

ビンゼレックス® 適正使用ガイド

監修：自治医科大学 皮膚科学 教授 小宮根 真弓 先生
東邦大学医学部内科学講座 膠原病学分野 教授 亀田 秀人 先生

ヒト化抗ヒトIL-17A / IL-17Fモノクローナル抗体製剤 薬価基準収載
(ビメキズマブ(遺伝子組換え)製剤)

ビンゼレックス® 皮下注160mg
オートインジェクター・シリンジ

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）

Bimzelx®

適応症
追加

1. 警告

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症例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。[2.2、8.1、8.2、8.4、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]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.4参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Contents

ビンゼレックスの治療フローチャート	1
はじめに	2
ご処方の前に	3
■ ご確認いただきたいこと	3
■ 本剤投与対象となる患者	4
■ 投与禁忌となる患者	4
■ 特定の背景を有する患者	5
■ その他の注意が必要な患者	6
■ インフォームド・コンセントの実施	9
■ 用法及び用量	9
■ 乾癬性関節炎患者の診断と用法及び用量について	9
■ 在宅自己注射にあたっての注意	13
■ 投与前の確認事項	14
投与にあたって	17
■ 投与当日の確認事項	17
■ 投与時の注意事項	17
■ 注射部位	17
■ 自己注射に関する事項	18
■ 投与後の確認事項	19
起こりうる副作用と対策	22
■ 重篤な感染症	22
■ 好中球数減少	25
■ 重篤な過敏症反応	27
■ 炎症性腸疾患	29
■ 悪性腫瘍	31
■ カンジダ感染	33
■ 副作用一覧〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉	36
■ 副作用一覧〈乾癬性関節炎〉	40
■ 副作用一覧〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉	42
引用文献・関連情報	44

ビンゼレックスの治療フローチャート

対象患者の選択 (P3~8参照)

- ・適応症の確認
- ・禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意の確認

適合

不適合

他の治療法を検討してください

インフォームド・コンセントの実施 (P9参照)

投与前の問診・検査 (P13~16参照)

- ・結核(問診、ツベルクリン反応検査、胸部画像検査、インターフェロン γ 遊離試験)
- ・B型肝炎(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体スクリーニング)
- ・カンジダ感染(口腔カンジダ症等)
- ・炎症性腸疾患

結核、B型肝炎、
カンジダ感染、
炎症性腸疾患
が認められない

カンジダ感染
が認められる

炎症性腸疾患
が認められる

潜在性
結核感染

B型肝炎ウイル
ス(HBV)既感
染(疑いを含む)

活動性結核、
HBs抗原陽性、
HBV-DNA陽性

必要に応じて
治療を検討

専門医に相談

抗結核薬の
予防投与

HBV-DNA量
が20IU/mL未
満であることを
確認

活動性結核、B
型肝炎に対す
る治療を行っ
てください

ビンゼレックスの投与 (P17~18参照)

患者への注意喚起 (P19参照) 副作用のモニタリング及び対策実施 (P20~43参照)

胸部X線検査、
インターフェロ
ン γ 遊離試験を
定期的(2~6カ
月毎等)に実施

肝機能とHBV-
DNA量のモニ
タリングを定期
的に実施

はじめに

IL-17A及びIL-17Fは、密接に関連した炎症誘発性サイトカインであり、IL-23依存性のTh17細胞やIL-23非依存性の自然免疫細胞等の様々な細胞から産生され¹⁾、ホモ二量体及びヘテロ二量体を形成します²⁾。両サイトカインの発現レベルの上昇は、乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎を含む免疫介在性炎症性疾患の主要なドライバーであり、それぞれが独立して他の炎症誘発性サイトカインと協働し炎症を増幅します³⁻⁸⁾。また、近年、表面抗原分類 (CD) 4+Tヘルパー (Th) 17細胞、IL-17A及びIL-17受容体Aが乾癬性関節炎に関与することが明らかになりました⁴⁾。

ビンゼレックスはヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体で、IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対して選択的に結合してその作用を阻害することで、炎症反応を抑制します。IL-17Aを標的とする抗体は、乾癬、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎に対して有効性を示しますが、既存の治療薬でIL-17AとIL-17Fの両方の活性を選択的に阻害するものではありません。なお、ヒトの*in vitro*免疫介在性疾患モデルを用いた検討では、ビンゼレックスによるIL-17AとIL-17F両方の阻害は、サイトカイン産生及び好中球の遊走に対し、抑制作用を示すことが報告されています³⁾。

このような特性を持つビンゼレックスは、2020年7月に米国及び欧州において、尋常性乾癬を効能又は効果として承認申請が行われ、欧州では2021年8月に承認されました。本邦では、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅱ相、国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BE VIVID試験) 及び国際共同第Ⅲ相臨床試験の長期継続投与試験 (BE BRIGTH試験) が実施されました。また、長期継続投与試験においては日本人症例のみを対象としたコホートを設け、新たに中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として実施されました。その結果、有効性と安全性が確認されたことから、2022年1月に「既存治療で効果不十分な下記疾患：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として、承認を取得しました。

乾癬性関節炎について、本邦では、活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BE OPTIMAL試験) 及び1～2剤のTNF α 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BE COMPLETE試験) が実施されました。

加えて、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎について、本邦では、X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BE MOBILE 1試験) 及び活動性強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BE MOBILE 2試験) が実施されました。

その結果、有効性と安全性が確認されたことから、2023年12月に「乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、承認を取得いたしました。

本冊子は、ビンゼレックスをより安全にご使用いただくために作成いたしました。

ご処方にあたり本冊子の内容を十分にご理解いただきたくお願い申し上げます。

ご処方の前に

ご確認いただきたいこと

1. 警告

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症例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。[2.2、8.1、8.2、8.4、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]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.4参照]

■ 本剤投与対象となる患者

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]

- ・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法(従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等)で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

■ 投与禁忌となる患者

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。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■ 特定の背景を有する患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

[1.1、2.2、8.2参照]

(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。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

9.1.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があります。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してください。感染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してください。

9.1.2 本剤を投与する前に、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してください。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等結核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を指導してください。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、本剤を投与しないでください。

9.1.3 報告例は限られるものの、乾癬及び他疾患を対象とした本剤の臨床試験において、炎症性腸疾患の発現及び活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした臨床試験において、本剤投与により症状増悪がみられたことが報告されています。

9.5 カニクイザルにおいて、出生児の血漿中ビメキズマブ濃度は母動物と同程度で、胎盤を通過することが示唆されています。

9.6 本剤のヒト乳汁への移行性については不明ですが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られており、本剤も移行する可能性があります。

9.7 小児等における臨床試験は実施されておられません。

9.8 母集団薬物動態解析の結果、高齢者において薬物濃度への影響は認められませんでした。高齢者における一般的な注意事項として十分な観察を行ってください。

■ その他の注意が必要な患者

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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

ご処方の前に

患者選択チェックリスト

本剤の処方にあたり本チェックリストをご確認の上、検討いただきますようお願い申し上げます。

【効能又は効果】

次の項目が「**いいえ**」の場合には、適応外となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認	
<ul style="list-style-type: none"> 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及び患者 難治性の皮疹又は膿疱を有する患者 	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
<ul style="list-style-type: none"> 乾癬性関節炎 既存の全身療法(従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等)で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者 		
<ul style="list-style-type: none"> 強直性脊椎炎 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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患者 		
<ul style="list-style-type: none"> X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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及び炎症の客観的徴候が認められる患者 		

【禁忌】

以下の項目に**ひとつでも「はい」**がある場合には、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認	
重篤な感染症の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
活動性結核の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【特定の背景を有する患者】

以下の項目に**ひとつでも「はい」**がある場合には、患者の状態に十分注意してください。

項目	確認	
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	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
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	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
炎症性腸疾患の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
授乳婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
高齢者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【その他注意が必要な患者】

以下の項目に**ひとつでも「はい」**がある場合には、併用を避けてください。

項目	確認	
他の生物製剤を使用している	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
生ワクチン接種を検討している	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

解説
適応外使用となります。本剤投与について再検討してください。

解説
重篤な感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、本剤を投与しないでください。
活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるので、本剤を投与しないでください。
本剤の成分に対して過敏症のある患者においては、本剤の投与によりアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、本剤を投与しないでください。

解説
感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、十分な観察を行ってください。
結核の診療経験がある医師に相談してください。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与してください。 <ul style="list-style-type: none"> 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
炎症性腸疾患の症状を悪化させるおそれがあるので、十分な観察を行ってください。
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください。一般に生理機能が低下しています。

解説
本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので、併用は避けてください。
本剤投与中は、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。

インフォームド・コンセントの実施

本剤の治療の開始に際して、患者又はご家族に以下の点を説明してください。本剤の有益性と危険性をご理解いただき、本剤による治療について同意を得た上で治療を開始してください。

- ・本剤の効果、予想される副作用、副作用の対策等
- ・本剤が疾病を完治させる薬剤ではないこと
- ・投与方法と投与スケジュールを順守すること
- ・本剤投与後に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医に連絡すること

用法及び用量

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1** 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 7.2** 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

乾癬性関節炎患者の診断と用法及び用量について

本剤は、乾癬性関節炎に対する用法及び用量が、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する用法及び用量と異なります。

乾癬性関節炎の臨床経過としては、皮膚症状が関節症状に先行して発症する例が90%程度であり、乾癬性関節炎発症リスクは乾癬の皮膚症状の重症度と相関するという報告があります。ただし、いったん発症した関節症状と皮膚症状の重症度は直接には相関せず、関節症状が軽度で皮膚症状が重症である場合や、関節症状が重症でも皮膚症状が軽度にとどまる場合も少なくありません⁹⁾。

そのため、本剤を使用するにあたっては、乾癬性関節炎患者の皮膚症状と関節症状それぞれに対する治療上の必要性を考慮した診断および治療が必要と判断されています¹⁰⁾。

乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅱb相試験(PA0008試験)における用法及び用量ごとのACR改善率は表1の通りです。また、乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検試験(PA0010及びPA0011試験)において、皮疹を合併した患者における皮疹の重症度別の有効性の成績は表2及び表3の通りです。

表1 乾癬性関節炎患者を対象とした海外第IIb相試験におけるACR50改善率 (FAS,NRI)¹¹⁾

評価時点	プラセボ	本剤 16mgQ4W	本剤 160mgQ4W	本剤320mgLD+ 160mgQ4W	本剤 320mgQ4W
12週	7.1 (3/42)	26.8 (11/41)	41.5 (17/41)	46.3 (19/41)	24.4 (10/41)
48週	-	-	53.7 (22/41)	51.2 (21/41)	63.4 (26/41)

改善率 % (n/N)

ACR: 米国リウマチ学会 FAS: 最大の解析対象集団 LD: 負荷投与 Q4W: 4週間隔投与

対象: 活動性乾癬性関節炎患者206例

方法: [二重盲検期間(0-12週)]本剤16mg Q4W群、本剤160mg Q4W群、本剤320mg Q4W群、本剤160mg Q4W/負荷用量(LD)群、プラセボ群に1:1:1:1:1の割合で無作為に割り付け、本剤16mg Q4W群は本剤16mgを4週間隔で投与し、本剤160mg Q4W群は本剤160mgを4週間隔で投与し、本剤320mg Q4W群は本剤320mgを4週間隔で投与し、本剤160mg Q4W/LD群は本剤320mgを負荷投与後、4週時に160mg投与を開始し、その後4週間隔で投与し、プラセボ群はプラセボを4週間隔で投与した。

