KHK4827

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
略号及び用語の定義一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 乾癬について 6
1.5.2.1 病態及び疫学 6
1.5.2.2 治療の現状 7
1.5.2.3 KHK4827 の治療上の位置づけ 9
1.5.3 開発の経緯 9
1.5.3.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯 9
1.5.3.2 非臨床試験の経緯 9
1.5.3.3 臨床試験の経緯 10
1.5.4 KHK4827 の特徴及び有用性 15
1.5.4.1 IL-17RA に選択的に結合し、IL-17RA を介した生物活性を阻害する新規作用機序の薬剤である 15
1.5.4.2 局面型皮疹を有する乾癬患者の皮膚症状が改善し、QOL が改善する 15
1.5.4.3 既存治療と比較して高い有効性が早期に発現する 16
1.5.4.4 患者 QOL への貢献が高い皮膚症状の完全消失を多くの患者で達成する 17
1.5.4.5 既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果を発揮する 17
1.5.4.6 関節症性乾癬患者の関節症状が改善する 17
1.5.4.7 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の症状が寛解する 17
1.5.4.8 長期投与によっても効果の減弱は認められない 18
1.5.5 参考文献 19

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IV	Intravenous（静脈内）
PFS	Prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
R	Receptor（受容体）
SC	Subcutaneous（皮下）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

用語の定義

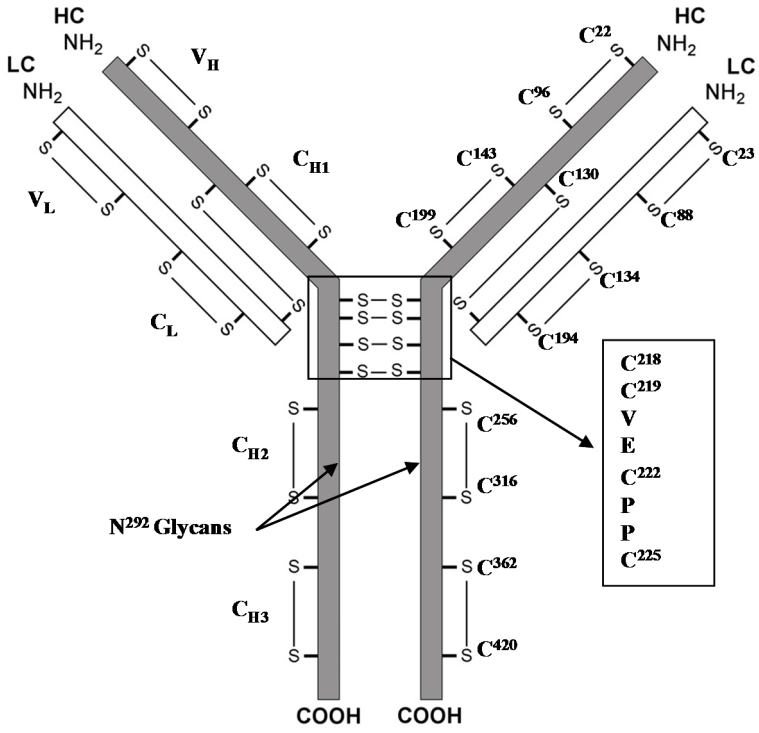
用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR 20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
BSA	体表面積に占める病変部位の割合（%）
CDAI	臨床疾患活動性指数
DAS28	28 関節疾患活動性スコア
DLQI	皮膚科関連 QOL 評価指標（Dermatology life quality index）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HADS	不安と抑うつに関する質問票（Hospital Anxiety and Depression Scale）
HAQ	健康評価質問票（Health assessment questionnaire）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
NAPSI スコア	爪乾癬重症度指標（Nail psoriasis severity index）
p55	腫瘍壊死因子受容体 1
p75	腫瘍壊死因子受容体 2
PASI スコア	乾癬面積及び重篤度指標（Psoriasis area and severity index） 乾癬の症状の程度を表すスコア
PASI スコア改善率	PASI スコアの投与前値からの改善率
PASI 75/90/100 反応	PASI スコアが投与前値から 75、90 又は 100%改善すること
sPGA	医師による静的全体評価（static Physician global assessment） 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤、落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価
sPGA success	sPGA 0 又は 1
PRO	患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes）
PSI	乾癬特有の徴候及び症状に関する評価指標（Psoriasis symptom inventory）
PSSI スコア	頭皮乾癬重症度指標（Psoriasis scalp severity index）
Q2W	2 週に 1 回投与
Q4W	4 週に 1 回投与
Q8W	8 週に 1 回投与
QOL	生活の質
UVA 療法	Ultraviolet A 療法
UVB 療法	Ultraviolet B 療法
Th2 細胞	ヘルパーT 細胞の一つであり、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等を産生する細胞
Th17 細胞	ヘルパーT 細胞の一つであり、IL-17A、IL-17F 等を産生する細胞

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

KHK4827 は米国 Amgen Inc.が創製したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒトインターロイキン（IL）-17 受容体（R）A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 抗体であり、IgG2 サブクラスの重鎖 2 本とカッパサブクラスの軽鎖 2 本がジスルフィド結合により共有結合したヘテロ四量体構造を有する（図 1.5.1-1）。標準的な糖鎖付加部位である各々の重鎖の 292 位のアスパラギンに、N 型糖鎖が結合している。KHK4827 は 1312 個のアミノ酸残基で構成されており、分子量が約 147000（糖鎖を含む）の糖タンパク質である。

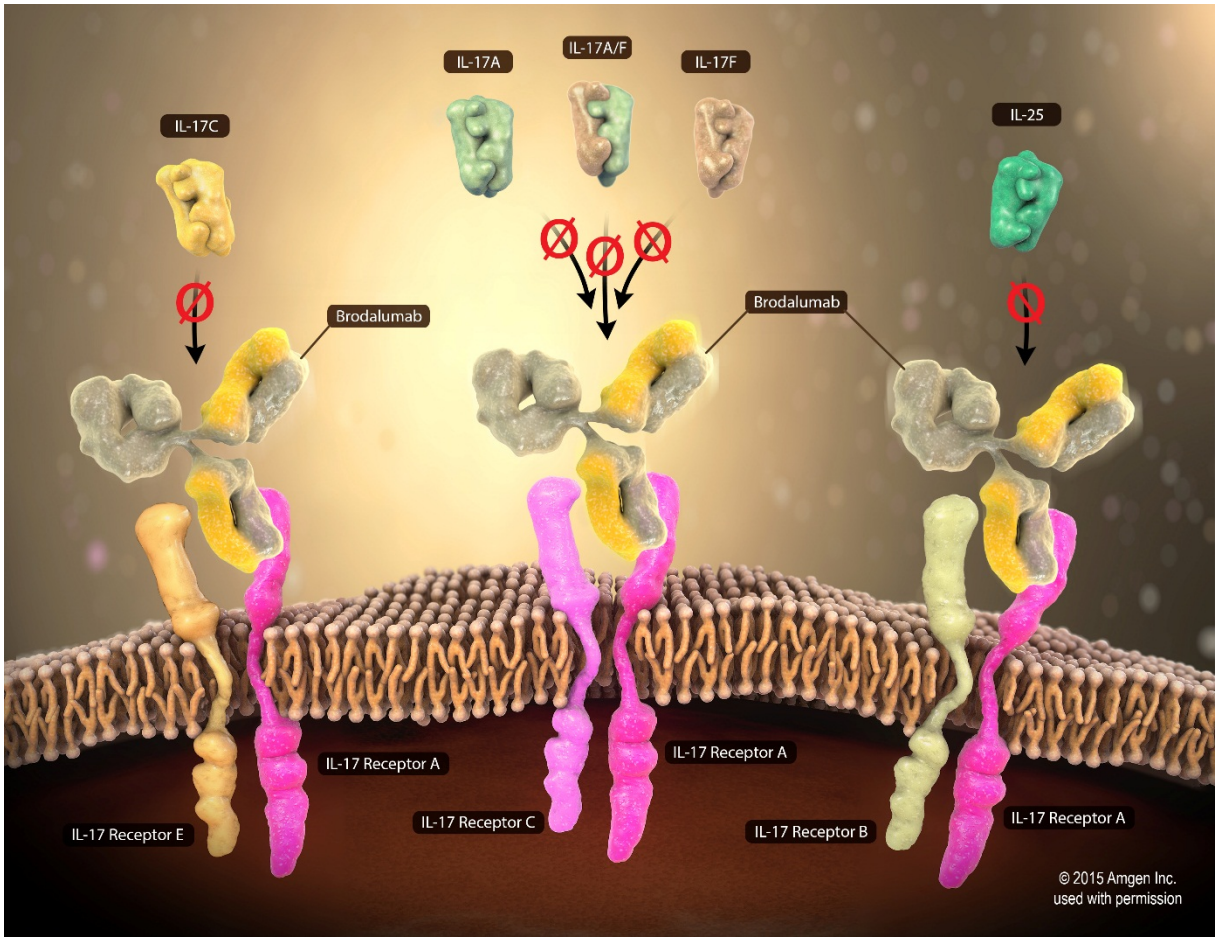
図1.5.1-1 KHK4827 の構造



灰色：重鎖、白：軽鎖
VH：重鎖可変領域、CH：重鎖定常領域、VL：軽鎖可変領域、CL：軽鎖定常領域

KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25（別名 IL-17E）の IL-17RA を介した生物活性を阻害する（図 1.5.1-2）。また、KHK4827 は IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を非常に高い濃度において部分的に阻害する。

図1.5.1-2 KHK4827 の IL-17RA への結合と各種 IL-17 ファミリーサイトカインの生物活性の阻害



Brodalumab=KHK4827

IL-17RA は、線維芽細胞、上皮細胞、単球等の多くの細胞に発現している I 型膜貫通受容体である（Yao et al, 1997）。IL-17RA は各種 IL-17 ファミリーサイトカインが生物活性を示す上で必要であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17C 及び IL-25 は IL-17RA に結合して細胞内にシグナルを伝達する。IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体は IL-17RA/IL-17RC 複合体、IL-17C は IL-17RA/IL-17RE 複合体、IL-25 は IL-17RA/IL-17RB 複合体をそれぞれ介して細胞内にシグナルを伝達する（Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Rickel et al, 2008; Wright et al, 2008;Toy et al, 2006; Gaffen, 2009）。

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F は、Th17 細胞や自然免疫系細胞から産生される主要な炎症性サイトカインであり、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞からの炎症性メディエーターの産生誘導、好中球の増殖・成熟・細胞遊走、樹状細胞の成熟等、多様な活性を有する（Cua and Tato, 2010; Ouyang et al, 2008; Kolls and Lindén, 2004; Antonysamy et al, 1999; Gaffen, 2009; Littman and Rudensky, 2010）。IL-17C は上皮細胞から産生され、その生物活性については多くの点が研究段階にあるものの、IL-17A 及び IL-17F に類似した活性が確認されている（Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Johnston et al, 2013）。IL-25 は、上皮細胞、Th2 細胞、好酸球及び好塩基球から産生され、喘息のような Th2 型の炎症の病態に深く関与している（Saenz et al, 2008; Wang et al, 2007; Fort el al, 2001）。

乾癬等の炎症性自己免疫性疾患の発症及び進展に対して、IL-17 ファミリーサイトカインの過剰なシグナル伝達が関与していることを示唆する報告は多く、尋常性乾癬患者の血液中及び皮膚病変部位では、Th17 細胞の増加に加え、IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの発現上昇が認められる（Kagami et al, 2010; Zhang et al, 2010; Hvid et al, 2008; Johansen et al, 2009; Lowes et al, 2008）。また、関節症性乾癬患者では、滑液中の Th17 細胞数は変形性関節炎に比べて 10 倍高く（Raychaudhuri et al, 2012）、血液中 Th17 細胞数も健康成人に比べて顕著に増加している（Leipe et al, 2010; Jandus et al, 2008）。膿疱性乾癬患者では尋常性乾癬患者と同様に、血液中 IL-17 濃度や皮膚病変部位の IL-17 発現量及び IL-17 産生細胞数が上昇していることが報告されている（Yilmaz et al, 2012; Bissonnette et al, 2014; Yasukawa et al, 2009; Teraki et al, 2010）。また、乾癬性紅皮症患者の皮膚病変部位では、尋常性乾癬患者と同様に Th17 細胞の集積が認められる（Moy et al, 2015）。乾癬性紅皮症患者に対する生物学的製剤の使用経験として、これまでに抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体や Th1/IL-12 及び Th17/IL-23 の両方の生物活性を抑制する抗 IL-12/23p40 抗体のウステキヌマブ（ステラーラ®）が報告されているが、抗 TNFα 抗体治療に比べてウステキヌマブの方が治療効果及び治療反応性が高い傾向にある（Stinco and Errichetti, 2015）。更に、抗 TNFα 抗体治療を含む様々な既存療法に不応の乾癬性紅皮症患者に対してウステキヌマブが有効との症例報告から、Th17/IL-23 が乾癬性紅皮症の病態に深く関与している可能性が示唆される（Santos-Juanes et al, 2010;Wang and Tsai, 2011）。以上より、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の病態に Th17 細胞や IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの受容体を介した作用が関与していることが示唆される。

実験動物を用いた *in vivo* 試験においても同様に、乾癬や関節炎等の自己免疫性疾患や炎症性疾患における IL-17 サイトカインの疾患関連性が示唆されている。マウスに IL-17A 及び IL-17F を皮内投与すると乾癬患者の皮膚病変部位に高発現する炎症性メディエーターの産生が誘導され（Fujishima et al, 2010; Harper et al, 2009）、マウス乾癬モデルの皮膚病変部位では IL-17A 及び IL-17F の産生が増加している（van der Fits et al, 2009; Hvid et al, 2008）。更に、イミキモドの塗布により誘導される乾癬様皮膚症状に対して、IL-17RA 遺伝子欠損マウスは抵抗性を示す（van der Fits et al, 2009）。IL-17RA 遺伝子欠損マウスは、コラーゲン誘発関節炎に対しても同様に抵抗性を示し、関節炎の病態に IL-17 ファミリーサイトカインが関与していることが示唆される（Roeleveld and Koenders, 2015; Yamamoto and Kawahito, 2011）。

KHK4827 のサロゲート抗体である抗マウス IL-17RA 抗体は、腹腔内投与によりマウス乾癬モデルの乾癬様の皮膚炎症状を改善した。また、マウス炎症性関節炎モデルの四肢の関節炎症状（発赤及び腫脹）と、それに伴う骨破壊及び軟骨びらんも抗マウス IL-17RA 抗体の腹腔内投与により改善した。更に、抗マウス IL-17RA 抗体は、p55/p75TNFR 遺伝子欠損マウスを用いた関節炎モデルの関節炎に対して改善効果を示した。

1.5.2 乾癬について

1.5.2.1 病態及び疫学

乾癬は、慢性の炎症性皮膚疾患であり、患者は身体的かつ精神的に QOL が障害されている（Griffiths and Barker, 2007; de Korte et al, 2004）。病因は明らかにされていないが、遺伝的素因にストレス等の外的要因及び糖尿病や肥満等の内的要因が加わって発症すると考えられている。有病率は、米国で 2~3%（Stern et al, 2004; Koo, 1996）、欧州で 0.6~6.5%（Chandran and Raychaudhuri,

2010）と推測されている。本邦の有病率は 0.1~0.2%と報告されており、患者数は約 10~20 万人と推定されている（Kawada et al, 2003; Takahashi et al, 2011）。近年では、レセプトデータベースより 0.3%、43 万人が罹患しているとの報告もある（Kubota et al, 2015）。欧米では患者数の男女比に差はないが、本邦では男女比が 2：1 と、男性に好発する傾向がある。また、乾癬は臨床症状から、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬の 5 種類に分類される（古江 and 大槻, 2012）。このうち、本申請の適応症は、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症である。なお、国内臨床試験で対象とした「局面型皮疹を有する乾癬患者」は、主に局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者であり、一部、局面型皮疹に加え関節症状を有する関節症性乾癬患者で構成される。

尋常性乾癬は、表皮の肥厚、境界が明瞭な紅斑局面、鱗屑を特徴とする。乾癬病変は、外的刺激を受けやすい部位である肘や膝等に好発するが、体全体や爪や頭皮にも発生し、かゆみ、痛み、不快感等の症状を伴うこともある（Chang et al, 2007; Ljosaa et al, 2010）。また、病型については尋常性乾癬が乾癬患者の約 90%を占め、国内外で違いは認められない（飯塚, 2006; 小澤, 2006; Griffiths and Barker, 2007）。

関節症性乾癬は皮膚及び爪のほか、関節、腱鞘、腱付着部及び軸骨格を障害する慢性の炎症性疾患である。様々な臨床像を呈し、リウマチ血清反応陰性脊椎関節障害として分類される。関節症性乾癬は年齢を問わずに発症するが、一般的には 25~30 歳に発症しやすいとされている（瀧川 and 白濱, 2011）。関節症性乾癬は、乾癬の最初の徴候（主に皮膚症状）が発現してから平均で約 10 年後に発症する傾向にあり、病態の進行に伴い不可逆的な関節破壊が生じ、その結果、重大な身体障害を引き起こす可能性がある。海外では、乾癬患者の 5~40%が関節症性乾癬に罹患しているとされ、日本では 3%程度と報告されているが（Takahashi et al, 2011）、最近の報告では 8.8~20.4%と増加傾向にある（Ohara et al, 2015）。

膿疱性乾癬（汎発型）は、無菌性の膿疱が広範囲に出現し、ときに致死的な経過を辿る全身炎症性疾患であり、乾癬の最重症型である。病理組織学的には Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬が先行する例としない例があり、再発を繰り返すことが特徴である（岩月 et al, 2010）。本邦における患者数は約 2000 人とされている（厚生労働省大臣官房統計情報部, 2014）。難治性疾患克服研究事業（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班）の対象疾患にも指定されており（岩月, 2010）、乾癬患者全体の 1%程度と推察される。

乾癬性紅皮症は、皮疹が全身に及び、びまん性の紅潮、鱗屑を伴う疾患で乾癬の最重症型の 1 つである。乾癬患者全体の 1%程度と推察される稀少疾患であり、多くの乾癬性紅皮症では尋常性乾癬と同様の病理組織学的所見を呈することが報告されている（安部 and 石川, 2007）。

1.5.2.2 治療の現状

中等度～重度の乾癬に対する既存治療として、外用療法（副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 製剤等）、光線療法、全身治療（シクロスポリン、経口レチノイド及びメトトレキサート）、生物学的製剤療法（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ等）が挙げられ（Hsu et al, 2012; Menter et al, 2008）、乾癬の病型、病変の部位、範囲と重症度、痒み等の臨床症状、既往歴・合併症、前治療薬の効果に応じて使い分けられている。これらの治療における有効性は治療法ごとに様々であり、副作用や毒性による制限もしばしば認められる。乾癬治療に関するガイドラインは、米国（Menter et al, 2008; Menter et al, 2011）、欧州（Pathirana et al, 2009）で制定されており、国内でも生物学的製剤の使用及び安全対策に関するマニュアル（大槻 et al, 2011）が日本皮膚科学会により制定されている。これらに関し、乾癬の治療薬とし

て承認されている薬剤及び効能・効果に一部差異はあるものの、外用療法で十分コントロールできない場合、光線療法又は全身療法に加えて生物学的製剤を使用する、という治療方針に国内外で大きな差はない。また、関節症性乾癬については、疾患の進行により不可逆的な関節破壊を伴うため、早期に TNFα 阻害薬等の生物学的製剤の使用が推奨されている（Menter et al, 2011; 大槻 et al, 2011）。

一般的に軽症や限局的な病変には、副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 製剤等の外用剤及びこれらの併用が広く使用されている。これらの外用剤では、皮膚萎縮や刺激性等の局所的な副作用が認められるほか、塗布の煩わしさによる外用アドヒアランスの低下等の問題がある。これらの外用剤治療で効果が認められない場合又は病変が広範にわたるため外用剤治療が困難な場合は、ソラレンと紫外線 UVA を併用した光化学療法（PUVA 療法）、ナローバンド UVB 療法等の光線療法が併用されることが多い。これらの光線療法は、外用療法と比較して治療効果が高いが、治療のための頻回の通院が必要であり、長期使用による潜在的な皮膚の発癌リスクの上昇等の懸念が挙げられる。全身療法では、シクロスポリン、レチノイド、メトトレキサート（本邦では保険適応外）等が用いられているが、これらの全身療法の薬剤には長期使用により重大な副作用が発現する可能性がある。例えば、シクロスポリンでは 1 年程度の継続投与により腎障害のリスクが高くなることが報告されており、レチノイドは、高率に発現する皮膚粘膜障害に加え、体内蓄積性による催奇形性等が問題とされ、メトトレキサートでは、肝硬変や間質性肺炎といった重篤な副作用が発現する可能性がある（古江 and 大槻, 2012）。これらの長期毒性又は蓄積毒性を回避するため、乾癬の病態や病勢に合わせて、これらの薬剤は通常ローテーションで使用されている（Claes et al, 2006）。しかし、一部の患者では治療抵抗性を示し、これら既存の治療法では乾癬を完全寛解に導くことはできず、本邦の治療満足度は約 50%とされている（中川 et al 2005）。

