ステラーラ点滴静注 130 mg
ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
IL	interleukin（インターロイキン）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，ヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 p40 に対する完全ヒト免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。本剤は，p40 を共通のサブユニットとして持つヒト IL-12 及び IL-23 に高い親和性で結合し，これらのサイトカインの IL-12 受容体 β1 への結合を阻害することで，以降の細胞内シグナル伝達を阻害する。本剤は，国内で 2011 年 1 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，関節症性乾癬」の効能・効果で承認されている。

クローン病に対する薬物療法として，国内では，5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，抗菌薬，アザチオプリン，メルカプトプリン，及び抗腫瘍壊死因子（TNF）薬（インフリキシマブ及びアダリムマブ）が用いられている。しかしながら，これらの治療を組み合わせた場合でも，臨床効果を得られない又は忍容性がない患者が多く存在し，新たな治療選択肢の導入が望まれている。

クローン病に対する本剤の開発では，中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び第 IIb 相試験（C0743T26 試験）を海外で実施し，良好な結果を得た。続いて，第 III 相国際共同試験 3 試験［寛解導入試験 2 試験：CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）及び CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験），寛解維持試験 1 試験：CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］を実施した。日本は，これら 3 つの第 III 相国際共同試験に参加した。CRD3001 試験は，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった中等症から重症の活動期クローン病患者を，CRD3002 試験は，既存治療で効果不十分又は忍容性がなかった中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とし，寛解維持試験（CRD3003 試験）では，これらの寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）から移行した被験者を対象とした。第 III 相国際共同試験より，本剤の静脈内投与による寛解導入及び皮下投与による寛解維持における有効性及び良好な安全性プロファイルが確認された。また，日本人においても，試験全体の結果と同様に臨床的ベネフィットが得られると考えられたことから，本剤の点滴静注製剤について「中等症から重症の活動期にあるクローン病の寛解導入」の効能・効果の取得を目的とした医薬品製造販売承認申請，及び本剤の皮下投与製剤について「中等症から重症の活動期にあるクローン病のウステキヌマブ点滴静注製剤による導入療法後の維持」の効能・効果の追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。なお，海外第 I 相試験（CNTO1275NAP1002 試験）より，点滴静注製剤として市販予定の 5 mg/mL 製剤と臨床試験で用いた 90 mg/mL 製剤の薬物動態の類似性が確認された。

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本剤の開発経緯について，品質に関する試験の一覧を表 1.5-2，臨床試験の一覧を表 1.5-3 に示す。なお，本申請のために新たに実施した非臨床試験はない。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1　薬理学的分類
クローン病と治療	2.5.1.3　開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.4　臨床開発経緯
非臨床試験の概略	2.4　非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対するウステキヌマブの有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質に関する試験の開発経緯*

[redacted]

表 1.5-3 臨床試験の開発経緯

[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料

米国及び欧州において，2015 年 11 月にクローン病の適応について承認申請を行い，米国では 2016 年 9 月，欧州では 2016 年 11 月に承認された。

なお，乾癬等に対するウステキヌマブの既承認情報として，ウステキヌマブは 2008 年 12 月にカナダで承認された後，2016 年 12 月現在，80 以上の国と地域で承認されている。米国及び欧州におけるウステキヌマブの承認状況を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。また，外国の添付文書として，米国及び欧州の原文と和訳，および企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるウステキヌマブの承認状況

販売名	STELARA
許可年月日	2009 年 9 月 25 日
剤形・含量	STELARA（ウステキヌマブ）は無色から淡黄色の液体である。 皮下注 • 注射液：45 mg/0.5 mL または 90 mg/mL（単回投与用プレフィルドシリンジに充填） • 注射液：45 mg/0.5 mL（単回投与用ガラスバイアルに充填） 点滴静注 • 注射液：130 mg/26 mL（5 mg/mL）（単回投与用ガラスバイアルに充填）
効能・効果	乾癬（Ps） STELARA は、光線療法または全身療法の候補となる中等度から重度の局面型乾癬成人患者（18 歳以上）を対象とした治療薬である。 乾癬性関節炎（PsA） STELARA は、活動性乾癬性関節炎成人患者（18 歳以上）を対象とした治療薬である。STELARA は単独またはメトトレキサート（MTX）との併用でも使用できる。 クローン病（CD） STELARA は、以下に該当する中等度から重度の活動期にあるクローン病成人患者を対象とした治療薬である。 • 免疫調節薬またはコルチコステロイドによる治療が不成功または不耐容であったが、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療は不成功でなかった患者、若しくは • 1 種類以上の TNF 阻害薬による治療が不成功または不耐容であった患者

<table>
<tr>
<td>用法・用量</td>
<td>
乾癬（Ps）
●体重が 100 kg（220 ポンド）以下の患者における推奨用量は 45 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。
●体重が 100 kg（220 ポンド）を超える患者における推奨用量は 90 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。

体重が 100 kg を超える患者では 45 mg でも効果が認められたが、90 mg の方がより高い効果が認められた。

乾癬性関節炎（PsA）
●推奨用量は 45 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。
●体重が 100 kg（220 ポンド）を超える中等度から重度の局面型乾癬患者における推奨用量は 90 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。

クローン病（CD）
成人に対する静脈内投与による導入療法
STELARA の単回点滴静注投与には、表 1 に規定する体重に基づく投与レジメンを用いる
表 1：STELARA 静脈内投与の初回用量
<table>
<tr><th>投与時点の患者の体重</th><th>用量</th><th>130 mg/26 mL（5 mg/mL）
STELARA バイアル数</th></tr>
<tr><td>55 kg 以下</td><td>260 mg</td><td>2</td></tr>
<tr><td>55 kg 超、85 kg 以下</td><td>390 mg</td><td>3</td></tr>
<tr><td>85 kg 超</td><td>520 mg</td><td>4</td></tr>
</table>
成人に対する皮下投与による維持療法
維持療法の推奨用量は 90 mg であり、これを初回静脈内投与の 8 週間後に皮下投与し、その後は 8 週間ごとに投与する。
</td>
</tr>
</table>

表 1.6-2 欧州におけるウステキヌマブの承認状況

販売名	STELARA 45 mg 注射液 STELARA 90 mg 注射液 STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ STELARA 130 mg 濃縮静注液
許可年月日	2009 年 1 月 16 日
剤形・含量	注射液 本剤は，澄明～わずかに乳白色の，無色～淡黄色の液である。 •45 mg 注射液：バイアルにウステキヌマブ 45 mg（0.5 mL）を含む。 •90 mg 注射液：バイアルにウステキヌマブ 90 mg（1 mL）を含む。 •45 mg 注射液プレフィルドシリンジ：プレフィルドシリンジにウステキヌマブ 45 mg（0.5 mL）を含む。 •90 mg 注射液プレフィルドシリンジ：プレフィルドシリンジにウステキヌマブ 90 mg（1 mL）を含む。 •130 mg 濃縮静注液： バイアルにウステキヌマブ 130 mg（26 mL）（5 mg/mL）を含む。
効能・効果	局面型乾癬 本剤は，中等度から重度の局面型乾癬でシクロスポリン，メトトレキサート（MTX）：又は PUVA（ソラレンと長波長紫外線との併用療法）などを含む他の全身治療が無効，禁忌，又は忍容性がない成人患者を適応とする治療薬である。 小児の局面型乾癬 本剤は，中等度から重度の局面型乾癬で他の全身治療又は光線療法が無効，又は忍容性がない 12 歳以上の青少年患者を適応とする治療薬である。 乾癬性関節炎（PsA） 本剤は，単独又は MTX と併用で，活動性乾癬性関節炎で非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療が無効となった成人患者を適応とする治療薬である。 クローン病 本剤は従来の治療薬又は TNFα 拮抗薬いずれかに対し効果が不十分であった，効果が失われた，忍容性がなかった又は禁忌である中等症から重症の活動性の成人クローン病患者の治療を適応とする治療薬である。
用法・用量	本剤は，乾癬及び乾癬性関節炎の診断及び治療の経験を有する医師の指導及び監督下で使用すること。 ● 用量 局面型乾癬 本剤は初回用量 45 mg で皮下投与を開始し，次に 4 週間後に 45 mg を投与し，以後は 12 週間毎に投与する。 最長 28 週の治療期間で反応が得られない患者については，投与の中止を検討すること。 *体重が 100 kg を超える患者* 体重が 100 kg を超える患者については，90 mg で皮下投与を開始し，次に 4 週間後に 90 mg を投与し，以後は 12 週間毎に投与する。これらの患者では 45 mg でも有効性が認められているが，90 mg の方が有効性は高かった。 乾癬性関節炎（PsA） 本剤は初回用量 45 mg で皮下投与を開始し，次に 4 週間後に 45 mg を投与し，以後は 12 週間毎に投与する。ただし，体重が 100 kg を超える患者には 90 mg を投与することができる。 最長 28 週の治療期間で反応が得られない患者については，投与の中止を検

討すること。

高齢者への投与（65 歳以上）
高齢者に対し，用量を調節する必要はない。

腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への投与
これらの患者に対する本剤の検討は行っていないため，推奨用量は決定していない。

小児への投与
12 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

小児の局面型乾癬（12 歳以上）
体重に基づいた本剤の推奨用量を下記に示す（表 1 及び表 2）。本剤は，0 週目及び 4 週目に投与し，以後は 12 週間毎に投与する。

表 1　小児乾癬患者に対する推奨用量

投与時の体重	推奨用量
60 kg 未満	0.75 mg/kg[a]
60 kg 以上 100 kg 以下	45 mg
100 kg 超	90 mg

[a] 60 kg 未満の患者に対する投与量（mL）を算出するために，次の式を用いる：*体重*（kg）×*0.0083*（mL/kg）（表 2 参照）。算出された投与量は，0.01 mL の単位に四捨五入し，1 mL 目盛り付きシリンジを用いて投与する。

表 2　60 kg 未満の乾癬小児患者に対する投与量

投与時の体重（kg）	用量（mg）	投与量（mL）
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43

53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

最長 28 週の治療期間で反応が得られない患者については，投与の中止を検討すること。

クローン病

本剤による治療は体重に基づいた用量を用いて単回静脈内投与から開始すること。

投与時の患者の体重	推奨用量 [a]	本剤のバイアル数
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg～≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

a 約 6 mg/kg

STELARA 90 mg の初回皮下投与は静脈内投与の 8 週後に行うこと。これ以降の投与は 12 週毎が推奨される。
初回皮下投与から 8 週間後に十分な効果を示さなかった患者は，この時点で 2 回目の皮下投与を受けることができる。
12 週毎の投与で効果を失った患者は，投与頻度を 8 週毎に増加させることでベネフィットを得られる可能性がある。
それ以降は臨床判断に従って 8 週毎又は 12 週毎に投与することができる。
16 週目までに又は 8 週毎投与への切り替え後 16 週間，治療効果が認められない患者については，投与の中止を検討すること。
本剤投与中も，免疫調節剤やコルチコステロイドは継続することができる。本剤投与により効果が認められた患者では，標準治療に従ってコルチコステロイドを減量又は中止することができる。
本剤の投与を中断した場合，8 週毎の皮下投与から投与を再開しても安全かつ効果がある。

高齢者への投与（65 歳以上）
高齢者に対し，用量を調節する必要はない。

腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への投与
これらの患者に対する本剤の検討は行っていないため，推奨用量は決定

	していない。 *小児への投与* 18 歳未満の小児クローン病患者の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。 ● 投与方法 STELARA 130 mg 濃縮静注液 本剤は静脈内投与用である。本剤は 1 時間以上かけて投与すること。 STELARA 45 mg 注射液 STELARA 90 mg 注射液 STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ STELARA 45 mg 及び 90 mg 注射液又はプレフィルドシリンジは皮下注射用である。可能であれば，注射部位として，乾癬部分の皮膚は避ける必要がある。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

STELARA®

[redacted]

以下非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET2～63頁 を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use STELARA® safely and effectively. See full prescribing information for STELARA®.

STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use
Initial U.S. Approval: 2009

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Crohn's Disease (1.3)	09/2016
Dosage and Administration (2.3)	09/2016
Dosage and Administration (2.6)	09/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

STELARA® is a human interleukin-12 and -23 antagonist indicated for the treatment of adult patients with:

- *moderate to severe plaque psoriasis (Ps)* who are candidates for phototherapy or systemic therapy. (1.1)
- *active psoriatic arthritis (PsA)*, alone or in combination with methotrexate. (1.2)
- *moderately to severely active Crohn's disease (CD)* who have
  - failed or were intolerant to treatment with immunomodulators or corticosteroids, but never failed a tumor necrosis factor (TNF) blocker or
  - failed or were intolerant to treatment with one or more TNF blockers. (1.3)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Psoriasis Recommended Adult Subcutaneous Dosage (2.1):

Weight Range (kilogram)	Dosage Regimen
less than or equal to 100 kg	45 mg administered subcutaneously initially and 4 weeks later, followed by 45 mg administered subcutaneously every 12 weeks
greater than 100 kg	90 mg administered subcutaneously initially and 4 weeks later, followed by 90 mg administered subcutaneously every 12 weeks

Psoriatic Arthritis Recommended Adult Subcutaneous Dosage (2.2):

- The recommended dosage is 45 mg administered subcutaneously initially and 4 weeks later, followed by 45 mg administered subcutaneously every 12 weeks.
- For patients with co-existent moderate-to-severe plaque psoriasis weighing greater than 100 kg, the recommended dosage is 90 mg administered subcutaneously initially and 4 weeks later, followed by 90 mg administered subcutaneously every 12 weeks.

Crohn's Disease Recommended Initial Adult Intravenous Dosage (2.3):
A single intravenous infusion using weight-based dosing:

Weight Range (kilogram)	Recommended Dosage
Up to 55 kg	260 mg (2 vials)
Greater than 55 kg to 85 kg	390 mg (3 vials)
Greater than 85 kg	520 mg (4 vials)

Crohn's Disease Recommended Maintenance Adult Subcutaneous Dosage (2.3):
A subcutaneous 90 mg dose 8 weeks after the initial intravenous dose, then every 8 weeks thereafter.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Subcutaneous Injection

- Injection: 45 mg/0.5 mL or 90 mg/mL in a single-dose prefilled syringe (3)
- Injection: 45 mg/0.5 mL in a single-dose vial (3)

Intravenous Infusion

- Injection: 130 mg/26 mL (5 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Clinically significant hypersensitivity to ustekinumab or to any of the excipients. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infections: Serious infections have occurred. Do not start STELARA® during any clinically important active infection. If a serious infection or clinically significant infection develops, consider discontinuing STELARA® until the infection resolves. (5.1)
- Theoretical Risk for Particular Infections: Serious infections from mycobacteria, salmonella and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccinations have been reported in patients genetically deficient in IL-12/IL-23. Diagnostic tests for these infections should be considered as dictated by clinical circumstances. (5.2)
- Tuberculosis (TB): Evaluate patients for TB prior to initiating treatment with STELARA®. Initiate treatment of latent TB before administering STELARA®. (5.3)
- Malignancies: STELARA® may increase risk of malignancy. The safety of STELARA® in patients with a history of or a known malignancy has not been evaluated. (5.4)
- Hypersensitivity Reactions: Anaphylaxis or other clinically significant hypersensitivity reactions may occur. (5.5)
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS): One case was reported. If suspected, treat promptly and discontinue STELARA®. (5.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions are:

- Psoriasis (≥3%): nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and fatigue. (6.1)
- Crohn's Disease, induction (≥3%): vomiting. (6.1)
- Crohn's Disease, maintenance (≥3%): nasopharyngitis, injection site erythema, vulvovaginal candidiasis/mycotic infection, bronchitis, pruritus, urinary tract infection, and sinusitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Psoriasis (Ps)
1.2 Psoriatic Arthritis (PsA)
1.3 Crohn's Disease (CD)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Psoriasis
2.2 Psoriatic Arthritis
2.3 Crohn's Disease
2.4 General Considerations for Administration
2.5 Instructions for Administration of STELARA® Prefilled Syringes Equipped with Needle Safety Guard
2.6 Preparation and Administration of STELARA® 130 mg/26 mL (5 mg/mL) Vial for Intravenous Infusion (Crohn's Disease)
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Theoretical Risk for Vulnerability to Particular Infections
5.3 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis
5.4 Malignancies
5.5 Hypersensitivity Reactions
5.6 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome
5.7 Immunizations
5.8 Concomitant Therapies
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Live Vaccines
7.2 Concomitant Therapies
7.3 CYP450 Substrates
7.4 Allergen Immunotherapy

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Psoriasis
14.2 Psoriatic Arthritis
14.3 Crohn's Disease
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Psoriasis (Ps)

STELARA® is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy.

1.2 Psoriatic Arthritis (PsA)

STELARA® is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. STELARA® can be used alone or in combination with methotrexate (MTX).

1.3 Crohn's Disease (CD)

STELARA® is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have:

- failed or were intolerant to treatment with immunomodulators or corticosteroids, but never failed treatment with a tumor necrosis factor (TNF) blocker or
- failed or were intolerant to treatment with one or more TNF blockers.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Psoriasis

Subcutaneous Adult Dosage Regimen

- For patients weighing 100 kg or less, the recommended dose is 45 mg initially and 4 weeks later, followed by 45 mg every 12 weeks.
- For patients weighing more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg initially and 4 weeks later, followed by 90 mg every 12 weeks.

In subjects weighing more than 100 kg, 45 mg was also shown to be efficacious. However, 90 mg resulted in greater efficacy in these subjects *[see Clinical Studies (14)]*.

2.2 Psoriatic Arthritis

Subcutaneous Adult Dosage Regimen

- The recommended dose is 45 mg initially and 4 weeks later, followed by 45 mg every 12 weeks.
- For patients with co-existent moderate-to-severe plaque psoriasis weighing more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg initially and 4 weeks later, followed by 90 mg every 12 weeks.

2.3 Crohn's Disease

Intravenous Induction Adult Dosage Regimen

A single intravenous infusion dose of STELARA® using the weight-based dosage regimen specified in Table 1 *[see Instructions for dilution of STELARA® 130 mg vial for intravenous infusion (2.6)]*.

Table 1: Initial Intravenous Dosage of STELARA®

Body Weight of Patient at the time of dosing	Dose	Number of 130 mg/26 mL (5 mg/mL) STELARA® vials
55 kg or less	260 mg	2
more than 55 kg to 85 kg	390 mg	3
more than 85 kg	520 mg	4

Subcutaneous Maintenance Adult Dosage Regimen

The recommended maintenance dosage is a subcutaneous 90 mg dose administered 8 weeks after the initial intravenous dose, then every 8 weeks thereafter.

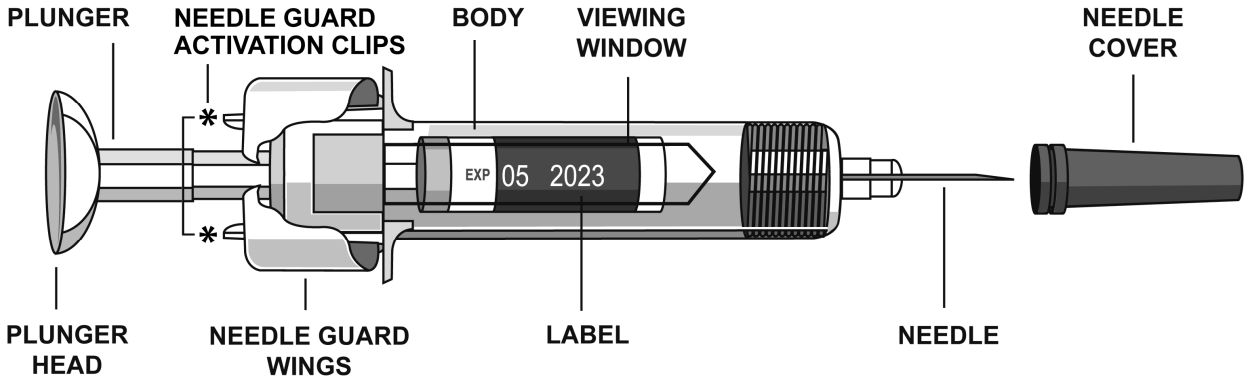
2.4 General Considerations for Administration

- After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with STELARA® if a physician determines that it is appropriate. Patients should be instructed to follow the directions provided in the Medication Guide *[see Medication Guide]*.
- The needle cover on the prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex). The needle cover should not be handled by persons sensitive to latex.
- It is recommended that each injection be administered at a different anatomic location (such as upper arms, gluteal regions, thighs, or any quadrant of abdomen) than the previous injection, and not into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, or indurated. When using the single-dose vial, a 27 gauge, ½ inch needle is recommended.
- STELARA® is intended for use under the guidance and supervision of a physician. STELARA® should only be administered to patients who will be closely monitored and have regular follow-up visits with a physician.
- Prior to administration, visually inspect STELARA® for particulate matter and discoloration. STELARA® is clear, colorless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles. Do not use STELARA® if it is discolored or cloudy, or if other particulate matter is present. STELARA® does not contain preservatives; therefore, discard any unused product remaining in the vial and/or syringe.

2.5 Instructions for Administration of STELARA® Prefilled Syringes Equipped with Needle Safety Guard

Refer to the diagram below for the provided instructions.

To prevent premature activation of the needle safety guard, do not touch the NEEDLE GUARD ACTIVATION CLIPS at any time during use.



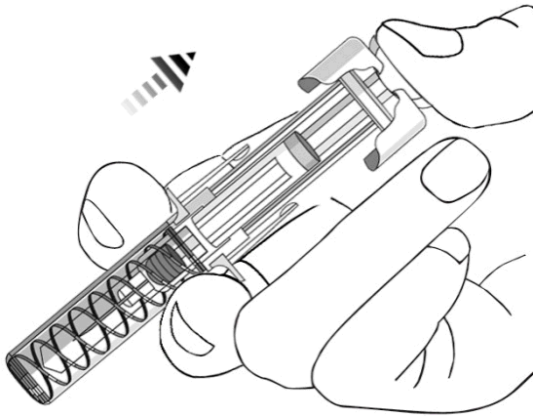
- Hold the BODY and remove the NEEDLE COVER. **Do not hold the PLUNGER or PLUNGER HEAD while removing the NEEDLE COVER or the PLUNGER may move. Do not use the prefilled syringe if it is dropped without the NEEDLE COVER in place**.

- Inject STELARA® subcutaneously as recommended *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)]*.

- Inject all of the medication by pushing in the PLUNGER until the PLUNGER HEAD is completely between the needle guard wings. **Injection of the entire prefilled syringe contents is necessary to activate the needle guard**.



- After injection, maintain the pressure on the PLUNGER HEAD and remove the needle from the skin. Slowly take your thumb off the PLUNGER HEAD to allow the empty syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard, as shown by the illustration below:



- Used syringes should be placed in a puncture-resistant container.

2.6 Preparation and Administration of STELARA® 130 mg/26 mL (5 mg/mL) Vial for Intravenous Infusion (Crohn's Disease)

STELARA® solution for intravenous infusion must be diluted, prepared and infused by a healthcare professional using aseptic technique.

1. Calculate the dose and the number of STELARA® vials needed based on patient weight (Table 1). Each 26 mL vial of STELARA® contains 130 mg of ustekinumab.

2. Withdraw, and then discard a volume of the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP from the 250 mL infusion bag equal to the volume of STELARA® to be added (discard 26 mL sodium chloride for each vial of STELARA® needed, for 2 vials- discard 52 mL, for 3 vials- discard 78 mL, 4 vials- discard 104 mL).

3. Withdraw 26 mL of STELARA® from each vial needed and add it to the 250 mL infusion bag. The final volume in the infusion bag should be 250 mL. Gently mix.

4. Visually inspect the diluted solution before infusion. Do not use if visibly opaque particles, discoloration or foreign particles are observed.

5. Infuse the diluted solution over a period of at least one hour. Once diluted, the infusion solution may be stored for up to four hours prior to infusion.

6. Use only an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding filter (pore size 0.2 micrometer).

7. Do not infuse STELARA® concomitantly in the same intravenous line with other agents.

8. STELARA® does not contain preservatives. Each vial is for single use only. Discard any remaining solution. Dispose any unused medicinal product in accordance with local requirements.

Storage

If necessary, the diluted infusion solution may be stored for up to 4 hours at room temperature up to 25°C (77°F). Do not freeze. Discard any unused portion of the infusion solution.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

STELARA® (ustekinumab) is colorless to slightly yellow solution.

Subcutaneous Injection

- Injection: 45 mg/0.5 mL or 90 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe
- Injection: 45 mg/0.5 mL solution in a single-dose vial

Intravenous Infusion

- Injection: 130 mg/26 mL (5 mg/mL) solution in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

STELARA® is contraindicated in patients with clinically significant hypersensitivity to ustekinumab or to any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

STELARA® may increase the risk of infections and reactivation of latent infections. Serious bacterial, fungal, and viral infections were observed in subjects receiving STELARA® *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Serious infections requiring hospitalization occurred in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease in clinical studies. In patients with psoriasis, serious infections included diverticulitis, cellulitis, pneumonia, appendicitis, cholecystitis, sepsis, osteomyelitis, viral infections, gastroenteritis and urinary tract infections. In patients with psoriatic arthritis, serious infections included cholecystitis. In patients with Crohn's disease, serious or other clinically significant infections included anal abscess, gastroenteritis, ophthalmic herpes, pneumonia, and listeria meningitis.

Treatment with STELARA® should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating use of STELARA® in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection.

Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of an infection occur while on treatment with STELARA® and consider discontinuing STELARA® for serious or clinically significant infections until the infection resolves or is adequately treated.

5.2 Theoretical Risk for Vulnerability to Particular Infections

Individuals genetically deficient in IL-12/IL-23 are particularly vulnerable to disseminated infections from mycobacteria (including nontuberculous, environmental mycobacteria), salmonella (including nontyphi strains), and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccinations. Serious infections and fatal outcomes have been reported in such patients.

It is not known whether patients with pharmacologic blockade of IL-12/IL-23 from treatment with STELARA® may be susceptible to these types of infections. Appropriate diagnostic testing should be considered, e.g., tissue culture, stool culture, as dictated by clinical circumstances.

5.3 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis infection prior to initiating treatment with STELARA®.

Do not administer STELARA® to patients with active tuberculosis infection. Initiate treatment of latent tuberculosis prior to administering STELARA®. Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of STELARA® in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Closely monitor patients receiving STELARA® for signs and symptoms of active tuberculosis during and after treatment.

5.4 Malignancies

STELARA® is an immunosuppressant and may increase the risk of malignancy. Malignancies were reported among subjects who received STELARA® in clinical studies *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In rodent models, inhibition of IL-12/IL-23p40 increased the risk of malignancy *[see Nonclinical Toxicology (13)]*.

The safety of STELARA® has not been evaluated in patients who have a history of malignancy or who have a known malignancy.

There have been post-marketing reports of the rapid appearance of multiple cutaneous squamous cell carcinomas in patients receiving STELARA® who had pre-existing risk factors for developing non-melanoma skin cancer. All patients receiving STELARA® should be monitored for the appearance of non-melanoma skin cancer. Patients greater than 60 years of age, those with a medical history of prolonged immunosuppressant therapy and those with a history of PUVA treatment should be followed closely *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.5 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported with STELARA® *[see Adverse Reactions (6.1, 6.3)]*. If an anaphylactic or other clinically significant hypersensitivity reaction occurs, institute appropriate therapy and discontinue STELARA®.

5.6 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

One case of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) was observed in clinical studies of psoriasis and psoriatic arthritis. The subject, who had received 12 doses of STELARA® over approximately two years, presented with headache, seizures and confusion. No additional STELARA® injections were administered and the subject fully recovered with appropriate treatment. No cases of RPLS were observed in clinical studies of Crohn's disease.

RPLS is a neurological disorder, which is not caused by demyelination or a known infectious agent. RPLS can present with headache, seizures, confusion and visual disturbances. Conditions with which it has been associated include preeclampsia, eclampsia, acute hypertension, cytotoxic agents and immunosuppressive therapy. Fatal outcomes have been reported.

If RPLS is suspected, administer appropriate treatment and discontinue STELARA®.

5.7 Immunizations

Prior to initiating therapy with STELARA®, patients should receive all age-appropriate immunizations as recommended by current immunization guidelines. Patients being treated with STELARA® should not receive live vaccines. BCG vaccines should not be given during treatment with STELARA® or for one year prior to initiating treatment or one year following discontinuation of treatment. Caution is advised when administering live vaccines to household contacts of patients receiving STELARA® because of the potential risk for shedding from the household contact and transmission to patient.

Non-live vaccinations received during a course of STELARA® may not elicit an immune response sufficient to prevent disease.

5.8 Concomitant Therapies

In clinical studies of psoriasis the safety of STELARA® in combination with other immunosuppressive agents or phototherapy was not evaluated. Ultraviolet-induced skin cancers developed earlier and more frequently in mice genetically manipulated to be deficient in both IL-12 and IL-23 or IL-12 alone *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the label:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Psoriasis

The safety data reflect exposure to STELARA® in 3117 psoriasis subjects, including 2414 exposed for at least 6 months, 1855 exposed for at least one year, 1653 exposed for at least two years, 1569 exposed for at least three years, 1482 exposed for at least four years and 838 exposed for at least five years.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% and at a higher rate in the STELARA® groups than the placebo group during the placebo-controlled period of Ps STUDY 1 and Ps STUDY 2 *[see Clinical Studies (14)]*.

Table 2: Adverse reactions reported by ≥1% of subjects through Week 12 in Ps STUDY 1 and Ps STUDY 2

		STELARA®	
	Placebo	**45 mg**	**90 mg**
Subjects treated	**665**	**664**	**666**
Nasopharyngitis	51 (8%)	56 (8%)	49 (7%)
Upper respiratory tract infection	30 (5%)	36 (5%)	28 (4%)
Headache	23 (3%)	33 (5%)	32 (5%)
Fatigue	14 (2%)	18 (3%)	17 (3%)
Diarrhea	12 (2%)	13 (2%)	13 (2%)
Back pain	8 (1%)	9 (1%)	14 (2%)
Dizziness	8 (1%)	8 (1%)	14 (2%)
Pharyngolaryngeal pain	7 (1%)	9 (1%)	12 (2%)
Pruritus	9 (1%)	10 (2%)	9 (1%)
Injection site erythema	3 (<1%)	6 (1%)	13 (2%)
Myalgia	4 (1%)	7 (1%)	8 (1%)
Depression	3 (<1%)	8 (1%)	4 (1%)

Adverse reactions that occurred at rates less than 1% in the controlled period of Ps STUDIES 1 and 2 through week 12 included: cellulitis, herpes zoster, diverticulitis and certain injection site reactions (pain, swelling, pruritus, induration, hemorrhage, bruising, and irritation).

One case of RPLS occurred during clinical studies *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Infections

In the placebo-controlled period of clinical studies of psoriasis subjects (average follow-up of 12.6 weeks for placebo-treated subjects and 13.4 weeks for STELARA®-treated subjects), 27% of STELARA®-treated subjects reported infections (1.39 per subject-year of follow-up) compared with 24% of placebo-treated subjects (1.21 per subject-year of follow-up). Serious infections occurred in 0.3% of STELARA®-treated subjects (0.01 per subject-year of follow-up) and in 0.4% of placebo-treated subjects (0.02 per subject-year of follow-up) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

In the controlled and non-controlled portions of psoriasis clinical studies (median follow-up of 3.2 years), representing 8998 subject-years of exposure, 72.3% of STELARA®-treated subjects reported infections (0.87 per subject-years of follow-up). Serious infections were reported in 2.8% of subjects (0.01 per subject-years of follow-up).

Malignancies

In the controlled and non-controlled portions of psoriasis clinical studies (median follow-up of 3.2 years, representing 8998 subject-years of exposure), 1.7% of STELARA®-treated subjects reported malignancies excluding non-melanoma skin cancers (0.60 per hundred subject-years of follow-up). Non-melanoma skin cancer was reported in 1.5% of STELARA®-treated subjects (0.52 per hundred subject-years of follow-up) *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. The most frequently observed malignancies other than non-melanoma skin cancer during the clinical studies were: prostate, melanoma, colorectal and breast. Malignancies other than non-melanoma skin cancer in STELARA®-treated patients during the controlled and uncontrolled portions of studies were similar in type and number to what would be expected in the general U.S. population according to the SEER database (adjusted for age, gender and race).[1]

Psoriatic Arthritis

The safety of STELARA® was assessed in 927 patients in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies in adult patients with active psoriatic arthritis (PsA). The overall safety profile of STELARA® in patients with PsA was consistent with the safety profile seen in psoriasis clinical studies. A higher incidence of arthralgia, nausea, and dental infections was observed in STELARA®-treated patients when compared with placebo-treated patients (3% vs. 1% for arthralgia and 3% vs. 1% for nausea; 1% vs. 0.6% for dental infections) in the placebo-controlled portions of the PsA clinical studies.

Crohn's Disease

The safety of STELARA® was assessed in 1407 patients with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] greater than or equal to 220 and less than or equal to 450) in three randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter studies. These 1407 patients included 40 patients who received a prior investigational intravenous ustekinumab formulation but were not included in the efficacy analyses. In Studies CD-1 and CD-2 there were 470 patients who received STELARA® 6 mg/kg as a weight-based single intravenous induction dose and 466 who received placebo *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Patients who were responders in either Study CD-1 or CD-2 were randomized to receive a subcutaneous maintenance regimen of either 90 mg STELARA® every 8 weeks, or placebo for 44 weeks in Study CD-3. Patients in these 3 studies may have received other concomitant therapies including aminosalicylates, immunomodulatory agents [azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexate (MTX)], oral corticosteroids (prednisone or budesonide), and/or antibiotics for their Crohn's disease *[see Clinical Studies (14.3)]*.

The overall safety profile of STELARA® was consistent with the safety profile seen in the psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies. Common adverse reactions in Studies CD-1 and CD-2 and in Study CD-3 are listed in Tables 3 and 4, respectively.

Table 3: Common adverse reactions through Week 8 in Studies CD-1 and CD-2 occurring in ≥3% of STELARA®-treated patients and higher than placebo

	Placebo N=466	STELARA® 6 mg/kg single intravenous induction dose N=470
Vomiting	3%	4%

Other less common adverse reactions reported in patients in Studies CD-1 and CD-2 included asthenia (1% vs 0.4%), acne (1% vs 0.4%), and pruritus (2% vs 0.4%).

Table 4: Common adverse reactions through Week 44 in Study CD-3 occurring in ≥3% of STELARA®-treated patients and higher than placebo

	Placebo N=133	STELARA® 90 mg subcutaneous maintenance dose every 8 weeks N=131
Nasopharyngitis	8%	11%
Injection site erythema	0	5%
Vulvovaginal candidiasis/mycotic infection	1%	5%
Bronchitis	3%	5%
Pruritus	2%	4%
Urinary tract infection	2%	4%
Sinusitis	2%	3%

Infections

In patients with Crohn's disease, serious or other clinically significant infections included anal abscess, gastroenteritis, and pneumonia. In addition, listeria meningitis and ophthalmic herpes were reported in one patient each.

Malignancies

With up to one year of treatment in the Crohn's disease clinical studies, 0.2% of STELARA®-treated patients (0.36 events per hundred patient-years) and 0.2% of placebo-treated patients (0.58 events per hundred patient-years) developed non-melanoma skin cancer. Malignancies other than non-melanoma skin cancers occurred in 0.2% of STELARA®-treated patients (0.27 events per hundred patient-years) and in none of the placebo-treated patients.

Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

In CD studies, two patients reported hypersensitivity reactions following STELARA® administration. One patient experienced signs and symptoms consistent with anaphylaxis (tightness of the throat, shortness of breath, and flushing) after a single subcutaneous administration (0.1% of patients receiving subcutaneous STELARA®). In addition, one patient experienced signs and symptoms consistent with or related to a hypersensitivity reaction (chest discomfort, flushing, urticaria, and increased body temperature) after the initial intravenous STELARA® dose (0.08% of patients receiving intravenous STELARA®). These patients were

treated with oral antihistamines or corticosteroids and in both cases symptoms resolved within an hour.

6.2 Immunogenicity

Approximately 6% of patients treated with STELARA® in psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies developed antibodies to ustekinumab, which were generally low-titer. In Crohn's disease clinical studies, less than 3% of patients treated with STELARA® developed antibodies to ustekinumab. No apparent association between the development of antibodies to ustekinumab and the development of injection site reactions was seen. No ustekinumab-related serious hypersensitivity reactions were observed in psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies. In psoriasis studies, the majority of patients who were positive for antibodies to ustekinumab had neutralizing antibodies.

The data above reflect the percentage of subjects whose test results were positive for antibodies to ustekinumab and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including sample handling, timing of sample collection, concomitant medications and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ustekinumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post-approval of STELARA®. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to STELARA® exposure.

Immune system disorders: Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis and angioedema), other hypersensitivity reactions (including rash and urticaria) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Skin reactions: Pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Vaccines

Avoid use of live vaccines with STELARA® *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

7.2 Concomitant Therapies

In psoriasis studies the safety of STELARA® in combination with immunosuppressive agents or phototherapy has not been evaluated *[see Warnings and Precautions (5.8)]*. In psoriatic arthritis studies, concomitant methotrexate use did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA®. In Crohn's disease studies, immunomodulators (6-mercaptopurine, azathioprine, methotrexate) were used concomitantly in approximately 30% of patients and corticosteroids were used concomitantly in approximately 40% of patients. Use of these concomitant therapies did not appear to influence the overall safety or efficacy of STELARA®.

7.3 CYP450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes can be altered by increased levels of certain cytokines (e.g., IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) during chronic inflammation. Thus, STELARA®, an antagonist of IL-12 and IL-23, could normalize the formation of CYP450 enzymes. Upon initiation of STELARA® in patients who are receiving concomitant CYP450 substrates, particularly those with a narrow therapeutic index, monitoring for therapeutic effect (e.g., for warfarin) or drug concentration (e.g., for cyclosporine) should be considered and the individual dose of the drug adjusted as needed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Allergen Immunotherapy

STELARA® has not been evaluated in patients who have undergone allergy immunotherapy. STELARA® may decrease the protective effect of allergen immunotherapy (decrease tolerance) which may increase the risk of an allergic reaction to a dose of allergen immunotherapy. Therefore, caution should be exercised in patients receiving or who have received allergen immunotherapy, particularly for anaphylaxis.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to STELARA® during pregnancy. Patients should be encouraged to enroll by calling 1-877-311-8972.

Risk Summary

Limited data on the use of STELARA® in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk *[see Data]*. In animal reproductive and developmental toxicity studies, no adverse developmental effects were observed after administration of ustekinumab to pregnant monkeys at exposures greater than 100 times the human exposure at the maximum recommended human subcutaneous dose (MRHD).

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage of clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human Data

Limited data on use of STELARA® in pregnant women from observational studies, published case reports, and postmarketing surveillance are insufficient to inform a drug associated risk.

Animal Data

Ustekinumab was tested in two embryo-fetal development toxicity studies in cynomolgus monkeys. No teratogenic or other adverse developmental effects were observed in fetuses from pregnant monkeys that were administered ustekinumab subcutaneously twice weekly or intravenously weekly during the period of organogenesis. Serum concentrations of ustekinumab in pregnant monkeys were greater than 100 times the serum concentration in patients treated subcutaneously with 90 mg of ustekinumab weekly for 4 weeks.

In a combined embryo-fetal development and pre- and post-natal development toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered subcutaneous doses of ustekinumab twice weekly at exposures greater than 100 times the human subcutaneous exposure from the beginning of organogenesis to Day 33 after delivery. Neonatal deaths occurred in the offspring of one monkey administered ustekinumab at 22.5 mg/kg and one monkey dosed at 45 mg/kg. No ustekinumab-related effects on functional, morphological, or immunological development were observed in the neonates from birth through six months of age.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ustekinumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Ustekinumab was present in the milk of lactating monkeys administered ustekinumab. Due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk. Maternal IgG is known to be present in human milk. Published data suggest that the systemic exposure to a breastfed infant is expected to be low because ustekinumab is a large molecule and is degraded in the gastrointestinal tract. However, if ustekinumab is transferred into human milk the effects of local exposure in the gastrointestinal tract are unknown.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for STELARA® and any potential adverse effects on the breastfed child from STELARA® or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of STELARA® in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 5884 subjects exposed to STELARA®, a total of 306 were 65 years or older (183 patients with psoriasis, 65 patients with psoriatic arthritis and 58 with Crohn's disease), and 34 subjects were 75 years or older. Although no differences in safety or efficacy were observed between older and younger subjects, the number of subjects aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger subjects.

10 OVERDOSAGE

Single doses up to 6 mg/kg intravenously have been administered in clinical studies without dose-limiting toxicity. In case of overdosage, it is recommended that the patient be monitored for

any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

11 DESCRIPTION

Ustekinumab is a human IgG1κ monoclonal antibody against the p40 subunit of the IL-12 and IL-23 cytokines. Using DNA recombinant technology, ustekinumab is produced in a well characterized recombinant cell line and is purified using standard bio-processing technology. The manufacturing process contains steps for the clearance of viruses. Ustekinumab is comprised of 1326 amino acids and has an estimated molecular mass that ranges from 148,079 to 149,690 Daltons.

STELARA® (ustekinumab) Injection is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow solution that may contain a few small translucent or white particles with pH of 5.7- 6.3.

STELARA® for Subcutaneous Use

Available as 45 mg of ustekinumab in 0.5 mL and 90 mg of ustekinumab in 1 mL, supplied as a sterile solution in a single-dose prefilled syringe with a 27 gauge fixed ½ inch needle and as 45 mg of ustekinumab in 0.5 mL in a single-dose 2 mL Type I glass vial with a coated stopper. The syringe is fitted with a passive needle guard and a needle cover that contains dry natural rubber (a derivative of latex).

Each 0.5 mL prefilled syringe or vial delivers 45 mg ustekinumab, L-histidine and L-histidine monohydrochloride monohydrate (0.5 mg), Polysorbate 80 (0.02 mg), and sucrose (38 mg).

Each 1 mL prefilled syringe delivers 90 mg ustekinumab, L-histidine and L-histidine monohydrochloride monohydrate (1 mg), Polysorbate 80 (0.04 mg), and sucrose (76 mg).

STELARA® for Intravenous Infusion

Available as 130 mg of ustekinumab in 26 mL, supplied as a single-dose 30 mL Type I glass vial with a coated stopper.

Each 26 mL vial delivers 130 mg ustekinumab, EDTA disodium salt dihydrate (0.52 mg), L-histidine (20 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (27 mg), L-methionine (10.4 mg), Polysorbate 80 (10.4 mg) and sucrose (2210 mg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ustekinumab is a human IgG1κ monoclonal antibody that binds with specificity to the p40 protein subunit used by both the IL-12 and IL-23 cytokines. IL-12 and IL-23 are naturally occurring cytokines that are involved in inflammatory and immune responses, such as natural killer cell activation and CD4+ T-cell differentiation and activation. In *in vitro* models, ustekinumab was shown to disrupt IL-12 and IL-23 mediated signaling and cytokine cascades by disrupting the interaction of these cytokines with a shared cell-surface receptor chain, IL-12Rβ1. The cytokines IL-12 and IL-23 have been implicated as important contributors to the chronic inflammation that is a hallmark of Crohn's disease. In animal models of colitis, genetic absence

or antibody blockade of the p40 subunit of IL-12 and IL-23, the target of ustekinumab, was shown to be protective.

12.2 Pharmacodynamics

In a small exploratory study, a decrease was observed in the expression of mRNA of its molecular targets IL-12 and IL-23 in lesional skin biopsies measured at baseline and up to two weeks post-treatment in subjects with psoriasis.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

In subjects with psoriasis, the median time to reach the maximum serum concentration (T_{max}) was 13.5 days and 7 days, respectively, after a single subcutaneous administration of 45 mg (N=22) and 90 mg (N=24) of ustekinumab. In healthy subjects (N=30), the median T_{max} value (8.5 days) following a single subcutaneous administration of 90 mg of ustekinumab was comparable to that observed in subjects with psoriasis.

Following multiple subcutaneous doses of STELARA® in patients with psoriasis, the steady-state serum concentrations of ustekinumab were achieved by Week 28. There was no apparent accumulation in serum ustekinumab concentration over time when given subcutaneously every 12 weeks.

In patients with Crohn's disease, following the recommended intravenous induction dose, mean peak serum ustekinumab concentration was 125.2 ± 33.6 mcg/mL. Starting at Week 8, the recommended subcutaneous maintenance dosing of 90 mg ustekinumab was administered every 8 weeks. Steady state ustekinumab concentration was achieved by the start of the second maintenance dose. There was no apparent accumulation in ustekinumab concentration over time when given subcutaneously every 8 weeks. Mean steady-state trough concentration was 2.51 ± 2.06 mcg/mL for 90 mg ustekinumab administered every 8 weeks.

Distribution

In a population pharmacokinetic analysis of ustekinumab, the volume of distribution of the central compartment was 2.74 L (95% CI: 2.69, 2.78), and the total volume of distribution at steady-state was 4.62 L in patients with Crohn's disease.

Elimination

The mean (±SD) half-life ranged from 14.9 ± 4.6 to 45.6 ± 80.2 days across all psoriasis studies following subcutaneous administration. In a population pharmacokinetic analysis of ustekinumab, the clearance was 0.19 L/day (95% CI: 0.185, 0.197) with an estimated median terminal half-life of approximately 19 days in patients with Crohn's disease.

Metabolism

The metabolic pathway of ustekinumab has not been characterized. As a human IgG1κ monoclonal antibody, ustekinumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Specific Populations

Weight

When given the same dose, subjects with psoriasis or psoriatic arthritis weighing more than 100 kg had lower median serum ustekinumab concentrations compared with those subjects weighing 100 kg or less. The median trough serum concentrations of ustekinumab in subjects of higher weight (greater than 100 kg) in the 90 mg group were comparable to those in subjects of lower weight (100 kg or less) in the 45 mg group.

Age: Geriatric Population

A population pharmacokinetic analysis (N=106/1937 patients with psoriasis greater than or equal to 65 years old) was performed to evaluate the effect of age on the pharmacokinetics of ustekinumab. There were no apparent changes in pharmacokinetic parameters (clearance and volume of distribution) in subjects older than 65 years old.

Drug Interaction Studies

The effects of IL-12 or IL-23 on the regulation of CYP450 enzymes were evaluated in an *in vitro* study using human hepatocytes, which showed that IL-12 and/or IL-23 at levels of 10 ng/mL did not alter human CYP450 enzyme activities (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4). However, the clinical relevance of *in vitro* data has not been established *[see Drug Interactions (7.3)]*.

No *in vivo* drug interaction studies have been conducted with STELARA®.

Population pharmacokinetic data analyses indicated that the clearance of ustekinumab was not impacted by concomitant MTX, NSAIDs, and oral corticosteroids, or prior exposure to a TNF blocker in patients with psoriatic arthritis.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of STELARA®. Published literature showed that administration of murine IL-12 caused an anti-tumor effect in mice that contained transplanted tumors and IL-12/IL-23p40 knockout mice or mice treated with anti-IL-12/IL-23p40 antibody had decreased host defense to tumors. Mice genetically manipulated to be deficient in both IL-12 and IL-23 or IL-12 alone developed UV-induced skin cancers earlier and more frequently compared to wild-type mice. The relevance of these experimental findings in mouse models for malignancy risk in humans is unknown.

No effects on fertility were observed in male cynomolgus monkeys that were administered ustekinumab at subcutaneous doses up to 45 mg/kg twice weekly (45 times the MRHD on a mg/kg basis) prior to and during the mating period. However, fertility and pregnancy outcomes were not evaluated in mated females.