[用量盲検期間(12-48週)]12週間の二重盲検期間の後、患者は用量盲検期間に移行した。12週時来院時に、二重盲検期間にプラセボ群又は本剤16mg Q4W群であった患者は、本剤160mg Q4W投与群又は本剤320mg Q4W投与群に1:1の割合で再無作為化された。二重盲検期間に本剤160mg Q4W群又は本剤160mg Q4W/LD群であった患者は、本剤160mg Q4W投与を継続した。二重盲検期間に本剤320mg群Q4Wであった患者は、本剤320mg Q4W投与を継続した。

表2 乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第III相試験 (PA0010試験)における皮疹の重症度別の有効性成績 (BSAが3%以上の患者を対象とした解析、NRI)¹²⁾

	評価時点	中等度～重度 ^a			軽度 ^b		
		本剤 160mg Q4W	ADA 40mg Q2W	プラセボ/ 本剤 160mg Q4W	本剤 160mg Q4W	ADA 40mg Q2W	プラセボ/ 本剤 160mg Q4W
ACR50 改善率	16週	45.9 (17/37)	40.0 (4/10)	12.0 (3/25)	48.3 (87/180)	56.9 (33/58)	5.2 (6/115)
	52週	67.6 (25/37)	40.0 (4/10)	72.0 (18/25)	59.4 (107/180)	62.1 (36/58)	60.0 (69/115)
IGA (0,1) 達成率 ^c	16週	64.9 (24/37)	20.0 (2/10)	8.0 (2/25)	47.3 (79/167)	36.5 (19/52)	2.9 (3/104)
	52週	64.9 (24/37)	50.0 (5/10)	64.0 (16/25)	53.3 (89/167)	51.9 (27/52)	51.0 (51/104)
PASI75 改善率	16週	89.2 (33/37)	60.0 (6/10)	4.0 (1/25)	75.0 (135/180)	67.2 (39/58)	14.8 (17/115)
	52週	89.2 (33/37)	60.0 (6/10)	96.0 (24/25)	80.0 (144/180)	67.2 (39/58)	82.6 (95/115)
PASI90 改善率	16週	73.0 (27/37)	40.0 (4/10)	0 (0/23)	58.9 (106/180)	41.4 (24/58)	3.5 (4/115)
	52週	81.1 (30/37)	50.0 (5/10)	92.0 (23/25)	69.4 (125/180)	62.1 (36/58)	72.2 (83/115)
PASI100 改善率	16週	37.8 (14/37)	0 (0/10)	0 (0/23)	49.4 (89/180)	24.1 (14/58)	2.6 (3/115)
	52週	59.5 (22/37)	20.0 (2/10)	60.0 (15/25)	61.1 (110/180)	53.4 (31/58)	66.1 (76/115)

改善率及び達成率 % (n/N)

ACR: 米国リウマチ学会 PASI: 乾癬面積・重症度指標 ADA: アダリムマブ BSA: 体表面積 IGA: 医師による全般的評価 Q4W: 4週間隔投与

a ベースラインのBSAが10%以上、IGAが3以上かつPASIスコアが12以上を満たす患者

b ベースラインのBSAが3%以上かつ、BSA10%未満、IGAが3未満又はPASIスコアが12未満のいずれかを満たす患者

c ベースラインのIGAスコアが2未満の患者を除く

対象: 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD)による治療経験のない活動性乾癬性関節炎患者852例

方法: 本剤160mg Q4W群、プラセボ群、アダリムマブ40mg Q2W群に3:2:1の割合で無作為に割り付け、本剤160mg Q4W群では治療期間を通して本剤160mgを4週間隔で投与、プラセボ群では二重盲検投与期間にプラセボを投与し、実薬投与盲検期間に本剤160mg 4週間隔皮下投与に再割り付けし、アダリムマブ40mg Q2W群では治療期間を通してアダリムマブ40mgを2週間隔で皮下投与した。

表3 乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PA0011試験)における皮疹の重症度別の投与16週時の有効性成績(BSAが3%以上の患者を対象とした解析、NRI)¹³⁾

	中等度～重度 ^a		軽度 ^b	
	本剤 160mg Q4W	プラセボ	本剤 160mg Q4W	プラセボ
ACR50改善率	36.4 (16/44)	0 (0/12)	50.8 (67/132)	6.6 (5/76)
IGA(0,1)達成率 ^c	65.9 (29/44)	0 (0/12)	58.8 (70/119)	4.3 (3/70)
PASI75改善率	81.8 (36/44)	0 (0/12)	82.6 (109/132)	11.8 (9/76)
PASI90改善率	65.9 (29/44)	0 (0/12)	69.7 (92/132)	7.9 (6/76)
PASI100改善率	54.5 (24/44)	0 (0/12)	59.8 (79/132)	5.3 (4/76)

改善率及び達成率 % (n/N)

ACR: 米国リウマチ学会 PASI: 乾癬面積・重症度指標 BSA:体表面積 IGA:医師による全般的評価 Q4W:4週間隔投与

a ベースラインのBSAが10%以上、IGAが3以上かつPASIスコアが12以上を満たす患者

b ベースラインのBSAが3%以上かつ、BSA10%未満、IGAが3未満又はPASIスコアが12未満のいずれかを満たす患者

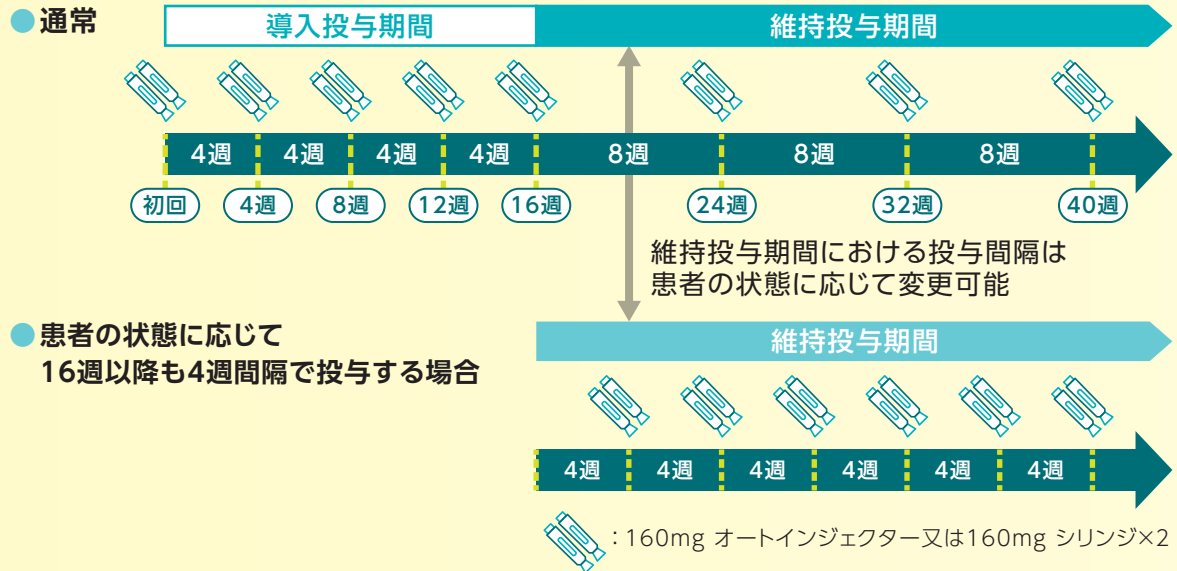
c ベースラインのIGAスコアが2未満の患者を除く

対象: 1～2剤のTNFα阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎患者400例

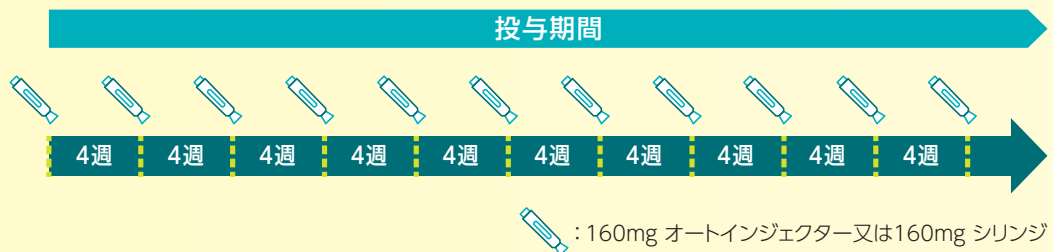
方法: 本剤160mg Q4W群、プラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付けし、本剤160mg Q4W群には本剤160mgを4週間隔で投与、プラセボ群にはプラセボを4週間隔で投与した。

投与スケジュール

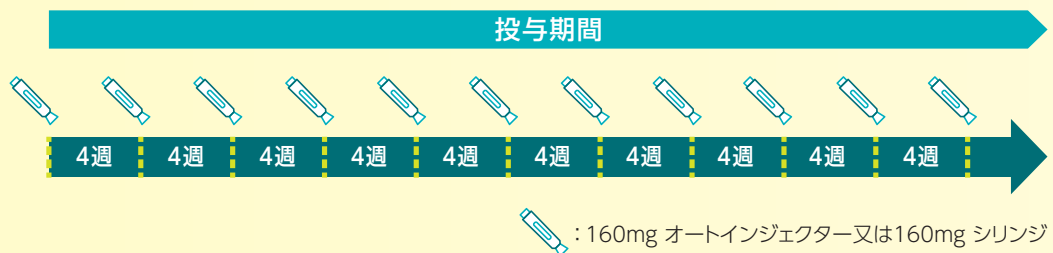
● 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症



● 乾癬性関節炎



● 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎



■ 在宅自己注射にあたっての注意

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.6 自己投与は4週間隔投与の場合のみとすること。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、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、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。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

投与前の確認事項

本剤の投与に際して、**治療開始前チェックリスト**を参考にしながら、患者の状態を確認してください。
また、本剤の投与前には次の項目について確認してください。

問診：既往歴、合併症等(治療開始前チェックリスト)

※消化器症状が発現している場合は、炎症性腸疾患の可能性も念頭におき、専門医に相談してください。

検査：

- ・結核検査(P10：生物学的製剤治療時の結核予防対策)
- ・B型肝炎検査(P11：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)

上記以外にも、必要に応じて血液検査やその他の感染症等に関する検査を実施してください。

治療開始前チェックリスト

<input type="checkbox"/> は必須項目			
〈治療前検査項目〉			
血液/尿検査			
<input type="checkbox"/> WBC	(/ μ L)	<input type="checkbox"/> KL-6	(U/mL)
<input type="checkbox"/> リンパ球	(/ μ L)	<input type="checkbox"/> 抗核抗体*1	()
<input type="checkbox"/> CRP	(mg/dL)	<input type="checkbox"/> 尿一般	()
<input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン	(pg/mL)		
感染症検査			
<input type="checkbox"/> HBs抗原	(陰性・陽性)	<input type="checkbox"/> HCV抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBs抗体	(陰性・陽性)	<input type="checkbox"/> HIV抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBc抗体	(陰性・陽性)	<input type="checkbox"/> HTLV-I抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) (HBsまたはHBc抗体陽性の場合)			
結核検査			
<input type="checkbox"/> ツベルクリン反応*2 注射部位() 注射日(/)	判定日(/)	<input type="checkbox"/> 判定(陰性・陽性・強陽性) 発赤(× mm) 硬結(無・有) 二重発赤(無・有)	水疱(無・有) 壊死(無・有)
<input type="checkbox"/> クオンティフェロン検査/T-SPOT検査*2()			
画像検査			
<input type="checkbox"/> 胸部X線*3 (異常なし・異常あり)		<input type="checkbox"/> 胸部CT*3 (異常なし・異常あり)	
〈問診事項〉			
<input type="checkbox"/> ピンゼレックス(及びタンパク製剤)等に対する 過敏症の既往	無・有	<input type="checkbox"/> その他の呼吸器疾患()	無・有
<input type="checkbox"/> アレルギー歴()	無・有	<input type="checkbox"/> 糖尿病	無・有
<input type="checkbox"/> 活動性結核	無・有	<input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患()	無・有
<input type="checkbox"/> 結核患者(家族・職場)との接触歴	無・有	<input type="checkbox"/> うつ血性心不全	無・有
<input type="checkbox"/> 結核感染歴	無・有	<input type="checkbox"/> 悪性腫瘍()	無・有
<input type="checkbox"/> 結核治療歴	無・有	<input type="checkbox"/> 脱髄疾患の既往(家族歴)	無・有
<input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症等)	無・有	<input type="checkbox"/> 妊娠/授乳	無・有
<input type="checkbox"/> 感染症()	無・有	<input type="checkbox"/> ワクチン接種()	無・有
<input type="checkbox"/> 間質性肺炎	無・有	<input type="checkbox"/> 全身治療歴	無・有