中等症～重症の乾癬患者において、TNFα 阻害薬（アダリムマブ及びインフリキシマブ）や IL-12/23p40 阻害薬（ウステキヌマブ）はそれぞれ高い有効性を示している。しかし、既承認の生物学的製剤で実施された大規模海外第 III 相臨床試験のうち、KHK4827 の治験開始時点で PASI 100 反応割合が最も高かったウステキヌマブでさえ、12 週時点での PASI 100 反応割合は 18.2%であった（Papp et al, 2008）。更に、一般診療での PASI 100 反応割合はわずか 6%、PASI 90 反応割合は 39%と報告されている（Inzinger et al, 2011）。これらのデータは既存の生物学的製剤によっても、多くの患者で皮膚症状の寛解に至っていないことを示している。また、効果発現までに時間のかかる患者や、長期投与時に効果減弱が認められる患者、関節症状等の治療抵抗性の難治症状を持つ患者もいる（大槻 et al, 2011）。加えて、乾癬患者の治療満足度については、医師評価と患者評価の間に大きな乖離があることが問題となっており、乾癬患者は皮膚科医の認識以上に治療に満足していないことが示されている（飯塚, 2006; 中川 et al 2005）。医師患者間の治療満足度の乖離を埋めるためには QOL 寛解状態を示す DLQI 0 又は 1 が必要とされており（鳥居 and 中川, 2013）、欧州のガイドラインでも治療目標として PASI 75 及び DLQI 0 又は 1 が掲げられている（Pathirana et al, 2009）。しかし実際には、DLQI 0 又は 1 を達成するためには従来の治療目標である PASI 75 の改善では不十分であり、PASI 90 以上の改善が求められている（Torii et al, 2012）。また、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症においては、現時点で使用可能な生物学的製剤はインフリキシマブのみであり、治療選択肢が少ないことも問題である。

このように、現在では乾癬に対する様々な治療方法が存在するものの、既存の治療方法及び効果に不満を抱えた患者が少なからず存在する。また、新しい治療は選択肢を増やし、更なる治療の改善に貢献しているが、皮膚症状寛解とその維持、効果発現の早さ、より高い治療アド

ヒアランス、薬剤固有の安全性上の懸念（結核を含む重篤な感染症、悪性腫瘍を含むリンパ腫、免疫原性及び神経系脱髄疾患）の最小化等、患者のアンメット・メディカル・ニーズは未だ存在する（Menter et al, 2008; Menter et al, 2011）。

1.5.2.3 KHK4827 の治療上の位置づけ

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F は、Th17 細胞や自然免疫系細胞から産生される主要な炎症性サイトカインであり、尋常性乾癬患者の血液中及び皮膚病変部位では、Th17 細胞の増加に加え、IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの発現上昇が認められる。KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、ヒト皮膚線維芽細胞におけるヒト IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体刺激による成長関連がん遺伝子α産生を濃度依存的に阻害した。また、KHK4827 はヒト表皮角化細胞からのヒト IL-17C 刺激依存的なデフェンシン β4 mRNA の発現を最高濃度で部分的に抑制した。このように、KHK4827 は IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの IL-17RA を介した生物活性を阻害することにより、既存治療とは異なる新規の薬剤となることが考えられる。また、既存の生物学的製剤と作用機序が異なることから、既存治療に不応又は既存治療が禁忌の患者に対しても有効性を示すと考えられる。

1.5.3 開発の経緯

KHK4827 の開発の経緯図を文末に示す。

KHK4827 は米国 Amgen Inc.が海外開発を開始し、その後、協和発酵キリン株式会社が国内開発に着手した。

1.5.3.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

KHK4827 原薬、添加剤を含めた本剤の品質に関する開発（製造、規格及び試験方法、安定性）は、海外（米国）では 2006 年から、国内では 2015 年から開始した。原薬及び製剤について製造施設での管理方法も考慮して適切な規格及び試験方法を設定した。原薬及び製剤ともに長期保存試験（原薬は 48 箇月、製剤は 18 箇月）、加速試験及び苛酷試験の結果から、貯法としてそれぞれ−30°C 以下、遮光下 2~8°C と設定した。長期保存試験は、原薬は 60 箇月まで、製剤は 48 箇月まで継続する予定である。

なお、本剤は 1 シリンジあたり、KHK4827 原薬 210 mg を含有する皮下注射用充填済みシリンジ剤である。

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

臨床試験計画に先立ち、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、KHK4827 の非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験）を米国 Amgen Inc.が 2004 年から開始した。

KHK4827 の非臨床試験は、バイオ医薬品の安全性試験（S6（R1））、医薬品の生殖発生毒性試験法（S5（R2））及び非臨床試験の実施時期（M3（R2））に関する ICH ガイドラインに従って計画、実施した。すべての毒性試験（トキシコキネティクス試験を含む）は GLP に準拠して実施した。

マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルの IL-17RA に対する KHK4827 の結合活性及び生物活性を評価した結果、KHK4827 はカニクイザル IL-17RA に対してヒト IL-17RA とおおむね同等の生物活性を示し、ウサギ IL-17RA に対してヒトに比べて弱い生物活性を示した。一方、げっ歯類（マウス及びラット）の IL-17RA には結合しなかった。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験において、KHK4827 の免疫原性に起因した腎毒性及び顕著な

曝露低下が認められたため、ウサギは毒性評価動物種として不適切と判断した。以上より、KHK4827 の薬物動態試験及び毒性試験（局所刺激性試験を除く）に用いる動物種としてカニクイザルを選択した。

In vivo 試験の投与経路は、一部の試験を除き臨床試験と同様に皮下投与を選択した。

KHK4827 を用いた非臨床試験の被験物質として製造方法 1 の KHK4827 を使用した。ウサギを用いた局所刺激性試験の被験物質には製造方法 1 及び 2 の KHK4827 を使用した。KHK4827 はげっ歯類の IL-17RA に結合しないことから、マウスを用いた *in vivo* 薬理試験には KHK4827 サロゲート抗体として抗マウス IL-17RA 抗体を使用した。

本剤は添加物として L-グルタミン酸を含有しており、その 1 日あたりの投与量は L-グルタミン酸の添加物としての皮下投与での使用前例を上回る。したがって、新添加剤に該当することから、各種公開情報等に基づき L-グルタミン酸の安全性評価を実施した。

1.5.3.3 臨床試験の経緯

本申請における臨床データパッケージを表 1.5.3.3-1及び表 1.5.3.3-2に示す。

日本人（4827-001 試験）及び外国人（20060279 試験）を対象とした第 I 相臨床試験の結果、日本人と外国人の血清中 KHK4827 濃度推移、薬物動態パラメータ及び IL-17 受容体占有率推移に大きな差は認められなかった。また、国内外の疾患の定義、医療習慣、治療方法等の外因性民族的要因にほとんど差異はないと考えられた。これらのことから、本申請では、日本人を対象にブリッジング試験を実施し、国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績を利用することとした。日本人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験（4827-002 試験）をブリッジング試験と位置付け、外国人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090062 試験）成績と比較した。その結果、ブリッジングの成立要件を満たすことが確認でき、ブリッジングが成立すると判断されたことから、国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績を利用して臨床データパッケージを構築した。

表1.5.3.3-1 臨床のデータパッケージ（評価資料）

試験番号 種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は 投与回数
20130307 第 I 相 海外	2 剤 2 期クロスオーバー	健康成人	KHK4827：210 mg SC 210 mg PFS 製剤、並びに 70 及び 140 mg PFS 製剤	145 名	2 回
20120337 第 I 相 海外	1 剤 2 期投与	健康成人	KHK4827：140 mg SC	26 名	2 回
4827-001 第 I 相 国内	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 尋常性乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：70、140、210、420 mg SC、210 mg IV 尋常性乾癬患者 KHK4827：140、350 mg SC	健康成人 プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名） 尋常性乾癬患者 KHK4827：13 名 140 mg SC 6 名 350 mg SC 7 名	単回

表1.5.3.3-1 臨床のデータパッケージ（評価資料）（続き）

試験番号 種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は 投与回数
20060279 第 I 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	健康成人 局面型皮疹を有する乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827 : 7、21、70、210、420 mg SC、21、210、700 mg IV 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ KHK4827 : 140、350 mg SC、700 mg IV	健康成人 プラセボ：14 名 KHK4827：43 名（3~6 名） 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ：5 名 KHK4827：20 名 140 mg SC 4 名 350 mg SC 8 名 700 mg IV 8 名	単回
20110184 第 I 相 海外	非盲検	局面型皮疹を有する乾癬患者	コホート 1（薬物相互作用） KHK4827：210 mg SC ミダゾラム 2 mg（Day 1、9 に各 1 回） コホート 2（薬物動態） KHK4827：140 mg SC	コホート 1：21 名 コホート 2：10 名	単回
4827-002 第 II 相 国内	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827 : 70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：38 名 KHK4827：113 名 70 mg Q2W 39 名 140 mg Q2W 37 名 210 mg Q2W 37 名	2 週に 1 回 12 週間
20090062 第 II 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827 : 70、140、210 mg Q2W SC、280 mg Q4W SC	プラセボ：37 名 KHK4827：158 名 70 mg Q2W 38 名 140 mg Q2W 39 名 210 mg Q2W 40 名 280 mg Q4W 41 名	70、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 280 mg 4 週に 1 回 12 週間
20120102 第 III 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較、長期投与、休薬／再投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期、休薬／再投与期、長期投与期 プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：220 名 KHK4827：441 名 140 mg Q2W 219 名 210 mg Q2W 222 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 休薬／再投与期 2 週に 1 回 40 週間 長期投与期 2 週に 1 回最大 212 週間
20120103 第 III 相 海外	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検比較及び長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：309 名 ウステキヌマブ : 300 名 KHK4827：1219 名 140 mg Q2W 607 名 210 mg Q2W 612 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間

表1.5.3.3-1 臨床のデータパッケージ（評価資料）（続き）

試験番号 種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は 投与回数
20120104 第 III 相 海外	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検比較及び長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：313 名 ウステキヌマブ：313 名 KHK4827：1248 名 140 mg Q2W 626 名 210 mg Q2W 622 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間
20101227 第 II 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較及び長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827：140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 以降：210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 長期投与期 2 週に 1 回最大 252 週間
4827-003 第 III 相 国内	非盲検 長期投与	4827-002 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：140、210 mg Q2W SC	145 名 140 mg Q2W 73 名 210 mg Q2W 72 名	2 週に 1 回 52 週間
20090403 第 II 相 海外	非盲検 長期投与	20090062 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：210 mg Q2W SC Amendment 2 以降 140 mg Q2W SC（体重 100 kg 以下） 210 mg Q2W SC（体重 100 kg 超） Amendment 3 以降 140 mg Q2W SC で効果不十分の場合、210 mg Q2W SC に増量可能	181 名	2 週に 1 回最大 360 週間
4827-004 第 III 相 国内	非盲検 長期投与	膿疱性乾癬患者 乾癬性紅皮症患者	140 mg Q2W SC 210 mg Q2W SC に増量可能	膿疱性乾癬患者 12 名 乾癬性紅皮症患者 18 名	2 週に 1 回 52 週間
4827-005 第 III 相 国内	非盲検 長期投与	4827-003 試験を完了した患者、 4827-004 試験を完了した患者	Week 28 まで 140 mg Q4W SC 140、210 mg Q2W SC に増量可能 210 mg Q2W SC （4827-004 試験で 210 mg に増量した被験者） Week 28 以降製造販売承認日まで 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、 210 mg Q2W SC	局面型皮疹を有する乾癬患者 129 名 膿疱性乾癬患者 10 名 乾癬性紅皮症患者 16 名	2 週又は 4 週に 1 回 28 週間 Week 28 以降 2 週、4 週又は 8 週に 1 回で製造販売承認日まで継続投与

表1.5.3.3-2 臨床のデータパッケージ（参考資料）

試験番号 種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は 投与回数
20110106 第 I 相 海外	無作為化 非盲検	健康成人	ポジティブコントロール（注射剤） ネガティブコントロール（注射剤） KHK4827 140 mg（オートインジェクター（[redacted]kgf spring）） KHK4827 140 mg（オートインジェクター（[redacted]kgf spring））	80 名	4 回
20090203 第 II 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較	喘息患者	プラセボ KHK4827：140、210、280 mg Q2W SC	プラセボ：76 名 KHK4827：226 名 140 mg Q2W 74 名 210 mg Q2W 76 名 280 mg Q4W 76 名	2 週に 1 回 12 週間
20070264 第 I/II 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較 群逐次増量	関節リウマチ患者	プラセボ KHK4827：50、140、210 mg Q2W SC、 420、700 mg Q4W IV	プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名）	50、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 420、700 mg Day 1、29
20090061 第 II 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較	関節リウマチ患者	プラセボ KHK4827 : 70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：63 名 KHK4827：189 名 （各 63 名）	2 週に 1 回 12 週間
20090402 第 II 相 海外	非盲検 長期投与	20090061 試験を完了した関節リウマチ患者	KHK4827：210 mg Q2W SC	211 名	2 週に 1 回最大 264 週間
20090072 第 II 相 海外	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較	クローン病患者	プラセボ KHK4827：210、350、700 mg Q4W IV	プラセボ：32 名 KHK4827：96 名 210 mg Q4W 31 名 350 mg Q4W 32 名 700 mg Q4W 33 名	4 週間
20100008 第 II 相 海外	非盲検 長期投与	20090072 試験を完了したクローン病患者	KHK4827：350 mg Q4W IV	67 名	4 週に 1 回最大 132 週間

1.5.3.3.1 第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験

KHK4827 の第 I 相臨床試験として、日本人（4827-001 試験）又は外国人（20060279 試験）の健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした単回皮下（SC）又は静脈内（IV）投与試験を実施し、安全性、薬物動態、薬力学を評価した。外国人の健康成人を対象に KHK4827 を SC 投与したときの薬物動態パラメータの個体内変動を評価する 20120337 試験を実施した。また､外国人の健康成人を対象に KHK4827 原薬 210 mg を含有するプレフィルドシリンジ(PFS)製剤 1 本と、KHK4827 原薬 70 mg 及び 140 mg を含有する PFS 製剤各 1 本の生物学的同等性を検討する 2 剤 2 期クロスオーバー試験である 20130307 試験を実施した。更に、外国人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 とミダゾラムの薬物相互作用検討試験である 20110184 試験を実施した。なお、外国人の健康成人を対象にオートインジェクター製剤を投与した 20110106 試験を実施し、当該試験は参考資料とした。

1.5.3.3.2 第 II 相臨床試験

外国人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験として、KHK4827 70、140、210 mg Q2W、280 mg Q4W の安全性、忍容性、有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 20090062 試験を実施した。その後、ブリッジング試験として、日本人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験として、KHK4827 70、140、210 mg Q2W の安全性及び有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 4827-002 試験を実施した。いずれの試験も、有効性の主要評価項目を Week 12 における PASI スコア改善率としたところ、両試験で KHK4827 の投与量に依存した PASI スコア改善率が認められ、試験間で改善率は類似していた。プラセボ群に対する KHK4827 群の有効性が検証されたこと、かつ 2 試験の有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことから、ブリッジングが成立したと判断した。また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験における KHK4827 の投与量を 1 回 140 又は 210 mg と決定した。

外国人の関節症性乾癬患者を対象に、KHK4827 の関節症状に対する有効性及び安全性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 20101227 試験を実施した。本治験では、Week 12 までの評価期で KHK4827 140 又は 280 mg Q2W の有効性及び安全性をプラセボと比較した。その後、Week 264 までの長期投与期に移行し、280 mg Q2W で継続投与したが、Week 24 までの成績をまとめた時点（2013 年 5 月）で投与量を 210 mg に変更した。

1.5.3.3.3 第 III 相臨床試験

上記第 II 相臨床試験成績より、外国人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験を 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）実施した。20120102 試験は、プラセボ対照二重盲検比較、休薬／再投与試験とし、Week 12 までの導入期で KHK4827 140 又は 210 mg Q2W の有効性及び安全性を二重盲検下でプラセボと比較した。その後、Week 52 までの休薬／再投与期で KHK4827 を休薬後に投与再開した際、長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。20120103 試験及び 20120104 試験は同一デザインの試験であり、いずれもプラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較、継続長期投与試験とした。本治験では、Week 12 までの導入期で KHK4827 140 又は 210 mg Q2W の有効性及び安全性を二重盲検下でプラセボ又は標準的な治療薬であるウステキヌマブと比較した。その後、Week 52 までの維持期で 140 mg Q2W、Q4W、Q8W、210 mg Q2W の有効性及び安全性をウステキヌマブと比較した。なお、3 試験とも、Week 52 を完了した被験者は最大 Week 264 までの長期投与期に移行し、KHK4827 を継続投与した。

その他、上記第 II 相臨床試験の継続投与試験を実施し、KHK4827 を長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。20090062 試験の継続投与試験である 20090403 試験では、すべての被験者に最大 Week 360 まで KHK4827 を 210 mg Q2W で継続投与している。4827-002 試験の継続投与試験である 4827-003 試験では、最大 Week 52 まで KHK4827 を 140 又は 210 mg Q2W で投与し、Week 52 を完了した被験者は継続長期投与試験である 4827-005 試験に移行して KHK4827 の投与を継続している。

また、日本人の膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第 III 相臨床試験として、KHK4827 140 mg Q2W の安全性及び有効性を検討する 4827-004 試験を実施した。なお、Week 4 以降、増量基準に合致した被験者では 210 mg Q2W に増量を可とした。また、Week 52 を完了した被験者は継続長期投与試験である 4827-005 試験に移行して KHK4827 の投与を継続している。

1.5.3.3.4 その他の疾患を対象とした試験

KHK4827 の臨床試験として、外国人の喘息、関節リウマチ、クローン病患者を対象とした以下の臨床試験を実施した。なお、これらの試験成績は本申請では安全性の参考資料とした。

外国人の喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験として、KHK4827 140、210、280 mg Q2W の安全性、忍容性、有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 20090203 試験を実施した。

外国人のクローン病患者を対象とした第 II 相臨床試験として、KHK4827 210、350、700 mg を Day 1 及び Week 4 に IV 投与したときの安全性、忍容性、有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 20090072 試験を実施した。また、本治験を完了した被験者を対象とした継続投与試験として 20100008 試験を実施した。しかし、20090072 試験途中で安全性データを解析した結果、KHK4827 群では、プラセボ群と比較して重篤な有害事象の「クローン病」が多く発現したため、いずれの治験とも早期に中止された。

外国人の関節リウマチ患者を対象とした臨床薬理試験である 20070264 試験を実施した。その後、外国人の関節リウマチ患者を対象とした第 II 相臨床試験として、KHK4827 70、140、210 mg Q2W の安全性、忍容性、有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 20090061 試験を実施した。また、本治験を完了した被験者を対象とした継続投与試験として 20090402 試験を実施した。しかし、20090061 試験の結果、KHK4827 の関節リウマチ患者に対する有効性が確認できなかったため、早期に中止された。

1.5.4 KHK4827 の特徴及び有用性

1.5.4.1 IL-17RA に選択的に結合し、IL-17RA を介した生物活性を阻害する新規作用機序の薬剤である

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F は、Th17 細胞や自然免疫系細胞から産生される主要な炎症性サイトカインであり、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞からの炎症性メディエーターの産生誘導、好中球の増殖・成熟・細胞遊走、樹状細胞の成熟等、多様な活性を有する。乾癬等の炎症性自己免疫性疾患の発症及び進展に対して、IL-17 ファミリーサイトカインの過剰なシグナル伝達が関与していることを示唆する報告は多く、尋常性乾癬患者の血液中及び皮膚病変部位では、Th17 細胞の増加に加え、IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの発現上昇が認められる。これらの IL-17 ファミリーサイトカインが生物活性を示す上で IL-17RA が必須である。KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、ヒト皮膚線維芽細胞におけるヒト IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体刺激による成長関連がん遺伝子 α 産生を濃度依存的に阻害した。また、KHK4827 はヒト表皮角化細胞からのヒト IL-17C 刺激依存的なデフェンシン β4 mRNA の発現を最高濃度で部分的に抑制した。このように、KHK4827 は IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの IL-17RA を介した生物活性を阻害することにより、既存治療とは異なる新規の薬剤となる。

1.5.4.2 局面型皮疹を有する乾癬患者の皮膚症状が改善し、QOL が改善する

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外第 III 相二重盲検比較試験である 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合は、KHK4827 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して有意に高値を示した（$p<0.001$）。また、Week 12 における sPGA success（sPGA 0 又は 1）及び

sPGA 0 の割合も、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群との比較では、いずれの評価項目に関しても 210 mg Q2W 群で高い改善効果を示し、特に PASI 100 反応割合でその差が顕著であった。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、爪症状を有する被験者を対象に NAPSI 評価を実施した。いずれの試験においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い NAPSI スコアの改善が認められた（p<0.001）。また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第 II 相二重盲検比較試験である 4827-002 試験では、ベースライン時に爪症状を有する被験者を対象に Week 12 における NAPSI スコア、頭皮症状を有する被験者を対象に Week 12 における PSSI スコアを評価した。いずれのスコアに関しても、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して顕著な改善が認められた。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、Week 12 における PSI responder の割合は、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高値を示し（p<0.001）、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある患者アウトカム及び乾癬症状の改善が認められた。また、20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における PSI responder の割合は 210 mg Q2W 群で最も高値を示した。更に、いずれの試験においても、Week 12 における DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、いずれも 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

20120102 試験では、被験者の抑うつ及び不安について、HADS を用いて評価した。Week 12 における HADS の抑うつ及び不安に関するスコアは、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。これらの HADS スコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

以上、KHK4827 210 mg Q2W 又は 140 mg Q2W は、局面型皮疹を有する乾癬患者における皮膚症状（爪症状及び頭皮症状を含む）を改善することによって、患者 QOL の改善が期待される。

1.5.4.3 既存治療と比較して高い有効性が早期に発現する

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における PASI 100 反応割合は、いずれの試験においても、KHK4827 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。140 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合は、ウステキヌマブ群との比較において、20120103 試験では差は認められなかった（p=0.078）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.007）。なお、いずれの試験においても、Week 12 における PASI 75 反応割合及び PASI 90 反応割合は、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高値を示したが、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群で差は認められなかった。

迅速な効果発現は、乾癬治療薬の重要な利点である。20120103 試験及び 20120104 試験において、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して迅速な PASI スコアの改善が認められた。Week 2 における PASI 75 反応割合は 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では 20%前後、ウステキヌマブ群では 5%前後であり、PASI 75 反応達成時期の中央値は、210 mg Q2W 群では 4.14 週間、140 mg Q2W 群では 6 週間前後、ウステキヌマブ群では 8.14 週間であった。

