率で判断しました。16週時（LOCF※）のACR20改善率（例数）は、プラセボ群37.3%（28/75例）、本剤30mg群79.6%（121/152例）、80mg群75.3%（116/154例）でした。プラセボ群と本剤群とのACR20改善率の差は、本剤30mg群42.1%、80mg群37.9%であり、いずれもプラセボ群との統計学的な有意差が認められ（いずれも$p<0.001$）、本剤30mg群と80mg群のACR20改善率は同程度でした。このことから、本剤の治療反応が得られる時期及び治療継続の判断時期については、適正使用の観点から、16週以内にすることが適切と考え、設定しました。

※LOCF（last observation carried forward）：欠測データを直近の先行観測値で補完する方法

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。」です。

3) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）治療期A（24週）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.4.1.4）[T28C001(24W)]

## 8. 重要な基本的注意

**8.1** 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.1、8.2、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

**8.2** 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［1.1、8.1、15.1.3参照］

**8.3** 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、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。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスク・ベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、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の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照］

**8.4** 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。［9.1.6参照］

**8.5** 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

**8.6** 注射部位において紅斑、腫脹、そう痒感等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

**8.7** 本剤投与により乾癬が発現することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

**8.8** 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。

## 解説

8.1

本剤は細胞性免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。また、臨床試験において、重篤な感染症が報告されていることから設定しました。

本剤の投与において、感染症の発現や増悪について十分注意してください。投与中に重篤な感染症が発現した場合は投与を中止し、速やかに適切な処置を行ってください。感染症がコントロール可能になるまでは投与をしないでください。

他の生物製剤からの切り替え時期によっては複数の生物製剤による免疫抑制作用が働き、併用された場合と同様の作用を生じる可能性が考えられるため、切り替えの際に注意してください。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等の感染症を疑う症状があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するようご指導ください。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）、「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

8.2

一般に、RAを含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されています。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではありませんが、投与に際して注意喚起が必要であると判断し、設定しました。

（「警告」の項（4～6頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）、「その他の注意」の項（24～26頁）をご参照ください。）

8.3

本剤の投与に関連した結核が報告されており、結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがあります。本剤の治療開始前に、結核感染の有無を評価する必要があることから設定しました。

本剤投与を開始する予定のすべての患者に対して、本剤の投与に先立ち、結核に関する十分な問診（既往歴の確認等）、胸部X線検査、インターフェロン-γ遊離試験、ツベルクリン反応検査、胸部CT検査等で結核感染の有無を確認してください。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため、十分ご注意ください。

活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないでください。

結核既感染の患者、及び検査結果により結核の感染が疑われる患者には抗結核薬の投与を行った上で本剤を投与し、その後は結核の発現に十分ご注意ください。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者において、投与開始後に活動性結核が認められた例も報告されているため、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、結核の発現にはご注意ください。 本剤による治療開始後、結核感染を示唆する徴候・症状（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）があらわれた場合には、 速やかに主治医に連絡するようご指導ください。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）、「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

8.4

本剤を含む抗TNF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ため設定しました。

本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を検査してください。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、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い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状にご注意ください。

（「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）をご参照ください。）

**B型肝炎ウイルスの再活性化を発現した症例の概要（2例2件）**

| 副作用名（MedDRA基本語） | 性別 年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量（投与期間） | 発現までの日数 | 本剤処置 | 処置（治療） | 転帰（転帰までの期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HBV-DNA検出（B型肝炎DNA測定陽性） | 女性 60代 | 非重篤 | 脂質異常症、胃食道逆流性疾患、便秘、甲状腺腫 | 30mg（335日間） | 363日目 | 該当なし（治験薬投与終了後に発現） | なし | 回復（28日） |
| HBV-DNA検出（B型肝炎DNA測定陽性） | 男性 80代 | 非重篤 | 変形性脊椎症、関節周囲炎、変形性関節症、皮脂欠乏性湿疹、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎コア抗体陽性 | 30mg（113日間） | 113日目 | 中止 | なし | 回復（57日） |

8.5

本剤投与中の生ワクチン接種による二次感染に関するデータは得られていませんが、本剤投与が宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから、生ワクチンによる二次感染を予防するため設定しました。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）、「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

8.6

注射部位において紅斑、腫脹、そう痒感等が報告されているので、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行ってください。重篤なアレルギー反応が発現した場合は、本剤を中止し、適切な処置を行ってください。

**注射部位反応を発現した症例の概要（4例8件）**

| 副作用名（MedDRA基本語） | 性別 年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量（投与期間） | 発現までの日数 | 本剤処置 | 処置（治療） | 転帰（転帰までの期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 注射部位反応発赤（右腹部）（注射部位紅斑） | 女性 60代 | 非重篤 | 高血圧、便秘 | 30mg（337日間） | 85日目 | 変更なし | なし | 回復（8日） |
| 発赤（左腕）（注射部位紅斑） | 女性 60代 | 非重篤 | 高血圧、骨粗鬆症 | 30mg（337日間） | 29日目 | 変更なし | なし | 回復（15日） |
| 注射部位紅斑（左上腕）（1回目）（注射部位紅斑） | 女性 30代 | 非重篤 | 鉄欠乏性貧血 | 30mg（337日間） | 85日目 | 変更なし | なし | 回復（1日） |
| 注射部位紅斑（両側腹部）（注射部位紅斑） | | 非重篤 | | | 109日目 | 変更なし | なし | 回復（1日） |
| 注射部位紅斑（左上腕）（2回目）（注射部位紅斑） | | 非重篤 | | | 141日目 | 変更なし | なし | 回復（1日） |
| 注射部位紅斑（右上腕）（注射部位紅斑） | | 非重篤 | | | 337日目 | 該当なし（治験薬投与終了後に発現） | なし | 回復（1日） |