*1 抗核抗体検査はTNF阻害薬使用時に行う。

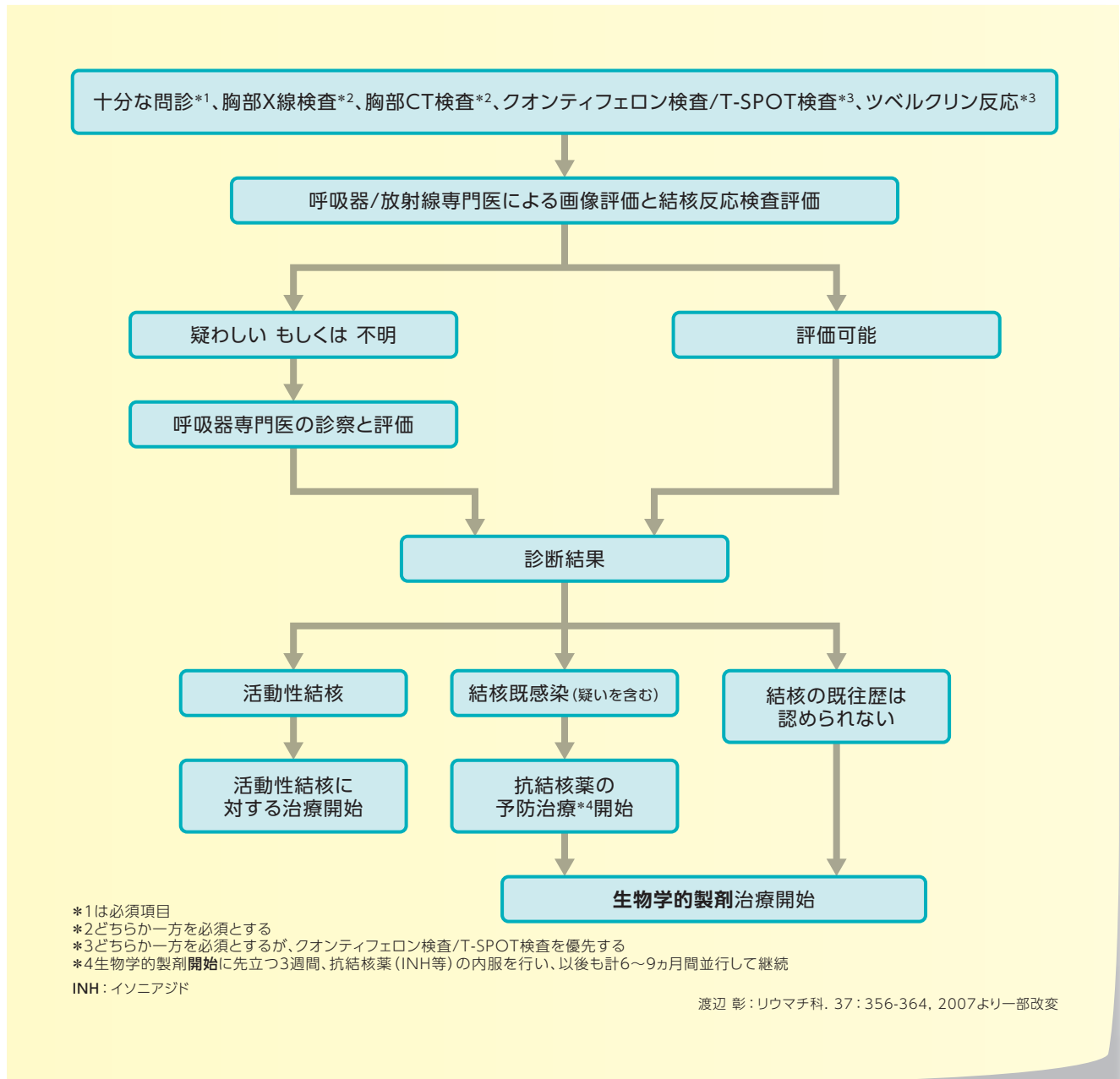
*2 どちらか一方を必須とするが、クオンティフェロン検査/T-SPOT検査を優先する。

*3 どちらか一方を必須とする。

ご処方の前に

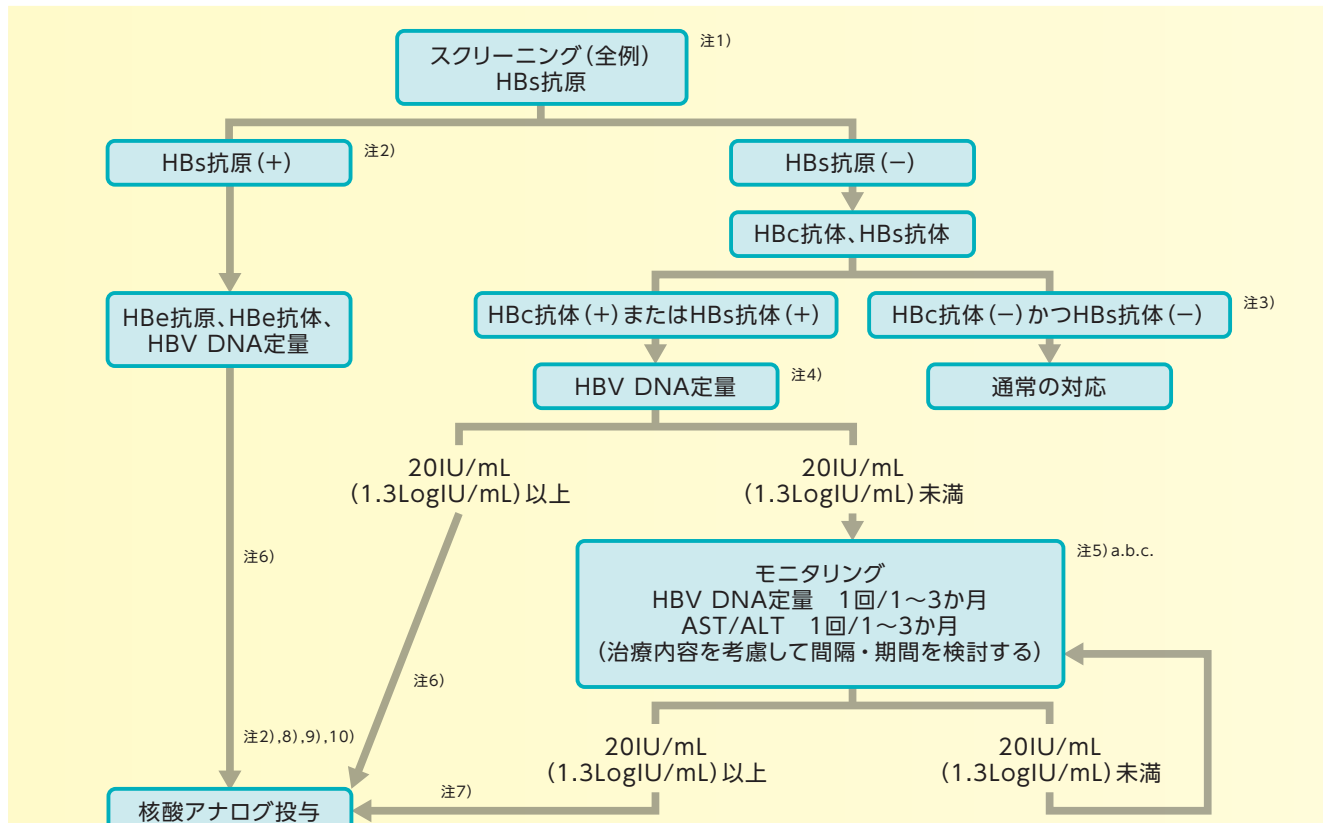
本剤は、感染症の症状を悪化させるおそれや、感染のリスクを増大させる可能性があるため、投与に際しては、結核感染の有無を確認してください。

生物学的製剤治療時の結核予防対策



本剤は、感染症の症状を悪化させるおそれや、感染のリスクを増大させる可能性があるため、投与に際しては、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



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

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オピソツズマブ(ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1〜3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更(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0.005IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防治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20IU/mL(1.3LogIU/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(20IU/mL未満陽性の場合、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1IU/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、HBV DNAを追加測定して20IU/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20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

投与にあたって

投与当日の確認事項

- 本剤の投与前には、十分な問診等により、感染症が疑われる症状（発熱、咳、痰、鼻水、頭痛、だるさ等）が認められる場合は、本剤の投与を延期してください。
- 患者のご家族等、同居者が感染症等の伝染性疾患に罹患している場合は、本剤の投与延期をご検討ください。

投与時の注意事項

- 使用期限を確認してください。使用期限を過ぎている場合は使用しないでください。
- 投与前に冷蔵庫から取り出し、箱のまま30分以上平らな面に置き、室温に戻してから投与してください。電子レンジや温水を使用して本剤を温めないでください。
- 本剤を振らないでください。
- 注射液が変色している場合は使用しないでください（注射液は本来、無色又は淡い褐黄色を呈した澄明又はわずかに濁りのある淡い褐黄色です）。
- 投与前に内容物を目視により確認してください。内容物中に明らかな粒子や混濁が認められる場合には使用しないでください。
- 硬いところに落とした場合や、デバイス（注射器）にひびや損傷がみられる場合は使用しないでください。
- 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないでください。
- 注射は下記の要領で行ってください。
〈オートインジェクターの場合〉
 1. 注射部位をアルコール綿で消毒します。
 2. 注射部位の皮膚を軽くつまみ、薬液確認窓が見えるようにデバイスを握ります。
 3. 皮膚に対して垂直にデバイスをあて、2回目の確認音が鳴るまでしっかり押し付け、注射します。〈シリンジの場合〉
 1. 注射部位をアルコール綿で消毒します。
 2. 注射部位の皮膚を軽くつまみ、注射します（プランジャーヘッドを最後までしっかり押し込んでください）。
- 使用済みのデバイスはキャップを元に戻さずに適切に廃棄してください。
- 本剤は、1回使用の製剤です。再使用しないでください。