No effects on fertility were observed in female mice that were administered an analogous IL-12/IL-23p40 antibody by subcutaneous administration at doses up to 50 mg/kg, twice weekly, prior to and during early pregnancy.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In a 26-week toxicology study, one out of 10 monkeys subcutaneously administered 45 mg/kg ustekinumab twice weekly for 26 weeks had a bacterial infection.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Psoriasis

Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Ps STUDY 1 and Ps STUDY 2) enrolled a total of 1996 subjects 18 years of age and older with plaque psoriasis who had a minimum body surface area involvement of 10%, and Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12, and who were candidates for phototherapy or systemic therapy. Subjects with guttate, erythrodermic, or pustular psoriasis were excluded from the studies.

Ps STUDY 1 enrolled 766 subjects and Ps STUDY 2 enrolled 1230 subjects. The studies had the same design through Week 28. In both studies, subjects were randomized in equal proportion to placebo, 45 mg or 90 mg of STELARA®. Subjects randomized to STELARA® received 45 mg or 90 mg doses, regardless of weight, at Weeks 0, 4, and 16. Subjects randomized to receive placebo at Weeks 0 and 4 crossed over to receive STELARA® (either 45 mg or 90 mg) at Weeks 12 and 16.

In both studies, the endpoints were the proportion of subjects who achieved at least a 75% reduction in PASI score (PASI 75) from baseline to Week 12 and treatment success (cleared or minimal) on the Physician's Global Assessment (PGA). The PGA is a 6-category scale ranging from 0 (cleared) to 5 (severe) that indicates the physician's overall assessment of psoriasis focusing on plaque thickness/induration, erythema, and scaling.

In both studies, subjects in all treatment groups had a median baseline PASI score ranging from approximately 17 to 18. Baseline PGA score was marked or severe in 44% of subjects in Ps STUDY 1 and 40% of subjects in Ps STUDY 2. Approximately two-thirds of all subjects had received prior phototherapy, 69% had received either prior conventional systemic or biologic therapy for the treatment of psoriasis, with 56% receiving prior conventional systemic therapy and 43% receiving prior biologic therapy. A total of 28% of subjects had a history of psoriatic arthritis.

Clinical Response

The results of Ps STUDY 1 and Ps STUDY 2 are presented in Table 5 below.

Table 5: Clinical Outcomes Ps STUDY 1 and Ps STUDY 2

Week 12	**Ps STUDY 1**			**Ps STUDY 2**		
		STELARA®			**STELARA®**	
	Placebo	**45 mg**	**90 mg**	**Placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Subjects randomized	**255**	**255**	**256**	**410**	**409**	**411**
PASI 75 response	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
PGA of Cleared or Minimal	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)

Examination of age, gender, and race subgroups did not identify differences in response to STELARA® among these subgroups.

In subjects who weighed 100 kg or less, response rates were similar with both the 45 mg and 90 mg doses; however, in subjects who weighed greater than 100 kg, higher response rates were seen with 90 mg dosing compared with 45 mg dosing (Table 6 below).

Table 6: Clinical Outcomes by Weight Ps STUDY 1 and Ps STUDY 2

	Ps STUDY 1			Ps STUDY 2		
		STELARA®			STELARA®	
	Placebo	45 mg	90 mg	Placebo	45 mg	90 mg
Subjects randomized	**255**	**255**	**256**	**410**	**409**	**411**
PASI 75 response at Week 12*						
≤100 kg	4%	74%	65%	4%	73%	78%
	6/166	124/168	107/164	12/290	218/297	225/289
>100 kg	2%	54%	68%	3%	49%	71%
	2/89	47/87	63/92	3/120	55/112	86/121
PGA of Cleared or Minimal at Week 12*						
≤100 kg	4%	64%	63%	5%	74%	75%
	7/166	108/168	103/164	14/290	220/297	216/289
>100 kg	3%	49%	58%	3%	51%	69%
	3/89	43/87	53/92	4/120	57/112	84/121

* Patients were dosed with study medication at Weeks 0 and 4.

Subjects in Ps STUDY 1 who were PASI 75 responders at both Weeks 28 and 40 were re-randomized at Week 40 to either continued dosing of STELARA® (STELARA® at Week 40) or to withdrawal of therapy (placebo at Week 40). At Week 52, 89% (144/162) of subjects re-randomized to STELARA® treatment were PASI 75 responders compared with 63% (100/159) of subjects re-randomized to placebo (treatment withdrawal after Week 28 dose). The median time to loss of PASI 75 response among the subjects randomized to treatment withdrawal was 16 weeks.

14.2 Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of STELARA® was assessed in 927 patients (PsA STUDY 1, n=615; PsA STUDY 2, n=312), in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies in adult patients 18 years of age and older with active PsA (≥5 swollen joints and ≥5 tender joints) despite non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) or disease modifying antirheumatic (DMARD) therapy. Patients in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months. Patients with each subtype of PsA were enrolled, including polyarticular arthritis with the absence of rheumatoid nodules (39%), spondylitis with peripheral arthritis (28%), asymmetric peripheral arthritis (21%), distal interphalangeal involvement (12%) and arthritis mutilans (0.5%). Over 70% and 40% of the patients, respectively, had enthesitis and dactylitis at baseline.

Patients were randomized to receive treatment with STELARA® 45 mg, 90 mg, or placebo subcutaneously at Weeks 0 and 4 followed by every 12 weeks (q12w) dosing. Approximately 50% of patients continued on stable doses of MTX (≤25 mg/week). The primary endpoint was the percentage of patients achieving ACR 20 response at Week 24.

In PsA STUDY 1 and PsA STUDY 2, 80% and 86% of the patients, respectively, had been previously treated with DMARDs. In PsA STUDY 1, previous treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF)-α agent was not allowed. In PsA STUDY 2, 58% (n=180) of the patients

had been previously treated with TNF blocker, of whom over 70% had discontinued their TNF blocker treatment for lack of efficacy or intolerance at any time.

Clinical Response

In both studies, a greater proportion of patients achieved ACR 20, ACR 50 and PASI 75 response in the STELARA® 45 mg and 90 mg groups compared to placebo at Week 24 (see Table 7). ACR 70 responses were also higher in the STELARA® 45 mg and 90 mg groups, although the difference was only numerical (p=NS) in STUDY 2. Responses were similar in patients regardless of prior TNFα exposure.

Table 7: ACR 20, ACR 50, ACR 70 and PASI 75 responses in PsA STUDY 1 and PsA STUDY 2 at Week 24

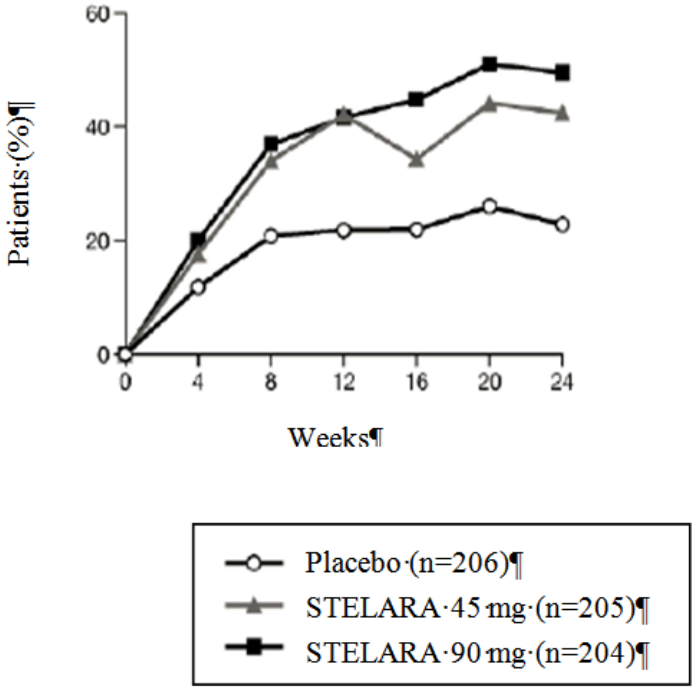
	PsA STUDY 1			PsA STUDY 2		
		STELARA®			STELARA®	
	Placebo	**45 mg**	**90 mg**	**Placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Number of patients randomized	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 response, N (%)	47 (23%)	87 (42%)	101 (50%)	21 (20%)	45 (44%)	46 (44%)
ACR 50 response, N (%)	18 (9%)	51 (25%)	57 (28%)	7 (7%)	18 (17%)	24 (23%)
ACR 70 response, N (%)	5 (2%)	25 (12%)	29 (14%)	3 (3%)	7 (7%)	9 (9%)
Number of patients with ≥ 3% BSA[a]	**146**	**145**	**149**	**80**	**80**	**81**
PASI 75 response, N (%)	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%)	45 (56%)

[a] Number of patients with ≥ 3% BSA psoriasis skin involvement at baseline

The percent of patients achieving ACR 20 responses by visit is shown in Figure 1.

Figure 1: Percent of patients achieving ACR 20 response through Week 24

PsA STUDY 1



The results of the components of the ACR response criteria are shown in Table 8.

Table 8: Mean change from baseline in ACR components at Week 24

	PsA STUDY 1		
		STELARA®	
	Placebo (N=206)	**45 mg (N= 205)**	**90 mg (N= 204)**
Number of swollen joints[a]			
Baseline	15	12	13
Mean Change at Week 24	-3	-5	-6
Number of tender joints[b]			
Baseline	25	22	23
Mean Change at Week 24	-4	-8	-9
Patient's assessment of pain[c]			
Baseline	6.1	6.2	6.6
Mean Change at Week 24	-0.5	-2.0	-2.6
Patient global assessment[c]			
Baseline	6.1	6.3	6.4
Mean Change at Week 24	-0.5	-2.0	-2.5
Physician global assessment[c]			
Baseline	5.8	5.7	6.1
Mean Change at Week 24	-1.4	-2.6	-3.1
Disability index (HAQ)[d]			
Baseline	1.2	1.2	1.2

Mean Change at Week 24	-0.1	-0.3	-0.4
CRP (mg/dL)[e]			
Baseline	1.6	1.7	1.8
Mean Change at Week 24	0.01	-0.5	-0.8

[a] Number of swollen joints counted (0-66)

[b] Number of tender joints counted (0-68)

[c] Visual analogue scale; 0= best, 10=worst.

[d] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst, measures the patient's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity.

[e] CRP: (Normal Range 0.0-1.0 mg/dL)

An improvement in enthesitis and dactylitis scores was observed in each STELARA® group compared with placebo at Week 24.

Physical Function

STELARA® treated patients showed improvement in physical function compared to patients treated with placebo as assessed by HAQ-DI at Week 24. In both studies, the proportion of HAQ-DI responders (≥0.3 improvement in HAQ-DI score) was greater in the STELARA® 45 mg and 90 mg groups compared to placebo at Week 24.

14.3 Crohn's Disease

STELARA® was evaluated in three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score of 220 to 450). There were two 8-week intravenous induction studies (CD-1 and CD-2) followed by a 44-week subcutaneous randomized withdrawal maintenance study (CD-3) representing 52 weeks of therapy.

Studies CD-1 and CD-2

In studies CD-1 and CD-2, 1409 patients were randomized, of whom 1368 (CD-1, n=741; CD-2, n=627) were included in the final efficacy analysis. Induction of clinical response (defined as a reduction in CDAI score of greater than or equal to 100 points or CDAI score of less than 150) at Week 6 and clinical remission (defined as a CDAI score of less than 150) at Week 8 were evaluated. In both studies, patients were randomized to receive a single intravenous administration of STELARA® at either approximately 6 mg/kg, placebo (see Table 1), or 130 mg (a lower dose than recommended).

In Study CD-1, patients had failed or were intolerant to prior treatment with a TNF blocker: 29% patients had an inadequate initial response (primary non-responders), 69% responded but subsequently lost response (secondary non-responders) and 36% were intolerant to a TNF blocker. Of these patients, 48% failed or were intolerant to one TNF blocker and 52% had failed 2 or 3 prior TNF blockers. At baseline and throughout the study, approximately 46% of the patients were receiving corticosteroids and 31% of the patients were receiving immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate). The median baseline CDAI score was 319 in the STELARA® approximately 6 mg/kg group and 313 in the placebo group.

In Study CD-2, patients had failed or were intolerant to prior treatment with corticosteroids (81% of patients), at least one immunomodulator (6-mercaptopurine, azathioprine, methotrexate; 68%

of patients), or both (49% of patients). Additionally, 69% never received a TNF blocker and 31% previously received but had not failed a TNF blocker. At baseline, and throughout the study, approximately 39% of the patients were receiving corticosteroids and 35% of the patients were receiving immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate). The median baseline CDAI score was 286 in the STELARA® and 290 in the placebo group.

In these induction studies, a greater proportion of patients treated with STELARA® achieved clinical response at Week 6 and clinical remission at Week 8 compared to placebo (see Table 9 for clinical response and remission rates). Clinical response and remission were significant as early as Week 3 in STELARA®-treated patients and continued to improve through Week 8.

Table 9: Induction of Clinical Response and Remission in CD-1* and CD-2**

	CD-1 n=741			CD-2 n=627		
	Placebo N=247	STELARA®† N=249	Treatment difference and 95% CI	Placebo N=209	STELARA®† N=209	Treatment difference and 95% CI
Clinical Response (100 point), Week 6	53 (21%)	84 (34%)[a]	12% (4%, 20%)	60 (29%)	116 (56%)[b]	27% (18%, 36%)
Clinical Remission, Week 8	18 (7%)	52 (21%)[b]	14% (8%, 20%)	41 (20%)	84 (40%)[b]	21% (12%, 29%)
Clinical Response (100 point), Week 8	50 (20%)	94 (38%)[b]	18% (10%, 25%)	67 (32%)	121 (58%)[b]	26% (17%, 35%)
70 Point Response, Week 6	75 (30%)	109 (44%)[a]	13% (5%, 22%)	81 (39%)	135 (65%)[b]	26% (17%, 35%)
70 Point Response, Week 3	67 (27%)	101 (41%)[a]	13% (5%, 22%)	66 (32%)	106 (51%)[b]	19% (10%, 28%)

Clinical remission is defined as CDAI score < 150; Clinical response is defined as reduction in CDAI score by at least 100 points or being in clinical remission: 70 point response is defined as reduction in CDAI score by at least 70 points

* Patient population consisted of patients who failed or were intolerant to TNF blocker therapy

** Patient population consisted of patients who failed or were intolerant to corticosteroids or immunomodulators (e.g., 6-mercaptopurine, azathioprine, methotrexate) and previously received but not failed a TNF blocker or were never treated with a TNF blocker.

† Infusion dose of STELARA® using the weight-based dosage regimen specified in Table 1.

a $0.001 \leq p < 0.01$

b $p < 0.001$

Study CD-3

The maintenance study (CD-3), evaluated 388 patients who achieved clinical response (≥100 point reduction in CDAI score) at Week 8 of induction with STELARA® in studies CD-1 or CD-2. Patients were randomized to receive a subcutaneous maintenance regimen of either 90 mg STELARA® every 8 weeks or placebo for 44 weeks (see Table 10).

Table 10: Clinical Response and Remission in CD-3 (Week 44; 52 weeks from initiation of the induction dose)

	Placebo* N=131†	90 mg STELARA® every 8 weeks N=128†	Treatment difference and 95% CI
Clinical Remission	47 (36%)	68 (53%)[a]	17% (5%, 29%)
Clinical Response	58 (44%)	76 (59%)[b]	15% (3%, 27%)
Clinical Remission in patients in remission at the start of maintenance therapy**	36/79 (46%)	52/78 (67%)[a]	21% (6%, 36%)

Clinical remission is defined as CDAI score < 150; Clinical response is defined as reduction in CDAI of at least 100 points or being in clinical remission

* The placebo group consisted of patients who were in response to STELARA® and were randomized to receive placebo at the start of maintenance therapy.

** Patients in remission at the end of maintenance therapy who were in remission at the start of maintenance therapy. This does not account for any other time point during maintenance therapy.

† Patients who achieved clinical response to STELARA® at the end of the induction study.

a $p < 0.01$

b $0.01 \leq p < 0.05$

At Week 44, 47% of patients who received STELARA® were corticosteroid-free and in clinical remission, compared to 30% of patients in the placebo group.

At Week 0 of Study CD-3, 34/56 (61%) STELARA® treated patients who previously failed or were intolerant to TNF blocker therapies were in clinical remission and 23/56 (41%) of these patients were in clinical remission at Week 44. In the placebo arm, 27/61 (44%) patients were in clinical remission at Week 0 while 16/61 (26%) of these patients were in remission at Week 44.

At Week 0 of Study CD-3, 46/72 (64%) STELARA® treated patients who had previously failed immunomodulator therapy or corticosteroids (but not TNF blockers) were in clinical remission and 45/72 (63%) of these patients were in clinical remission at Week 44. In the placebo arm, 50/70 (71%) of these patients were in clinical remission at Week 0 while 31/70 (44%) were in remission at Week 44. In the subset of these patients who were also naïve to TNF blockers, 34/52 (65%) of STELARA® treated patients were in clinical remission at Week 44 as compared to 25/51 (49%) in the placebo arm.

Patients who were not in clinical response 8 weeks after STELARA® induction were not included in the primary efficacy analyses for Study CD-3; however, these patients were eligible to receive a 90 mg subcutaneous injection of STELARA® upon entry into Study CD-3. Of these patients, 102/219 (47%) achieved clinical response eight weeks later and were followed for the duration of the study.

15 REFERENCES

1 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 6.6.2 Regs Research Data, Nov 2009 Sub (1973-2007) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2007 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2010, based on the November 2009 submission.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

STELARA® (ustekinumab) Injection is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow solution. STELARA® is available in single-dose prefilled syringes containing 45 mg or 90 mg or single-dose vials containing 45 mg of ustekinumab for subcutaneous use. Each prefilled syringe is equipped with a 27 gauge fixed ½ inch needle, a needle safety guard, and a needle cover that contains dry natural rubber.

STELARA® is also available in single-dose vials containing 130 mg ustekinumab for intravenous use.

Subcutaneous Use	**NDC**
45 mg/0.5 mL single-dose prefilled syringe	57894-060-03
90 mg/mL single-dose prefilled syringe	57894-061-03
45 mg/0.5 mL single-dose vial	57894-060-02
Intravenous Infusion	**NDC**
130 mg/26 mL (5 mg/mL) single-dose vial	57894-054-27

Storage and Stability

STELARA® vials and prefilled syringes must be refrigerated at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF). Store STELARA® vials upright. Keep the product in the original carton to protect from light until the time of use. Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use)

Infections

Inform patients that STELARA® may lower the ability of their immune system to fight infections and to contact their healthcare provider immediately if they develop any signs or symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Malignancies

Inform patients of the risk of developing malignancies while receiving STELARA® *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hypersensitivity Reactions

- Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any signs or symptoms of serious hypersensitivity reactions and discontinue STELARA® *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Inform patients the needle cover on the prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex *[see Dosage and Administration (2.4)]*

Immunizations

Inform patients that STELARA® can interfere with the usual response to immunizations and that they should avoid live vaccines *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pregnancy Registry

Inform patients that there is a pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to STELARA® *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Administration

Instruct patients to follow sharps disposal recommendations, as described in the Instructions for Use.

Prefilled Syringe Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US License No. 1864 at Baxter Pharmaceutical Solutions, Bloomington, IN 47403 and at Cilag AG, Schaffhausen, Switzerland

Vial Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US License No. 1864 at Cilag AG, Schaffhausen, Switzerland

© 2012, 2016 Janssen Biotech, Inc.

MEDICATION GUIDE
STELARA (stel ar' a)
(ustekinumab)
injection, for subcutaneous or intravenous use

What is the most important information I should know about STELARA?

STELARA is a medicine that affects your immune system. STELARA can increase your risk of having serious side effects, including:

Serious infections: STELARA may lower the ability of your immune system to fight infections and may increase your risk of infections. Some people have serious infections while taking STELARA, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses. Some people have to be hospitalized for treatment of their infection.

- Your doctor should check you for TB before starting STELARA.
- If your doctor feels that you are at risk for TB, you may be treated with medicine for TB before you begin treatment with STELARA and during treatment with STELARA.
- Your doctor should watch you closely for signs and symptoms of TB during treatment with STELARA.

You should not start taking STELARA if you have any kind of infection unless your doctor says it is okay.

Before starting STELARA, tell your doctor if you:

- think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
  - fever, sweat, or chills
  - muscle aches
  - cough
  - shortness of breath
  - blood in phlegm
  - weight loss
  - warm, red, or painful skin or sores on your body
  - diarrhea or stomach pain
  - burning when you urinate or urinate more often than normal
  - feel very tired
- are being treated for an infection.
- get a lot of infections or have infections that keep coming back.
- have TB, or have been in close contact with someone with TB.

After starting STELARA, call your doctor right away if you have any symptoms of an infection (see above). STELARA can make you more likely to get infections or make an infection that you have worse. People who have a genetic problem where the body does not make any of the proteins interleukin 12 (IL-12) and interleukin 23 (IL-23) are at a higher risk for certain serious infections. These infections can spread throughout the body and cause death. People who take STELARA may also be more likely to get these infections.

Cancers:

STELARA may decrease the activity of your immune system and increase your risk for certain types of cancers. Tell your doctor if you have ever had any type of cancer. Some people who are receiving STELARA and have risk factors for skin cancer have developed certain types of skin cancers. During your treatment with STELARA, tell your doctor if you develop any new skin growths.

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS):

RPLS is a rare condition that affects the brain and can cause death. The cause of RPLS is not known. If RPLS is found early and treated, most people recover. Tell your doctor right away if you have any new or worsening medical problems including:

- headache
- seizures
- confusion
- vision problems

What is STELARA?

STELARA is a prescription medicine used to treat adults 18 years and older with:

- moderate or severe psoriasis that involves large areas or many areas of their body, who may benefit

from taking injections or pills (systemic therapy) or phototherapy (treatment using ultraviolet light alone or with pills).

- active psoriatic arthritis. STELARA can be used alone or with methotrexate.
- moderately to severely active Crohn's disease in people who have already taken other medicine that did not work well enough or they could not tolerate it.

STELARA may improve your psoriasis, psoriatic arthritis or Crohn's disease, but may also lower the ability of your immune system to fight infections. Taking STELARA may also increase your risk for certain types of cancer.

It is not known if STELARA is safe and effective in children.

Do not take STELARA if you are allergic to ustekinumab or any of the ingredients in STELARA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in STELARA.

Before you receive STELARA, tell your doctor if you:

- have any of the conditions or symptoms listed in the section "**What is the most important information I should know about STELARA**?"
- ever had an allergic reaction to STELARA. Ask your doctor if you are not sure.
- are allergic to latex. The needle cover on the prefilled syringe contains latex.
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). People who take STELARA should not receive live vaccines. Tell your doctor if anyone in your house needs a vaccine. The viruses used in some types of vaccines can spread to people with a weakened immune system, and can cause serious problems. **You should not receive the BCG vaccine during the one year before taking STELARA or one year after you stop taking STELARA**.
- have any new or changing lesions within psoriasis areas or on normal skin.
- are receiving or have received allergy shots, especially for serious allergic reactions. Allergy shots may not work as well for you during treatment with STELARA. STELARA may also increase your risk of having an allergic reaction to an allergy shot.
- receive or have received phototherapy for your psoriasis.
- have any other medical conditions.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if STELARA can harm your unborn baby. You and your doctor should decide if you will take STELARA. There is a pregnancy registry for women who take STELARA during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of you and your baby. If you are pregnant or become pregnant while taking STELARA, talk to your doctor about how you can join this pregnancy registry or you may contact the registry at 1-877-311-8972 to enroll.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is thought that STELARA passes into your breast milk in small amounts.
- Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you take STELARA.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use STELARA?

- Use STELARA exactly as prescribed by your doctor.
- **The needle cover on the STELARA prefilled syringe contains latex. Do not handle the needle cover if you are sensitive to latex.**
- Adults with Crohn's disease will receive the first dose of STELARA through a vein in the arm (intravenous infusion) in a healthcare facility by a healthcare provider. It takes at least 1 hour to receive the full dose of medicine. You will then receive STELARA as an injection under the skin (subcutaneous injection) 8 weeks after the first dose of STELARA, as described below.
- Adults with psoriasis or psoriatic arthritis will receive STELARA as an injection under the skin (subcutaneous injection) as described below.
- **Injecting STELARA under your skin**
    - If your doctor decides that you or a caregiver may give your injections of STELARA at home, you should receive training on the right way to prepare and inject STELARA. Do not try to inject STELARA yourself until you or your caregiver have been shown how to inject STELARA by your doctor or nurse.

- Inject STELARA under the skin (subcutaneous injection) in your upper arms, buttocks, upper legs (thighs) or stomach area (abdomen).
- Do not give an injection in an area of the skin that is tender, bruised, red or hard.
- Use a different injection site each time you use STELARA.
- If you inject more STELARA than prescribed, call your doctor right away.
- Be sure to keep all of your scheduled follow-up appointments.

- **Read the detailed Instructions for Use at the end of this Medication Guide for instructions about how to prepare and inject a dose of STELARA, and how to properly throw away (dispose of) used needles and syringes.**

What should I avoid while using STELARA?

You should not receive a live vaccine while taking STELARA. See **"What should I tell my doctor before receiving STELARA?"**

What are the possible side effects of STELARA?

STELARA may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about STELARA?**"
- **Serious allergic reactions.** Serious allergic reactions can occur with STELARA. Stop using STELARA and get medical help right away if you have any of the following symptoms of a serious allergic reaction:
  - feeling faint
  - swelling of your face, eyelids, tongue, or throat
  - chest tightness
  - skin rash

Common side effects of STELARA include:

- upper respiratory infections
- headache
- tiredness
- itching
- vomiting
- vaginal yeast infections
- urinary tract infections
- redness at the injection site

These are not all of the possible side effects of STELARA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Janssen Biotech, Inc. at 1-800 JANSSEN (1-800-526-7736).

How should I store STELARA?

- Store STELARA prefilled syringes in a refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store STELARA in the original carton to protect it from light until time to use it.
- Do not freeze STELARA.
- Do not shake STELARA.

Keep STELARA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of STELARA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use STELARA for a condition for which it was not prescribed. Do not give STELARA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your doctor or pharmacist for information about STELARA that was written for health professionals.

What are the ingredients in STELARA?

Active ingredient: ustekinumab

Inactive ingredients: Single-dose prefilled syringe for subcutaneous use contains L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, and sucrose. **Single-dose vial for**

subcutaneous use contains L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80 and sucrose. **Single-dose vial for intravenous infusion** contains EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, and sucrose.

Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US License No. 1864

© 2012, 2016 Janssen Biotech, Inc.

For more information, go to *www.stelarainfo.com* or call 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Issued: 11 2016

添付文書ハイライト

処方情報の摘要

この摘要には、STELARA®を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。すべての情報が記載されている STELARA®の処方情報を参照のこと。

＜製品名＞

STELARA®（ウステキヌマブ）皮下注射用又は静脈内注射用

米国における初回承認：2009 年

----------最近の主な変更点----------

効能・効果、クローン病（1.3）	2016 年 9 月
用法・用量（2.3）	2016 年 9 月
用法・用量（2.6）	2016 年 9 月

----------効能・効果----------

STELARA®は、ヒトインターロイキン 12 および 23 拮抗薬であり、下記の成人患者を対象とした治療薬である。

- 光線療法または全身療法の候補となる中等度から重度の局面型乾癬（Ps）（1.1）
- 単独またはメトトレキサートと併用で、活動性乾癬性関節炎（PsA）（1.2）
- 以下に該当する中等度から重度の活動期にあるクローン病 (CD) 患者
  - 免疫調節薬またはコルチコステロイドによる治療が不成功または不耐容であったが、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療は不成功でなかった患者、若しくは
  - 1 種類以上の TNF 阻害薬による治療が不成功または不耐容であった患者（1.3）

----------用法・用量----------

乾癬の成人に対する皮下投与の推奨用量(2.1):

体重(kg)	用量
100 kg 以下	45 mg を初回と 4 週間後に皮下投与し、その後は 12 週間ごとに 45 mg を皮下投与する。
100 kg を超える	90 mg を初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに 90 mg を皮下投与する。

乾癬性関節炎の成人に対する皮下投与の推奨用量(2.2):

- 推奨用量は 45 mg の皮下投与であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに皮下投与する。
- 体重が 100 kg を超える中等度から重度の局面型乾癬患者における推奨用量は 90 mg の皮下投与であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに皮下投与する。

クローン病の成人に対する静脈内投与の初回推奨用量(2.3):
単回点滴静注投与には、体重に基づく用量を用いる

体重(kg)	**推奨用量**
55 kg 以下	260 mg (2 バイアル)
55 kg 超、85 kg 以下	390 mg (3 バイアル)
85 kg 超	520 mg (4 バイアル)

クローン病の成人に対する皮下投与による維持療法推奨用量(2.3):
90 mg を初回静脈内投与の 8 週間後に皮下投与し、その後は 8 週間ごとに投与する。

----------剤形・含量----------

皮下注

- 注射液：45 mg/0.5 mL または 90 mg/mL(単回投与用プレフィルドシリンジに充填) (3)
- 注射液：45 mg/0.5 mL(単回投与用ガラスバイアルに充填) (3)

点滴静注

- 注射液：130 mg/26 mL（5 mg/mL）(単回投与用ガラスバイアルに充填)(3)

----------禁忌----------

ウステキヌマブまたは添加物に対する臨床的に意義のある過敏症（4）。

----------警告および使用上の注意----------

- 感染症：重篤な感染症の発現が認められている。臨床的に重要な活動性の感染症がみられる間は、STELARA®の投与を開始してはならない。重篤な感染症が発現又は臨床的に意義のある感染症の進行がみられる場合は、感染症が消失するまで STELARA®の投与中断を検討すること（5.1）。
- 特定の感染症の理論的発現リスク：遺伝的に IL-12/IL-23 が欠損している患者において、マイコバクテリア、サルモネラ菌およびカルメット・ゲラン菌（BCG）のワクチン接種による重篤な感染症が報告されている。臨床状況によって必要な場合には、これらの感染症の診断検査を検討すること（5.2）。
- 結核（TB）：STELARA®の投与を開始する前に、結核の感染について患者を評価すること。潜在性結核に対する治療は、STELARA®の投与を行う前に開始すること（5.3）。
- 悪性腫瘍：STELARA®は、悪性腫瘍の発生リスクを増大させる可能性がある。STELARA®の安全性は、悪性腫瘍の既往を有する患者または悪性腫瘍を有していることが分かっている患者においては検討されていない（5.4）。
- 過敏症反応：アナフィラキシー反応または他の臨床的に意義のある過敏症反応が生じることがある（5.5）。
- 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）：1 件の発現が報告されている。疑われる場合には、速やかに治療を行い、STELARA®の投与を中止すること（5.6）。

----------副作用----------

最も高頻度に認められている副作用：

- 乾癬(≥3%)：鼻咽頭炎、上気道感染症、頭痛および疲労（6.1）
- クローン病、導入(≥3%)：嘔吐（6.1）
- クローン病、維持(≥3%)：鼻咽頭炎、注射部位紅斑、外陰部腟カンジダ症／真菌感染、気管支炎、そう痒症、尿路感染、副鼻腔炎（6.1）

副作用の疑いがある場合には、Janssen Biotech, Inc.（1-800-JANSSEN（1-800-526-7736））または FDA（1-800-FDA-1088、もしくは *www.fda.gov/medwatch*）に報告して下さい。

「患者に説明する必要のある情報」および「医薬品ガイド」については、17 を参照のこと。

改定：2016 年 11 月

目次

1. 効能・効果 3
2. 用法・用量 3
3. 剤形･含量 7
4. 禁忌 7
5. 警告及び使用上の注意 7
6. 副作用 9
7. 薬物相互作用 13
8. 特別な患者集団への投与 14
9. 薬物乱用及び依存 16
10. 過量投与 16
11. 組成・性状 16
12. 臨床薬理 17
13. 非臨床毒性 19
14. 臨床試験 19
15. 参考文献 28
16. 包装・保存及び取扱い上の注意 28
17. 患者への情報提供 28

全処方情報

1. 効能・効果

1.1 乾癬（Ps）

STELARA® は、光線療法または全身療法の候補となる中等度から重度の局面型乾癬成人患者を対象とした治療薬である。

1.2 乾癬性関節炎（PsA）

STELARA® は、活動性乾癬性関節炎成人患者を対象とした治療薬である。STELARA® は単独またはメトトレキサート（MTX）との併用でも使用できる。

1.3 クローン病（CD）

STELARA® は、以下に該当する中等度から重度の活動期にあるクローン病成人患者を対象とした治療薬である。

- 免疫調節薬またはコルチコステロイドによる治療が不成功または不耐容であったが、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療は不成功でなかった患者、若しくは
- 1 種類以上の TNF 阻害薬による治療が不成功または不耐容であった患者

2. 用法・用量

2.1 乾癬

<u>成人に対する皮下投与</u>

- 体重が 100 kg 以下の患者における推奨用量は 45 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。
- 体重が 100 kg を超える患者における推奨用量は 90 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。

体重が 100 kg を超える患者では、45 mg も有効であることが示された。しかし、これらの患者では 90 mg の方がより高い効果が得られた*【臨床試験（14）を参照】*。

2.2 乾癬性関節炎

<u>成人に対する皮下投与</u>

- 推奨用量は 45 mg であり、これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。
- 体重が 100 kg を超える中等度から重度の局面型乾癬患者における推奨用量は 90 mg であり、

これを初回と 4 週間後に投与し、その後は 12 週間ごとに投与する。

2.3 クローン病

2.3.1 成人に対する静脈内投与による導入療法

STELARA® の単回点滴静注投与には、表 1 に規定する体重に基づく投与レジメンを用いる【*点滴静注用 STELARA® 130 mg バイアルの希釈方法（2.6）を参照*】。

表 1: STELARA®静脈内投与の初回用量

投与時点の患者の体重	**用量**	**130 mg/26 mL（5 mg/mL）STELARA® バイアル数**
55 kg 以下	260 mg	2
55 kg 超、85 kg 以下	390 mg	3
85 kg 超	520 mg	4

2.3.2 成人に対する皮下投与による維持療法

維持療法の推奨用量は 90 mg であり、これを初回静脈内投与の 8 週間後に皮下投与し、その後は 8 週間ごとに投与する。

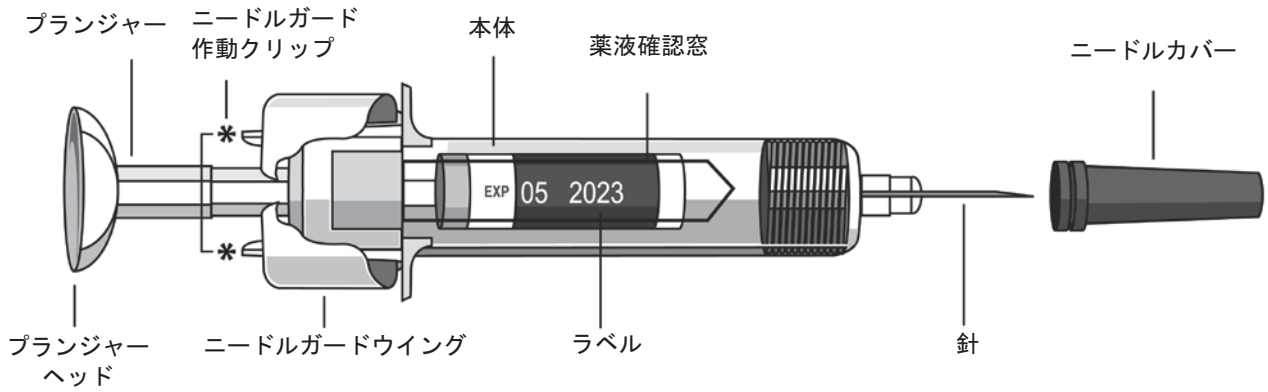
2.4 投与に際しての全般的な注意事項

- 皮下注射の方法について適切に訓練を行った後、医師が適切と判断した場合は、患者が STELARA® を自己注射することが可能である。「医薬品ガイド」に記載の指示に従うよう患者に指示すること【*「医薬品ガイド」を参照*】。
- 針カバーの素材には乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）が含まれている。ラテックスに過敏な者は針カバーを取り扱わないこと。
- 投与には前回の投与時と異なる解剖学的部位（上腕部、臀部、大腿部、または腹部のいずれかの四半部）に投与することが望ましく、圧痛や挫傷、紅斑または硬結がみられる皮膚には投与してはならない。単回投与バイアルの投与には 27 ゲージ x 0.5 インチの注射針を用いることが望ましい。
- STELARA® は、ガイダンスに従って医師の監督の下で投与すること。また、STELARA®投与を行った患者は綿密に観察し、経過観察のために定期的に通院させること。
- 投与前に STELARA® を目視により点検し、粒子状物質および変色がないかどうかを確認する。STELARA® は澄明で無色から淡黄色であり、半透明または白色の微粒子をいくつか含んでいる場合がある。本剤に変色または混濁がみられる場合、あるいはその他の粒子状物質がみられる場合には、本剤を使用してはならない。 本剤には保存剤は含まれていないため、バイアルや注射器に残った未使用製剤は廃棄すること。

2.5 STELARA®針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジ取り扱い方法

以下の取り扱い書を参考とすること。

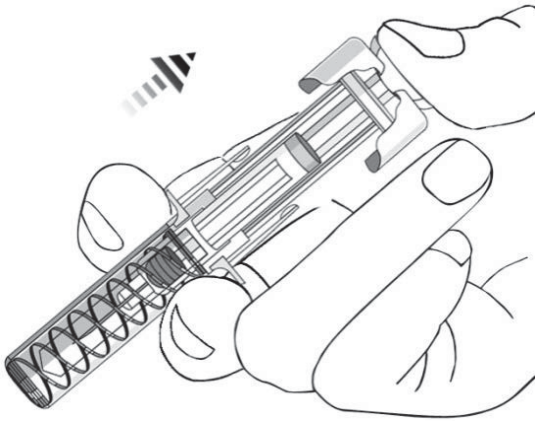
針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、操作中はいかなる場合も「ニードルガード作動クリップ」に触れないこと。



- 本体を持ち、「針カバー」を外すこと。**「プランジャー」または「プランジャーヘッド部」を持つと、「プランジャー」が動く恐れがあるため、決して持たないこと。「針カバー」が外れた状態で本品を落とした場合は、使用しないこと。**
- 注意事項に従って本品を皮下に投与すること**【***投与に際しての全般的な注意事項（2.1、2.2、2.3）を参照***】**。
- 「プランジャーヘッド」がニードルガードウイング部分に完全に挟まる状態まで「プランジャー」を押し込み、薬液をすべて投与すること。**ニードルガードが作動するためにはすべての薬液を投与する必要がある。**



- 投与後、「プランジャーヘッド」を押し続けたまま、針を皮膚から抜くこと。空のシリンジが上がってくるように、「プランジャーヘッド部」から親指をゆっくりと離し、下図のように注射針全体をニードルガード内に収納する。



- 使用後のプレフィルドシリンジは、耐貫通性容器に入れること。

2.6 点滴静注（クローン病）用 STELARA® 130 mg/26 mL（5 mg/mL）バイアルの調製および投与

点滴静注用 STELARA®溶液は医療従事者が無菌的に希釈、調製および投与すること。

1. 必要な STELARA® の用量およびバイアル本数を患者の体重に基づいて計算する（表 1）。STELARA® 26 mL 入りバイアルには、1 本あたりウステキヌマブ 130 mg が含まれている。
2. 加える STELARA®と等しい容量の 0.9%塩化ナトリウム注 USP を、250 mL 輸液バッグから抜き取り、廃棄する（STELARA®バイアル 1 本が必要な場合は塩化ナトリウム 26 mL を廃棄する。2 本の場合は 52 mL、3 本の場合は 78 mL、4 本の場合は 104 mL を廃棄する）。
3. 必要な各バイアルから STELARA® 26 mL を抜取り、250 mL 輸液バッグに添加する。輸液バッグ内の総容量は 250 mL とすること。穏やかに混合する。
4. 希釈した溶液を、投与前に目視により点検する。不透明な微粒子、変色または異物が確認された場合は使用しないこと。
5. 希釈した液体を 1 時間以上かけて点滴静注する。希釈後の輸液は点滴静注まで最長 4 時間保管することができる。
6. 輸液セットには、インラインの滅菌済み、非発熱性で、低たん白結合性のフィルター（孔径 0.2 μm）を使用する。
7. STELARA® は同一の静脈ラインで他剤と同時に投与しないこと。
8. STELARA® には保存剤は含まれていない。各バイアルは 1 回使い切りである。残った溶液は廃棄する。未使用の医薬品は各地域の要件に従って廃棄する。

2.6.1 貯法

必要に応じて、希釈後の輸液は室温（25°C 以下）で最長 4 時間保存することができる。凍結は避け、輸液の残った場合は廃棄する。

3. 剤形･含量

STELARA®（ウステキヌマブ）は無色から淡黄色の液体である。

3.1.1 皮下注

- 注射液：45 mg/0.5 mL または 90 mg/mL（単回投与用プレフィルドシリンジに充填）
- 注射液：45 mg/0.5 mL（単回投与用ガラスバイアルに充填）

3.1.2 点滴静注

- 注射液：130 mg/26 mL（5 mg/mL）、（単回投与用ガラスバイアルに充填）

4. 禁忌

STELARA®は、ウステキヌマブまたは添加物に対する臨床的に意義のある過敏症を有する患者には投与しないこと*【警告および使用上の注意（5.5）を参照】*。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 感染症

STELARA®は、感染症のリスクを増大させる可能性があるほか、潜在性感染を再活性化させる恐れがある。STELARA®を投与した被験者に、重篤な細菌感染症、真菌感染症およびウイルス感染症が認められている*【副作用（6.1）を参照】*。

臨床試験では乾癬、乾癬性関節炎およびクローン病患者において入院に至る重篤な感染症が認められた。乾癬患者において発現した重篤な感染症には、憩室炎、蜂巣炎、肺炎、虫垂炎、胆嚢炎、敗血症、骨髄炎、ウイルス感染症、胃腸炎および尿路感染症があった。乾癬性関節炎患者において発現した重篤な感染症には、胆嚢炎があった。クローン病患者において発現した重篤またはその他の臨床的に意義のある感染症には、肛門膿瘍、胃腸炎、ヘルペス眼感染、肺炎およびリステリア菌性髄膜炎があった。

臨床的に重要な活動性の感染症がみられる患者では、それが消失するか適切に治療されるまで、STELARA®の投与を開始してはならない。慢性感染症または再発性感染症の既往を有する患者では、STELARA®の投与を開始する前に、治療の危険性と有益性を勘案すること。

STELARA®治療下で感染症を示唆する徴候または症状が現れた場合には医師の診察を受け、さらに重篤またはその他の臨床的に意義のある感染症が認められた場合は、感染症が消失するか適切に治療されるまで投与の中止を検討することを、患者に指示すること。

5.2 特定の感染症に対する易感染性の理論的発現リスク

遺伝的に IL-12/IL-23 が欠損している人は、マイコバクテリア（非結核性マイコバクテリア、環境マイコバクテリアなど)、サルモネラ菌（非チフス菌株)、およびカルメット・ゲラン菌（BCG）のワクチン接種により、特に播種性感染症に罹患しやすい。このような患者では、重篤な感染症が報告されているほか、死亡も報告されている。

STELARA® の投与によって IL-12/IL-23 を薬理学的に阻害した患者がこのような感染症に罹患しやすくなるかどうかは不明である。臨床状況によって必要な場合には、組織培養や便培養などの適切な診断検査を検討すること。

5.3 投与前の結核評価

STELARA®を投与する前に、結核の感染について患者を評価すること。

活動性結核菌感染を有する患者には本剤を投与してはならない。潜在性結核に対する治療は、本剤の投与を行う前に開始すること。過去に潜在性または活動性結核に罹患していたことがある患者で、十分な治療が行われたかどうか確認できない場合には、本剤の投与を開始する前に抗結核薬による治療を検討すること。本剤を投与した患者に対しては、治療中ならびに治療後に活動性結核の徴候および症状について綿密な観察を行うこと。

5.4 悪性腫瘍

STELARA®は免疫抑制剤であり、悪性腫瘍の発生リスクを増大させる可能性がある。臨床試験で STELARA®を投与した被験者に悪性腫瘍の発生が認められている*【副作用（6.1）を参照】*。 げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40 の阻害に伴って悪性腫瘍の発生リスクが増大した*【非臨床毒性（13）を参照】*。

STELARA®の安全性は、悪性腫瘍の既往を有する患者および悪性腫瘍を有していることが判明している患者においては検討されていない。

市販後経験では、非黒色腫皮膚癌発現のリスク因子が認められた STELARA®投与患者に多発性皮膚扁平上皮癌の急性発現は報告されていない。STELARA®を投与するすべての患者に対しては、非黒色腫皮膚癌の発現について観察を行うこと。60 歳以上の患者、長期の免疫抑制療法の治療歴がある患者および PUVA 治療歴がある患者に対しては、十分に観察を行うこと【副作用（6.1）を参照】。

5.5 過敏症反応

STELARA®によるアナフィラキシー反応および血管浮腫を含む過敏症反応が市販後に報告されている*【副作用（6.1、6.3）を参照】*。アナフィラキシー反応または他の臨床的に意義のある過敏症反応が生じた場合は、適切な治療を開始し、STELARA®を中止すること。

5.6 可逆性後白質脳症症候群

乾癬および乾癬性関節炎の臨床試験において、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が 1 件報告されている。同被験者は、STELARA®の投与を約 2 年間の間に 12 回受け、頭痛、発作および

錯乱を呈した。それ以上の本剤の投与は行われず、適切な治療により完全に回復した。クローン病の臨床試験ではRPLSの症例は認められていない。

RPLSは神経疾患であり、脱髄や既知の感染性病原体によって引き起こされるものではない。RPLSでは、頭痛、発作、錯乱および視覚障害を呈することがある。本疾患との間に関連性が認められているものには、子癇前症、子癇、急性高血圧、細胞毒性薬および免疫抑制療法などがあり、死亡も報告されている。

RPLSが疑われる場合には、適切な治療を行い、STELARA®の投与を中止すること。

5.7 ワクチン接種

STELARA®による治療を開始する前に、現行のワクチン接種ガイドラインで推奨されている年齢に適したワクチン接種をすべて行っておく必要がある。STELARA®を投与している患者に生ワクチンを接種してはならない。BCGワクチンは、STELARA®による治療期間中、治療開始前1年間、および治療中止後1年間は接種してはならない。STELARA®を投与している患者の家族に生ワクチンを接種する場合、接種した家族から患者に伝播する恐れがあるため、慎重に行うこと。

生ワクチン以外のワクチンをSTELARA®による治療期間中に接種しても、疾患を予防するのに十分な免疫応答を得ることができない可能性がある。

5.8 併用療法

乾癬の試験では、STELARA®を他の免疫抑制剤または光線療法と併用した場合の安全性については評価されていない。遺伝子操作によってIL-12とIL-23の両方およびIL-12のみを欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生が早まったほか、発生頻度も増加した*【非臨床毒性（13.1）を参照】*。

6. 副作用

以下の重篤な副作用については、本書の別の項で考察している：

- 感染症*【警告および使用上の注意（5.1）を参照】*
- 悪性腫瘍*【警告および使用上の注意（5.4）を参照】*
- 過敏症反応*【警告および使用上の注意（5.5）を参照】*
- 可逆性後白質脳症症候群*【警告および使用上の注意（5.6）を参照】*

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできないほか、臨床試験で認められた副作用の発現率は実際の発現率を反映していない場合がある。

6.1.1 乾癬

以下に示す安全性データは、乾癬被験者 3117 例に STELARA®を投与した際に得られた安全性データである。このうち 2414 例が 6 ヵ月以上の投与を受け、1855 例が 1 年以上の投与を受け、1653 例が 2 年以上の投与を受け、1569 例が 3 年以上の投与を受け、1482 例が 4 年以上の投与を受け、838 例が 5 年以上の投与受けた。

Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2 のプラセボ対照期中に 1%以上の発現率で認められた副作用のうち、発現率がプラセボ群よりも STELARA®群で高かった副作用を表 2 にまとめる【*臨床試験 (14) を参照*】。