以上、KHK4827 210 mg Q2W は乾癬患者に対する既存治療薬であるウステキヌマブと比較して、高い皮膚症状改善効果を迅速に発揮する。

1.5.4.4 患者 QOL への貢献が高い皮膚症状の完全消失を多くの患者で達成する

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における sPGA 0 の割合は、前述した PASI 100 反応割合と同様、KHK4827 210 mg Q2W 群でウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

局面型皮疹を有する乾癬患者において皮膚症状の完全消失（PASI 100 反応又は sPGA 0）した被験者では、完全には消失しなかった被験者と比較して有意な QOL 改善が認められ、QOL の指標である DLQI の合計スコアが 0（QOL に全く影響を及ぼさない状態）及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 の被験者の割合が有意に高値であった。また、皮膚症状の完全消失した被験者では、完全には消失しなかった被験者と比較して、PSI responder 及び PSI 合計スコア 0（乾癬症状が全く深刻ではない状態）の割合が有意に高値であった。なお、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者のように高い有効性が認められたものの局面型皮疹が完全には消失しなかった被験者では、BSA の平均値が 3.88、PSI の合計スコアの平均値が 3.5 であり 27.6%の被験者で疼痛が発現、DLQI の合計スコアの平均値が 2.2 であった。

以上、皮膚症状の完全消失（PASI 100 反応又は sPGA 0）した被験者と完全には消失しなかった被験者間には QOL スコア改善において臨床的に意味のある差が認められており、局面型皮疹を有する乾癬患者では皮膚症状の完全消失が治療目標として重要である。上述したように、KHK4827 210 mg Q2W 投与により既存治療のウステキヌマブと比較して、高い皮膚症状の完全消失を多くの患者で達成するため、患者 QOL 向上へ貢献する。

1.5.4.5 既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果を発揮する

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における有効性の評価項目について、それぞれ全身療法又は光線療法の治療歴の有無、生物学的製剤使用歴の有無、生物学的製剤不応歴の有無別に部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団解析においても、KHK4827 群はプラセボ群又はウステキヌマブ群に対して各集団で同様の有効性を示した。このことから、KHK4827 は既存治療に不応の患者に対して効果を発揮することが期待される。

1.5.4.6 関節症性乾癬患者の関節症状が改善する

関節症性乾癬患者を対象とした 20101227 試験の Week 12 における評価で、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して顕著に高い ACR 20/50/70 達成割合を示した。また、ACR 構成項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率）、CDAI スコア、DAS28 スコアでは、いずれの評価でも投与期間中の効果の持続が確認された。また、国内試験でも対象被験者数は少数ながら、4827-002 試験で関節症状改善効果を認め、4827-003 試験で改善効果の継続を認めた。

以上、KHK4827 は関節症性乾癬患者の関節症状改善効果を発揮する。なお、Modified total sharp score（mTSS）を用いた間接破壊防止効果に関しては検討中である。

1.5.4.7 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の症状が寛解する

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 4827-004 試験において、KHK4827 投与によって早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで維持されることが確認された。また、140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんど

の被験者で症状改善効果が得られることが確認された。本治験には、全身症状が比較的安定した被験者が多く組み入れられたが、膿疱性乾癬患者では、少数名ではあるが治験期間中に全身症状が悪化した被験者に対して、治験薬増量による速やかな改善が認められた。これらのことから、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症においても、210 mg が 140 mg よりも有効な用法・用量であると考えられた。また、乾癬性紅皮症患者では、1 年間の長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、治験期間中の QOL の改善が認められた。

国内で膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に使用可能な生物学的製剤はインフリキシマブのみであり、インフリキシマブに対する一次無効及び二次無効は臨床上重要な問題となっている。KHK4827 は、インフリキシマブとは異なる作用機序を持つため、異なる有効性及び安全性プロファイルを示すと考えられる。4827-004 試験ではインフリキシマブ同様、早期の症状改善効果及び高い有効性が確認された。また、インフリキシマブは、マウス／ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、長期投与で抗薬物抗体の産生に伴う効果減弱がしばしば認められる一方、完全ヒト型抗体である KHK4827 は長期投与によっても効果の減弱は認められなかった。なお、KHK4827 は過去の生物学的製剤治療有無にかかわらず、高い有効性が認められた。

以上、KHK4827 は膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における皮膚症状、全身症状を改善する。また、インフリキシマブ同様、早期かつ高い症状改善効果を有する。更にインフリキシマブで効果不十分又は効果減弱した患者においても治療選択肢の 1 つとなりえる。

1.5.4.8 長期投与によっても効果の減弱は認められない

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、KHK4827 210 mg Q2W を 52 週間継続投与した際に、sPGA success（sPGA 0 又は 1）の割合に低下は認められなかった。また、4827-003 試験でも同様に KHK4827 の長期投与による効果の減弱は認められなかった。同様に、関節症性乾癬患者の関節症状に対する効果を検討した 20101227 試験及び 4827-003 試験においても、長期投与による効果の減弱は認められなかった。更に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 4827-004 試験においても、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

以上、KHK4827 を局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に長期投与した場合でも効果は減弱せず、高い有効性が維持される。

以上のような局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者に対する KHK4827 の有用性が確認されたことから、KHK4827 はこれらの患者に対する新規治療薬となると考えられたため、以下に示す効能又は効果、用法及び用量で、申請を行うこととした。

効能又は効果（案）：既存治療で効果不十分な以下の疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

用法及び用量（案）：通常、成人には KHK4827 として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

1.5.5 参考文献

Antonysamy et al, 1999
Antonysamy M, Fanslow W, Fu F, Li W, Qian S, Troutt AB, et al. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. J Immunol. 1999;162(1):577-84.

Bissonnette et al, 2014
Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28 (10):1298-305.

Chang et al, 2007
Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptide and their receptor in psoriasis skin in relation to pruritus. Br J Dermatol 2007;156(6);859-66.

Chandran and Raychaudhuri, 2010
Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmunity. 2010;34:J314-21.

Claes et al, 2006
Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg JM, Werfel T. Therapy of moderate and severe psoriasis. GMS Health Technology Assessment 2006; Vol. 2: ISSN 1861-8863.

Cua and Tato, 2010
Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat Rev Immunol. 2010;10:479-90.

de Korte et al, 2004
de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. J Investig Dermatol Symp Proc 2004;9:140-7.

Fort el al, 2001
Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. Immunity. 2001;15:985-95.

Fujishima et al, 2010
Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010;302:499-505.

Gaffen, 2009
Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9:556-67.

Griffiths and Barker, 2007
Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;370:263-71.

Harper et al, 2009

Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2009;129:2175-83.

Hsu et al, 2012
Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J; Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148:95-102.

Hvid et al, 2008
Hvid H, Teige I, Kvist PH, Svensson L, Kemp K. TPA induction leads to a T_h17-like response in transgenic K14/VEGF mice: a novel in vivo screening model of psoriasis. Int Immunol. 2008;20:1097-106.

Inzinger et al, 2011
Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. Br J Dermatol. 2011; 165:640-5.

Jandus et al, 2008
Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis Rheum. 2008;58:2307-17.

Johansen et al, 2009
Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol. 2009;160:319-24.

Johnston et al, 2013
Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar PM, Guzman AM, et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. J Immunol. 2013;190(5):2252-62.

Kagami et al, 2010
Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. J Immunol. 2010;185:5453-62.

Kawada et al, 2003
Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. Japanese Society for Psoriasis Research. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.

Kolls and Lindén, 2004
Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004;21(4):467-76.

Koo, 1996
Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996;14:485-96.

Kubota et al, 2015
Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.

Leipe et al, 2010
Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62:2876-85.

Littman and Rudensky, 2010
Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. Cell. 2010;140:845-58.

Ljosaa et al, 2010
Ljosaa TM, Rustoen T, Mork C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptoms prevalence and characteristics. Acta Derm Venereol 2010;90(1):39-45.

Lowes et al, 2008
Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol. 2008;128:1207-11.

Moy et al, 2015
Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, Duncan LM, Nazarian RM. Immunologic overlap of helper T-cell subtypes 17 and 22 in erythrodermic psoriasis and atopic dermatitis. JAMA Dermatol. 2015; doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2.

Menter et al, 2008
Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.

Menter et al, 2011
Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.

Ohara et al, 2015
Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, Yoshida K, Okada M, Eto H, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. J Rheumatol. [serial on the Internet]. 2015 Jun 15.

Ouyang et al, 2008
Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity. 2008;28(4):454-67.

Papp et al, 2008
Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-84.

Pathirana et al, 2009
Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV. 2009;23:Suppl 2.

Ramirez-Carrozzi et al, 2011
Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. Nat Immunol. 2011;12(12):1159-66.

Raychaudhuri et al, 2012
Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. Mol Cell Biochem. 2012;359:419-29.

Rickel et al, 2008
Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, Rottman JB, Kugler DG, Swart DA, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. J Immunol. 2008;181(6):4299-310.

Roeleveld and Koenders, 2015
Roeleveld DM, Koenders MI. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in Rheumatoid Arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy. Cytokine. 2015;74(1):101-7.

Saenz et al, 2008
Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. Immunological Rev. 2008;226:172-90.

Santos-Juanes et al, 2010
Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Mas-Vidal A, Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. Br J Dermatol. 2010;162:1144-6.

Song et al, 2011
Song X, Zhu S, Shi P, Liu Y, Shi Y, Levin SD, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. Nat Immunol. 2011;12(12):1151-8.

Stinco and Errichetti, 2015
Stinco G, Errichetti E. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals. BioDrugs. 2015;29(2):91-101.

Stern et al, 2004
Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ , Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:136-9.

Takahashi et al, 2011
Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.

Teraki et al, 2010
Teraki Y, Tanaka S, Hitomi K, Izaki S. A case of generalized psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab: evidence for skin-homing Th17 in the pathogenesis. Br J Dermatol. 2010;163:1347-51.

Torii et al, 2012

Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H, The Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. J Dermatol. 2012;39(3):253-9.

Toy et al, 2006
Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. J Immunol. 2006;177:36-9.

van der Fits et al, 2009
van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. J Immunol. 2009;182:5836-45.

Wang et al, 2007
Wang Y-H, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. J Exp Med. 2007;204(8):1837-47.

Wang and Tsai, 2011
Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of ustekinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. J Dermatol. 2011;38:1096-9.

Wright et al, 2008
Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. J Immunol. 2008;181(4):2799-805.

Yamamoto and Kawahito, 2011
Yamamoto A, Kawahito Y. New Helper T Cell “Th17”. Kyofuidaishi. 2011;120:589-96.

Yao et al, 1997
Yao Z, Spriggs MK, Derry JM, Strockbine L, Park LS, VandenBos T, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. Cytokine. 1997;9(11):794-800.

Yasukawa et al, 2009
Yasukawa S, Dainichi T, Kokuba H, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, et al. Bullous pemphigoid followed by pustular psoriasis showing Th1, Th2, Treg and Th17 immunological changes. Eur J Dermatol. 2009;19:69-71.

Yilmaz et al, 2012
Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. Arch Dermatol Res. 2012;304:465-9.

Zhang et al, 2010
Zhang L, Yang XQ, Cheng J, Hui RS, Gao TW. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3^{+} Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. Clin Immunol. 2010;135:108-17.

安部 and 石川, 2007
安部正敏, 石川治. 知っておきたい乾癬の基礎知識 3. 敵状乾癬・乾癬性紅皮症. 医薬の門. 2007;47:558-61.

飯塚, 2006
飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌. 2006;116:1285-93.

岩月 et al, 2010
岩月啓氏, 照井正, 小澤明, 小宮根真弓, 梅澤慶紀, 鳥居秀嗣, et al. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010：TNFα 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）. 日皮会誌. 2010;120:815-39.

岩月, 2010
岩月啓氏. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書. 2010;7-16.

大槻 et al, 2011
大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）.

小澤, 2006
小澤明. 乾癬 2006. 日皮会誌. 2006;116:143-63.

厚生労働省大臣官房統計情報部, 2014
厚生労働省大臣官房統計情報部:平成 25 年度衛生行政報告例

瀧川 and 白濱, 2011
瀧川雅浩, 白濱茂穂. これでわかる乾癬の新しい治療 生物学的製剤からトータルケアまで. 第 1 版: 南江堂; 2011. p.12.

鳥居 and 中川, 2013
鳥居秀嗣, 中川秀己. 生物学的製剤時代における乾癬患者の治療満足度調査. 日皮会誌 2013;123(10):1935-44.

中川 et al 2005
中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治. 乾癬における患者満足度調査（第二報）. 日皮会誌. 2005;115:1449-59.

根本 et al, 2003
根本治, 中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 中山樹一郎, et al. 乾癬患者における治療満足度調査. 日皮会誌. 2003;113:2059-69.

古江 and 大槻, 2012
古江増隆, 大槻マミ太郎. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第 1 版: 中山書店; 2012. p.234-49.

KHK4827 開発の経緯図

試験名	
1. 品質に関する試験 (1) 原薬 1) 製造	[redacted]
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
(2) 製剤 1) 製造	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
2. 非臨床試験 (1) 薬理試験 1) 効力を裏付ける試験	
2) 副次的薬理試験	
3) 安全性薬理試験	
(2) 薬物動態試験 1) 吸収	
(3) 毒性試験 1) 反復投与毒性試験	
2) 生殖発生毒性試験	
3) 局所刺激性試験	
4) その他の毒性試験	

実線：海外での試験，破線：国内での試験

［品質パート］ 数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として試験責任者の署名の期日に基づいた）
a) 長期保存試験は継続中。

［非臨床パート］数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として試験責任者の署名の期日に基づいたが，効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は試験実施期間に基づいた），［参考］：参考資料

試験名	
3. 臨床試験 (1) 生物薬剤学試験 1) 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験	[redacted]
(2) 臨床薬物動態(PK)試験 1) 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	
2) 患者におけるPK及び初期忍容性試験	
3) 外因性要因を検討したPK試験	
(3) 有効性及び安全性試験 1) 申請する適応症に関する比較対照試験	
2) 非対照試験	
3) その他の試験	

実線：海外での試験，破線：国内での試験

［臨床パート］　数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として最終被験者の観察完了日），［参考］：参考資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

KHK4827 は、外国では承認および販売されていない。

KHK4827

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
1.7 同種同効品一覧表 3
ブロダルマブ（遺伝子組換え） 4
ウステキヌマブ（遺伝子組換え） 4
セクキヌマブ（遺伝子組換え） 13
アダリムマブ（遺伝子組換え） 13
インフリキシマブ（遺伝子組換え） 42
シクロスポリン 42
エトレチナートカプセル 75

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ブロダルマブ（遺伝子組換え）</td><td>ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ルミセフ皮下注 210mg シリンジ</td><td>ステラーラ皮下注 45mg シリンジ</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>協和発酵キリン株式会社</td><td>ヤンセンファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>-</td><td>2011 年 1 月 21 日</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td><td>生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式又は本質</td><td>一般名 ： ブロダルマブ（遺伝子組換え）
Brodalumab（Genetical Recombination）
分子量 ： 約 147,000
本質 ： ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質である。</td><td>一般名：ウステキヌマブ(遺伝子組換え)
Ustekinumab(Genetical Recombination)
本　質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ウステキヌマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。
ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：148,079～149,690)である。
分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖　$C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$
分子量：148,079～149,690</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>【組成・性状】
<table>
<tr><td colspan="2">販売名</td><td colspan="2">ルミセフ皮下注 210mg シリンジ</td></tr>
<tr><td rowspan="4">成分・分量（1 シリンジ 1.5 mL 中）</td><td>有効成分</td><td>ブロダルマブ（遺伝子組換え）</td><td>210mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">添加物</td><td>L-グルタミン酸</td><td>6.5mg</td></tr>
<tr><td>L-プロリン</td><td>36mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 20</td><td>0.15mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">色・性状</td><td colspan="2">無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH</td><td colspan="2">4.5~5.1</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比</td><td colspan="2">約 1（生理食塩液対比）</td></tr>
</table>
本剤の有効成分ブロダルマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。</td><td>【組　成・性　状】
<table>
<tr><td>販売名</td><td>ステラーラ皮下注45mgシリンジ</td></tr>
<tr><td>成分・分量
(1シリンジ0.5mL中)</td><td>ウステキヌマブ(遺伝子組換え)45mg含有</td></tr>
<tr><td>添加物
(1シリンジ0.5mL中)</td><td>精製白糖38mg、L-ヒスチジン0.5mg、ポリソルベート80 0.02mg</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td>無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>5.7～6.3</td></tr>
<tr><td>浸透圧比</td><td>1.0～1.2(生理食塩液に対する比)</td></tr>
</table>
本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。</td></tr>
</table>

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	【効能・効果】 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。 1. 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。 2. 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。	**【効 能・効 果】** 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬 **※《効能・効果に関連する使用上の注意》** 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。 (1) 紫外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。 (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。
用法・用量	通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤は、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開始すること。なお、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照） 2. 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照） 3. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 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。	通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。 ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。 **《用法・用量に関連する使用上の注意》** (1) 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。 (2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。(「適用上の注意」の項参照)

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	【警告】 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乾癬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。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。 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、本剤との因果関係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. 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。 3. 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。 (赤枠・赤字) 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （赤枠）	【警　　告】 1. 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染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。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤は専門医が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 重篤な感染症 ウイルス、細菌及び真菌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すること。 3. 本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師が十分な連携をとり使用すること。 （赤枠・赤字） 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1) 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。] 2) 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。] 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （赤枠）

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症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。］（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照） (3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］（「その他の注意」の項参照） (4) 活動期のクローン病の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照） (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (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に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (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。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 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。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1）感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者［感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照） 2）結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照） 3）悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者［悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。］（「重要な基本的注意」の項参照） 4）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） **2. 重要な基本的注意** 1）本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、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、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。また、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。 ※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レントゲン検査に加え、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。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 (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

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	(3) クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。活動期のクローン病の患者へ本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照） (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。（「臨床成績」の項参照） (5) 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。 (6) 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を避けること。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すること。 (7) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 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。 2) 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、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。	(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 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。(「禁忌」、「慎重投与」の項参照) 3) 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、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。(「臨床成績」の項参照) 4) 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ので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。 5) 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を避けること。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すること。 6) アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性があるため、注意すること。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。 7) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブロダルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td>
3. 副作用
国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において（国内：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 177 例、海外：尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者 4,625 例、計 4,802 例）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は 1,711 例（35.6%）であった。主な副作用（1.5%以上）は、上気道感染（5.1%）、鼻咽頭炎（3.7%）、頭痛（2.1%）、関節痛（2.1%）、そう痒症（1.9%）、疲労（1.7%）、口腔カンジダ症（1.6%）であった。
［申請時］

（1） 重大な副作用
1) 重篤な感染症（0.8%）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
2) 好中球数減少（0.7%）
好中球数減少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休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3）重篤な過敏症（0.02%）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2） その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>上気道感染</td><td>鼻咽頭炎、カンジダ症、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、ヘルペス感染</td><td>毛包炎、蜂巣炎、耳感染、白癬、鼻炎、結膜炎、帯状疱疹</td></tr>
</table>
</td><td>
3. 副作用
承認時までに国内で実施した臨床試験における安全性評価対象症例172例中154例(89.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、鼻咽頭炎77例(44.8%)、発疹12例(7.0%)、頭痛9例(5.2%)、蕁麻疹5例(2.9%)、下痢5例(2.9%)であった。(承認時)
1) 重大な副作用
※※(1) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー(発疹、蕁麻疹、血管浮腫等)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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
(2) 重篤な感染症(1~5%未満)：ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがあるため、治療中は患者の状態を十分に観察し、感染の症状が疑われる場合には、医師に相談すること。重篤な感染症が発現した場合には、患者を十分に観察し、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。
(3) 結核(頻度不明)：結核が発現又は再活性化する可能性があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
※※2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>鼻咽頭炎(44.8%)</td><td>上気道感染</td><td>帯状疱疹、歯肉炎</td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td></td><td>うつ病</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

使用上の注意（続き）

皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑、過敏症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器			悪心、下痢、胃腸炎、腹痛、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠
その他		注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（サル）で、乳汁中への移行が認められている。］

6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛		鼻閉
胃腸障害		下痢	悪心	
皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹、そう痒症		膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、背部痛	筋痛	
全身障害および投与局所様態		注射部位反応	疲労	

注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。］
2）本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（小児等に対しては使用経験はない）。

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	7. 過量投与 本剤 700 mg までの用量の単回静脈内投与により重篤な有害事象は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。 8. 適用上の注意 （1） 投与経路 本剤は皮下投与でのみ使用すること。 （2） 投与時 1） 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。 2） 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。 3） 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。 4） 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。 9. その他の注意 （1）国内臨床試験において、自殺企図が 177 例中 1 例（0.6%）に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された 4,625 例中 16 例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3 例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)] を対象とした海外臨床試験において、211 例中 1 例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（申請時データ） （2）乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内 177 例中 3 例（1.7%）、海外 4,461 例中 122 例（2.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)] を対象とした海外臨床試験において、211 例中 2 例（0.9%）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。 （3） 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。 注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。	**7. 過量投与** 臨床試験において、4.5mg/kgまでの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。 **8. 適用上の注意** 1）投与経路：皮下のみに投与すること。 2）投与方法 皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。 （1）皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。 （2）投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 （3）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。 **9. その他の注意** 1）本剤の臨床試験は、国内では観察期間72週まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2）国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、海外においても、本剤投与により約5%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性であったとの報告がある。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。 3）海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

一般的名称	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意（続き）		4）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。 5）本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が報告されている。 6）げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている[1)]。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2)]。
添付文書 作成年月	2016 年 5 月（案）	2015 年 11 月（第 5 版）
備考	-	対照薬