注射部位

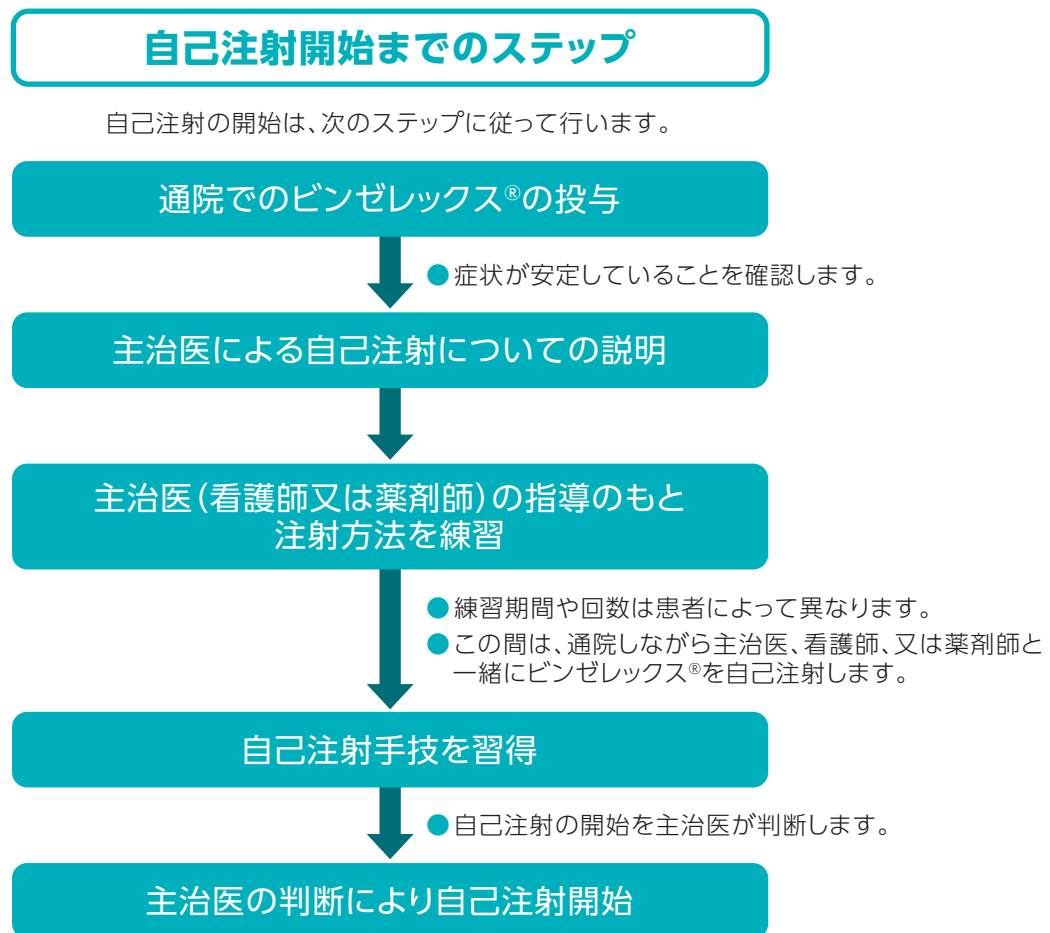
- 推奨される注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部*です。
*本人以外が注射する場合
- 1回の投与で2本打つ場合には、1本目と2本目の注射箇所は少なくとも3cm離してください。
- 前回とは違う箇所に注射してください。
- 腹部に注射する際はへその周り5cm以内は避けてください。
- 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位、乾癬の部位には注射しないでください。

自己注射に関する事項

ビンゼレックス®は治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者について自己注射が可能です。自己注射の適用については、その妥当性を慎重に検討し、以下の事項に留意してください。

- 自己注射は、4週間隔投与の場合のみとする。
- 自己注射に関する十分な教育訓練を実施する。
- 本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認する。
- 医師の管理指導のもとで実施する。

また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己注射を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行ってください。使用済み注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行ってください。



8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.6 自己投与は4週間隔投与の場合のみとすること。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、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、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。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

投与後の確認事項

患者への注意事項

本剤投与中は患者に以下の点に注意するよう、ご指導をお願いします。

- 感染症を防ぐため、日頃からうがいや手洗いをし、規則正しい生活を心がけてください。
- 予防接種を受ける場合には、事前に必ず主治医にご相談ください。
- 妊娠していることが分かった場合には、すぐに主治医にご相談ください。

また、本剤を投与中に、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病院に連絡し、感染症が疑われるときには、必要に応じて他科及び他施設の連携先を受診するようにご指導をお願いします。

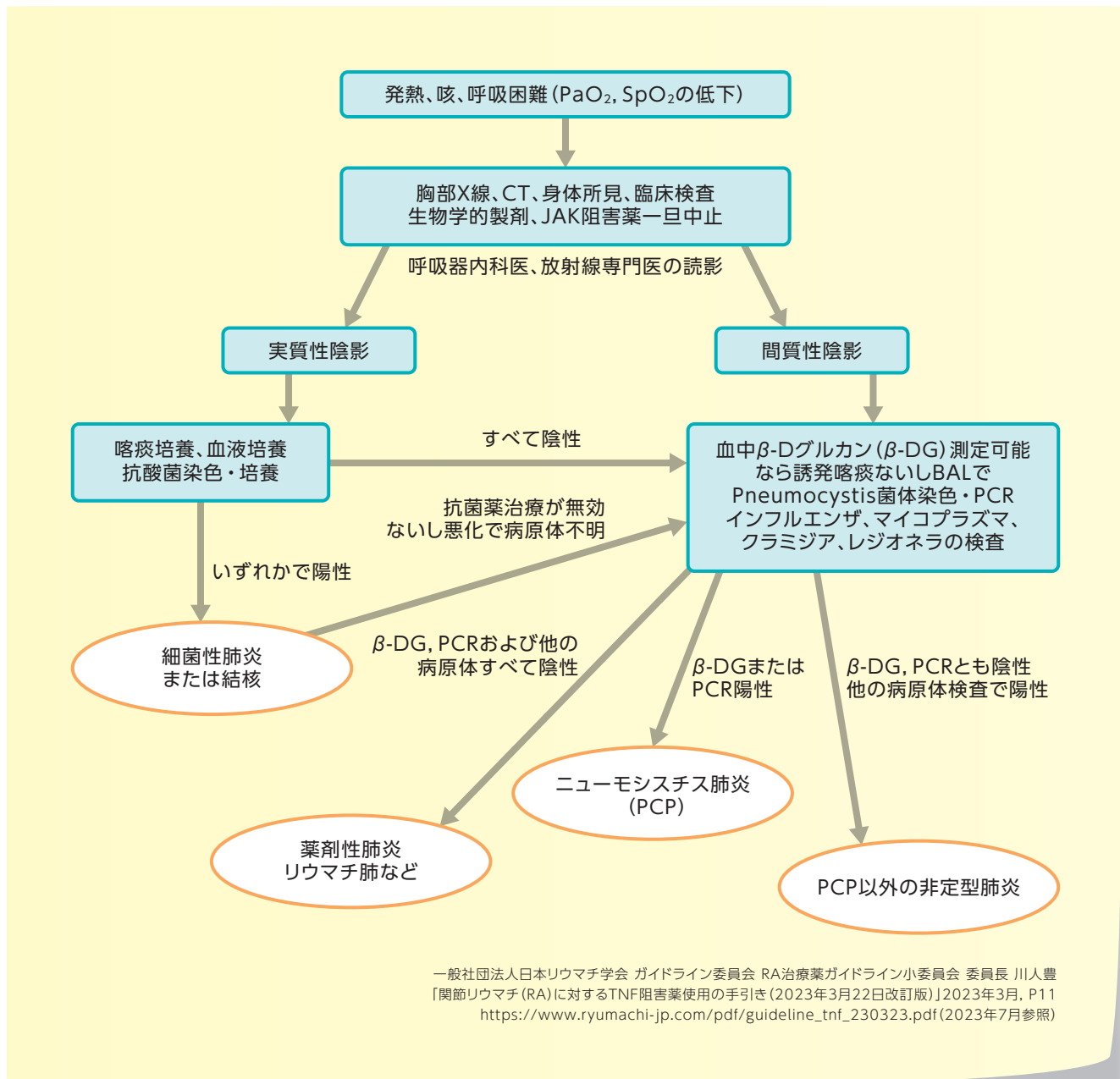
- 口の中の痛み、舌の痛み、味覚異常がある。
- 発熱、咳、鼻水、のどの痛み、頭痛、悪寒等、風邪のような症状が続く。
- 皮膚に今までとは違う発疹(蕁麻疹等)、かゆみが出た。
- 息苦しさがある。
- 冷や汗が出る、動悸がする。
- 体のだるさを感じる。
- 腹痛、下痢、便に粘液や血が混じる。
- 体重が減った。食欲がない。
- 肛門の違和感や痛み、膿が出る。

投与後に行う検査

本剤の投与中は細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査及び処置を実施してください。発熱、咳、呼吸困難（息苦しさ）等の症状の訴えがある場合には、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎（PCP）や薬剤性肺炎等を想定した対処が必要です。**生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート**に従って診断してください。

本剤投与後の経過観察には、**治療開始後チェックリスト**をご参照ください。

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



一般社団法人日本リウマチ学会 ガイドライン委員会 RA治療薬ガイドライン小委員会 委員長 川人豊
「関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2023年3月22日改訂版)」2023年3月, P11
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline_tnf_230323.pdf (2023年7月参照)

※ 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2022年版)にて、「発熱・咳・息苦しさなどの症状の訴えがある場合には、そのつど呼吸器感染症や間質性肺炎を疑い、フローチャート[関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2020年2月1日改訂版)より引用]に従って診断・治療を実施する。」と記載されている。

治療開始後チェックリスト

治療開始後1ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)
治療開始後3ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)
治療開始後6ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 抗核抗体* () <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> クオンティフェロン検査/T-SPOT検査 () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)
治療開始後12ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 抗核抗体* () <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> クオンティフェロン検査/T-SPOT検査 () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)

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

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

発熱・咳・息苦しさなどの症状の訴えがある場合には、そのつど呼吸器感染症や間質性肺炎を疑い、フローチャート(P.15：生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート)に従って診断・治療を実施する。

起こりうる副作用と対策

■ 重篤な感染症

ビンゼレックスはIL-17A及びIL-17Fに対して選択的に結合して阻害する、IgG1サブクラスの遺伝子組換えヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体です。生物学的製剤による免疫調整は、感染症の潜在的リスクと関連しています。IL-17A及びIL-17Fは、様々な病原体による粘膜表皮免疫に対する防御に関与しており、IL-17の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性があります^{14,15)}。乾癬患者集団における重篤な感染症の発現率は908/100,000人年との報告があります¹⁶⁾。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1) ^{※1}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は2/670例(0.3%)報告され、エンテロウイルス感染及び肺炎 各1例で、転帰は回復でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2) ^{※2}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は25/1,789例(1.4%)報告され、2例以上に報告された重篤な感染症の有害事象は蜂巣炎3例、虫垂炎及びブドウ球菌性膿瘍 各2例で、転帰は回復でした。25例中7例は、治験薬と関連ありと判断されました。食道カンジダ症1例及び肛門膿瘍1例の2例は治験薬の投与を中止しました。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析^{※3}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は1/77例(1.3%)に食道カンジダ症が報告されました。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB^{※4}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は乾癬性紅皮症患者で1/11例(9.1%)に細菌性肺炎が報告されました。本事象の重症度は高度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至りませんでした。尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者では報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1) ^{※5}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は3/698例(0.4%)報告され、肺炎2例(0.3%)及び気管支炎1例(0.1%)が報告されました。肺炎の転帰はいずれも回復であり、気管支炎の転帰は軽快でした。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2) ※6

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は30/1,413例(2.1%)報告され、2例以上報告された重篤な感染症の有害事象はコロナ感染7例(0.5%)、蜂巣炎3例(0.2%)、肺炎3例(0.2%)、上気道感染2例(0.1%)、尿路感染2例(0.2%)、耳感染2例(0.1%)でした。

蜂巣炎(3例)は治験薬の投与を中止し、転帰は回復でした。コロナウイルス感染(5例)、肺炎及び上気道感染(各2例)については治験薬の投与一度中止した後、投与を再開しましたが、重篤な感染症の再発はありませんでした。9例に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、治験薬と関連ありと判断されました。