表 2: Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2 の 12 週目までに被験者の 1%以上に報告された副作用

		STELARA®	
	プラセボ	45 mg	90 mg
投与例数	**665**	**664**	**666**
鼻咽頭炎	51 (8%)	56 (8%)	49 (7%)
上気道感染	30 (5%)	36 (5%)	28 (4%)
頭痛	23 (3%)	33 (5%)	32 (5%)
疲労	14 (2%)	18 (3%)	17 (3%)
下痢	12 (2%)	13 (2%)	13 (2%)
背部痛	8 (1%)	9 (1%)	14 (2%)
浮動性めまい	8 (1%)	8 (1%)	14 (2%)
咽喉頭疼痛	7 (1%)	9 (1%)	12 (2%)
そう痒症	9 (1%)	10 (2%)	9 (1%)
注射部位紅斑	3 (<1%)	6 (1%)	13 (2%)
筋肉痛	4 (1%)	7 (1%)	8 (1%)
うつ病	3 (<1%)	8 (1%)	4 (1%)

Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2 の対照期から 12 週目までに発現率が 1%未満であった副作用には、蜂巣炎、帯状疱疹、憩室炎および特定の注射部位反応（疼痛、腫脹、そう痒感、硬結、出血、内出血および刺激感）があった。

臨床試験中に RPLS の症例が 1 件認められている【*警告および使用上の注意（5.6）を参照*】。

6.1.2 感染症

乾癬被験者を対象とした臨床試験のプラセボ対照期（追跡調査の平均値：プラセボ投与被験者で 12.6 週間、STELARA®投与被験者で 13.4 週間）において、感染症が STELARA®投与被験者の 27%（追跡調査 1 被験者-年あたり 1.39）に報告され、プラセボ投与被験者の 24%（追跡調査 1 被験者-年あたり 1.21）に報告された。重篤な感染症は、STELARA®投与被験者の 0.3%（追跡調査 1 被験者-年あたり 0.01）に報告され、プラセボ投与被験者の 0.4%（追跡調査 1 被験者-年あたり 0.02）に報告された【*警告および使用上の注意（5.1）を参照*】。

乾癬に関する臨床試験の対照および非対照期間（追跡調査の中央値 3.2 年）では、8998 被験者-曝露年となり、STELARA®投与被験者の 72.3%で感染症が報告された（追跡調査 1 被験者-年あたり 0.87）。重篤な感染症は、被験者の 2.8%に報告された（追跡調査 1 被験者-年あたり 0.01）。

6.1.3 悪性腫瘍

乾癬に関する臨床試験の対照部分と非対照部分（追跡調査の中央値 3.2 年）において、8998 被験者-曝露年となり、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が STELARA®投与被験者の 1.7%に報告された（追跡調査 100 被験者-年あたり 0.60）。非黒色腫皮膚癌は、STELARA®投与被験者の 1.5%に報告された（追跡調査 100 被験者-年あたり 0.52）*【警告および使用上の注意（5.4）を参照】*。臨床試験において非黒色腫皮膚癌以外に最も高頻度に認められている悪性腫瘍は、前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌および乳癌であった。臨床試験の対照および非対照部分において STELARA®投与患者に発現した非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍は、SEER データベースによると、米国の一般集団に予測される悪性腫瘍と種類および発現数の点で類似していた（年齢、性別、および人種で調整）[1]。

6.1.4 乾癬性関節炎

2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、活動性乾癬性関節炎（PsA）成人患者 927 例を対象に、STELARA®の安全性の評価を行った。PsA 患者における STELARA®の全体的な安全性プロファイルは、乾癬に関する臨床試験において認められた安全性プロファイルと一致した。PsA に関する臨床試験のプラセボ対照部分における関節痛、悪心および歯牙感染の発現頻度は、プラセボ投与患者に比べ STELARA®投与患者で高かった（関節痛で 1%に対して 3%、悪心で 1%に対して 3%、歯牙感染で 0.6%に対して 1%）。

6.1.5 クローン病

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験（3 試験）において、中等度から重度の活動期にあるクローン病［クローン病活動性指数（CDAI）が 220 以上、450 以下］患者 1407 例を対象に、STELARA®の安全性を評価した。これらの 1407 例の患者には、治験薬であるウステキヌマブ静注製剤が過去に投与されていたが有効性解析に用いられなかった 40 例が含まれた。CD-1 および CD-2 試験では、470 例に対して、体重に基づく投与レジメンの STELARA®（6 mg/kg）を導入療法として単回静脈内投与し、466 例に対してプラセボを投与していた*【用法・用量（2.3）を参照】*。CD-1 または CD-2 試験のいずれかで responder となった患者を、CD-3 試験において、維持療法として STELARA®90 mg を 8 週間ごとに 44 週間皮下投与する群とプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。これら 3 試験における患者には、クローン病に対して以下の併用薬も投与することができた：アミノサリチル酸、免疫調節薬［アザチオプリン（AZA）、6-メルカプトプリン（6-MP）、メトトレキサート（MTX）］、経口コルチコステロイド（プレドニゾン、ブデソニド）および／または抗菌薬*【臨床成績（14.3）を参照】*。

STELARA®の安全性プロファイルは、乾癬および乾癬性関節炎に関する臨床試験において認められた安全性プロファイルと一致した。CD-1 と CD-2 試験、さらに CD-3 で高頻度に認められた副作用をそれぞれ表 3 と表 4 に一覧にしている。

表 3: **CD-1 および CD-2 試験の 8 週目までに、STELARA®投与患者の 3%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べ多く認められた、高頻度の副作用**		
	プラセボ **N=466**	**STELARA®** **6 mg/kg の単回静脈内投与による導入療法** **N=470**
嘔吐	3%	4%

その他、CD-1 および CD-2 試験の患者において低頻度に認められた副作用は、無力症（1%対 0.4%）、ざ瘡（1%対 0.4%）およびそう痒症（2%対 0.4%）であった。

表 4: **CD-3 試験の 44 週目までに、STELARA®投与患者の 3%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べ多く認められた、高頻度の副作用**		
	プラセボ **N=133**	**STELARA®** **90 mg の 8 週間ごとの皮下投与による維持療法** **N=131**
鼻咽頭炎	8%	11%
注射部位紅斑	0	5%
外陰部腟カンジダ症／真菌感染	1%	5%
気管支炎	3%	5%
そう痒症	2%	4%
尿路感染	2%	4%
副鼻腔炎	2%	3%

感染症

クローン病患者において発現した重篤またはその他の臨床的に意義のある感染症には、肛門膿瘍、胃腸炎および肺炎があった。さらにリステリア菌性髄膜炎およびヘルペス眼感染も各 1 例報告された。

6.1.6 悪性腫瘍

クローン病臨床試験で最長 1 年間投与したとき、STELARA®投与患者の 0.2%（100 患者-年あたり 0.36）およびプラセボ投与患者の 0.2%（100 患者-年あたり 0.58）に非メラノーマ性皮膚癌が発現した。非メラノーマ性皮膚癌以外の悪性腫瘍は STELARA®投与患者の 0.2%（100 患者-年あたり 0.27）に発現したが、プラセボ群では認められなかった。

6.1.7 アナフィラキシーを含む過敏症反応

CD 試験では 2 例の患者において STELARA®投与後に過敏症反応が発現した。1 例（STELARA®皮下投与患者の 0.1%）の患者で、単回皮下投与後にアナフィラキシーに一致する徴候および症状（咽喉絞扼感、息切れおよび潮紅）が発現した。さらに 1 例（STELARA®静脈内投与患者の 0.08%）

の患者で、STELARA®の初回静脈内投与後に過敏症反応に一致／関連する徴候および症状（胸部不快感、潮紅、蕁麻疹、体温上昇）が発現した。これらの患者には経口抗ヒスタミン薬またはコルチコステロイドが投与され、いずれの症状も 1 時間以内に消失した。

6.2 免疫原性

乾癬および乾癬性関節炎に関する臨床試験において STELARA®を投与した患者の約 6%に抗ウステキヌマブ抗体が発生したが、抗体価は概ね低かった。クローン病の臨床試験では、STELARA®投与患者の 3%未満において抗ウステキヌマブ抗体が発現した。抗ウステキヌマブ抗体の発生と注射部位反応の発現との間に明らかな関連は認められなかった。乾癬、乾癬性関節炎およびクローン病に関する臨床試験では、ウステキヌマブに関連する重篤な過敏症反応は認められなかった。乾癬に関する臨床試験では、抗ウステキヌマブ抗体陽性となった患者の大多数に中和抗体が認められた。

上述のデータは、抗ウステキヌマブ抗体の検査結果が陽性であった被験者の割合を表すものであり、測定法の感度および特異性に大きく左右される。また、ある測定法で認められる抗体陽性の発生率は、サンプルの取り扱い方法、サンプルの採取時期、併用薬および基礎疾患などのいくつかの要因による影響を受ける可能性がある。以上の理由から、ウステキヌマブに対する抗体の発生率を他の製剤に対する抗体の発生率と比較すると誤解を招く恐れがある。

6.3 市販後経験

STELARA®の市販後経験において以下の副作用が報告されている。これらの副作用は規模不明の集団を対象に自発的に報告されるため、必ずしもその発現頻度を確実に推定することも、STELARA®曝露との因果関係を確立することもできない。

*免疫系障害：*重篤な過敏症反応（アナフィラキシー反応および血管浮腫を含む）、他の過敏症反応（発疹および蕁麻疹を含む）**【***警告および使用上の注意（5.5）を参照***】**。

*皮膚反応：*膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症。

7. 薬物相互作用

7.1 生ワクチン

STELARA®と生ワクチンの併用は避けること**【***警告および使用上の注意（5.7）を参照***】**。

7.2 併用療法

乾癬に関する臨床試験では、STELARA®を免疫抑制剤または光線療法と併用した場合の安全性については検討されていない【警告および使用上の注意（5.8）を参照】。乾癬性関節炎に関する試験では、メトトレキサートと併用しても、STELARA®の安全性にも有効性にも影響を認めなかった。クローン病に関する試験では、患者の約 30%に免疫調節薬（6-メルカプトプリン、アザチ

オプリン、メトトレキサート）が併用され、患者の約 40%にはコルチコステロイドが併用されていた。これらの併用療法は STELARA®の安全性および有効性に影響を認めなった。

7.3 CYP450 の基質

慢性的な炎症時に、特定のサイトカイン（例：IL-1、IL-6、IL-10、TNFαIFN）が高値を示すことで CYP450 酵素の生成に変化が生じる可能性がある。このため、IL-12 および IL-23 拮抗薬である STELARA®が CYP450 酵素の生成を正常化することが考えられる。CYP450 の基質となる薬剤、特に治療域が狭い薬剤を併用している患者に STELARA®の投与を開始する場合は、治療効果（ワルファリンなど）あるいは薬物濃度（シクロスポリンなど）のモニタリングを検討し、必要に応じて個々の薬剤の用量を調節すること *【臨床薬理（12.3）を参照】*。

7.4 アレルゲン免疫療法

アレルゲン免疫療法を受けた患者における STELARA®の使用については評価されていない。STELARA®はアレルゲン免疫療法の防御効果を減弱させる（忍容性を低下させる）ことがあり、これによりアレルゲン免疫療法施行時にアレルギー反応のリスクが増大する可能性がある。そのため、アレルゲン免疫療法を受けている患者または受けたことがある患者では、特にアナフィラキシー反応について、注意する必要がある。

8. 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

8.1.1 妊娠中の曝露に関するレジストリー

妊娠中に STELARA®に曝露した女性を対象に妊娠転帰を観察する妊婦レジストリーが存在する。患者を登録することが推奨される（電話番号：1-877-311-8972）。

8.1.2 リスクに関する要約

妊婦における STELARA®の使用に関するデータは僅かであるため、薬物に関連したリスクに関して十分な情報は得られていない *【データ参照】*。動物の生殖・発生毒性試験において妊娠サルにウステキヌマブを投与し、ヒト皮下投与最大推奨用量（MRHD）を投与したときのヒト曝露量の 100 倍の曝露量となったとき、発生に関する有害作用は認められなかった。

どのような妊娠も、先天異常、死産、その他の有害な転帰に至る背景的なリスクを有している。本対象集団において推定される、重大な先天異常および流産の背景的リスクは不明である。米国の一般集団において推定される、臨床的に確認された妊娠例の重大な先天異常および流産の背景的リスクは、それぞれ 2～4%および 15～20%である。

8.1.3 データ

ヒトにおけるデータ

観察研究、既報の症例報告および製造販売後調査から得られている、妊婦における STELARA®の使用に関するデータは僅かであり、薬物に関連したリスクについて十分な情報は提供されていない。

8.1.3.1 動物のデータ

カニクイザルを用いた 2 件の胚･胎児発生毒性試験においてウステキヌマブを検討した。器官形成期にウステキヌマブを週 2 回皮下投与または週 1 回静脈内投与した妊娠サルから出生した胎児において、催奇形性またはその他の発生に関する有害作用は認められなかった。妊娠サルにおける血清中ウステキヌマブ濃度は、ウステキヌマブ 90 mg を週 1 回、4 週間皮下投与した患者で認められた血清中濃度に比べ、100 倍以上高かった。

胚･胎児発生と出生前および出生後の発生を組み合わせた毒性試験において、妊娠カニクイザルの器官形成開始から分娩後 33 日まで、ヒト皮下投与時の曝露量の 100 倍を超える曝露量でウステキヌマブを週 2 回皮下投与した。新生児死亡は 22.5 mg/kg で投与した 1 例の新生児および 45 mg/kg で投与した 1 例の新生児に認められた。出生児の出生後 6 ヵ月までの機能的発達、形態学的発達および免疫学的発達に及ぼすウステキヌマブに関連した影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

8.2.1 リスクに関する要約

ヒト乳汁中のウステキヌマブの存在、母乳栄養児に対する影響、または乳産生量に対する影響についてデータは得られていない。ウステキヌマブを投与した授乳中のサルにおいて、ウステキヌマブの乳汁中での存在が認められている。泌乳の生理学には種差が存在することから、動物データからヒト乳汁中の薬物濃度を正しく予測することはできない。ヒト乳汁中には母体 IgG が存在することが知られている。既報のデータからは、ウステキヌマブが高分子であり、かつ消化管内で分解されることから、母乳栄養児の全身曝露量は低いと予想されることが示唆されている。しかし、もしウステキヌマブがヒト乳汁に移行としても、消化管内における局所曝露の影響は不明である。

母乳が発達および健康に及ぼす影響を、母親の臨床的な STELARA®の必要性、および STELARA®または母親の基礎疾患の母乳栄養児に対する潜在的な有害作用と勘案する必要がある。

8.3 小児への投与

小児患者における STELARA®の安全性および有効性は確立されていない。

8.4 高齢者への投与

STELARA®を投与した被験者 5884 例のうち、計 306 例が 65 歳以上であり（乾癬患者 183 例、乾癬性関節炎患者 65 例、クローン病患者 58 例）、このうち 34 例が 75 歳以上であった。高齢被験

者と若年被験者の安全性および有効性に違いはみられなかったが、65 歳以上の被験者がそれよりも若い被験者と異なる反応を示すかどうかを検討するには被験者数が不十分である。

9. 薬物乱用及び依存

10. 過量投与

臨床試験では、6 mg/kg までの単回静脈内投与が行われており、用量制限毒性は認められていない。過量投与が起きた場合には、副作用の徴候または症状が現われていないかどうか患者を観察し、速やかに適切な対症療法を開始することが望まれる。

11. 組成・性状

ウステキヌマブは、IL-12 および IL-23 サイトカインの p40 サブユニットに対するヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。ウステキヌマブは、遺伝子組換え技術を用いて、特性解析が十分になされた組換え細胞株から産生され、標準的なバイオプロセス技術により精製されたものである。製造工程には、ウイルス除去の工程が含まれている。ウステキヌマブは 1326 個のアミノ酸から構成されており、推定分子量は 148,079～149,690 ダルトンである。

STELARA®（ウステキヌマブ）注射剤は無菌で保存剤を含まず、無色から淡黄色の溶液で、半透明または白色の微粒子をいくつか含んでいる場合がある（pH 5.7～6.3）。

11.1.1 STELARA®（皮下投与用）

ウステキヌマブ 45 mg（0.5 mL）およびウステキヌマブ 90 mg（1 mL）は、27 ゲージ x 0.5 インチの注射針付単回投与用プレフィルドシリンジ入りの無菌溶液として供給され、さらにウステキヌマブ 45 mg（0.5 mL）は、コーティングを施した密栓付きの 2 mL の単回投与用 Type I ガラスバイアルに充填されて供給される。シリンジにはニードルガードおよび乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む針カバーが装着されている。

0.5 mL プレフィルドシリンジまたはバイアルの場合、1 本あたりウステキヌマブ 45 mg、L-ヒスチジンおよび L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（0.5 mg）、ポリソルベート 80（0.02 mg）および精製白糖（38 mg）が送達される。

1 mL プレフィルドシリンジの場合、1 本あたりウステキヌマブ 90 mg、L-ヒスチジンおよび L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（1 mg）、ポリソルベート 80（0.04 mg）および精製白糖（76 mg）が送達される。

11.1.2 STELARA®（点滴静注用）

ウステキヌマブ 130 mg（26 mL）は、コーティングを施した密栓付きの 30 mL の単回投与用 Type I ガラスバイアルに充填されて供給される。

26 mL バイアル 1 本あたり、ウステキヌマブ 130 mg、二ナトリウム二水和物 EDTA（0.52 mg）、L-ヒスチジン（20 mg）および L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（27 mg）、 L-メチオニン（10.4 mg）、ポリソルベート 80（10.4 mg）および精製白糖（2210 mg）が送達される。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ウステキヌマブはヒトサイトカイン IL-12 及び IL-23 の共通サブユニットである p40 たん白に特異的に結合する完全ヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。IL-12 及び IL-23 は生理的に分泌されるサイトカインであり、ナチュラルキラー（NK）細胞の活性化、並びに CD4 陽性 T 細胞の分化及び活性化などの炎症及び免疫反応に関与している。*in vitro* 試験で、細胞表面上に発現している IL-12Rβ1 受容体たん白と IL-12 および IL-23 の結合を阻害することにより、これらのサイトカインによるシグナル伝達系およびサイトカインカスケードを阻害することが明らかになっている。サイトカイン IL-12 および IL-23 は、クローン病の特徴である慢性炎症に対する重要な寄与因子であることが示唆されている。動物の大腸炎モデルにおいて、IL-12 および IL-23 の p40 サブユイット（ウステキヌマブの標的）が遺伝的に欠損しているか、または抗体によりこれを遮断したとき、保護的に作用することが明らかにされている。

12.2 薬力学

1 件の小規模な探索的試験において、乾癬被験者を対象にベースライン時および投与 2 週間後にかけて皮膚病変の生検サンプル中のウステキヌマブが標的とする分子である IL-12 および IL-23 を測定したところ、mRNA 発現量に減少が認められた。

12.3 薬物動態

12.3.1 吸収

乾癬被験者にウステキヌマブ 45 mg（22 例）および 90 mg（24 例）を単回皮下投与した場合の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は、それぞれ 13.5 日および 7 日であった。健康被験者（30 例）にウステキヌマブ 90 mg を単回皮下投与した場合の T_{max} の中央値（8.5 日）は、乾癬被験者で認められたものと同程度であった。

乾癬患者に STELARA®を反復皮下投与した場合、28 週目までに血清中ウステキヌマブ濃度が定常状態に達した。12 週間ごとに皮下投与した際、血清中ウステキヌマブ濃度に時間の経過に伴う明らかな蓄積は認められなかった。

クローン病患者に静脈内投与による推奨用量の導入療法を行った後、最高血清中ウステキヌマブ濃度の平均値は 125.2 ± 33.6 mcg/mL であった。推奨用量（90 mg）の皮下投与による維持療法を、8 週目から 8 週間ごとに行った。定常状態のウステキヌマブ濃度は、2 回目の維持投与を開始することで達成された。8 週間ごとに皮下投与した際、ウステキヌマブ濃度に時間の経過に伴う

明らかな蓄積は認められなかった。ウステキヌマブ 90 mg を 8 週間ごとに投与したとき定常状態トラフ濃度平均値は 2.51 ± 2.06 mcg/mL であった。

12.3.2 分布

クローン病患者におけるウステキヌマブの母集団薬物動態解析において、中心コンパートメントの分布容積は 2.74 L（95% CI: 2.69, 2.78）で、定常状態の総分布容積は 4.62 L であった。

12.3.3 排泄

皮下投与した場合の半減期の平均値（± SD）は、乾癬に関する試験全体で 14.9 ± 4.6 日～45.6 ± 80.2 日であった。クローン病の母集団薬物動態解析において、クリアランスは 0.19 L/日（95% CI: 0.185, 0.197）で、推定終末相半減期の中央値は約 19 日間であった。

12.3.4 代謝

ウステキヌマブの代謝経路は解明されていない。ウステキヌマブはヒト IgG1κ モノクローナル抗体であることから、内因性 IgG と同様に異化経路を介して小ペプチドおよびアミノ酸に分解されると考えられる。

12.3.5 特別な集団への投与

12.3.5.1 体重

乾癬被験者または乾癬性関節炎被験者に同量を投与した場合、血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は、体重が 100 kg 以下の被験者よりも体重が 100 kg を超える被験者の方が低かった。ウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は、90 mg 群で体重が 100 kg を超える被験者および 45 mg 群で体重が 100 kg 以下の被験者とも同等であった。

12.3.5.2 年齢：高齢患者への投与

年齢がウステキヌマブの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、(65 歳以上の乾癬患者 106/1937 例を対象とした）母集団薬物動態解析を行った。65 歳以上の被験者において、薬物動態パラメータ（クリアランスおよび分布容積）の明らかな変化はみられなかった。

12.3.5.3 薬物相互作用試験

IL-12 および IL-23 が CYP450 酵素の調節に及ぼす影響を、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において評価した。その結果、10 ng/mL の IL-12 および／または IL-23 はヒト CYP450 酵素活性（CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 または 3A4）を変化させないことが明らかとなった。ただし、*in vitro* データの臨床的重要性は確立されていない *【薬物相互作用（7.3）を参照】*。

STELARA®を用いた *in vivo* の薬物相互作用試験は実施されていない。

母集団薬物動態学的データ解析から、乾癬性関節炎患者においてウステキヌマブのクリアランスは MTX、NSAID および経口コルチコステロイドの併用または TNF 阻害薬による前治療による影響を受けないことが示された。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

STELARA®のがん原性および変異原性を検討した動物実験は実施されていない。公表文献から、腫瘍を移植したマウスにマウス IL-12 を投与したところ、抗腫瘍効果が認められ、また IL-12/IL-23p40 ノックアウトマウスまたは抗 IL-12/IL-23p40 抗体を投与したマウスで腫瘍に対する宿主の防御力低下が認められたことが判明している。遺伝子操作によって IL-12 と IL-23 の両方または IL-12 のみを欠損させたマウスで、野生型マウスと比較して、紫外線による皮膚癌の発生が早まったほか、発生頻度も増加した。悪性腫瘍の発生リスクに関するマウスモデルでみられたこれら実験所見のヒトにおける意義は不明である。

交尾期前および交尾期中にウステキヌマブを 45 mg/kg までの用量で週 2 回（mg/kg 単位で MRHD の 45 倍）皮下投与した雄カニクイザルの受胎能に影響はみられなかった。ただし、雄性と交配した雌性の受胎能および妊娠については評価しなかった。

雌マウスに類似 IL-12/IL-23p40 抗体を 50 mg/kg までの用量で、妊娠前および妊娠初期中に週 2 回皮下投与しても受胎能に及ぼす影響はみられなかった。

13.2 動物における毒性または薬理

サルにウステキヌマブを 45 mg/kg の用量で週 2 回、26 週間皮下投与した結果、10 例中 1 例に細菌感染が認められた。

14. 臨床試験

14.1 乾癬

2 件の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2）に計 1996 例の被験者を組み入れた。対象とした患者は、18 歳以上の局面型乾癬患者のうち、病変が最低でも体表面積の 10%を占めており、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 以上、かつ光線療法または全身療法の候補となる患者とした。滴状乾癬、乾癬性紅皮症または膿疱性乾癬を有する患者はこれらの試験から除外した。

Ps STUDY 1 には 766 例、Ps STUDY 2 には 1230 例を組み入れ、いずれの試験でも 28 週目まで同様のデザインを用いた。両試験では被験者を、プラセボ群、STELARA® 45 mg 群または STELARA® 90 mg 群に均等な比率で無作為割り付けした。STELARA®群に無作為割り付けした被験者には、体重に関係なく、45 mg または 90 mg を 0 週目、4 週目および 16 週目に投与した。プ

ラセボ群に無作為割り付けした被験者には、0 週目と 4 週目にプラセボを投与し、その後 STELARA®群（45 mg 群または 90 mg 群のいずれか）にクロスオーバーして、12 週目と 16 週目に STELARA®を投与した。

評価項目は両試験とも、ベースラインから 12 週目までの PASI スコアに 75%以上の改善（PASI 75）が認められた患者の割合、および医師による包括的評価（PGA）で治療効果（消失または軽微）が認められた患者の割合とした。PGA は 0（消失）～5（重度）の 6 つの段階からなる評価尺度であり、局面の肥厚または硬結、紅斑、および鱗屑に主眼を置いた医師の包括的な乾癬の評価を表すものである。

いずれの試験でも、全投与群における被験者のベースライン PASI スコアの中央値は約 17～18 であった。ベースライン PGA スコアが顕著または重度であった被験者の割合は、Ps STUDY 1 が 44%、Ps STUDY 2 が 40%であった。乾癬治療として、全被験者の約 2/3 が過去に光線療法を受けたことがあり、69%が過去に従来の全身療法または生物学的療法のいずれかを受けたことがあった（このうち 56%が過去に従来の全身療法を受けた経験があり、43%が過去に生物学的療法を受けた経験があった）。被験者の計 28%に乾癬性関節炎の既往がみられた。

14.1.1 臨床効果

Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2 の成績を下記の表 5 に示す。

表 5: Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2 の臨床成績

12 週目	**Ps STUDY 1**			**Ps STUDY 2**		
		STELARA®			**STELARA®**	
	プラセボ	**45 mg**	**90 mg**	**プラセボ**	**45 mg**	**90 mg**
無作為割り付け例数	255	255	256	410	409	411
PASI 75 達成	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
PGA（消失または軽微）	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)

年齢、性別および人種の部分集団について検討を行ったが、これらの部分集団間で STELARA®の効果に差はみられなかった。

体重が 100 kg 以下の被験者における達成率は、45 mg 群および 90 mg 群の両群で同程度であったが、体重が 100 kg を超える被験者では、45 mg 群よりも 90 mg 群で高い達成率が認められた（下記の表 6）。

表 6: Ps STUDY 1 および Ps STUDY 2 の体重別の臨床成績

	Ps STUDY 1			Ps STUDY 2		
	プラセボ	STELARA® 45 mg	STELARA® 90 mg	プラセボ	STELARA® 45 mg	STELARA® 90 mg
無作為割り付け例数	**255**	**255**	**256**	**410**	**409**	**411**
12 週目の PASI 75 達成*						
≤100 kg	4%	74%	65%	4%	73%	78%
	6/166	124/168	107/164	12/290	218/297	225/289
>100 kg	2%	54%	68%	3%	49%	71%
	2/89	47/87	63/92	3/120	55/112	86/121
12 週目の PGA（消失または軽微）*						
≤100 kg	4%	64%	63%	5%	74%	75%
	7/166	108/168	103/164	14/290	220/297	216/289
>100 kg	3%	49%	58%	3%	51%	69%
	3/89	43/87	53/92	4/120	57/112	84/121

* 患者には 0 週目および 4 週目に治験薬を投与した。

Ps STUDY 1 において 28 週目および 40 週目の両時点で PASI 75 を達成した被験者を 40 週目に STELARA®継続投与群（40 週目に STELARA®を投与）または投与中止群（40 週目にプラセボを投与）のいずれかに再度無作為割り付けした。52 週目において PASI 75 を達成した被験者の割合は、STELARA®継続投与群に再度無作為割り付けした被験者では 89%（162 例中 144 例）であったのに対して、プラセボ群（28 週目の投与以降から投与中止）に再度無作為割り付けした被験者では 63%（159 例中 100 例）であった。投与中止群に割り付けした被験者における PASI 75 反応消失までの時間の中央値は 16 週であった。

14.2 乾癬性関節炎

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）または疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の投与にもかかわらず、活動性 PsA（5 つ以上の腫脹関節および 5 つ以上の圧痛関節）を有する 18 歳以上の成人患者を対象とした 2 件の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において 927 例（PsA STUDY 1、n=615；PsA STUDY 2、n=312）における STELARA®の安全性および有効性を検討した。これらの試験の患者は PsA と診断されてから 6 ヵ月以上経過していた。関節リウマチ小結節が認められない多発性関節炎（39%）、末梢関節炎を伴う脊椎炎（28%）、非対称性の末梢関節炎（21%）、遠位指節間病変（12%）および破壊性関節炎（0.5%）を含む、PsA の各サブタイプの患者を登録した。いずれの試験でも 70%および 40%を超える患者にベースライン時にそれぞれ腱付着部炎および指炎が認められた。

患者を 0 週目と 4 週目およびそれ以降は 12 週ごと（q12w）に STELARA® 45 mg、90 mg、またはプラセボを皮下投与する群に無作為割り付けした。患者の約 50%が引き続き安定した用量で

MTX（25 mg/週以下）の投与を受けた。主要評価項目は、24 週目に ACR 20 を達成する患者の割合であった。

PsA STUDY 1 および PsA STUDY 2 では、それぞれ患者の 80%および 86%が DMARD による治療を受けたことがあった。PsA STUDY 1 では、抗腫瘍壊死因子（TNF）-α 薬による前治療は許可しなかった。PsA STUDY 2 では、患者の 58%（n=180）が TNF 阻害薬による治療を受けたことがあり、このうち 70%を超える患者が任意の時点での有効性の欠如または不耐容のため、TNF 阻害薬を中止していた。

14.2.1 臨床効果

いずれの試験でも、24 週目に ACR 20、ACR 50 および PASI 75 を達成した患者の割合はプラセボ群より STELARA® 45 mg 群および 90 mg 群の方が高かった（表 7 参照）。STUDY 2 でも ACR 70 を達成した患者の割合は STELARA® 45 mg 群および 90 mg 群で高かったが、その差は数値上のみで認められた（p=有意差なし）。前 TNFα 治療に関係なく反応を達成した患者の割合は同程度であった。

表 7: PsA STUDY 1 および PsA STUDY 2 において 24 週目に ACR 20、ACR 50、ACR 70 および PASI 75 を達成した患者

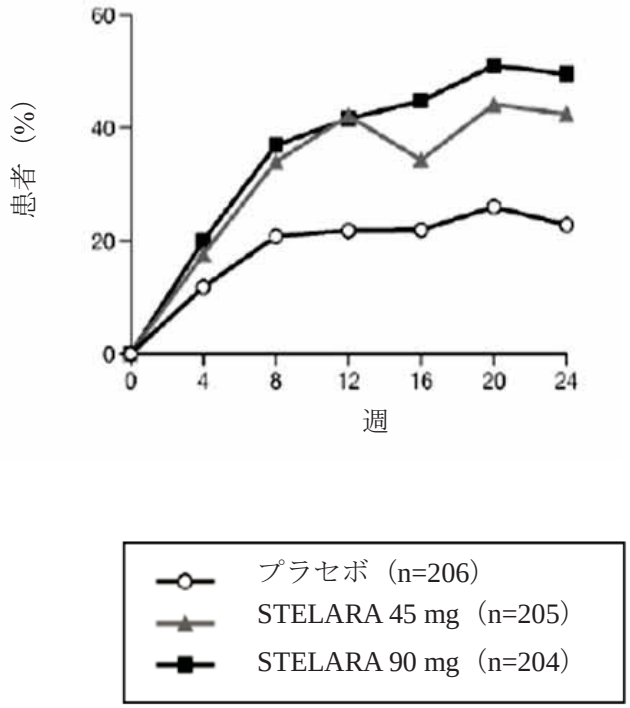
	PsA STUDY 1			PsA STUDY 2		
		STELARA®			STELARA®	
	プラセボ	45 mg	90 mg	プラセボ	45 mg	90 mg
無作為割り付け例数	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 を達成した患者数（%）	47 (23%)	87 (42%)	101 (50%)	21 (20%)	45 (44%)	46 (44%)
ACR 50 を達成した患者数（%）	18 (9%)	51 (25%)	57 (28%)	7 (7%)	18 (17%)	24 (23%)
ACR 70 を達成した患者数（%）	5 (2%)	25 (12%)	29 (14%)	3 (3%)	7 (7%)	9 (9%)
BSA3%以上の患者数[a]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 を達成した患者数（%）	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%)	45 (56%)

a ベースライン時に乾癬皮膚病変が BSA の 3%以上に認められた患者数

ACR 20 を達成した患者の割合を来院別に図 1 に示す。

図 1： 24 週目までに ACR 20 を達成した患者の割合

PsA STUDY 1



ACR 反応基準の構成要素の結果を表 8 に示す。

表 8:　24 週目の ACR 構成要素のベースラインからの平均変化量			
	PsA STUDY 1		
		STELARA®	
	プラセボ（N=206）	**45 mg（N= 205）**	**90 mg（N= 204）**
腫脹関節数 [a]			
ベースライン	15	12	13
24 週目の平均変化量	-3	-5	-6
圧痛関節数 [b]			
ベースライン	25	22	23
24 週目の平均変化量	-4	-8	-9
患者疼痛評価 [c]			
ベースライン	6.1	6.2	6.6
24 週目の平均変化量	-0.5	-2.0	-2.6
患者による包括的評価 [c]			
ベースライン	6.1	6.3	6.4
24 週目の平均変化量	-0.5	-2.0	-2.5
医師による包括的評価 [c]			
ベースライン	5.8	5.7	6.1
24 週目の平均変化量	-1.4	-2.6	-3.1
機能障害指標（HAQ）[d]			
ベースライン	1.2	1.2	1.2
24 週目の平均変化量	-0.1	-0.3	-0.4
CRP（mg/dL）[e]			
ベースライン	1.6	1.7	1.8
24 週目の平均変化量	0.01	-0.5	-0.8

a　計数された腫脹関節数（0～66）

b　計数された圧痛関節数（0～68）

c　視覚的アナログ尺度；0=最も良い状態、10=最も悪い状態

d　Disability Index of the Health Assessment Questionnaire；0=最善、3=最悪（次の項目を行う患者の能力を測定する：着衣/身繕い、起立、食事、歩行、動作、握力、衛生、および日常活動の維持）

e　CRP:（正常範囲 0.0～1.0 mg/dL）

24 週目にプラセボ群に比べ各 STELARA®群に腱付着部炎および指炎スコアの改善が認められた。

14.2.2 身体的機能

STELARA®投与患者はプラセボ投与患者に比べ24週目にHAQ-DIによる評価で身体的機能の改善を示した。いずれの試験でも、24 週目の HAQ-DI responder（HAQ-DI スコア≥0.3 の改善）の割合はプラセボ群に比べ STELARA®45 mg 群および 90 mg 群で高かった。

14.3 クローン病

中等度から重度の活動期にあるクローン病［クローン病活動性指数（CDAI）スコアが 220～450］の成人患者を対象にした 3 件の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において STELARA®を評価した。そのうち 2 試験は 8 週間の静脈内投与による導入療法試験（CD-1 および CD-2 試験）であり、それに続き、44 週間の皮下投与による維持療法を検討するプラセボ対照試験（CD-3 試験）を行い、合計で 52 週間の治療を行った。

CD-1 および CD-2 試験

CD-1 および CD-2 試験では 1409 例の患者を無作為に割り付け、そのうち 1368 例（CD-1 試験で 741 例、CD-2 試験で 627 例）を最終有効性解析に含めた。6 週目における臨床効果の誘導（CDAI スコアの 100 ポイント以上減少または 150 未満の CDAI スコアとして定義）および 8 週目における臨床的寛解（150 未満の CDAI スコアとして定義）を評価した。いずれの試験でも、患者を STELARA®約 6 mg/kg、プラセボ（表 1 参照）または 130 mg（推奨用量を下回る用量）を単回静脈内投与する群に無作為に割り付けた。

CD-1 試験には TNF 阻害薬による前治療が不成功または不耐容であった患者を組み入れた。そのうち 29%の患者では一次効果が不十分（primary non-responder）で、69%では奏効したが後に効果が消失し（secondary non-responder）、36%は TNF 阻害薬不耐容であった。これらの患者のうち 48%は 1 種類の TNF 阻害薬に不成功または不耐容であり、52%は 2 または 3 種類の TNF 阻害薬が不成功であった。ベースラインおよび試験期間を通して、患者の約 46%にはコルチコステロイドが、31%には免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート）が投与されていた。ベースライン CDAI スコア中央値は STELARA® 約 6 mg/kg 群で 319、プラセボ群で 313 であった。

CD-2 試験にはコルチコステロイド（患者の 81%）、1 種類以上の免疫調節薬（6-メルカプトプリン、アザチオプリン、メトトレキサート。患者の 68%）、またはそれらの両方（患者の 49%）による前治療が不成功または不耐容であった患者を組み入れた。さらに 69%は TNF 阻害薬未治療で、31%は TNF 阻害薬の前治療を受けたが不成功ではなかった。ベースラインおよび試験期間を通して、患者の約 39%にはコルチコステロイドが、35%には免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート）が投与されていた。ベースライン CDAI スコア中央値は STELARA® 群で 286、プラセボ群で 290 であった。

これらの導入療法試験において、STELARA®投与群ではプラセボ群に比べて 6 週目の高い臨床効果と 8 週目の高い臨床的寛解が達成された（臨床効果および臨床的寛解については表 9 を参照）。STELARA®投与患者では早くも 3 週目に臨床効果および臨床的寛解が有意であり、8 週目まで継続的に改善していた。

表 9: CD-1*および CD-2**試験における臨床効果および臨床的寛解の誘導						
	CD-1 n=741			CD-2 n=627		
	プラセボ N=247	STELARA®† N=249	投与群間差と 95% CI	プラセボ N=209	STELARA®† N=209	投与群間差と 95% CI
臨床効果（100 ポイント）、6 週目	53 (21%)	84（34%）[a]	12% (4%, 20%)	60 (29%)	116（56%）[b]	27% (18%, 36%)
臨床的寛解、8 週目	18 (7%)	52（21%）[b]	14% (8%, 20%)	41 (20%)	84（40%）[b]	21% (12%, 29%)
臨床効果（100 ポイント）、8 週目	50 (20%)	94（38%）[b]	18% (10%, 25%)	67 (32%)	121（58%）[b]	26% (17%, 35%)
70 ポイント奏効、6 週目	75 (30%)	109（44%）[a]	13% (5%, 22%)	81 (39%)	135（65%）[b]	26% (17%, 35%)
70 ポイント奏効、3 週目	67 (27%)	101（41%）[a]	13% (5%, 22%)	66 (32%)	106（51%）[b]	19% (10%, 28%)

「臨床的寛解」は、CDAI スコアが 150 未満であることと定義される。「臨床効果」は CDAI スコアが 100 ポイント以上減少するまたは臨床的寛解状態にあることと定義される。「70 ポイント奏効」とは、CDAI スコアが 70 ポイント以上減少することと定義される。

* 患者集団は TNF 阻害薬が不成功または不耐容であった患者から構成された

** 患者集団はコルチコステロイドまたは免疫調節薬（例、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、メトトレキサート）が不成功または不耐容であったが、TNF 阻害薬の前治療は不成功でなかった患者、若しくは TNF 阻害薬が未投与であった患者から構成された。

† 体重に基づく投与レジメンを用いた STELARA® の点滴用量を表 1 に規定している。

a $0.001 \leq p < 0.01$

b $p < 0.001$

14.3.1 Study CD-3

維持療法試験（CD-3）では、CD-1 または CD-2 試験において STELARA®による導入療法の 8 週目に臨床効果（CDAI スコアのが≥100 ポイント減少）が達成された患者 388 例を評価した。患者を維持療法として STELARA®90 mg を 8 週間ごとに 44 週間皮下投与する群とプラセボを投与する群に無作為に割り付けた（表 10 を参照）。

表 10: CD-3 試験における臨床効果および臨床的寛解（44 週目。導入療法の投与開始後 52 週の時点）

	プラセボ* N=131†	**90 mg STELARA®を 8 週間ごと N=128†**	**投与群間差と 95% CI**
臨床的寛解	47 (36%)	68（53%）[a]	17% (5%, 29%)
臨床効果	58 (44%)	76（59%）[b]	15% (3%, 27%)
維持療法開始時点に寛解していた患者における臨床的寛解**	36/79 (46%)	52/78（67%）[a]	21% (6%, 36%)

「臨床的寛解」は、CDAI スコアが 150 未満であることと定義される。「臨床効果」は CDAI スコアが 100 ポイント以上減少するまたは臨床的寛解状態にあることと定義される。

* プラセボ群は、STELARA® が奏効し、かつ維持療法開始時にプラセボ投与群に無作為化された患者から構成された。

** 維持療法開始時に寛解していた患者で、維持療法終了時に寛解が得られた患者。これは維持療法期間中の他の時点を考慮したものではない。

† 導入療法試験終了時に STELARA® に対する臨床効果が達成された患者。

a $p < 0.01$

b $0.01 \leq p < 0.05$

44 週目において、STELARA®投与患者の 47%にはコルチコステロイド非投与で臨床的寛解状態にあったが、プラセボ群ではそのような患者は 30%であった。

CD-3 試験の 0 週目には、以前に TNF 阻害薬が不成功または不耐容であった STELARA®投与患者の 56 例中 34 例（61%）が臨床的寛解の状態にあり、44 週目にはこのような患者の 56 例中 23 例（41%）が臨床的寛解の状態にあった。プラセボ群では 0 週目に 61 例中 27 例（44%）の患者が臨床的寛解の状態にあり、44 週目には 61 例中 16 例（26%）の患者が寛解状態にあった。

CD-3 試験の 0 週目には、以前の免疫調節薬またはコルチコステロイドが不成功であった（ただし TNF 阻害薬ではない）であった STELARA®投与患者の 72 例中 46 例（64%）が臨床的寛解の状態にあり、44 週目にはこのような患者の 72 例中 45 例（63%）が臨床的寛解の状態にあった。プラセボ群では 0 週目に 70 例中 50 例（71%）の患者が臨床的寛解の状態にあり、44 週目には 70 例中 31 例（44%）の患者が寛解状態にあった。TNF 阻害薬未治療でもあった部分集団において、44 週目には STELARA®投与患者の 52 例中 34 例（65%）およびプラセボ群の 51 例中 25 例（49%）が臨床的寛解の状態にあった。

CD-3 試験の主要有効性解析には、STELARA®導入療法の 8 週目に臨床効果が得られなかった患者は含めていなかった。これらの患者は CD-3 試験への組入れ時に STELARA®90 mg の皮下注射を受けることができた。これらの患者 219 例中 102 例（47%）は 8 週間後に臨床効果を達成し、その後試験期間を通して追跡した。

15. 参考文献

1 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 6.6.2 Regs Research Data, Nov 2009 Sub (1973- 2007)- Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2007 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2010, based on the November 2009 submission.

16. 包装・保存及び取扱い上の注意

STELARA®（ウステキヌマブ）注射剤は無菌で保存剤を含まず、無色から淡黄色の溶液である。STELARA®は、ウステキヌマブ 45 mg または 90 mg を含む単回投与用プレフィルドシリンジ、もしくは皮下注射用にウステキヌマブ 45 mg を含む単回投与バイアルとして供給される。各プレフィルドシリンジには 27 ゲージ x 0.5 インチの注射針、安全用ニードルガード、および乾燥天然ゴムを含む針カバーが装着されている。

静脈内投与用の、ウステキヌマブ 130 mg を含む単回投与用バイアルもある。

皮下投与	**NDC**
45 mg/0.5 mL、単回投与用プレフィルドシリンジ	57894-060-03
90 mg/mL、単回投与用プレフィルドシリンジ	57894-061-03
45 mg/0.5 mL 単回投与用バイアル	57894-060-02
点滴静注	**NDC**
130 mg/26 mL（5 mg/mL）単回投与用バイアル	57894-054-27

保管および安定性

STELARA®バイアルおよびプレフィルドシリンジは、2ºC～8ºC（36ºF～46ºF）で冷蔵保存する。STELARA®は直立させて保管する。また、包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。凍結を避ける。振り混ぜないこと。

17. 患者への情報提供

FDA 承認済み患者向け医薬品表示（「医薬品ガイド」および「使用説明書」）をよく読むよう、患者に指導する。

感染症

STELARA®には感染症から身を守る免疫能を低下させる恐れがあること、さらに感染症の徴候・症状が認められた場合は直ちに医師に相談することを患者に伝える*【警告および使用上の注意（5.1）を参照】*。

悪性腫瘍

STELARA®の投与を受けている間に悪性腫瘍が生じるリスクがあることを患者に伝える【*警告および使用上の注意（5.4）を参照*】。

過敏症反応

- 重篤な過敏症反応の徴候・症状が認められた場合は直ちに医師に相談し、STELARA®の使用を中止するよう患者に指示する【*警告および使用上の注意（5.5）を参照*】。
- プレフィルドシリンジの針カバーは乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含んでいることから、ラテックスに過敏な者はアレルギー反応を引き起こす可能性があることを患者に伝える【*用法・用量（2.4）を参照*】。

ワクチン接種

STELARA®はワクチン接種の通常の効果を妨げるおそれがあるため、生ワクチンの接種は避けるよう患者に伝える【*警告および使用上の注意（5.7）を参照*】。

妊婦レジストリー

妊娠中に STELARA®に曝露した女性を対象に妊娠転帰を観察する妊婦レジストリーが存在することを患者に伝える【*特別な集団への投与（8.1）を参照*】。

管理

使用説明書の通り、鋭利物の廃棄に関する指示に従うよう患者に指示する。

プレフィルドシリンジの製造元 : Janssen Biotech, Inc.（Horsham, PA 19044）米国認可番号 1864、Baxter Pharmaceutical Solutions（Bloomington, IN 47403）および Cilag AG（Schaffhausen, Switzerland）

バイアルの製造元：Janssen Biotech, Inc.（Horsham, PA 19044）米国認可番号 1864、Cilag AG（Schaffhausen, Switzerland）

© 2012, 2016 Janssen Biotech, Inc.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 130 mg ustekinumab in 26 mL (5 mg/mL).

Ustekinumab is a fully human IgG1κ monoclonal antibody to interleukin (IL)-12/23 produced in a murine myeloma cell line using recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

The solution is clear, colourless to light yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Crohn's Disease
STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNFα antagonist or have medical contraindications to such therapies.

4.2 Posology and method of administration

STELARA concentrate for solution for infusion is intended for use under the guidance and supervision of physicians experienced in the diagnosis and treatment of Crohn's disease. STELARA concentrate for solution for infusion should only be used for the intravenous induction dose.

Posology

Crohn's Disease
STELARA treatment is to be initiated with a single intravenous dose based on body weight. The infusion solution is to be composed of the number of vials of STELARA 130 mg as specified in Table 1 (see section 6.6 for preparation).

Table 1 Initial intravenous dosing of STELARA

Body weight of patient at the time of dosing	Recommended dose[a]	Number of 130 mg STELARA Vials
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Approximately 6 mg/kg

The first subcutaneous dose should be given at week 8 following the intravenous dose. For the posology of the subsequent subcutaneous dosing regimen, see section 4.2 of the STELARA solution for injection (vial) and solution for injection in pre-filled syringe SmPC.

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is needed for elderly patients (see section 4.4).

Renal and hepatic impairment
STELARA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of STELARA for the treatment of Crohn's disease in children less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration
STELARA 130 mg is for intravenous use only. It should be administered over at least one hour. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Clinically important, active infection (e.g. active tuberculosis; see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections
Ustekinumab may have the potential to increase the risk of infections and reactivate latent infections. In clinical studies, serious bacterial, fungal, and viral infections have been observed in patients receiving STELARA (see section 4.8).