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>コセンティクス皮下注 150mg シリンジ
コセンティクス皮下注用 150mg</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ノバルティス ファーマ株式会社</td><td>アッヴィ合同会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2014 年 12 月 26 日</td><td>2011 年 7 月 1 日（20mg シリンジ 0.4mL）
2008 年 4 月 16 日（40mg シリンジ 0.8mL）
2010 年 1 月 20 日（尋常性乾癬、関節症性乾癬の効能追加）</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td><td>生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式又は本質</td><td>一般名：セクキヌマブ(遺伝子組換え)
Secukinumab（Genetical Recombination）
分子量：約151,000
本　質：ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖（$C_{2268}H_{3477}N_{597}O_{686}S_{16}$：分子量：50,595.50）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖（$C_{1024}H_{1594}N_{280}O_{335}S_6$：23,379.68）2分子で構成される糖タンパク質</td><td>一般名：アダリムマブ(遺伝子組換え)（JAN）
Adalimumab(Genetical Recombination)
本　質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG1の重鎖(γ1鎖)及び軽鎖(κ鎖)をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基($C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む)からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基($C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82)からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質
分子量：約148,000</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>【組成・性状】（コセンティクス皮下注 150mg シリンジ）
<table>
<tr><td>有効成分・含量
(1シリンジ1mL中)</td><td>セクキヌマブ(遺伝子組換え)150.0mg</td></tr>
<tr><td>添　加　物
(1シリンジ1mL中)</td><td>トレハロース水和物　75.67mg
L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.103mg(注1)
L-メチオニン　0.746mg
ポリソルベート80　0.200mg</td></tr>
<tr><td>性　状</td><td>無色～微黄色の澄明又は混濁した液</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>5.5～6.1</td></tr>
<tr><td>浸　透　圧</td><td>300～400mOsm/kg</td></tr>
</table>
本剤の有効成分であるセクキヌマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。
注1) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。</td><td>■組成・性状
<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>ヒュミラ皮下注</td><td>20mgシリンジ0.4mL</td><td>40mgシリンジ0.8mL</td></tr>
<tr><td>有効成分･含量
(1シリンジ中)</td><td>アダリムマブ(遺伝子組換え)</td><td>20mg</td><td>40mg</td></tr>
<tr><td>添　加　物
(1シリンジ中)</td><td>D-マンニトール
クエン酸水和物
クエン酸ナトリウム水和物
リン酸水素二ナトリウム二水和物
リン酸二水素ナトリウム
塩化ナトリウム
ポリソルベート80
水酸化ナトリウム</td><td>4.8mg
0.522mg
0.122mg
0.612mg
0.344mg
2.466mg
0.4mg
適量</td><td>9.6mg
1.044mg
0.244mg
1.224mg
0.688mg
4.932mg
0.8mg
適量</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>剤型・含量
（続き）</td><td>
【組成・性状】（コセンティクス皮下注用 150 mg）
コセンティクス皮下注用150mgは、１バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、日局注射用水1.0mLで用時溶解して用いる。
<table>
<tr><td>有効成分・含量
（１バイアル中）</td><td>セクキヌマブ(遺伝子組換え)180.0mg注1)
本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。</td></tr>
<tr><td>添加物
（１バイアル中）</td><td>精製白糖 110.92mg
L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 5.587mg注2)
ポリソルベート80 0.720mg</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>白色の塊又は粉末で、溶解液は無色～微黄色の澄明又は混濁した液</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>5.5～6.1（溶解後）</td></tr>
<tr><td>浸透圧</td><td>400～500mOsm/kg（溶解後）</td></tr>
</table>
本剤の有効成分であるセクキヌマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。
注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、１バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。
注2) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。
</td><td>
<table>
<tr><td>剤形</td><td>注射剤(プレフィルドシリンジ)</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液</td></tr>
<tr><td>pH：</td><td>4.9～5.5</td></tr>
<tr><td>浸透圧比</td><td>約１(生理食塩液に対する比)</td></tr>
</table>
本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している(「重要な基本的注意」の項参照)．
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

**〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬又は膿疱性乾癬患者に投与すること。

(1) 紫外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。
**(2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
</td><td>
■効能・効果
ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬
強直性脊椎炎
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
腸管型ベーチェット病
中等症又は重症の活動期にあるクローン病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る)
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>効能・効果
（続き）</td><td></td><td>（参考）
<table>
<tr><th></th><th>ヒュミラ皮下注20mg
シリンジ0.4mL</th><th>ヒュミラ皮下注40mg
シリンジ0.8mL</th></tr>
<tr><td>関節リウマチ</td><td>－</td><td>○</td></tr>
<tr><td>尋常性乾癬，
関節症性乾癬</td><td>－</td><td>○</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎</td><td>－</td><td>○</td></tr>
<tr><td>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>腸管型ベーチェット病</td><td>－</td><td>○</td></tr>
<tr><td>クローン病</td><td>－</td><td>○</td></tr>
<tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>－</td><td>○</td></tr>
</table>
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
関節リウマチ
(1)本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，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上で，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．
(2)本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと(「重要な基本的注意」の項参照)．
尋常性乾癬及び関節症性乾癬
(1)少なくとも１種類の既存の全身療法(紫外線療法を含む)で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積(BSA)の10%以上に及ぶ場合に投与すること．
(2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること．
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薬等)による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．</td></tr>
</table>

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能・効果 （続き）		**多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 過去の治療において，少なくとも１剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)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．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること． **腸管型ベーチェット病** 過去の治療において，既存治療薬(ステロイド又は免疫調節剤等)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． **クローン病** 過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤，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．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと． **潰瘍性大腸炎** (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．ただし，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること[国内臨床試験において主要評価項目の１つである投与８週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない(「臨床成績」の項参照)]． (2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法・用量	**通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として、１回300mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、１回150mgを投与することができる。** **〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉** (1) 体重60kg以下の患者では１回150mgの投与を考慮すること。（【臨床成績】の項参照） (2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「８．適用上の注意」の項参照） (3) 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。	**関節リウマチ** 通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として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． **尋常性乾癬及び関節症性乾癬** 通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを皮下注射し，以後２週に１回，40mgを皮下注射する．なお，効果不十分な場合には１回80mgまで増量できる． **強直性脊椎炎** 通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として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． **多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 通常，アダリムマブ(遺伝子組換え)として，体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを，体重30kg以上の場合は40mgを２週に１回，皮下注射する． **腸管型ベーチェット病** 通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する． **クローン病** 通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する． **潰瘍性大腸炎** 通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法・用量 （続き）		**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** (1)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．本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である(「重要な基本的注意」の項参照)． (2)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)，乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)． (3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (4)尋常性乾癬及び関節症性乾癬において，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，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (6)腸管型ベーチェット病において，12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
用法・用量 （続き）		(7)クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から４週以内に得られる．４週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合，また，寛解維持投与中に効果不十分となった場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること． (8)潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から８週以内に得られる．８週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること． (9)本剤は１回に全量を使用すること．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	【警告】 **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乾癬治療の十分な知識・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．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、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。 ３．本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。 （赤枠・赤字）	■警告 1.本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている．本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること． 2.感染症 (1)重篤な感染症 敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること． (2)結核 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜，リンパ節等)を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている． 3.脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）		4.関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも１剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 5.尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること． 6.強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 7.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも１剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）． 8.腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 9.クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 10.潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．

（赤枠・赤字）

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1．重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2．活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （赤枠） **1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症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。〕（「2．重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「2．重要な基本的注意」の項参照） (3) 活動期にあるクローン病の患者〔海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向がみられているため、活動期にあるクローン病の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。〕 (4) 高齢者（「4．高齢者への投与」の項参照）	**■禁忌（次の患者には投与しないこと）** 1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある．］ 5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ （赤枠） **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本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ので，適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (4)重篤な血液疾患（汎血球減少，再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者［血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）．］ (5)間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）．］ (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7)小児等（「小児等への投与」の項参照）

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	**2．重要な基本的注意** (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に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。(「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照) (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。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。 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 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。(【禁忌】、「１．慎重投与」の項参照) (3) 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。(【臨床成績】の項参照)	**2. 重要な基本的注意＊** (1)本剤は，細胞性免疫反応を調節するTNFα(腫瘍壊死因子α)の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること． (2)本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること(「臨床成績」の項参照)．本剤投与に先立って全ての患者(特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者)において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること． (3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること．以下のいずれかの患者には，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	(4) 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。 (5) 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を避けること。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すること。 （コセンティクス皮下注 150mg シリンジ） (6) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。	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 特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合(持続する咳，体重減少，発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと． (4)本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)． (5)本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）		(6)本剤を含む抗TNF療法において，中枢神経系(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと． (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)． (8)本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること(本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．)(「その他の注意」の項参照)． (9)本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現(膿疱性乾癬を含む)が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること． (10)メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg隔週投与への増量は行わないこと．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意（続き）		⑾本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．国内臨床試験における産生率は，関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%），尋常性乾癬11.6%，強直性脊椎炎16.0%，若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%），腸管型ベーチェット病5.0%，クローン病6.1%及び潰瘍性大腸炎7.8%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある． ⑿1）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． 2）シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること． ⒀本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと．海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること． ⒁本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．こ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td>**３．副作用
<u>尋常性乾癬、関節症性乾癬</u>
国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（A2302、A2303、A2308、A2309）を併合した12週の集計において、本剤が投与された総症例1,382例中（日本人58例含む）260例（18.81%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎28例（2.03%）、頭痛28例（2.03%）、下痢11例（0.80%）、上気道感染10例（0.72%）等であった。日本人では58例中６例（10.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎１例（1.7%）等であった。
局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309）を併合した52週の集計において、本剤が投与された総症例2,805例中（日本人140例含む）750例（26.74%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎125例（4.46%）、頭痛50例（1.78%）、</td><td>の組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない．
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>メトトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある．</td><td>機序不明</td></tr></table>4. 副作用
本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．
＜国内臨床試験＞
関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病及び潰瘍性大腸炎の国内の臨床試験において，安全性評価対象1,224例中1,043例（85.2%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎380例（31.0%），注射部位紅斑125例（10.2%），注射部位反応110例（9.0%），発疹97例（7.9%），上気道感染81例（6.6%）等であった．
＜海外臨床試験＞
海外における関節リウマチ（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病及び潰瘍性大腸炎の臨床試験において，本剤総症例数6,130例中3,079例（50.2%）に認められた主な副作用は，注射</td></tr>
</table>

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	上気道感染45例（1.60%）、下痢27例（0.96%）等であった。このうち、日本人では、140例中44例（31.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎９例（6.4%）、蕁麻疹２例（1.4%）等であった。　（承認時までの集計） **膿疱性乾癬** 日本人膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された12例中４例（33.3%）に副作用が認められた。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、日本人の乾癬患者を対象とした試験を併合した52週の集計結果より算出した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用は頻度不明とした。 (1) **重大な副作用** **1) **重篤な感染症**（1.3%）：ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。 **2) **過敏症反応**：アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.3%）等の過敏症反応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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) **好中球数減少**（頻度不明）：好中球数減少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休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。	部位反応312例(5.1%)，頭痛298例(4.9%)，鼻咽頭炎286例(4.7%)，注射部位疼痛229例(3.7%)，上気道感染198例(3.2%)等であった． (1)**重大な副作用** 1)**敗血症**(0.2%)，**肺炎**(2.8%)**等の重篤な感染症**：敗血症，肺炎等の重篤な感染症(細菌，真菌(ニューモシスティス等)，ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている． 2)**結核**(0.3%)：結核(肺外結核(胸膜，リンパ節等)，播種性結核を含む)があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核(胸膜，リンパ節等)もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3)**ループス様症候群**(0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること． 4)**脱髄疾患**(頻度不明[注])：脱髄疾患(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと． 5)**重篤なアレルギー反応**(頻度不明[注])：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td>

(2) その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>1％以上</th><th>1％未満</th></tr>
<tr><td>感　染　症</td><td>口腔ヘルペス</td><td>上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症</td><td>足部白癬</td></tr>
<tr><td>眼　障　害</td><td>結膜炎</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>

</td><td>

6) **重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）**（頻度不明[注]）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7) **間質性肺炎**（0.7％）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．

8) **劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**（頻度不明[注]）：劇症肝炎，著しいAST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注]海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

(2) **その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td>鼻漏</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>胃　腸　障　害</td><td>下痢</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>—</td><td>蕁麻疹</td><td>—</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>—</td><td>—</td><td>肝機能検査値異常</td></tr>
<tr><td>神 経 系 障 害</td><td>頭痛</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与部位様態</td><td>注射部位反応</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>5％以上</td><td>1～5％未満</td><td>1％未満</td><td>頻度不明[81]</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退</td><td>脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頭髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，肋骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害</td><td>気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害</td></tr>
<tr><td>血液・リンパ</td><td>自己抗体陽性（抗ＤＮＡ抗体陽性，抗核抗体陽性）(17.5%)</td><td>貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)</td><td>リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子(RF)増加，血中β-Ｄ-グルカン増加，リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)，単球数異常(百分率増加及び減少を含む)，大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加</td><td>特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，APTT延長</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5％以上</th><th>1～5％未満</th><th>1％未満</th><th>頻度不明[注1]</th></tr>
<tr><td>代謝・
栄養</td><td></td><td>血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素（LDH）上昇，体重増加，高血糖，CK（CPK）上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病</td><td>血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK(CPK)減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加</td><td></td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>結膜炎，眼の異常感，麦粒腫，難聴</td><td>中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下</td><td>眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）		

循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(57.8%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意（続き）		

消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，胃不快感，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，ウイルス性胃腸炎，イレウス	痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>肝臓</td><td>肝酵素上昇</td><td>脂肪肝，血中ビリルビン増加</td><td>胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎</td><td>肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染</td><td>紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，皮下出血，帯状疱疹，ざ瘡，脱毛症</td><td>爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，潰瘍性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着</td><td>血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の 注意（続き）		

筋骨格系		骨折，背部痛，関節痛，四肢痛，筋痛	骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，鼡径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫	甲状腺障害

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5％以上</th><th>1～5％未満</th><th>1％未満</th><th>頻度不明[注1)]</th></tr>
<tr><td>泌尿器・生殖器</td><td></td><td>血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，血中尿素増加，尿沈渣陽性</td><td>尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿pH上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膣腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状</td><td>膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

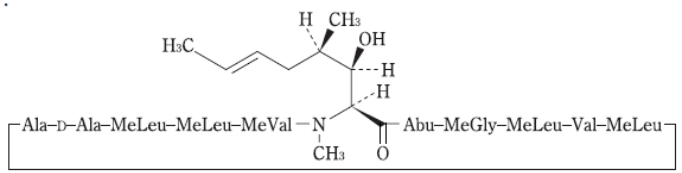
<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>セクキヌマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱</td><td>倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染</td><td>異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延</td><td>インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス</td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（26.8%）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）
注1)海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．
注2)注射部位反応は投与開始から１ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．
</td></tr>
</table>

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	**4．高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。 **5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また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。〕 （コセンティクス皮下注 150mg シリンジ） (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。[注2)]〕 注2) 代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。 （コセンティクス皮下注用 150 mg） (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。[注3)]〕 注3) 代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。 **6．小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **7．過量投与** 臨床試験において、本剤の最大30mg/kgまでの静脈内投与で重篤な副作用は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。	**5. 高齢者への投与** 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること． **6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]． (2)本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である． (3)授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること[本剤のヒト乳汁への移行は不明である．他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている]． **7. 小児等への投与** (1)若年性特発性関節炎 4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.) (2)若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.) **8. 過量投与** ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	**8．適用上の注意**　（コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ） (1) **投与方法** 300mgを投与する場合は150mgシリンジを２本皮下投与すること。 (2) **投与経路** 本剤の投与は皮下投与のみとすること。 (3) **投与時** 1)投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。 2)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。 3)投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 4)本剤は、１回使用の製剤であり、再使用しないこと。 **8．適用上の注意**　（コセンティクス皮下注用 150 mg） (1) **投与方法** 300mgを投与する場合は150mgバイアルを２回皮下投与すること。 (2) **投与経路** 本剤の投与は皮下投与のみとすること。 (3) **調製前の準備** セクキヌマブ(遺伝子組換え)150mgを皮下投与する場合は１バイアル、300mgの場合は２バイアルを調製する。１バイアルの調製につき、日局注射用水注入用注射筒（１mL)、投与用注射筒（１mL）及び注射針（21ゲージ２本及び27ゲージ×13㎜ １本）を用意すること。 バイアル及び日局注射用水を室温に戻すこと。	**9.適用上の注意** (1)投与経路：皮下にのみ投与すること. (2)投与時： 1)注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも３cm離すこと. 2)乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)には注射しないこと. 3)他の薬剤と混合しないこと. 4)本剤は１回使用の製剤であり，再使用しないこと.

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	(4) **調製方法** 1)注射針（21ゲージ）を装着した1 mLの注射筒を用いて、本剤1バイアルに日局注射用水1.0mLをゆっくりと注入して溶解する（液量は1.2mLとなる）。 2)約45°の角度でバイアルを約1分間ゆっくりと回転させた後、少なくとも10分間静置する。再度、約45°の角度でバイアルを約1分間ゆっくりと回転させた後、約5分間静置する。この間、バイアルを振ったり上下を逆にしないこと。 3)溶解液は肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、無色～微黄色で澄明又は混濁している。溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。 4)溶解後60分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保管し、24時間以内に使用すること。冷蔵庫内に保管した場合は、投与前の約20分間は室温に戻すこと。また、使用後の残液は使用しないこと。 5)注射針（21ゲージ）を装着した1 mLの注射筒を用いて、溶解したバイアルからこの溶液（1.0mLよりわずかに多い量）を吸引する。 6)溶液の吸引に用いた注射針（21ゲージ）から皮下注射用の注射針（27ゲージ×13mm）に交換した後、シリンジ内の液量を1.0mLに合わせる。 (5) **投与時** 1)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。 2)投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。	

一般的名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	**９．その他の注意** **(1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち３/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、１/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その１例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。 (2) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。	**10. その他の注意** (1)本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない． (2)尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない． (3)海外の臨床試験において，抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した． (4)本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない． (5)本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている．
添付文書作成年月	コセンティクス皮下注 150mg シリンジ　2015 年 12 月（第 4 版） コセンティクス皮下注用 150mg　2015 年 12 月（第 3 版）	2015 年 6 月（第 20 版）
備考	-	-

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
販売名	レミケード点滴静注用 100	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル
会社名	田辺三菱製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2002 年 1 月 17 日 2010 年 1 月 20 日（乾癬の効能追加）	2000 年 3 月 14 日
再評価年月日	-	-
再審査年月日	2011 年 12 月 21 日 2015 年 6 月 25 日（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	2008 年 10 月 3 日（再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群） 2012 年 10 月 1 日（心移植、肺移植、膵移植）
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式及び本質	一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え） 〔infliximab（genetical recombination）〕 本　質：ヒトIgG1定常領域及びTNFα特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。 分子量：約149,000	構造式：  Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸 MeGly＝*N*-メチルグリシン MeLeu＝*N*-メチルロイシン MeVal＝*N*-メチルバリン 一般名：シクロスポリン（Ciclosporin） 化学名：*cyclo*{-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-} 分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ 分子量：1202.61 性　状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
剤型・含量	【組成・性状】 凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。 販売名：レミケード 点滴静注用１００ 成分・含量（1バイアル中）：有効成分：インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg 添加物：精製白糖 ：500mg／ポリソルベート80 ： 0.5mg／リン酸二水素ナトリウム一水和物 ： 2.2mg／リン酸水素二ナトリウム二水和物 ： 6.1mg／その他の添加物としてpH調整剤を含有する 容器：20mL バイアル 製剤の性状：白色の塊（凍結乾燥ケーキ） 本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）及び血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。	【組成・性状】 **ネオーラル内用液10%** 成分・含量：１瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g〔内用液１mLはシクロスポリン100mgに相当する〕 添加物：グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール 性状：微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。 **ネオーラル10mgカプセル** 成分・含量：１カプセル中シクロスポリン（日局）10mg 添加物：グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール／カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有 性状：帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。 内容物：微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。 外形：  識別コード：NVR 10 大きさ(約)：長径：8.9㎜　短径：6.7㎜　質量：0.2g

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</td><td colspan="3">シクロスポリン</td></tr>
<tr><td>剤型・含量
（続き）</td><td></td><td rowspan="7">ネオーラル
25mg
カプセル</td><td>成分・含量</td><td>１カプセル中シクロスポリン（日局）25mg</td></tr>
<tr><td>添　加　物</td><td>グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有</td></tr>
<tr><td>性　　状</td><td>淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。</td></tr>
<tr><td>内　容　物</td><td>微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。</td></tr>
<tr><td>外　　形</td><td>

</td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td>NVR 25mg</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td>長径：14㎜　短径：8.2㎜　質量：0.4g</td></tr>
<tr><td rowspan="7">ネオーラル
50mg
カプセル</td><td>成分・含量</td><td>１カプセル中シクロスポリン（日局）50mg</td></tr>
<tr><td>添　加　物</td><td>グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有</td></tr>
<tr><td>性　　状</td><td>帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。</td></tr>
<tr><td>内　容　物</td><td>微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。</td></tr>
<tr><td>外　　形</td><td>

</td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td>NVR 50mg</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td>長径：21.9㎜　短径：8.5㎜　質量：0.8g</td></tr>
</table>