● X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1) ※7

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は1/349例(0.3%)報告され、A型肝炎1例でした。

● X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2) ※8

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は31/928例(3.3%)報告され、2例以上報告された重篤な感染症の有害事象は肺炎4例(0.4%)、虫垂炎、丹毒、連鎖球菌感染及びコロナウイルス感染 各3例(0.3%)等でした。

虫垂炎及び直腸周囲潰瘍は重症度が高度であり、1件(憩室炎)は治験薬と関連ありと判断されました。いずれの事象も転帰は回復でした。

※1: 第Ⅲ相臨床試験 (PS0009試験、PS0013試験) の導入期間 (投与開始から16週目まで) にビンゼレックスを4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団

※2: 第Ⅱ相臨床試験 (PS0010試験、PS0011試験、PS0016試験、PS0018試験) 及び第Ⅲ相臨床試験 (PS0008試験、PS0009試験、PS0013試験、PS0014試験) でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団、PS0014試験コホートBの日本人の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のデータを含む。

※3: 中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者を対象に、ビンゼレックスの有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相二重盲検比較試験 (PS0009試験) における日本人集団

※4: 新規に登録された日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象に、ビンゼレックスの安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ⅲ相長期継続投与試験 (PS0014試験)

※5: 第Ⅲ相臨床試験 (PA0010試験、PA0011試験) の導入期間 (投与開始から16週目まで) にビンゼレックスを4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団

※6: 第Ⅱ相臨床試験 (PA0008試験、PA0009試験) 及び第Ⅲ相臨床試験 (PA0010試験、PA0011試験、PA0012試験) でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団

※7: 第Ⅲ相臨床試験 (AS0010試験、AS0011試験) の導入期間 (投与開始から16週目まで) にビンゼレックスを4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団

※8: 第Ⅱ相臨床試験 (AS0008試験、AS0009試験、AS0013試験) 及び第Ⅲ相臨床試験 (AS0010試験、AS0011試験、AS0014試験) でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団

対策

本剤の投与に際しては、重篤な感染症があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会作成の「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)」に沿ったスクリーニング及び予防的措置を確実に実施してください。
- 投与中に重篤な感染症があらわれた場合や感染症が標準治療により改善されない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないでください。
- 患者に対して、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指導してください。



【乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)】より抜粋

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者(抜粋)

- 生物学的製剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。したがって、感染症治療を最優先し、感染症が十分にコントロールできる状態になってから治療を開始すべきである。
- 生物学的製剤による治療中には細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査および処置を行う。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・ニューモシチス肺炎(PCP)などを想定した対処を行う(P15:生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート参照)。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイド全身治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合には、 β -Dグルカンを含む検査値の推移に注意し、ST合剤などの積極的な予防投与も考慮する。なおニューモシチス肺炎は、市販後調査ではインフリキシマブ使用症例に多く発現しており、TNF阻害薬を使用する際にはとりわけ注意が必要である。
- IL-17阻害薬に特徴的な副作用として真菌感染症、とくにカンジダ症があげられる。出現するカンジダ症の大部分は口腔カンジダ症をはじめとした皮膚・粘膜または食道などの消化器に出現する表在性カンジダ症であることが国内外で報告されている。薬剤によっては用量依存性が示されているほか、IL-17AおよびIL-17Fを阻害するビメキズマブではIL-17A阻害薬セクキヌマブより口腔カンジダ症の発現率が高いことが海外臨床試験で報告されている。IL-17は生体内で真菌防衛に重要なサイトカインであり、IL-17やその受容体の遺伝子異常が慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因となり得ることも示されている。IL-17阻害薬を使用している乾癬患者を診察する際は、定期的に口腔周囲の痛みや違和感に関する問診を行うなど、口唇および口腔(食道)粘膜、外陰部などの症状には十分注意し、必要に応じ真菌検査を実施する。また、IL-17阻害薬を使用している乾癬患者には、口腔カンジダ症の発現の可能性を伝えると共に、義菌を含め口腔内を清潔に保つ、乾燥を防ぐ、口腔粘膜を傷つけないといった指導を行う必要がある。症状によっては口腔外科、耳鼻科、消化器内科、婦人科などと連携することが望ましい。カンジダ感染症が内臓臓器に及ぶ可能性は極めて低いと考えられるが、カンジダ感染が遷延する場合には、スクリーニング時の必須項目となっている血中 β -Dグルカン測定を定期的に施行し、適切なモニタリングを行うことが望ましい。
- 黄色ブドウ球菌感染症もIL-17阻害によって生じやすい副作用の1つであり、皮膚や粘膜を中心として種々の炎症や膿瘍を生ずる可能性がある。起炎菌は同定されていないものも多いためブドウ球菌とは限らないが、皮膚は表在性や付属器の感染だけでなく、蜂巣炎の報告も多いので注意が必要である。
- 生物学的製剤による治療において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わない。

好中球数減少

IL-17は、リンパ球の動員及び産生の調整に大きく関与しています。末梢好中球数の減少は、IL-17Aの関与に基づく全身的なIL-17A阻害の薬力学的作用である可能性があります¹⁷⁻¹⁹⁾。

臨床試験における発現状況

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした**

- 第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1)**

ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球数減少の有害事象は3/670例(0.4%)報告されました。

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした**

- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2)**

ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球数減少の有害事象は9/1,789例(0.5%)報告されました。

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団**

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

- 第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析**

ビンゼレックス投与によるPT別での好中球数減少の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

- 第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB**

ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球数減少の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。

- **乾癬性関節炎患者を対象とした**

- 第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)**

ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球減少症の有害事象は好中球減少症8/698例(1.1%)、好中球減少1/698例(0.1%)が報告されました。

- **乾癬性関節炎患者を対象とした**

- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)**

ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は36/1,413例(2.5%)報告され、ほとんどが一過性で重篤な感染症に関連するものではありませんでした。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした**

- 第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**

ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は好中球減少症2/349例(0.6%)、好中球減少1/349例(0.3%)が報告されました。重篤及び高度の好中球減少症に該当する有害事象はなく、試験中止に至った事象はありませんでした。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団(Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は好中球減少症10/928例(1.1%)、好中球減少3/928例(0.3%)が報告されました。重篤な好中球減少症はなく、多くは重症度が軽度または中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復でした。試験中止に至った好中球減少症はありませんでした。

対策

本剤の投与に際しては、好中球数減少があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行ってください。

■ 重篤な過敏症反応

すべてのモノクローナル抗体において、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象を含めた過敏症反応との関連の可能性があります。

臨床試験における発現状況

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象は報告されていません。
- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2)**
ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応の有害事象は3/1,789例(0.2%)報告され、アナフィラキシーショック、アトピー性皮膚炎、循環虚脱 各1例でした。
アナフィラキシーショック及びアトピー性皮膚炎は治験薬と関連なしと判断されました。
循環虚脱は治験薬と関連する過敏症反応ではないと考えられましたが、本剤の最終投与から3ヵ月後に呼吸困難及び呼吸不全が悪化している状況で発現しました。
- **中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団**
**中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析**
ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応の有害事象は報告されていません。

**日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした
第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB**
ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。
- **乾癬性関節炎患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象またはアナフィラキシーは報告されていません。
- **乾癬性関節炎患者を対象とした
第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象またはアナフィラキシーは報告されていません。
- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象またはアナフィラキシーは報告されていません。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団(Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応またはアナフィラキシーは報告されていません。

対策

本剤の投与に際しては、重篤な過敏症反応があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれた場合には、迅速な処置が必要ですので、対応できるように準備をしておいてください。

炎症性腸疾患

クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患と乾癬には、共通の遺伝経路及び炎症経路が関与しています²⁰⁾。炎症性腸疾患患者の炎症粘膜において、IL-17A及びIL-17Fのリボ核酸転写が亢進されるデータが示されています²¹⁾。因果関係は十分に証明されておらず、リスクを十分に評価するためには長期の試験が必要であるものの、IL-17阻害薬の投与を受けた患者で、炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告されています²²⁾。炎症性腸疾患の病態においてIL-17が関与する可能性のある伝達経路を考慮すると、ビンゼレックス投与により炎症性腸疾患のリスクが高まる可能性は否定できません。

乾癬患者集団におけるクローン病の発現率は0.03/100人年、潰瘍性大腸炎の発現率は0.01/100人年との報告があります²³⁾。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1)

ビンゼレックス投与で発現した炎症性腸疾患の有害事象は1/670例(0.1%)に潰瘍性大腸炎が報告されました。本事象は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断され、報告時の転帰は未回復でした。本事象により治験薬の投与を中止しました。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2)

Pool S1の上記症例以外で炎症性腸疾患の有害事象は報告されていません(1/1,789例、0.1%未満)。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析

ビンゼレックス投与で発現した炎症性腸疾患の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB

ビンゼレックス投与で発現した炎症性腸疾患の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)

ビンゼレックス投与による炎症性腸疾患の有害事象は報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)

ビンゼレックス投与で「definite IBD」、または「probable IBD」と判定された有害事象は7/1,413例(0.5%)報告されました。7例は主に喫煙、アルコール摂取/乱用、肥満、及び併用薬の使用(NSAID、MTX、経口避妊薬等)からなる炎症性腸疾患のリスク因子を有していました。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団(Pool SA1)**

ビンゼレックス投与で「definite IBD」または「probable IBD」と判定された有害事象は2/343例(0.6%)報告されました。このうち1例には「definite IBD」と判定されたクローン病が発現し、1例には「probable IBD」と判定された潰瘍性大腸炎が発現しました。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団(Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で「definite IBD」または「probable IBD」と判定された有害事象は17/928例(1.8%)報告されました。

「definite IBD」または「probable IBD」と判定された有害事象が認められた17例のうち、7例に重篤な炎症性腸疾患に該当する有害事象、4例に試験中止に至った炎症性腸疾患に該当する有害事象、5例に治験薬と関連ありと判断された炎症性腸疾患に該当する有害事象、3例に高度の炎症性腸疾患に該当する有害事象、大腸炎及び下痢(各1件)が認められ、いずれも「probable IBD-クローン病」と判定された1例、潰瘍性大腸炎(1件)が認められ、「definite IBD-潰瘍性大腸炎」と判定された1例が認められました。炎症性腸疾患に該当する有害事象の多くの転帰は回復と報告されました。

対策

本剤の投与に際しては、炎症性腸疾患があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行ってください。



【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2022年版)】より抜粋

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

6. 炎症性腸疾患の既往のある患者(抜粋)

- IL-17阻害薬では、これまでの生物学的製剤と異なる点として、炎症性腸疾患に対する注意があげられる。海外臨床試験において、セクキヌマブ群ではプラセボ群に比べ、クローン病が併存し活動期にある場合は症状が悪化する傾向がみられており、またセクキヌマブおよびプロダグマブではクローン病を対象とした臨床試験を行っているが、症状が悪化した患者が報告されている。ただし、実臨床での集計ではIL-17阻害薬使用群と未使用群での炎症性腸疾患の発症に差がないという報告もあり、またプロダグマブ、ビメキズマブでは、セクキヌマブ、イクセキズマブとはターゲットが異なるため炎症性腸疾患の発症頻度も異なる可能性があり、プロダグマブでの炎症性腸疾患発症頻度は他2剤のIL-17阻害薬と比較して低いとの指摘もなされている。また、ビメキズマブは、マウスにおいてIL-17F阻害が炎症性腸疾患に保護的に働くことが報告されていることからIL-17A阻害薬とは炎症性腸疾患への影響が異なる可能性があるが、ヒトにおける作用は未知の部分が多い。ビメキズマブの臨床試験においては670例中1例(0.1%)に潰瘍性大腸炎が報告されている(適正使用ガイド)。
- 乾癬自体に炎症性腸疾患合併のリスクが高いという背景もあるが、IL-17阻害薬投与中の乾癬患者において、クローン病や潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患の新規発症も、国内外で少数ながら報告されているため、消化器症状に注意しながら使用することが推奨されている。腹痛、下痢、下血などの消化器症状が発現した場合はこれらの可能性も念頭におき、消化器内科医にコンサルトすることが望ましい。

