

トレムフィア® 適正使用ガイド



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
皮下注200mgシリンジ
皮下注200mgペン
点滴静注200mg

Tremfya Subcutaneous Injection / Intravenous Infusion 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

【点滴静注製剤】

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、15.1.2参照]

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]

(潰瘍性大腸炎)

1.3 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。[5.1参照]

(クローン病)

1.4 本剤の治療を開始する前に、栄養療法、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。[5.2参照]

【点滴静注製剤】

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

【皮下注製剤】

1. 警告 (抜粋)

(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]

(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]

(クローン病)

1.6 本剤の治療を開始する前に、栄養療法、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。[5.4参照]

【皮下注製剤】

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。]

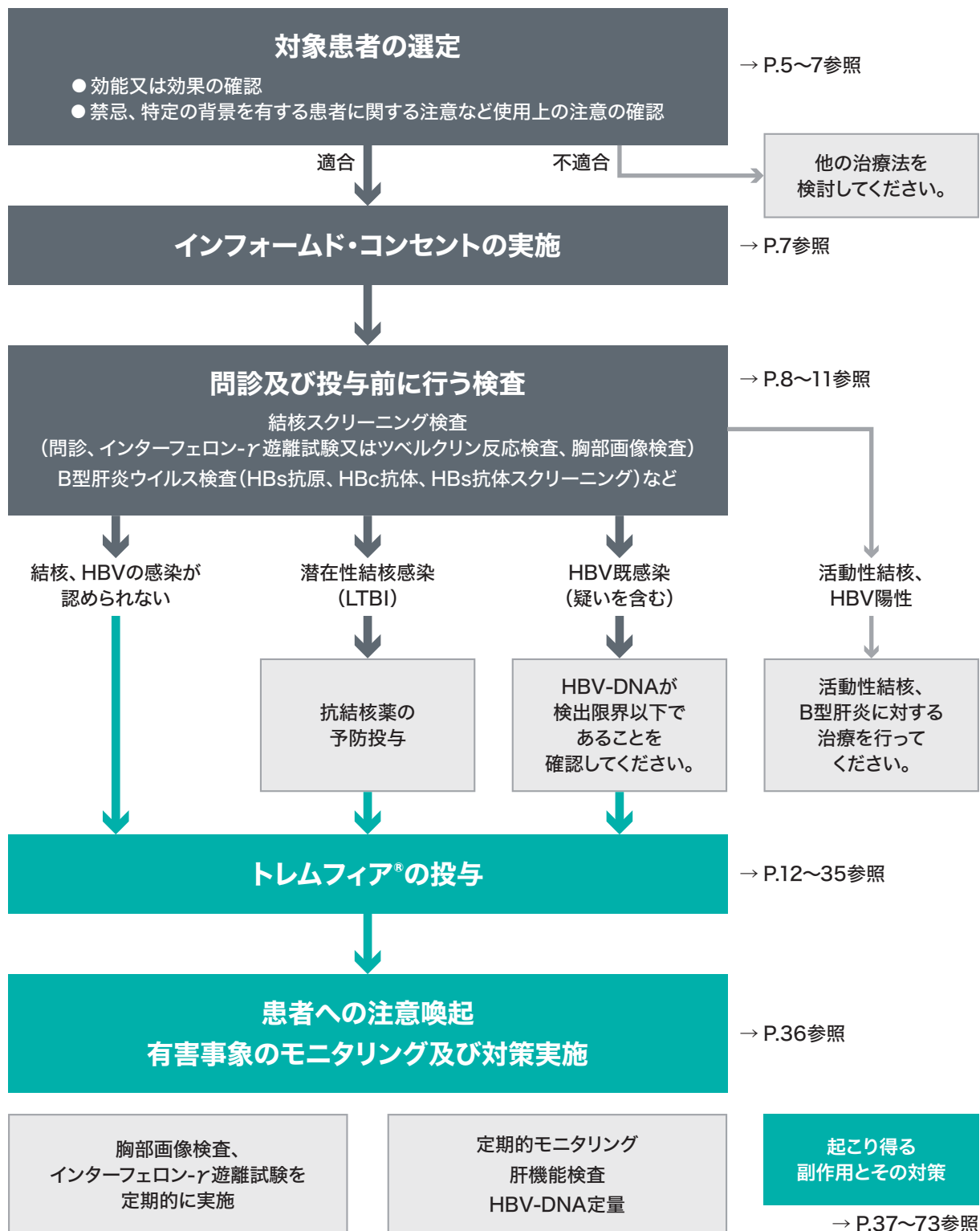
[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

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

トレムフィア®投与フローチャート



Contents

トレムフィア® 投与フローチャート RMP	2
I. 投与前の確認事項 RMP	4
(1) 対象患者の選定	5
1) 適応となる患者	5
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	7
1) インフォームド・コンセント	7
2) 問診及び投与前に行う検査	8
II. 投与当日の確認事項	12
(1) トレムフィア® 投与当日の確認事項 RMP	12
(2) トレムフィア® の用法及び用量	12
1) 用法及び用量	12
2) 適用上の注意 RMP	34
3) 投与方法 RMP	34
4) 自己投与について	35
III. 投与開始後の確認事項 RMP	36
IV. 安全性検討事項	37
(1) 重要な特定されたリスク RMP	37
1) 重篤な感染症	37
2) 重篤な過敏症	47
3) 肝機能障害	47
(2) 重要な潜在的リスク RMP	48
1) 悪性腫瘍	48
2) 免疫原性	49
3) 好中球数減少	50
4) 心血管系事象	51
(3) 副作用一覧	52
V. 参考	74
臨床試験概要	74
VI. 参考文献	96

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

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

【点滴静注製剤】

〈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、15.1.2参照]

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]

〈潰瘍性大腸炎〉

1.3 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。[5.1参照]

〈クローン病〉

1.4 本剤の治療を開始する前に、栄養療法、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。[5.2参照]

【皮下注製剤】(抜粋)

〈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]

〈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]

〈クローン病〉

1.6 本剤の治療を開始する前に、栄養療法、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。[5.4参照]

(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)

点滴静注製剤

4. 効能又は効果

- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.1 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。[1.3 参照]

〈クローン病〉

- 5.2 過去の治療において、栄養療法、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。[1.4 参照]

皮下注製剤 (抜粋)

4. 効能又は効果

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寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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]

〈クローン病〉

- 5.4 過去の治療において、栄養療法、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。[1.6 参照]

2) 適応とならない患者

点滴静注製剤

皮下注製剤

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。

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)

点滴静注製剤

皮下注製剤

表中の項目番号は電子添文に則って記載

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	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。 ● 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	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。 ● 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) 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.8 I. (2) 2) 問診及び投与前に行う検査 参照)

患者	設定理由(注意事項)
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、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	● 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	● 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。

4) その他注意すべき患者

患者	設定理由(注意事項)
他の生物製剤を投与中の患者	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、潰瘍性大腸炎に対する治療歴など、十分な問診を行ってください。
- 検査：結核を含む感染症の有無を確認するために、下記の検査を行ってください。

①結核⇒P.8～9

結核既往歴の問診（家族の発症も含む）

結核感染の有無を調べる検査

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

結核が発病しているかどうかを調べる検査

胸部画像検査（必須）：胸部X線検査、CT検査

②B型肝炎ウイルス⇒P.10～11

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体

上記以外にも、必要に応じてその他の感染症や悪性腫瘍等に関する検査を実施してください。

●結核

点滴静注製剤

皮下注製剤

[] 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

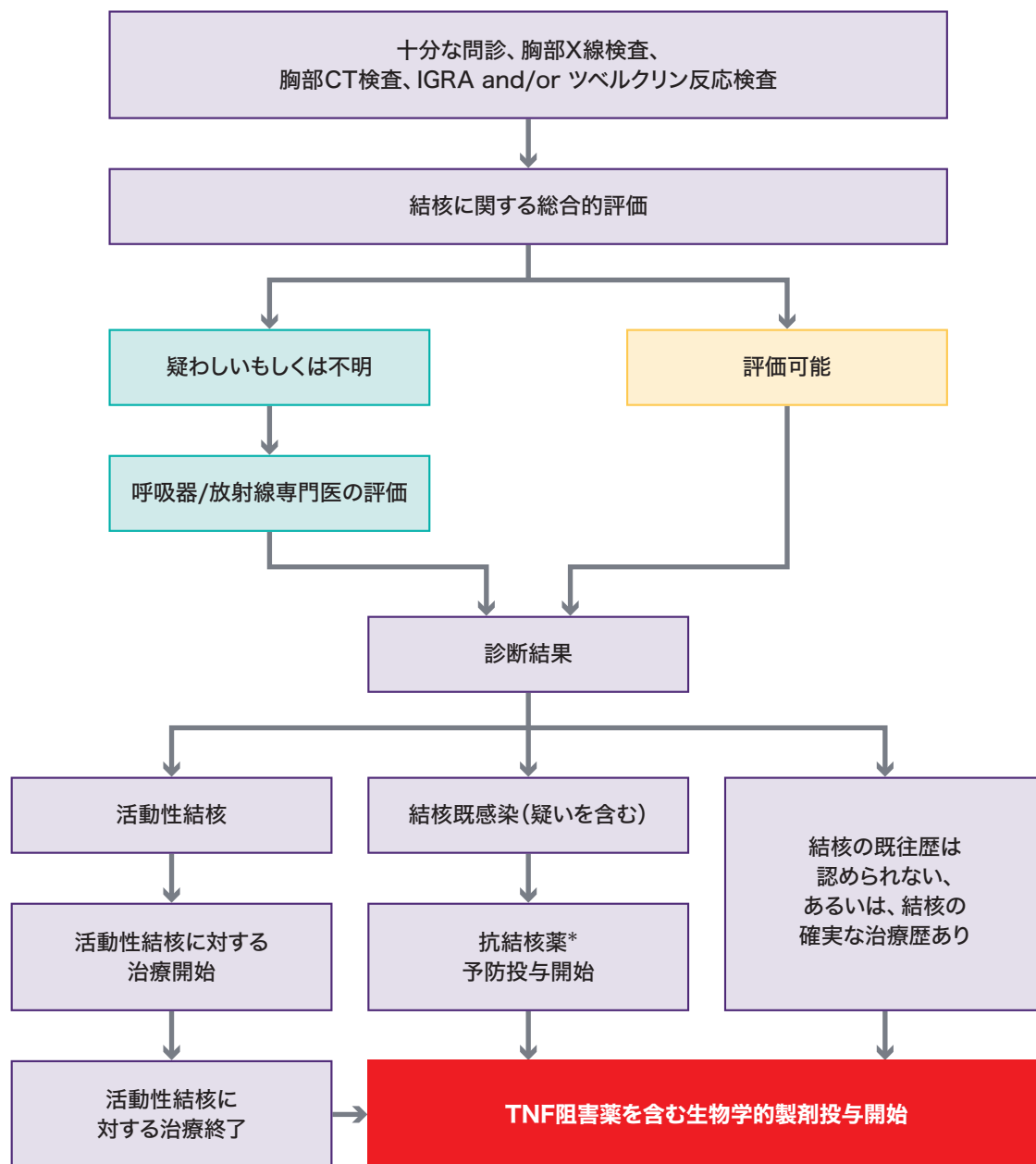
9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(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。

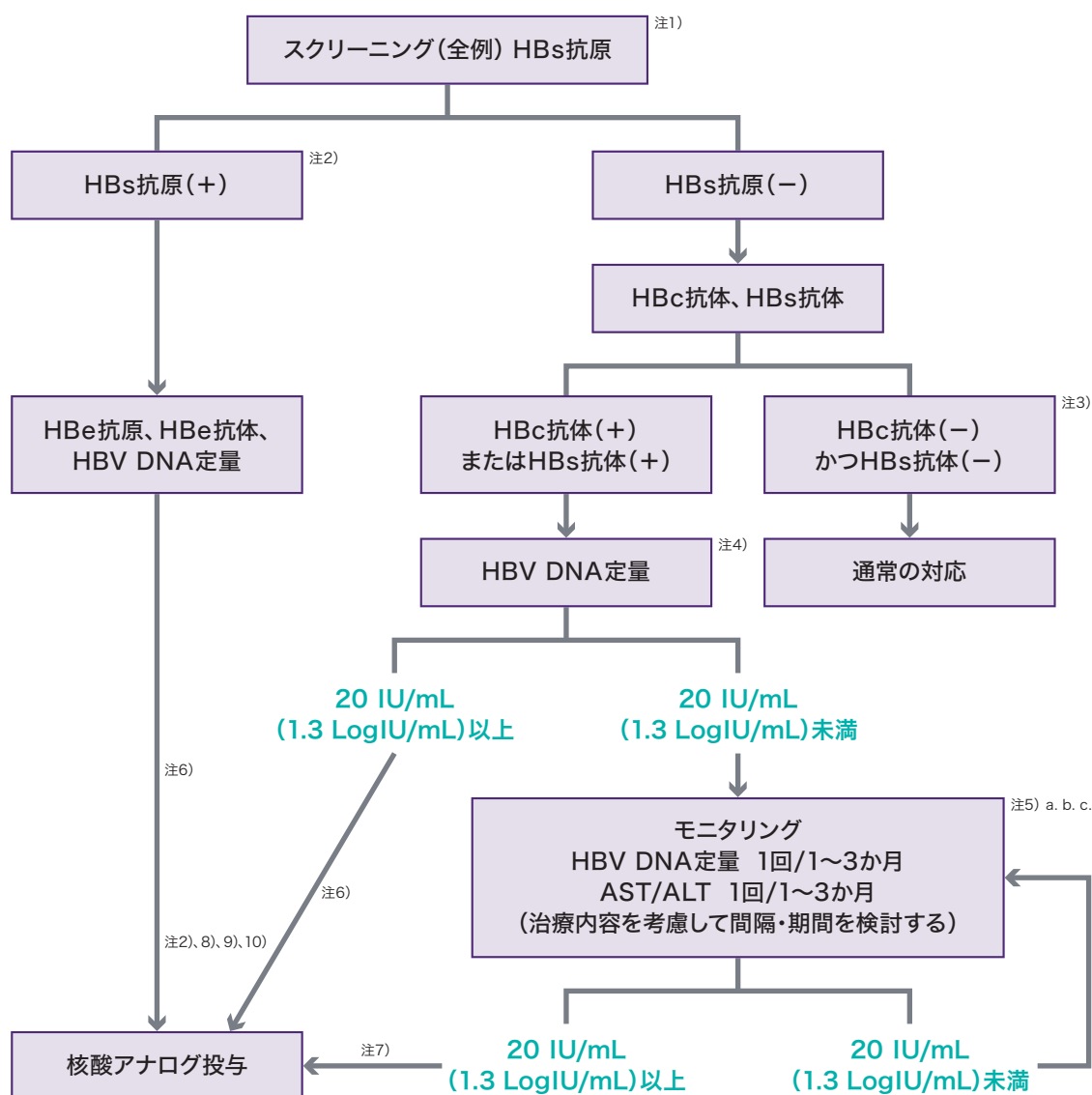
日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編：
炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版，2020年4月，P68

●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。

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5版)」2026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、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。なお、HBV DNA量が1.0 Log IU/mL以上1.3 Log IU/mL未満の定量値を示す症例については「増幅シグナル陽性」例と同様に扱う。

注5)

a. リツキシマブ・オビヌツズマブ（エステロイド）、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 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）

点滴静注製剤

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200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与開始16週後から、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤を投与すること。なお、患者の状態に応じて、本剤の投与12週後以降にグセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤を投与することもできる（用法・用量は、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。
- 7.2 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。

皮下注製剤（抜粋）

6. 用法及び用量

〈潰瘍性大腸炎、クローン病〉

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回400mgを初回、4週後、8週後に皮下投与する。グセルクマブ製剤（点滴静注又は皮下注）の投与開始16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、グセルクマブ製剤の投与開始12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。

〈潰瘍性大腸炎、クローン病〉

- 7.4 グセルクマブ製剤（点滴静注又は皮下注）の投与開始24週後まで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。

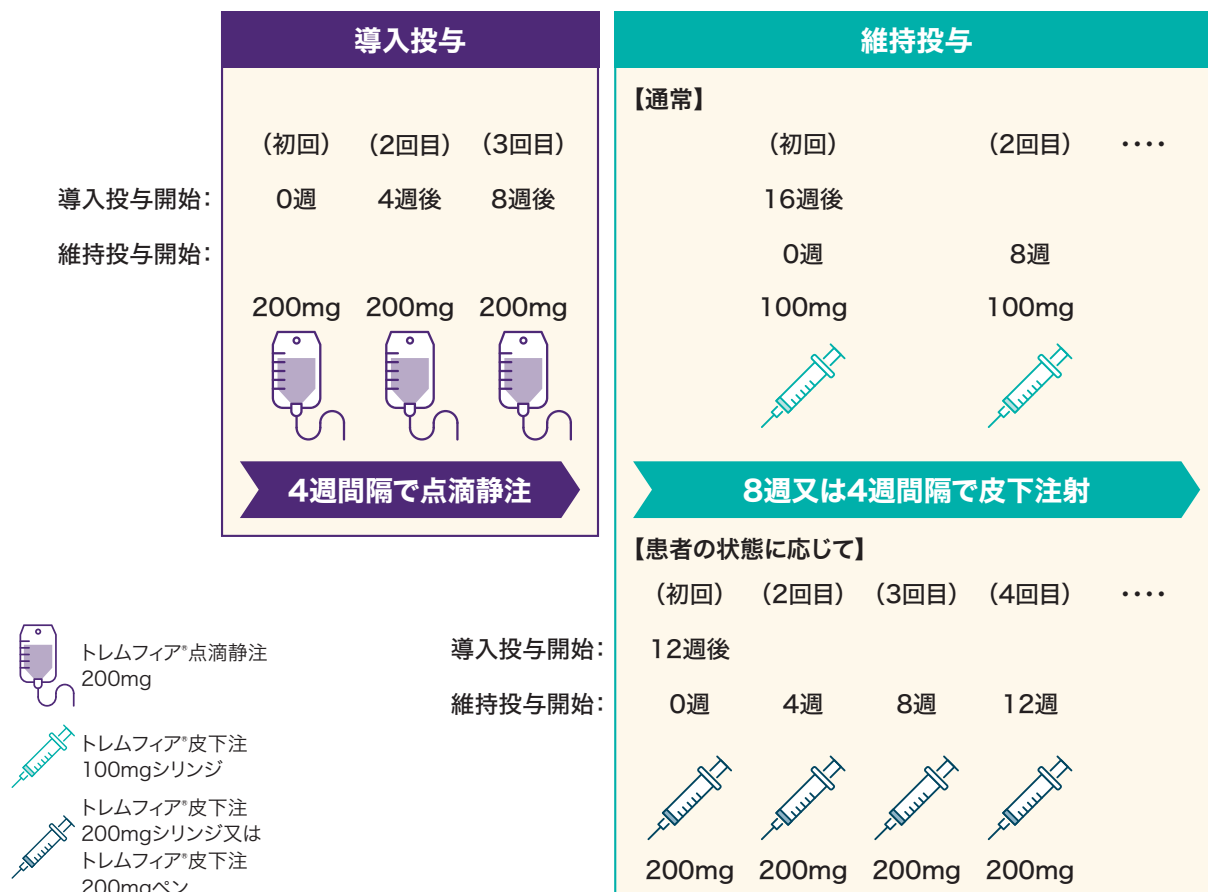
トレムフィア®の投与スケジュール

〈潰瘍性大腸炎、クローン病〉

導入投与には、点滴静注製剤又は皮下注製剤を使用してください。

なお、剤形により投与量が異なりますので、ご使用前に用法及び用量等をご確認ください。

●導入投与を点滴静注製剤で実施する場合

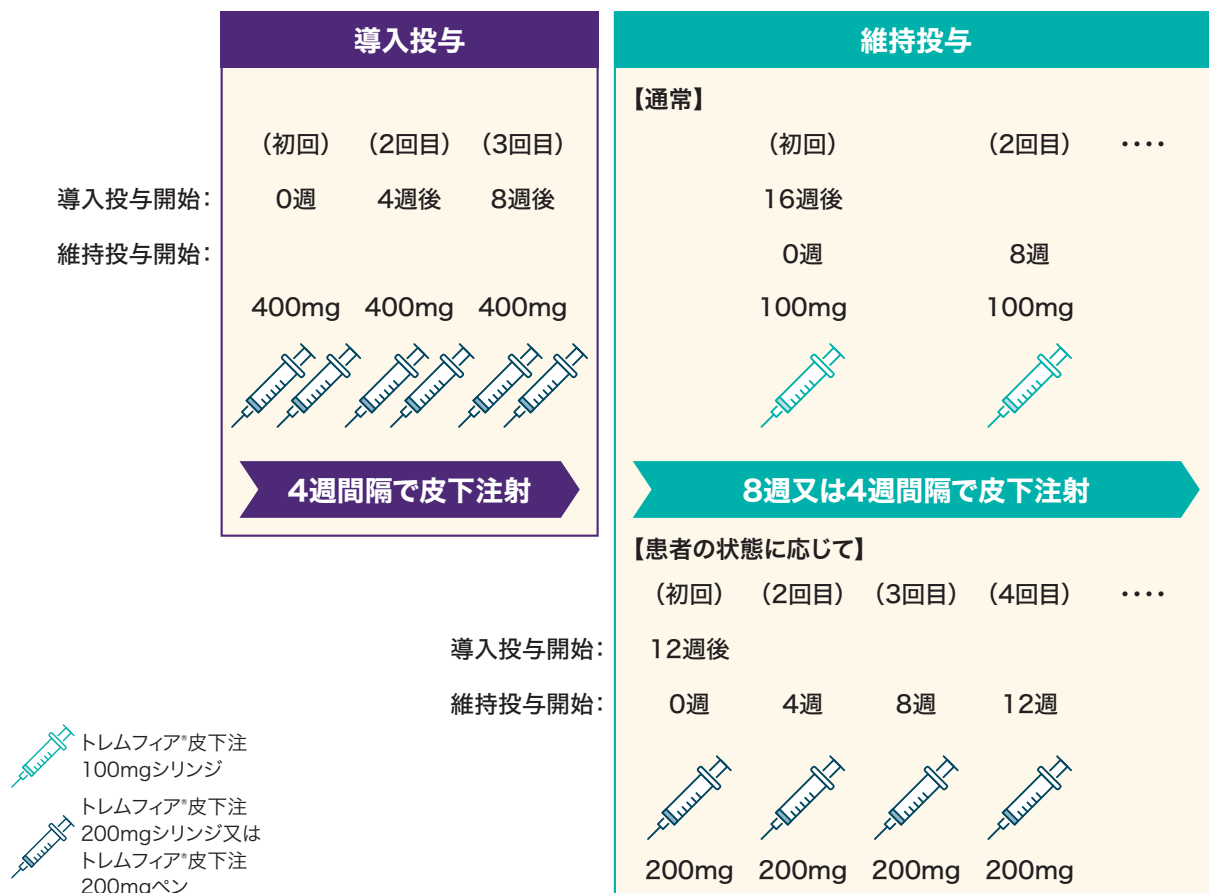


※導入投与の1回投与量は点滴静注製剤で200mgになります。

※導入投与と維持投与で剤形が異なりますので、ご使用前に製剤名、剤形（投与経路）、用法及び用量等をご確認ください。

※トレムフィア®皮下注製剤による自己投与は、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したうえで、本剤投与による危険性に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、医師の管理指導のもとで実施してください（自己投与についてはP.35を参照ください）。