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
効能・効果	**【効能・効果】** 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 ＊腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 ＊＊川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** ＜関節リウマチ＞ 1)過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）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を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項13）参照〕 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の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本剤の投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。 ＜強直性脊椎炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の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本剤の投与を行うこと。 ＊＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 過去の治療において、他の薬物療法等の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本剤の投与を行うこと。	1．下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ＊3．ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） 4．尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5．再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 6．ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7．全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8．アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） **〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉** (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。 (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。 (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。 (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
効能・効果 （続き）	＊＊ <川崎病の急性期> 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 <クローン病> 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。 なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 <潰瘍性大腸炎> 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。	
用法・用量	<関節リウマチ> 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。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 <ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重1kg当たり5mg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。 <乾癬> 通常、体重1kg当たり5mg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。 <強直性脊椎炎> 通常、体重1kg当たり5mg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6～8週間の間隔で投与を行うこと。 ＊<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病> 通常、体重1kg当たり5mg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、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。	1．腎移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 2．肝移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 3．心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 4．小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
用法・用量 （続き）	＊＊＜川崎病の急性期＞ 通常、体重１kg当たり５mgを単回点滴静注する。 ＜クローン病＞ 通常、体重１kg当たり５mg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、効果が減弱した場合には、体重１kg当たり10mgを１回の投与量とすることができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常、体重１kg当たり５mg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、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。	５．骨髄移植の場合 通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量６～12 mg/kgを１日２回に分けて経口投与し、３～６ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 ＊６．ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 通常、シクロスポリンとして１日量５mg/kgを１日２回に分けて経口投与を開始し、以後１ヵ月毎に１日１～２ mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は１日量３～５mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 ７．乾癬の場合 通常、１日量５mg/kgを２回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は１ヵ月毎に１日１mg/kgずつ減量し、維持量は１日量３mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。 ８．再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして１日量６mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が６ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。 ９．ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 (1) 頻回再発型の症例 成人には１日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には１日量2.5mg/kgを投与する。 (2) ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には１日量３mg/kgを投与する。また、小児の場合には１日量５mg/kgを投与する。 10．全身型重症筋無力症の場合 通常、シクロスポリンとして１日量５mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は３mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
用法・用量（続き）	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** ＊＊1)溶解及び希釈方法 本剤１バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕 2)投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 3)メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ） 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、６mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。 4)関節リウマチにおいて、初回、２週、６週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項４）参照〕 ＊5)腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、２週、６週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 6)クローン病において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量は、５mg/kgによる治療により効果は認められたものの、８週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量８週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。 7)潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、８週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。	**11. アトピー性皮膚炎の場合** **通常、成人にはシクロスポリンとして１日量３mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが１日量５mg/kgを超えないこと。** **〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉** (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として１：１の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの**血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現**するおそれがあるので、**切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、**切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節**すること。 (2) 本剤の投与にあたっては**血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節**すること。 1)臓器移植患者に投与する際には、**過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等**を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は１ヵ月に１回を目安に測定し、投与量を調節すること。 ＊2)ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、**副作用の発現**を防ぐため、１ヵ月に１回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (3) 臓器移植において、３剤あるいは４剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
用法・用量 （続き）		(4) 再生不良性貧血患者に投与する際には８～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。 (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、１～３ヵ月であらわれるが、３ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。 (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。８週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、１回の治療期間は12週間以内を目安とする。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意	＊＊【警告】 1)本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2)感染症 ①重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 ②結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 3)本剤投与に関連する反応 ①Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後２時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕 ②遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後３日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕 4)脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。	【警告】 1．臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 2．アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。 3．本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照） （赤枠・赤字）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	5)関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勧案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 6)ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勧案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。 7)乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勧案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。 8)強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勧案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。 * 9)腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勧案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。 ** 10)川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勧案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。 11)クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勧案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。 12)潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勧案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。 （赤字・赤枠） **【禁忌】(次の患者には投与しないこと)** 1)重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2)活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3)本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者 4)脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5)うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項2）参照〕 （赤枠）	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2．妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） ** 3．タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビルを投与中の患者（「3．相互作用」の項参照） 4．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3．相互作用」の項参照） （赤枠） **【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】** 神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕 （赤枠）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本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ので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕 2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕 3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕 4)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕 5)重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 6)本剤投与経験のある患者〔「警告」の項３）参照〕 7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 8)小児等〔「小児等への投与」の項参照〕 **2.重要な基本的注意** 1)本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（５mg/kg投与時は少なくとも８～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。 ＊＊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レントゲン検査に加え、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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、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などの検査により、既感染が強く疑われる患者	**1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕 (4) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕 (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕 (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕 (8) PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「３．相互作用」の項参照） (9) 高齢者（「５．高齢者への投与」の項参照） (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「７．小児等への投与」の項参照） **2．重要な基本的注意** (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことから**シクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。 3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。 5) メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 ＊＊6) 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。 7) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。	(3) **腎・肝・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「４．副作用(1)重大な副作用」の項参照） (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。 (5) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。 (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。 (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。 (9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	8)本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 9)臨床試験における投与後３年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項９参照〕 10)本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項１参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。 11)本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。 12)本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。 13)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、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を避けること。	(11) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。 (12) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。 (13) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。 **３．相互作用** 多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分注)を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化／陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。**本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。** 注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）	**(1) 併用禁忌（併用しないこと） **薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子** 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） / 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。 / 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。 タクロリムス（外用剤を除く）（プログラフ） / 本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。 / 本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。 ピタバスタチン（リバロ） ロスバスタチン（クレストール） / これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。 / 本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。 ボセンタン（トラクリア） / ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。 / 本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。 アリスキレン（ラジレス） / アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。 / 本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。 アスナプレビル（スンベプラ） / アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。 / 本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。 パニプレビル（パニヘップ） / パニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 （赤枠）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）		

**(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</td><td>シクロスポリン</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意（続き）</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>アミオダロン
カルシウム拮抗剤
　ジルチアゼム
　ニカルジピン
　ベラパミル
マクロライド系抗生物質
　エリスロマイシン
　ジョサマイシン等
キヌプリスチン・ダルホプリスチン
クロラムフェニコール
アゾール系抗真菌剤
　フルコナゾール
　イトラコナゾール等
ノルフロキサシン
HIVプロテアーゼ阻害剤
　リトナビル
　サキナビル等
コビシスタットを含有する製剤
卵胞・黄体ホルモン剤
ダナゾール
ブロモクリプチン
アロプリノール
フルボキサミン
イマチニブ
ダサチニブ
テラプレビル
シメプレビル
スチリペントール</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。
また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。</td><td>代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>メトクロプラミド</td><td></td><td>胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>アセタゾラミド
カルベジロール</td><td></td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。</td><td>グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の 注意（続き）		

コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の 注意（続き）		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）		

不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**3．副作用** ＊＊＜承認時までの試験＞ ＊国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された1,022例中、副作用が報告されたのは889例（87.0%）であり、その主なものは咽喉頭炎（23.5%）、発熱（10.7%）、発疹（8.8%）、頭痛（5.1%）、血圧上昇（5.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT（GPT）増加（9.4%）、AST（GOT）増加（7.2%）、LDH増加（6.6%）、血尿（尿潜血）（5.6%）、白血球数増加（5.3%）、尿沈渣（5.2%）、γ-GTP増加（5.1%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例（54.1%）であり、その主なものは、頭痛（9.2%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病効能・効果追加時） なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された16例中、副作用が報告されたのは11例（68.8%）であり、神経痛（6.3%）、発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時）	**薬剤名等**：外用活性型ビタミンD_3製剤　タカルシトール　カルシポトリオール **臨床症状・措置方法**：血清カルシウム値が上昇する可能性がある。 **機序・危険因子**：本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。 ＊＊＊**4．副作用** 本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは160例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。 ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。 **腎移植**　2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例(27.4%)で、主なものは腎障害219件(9.1%)、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	＊＜承認後の調査＞ **関節リウマチ**：使用成績調査において、7,522例中1,850例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了時） **乾癬**：特定使用成績調査において、764例中172例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異常（1.4%）、帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時） **クローン病**：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762例中901例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時） **潰瘍性大腸炎**：特定使用成績調査において、557例中103例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時）	**肝移植**　50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加４件（8.0%）、多毛３件（6.0%）、歯肉肥厚２件（4.0%）、高血圧２件（4.0%）、血小板減少症２件（4.0%）、発熱２件（4.0%）等であった。 （承認時まで及び2003年３月31日までの集計） **心移植**　75例中、何らかの副作用が報告されたのは39例（52.0%）で、主なものは腎機能障害７件（9.3%）、高血圧７件（9.3%）、腎不全３件（4.0%）、血中クレアチニン増加３件（4.0%）、白血球減少３件（4.0%）等であった。 （再審査終了時までの集計） **肺移植**　91例中、何らかの副作用が報告されたのは44例（48.4%）で、主な副作用は肺炎10件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症10件（11.0%）、腎機能障害７件（7.7%）、肝機能異常５件（5.5%）等であった。（再審査終了時までの集計） **膵移植**　５例中、２例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎１件（20.0%）、発熱１件（20.0%）であった。 （再審査終了時までの集計） **骨髄移植**　218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧９件（4.1%）、振戦９件（4.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **ベーチェット病**　442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件（9.7%）、熱感41件（9.3%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の 注意（続き）		**乾癬**　1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **再生不良性貧血、赤芽球癆**　418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **ネフローゼ症候群**　1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **アトピー性皮膚炎**　205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例（60.0%）で、主なものは毛包炎21例（10.2%）、血中トリグリセリド増加18例（8.8%）、血中ビリルビン増加18例（8.8%）、鼻咽頭炎11例（5.4%）等であった。 （承認時までの集計） **小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症**については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**(1) 重大な副作用** 1) **感染症**（頻度不明注1)）：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。 2) **結核**（頻度不明注1)）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後２ヵ月間は可能な限り１ヵ月に１回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) **重篤なinfusion reaction**（頻度不明注1)）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。 4) **脱髄疾患**（頻度不明注1)）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。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。 5) **間質性肺炎**（頻度不明注1)）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項４）参照〕	**(1) 重大な副作用** 1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「３．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕（５％以上） なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。 2) **肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（１％～５％未満） 3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。（１％未満）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	6)**肝機能障害**（頻度不明[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。 7)**遅発性過敏症**（頻度不明[注1)]）：遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 8)**抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群**（頻度不明[注1)]）：抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 9)**重篤な血液障害**（頻度不明[注1)]）：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病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し、適切な処置を行うこと。 10)**横紋筋融解症**（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4)**神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （ベーチェット病患者での頻度：１％～５％未満） 5)**感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（１％～５％未満） 6)**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 7)**BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （頻度不明） 8)**急性膵炎**：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （１％未満）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）		9)**血栓性微小血管障害**：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（１％未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10)**溶血性貧血、血小板減少**（各１％未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11)**横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（１％未満） 12)**悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（１％未満） 13)**クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。（頻度不明）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**(2) その他の副作用** 副作用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。	**(2) その他の副作用** 以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

インフリキシマブ（遺伝子組換え）

種類＼頻度	５％以上	1%以上～5%未満	１％未満	頻度不明注1)
＊ **精神・神経系**	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー注2)、てんかん発作注2)	多発性神経障害
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
＊ **循環器**	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加、血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）注2)	

シクロスポリン

＊＊＊

	頻度不明	５％以上	１％～５％未満	１％未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	＊**呼吸器**：気道感染、咽喉頭炎／呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎／発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO_2低下、KL-6増加／間質性肺線維症 **肝臓**：／ALP増加／脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症／ ＊**泌尿器**：血尿（尿潜血）、尿沈渣／尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加／腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎／ ＊**消化器**：悪心／嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎／上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便／ ／口内炎、歯周病／口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎／ ＊**皮膚**：発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）／白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症／麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	**その他**：月経障害、良性頭蓋内圧亢進症／－／歯肉肥厚／出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房 発現頻度は、ネオーラル内用液･カプセル、サンディミュン内用液･カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）		

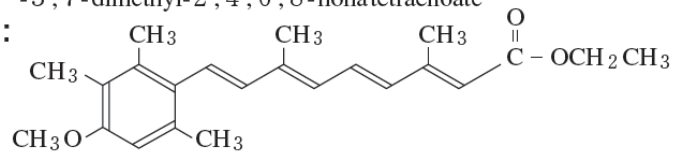
	投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
	眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
	耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
＊	**筋・骨格系**		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加、筋骨格痛、多発性筋炎[注2)]	皮膚筋炎
＊	**抵抗機構**	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注2)]、クリプトコッカス症[注2)]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス
	代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	＊＊＊ **その他** 発熱 悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫） 腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹 副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。 注1）国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。 注2）承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。 **4．高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、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。 **5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNFα特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕 2）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。 3）授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	**5．高齢者への投与** 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**＊＊6.小児等への投与** 1)川崎病の急性期 国内臨床試験において、1歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。 2)川崎病の急性期以外 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	**7．小児等への投与** (1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】の項参照） なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。 (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。 **8．過量投与** **徴候、症状**：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 **処置**：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**7．適用上の注意** **1)投与器具**：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。 **2)投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。 なお、６週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は１時間当たり５mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。 また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項８)、「重大な副作用」の項３）参照〕 **3)溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。（溶解後３時間以内に投与開始をすること。） ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、１バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は５分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 ＊＊**4)希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。	**９．適用上の注意** (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕 (2) **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン
使用上の注意（続き）	**8．その他の注意** 1）本剤の臨床試験は、国内では62週間（１年）まで、海外では102週間（２年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は２年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2）150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35％以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤５、10mg/kgを初回、２週後、６週後に３回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で３例、５mg/kg群で１例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、５mg/kg群50例中３例、プラセボ群49例中５例であった。さらに、１年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で８例であったのに対し、５mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ４例であった。 3）本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。 4）海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、３mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある[1)]。 5）乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。	**10. その他の注意** (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。 (2) **長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者**に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので**患者の皮膚の状態に注意**すること。 (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。 (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を１年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。 (5) **血中濃度測定用採血**：血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕 (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（１mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。
添付文書作成年月	2015 年 12 月（第 31 版）	2015 年 3 月（第 20 版）
備考	-	-

一般的名称	エトレチナートカプセル
販売名	チガソンカプセル 10 チガソンカプセル 25
会社名	中外製薬株式会社
承認年月日	1985 年 1 月 31 日
再評価年月日	-
再審査年月日	1992 年 6 月 3 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	**一般名：**エトレチナート(Etretinate)(JAN) **化学名：**Ethyl(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate **構造式：** **分子式：**$C_{23}H_{30}O_3$ **分子量：**354.48 **性　状：**黄色の粉末である。酢酸エチル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルムに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。 **融　点：**104～108℃

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エトレチナートカプセル</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>

【組成・性状】

<table>
<tr><td colspan="2">販　売　名</td><td>チガソン
カプセル10</td><td>チガソン
カプセル25</td></tr>
<tr><td rowspan="2">成　分
(1カプセル中)</td><td>有効成分
・含有量</td><td>エトレチナート
10mg</td><td>エトレチナート
25mg</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>内容物：結晶セルロース、トコフェロール、ゼラチン、デキストリン
カプセル：ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム</td><td>内容物：結晶セルロース、ポビドン、トコフェロール、ゼラチン、デキストリン
カプセル：ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td rowspan="2">色</td><td>キャップ</td><td>淡赤褐色</td><td>淡赤褐色</td></tr>
<tr><td>ボディー</td><td>淡赤白色</td><td>淡赤褐色</td></tr>
<tr><td colspan="2">剤　　形</td><td>硬カプセル（4号）</td><td>硬カプセル（2号）</td></tr>
<tr><td colspan="2">外　　形</td><td>TIGASON 10 ROCHE</td><td>TIGASON 25 ROCHE</td></tr>
<tr><td colspan="2">質　　量</td><td>約103.0mg</td><td>約209.0mg</td></tr>
</table>

</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○諸治療が無効かつ重症な下記疾患
乾癬群（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬）、
魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、
掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色粃糠疹及び紅斑性角化症、
口腔白板症、口腔乳頭腫及び口腔扁平苔癬</td></tr>
</table>

一般的名称	エトレチナートカプセル
用法・用量	通常成人は寛解導入量エトレチナートとして1日40～50mgを2～3回に分けて2～4週間経口投与する。1日最高用量は75mgまでとする。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日10～30mgを1～3回に分けて経口投与する。 幼・小児では寛解導入量エトレチナートとして1日体重1kgあたり1.0mgを1～3回に分けて2～4週間経口投与する。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日体重1kgあたり0.6～0.8mgを1～3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
使用上の注意	**【警告】** **本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）** （赤枠・赤字）

一般的名称	エトレチナートカプセル
使用上の注意 （続き）	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3.肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］ 4.腎障害のある患者［本剤の作用が増強するおそれがある。］ 5.ビタミンA製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 6.ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症状が悪化するおそれがある。］ （赤枠） **【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】** 妊娠する可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） （赤枠） **1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** ⑴25歳以下の患者、特に幼児、小児（「小児等への投与」の項参照） ⑵低出生体重児、新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照） ⑶糖尿病患者、肥満者、アルコール中毒症患者、脂質代謝異常患者など高中性脂肪血症の素因がある患者［脂質代謝異常が起こるおそれがある。］ ⑷高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

一般的名称	エトレチナートカプセル
使用上の注意（続き）	**2.重要な基本的注意** (1)本剤には**催奇形性**があり、また副作用の発現頻度が高いので、諸治療が無効な重症の場合にのみ、使用上の注意を考慮して使用すること。 なお、使用に際して患者に以下の副作用についてよく説明すること。 (2)本剤の使用に際しては、**患者**又はそれに代わり得る適切な者に次の注意事項についてよく説明し、理解させた後、**同意を書面で得てから使用**すること。 1)妊娠する可能性のある婦人への投与に際しては、次の正常な生理周期の2日又は3日目まで投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始前2週間以内の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを確認すること。 2)本剤には**催奇形性**があるので、**妊娠する可能性のある婦人**で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、**投与中及び投与中止後少なくとも2年間は避妊**させること。 3)本剤はモルモットを用いた動物実験で、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので**男性**に投与する場合には、**投与中及び投与中止後少なくとも6ヵ月間は避妊**させること。 4)本剤には**催奇形性**があり、また副作用の発現頻度が高いので、**投与中及び投与中止後少なくとも2年間は献血を行わない**よう指導すること。

一般的名称	エトレチナートカプセル
使用上の注意 （続き）	(3)本剤の長期投与を受けた患者で**過骨症及び骨端の早期閉鎖**を起こすことがある。したがって投与中に関節痛・骨痛等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。また、本剤の長期投与に際しては、定期的な問診(骨・筋等の痛みや運動障害)、X線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査を行うことが望ましい。なお、骨の成長が終了していない25歳以下の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察(定期的なX線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査)を十分に行いながら慎重に投与すること。 (4)本剤は**肝障害**を起こすことがあるので肝機能検査は投与前、投与開始１ヵ月後及び投与中は３ヵ月ごとに行うべきであり、肝障害が疑われるときは直ちに投与を中止すること。 (5)本剤の高中性脂肪血症の患者への投与は、脂質代謝障害の危険性が高いので、その素因のある患者には**血中トリグリセライドの検査**を行うこと。 (6)本剤の投与により脱毛が起こることがある。 (7)本剤は臨床試験で落屑、口唇炎の副作用発現率が高いので十分な経過観察を行い、投与量の増減又は投与の継続を慎重に判断すること。口唇炎の対症療法には、ワセリンやコルチコイド外用剤が用いられている。

一般的名称	エトレチナートカプセル
使用上の注意（続き）	**3.相互作用** **⑴併用禁忌（併用しないこと）** （赤枠） **⑵併用注意（併用に注意すること）** **4.副作用** 承認時迄の調査及び使用成績調査2,779例において、副作用は1,974例（71.0％）に認められた。主な副作用は口唇炎1,430件（51.5％）、落屑771件（27.7％）、口内乾燥688件（24.8％）、皮膚菲薄化380件（13.7％）、瘙痒344件（12.4％）等であった。（再審査終了時） ⑴**重大な副作用**（頻度不明） **中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑、血管炎**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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤（チョコラA　等）	ビタミンAの正常血中濃度には影響を及ぼさないが、ビタミンA過剰症と類似した副作用症状があらわれることがある。	本剤はビタミンA様作用を示すため、ビタミンA様作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの作用が増強するおそれがある。	フェニトインの蛋白結合能を低下させることがある。

一般的名称	エトレチナートカプセル
使用上の注意（続き）	(2)**その他の副作用** 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

（頻度不明は※）

	5％以上又は頻度不明	1～5％未満	1％未満
皮膚	落屑(27.7％)、皮膚菲薄化(13.7％)、瘙痒(12.4％)、脱毛(6.6％)、爪囲炎(5.5％)、毛髪異常(縮れ、変色等)※	爪脆弱化、皮下出血、紅斑、色素沈着、発汗、皮膚乾燥	亀裂、痤瘡、水疱、発疹
粘膜	口唇炎(51.5％)、口内乾燥(24.8％)、鼻腔乾燥(6.3％)、口角炎(7.9％)	口内炎	口腔内びらん、舌痛、咽頭痛
肝臓	黄疸※	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇	
骨・関節	骨異常(過骨症、骨端の早期閉鎖、骨痛等)※		関節痛
脂質代謝		トリグリセライド値、血清コレステロール値の上昇	
腎臓	クレアチニン値上昇※		頻尿、BUN上昇
血液			貧血、白血球減少、白血球増多

一般的名称	エトレチナートカプセル

使用上の注意（続き）

眼	夜間視力低下※	結膜炎	眼脂、眼痛、眼精疲労、眼瞼腫脹（乾燥、瘙痒）、目のかすみ
消化器		食欲不振、嘔気、嘔吐	腹痛、下痢
精神神経系	頭蓋内圧亢進（初期症状：うっ血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常）※注2）	頭痛、頭重	めまい、しびれ感、不眠
その他	肉芽腫※、筋肉痛※	ほてり、倦怠感（脱力感）	悪寒、発熱、体重減少、浮腫、中耳炎（耳漏）、耳鳴、味覚異常、耐糖能異常

注２）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。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴催奇形性の症例報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤投与中又は投与中止後２年以内に妊娠した患者で、胎児、新生児の頭蓋顔面欠損、脊椎欠損、四肢欠損、骨格異常等があらわれたとの報告がある。]

⑵授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

⑵幼児、小児に投与する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。[過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことがある。]

一般的名称	エトレチナートカプセル
使用上の注意 （続き）	**8.適用上の注意** **薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] **9.その他の注意** ⑴メトトレキサートとの併用により、肝炎の危険性を上昇させたとの報告がある。 ⑵牛乳又は高脂肪食により、本剤の吸収が増加するとの報告がある。（【薬物動態】の項参照）
添付文書 作成年月	2014年7月（第9版）
備考	-

KHK4827

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 設定根拠 11
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 11
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 15
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 21
1.8.2.4 引用文献 27

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

貯　　法：遮光下、2～8℃に保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
873999

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤

ルミセフ®皮下注210mgシリンジ

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe
ブロダルマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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乾癬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。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。
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、本剤との因果関係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. 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。
3. 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
成分・分量（1シリンジ1.5mL中）		
有効成分	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	210mg
添加物	L-グルタミン酸	6.5mg
	L-プロリン	36mg
	ポリソルベート20	0.15mg
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液	
pH	4.5～5.1	
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）	