Caution should be exercised when considering the use of STELARA in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection (see section 4.3).

Prior to initiating treatment with STELARA, patients should be evaluated for tuberculosis infection. STELARA must not be given to patients with active tuberculosis (see section 4.3). Treatment of latent tuberculosis infection should be initiated prior to administering STELARA. Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to initiation of STELARA in patients with a history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Patients receiving STELARA should be monitored closely for signs and symptoms of active tuberculosis during and after treatment.

Patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of an infection occur. If a patient develops a serious infection, the patient should be closely monitored and STELARA should not be administered until the infection resolves.

Malignancies
Immunosuppressants like ustekinumab have the potential to increase the risk of malignancy. Some patients who received STELARA in clinical studies developed cutaneous and non-cutaneous malignancies (see section 4.8).

No studies have been conducted that include patients with a history of malignancy or that continue treatment in patients who develop malignancy while receiving STELARA. Thus, caution should be exercised when considering the use of STELARA in these patients.

All patients, in particular those greater than 60 years of age, patients with a medical history of prolonged immunosuppressant therapy or those with a history of PUVA treatment, should be monitored for the appearance of non-melanoma skin cancer (see section 4.8).

Hypersensitivity reactions
Serious hypersensitivity reactions have been reported in the postmarketing setting, in some cases

several days after treatment. Anaphylaxis and angioedema have occurred. If an anaphylactic or other serious hypersensitivity reaction occurs, appropriate therapy should be instituted and administration of STELARA should be discontinued (see section 4.8).

Vaccinations
It is recommended that live viral or live bacterial vaccines (such as Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) should not be given concurrently with STELARA. Specific studies have not been conducted in patients who had recently received live viral or live bacterial vaccines. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving STELARA. Before live viral or live bacterial vaccination, treatment with STELARA should be withheld for at least 15 weeks after the last dose and can be resumed at least 2 weeks after vaccination. Prescribers should consult the Summary of Product Characteristics for the specific vaccine for additional information and guidance on concomitant use of immunosuppressive agents post-vaccination.

Patients receiving STELARA may receive concurrent inactivated or non-live vaccinations.

Long term treatment with STELARA does not suppress the humoral immune response to pneumococcal polysaccharide or tetanus vaccines (see section 5.1).

Concomitant immunosuppressive therapy
In psoriasis studies, the safety and efficacy of STELARA in combination with immunosuppressants, including biologics, or phototherapy have not been evaluated. In psoriatic arthritis studies, concomitant MTX use did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. In Crohn's disease studies, concomitant use of immunosuppressants or corticosteroids did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. Caution should be exercised when considering concomitant use of other immunosuppressants and STELARA or when transitioning from other immunosuppressive biologics (see section 4.5).

Immunotherapy
STELARA has not been evaluated in patients who have undergone allergy immunotherapy. It is not known whether STELARA may affect allergy immunotherapy.

Serious skin conditions
In patients with psoriasis, exfoliative dermatitis has been reported following ustekinumab treatment (see section 4.8). Patients with plaque psoriasis may develop erythrodermic psoriasis, with symptoms that may be clinically indistinguishable from exfoliative dermatitis, as part of the natural course of their disease. As part of the monitoring of the patient's psoriasis, physicians should be alert for symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis. If these symptoms occur, appropriate therapy should be instituted. STELARA should be discontinued if a drug reaction is suspected.

Special populations
Elderly (≥ 65 years)
No overall differences in efficacy or safety in patients age 65 and older who received STELARA were observed compared to younger patients, however the number of patients aged 65 and older is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Live vaccines should not be given concurrently with STELARA (see section 4.4).

No interaction studies have been performed in humans. In the population pharmacokinetic analyses of the phase III studies, the effect of the most frequently used concomitant medicinal products in patients with psoriasis (including paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylic acid, metformin, atorvastatin, levothyroxine) on pharmacokinetics of ustekinumab was explored. There were no indications of an interaction with these concomitantly administered medicinal products. The basis for this analysis was

that at least 100 patients (> 5% of the studied population) were treated concomitantly with these medicinal products for at least 90% of the study period. The pharmacokinetics of ustekinumab was not impacted by concomitant use of MTX, NSAIDs, 6-mercaptopurine, azathioprine and oral corticosteroids, or prior exposure to anti-TNFα agents, in patients with psoriatic arthritis or Crohn's disease.

The results of an *in vitro* study do not suggest the need for dose adjustments in patients who are receiving concomitant CYP450 substrates (see section 5.2).

In psoriasis studies, the safety and efficacy of STELARA in combination with immunosuppressants, including biologics, or phototherapy have not been evaluated. In psoriatic arthritis studies, concomitant MTX use did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. In Crohn's disease studies, concomitant use of immunosuppressants or corticosteroids did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment and for at least 15 weeks after treatment.

Pregnancy
There are no adequate data from the use of ustekinumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of STELARA in pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether ustekinumab is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of ustekinumab at low levels in breast milk. It is not known if ustekinumab is absorbed systemically after ingestion. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants from ustekinumab, a decision on whether to discontinue breast-feeding during treatment and up to 15 weeks after treatment or to discontinue therapy with STELARA must be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of STELARA therapy to the woman.

Fertility
The effect of ustekinumab on human fertility has not been evaluated (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most common adverse reactions (> 5%) in controlled periods of the adult psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies with ustekinumab were nasopharyngitis and headache. Most were considered to be mild and did not necessitate discontinuation of study treatment. The most serious adverse reaction that has been reported for STELARA is serious hypersensitivity reactions including anaphylaxis (see section 4.4). The overall safety profile was similar for patients with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease.

Tabulated list of adverse reactions
The safety data described below reflect exposure in adults to ustekinumab in 12 phase 2 and phase 3 studies in 5,884 patients (4,135 with psoriasis and/or psoriatic arthritis and 1,749 with Crohn's disease). This includes exposure to STELARA in the controlled and non-controlled periods of the clinical studies for at least 6 months or 1 year (4,105 and 2,846 patients respectively with psoriasis,

psoriatic arthritis or Crohn's disease) and exposure for at least 4 or 5 years (1,482 and 838 patients with psoriasis respectively).

Table 2 provides a list of adverse reactions from adult psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies as well as adverse reactions reported from post-marketing experience. The adverse reactions are classified by System Organ Class and frequency, using the following convention: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), Very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 List of adverse reactions

System Organ Class	**Frequency: Adverse reaction**
Infections and infestations	Common: Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis Uncommon: Cellulitis, dental infections, herpes zoster, viral upper respiratory tract infection, vulvovaginal mycotic infection
Immune system disorders	Uncommon: Hypersensitivity reactions (including rash, urticaria) Rare: Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis, angioedema)
Psychiatric disorders	Uncommon: Depression
Nervous system disorders	Common: Dizziness, headache Uncommon: Facial palsy
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Oropharyngeal pain Uncommon: Nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Common: Diarrhoea, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: Pruritus Uncommon: Pustular psoriasis, skin exfoliation, acne Rare: Exfoliative dermatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Back pain, myalgia, arthralgia
General disorders and administration site conditions	Common: Fatigue, injection site erythema, injection site pain Uncommon: Injection site reactions (including haemorrhage, haematoma, induration, swelling and pruritus), asthenia

Description of selected adverse reactions

Infections

In the placebo-controlled studies of patients with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease, the rates of infection or serious infection were similar between ustekinumab-treated patients and those treated with placebo. In the placebo-controlled period of clinical studies of patients with psoriasis, patients with psoriatic arthritis and patients with Crohn's disease, the rate of infection was 1.38 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients, and 1.35 in placebo-treated patients. Serious infections occurred at the rate of 0.03 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients (27 serious infections in 829 patient-years of follow-up) and 0.03 in placebo-treated patients (11 serious infections in 385 patient-years of follow-up) (see section 4.4).

In the controlled and non-controlled periods of psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies, representing 10,953 patient-years of exposure in 5,884 patients, the median follow up was 0.99 years; 3.2 years for psoriasis studies, 1.0 year for psoriatic arthritis studies and 0.6 year for Crohn's disease studies. The rate of infection was 0.91 per patient-year of follow-up in

ustekinumab-treated patients, and the rate of serious infections was 0.02 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients (178 serious infections in 10,953 patient-years of follow-up) and serious infections reported included anal abscess, cellulitis, pneumonia, diverticulitis, gastroenteritis and viral infections.

In clinical studies, patients with latent tuberculosis who were concurrently treated with isoniazid did not develop tuberculosis.

Malignancies
In the placebo-controlled period of the psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies, the incidence of malignancies excluding non-melanoma skin cancer was 0.12 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients (1 patient in 829 patient-years of follow-up) compared with 0.26 for placebo-treated patients (1 patient in 385 patient-years of follow-up). The incidence of non-melanoma skin cancer was 0.48 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients (4 patients in 829 patient-years of follow-up) compared to 0.52 for placebo-treated patients (2 patients in 385 patient-years of follow-up).

In the controlled and non-controlled periods of psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies, representing 10,935 patient-years of exposure in 5,884 patients, the median follow-up was 1.0 years; 3.2 years for psoriasis studies, 1.0 year for psoriatic arthritis studies and 0.6 year for Crohn's disease studies. Malignancies excluding non-melanoma skin cancers were reported in 58 patients in 10,935 patient-years of follow-up (incidence of 0.53 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients). The incidence of malignancies reported in ustekinumab-treated patients was comparable to the incidence expected in the general population (standardised incidence ratio = 0.87 [95% confidence interval: 0.66, 1.14], adjusted for age, gender and race). The most frequently observed malignancies, other than non-melanoma skin cancer, were prostate, melanoma, colorectal and breast cancers. The incidence of non-melanoma skin cancer was 0.49 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients (53 patients in 10,919 patient-years of follow-up). The ratio of patients with basal versus squamous cell skin cancers (4:1) is comparable with the ratio expected in the general population (see section 4.4).

Hypersensitivity and infusion reactions
In Crohn's disease induction studies, no events of anaphylaxis or other serious infusion reactions were reported following the single intravenous dose. In these studies, 2.4% of 466 placebo treated patients and 2.6% of 470 patients treated with the recommended dose of ustekinumab reported adverse events occurring during or within an hour of the infusion.

Immunogenicity
In psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies less than 8% of ustekinumab-treated patients developed antibodies to ustekinumab. In Crohn's disease clinical studies, less than 3% of patients treated with ustekinumab developed antibodies to ustekinumab. No apparent association between the development of antibodies to ustekinumab and the development of injection site reactions was observed. The majority of patients who were positive for antibodies to ustekinumab had neutralizing antibodies. Efficacy tended to be lower in patients positive for antibodies to ustekinumab; however, antibody positivity did not preclude a clinical response.

Paediatric population
Undesirable effects in paediatric patients 12 years and older with plaque psoriasis
The safety of ustekinumab has been studied in a phase 3 study of 110 patients from 12 to 17 years of age for up to 60 weeks. In this study, the adverse events reported were similar to those seen in previous studies in adults with plaque psoriasis.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses up to 6 mg/kg have been administered intravenously in clinical studies without dose-limiting toxicity. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC05.

Mechanism of action
Ustekinumab is a fully human IgG1κ monoclonal antibody that binds with specificity to the shared p40 protein subunit of human cytokines interleukin (IL)-12 and IL-23. Ustekinumab inhibits the bioactivity of human IL-12 and IL-23 by preventing p40 from binding to the IL-12Rβ1 receptor protein expressed on the surface of immune cells. Ustekinumab cannot bind to IL-12 or IL-23 that is already bound to IL-12Rβ1 cell surface receptors. Thus, ustekinumab is not likely to contribute to complement- or antibody-mediated cytotoxicity of cells with IL-12 and/or IL-23 receptors. IL-12 and IL-23 are heterodimeric cytokines secreted by activated antigen presenting cells, such as macrophages and dendritic cells, and both cytokines participate in immune functions; IL-12 stimulates natural killer (NK) cells and drives the differentiation of CD4+ T cells toward the T helper 1 (Th1) phenotype, IL-23 induces the T helper 17 (Th17) pathway. However, abnormal regulation of IL 12 and IL 23 has been associated with immune mediated diseases, such as psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease.

By binding the shared p40 subunit of IL-12 and IL-23, ustekinumab may exert its clinical effects in psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease through interruption of the Th1 and Th17 cytokine pathways, which are central to the pathology of these diseases.

In patients with Crohn's disease, treatment with ustekinumab resulted in a decrease in inflammatory markers including C-Reactive Protein (CRP) and fecal calprotectin during the induction phase, which were then maintained throughout the maintenance phase.

Immunisation
During the long term extension of Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2), adult patients treated with STELARA for at least 3.5 years mounted similar antibody responses to both pneumococcal polysaccharide and tetanus vaccines as a non-systemically treated psoriasis control group. Similar proportions of adult patients developed protective levels of anti-pneumococcal and anti-tetanus antibodies and antibody titers were similar among STELARA-treated and control patients.

Clinical efficacy

Crohn's Disease
The safety and efficacy of ustekinumab was assessed in three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score of ≥ 220 and ≤ 450). The clinical development program consisted of two 8-week intravenous induction studies (UNITI-1 and UNITI-2) followed by a 44 week subcutaneous randomized withdrawal maintenance study (IM-UNITI) representing 52 weeks of therapy.

The induction studies included 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patients. The primary endpoint for both induction studies was the proportion of subjects in clinical response (defined as a reduction in CDAI score of ≥ 100 points) at week 6. Efficacy data were collected and analyzed

through week 8 for both studies. Concomitant doses of oral corticosteroids, immunomodulators, aminosalicylates and antibiotics were permitted and 75% of patients continued to receive at least one of these medications. In both studies, patients were randomised to receive a single intravenous administration of either the recommended tiered dose of approximately 6 mg/kg (see Table 1, section 4.2), a fixed dose of 130 mg ustekinumab, or placebo at week 0.

Patients in UNITI-1 had failed or were intolerant to prior anti-TNFα therapy. Approximately 48% of the patients had failed 1 prior anti-TNFα therapy and 52% had failed 2 or 3 prior anti-TNFα therapies. In this study, 29.1% of the patients had an inadequate initial response (primary non-responders), 69.4% responded but lost response (secondary non-responders), and 36.4% were intolerant to anti-TNFα therapies.

Patients in UNITI-2 had failed at least one conventional therapy, including corticosteroids or immunomodulators, and were either anti-TNF-α naïve (68.6%) or had previously received but not failed anti-TNFα therapy (31.4%).

In both UNITI-1 and UNITI-2, a significantly greater proportion of patients were in clinical response and remission in the ustekinumab treated group compared to placebo (Table 3). Clinical response and remission were significant as early as week 3 in ustekinumab treated patients and continued to improve through week 8. In these induction studies, efficacy was higher and better sustained in the tiered dose group compared to the 130 mg dose group, and tiered dosing is therefore the recommended intravenous induction dose.

Table 3: Induction of Clinical Response and Remission in UNITI-1 and UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Recommended dose of ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Recommended dose of ustekinumab N = 209**
Clinical Remission, week 8	18 (7.3%)	52 (20.9%)[a]	41 (19.6%)	84 (40.2%)[a]
Clinical Response (100 point), week 6	53 (21.5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28.7%)	116 (55.5%)[a]
Clinical Response (100 point), week 8	50 (20.2%)	94 (37.8%)[a]	67 (32.1%)	121 (57.9%)[a]
70 Point Response, week 3	67 (27.1%)	101 (40.6%)[b]	66 (31.6%)	106 (50.7%)[a]
70 Point Response, week 6	75 (30.4%)	109 (43.8%)[b]	81 (38.8%)	135 (64.6%)[a]

Clinical remission is defined as CDAI score < 150; Clinical response is defined as reduction in CDAI score by at least 100 points or being in clinical remission

70 point response is defined as reduction in CDAI score by at least 70 points

* Anti-TNFα failures

** Conventional therapy failures

[a] $p < 0.001$

[b] $p < 0.01$

The maintenance study (IM-UNITI), evaluated 388 patients who achieved 100 point clinical response at week 8 of induction with ustekinumab in studies UNITI-1 and UNITI-2. Patients were randomized to receive a subcutaneous maintenance regimen of either 90 mg ustekinumab every 8 weeks, 90 mg ustekinumab every 12 weeks or placebo for 44 weeks (for recommended maintenance posology, see section 4.2 of the STELARA Solution for injection (vial) and Solution for injection in pre filled syringe SmPC).

Significantly higher proportions of patients maintained clinical remission and response in the ustekinumab treated groups compared to the placebo group at week 44 (see Table 4).

Table 4: Maintenance of Clinical Response and Remission in IM-UNITI (week 44; 52 weeks from initiation of the induction dose)

	Placebo* N = 131†	**90 mg ustekinumab every 8 weeks** N = 128†	**90 mg ustekinumab every 12 weeks** N = 129†
Clinical Remission	36%	53%[a]	49%[b]
Clinical Response	44%	59%[b]	58%[b]
Corticosteroid-Free Clinical Remission	30%	47%[a]	43%[c]
Clinical Remission in patients:			
in remission at the start of maintenance therapy	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
who entered from study CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
who are Anti-TNFα naïve	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
who entered from study CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Clinical remission is defined as CDAI score < 150; Clinical response is defined as reduction in CDAI of at least 100 points or being in clinical remission

* The placebo group consisted of patients who were in response to ustekinumab and were randomized to receive placebo at the start of maintenance therapy.

† Patients who were in 100 point clinical response to ustekinumab at start of maintenance therapy

‡ Patients who failed conventional therapy but not anti-TNFα therapy

§ Patients who are anti-TNFα refractory/intolerant

[a] $p < 0.01$

[b] $p < 0.05$

[c] nominally significant ($p < 0.05$)

In IM-UNITI, 29 of 129 patients did not maintain response to ustekinumab when treated every 12 weeks and were allowed to dose adjust to receive ustekinumab every 8 weeks. Loss of response was defined as a CDAI score ≥ 220 points and a ≥ 100 point increase from the CDAI score at baseline. In these patients, clinical remission was achieved in 41.4% of patients 16 weeks after dose adjustment.

Patients who were not in clinical response to ustekinumab induction at week 8 of the UNITI-1 and UNITI-2 induction studies (476 patients) entered into the non-randomized portion of the maintenance study (IM-UNITI) and received a 90 mg subcutaneous injection of ustekinumab at that time. Eight weeks later, 50.5% of the patients achieved clinical response and continued to receive maintenance dosing every 8 weeks; among these patients with continued maintenance dosing, a majority maintained response (68.1%) and achieved remission (50.2%) at week 44, at proportions that were similar to the patients who initially responded to ustekinumab induction.

Of 131 patients who responded to ustekinumab induction, and were randomized to the placebo group at the start of the maintenance study, 51 subsequently lost response and received 90 mg ustekinumab subcutaneously every 8 weeks. The majority of patients who lost response and resumed ustekinumab did so within 24 weeks of the induction infusion. Of these 51 patients, 70.6% achieved clinical response and 39.2% percent achieved clinical remission 16 weeks after receiving the first subcutaneous dose of ustekinumab.

Endoscopy

Endoscopic appearance of the mucosa was evaluated in 252 patients with eligible baseline endoscopic disease activity in a substudy. The primary endpoint was change from baseline in Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), a composite score across 5 ileo-colonic segments of presence/size of ulcers, proportion of mucosal surface covered by ulcers, proportion of mucosal surface affected by any other lesions and presence/type of narrowing/strictures. At week 8, after a single intravenous induction dose, the change in SES-CD score was greater in the ustekinumab group (n = 155, mean change = -2.8) than in the placebo group (n = 97, mean change = -0.7, p = 0.012).

Fistula Response
In a subgroup of patients with draining fistulas at baseline (8.8%; n = 26), 12/15 (80%) of ustekinumab-treated patients achieved a fistula response over 44 weeks (defined as ≥ 50% reduction from baseline of the induction study in the number of draining fistulas) compared to 5/11 (45.5%) exposed to placebo.

Health-related quality of life
Health-related quality of life was assessed by IBDQ and SF-36 questionnaires. At week 8, patients receiving ustekinumab showed statistically significantly greater and clinically meaningful improvements on IBDQ total score and SF-36 Mental Component Summary Score in both UNITI-1 and UNITI-2, and SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, when compared to placebo. These improvements were generally better maintained in ustekinumab-treated patients in the IM-UNITI study through week 44 when compared to placebo.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ustekinumab in one or more subsets of the paediatric population in Crohn's Disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In patients with Crohn's disease, following the recommended intravenous induction dose, median peak serum ustekinumab concentration, observed 1 hour after the infusion, was 126.1 μg/mL.

Distribution
Median volume of distribution during the terminal phase (Vz) following a single intravenous administration to patients with psoriasis ranged from 57 to 83 mL/kg.

Biotransformation
The exact metabolic pathway for ustekinumab is unknown.

Elimination
Median systemic clearance (CL) following a single intravenous administration to patients with psoriasis ranged from 1.99 to 2.34 mL/day/kg. Median half-life ($t_{1/2}$) of ustekinumab was approximately 3 weeks in patients with Crohn's disease, psoriasis and/or psoriatic arthritis, ranging from 15 to 32 days across all psoriasis and psoriatic arthritis studies.

Dose linearity
The systemic exposure of ustekinumab (C_{max} and AUC) increased in an approximately dose-proportional manner after a single intravenous administration at doses ranging from 0.09 mg/kg to 4.5 mg/kg.

Special populations
No pharmacokinetic data are available in patients with impaired renal or hepatic function.
No specific studies have been conducted with intravenous ustekinumab in elderly or paediatric patients.

In patients with Crohn's disease, variability in ustekinumab CL was affected by body weight, serum albumin level, CRP, TNF antagonist failure status, sex, race (Asian versus non-Asian), and antibody to ustekinumab status while body weight was the main covariate affecting the volume of distribution. Concomitant use of immunomodulators did not have a significant impact on ustekinumab disposition. The impact of these statistically significant covariates on the respective PK parameters was within ± 20% when evaluated across a representative range of covariate values or categories in the data which is within the overall variability observed in the PK of ustekinumab.

Regulation of CYP450 enzymes
The effects of IL-12 or IL-23 on the regulation of CYP450 enzymes were evaluated in an *in vitro* study using human hepatocytes, which showed that IL-12 and/or IL-23 at levels of 10 ng/mL did not alter human CYP450 enzyme activities (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4; see section 4.5).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard (e.g. organ toxicity) for humans based on studies of repeated-dose toxicity and developmental and reproductive toxicity, including safety pharmacology evaluations. In developmental and reproductive toxicity studies in cynomolgus monkeys, neither adverse effects on male fertility indices nor birth defects or developmental toxicity were observed. No adverse effects on female fertility indices were observed using an analogous antibody to IL-12/23 in mice.

Dose levels in animal studies were up to approximately 45-fold higher than the highest equivalent dose intended to be administered to psoriasis patients and resulted in peak serum concentrations in monkeys that were more than 100-fold higher than observed in humans.

Carcinogenicity studies were not performed with ustekinumab due to the lack of appropriate models for an antibody with no cross-reactivity to rodent IL-12/23 p40.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

EDTA disodium salt dihydrate
L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
L-methionine
Polysorbate 80
Sucrose
Water for injection

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products. Stelara should only be diluted with 0.9% w/v sodium chloride solution. STELARA should not be administered concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.
Do not freeze.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 15-25°C.

From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3

6.5 Nature and contents of container

26 mL solution in a type I glass 30 mL vial closed with a coated butyl rubber stopper. STELARA is available in a 1 vial pack.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The solution in the STELARA vial should not be shaken. The solution should be visually inspected for particulate matter or discoloration prior to administration. The solution is clear, colourless to light yellow. The medicinal product should not be used if the solution is discoloured or cloudy, or if foreign particulate matter is present.

Dilution
STELARA concentrate for solution for infusion must be diluted and prepared by a healthcare professional using aseptic technique.

1. Calculate the dose and the number of STELARA vials needed based on patient weight (see section 4.2, Table 1). Each 26 mL vial of STELARA contains 130 mg of ustekinumab. Only use complete vials of Stelara.
2. Withdraw and discard a volume of the 0.9% w/v sodium chloride solution from the 250 mL infusion bag equal to the volume of STELARA to be added. (discard 26 mL sodium chloride for each vial of STELARA needed, for 2 vials-discard 52 mL, for 3 vials- discard 78 mL, for 4 vials- discard 104 mL)
3. Withdraw 26 mL of STELARA from each vial needed and add it to the 250 mL infusion bag. The final volume in the infusion bag should be 250 mL. Gently mix.
4. Visually inspect the diluted solution before administration. Do not use if visibly opaque particles, discoloration or foreign particles are observed.
5. Administer the diluted solution over a period of at least one hour. Once diluted, the infusion solution may be stored for up to four hours prior to infusion.
6. Use only an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding filter (pore size 0.2 micrometer).
7. Each vial is for single use only and any unused medicinal product should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/494/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 January 2009
Date of latest renewal: 19 September 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 45 mg solution for injection
STELARA 90 mg solution for injection
STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

STELARA 45 mg solution for injection
Each vial contains 45 mg ustekinumab in 0.5 mL.

STELARA 90 mg solution for injection
Each vial contains 90 mg ustekinumab in 1 mL.

STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
Each pre-filled syringe contains 45 mg ustekinumab in 0.5 mL.

STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe
Each pre-filled syringe contains 90 mg ustekinumab in 1 mL.

Ustekinumab is a fully human IgG1κ monoclonal antibody to interleukin (IL)-12/23 produced in a murine myeloma cell line using recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

STELARA 45 mg solution for injection
Solution for injection.

STELARA 90 mg solution for injection
Solution for injection.

STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
Solution for injection.

STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe
Solution for injection.

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Plaque psoriasis
STELARA is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate (MTX) or PUVA (psoralen and ultraviolet A) (see section 5.1).

Paediatric plaque psoriasis
STELARA is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adolescent patients from the age of 12 years and older, who are inadequately controlled by, or are intolerant to, other

systemic therapies or phototherapies (see section 5.1).

Psoriatic arthritis (PsA)
STELARA, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate (see section 5.1).

Crohn's Disease
STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNFα antagonist or have medical contraindications to such therapies.

4.2 Posology and method of administration

STELARA is intended for use under the guidance and supervision of physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which STELARA is indicated.

Posology

Plaque psoriasis
The recommended posology of STELARA is an initial dose of 45 mg administered subcutaneously, followed by a 45 mg dose 4 weeks later, and then every 12 weeks thereafter.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response up to 28 weeks of treatment.

Patients with body weight > 100 kg
For patients with a body weight > 100 kg the initial dose is 90 mg administered subcutaneously, followed by a 90 mg dose 4 weeks later, and then every 12 weeks thereafter. In these patients, 45 mg was also shown to be efficacious. However, 90 mg resulted in greater efficacy. (see section 5.1, Table 4)

Psoriatic arthritis (PsA)
The recommended posology of STELARA is an initial dose of 45 mg administered subcutaneously, followed by a 45 mg dose 4 weeks later, and then every 12 weeks thereafter. Alternatively, 90 mg may be used in patients with a body weight > 100 kg.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response up to 28 weeks of treatment.

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is needed for elderly patients (see section 4.4).

Renal and hepatic impairment
STELARA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of STELARA in children with psoriasis less than 12 years of age or in children with psoriatic arthritis less than 18 years of age have not yet been established.

Paediatric plaque psoriasis (12 years and older)
The recommended dose of STELARA based on body weight is shown below (Tables 1 and 2). STELARA should be administered at Weeks 0 and 4, then every 12 weeks thereafter.

Table 1 Recommended dose of STELARA for paediatric psoriasis

Body weight at the time of dosing	Recommended Dose
< 60 kg	0.75 mg/kg[a]

≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

[a] To calculate the volume of injection (mL) for patients < 60 kg, use the following formula: *body weight* (kg) x *0.0083* (mL/kg) or see Table 2. The calculated volume should be rounded to the nearest 0.01 mL and administered using a 1 mL graduated syringe. A 45 mg vial is available for paediatric patients who need to receive less than the full 45 mg dose.

Table 2 Injection volumes of STELARA for paediatric psoriasis patients < 60 kg

Body weight at time of dosing (kg)	**Dose (mg)**	**Volume of injection (mL)**
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response up to 28 weeks of treatment.

Crohn's Disease

In the treatment regimen, the first dose of STELARA is administered intravenously. For the posology of the intravenous dosing regimen, see section 4.2 of the STELARA 130 mg Concentrate for solution for infusion SmPC.

The first subcutaneous administration of 90 mg STELARA should take place at week 8 after the intravenous dose. After this, dosing every 12 weeks is recommended.

Patients who have not shown adequate response at 8 weeks after the first subcutaneous dose, may receive a second subcutaneous dose at this time (see section 5.1).

Patients who lose response on dosing every 12 weeks may benefit from an increase in dosing

frequency to every 8 weeks (see section 5.1).

Patients may subsequently be dosed every 8 weeks or every 12 weeks according to clinical judgment (see section 5.1).

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who show no evidence of therapeutic benefit by week 16 or 16 weeks after switching to the 8-weekly dose.

Immunomodulators and/or corticosteroids may be continued during treatment with STELARA. In patients who have responded to treatment with STELARA, corticosteroids may be reduced or discontinued in accordance with standard of care.

If therapy is interrupted, resumption of treatment with subcutaneous dosing every 8 weeks is safe and effective.

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is needed for elderly patients (see section 4.4).

Renal and hepatic impairment
STELARA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of STELARA in treatment of Crohn's disease in children less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration
STELARA 45 mg and 90 mg vials or pre-filled syringes are for subcutaneous injection only. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites.

After proper training in subcutaneous injection technique, patients or their caregivers may inject STELARA if a physician determines that it is appropriate. However, the physician should ensure appropriate follow-up of patients. Patients or their caregivers should be instructed to inject the prescribed amount of STELARA according to the directions provided in the package leaflet. Comprehensive instructions for administration are given in the package leaflet.

For further instructions on preparation and special precautions for handling, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Clinically important, active infection (e.g. active tuberculosis; see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections
Ustekinumab may have the potential to increase the risk of infections and reactivate latent infections. In clinical studies, serious bacterial, fungal, and viral infections have been observed in patients receiving STELARA (see section 4.8).

Caution should be exercised when considering the use of STELARA in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection (see section 4.3).

Prior to initiating treatment with STELARA, patients should be evaluated for tuberculosis infection. STELARA must not be given to patients with active tuberculosis (see section 4.3). Treatment of latent tuberculosis infection should be initiated prior to administering STELARA. Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to initiation of STELARA in patients with a history of latent or active

tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Patients receiving STELARA should be monitored closely for signs and symptoms of active tuberculosis during and after treatment.

Patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of an infection occur. If a patient develops a serious infection, the patient should be closely monitored and STELARA should not be administered until the infection resolves.

Malignancies
Immunosuppressants like ustekinumab have the potential to increase the risk of malignancy. Some patients who received STELARA in clinical studies developed cutaneous and non-cutaneous malignancies (see section 4.8).

No studies have been conducted that include patients with a history of malignancy or that continue treatment in patients who develop malignancy while receiving STELARA. Thus, caution should be exercised when considering the use of STELARA in these patients.

All patients, in particular those greater than 60 years of age, patients with a medical history of prolonged immunosuppressant therapy or those with a history of PUVA treatment, should be monitored for the appearance of non-melanoma skin cancer (see section 4.8).

Hypersensitivity reactions
Serious hypersensitivity reactions have been reported in the postmarketing setting, in some cases several days after treatment. Anaphylaxis and angioedema have occurred. If an anaphylactic or other serious hypersensitivity reaction occurs, appropriate therapy should be instituted and administration of STELARA should be discontinued (see section 4.8).

Latex sensitivity
The needle cover on the syringe in the STELARA pre-filled syringe is manufactured from dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

Vaccinations
It is recommended that live viral or live bacterial vaccines (such as Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) should not be given concurrently with STELARA. Specific studies have not been conducted in patients who had recently received live viral or live bacterial vaccines. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving STELARA. Before live viral or live bacterial vaccination, treatment with STELARA should be withheld for at least 15 weeks after the last dose and can be resumed at least 2 weeks after vaccination. Prescribers should consult the Summary of Product Characteristics for the specific vaccine for additional information and guidance on concomitant use of immunosuppressive agents post-vaccination.

Patients receiving STELARA may receive concurrent inactivated or non-live vaccinations.

Long term treatment with STELARA does not suppress the humoral immune response to pneumococcal polysaccharide or tetanus vaccines (see section 5.1).

Concomitant immunosuppressive therapy
In psoriasis studies, the safety and efficacy of STELARA in combination with immunosuppressants, including biologics, or phototherapy have not been evaluated. In psoriatic arthritis studies, concomitant MTX use did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. In Crohn's disease studies, concomitant use of immunosuppressants or corticosteroids did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. Caution should be exercised when considering concomitant use of other immunosuppressants and STELARA or when transitioning from other immunosuppressive biologics (see section 4.5).

Immunotherapy
STELARA has not been evaluated in patients who have undergone allergy immunotherapy. It is not

known whether STELARA may affect allergy immunotherapy.

Serious skin conditions
In patients with psoriasis, exfoliative dermatitis has been reported following ustekinumab treatment (see section 4.8). Patients with plaque psoriasis may develop erythrodermic psoriasis, with symptoms that may be clinically indistinguishable from exfoliative dermatitis, as part of the natural course of their disease. As part of the monitoring of the patient's psoriasis, physicians should be alert for symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis. If these symptoms occur, appropriate therapy should be instituted. STELARA should be discontinued if a drug reaction is suspected.

Special populations
Elderly (≥ 65 years)
No overall differences in efficacy or safety in patients age 65 and older who received STELARA were observed compared to younger patients, however the number of patients aged 65 and older is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Live vaccines should not be given concurrently with STELARA (see section 4.4).

No interaction studies have been performed in humans. In the population pharmacokinetic analyses of the phase III studies, the effect of the most frequently used concomitant medicinal products in patients with psoriasis (including paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylic acid, metformin, atorvastatin, levothyroxine) on pharmacokinetics of ustekinumab was explored. There were no indications of an interaction with these concomitantly administered medicinal products. The basis for this analysis was that at least 100 patients (> 5% of the studied population) were treated concomitantly with these medicinal products for at least 90% of the study period. The pharmacokinetics of ustekinumab was not impacted by concomitant use of MTX, NSAIDs, 6-mercaptopurine, azathioprine and oral corticosteroids, or prior exposure to anti-TNFα agents, in patients with psoriatic arthritis or Crohn's disease.

The results of an *in vitro* study do not suggest the need for dose adjustments in patients who are receiving concomitant CYP450 substrates (see section 5.2).

In psoriasis studies, the safety and efficacy of STELARA in combination with immunosuppressants, including biologics, or phototherapy have not been evaluated. In psoriatic arthritis studies, concomitant MTX use did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. In Crohn's disease studies, concomitant use of immunosuppressants or corticosteroids did not appear to influence the safety or efficacy of STELARA. (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment and for at least 15 weeks after treatment.

Pregnancy
There are no adequate data from the use of ustekinumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of STELARA in pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether ustekinumab is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of ustekinumab at low levels in breast milk. It is not known if ustekinumab is absorbed

systemically after ingestion. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants from ustekinumab, a decision on whether to discontinue breast-feeding during treatment and up to 15 weeks after treatment or to discontinue therapy with STELARA must be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of STELARA therapy to the woman.

Fertility
The effect of ustekinumab on human fertility has not been evaluated (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most common adverse reactions (> 5%) in controlled periods of the adult psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies with ustekinumab were nasopharyngitis and headache. Most were considered to be mild and did not necessitate discontinuation of study treatment. The most serious adverse reaction that has been reported for STELARA is serious hypersensitivity reactions including anaphylaxis (see section 4.4). The overall safety profile was similar for patients with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease.

Tabulated list of adverse reactions
The safety data described below reflect exposure in adults to ustekinumab in 12 phase 2 and phase 3 studies in 5,884 patients (4,135 with psoriasis and/or psoriatic arthritis and 1,749 with Crohn's disease). This includes exposure to STELARA in the controlled and non-controlled periods of the clinical studies for at least 6 months or 1 year (4,105 and 2,846 patients respectively with psoriasis, psoriatic arthritis or Crohn's disease) and exposure for at least 4 or 5 years (1,482 and 838 patients with psoriasis respectively).

Table 3 provides a list of adverse reactions from adult psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies as well as adverse reactions reported from post-marketing experience. The adverse reactions are classified by System Organ Class and frequency, using the following convention: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), Very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3 List of adverse reactions

System Organ Class	**Frequency: Adverse reaction**
Infections and infestations	Common: Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis Uncommon: Cellulitis, dental infections, herpes zoster, viral upper respiratory tract infection, vulvovaginal mycotic infection
Immune system disorders	Uncommon: Hypersensitivity reactions (including rash, urticaria) Rare: Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis, angioedema)
Psychiatric disorders	Uncommon: Depression
Nervous system disorders	Common: Dizziness, headache Uncommon: Facial palsy
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Oropharyngeal pain Uncommon: Nasal congestion

Gastrointestinal disorders	Common: Diarrhoea, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: Pruritus Uncommon: Pustular psoriasis, skin exfoliation, acne Rare: Exfoliative dermatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Back pain, myalgia, arthralgia
General disorders and administration site conditions	Common: Fatigue, injection site erythema, injection site pain Uncommon: Injection site reactions (including haemorrhage, haematoma, induration, swelling and pruritus), asthenia

Description of selected adverse reactions

Infections

In the placebo-controlled studies of patients with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease, the rates of infection or serious infection were similar between ustekinumab-treated patients and those treated with placebo. In the placebo-controlled period of clinical studies of patients with psoriasis, patients with psoriatic arthritis and patients with Crohn's disease, the rate of infection was 1.38 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients, and 1.35 in placebo-treated patients. Serious infections occurred at the rate of 0.03 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients (27 serious infections in 829 patient-years of follow-up) and 0.03 in placebo-treated patients (11 serious infections in 385 patient-years of follow-up) (see section 4.4).

In the controlled and non-controlled periods of psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies, representing 10,953 patient-years of exposure in 5,884 patients, the median follow up was 0.99 years; 3.2 years for psoriasis studies, 1.0 year for psoriatic arthritis studies and 0.6 year for Crohn's disease studies. The rate of infection was 0.91 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients, and the rate of serious infections was 0.02 per patient-year of follow-up in ustekinumab-treated patients (178 serious infections in 10,953 patient-years of follow-up) and serious infections reported included anal abscess, cellulitis, pneumonia, diverticulitis, gastroenteritis and viral infections.

In clinical studies, patients with latent tuberculosis who were concurrently treated with isoniazid did not develop tuberculosis.

Malignancies

In the placebo-controlled period of the psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies, the incidence of malignancies excluding non-melanoma skin cancer was 0.12 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients (1 patient in 829 patient-years of follow-up) compared with 0.26 for placebo-treated patients (1 patient in 385 patient-years of follow-up). The incidence of non-melanoma skin cancer was 0.48 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients (4 patients in 829 patient-years of follow-up) compared to 0.52 for placebo-treated patients (2 patients in 385 patient-years of follow-up).

In the controlled and non-controlled periods of psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease clinical studies, representing 10,935 patient-years of exposure in 5,884 patients, the median follow-up was 1.0 years; 3.2 years for psoriasis studies, 1.0 year for psoriatic arthritis studies and 0.6 year for Crohn's disease studies. Malignancies excluding non-melanoma skin cancers were reported in 58 patients in 10,935 patient-years of follow-up (incidence of 0.53 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients). The incidence of malignancies reported in ustekinumab-treated patients was comparable to the incidence expected in the general population (standardised incidence ratio = 0.87 [95% confidence interval: 0.66, 1.14], adjusted for age, gender and race). The most frequently observed malignancies, other than non-melanoma skin cancer, were prostate, melanoma, colorectal and breast cancers. The incidence of non-melanoma skin cancer was 0.49 per 100 patient-years of follow-up for ustekinumab-treated patients (53 patients in 10,919 patient-years of follow-up). The ratio of patients with basal versus squamous cell skin cancers (4:1) is comparable with

the ratio expected in the general population (see section 4.4).

Hypersensitivity reactions
During the controlled periods of the psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies of ustekinumab, rash and urticaria have each been observed in < 1% of patients (see section 4.4).

Immunogenicity
In psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies less than 8% of ustekinumab-treated patients developed antibodies to ustekinumab. In Crohn's disease clinical studies, less than 3% of patients treated with ustekinumab developed antibodies to ustekinumab. No apparent association between the development of antibodies to ustekinumab and the development of injection site reactions was observed. The majority of patients who were positive for antibodies to ustekinumab had neutralizing antibodies. Efficacy tended to be lower in patients positive for antibodies to ustekinumab; however, antibody positivity did not preclude a clinical response.

Paediatric population
Undesirable effects in paediatric patients 12 years and older with plaque psoriasis
The safety of ustekinumab has been studied in a phase 3 study of 110 patients from 12 to 17 years of age for up to 60 weeks. In this study, the adverse events reported were similar to those seen in previous studies in adults with plaque psoriasis.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses up to 6 mg/kg have been administered intravenously in clinical studies without dose-limiting toxicity. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC05.

Mechanism of action
Ustekinumab is a fully human IgG1κ monoclonal antibody that binds with specificity to the shared p40 protein subunit of human cytokines interleukin (IL)-12 and IL-23. Ustekinumab inhibits the bioactivity of human IL-12 and IL-23 by preventing p40 from binding to the IL-12Rβ1 receptor protein expressed on the surface of immune cells. Ustekinumab cannot bind to IL-12 or IL-23 that is already bound to IL-12Rβ1 cell surface receptors. Thus, ustekinumab is not likely to contribute to complement- or antibody-mediated cytotoxicity of cells with IL-12 and/or IL-23 receptors. IL-12 and IL-23 are heterodimeric cytokines secreted by activated antigen presenting cells, such as macrophages and dendritic cells, and both cytokines participate in immune functions; IL-12 stimulates natural killer (NK) cells and drives the differentiation of CD4+ T cells toward the T helper 1 (Th1) phenotype, IL-23 induces the T helper 17 (Th17) pathway. However, abnormal regulation of IL 12 and IL 23 has been associated with immune mediated diseases, such as psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease.

By binding the shared p40 subunit of IL-12 and IL-23, ustekinumab may exert its clinical effects in psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease through interruption of the Th1 and Th17 cytokine pathways, which are central to the pathology of these diseases.

In patients with Crohn's disease, treatment with ustekinumab resulted in a decrease in inflammatory markers including C-Reactive Protein (CRP) and fecal calprotectin during the induction phase, which were then maintained throughout the maintenance phase.

Immunisation
During the long term extension of Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2), adult patients treated with STELARA for at least 3.5 years mounted similar antibody responses to both pneumococcal polysaccharide and tetanus vaccines as a non-systemically treated psoriasis control group. Similar proportions of adult patients developed protective levels of anti-pneumococcal and anti-tetanus antibodies and antibody titers were similar among STELARA-treated and control patients.

Clinical efficacy

Plaque psoriasis (Adults)
The safety and efficacy of ustekinumab was assessed in 1,996 patients in two randomised, double-blind, placebo-controlled studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis and who were candidates for phototherapy or systemic therapy. In addition, a randomised, blinded assessor, active-controlled study compared ustekinumab and etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis who had had an inadequate response to, intolerance to, or contraindication to ciclosporin, MTX, or PUVA.

Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) evaluated 766 patients. 53% of these patients were either non-responsive, intolerant, or had a contraindication to other systemic therapy. Patients randomised to ustekinumab received 45 mg or 90 mg doses at Weeks 0 and 4 and followed by the same dose every 12 weeks. Patients randomised to receive placebo at Weeks 0 and 4 crossed over to receive ustekinumab (either 45 mg or 90 mg) at Weeks 12 and 16 followed by dosing every 12 weeks. Patients originally randomised to ustekinumab who achieved Psoriasis Area and Severity Index 75 response (PASI improvement of at least 75% relative to baseline) at both Weeks 28 and 40 were re-randomised to receive ustekinumab every 12 weeks or to placebo (i.e., withdrawal of therapy). Patients who were re-randomised to placebo at week 40 reinitiated ustekinumab at their original dosing regimen when they experienced at least a 50% loss of their PASI improvement obtained at week 40. All patients were followed for up to 76 weeks following first administration of study treatment.

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) evaluated 1,230 patients. 61% of these patients were either non-responsive, intolerant, or had a contraindication to other systemic therapy. Patients randomised to ustekinumab received 45 mg or 90 mg doses at Weeks 0 and 4 followed by an additional dose at 16 weeks. Patients randomised to receive placebo at Weeks 0 and 4 crossed over to receive ustekinumab (either 45 mg or 90 mg) at Weeks 12 and 16. All patients were followed for up to 52 weeks following first administration of study treatment.

Psoriasis Study 3 (ACCEPT) evaluated 903 patients with moderate to severe psoriasis who inadequately responded to, were intolerant to, or had a contraindication to other systemic therapy and compared the efficacy of ustekinumab to etanercept and evaluated the safety of ustekinumab and etanercept. During the 12-week active-controlled portion of the study, patients were randomised to receive etanercept (50 mg twice a week), ustekinumab 45 mg at Weeks 0 and 4, or ustekinumab 90 mg at Weeks 0 and 4.

Baseline disease characteristics were generally consistent across all treatment groups in Psoriasis Studies 1 and 2 with a median baseline PASI score from 17 to 18, median baseline Body Surface Area (BSA) $\geq$ 20, and median Dermatology Life Quality Index (DLQI) range from 10 to 12. Approximately one third (Psoriasis Study 1) and one quarter (Psoriasis Study 2) of subjects had Psoriatic Arthritis (PsA). Similar disease severity was also seen in Psoriasis Study 3.

The primary endpoint in these studies was the proportion of patients who achieved PASI 75 response from baseline at week 12 (see Tables 4 and 5).

Table 4 Summary of clinical response in Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) and Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2)

	Week 12 2 doses (week 0 and week 4)			Week 28 3 doses (week 0, week 4 and week 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis Study 1					
Number of patients randomised	255	255	256	250	243
PASI 50 response N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 response N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 response N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] of cleared or minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Number of patients ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 response N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Number of patients > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 response N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis Study 2					
Number of patients randomised	410	409	411	397	400
PASI 50 response N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 response N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 response N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] of cleared or minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Number of patients ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 response N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Number of patients > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 response N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] $p < 0.001$ for ustekinumab 45 mg or 90 mg in comparison with placebo (PBO).

[b] PGA = Physician Global Assessment

Table 5 Summary of clinical response at week 12 in Psoriasis Study 3 (ACCEPT)

	Psoriasis Study 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg twice a week)	Ustekinumab 2 doses (week 0 and week 4)	
		45 mg	90 mg
Number of patients randomised	347	209	347
PASI 50 response N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 response N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 response N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA of cleared or minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Number of patients ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 response N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Number of patients > 100 kg	96	58	103
PASI 75 response N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] $p < 0.001$ for ustekinumab 45 mg or 90 mg in comparison with etanercept.

[b] $p = 0.012$ for ustekinumab 45 mg in comparison with etanercept.

In Psoriasis Study 1 maintenance of PASI 75 was significantly superior with continuous treatment compared with treatment withdrawal ($p < 0.001$). Similar results were seen with each dose of ustekinumab. At 1 year (week 52), 89% of patients re-randomised to maintenance treatment were PASI 75 responders compared with 63% of patients re-randomised to placebo (treatment withdrawal) ($p < 0.001$). At 18 months (week 76), 84% of patients re-randomised to maintenance treatment were PASI 75 responders compared with 19% of patients re-randomised to placebo (treatment withdrawal). At 3 years (week 148), 82% of patients re-randomised to maintenance treatment were PASI 75 responders. At 5 years (week 244), 80% of patients re-randomised to maintenance treatment were PASI 75 responders.