（次頁に続く）

（前頁からの続き）

| 副作用名<br>（MedDRA基本語） | 性別<br>年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量<br>（投与期間） | 発現までの<br>日数 | 本剤<br>処置 | 処置<br>（治療） | 転帰<br>（転帰までの<br>期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 左上腕部腫脹<br>（注射部位腫脹） | 女性<br>60代 | 非重篤 | 甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、便秘、高血圧、高コレステロール血症 | 30mg<br>（338日間） | 309日目 | 変更なし | なし | 回復<br>（4日） |
| 右上腕部腫脹<br>（注射部位腫脹） | | 非重篤 | | | 338日目 | 該当なし（治験薬投与終了後に発現） | なし | 回復<br>（4日） |

8.7

本剤を含む抗TNF製剤による乾癬の発現又は悪化が報告されていることから設定しました。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、重症の場合には本剤の投与中止をご検討ください。

**乾癬を発現した症例の概要（2例2件）**

| 副作用名<br>（MedDRA基本語） | 性別<br>年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量<br>（投与期間） | 発現までの<br>日数 | 本剤<br>処置 | 処置<br>（治療） | 転帰<br>（転帰までの<br>期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 乾癬様皮疹<br>（乾癬様皮膚炎） | 女性<br>50代 | 非重篤 | シェーグレン症候群、高尿酸血症、鉄欠乏性貧血、脂質異常症、挫傷、胃炎、不眠症、蕁麻疹、ドライアイ、骨粗鬆症、筋痙縮、脂漏性皮膚炎 | 30mg<br>（164日間） | 176日目 | 中止 | クロベタゾールプロピオン酸エステル（外用）、ジフェンヒドラミン（外用）、ジフルプレドナート（外用）、タクロリムス水和物（外用）、ルパタジンフマル酸塩 | 未回復<br>（不明） |
| 膿疱性乾癬<br>（膿疱性乾癬） | 女性<br>40代 | 非重篤 | 高脂血症、季節性アレルギー、慢性蕁麻疹、高血圧 | 30mg<br>（57日間） | 80日目 | 中止 | ジフルプレドナート（外用）、フェキソフェナジン塩酸塩 | 軽快<br>（不明） |

8.8

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してください。

## 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**

［1.1、1.2.1、2.1、8.1、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**

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

- 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

**9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者**

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.5参照］

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.5参照］

**9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者**

血液疾患が悪化するおそれがある。［11.1.7参照］

**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。［11.1.4参照］

**9.1.6 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）**

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。本剤を含む抗TNF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認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。［8.4参照］

## 解説

9.1.1

本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害することから、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。また、臨床試験において、重篤な感染症が報告されていることから設定しました。

本剤の投与において、感染症の発現や増悪について十分ご注意ください。感染症の患者又は感染症が疑われる患者には十分な観察を行いながら慎重に投与してください。なお、重篤な感染症（敗血症等）の患者への投与は禁忌です。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）、「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

9.1.2

(1) 本剤により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため、設定しました。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる患者では本剤投与前に適切な抗結核薬を投与する必要があるため設定しました。

結核の既感染者に本剤を投与する場合には、結核を再燃させるおそれがあるため、定期的な胸部X線検査等を実施し、結核の発現に注意しながら慎重に投与してください。また、異常が認められた場合は本剤を中止し適切な処置を行ってください。

なお、活動性結核の患者への投与は禁忌です。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）、「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

9.1.3

他の抗TNF製剤において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから、類薬の記載を踏まえて設定しました。脱髄疾患の疑いのある患者や家族歴のある患者には、適宜画像診断等の検査を実施し、慎重に危険性と有益性を評価した上で投与し、十分な観察を継続してください。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

9.1.4

他の抗TNF製剤において再生不良性貧血、汎血球減少症を含む重篤な血液疾患がまれに報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定しました。重篤な血液疾患の患者やその既往歴のある患者には、慎重に投与してください。

（「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

9.1.5

間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるため設定しました。

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、十分な観察を行いながら慎重に投与してください。

（「副作用」の項（18～22頁）をご参照ください。）

9.1.6

本剤を含む抗TNF製剤を投与された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が報告されているため設定しました。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、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い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現にご注意ください。

（「重要な基本的注意」の項（10～13頁）をご参照ください。）

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）

### 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。サルで流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の増加が認められ、ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、サルで胎盤通過性が認められている。

**9.5.2** 本剤の投与を受けた患者から生まれた出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。サル出生児で細菌感染による死亡が認められている。

## 解説

9.5.1

サルの胚・胎児発生に関する試験において胎盤移行が認められていること、また、サルの出生前及び出生後の発生に関する試験にて、高用量150mg/kg/週（RA患者に本剤30mgを4週に1回投与時の血漿中曝露量の約795倍）で、流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の高値が認められたことを踏まえて設定しました。

妊娠カニクイザルに妊娠20から48日の期間にわたって、オゾラリズマブ（15及び150mg/kg/週）を週1回静脈内投与した結果、妊娠100日（帝王切開時）の全ての胎児の血漿中にオゾラリズマブが検出されました。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度は15mg/kg/週群で約3.2%、150mg/kg/週群で約3.3%でした（下表）[4)]。

**カニクイザルにおけるオゾラリズマブの胎児移行性**

| 投与経路 | 試験日 | 投与量（mg/kg/週） | 例数 | 母体血漿中濃度（ng/mL） | 胎児血漿中濃度（ng/mL） | 胎児／母体濃度比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 静脈内 | 妊娠100日[a] | 15 | 8 | 5723±2604 | 172±92.1 | 0.0315±0.0105 |
| | | 150 | 10 | 55015±35199 | 1025±540 | 0.0327±0.0347 |

平均値±標準偏差

a：帝王切開時（妊娠100日＋2日以内）

4）社内資料：カニクイザルにおける胎児移行性（2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.2）[T28A001]

9.5.2

他の抗TNF製剤にて、投与を受けた患者から生まれた出生児の生ワクチン接種時の感染症リスクに対する注意喚起があることから、同様の注意喚起を行いました。

## 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への移行は不明であるが、サルで乳汁中への移行が認められている。

## 解説

9.6

サルの出生前及び出生後の発生に関する試験において、乳汁移行が認められています。本剤の授乳中の投与に関する安全性はこれまでに確立されていないことから設定しました。

妊娠カニクイザルにオゾラリズマブを0（対照群）、15、150mg/kg/週の用量で、妊娠期間中は妊娠20日から自然分娩まで週1回、授乳期間中は授乳7日から28日まで週1回静脈内投与した生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生に関する試験）において乳汁移行性を評価しました。血漿中及び乳汁中オゾラリズマブ濃度測定にはバリデートされたELISA法を用いました。