●導入投与を皮下注製剤で実施する場合



※導入投与の1回投与量は皮下注製剤で400mgになります。

※トレムフィア®皮下注製剤による自己投与は、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したうえで、本剤投与による危険性に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、医師の管理指導のもとで実施してください（自己投与についてはP.35を参照ください）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入療法における用法及び用量 (200mg点滴静注又は400mg皮下注) の選択について

点滴静注製剤又は皮下注製剤による寛解導入療法に関して、臨床試験の結果からは、有効性及び安全性に大きな差異は認められていません。そのため、患者希望、施設の制限及び医師の判断にて患者ごとに適切な寛解導入療法の用法及び用量を選択してください。

臨床試験成績

国際共同第IIb/III相臨床試験 (CNT01959UCO3001試験: QUASAR試験) (承認時評価資料)¹⁻³⁾

国際共同第III相臨床試験 (CNT01959UCO3004試験: ASTRO試験) (承認時評価資料)^{8,11)}

試験概要についてはP.74、P.81を参照ください。

トレムフィア®点滴静注投与による導入投与を行った国際共同第IIb/III相臨床試験 (CNT01959UCO3001試験: QUASAR試験) とトレムフィア®皮下投与による導入投与を行った国際共同第III相臨床試験 (CNT01959UCO3004試験: ASTRO試験) の薬物動態、有効性及び安全性は以下のとおりでした。

〈薬物動態について〉⁸⁾

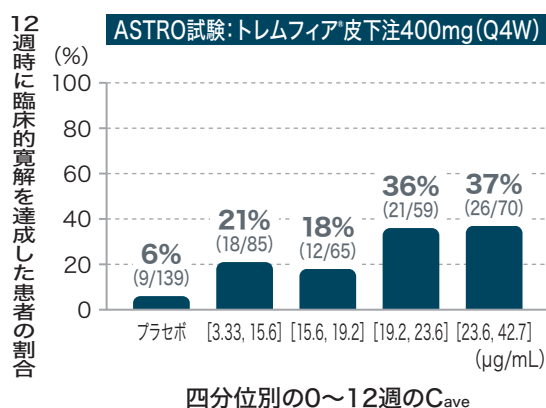
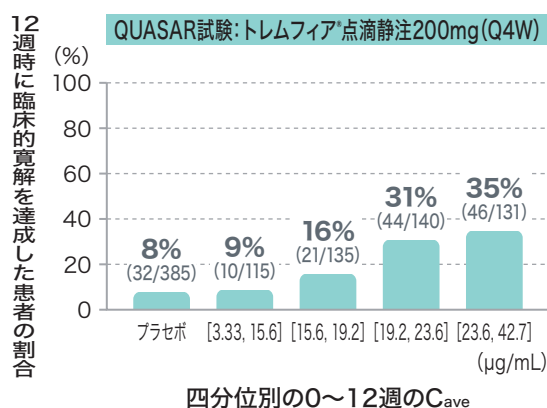
母集団薬物動態モデルを用いて、トレムフィア®点滴静注200mg (Q4W) 及びトレムフィア®皮下注400mg (Q4W) 投与時の12週までのゲセルクマブの薬物動態パラメータを推定したところ、下記のとおりでした。

用法及び用量	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{trough, week12} (µg/mL)	C _{ave, week0-12} (µg/mL)	AUC _{week0-12} (day・µg/mL)
QUASAR試験 トレムフィア®点滴静注 200mg (Q4W) 12週時 (反復静脈内投与時)	644	68.9±14.1	9.91±5.02	21.1±5.80	1,770±487
ASTRO試験 トレムフィア®皮下注 400mg (Q4W) 12週時 (反復皮下投与時)	331	28.8±8.81	14.1±6.27	19.0±6.13	1,590±515

平均値±標準偏差

潰瘍性大腸炎患者にトレムフィア®200mgを4週間ごとに点滴静注投与又はトレムフィア®400mgを4週間ごとに皮下投与したときの、投与0～12週のC_{ave}と12週時の臨床的寛解の達成割合の関係は下図のとおりでした。

12週時の本剤の有効性に関する投与経路ごとの曝露－反応関係 (臨床的寛解の達成割合)



図中の数値は、臨床的寛解の達成割合% (達成例数/評価例数)

〈有効性について〉

トレムフィア®の点滴静注投与又は皮下投与における寛解導入療法の有効性は以下のとおりでした。

投与12週時の有効性評価項目の概要 全解析対象集団 (CNT01959UCO3001 QUASAR試験：寛解導入試験2、 CNT01959UCO3004 ASTRO試験)

n (%), 95%信頼区間※1、 調整群間差 (95%信頼区間) ※2	QUASAR試験：寛解導入試験2		ASTRO試験	
	プラセボ群	トレムフィア® 点滴静注 200mg群	プラセボ群	トレムフィア® 皮下注 400mg併合群
全解析対象集団 (例)	280	421	139	279
臨床的寛解 (Clinical Remission) ※3	22 (7.9)、 (4.7, 11.0)	95 (22.6)、 (18.6, 26.6)、 14.9 (9.9, 19.9)	9 (6.5)、 (2.4, 10.6)	77 (27.6)、 (22.4, 32.8)、 21.1 (14.5, 27.6)
症候的寛解 (Symptomatic Remission) ※4	58 (20.7)、 (16.0, 25.5)	210 (49.9)、 (45.1, 54.7)、 29.4 (22.8, 36.0)	29 (20.9)、 (14.1, 27.6)	143 (51.3)、 (45.4, 57.1)、 30.4 (21.6, 39.2)
内視鏡的治癒 (改善) [Endoscopic healing (improvement)] ※4	31 (11.1)、 (7.4, 14.7)	113 (26.8)、 (22.6, 31.1)、 16.0 (10.5, 21.4)	18 (12.9)、 (7.4, 18.5)	104 (37.3)、 (31.6, 42.9)、 24.3 (16.6, 31.9)
臨床的改善 (Clinical Response) ※4	78 (27.9)、 (22.6, 33.1)	259 (61.5)、 (56.9, 66.2)、 33.8 (26.9, 40.7)	48 (34.5)、 (26.6, 42.4)	183 (65.6)、 (60.0, 71.2)、 31.0 (21.6, 40.5)
内視鏡的・組織学的粘膜治癒 (改善) [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)] ※4	21 (7.5)、 (4.4, 10.6)	99 (23.5)、 (19.5, 27.6)、 16.2 (11.1, 21.2)	15 (10.8)、 (5.6, 15.9)	85 (30.5)、 (25.1, 35.9)、 19.6 (12.4, 26.9)

有効性の評価指標については、P.27 参照

欠測値は未達成として補完

※1 正規近似

※2 QUASAR試験 (寛解導入試験2)：CMH法[†]、ASTRO試験：層別Mantel-Haenszel法及びSato variance estimator[‡]

※3 QUASAR試験：主要評価項目 (検証的解析項目) / ASTRO試験：主要評価項目 (検証的解析項目)

※4 QUASAR試験：重要な副次評価項目 (検証的解析項目) / ASTRO試験：副次評価項目 (検証的解析項目)

† 層別因子：ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無

‡ 層別因子：ADT不応歴の有無及びベースライン時のMayo内視鏡サブスコア [中等度 (2) 又は重度 (3)]

〈安全性について〉

トレムフィア®の点滴静注投与又は皮下投与における導入期の安全性は以下のとおりでした。

有害事象の概要 (UC導入期安全性解析対象集団、導入期：12週時まで)

		例数(発現割合)			
		QUASAR試験※1		ASTRO試験	
		プラセボ群	トレムフィア® 点滴静注200mg (Q4W)群	プラセボ群	トレムフィア® 皮下注400mg (Q4W)群
調査症例数		385	522	139	279
平均追跡期間(週)		12.0	12.2	12.2	12.3
平均投与回数(回)		2.9	2.9	3.0	3.0
死亡に至った有害事象※2		2(0.5%)	1(0.2%)	1(0.7%)	0
発現症例数		201(52.2%)	253(48.5%)	73(52.5%)	110(39.4%)
重症度	軽度	104(27.0%)	162(31.0%)	42(30.2%)	62(22.2%)
	中等度	72(18.7%)	78(14.9%)	24(17.3%)	43(15.4%)
	高度	25(6.5%)	13(2.5%)	7(5.0%)	5(1.8%)
重篤な有害事象※3		26(6.8%)	13(2.5%)	11(7.9%)	7(2.5%)
投与中止に至った有害事象※4		14(3.6%)	8(1.5%)	8(5.8%)	3(1.1%)
感染症※5		54(14.0%)	82(15.7%)	28(20.1%)	42(15.1%)
重篤な感染症※5		1(0.3%)	3(0.6%)	0	2(0.7%)

※1 寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者

※2 死亡に至った有害事象

QUASAR試験(寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者)：MedDRA Version 25.1.

トレムフィア®点滴静注200mg群：急性心筋梗塞 1例(因果関係は「多分なし」)

プラセボ点滴静注群：自然死、心停止 各1例(いずれも治験薬と「関連なし」)

ASTRO試験：MedDRA Version 26.1.

トレムフィア®皮下注400mg群：12週時まで死亡は認められなかった

プラセボ皮下注群：交通事故 1例(治験薬と「関連なし」)

※3 重篤な有害事象：MedDRA Version 26.1.

QUASAR試験(寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者)

トレムフィア®点滴静注200mg群：潰瘍性大腸炎 1.1%(6/522例)、クロストリジウム・ディフィシル感染、貧血 各0.4%(2/522例)、腸管穿孔、粘膜脱症候群、ブドウ球菌性敗血症、急性心筋梗塞、心筋梗塞 各0.2%(1/522例)

プラセボ点滴静注群：潰瘍性大腸炎 4.4%(17/385例)、大腸炎、血性下痢、慢性痔炎、虫垂炎、心停止、尿路結石、貧血、死亡、一過性脳虚血発作、高血圧 各0.3%(1/385例)

ASTRO試験

トレムフィア®皮下注400mg群：潰瘍性大腸炎 1.1%(3/279例)、胃腸炎、毛巣病、心室性期外収縮、尿管結石症 各0.4%(1/279例)

プラセボ皮下注群：潰瘍性大腸炎 5.0%(7/139例)、結腸異形成、排便回数増加、貧血、交通事故、ヘモグロビン減少 各0.7%(1/139例)

※4 投与中止に至った有害事象：MedDRA Version 26.1.

QUASAR試験(寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者)

トレムフィア®点滴静注200mg群：潰瘍性大腸炎 0.6%(3/522例)、下痢、腸管穿孔、ブドウ球菌性敗血症、心筋梗塞、胸部不快感、悪寒、多汗症 各0.2%(1/522例)

プラセボ点滴静注群：潰瘍性大腸炎 2.9%(11/385例)、結腸異形成、大腸炎、サイトメガロウイルス感染 各0.3%(1/385例)

ASTRO試験

トレムフィア®皮下注400mg群：潰瘍性大腸炎 0.7%(2/279例)、乳癌 0.4%(1/279例)

プラセボ皮下注群：潰瘍性大腸炎 4.3%(6/139例)、結腸異形成、処置による疼痛 各0.7%(1/139例)

※5 感染症は、MedDRAの器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象と定義された

クローン病の導入期の治療における用法及び用量（200mg点滴静注又は400mg皮下注）の選択について

点滴静注製剤又は皮下注製剤による導入期の治療に関して、臨床試験の結果からは、有効性及び安全性に大きな差異は認められていません。そのため、患者希望、施設の制限及び医師の判断にて患者ごとに適切な導入期の用法及び用量を選択してください。

臨床試験成績

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CNT01959CRD3001試験：GALAXI試験）（承認時評価資料）⁴⁻⁶⁾

国際共同第Ⅲ相臨床試験（CNT01959CRD3004試験：GRAVITI試験）（承認時評価資料）⁷⁾

試験概要についてはP.86、P.89、P.94を参照ください。

トレムフィア®点滴静注投与による導入投与を行った国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CNT01959CRD3001：GALAXI試験）とトレムフィア®皮下投与による導入投与を行った国際共同第Ⅲ相臨床試験（CNT01959CRD3004：GRAVITI試験）の薬物動態、有効性及び安全性は以下のとおりでした。

〈薬物動態について〉

母集団薬物動態モデルを用いて、トレムフィア®点滴静注200mg（Q4W）及びトレムフィア®皮下注400mg（Q4W）投与時の12週までのグセルクマブの薬物動態パラメータを推定したところ、下記の表のとおり、皮下投与では点滴静注投与と比較して、 $C_{trough, week12}$ は高く、 $C_{ave, week0-12}$ 及び $AUC_{week0-12}$ は同程度でした。また、 C_{max} については点滴静注投与と比較して皮下投与で低かったものの、グセルクマブの C_{max} と投与12週時の有効性評価項目との間に明らかな正の曝露－反応関係は認められませんでした。

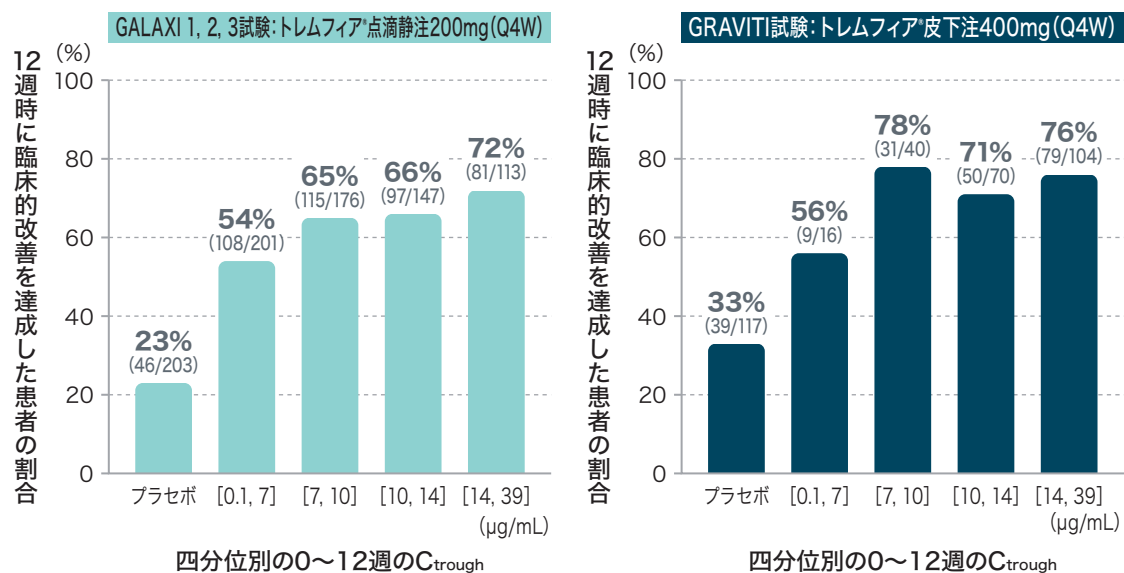
母集団薬物動態モデルを用いて推定した導入投与における
トレムフィア®点滴静注200mg（Q4W）投与時又はトレムフィア®皮下注400mg（Q4W）投与時の
薬物動態パラメータ

用法及び用量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough, week12}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{ave, week0-12}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{week0-12}$ ($\text{day} \cdot \mu\text{g/mL}$)
GALAXI試験 トレムフィア®点滴静注 200mg（Q4W）12週時 （反復静脈内投与時）	622	70.1±25.1	9.76±5.38	21.4±7.06	1,800±593
GRAVITI試験 トレムフィア®皮下注 400mg（Q4W）12週時 （反復皮下投与時）	229	27.7±9.06	14.7±6.65	18.9±6.47	1,590±543

平均値±標準偏差

クローン病患者にトレムフィア®200mgを4週間ごとに点滴静注投与又はトレムフィア®400mgを4週間ごとに皮下投与したときの、投与12週時のC_{trough}と臨床的改善の達成割合の関係は下図のとおりでした。

12週時の本剤の有効性に関する投与経路ごとの曝露－反応関係(臨床的改善の達成割合)



図中の数値は、臨床的改善の達成割合% (達成例数/評価例数)

〈有効性について〉

トレムフィア®の点滴静注投与又は皮下投与における導入期の有効性は以下のとおりでした。

投与12週時の有効性評価項目の概要

主要/全解析対象集団 (CNT01959CRD3001 GALAXI 2試験、GALAXI 3試験、
CNT01959CRD3004 GRAVITI試験)

n(%)、 95%信頼区間※1、 調整群間差 (95%信頼区間) ※2	GALAXI 2試験		GALAXI 3試験		GRAVITI試験	
	プラセボ群	トレムフィア® 点滴静注 200mg 併合群	プラセボ群	トレムフィア® 点滴静注 200mg 併合群	プラセボ群	トレムフィア® 皮下注 400mg 併合群
主要/全解析 対象集団※3 (例)	76	289	72	293	117	230
臨床的改善 (Clinical Response) ※4	22 (28.9)、 (18.8, 39.1)	184 (63.7)、 (58.1, 69.2)、 34.5 (22.5, 46.4)	13 (18.1)、 (9.2, 26.9)	179 (61.1)、 (55.5, 66.7)、 42.8 (32.1, 53.6)	39 (33.3)、 (24.8, 41.9)	169 (73.5)、 (67.8, 79.2)、 40.3 (29.9, 50.7)
臨床的寛解 (Clinical Remission) ※5	17 (22.4)、 (13.0, 31.7)	136 (47.1)、 (41.3, 52.8)、 25.1 (14.1, 36.2)	11 (15.3)、 (7.0, 23.6)	138 (47.1)、 (41.4, 52.8)、 31.2 (21.1, 41.3)	25 (21.4)、 (13.9, 28.8)	129 (56.1)、 (49.7, 62.5)、 34.9 (25.1, 44.6)
内視鏡的改善 (Endoscopic Response) ※5	8 (10.5)、 (3.6, 17.4)	109 (37.7)、 (32.1, 43.3)、 27.7 (19.3, 36.1)	10 (13.9)、 (5.9, 21.9)	106 (36.2)、 (30.7, 41.7)、 22.1 (12.2, 31.9)	25 (21.4)、 (13.9, 28.8)	95 (41.3)、 (34.9, 47.7)、 19.9 (10.2, 29.6)
内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission) ※6	3 (3.9)、 (0.0, 8.3)	64 (22.1)、 (17.4, 26.9)、 18.4 (11.7, 25.1)	9 (12.5)、 (4.9, 20.1)	73 (24.9)、 (20.0, 29.9)、 12.0 (2.8, 21.2)	17 (14.5)、 (8.1, 20.9)	66 (28.7)、 (22.8, 34.5)、 14.2 (5.7, 22.6)
臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response) ※6	3 (3.9)、 (0.0, 8.3)	62 (21.5)、 (16.7, 26.2)、 17.6 (11.1, 24.1)	2 (2.8)、 (0.0, 6.6)	64 (21.8)、 (17.1, 26.6)、 18.7 (12.4, 24.9)	8 (6.8)、 (2.3, 11.4)	66 (28.7)、 (22.8, 34.5)、 22.0 (14.7, 29.2)

有効性の評価指標については、P.33参照

欠測値は未達成として補完

※1 正規近似

※2 ベースライン時のCDAIスコア (300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア (12以下、12超)、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない (該当、非該当) 及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無 (GRAVITI試験を除く) を層別因子としたMantel-Haenszel法

※3 主要解析対象集団 (PAS) : 国際共同第II/III相臨床試験 (CNT01959CRD3001試験) GALAXI 2、GALAXI 3試験、全解析対象集団 (FAS) : 国際共同第III相臨床試験 (CNT01959CRD3004試験) GRAVITI試験

※4 GALAXI 2試験、GALAXI 3試験 : 探索的評価項目 / GRAVITI試験 : 副次評価項目

※5 GALAXI 2試験、GALAXI 3試験 : 重要な副次評価項目 / GRAVITI試験 : 主要評価項目 (検証的解析項目)

※6 GALAXI 2試験、GALAXI 3試験 : 重要な副次評価項目 / GRAVITI試験 : 探索的評価項目

〈安全性について〉

トレムフィア®の点滴静注投与又は皮下投与における導入期の安全性は以下のとおりでした。

有害事象の概要 (主要な安全性解析対象集団、プラセボ対照導入期：12週時まで)

		例数 (発現割合)			
		GALAXI 1, 2, 3試験 ^{※1}		GRAVITI試験 ^{※1}	
		プラセボ群	トレムフィア® 点滴静注200mg (Q4W)群	プラセボ群	トレムフィア® 皮下注400mg (Q4W)群
調査症例数		211	649	117	230
平均追跡期間(週)		12.2	12.3	12.0	12.3
平均投与回数(回)		2.9	2.9	2.9	3.0
死亡に至った有害事象 ^{※2}		0	0	0	1(0.4%)
発現症例数		109(51.7%)	304(46.8%)	58(49.6%)	107(46.5%)
重症度	軽度	55(26.1%)	181(27.9%)	24(20.5%)	66(28.7%)
	中等度	46(21.8%)	102(15.7%)	29(24.8%)	38(16.5%)
	高度	8(3.8%)	21(3.2%)	5(4.3%)	3(1.3%)
重篤な有害事象 ^{※3}		13(6.2%)	19(2.9%)	9(7.7%)	5(2.2%)
投与中止に至った有害事象 ^{※4}		9(4.3%)	11(1.7%)	3(2.6%)	1(0.4%)
感染症 ^{※5}		38(18.0%)	110(16.9%)	24(20.5%)	44(19.1%)
重篤な感染症 ^{※5}		0	1(0.2%)	0	1(0.4%)

※1 スクリーニング時のSES-CDスコアが6以上(孤立性回腸炎を有する患者では4以上)の患者のみを対象とした

※2 死亡に至った有害事象：MedDRA Version 26.0.

GALAXI 1, 2, 3試験

12週時まで死亡は認められなかった

GRAVITI試験

トレムフィア®皮下注400mg群：銃創 1例(治験薬と「関連なし」)

プラセボ皮下注群：12週時まで死亡は認められなかった

※3 重篤な有害事象：MedDRA Version 26.0.

GALAXI 1, 2, 3試験

トレムフィア®点滴静注200mg群：クローン病 0.9% (6/649例)、イレウス 0.5% (3/649例)、腸閉塞 0.3% (2/649例)、排便回数増加、消化管刺激症状、腸管穿孔、大腸穿孔、肛門膿瘍、皮膚裂傷、低蛋白血症、呼吸困難、非心臓性胸痛、肝機能検査値上昇 各0.2% (1/649例)

プラセボ点滴静注群：クローン病 1.9% (4/211例)、痔瘻 0.9% (2/211例)、腸閉塞、腹痛、大腸炎、貧血、胃腸管腺腫、抑うつ気分を伴う適応障害、卵巣嚢胞破裂 各0.5% (1/211例)

GRAVITI試験

トレムフィア®皮下注400mg群：胃炎、急性膵炎、気管支炎、銃創、低血糖 各0.4% (1/230例)

プラセボ皮下注群：クローン病 4.3% (5/117例)、腸閉塞、腸管穿孔、亜イレウス、胃腸吻合部狭窄、鉄欠乏性貧血 各0.9% (1/117例)

※4 投与中止に至った有害事象：MedDRA Version 26.0.