佐伯秀久ほか：日皮会誌. 132：2271-2296,2022©日本皮膚科学会より改変

悪性腫瘍

炎症誘発性を有するIL-17は悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性があります²⁴⁻²⁸。カニクイザルを用いた本剤の8週及び26週間の反復毒性試験では、発がん性を示す病理組織学的又は血液学的変化は認められませんでした。また、乾癬においては、免疫調整薬投与や紫外線曝露により、特に皮膚がんのような特定の悪性腫瘍を発症するリスクが高まる可能性があります。

乾癬患者において推定される悪性腫瘍の発現率は、5～29/1,000人年との報告があります²⁹。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1)

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は1/670例(0.1%)に基底細胞癌が報告されました。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2)

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は15/1,789例(0.8%)報告され、基底細胞癌7例、結腸癌2例、胃癌、肛門扁平上皮癌、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、肺扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ各1例でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析

ビンゼレックス投与による悪性腫瘍の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB

ビンゼレックス投与による悪性腫瘍の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は1/698例(0.1%)報告され、ビンゼレックス160mg Q4W群の1例に発現した基底細胞がんは重篤な有害事象であったが、重症度が軽度で治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復でした。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は21/1,413例(1.5%)報告され、基底細胞癌5例、骨巨細胞腫、乳がん、大腸がん、子宮内膜がんステージ1、卵巣がん、再発胃がん、慢性リンパ性白血病ステージ0、扁平上皮癌、眼瞼腫瘍、前立腺がん、上皮内悪性黒色腫、甲状腺乳頭がん、腎がん、子宮がん 各1例等でした。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**

ビンゼレックス投与による悪性腫瘍の有害事象は報告されていません。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は6/928例(0.6%)報告され、乳房及び乳頭の悪性新生物、乳がん、腎明細胞がん、肺悪性新生物、表在拡大型黒色腫 ステージ1、基底細胞癌、睪丸ピュアセミノーマ 各1例でした。

対策

本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行ってください。

カンジダ感染

乾癬患者では、健康成人と比較して粘膜カンジダ症の発現率が高いことが報告されています³⁰⁾。カンジダ種に対する宿主防御にIL-17経路の関与が認められており、IL-23/Th17経路でヒトサイトカイン又は受容体が欠乏した場合に粘膜皮膚カンジダ感染のリスクが高まることが確認されています¹⁴⁾。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1)

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は60/670例(9.0%)報告され、口腔カンジダ症49例、中咽頭カンジダ症8例、外陰部腔カンジダ症3例、性器カンジダ症、皮膚カンジダ症 各1例でした。投与中止に至ったカンジダ感染の有害事象は中咽頭カンジダ症1例でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2)

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は304/1,789例(17.0%)報告され、口腔カンジダ症271例、中咽頭カンジダ症21例、外陰部腔カンジダ症12例、皮膚カンジダ症11例、食道カンジダ症5例、性器カンジダ症3例、消化器カンジダ症及びカンジダ感染 各2例、カンジダ性外耳炎1例でした。口腔カンジダ症3例、食道カンジダ症1例の重症度は高度と判定されました。重篤なカンジダ感染の有害事象は食道カンジダ症1例、投与中止に至ったカンジダ感染の有害事象は口腔カンジダ症3例、食道カンジダ症2例、中咽頭カンジダ症1例でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は16/77例(20.8%)報告され、口腔カンジダ症13例、食道カンジダ症3例、中咽頭カンジダ症1例でした。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は尋常性乾癬患者で10/45例(22.2%)報告され、口腔カンジダ症9例、食道カンジダ症1例でした。膿疱性乾癬患者では2/10例(20.0%)報告され、口腔カンジダ症2例、性器カンジダ症1例でした。乾癬性紅皮症患者では3/11例(27.3%)に口腔カンジダ症が報告されました。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は18/698例(2.6%)報告され、口腔カンジダ症16例(2.3%)、皮膚カンジダ症及び外陰腔カンジダ症 各1例(0.1%)でした。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は135/1,413例(9.6%)報告され、口腔カンジダ症7例、皮膚カンジダ症1例は治験薬の投与を中止し、食道カンジダ症1例が重篤な真菌感染症と診断され、治験薬の投与を中断しましたが、転帰は回復したため試験を継続しました。2例に高度の口腔カンジダ症が報告されました。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は15/349例(4.3%)報告され、口腔カンジダ症13例(3.7%)、性器カンジダ症及び食道カンジダ症 各1例(0.3%)でした。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は97/928例(10.5%)報告され、口腔カンジダ症81例(8.7%)、中咽頭カンジダ症、外陰腔カンジダ症 各7例(0.8%)、皮膚カンジダ症5例(0.5%)、カンジダ感染4例(0.4%)でした。口腔カンジダ症6例、食道カンジダ症1例で試験が中止され、口腔カンジダ症の1例が高度の有害事象でした。

対策

監修：愛知医科大学医学部 臨床感染症学講座 主任教授 三嶋 廣繁 先生

口腔カンジダ症の臨床所見

患者の自覚症状として、口腔内及び舌の痛みや白苔(はくたい)、味覚異常等が挙げられるため、診察の際には問診で確認する必要があります。

口腔内に白い偽膜を形成する偽膜性カンジダ症がよく知られていますが、舌の痛みや発赤を認める紅斑性カンジダ症も少なからずみられるため、看過しないよう注意深い観察が必要です。その他難治性の肥厚性カンジダ症(カンジダ性白板症)や、カンジダ関連病変として口角にびらんや偽膜を認めるカンジダ性口角炎がみられることがあります。

口腔カンジダ症の治療^{31, 32)}

軽症例では原則的に抗真菌薬の局所投与を行ってください(表4)。投与期間については、原則として14日間とします。経験的に偽膜性カンジダ症では肉眼的に偽膜が消失するまで(通常7日間以内)でよいですが、紅斑性カンジダ症では、紅斑が改善しても菌糸が粘膜に残存するため紅斑の消失直後に中止すると再発しやすいので注意が必要です。局所投与が無効な場合、あるいは中等症以上の場合には抗真菌薬の全身投与を考慮してください(表5)。なお抗真菌薬の使用にあたっては、薬物相互作用に十分留意してください。

表4 口腔カンジダ症の局所治療で主に用いられる薬剤

一般名	ミコナゾール		アムホテリシンB	
製品名	オラビ®錠 口腔用 50mg	フロリードゲル 経口用 2%	ファンギゾン® シロップ 100mg/mL	ハリゾン シロップ 100mg/mL

表5 口腔カンジダ症の全身治療で主に用いられる薬剤

一般名	イトラコナゾール			フルコナゾール	
製品名	イトリゾール® 内用液 1% ^{*1}	イトリゾール® カプセル 50mg ^{*1}	イトラコナ ゾール錠 50・100・ 200mg	ジフルカン® カプセル 50mg/ 100mg ^{*2}	ジフルカン® ドライシロップ 350mg/ 1400mg

※1：後発医薬品として、イトラコナゾール内用液1%、50mgカプセルも販売されている。

※2：後発医薬品として、フルコナゾール50・100mgカプセルも販売されている。

口腔カンジダ症予防のための注意点

一般的に、口腔カンジダ症を発症するリスク因子として、以下に示すものが挙げられます(表6)³²⁾。乾癬患者への注意喚起にあたっては、使用中の薬剤の聴取とともに、特に口腔内を清潔に保つ(口腔内洗浄剤の使用等)、義歯がある場合には義歯を清潔に保つ(義歯洗浄剤の使用等)、乾燥させない(適度な水分摂取、口腔内保湿剤の使用等)、口腔粘膜を傷つけないといった指導をすることが重要です。

表6 口腔カンジダ症を発症するリスク因子

- 1 抗菌薬による菌交代現象
- 2 全身の感染防御能低下(新生児・高齢者、悪性腫瘍、HIV感染、糖尿病、低栄養、抗腫瘍薬や免疫抑制薬の使用等)
- 3 局所の感染防御能低下[唾液分泌の減少(頭頸部への放射線治療やシェーグレン症候群だけでなく加齢によるものでも)、ステロイドの局所使用(吸入・塗布)、口腔の不衛生、粘膜のびらん・潰瘍等]
- 4 義歯等の口腔装置の使用

一般社団法人日本医真菌学会：侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン、2021より作成

カンジダ症マネジメントのポイント！

IL-17阻害薬の有害事象として起こるカンジダ症の多くは口腔カンジダ症です。

臨床診断は、口腔内及び舌の痛みや白苔(はくたい)、味覚異常等の自覚症状、口腔周囲の観察に基づく臨床所見とともに行ってください。

軽症例では原則的に抗真菌薬の局所投与を行ってください。局所投与が無効な場合、あるいは中等症以上の場合には抗真菌薬の全身投与を考慮してください。

乾癬患者への注意喚起にあたっては、使用中の薬剤の聴取とともに、特に口腔内を清潔に保つ、義歯がある場合には義歯を清潔に保つ、乾燥させない、口腔粘膜を傷つけないといった指導をしてください。

診断に迷う場合には、専門医への相談・紹介を考慮してください。

副作用一覧 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例*1,495例中550例(36.8%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	1,495
副作用発現例数 (%)	550 (36.8)

副作用の種類	発現例数 (%)
血液及びリンパ系障害	
白血球減少症	3 (0.2)
リンパ球減少症	3 (0.2)
リンパ節症	1 (<0.1)
好中球減少症	4 (0.3)
先天性、家族性及び遺伝性障害	
汗孔角化症	1 (<0.1)
耳及び迷路障害	
耳不快感	1 (<0.1)
耳痛	1 (<0.1)
耳そう痒症	1 (<0.1)
外耳の炎症	1 (<0.1)
耳鳴	1 (<0.1)
内分泌障害	
甲状腺腫	1 (<0.1)
眼障害	
結膜充血	1 (<0.1)
眼乾燥	2 (0.1)
流涙増加	1 (<0.1)
霰粒腫	4 (0.3)
眼瞼炎	2 (0.1)
眼瞼湿疹	2 (0.1)
眼そう痒症	1 (<0.1)
眼充血	1 (<0.1)
胃腸障害	
潰瘍性大腸炎	1 (<0.1)
歯痛	2 (0.1)
下痢	14 (0.9)
消化不良	1 (<0.1)
軟便	1 (<0.1)
腹部膨満	1 (<0.1)
鼓腸	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
胃炎	3 (0.2)
上腹部痛	3 (0.2)
腹痛	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)
胃腸障害	1 (<0.1)
小腸炎	2 (0.1)
腸炎	1 (<0.1)
嚥下障害	1 (<0.1)
過敏性腸症候群	1 (<0.1)
悪心	5 (0.3)
嘔吐	2 (0.1)
口唇炎	2 (0.1)
口の錯感覚	1 (<0.1)
口腔内被膜	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	6 (0.4)
口内炎	6 (0.4)
口腔内潰瘍形成	2 (0.1)
舌炎	4 (0.3)
舌潰瘍	2 (0.1)
舌変色	1 (<0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	8 (0.5)
倦怠感	2 (0.1)
発熱	4 (0.3)
異常感	1 (<0.1)
末梢腫脹	1 (<0.1)
乾燥症	1 (<0.1)
注射部位疼痛	13 (0.9)
注射部位紅斑	11 (0.7)
注射部位反応	9 (0.6)
注射部位内出血	5 (0.3)
注射部位浮腫	3 (0.2)