In patients re-randomised to placebo, and who reinitiated their original ustekinumab treatment regimen after loss of ≥ 50% of PASI improvement 85% regained PASI 75 response within 12 weeks after re-initiating therapy.

In Psoriasis Study 1, at week 2 and week 12, significantly greater improvements from baseline were demonstrated in the DLQI in each ustekinumab treatment group compared with placebo. The improvement was sustained through week 28. Similarly, significant improvements were seen in Psoriasis Study 2 at week 4 and 12, which were sustained through week 24. In Psoriasis Study 1, improvements in nail psoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), in the physical and mental component summary scores of the SF-36 and in the Itch Visual Analogue Scale (VAS) were also significant in each ustekinumab treatment group compared with placebo. In Psoriasis Study 2, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Work Limitations Questionnaire (WLQ) were also significantly improved in each ustekinumab treatment group compared with placebo.

Psoriatic arthritis (PsA) (Adults)
Ustekinumab has been shown to improve signs and symptoms, physical function and health-related quality of life, and reduce the rate of progression of peripheral joint damage in adult patients with active PsA.

The safety and efficacy of ustekinumab was assessed in 927 patients in two randomised, double-blind, placebo-controlled studies in patients with active PsA (≥ 5 swollen joints and ≥ 5 tender joints) despite non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) or disease modifying antirheumatic (DMARD) therapy. Patients in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months. Patients with each subtype of PsA were enrolled, including polyarticular arthritis with no evidence of rheumatoid nodules (39%), spondylitis with peripheral arthritis (28%), asymmetric peripheral arthritis (21%), distal interphalangeal involvement (12%) and arthritis mutilans (0.5%). Over 70% and 40% of the patients in both studies had enthesitis and dactylitis at baseline, respectively. Patients were randomised to receive treatment with ustekinumab 45 mg, 90 mg, or placebo subcutaneously at Weeks 0 and 4 followed by every 12 weeks (q12w) dosing. Approximately 50% of patients continued on stable doses of MTX (≤ 25 mg/week).

In PsA Study 1 (PSUMMIT I) and PsA Study 2 (PSUMMIT II), 80% and 86% of the patients, respectively, had been previously treated with DMARDs. In Study 1 previous treatment with anti-tumour necrosis factor (TNF)α agent was not allowed. In Study 2, the majority of patients (58%, n = 180) had been previously treated with one or more anti-TNFα agent(s), of whom over 70% had discontinued their anti-TNFα treatment for lack of efficacy or intolerance at any time.

Signs and symptoms
Treatment with ustekinumab resulted in significant improvements in the measures of disease activity compared to placebo at week 24. The primary endpoint was the percentage of patients who achieved American College of Rheumatology (ACR) 20 response at week 24. The key efficacy results are shown in Table 6 below.

Table 6 Number of patients who achieved clinical response in Psoriatic arthritis Study 1 (PSUMMIT I) and Study 2 (PSUMMIT II) at week 24

	Psoriatic arthritis Study 1			**Psoriatic arthritis Study 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Number of patients randomised	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 response, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 response, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 response, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Number of patients with ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 response, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 response, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Combined PASI 75 and ACR 20 response, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Number of patients ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 response, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Number of patients with ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 response, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Number of patients > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 response, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Number of patients with ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 response, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0.001$

[b] $p < 0.05$

[c] p = NS

[d] Number of patients with ≥ 3% BSA psoriasis skin involvement at baseline

ACR 20, 50 and 70 responses continued to improve or were maintained through week 52 (PsA Study 1 and 2) and week 100 (PsA Study 1). In PsA Study 1, ACR 20 responses at week 100 were achieved by 57% and 64%, for 45 mg and 90 mg, respectively. In PsA Study 2, ACR 20 responses at week 52 were achieved by 47% and 48%, for 45 mg and 90 mg, respectively.

The proportion of patients achieving a modified PsA response criteria (PsARC) response was also significantly greater in the ustekinumab groups compared to placebo at week 24. PsARC responses were maintained through weeks 52 and 100. A higher proportion of patients treated with ustekinumab who had spondylitis with peripheral arthritis as their primary presentation, demonstrated 50 and 70 percent improvement in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores compared with placebo at week 24.

Responses observed in the ustekinumab treated groups were similar in patients receiving and not receiving concomitant MTX, and were maintained through weeks 52 and 100. Patients previously treated with anti-TNFα agents who received ustekinumab achieved a greater response at week 24 than

patients receiving placebo (ACR 20 response at week 24 for 45 mg and 90 mg was 37% and 34%, respectively, compared with placebo 15%; $p < 0.05$), and responses were maintained through week 52.

For patients with enthesitis and/or dactylitis at baseline, in PsA Study 1 significant improvement in enthesitis and dactylitis score was observed in the ustekinumab groups compared with placebo at week 24. In PsA Study 2 significant improvement in enthesitis score and numerical improvement (not statistically significant) in dactylitis score was observed in the ustekinumab 90 mg group compared with placebo at week 24. Improvements in enthesitis score and dactylitis score were maintained through weeks 52 and 100.

Radiographic Response
Structural damage in both hands and feet was expressed as change in total van der Heijde-Sharp score (vdH-S score), modified for PsA by addition of hand distal interphalangeal joints, compared to baseline. A pre-specified integrated analysis combining data from 927 subjects in both PsA Study 1 and 2 was performed. Ustekinumab demonstrated a statistically significant decrease in the rate of progression of structural damage compared to placebo, as measured by change from baseline to week 24 in the total modified vdH-S score (mean ± SD score was 0.97 ± 3.85 in the placebo group compared with 0.40 ± 2.11 and 0.39 ± 2.40 in the ustekinumab 45 mg ($p < 0.05$) and 90 mg ($p < 0.001$) groups, respectively). This effect was driven by PsA Study 1. The effect is considered demonstrated irrespective of concomitant MTX use, and was maintained through Weeks 52 (integrated analysis) and 100 (PsA Study 1).

Physical function and health-related quality of life
Ustekinumab-treated patients showed significant improvement in physical function as assessed by the Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) at week 24. The proportion of patients achieving a clinically meaningful ≥ 0.3 improvement in HAQ-DI score from baseline was also significantly greater in the ustekinumab groups when compared with placebo. Improvement in HAQ-DI score from baseline was maintained through Weeks 52 and 100.

There was significant improvement in DLQI scores in the ustekinumab groups as compared with placebo at week 24, which was maintained through weeks 52 and 100. In PsA Study 2 there was a significant improvement in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scores in the ustekinumab groups when compared with placebo at week 24. The proportion of patients achieving a clinically significant improvement in fatigue (4 points in FACIT-F) was also significantly greater in the ustekinumab groups compared with placebo. Improvements in FACIT scores were maintained through week 52.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ustekinumab in one or more subsets of the paediatric population aged 6 to 11 years in moderate to severe plaque psoriasis and juvenile idiopathic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

Paediatric plaque psoriasis
Ustekinumab has been shown to improve signs and symptoms, and health related quality of life in paediatric patients 12 years and older with plaque psoriasis.

The efficacy of ustekinumab was studied in 110 paediatric patients aged 12 to 17 years with moderate to severe plaque psoriasis in a multicenter, Phase 3, randomised, double blind, placebo controlled study (CADMUS). Patients were randomised to receive either placebo (n = 37), or the recommended dose of ustekinumab (see section 4.2; n = 36) or half of the recommended dose of ustekinumab (n = 37) by subcutaneous injection at Weeks 0 and 4 followed by every 12 week (q12w) dosing. At week 12, placebo treated patients crossed over to receive ustekinumab.

Patients with PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 and BSA involvement of at least 10%, who were candidates for systemic therapy or phototherapy, were eligible for the study. Approximately 60% of the patients had

prior exposure to conventional systemic therapy or phototherapy. Approximately 11% of the patients had prior exposure to biologics.

The primary endpoint was the proportion of patients who achieve a PGA score of cleared (0) or minimal (1) at week 12. Secondary endpoints included PASI 75, PASI 90, change from baseline in Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), change from baseline in the total scale score of PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) at week 12. At week 12, subjects treated with ustekinumab showed significantly greater improvement in their psoriasis and health related quality of life compared with placebo (Table 7).

All patients were followed for efficacy for up to 52 weeks following first administration of study agent. The proportion of patients with a PGA score of cleared (0) or minimal (1) and the proportion achieving PASI 75 showed separation between the ustekinumab treated group and placebo at the first post-baseline visit at week 4, reaching a maximum by week 12. Improvements in PGA, PASI, CDLQI and PedsQL were maintained through week 52 (Table 7).

Table 7 Summary of primary and secondary endpoints at week 12 and week 52

Paediatric psoriasis study (CADMUS)			
	Week 12		**Week 52**
	Placebo	Recommended dose of Ustekinumab	Recommended dose of Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Patients randomised	37	36	35
PGA			
PGA of cleared (0) or minimal (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%)[a]	20 (57.1%)
PGA of Cleared (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%)[a]	13 (37.1%)
PASI			
PASI 75 responders	4 (10.8%)	29 (80.6%)[a]	28 (80.0%)
PASI 90 responders	2 (5.4%)	22 (61.1%)[a]	23 (65.7%)
PASI 100 responders	1 (2.7%)	14 (38.9%)[a]	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI of 0 or 1[b]	6 (16.2%)	18 (50.0%)[c]	20 (57.1%)
PedsQL			
Change from baseline Mean (SD)[d]	3.35 (10.04)	8.03 (10.44)[e]	7.26 (10.92)

[a] $p < 0.001$

[b] CDLQI: The CDLQI is a dermatology instrument to assess the effect of a skin problem on the health-related quality of life in the paediatric population. CDLQI of 0 or 1 indicates no effect on child's quality of life.

[c] $p = 0.002$

[d] PedsQL: The PedsQL Total Scale Score is a general health-related quality of life measure developed for use in children and adolescent populations. For the placebo group at week 12, N = 36

[e] $p = 0.028$

During the placebo controlled period through week 12, the efficacy of both the recommended and half of the recommended dose groups were generally comparable at the primary endpoint (69.4% and 67.6% respectively) although there was evidence of a dose response for higher level efficacy criteria (e.g. PGA of cleared (0), PASI 90). Beyond week 12, efficacy was generally higher and better sustained in the recommended dose group compared with half of the recommended dosage group in which a modest loss of efficacy was more frequently observed toward the end of each 12 week dosing interval. The safety profiles of the recommended dose and half of the recommended dose were comparable.

Crohn's Disease

The safety and efficacy of ustekinumab was assessed in three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease

(Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score of ≥ 220 and ≤ 450). The clinical development program consisted of two 8-week intravenous induction studies (UNITI-1 and UNITI-2) followed by a 44 week subcutaneous randomized withdrawal maintenance study (IM-UNITI) representing 52 weeks of therapy.

The induction studies included 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patients. The primary endpoint for both induction studies was the proportion of subjects in clinical response (defined as a reduction in CDAI score of ≥ 100 points) at week 6. Efficacy data were collected and analyzed through week 8 for both studies. Concomitant doses of oral corticosteroids, immunomodulators, aminosalicylates and antibiotics were permitted and 75% of patients continued to receive at least one of these medications. In both studies, patients were randomised to receive a single intravenous administration of either the recommended tiered dose of approximately 6 mg/kg (see section 4.2 of the STELARA 130 mg Concentrate for solution for infusion SmPC), a fixed dose of 130 mg ustekinumab, or placebo at week 0.

Patients in UNITI-1 had failed or were intolerant to prior anti-TNFα therapy. Approximately 48% of the patients had failed 1 prior anti-TNFα therapy and 52% had failed 2 or 3 prior anti-TNFα therapies. In this study, 29.1% of the patients had an inadequate initial response (primary non-responders), 69.4% responded but lost response (secondary non-responders), and 36.4% were intolerant to anti-TNFα therapies.

Patients in UNITI-2 had failed at least one conventional therapy, including corticosteroids or immunomodulators, and were either anti-TNF-α naïve (68.6%) or had previously received but not failed anti-TNFα therapy (31.4%).

In both UNITI-1 and UNITI-2, a significantly greater proportion of patients were in clinical response and remission in the ustekinumab treated group compared to placebo (Table 8). Clinical response and remission were significant as early as week 3 in ustekinumab treated patients and continued to improve through week 8. In these induction studies, efficacy was higher and better sustained in the tiered dose group compared to the 130 mg dose group, and tiered dosing is therefore the recommended intravenous induction dose.

Table 8: Induction of Clinical Response and Remission in UNITI-1 and UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Recommended dose of ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Recommended dose of ustekinumab N = 209**
Clinical Remission, week 8	18 (7.3%)	52 (20.9%)[a]	41 (19.6%)	84 (40.2%)[a]
Clinical Response (100 point), week 6	53 (21.5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28.7%)	116 (55.5%)[a]
Clinical Response (100 point), week 8	50 (20.2%)	94 (37.8%)[a]	67 (32.1%)	121 (57.9%)[a]
70 Point Response, week 3	67 (27.1%)	101 (40.6%)[b]	66 (31.6%)	106 (50.7%)[a]
70 Point Response, week 6	75 (30.4%)	109 (43.8%)[b]	81 (38.8%)	135 (64.6%)[a]

Clinical remission is defined as CDAI score < 150; Clinical response is defined as reduction in CDAI score by at least 100 points or being in clinical remission

70 point response is defined as reduction in CDAI score by at least 70 points

* Anti-TNFα failures

** Conventional therapy failures

[a] $p < 0.001$

[b] $p < 0.01$

The maintenance study (IM-UNITI), evaluated 388 patients who achieved 100 point clinical response at week 8 of induction with ustekinumab in studies UNITI-1 and UNITI-2. Patients were randomized to receive a subcutaneous maintenance regimen of either 90 mg ustekinumab every 8 weeks, 90 mg ustekinumab every 12 weeks or placebo for 44 weeks (for recommended maintenance posology, see section 4.2).

Significantly higher proportions of patients maintained clinical remission and response in the ustekinumab treated groups compared to the placebo group at week 44 (see Table 9).

Table 9: Maintenance of Clinical Response and Remission in IM-UNITI (week 44; 52 weeks from initiation of the induction dose)

	Placebo* **N = 131**[†]	**90 mg ustekinumab every 8 weeks** **N = 128**[†]	**90 mg ustekinumab every 12 weeks** **N = 129**[†]
Clinical Remission	36%	53%[a]	49%[b]
Clinical Response	44%	59%[b]	58%[b]
Corticosteroid-Free Clinical Remission	30%	47%[a]	43%[c]
Clinical Remission in patients:			
in remission at the start of maintenance therapy	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
who entered from study CRD3002[‡]	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
who are Anti-TNFα naïve	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
who entered from study CRD3001[§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Clinical remission is defined as CDAI score < 150; Clinical response is defined as reduction in CDAI of at least 100 points or being in clinical remission

* The placebo group consisted of patients who were in response to ustekinumab and were randomized to receive placebo at the start of maintenance therapy.

† Patients who were in 100 point clinical response to ustekinumab at start of maintenance therapy

‡ Patients who failed conventional therapy but not anti-TNFα therapy

§ Patients who are anti-TNFα refractory/intolerant

[a] $p < 0.01$

[b] $p < 0.05$

[c] nominally significant ($p < 0.05$)

In IM-UNITI, 29 of 129 patients did not maintain response to ustekinumab when treated every 12 weeks and were allowed to dose adjust to receive ustekinumab every 8 weeks. Loss of response was defined as a CDAI score ≥ 220 points and a ≥ 100 point increase from the CDAI score at baseline. In these patients, clinical remission was achieved in 41.4% of patients 16 weeks after dose adjustment.

Patients who were not in clinical response to ustekinumab induction at week 8 of the UNITI-1 and UNITI-2 induction studies (476 patients) entered into the non-randomized portion of the maintenance study (IM-UNITI) and received a 90 mg subcutaneous injection of ustekinumab at that time. Eight weeks later, 50.5% of the patients achieved clinical response and continued to receive maintenance dosing every 8 weeks; among these patients with continued maintenance dosing, a majority maintained response (68.1%) and achieved remission (50.2%) at week 44, at proportions that were similar to the patients who initially responded to ustekinumab induction.

Of 131 patients who responded to ustekinumab induction, and were randomized to the placebo group at the start of the maintenance study, 51 subsequently lost response and received 90 mg ustekinumab subcutaneously every 8 weeks. The majority of patients who lost response and resumed ustekinumab did so within 24 weeks of the induction infusion. Of these 51 patients, 70.6% achieved clinical response and 39.2% percent achieved clinical remission 16 weeks after receiving the first subcutaneous dose of ustekinumab.

Endoscopy

Endoscopic appearance of the mucosa was evaluated in 252 patients with eligible baseline endoscopic disease activity in a substudy. The primary endpoint was change from baseline in Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), a composite score across 5 ileo-colonic segments of presence/size of ulcers, proportion of mucosal surface covered by ulcers, proportion of mucosal surface affected by any other lesions and presence/type of narrowing/strictures. At week 8, after a single intravenous induction dose, the change in SES-CD score was greater in the

ustekinumab group (n = 155, mean change = -2.8) than in the placebo group (n = 97, mean change = -0.7, p = 0.012).

Fistula Response
In a subgroup of patients with draining fistulas at baseline (8.8%; n = 26), 12/15 (80%) of ustekinumab-treated patients achieved a fistula response over 44 weeks (defined as ≥ 50% reduction from baseline of the induction study in the number of draining fistulas) compared to 5/11 (45.5%) exposed to placebo.

Health-related quality of life
Health-related quality of life was assessed by IBDQ and SF-36 questionnaires. At week 8, patients receiving ustekinumab showed statistically significantly greater and clinically meaningful improvements on IBDQ total score and SF-36 Mental Component Summary Score in both UNITI-1 and UNITI-2, and SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, when compared to placebo. These improvements were generally better maintained in ustekinumab-treated patients in the IM-UNITI study through week 44 when compared to placebo.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ustekinumab in one or more subsets of the paediatric population in Crohn's Disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The median time to reach the maximum serum concentration (t_{max}) was 8.5 days after a single 90 mg subcutaneous administration in healthy subjects. The median t_{max} values of ustekinumab following a single subcutaneous administration of either 45 mg or 90 mg in patients with psoriasis were comparable to those observed in healthy subjects.

The absolute bioavailability of ustekinumab following a single subcutaneous administration was estimated to be 57.2% in patients with psoriasis.

Distribution
Median volume of distribution during the terminal phase (Vz) following a single intravenous administration to patients with psoriasis ranged from 57 to 83 mL/kg.

Biotransformation
The exact metabolic pathway for ustekinumab is unknown.

Elimination
Median systemic clearance (CL) following a single intravenous administration to patients with psoriasis ranged from 1.99 to 2.34 mL/day/kg. Median half-life ($t_{1/2}$) of ustekinumab was approximately 3 weeks in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or Crohn's disease, ranging from 15 to 32 days across all psoriasis and psoriatic arthritis studies. In a population pharmacokinetic analysis, the apparent clearance (CL/F) and apparent volume of distribution (V/F) were 0.465 l/day and 15.7 l, respectively, in patients with psoriasis. The CL/F of ustekinumab was not impacted by gender. Population pharmacokinetic analysis showed that there was a trend towards a higher clearance of ustekinumab in patients who tested positive for antibodies to ustekinumab.

Dose linearity
The systemic exposure of ustekinumab (C_{max} and AUC) increased in an approximately dose-proportional manner after a single intravenous administration at doses ranging from 0.09 mg/kg to 4.5 mg/kg or following a single subcutaneous administration at doses ranging from approximately 24 mg to 240 mg in patients with psoriasis.

Single dose versus multiple doses
Serum concentration-time profiles of ustekinumab were generally predictable after single or multiple subcutaneous dose administrations. In patients with psoriasis, steady-state serum concentrations of ustekinumab were achieved by week 28 after initial subcutaneous doses at Weeks 0 and 4 followed by doses every 12 weeks. The median steady-state trough concentration ranged from 0.21 μg/mL to 0.26 μg/mL (45 mg) and from 0.47 μg/mL to 0.49 μg/mL (90 mg). There was no apparent accumulation in serum ustekinumab concentration over time when given subcutaneously every 12 weeks.

In patients with Crohn's disease, following an intravenous dose of ~6 mg/kg, starting at week 8, subcutaneous maintenance dosing of 90 mg ustekinumab was administered every 8 or 12 weeks. Steady state ustekinumab concentration was achieved by the start of the second maintenance dose. Median steady-state trough concentrations ranged from 1.97 μg/mL to 2.24 μg/mL and from 0.61 μg/mL to 0.76 μg/mL for 90 mg ustekinumab every 8 weeks or every 12 weeks respectively. The steady-state trough ustekinumab levels resulting from 90 mg ustekinumab every 8 weeks were associated with higher clinical remission rates as compared to the steady-state trough levels following 90 mg every 12 weeks.

Impact of weight on pharmacokinetics
In a population pharmacokinetic analysis using data from patients with psoriasis, body weight was found to be the most significant covariate affecting the clearance of ustekinumab. The median CL/F in patients with weight > 100 kg was approximately 55% higher compared to patients with weight ≤ 100 kg. The median V/F in patients with weight > 100 kg was approximately 37% higher as compared to patients with weight ≤ 100 kg. The median trough serum concentrations of ustekinumab in patients with higher weight (> 100 kg) in the 90 mg group were comparable to those in patients with lower weight (≤ 100 kg) in the 45 mg group. Similar results were obtained from a confirmatory population pharmacokinetic analysis using data from patients with psoriatic arthritis.

Special populations
No pharmacokinetic data are available in patients with impaired renal or hepatic function.
No specific studies have been conducted in elderly patients.

The pharmacokinetics of ustekinumab were generally comparable between Asian and non-Asian patients with psoriasis.

In patients with Crohn's disease, variability in ustekinumab CL was affected by body weight, serum albumin level, CRP, TNF antagonist failure status, sex, race (Asian versus non-Asian), and antibody to ustekinumab status while body weight was the main covariate affecting the volume of distribution. Concomitant use of immunomodulators did not have a significant impact on ustekinumab disposition. The impact of these statistically significant covariates on the respective PK parameters was within ± 20% when evaluated across a representative range of covariate values or categories in the data which is within the overall variability observed in the PK of ustekinumab.

In the population pharmacokinetic analysis, there were no indications of an effect of tobacco or alcohol on the pharmacokinetics of ustekinumab.

Serum ustekinumab concentrations in paediatric psoriasis patients 12 to 17 years of age, treated with the recommended weight-based dose were generally comparable to those in the adult psoriasis population treated with the adult dose, while serum ustekinumab concentrations in paediatric psoriasis patients treated with half of the recommended weight-based dose were generally lower than those in adults.

Regulation of CYP450 enzymes
The effects of IL-12 or IL-23 on the regulation of CYP450 enzymes were evaluated in an *in vitro* study using human hepatocytes, which showed that IL-12 and/or IL-23 at levels of 10 ng/mL did not alter human CYP450 enzyme activities (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4; see section 4.5).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard (e.g. organ toxicity) for humans based on studies of repeated-dose toxicity and developmental and reproductive toxicity, including safety pharmacology evaluations. In developmental and reproductive toxicity studies in cynomolgus monkeys, neither adverse effects on male fertility indices nor birth defects or developmental toxicity were observed. No adverse effects on female fertility indices were observed using an analogous antibody to IL-12/23 in mice.

Dose levels in animal studies were up to approximately 45-fold higher than the highest equivalent dose intended to be administered to psoriasis patients and resulted in peak serum concentrations in monkeys that were more than 100-fold higher than observed in humans.

Carcinogenicity studies were not performed with ustekinumab due to the lack of appropriate models for an antibody with no cross-reactivity to rodent IL-12/23 p40.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.
Keep the vial or pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

STELARA 45 mg solution for injection
0.5 mL solution in a type I glass 2 mL vial closed with a coated butyl rubber stopper.

STELARA 90 mg solution for injection
1 mL solution in a type I glass 2 mL vial closed with a coated butyl rubber stopper.

STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
0.5 mL solution in a type I glass 1 mL syringe with a fixed stainless steel needle and a needle cover containing dry natural rubber (a derivative of latex). The syringe is fitted with a passive safety guard.

STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe
1 mL solution in a type I glass 1 mL syringe with a fixed stainless steel needle and a needle cover containing dry natural rubber (a derivative of latex). The syringe is fitted with a passive safety guard.

STELARA is available in a 1 vial pack or a pack of 1 pre-filled syringe.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The solution in the STELARA vial or pre-filled syringe should not be shaken. The solution should be visually inspected for particulate matter or discoloration prior to subcutaneous administration. The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. This appearance is not unusual for proteinaceous solutions. The medicinal product should not be used if the solution is discoloured or cloudy, or if foreign particulate matter is present. Before administration, STELARA should be allowed to reach room temperature (approximately half an hour). Detailed instructions for use are provided in the package leaflet.

STELARA does not contain preservatives; therefore any unused medicinal product remaining in the vial and the syringe should not be used. STELARA is supplied as a sterile, single-use vial or single-use pre-filled syringe. The syringe, needle and vial must never be re-used. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

STELARA 45 mg solution for injection
EU/1/08/494/001

STELARA 90 mg solution for injection
EU/1/08/494/002

STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe
EU/1/08/494/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 January 2009
Date of latest renewal: 19 September 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive
St. Louis, MO 63134
USA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

Janssen Biologics (Ireland)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency:

- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The Marketing authorisation Holder (MAH) shall ensure that prior to launch of Stelara, all healthcare professionals who are expected to prescribe/use Stelara are provided with educational materials containing the following:

- Healthcare professional educational pack
- Patient information pack

The key messages and components included in the Healthcare Professional educational pack are defined as follows:

- Summary of product characteristics
- Local guidance for tuberculosis screening;
- Risk of serious infections, including salmonella, tuberculosis, and other mycobacterial infections;
- Risk of hypersensitivity reactions, including allergy to latex present in the needle cover of the pre-filled syringe;
- Risk of malignancies.

The key messages in the patient information pack are defined as follows:

- Package leaflet
- Risk of reactivation of latent tuberculosis and information about the screening for tuberculosis according to the local guidance;
- Risk of serious infections, including salmonella, tuberculosis, and other mycobacterial infections;
- Risk of hypersensitivity reactions, including allergy to latex present in the needle cover of the pre-filled syringe;
- Potential risk of malignancies;
- Appropriate techniques for self administration of Stelara, including use of the prefilled syringes.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (130 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion
ustekinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 130 mg of ustekinumab in 26 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose, water for injection.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for Solution for infusion
130 mg/26 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake.
Read the package leaflet before use.
For single use only.
Intravenous use after dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/494/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including in Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL TEXT (130 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion
Ustekinumab

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For IV use after dilution.
Do not shake.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

130 mg/26 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

VIAL CARTON TEXT (45 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 45 mg solution for injection
ustekinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 45 mg of ustekinumab in 0.5 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
45 mg/0.5 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake.
Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/494/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

STELARA 45 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL TEXT (45 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

STELARA 45 mg solution for injection
ustekinumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

45 mg/0.5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

VIAL CARTON TEXT (90 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 90 mg solution for injection
ustekinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 90 mg of ustekinumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
90 mg/1 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake.
Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/494/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

STELARA 90 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL TEXT (90 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

STELARA 90 mg solution for injection
ustekinumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

90 mg/1 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED SYRINGE CARTON TEXT (45 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
ustekinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 45 mg of ustekinumab in 0.5 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. The container of this medicinal product contains latex rubber. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
45 mg/0.5 mL
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake.
Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/494/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

STELARA 45 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL TEXT (45 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

STELARA 45 mg injection
ustekinumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

45 mg/0.5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED SYRINGE CARTON TEXT (90 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe
ustekinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 90 mg of ustekinumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. The container of this medicinal product contains latex rubber. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
90 mg/1 mL
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake.
Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/494/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

STELARA 90 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL TEXT (90 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

STELARA 90 mg injection
ustekinumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

90 mg/1 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion
Ustekinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

This leaflet has been written for the person taking the medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Stelara is and what it is used for
2. What you need to know before you use Stelara
3. How Stelara will be given
4. Possible side effects
5. How to store Stelara
6. Contents of the pack and other information

1. What Stelara is and what it is used for

What Stelara is
Stelara contains the active substance 'ustekinumab', a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind specifically to certain proteins in the body.

Stelara belongs to a group of medicines called 'immunosuppressants'. These medicines work by weakening part of the immune system.

What Stelara is used for
Stelara is used to treat moderate to severe Crohn's disease in adults.

Crohn's disease
Crohn's disease is an inflammatory disease of the bowel. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or are intolerant to these medicines, you may be given Stelara to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Stelara

Do not use Stelara:
- **If you are allergic to ustekinumab** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **If you have an active infection** which your doctor thinks is important.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before using Stelara. Your doctor will check how well you are before treatment. Make sure you tell your doctor about any illness you have before treatment. Also tell your doctor if you have recently been near anyone who might have tuberculosis. Your doctor will examine you and do a test for tuberculosis, before you have Stelara. If your doctor thinks you are at

risk of tuberculosis, you may be given medicines to treat it.

Look out for serious side effects
Stelara can cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for certain signs of illness while you are taking Stelara. See 'Serious side effects' in section 4 for a full list of these side effects.

Before you use Stelara tell your doctor:
- **If you ever had an allergic reaction to Stelara**. Ask your doctor if you are not sure.
- **If you have ever had any type of cancer** – this is because immunosuppressants like Stelara weaken part of the immune system. This may increase the risk of cancer.
- **If you have or have had a recent infection or if you have any abnormal skin openings (fistulae)**.
- **If you have any new or changing lesions** within psoriasis areas or on normal skin.
- **If you are having any other treatment for psoriasis and/or psoriatic arthritis** – such as another immunosuppressant or phototherapy (when your body is treated with a type of ultraviolet (UV) light). These treatments may also weaken part of the immune system. Using these therapies together with Stelara has not been studied. However it is possible it may increase the chance of diseases related to a weaker immune system.
- **If you are having or have ever had injections to treat allergies** – it is not known if Stelara may affect these.
- **If you are 65 years of age or over** – you may be more likely to get infections.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Children and adolescents
Stelara is not recommended for use in children under 18 years of age with Crohn's disease because it has not been studied in this age group.

Other medicines, vaccines and Stelara
Tell your doctor or pharmacist:
- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- If you have recently had or are going to have a vaccination. Some types of vaccines (live vaccines) should not be given while using Stelara.

Pregnancy and breast-feeding
- It is preferable to avoid the use of Stelara in pregnancy. The effects of Stelara in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Stelara and for at least 15 weeks after the last Stelara treatment.
- Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you should breast-feed or use Stelara - do not do both.

Driving and using machines
Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

3. How Stelara will be given

Stelara is intended for use under the guidance and supervision of a doctor experienced in the diagnosis and treatment of Crohn's disease.

Stelara 130 mg concentrate for solution for infusion will be given to you by your doctor, through a drip in the vein of your arm (intravenous infusion) over at least one hour. Talk to your doctor about when you will have your injections and follow-up appointments.

How much Stelara is given
Your doctor will decide how much Stelara you need to receive and for how long.

Adults aged 18 years or older
- The doctor will work out the recommended intravenous infusion dose for you based on your body weight.

Your body weight	Dose
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- After the starting intravenous dose, you will have the next dose of 90 mg Stelara by an injection under your skin (subcutaneous injection) 8 weeks later, and then every 12 weeks therafter.

How Stelara is given
- The first dose of Stelara for treatment of Crohn's disease is given by a doctor as a drip in the vein of an arm (intravenous infuson).

Talk to your doctor if you have any questions about receiving Stelara.

If you forget to use Stelara
If you forget or miss the appointment for receiving the dose, contact your doctor to reschedule your appointment.

If you stop using Stelara
It is not dangerous to stop using Stelara. However, if you stop, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Some patients may have serious side effects that may need urgent treatment.

Allergic reactions – these may need urgent treatment. Tell your doctor or get emergency medical help straight away if you notice any of the following signs.
- Serious allergic reactions ('anaphylaxis') are rare in people taking Stelara (may affect up to 1 in 1,000 people). Signs include:
  - difficulty breathing or swallowing
  - low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
  - swelling of the face, lips, mouth or throat.
- Common signs of an allergic reaction include skin rash and hives (these may affect up to 1 in 100 people).

If you have a serious allergic reaction, your doctor may decide that you should not use Stelara again.

Infections – these may need urgent treatment. Tell your doctor straight away if you notice any of the following signs.
- Infections of the nose or throat and common cold are common (may affect up to 1 in

10 people)
- Inflammation of tissue under the skin ('cellulitis') is uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Shingles (a type of painful rash with blisters) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Stelara may make you less able to fight infections, and some infections could become serious. You must look out for signs of infection while you are using Stelara. These include:
- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath; cough which will not go away
- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters
- burning when passing water
- diarrhoea.

Tell your doctor straight away if you notice any of these signs of infection. Tell your doctor if you have any kind of infection that will not go away or keeps coming back. Your doctor may decide that you should not use Stelara until the infection goes away. Also tell your doctor if you have any open cuts or sores as they might get infected.

Shedding of skin – increase in redness and shedding of skin over a larger area of the body may be symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis, which are serious skin conditions. You should tell your doctor straight away if you notice any of these signs.

Other side effects

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- Diarrhoea
- Nausea
- Vomiting
- Feeling tired
- Feeling dizzy
- Headache
- Itching ('pruritus')
- Back, muscle or joint pain
- Sore throat
- Redness and pain where the injection is given

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)**:**
- Tooth infections
- Vaginal yeast infection
- Depression
- Blocked or stuffy nose
- Bleeding, bruising, hardness, swelling and itching where the injection is given
- Feeling weak
- Drooping eyelid and sagging muscles on one side of the face ('facial palsy' or 'Bell's palsy'), which is usually temporary
- A change in psoriasis with redness and new tiny, yellow or white skin blisters, sometimes accompanied by fever (pustular psoriasis)
- Peeling of the skin (skin exfoliation)
- Acne

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)
- Redness and shedding of skin over a larger area of the body, which may be itchy or painful (exfoliative dermatitis). Similar symptoms sometimes develop as a natural change in the type of psoriasis symptoms (erythrodermic psoriasis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Stelara

- Stelara 130 mg concentrate for solution for infusion is given in a hospital or clinic and patients should not need to store or handle it.
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- Do not shake the Stelara vials. Prolonged vigorous shaking may damage the medicine.

Do not use this medicine:
- After the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- If the liquid is discoloured, cloudy or you can see other foreign particles floating in it (see section 6 'What Stelara looks like and contents of the pack').
- If you know, or think that it may have been exposed to extreme temperatures (such as accidentally frozen or heated).
- If the product has been shaken vigorously.
- If the seal is broken.

Stelara is for single use only. Any diluted infusion solution or unused product remaining in the vial and the syringe should be thrown away in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Stelara contains
- The active substance is ustekinumab. Each vial contains130 mg ustekinumab in 26 mL.
- The other ingredients are EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose and water for injection.

What Stelara looks like and contents of the pack
Stelara is a clear, colourless to light yellow concentrate for solution for infusion. It is supplied as a carton pack containing 1 single-dose, glass 30 mL vial. Each vial contains 130 mg ustekinumab in 26 mL of concentrate for solution for infusion.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta
A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Polska
JANSSEN–CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02–135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France
JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle
Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for dilution:

STELARA concentrate for solution for infusion must be diluted, prepared and infused by a healthcare professional using aseptic technique.

1. Calculate the dose and the number of STELARA vials needed based on patient weight (see section 3, Table 1). Each 26 mL vial of STELARA contains 130 mg of ustekinumab.
2. Withdraw and then discard a volume of the 0.9% w/v sodium chloride solution from the 250 mL infusion bag equal to the volume of STELARA to be added (discard 26 mL sodium chloride for each vial of STELARA needed, for 2 vials- discard 52 mL, for 3 vials discard 78 mL, for 4 vials- discard 104 mL).
3. Withdraw 26 mL of STELARA from each vial needed and add it to the 250 mL infusion bag. The final volume in the infusion bag should be 250 mL. Gently mix.
4. Visually inspect the diluted solution before infusion. Do not use if visibly opaque particles, discoloration or foreign particles are observed.
5. Infuse the diluted solution over a period of at least one hour. Once diluted, the infusion solution may be stored for up to four hours prior to infusion.
6. Use only an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding filter (pore size 0.2 micrometer).
7. Each vial is for single use only and any unused medicinal product should be disposed of in accordance with local requirements.

Storage
If necessary, the infusion solution may be stored for up to four hours at room temperature. Do not freeze.

Package leaflet: Information for the user

STELARA 45 mg solution for injection
Ustekinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

This leaflet has been written for the person taking the medicine. If you are the parent or caregiver who will give Stelara to a child, please read this information carefully.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Stelara is and what it is used for
2. What you need to know before you use Stelara
3. How to use Stelara
4. Possible side effects
5. How to store Stelara
6. Contents of the pack and other information

1. What Stelara is and what it is used for

What Stelara is
Stelara contains the active substance 'ustekinumab', a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind specifically to certain proteins in the body.

Stelara belongs to a group of medicines called 'immunosuppressants'. These medicines work by weakening part of the immune system.

What Stelara is used for
Stelara is used to treat the following inflammatory diseases:
- Plaque psoriasis - in adults and children aged 12 years and older
- Psoriatic arthritis - in adults
- Moderate to severe Crohn's disease - in adults

Plaque psoriasis
Plaque psoriasis is a skin condition that causes inflammation affecting the skin and nails. Stelara will reduce the inflammation and other signs of the disease.

Stelara is used in adults with moderate to severe plaque psoriasis, who cannot use ciclosporin, methotrexate or phototherapy, or where these treatments did not work.

Stelara is used in children aged 12 years and older with moderate to severe plaque psoriasis who are unable to tolerate phototherapy or other systemic therapies or where these treatments did not work.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Stelara to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.

- Improve your physical function.
- Slow down the damage to your joints.

Crohn's disease
Crohn's disease is an inflammatory disease of the bowel. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or are intolerant to these medicines, you may be given Stelara to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Stelara

Do not use Stelara:
- **If you are allergic to ustekinumab** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **If you have an active infection** which your doctor thinks is important.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before using Stelara. Your doctor will check how well you are before each treatment. Make sure you tell your doctor about any illness you have before each treatment. Also tell your doctor if you have recently been near anyone who might have tuberculosis. Your doctor will examine you and do a test for tuberculosis, before you have Stelara. If your doctor thinks you are at risk of tuberculosis, you may be given medicines to treat it.

Look out for serious side effects
Stelara can cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for certain signs of illness while you are taking Stelara. See 'Serious side effects' in section 4 for a full list of these side effects.

Before you use Stelara tell your doctor:
- **If you ever had an allergic reaction to Stelara**. Ask your doctor if you are not sure.
- **If you have ever had any type of cancer** – this is because immunosuppressants like Stelara weaken part of the immune system. This may increase the risk of cancer.
- **If you have or have had a recent infection**.
- **If you have any new or changing lesions** within psoriasis areas or on normal skin.
- **If you are having any other treatment for psoriasis and/or psoriatic arthritis** – such as another immunosuppressant or phototherapy (when your body is treated with a type of ultraviolet (UV) light). These treatments may also weaken part of the immune system. Using these therapies together with Stelara has not been studied. However it is possible it may increase the chance of diseases related to a weaker immune system.
- **If you are having or have ever had injections to treat allergies** – it is not known if Stelara may affect these.
- **If you are 65 years of age or over** – you may be more likely to get infections.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Children and adolescents
Stelara is not recommended for use in children with psoriasis under 12 years of age, or for use in children under 18 years of age with psoriatic arthritis or Crohn's disease because it has not been studied in this age group.

Other medicines, vaccines and Stelara
Tell your doctor or pharmacist:

- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- If you have recently had or are going to have a vaccination. Some types of vaccines (live vaccines) should not be given while using Stelara.

Pregnancy and breast-feeding
- It is preferable to avoid the use of Stelara in pregnancy. The effects of Stelara in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Stelara and for at least 15 weeks after the last Stelara treatment.
- Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you should breast-feed or use Stelara - do not do both.

Driving and using machines
Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

3. How to use Stelara

Stelara is intended for use under the guidance and supervision of a doctor experienced in treating conditions for which STELARA is intended.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. Talk to your doctor about when you will have your injections and follow-up appointments.

How much Stelara is given
Your doctor will decide how much Stelara you need to use and for how long.

Adults aged 18 years or older
Psoriasis or Psoriatic Arthritis
- The recommended starting dose is 45 mg Stelara. Patients who weigh more than 100 kilograms (kg) may start on a dose of 90 mg instead of 45 mg.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks. The following doses are usually the same as the starting dose.

Crohn's disease
- During treatment, the first dose of approximately 6 mg/kg Stelara will be given by your doctor through a drip in a vein in your arm (intravenous infusion). After the starting dose, you will receive the next dose of 90 mg Stelara after 8 weeks, then every 12 weeks thereafter by an injection under the skin ('subcutaneously').
- In some patients, after the first injection under the skin, 90 mg Stelara may be given every 8 weeks. Your doctor will decide when you should receive your next dose.

Children and adolescents aged 12 years or older
Psoriasis
- The doctor will work out the right dose for you, including the amount (volume) of Stelara to be injected to give the right dose. The right dose for you will depend on your body weight at the time each dose is given.
- If you weigh less than 60 kg, the recommended dose is 0.75 mg of Stelara per kg body weight.
- If you weigh 60 kg to 100 kg, the recommended dose is 45 mg Stelara.
- If you weigh more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg Stelara.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks.

How Stelara is given

- Stelara is given as an injection under the skin ('subcutaneously'). At the start of your treatment, medical or nursing staff may inject Stelara.
- However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. In this case you will get training on how to inject Stelara yourself.
- For instructions on how to inject Stelara, see 'Instructions for administration' at the end of this leaflet.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

If you use more Stelara than you should

If you have used or been given too much Stelara, talk to a doctor or pharmacist straight away. Always have the outer carton of the medicine with you, even if it is empty.

If you forget to use Stelara

If you forget a dose, contact your doctor or pharmacist. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using Stelara

It is not dangerous to stop using Stelara. However, if you stop, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Some patients may have serious side effects that may need urgent treatment.

Allergic reactions – these may need urgent treatment. Tell your doctor or get emergency medical help straight away if you notice any of the following signs.

- Serious allergic reactions ('anaphylaxis') are rare in people taking Stelara (may affect up to 1 in 1,000 people). Signs include:
  - difficulty breathing or swallowing
  - low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
  - swelling of the face, lips, mouth or throat.
- Common signs of an allergic reaction include skin rash and hives (these may affect up to 1 in 100 people).

If you have a serious allergic reaction, your doctor may decide that you should not use Stelara again.

Infections – these may need urgent treatment. Tell your doctor straight away if you notice any of the following signs.

- Infections of the nose or throat and common cold are common (may affect up to 1 in 10 people)
- Inflammation of tissue under the skin ('cellulitis') is uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Shingles (a type of painful rash with blisters) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Stelara may make you less able to fight infections, and some infections could become serious. You must look out for signs of infection while you are using Stelara. These include:

- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath; cough which will not go away

- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters
- burning when passing water
- diarrhoea.

Tell your doctor straight away if you notice any of these signs of infection. Tell your doctor if you have any kind of infection that will not go away or keeps coming back. Your doctor may decide that you should not use Stelara until the infection goes away. Also tell your doctor if you have any open cuts or sores as they might get infected.

Shedding of skin – increase in redness and shedding of skin over a larger area of the body may be symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis, which are serious skin conditions. You should tell your doctor straight away if you notice any of these signs.

Other side effects

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- Diarrhoea
- Nausea
- Vomiting
- Feeling tired
- Feeling dizzy
- Headache
- Itching ('pruritus')
- Back, muscle or joint pain
- Sore throat
- Redness and pain where the injection is given

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)**:**
- Tooth infections
- Vaginal yeast infection
- Depression
- Blocked or stuffy nose
- Bleeding, bruising, hardness, swelling and itching where the injection is given
- Feeling weak
- Drooping eyelid and sagging muscles on one side of the face ('facial palsy' or 'Bell's palsy'), which is usually temporary
- A change in psoriasis with redness and new tiny, yellow or white skin blisters, sometimes accompanied by fever (pustular psoriasis)
- Peeling of the skin (skin exfoliation)
- Acne

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)
- Redness and shedding of skin over a larger area of the body, which may be itchy or painful (exfoliative dermatitis). Similar symptoms sometimes develop as a natural change in the type of psoriasis symptoms (erythrodermic psoriasis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Stelara

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.

- Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- Do not shake the Stelara vials. Prolonged vigorous shaking may damage the medicine.

Do not use this medicine:
- After the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- If the liquid is discoloured, cloudy or you can see other foreign particles floating in it (see section 6 'What Stelara looks like and contents of the pack').
- If you know, or think that it may have been exposed to extreme temperatures (such as accidentally frozen or heated).
- If the product has been shaken vigorously.
- If the seal is broken.

Stelara is for single use only. Any unused product remaining in the vial and the syringe should be thrown away. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Stelara contains
- The active substance is ustekinumab. Each vial contains 45 mg ustekinumab in 0.5 mL.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injections.

What Stelara looks like and contents of the pack
Stelara is a clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow solution for injection. The solution may contain a few small translucent or white particles of protein. It is supplied as a carton pack containing 1 single-dose, glass 2 mL vial. Each vial contains 45 mg ustekinumab in 0.5 mL of solution for injection.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
JANSSEN–CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02–135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle
Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România
Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

Instructions for administration

At the start of treatment, your healthcare provider will assist you with your first injection. However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. If this happens, you will get training on how to inject Stelara. Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

- Do not mix Stelara with other liquids for injection
- Do not shake Stelara vials. This is because strong shaking may damage the medicine. Do not use the medicine if it has been shaken strongly.

1. Check the number of vials and prepare the materials:
Take the vial(s) out of the refrigerator. Let the vial stand for about half an hour. This will let the liquid come to a comfortable temperature for injection (room temperature).

Check the vial(s) to make sure:

- the number of vials and strength is correct
  - If your dose is 45 mg or less, you will get one 45 mg vial of Stelara
  - If your dose is 90 mg you will get two 45 mg vials of Stelara and you will need to give yourself two injections. Choose two different sites for these injections (for example one injection in the right thigh and the other injection in the left thigh), and give the injections one right after the other. Use a new needle and syringe for each injection.
- it is the right medicine
- it has not passed its expiry date
- the vial is not damaged and the seal is not broken
- the solution in the vial is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow
- the solution is not discoloured or cloudy and does not contain any foreign particles
- the solution is not frozen.

Children weighing less than 60 kg need a dose lower than 45 mg. Make sure you know the proper amount (volume) to remove from the vial and type of syringe needed for dosing. If you don't know the amount or type of syringe needed, contact your healthcare provider for further instruction.

Get everything together that you need and lay out on a clean surface. This includes a syringe, needle, antiseptic wipes, a cotton ball or gauze, and a sharps container (see Figure 1).

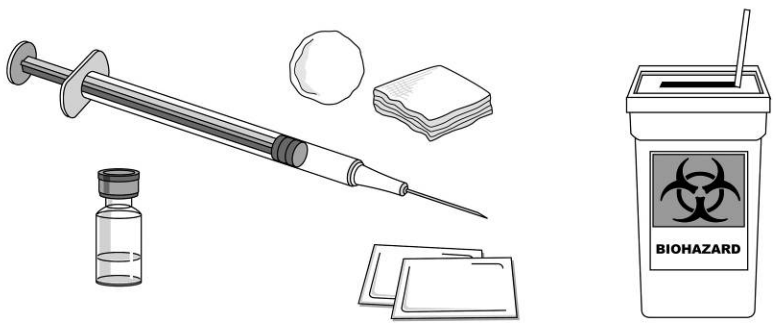
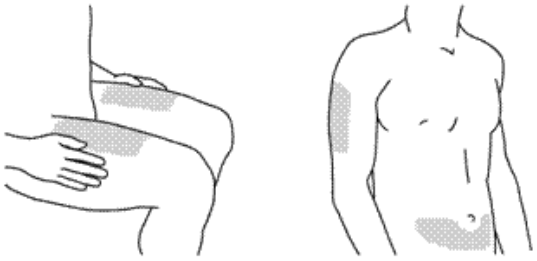


Figure 1

2. Choose and prepare the injection site:
Choose an injection site (see Figure 2)

- Stelara is given by injection under the skin (subcutaneously)
- Good places for the injection are the upper thigh or around the belly (abdomen) at least 5 cm away from the navel (belly button)

- If possible, do not use areas of skin that show signs of psoriasis
- If someone will assist in giving you the injection, then he or she may also choose the upper arms as an injection site



*Areas in gray are recommended injection sites.