GALAXI 1, 2, 3試験

トレムフィア®点滴静注200mg群：妊娠 0.3% (2/649例)、イレウス、腸閉塞、大腸狭窄、大腸穿孔、肝酵素上昇、リンパ球数減少、関節痛、発疹、血小板増加症、腹膜炎 各0.2% (1/649例)

プラセボ点滴静注群：クローン病 2.4% (5/211例)、大腸炎、関節痛、関節腫脹、紅斑、薬疹、胃腸管腺腫 各0.5% (1/211例)

GRAVITI試験

トレムフィア®皮下注400mg群：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 0.4% (1/230例)

プラセボ皮下注群：クローン病 1.7% (2/117例)、壊疽性膿皮症 0.9% (1/117例)

※5 感染症は、MedDRAの器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象と定義された

剤形について

〈潰瘍性大腸炎〉

寛解導入療法には、点滴静注製剤、皮下注製剤いずれも投与できますが、剤形により用量が異なりますので用法及び用量をご確認ください。寛解導入療法終了後の投与にはトレムフィア®皮下注製剤を使用してください。

※トレムフィア®皮下注製剤による自己投与は、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したうえで、本剤投与による危険性に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、医師の管理指導のもとで実施してください（自己投与についてはP.35を参照ください）。

〈クローン病〉

導入期の治療には点滴静注製剤、皮下注製剤いずれも投与できますが、剤形により用量が異なりますので用法及び用量をご確認ください。導入期の治療終了後の治療にはトレムフィア®皮下注製剤を使用してください。

※トレムフィア®皮下注製剤による自己投与は、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したうえで、本剤投与による危険性に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、医師の管理指導のもとで実施してください（自己投与についてはP.35を参照ください）。



〈潰瘍性大腸炎〉

維持療法としてトレムフィア®皮下注製剤（トレムフィア®皮下注200mgシリンジ・200mgペン）を4週間隔での皮下投与を考慮すべき集団

トレムフィア®皮下注製剤（トレムフィア®皮下注200mgシリンジ・200mgペン）を4週間隔で皮下投与する場合は、寛解導入療法開始前の病変範囲が全大腸炎型である、寛解導入療法により十分な効果が認められない（例えば、CRPなどの炎症性バイオマーカーの推移やclinical responseが認められない）、100mgを8週間隔で皮下投与した際に効果が減弱した場合等の患者の状態を考慮し、判断してください。

国際共同第II b/III相臨床試験（CNT01959UCO3001試験）には一部承認外の用法及び用量が使用された患者が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

臨床試験成績

国際共同第II b/III相臨床試験（CNT01959UCO3001試験：QUASAR試験）（承認時評価資料）¹⁻³⁾

試験概要についてはP.74を参照ください。

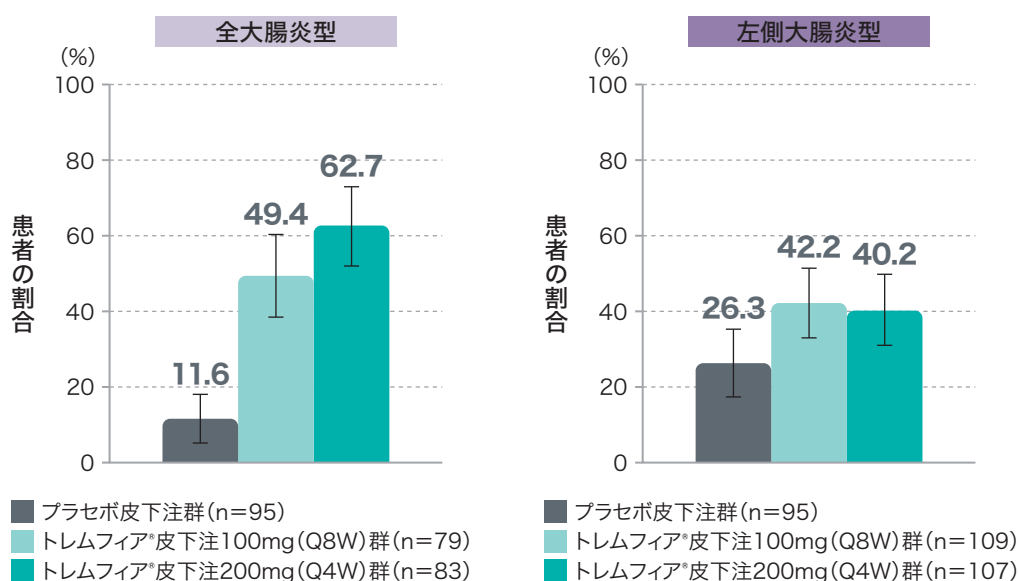
寛解維持試験：寛解導入試験ベースライン時における潰瘍性大腸炎の疾患特性別

寛解維持試験44週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)

(主要評価項目のサブグループ解析)

寛解維持試験44週時点の臨床的寛解は、全大腸炎型のプラセボ皮下注群では11.6%、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群では49.4%、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群では62.7%、左側大腸炎型のプラセボ皮下注群では26.3%、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群では42.2%、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群では40.2%に認められました。

主要評価項目のサブグループ解析：寛解維持試験44週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)



患者の割合 (エラーバー: 95%信頼区間)

寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5~9で、病歴とスクリーニング時の内視鏡での所見に基づいて、治験担当医が寛解導入試験のベースラインで潰瘍性大腸炎の疾患特性を判定

承認されているトレムフィア®点滴静注200mgの用法及び用量

通常、成人にはグセルクマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

寛解維持試験：寛解維持試験のベースライン時におけるCRP別

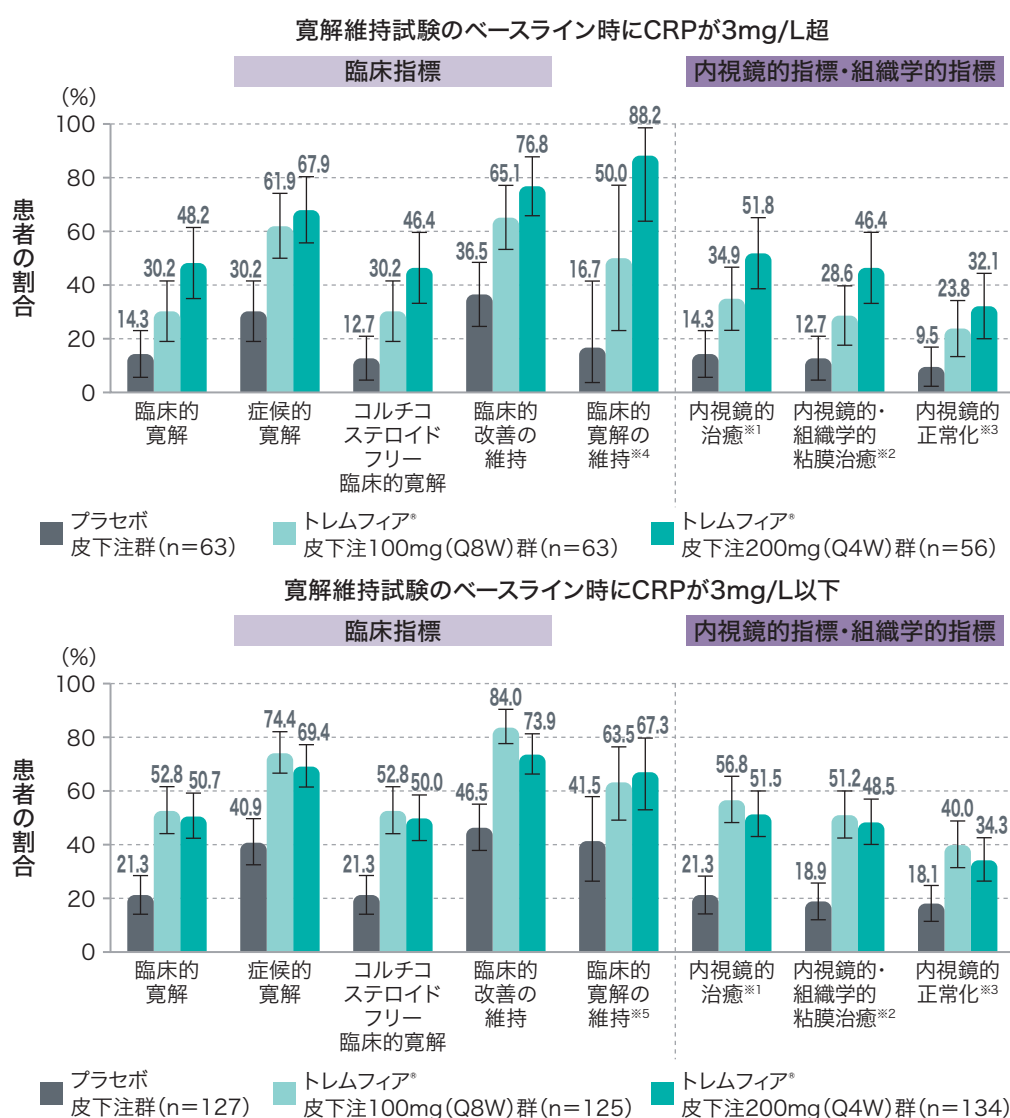
寛解維持試験44週時点の臨床指標、内視鏡的指標・組織学的指標

(主要評価項目・重要な副次評価項目のサブグループ解析)

寛解維持試験のベースライン時にCRP 3mg/L超であった患者における寛解維持試験44週時点の臨床的寛解は、プラセボ皮下注群が14.3%、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群が30.2%、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群が48.2%に認められました。

寛解維持試験のベースライン時にCRP 3mg/L以下であった患者では、プラセボ皮下注群が21.3%、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群が52.8%、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群が50.7%でした。

主要評価項目・重要な副次評価項目のサブグループ解析：寛解維持試験44週時点の臨床指標、内視鏡的指標・組織学的指標



患者の割合 (エラーバー: 95%信頼区間)

寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5~9の潰瘍性大腸炎患者

※1 Endoscopic healing (improvement)

※2 Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)

※3 Endoscopic normalization (remission)

※4 N: 寛解維持試験のベースライン時に臨床的寛解が認められた患者数 プラセボ皮下注群 (N=18)、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群 (N=14)、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群 (N=17)

※5 N: 寛解維持試験のベースライン時に臨床的寛解が認められた患者数 プラセボ皮下注群 (N=41)、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群 (N=52)、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群 (N=52)

寛解維持試験：寛解導入試験12週時に臨床的改善が認められずに皮下投与を24週まで継続した患者

寛解維持試験における症候的寛解 (Symptomatic Remission) の経時変化 (その他の有効性評価項目のサブグループ解析)

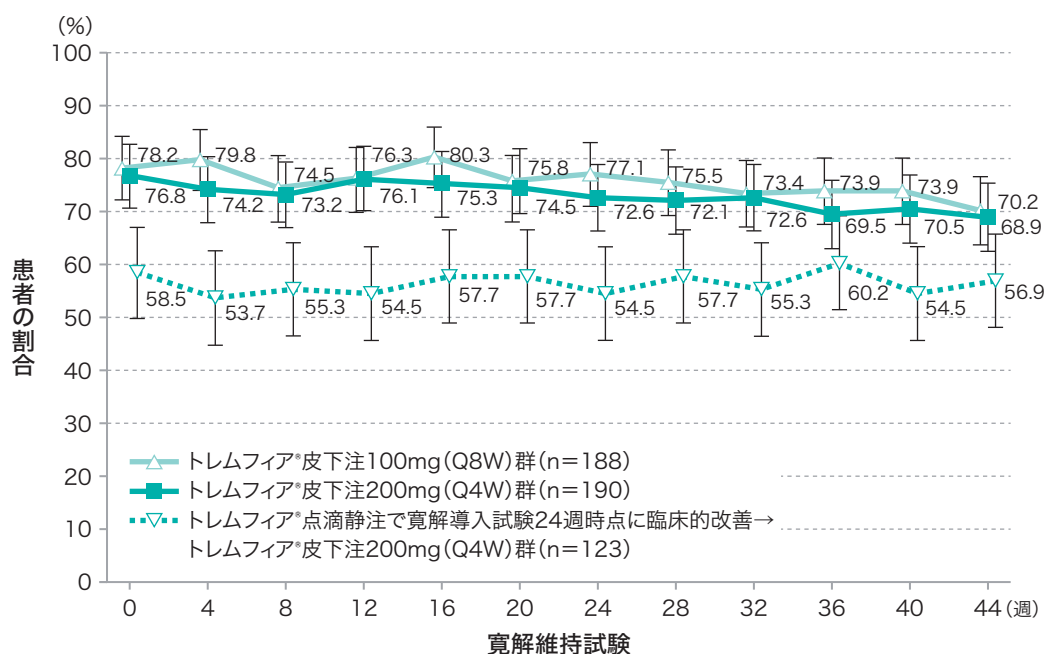
寛解導入試験2において、トレムフィア®点滴静注200mg群421例のうち、投与12週時点で臨床的改善が認められなかった125例はその後、トレムフィア®200mgを12、16、20週時点で皮下投与されており、24週時点で臨床的改善が認められた患者の割合は55.2% (69/125例) でした。

また、寛解導入試験1及び2においてトレムフィア®点滴静注群に割り付けられた患者で、12週時点には臨床的改善が認められず、24週時点で臨床的改善が認められて寛解維持試験に移行した123例*で、そのうち寛解維持試験44週時点で臨床的改善の維持及び臨床的寛解が認められた患者の割合はそれぞれ67.5% (83/123例) 及び30.1% (37/123例) でした。

また、寛解維持試験において排便回数及び血便スコアで評価する症候的寛解は下図のような経時変化を示しました。

※寛解導入試験において、12週時点で臨床的改善が認められなかった患者は、その後トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) を投与された (寛解維持試験では無作為化の対象外)。

その他の有効性評価項目のサブグループ解析：寛解維持試験における症候的寛解 (Symptomatic Remission) の経時変化



患者の割合 (エラーバー: 95%信頼区間)

寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者

承認されているトレムフィア®点滴静注200mgの用法及び用量

通常、成人にはグセルクマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

寛解維持試験：寛解維持試験期間中に臨床的改善 (Clinical Response) の消失基準に 合致した患者

寛解維持試験における用量調節12週後の症候的改善 (Symptomatic Response) 及び 症候的寛解 (Symptomatic Remission) (その他の有効性評価項目のサブグループ解析)

寛解維持試験の8週時点から32週時点の間に初めて臨床的改善の消失基準※に合致したトレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群の19例がトレムフィア®皮下注200mg (Q4W) に用量調節されました。この用量調節は盲検下で一度だけ可能でした。

用量調節12週後では、症候的改善が認められた患者は11/19例 (57.9%)、症候的寛解が認められた患者は5/19例 (26.3%) でした。

寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者

※modified Mayoスコアに基づき寛解導入試験のベースライン時と比較して以下の臨床的改善の基準を満たさなくなった場合と定義した。
臨床的改善の基準 (modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2以上減少し、直腸出血サブスコアが1点以上減少するか、直腸出血サブスコアが0又は1になった場合)

【潰瘍性大腸炎に対する主な評価方法】

●潰瘍性大腸炎の徴候・症状の評価とコルチコステロイドの使用	
Mayoスコア及びmodified Mayoスコア	Mayoスコアは、排便回数、直腸出血、医師による全般評価及び内視鏡検査の所見の4項目で構成され、それぞれのサブスコアは0～3であり、合計スコアの範囲は0～12である。 modified Mayoスコアは、医師による全般評価を含まないMayoスコアであり、合計スコアの範囲は0～9である。 Schroeder, KW., et al.: N Engl J Med., 317: 1625, 1987
臨床的寛解 (Clinical Remission)	Mayoスコアのうち排便回数サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0及び内視鏡サブスコアが0又は1で (排便回数サブスコアがベースライン時から増加していない場合) 内視鏡検査の所見で脆弱化が認められないと定義した。
臨床的改善 (Clinical Response)	modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2点以上減少し、直腸出血サブスコアがベースラインから1点以上減少するか、0又は1になった場合と定義した。
症候的寛解 (Symptomatic Remission)	Mayoスコアのうち排便回数サブスコアが0又は1で寛解導入試験のベースライン時から増加していない、及び直腸出血サブスコアが0と定義した。
臨床的寛解 (Clinical Remission) の維持	寛解維持試験のベースライン時点での臨床的寛解達成例における44週時点の臨床的寛解と定義した。
臨床的改善 (Clinical Response) の維持	寛解維持試験のベースライン時点での臨床的改善達成例における44週時点の臨床的改善と定義した。
コルチコステロイドフリー	評価時点の少なくとも8週前から経口コルチコステロイドの併用が不要になった場合と定義した。
●粘膜組織の改善評価	
内視鏡的治癒 (改善) [Endoscopic healing (improvement)]	Mayoスコアのうち内視鏡サブスコアが0又は1で内視鏡検査で脆弱化が認められないと定義した。
組織学的治癒 [Histologic healing (improvement)] 及び 内視鏡的・組織学的粘膜治癒 (改善) [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	組織学的治癒は、好中球の浸潤が陰窩の5%未満で、陰窩組織の破壊はなく、Geboes grading systemによるびらん、潰瘍又は肉芽組織が認められない場合とした。 内視鏡的・組織学的粘膜治癒は、上記に定義した内視鏡的治癒と組織学的治癒の達成と定義した。 Geboes, K., et al.: Gut., 47: 404, 2000
内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	内視鏡サブスコアが0と定義した。

〈クローン病〉

維持期の治療としてトレムフィア®皮下注製剤(トレムフィア®皮下注200mgシリンジ・200mgペン)を4週間隔での皮下投与を考慮すべき集団

トレムフィア®皮下注製剤(トレムフィア®皮下注200mgシリンジ・200mgペン)を4週間隔で皮下投与する場合は、導入期の治療開始前の疾患活動性、導入期の治療により十分な効果が認められない(例えば、CRPなどの炎症性バイオマーカーの推移や臨床的改善が認められない)、100mgを8週間隔で皮下投与した際に効果が減弱した場合等の患者の状態を考慮し、判断してください。

国際共同第II/III相臨床試験(CNT01959CRD3001試験)のウステキヌマブ投与群には一部承認外の用法及び用量が使用された患者が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

臨床試験成績

国際共同第II/III相臨床試験(CNT01959CRD3001試験: GALAXI試験)(承認時評価資料)⁴⁻⁶⁾

試験概要についてはP.86を参照ください。

承認されているウステキヌマブ皮下注製剤の用法及び用量(抜粋)

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

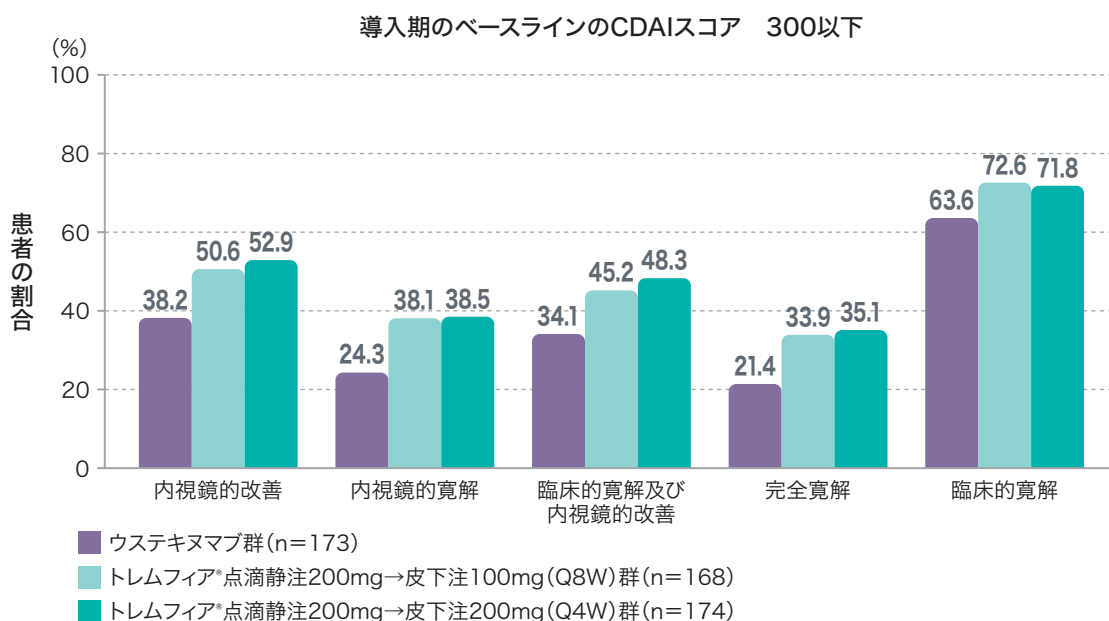
ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験 (併合解析) : 導入期のベースラインのCDAIスコア別

(重要な副次評価項目のサブグループ解析)

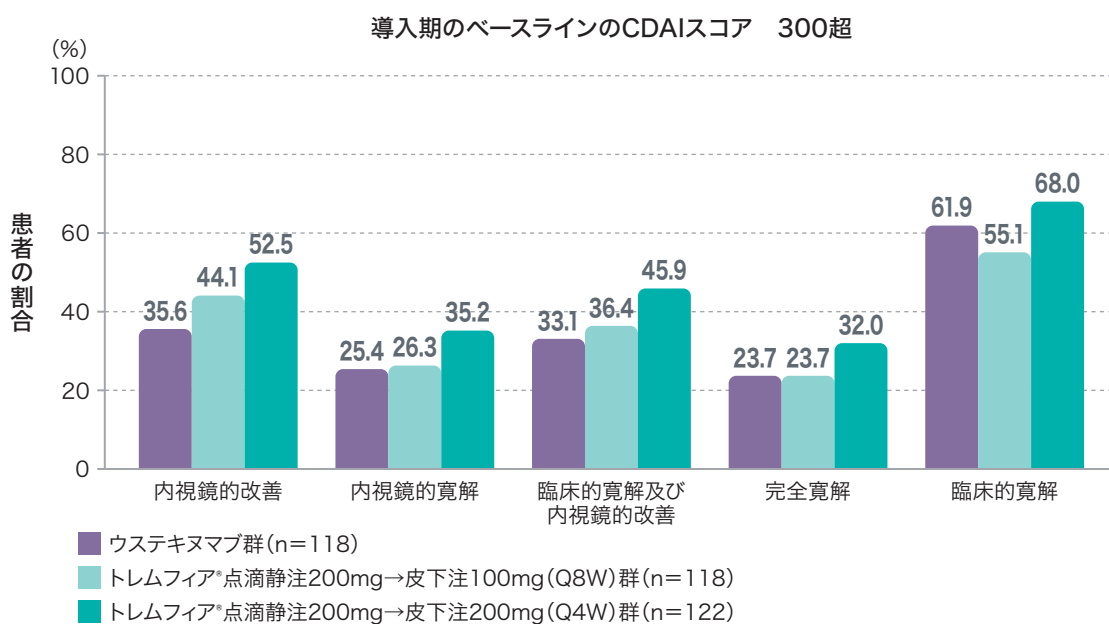
導入期のベースラインのCDAIスコア別 (300以下、300超) の部分集団における重要な副次評価項目の結果は、以下のとおりであった。