授乳14、28及び90日に採取した乳汁中にオゾラリズマブが検出され、血漿中に対する乳汁中オゾラリズマブ濃度は約0.1～0.4%でした（下表）[5)]。

**カニクイザルにおけるオゾラリズマブの乳汁移行性**

| 投与経路 | 試験日 | 投与量（mg/kg/週） | 乳汁中濃度（μg/mL） | 血漿中濃度（μg/mL） | 乳汁／血漿中濃度比 |
|---|---|---|---|---|---|
| 静脈内 | 授乳 14 日 | 15 | 0.664±0.268（11） | 253±85.6（11） | 0.0037±0.0037（10） |
| | | 150 | 4.97±1.44（8） | 2740±610（8） | 0.0018±0.00037（8） |
| | 授乳 28 日 | 15 | 0.699±0.399（11） | 312±96.1（11） | 0.0024±0.0014（10） |
| | | 150 | 5.61±1.45（8） | 3070±878（8） | 0.0019±0.0041（8） |
| | 授乳 90 日 | 15 | 0.00660±0.00723（10） | 5.99±5.89（10） | 0.0011±0.0014（10） |
| | | 150 | 0.0860±0.0643（8） | 60.0±39.7（7） | 0.0015±0.00041（7） |

平均値±標準偏差（括弧内はn数）

5) 社内資料：カニクイザルにおける乳汁移行性（2022年9月26日承認、CTD2.6.4.6.1）［T28A002］

## 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 解説

9.7

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性は確立していません。

### 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（免疫機能等）が低下している。

**解説**

9.8

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しており、副作用が発現しやすくなることから、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。

## 11. 副作用

**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**

蜂巣炎（0.7%）、肺炎（0.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照］

**11.1.2 結核（頻度不明）**

結核（播種性結核）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照］

**11.1.3 ループス様症候群（頻度不明）**

**11.1.4 間質性肺炎（2.4%）**

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線検査、胸部CT検査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］

**11.1.5 脱髄疾患（頻度不明）**

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。［1.1、1.3、2.4、9.1.3参照］

**11.1.6 重篤なアレルギー反応（頻度不明）**

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

**11.1.7 重篤な血液障害（頻度不明）**

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。［9.1.4参照］

**解説**

11.1

副作用の発現頻度は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例を対象とした統合解析における頻度に基づいています。3000-JA試験及び3001-JA試験の30mg投与例では発現が認められていないものの、注意喚起が必要と判断した事象については「頻度不明」としました。

11.1.1

本剤は免疫反応に関与するTNFαを阻害するため、宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定しました。「重篤な感染症」[注1)]に該当する副作用の発現頻度を（ ）内に記載しました。

異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を投与しないでください。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、「重篤な感染症」[注1)]として蜂巣炎が2例（0.7%）、肺炎、放線菌性肺感染、細菌性肺炎、細菌性胸膜感染が各1例（0.3%）認められました。

（「警告」の項（4～6 頁）、「禁忌」の項（7 頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13 頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18 頁）をご参照ください。）

**「重篤な感染症」[注1)] を発現した症例の概要（重篤：2例2件）**

| 副作用名（MedDRA基本語） | 性別 年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量（投与期間） | 発現までの日数 | 本剤処置 | 処置（治療） | 転帰（転帰までの期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 細菌性胸膜炎（細菌性胸膜感染） | 女性 40代 | 重篤 | 季節性アレルギー、齲歯 | 30mg（225日間） | 257日目 | 中止 | Ｌ－カルボシステイン、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（注射）、コデインリン酸塩水和物、トラマドール塩酸塩、メロペネム水和物（注射） | 軽快（不明） |
| 肺放線菌症（放線菌性肺感染） | 女性 60代 | 重篤 | 高コレステロール血症、変形性関節症、骨粗鬆症、腎石灰沈着症、胆嚢ポリープ | 30mg（337日間） | 364日目 | 該当なし（治験薬投与終了後に発現） | なし | 未回復（不明） |

11.1.2

本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため設定しました。また、本剤の投与に関連した結核が報告されています。異常が認められた場合は、本剤を中止し適切な処置を行ってください。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、結核は認められませんでした。

国内臨床試験[注2)] で用量にかかわらず本剤を投与された患者群では、0.2%（1/618例）に結核が認められました。

3000-JA試験の本剤80mg群の1例で、投与開始後82日目に救急搬送され入院し、抗酸菌塗抹検査にて結核が疑われ、その後粟粒結核と診断されました。本例は、105日目に死亡に至りました。重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断されました。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）をご参照ください。）

**結核を発現した症例の概要（重篤：1例1件）**

| 副作用名<br>（MedDRA基本語） | 性別<br>年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量<br>（投与期間） | 発現までの<br>日数 | 本剤<br>処置 | 処置<br>（治療） | 転帰<br>（転帰までの<br>期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 粟粒結核<br>（播種性結核） | 男性<br>50代 | 重篤 | 季節性アレルギー | 80mg<br>（61日間） | 82日目 | 中止 | アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（注射）、エタンブトール塩酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩（注射）、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム（注射）、トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）（注射）、レボフロキサシン水和物（注射） | 死亡<br>（24日） |

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。」です。

11.1.3

本剤を含む抗TNF製剤により全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現が報告されていることから、設定しました。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群は認められませんでした。

国内臨床試験[注2)] で用量にかかわらず本剤を投与された患者群では、0.5%（3/618例）に全身性エリテマトーデス及びループス様症候群が認められました。このうち全身性エリテマトーデスは第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）の本剤80mgの8週間隔投与（Q8W）群の1例及び3000-JA試験の本剤80mgの4週間隔投与（Q4W）群の1例の計2例に発現しました。ループス様症候群は3001-JA試験の本剤80mg Q4W群の1例に発現しました。

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。」です。

11.1.4

本剤投与による間質性肺炎の発現が報告されていることから、設定しました。

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線検査、胸部CT検査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ってください。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、十分な観察を行いながら慎重に投与してくださ