Figure 2

Prepare the injection site
- Wash your hands very well with soap and warm water
- Wipe the injection site on the skin with an antiseptic wipe
- Do not touch this area again before giving the injection

3. Prepare the dose:
- Take the cap off the top of the vial (see Figure 3)



Figure 3

- Do not remove the stopper
- Clean the stopper with an antiseptic swab
- Put the vial on a flat surface.
- Pick up the syringe and remove the needle cover
- Do not touch the needle or let the needle touch anything
- Push the needle through the rubber stopper
- Turn the vial and the syringe upside down
- Pull on the syringe plunger to fill the syringe with the amount of liquid prescribed by your doctor
- It is important that the needle is always in the liquid. This stops air bubbles forming in the syringe (see Figure 4)

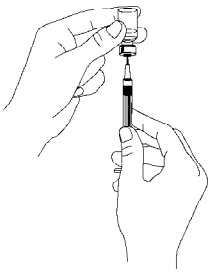


Figure 4

- Remove the needle from the vial
- Hold the syringe with the needle pointing up to see if it has any air bubbles inside
- If there are air bubbles, tap the side gently until the air bubbles go to the top of the syringe (see Figure 5)

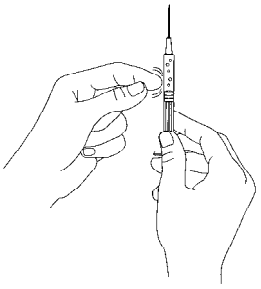


Figure 5

- Then press the plunger until all of the air (but none of the liquid) has been removed
- Do not lay the syringe down or allow the needle to touch anything.

4. Inject the dose:
- Gently pinch the cleaned skin between your thumb and index finger. Do not squeeze it tightly
- Push the needle into the pinched skin
- Push the plunger with your thumb as far as it will go to inject all of the liquid. Push it slowly and evenly, keeping the skin gently pinched
- When the plunger is pushed as far as it will go, take out the needle and let go of the skin

5. After the injection:
- Press an antiseptic wipe over the injection site for a few seconds after the injection
- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site and hold for 10 seconds
- Do not rub the skin at the injection site. You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.

6. Disposal:
- Used syringes and needles should be placed in a puncture-resistant container, like a sharps container. Never re-use needles and syringes, for your safety and health, and for the safety of others. Dispose of your sharps container according to your local regulations
- Empty vials, antiseptic wipes, and other supplies can be disposed of in your garbage.

Package leaflet: Information for the user

STELARA 90 mg solution for injection
Ustekinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

This leaflet has been written for the person taking the medicine. If you are the parent or caregiver who will give Stelara to a child, please read this information carefully.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Stelara is and what it is used for
2. What you need to know before you use Stelara
3. How to use Stelara
4. Possible side effects
5. How to store Stelara
6. Contents of the pack and other information

1. What Stelara is and what it is used for

What Stelara is
Stelara contains the active substance 'ustekinumab', a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind specifically to certain proteins in the body.

Stelara belongs to a group of medicines called 'immunosuppressants'. These medicines work by weakening part of the immune system.

What Stelara is used for
Stelara is used to treat the following inflammatory diseases:
- Plaque psoriasis - in adults and children aged 12 years and older
- Psoriatic arthritis - in adults
- Moderate to severe Crohn's disease - in adults

Plaque psoriasis
Plaque psoriasis is a skin condition that causes inflammation affecting the skin and nails. Stelara will reduce the inflammation and other signs of the disease.

Stelara is used in adults with moderate to severe plaque psoriasis, who cannot use ciclosporin, methotrexate or phototherapy, or where these treatments did not work.

Stelara is used in children aged 12 years and older with moderate to severe plaque psoriasis who are unable to tolerate phototherapy or other systemic therapies or where these treatments did not work.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Stelara to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.

- Improve your physical function.
- Slow down the damage to your joints.

Crohn's disease
Crohn's disease is an inflammatory disease of the bowel. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or are intolerant to these medicines, you may be given Stelara to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Stelara

Do not use Stelara:
- **If you are allergic to ustekinumab** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **If you have an active infection** which your doctor thinks is important.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before using Stelara. Your doctor will check how well you are before each treatment. Make sure you tell your doctor about any illness you have before each treatment. Also tell your doctor if you have recently been near anyone who might have tuberculosis. Your doctor will examine you and do a test for tuberculosis, before you have Stelara. If your doctor thinks you are at risk of tuberculosis, you may be given medicines to treat it.

Look out for serious side effects
Stelara can cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for certain signs of illness while you are taking Stelara. See 'Serious side effects' in section 4 for a full list of these side effects.

Before you use Stelara tell your doctor:
- **If you ever had an allergic reaction to Stelara**. Ask your doctor if you are not sure.
- **If you have ever had any type of cancer** – this is because immunosuppressants like Stelara weaken part of the immune system. This may increase the risk of cancer.
- **If you have or have had a recent infection**.
- **If you have any new or changing lesions** within psoriasis areas or on normal skin.
- **If you are having any other treatment for psoriasis and/or psoriatic arthritis** – such as another immunosuppressant or phototherapy (when your body is treated with a type of ultraviolet (UV) light). These treatments may also weaken part of the immune system. Using these therapies together with Stelara has not been studied. However it is possible it may increase the chance of diseases related to a weaker immune system.
- **If you are having or have ever had injections to treat allergies** – it is not known if Stelara may affect these.
- **If you are 65 years of age or over** – you may be more likely to get infections.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Children and adolescents
Stelara is not recommended for use in children with psoriasis under 12 years of age, or for use in children under 18 years of age with psoriatic arthritis or Crohn's disease because it has not been studied in this age group.

Other medicines, vaccines and Stelara
Tell your doctor or pharmacist:

- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- If you have recently had or are going to have a vaccination. Some types of vaccines (live vaccines) should not be given while using Stelara.

Pregnancy and breast-feeding
- It is preferable to avoid the use of Stelara in pregnancy. The effects of Stelara in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Stelara and for at least 15 weeks after the last Stelara treatment.
- Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you should breast-feed or use Stelara - do not do both.

Driving and using machines
Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

3. How to use Stelara

Stelara is intended for use under the guidance and supervision of a doctor experienced in treating conditions for which STELARA is intended.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. Talk to your doctor about when you will have your injections and follow-up appointments.

How much Stelara is given
Your doctor will decide how much Stelara you need to use and for how long.

Adults aged 18 years or older
Psoriasis or Psoriatic Arthritis
- The recommended starting dose is 45 mg Stelara. Patients who weigh more than 100 kilograms (kg) may start on a dose of 90 mg instead of 45 mg.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks. The following doses are usually the same as the starting dose.

Crohn's disease
- During treatment, the first dose of approximately 6 mg/kg Stelara will be given by your doctor through a drip in a vein in your arm (intravenous infusion). After the starting dose, you will receive the next dose of 90 mg Stelara after 8 weeks, then every 12 weeks thereafter by an injection under the skin ('subcutaneously').
- In some patients, after the first injection under the skin, 90 mg Stelara may be given every 8 weeks. Your doctor will decide when you should receive your next dose.

Children and adolescents aged 12 years or older
Psoriasis
- The doctor will work out the right dose for you, including the amount (volume) of Stelara to be injected to give the right dose. The right dose for you will depend on your body weight at the time each dose is given.
- A 45 mg vial is available if you need to receive less than the full 45 mg dose.
- If you weigh less than 60 kg, the recommended dose is 0.75 mg of Stelara per kg body weight.
- If you weigh 60 kg to 100 kg, the recommended dose is 45 mg Stelara.
- If you weigh more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg Stelara.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks.

How Stelara is given

- Stelara is given as an injection under the skin ('subcutaneously'). At the start of your treatment, medical or nursing staff may inject Stelara.
- However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. In this case you will get training on how to inject Stelara yourself.
- For instructions on how to inject Stelara, see 'Instructions for administration' at the end of this leaflet.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

If you use more Stelara than you should

If you have used or been given too much Stelara, talk to a doctor or pharmacist straight away. Always have the outer carton of the medicine with you, even if it is empty.

If you forget to use Stelara

If you forget a dose, contact your doctor or pharmacist. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using Stelara

It is not dangerous to stop using Stelara. However, if you stop, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Some patients may have serious side effects that may need urgent treatment.

Allergic reactions – these may need urgent treatment. Tell your doctor or get emergency medical help straight away if you notice any of the following signs.

- Serious allergic reactions ('anaphylaxis') are rare in people taking Stelara (may affect up to 1 in 1,000 people). Signs include:
  - difficulty breathing or swallowing
  - low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
  - swelling of the face, lips, mouth or throat.
- Common signs of an allergic reaction include skin rash and hives (these may affect up to 1 in 100 people).

If you have a serious allergic reaction, your doctor may decide that you should not use Stelara again.

Infections – these may need urgent treatment. Tell your doctor straight away if you notice any of the following signs.

- Infections of the nose or throat and common cold are common (may affect up to 1 in 10 people)
- Inflammation of tissue under the skin ('cellulitis') is uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Shingles (a type of painful rash with blisters) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Stelara may make you less able to fight infections, and some infections could become serious. You must look out for signs of infection while you are using Stelara. These include:

- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath; cough which will not go away

- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters
- burning when passing water
- diarrhoea.

Tell your doctor straight away if you notice any of these signs of infection. Tell your doctor if you have any kind of infection that will not go away or keeps coming back. Your doctor may decide that you should not use Stelara until the infection goes away. Also tell your doctor if you have any open cuts or sores as they might get infected.

Shedding of skin – increase in redness and shedding of skin over a larger area of the body may be symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis, which are serious skin conditions. You should tell your doctor straight away if you notice any of these signs.

Other side effects

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)**:**
- Diarrhoea
- Nausea
- Vomiting
- Feeling tired
- Feeling dizzy
- Headache
- Itching ('pruritus')
- Back, muscle or joint pain
- Sore throat
- Redness and pain where the injection is given

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)**:**
- Tooth infections
- Vaginal yeast infection
- Depression
- Blocked or stuffy nose
- Bleeding, bruising, hardness, swelling and itching where the injection is given
- Feeling weak
- Drooping eyelid and sagging muscles on one side of the face ('facial palsy' or 'Bell's palsy'), which is usually temporary
- A change in psoriasis with redness and new tiny, yellow or white skin blisters, sometimes accompanied by fever (pustular psoriasis)
- Peeling of the skin (skin exfoliation)
- Acne

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)
- Redness and shedding of skin over a larger area of the body, which may be itchy or painful (exfoliative dermatitis). Similar symptoms sometimes develop as a natural change in the type of psoriasis symptoms (erythrodermic psoriasis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Stelara

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.

- Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- Do not shake the Stelara vials. Prolonged vigorous shaking may damage the medicine.

Do not use this medicine:
- After the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- If the liquid is discoloured, cloudy or you can see other foreign particles floating in it (see section 6 'What Stelara looks like and contents of the pack').
- If you know, or think that it may have been exposed to extreme temperatures (such as accidentally frozen or heated).
- If the product has been shaken vigorously.
- If the seal is broken.

Stelara is for single use only. Any unused product remaining in the vial and the syringe should be thrown away. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Stelara contains
- The active substance is ustekinumab. Each vial contains 90 mg ustekinumab in 1 mL.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injections.

What Stelara looks like and contents of the pack
Stelara is a clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow solution for injection. The solution may contain a few small translucent or white particles of protein. It is supplied as a carton pack containing 1 single-dose, glass 2 mL vial. Each vial contains 90 mg ustekinumab in 1 mL of solution for injection.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
JANSSEN–CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02–135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle
Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România
Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

Instructions for administration

At the start of treatment, your healthcare provider will assist you with your first injection. However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. If this happens, you will get training on how to inject Stelara. Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

- Do not mix Stelara with other liquids for injection
- Do not shake Stelara vials. This is because strong shaking may damage the medicine. Do not use the medicine if it has been shaken strongly.

1. Check the number of vials and prepare the materials:
Take the vial(s) out of the refrigerator. Let the vial stand for about half an hour. This will let the liquid come to a comfortable temperature for injection (room temperature).

Check the vial(s) to make sure:

- the number of vials and strength is correct
  - If your dose is 90 mg you will get one 90 mg vial of Stelara.
- it is the right medicine
- it has not passed its expiry date
- the vial is not damaged and the seal is not broken
- the solution in the vial is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow
- the solution is not discoloured or cloudy and does not contain any foreign particles
- the solution is not frozen.

Get everything together that you need and lay out on a clean surface. This includes a syringe, needle, antiseptic wipes, a cotton ball or gauze, and a sharps container (see Figure 1).

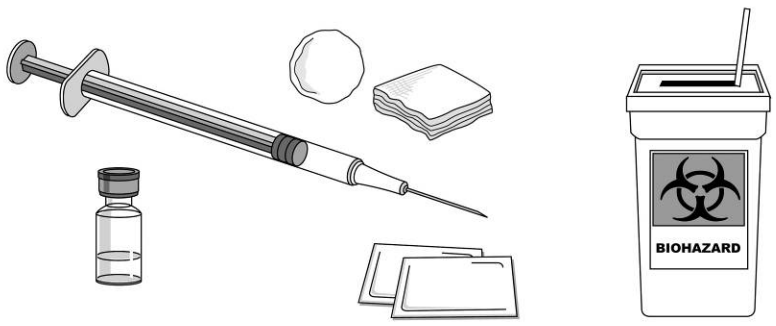
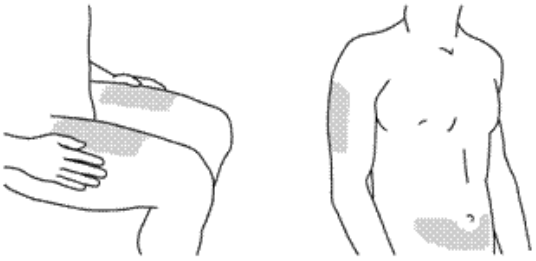


Figure 1

2. Choose and prepare the injection site:
Choose an injection site (see Figure 2)

- Stelara is given by injection under the skin (subcutaneously)
- Good places for the injection are the upper thigh or around the belly (abdomen) at least 5 cm away from the navel (belly button)
- If possible, do not use areas of skin that show signs of psoriasis
- If someone will assist in giving you the injection, then he or she may also choose the upper arms as an injection site.



*Areas in gray are recommended injection sites.

Figure 2

Prepare the injection site

- Wash your hands very well with soap and warm water
- Wipe the injection site on the skin with an antiseptic wipe
- Do not touch this area again before giving the injection.

3. Prepare the dose:

- Take the cap off the top of the vial (see Figure 3)



Figure 3

- Do not remove the stopper
- Clean the stopper with an antiseptic swab
- Put the vial on a flat surface.
- Pick up the syringe and remove the needle cover
- Do not touch the needle or let the needle touch anything
- Push the needle through the rubber stopper
- Turn the vial and the syringe upside down
- Pull on the syringe plunger to fill the syringe with the amount of liquid prescribed by your doctor
- It is important that the needle is always in the liquid. This stops air bubbles forming in the syringe (see Figure 4)

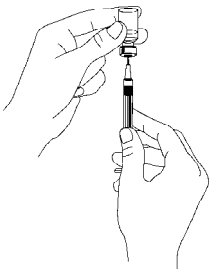


Figure 4

- Remove the needle from the vial

- Hold the syringe with the needle pointing up to see if it has any air bubbles inside
- If there are air bubbles, tap the side gently until the air bubbles go to the top of the syringe (see Figure 5)

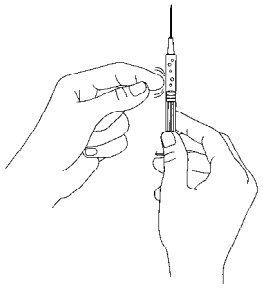


Figure 5

- Then press the plunger until all of the air (but none of the liquid) has been removed
- Do not lay the syringe down or allow the needle to touch anything.

4. Inject the dose:
- Gently pinch the cleaned skin between your thumb and index finger. Do not squeeze it tightly
- Push the needle into the pinched skin
- Push the plunger with your thumb as far as it will go to inject all of the liquid. Push it slowly and evenly, keeping the skin gently pinched
- When the plunger is pushed as far as it will go, take out the needle and let go of the skin

5. After the injection:
- Press an antiseptic wipe over the injection site for a few seconds after the injection
- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site and hold for 10 seconds
- Do not rub the skin at the injection site. You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.

6. Disposal:
- Used syringes and needles should be placed in a puncture-resistant container, like a sharps container. Never re-use needles and syringes, for your safety and health, and for the safety of others. Dispose of your sharps container according to your local regulations
- Empty vials, antiseptic wipes, and other supplies can be disposed of in your garbage.

Package leaflet: Information for the user

STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe
Ustekinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

This leaflet has been written for the person taking the medicine. If you are the parent or caregiver who will give Stelara to a child, please read this information carefully.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Stelara is and what it is used for
2. What you need to know before you use Stelara
3. How to use Stelara
4. Possible side effects
5. How to store Stelara
6. Contents of the pack and other information

1. What Stelara is and what it is used for

What Stelara is
Stelara contains the active substance ‘ustekinumab’, a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind specifically to certain proteins in the body.

Stelara belongs to a group of medicines called ‘immunosuppressants’. These medicines work by weakening part of the immune system.

What Stelara is used for
Stelara is used to treat the following inflammatory diseases:
- Plaque psoriasis - in adults and children aged 12 years and older
- Psoriatic arthritis - in adults
- Moderate to severe Crohn’s disease - in adults

Plaque psoriasis
Plaque psoriasis is a skin condition that causes inflammation affecting the skin and nails. Stelara will reduce the inflammation and other signs of the disease.

Stelara is used in adults with moderate to severe plaque psoriasis, who cannot use ciclosporin, methotrexate or phototherapy, or where these treatments did not work.

Stelara is used in children aged 12 years and older with moderate to severe plaque psoriasis who are unable to tolerate phototherapy or other systemic therapies or where these treatments did not work.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Stelara to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.

- Improve your physical function.
- Slow down the damage to your joints.

Crohn's disease
Crohn's disease is an inflammatory disease of the bowel. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or are intolerant to these medicines, you may be given Stelara to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Stelara

Do not use Stelara:
- **If you are allergic to ustekinumab** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **If you have an active infection** which your doctor thinks is important.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before using Stelara. Your doctor will check how well you are before each treatment. Make sure you tell your doctor about any illness you have before each treatment. Also tell your doctor if you have recently been near anyone who might have tuberculosis. Your doctor will examine you and do a test for tuberculosis, before you have Stelara. If your doctor thinks you are at risk of tuberculosis, you may be given medicines to treat it.

Look out for serious side effects
Stelara can cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for certain signs of illness while you are taking Stelara. See 'Serious side effects' in section 4 for a full list of these side effects.

Before you use Stelara tell your doctor:
- **If you ever had an allergic reaction to Stelara**. Ask your doctor if you are not sure.
- **If you have ever had any type of cancer** – this is because immunosuppressants like Stelara weaken part of the immune system. This may increase the risk of cancer.
- **If you have or have had a recent infection.**
- **If you have any new or changing lesions** within psoriasis areas or on normal skin.
- **If you have ever had an allergic reaction to latex or Stelara injection** – the container of this medicinal product contains latex rubber, which may cause severe allergic reactions in people who are sensitive to latex. See 'Look out for serious side effects' in section 4 for the signs of an allergic reaction.
- **If you are having any other treatment for psoriasis and/or psoriatic arthritis** – such as another immunosuppressant or phototherapy (when your body is treated with a type of ultraviolet (UV) light). These treatments may also weaken part of the immune system. Using these therapies together with Stelara has not been studied. However it is possible it may increase the chance of diseases related to a weaker immune system.
- **If you are having or have ever had injections to treat allergies** – it is not known if Stelara may affect these.
- **If you are 65 years of age or over** – you may be more likely to get infections.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Children and adolescents
Stelara is not recommended for use in children with psoriasis under 12 years of age, or for use in children under 18 years of age with psoriatic arthritis or Crohn's disease because it has not been studied in this age group.

Other medicines, vaccines and Stelara
Tell your doctor or pharmacist:
- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- If you have recently had or are going to have a vaccination. Some types of vaccines (live vaccines) should not be given while using Stelara.

Pregnancy and breast-feeding
- It is preferable to avoid the use of Stelara in pregnancy. The effects of Stelara in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Stelara and for at least 15 weeks after the last Stelara treatment.
- Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you should breast-feed or use Stelara - do not do both.

Driving and using machines
Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

3. How to use Stelara

Stelara is intended for use under the guidance and supervision of a doctor experienced in treating conditions for which STELARA is intended.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. Talk to your doctor about when you will have your injections and follow-up appointments.

How much Stelara is given
Your doctor will decide how much Stelara you need to use and for how long.

Adults aged 18 years or older
Psoriasis or Psoriatic Arthritis
- The recommended starting dose is 45 mg Stelara. Patients who weigh more than 100 kilograms (kg) may start on a dose of 90 mg instead of 45 mg.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks. The following doses are usually the same as the starting dose.

Crohn's disease
- During treatment, the first dose of approximately 6 mg/kg Stelara will be given by your doctor through a drip in a vein in your arm (intravenous infusion). After the starting dose, you will receive the next dose of 90 mg Stelara after 8 weeks, then every 12 weeks thereafter by an injection under the skin ('subcutaneously').
- In some patients, after the first injection under the skin, 90 mg Stelara may be given every 8 weeks. Your doctor will decide when you should receive your next dose.

Children and adolescents aged 12 years or older
Psoriasis
- The doctor will work out the right dose for you, including the amount (volume) of Stelara to be injected to give the right dose. The right dose for you will depend on your body weight at the time each dose is given.

- A 45 mg vial is available for children who need to receive less than the full 45 mg dose.
- If you weigh less than 60 kg, the recommended dose is 0.75 mg of Stelara per kg body weight.
- If you weigh 60 kg to 100 kg, the recommended dose is 45 mg Stelara.
- If you weigh more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg Stelara.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks.

How Stelara is given
- Stelara is given as an injection under the skin ('subcutaneously'). At the start of your treatment, medical or nursing staff may inject Stelara.
- However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. In this case you will get training on how to inject Stelara yourself.
- For instructions on how to inject Stelara, see 'Instructions for administration' at the end of this leaflet.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

If you use more Stelara than you should
If you have used or been given too much Stelara, talk to a doctor or pharmacist straight away. Always have the outer carton of the medicine with you, even if it is empty.

If you forget to use Stelara
If you forget a dose, contact your doctor or pharmacist. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using Stelara
It is not dangerous to stop using Stelara. However, if you stop, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Some patients may have serious side effects that may need urgent treatment.

Allergic reactions – these may need urgent treatment. Tell your doctor or get emergency medical help straight away if you notice any of the following signs.
- Serious allergic reactions ('anaphylaxis') are rare in people taking Stelara (may affect up to 1 in 1,000 people). Signs include:
  - difficulty breathing or swallowing
  - low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
  - swelling of the face, lips, mouth or throat.
- Common signs of an allergic reaction include skin rash and hives (these may affect up to 1 in 100 people).

If you have a serious allergic reaction, your doctor may decide that you should not use Stelara again.

Infections – these may need urgent treatment. Tell your doctor straight away if you notice any of the following signs.

- Infections of the nose or throat and common cold are common (may affect up to 1 in 10 people)
- Inflammation of tissue under the skin ('cellulitis') is uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- Shingles (a type of painful rash with blisters) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Stelara may make you less able to fight infections, and some infections could become serious.
You must look out for signs of infection while you are using Stelara. These include:

- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath; cough which will not go away
- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters
- burning when passing water
- diarrhoea.

Tell your doctor straight away if you notice any of these signs of infection. Tell your doctor if you have any kind of infection that will not go away or keeps coming back. Your doctor may decide that you should not use Stelara until the infection goes away. Also tell your doctor if you have any open cuts or sores as they might get infected.

Shedding of skin – increase in redness and shedding of skin over a larger area of the body may be symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis, which are serious skin conditions. You should tell your doctor straight away if you notice any of these signs.

Other side effects

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)**:**

- Diarrhoea
- Nausea
- Vomiting
- Feeling tired
- Feeling dizzy
- Headache
- Itching ('pruritus')
- Back, muscle or joint pain
- Sore throat
- Redness and pain where the injection is given

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)**:**

- Tooth infections
- Vaginal yeast infection
- Depression
- Blocked or stuffy nose
- Bleeding, bruising, hardness, swelling and itching where the injection is given
- Feeling weak
- Drooping eyelid and sagging muscles on one side of the face ('facial palsy' or 'Bell's palsy'), which is usually temporary
- A change in psoriasis with redness and new tiny, yellow or white skin blisters, sometimes accompanied by fever (pustular psoriasis)
- Peeling of the skin (skin exfoliation)
- Acne

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)

- Redness and shedding of skin over a larger area of the body, which may be itchy or painful (exfoliative dermatitis). Similar symptoms sometimes develop as a natural change in the type of psoriasis symptoms (erythrodermic psoriasis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects

not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Stelara

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.
- Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.
- Do not shake Stelara pre-filled syringes. Prolonged vigorous shaking may damage the medicine.

Do not use this medicine:
- After the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- If the liquid is discoloured, cloudy or you can see other foreign particles floating in it (see section 6 'What Stelara looks like and contents of the pack').
- If you know, or think that it may have been exposed to extreme temperatures (such as accidentally frozen or heated).
- If the product has been shaken vigorously.

Stelara is for single use only. Any unused product remaining in the syringe should be thrown away. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Stelara contains
- The active substance is ustekinumab. Each pre-filled syringe contains 45 mg ustekinumab in 0.5 mL.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injections.

What Stelara looks like and contents of the pack
Stelara is a clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow solution for injection. The solution may contain a few small translucent or white particles of protein. It is supplied as a carton pack containing 1 single-dose, glass 1 mL pre-filled syringe. Each pre-filled syringe contains 45 mg ustekinumab in 0.5 mL of solution for injection.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
JANSSEN–CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02–135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France
JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle
Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

Instructions for administration

At the start of treatment, your healthcare provider will assist you with your first injection. However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. If this happens, you will get training on how to inject Stelara. Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

- Do not mix Stelara with other liquids for injection
- Do not shake Stelara pre-filled syringes. This is because strong shaking may damage the medicine. Do not use the medicine if it has been shaken strongly.

Figure 1 shows what the pre-filled syringe looks like.

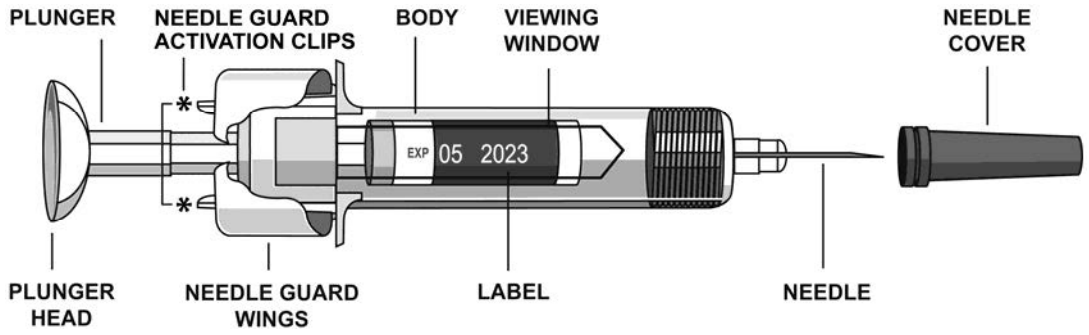


Figure 1

1. Check the number of pre-filled syringes and prepare the materials:
Preparing for use of the pre-filled syringe

- Take the pre-filled syringe(s) out of the refrigerator. Let the pre-filled syringe stand outside the box for about half an hour. This will let the liquid come to a comfortable temperature for injection (room temperature). Do not remove the syringe's needle cover while allowing it to reach room temperature
- Hold the pre-filled syringe by the body of the syringe with the covered needle pointing upward
- Do not hold by the plunger head, plunger, needle guard wings, or needle cover
- Do not pull back on the plunger at any time
- Do not remove the needle cover from the pre-filled syringe until instructed to do so
- Do not touch the needle guard activation clips (as indicated by asterisks * in Figure 1) to prevent prematurely covering the needle with the needle guard.

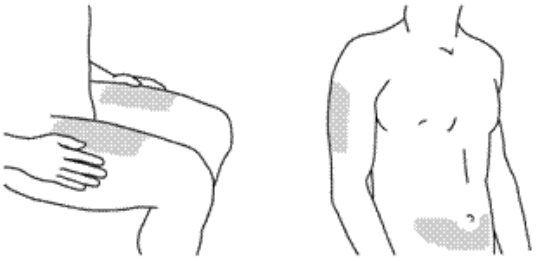
Check the pre-filled syringe(s) to make sure

- the number of pre-filled syringes and strength is correct
  - If your dose is 45 mg you will get one 45 mg pre-filled syringe of Stelara
  - If your dose is 90 mg you will get two 45 mg pre-filled syringes of Stelara and you will need to give yourself two injections. Choose two different sites for these injections (e.g. one injection in the right thigh and the other injection in the left thigh), and give the injections one right after the other.
- it is the right medicine
- it has not passed its expiry date
- the pre-filled syringe is not damaged
- the solution in the pre-filled syringe is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow
- the solution in the pre-filled syringe is not discoloured or cloudy and does not contain any foreign particles
- the solution in the pre-filled syringe is not frozen.

Get everything together that you need and lay out on a clean surface. This includes antiseptic wipes, a cotton ball or gauze, and a sharps container.

2. Choose and prepare the injection site:
Choose an injection site (see Figure 2)

- Stelara is given by injection under the skin (subcutaneously)
- Good places for the injection are the upper thigh or around the belly (abdomen) at least 5 cm away from the navel (belly button)
- If possible, do not use areas of skin that show signs of psoriasis
- If someone will assist in giving you the injection, then he or she may also choose the upper arms as an injection site



*Areas in gray are recommended injection sites.

Figure 2

Prepare the injection site

- Wash your hands very well with soap and warm water
- Wipe the injection site on the skin with an antiseptic wipe
- **Do not** touch this area again before giving the injection

3. Remove the needle cover (see Figure 3):

- The needle cover should **not** be removed until you are ready to inject the dose
- Pick up the pre-filled syringe, hold the body of the syringe with one hand
- Pull the needle cover straight off and throw it away. Do not touch the plunger while you do this

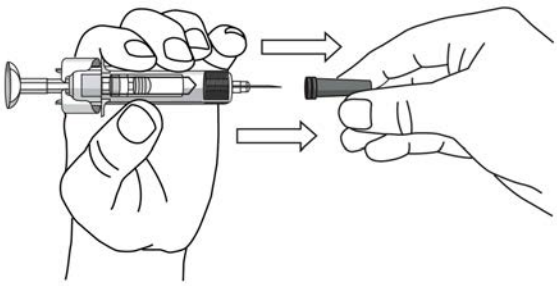


Figure 3

- You may notice an air bubble in the pre-filled syringe or a drop of liquid at the end of the needle. These are both normal and do not need to be removed
- Do not touch the needle or allow it to touch any surface
- Do not use the pre-filled syringe if it is dropped without the needle cover in place. If this happens, please contact your doctor or pharmacist
- Inject the dose promptly after removing the needle cover.

4. Inject the dose:

- Hold the pre-filled syringe with one hand between the middle and index fingers and place the thumb on top of the plunger head and use the other hand to gently pinch the cleaned skin between your thumb and index finger. Do not squeeze it tightly
- Do not pull back on the plunger at any time
- In a single and swift motion, insert the needle through the skin as far as it will go (see Figure 4)

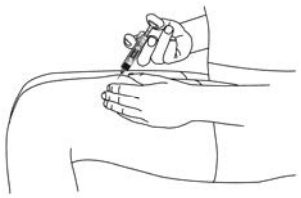


Figure 4

- Inject all of the medication by pushing in the plunger until the plunger head is completely between the needle guard wings (see Figure 5)

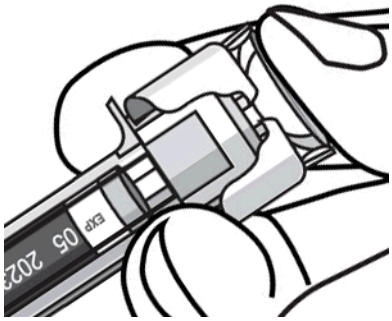


Figure 5

- When the plunger is pushed as far as it will go, continue to keep the pressure on the plunger head, take out the needle and let go of the skin (see Figure 6)

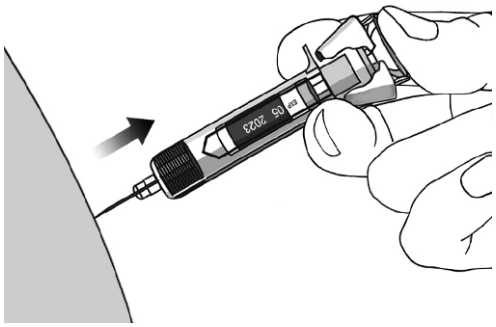


Figure 6

- Slowly take your thumb off the plunger head to allow the empty syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard, as shown by Figure 7:

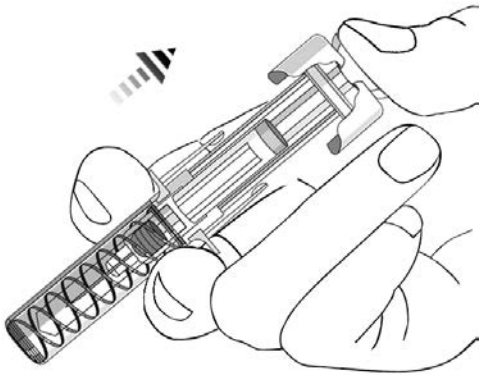


Figure 7

5. After the injection:

- Press an antiseptic wipe over the injection site for a few seconds after the injection.
- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site and hold for 10 seconds.
- Do not rub the skin at the injection site. You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.

6. Disposal:

- Used syringes should be placed in a puncture-resistant container, like a sharps container (see Figure 8). Never re-use a syringe, for your safety and health and for the safety of others. Dispose of your sharps container according to your local regulations
- Antiseptic wipes and other supplies can be disposed of in your garbage.

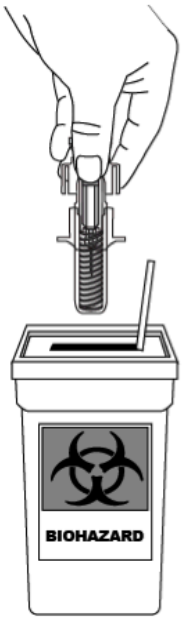


Figure 8

Package leaflet: Information for the user

STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe
Ustekinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

This leaflet has been written for the person taking the medicine. If you are the parent or caregiver who will give Stelara to a child, please read this information carefully.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Stelara is and what it is used for
2. What you need to know before you use Stelara
3. How to use Stelara
4. Possible side effects
5. How to store Stelara
6. Contents of the pack and other information

1. What Stelara is and what it is used for

What Stelara is
Stelara contains the active substance ‘ustekinumab’, a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind specifically to certain proteins in the body.

Stelara belongs to a group of medicines called ‘immunosuppressants’. These medicines work by weakening part of the immune system.

What Stelara is used for
Stelara is used to treat the following inflammatory diseases:
- Plaque psoriasis - in adults and children aged 12 years and older
- Psoriatic arthritis - in adults
- Moderate to severe Crohn’s disease - in adults

Plaque psoriasis
Plaque psoriasis is a skin condition that causes inflammation affecting the skin and nails. Stelara will reduce the inflammation and other signs of the disease.

Stelara is used in adults with moderate to severe plaque psoriasis, who cannot use ciclosporin, methotrexate or phototherapy, or where these treatments did not work.

Stelara is used in children aged 12 years and older with moderate to severe plaque psoriasis who are unable to tolerate phototherapy or other systemic therapies or where these treatments did not work.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Stelara to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.

- Improve your physical function.
- Slow down the damage to your joints.

Crohn's disease
Crohn's disease is an inflammatory disease of the bowel. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or are intolerant to these medicines, you may be given Stelara to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Stelara

Do not use Stelara:
- **If you are allergic to ustekinumab** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **If you have an active infection** which your doctor thinks is important.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before using Stelara. Your doctor will check how well you are before each treatment. Make sure you tell your doctor about any illness you have before each treatment. Also tell your doctor if you have recently been near anyone who might have tuberculosis. Your doctor will examine you and do a test for tuberculosis, before you have Stelara. If your doctor thinks you are at risk of tuberculosis, you may be given medicines to treat it.

Look out for serious side effects
Stelara can cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for certain signs of illness while you are taking Stelara. See 'Serious side effects' in section 4 for a full list of these side effects.

Before you use Stelara tell your doctor:
- **If you ever had an allergic reaction to Stelara**. Ask your doctor if you are not sure.
- **If you have ever had any type of cancer** – this is because immunosuppressants like Stelara weaken part of the immune system. This may increase the risk of cancer.
- **If you have or have had a recent infection.**
- **If you have any new or changing lesions** within psoriasis areas or on normal skin.
- **If you have ever had an allergic reaction to latex or Stelara injection** – the container of this medicinal product contains latex rubber, which may cause severe allergic reactions in people who are sensitive to latex. See 'Look out for serious side effects' in section 4 for the signs of an allergic reaction.
- **If you are having any other treatment for psoriasis and/or psoriatic arthritis** – such as another immunosuppressant or phototherapy (when your body is treated with a type of ultraviolet (UV) light). These treatments may also weaken part of the immune system. Using these therapies together with Stelara has not been studied. However it is possible it may increase the chance of diseases related to a weaker immune system.
- **If you are having or have ever had injections to treat allergies** – it is not known if Stelara may affect these.
- **If you are 65 years of age or over** – you may be more likely to get infections.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Stelara.

Children and adolescents
Stelara is not recommended for use in children with psoriasis under 12 years of age, or for use in children under 18 years of age with psoriatic arthritis or Crohn's disease because it has not been studied in this age group.

Other medicines, vaccines and Stelara
Tell your doctor or pharmacist:
- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- If you have recently had or are going to have a vaccination. Some types of vaccines (live vaccines) should not be given while using Stelara.

Pregnancy and breast-feeding
- It is preferable to avoid the use of Stelara in pregnancy. The effects of Stelara in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Stelara and for at least 15 weeks after the last Stelara treatment.
- Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you should breast-feed or use Stelara -do not do both.

Driving and using machines
Stelara has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

3. How to use Stelara

Stelara is intended for use under the guidance and supervision of a doctor experienced in treating conditions for which STELARA is intended.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. Talk to your doctor about when you will have your injections and follow-up appointments.

How much Stelara is given
Your doctor will decide how much Stelara you need to use and for how long.

Adults aged 18 years or older
Psoriasis or Psoriatic Arthritis
- The recommended starting dose is 45 mg Stelara. Patients who weigh more than 100 kilograms (kg) may start on a dose of 90 mg instead of 45 mg.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks. The following doses are usually the same as the starting dose.

Crohn's disease
- During treatment, the first dose of approximately 6 mg/kg Stelara will be given by your doctor through a drip in a vein in your arm (intravenous infusion). After the starting dose, you will receive the next dose of 90 mg Stelara after 8 weeks, then every 12 weeks thereafter by an injection under the skin ('subcutaneously').
- In some patients, after the first injection under the skin, 90 mg Stelara may be given every 8 weeks. Your doctor will decide when you should receive your next dose.

Children and adolescents aged 12 years or older
Psoriasis
- The doctor will work out the right dose for you, including the amount (volume) of Stelara to be injected to give the right dose. The right dose for you will depend on your body weight at the time each dose is given.

- A 45 mg vial is available for children who need to receive less than the full 45 mg dose.
- If you weigh less than 60 kg, the recommended dose is 0.75 mg of Stelara per kg body weight.
- If you weigh 60 kg to 100 kg, the recommended dose is 45 mg Stelara.
- If you weigh more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg Stelara.
- After the starting dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 12 weeks.

How Stelara is given
- Stelara is given as an injection under the skin ('subcutaneously'). At the start of your treatment, medical or nursing staff may inject Stelara.
- However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. In this case you will get training on how to inject Stelara yourself.
- For instructions on how to inject Stelara, see 'Instructions for administration' at the end of this leaflet.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

If you use more Stelara than you should
If you have used or been given too much Stelara, talk to a doctor or pharmacist straight away. Always have the outer carton of the medicine with you, even if it is empty.

If you forget to use Stelara
If you forget a dose, contact your doctor or pharmacist. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using Stelara
It is not dangerous to stop using Stelara. However, if you stop, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Some patients may have serious side effects that may need urgent treatment.

Allergic reactions – these may need urgent treatment. Tell your doctor or get emergency medical help straight away if you notice any of the following signs.
- Serious allergic reactions ('anaphylaxis') are rare in people taking Stelara (may affect up to 1 in 1,000 people). Signs include:
  - difficulty breathing or swallowing
  - low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
  - swelling of the face, lips, mouth or throat.
- Common signs of an allergic reaction include skin rash and hives (these may affect up to 1 in 100 people).

If you have a serious allergic reaction, your doctor may decide that you should not use Stelara again.

Infections – these may need urgent treatment. Tell your doctor straight away if you notice any of the following signs.
- Infections of the nose or throat and common cold are common (may affect up to 1 in 10 people)
- Inflammation of tissue under the skin ('cellulitis') is uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- Shingles (a type of painful rash with blisters) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Stelara may make you less able to fight infections, and some infections could become serious. You must look out for signs of infection while you are using Stelara. These include:
- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath; cough which will not go away
- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters
- burning when passing water
- diarrhoea.

Tell your doctor straight away if you notice any of these signs of infection. Tell your doctor if you have any kind of infection that will not go away or keeps coming back. Your doctor may decide that you should not use Stelara until the infection goes away. Also tell your doctor if you have any open cuts or sores as they might get infected.

Shedding of skin – increase in redness and shedding of skin over a larger area of the body may be symptoms of erythrodermic psoriasis or exfoliative dermatitis, which are serious skin conditions. You should tell your doctor straight away if you notice any of these signs.

Other side effects

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)**:**
- Diarrhoea
- Nausea
- Vomiting
- Feeling tired
- Feeling dizzy
- Headache
- Itching ('pruritus')
- Back, muscle or joint pain
- Sore throat
- Redness and pain where the injection is given

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)**:**
- Tooth infections
- Vaginal yeast infection
- Depression
- Blocked or stuffy nose
- Bleeding, bruising, hardness, swelling and itching where the injection is given
- Feeling weak
- Drooping eyelid and sagging muscles on one side of the face ('facial palsy' or 'Bell's palsy'), which is usually temporary
- A change in psoriasis with redness and new tiny, yellow or white skin blisters, sometimes accompanied by fever (pustular psoriasis)
- Peeling of the skin (skin exfoliation)
- Acne

Rare side effects (may affect up to 1 in 1000 people)
- Redness and shedding of skin over a larger area of the body, which may be itchy or painful (exfoliative dermatitis). Similar symptoms sometimes develop as a natural change in the type of psoriasis symptoms (erythrodermic psoriasis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects

not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Stelara

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.
- Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.
- Do not shake Stelara pre-filled syringes. Prolonged vigorous shaking may damage the medicine.

Do not use this medicine:
- After the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- If the liquid is discoloured, cloudy or you can see other foreign particles floating in it (see section 6 'What Stelara looks like and contents of the pack').
- If you know, or think that it may have been exposed to extreme temperatures (such as accidentally frozen or heated).
- If the product has been shaken vigorously.

Stelara is for single use only. Any unused product remaining in the syringe should be thrown away. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Stelara contains
- The active substance is ustekinumab. Each pre-filled syringe contains 90 mg ustekinumab in 1 mL.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injections.

What Stelara looks like and contents of the pack
Stelara is a clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow solution for injection. The solution may contain a few small translucent or white particles of protein. It is supplied as a carton pack containing 1 single-dose, glass 1 mL pre-filled syringe. Each pre-filled syringe contains 90 mg ustekinumab in 1 mL of solution for injection.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
JANSSEN–CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02–135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France
JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle
Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

Instructions for administration

At the start of treatment, your healthcare provider will assist you with your first injection. However, you and your doctor may decide that you may inject Stelara yourself. If this happens, you will get training on how to inject Stelara. Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection.

- Do not mix Stelara with other liquids for injection
- Do not shake Stelara pre-filled syringes. This is because strong shaking may damage the medicine. Do not use the medicine if it has been shaken strongly.

Figure 1 shows what the pre-filled syringe looks like.

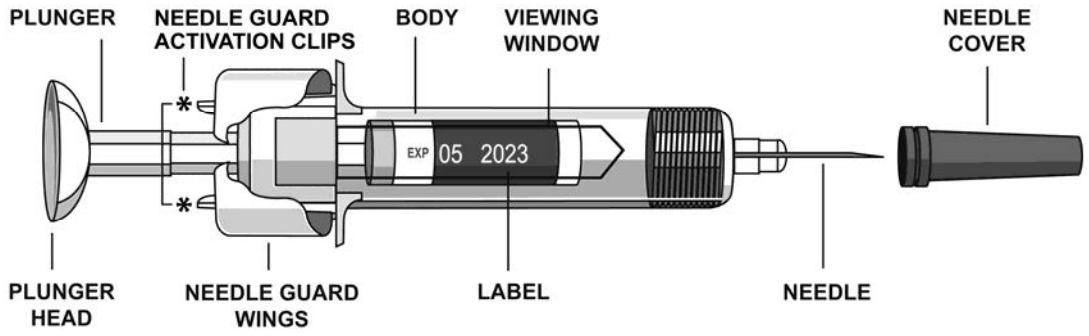


Figure 1

1. Check the number of pre-filled syringes and prepare the materials:
Preparing for use of the pre-filled syringe

- Take the pre-filled syringe(s) out of the refrigerator. Let the pre-filled syringe stand outside the box for about half an hour. This will let the liquid come to a comfortable temperature for injection (room temperature). Do not remove the syringe's needle cover while allowing it to reach room temperature
- Hold the pre-filled syringe by the body of the syringe with the covered needle pointing upward
- Do not hold by the plunger head, plunger, needle guard wings, or needle cover
- Do not pull back on the plunger at any time
- Do not remove the needle cover from the pre-filled syringe until instructed to do so
- Do not touch the needle guard activation clips (as indicated by asterisks * in Figure 1) to prevent prematurely covering the needle with the needle guard.

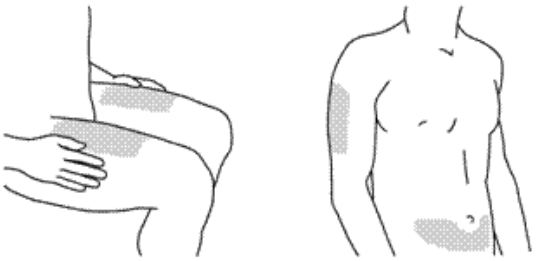
Check the pre-filled syringe(s) to make sure

- the number of pre-filled syringes and strength is correct
  - If your dose is 90 mg you will get one 90 mg pre-filled syringe of Stelara.
- it is the right medicine
- it has not passed its expiry date
- the pre-filled syringe is not damaged
- the solution in the pre-filled syringe is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow
- the solution in the pre-filled syringe is not discoloured or cloudy and does not contain any foreign particles
- the solution in the pre-filled syringe is not frozen.