重要な副次評価項目のサブグループ解析：48週時



欠測は未達成として補完

重要な副次評価項目のサブグループ解析：48週時



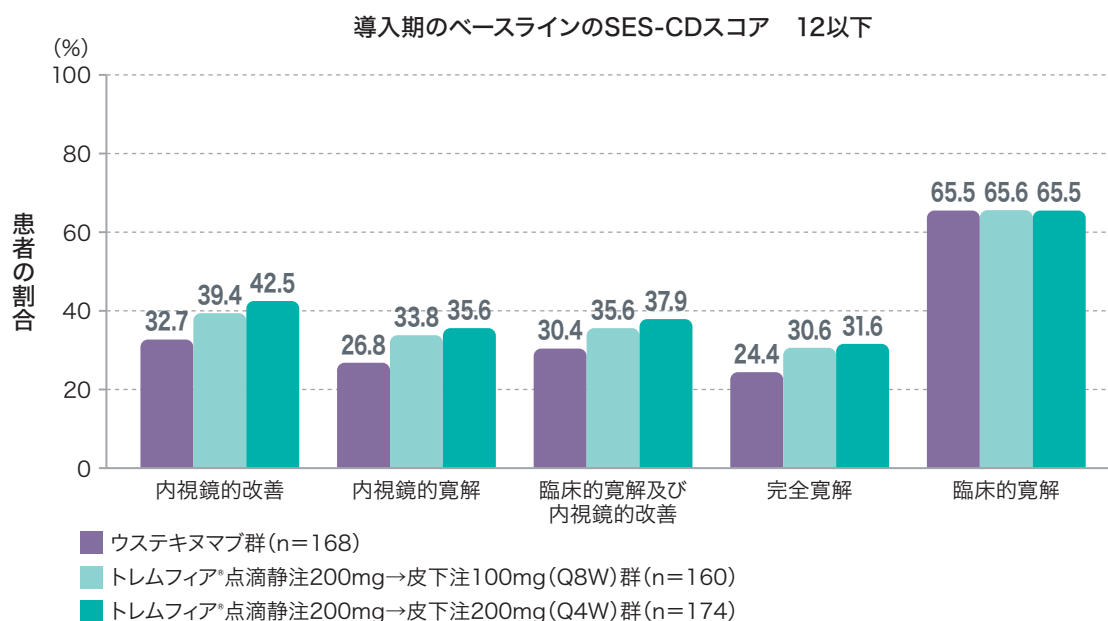
欠測は未達成として補完

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験(併合解析)：導入期のベースラインのSES-CDスコア別

(重要な副次評価項目のサブグループ解析)

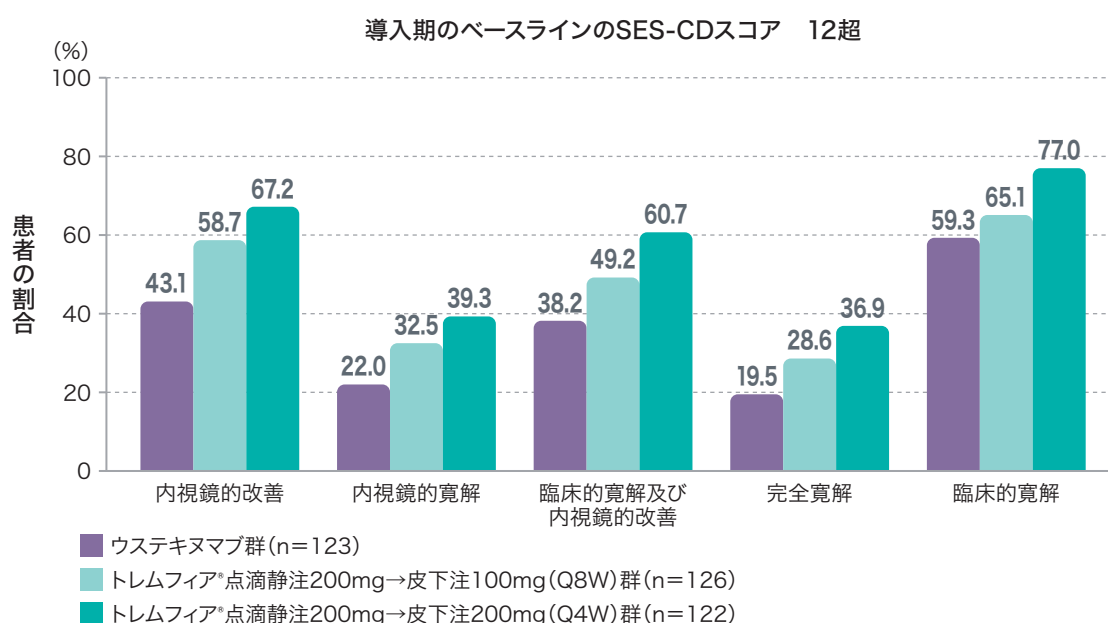
導入期のベースラインのSES-CDスコア別(12以下、12超)の部分集団における重要な副次評価項目の結果は、以下のとおりであった。

重要な副次評価項目のサブグループ解析：48週時



欠測は未達成として補完

重要な副次評価項目のサブグループ解析：48週時



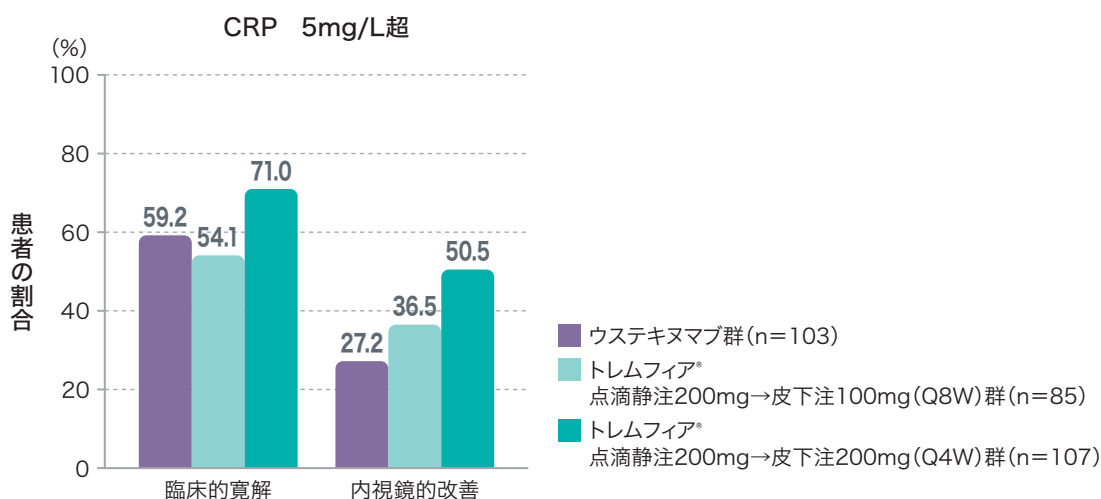
欠測は未達成として補完

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験 (併合解析) : 維持期のベースライン (12週時) のCRP別⁹⁾

(重要な副次評価項目のサブグループ解析)

12週時のCRP別 (5mg/L超、5mg/L以下) の部分集団における重要な副次評価項目の結果は、以下のとおりであった。

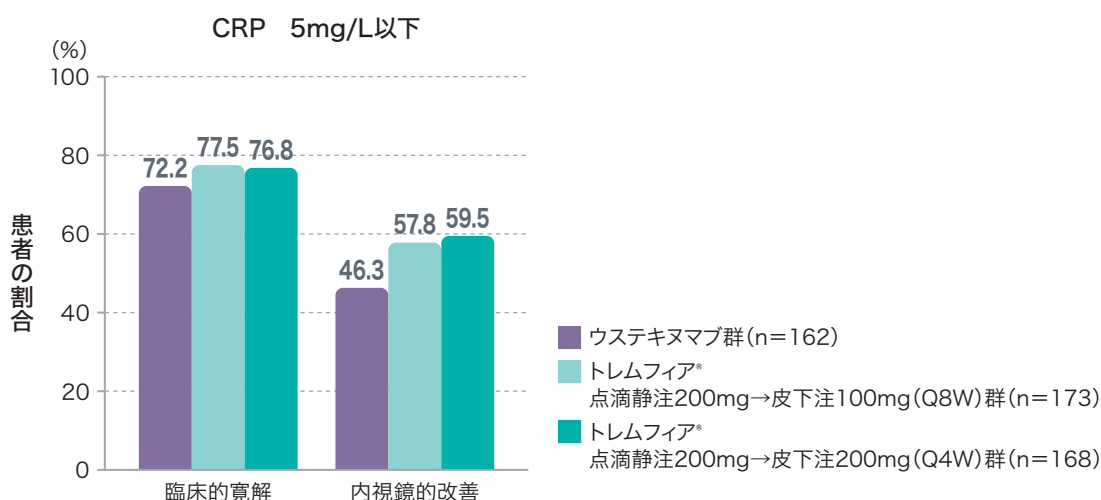
重要な副次評価項目のサブグループ解析：48週時



欠測は未達成として補完

12週の投与を完了した患者のみを対象とした

重要な副次評価項目のサブグループ解析：48週時



欠測は未達成として補完

12週の投与を完了した患者のみを対象とした

9) 審査報告書 (2025年6月24日) p61-62 : 維持期の用法・用量について (事前規定された解析ではないが、審査過程で照会事項に対する回答として提出された資料)

承認されているウステキヌマブ皮下注製剤の用法及び用量 (抜粋)

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

ウステキヌマブ (遺伝子組換え) の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験 (併合解析): 12週時に臨床的改善が認められなかった患者¹⁰⁾

48週時の内視鏡的改善 (重要な副次評価項目のサブグループ解析)

12週時に臨床的改善が認められなかった患者のうち、48週時の内視鏡的改善が認められた患者の割合は、トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 併合群で46/96例 (47.9%)、トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 併合群で33/90例 (36.7%)、ウステキヌマブ併合群で28/101例 (27.7%) であった (欠測は未達成として補完)。

12週時に内視鏡的改善が認められなかった患者¹⁰⁾

48週時の内視鏡的改善 (重要な副次評価項目のサブグループ解析)

12週時に内視鏡的改善が認められなかった患者のうち、48週時の内視鏡的改善が認められた患者の割合は、トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 併合群で79/177例 (44.6%)、トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 併合群で50/156例 (32.1%)、ウステキヌマブ併合群で41/173例 (23.7%) であった (欠測は未達成として補完)。

GALAXI 1試験:

長期継続投与期中に臨床的改善の消失基準に合致した患者

長期継続投与期中における用量調節16週後の臨床的寛解、臨床的改善 (その他の評価項目のサブグループ解析)

GALAXI 1試験において長期継続投与期に治験薬が投与された252例のうち52週から80週の間に、効果不十分の基準^{※1}に合致した35例は、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) に用量調節された。

用量調節後16週に臨床的寛解が認められた患者^{※2}の割合は、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群で2/9例、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群で3/7例、ウステキヌマブ群で3/7例、プラセボ群で1/2例、プラセボ点滴静注→ウステキヌマブ群で6/10例であった (欠測は未達成として補完)。

用量調節後16週に臨床的改善が認められた患者^{※2}の割合は、トレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群で4/9例、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群で4/7例、ウステキヌマブ群で4/7例、プラセボ群で1/2例、プラセボ点滴静注→ウステキヌマブ群で6/10例であった (欠測は未達成として補完)。

※1 効果不十分の基準 (臨床的改善が認められず、かつCDAIスコアが220以上)

※2 用量調節前のそれぞれの投与群でカウント

10) 社内資料: CNT01959CRD3001試験GALAXI 2、3: 12週時に臨床的改善が認められなかった患者の有効性及び12週時の重症度別有効性 (2025年6月24日承認) (事前規定された解析ではないが、審査過程で提出された承認された資料)

承認されているウステキヌマブ皮下注製剤の用法及び用量 (抜粋)

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

ウステキヌマブ (遺伝子組換え) の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

【クローン病に対する主な評価方法】

●クローン病の徴候・症状の評価とコルチコステロイドの使用	
CDAI及び臨床的改善 (Clinical Response)	CDAI (Crohn's Disease Activity Index) スコアは、クローン病の臨床的な疾患活動性評価指標として汎用されている指標で、過去1週間の水様便又は泥状便の回数、過去1週間の腹痛スコア、過去1週間の全般的な健康状態、腸管外合併症の数、下痢に対するロペラミド又はオピオートの使用、腹部腫瘍、ヘマトクリット値及び体重の8項目のそれぞれのスコアに係数を乗じて算出し、合計スコアが150以下の場合には非活動性に該当し、151～219はmild、220～450はmoderate、451以上がsevereと判定される。 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木) 班：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集：令和2年 臨床的改善はCDAIスコアがベースラインから100以上低下又はCDAIスコアが150未満と定義した。
臨床的寛解 (Clinical Remission)	CDAIスコアが150未満と定義した。
48週時での90日間のコルチコステロイドフリー臨床的寛解 (Clinical Remission)	48週時でのCDAIスコアが150未満かつ48週以前の少なくとも90日間のコルチコステロイド不使用と定義した。
●内視鏡的評価	
SES-CD及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) スコアは、内視鏡検査による回腸、右結腸、横行結腸、左結腸、直腸の潰瘍の有無及び大きさ、潰瘍部の表面積、病変部の表面積並びに狭窄の有無の値 (それぞれのスコアは0～3) の合計を計算する。 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木) 班：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集：令和2年 内視鏡的改善は、SES-CDスコアがベースラインから50%以上改善又はSES-CDスコアが2以下と定義した。
内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)	SES-CDスコア4以下でベースラインから少なくとも2ポイント低下かつ個々のサブコンポーネントにおいて1を超えるサブスコアがないと定義した。
完全寛解 (Deep Remission)	臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の達成と定義した。
●患者報告アウトカム	
Fatigue response	PROMIS Fatigues short form 7aにおいて、ベースラインから7ポイント以上の改善と定義した。 PROMIS Fatigue Short Form 7aは、過去7日間の疲労に関連する症状 (疲労、消耗、精神的疲労、活力の欠如)、日常活動への影響 (仕事、セルフケア、運動制限) を5段階のリッカート尺度で評価する7項目の尺度であり、スコアが高いほど疲労が強いことを示す。 Feagan, BG., et al.: J Patient Rep Outcomes. 7: 115, 2023.

2) 適用上の注意 (電子添文からの抜粋)

点滴静注製剤

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 無菌的に希釈調製を行うこと。本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。
- 14.1.2 調製前に本剤を目視で確認すること。本剤は無色～淡黄色の澄明な溶液であり、半透明の微粒子を含むことがある。大きい粒子や変色又は濁りが認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.3 日局生理食塩液250mL点滴バッグから20mLを抜き取り、廃棄する。本剤20mLをバイアルから抜き取り、日局生理食塩液250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。
- 14.1.4 調製後、室温で保管する場合は30℃、10時間を超えないこと。
- 14.1.5 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 投与前に希釈液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。
- 14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。
- 14.2.3 調製後10時間以内に投与を完了すること。
- 14.2.4 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター（ポアサイズ0.2μm）を用いて投与すること。
- 14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。
- 14.2.6 未使用残液については適切に廃棄すること。

皮下注製剤

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。

3) 投与方法

点滴静注製剤

調製時

- ◆ 無菌的に希釈調製を行ってください。
- ◆ 調製前に本剤を目視で確認してください。本剤は半透明の微粒子を含むことがあります、大きい粒子や変色又は濁りが認められた場合は使用しないでください。
- ◆ 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、20mLを抜き取ってください。
- ◆ 本剤20mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合してください。

投与時

- ◆ 投与前に希釈液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認してください。
- ◆ 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与してください。
- ◆ 調製後は10時間以内に投与完了してください。
- ◆ 無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター（ポアサイズ0.2μm）を用いて投与してください。

- ◆ 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないでください。
- ◆ 本剤のバイアルは1回使い切りなので、未使用の残液については適切に廃棄してください。

皮下注製剤（プレフィルドシリンジ、プレフィルドペン）

本剤の注射部位

- ◆ 下腹部、大腿部、上腕部のいずれかの部位に注射してください。トレムフィア®200mg皮下注ペンを使用する際は、皮下脂肪が少ない（痩せた）患者の場合は、下腹部へ注射してください。
- ◆ 同一箇所へ繰り返し注射することは避けてください。
- ◆ 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷や発赤、硬結がある部位、病変部位は避けてください。

製剤（シリンジ、ペン）の不具合とその対応

- ◆ 開封前（使用前）に針刺し防止機能が作動していた場合など
→その製剤は使用せず、現品をそのまま保存し、新しい製剤を使用してください。
その後、担当者にその旨を連絡してください。

4) 自己投与について（電子添文「重要な基本的注意」の項より）

本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

- 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、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に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、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 自己投与適用後、感染症等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。
- 自己投与を適用する場合は、使用済みのペンあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

III. 投与開始後の確認事項

患者への注意喚起

本剤投与後に「いつもと何か違う」と感じるがあれば、速やかに主治医に連絡をするようにご指導ください。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すぐに連絡するようご指導ください。

- 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。

予防接種について

下記の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、糖尿病などの基礎疾患をもつ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可能性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でください。

IV. 安全性検討事項

(1) 重要な特定されたリスク

1) 重篤な感染症

① 重篤な感染症全般

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.46 IV.(1)1) ②結核「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。

■ 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、臨床的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、国内外の市販前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^{註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・インターフェロン 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、インターフェロン 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、結核医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（带状疱疹（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歳以上の者又は带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）に対しては带状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え带状疱疹ワクチン（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、ペゴル、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. 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 ペ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_guidlines/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.

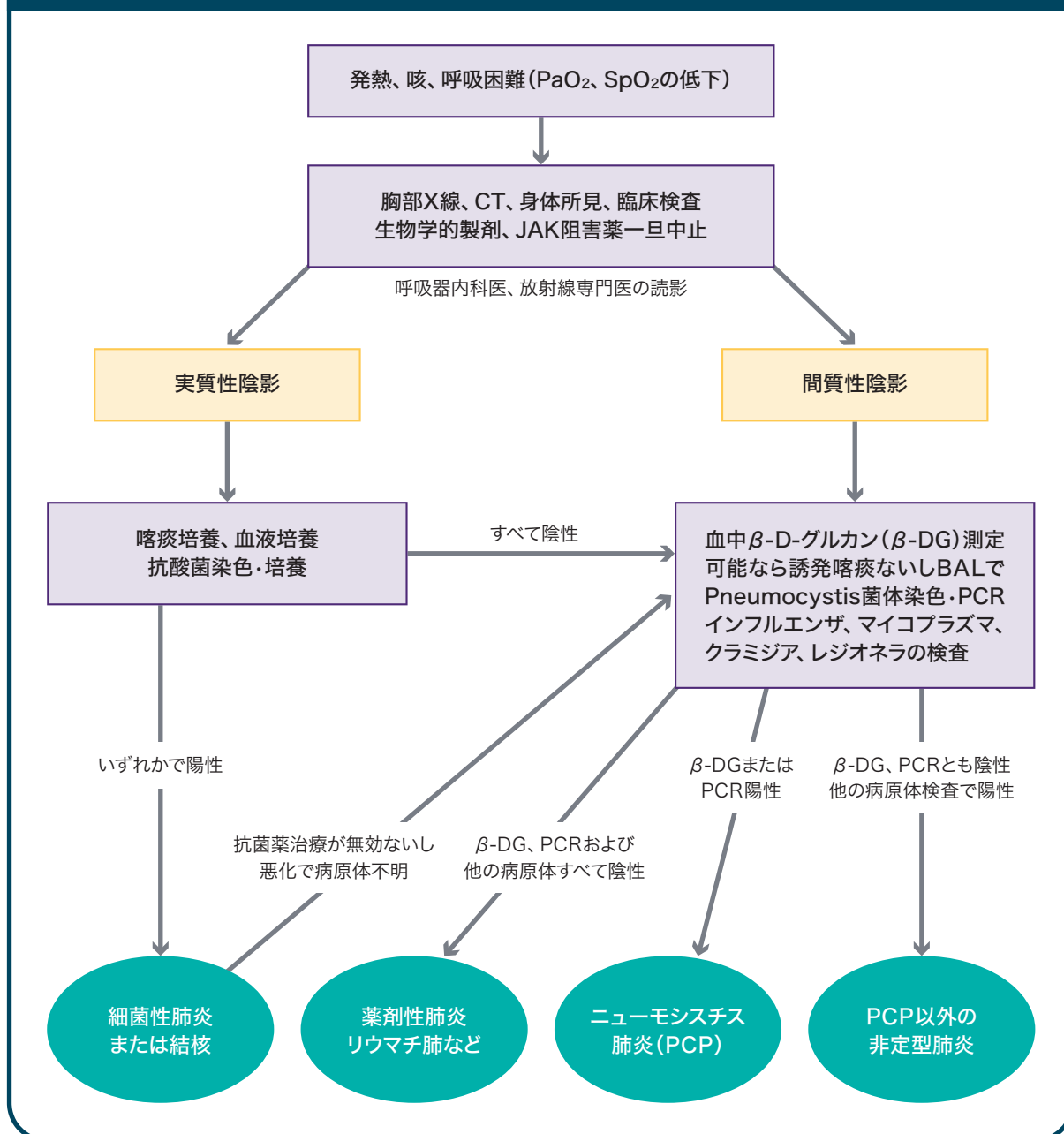
23. George MD, Baker JF, Hsu JY, Wu Q, Xie F, Chen L, et al. Perioperative Timing of Infliximab and the Risk of Serious Infection After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 ; 69 (12) : 1845-54.
24. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 ; 58 (2) : e3-e42.
25. Goeb V, Ardizzone 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
(2026年7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)
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_tnf_240710.pdf (2026年7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。

3) 肝機能障害

自己免疫性肝炎等の肝機能障害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

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、かゆみ、吐き気などの症状があらわれます。

対処方法

- 上記のような症状が発現し、持続する場合には、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。
- 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ください。

投与中の注意事項

- 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してください。

(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

- 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第IIb/III相臨床試験(UCO3001試験)において、寛解導入試験にて認められた悪性腫瘍の発現割合は本剤点滴静注製剤200mgを4週間隔投与群で0.4%(2/548例)、プラセボ群で0%(0/403例)でした。寛解維持試験にて認められた悪性腫瘍の発現割合は本剤皮下注製剤100mgを8週間隔投与群で0%(0/197例)、200mgを4週間隔投与群で0.5%(1/199例)、プラセボ群で2.0%(4/203例)でした。
- 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(UCO3004試験)において12週時までに認められた悪性腫瘍の発現割合は、本剤皮下注400mg群で0.4%(1/279例)であり、プラセボ群で0%(0/139例)でした。24週時までの本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)における悪性腫瘍の発現割合は0.4%(1/279例)であり、プラセボ群で0.7%(1/139例)でした。
- クローン病患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験(CRD3001試験)において12週時までに認められた悪性腫瘍の発現割合は、本剤点滴静注併合群(点滴静注製剤200mg又は600mg又は1200mgを4週間隔投与)で0%(0/779例)、プラセボ群で0%(0/211例)でした。48週時までの本剤併合群(点滴静注製剤200mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔投与、又は点滴静注製剤200mg又は600mg又は1200mgを4週間隔投与後に皮下注製剤200mgを4週間隔投与)における悪性腫瘍の発現割合は0.3%(2/780例)、プラセボ群では0%(0/211例)でした。
- クローン病患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(CRD3004試験)において12週時までに認められた悪性腫瘍の発現割合は、本剤皮下注400mg群で0.4%(1/230例)、プラセボ群で0%(0/117例)でした。48週時までの本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)における悪性腫瘍の発現割合は0.4%(1/274例)、プラセボ群では0%(0/117例)でした。
- クローン病患者を対象とした国内第III相臨床試験(CRD3003試験)において48週時までに認められた悪性腫瘍の発現割合は、本剤投与群で0%(0/38例)でした。