*：第Ⅲ相臨床試験 (PS0008試験、PS0009試験、PS0013試験、PS0014試験) でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団、PS0014試験コホートBの日本人の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のデータを含む。

起こりうる副作用と対策

副作用の種類	発現例数 (%)
注射部位血腫	2 (0.1)
注射部位腫脹	2 (0.1)
注射部位湿疹	1 (<0.1)
注射部位出血	1 (<0.1)
注射部位硬結	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	1 (<0.1)
粘膜の炎症	1 (<0.1)
末梢性浮腫	1 (<0.1)
疼痛	1 (<0.1)
肝胆道系障害	
薬物性肝障害	3 (0.2)
自己免疫性肝炎	1 (<0.1)
アルコール性脂肪肝	1 (<0.1)
免疫系障害	
過敏症	1 (<0.1)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	2 (0.1)
消化管感染	2 (0.1)
蜂巣炎	8 (0.5)
細菌性結膜炎	3 (0.2)
無症候性細菌尿	2 (0.1)
細菌性肺炎	2 (0.1)
細菌性陰症	1 (<0.1)
細菌尿	1 (<0.1)
口腔カンジダ症	198 (13.2)
中咽頭カンジダ症	18 (1.2)
皮膚カンジダ症	8 (0.5)
外陰部腔カンジダ症	6 (0.4)
食道カンジダ症	3 (0.2)
消化器カンジダ症	2 (0.1)
性器カンジダ症	2 (0.1)
口角口唇炎	14 (0.9)
歯肉炎	2 (0.1)
歯感染	2 (0.1)
感染性舌炎	1 (<0.1)
歯髄炎	1 (<0.1)
外耳炎	6 (0.4)
中耳炎	5 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
耳感染	2 (0.1)
急性中耳炎	1 (<0.1)
毛嚢虫症	1 (<0.1)
結膜炎	16 (1.1)
麦粒腫	6 (0.4)
腔感染	1 (<0.1)
口腔真菌感染	19 (1.3)
外陰腔真菌感染	5 (0.3)
皮膚真菌感染	4 (0.3)
真菌性舌感染	3 (0.2)
爪真菌症	2 (0.1)
真菌性口腔咽頭炎	2 (0.1)
真菌感染	1 (<0.1)
真菌性咽頭炎	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	13 (0.9)
単純ヘルペス	2 (0.1)
帯状疱疹	2 (0.1)
鼻ヘルペス	1 (<0.1)
臍炎	2 (0.1)
性器膿瘍	1 (<0.1)
気道感染	1 (<0.1)
インフルエンザ	6 (0.4)
気管支炎	6 (0.4)
下気道感染	1 (<0.1)
肺炎	1 (<0.1)
精巣上体炎	1 (<0.1)
伝染性軟属腫	1 (<0.1)
軟部組織感染	1 (<0.1)
敗血症	1 (<0.1)
毛包炎	25 (1.7)
膿痂疹	5 (0.3)
皮下組織膿瘍	4 (0.3)
感染性湿疹	3 (0.2)
爪囲炎	2 (0.1)
膿疱性ざ瘡	1 (<0.1)
膿皮症	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
せつ	6 (0.4)
ブドウ球菌感染	2 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.2)
丹毒	1 (<0.1)
レンサ球菌性尿路感染	1 (<0.1)
足部白癬	16 (1.1)
体部白癬	7 (0.5)
頭部白癬	2 (0.1)
股部白癬	1 (<0.1)
白癬感染	1 (<0.1)
手白癬	1 (<0.1)
潜伏結核	3 (0.2)
鼻咽頭炎	76 (5.1)
上気道感染	23 (1.5)
咽頭炎	16 (1.1)
副鼻腔炎	15 (1.0)
扁桃炎	11 (0.7)
鼻炎	10 (0.7)
急性副鼻腔炎	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (<0.1)
声門下喉頭炎	1 (<0.1)
尿路感染	15 (1.0)
膀胱炎	2 (0.1)
ウイルス性上気道感染	4 (0.3)
ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)
カボジ水痘様発疹	1 (<0.1)
ウイルス性髄膜炎	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	
処置による悪心	1 (<0.1)
腱損傷	1 (<0.1)
臨床検査	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.3)
肝酵素上昇	2 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)
結核菌検査偽陽性	3 (0.2)
インターフェロンγ応答測定陽性	1 (<0.1)
結核菌群検査陽性	1 (<0.1)
体重増加	3 (0.2)
体重減少	2 (0.1)
体温上昇	1 (<0.1)
血小板数減少	1 (<0.1)
C-反応性蛋白増加	1 (<0.1)
コロンビア自殺評価スケール異常	1 (<0.1)
尿中白血球	1 (<0.1)
血圧上昇	1 (<0.1)
好中球数減少	3 (0.2)
好中球数増加	2 (0.1)
白血球数減少	2 (0.1)
リンパ球数減少	1 (<0.1)
白血球数増加	1 (<0.1)
代謝及び栄養障害	
肥満	1 (<0.1)
高脂血症	1 (<0.1)
低ナトリウム血症	1 (<0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	
滑液包炎	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (<0.1)
関節痛	4 (0.3)
筋炎	1 (<0.1)
筋肉痛	2 (0.1)
筋力低下	1 (<0.1)
乾癬性関節炎	1 (<0.1)
腱炎	2 (0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	
皮膚乳頭腫	2 (0.1)
神経系障害	
嗜眠	1 (<0.1)
頭痛	6 (0.4)
坐骨神経痛	1 (<0.1)
浮動性めまい	2 (0.1)
知覚過敏	1 (<0.1)

起こりうる副作用と対策

副作用の種類	発現例数 (%)
感覚鈍麻	1 (<0.1)
錯感覚	1 (<0.1)
味覚減退	1 (<0.1)
声帯不全麻痺	1 (<0.1)
精神障害	
攻撃性	1 (<0.1)
双極性障害	1 (<0.1)
うつ病	1 (<0.1)
初期不眠症	1 (<0.1)
統合失調感情障害	1 (<0.1)
腎及び尿路障害	
排尿困難	1 (<0.1)
膀胱壁肥厚	1 (<0.1)
緊張性膀胱	1 (<0.1)
血尿	2 (0.1)
蛋白尿	1 (<0.1)
生殖系及び乳房障害	
乳房痛	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	6 (0.4)
鼻閉	1 (<0.1)
鼻の炎症	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (<0.1)
鼻出血	1 (<0.1)
鼻粘膜びらん	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	2 (0.1)
肺嚢胞	1 (<0.1)
咽頭潰瘍	1 (<0.1)
胸膜炎	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	8 (0.5)
咽喉乾燥	1 (<0.1)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡	5 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.2)
脱毛症	4 (0.3)
円形脱毛症	1 (<0.1)
汗腺炎	2 (0.1)
多汗症	2 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
汗疹	1 (<0.1)
偽性ポルフィリン症	1 (<0.1)
皮膚乾燥	4 (0.3)
皮膚疼痛	1 (<0.1)
皮膚局面	1 (<0.1)
湿疹	15 (1.0)
皮膚炎	4 (0.3)
異汗性湿疹	4 (0.3)
間擦疹	4 (0.3)
アトピー性皮膚炎	2 (0.1)
接触性皮膚炎	1 (<0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (<0.1)
薬疹	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)
剥脱性皮膚炎	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)
爪甲離床症	2 (0.1)
全身性そう痒症	9 (0.6)
そう痒症	6 (0.4)
乾癬	13 (0.9)
膿疱性乾癬	2 (0.1)
乾癬様皮膚炎	1 (<0.1)
粧糠疹	1 (<0.1)
壊疽性膿皮症	1 (<0.1)
皮膚びらん	1 (<0.1)
蕁麻疹	2 (0.1)
慢性蕁麻疹	1 (<0.1)
血管障害	
ほてり	1 (<0.1)
高血圧	3 (0.2)

(MedDRA/J V19.0)

副作用一覧 〈乾癬性関節炎〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全解析対象症例*698例中136例(19.5%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	698
副作用発現数	136(36.8%)

副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	
リンパ球減少症	4 (0.6)
白血球減少症	4 (0.6)
リンパ節症	1 (0.1)
好中球減少症	5 (0.7)
血小板減少症	1 (0.1)
心臓障害	
心房細動	1 (0.1)
眼障害	
ドライアイ	1 (0.1)
眼脂	1 (0.1)
胃腸障害	
龋歯	1 (0.1)
下痢	4 (0.6)
消化不良	1 (0.1)
悪心	5 (0.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)
口腔内痛	1 (0.1)
歯肉腫脹	2 (0.3)
口内炎	3 (0.4)
口腔内潰瘍形成	2 (0.3)
アフタ性潰瘍	1 (0.1)
舌苔	1 (0.1)
舌変色	1 (0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
無力症	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
無気力	1 (0.1)
発熱	3 (0.4)

副作用の種類	発現例数(%)
熱感	1 (0.1)
注射部位反応	4 (0.6)
注射部位紅斑	2 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.1)
肝胆道系障害	
薬物性肝障害	1 (0.1)
感染症及び寄生虫症	
乳房膿瘍	1 (0.1)
口腔カンジダ症	14 (2.0)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)
歯膿瘍	1 (0.1)
歯感染	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.1)
真菌性舌感染	4 (0.6)
皮膚真菌感染	2 (0.3)
口腔真菌感染	2 (0.3)
爪真菌症	1 (0.1)
外陰腔真菌感染	1 (0.1)
口腔ヘルペス	2 (0.3)
皮膚ヘルペス	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
医療機器関連感染	1 (0.1)
気管支炎	3 (0.4)
肺炎	2 (0.3)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)
毛包炎	1 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.1)

*第Ⅲ相臨床試験(PA0010試験、PA0011試験)でピンゼレックスを投与されたすべての患者により構成された安全性併合解析対象集団

起こりうる副作用と対策

副作用の種類	発現例数 (%)
足部白癬	1 (0.1)
上気道感染	11 (1.6)
鼻咽頭炎	10 (1.4)
咽頭炎	3 (0.4)
鼻炎	4 (0.6)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.1)
扁桃炎	1 (0.1)
尿路感染	2 (0.3)
膀胱炎	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	
創傷	1 (0.1)
臨床検査	
血中コレステロール増加	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
好塩基球数増加	1 (0.1)
リンパ球数増加	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	
高脂血症	2 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	
滑液包炎	1 (0.1)
関節痛	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)
神経系障害	
頭痛	6 (0.9)
浮動性めまい	4 (0.6)
精神障害	
異常な夢	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)
口腔咽頭痛	4 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1)
脱毛症	3 (0.4)
顔面腫脹	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)
汗腺障害	1 (0.1)
皮膚乾燥	4 (0.6)
皮膚障害	1 (0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)
皮膚炎	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.1)
爪変色	1 (0.1)
爪破損	1 (0.1)
そう痒症	3 (0.4)
爪乾癬	1 (0.1)
膿胞性乾癬	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
斑状皮疹	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)

(MedDra/J V19.0)

副作用一覧 〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全解析対象症例*349例中97例(27.8%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	349
副作用発現数	97(27.8)

副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	
白血球減少症	1(0.3)
好中球減少症	2(0.6)
血小板減少症	1(0.3)
耳及び迷路障害	
回転性めまい	1(0.3)
眼障害	
眼瞼炎	1(0.3)
霰粒腫	1(0.3)
眼痛	1(0.3)
胃腸障害	
大腸炎	2(0.6)
潰瘍性大腸炎	1(0.3)
クローン病	1(0.3)
下痢	4(1.1)
上腹部痛	1(0.3)
便秘	1(0.3)
腹部不快感	2(0.6)
消化管運動過剰	1(0.3)
嘔気	5(1.4)
嘔吐	1(0.3)
口内乾燥	1(0.3)
口腔内潰瘍形成	1(0.3)
口腔粘膜びらん	1(0.3)
口内炎	1(0.3)
舌苔	1(0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
倦怠感	2(0.6)
無気力	1(0.3)
悪寒	1(0.3)
注射部位痛	8(2.3)
注射部位紅斑	2(0.6)