Get everything together that you need and lay out on a clean surface. This includes antiseptic wipes, a cotton ball or gauze, and a sharps container.

2. Choose and prepare the injection site:
Choose an injection site (see Figure 2)

- Stelara is given by injection under the skin (subcutaneously)
- Good places for the injection are the upper thigh or around the belly (abdomen) at least 5 cm away from the navel (belly button)
- If possible, do not use areas of skin that show signs of psoriasis
- If someone will assist in giving you the injection, then he or she may also choose the upper arms as an injection site.



*Areas in gray are recommended injection sites.

Figure 2

Prepare the injection site
- Wash your hands very well with soap and warm water
- Wipe the injection site on the skin with an antiseptic wipe
- **Do not** touch this area again before giving the injection.

3. Remove the needle cover (see Figure 3):
- The needle cover should **not** be removed until you are ready to inject the dose
- Pick up the pre-filled syringe, hold the body of the syringe with one hand
- Pull the needle cover straight off and throw it away. Do not touch the plunger while you do this

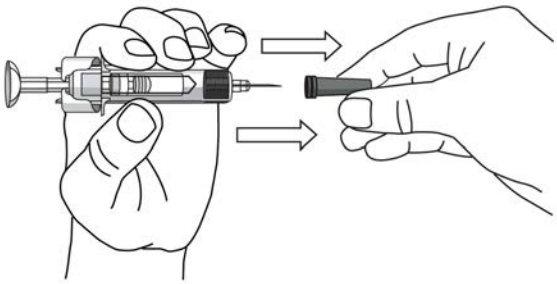


Figure 3

- You may notice an air bubble in the pre-filled syringe or a drop of liquid at the end of the needle. These are both normal and do not need to be removed
- Do not touch the needle or allow it to touch any surface
- Do not use the pre-filled syringe if it is dropped without the needle cover in place. If this happens, please contact your doctor or pharmacist
- Inject the dose promptly after removing the needle cover.

4. Inject the dose:
- Hold the pre-filled syringe with one hand between the middle and index fingers and place the thumb on top of the plunger head and use the other hand to gently pinch the cleaned skin between your thumb and index finger. Do not squeeze it tightly
- Do not pull back on the plunger at any time
- In a single and swift motion, insert the needle through the skin as far as it will go (see Figure 4)



Figure 4

- Inject all of the medication by pushing in the plunger until the plunger head is completely between the needle guard wings (see Figure 5)

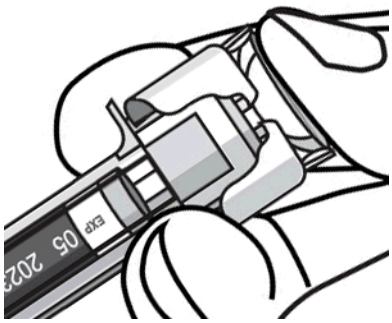


Figure 5

- When the plunger is pushed as far as it will go, continue to keep the pressure on the plunger head, take out the needle and let go of the skin (see Figure 6)

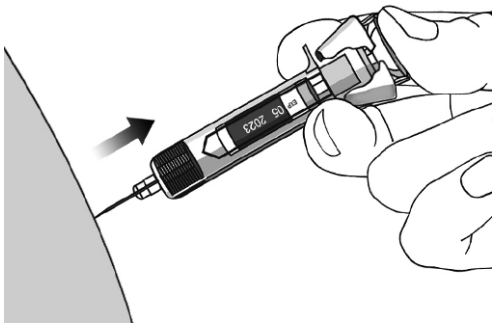


Figure 6

- Slowly take your thumb off the plunger head to allow the empty syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard, as shown by Figure 7:

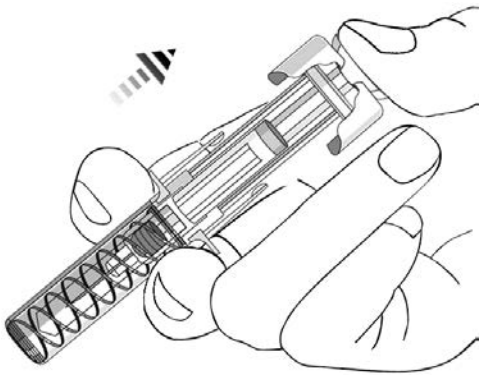


Figure 7

5. After the injection:

- Press an antiseptic wipe over the injection site for a few seconds after the injection.
- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site and hold for 10 seconds.
- Do not rub the skin at the injection site. You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.

6. Disposal:

- Used syringes should be placed in a puncture-resistant container, like a sharps container (see Figure 8). Never re-use a syringe, for your safety and health and for the safety of others. Dispose of your sharps container according to your local regulations
- Antiseptic wipes and other supplies can be disposed of in your garbage.

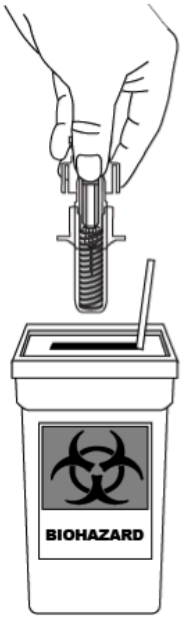


Figure 8

ANNEX IV

CONCLUSIONS ON THE REQUEST FOR ONE-YEAR MARKETING PROTECTION PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **one-year marketing protection**

The CHMP reviewed the data submitted by the Marketing Authorisation Holder, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004, and considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing as further explained in the European Public Assessment Report.

付録 I

製品特性概要

1. 医薬品の名称

STELARA 130 mg 濃縮静注液

2. 定性的および定量的組成

バイアルにウステキヌマブ 130 mg（26 mL）（5 mg/mL）を含む。

ウステキヌマブは，遺伝子組換え技術により，マウス骨髄腫細胞株から産生されるインターロイキン(IL)-12/23 に対する完全ヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。

添加物の一覧については，第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

濃縮静注液

本剤は澄明の無色～淡黄色の液である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

クローン病
本剤は従来の治療薬又は TNFα 拮抗薬いずれかに対し効果が不十分であった，効果が失われた，忍容性がなかった又は禁忌である中等症から重症の活動性の成人クローン病患者の治療を適応とする治療薬である。

4.2 用法及び用量

本剤はクローン病の診断及び治療の経験を有する医師の指導及び監督下で使用すること。本剤の使用は導入療法としての静脈内投与に限られる。

用量

クローン病
本剤による治療は体重に基づいた用量を用いて単回静脈内投与から開始すること。表 1 に記載したように，注入投与液には本剤のバイアル数に応じた投与量が含まれる（調製方法については第 6.6 項を参照）。

表 1　本剤の初回静脈内投与量

投与時の患者の体重	推奨用量 [a]	本剤のバイアル数
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg～≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

a　約 6 mg/kg

初回皮下投与は静脈内投与の 8 週後に行うこと。それ以降の皮下投与レジメンの用量については，STELARA 注射液（バイアル）及び注射液プレフィルドシリンジの SmPC の第 4.2 項を参照のこと。

高齢者への投与（65 歳以上）
高齢者に対し，用量を調節する必要はない（第 4.4 項を参照）。

腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への投与
これらの患者に対する本剤の検討は行っていないため，推奨用量は決定していない。

小児への投与
18 歳未満の小児クローン病患者の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法
本剤は静脈内投与用である。本剤は 1 時間以上かけて投与すること。投与前の本剤の希釈法については，第 6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に一覧した添加物に対し過敏症の既往歴のある患者。臨床的に重要な活動性感染症を有する患者（活動性結核など）（第 4.4 項参照）。

4.4　使用上における特別な警告及び特別な注意

感染症
ウステキヌマブの投与により感染症のリスクが増大し，潜在性感染が再活性化されるおそれがある。臨床試験では，本剤を投与した患者に重篤な細菌性，真菌性，ウイルス性感染症が報告されている（第 4.8 項参照）。

慢性感染症の患者，又は再発性の感染症の既往がある患者には，慎重に投与すること（第 4.3 項参照）。

本剤の投与を開始する前に，結核の評価を行うこと。活動性結核の患者には本剤を投与しないこと（第 4.3 項参照）。潜在性結核感染の治療は，本剤の投与前に開始すること。潜在性又は活動性結核の既往があり，十分な治療コースの実施が確認できない患者については，本剤の投与を開始する前に抗結核薬による治療を検討すること。本剤を投与する患者については，治療中及び治療後の活動性結核の徴候及び症状について，十分に観察を行うこと。

感染症の発症を示唆する徴候又は症状が現れた場合は，医師の診察を受けるよう患者を指導すること。患者が重篤な感染症を発症した場合は，患者の状態を十分に観察し，感染症が治癒するまで本剤を投与しないこと。

悪性腫瘍
ウステキヌマブなどの免疫抑制剤を投与すると，悪性腫瘍のリスクが増大するおそれがある。臨床試験で本剤を投与し，皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍が報告された症例もある（第 4.8 項参照）。

悪性腫瘍の既往がある患者，又は本剤の投与中に悪性腫瘍を発症し，治療を継続中の患者を対象とした試験は実施していない。したがって，これらの患者に本剤の投与を検討する場合は，十分注意すること。

すべての患者，特に 60 歳以上の患者，長期の免疫抑制療法の治療歴がある患者又は PUVA 治療歴がある患者に対しては，非黒色腫皮膚癌の発現について観察を行うこと（第 4.8 項参照）。

過敏症反応
市販後において重篤な過敏症反応が報告され，いくつかの事例の場合，治療した数日後に発生している。アナフィラキシー反応や血管浮腫が発生している。アナフィラキシー反応又は他の重篤な過敏症反応が生じた場合は，適切な治療を開始し，本剤の投与を中止すること（第4.8 項参照）。

ワクチン接種
生ウイルスワクチン又は生細菌ワクチン（Bacillus of Calmette and Guerin（BCG）など）を本剤と同時に投与しないこと。生ウイルスワクチン又は生細菌ワクチンを最近接種した患者を対象とした特定の試験は実施していない。本剤投与中の患者への生ワクチンの被接種者からの二次伝播に関するデータはない。生ウイルスワクチン又は生細菌ワクチンを接種する前は，本剤の投与を最終投与から 15 週間以上中断し，ワクチン接種から 2 週間以上後に投与を再開すること。ワクチン接種後の免疫抑制剤の併用投与に関する詳細な情報及びガイダンスについては，製品特性概要を参照のこと。

本剤を投与中の患者に，不活化ワクチン又は非生ワクチンを併用投与してもよい。

本剤を長期投与しても，肺炎球菌多糖体ワクチン又は破傷風ワクチンに対する体液性免疫反応は抑制されない（第 5.1 項参照）。

免疫抑制剤との併用
乾癬に関する試験では，免疫抑制剤（生物学的製剤を含む）又は光線療法と併用した場合の本剤の安全性及び有効性については検討を行っていない。乾癬性関節炎に関する試験では，MTX と併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった。クローン病に関する試験では，免疫抑制剤やコルチコステロイドと併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった。他の免疫抑制剤と本剤との併用を検討する場合，又は他の免疫抑制剤（生物学的製剤）から本剤に変更する場合は十分に注意すること（第 4.5 項参照）。

免疫療法
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。本剤のアレルゲン免疫療法に対する影響は不明である。

重篤な皮膚疾患
乾癬患者において，ウステキヌマブ投与後に剥脱性皮膚炎が報告されている（第4.8 項参照）。局面型乾癬患者は，基礎疾患の自然経過の一部として，剥脱性皮膚炎とは臨床的に区別できない症状を伴う乾癬性紅皮症を発現することがある。医師は，患者の乾癬の観察の一環として，乾癬性紅皮症又は剥脱性皮膚炎の症状に注意を払うこと。これらの症状が生じた場合は，適切な治療を開始すること。薬物反応が疑われた場合は，本剤を中止すること。

特別な患者集団への投与
高齢者への投与（65 歳以上）
年齢 65 歳以上の患者と若年患者における本剤の有効性又は安全性については，全体的に差は認められなかったが，65 歳以上の患者がそれよりも若い患者と異なる反応を示すかどうかを決定するには患者数が不足している。感染症の発症率は一般的に高齢者の方が高いため，高齢者に本剤を投与する場合は注意すること。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

生ワクチンを本剤と同時に投与しないこと（第 4.4 項参照）。

ヒトを対象とした薬物相互作用試験は実施していない。第 III 相臨床試験の薬物動態の解析対象集団では，乾癬患者でもっとも併用頻度の高かった医薬品（パラセタモール，イブプロフェン，アセチルサリチル酸，メトホルミン，アトルバスタチン，レボチロキシンなど）が

ウステキヌマブの薬物動態に及ぼす影響について探索を行ったが，これらの医薬品との相互作用は示唆されなかった。これは，試験期間の 90%以上において，本剤とこれらの医薬品を併用投与した 100 例以上（解析対象集団の> 5%）の患者を対象として実施した解析から得られた。乾癬性関節炎患者又はクローン病患者において，ウステキヌマブの薬物動態は MTX，NSAID，6-メルカプトプリン，アザチオプリン及び経口コルチコステロイドの併用又は抗 TNFα 薬による前治療による影響を受けなかった。

in vitro 試験の結果からは，CYP450 基質を併用投与している患者に対し，用量を調節する必要はないことが示唆されている（第 5.2 項参照）。

乾癬に関する試験では，免疫抑制剤（生物学的製剤を含む）又は光線療法と併用した場合の本剤の安全性及び有効性については検討を行っていない。乾癬性関節炎に関する試験では，MTX と併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった。クローン病に関する試験では，免疫抑制剤やコルチコステロイドと併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった（第 4.4 項を参照）。

4.6　受胎能，妊婦および授乳婦への投与

妊娠可能な女性
妊娠の可能性がある女性は，本剤の投与中及び投与後少なくとも 15 週間は，有効な避妊法を使用すること。

妊婦
妊婦へのウステキヌマブの使用に関するデータはない。動物実験では，妊娠，胚・胎児発生，分娩，又は生後の発育に対する直接的又は間接的な悪影響は示唆されていない（第 5.3 項参照）。予防策として，妊娠中は本剤の使用を避けるのが望ましい。

授乳婦
ウステキヌマブがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物実験では，低濃度のウステキヌマブが乳汁中に移行することが示されている。本剤の経口投与後，ウステキヌマブが全身に吸収されるかどうかは不明である。ウステキヌマブにより授乳児に副作用が発現する可能性があるため，本剤の投与中及び投与後 15 週間まで授乳を中止するかどうか，あるいは本剤の投与を中止するかどうかは，乳児に対する授乳の有益性と，患者に対する本剤の有益性を考慮して決定すること。

受胎能
ウステキヌマブがヒト受胎能に及ぼす影響は検討されていない（第 5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

本剤が自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響は考慮すべきほど認められていない。

4.8　有害な作用

安全性プロファイルの概要
乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の成人患者を対象にウステキヌマブを検討した臨床試験の対照期間において，もっとも発現頻度の高かった副作用（> 5%）は，鼻咽頭炎及び頭痛であった。これらの事象のほとんどは軽度と判定され，治験の中止を必要としなかった。本剤に報告されているもっとも重篤な副作用は，アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応である（第 4.4 項参照）。全体的な安全性プロファイルは乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の患者で類似していた。

副作用の一覧表

下記の安全性データは，12 件の第 II 相及び第 III 相試験でウステキヌマブを投与した成人患者 5,884 例（乾癬又は乾癬性関節炎患者 4,135 例及びクローン病患者 1,749 例）から得られた曝露を反映している。

このデータには，臨床試験の対照期間及び非対照期間において 6 ヵ月又は 1 年以上の本剤への曝露（乾癬，乾癬性関節炎又はクローン病の患者でそれぞれ 4,105 例及び 2,846 例）並びに 4 年又は 5 年以上の本剤への曝露（乾癬患者でそれぞれ 1,482 例及び 838 例）が含まれる。

乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の成人患者を対象とした臨床試験及び市販後における副作用情報における副作用の一覧を表 2 に示す。副作用は，以下の発現頻度の規定に従って，器官別大分類及び発現頻度別に分類している：きわめて高頻度（≥1/10），高頻度（≥1/100, <1/10），低頻度（≥1/1,000, <1/100），まれ（≥1/10,000, <1/1,000），きわめてまれ（< 1/10,000），不明（入手可能なデータからは推計不能）。発現頻度の各分類内では，重篤度の高いものから順に記載している。

表 2　副作用の一覧

器官別大分類	**発現頻度：副作用**
感染症および寄生虫症	高頻度：上気道感染，鼻咽頭炎 低頻度：蜂巣炎，歯牙感染，帯状疱疹，ウイルス性上気道感染，外陰腟真菌感染
免疫系障害	低頻度：過敏症反応（発疹，蕁麻疹を含む） まれ：重篤な過敏症反応（アナフィラキシー反応，血管浮腫を含む）
精神障害	低頻度：うつ病
神経系障害	高頻度：浮動性めまい，頭痛 低頻度：顔面神経麻痺
呼吸器，胸郭および縦隔障害	高頻度：咽喉頭疼痛 低頻度：鼻閉
胃腸障害	高頻度：下痢，悪心，嘔吐
皮膚および皮下組織障害	高頻度：そう痒症 低頻度：膿疱性乾癬，皮膚剥脱，ざ瘡 まれ：剥脱性皮膚炎
筋骨格系および結合組織障害	高頻度：背部痛，筋肉痛，関節痛
全身障害および投与局所様態	高頻度：疲労，注射部位紅斑，注射部位疼痛 低頻度：注射部位反応（出血，血腫，硬結，腫脹，そう痒感を含む），無力症

特定の副作用の詳細

感染症

乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象としたプラセボ対照臨床試験における感染症又は重篤な感染症の発現率は，ウステキヌマブ投与群及びプラセボ投与群で類似していた。乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験のプラセボ対照期間における感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 1.38，プラセボを投与した患者が患者-追跡年あたり 1.35 であった。重篤な感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.03（重篤な感染症は 829 患者-追跡年で 27 件），プラセボを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.03（重篤な感染症は 385 患者-追跡年で 11 件）であった（第 4.4 項参照）。

乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験の対照及び非対照期

間では，5,884 例で 10,953 患者-曝露年となり，追跡調査の中央値は 0.99 年であった（乾癬に関する試験で 3.2 年，乾癬性関節炎に関する試験で 1.0 年，クローン病に関する試験で 0.6 年）。感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.91 であった。また，重篤な感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.02（重篤な感染症は 10,953 患者-追跡年で 178 件）であり，報告された重篤な感染には，肛門膿瘍，蜂巣炎，肺炎，憩室炎，胃腸炎，ウイルス感染があった。

臨床試験では，本剤とイソニアジドを同時に投与した潜伏結核患者において，結核の発症例はなかった。

悪性腫瘍

乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の臨床試験のプラセボ対照期間における非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は，ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.12（829 患者-追跡年で 1 例）であったのに対し，プラセボを投与した患者では 0.26（385 患者-追跡年で 1 例）であった。非黒色腫性皮膚癌の発現率は，ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.48（829 患者-追跡年で 4 例）であったのに対し，プラセボを投与した患者では 0.52（385 患者-追跡年で 2 例）であった。

乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験の対照及び非対照期間では，5,884 例で 10,935 患者-曝露年となり，追跡調査の中央値は 1.0 年であった（乾癬に関する試験で 3.2 年，乾癬性関節炎に関する試験で 1.0 年，クローン病に関する試験で 0.6 年）。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，10,935 患者-追跡年で 58 例に報告された（ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.53 の発現率）。ウステキヌマブを投与した患者で報告のあった悪性腫瘍の発現率は，一般集団で予想される発現率と同様であった（標準化発現率＝0.87［95%信頼区間：0.66,1.14］，年齢，性別及び人種で調整）。非黒色腫皮膚癌以外にもっとも高頻度に認められている悪性腫瘍は，前立腺癌，黒色腫，結腸直腸癌及び乳癌であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は，ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.49（10,919 患者-追跡年で 53 例）であった。皮膚扁平上皮癌に対する基底細胞癌の患者比（4：1）は一般集団で予想される比と同様であった（第 4.4 項参照）。

過敏症反応及び注入に伴う反応

クローン病の導入療法試験では，単回静脈内投与をしても，アナフィラキシー反応や他の重篤な注入に伴う反応の事象は報告されなかった。これらの試験では，プラセボを投与した患者 466 例のうち 2.4%及びウステキヌマブを推奨用量で投与した患者 470 例のうち 2.6%に，注入中又は注入後 1 時間以内に発現する有害事象が報告された。

免疫原性

乾癬及び乾癬性関節炎の臨床試験では，ウステキヌマブを投与した患者の 8%未満に抗ウステキヌマブ抗体が発生した。クローン病の臨床試験では，ウステキヌマブを投与した患者の 3%未満に抗ウステキヌマブ抗体が発生した。抗ウステキヌマブ抗体の発生と注射部位反応の発現との間に明らかな関連は認められなかった。抗ウステキヌマブ抗体陽性となった患者の大多数に中和抗体が認められた。抗ウステキヌマブ抗体陽性の患者では，有効性が低下する傾向が見られたが，抗体陽性は臨床効果を妨げるものではなかった。

小児への投与

12 歳以上の局面型乾癬小児患者における有害な作用

12～17 歳の患者 110 例を対象とした第 III 相試験においてウステキヌマブの安全性を 60 週間まで検討した。この試験で報告された有害事象は，局面型乾癬成人患者を対象とした過去の試験において認められた有害事象と類似していた。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。そうすることで医薬品の有益性と危険性のバランスを継続的に観察することが可能になる。医療従事者には，添付資料Ⅴに一覧した国内報告システムを介して，あらゆる副作用の疑いを報告するよう依頼する。

4.9　過量投与

臨床試験では最大 6 mg/kg を静脈内に単回投与したが，用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は，副作用の徴候又は症状について患者の観察を十分に行い，適切な対症療法を直ちに開始するよう推奨する。

5.　薬理学的性質

5.1　薬力学的特性

薬効分類：免疫抑制剤，インターロイキン阻害薬，ATC コード：L04AC05

作用機序
ウステキヌマブはインターロイキン(IL)-12 及び IL-23 の共有 p40 タンパク質サブユニットに特異的に結合する完全ヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。ウステキヌマブは，p40 が免疫細胞表面上に発現する IL-12Rβ1 受容体タンパク質に結合するのを防ぐことにより，ヒト IL-12 及び IL-23 の生物活性を阻害する。ウステキヌマブは，細胞表面受容体の IL-12Rβ1 に既に結合している IL-12 又は IL-23 には結合できない。したがって，ウステキヌマブは，IL-12 受容体及び IL-23 受容体又はこの両方を有する細胞に対する補体媒介性又は抗体媒介性の細胞毒性には寄与しないと考えられる。IL-12 及び IL-23 はヘテロ二量体のサイトカインであり，マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞が活性化されることにより分泌され，いずれのサイトカインも免疫機能に関与する。また，IL-12 はナチュラルキラー（NK）細胞を刺激して T ヘルパー1（Th1）表現型への CD4 陽性 T 細胞の分化を促進し，IL-23 は T ヘルパー17（Th17）経路を誘発する。しかし，IL-12 及び IL-23 の制御異常により，乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病などの免疫媒介性疾患が発生する。

ウステキヌマブは，IL-12 及び IL-23 の共有 p40 サブユニットに結合して Th1 及び Th17 サイトカイン経路を妨害することで（これが乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の発症機序の核心である），乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病に対してもその臨床効果を発揮すると考えられる。

クローン病患者にウステキヌマブを投与すると，導入期間中に C-反応性蛋白（CRP）及び便中カルプロテクチンを含む炎症マーカーが減少し，この減少は維持期間中も維持された。

免疫
Psoriasis Study 2（PHOENIX 2）の長期延長期間では，本剤を 3.5 年以上投与した成人患者は非全身投与乾癬患者の対照群として肺炎球菌多糖体ワクチン及び破傷風ワクチンいずれに対しても同
じような抗体反応を示した。防御レベルの抗肺炎球菌抗体及び抗破傷風抗体を発生した成人患者の割合は同程度であり，抗体価は本剤投与患者と対照患者で同程度であった。

臨床的有効性

クローン病
3 つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において中等度～重度の活動性クローン病（Crohn’s Disease Activity Index［CDAI］スコア 220 以上 450 以下）の成人患者を対象にウステキヌマブの安全性及び有効性の評価を行った。臨床開発プログラムは，2 つの 8 週間静脈内導入療法試験（UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験）とこれに続く 1 つの 44 週間無作為化治療中断皮下維持療法試験（IM-UNITI 試験）との 52 週間の治療から構成された。

導入療法試験には 1,409 例の患者（UNITI-1 試験，n=769；UNITI-2 試験，n=640）を組み入れた。いずれの導入療法試験の主要評価項目も，6 週目までに Clinical response（100 ポイント以上の CDAI スコアの減少と定義された）を達成する被験者の割合であった。いずれの試験でも 8 週目まで有効性データを収集し，解析を行った。経口コルチコステロイド，免疫調節剤，アミノサリチル酸及び抗生物質の併用投与を許可したため，患者の 75%がこれらの薬剤の 1 つ以上の投与を継続して受けた。いずれの試験でも，患者を 0 週目に約 6 mg/kg の段階的な推奨用量（第 4.2 項の表 1 を参照），ウステキヌマブ 130 mg の固定用量又はプラセボの単回静脈内投与を受ける群に無作為に割り付けた。

UNITI-1 試験の患者は抗 TNFα 薬による前治療を失敗したことがあるか，抗 TNFα 薬による前治療に対し忍容性がなかった。患者の約 48%が 1 種類の抗 TNFα 薬による前治療を失敗し，52%が 2 種類ないし 3 種類の抗 TNFα 薬による前治療を失敗していた。UNITI-1 試験では，患者の 29.1%が不十分な初期効果を示し（一次無効），69.4%が効果を示したが，その後効果を失い（二次無効），36.4%が抗 TNFα 薬に対し忍容性がなかった。

UNITI-2 試験の患者はコルチコステロイド又は免疫調節剤を含む従来の治療薬を 1 種類以上失敗したことがあり，また抗 TNF-α 薬の投与を受けたことがないか（68.6%），抗 TNFα 薬の投与を受けたことはあるが失敗したことがないか（31.4%）のいずれかであった。

UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験いずれでも，Clinical response 及び remission を達成した患者の割合はウステキヌマブを投与した患者の方がプラセボを投与した患者より有意に高かった（表 3）。Clinical response 及び remission はウステキヌマブを投与した患者で 3 週目には有意となり，8 週目まで引き続き改善した。いずれの導入療法試験でも，有効性は段階的用量群の方が 130 mg 群より高く，また良好に維持されたことから，段階的用量は静脈内導入用量として推奨される。

表 3： UNITI-1 試験及び UNITI 2 試験における臨床効果及び寛解の導入

	UNITI-1 試験*		**UNITI-2 試験****	
	プラセボ N = 247	**推奨用量のウステキヌマブ N = 249**	**プラセボ N = 209**	**推奨用量のウステキヌマブ N = 209**
Clinical Remission，8 週目	18 (7.3%)	52 (20.9%)[a]	41 (19.6%)	84 (40.2%)[a]
Clinical Response（100 ポイント），6 週目	53 (21.5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28.7%)	116 (55.5%)[a]
Clinical Response（100 ポイント），8 週目	50 (20.2%)	94 (37.8%)[a]	67 (32.1%)	121 (57.9%)[a]
70 ポイント Response，3 週目	67 (27.1%)	101 (40.6%)[b]	66 (31.6%)	106 (50.7%)[a]
70 ポイント Response, , 6 週目	75 (30.4%)	109 (43.8%)[b]	81 (38.8%)	135 (64.6%)[a]

Clinical Remission とは CDAI スコア<150 と定義される：Clinical Response とは 100 ポイント以上の CDAI スコアの減少又は Clinical Remission にあることと定義される

70 ポイント Response とは 70 ポイント以上の CDAI スコアの減少と定義される

* 抗 TNFα 薬失敗

** 従来の治療薬失敗

a $p < 0.001$

b $p < 0.01$

維持療法試験（IM-UNITI 試験）では，UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験のウステキヌマブ導入療法の 8 週目に 100 ポイントの Clinical Response を達成した患者 388 例の評価を行った。患者をウステキヌマブ 90 mg を 8 週毎，ウステキヌマブ 90 mg を 12 週毎又はプラセボによる皮下維持レジメンを 44 週間受ける群に無作為に割り付けた（推奨維持用量については，STELARA 注射液（バイアル）及び注射液プレフィルドシリンジの SmPC の第 4.2 項を参照のこと）。

44 週目に Clinical remission 及び response を維持した患者の割合はウステキヌマブを投与した

患者の方がプラセボ群より有意に高かった（表 4 参照）。

表 4 ： IM-UNITI 試験における臨床寛解及び効果の維持 (44 週目 ; 導入用量開始から 52 週間)

	プラセボ* **N = 131†**	**ウステキヌマブ 90 mg を 8 週毎** **N = 128†**	**ウステキヌマブ 90 mg を 12 週毎** **N = 129†**
Clinical Remission	36%	53%[a]	49%[b]
Clinical Response	44%	59%[b]	58%[b]
コルチコステロイド不使用下の Clinical Remission	30%	47%[a]	43%[c]
以下の患者の Clinical Remission：			
維持療法開始時に寛解を達成していた	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
CRD3002 試験から参加した‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
抗 TNFα 薬未治療	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
CRD3001 試験から参加した§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Clinical Remission とは CDAI スコア<150 と定義される：Clinical Response とは 100 ポイント以上の CDAI スコアの減少又は Clinical Remission にあることと定義される

* プラセボ群は，ウステキヌマブに反応し，維持療法開始時にプラセボ群に無作為に割り付けられた患者から構成された。

† 維持療法開始時にウステキヌマブにより 100 ポイントの Clinical response を達成した患者

‡ 従来の治療薬を失敗したが抗 TNFα 薬を失敗しなかった患者

§ 抗 TNFα 薬に対し耐性/忍容不良である患者

a $p < 0.01$

b $p < 0.05$

c 名目上は有意（$p < 0.05$）

IM-UNITI 試験では，129 例中 29 例が 12 週毎の投与時にウステキヌマブの効果を維持しなかったため，用量を調節してウステキヌマブの投与を 8 週毎に受けることを許可した。効果を失うこととは CDAI スコア≥220 及びベースライン時の CDAI スコアからの≥ 100 ポイントの増加と定義された。これらの患者では，用量調節後 16 週間で患者の 41.4%が Clinical Remission を達成した。

UNITI-1 及び UNITI-2 導入療法試験の 8 週目にウステキヌマブ導入療法により臨床効果を達成しなかった患者（476 例）は，維持療法試験（IM-UNITI 試験）の非無作為化部分に参加し，その時点でウステキヌマブ 90 mg の皮下注射を受けた。8 週間後，患者の 50.5%が Clinical Response を達成し，引き続き 8 週毎に維持投与を受けた；これら維持投与を継続した患者のうち，大多数が 44 週目に，ウステキヌマブ導入療法により初期効果を達成した患者と同じような割合で，response を維持し（68.1%），remission を達成した（50.2%）。

ウステキヌマブに効果を示し，維持療法試験開始時にプラセボ群に割り付けられた患者 131 例のうち，51 例がその後効果を失い，ウステキヌマブ 90 mg の 8 週毎の皮下投与を受けた。効果を失いウステキヌマブを再開した患者の大多数が導入療法の 24 週間以内にウステキヌマブを再開した。この 51 例のうち，ウステキヌマブの初回皮下投与を受けてから 16 週間後に，70.6%が Clinical Response を達成し，39.2%が Clinical Remission を達成した。

内視鏡検査

サブ試験においてベースライン時に内視鏡検査により疾患活動性が基準を満たした患者 252 例を対象に内視鏡検査による粘膜の外観の評価を行った。主要評価項目は，5 つの回腸-結腸セグメントの潰瘍の有無/大きさ，潰瘍に覆われている粘膜表面積の割合，他の病変に罹患している粘膜表面積の割合及び狭窄の有無/種類から成る複合スコアである Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn’s Disease（SES-CD）のベースラインからの変化量であった。単回静脈内導入投与後の 8 週目に，SES-CD スコアの変化量はウステキヌマブ群（n=155，平均変化量=-2.8）の方がプラセボ群（n=97，平均変化量=-0.7，p=0.012）より大

きかった。

瘻孔効果
ベースライン時に排膿性瘻孔が認められた患者の部分集団（8.8% ; n=26）では，ウステキヌマブを投与した患者 15 例中 12 例（80%）が 44 週間にわたり瘻孔効果（排膿性瘻孔の回数が導入療法試験のベースラインから≥ 50%の減少と定義された）を達成したのに対し，プラセボを投与した患者では 11 例中 5 例（45.5%）が瘻孔効果を達成した。

健康関連 QOL
健康関連 QOL の評価は IBDQ 及び SF-36 の調査表を用いて行った。8 週目，ウステキヌマブを投与した患者はプラセボを投与した患者に比べ，UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験では IBDQ 総スコア及び SF-36 の精神的健康サマリースコアに，UNITI-2 試験では SF-36 の身体的健康サマリースコアに統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。これらの改善は IM-UNITI 試験において概ね 44 週目までウステキヌマブを投与した患者の方がプラセボを投与した患者より良好に維持された。

小児への投与
欧州医薬品庁はクローン病の小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象としたウステキヌマブ試験の結果を提出することの義務化を延期している（小児への投与に関する情報については第 4.2 項参照）

5.2 薬物動態特性

クローン病患者の場合, 推奨用量での静脈内導入投与の 1 時間後に観察されたウステキヌマブの最高血清中濃度の中央値は 126.1 μg/mL であった。

分布
乾癬患者に単回静脈内投与した後の終末相（Vz）における分布容積の中央値は 57～83 mL/kg であった。

生体内変換
ウステキヌマブの正確な代謝経路は不明である。

排泄
乾癬患者に単回静脈内投与した後の全身クリアランス（CL）の中央値は 1.99～2.34 mL/day/kg であった。クローン病患者，乾癬患者，及び乾癬性関節炎患者におけるウステキヌマブの半減期（t1/2）の中央値は約 3 週間であり , Psoriasis Study 及び Psoriatic Arthritis Study 全体では 15～32 日間であった。

用量線形性
ウステキヌマブ 0.09 mg/kg～4.5 mg/kg を単回静脈内投与した後の全身曝露（Cmax 及び AUC）は，ほぼ用量に比例して増加した。

特別な患者集団への投与
腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における薬物動態のデータはない。
高齢患者又は小児患者にウステキヌマブを静脈内投与する特定の試験は実施していない。

クローン病患者では，ウステキヌマブの CL の変動は，体重，血清中アルブミン濃度，CRP，TNF 拮抗薬失敗ステータス，性別，人種（アジア人と非アジア人）及びウステキヌマブに対する抗体ステータスによる影響を受けたが, 分布容積に影響を与える主な共変量は体重であった。免疫調節剤を併用しても，ウステキヌマブの分布に重大な影響は見られなかった。それぞれの PK パラメータに及ぼすこれら統計的に有意な共変量の影響は，ウステキヌマブの PK に観察された全体的な変動の範囲内にあるデータを対象に共変量値又はカテゴリーの

代表的な範囲全体で評価すると，± 20%以内であった。

CYP450 酵素の制御
ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において CYP450 酵素の制御に及ぼす IL-12 又は IL-23 の影響について検討を行ったところ，IL-12 及び IL-23 は 10 ng/mL のレベルでヒト CYP450 酵素（CYP1A2，2B6，2C9，2C19，2D6 又は 3A4）の活性を変化させないことが示された（第 4.5 項参照）。

5.3 前臨床安全性データ

反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及び安全性薬理試験で得られた非臨床データでは，ヒトに対して特記すべき悪影響（臓器毒性など）は認められていない。カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験では，雄性の受胎能に悪影響は認められず，催奇形性及び発達毒性は認められなかった。IL-12/23 の類似抗体によるマウスを用いた試験では，雌性の受胎能に悪影響は認められなかった。

動物実験での投与量は，乾癬患者への臨床最大用量よりも約 45 倍高く，サルの最高血清中濃度はヒトの最高血清中濃度よりも 100 倍以上高かった。

ウステキヌマブは，げっ歯類の IL-12/23 p40 とは交差反応せず，抗体に対する適切なモデルがないことから，がん原性試験は実施しなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加物の一覧

EDTA 二ナトリウム二水和物
L-ヒスチジン
L-ヒスチジン塩酸塩一水和物
L-メチオニン
ポリソルベート 80
精製白糖
注射用水

6.2 配合禁忌

配合試験は実施していないため，本剤を他の医薬品と混合してはならない。本剤の希釈には 0.9% w/v 塩化ナトリウム液のみを使用すること。本剤は，他の医薬品と同じ静脈ラインから同時に投与しないこと。

6.3 有効期限

2 年間
凍結させないこと。

使用時の化学的･物理的安定性は 15～25℃ で 4 時間と実証されている。

微生物学的な視点から，希釈法が微生物汚染リスクを否定できる場合を除き，本剤はすぐに使用すること。すぐに使用しない場合，使用時の保存の時間と条件はユーザーの責任で管理する。

6.4 貯蔵時の特別な注意

冷蔵庫内（2℃～8℃）で保管し，凍結させないこと。

包装開封後もバイアルを箱に入れて保管すること。

本剤希釈後の保存条件については，第 6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容物

30 mL Type I ガラスバイアルに充てんし，コーティング加工したブチルゴム栓で密封された 26 mL 溶液。本剤は 1 箱 1 バイアル入りである。

6.6　使用，取り扱い，廃棄時の注意

本剤のバイアル内の薬液を振らないこと。投与する前に，薬液内の微粒子や変色を目視で確認すること。本剤は澄明の無色～淡黄色の液である。液が変色又は混濁していたり，異物がある場合は使用しないこと。

希釈
本剤は，医療従事者が無菌法を用いて希釈･調製すること。

1. 患者の体重に基づいて必要な投与量とバイアル数を計算する（第 4.2 項の表 1 を参照）。バイアルにウステキヌマブ 130 mg（26 mL）を含む。完全なバイアルのみを使用すること。
2. 追加する本剤の容量と同等の容量の 0.9% w/v 塩化ナトリウム液を 250 mL 輸液バッグから抜き取り廃棄する。（1 バイアルの場合は 26 mL，2 バイアルの場合は 52 mL，3 バイアルの場合は 78 mL，4 バイアルの場合は 104 mL の 0.9% w/v 塩化ナトリウム液を廃棄すること）
3. 各バイアルから必要な 26 mL を抜き取り，250 mL 輸液バックに加える。輸液バックの最終的な容量は 250 mL となる。静かに振り混ぜる。
4. 投与前に希釈液を目視で確認すること。不透明な粒子，変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
5. 希釈液を 1 時間以上かけて投与すること。希釈した場合でも，投与前に 4 時間までであれば保存することができる。
6. 無菌，非発熱性，低タンパク質結合性のインラインフィルター（孔径 0.2 マイクロメートル）付きの輸液セットのみを使用すること。
7. 各バイアルは 1 回使い切りであり，未使用の薬液は各自治体の要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

8.　販売承認番号

EU/1/08/494/005

9.　初回承認日/承認の更新

初回承認日：2009 年 1 月 16 日最新更新日：2013 年 9 月 19 日

10.　本文の改訂日

本剤に関する詳細な情報については，欧州医薬品審査庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu/）に掲載されている。

1. 医薬品の名称

STELARA 45 mg 注射液
STELARA 90 mg 注射液
STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ
STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ

2. 定性的および定量的組成

STELARA 45 mg 注射液
バイアルにウステキヌマブ 45 mg（0.5 mL）を含む。

STELARA 90 mg 注射液
バイアルにウステキヌマブ 90 mg（1 mL）を含む。

STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ
プレフィルドシリンジにウステキヌマブ 45 mg（0.5 mL）を含む。

STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ
プレフィルドシリンジにウステキヌマブ 90 mg（1 mL）を含む。

ウステキヌマブは，遺伝子組換え技術により，マウス骨髄腫細胞株から産生されるインターロイキン(IL)-12/23 に対する完全ヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。

添加物の一覧については，第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

STELARA 45 mg 注射液
注射液

STELARA 90 mg 注射液
注射液

STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ
注射液

STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ
注射液

本剤は，澄明～わずかに乳白色の，無色～淡黄色の液である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

局面型乾癬
本剤は，中等度から重度の局面型乾癬でシクロスポリン，メトトレキサート（MTX）又は PUVA（ソラレンと長波長紫外線との併用療法）などを含む他の全身治療が無効，禁忌，又は忍容性がない成人患者を適応とする治療薬である（第 5.1 項参照）。

小児の局面型乾癬
本剤は，中等度から重度の局面型乾癬で他の全身治療又は光線療法が無効，又は忍容性がな

い 12 歳以上の青少年患者を適応とする治療薬である（第 5.1 項参照）。

乾癬性関節炎（PsA）
本剤は，単独又は MTX と併用で，活動性乾癬性関節炎で非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療が無効となった成人患者を適応とする治療薬である（第 5.1 項参照）。

クローン病
本剤は従来の治療薬又は TNFα 拮抗薬いずれかに対し効果が不十分であった，効果が失われた，忍容性がなかった又は禁忌である中等症から重症の活動性の成人クローン病患者を適応とする治療薬である。

4.2　用法及び用量

本剤は本剤が適応となる疾患の診断及び治療の経験を有する医師の指導及び監督下で使用すること。

用量

局面型乾癬
本剤は初回用量 45 mg で皮下投与を開始し，次に 4 週間後に 45 mg を投与し，以後は 12 週間毎に投与する。

最長 28 週の治療期間で反応が得られない患者については，投与の中止を検討すること。

体重が 100 kg を超える患者
体重が 100 kg を超える患者については，90 mg で皮下投与を開始し，次に 4 週間後に 90 mg を投与し，以後は 12 週間毎に投与する。これらの患者では 45 mg でも有効性が認められているが，90 mg の方が有効性は高かった（第 5.1 項の表 4 を参照）。

乾癬性関節炎（PsA）
本剤は初回用量 45 mg で皮下投与を開始し，次に 4 週間後に 45 mg を投与し，以後は 12 週間毎に投与する。ただし，体重が 100 kg を超える患者には 90 mg を投与することができる。

最長 28 週の治療期間で反応が得られない患者については，投与の中止を検討すること。

高齢者への投与（65 歳以上）
高齢者に対し，用量を調節する必要はない（第 4.4 項を参照）。

腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への投与
これらの患者に対する本剤の検討は行っていないため，推奨用量は決定していない。

小児への投与
12 歳未満の小児乾癬患者又は 18 歳未満の小児乾癬性関節炎患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

小児の局面型乾癬（12 歳以上）
体重に基づいた本剤の推奨用量を下記に示す（表 1 及び表 2）。本剤は，0 週目及び 4 週目に投与し，以後は 12 週間毎に投与する。

表1　小児乾癬患者に対する推奨用量

投与時の体重	推奨用量
< 60 kg	0.75 mg/kg[a]
≥ 60～≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

a　60 kg 未満の患者に対する投与量（mL）を算出するために，次の式を用いる：体重（kg）x 0.0083（mL/kg）（表 2 参照）。算出された投与量は，0.01 mL の単位に四捨五入し，1 mL 目盛り付きシリンジを用いて投与する。45 mg 全量を投与する必要のない小児患者用に 45 mg バイアルもある。

表2　60 kg 未満の乾癬小児患者に対する投与量

投与時の体重（kg）	用量（mg）	投与量（mL）
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

最長 28 週の治療期間で反応が得られない患者については，投与の中止を検討すること。

クローン病

治療レジメンにおける本剤の初回投与は静脈内投与とする。静脈内投与レジメンの用量については，STELARA 130 mg 濃縮注射液の SmPC の第 4.2 項を参照のこと。

STELARA 90 mg の初回皮下投与は静脈内投与の 8 週後に行うこと。これ以降の投与は 12 週毎が推奨される。

初回皮下投与から 8 週間後に十分な効果を示さなかった患者は, この時点で 2 回目の皮下投与を受けることができる（第 5.1 項参照）。

12 週毎の投与で効果を失った患者は，投与頻度を 8 週毎に増加させることでベネフィットを得られる可能性がある（第 5.1 項参照）。

それ以降は臨床判断に従って 8 週毎又は 12 週毎に投与することができる（第 5.1 項参照）。

16 週目までに又は 8 週毎投与への切り替え後 16 週間，治療効果が認められない患者については，投与の中止を検討すること。

本剤投与中も，免疫調節剤やコルチコステロイドは継続することができる。本剤投与により効果が認められた患者では, 標準治療に従ってコルチコステロイドを減量又は中止することができる。

本剤の投与を中断した場合，8 週毎の皮下投与から投与を再開しても安全かつ効果がある。

高齢者への投与（65 歳以上）
高齢者に対し，用量を調節する必要はない（第 4.4 項を参照）。

腎機能障害及び肝機能障害を有する患者への投与
これらの患者に対する本剤の検討は行っていないため，推奨用量は決定していない。

小児への投与
18 歳未満の小児クローン病患者の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法
STELARA 45 mg 及び 90 mg バイアル又はプレフィルドシリンジは皮下注射用である。可能であれば，注射部位として，乾癬部分の皮膚は避ける必要がある。

皮下注射の方法について適切に訓練を行った後，医師が適切と判断した場合は，患者又はその介護者が本剤を注射することが可能である。医師は患者の経過観察を適切に行うこと。添付文書に記載の指示に従い, 本剤の処方量を注射するよう患者又はその介護者に指導すること。投与に関する包括的な指示は添付文書に記載している。

調製に関する詳細な指示及び取扱い上の特別な注意については，第 6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に一覧した添加物に対し過敏症の既往歴のある患者。臨床的に重要な活動性感染症を有する患者（活動性結核など）（第 4.4 項参照）。

4.4　使用上における特別な警告及び特別な注意

感染症
ウステキヌマブの投与により感染症のリスクが増大し, 潜在性感染が再活性化されるおそれがある。臨床試験では，本剤を投与した患者に重篤な細菌性，真菌性，ウイルス性感染症が報告されている（第 4.8 項参照）。

慢性感染症の患者, 又は再発性の感染症の既往がある患者には, 慎重に投与すること（第 4.3 項参照）。

本剤の投与を開始する前に, 結核の評価を行うこと。活動性結核の患者には本剤を投与しないこと（第 4.3 項参照）。潜在性結核感染の治療は，本剤の投与前に開始すること。潜在性又は活動性結核の既往があり，十分な治療コースの実施が確認できない患者については，本剤の投与を開始する前に抗結核薬による治療を検討すること。本剤を投与する患者については，治療中及び治療後の活動性結核の徴候及び症状について，十分に観察を行うこと。

感染症の発症を示唆する徴候又は症状が現れた場合は, 医師の診察を受けるよう患者を指導すること。患者が重篤な感染症を発症した場合は，患者の状態を十分に観察し，感染症が治癒するまで本剤を投与しないこと。

悪性腫瘍
ウステキヌマブなどの免疫抑制剤を投与すると, 悪性腫瘍のリスクが増大するおそれがある。臨床試験で本剤を投与し，皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍が報告された症例もある（第 4.8 項参照）。

悪性腫瘍の既往がある患者，又は本剤の投与中に悪性腫瘍を発症し，治療を継続中の患者を対象とした試験は実施していない。したがって，これらの患者に本剤の投与を検討する場合は，十分注意すること。

すべての患者, 特に 60 歳以上の患者, 長期の免疫抑制療法の治療歴がある患者又は PUVA 治治療歴がある患者に対しては，非黒色腫皮膚癌の発現について観察を行うこと（第 4.8 項参照）。

過敏症反応
市販後において重篤な過敏症反応が報告され，いくつかの事例の場合，治療した数日後に発生している。アナフィラキシー反応や血管浮腫が発生している。アナフィラキシー反応又は他の重篤な過敏症反応が生じた場合は, 適切な治療を開始し, 本剤の投与を中止すること（第 4.8 項参照）。

ラテックス感受性
STELARA プレフィルドシリンジの針カバーは乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を用いて使用されていることから, ラテックスに過敏な者はアレルギー反応を引き起こす可能性がある。