2) 免疫原性

抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者数は限られており、臨床試験において抗グセルクマブ抗体の発現の有無による、血中濃度のトラフ値、有効性、重篤な過敏症に関連する有害事象の発現割合への明確な影響は認められていません。しかしながら、本剤は生物学的製剤であり外来タンパク質を注射投与することで、免疫反応の原因となる可能性があります。

■ 発現状況

- 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第IIb/III相臨床試験(UCO3001試験)において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、第III相寛解導入試験の12週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は1.4%(6/428例)であり、中和抗体が認められた患者はいませんでした。寛解維持試験の44週時点までに継続的に本剤の投与を受け、抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は11.7%(61/523例)であり、そのうち11例(11/523例、2.1%)に中和抗体が認められました。
- 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(UCO3004試験)において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、12週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤皮下注400mg群で2.5%(7/279例)であり、そのうち2例(2/279例、0.7%)に中和抗体が認められました。
24週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)で8.6%(24/279例)であり、そのうち3例(3/279例、1.1%)に中和抗体が認められました。
- クローン病患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験(CRD3001試験)において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、12週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤点滴静注200mg併合群で1.3%(8/634例)であり、そのうち1例(1/634例、0.2%)に中和抗体が認められました。48週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤併合群(点滴静注製剤200mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)で4.7%(30/634例)であり、そのうち2例(2/634例、0.3%)に中和抗体が認められました。
- クローン病患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(CRD3004試験)において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、12週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤皮下注400mg群で0.9%(2/230例)であり、中和抗体が認められた患者はいませんでした。また、48週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)で8.7%(20/230例)であり、そのうち2例(2/230例、0.9%)に中和抗体が認められました。
- クローン病患者を対象とした国内第III相臨床試験(CRD3003試験)において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、12週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者は本剤投与群で認められませんでした(0/37例)。また、48週時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤投与群で2.7%(1/37例)であり、中和抗体が認められた患者はいませんでした。

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。

■ 発現状況

- 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第II b/III相臨床試験(UCO3001試験)において、寛解導入試験にて認められた好中球数減少の発現割合は本剤点滴静注製剤200mg投与群で1.8%(10/548例)、プラセボ群で1.5%(6/403例)でした。寛解維持試験にて認められた好中球数減少の発現割合は本剤皮下注製剤100mgを8週間隔投与群で2.5%(5/197例)、200mgを4週間隔投与群で3.5%(7/199例)、プラセボ群で3.0%(6/203例)でした。
- 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(UCO3004試験)において12週時までに認められた好中球数減少の発現割合は、本剤皮下注400mg群で0.7%(2/279例)であり、プラセボ群で0%(0/139例)でした。24週時までの本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)における好中球数減少の発現割合は1.1%(3/279例)であり、プラセボ群で0.7%(1/139例)でした。
- クローン病患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験(CRD3001試験)において12週時までに認められた好中球数減少の発現割合は、本剤点滴静注併合群(点滴静注製剤200mg又は600mg又は1200mgを4週間隔投与)で0.6%(5/779例)、プラセボ群で0%(0/211例)でした。48週時までの本剤併合群(点滴静注製剤200mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔投与、又は点滴静注製剤200mg又は600mg又は1200mgを4週間隔投与後に皮下注製剤200mgを4週間隔投与)における好中球数減少の発現割合は1.0%(8/780例)、プラセボ群では0%(0/211例)でした。
- クローン病患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(CRD3004試験)において12週時までに認められた好中球数減少の発現割合は、本剤皮下注400mg群で0.4%(1/230例)、プラセボ群で0%(0/117例)でした。48週時までの本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)における好中球数減少の発現割合は0.7%(2/274例)、プラセボ群では0.9%(1/117例)でした。
- クローン病患者を対象とした国内第III相臨床試験(CRD3003試験)において48週時までに認められた好中球数減少の発現割合は、本剤投与群で0%(0/38例)でした。

4) 心血管系事象

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。

■ 発現状況

- ・潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第IIb/III相臨床試験(UCO3001試験)において、寛解導入試験にて認められた主要心血管系イベント(MACE)*の発現割合は本剤点滴静注製剤200mg投与群で0.4%(2/548例)、プラセボ群で0.5%(2/403例)でした。寛解維持試験にて認められたMACEの発現割合は本剤皮下注製剤100mgを8週間隔投与群で0%(0/197例)、200mgを4週間隔投与群で0.5%(1/199例)、プラセボ群で0%(0/203例)でした。
- ・潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(UCO3004試験)において12週時までに認められたMACEの発現割合は、本剤皮下注400mg群で0.4%(1/279例)であり、プラセボ群で0%(0/139例)でした。24週時までの本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)におけるMACEの発現割合は0.4%(1/279例)であり、プラセボ群で0%(0/139例)でした。
- ・クローン病患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験(CRD3001試験)において12週時までに認められたMACEの発現割合は、本剤点滴静注併合群(点滴静注製剤200mg又は600mg又は1200mgを4週間隔投与)で0%(0/779例)、プラセボ群で0%(0/211例)でした。48週時までの本剤併合群(点滴静注製剤200mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔投与、又は点滴静注製剤200mg又は600mg又は1200mgを4週間隔投与後に皮下注製剤200mgを4週間隔投与)におけるMACEの発現割合は0.1%(1/780例)、プラセボ群では0%(0/211例)でした。
- ・クローン病患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(CRD3004試験)において12週時までに認められたMACEの発現割合は、本剤皮下注400mg併合群で0%(0/230例)、プラセボ群で0%(0/117例)でした。48週時までの本剤併合群(皮下注製剤400mg 4週間隔投与後に皮下注製剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔投与)におけるMACEの発現割合は0%(0/274例)、プラセボ群では0%(0/117例)でした。
- ・クローン病患者を対象とした国内第III相臨床試験(CRD3003試験)において48週時までに認められたMACEの発現割合は、本剤投与群で0%(0/38例)でした。

*心血管系疾患による死亡、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中のいずれかに該当する事象

(3) 副作用一覧

〈潰瘍性大腸炎：点滴静注製剤による導入投与後、皮下注製剤による維持投与〉

副作用発現状況

臨床試験	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
患者数	108	440	197	422
副作用発現症例数	14	57	34	84
副作用発現割合 (%)	13.0	13.0	17.3	19.9

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)			
	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9%)	16 (3.6%)	3 (1.5%)	10 (2.4%)
発疹	1 (0.9%)	5 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
そう痒症	0	2 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (0.5%)
湿疹	0	2 (0.5%)	0	0
乾癬	0	1 (0.2%)	0	0
脱毛症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚囊腫	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (0.2%)	0	0
多汗症	0	1 (0.2%)	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚灼熱感	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚硬結	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚刺激	0	1 (0.2%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.2%)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2%)
機械性蕁麻疹	0	0	0	1 (0.2%)
秕糠疹	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚局面	0	0	0	1 (0.2%)
尋常性白斑	0	0	0	1 (0.2%)

(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)			
	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
臨床検査	3 (2.8%)	12 (2.7%)	7 (3.6%)	12 (2.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)
好中球数減少	0	3 (0.7%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)
白血球数減少	0	3 (0.7%)	3 (1.5%)	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
好中球数増加	0	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中クロール増加	0	1 (0.2%)	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.9%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2%)	0	0
血中ナトリウム増加	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
好中球百分率増加	0	1 (0.2%)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.5%)	0
体重増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (0.2%)
血中尿素増加	0	0	1 (0.5%)	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.5%)	0
感染症および寄生虫症	3 (2.8%)	15 (3.4%)	6 (3.0%)	20 (4.7%)
気道感染	0	3 (0.7%)	1 (0.5%)	9 (2.1%)
毛包炎	1 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
四肢膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2%)	0	0
COVID-19	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
よう	0	1 (0.2%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Herpes simplex infection	1 (0.9%)	0	0	3 (0.7%)

(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)			
	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
麦粒腫	0	1 (0.2%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.2%)	0	0
爪囲炎	0	1 (0.2%)	0	0
肺炎	0	1 (0.2%)	0	0
鼻炎	0	1 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.2%)	0	0
歯感染	0	1 (0.2%)	0	0
尿路感染	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
水痘带状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0
带状疱疹	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)
扁桃炎	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)
膿瘍	0	0	1 (0.5%)	0
カンピロバクター感染	0	0	0	1 (0.2%)
膀胱炎	0	0	1 (0.5%)	0
せつ	0	0	0	1 (0.2%)
爪真菌症	0	0	0	1 (0.2%)
胃腸障害	3 (2.8%)	7 (1.6%)	4 (2.0%)	18 (4.3%)
腹痛	3 (2.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
潰瘍性大腸炎	1 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	13 (3.1%)
悪心	0	2 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
下痢	1 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
嘔吐	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.9%)	0	0	0
排便困難	0	1 (0.2%)	0	0
排便回数増加	1 (0.9%)	0	0	0
大腸狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
口唇乾燥	0	1 (0.2%)	0	0
上腹部痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
直腸出血	0	0	0	2 (0.5%)
肛門そう痒症	0	0	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.5%)	0
小腸ポリープ	0	0	0	1 (0.2%)

(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)			
	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
神経系障害	2 (1.9%)	10 (2.3%)	4 (2.0%)	6 (1.4%)
頭痛	2 (1.9%)	5 (1.1%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)
失神	1 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
浮動性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
体位性めまい	0	1 (0.2%)	0	0
記憶障害	0	1 (0.2%)	0	0
神経痛	0	1 (0.2%)	0	0
本態性振戦	0	0	1 (0.5%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9%)	6 (1.4%)	4 (2.0%)	32 (7.6%)
疲労	1 (0.9%)	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
無力症	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	0
悪寒	0	1 (0.2%)	0	0
粘膜の炎症	0	1 (0.2%)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
末梢腫脹	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
発熱	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位反応	0	0	2 (1.0%)	16 (3.8%)
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.5%)	5 (1.2%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	4 (0.9%)
注射部位硬結	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位過敏反応	0	0	0	3 (0.7%)
注射部位発疹	0	0	0	2 (0.5%)
注射部位変色	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位血腫	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位炎症	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.5%)	0

(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)			
	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
筋骨格系および結合組織障害	0	6 (1.4%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)
関節痛	0	4 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
四肢痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
筋肉痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
関節炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.9%)	2 (0.5%)	6 (3.0%)	7 (1.7%)
リンパ球減少症	1 (0.9%)	0	3 (1.5%)	1 (0.2%)
好中球減少症	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
リンパ球増加症	0	1 (0.2%)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
白血球減少症	0	0	0	4 (0.9%)
貧血	0	0	2 (1.0%)	1 (0.2%)
小球性貧血	0	0	0	1 (0.2%)
単球減少症	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.9%)	1 (0.2%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
咳嗽	2 (1.9%)	0	0	0
喘息	0	1 (0.2%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔の炎症	0	0	1 (0.5%)	0
副鼻腔痛	0	0	1 (0.5%)	0
心臓障害	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	0	1 (0.2%)	0	0
動悸	0	0	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)	0	0
回転性めまい	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	0	2 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
不眠症	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)
うつ病	0	0	1 (0.5%)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.5%)	0

(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)			
	UCO3001試験 (寛解導入試験、点滴静注製剤)* ¹ 12週時まで		UCO3001試験 (寛解維持試験、皮下注製剤)* ² 寛解維持試験の44週時まで	
	第IIb相 寛解導入試験1* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解導入試験2* ³ (200mg投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (100mg 8週間隔投与群)	第III相 寛解維持試験* ³ (200mg 4週間隔投与群)
血管障害	0	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ほてり	0	1 (0.2%)	0	0
高血圧	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
肝機能異常	0	1 (0.2%)	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
注入に伴う反応	0	1 (0.2%)	0	0
処置による頭痛	0	0	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2%)	0	0
頻発月経	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (0.5%)
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.2%)
血液量減少症	0	0	0	1 (0.2%)
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	0	0	2 (0.5%)
腺癌	0	0	0	1 (0.2%)
消化管粘膜下腫瘍	0	0	0	1 (0.2%)
眼障害	0	0	0	1 (0.2%)
視力低下	0	0	0	1 (0.2%)

MedDRA version 26.0

*1 ベースラインのmodified Mayoスコアが4～9で、本剤を投与した患者を対象とした解析セット (UC導入期全投与安全性解析対象集団)。

*2 ベースラインのmodified Mayoスコアが4～9で、寛解導入試験で本剤を投与した患者を対象とした解析セット (UC維持期全投与安全性解析対象集団)。

*3 トレムフィア®点滴静注200mg・皮下注200mgシリンジ・皮下注200mgペン承認時、トレムフィア®100mgシリンジ効能効果追加承認時。

〈潰瘍性大腸炎：皮下注製剤による導入投与〉

副作用発現状況

臨床試験	UCO3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 12週時まで
患者数	279
副作用発現症例数	33
副作用発現割合 (%)	11.8

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)
	UCO3004試験*1 (導入投与期間、 皮下注製剤) 12週時まで
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (5.0%)
注射部位紅斑	8 (2.9%)
注射部位疼痛	2 (0.7%)
注射部位腫脹	2 (0.7%)
疲労	1 (0.4%)
注射部位内出血	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
注射部位浮腫	1 (0.4%)
注射部位知覚異常	1 (0.4%)
適用部位疼痛	0
皮膚および皮下組織障害	8 (2.9%)
脱毛症	3 (1.1%)
湿疹	2 (0.7%)
そう痒症	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)
ざ瘡	1 (0.4%)
そう痒性皮疹	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	4 (1.4%)
毛巣病	1 (0.4%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)
胃腸炎	1 (0.4%)
白癬感染	1 (0.4%)
上咽頭炎	0
膿疱性皮疹	0
ウイルス感染	0

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)
	UCO3004試験*1 (導入投与期間、 皮下注製剤) 12週時まで
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.4%)
関節痛	2 (0.7%)
仙骨痛	1 (0.4%)
筋痙縮	1 (0.4%)
神経系障害	4 (1.4%)
頭痛	2 (0.7%)
体位性めまい	1 (0.4%)
嗜眠	1 (0.4%)
坐骨神経痛	1 (0.4%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)
白血球減少症	2 (0.7%)
血小板減少症	1 (0.4%)
貧血	0
胃腸障害	3 (1.1%)
潰瘍性大腸炎	2 (0.7%)
歯痛	1 (0.4%)
結腸異形成	0
悪心	0
精神障害	1 (0.4%)
睡眠障害	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0
皮膚損傷	0
臨床検査	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0

MedDRA version 26.1

*1 ベースラインのmodified Mayoスコアが5～9で、本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団。
 効能効果追加承認時

〈潰瘍性大腸炎：皮下注製剤による導入投与後、皮下注製剤による維持投与〉

副作用発現状況

臨床試験	UCO3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 24週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
患者数	139	140
副作用発現症例数	28	18
副作用発現割合(%)	20.1	12.9

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)	
	UCO3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 24週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (5.0%)	9 (6.4%)
注射部位反応	5 (3.6%)	7 (5.0%)
注射部位腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.7%)
疲労	0	2 (1.4%)
注射部位硬結	0	1 (0.7%)
倦怠感	0	1 (0.7%)
注射部位内出血	0	1 (0.7%)
注射部位浮腫	1 (0.7%)	0
適用部位紅斑	0	1 (0.7%)
適用部位浮腫	0	1 (0.7%)
注射部位知覚異常	1 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症	4 (2.9%)	4 (2.9%)
尿路感染	1 (0.7%)	0
白癬感染	1 (0.7%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.7%)	0
中耳炎	0	1 (0.7%)
虫垂炎	0	1 (0.7%)
胃腸炎	1 (0.7%)	0
毛巣病	0	1 (0.7%)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (0.7%)

(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)	
	UCO3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 24週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
胃腸障害	7 (5.0%)	2 (1.4%)
潰瘍性大腸炎	5 (3.6%)	0
腹痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)
悪心	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嘔吐	0	1 (0.7%)
歯痛	1 (0.7%)	0
臨床検査	1 (0.7%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (7.9%)	1 (0.7%)
そう痒症	0	1 (0.7%)
脱毛症	4 (2.9%)	0
発疹	3 (2.2%)	0
湿疹	2 (1.4%)	0
ざ瘡	1 (0.7%)	0
汗腺炎	2 (1.4%)	0
神経皮膚炎	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)
白血球減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血小板減少症	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.9%)	3 (2.1%)
関節痛	3 (2.2%)	2 (1.4%)
筋痙縮	1 (0.7%)	0
仙骨痛	0	1 (0.7%)
神経系障害	4 (2.9%)	1 (0.7%)
頭痛	2 (1.4%)	1 (0.7%)
体位性めまい	1 (0.7%)	0
嗜眠	1 (0.7%)	0
坐骨神経痛	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.7%)
精神障害	0	1 (0.7%)
睡眠障害	0	1 (0.7%)

(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)	
	UCO3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 24週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
血管障害	0	1 (0.7%)
高血圧	0	1 (0.7%)
免疫系障害	0	1 (0.7%)
薬物過敏症	0	1 (0.7%)

MedDRA version 26.1

*1 ベースラインのmodified Mayoスコアが5～9で、本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団。
効能効果追加承認時

〈クローン病：点滴静注製剤による導入投与〉

副作用発現状況

臨床試験	CRD3001試験 (導入投与期間、点滴静注製剤) 12週時まで			CRD3003試験*1 (導入投与期間、 点滴静注製剤) 12週時まで
	GALAXI 1*1 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 2*2 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 3*2 200mg 4週間隔投与群	200mg 4週間隔投与群
患者数	73	296	299	38
副作用発現症例数	6	38	39	2
副作用発現割合 (%)	8.2	12.8	13.0	5.3

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)			
	CRD3001試験 (導入投与期間、点滴静注製剤) 12週時まで			CRD3003試験*1 (導入投与期間、 点滴静注製剤) 12週時まで
	GALAXI 1*1 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 2*2 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 3*2 200mg 4週間隔投与群	200mg 4週間隔投与群
感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	0
気道感染	1 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0
毛包炎	0	0	1 (0.3%)	0
Herpes simplex infection	0	1 (0.3%)	0	0
麦粒腫	0	1 (0.3%)	0	0
結膜炎	0	0	1 (0.3%)	0
眼感染	0	0	1 (0.3%)	0
感染	0	0	1 (0.3%)	0
下気道感染	0	1 (0.3%)	0	0
扁桃炎	0	0	1 (0.3%)	0
臨床検査	0	6 (2.0%)	9 (3.0%)	0
白血球数減少	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0
好中球数減少	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
好中球数増加	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
血小板数増加	0	0	1 (0.3%)	0
SARS-CoV-2検査陽性	0	0	1 (0.3%)	0
体重増加	0	0	1 (0.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	1 (2.6%)
発疹	0	0	2 (0.7%)	0

(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)			
	CRD3001試験 (導入投与期間、点滴静注製剤) 12週時まで			CRD3003試験*1 (導入投与期間、 点滴静注製剤) 12週時まで
	GALAXI 1*1 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 2*2 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 3*2 200mg 4週間隔投与群	200mg 4週間隔投与群
そう痒症	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
ざ瘡	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
皮膚乾燥	0	1 (0.3%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.3%)	0
血管浮腫	0	0	0	1 (2.6%)
皮膚炎	0	0	1 (0.3%)	0
紅斑	0	1 (0.3%)	0	0
皮膚病変	0	1 (0.3%)	0	0
胃腸障害	1 (1.4%)	9 (3.0%)	7 (2.3%)	0
悪心	1 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
腹痛	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
下痢	0	0	1 (0.3%)	0
便秘	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
大腸狭窄	0	0	1 (0.3%)	0
嘔吐	0	0	1 (0.3%)	0
腹部膨満	0	1 (0.3%)	0	0
上腹部痛	0	1 (0.3%)	0	0
消化不良	1 (1.4%)	0	0	0
鼓腸	0	1 (0.3%)	0	0
胃腸管痙	0	1 (0.3%)	0	0
歯肉痛	0	0	1 (0.3%)	0
血便排泄	0	1 (0.3%)	0	0
腸閉塞	0	1 (0.3%)	0	0
肛門周囲痛	0	0	1 (0.3%)	0
神経系障害	2 (2.7%)	3 (1.0%)	9 (3.0%)	0
頭痛	2 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.3%)	0
体位性めまい	0	0	1 (0.3%)	0
味覚不全	1 (1.4%)	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (0.3%)	0
片頭痛	0	0	1 (0.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.1%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (2.6%)
発熱	1 (1.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (2.6%)

(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)			
	CRD3001試験 (導入投与期間、点滴静注製剤) 12週時まで			CRD3003試験*1 (導入投与期間、 点滴静注製剤) 12週時まで
	GALAXI 1*1 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 2*2 200mg 4週間隔投与群	GALAXI 3*2 200mg 4週間隔投与群	200mg 4週間隔投与群
疲労	2 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0
注射部位反応	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
歩行障害	0	1 (0.3%)	0	0
高体温症	0	1 (0.3%)	0	0
倦怠感	0	1 (0.3%)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0
リンパ球減少症	1 (1.4%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0
白血球減少症	1 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
好中球減少症	0	0	1 (0.3%)	0
貧血	0	1 (0.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0
関節痛	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
筋痙縮	0	3 (1.0%)	0	0
四肢痛	0	0	1 (0.3%)	0
関節炎	0	1 (0.3%)	0	0
背部痛	0	1 (0.3%)	0	0
腓径部痛	0	1 (0.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
呼吸困難	0	2 (0.7%)	0	0
鼻閉	0	0	1 (0.3%)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.3%)	0
血管障害	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
ほてり	0	0	1 (0.3%)	0
潮紅	0	1 (0.3%)	0	0
精神障害	0	0	1 (0.3%)	0
不眠症	0	0	1 (0.3%)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (0.7%)	0
肝障害	0	0	1 (0.3%)	0
肝損傷	0	0	1 (0.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.3%)	0
注入に伴う反応	0	0	1 (0.3%)	0

MedDRA version 26.1

*1 本剤を1回以上投与したクローン病患者を対象とした安全性解析対象集団。

*2 SES-CDスコアが6以上 (孤立性回腸炎を有する場合は4以上) で本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団。

効能効果追加承認時

<クローン病：点滴静注製剤による導入投与後、皮下注製剤による維持投与>

副作用発現状況

臨床試験	CRD3001試験 (維持投与期間、皮下注製剤) 12-48週時まで						CRD3003試験*1 (維持投与期間、 皮下注製剤) 12-48週時まで
	GALAXI 1*1		GALAXI 2*2		GALAXI 3*2		200mg 4週間隔投与群
	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	
患者数	60	118	147	146	141	141	35
副作用発現症例数	10	23	18	30	25	18	3
副作用発現割合 (%)	16.7	19.5	12.2	20.5	17.7	12.8	8.6

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)						
	CRD3001試験 (維持投与期間、皮下注製剤) 12-48週時まで						CRD3003試験*1 (維持投与期間、 皮下注製剤) 12-48週時まで
	GALAXI 1*1		GALAXI 2*2		GALAXI 3*2		200mg 4週間隔投与群
	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0%)	7 (5.9%)	2 (1.4%)	11 (7.5%)	6 (4.3%)	6 (4.3%)	2 (5.7%)
注射部位反応	2 (3.3%)	4 (3.4%)	1 (0.7%)	5 (3.4%)	6 (4.3%)	4 (2.8%)	0
注射部位腫脹	2 (3.3%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0
注射部位そう痒感	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)
注射部位硬結	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)
末梢腫脹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
発熱	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (2.9%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
注射部位刺激感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	7 (5.9%)	3 (2.0%)	8 (5.5%)	4 (2.8%)	8 (5.7%)	0
気道感染	0	5 (4.2%)	0	4 (2.7%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)	0
带状疱疹	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0
扁桃炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
尿路感染	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0