い。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例では、間質性肺炎が7例（2.4%）に認められました（間質性肺疾患5例、肺臓炎1例、器質化肺炎1例）。

（「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）をご参照ください。）

**間質性肺炎を発現した症例の概要（重篤：3例3件）**

| 副作用名（MedDRA基本語） | 性別 年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量（投与期間） | 発現までの日数 | 本剤処置 | 処置（治療） | 転帰（転帰までの期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤性間質性肺炎（間質性肺疾患） | 女性 70代 | 重篤 | 高血圧 | 30mg（116日間） | 128日目 | 中止 | プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（注射） | 軽快（不明） |
| 間質性肺炎（間質性肺疾患） | 女性 50代 | 重篤 | 高血圧、メニエール病、関節周囲炎 | 30mg（224日間） | 239日目 | 中止 | アセトアミノフェン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（注射）、ロキソプロフェンナトリウム水和物 | 軽快（不明） |
| 薬剤性肺炎（肺臓炎） | 女性 50代 | 重篤 | 高血圧、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、鉄欠乏性貧血、骨粗鬆症 | 30mg（140日間） | 175日目 | 中止 | なし | 未回復（不明） |

11.1.5

他の抗TNF製剤により脱髄疾患の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定しました。本剤の国内臨床試験[注2)] では脱髄疾患は認められませんでした。

（「警告」の項（4～6頁）、「禁忌」の項（7頁）、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）をご参照ください。）

11.1.6

他の抗TNF製剤により重篤なアレルギー反応の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定しました。本剤の国内臨床試験[注2)] では重篤なアレルギー反応は認められませんでした。

11.1.7

他の抗TNF製剤により重篤な血液障害の発現が報告されていることから、類薬の記載を踏まえて設定しました。

本剤の国内臨床試験[注2)] では、副作用と判断された重篤な血液障害は認められませんでした。

（「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（14～18頁）をご参照ください。）

注1) 結核を除く感染症のうち、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬が注射投与された、または治験担当医師が重篤と判断した事象

注2) RA患者を対象とした国内臨床試験：第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）、第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）のうち2001-JA試験からの継続例、MTX併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及びMTX非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の4試験

## 11. 副作用（つづき）

**11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | | | 貧血、鉄欠乏性貧血、白血球減少症、リンパ節炎 |
| 耳および迷路障害 | | | 頭位性回転性めまい |
| 眼障害 | | | アレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎 |
| 胃腸障害 | | | 上腹部痛、下痢、腸炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、口内炎 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注射部位紅斑 | 注射部位疼痛、倦怠感、注射部位腫脹 |
| 肝胆道系障害 | | 肝機能異常 | 脂肪肝、肝障害 |
| 免疫系障害 | | | サルコイドーシス |
| 感染症および寄生虫症 | 上咽頭炎 | 気管支炎、結膜炎、帯状疱疹、咽頭炎、肺炎、上気道感染、口腔ヘルペス | 細菌性腟症、蜂巣炎、子宮頸管炎、胃腸炎、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、歯肉炎、単純ヘルペス、インフルエンザ、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、外耳炎、爪囲炎、歯髄炎、副鼻腔炎、皮膚感染、皮下組織膿瘍、足部白癬、扁桃炎、外陰部膿瘍、ウイルス性腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 |
| 臨床検査 | | ALT 増加、AST 増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、白血球数減少、細胞マーカー増加 | 血中尿酸増加、低比重リポ蛋白増加、好中球数減少、血中リン増加、血中β-D-グルカン増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、B 型肝炎 DNA 測定陽性、便潜血陽性、肝機能検査値上昇 |
| 代謝および栄養障害 | | | 脂質異常症、高脂血症 |
| 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） | | | 肺腺癌 |
| 神経系障害 | | | 頭痛 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 咳嗽、呼吸困難、喀痰増加、口腔咽頭痛 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | 皮膚嚢腫、皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、固定疹、口囲皮膚炎、そう痒症、膿疱性乾癬、発疹、蕁麻疹、乾癬様皮膚炎 |

## 解説

11.2

副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与例を対象とした統合解析における発現頻度に基づいています。

## 14. 適用上の注意

**14.1 薬剤投与前の注意**

**14.1.1** 投与30分程度前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。

**14.1.2** 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

**14.2 薬剤投与時の注意**

**14.2.1** 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への繰り返しの注射は避けること。

**14.2.2** 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）には注射しないこと。

### 解説

14.1.

室温に戻してから（通常、30分程度必要）、投与してください。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないでください。

投与前には内容物を目視により確認してください。内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないでください。

14.2

上腕部、腹部又は大腿部に投与してください。なお、注射部位での局所反応が認められる可能性があるため、同一箇所への繰り返しの注射を避けてください。

また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）には注射しないでください。

## 15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報**

**15.1.1** 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。［2.5参照］

**15.1.2** 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤を4週間隔で52週間投与したところ、抗薬物抗体陽性となった被験者及び抗薬物抗体の抗体価が一定以上増加した被験者の合計は、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート併用）では30.8%（44/143例）、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサート非併用）では46.8%（44/94例）であり、中和抗体陽性となった被験者はそれぞれ7.0%（10/143例）、27.7%（26/94例）であった。中和抗体陽性となった一部の被験者では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された[1),2)]。

**15.1.3** 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験の本剤投与例（618例）における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（95%信頼区間）は、2.60（1.48, 4.59）件/100人・年であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。［1.1、8.2参照］

**15.2 非臨床試験に基づく情報**

**15.2.1** 本剤はマウス及びラットのTNFαに対する結合親和性が非常に低いことから、がん原性試験は実施されていない。

**15.2.2** 本剤は細胞性免疫反応を調整するTNFαの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。非臨床試験では、宿主免疫能に影響し発生したと考えられる細菌感染に関連した変化（皮膚の発赤、蜂巣炎、液状便、細菌感染又は細菌性敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡など）がカニクイザル39週間投与試験で認められた。同様の細菌感染に関連した変化はカニクイザルの出生前及び出生後の発生に関する試験においても認められた。

1) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.7、CTD2.7.2.4.2、CTD2.7.2.4.4、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.3.3.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.4.2）[T28C001]
2) 社内資料：第Ⅲ相試験（3001-JA）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.8、CTD2.7.2.4.2、CTD2.7.2.4.4、CTD2.7.3.2.2、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.6.7.2）[T28C002]

## 解説

15.1.1

本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していませんが、他の抗TNF製剤において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されています。

（「禁忌」の項（7頁）をご参照ください。）

15.1.2

抗薬物抗体（ADA）又は中和抗体の発現と本剤の有効性又は安全性との間に明らかな関連性は認められていませんが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び国内第Ⅲ相試験（3001-JA）において、本剤に対する抗薬物抗体及び中和抗体の産生が報告されています。中和抗体陽性となった一部の被験者では薬物動態及び有効性への影響が認められています。

ADAの発現により、3001-JA試験の本剤30mg群では、ADA陰性例よりもADA抗体価増加/ADA陽転例で血漿中トラフ濃度が低い傾向が認められたものの（表a）、本剤の有効性及び安全性への顕著な影響は認められませんでした（表b及び表c）[6)]。また、その他の群ではADAの発現による本剤の有効性及び安全性への明確な影響が認められませんでした[6)]。

中和抗体の発現に関して、3000-JA試験では陰性例、陽性例で血漿中トラフ濃度推移に一貫した傾向は認められなかった一方、3001-JA試験では陽性例の血漿中トラフ濃度が定量下限未満である時点が多く、本薬の薬物動態への影響が示唆されました（表a）。また、中和抗体陽性例が少なく影響は明確ではなかったものの、中和抗体の発現により有効性が減弱する傾向が認められた一方、安全性について

は中和抗体の発現の有無による明らかな差は認められませんでした（表b及び表c）[6)]。

**表a　ADA及び中和抗体の発現状況別の血漿中トラフ濃度推移**（μg/mL）

| 試験 | 投与群 | ADA及び中和抗体の発現状況 | | 4週後 | 8週後 | 16週後 | 24週後 | 52週後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3000-JA | 30mg | ADA | 陰性 | 1.75±0.494（40） | 2.33±0.826（40） | 2.61±0.848（39） | 2.59±0.865（35） | 2.68±0.871（33） |
| | | | 投与前ADA陽性 | 1.85±0.754（55） | 2.30±1.29（58） | 2.58±1.41（56） | 2.67±1.30（55） | 2.59±1.31（52） |
| | | | ADA抗体価増加/ADA陽転 | 1.62±0.650（44） | 2.01±0.909（44） | 2.15±1.14（43） | 2.30±1.01（42） | 2.22±1.04（40） |
| | | 中和抗体 | 陰性 | 1.74±0.661（129） | 2.23±1.06（132） | 2.50±1.17（128） | 2.56±1.10（122） | 2.54±1.10（116） |
| | | | 陽性 | 1.87±0.631（10） | 2.08±1.23（10） | 1.86±1.42（10） | 2.20±1.35（10） | 1.89±1.41（9） |
| 3001-JA | 30mg | ADA | 陰性 | 1.86±0.510（9） | 2.47±0.677（9） | 2.44±0.445（8） | 2.67±0.885（8） | 2.74±1.03（6） |
| | | | 投与前ADA陽性 | 1.55±0.836（40） | 1.91±1.28（38） | 2.22±1.50（38） | 2.43±1.39（35） | 2.43±1.41（27） |
| | | | ADA抗体価増加/ADA陽転 | 0.929±0.856（44） | 1.20±1.14（43） | 1.38±1.36（43） | 1.46±1.32（41） | 1.64±1.43（35） |
| | | 中和抗体 | 陰性 | 1.61±0.755（67） | 2.15±1.00（64） | 2.43±1.21（64） | 2.47±1.19（64） | 2.61±1.16（52） |
| | | | 陽性 | 0.457±0.624（26） | －（26） | －（25） | －（20） | －（16） |

平均値±標準偏差（例数）、1例の場合は個別値記載、

－：欠測、不採用又は定量限界未満である検体が半数以上となったため算出されなかった

**表b　ADA及び中和抗体の発現状況別のACR20改善率（FAS、LOCF）**

| 試験 | 評価時点 | 投与群 | ADA | | | 中和抗体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 陰性 | 投与前 ADA 陽性 | ADA 抗体価増加/ADA 陽転 | 陰性 | 陽性 |
| 3000-JA | 16 週 | 30mg | 88.9（40/45） | 74.2（46/62） | 81.4（35/43） | 81.8（121/148） | 0（0/2） |
| | 52 週 | 30mg | 90.0（36/40） | 93.2（55/59） | 93.2（41/44） | 92.5（123/133） | 90.0（9/10） |
| 3001-JA | 24 週 | 30mg | 54.5（6/11） | 75.6（31/41） | 65.0（26/40） | 74.3（55/74） | 44.4（8/18） |
| | 52 週 | 30mg | 70.0（7/10） | 74.4（29/39） | 72.7（32/44） | 75.0（51/68） | 68.0（17/25） |

全例に対する割合%（例数）

**表c　ADA及び中和抗体の発現状況別の試験終了時の有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）**

| 試験 | 投与群 | ADA | | | 中和抗体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陰性 | 投与前 ADA 陽性 | ADA 抗体価増加/ADA 陽転 | 陰性 | 陽性 |
| 3000-JA | 30mg | 85.0（34/40） | 91.5（54/59） | 93.2（41/44） | 89.5（119/133） | 100（10/10） |
| 3001-JA | 30mg | 80.0（8/10） | 87.5（35/40） | 75.0（33/44） | 85.3（58/68） | 69.2（18/26） |

全例に対する割合%（例数）

6）審議結果報告書

15.1.3

本剤の国内臨床試験[注2)] の成績に基づき記載しました。

一般に、RAを含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されています。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現には十分にご注意ください。

本剤群で認められた悪性腫瘍は、乳癌、肺腺癌、前立腺癌（以上各2例）、結腸癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、胃癌、卵巣癌、T細胞型急性白血病、子宮癌（以上各1例）でした。本剤との因果関係は肺腺癌（2例中1例）で関連ありと判断され、その他は関連なしと判断されました。