本剤の有効成分ブロダルマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

1. 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。
2. 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

【用法・用量】

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210 mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、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開始すること。なお、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚

が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）

3. 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症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。］（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) 結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照）

(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］（「その他の注意」の項参照）

(4) 活動期のクローン病の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）

(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(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に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(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。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

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。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）

(3) クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。活動期のクローン病の患者へ本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）

(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。（「臨床成績」の項参照）

(5) 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。

(6) 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を避けること。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すること。

(7) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

1) 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。

2) 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、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

3. 副作用

国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において（国内：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 177 例、海外：尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者 4,625 例、計 4,802 例）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は 1,711 例（35.6%）であった。主な副作用（1.5%以上）は、上気道感染（5.1%）、鼻咽頭炎（3.7%）、頭痛（2.1%）、関節痛（2.1%）、そう痒症（1.9%）、疲労（1.7%）、口腔カンジダ症（1.6%）であった。

［申請時］

（1）重大な副作用

1) **重篤な感染症（0.8%）**

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

2) **好中球数減少（0.7%）**

好中球数減少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休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **重篤な過敏症（0.02%）**

アナフィラキシー等の重篤な過敏症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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、ヘルペス感染	毛包炎、蜂巣炎、耳感染、白癬、鼻炎、結膜炎、帯状疱疹
皮　膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑、過敏症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器			悪心、下痢、胃腸炎、腹痛、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝　臓		肝機能検査値異常	
血　液			白血球減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠
その他		注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

（2） 本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（サル）で、乳汁中への移行が認められている。］

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

本剤 700 mg までの用量の単回静脈内投与により重篤な有害事象は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

（1） 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

（2） 投与時

1) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

3) 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

4) 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

（1） 国内臨床試験において、自殺企図が 177 例中 1 例（0.6%）に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された 4,625 例中 16 例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3 例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)] を対象とした海外臨床試験において、211 例中 1 例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（申請時データ）

（2） 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内 177 例中 3 例（1.7%）、海外 4,461 例中 122 例（2.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)] を対象とした海外臨床試験において、211 例中 2 例（0.9%）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。

（3） 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。

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

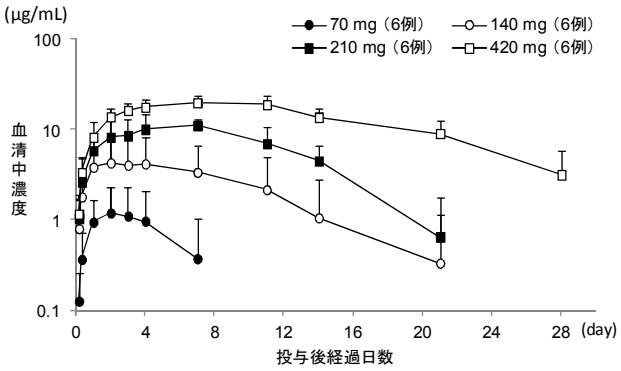
【薬物動態】

1. 血清中濃度

（1） 単回投与 [1)]

日本人健康成人に本剤 70、140、210 及び 420 mg [注)] を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示す。

血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）



単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·day/mL)
70mg	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30 ± 1.10	5.40 ± 6.24
140mg	6	2.00 (1.00, 4.00)*	4.48 ± 3.99	53.2 ± 47.6*
210mg	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0 ± 4.7	119 ± 58
420mg	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6 ± 5.2	349 ± 80

平均値±標準偏差（t_{max}は中央値（最小値，最大値））
＊：5 例

（2）反復投与 [2)]

中等度～重度の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を対象として、本剤 70、140 及び 210 mg [注)] を初回投与後 2 週目までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに皮下投与したときの 8~10 週目の薬物動態パラメータは、下記のとおりである。

反復皮下投与したときの 8～10 週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·day/mL)
70mg	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34 ± 1.71	14.3 ± 12.9
140mg	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97 ± 3.60	56.1 ± 49.6
210mg	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3 ± 11.1	319 ± 136

平均値±標準偏差（t_{max}は中央値（最小値，最大値））

注）本剤の承認用量は 1 回 210mg である（「用法・用量」の項参照）。

2. 分布 [3)]

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約 6.52 L と見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる。

3. 相互作用（外国人データ）[4)]

中等度～重度の乾癬患者において、本剤（210 mg 単回投与）との併用により、CYP3A4 の基質であるミダゾラム（2 mg 単回投与）の C_{max}は 1.16（90%信頼区間：1.00~1.36、以下同様）倍、$AUC_{0-\infty}$は 1.24（1.12~1.38）倍となった。

【臨床成績】

1. 国内二重盲検比較試験（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者）[2)]

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の 10%以上、かつ PASI [注 1)] スコアが 12 以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤 70、140 又は 210 mg*を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与した。投与 12 週後の PASI スコア改善率及び PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上、100%改善した患者（以下、PASI 75/90/100 反応）の割合を次表に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高い PASI スコア改善率を示した。また、関節症性乾癬と診断され、ACR 基準評価[注 2)] がベースラインから 20%以上改善した患者（以下、ACR 20）の割合は、プラセボ群 0%（0/5 例）、210 mg 群 100%（4/4 例）であった。

注 1) Psoriasis Area and Severity Index

注 2) アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

		プラセボ 38 例	70mg 39 例	140mg 37 例	210mg 37 例
PASI スコア改善率（%）[#]					
	平均値 ± 標準偏差	9.4 ± 45.4	37.7 ± 46.8	82.2 ± 28.1	96.8 ± 7.4
	プラセボとの差（95%信頼区間）	－	28.3 (12.1, 44.5)	72.8 (56.4, 89.2)	87.3 (70.9, 103.8)
	P 値	－	<.001	<.001	<.001
PASI 75 反応 [##]		7.9% (3/38 例)	25.6% (10/39 例)	78.4% (29/37 例)	94.6% (35/37 例)
PASI 90 反応 [##]		2.6% (1/38 例)	15.4% (6/39 例)	64.9% (24/37 例)	91.9% (34/37 例)
PASI 100 反応 [##]		0% (0/38 例)	2.6% (1/39 例)	35.1% (13/37 例)	59.5% (22/37 例)

欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P 値は Williams' test で算出。

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

2. 海外二重盲検比較試験（局面型皮疹を有する乾癬患者）[5)]

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（局面型皮疹の病変が BSA の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤 210 mg を 0、1 及び 2 週、その

後 2 週間隔で 12 週間皮下投与し、52 週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ（体重 100 kg 以下は 45 mg、100 kg 超は 90 mg）を 0、4、16、28、40 週に皮下投与した。投与 12 週後の PASI 75/100 反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した。

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 75 反応	6.0% (19/315 例)	69.3% (217/313 例)	85.1% (531/624 例)
95%信頼区間	(3.7, 9.3)	(63.9, 74.4)	(82.1, 87.8)
プラセボとの差（95%信頼区間）、P 値#	—	—	79.1% (74.4, 83.4)、<.001
ウステキヌマブとの差（95%信頼区間）、P 値#	—	—	15.8% (9.0, 22.4)、0.007
PASI 100 反応	0.3% (1/315 例)	18.5% (58/313 例)	36.7% (229/624 例)
95%信頼区間	(0.0, 1.8)	(14.4, 23.3)	(32.9, 40.6)
プラセボとの差（95%信頼区間）、P 値#	—	—	36.4% (32.9, 40.6)、<.001
ウステキヌマブとの差（95%信頼区間）、P 値#	—	—	18.2% (11.4, 24.8)、<.001

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

P 値はベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物製剤の使用歴、地域及びベースライン時の PASI スコア（中央値以下、中央値超）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出。プラセボ群及びウステキヌマブ群との比較について主要評価項目及び主な副次評価項目の多重性を調整。

3. 国内試験（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者）[6]

膿疱性乾癬患者 12 例及び乾癬性紅皮症患者 18 例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤 140 mg*を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 52 週間皮下投与し、4 週以降に効果不十分と判断された場合には 210 mg への増量を可能とした。膿疱性乾癬患者について、本剤投与開始前と比較した全般改善度は、投与 10 週までに 11 例で「寛解」又は「改善」が認められ、最終評価時（52 週又は中止時）には「寛解」が 58.3%（7/12 例）、「改善」が 33.3%（4/12 例）、「悪化」が 8.3%（1/12 例）の被験者で認められた。乾癬性紅皮症患者について、投与 4 週以降はすべての被験者において全般改善度の「改善」以上が認められ、最終評価時には「寛解」が 66.7%（12/18 例）、「改善」が 33.3%（6/18 例）の被験者で認められた。

4. 海外二重盲検比較試験（関節症性乾癬患者）[7]

関節症性乾癬患者（関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ 3 ヵ所以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤 140 又は 280 mg*を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与し、その後、本剤 280 mg（すべての被験者が 24 週終了時点で 210 mg に変更）を 2 週間隔で継続投与した。投与 12 週後の ACR 20 の割合は、140 mg 群 36.8%（21/57 例）、280 mg 群 39.3%（22/56 例）であり、プラセボ群 18.2%（10/55 例）と比較して高い割合を示した。

5. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者 4,461 例（5,574.01 人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100 人年（23/4,461 例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.91［95%信頼区間：0.58，1.37］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100 人年（28/4,461 例）であった。

＊本剤の承認用量は 1 回 210mg である（「用法・用量」の項参照）。

【薬効薬理】

本剤はヒト IL-17 受容体 A（IL-17RA）に対するモノクローナル抗体であり、IL-17RA に選択的に結合し、炎症性サイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25（別名 IL-17E）及び IL-17C の IL-17RA を介したシグナル伝達を阻害する。

1. IL-17RA 阻害作用

(1) *In vitro* 試験でヒト IL-17RA に高い結合親和性を示し[8]、ヒト IL-17A と競合的にヒト IL-17RA に結合した[9]。

(2) *In vitro* 試験でヒトリンパ球、単球、顆粒球及び各種ヒト線維芽細胞の細胞表面に結合し[9)、10)]、ヒト IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25 及び IL-17C 刺激により誘導される IL-17RA を介した生物活性を阻害した[11)-13)]。

2. 乾癬に対する作用

(1) 抗マウス IL-17RA 抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状（表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離）や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカイン mRNA の発現を抑制した[14]。

(2) 本剤は乾癬患者の病変部皮膚における IL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B 及び IL-23A mRNA の発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性 T 細胞の集積を抑制した（海外データ）[15]。

3. 関節炎に対する作用

抗マウス IL-17RA 抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状（発赤及び腫脹）と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した[16]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブロダルマブ（遺伝子組換え）
Brodalumab（Genetical Recombination）

分子量：約 147,000

本質　：ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質である。

【取扱い上の注意】

1. 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。
2. ブリスター包装開封後は直ちに使用すること。

【包装】

ルミセフ皮下注 210mg シリンジ：1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Osamu N. et al.: J. Dermatol. Sci. **75**, 201 (2014)
2) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験
3) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討
4) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験
5) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験
6) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第 III 相臨床試験
7) 社内資料：関節症性乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験
8) 社内資料：ヒト IL-17RA 細胞外ドメインに対する結合親和性
9) 社内資料：ヒト IL-17A と IL-17RA の結合に対する競合阻害作用
10) 社内資料：ヒト全血中 IL-17RA 陽性白血球細胞に対する結合性
11) 社内資料：ヒト IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 刺激依存的 GROα 産生に対する阻害作用
12) 社内資料：ヒト IL-17C 刺激依存的 DEFB4 mRNA 発現に対する阻害作用
13) 社内資料：ヒト IL-25 刺激依存的 IL-5 産生に対する阻害作用
14) 社内資料：マウス乾癬モデルに対する作用
15) Russell C. B. et al.: J. Immunol. **192**, 3828 (2014)
16) 社内資料：マウス炎症性関節炎モデルに対する作用

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-8185　東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル　0120-850-150
電話　03(3282)0069　FAX　03(3282)0102
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
1. 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。
2. 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

乾癬は、慢性の炎症性皮膚疾患であり、患者は身体的かつ精神的に QOL が障害されている（Griffiths and Barker, 2007; de Korte et al, 2004）。病因は明らかにされていないが、遺伝的素因にストレス等の外的要因及び糖尿病や肥満等の内的要因が加わって発症すると考えられている。有病率は、米国で 2~3%（Stern et al, 2004; Koo, 1996）、欧州で 0.6~6.5%（Chandran and Raychaudhuri, 2010）と推測されている。本邦の有病率は 0.1~0.2%と報告されており、患者数は約 10~20 万人と推定されている（Kawada et al, 2003; Takahashi et al, 2011）。近年では、レセプトデータベースより 0.3%、43 万人が罹患しているとの報告もある（Kubota et al, 2015）。欧米では患者数の男女比に差はないが、本邦では男女比が 2：1 と、男性に好発する傾向がある。また、乾癬は臨床症状から、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬の 5 種類に分類される（古江 and 大槻, 2012）。このうち、今回申請する適応症は、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症である。なお、国内臨床試験で対象とした「局面型皮疹を有する乾癬患者」は、主に局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者であり、一部、局面型皮疹に加え関節症状を有する関節症性乾癬患者で構成される。

尋常性乾癬は、表皮の肥厚、境界が明瞭な紅斑局面、鱗屑を特徴とする。乾癬病変は、外的刺激を受けやすい部位である肘や膝等に好発するが、体全体や爪や頭皮にも発生し、かゆみ、痛み、不快感等の症状を伴うこともある（Chang et al, 2007; Ljosaa et al, 2010）。また、病型については尋常性乾癬が乾癬患者の約 90%を占め、国内外で違いは認められない（飯塚, 2006; 小澤, 2006; Griffiths and Barker, 2007）。

関節症性乾癬は皮膚及び爪のほか、関節、腱鞘、腱付着部及び軸骨格を障害する慢性の炎症性疾患である。様々な臨床像を呈し、リウマチ血清反応陰性脊椎関節障害として分類される。関節症性乾癬は年齢を問わずに発症するが、一般的には 25~30 歳に発症しやすいとされている（瀧川 and 白濱, 2011）。関節症性乾癬は、乾癬の最初の徴候（主に皮膚症状）が発現してから平均で約 10 年後に発症する傾向にあり、病態の進行に伴い不可逆的な関節破壊が生じ、その結果、重大な身体障害を引き起こす可能性がある。海外では、乾癬患者の 5~40%が関節症性乾癬に罹患しているとされ、日本では 3%程度と報告されているが（Takahashi et al, 2011）、最近の報告では 8.8~20.4%と増加傾向にある（Ohara et al, 2015）。

膿疱性乾癬（汎発型）は、無菌性の膿疱が広範囲に出現し、ときに致死的な経過を辿る全身炎症性疾患であり、乾癬の最重症型である。病理組織学的には Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬が先行する例としない例があり、再発を繰り返すことが特徴である（岩月 et al, 2010）。本邦における患者数は約 2000 人とされている（厚生労働省大臣

官房統計情報部, 2014）。難治性疾患克服研究事業（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班）の対象疾患にも指定されており（岩月, 2010）、乾癬患者全体の 1%程度と推察される。

乾癬性紅皮症は、皮疹が全身に及び、びまん性の紅潮、鱗屑を伴う疾患で乾癬の最重症型の 1 つである。乾癬患者全体の 1%程度と推察される稀少疾患であり、多くの乾癬性紅皮症では尋常性乾癬と同様の病理組織学的所見を呈することが報告されている（安部 and 石川, 2007）。

中等症～重症の乾癬患者において、TNFα 阻害薬（アダリムマブ及びインフリキシマブ）や IL-12/23p40 阻害薬（ウステキヌマブ）はそれぞれ高い有効性を示している。しかし、既承認の生物学的製剤で実施された大規模海外第 III 相臨床試験のうち、KHK4827 の治験開始時点で psoriasis area and severity index（PASI） 100 反応割合が最も高かったウステキヌマブでさえ、12 週時点での PASI 100 反応割合は 18.2%であった（Papp et al, 2008）。更に、一般診療での PASI 100 反応割合はわずか 6%、PASI 90 反応割合は 39%と報告されている（Inzinger et al, 2011）。これらのデータは既存の生物学的製剤によっても、多くの患者で皮膚症状の寛解に至っていないことを示している。また、効果発現までに時間のかかる患者や、長期投与時に効果減弱が認められる患者、関節症状等の治療抵抗性の難治症状を持つ患者もいる（大槻 et al, 2011）。加えて、乾癬患者の治療満足度については、医師評価と患者評価の間に大きな乖離があることが問題となっており、乾癬患者は皮膚科医の認識以上に治療に満足していないことが示されている（飯塚, 2006; 中川 et al 2005）。医師患者間の治療満足度の乖離を埋めるためには QOL 寛解状態を示す DLQI 0 又は 1 が必要とされており（鳥居 and 中川, 2013）、欧州のガイドラインでも治療目標として PASI 75 及び DLQI 0 又は 1 が掲げられている（Pathirana et al, 2009）。しかし実際には、DLQI 0 又は 1 を達成するためには従来の治療目標である PASI 75 の改善では不十分であり、PASI 90 以上の改善が求められている（Torii et al, 2012）。また、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症においては、現時点で使用可能な生物学的製剤はインフリキシマブのみであり、治療選択肢が少ないことも問題である。

このように、現在では乾癬に対する様々な治療方法が存在するものの、既存の治療方法及び効果に不満を抱えた患者が少なからず存在する。また、新しい治療は選択肢を増やし、更なる治療の改善に貢献しているが、皮膚症状寛解とその維持、効果発現の早さ、より高い治療アドヒアランス、薬剤固有の安全性上の懸念（結核を含む重篤な感染症、悪性腫瘍を含むリンパ腫、免疫原性及び神経系脱髄疾患）の最小化等、患者のアンメット・メディカル・ニーズは未だ存在する（Menter et al, 2008; Menter et al, 2011）。

以上のことから、KHK4827 は中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬（汎発型）患者、乾癬性紅皮症患者を対象に臨床試験を実施した。

局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）の皮膚症状に対する KHK4827 の有効性及び安全性を検討する目的で、いずれも無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である国内第 II 相臨床試験 1 試験（4827-002 試験）及び海外第 II 相臨床試験 1 試験（20090062 試験）を実施した。4827-002 試験をブリッジング試験、20090062 試験をブリッジング対象試験と位置付け、両試験の有効性及び安全性の類似性を検討した。20090062 試験で決定された推奨用量を検証する目的で、海外第 III 相臨床試験を 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）実施した。20120102 試験は無作為化プラセボ対照二重盲検比較、休薬／再投与、長期投与試験、20120103 試験及び 20120104 試験は無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検比較、長期投与試験として実施した。

局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）の皮膚症状に対する KHK4827 の長期投与時の有効性及び安全性は、4827-002 試験の継続投与試験である 4827-003 試験、20090062 試験の継続投与試験である 20090403 試験で検討した。いずれの試験も、非盲検長期投与試験とし、4827-003 試験では 52 週間、20090403 試験では最大 264 週間 KHK4827 を投与した。

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、上記の 4827-002 試験の部分集団及び無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）で検討した。

膿疱性乾癬（汎発型）患者、乾癬性紅皮症患者に対する有効性及び安全性は、非盲検長期投与試験である国内第 III 相臨床試験 1 試験（4827-004 試験）で検討した。

20090062 試験では KHK4827 70、140、210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与（Q2W）、280 mg を 4 週に 1 回 SC 投与（Q4W）し、4827-002 試験では KHK4827 70、140、210 mg を Q2W した。いずれの試験も、有効性の主要評価項目を Week 12 における PASI スコア改善率としたところ、両試験で KHK4827 の投与量に依存した PASI スコア改善率が認められ、試験間で改善率は類似していた。プラセボ群に対する KHK4827 群の有効性が検証されたこと、かつ 2 試験の有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことから、ブリッジングが成立したと判断した。また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験における KHK4827 の用法・用量を 140 又は 210 mg Q2W と決定した。すべての海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で、KHK4827 140 及び 210 mgQ2W 群は Week 12 においてプラセボ群より有意に高い PASI 75 反応割合（PASI スコアがベースラインより 75%以上改善した被験者の割合）及び PASI 100 反応割合（PASI スコアがベースラインより 100%改善した被験者の割合）を示した。また、20120103 試験及び 20120104 試験では、210 mgQ2W 群は Week 12 においてウステキヌマブ群より有意に高い PASI 100 反応割合を示した。なお、これらの効果は、KHK4827 の長期投与においても継続した。

4827-002 試験の関節症性乾癬患者において Week 12 で関節症状改善効果が認められ、継続試験である 4827-003 試験でもその効果は持続した。また、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群との比較において、ACR 20/50/70 達成割合はいずれも 210 mg Q2W 群で高値を示し、210 mg Q2W 群での関節症状改善効果が高かった。20101227 試験においても、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はプラセボと比較して有意な関節症状改善効果が認められ、両群で同様の関節症状改善効果を示した。

4827-004 試験では、膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に KHK4827 140 又は 210 mg Q2W したとき、早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで維持されることが確認された。また、140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。

以上の結果より、KHK4827 の効能又は効果を上記のように設定した。

日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会制定の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）」では、生物学的製剤の対象患者を以下のように規定している。

1） 尋常性乾癬及び関節症性乾癬（以下のいずれかを満たす患者）
- 紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（Body Surface Area：BSA）の 10%以上に及ぶ患者

- 既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し，QOL が高度に障害されている患者

このことを踏まえ、局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象とした臨床試験では、光線療法又は全身性の乾癬療法を 1 回以上受けた BSA が 10%以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者を対象とした。

また、当該ガイドラインでは、膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者に対しては以下のように規定している。

2） 膿疱性乾癬（汎発型）：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインに従って治療する。
3） 乾癬性紅皮症:既存治療への反応性、合併症、全身状態などを考慮したうえで判断する。

以上のことから、効能又は効果に関連する使用上の注意を上記のように設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【用法及び用量】

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、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開始すること。なお、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
3. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 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。