(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)						
	CRD3001試験 (維持投与期間、皮下注製剤) 12-48週時まで						CRD3003試験*1 (維持投与期間、 皮下注製剤) 12-48週時まで
	GALAXI 1*1		GALAXI 2*2		GALAXI 3*2		200mg 4週間隔投与群
	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	
Herpes simplex infection	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
膿疱	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
四肢膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
喉頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口腔真菌感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
骨盤膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
外陰腔真菌感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (5.0%)	3 (2.5%)	5 (3.4%)	6 (4.1%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (3.3%)	2 (1.7%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
白血球数減少	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
血小板数減少	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
好中球百分率増加	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

(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)						
	CRD3001試験 (維持投与期間、皮下注製剤) 12-48週時まで						CRD3003試験*1 (維持投与期間、 皮下注製剤) 12-48週時まで
	GALAXI 1*1		GALAXI 2*2		GALAXI 3*2		200mg 4週間隔投与群
	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	
胃腸障害	2 (3.3%)	3 (2.5%)	3 (2.0%)	5 (3.4%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0
腹痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
悪心	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
クローン病	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
便秘	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
下痢	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	0
回腸狭窄	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
イレウス	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3%)	4 (3.4%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)	1 (2.9%)
そう痒症	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (2.9%)
発疹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
脱毛症	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
ざ瘡	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚病変	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
斑	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
丘疹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

(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)						
	CRD3001試験 (維持投与期間、皮下注製剤) 12-48週時まで						CRD3003試験*1 (維持投与期間、 皮下注製剤) 12-48週時まで
	GALAXI 1*1		GALAXI 2*2		GALAXI 3*2		200mg 4週間隔投与群
	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	
血液およびリンパ系障害	1 (1.7%)	1 (0.8%)	4 (2.7%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (2.9%)
白血球減少症	1 (1.7%)	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
リンパ球減少症	0	0	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
好中球減少症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (2.9%)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
リンパ節症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	4 (3.4%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	0
頭痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	0
片頭痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
灼熱感	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
味覚障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7%)	2 (1.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0
関節痛	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
筋肉痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
四肢腫痛	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
咳嗽	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
発声障害	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	0	1 (0.8%)	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0	0
不眠症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
不安	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
抑うつ症状	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
過体重	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

(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)						
	CRD3001試験 (維持投与期間、皮下注製剤) 12-48週時まで						CRD3003試験*1 (維持投与期間、 皮下注製剤) 12-48週時まで
	GALAXI 1*1		GALAXI 2*2		GALAXI 3*2		200mg 4週間隔投与群
	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	100mg 8週間隔 投与群	200mg 4週間隔 投与群	
心臓障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
頻脈性不整脈	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
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	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
血管障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
高血圧	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼障害	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
ドライアイ	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
肝細胞融解	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
中毒性肝炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0
多尿	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
腔潰瘍	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

MedDRA version 26.1

*1 本剤を1回以上投与したクローン病患者を対象とした安全性解析対象集団。

*2 SES-CDスコアが6以上 (孤立性回腸炎を有する場合は4以上) で本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団。

効能効果追加承認時

〈クローン病：皮下注製剤による導入投与〉

副作用発現状況

臨床試験	CRD3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 12週時まで
患者数	230
副作用発現症例数	25
副作用発現割合 (%)	10.9

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)
	CRD3004試験*1 (導入投与期間、 皮下注製剤) 12週時まで
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.5%)
疲労	2 (0.9%)
注射部位発疹	2 (0.9%)
適用部位そう痒感	1 (0.4%)
冷感	1 (0.4%)
注射部位紅斑	1 (0.4%)
注射部位腫瘍	1 (0.4%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)
発熱	0
感染症および寄生虫症	5 (2.2%)
上気道感染	2 (0.9%)
COVID-19	1 (0.4%)
帯状疱疹	1 (0.4%)
膿疱	1 (0.4%)
食道カンジダ症	0
尿路感染	0
胃腸障害	4 (1.7%)
腹痛	1 (0.4%)
便秘	1 (0.4%)
回腸狭窄	1 (0.4%)
悪心	1 (0.4%)
腸閉塞	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7%)
そう痒症	2 (0.9%)
脱毛症	1 (0.4%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)
	CRD3004試験*1 (導入投与期間、 皮下注製剤) 12週時まで
湿疹	1 (0.4%)
紅斑	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)
神経系障害	3 (1.3%)
頭痛	3 (1.3%)
緊張性頭痛	1 (0.4%)
血管障害	2 (0.9%)
ほてり	1 (0.4%)
高血圧	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)
好中球百分率増加	1 (0.4%)
血小板数減少	1 (0.4%)
赤血球数減少	1 (0.4%)
白血球数減少	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)
筋力低下	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)
睡眠障害	1 (0.4%)
攻撃性	0
神経過敏	0
血液およびリンパ系障害	0
白血球減少症	0
リンパ球減少症	0
好中球減少症	0
血小板減少症	0

MedDRA version 26.0

*1 SES-CDスコアが6以上（孤立性回腸炎を有する場合は4以上）で本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団。
 効能効果追加承認時

〈クローン病：皮下注製剤による導入投与後、皮下注製剤による維持投与〉

副作用発現状況

臨床試験	CRD3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 0-48週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
患者数	115	115
副作用発現症例数	14	30
副作用発現割合(%)	12.2	26.1

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)	
	CRD3004試験*1 (導入投与期間、皮下注製剤) 0-48週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.1%)	7 (6.1%)
注射部位反応	4 (3.5%)	1 (0.9%)
注射部位腫脹	1 (0.9%)	2 (1.7%)
注射部位発疹	2 (1.7%)	0
疲労	1 (0.9%)	1 (0.9%)
末梢腫脹	0	1 (0.9%)
注射部位浮腫	2 (1.7%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.9%)	0
投与部位腫脹	0	1 (0.9%)
適用部位過敏反応	0	1 (0.9%)
適用部位そう痒感	0	1 (0.9%)
冷感	0	1 (0.9%)
注射部位腫瘤	0	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	3 (2.6%)	5 (4.3%)
気道感染	1 (0.9%)	2 (1.7%)
带状疱疹	1 (0.9%)	1 (0.9%)
毛包炎	0	1 (0.9%)
膿疱	0	1 (0.9%)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.9%)
鼻炎	0	1 (0.9%)
細菌性扁桃炎	1 (0.9%)	0

(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）	
	CRD3004試験*1 （導入投与期間、皮下注製剤） 0-48週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
臨床検査	0	5 (4.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.9%)
白血球数減少	0	4 (3.5%)
リンパ球数減少	0	1 (0.9%)
好中球数減少	0	2 (1.7%)
血小板数減少	0	1 (0.9%)
好中球百分率増加	0	1 (0.9%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.9%)
赤血球数減少	0	1 (0.9%)
胃腸障害	2 (1.7%)	4 (3.5%)
腹痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)
悪心	0	1 (0.9%)
便秘	0	1 (0.9%)
回腸狭窄	1 (0.9%)	0
痔瘻	0	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9%)	5 (4.3%)
そう痒症	0	3 (2.6%)
発疹	0	2 (1.7%)
脱毛症	0	1 (0.9%)
湿疹	0	1 (0.9%)
紅斑	0	2 (1.7%)
皮膚乾燥	1 (0.9%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9%)
白血球減少症	0	1 (0.9%)
血小板減少症	0	1 (0.9%)
神経系障害	1 (0.9%)	3 (2.6%)
頭痛	1 (0.9%)	3 (2.6%)
緊張性頭痛	0	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	0
筋力低下	1 (0.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.7%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.9%)
鼻漏	0	1 (0.9%)

（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)	
	CRD3004試験* ¹ (導入投与期間、皮下注製剤) 0-48週時まで	
	維持投与期間 100mg 8週間隔投与群	維持投与期間 200mg 4週間隔投与群
精神障害	1 (0.9%)	0
睡眠障害	1 (0.9%)	0
血管障害	0	2 (1.7%)
高血圧	0	1 (0.9%)
ほてり	0	1 (0.9%)
免疫系障害	0	1 (0.9%)
過敏症	0	1 (0.9%)
製品の問題	0	1 (0.9%)
シリンジの問題	0	1 (0.9%)

MedDRA version 26.1

*1 SES-CDスコアが6以上 (孤立性回腸炎を有する場合は4以上) で本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団。
 効能効果追加承認時

V. 参考

臨床試験概要

〈潰瘍性大腸炎〉

国際共同第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験(CNTO1959UCO3001試験)には一部承認外の用法及び用量が使用された患者が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

(1) 国際共同第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)¹⁻³⁾

CNTO1959UCO3001試験(QUASAR試験) 寛解導入試験:
多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
CNTO1959UCO3001試験(QUASAR試験) 寛解維持試験:
多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、無作為化治療中止試験

[目的]

潰瘍性大腸炎患者におけるトレムフィア[®]の寛解導入及び維持投与時の有効性、安全性を評価する。

[対象]

寛解導入試験1

18歳以上の中等症から重症^{※1}の活動期潰瘍性大腸炎患者328例(日本人患者40例を含む)
[既存治療(6-メルカプトプリン(6-MP)^{※2}、アザチオプリン(AZA)又はコルチコステロイド)又はAdvanced therapy(ADT:TNF α 拮抗薬、ベドリズマブ(遺伝子組換え)又はトファシチニブ)に対して効果不十分であった又は忍容性がなく、modified Mayoスコアが4~9^{※3}、かつ直腸出血サブスコアが1以上、かつ内視鏡サブスコアが2以上]

寛解導入試験2

18歳以上の中等症から重症^{※1}の活動期潰瘍性大腸炎患者736例(日本人患者61例を含む)
[既存治療(6-メルカプトプリン(6-MP)^{※2}、アザチオプリン(AZA)又はコルチコステロイド)又はAdvanced therapy(ADT:TNF α 拮抗薬、ベドリズマブ(遺伝子組換え)又はトファシチニブ)に対して効果不十分であった又は忍容性がなく、modified Mayoスコアが4~9^{※3}、かつ直腸出血サブスコアが1以上、かつ内視鏡サブスコアが2以上]

寛解維持試験

トレムフィア[®]点滴静注による寛解導入療法で臨床的改善(Clinical Response)が認められた599例(日本人患者58例を含む)

※1 modified Mayoスコアが4~9であり、直腸出血サブスコアが1点以上、かつ内視鏡所見サブスコアが2点以上である患者

※2 6-メルカプトプリンは潰瘍性大腸炎に対して国内保険適用外

※3 寛解導入試験のベースライン時にmodified Mayoスコア4の患者は、全体集団の5%を上限として組み入れた。主要解析集団は、寛解導入試験のベースライン時にmodified Mayoスコアが5~9で、無作為化され治験薬が投与された患者を対象とした。

メルカプトプリン水和物の効能又は効果
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

承認されているトレムフィア[®]点滴静注200mgの用法及び用量
通常、成人にはゲセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

【投与方法】 Advanced therapy (ADT: TNF α 拮抗薬、ベドリズマブ (遺伝子組換え) 又はトファシチニブ)

寛解導入試験1	患者をトレムフィア®点滴静注200mg群、トレムフィア®点滴静注400mg群、プラセボ点滴静注群に、Advanced therapy (ADT) 不応歴の有無、地域 (東欧、アジア又はその他) 及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無を層別因子とした置換ブロック法を用いて1:1:1の比で無作為化割付し、トレムフィア®200mg、400mg又はプラセボを0、4及び8週に静脈内投与した。12週時点で臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。トレムフィア®点滴静注群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者は、トレムフィア®200mgを12、16、20週に皮下投与、プラセボ点滴静注群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者はトレムフィア®点滴静注200mg群にクロスオーバーして、12、16、20週にトレムフィア®200mgを静脈内投与した。24週時点で臨床的改善を再評価後、臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。
寛解導入試験2	患者をトレムフィア®点滴静注200mg群又はプラセボ点滴静注群に、Advanced therapy (ADT) 不応歴の有無、地域 (東欧、アジア又はその他) 及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無を層別因子とした置換ブロック法を用いて3:2の比で無作為化割付し、トレムフィア®200mg又はプラセボを0、4及び8週に静脈内投与した。12週時点で臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。トレムフィア®点滴静注200mg群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者にはトレムフィア®200mgを12、16、20週時点で皮下投与し、プラセボ点滴静注群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者はトレムフィア®点滴静注200mg群にクロスオーバーして、12、16、20週にトレムフィア®200mgを静脈内投与した。24週時点で臨床的改善を再評価後、臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。
寛解維持試験	<無作為化集団> 寛解導入試験のいずれかにおいて臨床的改善が認められた患者^{※1}をトレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群、プラセボ皮下注群に、維持試験開始時の臨床的寛解 (Clinical Remission) (達成、未達成) 及び維持試験のベースライン時のコルチコステロイド併用の有無及び導入試験での投与群 (トレムフィア®点滴静注200mg群、トレムフィア®点滴静注400mg群及びプラセボ点滴静注からトレムフィア®200mg点滴静注へのクロスオーバー群) を層別因子として、置換ブロック法を用いて1:1:1の比で無作為化割付し、トレムフィア®200mgを4週ごと、トレムフィア®100mgを8週ごと又はプラセボを皮下投与した。 <非無作為化集団> 寛解導入試験でトレムフィア®点滴静注群に割り付けられ、12週時点では臨床的改善が認められなかったものの、12、16、20週時点におけるトレムフィア®200mgの皮下投与にて24週時点で臨床的改善が認められた患者は、寛解維持試験ではトレムフィア®200mgを4週ごとに皮下投与した。寛解導入試験でプラセボ点滴静注群に割り付けられ、12週時点で臨床的改善が認められた患者は、寛解維持試験においてプラセボを4週ごとに皮下投与した。 なお、寛解維持試験の4週から32週までに臨床的再燃が認められた場合、内視鏡サブスコアを含むmodified Mayoスコアに基づいて寛解導入試験のベースライン時に対する臨床的改善の消失^{※2}を確認後、寛解維持試験の8週時点から32週時点までに一度のみ盲検下にてトレムフィア®200mgを4週ごとに皮下投与への用量調節を可能とした。 ※1 寛解導入試験の12週時点において臨床的改善が認められた患者及びプラセボ点滴静注群からトレムフィア®点滴静注200mg群にクロスオーバーし、寛解導入試験の24週時点で臨床的改善が認められた患者 ※2 modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2以上減少するとともに、直腸出血サブスコアがベースラインから1以上減少するか0又は1を満たさなくなった場合

[効果判定・解析計画]

寛解導入試験1 各臨床試験における有効性の評価指標については、P.27をご参照ください。

評価項目	解析計画
主要評価項目 (検証的解析項目)	
寛解導入試験1の12週時点の臨床的改善 (Clinical Response)	● 主要評価項目はADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無を層別因子とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) χ^2検定(両側)を用いてトレムフィア®点滴静注200mg群、トレムフィア®点滴静注400mg群とプラセボ点滴静注群を比較する。 ● ステップアップ法による多重検定を用いて、主要評価項目の比較における第一種の過誤を両側有意水準0.05で制御することとする。 ● 人口統計学的特性や潰瘍性大腸炎に関連する前治療歴 (ADTの効果不十分を含む) などに対してサブグループ解析を実施する。
重要な副次評価項目	
寛解導入試験1の12週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission) 寛解導入試験1の12週時点の症候的寛解 (Symptomatic Remission) など	● すべての重要な副次評価項目はADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無で層別化し、CMH検定(両側)を用いてトレムフィア®点滴静注200mg群、トレムフィア®点滴静注400mg群とプラセボ点滴静注群を比較する。 ● 重要な副次評価項目では多重性を調整せず、すべてのp値は名目上の値とみなすこととする。 ● 特に記載しない限り、内視鏡サブスコアを含むすべての評価項目は、最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析することとする。
欠測値の補完	
● 中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点でMayoサブスコアが1つ以上欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。	
有効性解析対象	
● 有効性解析対象集団はmodified Mayoスコアが5～9で、無作為化された全患者のうち、治験薬を1回以上投与された患者313例(日本人患者36例を含む)	
有効性	
● 寛解導入試験1の12週時点の臨床的改善(主要評価項目)は、全患者集団のプラセボ点滴静注群では27.6%(29/105例)、トレムフィア®点滴静注200mg群では61.4%(62/101例)に認められ、トレムフィア®点滴静注200mg群のプラセボ点滴静注群に対する優越性が検証された(検証的解析結果、$p < 0.001$、ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無で層別化したCMH χ^2検定)。	

承認されているトレムフィア®点滴静注200mgの用法及び用量
通常、成人にはゲセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

寛解導入試験2 各臨床試験における有効性の評価指標については、P.27をご参照ください。

評価項目	解析計画
主要評価項目 (検証的解析項目)	● 主要評価項目及び重要な副次評価項目は、ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無で層別化し、CMH χ^2検定 (両側) を用いてトレムフィア®点滴静注200mg群とプラセボ点滴静注群を比較する。 ● 多重性を調整するために固定順序法を用いて、有意水準0.05 (両側) で検定する。 ● ある評価項目で有意性が認められなかった場合、下位の階層の検定はすべて有意差なしと判断し、それらの検定と関連するp値は名目値とみなすこととする。 ● 検定の順は、主要評価項目に続き、本表の重要な副次評価項目の上から順に実施する。 ● 主要評価項目及び重要な副次評価項目について、人口統計学的特性 (地域: 日本) やADTの治療歴などに対してサブグループ解析を実施する。
寛解導入試験2の12週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)	
重要な副次評価項目 (検証的解析項目)	
寛解導入試験2の12週時点の症候的寛解 (Symptomatic Remission)	
寛解導入試験2の12週時点の内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]	
寛解導入試験2の12週時点の臨床的改善 (Clinical Response)	
寛解導入試験2の4週時点の症候的寛解 (Symptomatic Remission)	
寛解導入試験2の12週時点のIBDQ remission	
寛解導入試験2の12週時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	
寛解導入試験2の12週時点のfatigue response	
寛解導入試験2の2週時点の症候的寛解 (Symptomatic Remission)	
寛解導入試験2の12週時点の内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	
その他の有効性評価項目	
● 排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの寛解導入試験2のベースライン時からの経時変化 ● 血清中のゲセルクマブ濃度と12週時の臨床的寛解の達成割合との関係 など	● ベースライン後に2回以上の来院時に測定された連続反応パラメータは、特に指定のない限り、Mixed-effect Model Repeated Measurement (MMRM) を用いて比較する。
欠測値の補完	
● 中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点で2値変数の評価項目に関する構成スコアが1つ以上欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。 ● 組織学的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒については、規定の時点で評価不能な生検 (採取したが、検体採取及び/又は調製時のエラー等の技術的問題により評価できなかった生検) が認められた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。	
有効性解析対象	
● 有効性解析対象集団はベースライン時のmodified Mayoスコアが5～9で、無作為化された患者のうち、治験薬を1回以上投与された701例 (日本人患者58例を含む)	
有効性	
● 寛解導入試験2の12週時点の臨床的寛解 (主要評価項目) は、プラセボ点滴静注群では7.9% (22/280例、95%信頼区間: 4.7%、11.0%)、トレムフィア®点滴静注200mg群では22.6% (95/421例、95%信頼区間: 18.6%、26.6%) に認められ、トレムフィア®点滴静注200mg群のプラセボ点滴静注群に対する優越性が検証された (検証的解析結果、$p < 0.001$、ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無で層別化したCMH χ^2検定)。	

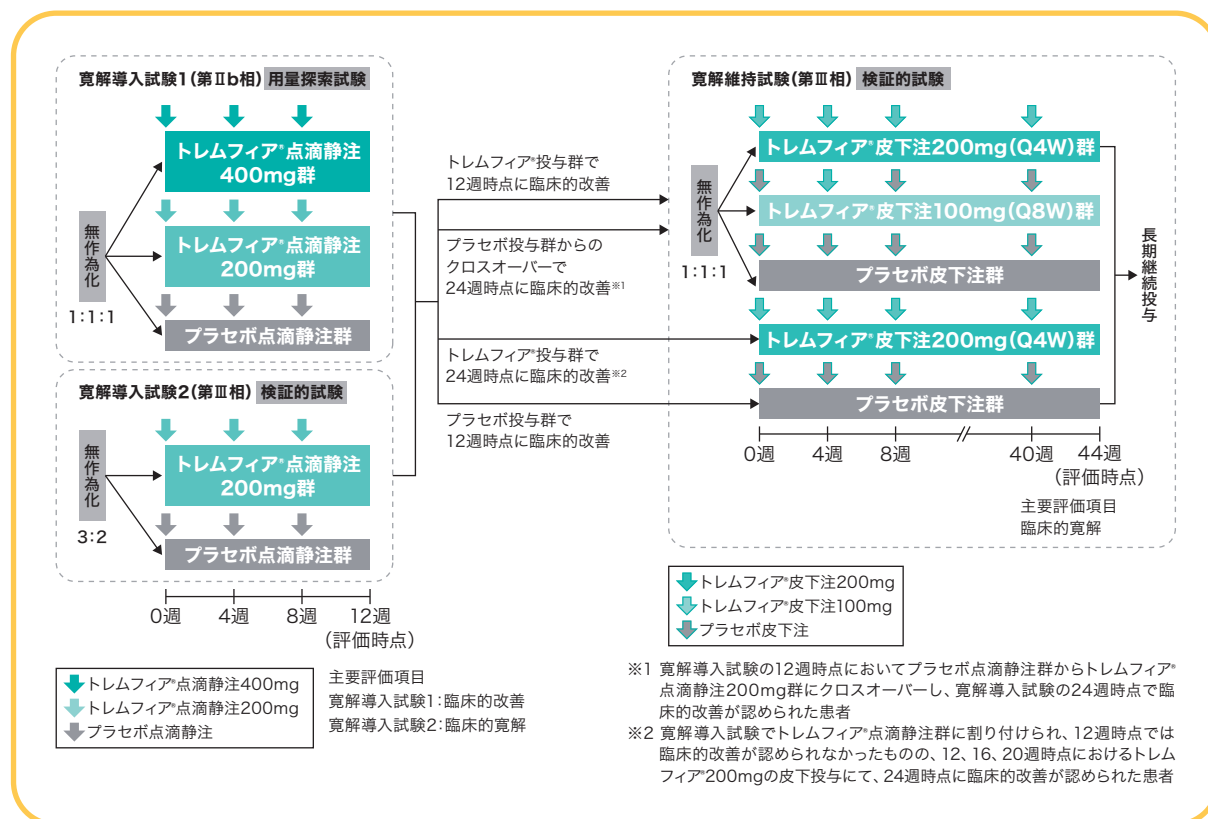
寛解維持試験 各臨床試験における有効性の評価指標については、P.27をご参照ください。