（「警告」の項（4～6頁）、「重要な基本的注意」の項（10～13頁）をご参照ください。）

**悪性腫瘍を発現した症例の概要（関連あり：1例1件）**

| 副作用名（MedDRA基本語） | 性別 年代 | 重篤性 | 合併症 | 1回投与量（投与期間） | 発現までの日数 | 本剤処置 | 処置（治療） | 転帰（転帰までの期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 右下葉（S6）肺癌（腺癌）（肺腺癌） | 女性 60代 | 重篤 | 高コレステロール血症、変形性関節症、骨粗鬆症、腎石灰沈着症、胆嚢ポリープ | 30mg（337日間） | 364日目 | 該当なし（治験薬投与終了後に発現 | なし | 未回復（不明） |

15.2.1

本剤の非臨床試験の実施状況に基づき、類薬の記載を参照し記載しました。

15.2.2

本剤の非臨床試験結果に基づき、類薬の記載を参照し記載しました。

注2) RA患者を対象とした国内臨床試験：第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）、第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）のうち2001-JA試験からの継続例、MTX併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及びMTX非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の4試験

## ＜参考情報＞

## RA患者を対象とした国内臨床試験（30mg投与）における副作用発現状況一覧*（承認時）

| 安全性解析対象例数 | 290例 |
|---|---|
| 副作用発現例数（%） | 119例（41.0） |

| 副作用等の種類 | 30mg | |
|---|---|---|
| | 例数 | (%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 | (1.4) |
| 貧血 | 2 | (0.7) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (0.3) |
| 白血球減少症 | 1 | (0.3) |
| リンパ節炎 | 1 | (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (0.3) |
| 頭位性回転性めまい | 1 | (0.3) |
| 眼障害 | 2 | (0.7) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (0.3) |
| ぶどう膜炎 | 1 | (0.3) |
| 胃腸障害 | 7 | (2.4) |
| 上腹部痛 | 2 | (0.7) |
| 下痢 | 1 | (0.3) |
| 腸炎 | 1 | (0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (0.3) |
| 舌炎 | 1 | (0.3) |
| 口内炎 | 1 | (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 | (2.1) |
| 注射部位紅斑 | 3 | (1.0) |
| 注射部位疼痛 | 1 | (0.3) |
| 倦怠感 | 2 | (0.7) |
| 注射部位腫脹 | 1 | (0.3) |
| 肝胆道系障害 | 9 | (3.1) |
| 肝機能異常 | 7 | (2.4) |
| 脂肪肝 | 1 | (0.3) |
| 肝障害 | 1 | (0.3) |
| 免疫系障害 | 1 | (0.3) |
| サルコイドーシス | 1 | (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 77 | (26.6) |
| 放線菌性肺感染 | 1 | (0.3) |
| 細菌性膣症 | 1 | (0.3) |
| 気管支炎 | 12 | (4.1) |
| 蜂巣炎 | 4 | (1.4) |
| 子宮頚管炎 | 1 | (0.3) |
| 結膜炎 | 3 | (1.0) |
| 胃腸炎 | 2 | (0.7) |
| 性器カンジダ症 | 1 | (0.3) |
| 陰部ヘルペス | 1 | (0.3) |
| 歯肉炎 | 1 | (0.3) |
| 単純ヘルペス | 1 | (0.3) |
| 帯状疱疹 | 5 | (1.7) |
| インフルエンザ | 1 | (0.3) |
| 上咽頭炎 | 27 | (9.3) |
| 食道カンジダ症 | 1 | (0.3) |
| 口腔カンジダ症 | 1 | (0.3) |
| 外耳炎 | 1 | (0.3) |
| 爪囲炎 | 1 | (0.3) |
| 咽頭炎 | 5 | (1.7) |
| 肺炎 | 6 | (2.1) |
| 歯髄炎 | 1 | (0.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 | (0.3) |
| 皮膚感染 | 1 | (0.3) |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | (0.3) |
| 足部白癬 | 2 | (0.7) |
| 扁桃炎 | 1 | (0.3) |
| 上気道感染 | 8 | (2.8) |
| 外陰部膿瘍 | 2 | (0.7) |
| 細菌性肺炎 | 1 | (0.3) |
| ウイルス性腸炎 | 2 | (0.7) |
| 口腔ヘルペス | 5 | (1.7) |

| 副作用等の種類 | 30mg | |
|---|---|---|
| | 例数 | (%) |
| 細菌性胸膜感染 | 1 | (0.3) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 | (0.3) |
| 臨床検査 | 29 | (10.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 | (1.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 | (1.7) |
| 血中コレステロール増加 | 4 | (1.4) |
| 血中トリグリセリド増加 | 3 | (1.0) |
| 血中尿酸増加 | 1 | (0.3) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 2 | (0.7) |
| 好中球数減少 | 1 | (0.3) |
| 白血球数減少 | 5 | (1.7) |
| 血中リン増加 | 1 | (0.3) |
| 血中β－Ｄ－グルカン増加 | 1 | (0.3) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | (0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | (0.3) |
| Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性 | 2 | (0.7) |
| 便潜血陽性 | 1 | (0.3) |
| 細胞マーカー増加 | 8 | (2.8) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 | (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (0.7) |
| 脂質異常症 | 1 | (0.3) |
| 高脂血症 | 1 | (0.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (0.3) |
| 肺腺癌 | 1 | (0.3) |
| 神経系障害 | 2 | (0.7) |
| 頭痛 | 2 | (0.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 | (3.8) |
| 咳嗽 | 1 | (0.3) |
| 呼吸困難 | 1 | (0.3) |
| 間質性肺疾患 | 5 | (1.7) |
| 肺臓炎 | 1 | (0.3) |
| 喀痰増加 | 1 | (0.3) |
| 器質化肺炎 | 1 | (0.3) |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 | (3.4) |
| 皮膚嚢腫 | 1 | (0.3) |
| 皮膚炎 | 1 | (0.3) |
| 湿疹 | 2 | (0.7) |
| 紅斑 | 1 | (0.3) |
| 多形紅斑 | 1 | (0.3) |
| 固定疹 | 1 | (0.3) |
| 口囲皮膚炎 | 1 | (0.3) |
| そう痒症 | 2 | (0.7) |
| 膿疱性乾癬 | 1 | (0.3) |
| 発疹 | 1 | (0.3) |
| 蕁麻疹 | 1 | (0.3) |
| 乾癬様皮膚炎 | 1 | (0.3) |