1.8.2.2.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する用法・用量は国内第 II 相試験（4827-002 試験）、海外第 II 相試験（20090062 試験）、国内長期投与試験（4827-003 試験）、海外長期投与試験（20090403 試験）、海外第 III 相試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）の結果に基づいて設定した。

第 II 相臨床試験

ブリッジング試験である 4827-002 試験及びブリッジング対象試験である 20090062 試験では、有効性の主要評価項目はいずれも Week 12 の PASI スコア改善率とした。

4827-002 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率（BVCF）は、プラセボ群では 9.43±45.44%（平均値±標準偏差、以下同様）、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、37.68±46.81%、82.23±28.14%、96.76±7.38%であり、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高かった（$p<0.001$）。20090062 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率（BVCF）は、プラセボ群では 15.98±26.96%であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、45.05±41.73%、85.93±22.46%、86.29±27.62%であった。両試験の各用量での Week 12 における PASI スコア改善率の平均値に顕著な差は認められなかった。

また、PASI 75 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で 70 mg Q2W 群より高く、PASI 100 反応割合は 210 mg Q2W 群で 70 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群より高いことが示された。

以上の結果から、4827-002 試験では、プラセボ群に対する各 KHK4827 群の有効性が検証され、4827-002 試験と 20090062 試験における用量反応関係が類似していることが示された。また、20090062 試験の結果をもとに第 III 相臨床試験の Week 12 までの用量を 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W と設定した。

第 III 相臨床試験

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験では、有効性の主要評価項目を KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 75 反応割合及び sPGA success（sPGA 0 又は 1）の比較と

した。また、20120103 試験、20120104 試験では、有効性の主要評価項目として 210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較も設定した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合（NRI）は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 83.3%、86.3%、85.1%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 60.3%、66.6%、69.2%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。また、Week 12 における sPGA success の割合（NRI）は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 75.7%、78.6%、79.6%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 53.9%、58.0%、59.9%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における PASI 100 反応割合（NRI）は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 44.4%及び 36.7%、ウステキヌマブ群でそれぞれ 21.7%及び 18.5%であり、いずれの試験においても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。なお、各試験の 140 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合（NRI）は、それぞれ 25.7%及び 27.0%であり、ウステキヌマブ群との比較において、20120103 試験では差は認められなかった（p=0.078）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.007）。また、20120103 試験及び 20120104 試験における PASI 75 反応達成期間の中央値は、210 mg Q2W 群ではいずれの試験でも 4.14 週間、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 6.00 週間及び 5.86 週間、ウステキヌマブ群ではいずれも 8.14 週間であった。その他、PASI 50/90/100 反応達成期間の中央値に関しても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して短期間であった。

以上のように、いずれの試験においても 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のプラセボ群に対する優越性、210 mg Q2W 群のウステキヌマブ群に対する優越性が検証され、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して早期に有効性が認められることが確認された。

20120103 試験及び 20120104 試験における Week 12~52 の維持期の有効性は、Week 52 における sPGA success の割合で検討した。20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における sPGA success の割合（NRI）は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 62.6%及び 60.8%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 42.7%及び 44.9%、140 mg Q4W 群でそれぞれ 9.0%及び 15.5%、140 mg Q8W 群でそれぞれ 4.8%及び 5.7%であった。いずれの試験とも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。

また、国内長期投与試験（4827-003 試験）の結果、有効性評価に関し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では PASI スコア改善率、PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の比較では、210 mg Q2W 群においてより高値で推移した。

以上のように、いずれの試験においても 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の局面型皮疹の改善効果は 52 週投与後にも持続されることが確認され、210 mg Q2W では 140 mg Q2W と比較して有意に高い効果を示すことが確認された。

KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響を検討するため、海外第 III 相臨床試験の結果について体重別解析を実施した。Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、PASI スコアの改善率について、60 kg 以下から 130 kg 超まで 10 kg 単位で分割した解析で、体重 70 kg 以下の被験者では、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群で PASI 75 反応割合及び PASI スコアの改善率に差は認められなかったが、体重 70 kg 超の被験者では、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。また、Week 12 における sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について

も PASI に関する評価項目での結果と同様であった。これらのことから、体重を 70 kg で区分し、被験者の体重 70 kg 以下及び 70 kg 超での PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について部分集団解析を実施した。いずれの項目についても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の両群で、体重 70 kg 超の被験者と比較して体重 70 kg 以下の被験者で高値を示した。また、PASI 100 反応割合及び sPGA 0 の割合は、いずれの体重でも 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した。

なお、体重の違いによる安全性の検討では、体重による有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められず、事象別の比較でも発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった。

PASI 100 反応は、PASI 75 又は PASI 90 反応と比較して、患者報告による疾患の徴候及び症状、QOL、疾患の残存において、臨床的に意味のある改善が認められている。PASI 100 反応に着目してみると、体重別解析ではすべての体重区分で 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群での PASI 100 反応割合が高く、被験者の体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の部分集団解析でも同様の結果であった。このことから、210 mg Q2W は体重に関わらず、140 mg Q2W よりも臨床的意義のある用量と考えられた。また、維持期における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合の検討でも同様に、140 mg Q2W 群に比較して 210 mg Q2W 群で高い有効性が確認された。

以上の結果から、体重に関わらず、すべての局面型皮疹を有する乾癬患者において、KHK4827 の用法及び用量として 210 mg Q2W が適切であると判断した。

1.8.2.2.2 関節症性乾癬

KHK4827 の関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験、並びに海外 20101227 試験で評価し、その結果に基づいて KHK4827 の用法・用量を設定した。

20101227 試験では、Week 12 における ACR 20 達成割合（NRI）は、KHK4827 140 mg Q2W 群で 36.8%、280 mg Q2W 群で 39.3%であり、いずれもプラセボ群の 18.2%と比較して有意な関節症状改善効果が認められ、両群で同様の関節症状改善効果を示した。なお、Week 12 における ACR 50/70 達成割合（NRI）は、140 mg Q2W 群で 14.0%及び 5.3%、280 mg Q2W 群で 14.3%及び 5.4%であり、いずれもプラセボ群の 3.6%及び 0%と比較して高値を示した。その後、すべての被験者が Week 24 を完了した時点で、Week 12~24 の結果について中間解析を実施した。Week 12 の結果に基づいた PK/PD 解析で、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg が 280 mg と同様の有効性が示されると予測されたこと、Week 12~24 の結果では、KHK4827 の効果が持続していることが示されたことから、長期投与期（~Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。変更後の 210 mg Q2W 投与を含む長期投与期（Week 12~108）の評価において、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合（Observed）はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合（Observed）はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合（Observed）はそれぞれ 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した。

国内臨床試験では、4827-002 試験の事前検査時に関節症性乾癬と診断された 140 mg Q2W 群 5 例及び 210 mg Q2W 群 4 例において関節症状改善効果が認められ、Week 12 における ACR 20/50/70 達成割合は、140 mg Q2W 群でそれぞれ 40.0%、0%、0%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 100%、25.0%、25.0%であった。継続試験である 4827-003 試験でもその効果は持続し、Week 52 における ACR 20/50/70 達成割合（NRI）は、140 mg Q2W 群でそれぞれ 60.0%、20.0%、20.0%、

210 mg Q2W 群でそれぞれ 75.0%、62.5%、62.5%であった。このように、対象被験者数が少ないため厳密な比較はできないが、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群との比較において、ACR 20/50/70 達成割合はいずれも 210 mg Q2W 群で高値を示し、210 mg Q2W 群での関節症状改善効果が高かった。

以上のように、関節症性乾癬患者を対象に国内で実施した 4827-002 試験及び 4827-003 試験では KHK4827 140、210 mg Q2W で、海外で実施中の 20101227 試験では KHK4827 140、210、280 mg Q2W で関節症状改善効果が認められ、長期投与期において 210 mg Q2W の高い関節症状改善効果が確認できた。

以上の結果から、'関節症性乾癬患者の関節症状に対し KHK4827 は 210 mg Q2W で高い改善効果が得られると判断した。このことから、関節症性乾癬患者の関節症状に対する用法・用量を、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する用法・用量と同様とすることは妥当であると考えた。

1.8.2.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内 4827-004 試験で評価し、その結果に基づいて KHK4827 の用法・用量を設定した。

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に KHK4827 140 又は 210 mg を Day 1（Week 0）、Week 1、Week 2、以後 2 週間間隔で Week 50 まで SC 投与したとき、早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで維持されることが確認された。また、140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。乾癬の中でも重症型である膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は全身性の炎症症状を伴い、ときに死に至る可能性のある疾患であるため、試験実施可能性の観点より、治験薬投与開始前のシクロスポリン及びインフリキシマブ等、前治療薬から治験薬への切り替えを許容した。そのため、全身症状が比較的安定した被験者が多く組み入れられたが、膿疱性乾癬患者では、少数名ではあるが治験期間中に全身症状が悪化した被験者に対して、治験薬増量による速やかな改善が認められた。また、乾癬性紅皮症患者では、1 年間の長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、治験期間中の QOL の改善が認められた。安全性に関して、発現したほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であり、複数の被験者に発現した Grade 3 以上の事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は発現せず、複数の被験者に発現した重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

以上のように、局面型皮疹を有する乾癬患者と同様に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する 140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W の Week 52 までの有効性及び安全性が確認された。また、少数名ではあるが、140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、症状改善効果が得られることが確認された。個々の被験者の検討からも、KHK4827 は 210 mg Q2W で皮膚症状以外の全身症状の改善にも効果を示すと考えられた。このことから、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者においても KHK4827 の用法・用量を、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する用法・用量と同様とすることは妥当であると考えた。

以上より、KHK4827 の用法・用量を上記のように設定した。

1.8.2.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意

国内で実施した 4827-003 試験及び 4827-005 試験では、自己投与を許容した。4827-003 試験では、Week 12 以降、自己投与を希望する被験者を対象に、治験スタッフが KHK4827 の投与方法等を教育し、適切に自己投与が可能であると判断された被験者は、実施医療機関で治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の立会いのもとで自己投与を行った。4827-005 試験では、Day 1 から自己投与を許容した。当該試験では、教育を受けた被験者本人又は家族による在宅での自己投与も可とした。

4827-003 試験では、145 名中 37 名で治験薬を複数回自己投与した。自己投与後のみに複数名の被験者に発現した有害事象として、「背部痛」が 3 名（8.1%）、「傾眠」、「アレルギー性鼻炎」、「乾皮症」が各 2 名（5.4%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。4827-005 試験では、155 名中 60 名で治験薬を複数回自己投与した。自己投与後に、「鼻咽頭炎」が 11 名（18.3%）、「齲歯」及び「足部白癬」が各 4 名（6.7%）、「歯周炎」、「背部痛」、「接触性皮膚炎」が各 3 名（5.0%）に発現した。このうち、「鼻咽頭炎」及び「歯周炎」の各 2 名（3.3%）、「足部白癬」の 1 名（1.7%）は副作用とされた。なお、自己投与を許容したいずれの試験でも自己投与後に注射部位反応関連の有害事象は発現しなかった。また、自己投与開始後、PASI スコア改善効果は継続した。

海外で実施した 20120102 試験では Week 24 以降に治験薬を自己投与し、20120103 試験及び 20120104 試験では Week 28~52 まで治験薬を自己投与した後、Week 64 に自己投与を再開した。20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験において、KHK4827 を 1 回以上投与され、Week 12 で導入期と同じ投与群に再割り付けされ、自己投与開始前後 24 週間に投与量が変更されず、Week 24 以降（20120102 試験）又は Week 28 以降（20120103 試験及び 20120104 試験）に初回の自己投与を受けた被験者を対象に、初回自己投与前後の注射部位反応関連事象の発現割合を集計した。

解析対象となった 537 名について、初回自己投与開始後 24 週間における注射部位反応関連事象の発現割合は 1.5%であり、自己投与開始前 24 週間の発現割合である 0.9%と差は認められなかった。事象別では、3 名以上に発現した事象は認められなかった。

以上のように、KHK4827 を自己投与した際の安全性が確認されたことから、自己投与を推奨するため、使用上の注意 1）を設定した。

また、KHK4827 は皮下投与用の注射剤であり、慢性の皮膚疾患である乾癬の治療において長期での使用が想定されることから、一般的な注意として類薬の添付文書を参考に使用上の注意 2）を設定した。

海外第 III 相試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）のいずれも PASI スコアのベースライン値は 20 付近であり、本剤投与後経時的に低下し、Week 10 以降はほぼプラトーであった。3 試験の併合解析では、210 mg Q2W 群で、PASI スコアのベースラインは 20.20±8.03 であり、Week 8、10、12 でそれぞれ 2.84±4.94、2.42±4.86、2.35±5.06 であった。また、210 mg Q2W 群の PASI スコアの中央値（最小値, 最大値）は、ベースラインが 17.20（12.0, 72.0）であり、Week 8、10、12 でそれぞれ 1.20（0.0, 44.3）、0.70（0.0, 40.9）、0.60（0.0, 44.5）であり、効果が得られている被験者では Week 10~12 には PASI スコアが 1 未満で推移した。

更に、210 mg Q2W 群では、いずれの試験でも Week 2 より PASI 75 反応被験者が認められ、その後 PASI75 反応被験者数は経時的に増加し、Week 12 に達成した被験者が認められた。

以上の結果から、KHK4827 を投与された患者の多くで Week 12 までには効果が認められることから、Week 12 に治療継続の判断を行うことが適切と考えた。これらのことから使用上の注意 3）を設定した。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
【警告】	
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乾癬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。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。 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、本剤との因果関係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。	緊急時に十分に対応できる医療機関及び医師のもとで投与されるよう、また、本剤投与により、感染症のリスクがあること、悪性腫瘍の発現が報告されていることを患者に十分に説明し、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤のベネフィット・リスク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が開始される必要があると考え設定した。
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。	本剤の国内外臨床試験において重篤な感染症が発現していることから、注意喚起が必要であると考え設定した。
3. 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。	本剤投与前に既存の全身療法の適用について勘案する必要があると考え設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	
1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］	本剤の国内外臨床試験において重篤な感染症が発現していることから、症状の悪化に対する注意喚起が必要であると考え設定した。
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］	症状が悪化する可能性を考慮し、活動性結核の患者に対する注意事項として設定した。
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。

記載案	設定根拠
【使用上の注意】	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	
(1) 感染症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。］（「重要な基本的注意」の項参照）	作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、国内外臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから、感染症の患者又は感染症が疑われる患者において本剤を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があるため設定した。
(2) 結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」	結核の既往歴を有する患者では、本剤投与により結核を活動化させるおそれがあることから、結核の既往歴を有する患者において本剤を投与する場合は、慎重に

の項参照）	投与を行う必要があるため設定した。
(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］（「その他の注意」の項参照）	海外臨床試験において自殺念慮および行動が報告されており、これらの患者の多くがうつ病、自殺念慮又は自殺企図の既往を有していたことから、うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者に本剤を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があるため設定した。
(4) 活動期のクローン病の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）	クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20090072、20100008 試験）において、疾患の増悪に関連する事象が報告されたため、活動期のクローン病の患者に本剤を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があるため設定した。
(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	高齢者は一般に生理機能が低下していることから、慎重に投与する必要があるため設定した。
2.重要な基本的注意	
(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に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、国内外臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから、注意喚起が必要と考え設定した。
(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。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 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。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）	結核感染や結核再活性化のリスクがあるため、十分な問診と検査により結核感染の有無を確認する必要があることから、設定した。また、本剤の投与中、投与後に結核の症状について患者の状態を注意深く観察する必要があると考え設定した。

(3) クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。活動期のクローン病の患者へ本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）	クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20090072、20100008 試験）において、疾患の増悪に関連する事象が報告されたため、活動期のクローン病の患者に本剤を投与する場合は、十分に観察を行う必要があるため設定した。
(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。（「臨床成績」の項参照）	臨床試験において悪性腫瘍の発現を認めていること、本剤が免疫系へ作用すること、類薬において悪性腫瘍の発現が報告されていることから、注意喚起が必要と考え設定した。
(5) 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。	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、設定した。
(6) 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を避けること。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すること。	本剤と他の生物製剤を併用、及び他の生物製剤からの切り替えに関する安全性及び有効性は確立していないことから設定した。
(7) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 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。 2) 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、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。	自己投与に関する一般的な注意喚起として設定した。
3.副作用	
副作用の概要	
国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において（国内：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 177 例、海外：尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者 4,625 例、計 4,802 例）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は 1,711 例（35.6%）であった。主な副作用（1.5%	国内及び海外安全性評価対象試験において発現した副作用に基づき記載した。

<table>
<tr><td>以上）は、上気道感染（5.1%）、鼻咽頭炎（3.7%）、頭痛（2.1%）、関節痛（2.1%）、そう痒症（1.9%）、疲労（1.7%）、口腔カンジダ症（1.6%）であった。

［申請時］</td><td></td></tr>
<tr><td>（1）重大な副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>1） 重篤な感染症（0.8%）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから、注意喚起が必要であると考え設定した。</td></tr>
<tr><td>2） 好中球数減少（0.7%）
好中球数減少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休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>作用機序から本剤が好中球数を減少させる可能性は否定できないこと、また、臨床試験において好中球数減少の発現を認めていることから、注意喚起が必要であると考え設定した。</td></tr>
<tr><td>3） 重篤な過敏症（0.02%）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>本剤はモノクローナル抗体であることから重篤な過敏症を引き起こす可能性は否定できないこと、海外臨床試験において重篤な過敏症が報告されていることから、注意喚起が必要であると考え設定した。</td></tr>
<tr><td>（2）その他の副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>上気道感染</td><td>鼻咽頭炎、カンジダ症、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、ヘルペス感染</td><td>毛包炎、蜂巣炎、耳感染、白癬、鼻炎、結膜炎、帯状疱疹</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹、乾癬</td><td>皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑、過敏症</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>関節痛</td><td>乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心、下痢、胃腸炎、腹痛、口唇炎</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咳嗽、口腔咽頭痛</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能検査値異常</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>国内及び海外安全性評価対象試験において発現した副作用に基づき記載した。</td></tr>
</table>

血液	白血球減少
精神神経系	頭痛 めまい、うつ病、錯感覚、不眠
その他	注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感 高血圧、体重増加、発熱

4.高齢者への投与	
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。	国内及び海外安全性評価対象試験において、高齢者にて具体的な注意喚起が必要と考えられる事象はみられなかったが、医薬品共通の一般的な注意事項として設定した。
5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における安全性は確立していないことから、妊婦及び胎児の安全性を考慮し設定した。
(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（サル）で、乳汁中への移行が認められている。］	授乳中の投与に関する安全性は確立していないこと、また、本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験で乳汁中に移行することを確認したことから、乳児の安全性を考慮し設定した。
6.小児等への投与	
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。
7.過量投与	
本剤 700 mg までの用量の単回静脈内投与により重篤な有害事象は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。	海外臨床試験（20060279 試験）において、乾癬患者に 700 mg まで本剤が単回投与された被験者がいることから記載した。なお、重篤な有害事象は認められていない。
8.適用上の注意	
(1) 投与経路	
本剤は皮下投与でのみ使用すること。	皮下投与以外の投与経路については、安全性及び有効性が確立されていないため設定した。
(2) 投与時	
1) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。	必要な事前の準備について記載した。
2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位	皮下投与の一般的注意として記載した。

には注射しないこと。	
3） 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。	皮下投与の一般的注意として記載した。
4） 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	本剤は、単回投与のプレフィルドシリンジであるため、残液を再使用しないことを明記した。
9.その他の注意	
（1） 国内臨床試験において、自殺企図が 177 例中 1 例（0.6%）に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された 4,625 例中 16 例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3 例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者注）を対象とした海外臨床試験において、211 例中 1 例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（申請時データ）	本剤と自殺念慮や行動の関連性について説明しうる作用機序は特定されていないが、国内臨床試験において自殺企図、海外臨床試験において自殺念慮及び行動が報告されていることから、注意喚起が必要と考え設定した。
（2） 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内 177 例中 3 例（1.7%）、海外 4,461 例中 122 例（2.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者注）を対象とした海外臨床試験において、211 例中 2 例（0.9%）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。 注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。	乾癬患者において中和抗体の発現は認めていないが、リウマチ患者において中和抗体を認めていること、乾癬患者において結合抗体を認めていることを記載する必要があると考え設定した。
（3） 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。	本剤を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ことから設定した。

1.8.2.4 引用文献

Chang et al, 2007
Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptide and their receptor in psoriasis skin in relation to pruritus. Br J Dermatol 2007;156(6);859-66.

Chandran and Raychaudhuri, 2010
Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmunity. 2010;34:J314-21.

de Korte et al, 2004
de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. J Investig Dermatol Symp Proc 2004;9:140–7.

Griffiths and Barker, 2007
Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;370:263-71.

Inzinger et al, 2011
Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. Br J Dermatol. 2011; 165:640-5.

Kawada et al, 2003
Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. Japanese Society for Psoriasis Research. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.

Koo, 1996
Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996;14:485-96.

Kubota et al, 2015
Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.

Ljosaa et al, 2010
Ljosaa TM, Rustoen T, Mork C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptoms prevalence and characteristics. Acta Derm Venereol 2010;90(1):39-45.

Menter et al, 2008
Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.

Menter et al, 2011
Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis

and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.

Ohara et al, 2015
Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, Yoshida K, Okada M, Eto H, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. J Rheumatol. [serial on the Internet]. 2015 Jun 15.

Papp et al, 2008
Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-84.

Pathirana et al, 2009
Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV. 2009;23:Suppl 2.

Stern et al, 2004
Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ , Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:136-9.

Takahashi et al, 2011
Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.

Torii et al, 2012
Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H, The Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. J Dermatol. 2012;39(3):253-9.

安部 and 石川, 2007
安部正敏, 石川治. 知っておきたい乾癬の基礎知識 3. 敵状乾癬・乾癬性紅皮症. 医薬の門. 2007;47:558-61.

飯塚, 2006
飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌. 2006;116:1285-93.

岩月 et al, 2010
岩月啓氏, 照井正, 小澤明, 小宮根真弓, 梅澤慶紀, 鳥居秀嗣, et al. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010：TNFα 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）. 日皮会誌. 2010;120:815-39.