評価項目	解析計画
主要評価項目 (検証的解析項目)	● 主要評価項目と重要な副次評価項目は、維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験での投与群 (トレムフィア®点滴静注200mg群、トレムフィア®点滴静注400mg群及びプラセボ点滴静注からトレムフィア®点滴静注200mgへのクロスオーバー群) で層別化し、CMH χ^2 検定 (両側) を用いてトレムフィア®群とプラセボ群を比較する。 ● 階層型手順を用いて検定することで、第一種の過誤を有意水準0.05 (両側) で制御することとする。 ● 主要評価項目は、プラセボ皮下注群に対するトレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群のp値が0.05未満の場合にトレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群は有意と判断し、プラセボ皮下注群に対するトレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群及びトレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群のp値がいずれも0.05未満の場合にトレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群は有意と判断する。 ● 重要な副次評価項目は主要評価項目を評価した後に評価される計画とし、用量群内にて、階層順で既に検定された評価項目と検定対象とする評価項目の両方において、両側有意水準0.05で有意性が認められた場合にのみ、検定対象とする評価項目で有意性があると判断する。ただし、2用量全体の重要な副次評価項目では、第一種の過誤の確率は5%以下に強く制御されていなかった。 ● ある評価項目で有意性が認められなかった場合、下位の階層の検定はすべて有意性なしと判断し、それらの検定と関連するp値は名目値とみなすこととする。 ● 特に記載しない限り、内視鏡サブスコアを含むすべての評価項目は、最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析することとする。 ● 主要評価項目については、寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性 (地域: 日本)、寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性 (左側大腸炎型又は全大腸炎型)、寛解維持試験のベースライン時のCRP濃度 (3mg/L以下又は3mg/L超) などに対してサブグループ解析を実施する。 ● 重要な副次評価項目については、寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性 (地域: 日本)、寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時のCRP濃度 (3mg/L以下又は3mg/L超)、寛解維持試験における投与群などに対してサブグループ解析を実施する。
寛解維持試験44週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)	
重要な副次評価項目	
寛解維持試験44週時点の症候的寛解 (Symptomatic Remission)	
寛解維持試験44週時点の内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]	
コルチコステロイドフリーでの寛解維持試験44週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)	
寛解維持試験44週時点の臨床的改善 (Clinical Response) の維持	
寛解維持試験44週時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	
寛解維持試験44週時点のIBDQ remission	
寛解維持試験44週時点のfatigue response	
寛解維持試験のベースライン時点で臨床的寛解 (Clinical Remission) を達成した患者における44週時点の臨床的寛解 (寛解維持試験44週時点での臨床的寛解の維持)	
寛解維持試験44週時点の内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	

承認されているトレムフィア®点滴静注200mgの用法及び用量
通常、成人にはゲセルクマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

評価項目	解析計画
その他の有効性評価項目	
寛解維持試験における症候的寛解 (Symptomatic Remission) の経時変化 寛解維持試験における用量調節12週後の 症候的改善 (Symptomatic Response) 及び 症候的寛解 (Symptomatic Remission) など	● 非無作為化集団の最大の解析対象 (寛解維持試験で少なくとも1回治験薬を投与された、modified Mayoスコア5～9の患者) に基づき、記述統計量を用いて集計する。 ● 寛解導入試験12週時に臨床的改善が認められずに皮下投与を24週まで継続した患者に対し、サブグループ解析を行う。
欠測値の補完	
● 中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点で2値変数の評価項目に関する構成スコアが1つ以上欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。 ● 組織学的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒については、規定の時点で評価不能な生検 (採取したが、検体採取及び/又は調製時のエラー等の技術的問題により評価できなかった生検) が認められた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。	
有効性解析対象	
● 特に記載しない限り、有効性解析対象は、治験薬を1回以上投与された患者のうち、寛解導入試験のベースライン時のmodified Mayoスコアが5～9である患者で無作為化解析対象集団であり、寛解導入療法で臨床的改善が認められた568例 (日本人患者52例を含む)	
有効性	
● 寛解維持試験44週時点の臨床的寛解はプラセボ皮下注群では18.9% (36/190例)、トレムフィア®皮下注100mg (Q8W) 群では45.2% (85/188例) 及びトレムフィア®皮下注200mg (Q4W) 群では50.0% (95/190例) に認められ、トレムフィア®皮下注両群のプラセボ皮下注群に対する優越性が検証された [検証的解析結果、両群ともに$p < 0.001$、vs プラセボ皮下注群 (群間差 25.2% (95%信頼区間: 16.4%、33.9%) 及び29.5% (95%信頼区間: 20.9%、38.1%))、維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験での投与群を層別因子としたCMH χ^2検定、本剤200mg 4週間隔投与群で帰無仮説が棄却された場合に本剤100mg 8週間隔投与群の仮説検定を実施することで多重性が調整された]。	

試験デザイン

出典：社内資料：CNT01959UCO3001試験 (2025年3月27日承認) ¹⁻³⁾ (承認時評価資料)

(2) 国際共同第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)^{8,11)}

CNT01959UCO3004試験(ASTRO試験):

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

[目的]

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に導入投与としてトレムフィア®を皮下投与したときの有効性、安全性を評価する。

[対象]

18歳以上の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者418例(日本人患者32例を含む)

[既存治療(6-メルカプトプリン(6-MP)^{※1}、アザチオプリン(AZA)又はコルチコステロイド)又はAdvanced therapy(ADT:TNF α 拮抗薬、ベドリズマブ(遺伝子組換え)、オザニモド又は既承認のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬)に対して効果不十分又は忍容性不良で、modified Mayoスコアが5~9、かつ直腸出血サブスコアが1以上、かつ内視鏡サブスコアが2以上]

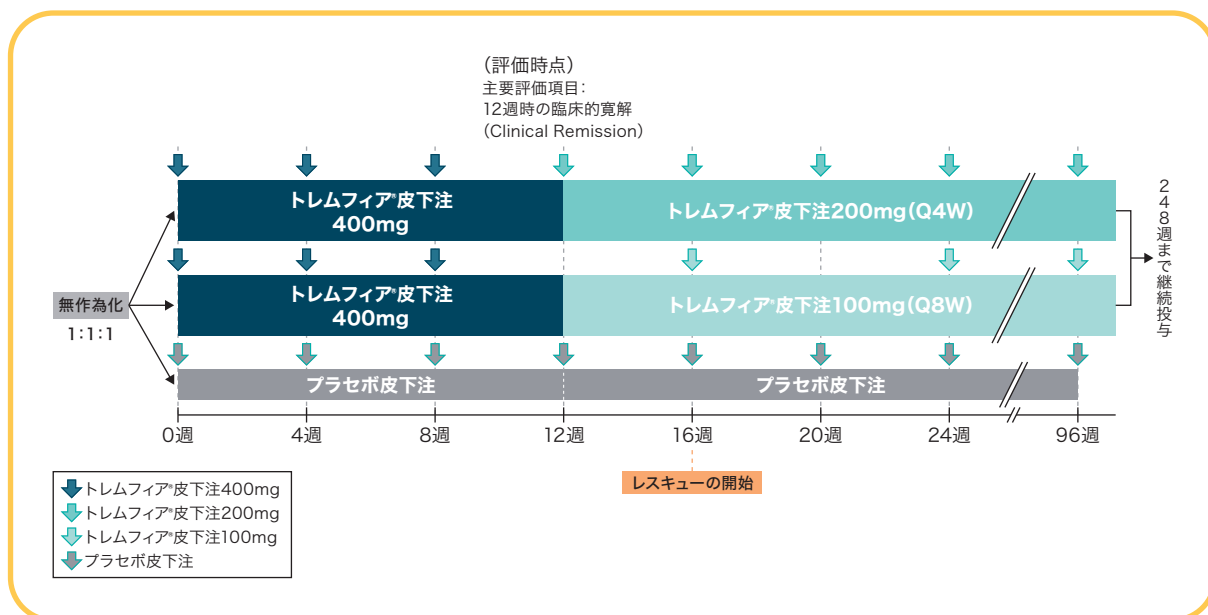
※1 6-メルカプトプリンは潰瘍性大腸炎に対して国内保険適用外

[投与方法]

患者を以下の3群にADT不応歴の有無及びスクリーニング時の内視鏡検査の中央判定で得られたベースライン時のMayo内視鏡サブスコア[中等度(2)又は重度(3)]を層別因子とした置換ブロック法を用いて1:1:1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。

投与群	投与方法
トレムフィア®皮下注400mg→200mg(Q4W)群	0、4及び8週時にトレムフィア®400mgを皮下投与し、12週時から24週時まで4週間隔でトレムフィア®200mgを皮下投与した。
トレムフィア®皮下注400mg→100mg(Q8W)群	0、4及び8週時にトレムフィア®400mgを皮下投与し、16週時から24週時まで8週間隔でトレムフィア®100mgを皮下投与した。
プラセボ皮下注群	投与開始以降4週間隔でプラセボを皮下投与した。

メルカプトプリン水和物の効能又は効果
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病



出典：社内資料：CNT01959UCO3004試験、ASTRO試験（2026年2月19日承認）¹¹⁾（承認時評価資料）

なお、投与開始後16週時にレスキュー基準*に該当する場合、プラセボ皮下注群では投与開始後16週、20週及び24週時にトレムフィア® 400mgを皮下投与し、以降トレムフィア®100mgを8週間隔で皮下投与した。また、トレムフィア®皮下注群では、割り付けられた投与レジメンを継続し、投与開始後16週、20週及び24週時に盲検下で見かけ上のレスキュー治療に対応するプラセボを皮下投与した。

※投与開始後12週時点で中央判定によるMayo内視鏡サプスコアがベースラインと比較して減少なし、かつ投与開始後12週及び16週時のいずれでもベースラインからのPartial Mayoスコアの減少が2ポイント未満

[効果判定・解析計画]

検定手順及び解析計画は下記のとおりとした。

[評価項目]

主要評価項目

トレムフィア皮下注400mg群
vs.
プラセボ皮下注群

12週時の臨床的寛解(Clinical Remission) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

副次評価項目

トレムフィア皮下注400mg群
vs.
プラセボ皮下注群

12週時の症候的寛解(Symptomatic Remission) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

12週時の内視鏡的改善(Endoscopic Improvement) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

12週時の臨床的改善(Clinical Response) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

副次評価項目

トレムフィア皮下注400mg
→200mg(Q4W)群
vs.
プラセボ皮下注群

24週時の臨床的寛解(Clinical Remission) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

24週時の症候的寛解(Symptomatic Remission) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

24週時の内視鏡的改善(Endoscopic Improvement) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

24週時の臨床的改善(Clinical Response) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

副次評価項目

トレムフィア皮下注400mg
→100mg(Q8W)群
vs.
プラセボ皮下注群

24週時の臨床的寛解(Clinical Remission) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

24週時の症候的寛解(Symptomatic Remission) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

24週時の内視鏡的改善(Endoscopic Improvement) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

24週時の臨床的改善(Clinical Response) (検証的解析項目)

$p < 0.05$

副次評価項目

トレムフィア皮下注400mg群
vs.
プラセボ皮下注群

12週時の内視鏡的・組織学的粘膜改善
(Histologic-endoscopic mucosal Improvement) (検証的解析項目)

各臨床試験における有効性の評価指標については、P.27をご参照ください。

評価項目	解析計画
主要評価項目 (検証的解析項目)	
12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	検定手順: ● 固定順序法を用いて第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。 ● 主要評価項目は、両側有意水準0.05で有意性を判断する。 解析手法: ● 主要評価項目のp値は、ADT不応歴の有無及びスクリーニング時の内視鏡検査の中央判定で得られたベースライン時のMayo内視鏡サブスコア [中等度 (2) 又は重度 (3)] を層別因子とした共通リスク差について両側Mantel-Haenszel法を用いて算出する。共通リスク差及び関連する95%信頼区間を層別Mantel-Haenszel法及びSato variance estimatorを用いて算出する。 ● Mayo内視鏡サブスコアを含むすべての評価項目の解析は、内視鏡検査の中央判定で得られた最終的な内視鏡サブスコアを用いる。 ● 主要評価項目については、人口統計学的特性 (地域: 日本) などに対してサブグループ解析を実施する。
副次評価項目	
有効性 (検証的解析項目) 評価項目 (P.83) 参照 安全性 有害事象の発現割合及び種類	検定手順: ● 固定順序法を用いて第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。 ● 副次評価項目は、階層順で既に検定された評価項目と検定対象とする評価項目の両方において両側有意水準0.05で有意性が認められた場合にのみ、検定対象とする評価項目で有意差があると判断する。ある評価項目で有意性なしと判断された場合、続く下位の階層の検定はすべて有意性なしとみなす。 ● 24週時の評価項目は、プラセボ皮下注群とトレムフィア®皮下注400mg→200mg (Q4W) 群を比較後、プラセボ皮下注群とトレムフィア®皮下注400mg→100mg (Q8W) 群を比較する。 解析手法: ● 副次評価項目のp値は、ADT不応歴の有無及びスクリーニング時の内視鏡検査の中央判定で得られたベースライン時のMayo内視鏡サブスコア [中等度 (2) 又は重度 (3)] を層別因子とした共通リスク差について両側Mantel-Haenszel法を用いて算出する。共通リスク差及び関連する95%信頼区間を層別Mantel-Haenszel法及びSato variance estimatorを用いて算出する。 ● Mayo内視鏡サブスコアを含むすべての評価項目の解析は、内視鏡検査の中央判定で得られた最終的な内視鏡サブスコアを用いる。 ● 副次評価項目については、人口統計学的特性 (地域: 日本) などに対してサブグループ解析を実施する。 ● 安全性の解析は、いずれも記述統計量を用いて評価し、仮説検定は行わない。

評価項目	解析計画
その他の評価項目	
● 血清中のゲセルクマブ濃度と12週時の臨床的寛解の達成割合との関係の解析を実施する。	
欠測値の補完	
● 中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点で2値response変数 (response/non-response) の評価項目に関する構成要素スコアのいずれか又はすべてが欠測していた患者、又は2値response変数の評価項目の判定に必要なベースライン値が欠測していた患者は、規定の時点でその評価項目を達成しなかったとみなすこととする。	
有効性解析対象 (FAS)	
● 有効性解析対象は、無作為化された患者のうち、治験薬を1回以上投与された418例 (日本人患者32例を含む)	
有効性	
● 12週時の臨床的寛解 (主要評価項目) は、全患者集団のプラセボ皮下注群では6.5% (9/139例)、トレムフィア®皮下注400mg群では27.6% (77/279例) に認められ、トレムフィア®皮下注400mg群のプラセボ皮下注群に対する優越性が検証された [検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、ADT不応歴の有無及びベースライン時のMayo内視鏡サブスコア (中等度 (2) 又は重度 (3)) を層別因子としたMantel-Haenszel法]。	

〈クローン病〉

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (CNT01959CRD3001試験) のトレムフィア[®]及びウステキヌマブ投与群には一部承認外の用法及び用量が使用された患者が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

(1) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)⁴⁻⁶⁾

CNT01959CRD3001試験 (GALAXI試験) :

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験

国際共同第Ⅱ相臨床試験 : GALAXI 1試験⁴⁾

[目的]

クローン病患者におけるトレムフィア[®]の静脈内投与による導入投与、皮下投与による維持投与の有効性及び安全性を評価する。

[対象]

18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者360例 (日本人患者20例を含む)

[既存治療 (コルチコステロイド、6-メルカプトプリン (6-MP)^{※1}、アザチオプリン (AZA) 又はメトトレキサート (MTX)^{※1}) 又は生物学的製剤 (TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ) で効果不十分であった又は忍容性がなく、CDAIスコアが220以上450以下で1日の平均排便回数が3回超又は1日の平均腹痛スコアが1超、かつSES-CDスコアが3以上であり、5つの回腸結腸区域のいずれかに潰瘍が存在]

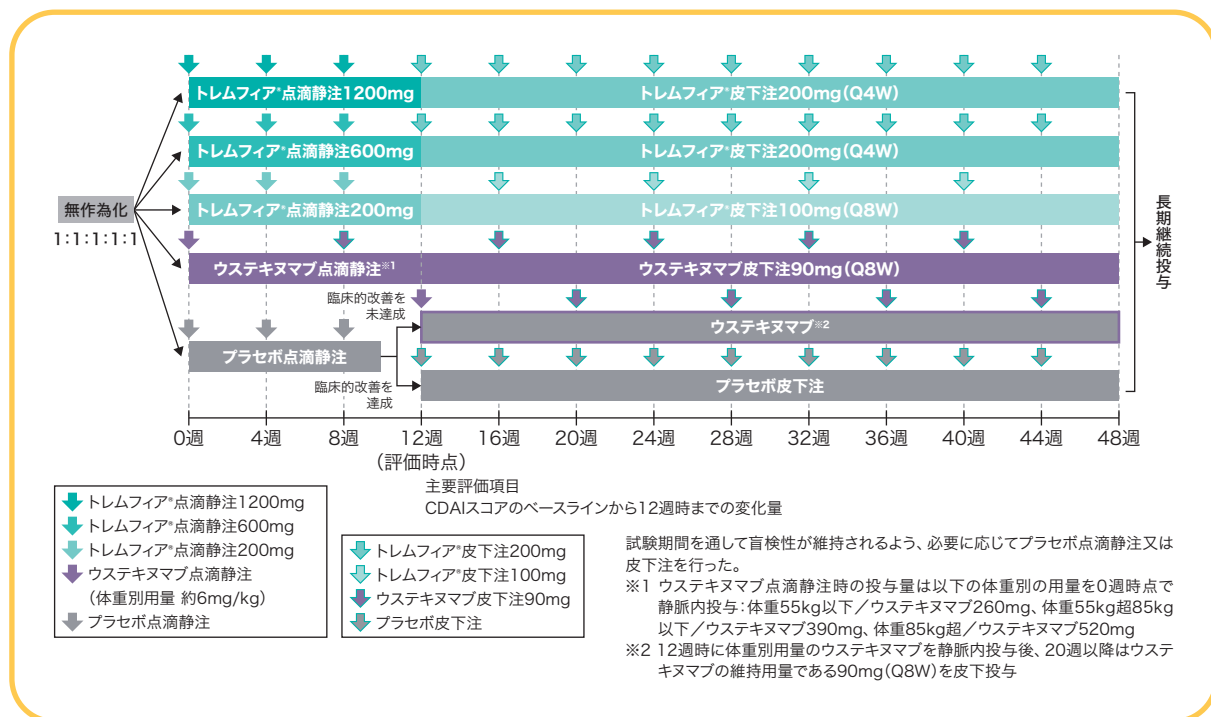
※1 6-メルカプトプリン及びメトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外

[投与方法]

患者を以下の5群にベースライン時のCDAIスコア (300以下、300超) 及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない (該当、非該当) を層別因子とした置換ブロック法を用いて、1:1:1:1:1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。

投与群	投与方法
トレムフィア [®] 点滴静注1200mg→皮下注200mg (Q4W) 群	投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア [®] 1200mgを静脈内投与し、以降4週間隔でトレムフィア [®] 200mgを皮下投与した。
トレムフィア [®] 点滴静注600mg→皮下注200mg (Q4W) 群	投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア [®] 600mgを静脈内投与し、以降4週間隔でトレムフィア [®] 200mgを皮下投与した。
トレムフィア [®] 点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群	投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア [®] 200mgを静脈内投与し、以降8週間隔でトレムフィア [®] 100mgを皮下投与した。
ウステキヌマブ群	投与開始後0週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与し、以降8週間隔でウステキヌマブ90mgを皮下投与した。 ・体重55kg以下 : ウステキヌマブ260mg ・体重55kg超85kg以下 : ウステキヌマブ390mg ・体重85kg超 : ウステキヌマブ520mg
プラセボ群 (12週時以降、ウステキヌマブにクロスオーバーした患者を含む)	投与開始後0、4及び8週時にプラセボを静脈内投与し、以降 ・12週時に臨床的改善 (Clinical Response) が認められた患者には投与開始後12週時からプラセボを4週間隔で皮下投与した。 ・12週時に臨床的改善が認められなかった患者には投与開始後12週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、20週以降からウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与した。

48週間の評価完了後、治験担当医師が治験薬の継続投与によりベネフィットを得られる可能性があると判断した場合、長期継続投与に移行でき、最大4年間の治験薬投与を受けられることとした。なお、52週から80週の間に効果不十分の基準（臨床的改善が認められず、かつCDAIスコアが220以上）に合致した患者では、一度のみ用量調節を可能とした。



出典：社内資料：CNT01959CRD3001試験、GALAXI 1 (2025年6月24日承認)⁴⁾ (承認時評価資料)

メルカプトプリン水和物の効能又は効果
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

メトトレキサート皮下注製剤の効能又は効果
関節リウマチ
メトトレキサート注射製剤の効能又は効果（抜粋）
〈メトトレキサート通常療法〉
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
○急性白血病 ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病 ○絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）

承認されているウステキヌマブ皮下注製剤の用法及び用量（抜粋）
〈クローン病／潰瘍性大腸炎〉
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

承認されているトレムフィア®点滴静注200mgの用法及び用量
通常、成人にはゲセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

[効果判定・解析計画]

評価項目	解析計画
主要評価項目 (検証的解析項目)	
CDAIスコアのベースラインから12週時までの変化量	● 投与群、評価時点、ベースラインのCDAIスコア(300以下、300超)及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性なし(該当、非該当)、評価時点と投与群の交互作用及び評価時点とベースラインCDAIスコアの交互作用を説明変数とするMixed-effect Model Repeated Measurement (MMRM)法を用いてトレムフィア®点滴静注群とプラセボ群を比較する。 ● 複数の投与群間の多重性を調整するために固定順序法を用いて、全体の第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。 ● 主要評価項目に対して、人口統計学的特性(地域:日本)別にサブグループ解析を実施する。
重要な副次評価項目	
12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) (検証的解析項目) 12週時の臨床的改善 (Clinical Response) など	● 評価項目を達成した患者の割合を要約し、群間差(トレムフィア®点滴静注群-プラセボ群)及び95%信頼区間を示す。 ● 生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性なし(該当、非該当)及びベースラインのCDAIスコア(300以下、300超)で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)検定を用いてトレムフィア®点滴静注群とプラセボ群を比較する。 ● 内視鏡的改善については、CDAIスコアではなく、ベースライン時のSES-CDスコア(12以下、12超)を層別化に用いる。
その他の評価項目	
● 血清中のグセルクマブ濃度と12週時の臨床的改善の達成割合との関係の解析を実施する。 ● 長期継続投与期中における用量調節16週後の臨床的寛解及び臨床的改善の解析を実施する。	
欠測値の補完	
● 主要評価項目については、中間事象に対する戦略を考慮した後、欠測値の補完は行わず、Missing at Randomを仮定したMMRMを用いて取り扱うこととする。 ● 重要な副次評価項目については、中間事象に対する戦略を考慮した後、欠測値がある患者は、評価項目を達成しなかったとみなすこととする。	
有効性解析対象 (PAS)	
● 特に明記しない限り、有効性解析対象は、無作為化後に治験薬を1回以上投与され、SES-CD適格性基準を満たした全患者(治験薬投与が一時中断された患者を除く):309例(日本人16例を含む)	
有効性	
● CDAIスコアのベースラインから投与開始後12週時までの変化量の最小二乗平均(主要評価項目)は、プラセボ群では-36.2、トレムフィア®点滴静注200mg群では-160.4であり、プラセボ群に対するトレムフィア®点滴静注200mg群の優越性が検証された(検証的解析結果、$p < 0.001$、投与群、評価時点、ベースライン値、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない(該当、非該当)、交互作用(投与群と評価時点)及び交互作用(ベースライン値と評価時点)を説明変数とし、患者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMMRM法)。	

国内承認用量と異なるため、トレムフィア®点滴静注600mg群及び1200mg群の結果は削除しています。
各臨床試験における有効性の評価指標については、P.33をご参照ください。