副作用の種類	発現例数(%)
注射部位蕁麻疹	1(0.3)
注射部位知覚過敏	1(0.3)
注射部位知覚異常	1(0.3)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	1(0.3)
口腔カンジダ症	12(3.4)
膈カンジダ症	1(0.3)
中咽頭カンジダ症	1(0.3)
口角口唇炎	1(0.3)
耳垂感染	1(0.3)
外耳炎	1(0.3)
結膜炎	2(0.6)
外陰腔真菌感染	4(1.1)
皮膚真菌感染	2(0.6)
口腔真菌感染	1(0.3)
口腔ヘルペス	3(0.9)
陰部ヘルペス	1(0.3)
気道感染	1(0.3)
毛包炎	2(0.6)
膿疱性皮膚疹	1(0.3)
皮膚感染	1(0.3)
癬風	1(0.3)
鼻咽頭炎	9(2.6)
上気道感染	6(1.7)
咽頭炎	3(0.9)
鼻炎	2(0.6)
扁桃炎	2(0.6)
喉頭炎	1(0.3)
臨床検査	
血中ブドウ糖増加	1(0.3)
血中コレステロール増加	2(0.6)

*第Ⅲ相臨床試験(AS0010試験、AS0011試験)でピンゼレックスを投与されたすべての患者により構成された安全性併合解析対象集団

起こりうる副作用と対策

副作用の種類	発現例数 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.3)
体重増加	2 (0.6)
赤血球検査異常	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
尿潜血陽性	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
尿中赤血球陽性	1 (0.3)
尿中白血球陽性	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)
食欲不振	1 (0.3)
食欲低下	1 (0.3)
代謝及び栄養障害	
高コレステロール血症	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	
結腸線種	1 (0.3)
神経系障害	
嗜眠	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
頭痛	10 (2.9)
過眠症	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)
異常感覚	1 (0.3)
味覚障害	1 (0.3)
腎及び尿路障害	
排尿困難	2 (0.6)
血尿	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
外陰腔そう痒症	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳	2 (0.6)
扁桃肥大	1 (0.3)
口腔咽頭痛	4 (1.1)
咽頭乾燥	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	1 (0.3)
多汗症	1 (0.3)
寝汗	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
皮膚灼熱感	1 (0.3)
皮膚炎	2 (0.6)
湿疹	2 (0.6)
痒疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
環状肉芽腫	1 (0.3)
皮膚色素減少	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)
発疹	2 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.3)



(MedDra/J V19.0)

引用文献

- 1) Cole S. et al. : Front Immunol. 11 : 585134, 2020
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
- 2) Nestle FO. et al. : Nat Rev Immunol. 9(10) : 679-691, 2009
- 3) Glatt S. et al. : Ann Rheum Dis. 77(4) : 523-532, 2018
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
- 4) Raychaudhuri S.P. et al. : Mol Cell Biochem. 359(1-2) : 419-429, 2012
- 5) Fujishima S. et al. : Arch Dermatol Res. 302(7) : 499-505, 2010
- 6) Watanabe H. et al. : J Invest Dermatol. 129(3) : 650-656, 2009
- 7) Harper E.G. et al. : J Invest Dermatol. 129(9) : 2175-2183, 2009
- 8) Johansen C. et al. : Br J Dermatol. 160(2) : 319-324, 2009
- 9) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会ほか：乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌. 129(13) : 2675-2733, 2019
- 10) 審査報告書(乾癬性関節炎/強直性脊椎炎/X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)
- 11) 承認時評価資料：国際共同第Ⅱb相二重盲検比較試験成績PA0008試験(CTD 2.7.6-PsA.1.1)
- 12) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績PA0010試験(CTD 2.7.6-PsA.1.2)
- 13) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績PA0011試験(CTD 2.7.6-PsA.1.3)
- 14) Blauvelt A. et al. : J Invest Dermatol. 135(8) : 1946-1953, 2015
- 15) Ishigame H. et al. : Immunity. 30(1) : 108-119, 2009
- 16) Wakkee M. et al. : J Am Acad Dermatol. 65(6) : 1135-1144, 2011
- 17) Medzhitov R. : Nature. 449(7164) : 819-826, 2007
- 18) Weaver CT. et al. : Annu Rev Immunol. 25 : 821-852, 2007
- 19) Stark MA. et al. : Immunity. 22(3) : 285-294, 2005
- 20) Takeshita J. et al. : J Am Acad Dermatol. 76(3) : 377-390, 2017
- 21) Gálvez J. : ISRN Inflamm. 25 : 928461, 2014
- 22) Fieldhouse KA. et al. : Drugs Context. 9 : 2020-2-1, 2020
- 23) Li WQ. et al. : Ann Rheum Dis. 72(7) : 1200-1205, 2013
- 24) Murugaiyan G. et al. : J Immunol. 183(7) : 4169-4175, 2009
- 25) Zou W. et al. : Nat Rev Immunol. 10(4) : 248-256, 2010
- 26) Yang B. et al. : Mediators Inflamm. 2014 : 623759, 2014
- 27) Fabre J. et al. : Int J Mol Sci. 17(9) : 1433, 2016
- 28) Wilke CM. et al. : Carcinogenesis. 32(5) : 643-649, 2011
- 29) Takeshita J. et al. : J Am Acad Dermatol. 76(3) : 393-403, 2017
- 30) Pietrzak A. et al. : Mediators Inflamm. 2018 : 9602362, 2018
- 31) 一般社団法人日本医真菌学会：侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン. 2021
- 32) 日本歯科薬物療法学会口腔カンジダ症薬物療法ガイドライン制定委員会編：口腔カンジダ症薬物療法の指針—治療とケアに役立つ基礎と臨床—. 医歯薬出版, 2016

関連情報

GS1バーコード※(販売包装単位)

オートインジェクター	シリンジ
 (01)14987700000185	 (01)14987700000178

※：専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書を閲覧できます。

ビンゼレックス®皮下注160mg オートインジェクター・シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

Bimzelx®

貯法: 2~8℃で保存
有効期間: 3年

販売名	ビンゼレックス 皮下注160mg シリンジ	ビンゼレックス 皮下注160mg オートインジェクター
承認番号	30400AMX00010000	30400AMX00011000
薬価基準収載	2022年4月	2022年4月
販売開始	2022年4月	2022年4月

1. 警告

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症例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。[2.2、8.1、8.2、8.4、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]

* 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.4参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビンゼレックス 皮下注160mg シリンジ	ビンゼレックス 皮下注160mg オートインジェクター
有効成分・含量 (1.0mL中)	ビメキズマブ(遺伝子組換え) 160mg	
添加剤 (1.0mL中)	グリシン ポリソルベート80	16.5mg 0.40mg

本剤の有効成分ビメキズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニースハムスター卵巣細胞株から産生される。

* 3.2 製剤の性状

販売名	ビンゼレックス 皮下注160mg シリンジ	ビンゼレックス 皮下注160mg オートインジェクター
色・性状	無色～淡褐色を呈する澄明～微濁の液	
pH	5.1 ± 0.2	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	

* 4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

○乾癬性関節炎

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]

・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

〈乾癬性関節炎〉

* 5.2 既存の全身療法(従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等)で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

* 5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

* 5.4 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

* 6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

* 7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核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を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

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

8.4 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

8.5 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すること。

* 8.6 自己投与は4週間隔投与の場合のみとすること。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、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性及び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。また、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。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1.1.2、2.1.8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

[1.1.2.2、8.2参照]

- (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。
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するが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γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

** 9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

** 11.1.1 重篤な感染症(0.6%)

本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1.1.2、2.1.8.1、9.1.1参照]

** 11.1.2 好中球数減少(0.9%)

** 11.1.3 炎症性腸疾患(0.2%)

[9.1.3参照]

11.1.4 重篤な過敏症反応(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
** 感染症及び寄生虫症	口腔カンジダ症、上気道感染	毛包炎、白癬感染、単純ヘルペス感染(単純ヘルペス、口腔ヘルペス等)、耳感染	胃腸炎、中咽頭カンジダ症、結膜炎、食道カンジダ症
神経系障害			頭痛
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎及び湿疹(皮膚炎、接触皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂漏性皮膚炎等)	ざ瘡
一般・全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、箱のまま30分以上平らな面に置き、室温に戻しておくことが望ましい。その他の方法(電子レンジや温水等)で本剤を温めないこと。

14.1.2 本剤を振らないこと。

14.1.3 投与前に内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子や混濁が認められる場合には使用しないこと。

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

14.2.4 同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.5 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

<尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

(1) 海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で投与したところ、約45%(116/257例)の患者に抗ピメキズマブ抗体が認められ、そのうち約34%(40/116例、本剤を投与した全患者の約16%[40/257例])に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で投与したところ、約46%(30/66例)の患者に抗ピメキズマブ抗体が認められ、そのうち約53%(16/30例、本剤を投与した全患者の約24%[16/66例])に中和抗体が認められた。抗ピメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ピメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

注) 膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で16週時にIGA0/1未達成の場合は16週以降も4週間隔投与を継続。

<乾癬性関節炎>

** (2) 国際共同試験において乾癬性関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、16週まで投与したところ、約31%(218/698例)の患者に抗ピメキズマブ抗体が認められ、そのうち約33%(72/218例、本剤を投与した全患者の約10%[72/698例])に中和抗体が認められた。本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与した患者(PA0010試験に参加した患者)では、約47%(201/431例)で抗ピメキズマブ抗体が認められ、そのうち約38%(77/201例、本剤を投与した全患者の約18%[77/431例])に中和抗体が認められた。抗ピメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

<強直性脊椎炎>

** (3) 国際共同試験において強直性脊椎炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約44%(86/194例)の患者に抗ピメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%(38/86例、本剤を投与した全患者の約20%[38/194例])に中和抗体が認められた。抗ピメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

<X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

** (4) 国際共同試験においてX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約57%(68/119例)の患者に抗ピメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%(30/68例、本剤を投与した全患者の約25%[30/119例])に中和抗体が認められた。抗ピメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

<尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

(1) 乾癬患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,789例について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現頻度は0.4/100人年(7/1,789例)であり、乾癬患者で推定される悪性腫瘍の発現率(0.5~2.9/100人年)と同程度であった。[1.1.8.4参照]

<乾癬性関節炎>

** (2) 乾癬性関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,413例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.6/100人年(17/1,413例)であり、乾癬性関節炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率(0.6/100人年)と同程度であった。[1.1.8.4参照]

<強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

** (3) 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者928例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.3/100人年(6/928例)であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100人年である¹⁾。[1.1.8.4参照]

15.1.3 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保管すること。25℃以下で保管する場合には、30日以内に使用すること。

20.2 本剤は外箱にいられた状態で遮光保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

<ピンゼレックス皮下注160mgシリンジ>

1.0mL [1本]

<ピンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター>

1.0mL [1本]

**2023年12月改訂(第4版、効能変更、用法用量変更)

**2023年5月改訂(第3版)

■詳細は電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売 ユーシービージャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8-17-1

[文献請求先及び問い合わせ先] ユーシービーケアーズ コンタクトセンター

TEL: 0120-093-189

受付時間 9:00~17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

製造販売元

ユーシービージャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8丁目17番1号