岩月, 2010
岩月啓氏. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書. 2010;7-16.

大槻 et al, 2011
大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）.

小澤, 2006
小澤明. 乾癬 2006. 日皮会誌. 2006;116:143-63.

厚生労働省大臣官房統計情報部, 2014
厚生労働省大臣官房統計情報部:平成 25 年度衛生行政報告例

瀧川 and 白濱, 2011
瀧川雅浩, 白濱茂穂. これでわかる乾癬の新しい治療 生物学的製剤からトータルケアまで. 第 1 版: 南江堂; 2011. p.12.

鳥居 and 中川, 2013
鳥居秀嗣, 中川秀己. 生物学的製剤時代における乾癬患者の治療満足度調査. 日皮会誌 2013;123(10):1935-44.

中川 et al 2005
中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治. 乾癬における患者満足度調査（第二報）. 日皮会誌. 2005;115:1449-59.

古江 and 大槻, 2012
古江増隆, 大槻マミ太郎. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 第 1 版: 中山書店; 2012. p.234-49.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

KHK4827 の国内での一般的名称は、平成 28 年 3 月 7 日付薬生審査発 0307 第 3 号により JAN が通知されている。

1） JAN

［日本名］ブロダルマブ（遺伝子組換え）

［英 名］Brodalumab (Genetical Recombination)

2） 本質

［日本名］ブロダルマブは，ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される．ブロダルマブは，442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

［英 名］ Brodalumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human interleukin-17 receptor A. Brodalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Brodalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2- chains) consisting of 442 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 国際一般名（INN）

KHK4827 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.26, No.1, 2012 List 67, P.51」に r-INN が掲載されている。

1) r-INN

brodalumab

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。
別名　ブロダルマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはブロダルマブ （遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ブロダルマブ（遺伝子組換え）
製剤：ルミセフ皮下注 210mg シリンジ
（1 シリンジ中ブロダルマブ（遺伝子組換え）210 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>♀</td><td>皮下</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>350を超える</td></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td rowspan="2">♂♀</td><td>皮下</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>350を超える</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>350</td><td>350を超える</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（頻度）</th><th>投与経路</th><th>投与量
（mg/kg/週）</th><th>無毒性量
（mg/kg/週）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="3">カニクイザル</td><td>1 ヵ月間
（週 1 回）</td><td>皮下及び
静脈内</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>350</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月間
（週 1 回）</td><td>皮下</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>90</td><td>投与部位の反応</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月間
（週 1 回）</td><td>皮下</td><td>0, 10, 25, 90</td><td>90</td><td>皮膚及び舌の炎症</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において（国内：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 177例、海外：尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者4625例、計4802例）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は1711例（35.6%）であった。主な副作用（1.0%以上）は、上気道感染（5.1%）、鼻咽頭炎（3.7%）、頭痛（2.1%）、関節痛（2.1%）、そう痒症（1.9%）、疲労（1.7%）、口腔カンジダ症（1.6%）、副鼻腔炎（1.3%）、気管支炎（1.2%）、尿路感染（1.1%）、咽頭炎（1.0%）であった。</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>協和発酵キリン株式会社（製造販売）</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

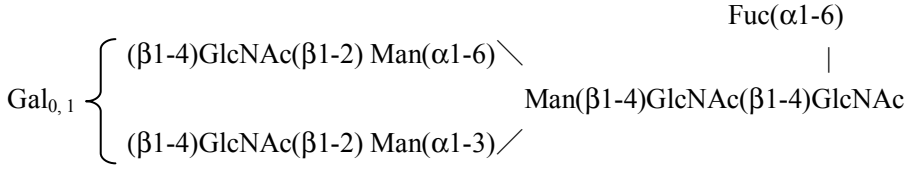
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWFQQKP GQAPRPLIYD
ASTRATGVPA RFSGSGSGTD FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ YDNWPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT RYGISWVRQA PGQGLEWMGW
ISTYSGNTNY AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARRQ
LYFDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN
VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSHEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVVSV
LTVVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR
EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PMLDSDGSFF
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

H 鎖Q1：ピログルタミン酸；H 鎖N292：糖鎖結合；H 鎖K442：部分的プロセシング
L 鎖C23 – L 鎖C88, L 鎖C134 – L 鎖C194, H 鎖C22 – H 鎖C96, H 鎖C143 – H 鎖C199, H 鎖C256 – H 鎖C316, H 鎖C362 – H 鎖C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖C214 – H 鎖C130, H 鎖C218 – H 鎖C218, H 鎖C219 – H 鎖C219, H 鎖C222 – H 鎖C222, H 鎖C225 – H 鎖C225：鎖間ジスルフィド結合,
L 鎖C23 – L 鎖C88, L 鎖C134 – L 鎖C194, H 鎖C22 – H 鎖C96, H 鎖C143 – H 鎖C199, H 鎖C256 – H 鎖C316, H 鎖C362 – H 鎖C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖C214 – H 鎖C130, L 鎖C214 – H 鎖C218, H 鎖C130 – H 鎖C218, H 鎖C219 – H 鎖C219, H 鎖C222 – H 鎖C222, H 鎖C225 – H 鎖C225：鎖間ジスルフィド結合,
L 鎖C23 – L 鎖C88, L 鎖C134 – L 鎖C194, H 鎖C22 – H 鎖C96, H 鎖C143 – H 鎖C199, H 鎖C256 – H 鎖C316, H 鎖C362 – H 鎖C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖C214 – H 鎖C218, H 鎖C130 – H 鎖C219, H 鎖C222 – H 鎖C222, H 鎖C225 – H 鎖C225：鎖間ジスルフィド結合,
または
L 鎖C23 – L 鎖C88, L 鎖C134 – L 鎖C194, H 鎖C22 – H 鎖C96, H 鎖C143 – H 鎖C199, H 鎖C222 – H 鎖C225, H 鎖C256 – H 鎖C316, H 鎖C362 – H 鎖C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖C214 – H 鎖C218, H 鎖C130 – H 鎖 C219：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



（別紙）

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ
申請者：	協和発酵キリン株式会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
用法・用量：	通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO [redacted] 株）
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式２参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別添資料１参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添資料２参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添資料１参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO [redacted] 株）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織 、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	ブロダルマブの製造に使用するMCB及びWCBの宿主細胞はCHO [redacted] 株を無血清培地に馴化して作製したものである。 MCB及びWCBは、無菌性及びマイコプラズマに汚染されていないことを確認したものである。 また、ICHQ5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第329号平成12年2月22日）に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添資料１参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添資料２参照

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）　動物種及び使用部位も記載する。

注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料

名）と同じ」と記載してもよい。

注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添資料１： 原薬の製造工程概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。不活化及び除去処理には下線を付す。

[redacted]工程
↓
[redacted]工程
↓
[redacted]工程
↓
精製工程 1 [redacted]クロマトグラフィー
↓
ウイルス不活化工程 低 pH 処理によるウイルスの不活化
操作管理：
・ [redacted]
・ [redacted]、[redacted]
工程内管理試験：
・ [redacted]
↓
精製工程 2 [redacted]クロマトグラフィー
↓
精製工程 3 [redacted]クロマトグラフィー
↓
ウイルス除去工程 ウイルス除去膜によるろ過
操作管理：
・ [redacted]（[redacted]）
工程内管理試験
・ [redacted]
↓
[redacted]工程
↓
[redacted]充填工程

別添資料２：ウイルスクリアランス試験

ブロダルマブ原薬の製造工程のうち、ウイルス不活化工程、精製工程2、精製工程3及びウイルス除去工程について、異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス3型（Reo-3）及びマウスマイニュートウイルス（MVM）をモデルウイルスとして、ウイルスクリアランス試験を実施した。各ステップのウイルスクリアランス指数及び総ウイルスクリアランス指数を下表に示す。

表　ウイルスクリアランス試験結果

工程	ウイルスクリアランス指数（LRV）[a]			
	XMuLV	PRV	Reo-3	MMV
ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製工程 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製工程 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数[e]	≥14.66[c]	≥15.11[c]	≥6.79[c]	≥7.39

a: Log_{10} ($TCID_{50}$) Total Virus is reported as Log_{10}. LRV values reported as "≥" indicate that there was no detectable virus in the assayed sample, and the assay limit of detection therefore was used to calculate the LRV.

b: Not Applicable

c: ウイルス除去工程について、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] を用いた試験は実施していないが、[redacted] に対するクリアランス指数を推定値として用いた場合に、Process LRV は全て[redacted] となり、理論総ウイルスクリアランス指数はそれぞれ ≥19.96、≥20.41 及び≥12.09 となる。

d: [redacted]

e: 総ウイルスクリアランス指数は各工程のウイルスクリアランス指数の総和から求めた。

以上により、ブロダルマブ原薬の製造工程は、ウイルス不活化工程、精製工程 2、精製工程 3 及びウイルス除去工程を組み合わせることで、十分なウイルスクリアランス性能を持つことを確認した。

第3部　品質に関する文書
3.2 データまたは報告書
3.2.S 原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1.1	名称（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.1	製造業者（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内、海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内、海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内、海外	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	国内、海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1	製剤成分（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内、海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.、 協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	国内、海外	社内資料	評価

3.2.A その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1-1	製造施設及び設備（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	製造施設及び設備（KHK4827製剤、注射剤）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（KHK4827原薬、Amgen Inc.）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	Amgen Inc.	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部　非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-1	Determination of Kinetic Rate and Equilibrium Binding Constants of Human IL-17R fph for AMG 827 via Biacore (R2006239)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Inhibition of 125I-Human IL-17 Binding to Human Foreskin Fibroblast Cells by Unlabeled Human IL-17, AMG 827, or Mouse Anti-Human IL-17R-M202 mAb (R2006240)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	AMG 827 Binding to Lymphocytes, Monocytes and Neutrophils in Whole Blood (R2006242)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	AMG 827 Inhibits IL-17-induced IL-6 mRNA Production in Normal Human Whole Blood (R20080191)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	AMG 827 and 4.224 Inhibit IL-17A, IL-17F, and IL-17A/F-induced GROα Production from Normal Human Dermal Fibroblasts (R20090127)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	AMG 827 Inhibits the IL-17-lnduced Groα Response in Human Foreskin Fibroblast Bioassays (R2006244)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	AMG 827 Inhibits IL-17 Stimulated GROα Production in Human Lung Fibroblast Cultures (R20070004)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	AMG 827 Inhibits IL-17C-induced DEFB4 mRNA Expression in Normal Human Epidermal Keratinocytes (R20120145)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	AMG 827 Blockade of IL-25 Induced IL-5 Production in an in vitro Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Based Assay (R20080129)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Examination of AMG 827 Cross-Reactivity with Rabbit, Dog, Rat and Mouse IL-17R (R2006241)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	AMG 827 Inhibits IL-17A and IL-17F-lnduced IL-6 Production from Normal Human Dermal Fibroblasts and Normal Cynomolgus Dermal Fibroblasts (R20070242)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	AMG 827 Inhibits IL-17A-induced Signaling in Rabbit and Human Dermal Fibroblasts (110458)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	Inhibition of 125I-Murine IL-17 flag Binding to NIH3T3 Cells by Unlabeled Murine IL-17 flag and Rat Anti-Murine IL-17R-M750 IgG2b (R2006447)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	Assessment of M750 and M751, Rat Anti-Mouse Anti-IL-17RA Antibody Combinations in the IL-17A + TNFα or IL-17F + TNFα Co-stimulation Bioassay (R2006246)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-15	Inhibition of IL-17A- and IL-17F-induced IL-6 production from NIH 3T3 cells by Chimeric Anti-Mouse IL-17RA mAb M751 (R20080147)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-16	Inhibition of IL-25-induced IL-5 Production From Mouse Splenocytes by Chimeric Anti-Mouse IL-17RA mAb M751 (R20080140)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-17	Efficacy of IL-17R Blockade in Preventing Psoriasis in FVB K14mIL1F6 Transgenic Mice (R20090128)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18	Assessment of Collagen-Induced Arthritis (CIA) in IL-17R KO Mice (R2006348)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-19	Dose Titration of Anti-IL-17R M750 in the DBA/1 WT Model of CIA in a Prophylactic Dosing Regimen Looking at Histopathology, PK Analysis and Serum ELISAs (R20070264)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-20	Therapeutic Treatment with Anti-IL-17R M750 in the TNFR p55/p75 KO and WT DBA CIA Model (R2006248)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.2-1	AMG 827 Binds to IL-17RA, but not IL-17RB or IL-25 (R20090225)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	AMG 827 Binds to Human IL-17RA But Not Human IL-17RC (R20140114)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	Cross-Linking AMG 827 Bound to the Surface of Human Fibroblasts Does Not Induce GROα Secretion (R20080048)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-4	IL-17RA Blockade in a Mouse OVA Asthma Model (R20090287)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-5	Blockade of IL-17RA, IL-17RB or IL-25 does not Reduce the Severity of Dextran Sodium Sulfate (DSS)-induced Colitis (R20090295)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-6	Prophylactic Inhibition of IL-17RA with M751 does not Attenuate Colitis Induced by the Adoptive Transfer of CD4+ CD62L+ T Cells into Male Immunodeficient Mice (R20090296)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-7	Prophylactic Treatment with anti-IL-17RA Antibody, M751, does not Protect Against Colitis in Female mdr1a-/- Mice Infected with Helicobacter bilis (R20090294)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-8	Target Liability Assessment of KHK4827 (r-15-0118)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

「1-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study with AMG 827 in Cynomolgus Monkeys With a 13-Week Recovery (107059)」は、共通資料として、4.2.3.2-1に添付した。
「3 Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 17 week Treatment-Free Phase (107713)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。
「6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Treatment-Free Phase (107714)」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-1	Method Validation of the Determination of AMG 827 in Pregnant New Zealand White Rabbit Serum by ELISA (111678)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Method Validation for the Determination of AMG 827 in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA (108545)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Method Validation of an ELISA Assay for the Quantification of AMG 827 in Normal, Infant, and Pregnant Cynomolgus Monkey Serum (112715)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Method Validation of an ELISA assay for the Quantification of AMG 827 in Cynomolgus Monkey Breast Milk (113652)	[redacted]	海外	社内資料	評価

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-5	Analytical Method Validation Report for an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies Against AMG 827 in Pregnant Rabbit Serum using the MSD Sector Imager 6000 (MVR-000343)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Validation of an Immunoassay to Detect Anti-AMG 827 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum on the MSD 6000 (MVR-000157)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Validation of a Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies to AMG 827 in Cynomolgus Monkey Serum (MVR-000129)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.2-1	A Pharmacokinetic Study with AMG 827 in Male Cynomolgus Monkeys Following Intravenous or Subcutaneous Administration (108707)	[redacted]	海外	社内資料	評価

「1-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study with AMG 827 in Cynomolgus Monkeys With a 13-Week Recovery (107059)」は、共通資料として、4.2.3.2-1に添付した。
「3 Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 17 week Treatment-Free Phase (107713)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。
「6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Treatment-Free Phase (107714)」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。
「Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 827 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation (107716)」は、共通資料として、4.2.3.5.3-1に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 （非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2-1	1-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study with AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery (107059)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	3 Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 17 Week Treatment-Free Phase (107713)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Treatment-Free Phase (107714)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.4.3-1	Assessment of Carcinogenic Potential	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.5.2-1	Dose Range-Finding Developmental Embryo-Fetal Toxicity and Toxicokinetic Study with AMG 827 via Subcutaneous Injection in Rabbits (106489)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 827 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation (107716)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.6-1	AMG 827: Single-Dose Subcutaneous Local Tolerance Test in the Rabbit (115263)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7.7-1	Cross-Reactivity Study of Biotin-AMG 827 with Normal Human, Cynomolgus Monkey, and Rabbit Tissues (105786)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.3 参考文献

2.4及び2.6項で引用した文献を添付した。

第5部　臨床試験報告書

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.1.2-1	A Bioequivalence Study Comparing a Single Subcutaneous Injection With a 1.5 mL Prefilled Syringe Versus 2 Subcutaneous Injections of 1 mL and 0.5 mL Prefilled Syringes of Brodalumab 140 mg/mL to Healthy Subjects（20130307）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.1.4-1	METHOD VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF AMG 827 IN HUMAN SERUM BY ELISA （[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Partial Method Validation of an ELISA for the Quantitative Determination of AMG 827 in Human Serum ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	Quantification of AMG 827 in Human Serum by ELISA ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	Validation of an Immunoassay to Detect Anti-AMG 827 Antibodies in Human Serum on the MSD 6000 ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Antibodies to AMG 827 in Human Serum using the MSD Imager 6000 ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	Validation of a Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies to AMG 827 in Healthy and Diseased Human Serum ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	Performance Validation of the Amgen AMG 827 Receptor Occupancy Assay at Sullivan Nicolaides Pathology ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-8	IL-17受容体占有率測定法バリデーション ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.1-1	A Randomized, Open-Label Study in Healthy Subjects Evaluating the Tolerability, Safety, Acceptability and Performance of Two Auto-Injector Devices Used to Subcutaneously Administer AMG 827（20110106）	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-2	A Study to Evaluate the Intra-subject Variability of Brodalumab Pharmacokinetic Parameters in Healthy Subjects（20120337）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.2-1	KHK4827の健康成人及び乾癬患者を対象とした第I相臨床試験（4827-001）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.2-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 827 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Psoriasis （20060279）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-3	BIOANALYTICAL CLINICAL REPORT(A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Ascending Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subjects with Moderate to Severe Psoriasis) ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-4	Analytical Report for Anti-AMG 827 (anti-KHK4827) Antibody Analysis ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.2-5	KHK4827の健康成人及び乾癬患者を対象とした第I相／臨床薬理試験（4827-001）におけるIL-17受容体占有率測定 ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.3.2-6	「KHK4827の健康成人及び乾癬患者を対象とした第I相／臨床薬理試験」におけるWhole Blood Stimulationアッセイ及び海外発送業務 ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.3.2-7	Molecular Sciences Contributing Scientist Report: On the Measurement of IL-17A Induced Expression of IL6 mRNA for KHK Study Number 4827-001: Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of KHK4827 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Psoriasis	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-8	BIOANALYTICAL SUMMARY (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 827 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Psoriasis)	[redacted]	海外	社内資料	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.3-1	KHK4827の薬物動態に関する民族差の検討	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.4-1	An Open-label Study to Evaluate the Effect of Brodalumab on the Pharmacokinetics of Midazolam and Assess Single-Dose Brodalumab Pharmacokinetics in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis （20110184）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.5-1	母集団薬物動態解析によるKHK4827の薬物動態に関する民族差の検討	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetic Analysis for Brodalumab in Healthy Volunteers and Subjects with Psoriasis (119155a)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-3	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation Analysis for Brodalumab in Subjects with Psoriasis (119155b)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.1-1	KHK4827第II相臨床試験（局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験） （4827-002）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis （20090062）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-3	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1（20120102）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-4	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2 （20120103）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-5	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3 （20120104）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-6	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study with an Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriatic Arthritis （20101227） (Primary-14 September 2012)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-7	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study with an Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriatic Arthritis （20101227） (Interim-7 December 2012)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-8	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study with an Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriatic Arthritis （20101227） (Interim-18 July 2014)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-9	BIOANALYTICAL CLINICAL REPORT (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Subjects with Plaque Psoriasis) ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-10	Analytical Report for Anti-AMG 827 (anti-KHK4827) Antibody Analysis ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.2-1	KHK4827第Ⅲ相臨床試験（局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした長期投与試験）（4827-003）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	A Long-term Assessment of the Safety and Efficacy of AMG 827 Subcutaneous Treatment in Subjects with Psoriasis（20090403） (Interim-26 March 2013)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-3	A Long-term Assessment of the Safety and Efficacy of AMG 827 Subcutaneous Treatment in Subjects with Psoriasis（20090403） (Interim-16 June 2014)	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-4	KHK4827第Ⅲ相臨床試験（膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした長期投与試験）（4827-004）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-5	KHK4827第Ⅲ相臨床試験（局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした継続長期投与試験）（4827-005）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-6	BIOANALYTICAL CLINICAL REPORT (A Phase 3 Clinical Study of KHK4827 (An Extension Study in Subjects with Plaque Psoriasis)) ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-7	Analytical Report for Anti-AMG 827 (anti-KHK4827) Antibody Analysis ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-8	BIOANALYTICAL CLINICAL REPORT (A Phase 3 Clinical Study of KHK4827 (A Long-Term Study in Subjects with Pustular Psoriasis (Generalized) and Psoriatic Erythroderma)) ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-9	Analytical Report for Anti-AMG 827 (anti-KHK4827) Antibody Analysis ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-10	BIOANALYTICAL CLINICAL REPORT (A Phase 3 Clinical Study of KHK4827 - An Extension Study in Subjects with Plaque Psoriasis (Psoriasis Vulgaris, Psoriatic Arthritis), Pustular Psoriasis (Generalized) and Psoriatic Erythroderma -) ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-11	Interim Analytical Report for Anti-AMG 827 (anti-KHK4827) Antibody Analysis ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.3-1	KHK4827 併合解析報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	Statistical Analysis Plan for the Brodalumab Integrated Summary of Efficacy for Psoriasis	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-3	Statistical Analysis Plan for the Brodalumab Integrated Summary of Satety for Psoriasis	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-4	Clinical Meaningfulness of Complete Clearance	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-5	Summary of Weight-based Dosing Analysis	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-6	Adverse Event Rates in Psoriasis or Psoriatic Arthritis Technical Report	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-7	4827-002 ブリッジング解析計画書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-8	4827-002 ブリッジング解析報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.4-1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Determine the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Inadequately Controlled Asthma（20090203）	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Rheumatoid Arthritis (20070264)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-3	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate（20090061）	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-4	A Long-term Assessment of the Safety and Efficacy of AMG 827 Subcutaneous Treatment in Subjects with Rheumatoid Arthritis（20090402）	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-5	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease（20090072）	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-6	A Long-term Assessment of Safety and Efficacy of AMG 827 Treatment in Subjects With Crohn's Disease（20100008）	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。