承認されているトレムフィア®点滴静注200mgの用法及び用量
通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

国際共同第Ⅲ相臨床試験：GALAXI 2試験/GALAXI 3試験^{5,6)}

【目的】

クローン病患者におけるトレムフィア[®]の静脈内投与による導入投与、皮下投与による維持投与の有効性及び安全性を評価する。

【対象】

GALAXI 2試験	GALAXI 3試験
18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者 524例（日本人患者25例を含む）	18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者 525例（日本人患者23例を含む）
既存治療（コルチコステロイド、6-メルカプトプリン（6-MP） ^{※1} 、アザチオプリン（AZA）又はメトトレキサート（MTX） ^{※1} ）又は生物学的製剤（TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ）で効果不十分であった又は忍容性がなく、CDAIスコアが220以上450以下で1日の平均排便回数が3回超又は1日の平均腹痛スコアが1超、かつSES-CDスコアが6以上（孤立性回腸炎を有する患者では4以上） ^{※2} であり、5つの回腸結腸区域のいずれかに潰瘍が存在	

※1 6-メルカプトプリン及びメトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外

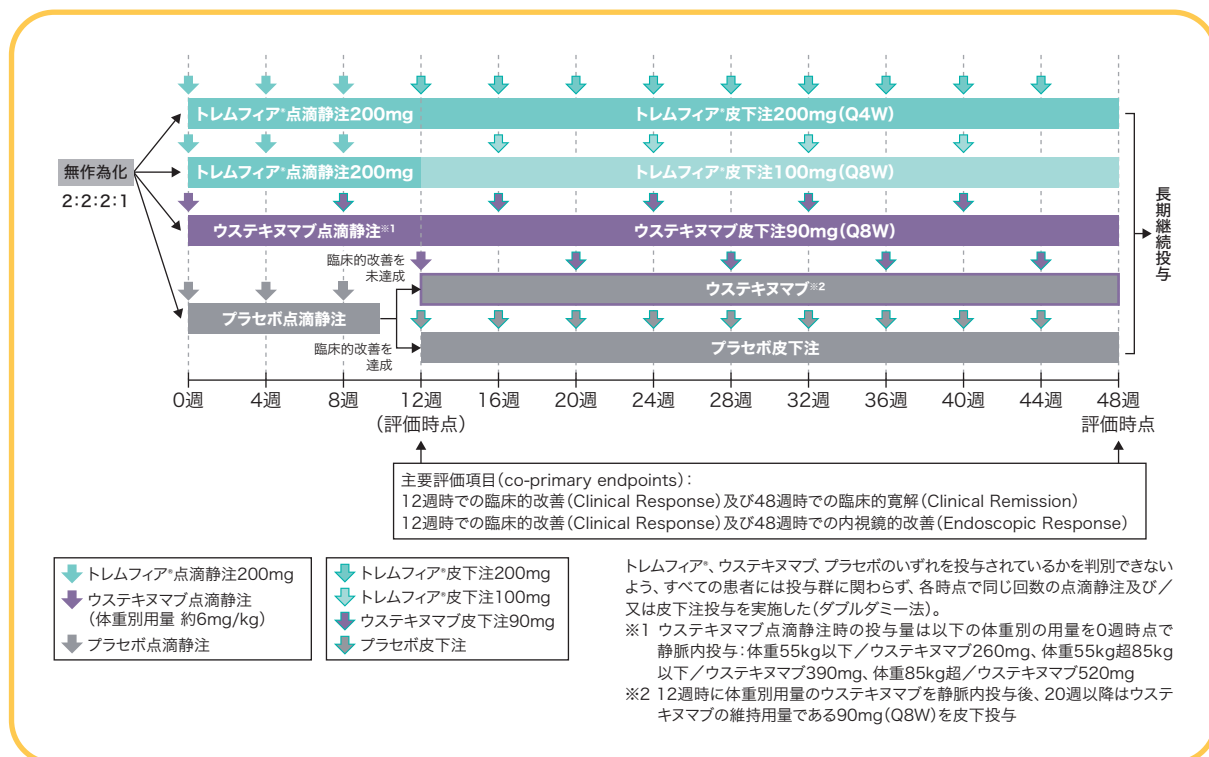
※2 SES-CDスコアに係る選択基準改訂前に組み入れられた、SES-CDスコアが6未満（孤立性回腸炎を有する患者では4未満）の患者を含む。なお、これに該当する患者は第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた患者全体の3%未満であった

【投与方法】

患者を以下の4群にベースライン時のCDAIスコア（300以下、300超）、ベースライン時のSES-CDスコア（12以下、12超）、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない（該当、非該当）及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無を層別因子とした置換ブロック法を用いて、2：2：2：1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。

投与群	投与方法
トレムフィア [®] 点滴静注200mg→皮下注200mg（Q4W）群	投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア [®] 200mgを静脈内投与し、以降4週間隔でトレムフィア [®] 200mgを皮下投与した。
トレムフィア [®] 点滴静注200mg→皮下注100mg（Q8W）群	投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア [®] 200mgを静脈内投与し、以降8週間隔でトレムフィア [®] 100mgを皮下投与した。
ウステキヌマブ群	投与開始後0週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与し、以降8週間隔でウステキヌマブ90mgを皮下投与した。 ・体重55kg以下：ウステキヌマブ260mg ・体重55kg超85kg以下：ウステキヌマブ390mg ・体重85kg超：ウステキヌマブ520mg
プラセボ群 （12週時以降、ウステキヌマブにクロスオーバーした患者を含む）	投与開始後0、4及び8週時にプラセボを静脈内投与し、以降 ・12週時に臨床的改善（Clinical Response）が認められた患者には投与開始後12週時からプラセボを4週間隔で皮下投与した。 ・12週時に臨床的改善が認められなかった患者には投与開始後12週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、20週以降からウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与した。

48週間の評価完了後、治験担当医師が治験薬の継続投与によりベネフィットを得られる可能性があると判断した場合、長期継続投与に移行でき、最大4年間の治験薬投与を受けられることとした。なお、52週から80週の間に効果不十分の基準（臨床的改善が認められず、かつCDAIスコアが220以上）に合致した患者では、一度のみ用量調節を可能とした。



出典: 社内資料: CNT01959CRD3001試験, GALAXI 2 (2025年6月24日承認)⁵⁾ (承認時評価資料)
社内資料: CNT01959CRD3001試験, GALAXI 3 (2025年6月24日承認)⁶⁾ (承認時評価資料)

メルカプトプリン水和物の効能又は効果
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

メトトレキサート皮下注製剤の効能又は効果
関節リウマチ
メトトレキサート注射製剤の効能又は効果 (抜粋)
〈メトトレキサート通常療法〉
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
○急性白血病 ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病 ○絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)

承認されているウステクヌマブ皮下注製剤の用法及び用量 (抜粋)
〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉
ウステクヌマブ (遺伝子組換え) の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステクヌマブ (遺伝子組換え) として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

[効果判定・解析計画]

検定手順及び解析計画は下記のとおりとした。

[評価項目]

**主要評価項目 (co-primary endpoints)
(高用量群)**

トレムフィア®点滴静注200mg
→皮下注200mg (Q4W) 群
vs. プラセボ群

12週時の臨床的改善 (Clinical Response)
及び48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) (検証的解析項目)

↓ p<0.05

12週時の臨床的改善 (Clinical Response)
及び48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response) (検証的解析項目)

↓ p<0.05

**主要評価項目 (co-primary endpoints)
(低用量群)**

トレムフィア®点滴静注200mg
→皮下注100mg (Q8W) 群
vs. プラセボ群

12週時の臨床的改善 (Clinical Response)
及び48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) (検証的解析項目)

↓ p<0.05

12週時の臨床的改善 (Clinical Response)
及び48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response) (検証的解析項目)

↓ p<0.05

**重要な副次評価項目
(高用量群/低用量群)**
Tier 1 (GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験)

12週時の臨床的改善 (Clinical Response)
及び48週時の90日間のコレステロールフリー臨床的寛解 (Clinical Remission)

12週時の臨床的改善 (Clinical Response)
及び48週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)

プラセボ群
vs. トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群
及びトレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群

12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)

12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)

12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)

12週時のfatigue response

プラセボ群
vs. トレムフィア®点滴静注200mg併合群

Tier 2 (GALAXI 2/3併合解析)

48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)

48週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)

48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)

48週時の完全寛解 (Deep Remission)

ウステキヌマブ群
vs. トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 併合群
及びトレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 併合群

Tier 3 (GALAXI 2/3併合解析)*

48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)

ウステキヌマブ群
vs. トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 併合群
及びトレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 併合群

Tier 4 (GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験)

48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)

48週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)

48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)

48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)

48週時の完全寛解 (Deep Remission)

ウステキヌマブ群
vs. トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群
及びトレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群

Tier 5 (GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験)

12週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)

プラセボ群
vs. トレムフィア®点滴静注200mg併合群

各臨床試験における有効性の評価指標については、P.33をご参照ください。

※ ウステキヌマブ群に対するトレムフィア®投与群の有意性が認められなかったため、事前に規定した階層的検定が終了した。

主要評価項目 (co-primary endpoints) ・重要な副次評価項目

前ページ参照

解析計画

検定手順:

- 主要評価項目及び重要な副次評価項目は、固定順序法を用いて第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。
- 主要評価項目では、トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群のプラセボ群に対する有意性を評価後、トレムフィア®点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群の有意性を評価する。
- 主要評価項目の検定のいずれかで有意性なしと判断された場合、続く下位の階層 (Tier) の検定のp値はすべて名目上の値とみなすこととする。
- 主要評価項目のいずれの検定でも有意性が認められた場合、重要な副次評価項目に対する検定を継続する。重要な副次評価項目は5つのTierに分類し、検定を実施する。
- 主要評価項目及び重要な副次評価項目のTier 1、4、5については、GALAXI 2試験とGALAXI 3試験ごとに検定を実施する。
- 重要な副次評価項目のTier2、3については、GALAXI 2試験とGALAXI 3試験の併合データを用いて検定を実施することとする。
- それぞれのTier内の全評価項目に対して両側有意水準0.05でHochberg法を用いて検定を実施する。
- Tier内のすべての検定結果が有意である場合には次のTierの検定を継続することとし、いずれかの検定結果で有意性が認められない場合には同じTier内の評価項目はHochbergの閾値を満たしていれば有意であると判断し、続く下位のTierの検定のp値はすべて名目上の値とみなすこととする。

解析手法:

- 主要評価項目及び重要な副次評価項目について、ベースライン時のCDAIスコア (300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア (12以下、12超)、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない (該当、非該当) 及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定を用いて、トレムフィア®各群とプラセボ群を比較する。
- 主要評価項目及び選択された重要な副次評価項目について、生物学的製剤及び既存治療による治療歴別、人口統計学的特性 (地域: 日本)、ベースライン時の疾患特性 (CDAIスコア (300以下、300超)、SES-CDスコア (12以下、12超))、ベースライン時の併用薬又はクローン病に関連する病歴別にサブグループ解析を実施する。

探索的評価項目	解析計画
● ベースライン後12週時点までの全来院時における臨床的改善 (Clinical Response) など	主要評価項目及び重要な副次評価項目の有意性に関係なく検定する、また、多重性の調整は行わない。連続反応パラメータは、MMRMを用いて比較する。2値反応パラメータは、層別Mantel-Haenszel法とSato分散推定量を用いた共通リスク差検定を用いて比較する。

その他の評価項目

血清中のグセルクマブ濃度と12週時の臨床的改善の達成割合との関係の解析を実施する。

サブグループ解析

- 主要評価項目及び重要な副次評価項目: 生物学的製剤及び既存治療による治療歴別
 - 重要な副次評価項目: 導入期のベースラインの疾患特性 (CDAIスコア別、SES-CDスコア別)
 - 維持期のベースライン (12週時) のCRP別、投与12週時の評価 (12週時の臨床的改善及び内視鏡的改善が認められなかった患者における48週時の内視鏡的改善)
- 上記項目については、GALAXI 2試験とGALAXI 3試験の併合データを用いて解析する。

欠測値の補完

- 中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点のデータが欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。
- プラセボ群の評価において12週時にウステキヌマブヘクロスオーバーした患者は評価項目を達成しなかったとみなすこととする。

有効性解析対象 (PAS)

- 特に明記しない限り、有効性解析対象は、無作為化後に治験薬を1回以上投与され、SES-CD適格性基準（スクリーニング時のSES-CDスコア6以上（又は孤立性回腸炎を有する患者では4以上））を満たした全患者：GALAXI 2試験 508例（日本人25例を含む）、GALAXI 3試験 513例（日本人23例を含む）

有効性

GALAXI 2試験の主要評価項目 (co-primary endpoints) の結果一覧 (検証的解析結果)

	プラセボ群	本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群、調整群間差 (95%信頼区間) ※ ¹ 、p値※ ²	本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群、調整群間差 (95%信頼区間) ※ ¹ 、p値※ ²
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	11.8% (9/76例)	49.0% (70/143例)、38.1 (27.3, 48.9)、p<0.001	54.8% (80/146例)、42.8 (31.6, 53.9)、p<0.001
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	5.3% (4/76例)	39.2% (56/143例)、33.7 (24.1, 43.2)、p<0.001	38.4% (56/146例)、32.9 (23.5, 42.4)、p<0.001

GALAXI 3試験の主要評価項目 (co-primary endpoints) の結果一覧 (検証的解析結果)

	プラセボ群	本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群、調整群間差 (95%信頼区間) ※ ¹ 、p値※ ²	本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群、調整群間差 (95%信頼区間) ※ ¹ 、p値※ ²
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	12.5% (9/72例)	46.9% (67/143例)、34.2 (23.2, 45.3)、p<0.001	48.0% (72/150例)、35.0 (23.5, 46.5)、p<0.001
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	5.6% (4/72例)	33.6% (48/143例)、27.9 (18.7, 37.1)、p<0.001	36.0% (54/150例)、30.8 (21.3, 40.3)、p<0.001

※1 ベースライン時のCDAIスコア (300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア (12以下、12超)、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない (該当、非該当) 及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法

※2 有意水準0.05 (両側)、ベースライン時のCDAIスコア (300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア (12以下、12超)、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない (該当、非該当) 及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定、固定順序法 (2つの主要評価項目をそれぞれ本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群の順で評価) による多重性調整

(2) 国際共同第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)⁷⁾

CNT01959CRD3004試験(GRAVITI試験): 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

[目的]

中等症から重症の活動期クローン病患者に導入投与としてトレムフィア[®]を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する。

[対象]

18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者347例(日本人患者6例を含む)

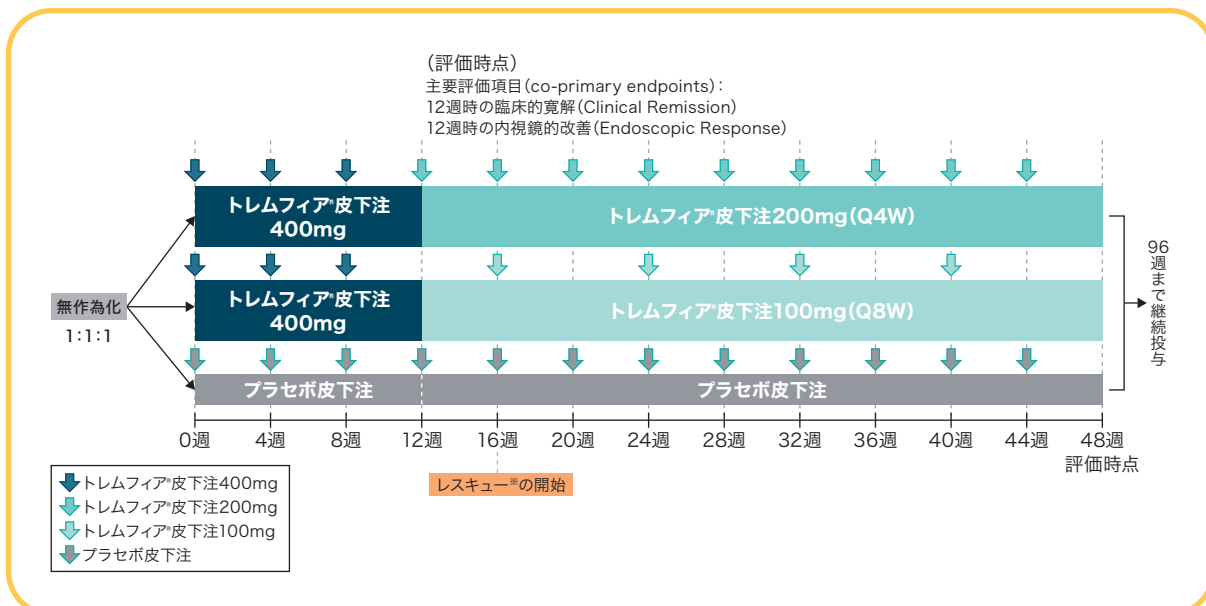
[既存治療(コルチコステロイド、6-メルカプトプリン(6-MP)^{※1}、アザチオプリン(AZA)又はメトトレキサート(MTX)^{※1})又は生物学的製剤(TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ)に対して効果不十分であった又は忍容性がなく、CDAIスコアが220以上450以下で1日の平均排便回数が4回以上又は1日の平均腹痛スコアが2以上、かつSES-CDスコアが6以上(孤立性回腸炎を有する患者では4以上)であり、5つの回腸結腸区域のいずれかに潰瘍が存在]

※1 6-メルカプトプリン及びメトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外

[投与方法]

患者を以下の3群にベースライン時のCDAIスコア(300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア(12以下、12超)及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない(該当、非該当)を層別因子とした置換ブロック法を用いて、1:1:1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。

- ・トレムフィア[®]皮下注400mg→200mg(Q4W)群:投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア[®]400mgを皮下投与し、以降12週時から4週間隔でトレムフィア[®]200mgを皮下投与した
- ・トレムフィア[®]皮下注400mg→100mg(Q8W)群:投与開始後0、4及び8週時にトレムフィア[®]400mgを皮下投与し、以降16週時から8週間隔でトレムフィア[®]100mgを皮下投与した
- ・プラセボ皮下注群:投与開始以降4週間隔でプラセボを皮下投与した



レスキュー基準に合致した患者を除き、すべての患者は来院時に同数及び同一のデバイスを交付された。これにより、トレムフィア[®]又はプラセボのいずれが投与されているかを判別できないようにした(ダブルダミー法)。

なお、盲検性を維持するため、レスキュー基準に合致したトレムフィア[®]群の患者は、割付られた投与レジメンを継続し、盲検下で見かけ上のレスキュー薬に対応するプラセボの皮下投与を受けた。

※レスキュー基準(投与開始後12週及び16週時点でCDAIスコアが220を超えるかつベースラインのCDAIスコアからの減少が70未満、又は投与開始後12週時のSES-CDスコアがベースラインから50%以上増加)に1つ以上合致したプラセボ皮下注群の患者には、盲検下で投与開始後16週、20週及び24週時にトレムフィア[®]400mgを皮下投与し、その後トレムフィア[®]100mgを8週ごとに皮下投与した。

出典:社内資料: CNT01959CRD3004試験(2025年6月24日承認)⁷⁾(承認時評価資料)

[効果判定・解析計画]

評価項目	解析計画
主要評価項目 (co-primary endpoints) (検証的解析項目) ● 12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) ● 12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	● 主要評価項目及び副次評価項目は、固定順序法を用いて第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。 ● ある評価項目で有意差が認められなかった場合、以降の検定では名目上のp値とみなすこととする。 ● 多重性を調整しない評価項目については、名目上のp値とみなすこととする。 ● 主要評価項目は、ベースライン時のCDAIスコア(300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア(12以下、12超)及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない(該当、非該当)を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定を用いてトレムフィア®皮下注400mg併合群とプラセボ皮下注群を有意水準0.05で比較する。
副次評価項目 ● 12週時の臨床的改善 (Clinical Response)	
探索的評価項目 ● 12週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission) ● 12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	
その他の評価項目 血清中のグセルクマブ濃度と12週時の臨床的改善の達成割合との関係の解析を実施する。	● 多重性の調整は行わず、名目上のp値とする。
欠測値の補完 ● 主要評価項目については中間事象に対するストラテジーを考慮後、12週時のデータが欠測していた患者は、その評価項目を達成しなかったとみなすこととする。	
有効性解析対象 (FAS) ● 有効性解析対象は、無作為化後に治験薬を1回以上投与された全患者とする。	
有効性 12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) (主要評価項目、検証的解析結果) 12週時の臨床的寛解は、プラセボ皮下注群では21.4% (25/117例)、トレムフィア®皮下注400mg併合群では56.1% (129/230例) に認められた。また、調整群間差は34.9% (95%信頼区間: 25.1、44.6) であり、トレムフィア®皮下注400mg併合群でプラセボ皮下注群に対する優越性が検証された (検証的解析結果、$p < 0.001$、ベースライン時のCDAIスコア(300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア(12以下、12超)、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない(該当、非該当)を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定)。 12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response) (主要評価項目、検証的解析結果) 12週時の内視鏡的改善は、プラセボ皮下注群では21.4% (25/117例)、トレムフィア®皮下注400mg併合群では41.3% (95/230例) に認められた。また、調整群間差は19.9% (95%信頼区間: 10.2、29.6) であり、トレムフィア®皮下注400mg併合群でプラセボ皮下注群に対する優越性が検証された (検証的解析結果、$p < 0.001$、ベースライン時のCDAIスコア(300以下、300超)、ベースライン時のSES-CDスコア(12以下、12超)、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない(該当、非該当)を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定)。	

VI. 参考文献

- 1) 社内資料：CNT01959UCO3001試験、寛解導入試験1 (2025年3月27日承認) (承認時評価資料)
- 2) 社内資料：CNT01959UCO3001試験、寛解導入試験2 (2025年3月27日承認) (承認時評価資料)
- 3) 社内資料：CNT01959UCO3001試験、寛解維持試験 (2025年3月27日承認) (承認時評価資料)
- 4) 社内資料：CNT01959CRD3001試験、GALAXI 1 (2025年6月24日承認) (承認時評価資料)
- 5) 社内資料：CNT01959CRD3001試験、GALAXI 2 (2025年6月24日承認) (承認時評価資料)
- 6) 社内資料：CNT01959CRD3001試験、GALAXI 3 (2025年6月24日承認) (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：CNT01959CRD3004試験 (2025年6月24日承認) (承認時評価資料)
- 8) 社内資料：臨床薬理試験 (2026年2月19日承認) (承認時評価資料)
- 9) 審査報告書 (2025年6月24日) p61-62：維持期の用法・用量について
- 10) 社内資料：CNT01959CRD3001試験GALAXI 2、3：12週時に臨床的改善が認められなかった患者の有効性及び12週時の重症度別有効性 (2025年6月24日承認)
- 11) 社内資料：CNT01959UCO3004試験、ASTRO試験 (2026年2月19日承認) (承認時評価資料)



「添文ナビ®」アプリでGS1バーコードを読み取ることで、
最新の電子添文情報等を閲覧できます。

トレムフィア®点滴静注200mg



(01)14987672723280

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ



(01)14987672724690

トレムフィア®皮下注200mgシリンジ



(01)14987672724720

トレムフィア®皮下注200mgペン



(01)14987672723273

＜文献請求先及びお問合せ先＞

Johnson & Johnson Innovative Medicine

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・資料請求：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>