MedDRA /J ver.22.1

*：RA 患者を対象とした国内臨床試験：MTX 併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び MTX 非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の 30mg 投与群

# RA 患者を対象とした国内臨床試験（30mg 投与）における副作用発現プロファイル*（承認時）

| 副作用等の種類 | 総件数 | 重篤度 | | 重症度 | | | 発現時処置 | | | | 発現までの日数（日目） | | | | | | | | | 転帰 | | | | | | 転帰までの日数（日） | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 非重篤 | 重篤 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 中止 | 休薬 | 継続 | 服薬終了後 | 1 | 2－3 | 4－7 | 8－14 | 15－28 | 29－56 | 57－112 | 113－168 | 169－ | 回復 | 軽快 | 未回復 | 後遺症あり | 死亡 | 不明 | 1 | 2－3 | 4－7 | 8－14 | 15－28 | 29－56 | 57－112 | 113－168 | 169－ | 不明 |
| **血液およびリンパ系障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 2 | 2 | | 1 | 1 | | | | 2 | | | | | | | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 白血球減少症 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | 1 | | | | 1 | | 2 | | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | |
| リンパ節炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| **耳および迷路障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭位性回転性めまい | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | 1 | | | | | | | | |
| **眼障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | | |
| ぶどう膜炎 | 1 | 1 | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| **胃腸障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上腹部痛 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | | | | 1 | 1 | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| 下痢 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| 腸炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 舌炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 | |
| 口内炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位紅斑 | 6 | 6 | | 6 | | | | | 5 | 1 | | | | | | 1 | 3 | 1 | 1 | 6 | | | | | | 4 | | | 1 | 1 | | | | | |
| 注射部位疼痛 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | | | | | 2 | | 2 | | | | | | 2 | | | | | | | | | |
| 倦怠感 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | 2 | | | | | | | | | 2 | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | |
| 注射部位腫脹 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 2 | | | | | | | | 2 | | | | | | | |
| **肝胆道系障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝機能異常 | 8 | 8 | | 8 | | | | | 7 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 2 | 5 | | 3 | | | | | | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 脂肪肝 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 肝障害 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| **免疫系障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サルコイドーシス | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| **感染症および寄生虫症** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放線菌性肺感染 | 1 | | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 細菌性腟症 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | | | | 1 | | 1 | 2 | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | |
| 気管支炎 | 14 | 14 | | 11 | 3 | | | 2 | 11 | 1 | | | | | | 2 | 4 | 4 | 4 | 13 | | 1 | | | | | | 2 | 5 | 4 | 1 | | | 1 | 1 |
| 蜂巣炎 | 4 | 4 | | 2 | 2 | | | 1 | 3 | | | | | | 2 | | 1 | 1 | | 4 | | | | | | | | 1 | | | 2 | | | 1 | |
| 子宮頚管炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | | |
| 結膜炎 | 3 | 3 | | 2 | 1 | | | | 3 | | | | | | | | 2 | | 1 | 3 | | | | | | | | 1 | 1 | | 1 | | | | |
| 胃腸炎 | 3 | 3 | | 1 | 2 | | | | 3 | | | | | | | 1 | 2 | | | 3 | | | | | | | | 3 | | | | | | | |
| 性器カンジダ症 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | |
| 陰部ヘルペス | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | |
| 歯肉炎 | 1 | 1 | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | | |
| 単純ヘルペス | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 帯状疱疹 | 5 | 5 | | 1 | 4 | | | 2 | 3 | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | | | | | | | | | | 2 | | 2 | 1 | | |
| インフルエンザ | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 上咽頭炎 | 36 | 36 | | 28 | 8 | | | | 32 | 4 | | | 1 | | 1 | 5 | 6 | 8 | 15 | 36 | | | | | | | 5 | 12 | 12 | 2 | 5 | | | | |
| 食道カンジダ症 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 口腔カンジダ症 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | | | | | | 2 | 2 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | |
| 外耳炎 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | |
| 爪囲炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 咽頭炎 | 6 | 6 | | 5 | 1 | | | | 4 | 2 | | | | | | | 2 | 2 | 2 | 6 | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 2 | | | | | |
| 肺炎 | 6 | 6 | | 1 | 5 | | 1 | 2 | 2 | 1 | | | | | | | | 4 | 2 | 5 | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 1 | | | 1 |
| 歯髄炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | |
| 副鼻腔炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 皮膚感染 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 1 | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | |
| 足部白癬 | 2 | 2 | | 1 | 1 | | | | 2 | | | | | | | | 1 | 1 | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | 1 |
| 扁桃炎 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 上気道感染 | 15 | 15 | | 15 | | | | | 12 | 3 | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 7 | 12 | | 3 | | | | 1 | 2 | 5 | 1 | 2 | 1 | | | | 3 |
| 外陰部膿瘍 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | | | | | 1 | 1 | 2 | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | |
| 細菌性肺炎 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| ウイルス性腸炎 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | 1 | 2 | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | |
| 口腔ヘルペス | 5 | 5 | | 5 | | | | | 3 | 2 | | | | | 1 | | | | 4 | 5 | | | | | | | | 1 | 1 | 2 | | | 1 | | |
| 細菌性胸膜感染 | 1 | | 1 | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 | 1 | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |

| 副作用等の種類 | 総件数 | 重篤度 | | 重症度 | | | 発現時処置 | | | | 発現までの日数（日目） | | | | | | | | | 転帰 | | | | | | 転帰までの日数（日） | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 非重篤 | 重篤 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 中止 | 休薬 | 継続 | 服薬終了後 | 1 | 2－3 | 4－7 | 8－14 | 15－28 | 29－56 | 57－112 | 113－168 | 169－ | 回復 | 軽快 | 未回復 | 後回遺復しあたりが | 死亡 | 不明 | 1 | 2－3 | 4－7 | 8－14 | 15－28 | 29－56 | 57－112 | 113－168 | 169－ | 不明 |
| **臨床検査** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 9 | 9 | | 7 | 2 | | | 1 | 7 | 1 | | | | | | 1 | 2 | 2 | 4 | 5 | | 4 | | | | | | | | 1 | 2 | 1 | 1 | | 4 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9 | 9 | | 7 | 2 | | | 1 | 7 | 1 | | | | | | 1 | 1 | 3 | 4 | 5 | | 4 | | | | | | | | 1 | 3 | 1 | | | 4 |
| 血中コレステロール増加 | 4 | 4 | | 3 | 1 | | | | 2 | 2 | | | | | | | | 1 | 3 | 2 | | 2 | | | | | | | | | | 1 | | 1 | 2 |
| 血中トリグリセリド増加 | 3 | 3 | | 3 | | | | | 2 | 1 | | | | | | 1 | | | 2 | 1 | | 2 | | | | | | | | | | | 1 | | 2 |
| 血中尿酸増加 | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 2 | 2 | | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 1 | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| 好中球数減少 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| 白血球数減少 | 6 | 6 | | 5 | 1 | | | 1 | 4 | 1 | | | 1 | 1 | | | | 1 | 3 | 5 | | 1 | | | | | | 1 | 1 | | 2 | | 1 | | 1 |
| 血中リン増加 | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 血中β－Ｄ－グルカン増加 | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性 | 2 | 2 | | 2 | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | 2 | | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | |
| 便潜血陽性 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 細胞マーカー増加 | 8 | 8 | | 8 | | | | | 8 | | | | | | | | 1 | 3 | 4 | 2 | 1 | 5 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | 6 |
| 肝機能検査値上昇 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| **代謝および栄養障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脂質異常症 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| 高脂血症 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 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）** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺腺癌 | 1 | | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| **神経系障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 咳嗽 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 呼吸困難 | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 間質性肺疾患 | 5 | 3 | 2 | | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | 4 |
| 肺臓炎 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 喀痰増加 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | |
| 器質化肺炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 口腔咽頭痛 | 1 | 1 | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| **皮膚および皮下組織障害** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚嚢腫 | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 皮膚炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 湿疹 | 2 | 2 | | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 2 | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| 紅斑 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| 多形紅斑 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 固定疹 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 口囲皮膚炎 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | | |
| そう痒症 | 2 | 2 | | 2 | | | | | 2 | | | | | | | | | | 2 | 2 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | |
| 膿疱性乾癬 | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 発疹 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | |
| 蕁麻疹 | 1 | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| 乾癬様皮膚炎 | 1 | 1 | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |

MedDRA /J ver.22.1

*：RA患者を対象とした国内臨床試験：MTX併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及びMTX非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与群

## RA患者を対象とした国内臨床試験（30mg投与）における患者背景別の副作用発現状況*（承認時）

| | | 解析対象 | 30mg | |
|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 例数 | (%) |
| 性別 | 男性 | 79 | 28 | (35.4) |
| | 女性 | 211 | 91 | (43.1) |
| 年齢（歳） | <65 | 209 | 88 | (42.1) |
| | 65≦ | 81 | 31 | (38.3) |
| 体重（kg） | <40.0 | 9 | 5 | (55.6) |
| | 40.0≦ <50.0 | 65 | 24 | (36.9) |
| | 50.0≦ <60.0 | 98 | 44 | (44.9) |
| | 60.0≦ <70.0 | 63 | 23 | (36.5) |
| | 70.0≦ | 55 | 23 | (41.8) |
| BMI | <18.5 | 30 | 13 | (43.3) |
| | 18.5≦ <25.0 | 181 | 72 | (39.8) |
| | 25.0≦ <30.0 | 57 | 22 | (38.6) |
| | 30.0≦ | 22 | 12 | (54.5) |
| 罹病期間（年） | <1 | 32 | 11 | (34.4) |
| | 1≦ <3 | 69 | 27 | (39.1) |
| | 3≦ <5 | 33 | 14 | (42.4) |
| | 5≦ <10 | 70 | 33 | (47.1) |
| | 10≦ | 86 | 34 | (39.5) |
| 合併症 | なし | 23 | 4 | (17.4) |
| | あり | 267 | 115 | (43.1) |
| 投与開始時の副腎皮質ステロイド剤併用 | なし | 157 | 62 | (39.5) |
| | あり | 133 | 57 | (42.9) |
| 初回投与開始時点の MTX 用量（mg/週）** | 併用なし | 3 | 3 | (100.0) |
| | 6≦ <8 | 33 | 16 | (48.5) |
| | 8≦ <10 | 42 | 10 | (23.8) |
| | 10≦ <12 | 47 | 22 | (46.8) |
| | 12≦ ≦16 | 71 | 31 | (43.7) |
| 投与開始時の csDMARDs 併用*** | なし | 43 | 13 | (30.2) |
| | あり | 51 | 24 | (47.1) |
| 生物学的製剤の使用経験** | なし | 124 | 51 | (41.1) |
| | あり | 72 | 31 | (43.1) |
| TNF 阻害薬の使用経験** | なし | 138 | 59 | (42.8) |
| | あり（1 剤） | 40 | 13 | (32.5) |
| | あり（2 剤以上） | 18 | 10 | (55.6) |
| 直近に RA 治療目的で使用した TNF 阻害薬の中止理由** | 一次無効 | 0 | | |
| | 二次無効 | 3 | 2 | (66.7) |
| | 安全性 | 1 | | |
| | その他 | 40 | 12 | (30.0) |
| NAb 評価 | 陰性 | 248 | 97 | (39.1) |
| | 陽性 | 42 | 22 | (52.4) |

*：RA患者を対象とした国内臨床試験：MTX併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及びMTX非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA）の30mg投与群

**：3000-JAのみ

***：3001-JAのみ

製造販売［文献請求先］
大正製薬株式会社
〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
お問い合わせ先：0120-591-818
メディカルインフォメーションセンター

66354
2023年7月作成