ワクチン接種
生ウイルスワクチン又は生細菌ワクチン（Bacillus of Calmette and Guerin（BCG）など）を本剤と同時に投与しないこと。生ウイルスワクチン又は生細菌ワクチンを最近接種した患者を対象とした特定の試験は実施していない。本剤投与中の患者への生ワクチンの被接種者からの二次伝播に関するデータはない。生ウイルスワクチン又は生細菌ワクチンを接種する前は, 本剤の投与を最終投与から 15 週間以上中断し，ワクチン接種から 2 週間以上後に投与を再開すること。ワクチン接種後の免疫抑制剤の併用投与に関する詳細な情報及びガイダンスについては，製品特性概要を参照のこと。

本剤を投与中の患者に，不活化ワクチン又は非生ワクチンを併用投与してもよい。

本剤を長期投与しても, 肺炎球菌多糖体ワクチン又は破傷風ワクチンに対する体液性免疫反応は抑制されない（第 5.1 項参照）。

免疫抑制剤との併用
乾癬に関する試験では，免疫抑制剤（生物学的製剤を含む）又は光線療法と併用した場合の本剤の安全性及び有効性については検討を行っていない。乾癬性関節炎に関する試験では，

MTX と併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった。クローン病に関する試験では，免疫抑制剤やコルチコステロイドと併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった。他の免疫抑制剤と本剤との併用を検討する場合，又は他の免疫抑制剤（生物学的製剤）から本剤に変更する場合は十分に注意すること（第 4.5 項参照）。

免疫療法
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。本剤のアレルゲン免疫療法に対する影響は不明である。

重篤な皮膚疾患
乾癬患者において，ウステキヌマブ投与後に剥脱性皮膚炎が報告されている（第 4.8 項参照）。局面型乾癬患者は，基礎疾患の自然経過の一部として，剥脱性皮膚炎とは臨床的に区別できない症状を伴う乾癬性紅皮症を発現することがある。医師は，患者の乾癬の観察の一環として，乾癬性紅皮症又は剥脱性皮膚炎の症状に注意を払うこと。これらの症状が生じた場合は，適切な治療を開始すること。薬物反応が疑われた場合は，本剤を中止すること。

特別な患者集団への投与
高齢者への投与（65 歳以上）
年齢 65 歳以上の患者と若年患者における本剤の有効性又は安全性については，全体的に差は認められなかったが，65 歳以上の患者がそれよりも若い患者と異なる反応を示すかどうかを決定するには患者数が不足している。感染症の発症率は一般的に高齢者の方が高いため，高齢者に本剤を投与する場合は注意すること。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

生ワクチンを本剤と同時に投与しないこと（第 4.4 項参照）。

ヒトを対象とした薬物相互作用試験は実施していない。第 III 相臨床試験の薬物動態の解析対象集団では，乾癬患者でもっとも併用頻度の高かった医薬品（パラセタモール，イブプロフェン，アセチルサリチル酸，メトホルミン，アトルバスタチン，レボチロキシンなど）がウステキヌマブの薬物動態に及ぼす影響について探索を行ったが，これらの医薬品との相互作用は示唆されなかった。これは，試験期間の 90%以上において，本剤とこれらの医薬品を併用投与した 100 例以上（解析対象集団の> 5%）の患者を対象として実施した解析から得られた。乾癬性関節炎患者又はクローン病患者において，ウステキヌマブの薬物動態は MTX，NSAID，6-メルカプトプリン，アザチオプリン及び経口コルチコステロイドの併用又は抗 TNFα 薬による前治療による影響を受けなかった。

in vitro 試験の結果からは，CYP450 基質を併用投与している患者に対し，用量を調節する必要はないことが示唆されている（第 5.2 項参照）。

乾癬に関する試験では，免疫抑制剤（生物学的製剤を含む）又は光線療法と併用した場合の本剤の安全性及び有効性については検討を行っていない。乾癬性関節炎に関する試験では，MTX と併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった。クローン病に関する試験では，免疫抑制剤やコルチコステロイドと併用しても，本剤の安全性にも有効性にも影響を及ぼさないようであった（第 4.4 項を参照）。

4.6　受胎能，妊婦および授乳婦への投与

妊娠可能な女性
妊娠の可能性がある女性は，本剤の投与中及び投与後少なくとも 15 週間は，有効な避妊法を使用すること。

妊婦
妊婦へのウステキヌマブの使用に関するデータはない。動物実験では，妊娠，胚・胎児発生，分娩，又は生後の発育に対する直接的又は間接的な悪影響は示唆されていない（第 5.3 項参照）。予防策として，妊娠中は本剤の使用を避けるのが望ましい。

授乳婦
ウステキヌマブがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物実験では，低濃度のウステキヌマブが乳汁中に移行することが示されている。本剤の経口投与後，ウステキヌマブが全身に吸収されるかどうかは不明である。ウステキヌマブにより授乳児に副作用が発現する可能性があるため，本剤の投与中及び投与後 15 週間まで授乳を中止するかどうか，あるいは本剤の投与を中止するかどうかは，乳児に対する授乳の有益性と，患者に対する本剤の有益性を考慮して決定すること。

受胎能
ウステキヌマブがヒト受胎能に及ぼす影響は検討されていない（第 5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

本剤が自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響は考慮すべきほど認められていない。

4.8　有害な作用

安全性プロファイルの概要
乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の成人患者を対象にウステキヌマブを検討した臨床試験の対照期間において，もっとも発現頻度の高かった副作用（> 5%）は，鼻咽頭炎及び頭痛であった。これらの事象のほとんどは軽度と判定され，治験の中止を必要としなかった。本剤に報告されているもっとも重篤な副作用は，アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応である（第 4.4 項参照）。全体的な安全性プロファイルは乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の患者で類似していた。

副作用の一覧表
下記の安全性データは，12 件の第 II 相及び第 III 相試験でウステキヌマブを投与した成人患者 5,884 例（乾癬又は乾癬性関節炎患者 4,135 例及びクローン病患者 1,749 例）から得られた曝露を反映している。
このデータには，臨床試験の対照期間及び非対照期間において 6 ヵ月又は 1 年以上の本剤への曝露（乾癬，乾癬性関節炎又はクローン病の患者でそれぞれ 4,105 例及び 2,846 例）並びに 4 年又は 5 年以上の本剤への曝露（乾癬患者でそれぞれ 1,482 例及び 838 例）が含まれる。

乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の成人患者を対象とした臨床試験及び市販後における副作用情報における副作用の一覧を表 3 に示す。副作用は，以下の発現頻度の規定に従って，器官別大分類及び発現頻度別に分類している：きわめて高頻度（≥1/10），高頻度（≥1/100, <1/10），低頻度（≥1/1,000, <1/100），まれ（≥1/10,000, <1/1,000），きわめてまれ（< 1/10,000），不明（入手可能なデータからは推計不能）。発現頻度の各分類内では，重篤度の高いものから順に記載している。

表3　副作用の一覧

器官別大分類	**発現頻度：副作用**
感染症および寄生虫症	高頻度：上気道感染，鼻咽頭炎 低頻度：蜂巣炎，歯牙感染，帯状疱疹，ウイルス性上気道感染，外陰腟真菌感染
免疫系障害	低頻度：過敏症反応（発疹，蕁麻疹を含む） まれ：重篤な過敏症反応（アナフィラキシー反応，血管浮腫を含む）

精神障害	低頻度：うつ病
神経系障害	高頻度：浮動性めまい，頭痛 低頻度：顔面神経麻痺
呼吸器，胸郭および縦隔障害	高頻度：咽喉頭疼痛 低頻度：鼻閉
胃腸障害	高頻度：下痢，悪心，嘔吐
皮膚および皮下組織障害	高頻度：そう痒症 低頻度：膿疱性乾癬，皮膚剥脱，ざ瘡 まれ：剥脱性皮膚炎
筋骨格系および結合組織障害	高頻度：背部痛，筋肉痛，関節痛
全身障害および投与局所様態	高頻度：疲労，注射部位紅斑，注射部位疼痛 低頻度：注射部位反応（出血，血腫，硬結，腫脹，そう痒感を含む），無力症

特定の副作用の詳細

感染症

乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象としたプラセボ対照臨床試験における感染症又は重篤な感染症の発現率は，ウステキヌマブ投与群及びプラセボ投与群で類似していた。乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験のプラセボ対照期間における感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 1.38，プラセボを投与した患者が患者-追跡年あたり 1.35 であった。重篤な感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.03（重篤な感染症は 829 患者-追跡年で 27 件），プラセボを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.03（重篤な感染症は 385 患者-追跡年で 11 件）であった（第 4.4 項参照）。

乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験の対照及び非対照期間では，5,884 例で 10,953 患者-曝露年となり，追跡調査の中央値は 0.99 年であった（乾癬に関する試験で 3.2 年，乾癬性関節炎に関する試験で 1.0 年，クローン病に関する試験で 0.6 年）。感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.91 であった。また，重篤な感染症の発現率は，ウステキヌマブを投与した患者が患者-追跡年あたり 0.02（重篤な感染症は 10,953 患者-追跡年で 178 件）であり，報告された重篤な感染には，肛門膿瘍，蜂巣炎，肺炎，憩室炎，胃腸炎，ウイルス感染があった。

臨床試験では，本剤とイソニアジドを同時に投与した潜伏結核患者において，結核の発症例はなかった。

悪性腫瘍

乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の臨床試験のプラセボ対照期間における非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は，ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.12（829 患者-追跡年で 1 例）であったのに対し，プラセボを投与した患者では 0.26（385 患者-追跡年で 1 例）であった。非黒色腫性皮膚癌の発現率は，ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.48（829 患者-追跡年で 4 例）であったのに対し，プラセボを投与した患者では 0.52（385 患者-追跡年で 2 例）であった。

乾癬患者，乾癬性関節炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験の対照及び非対照期間では，5,884 例で 10,935 患者-曝露年となり，追跡調査の中央値は 1.0 年であった（乾癬に関する試験で 3.2 年，乾癬性関節炎に関する試験で 1.0 年，クローン病に関する試験で 0.6 年）。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，10,935 患者-追跡年で 58 例に報告された（ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.53 の発現率）。ウステキヌマブを投与した患者で報告のあった悪性腫瘍の発現率は，一般集団で予想される発現率と同様であった（標準化発現率 = 0.87［95%信頼区間：0.66,1.14］，年齢，性別及び人種で調整）。非黒色腫皮膚癌以

外にもっとも高頻度に認められている悪性腫瘍は，前立腺癌，黒色腫，結腸直腸癌及び乳癌であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は，ウステキヌマブを投与した 100 患者-追跡年あたり 0.49（10,919 患者-追跡年で 53 例）であった。皮膚扁平上皮癌に対する基底細胞癌の患者比（4：1）は一般集団で予想される比と同様であった（第 4.4 項参照）。

過敏症反応
乾癬患者及び乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験の対照期間では，ウステキヌマブを投与した患者の 1%未満に発疹及び蕁麻疹が認められた（第 4.4 項参照）。

免疫原性
乾癬及び乾癬性関節炎の臨床試験では，ウステキヌマブを投与した患者の 8%未満に抗ウステキヌマブ抗体が発生した。クローン病の臨床試験では，ウステキヌマブを投与した患者の 3%未満に抗ウステキヌマブ抗体が発生した。抗ウステキヌマブ抗体の発生と注射部位反応の発現との間に明らかな関連は認められなかった。抗ウステキヌマブ抗体陽性となった患者の大多数に中和抗体が認められた。抗ウステキヌマブ抗体陽性の患者では，有効性が低下する傾向が見られたが，抗体陽性は臨床効果を妨げるものではなかった。

小児への投与
12 歳以上の局面型乾癬小児患者における有害な作用
12～17 歳の患者 110 例を対象とした第 III 相試験においてウステキヌマブの安全性を 60 週間まで検討した。この試験で報告された有害事象は，局面型乾癬成人患者を対象とした過去の試験において認められた有害事象と類似していた。

副作用の疑いの報告
医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。そうすることで医薬品の有益性と危険性のバランスを継続的に観察することが可能になる。医療従事者には，添付資料 V に一覧した国内報告システムを介して，あらゆる副作用の疑いを報告するよう依頼する。

4.9 過量投与

臨床試験では最大 6 mg/kg を静脈内に単回投与したが，用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は，副作用の徴候又は症状について患者の観察を十分に行い，適切な対症療法を直ちに開始するよう推奨する。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的特性

薬効分類：免疫抑制剤，インターロイキン阻害薬，ATC コード：L04AC05

作用機序
ウステキヌマブはインターロイキン(IL)-12 及び IL-23 の共有 p40 タンパク質サブユニットに特異的に結合する完全ヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。ウステキヌマブは，p40 が免疫細胞表面上に発現する IL-12Rβ1 受容体タンパク質に結合するのを防ぐことにより，ヒト IL-12 及び IL-23 の生物活性を阻害する。ウステキヌマブは，細胞表面受容体の IL-12Rβ1 に既に結合している IL-12 又は IL-23 には結合できない。したがって，ウステキヌマブは，IL-12 受容体及び IL-23 受容体又はこの両方を有する細胞に対する補体媒介性又は抗体媒介性の細胞毒性には寄与しないと考えられる。IL-12 及び IL-23 はヘテロ二量体のサイトカインであり，マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞が活性化されることにより分泌され，いずれのサイトカインも免疫機能に関与する。また，IL-12 はナチュラルキラー（NK）細胞を刺激して T ヘルパー1（Th1）表現型への CD4 陽性 T 細胞の分化を促進し，IL-23 は T ヘルパー17（Th17）経路を誘発する。しかし，IL-12 及び IL-23 の制御異常により，乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病などの免疫媒介性疾患が発生する。

ウステキヌマブは，IL-12 及び IL-23 の共有 p40 サブユニットに結合して Th1 及び Th17 サイトカイン経路を妨害することで（これが乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病の発症機序の核心である），乾癬，乾癬性関節炎及びクローン病に対してもその臨床効果を発揮すると考えられる。

クローン病患者にウステキヌマブを投与すると，導入期間中に C-反応性蛋白（CRP）及び便中カルプロテクチンを含む炎症マーカーが減少し，この減少は維持期間中も維持された。

免疫
Psoriasis Study 2（PHOENIX 2）の長期延長期間では，本剤を 3.5 年以上投与した成人患者は非全身投与乾癬患者の対照群として肺炎球菌多糖体ワクチン及び破傷風ワクチンいずれに対しても同じような抗体反応を示した。防御レベルの抗肺炎球菌抗体及び抗破傷風抗体を発生した成人患者の割合は同程度であり，抗体価は本剤投与患者と対照患者で同程度であった。

臨床的有効性

局面型乾癬（成人）
2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験において，中等度から重度の局面型乾癬で光線療法又は全身療法の候補となる患者 1,996 例を対象に，ウステキヌマブの有効性及び安全性の評価を行った。また，1 件の無作為化，評価者盲検，実薬対照試験で，シクロスポリン，MTX あるいは PUVA の効果が不十分であったか，忍容性が不良であったか，もしくは投与が禁忌であった中等度から重度の局面型乾癬患者を対象に，ウステキヌマブをエタネルセプトと比較検討した。

Psoriasis Study 1（PHOENIX 1）では患者 766 例の評価を行った。患者の 53%は他の全身療法が無効，忍容性がない，又は禁忌のいずれかであった。ウステキヌマブ群に無作為割り付けされた患者に 45 mg 又は 90 mg を 0 週目及び 4 週目に投与し，以後は同じ用量を 12 週間毎に投与した。プラセボ群に無作為割り付けされた患者は，0 週目及び 4 週目にプラセボ投与を受け，その後ウステキヌマブ（45 mg 又は 90 mg）にクロスオーバーして 12 週目及び 16 週目，以後は 12 週間毎に投与を受けた。当初からウステキヌマブ群に無作為割り付けされ，28 週目及び 40 週目のいずれにおいても PASI 75（PASI スコアがベースラインから 75%以上改善）を達成した患者は，ウステキヌマブ 12 週間毎投与群又はプラセボ群（治療中断群）のいずれかに再度無作為化された。40 週目にプラセボ群に再度無作為化された患者には，40 週目に認められた PASI の改善のうち 50%以上を消失した時点で，当初実施していた用法用量にてウステキヌマブの投与を再開した。すべての患者について，治験薬の初回投与から最大 76 週間，追跡調査を行った。

Psoriasis Study 2（PHOENIX 2）では患者 1,230 例の評価を行った。患者の 61%は他の全身療法が無効，忍容性がない，又は禁忌のいずれかであった。
ウステキヌマブ群に無作為割り付けされた患者に 45 mg 又は 90 mg を 0 週目及び 4 週目に投与し，以後は 16 週目に追加投与した。プラセボ群に無作為割り付けされた患者は，0 週目及び 4 週目にプラセボ投与を受け，その後ウステキヌマブ（45 mg 又は 90 mg）にクロスオーバーして 12 週目及び 16 週目に投与を受けた。すべての患者について，治験薬の初回投与から最大 52 週間，追跡調査を行った。

Psoriasis Study 3（ACCEPT）では，他の全身療法の効果が不十分であったか，忍容性が不良であったか，もしくはこれらによる治療が禁忌であった中等度から重度の乾癬患者 903 例を対象に，ウステキヌマブの有効性をエタネルセプトと比較検討したほか，ウステキヌマブとエタネルセプトの安全性を評価した。同試験の 12 週間に及ぶ実薬対照期に患者を，エタネルセプト群（50 mg 週 2 回投与），ウステキヌマブ 45 mg 群（0 週目と 4 週目に投与），又はウステキヌマブ 90 mg 群（0 週目と 4 週目に投与）に無作為割り付けした。

ベースラインの疾患の特性は, Psoriasis Study 1 及び 2 のいずれの投与群も概ね一致しており, ベースラインの PASI スコアの中央値は 17～18，ベースラインの体表面積（BSA）の中央値は≥20，皮膚疾患特異的な QOL 尺度（Dermatology Life Quality Index, DLQI）の中央値は 10～12 であった。被験者の約 3 分の 1（Psoriasis Study 1）及び 4 分の 1（Psoriasis Study 2）が乾癬性関節炎（PsA）を有していた。Psoriasis Study 3 でも，疾患の重症度は同程度であった。

これらの試験の主要評価項目は, ベースラインから 12 週目までの PASI スコア改善率が 75%以上を達成した患者の割合であった（表 4 及び表 5 参照）。

表 4　Psoriasis Study 1（PHOENIX 1）及び Psoriasis Study 2（PHOENIX 2）における臨床効果の概要

	12 週目 投与 2 回（0 週目及び 4 週目）			28 週目 投与 3 回（0 週目，4 週目及び 16 週目）	
	プラセボ	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis Study 1					
無作為化患者数	255	255	256	250	243
PASI 50 を達成した患者数（%）	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 を達成した患者数（%）	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 を達成した患者数（%）	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b]で「消失」又は「軽微」と判定された患者数（%）	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
体重が 100 kg 以下の患者数	166	168	164	164	153
PASI 75 を達成した患者数（%）	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
体重が 100 kg を超える患者数	89	87	92	86	90
PASI 75 を達成した患者数（%）	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis Study 2					
無作為化患者数	410	409	411	397	400
PASI 50 を達成した患者数（%）	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 を達成した患者数（%）	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 を達成した患者数（%）	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b]で「消失」又は「軽微」と判定された患者数（%）	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
体重が 100 kg 以下の患者数	290	297	289	287	280
PASI 75 を達成した患者数（%）	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
体重が 100 kg を超える患者数	120	112	121	110	119
PASI 75 を達成した患者数（%）	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

a　プラセボ群に対する 45 mg 群又は 90 mg 群，$p < 0.001$

b　PGA = 医師の包括的評価

表 5　Psoriasis Study 3（ACCEPT）の 12 週目における臨床効果の概要

	Psoriasis Study 3		
	エタネルセプト 投与 24 回（50 mg 週 2 回）	ウステキヌマブ 投与 2 回（0 週目及び 4 週目）	
		45 mg	90 mg
無作為化患者数	347	209	347
PASI 50 を達成した患者数（%）	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)a
PASI 75 を達成した患者数（%）	197 (57%)	141 (67%)b	256 (74%)a
PASI 90 を達成した患者数（%）	80 (23%)	76 (36%)a	155 (45%)a

PGA で「消失」又は「軽微」と判定された患者数（%）	170 (49%)	136 (65%)a	245 (71%)a
体重が 100 kg 以下の患者数	251	151	244
PASI 75 を達成した患者数（%）	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
体重が 100 kg を超える患者数	96	58	103
PASI 75 を達成した患者数（%）	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

a エタネルセプト群に対するウステキヌマブ 45 mg 群又は 90 mg 群，p < 0.001

b エタネルセプト群に対するウステキヌマブ 45 mg 群，p = 0.012

Psoriasis Study 1 では，治療を継続した患者の方が治療を中断した患者よりも，PASI 75 の維持率が有意に高かった（p < 0.001）。ウステキヌマブの各用量群で同様の結果が見られた。1 年時（52 週目）に PASI 75 を達成した患者は，治療を維持した群に再度無作為化された患者が 89%であったのに対し，プラセボ群（治療中断群）に再度無作為化された患者では 63%であった（p < 0.001）。18 ヵ月時（76 週目）に PASI 75 を達成した患者は，治療が維持された群に再度無作為化された患者が 84%であったのに対し，プラセボ群（治療中断群）に再度無作為化された患者では 19%であった。3 年時（148 週目）に PASI 75 を達成した患者は，治療が維持された群に再度無作為化された患者で 82%であった。5 年時（244 週目）に PASI 75 を達成した患者は，治療が維持された群に再度無作為化された患者で 80%であった。

プラセボ群に再度無作為化された患者で，PASI 改善の 50%以上を消失した後に当初実施していたウステキヌマブ投与を再開した患者の 85%は, 投与再開後 12 週間以内に再度 PASI 75 を達成した。

Psoriasis Study 1 では，ベースラインから 2 週目及び 12 週目までの DLQI の改善は，いずれもウステキヌマブ群の方がプラセボ群よりも有意に高かった。この改善は 28 週目まで持続した。同様に Psoriasis Study 2 の 4 週目及び 12 週目でも有意な改善が認められ，24 週目まで持続した。Psoriasis Study 1 では，爪乾癬の改善（NAPSI 評価による），SF-36 の身体的健康及び精神的健康のサマリースコア，そう痒（VAS による）についても，ウステキヌマブ群の方がプラセボ群より有意に改善した。Psoriasis Study 2 では，Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）及び Work Limitations Questionnaire（WLQ)についても，ウステキヌマブ群の方がプラセボ群よりそれぞれ有意に改善した。

乾癬性関節炎（PsA）（成人）

ウステキヌマブは，活動性 PsA 成人患者において，徴候と症状，身体的機能及び健康関連 QOL を改善し，末梢関節損傷の進行速度を低下させることが示されている。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）又は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の投与にもかかわらず，活動性 PsA（5 つ以上の腫脹関節及び 5 つ以上の圧痛関節）を有する患者を対象とした 2 件の無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験において 927 例におけるウステキヌマブの安全性及び有効性を検討した。これらの試験の患者は PsA と診断されてから 6 ヵ月以上経過していた。関節リウマチ小結節が認められない多発性関節炎（39%），末梢関節炎を伴う脊椎炎（28%），非対称性の末梢関節炎（21%），遠位指節間病変（12%）及び破壊性関節炎（0.5%）を含む, PsA の各サブタイプの患者を登録した。いずれの試験でも 70%及び 40%を超える患者にベースライン時にそれぞれ腱付着部炎及び指炎が認められた。患者を 0 週目と 4 週目及びそれ以降は 12 週毎（q12w）にウステキヌマブ 45 mg，90 mg 又はプラセボを皮下投与する群に無作為に割り付けた。患者の約 50%が引き続き安定した用量で MTX（25 mg/週以下）の投与を受けた。

PsA STUDY 1（PSUMMIT I）及び PsA STUDY 2（PSUMMIT II）では，それぞれ患者の 80%及び 86%が DMARD による治療を受けたことがあった。PsA STUDY 1 では，抗腫瘍壊死因子(TNF)-α 薬による前治療は許可しなかった。

PsA STUDY 2 では，患者の大多数（58%，n=180）が 1 種類以上の抗 TNFα 薬による治療を受けたことがあり, このうち 70%が時期を問わず効果不足又は忍容性不良のために抗 TNFα

薬による治療を中止していた。

徴候及び症状
ウステキヌマブ投与の結果，24 週目に疾患活動性の指標がプラセボに比べ有意に改善した。主要評価項目は，24 週目に米国リウマチ学会が定める改善率 20%（ACR 20）を達成した患者の割合であった。主な有効性の結果を下記の表 6 に示す。

表 6　Psoriatic arthritis Study 1（PSUMMIT I）及び Psoriatic arthritis Study 2（PSUMMIT II）において 24 週目に臨床効果を達成した患者数

	Psoriatic arthritis Study 1			**Psoriatic arthritis Study 2**		
	プラセボ	**45 mg**	**90 mg**	**プラセボ**	**45 mg**	**90 mg**
無作為化患者数	206	205	204	104	103	105
ACR 20 を達成した患者数（%）	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 を達成した患者数（%）	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 を達成した患者数（%）	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
BSA3%以上の患者数[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 を達成した患者数（%）	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 を達成した患者数（%）	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
PASI 75 と ACR 20 の両方を達成した患者数（%）	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
体重が 100 kg 以下の患者数	154	153	154	74	74	73
ACR 20 を達成した患者数（%）	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
BSA3%以上の患者数[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 を達成した患者数（%）	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
体重が 100 kg を超える患者数	52	52	50	30	29	31
ACR 20 を達成した患者数（%）	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
BSA3%以上の患者数[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 を達成した患者数（%）	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a　$p < 0.001$
b　$p < 0.05$
c　*p=有意差なし*
d　*ベースライン時に乾癬皮膚病変が BSA の 3%以上に認められた患者数*

ACR 20，50 及び 70 は引き続き改善するか，52 週目（PsA Study 1 及び 2）及び 100 週目（PsA Study 1）まで維持された。PsA Study 1 では，100 週目に ACR 20 を達成した患者は 45 mg 群で 57%，90 mg 群で 64%であった。PsA Study 2 では，52 週目に ACR 20 を達成した患者は 45 mg 群で 47%，90 mg 群で 48%であった。

24 週目に改変 PsA 効果基準（PsARC）を達成した患者の割合もウステキヌマブ群の方がプラセボ群より有意に高かった。PsARC 効果は 52 週目及び 100 週目まで維持された。主な症状として末梢関節炎を伴う脊椎炎を有する患者の中で 24 週目に Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアの 50%及び 70%改善を示した患者の割合は，ウステキヌマブ群の方がプラセボ群より高かった。

ウステキヌマブ群に認められた効果は，MTX 併用患者及び非併用患者で同程度であり，52 週目及び 100 週目まで維持された。抗 TNFα 薬による治療を受けたことがある患者の中でウステキヌマブを投与した患者の方がプラセボを投与した患者より 24 週目に大きな効果を達成し（45 mg 群及び 90 mg 群の 24 週目の ACR 20 はそれぞれ 37%及び 34%であったのに対し，プラセボ群では 15%であった；$p < 0.05$），52 週目まで維持された。

PsA Study 1 では，ベースライン時に腱付着部炎及び指炎又はこれらのいずれかが認められた患者の中で，24 週目に腱付着部炎スコア及び指炎スコアの有意な改善が認められた患者の割合はウステキヌマブ群の方がプラセボ群より高かった。PsA Study 2 では，24 週目に腱付着部炎スコアの有意な改善及び指炎スコアの数値上の改善（統計的に有意ではない）が認められた患者の割合はウステキヌマブ 90 mg 群の方がプラセボ群より高かった。腱付着部炎スコア及び指炎スコアの改善は 52 週目及び 100 週目まで維持された。

X 線画像上の効果
両手及び両足の構造的損傷については，ベースラインに対する総 van der Heijde-Sharp スコア（vdH-S スコア）（手の遠位指骨間関節を追加して PsA 用に改変した）の変化量として表した。PsA Study 1 と PsA Study 2 両試験の被験者 927 例から得られたデータを併合した既定の統合解析を実施した。総改変 vdH-S スコアのベースラインから 24 週目までの変化量で評価すると，ウステキヌマブはプラセボに比べ構造的損傷の進行速度を統計的に有意に低下させることが示された（スコアの平均値± SD はプラセボ群で 0.97 ± 3.85 であったのに対し，45 mg 群（$p < 0.05$）及び 90 mg 群（$p < 0.001$）ではそれぞれ 0.40 ± 2.11 及び 0.39 ± 2.40 であった）。この作用は PsA Study 1 による影響が大きかった。この作用は MTX 併用に関係なく示されたと考えられ，52 週目（統合解析）及び 100 週目（PsA Study 1）まで維持された。

身体的機能及び健康関連 QOL
ウステキヌマブ群では，Disability Index of the Health Assessment Questionnaire（HAQ-DI）による評価で 24 週目に身体的機能の有意な改善が示された。臨床的に意味のある HAQ-DI スコアのベースラインからの 0.3 以上の改善を達成した患者の割合も，プラセボ群に比べウステキヌマブ群で有意に高かった。HAQ-DI スコアのベースラインからの改善は 52 週目及び 100 週目まで維持された。

24 週目の DLQI スコアはプラセボ群に比べウステキヌマブ群で有意に改善し，52 週目及び 100 週目まで維持された。PsA Study 2 では，24 週目の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-F）スコアはプラセボ群に比べウステキヌマブ群で有意に改善した。疲労の臨床的に意義のある改善（FACIT-F で 4 ポイント）を達成した患者の割合も，プラセボ群に比べウステキヌマブ群で有意に高かった。FACIT スコアの改善は 52 週目まで維持された。

小児への投与
欧州医薬品庁は，中等度から重度の局面型乾癬及び若年性特発性関節炎の 6～11 歳の小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象としたウステキヌマブ試験の結果を提出することの義務化を延期している（小児への投与に関する情報については，第 4.2 項参照）。

小児の局面型乾癬
ウステキヌマブは 12 歳以上の局面型乾癬小児患者における徴候と症状及び健康関連 QOL を改善することが示されている。

第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（CADMUS）において，12～17 歳の中等度から重度の局面型乾癬小児患者 110 例を対象にウステキヌマブの有効性を検討した。患者をプラセボ（n=37），又はウステキヌマブの推奨用量（第 4.2 項参照;n=36）又は推奨用量の半量（n=37）を皮下注射で 0 週目及び 4 週目に投与し，以降は 12 週毎（q12w）に投与する群に無作為に割り付けた。12 週目にプラセボ群の患者をクロスオーバーさせて，ウステキヌマブを投与した。

全身療法又は光線療法の候補となる PASI≥12，PGA≥3 及び 10%以上の BSA 病変が認められる患者を適格とした。患者の約 60%が従来の全身療法又は光線療法による前治療を受けたことがあった。患者の約 11%が生物学的製剤による前治療を受けたことがあった。

主要評価項目は，12 週目に消失（0）又は軽微（1）の PGA スコアを達成する患者の割合であった。副次評価項目には，12 週目における PASI 75，PASI 90，Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）のベースラインからの変化量，PedsQL（Paediatric Quality of Life Inventory）の Total Scale Score のベースラインからの変化量があった。12 週目に，プラセボに比べウステキヌマブ群に乾癬及び健康関連 QOL の有意に高い改善が示された（表 7）。

有効性について治験薬初回投与から 52 週目まですべての患者を追跡した。消失（0）又は軽微（1）の PGA スコアを達成した患者の割合及び PASI 75 を達成した患者の割合は，4 週目のベースライン後の初回来院時にウステキヌマブ群とプラセボ群との間に差が生じはじめ，12 週目までに最大となった。PGA，PASI，CDLQI 及び PedsQL の改善は 52 週目まで維持された（表 7）。

表 7　12 週目及び 52 週目の主要及び副次評価項目の概要

小児乾癬試験（CADMUS）			
	12 週目		**52 週目**
	プラセボ	推奨用量のウステキヌマブ	推奨用量のウステキヌマブ
	N (%)	N (%)	N (%)
無作為化患者	37	36	35
PGA			
消失（0）又は軽微（1）の PGA	2 (5.4%)	25 (69.4%)[a]	20 (57.1%)
消失（0）の PGA	1 (2.7%)	17 (47.2%)[a]	13 (37.1%)
PASI			
PASI 75 達成	4 (10.8%)	29 (80.6%)[a]	28 (80.0%)
PASI 90 達成	2 (5.4%)	22 (61.1%)[a]	23 (65.7%)
PASI 100 達成	1 (2.7%)	14 (38.9%)[a]	13 (37.1%)
CDLQI			
0 又は 1 の CDLQI[b]	6 (16.2%)	18 (50.0%)[c]	20 (57.1%)
PedsQL			
ベースラインからの平均変化量（SD）[d]	3.35 (10.04)	8.03 (10.44)[e]	7.26 (10.92)

a　$p < 0.001$

b　CDLQI : CDLQI は，小児集団における健康関連 QOL に及ぼす皮膚の問題の影響を評価するための皮膚科分野の調査票である。CDLQI の 0 又は 1 は，小児の QOL に及ぼす影響がないことを示す。

c　$p = 0.002$

d　PedsQL：PedsQL Total Scale Score は，小児及び青少年集団用に開発された一般的な健康関連 QOL 指標である。12 週目のプラセボ群：N=36

e　$p = 0.028$

12 週目までのプラセボ対照期間において，主要評価時の有効性は推奨用量群及び推奨用量半量群いずれでも概ね同等であったが（それぞれ 69.4%及び 67.6%），より高いレベルでの有効性基準（例：消失（0）の PGA，PASI 90）については用量反応は認められなかった。12 週目以降の有効性は概ね，推奨用量群の方が推奨用量半量群（各 12 週投与間隔の終わりにかけて有効性がわずかに低下する頻度が高くなった）より高く，かつ優れていた。推奨用量及び推奨用量半量の安全性プロファイルは同程度であった。

クローン病

3 つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において中等症から重症の活動性クローン病（Crohn's Disease Activity Index［CDAI］スコア 220 以上 450 以下）の成人患者を対象にウステキヌマブの安全性及び有効性の評価を行った。臨床開発プログラムは，2 つの 8 週間静脈内導入療法試験（UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験）とこれに続く 1 つの 44 週間無作為化治療中断皮下維持療法試験（IM-UNITI 試験）との 52 週間の治療から構成された。

導入療法試験には 1,409 例の患者（UNITI-1 試験，n=769；UNITI-2 試験，n=640）を組み入れた。いずれの導入療法試験の主要評価項目も，6 週目までに Clinical response（100 ポイント以上の CDAI スコアの減少と定義された）を達成する被験者の割合であった。いずれの試験でも 8 週目まで有効性データを収集し，解析を行った。経口コルチコステロイド，免疫調節剤，アミノサリチル酸及び抗生物質の併用投与を許可したため，患者の 75%がこれらの薬剤の 1 つ以上の投与を継続して受けた。いずれの試験でも，患者を 0 週目に約 6 mg/kg の段階的な推奨用量（STELARA 130 mg 濃縮注射液の SmPC の第 4.2 項参照），ウステキヌマブ 130 mg の固定用量又はプラセボの単回静脈内投与を受ける群に無作為に割り付けた。

UNITI-1 試験の患者は抗 TNFα 薬による前治療を失敗したことがあるか，抗 TNFα 薬による前治療に対し忍容性がなかった。患者の約 48%が 1 種類の抗 TNFα 薬による前治療を失敗し，52%が 2 種類ないし 3 種類の抗 TNFα 薬による前治療を失敗していた。UNITI-1 試験では，患者の 29.1%が不十分な初期効果を示し（一次無効），69.4%が効果を示したが，その後効果を失い（二次無効），36.4%が抗 TNFα 薬に対し忍容性がなかった。

UNITI-2 試験の患者はコルチコステロイド又は免疫調節剤を含む従来の治療薬を 1 種類以上失敗したことがあり，また抗 TNF-α 薬の投与を受けたことがないか（68.6%），抗 TNFα 薬の投与を受けたことはあるが失敗したことがないか（31.4%）のいずれかであった。

UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験いずれでも，Clinical response 及び remission を達成した患者の割合はウステキヌマブを投与した患者の方がプラセボを投与した患者より有意に高かった（表 8）。Clinical response 及び remission はウステキヌマブを投与した患者で 3 週目には有意となり，8 週目まで引き続き改善した。いずれの導入療法試験でも，有効性は段階的用量群の方が 130 mg 群より高く，また良好に維持されたことから，段階的用量は静脈内導入用量として推奨される。

表 8： UNITI-1 試験及び UNITI 2 試験における臨床効果及び寛解の導入

	UNITI-1 試験*		**UNITI-2 試験****	
	プラセボ N = 247	**推奨用量のウステキヌマブ N = 249**	**プラセボ N = 209**	**推奨用量のウステキヌマブ N = 209**
Clinical Remission，8 週目	18 (7.3%)	52 (20.9%)[a]	41 (19.6%)	84 (40.2%)a
Clinical Response（100 ポイント），6 週目	53 (21.5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28.7%)	116 (55.5%)a
Clinical Response（100 ポイント），8 週目	50 (20.2%)	94 (37.8%)[a]	67 (32.1%)	121 (57.9%)a
70 ポイント Response，3 週目	67 (27.1%)	101 (40.6%)b	66 (31.6%)	106 (50.7%)a
70 ポイント Response，6 週目	75 (30.4%)	109 (43.8%)b	81 (38.8%)	135 (64.6%)a

Clinical Remission とは CDAI スコア<150 と定義される：Clinical Response とは 100 ポイント以上の CDAI スコアの減少又は臨床寛解にあることと定義される

70 ポイント Response とは 70 ポイント以上の CDAI スコアの減少と定義される

* 抗 TNFα 薬失敗

** 従来の治療薬失敗

a $p < 0.001$

b $p < 0.01$

維持療法試験（IM-UNITI 試験）では，UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験のウステキヌマブ導入療法の 8 週目に 100 ポイントの Clinical Response を達成した患者 388 例の評価を行った。患者をウステキヌマブ 90 mg を 8 週毎，ウステキヌマブ 90 mg を 12 週毎又はプラセボによる皮下維持レジメンを 44 週間受ける群に無作為に割り付けた（推奨維持用量については，第 4.2 項を参照のこと）。

44週目にClinical remission及びresponseを維持した患者の割合はウステキヌマブを投与した患者の方がプラセボ群より有意に高かった（表9参照）。

表9： IM-UNITI試験における臨床寛解及び効果の維持(44週目;導入用量開始から52週間)

	プラセボ* N = 131†	**ウステキヌマブ90 mgを8週毎 N = 128†**	**ウステキヌマブ90 mgを12週毎 N = 129†**
Clinical Remission	36%	53%[a]	49%[b]
Clinical Response	44%	59%[b]	58%[b]
コルチコステロイド不使用下のClinical Remission	30%	47%[a]	43%[c]
以下の患者のClinical Remission：			
維持療法開始時に寛解を達成していた	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
CRD3002試験から参加した‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
抗TNFα薬未治療	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
CRD3001試験から参加した§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Clinical RemissionとはCDAIスコア<150と定義される：臨床効果とは100ポイント以上のCDAIスコアの減少又は臨床寛解にあることと定義される

* プラセボ群は，ウステキヌマブに反応し，維持療法開始時にプラセボ群に無作為に割り付けられた患者から構成された。

† 維持療法開始時にウステキヌマブにより100ポイントのClinical responseを達成した患者

‡ 従来の治療薬を失敗したが抗TNFα薬を失敗しなかった患者

§ 抗TNFα薬に対し耐性/忍容不良である患者

a $p < 0.01$

b $p < 0.05$

c 名目上は有意（$p < 0.05$）

IM-UNITI試験では，129例中29例が12週毎の投与時にウステキヌマブの効果を維持しなかったため，用量を調節してウステキヌマブの投与を8週毎に受けることを許可した。効果を失うこととはCDAIスコア≥220及びベースライン時のCDAIスコアからの≥100ポイントの増加と定義された。これらの患者では，用量調節後16週間で患者の41.4%がClinical Remissionを達成した。

UNITI-1及びUNITI-2導入療法試験の8週目にウステキヌマブ導入療法により臨床効果を達成しなかった患者（476例）は，維持療法試験（IM-UNITI試験）の非無作為化部分に参加し，その時点でウステキヌマブ90 mgの皮下注射を受けた。8週間後，患者の50.5%がClinical Responseを達成し，引き続き8週毎に維持投与を受けた；これら維持投与を継続した患者のうち，大多数が44週目に，ウステキヌマブ導入療法により初期効果を達成した患者と同じような割合で，responseを維持し（68.1%），remissionを達成した（50.2%）。

ウステキヌマブに効果を示し，維持療法試験開始時にプラセボ群に割り付けられた患者131例のうち，51例がその後効果を失い，ウステキヌマブ90 mgの8週毎の皮下投与を受けた。効果を失いウステキヌマブを再開した患者の大多数が導入療法の24週間以内にウステキヌマブを再開した。この51例のうち，ウステキヌマブの初回皮下投与を受けてから16週間後に，70.6%がClinical Responseを達成し，39.2%がClinical Remissionを達成した。

内視鏡検査

サブ試験においてベースライン時に内視鏡検査により疾患活動性が基準を満たした患者252例を対象に内視鏡検査による粘膜の外観の評価を行った。主要評価項目は，5つの回腸-結腸セグメントの潰瘍の有無/大きさ，潰瘍に覆われている粘膜表面積の割合，他の病変に罹患している粘膜表面積の割合及び狭窄の有無/種類から成る複合スコアである Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease（SES-CD）のベースラインからの変化量であった。単回静脈内導入投与後の8週目に，SES-CDスコアの変化量はウステキヌマブ群（n=155，平均変化量=-2.8）の方がプラセボ群（n=97，平均変化量=-0.7，p=0.012）より大

きかった。

瘻孔効果
ベースライン時に排膿性瘻孔が認められた患者の部分集団（8.8% ; n=26）では，ウステキヌマブを投与した患者 15 例中 12 例（80%）が 44 週間にわたり瘻孔効果（排膿性瘻孔の回数が導入療法試験のベースラインから≥ 50%の減少と定義された）を達成したのに対し，プラセボを投与した患者では 11 例中 5 例（45.5%）が瘻孔効果を達成した。

健康関連 QOL
健康関連 QOL の評価は IBDQ 及び SF-36 の調査表を用いて行った。8 週目，ウステキヌマブを投与した患者はプラセボを投与した患者に比べ，UNITI-1 試験及び UNITI-2 試験では IBDQ 総スコア及び SF-36 の精神的健康サマリースコアに，UNITI-2 試験では SF-36 の身体的健康サマリースコアに統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。これらの改善は IM-UNITI 試験において概ね 44 週目までウステキヌマブを投与した患者の方がプラセボを投与した患者より良好に維持された。

小児への投与
欧州医薬品庁はクローン病の小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象としたウステキヌマブ試験の結果を提出することの義務化を延期している（小児への投与に関する情報については第 4.2 項参照）

5.2 薬物動態特性

吸収
健康被験者にウステキヌマブ 90 mg を単回皮下投与したときの最高血清中濃度到達時間（tmax）の中央値は 8.5 日後であった。乾癬患者にウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg のいずれかを単回皮下投与したときの tmax の中央値は，健康被験者と同等であった。

乾癬患者にウステキヌマブを単回皮下投与した後の絶対的バイオアベイラビリティは，57.2%と推定した。

分布
乾癬患者に単回静脈内投与した後の終末相（Vz）における分布容積の中央値は 57～83 mL/kg であった。

生体内変換
ウステキヌマブの正確な代謝経路は不明である。

排泄
乾癬患者に単回静脈内投与した後の全身クリアランス（CL）の中央値は 1.99～2.34 mL/day/kg であった。乾癬患者，乾癬性関節炎患者又はクローン病患者におけるウステキヌマブの半減期（t1/2）の中央値は約 3 週間であり，Psoriasis Study 及び Psoriatic Arthritis Study 全体では 15～32 日間であった。薬物動態の解析対象集団では，乾癬患者における見かけのクリアランス（CL/F）は 0.465 L/day，見かけの分布容積（V/F）は 15.7 L であった。ウステキヌマブの CL/F は性別による影響を受けなかった。薬物動態の解析対象集団では，ウステキヌマブ抗体検査陽性の患者の方が，ウステキヌマブのクリアランスが高い傾向が認められた。

用量線形性
乾癬患者にウステキヌマブ 0.09 mg/kg～4.5 mg/kg を単回静脈内投与した後，又は約 24 mg～240 mg を単回皮下投与した後の全身曝露（Cmax 及び AUC）は，ほぼ用量に比例して増加した。

単回投与と反復投与の比較
ウステキヌマブを単回又は反復皮下投与したときの血清中濃度-時間プロファイルは，概ね予測可能なものであった。乾癬患者では，ウステキヌマブを 0 週目に初回皮下投与し，4 週目と以後は 12 週間毎に投与したときの血清中濃度は，28 週目までに定常状態に到達した。定常状態のトラフ濃度の中央値は，0.21 μg/mL～0.26 μg/mL（45 mg）及び 0.47 μg/mL～0.49 μg/mL（90 mg）であった。12 週間毎に皮下投与したときのウステキヌマブの経時的な血清中濃度には，明らかな蓄積性は認められなかった。

クローン病患者に約 6 mg/kg の静脈内投与に続けて 8 週目から維持療法としてウステキヌマブ 90 mg を 8 週間毎又は 12 週間毎に皮下投与した。ウステキヌマブ濃度は 2 回目の維持投与の開始までに定常状態に到達した。ウステキヌマブ 90 mg を 8 週間毎又は 12 週間毎に投与したときの定常状態のトラフ濃度の中央値は，それぞれ 1.97 μg/mL～2.24 μg/mL 及び 0.61 μg/mL～0.76 μg/mL であった。ウステキヌマブ 90 mg を 8 週間毎に投与した結果として得られたウステキヌマブの定常状態のトラフ濃度は，ウステキヌマブ 90 mg を 12 週間毎に投与したときのそれに比べ，より高い臨床寛解率と関連した。

体重が薬物動態に与える影響
乾癬患者のデータを用いた薬物動態の解析対象集団では，体重はウステキヌマブのクリアランスに影響を与えるもっとも有意な共変量であった。体重が 100 kg を超える患者の CL/F の中央値は，体重 100 kg 以下の患者よりも約 55%高かった。体重が 100 kg を超える患者の V/F の中央値は，体重 100 kg 以下の患者よりも約 37%高かった。ウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，90 mg 群で体重が重い（> 100 kg）患者及び 45 mg 群で体重が軽い（≤ 100 kg）患者とも同等であった。乾癬性関節炎患者のデータを用いた検証的な薬物動態の解析対象集団からも同じような結果が得られた。

特別な患者集団への投与
腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における薬物動態のデータはない。高齢患者を対象とした特定の試験は実施していない。

アジア人乾癬患者と非アジア人乾癬患者との間のウステキヌマブの薬物動態は概ね同等あった。

クローン病患者では，ウステキヌマブの CL の変動は，体重，血清中アルブミン濃度，CRP，TNF 拮抗薬失敗ステータス，性別，人種（アジア人と非アジア人）及びウステキヌマブに対する抗体ステータスによる影響を受けたが，分布容積に影響を与える主な共変量は体重であった。免疫調節剤を併用しても，ウステキヌマブの分布に重大な影響は見られなかった。それぞれの PK パラメータに及ぼすこれら統計的に有意な共変量の影響は，ウステキヌマブの PK に観察された全体的な変動の範囲内にあるデータを対象に共変量値又はカテゴリーの代表的な範囲全体で評価すると，± 20%以内であった。

薬物動態の解析対象集団では，タバコ又はアルコールによるウステキヌマブの薬物動態への影響は示唆されなかった。

体重に基づいた推奨用量で投与した 12～17 歳の乾癬小児患者における血清中ウステキヌマブ濃度は成人向けの用量で投与した成人乾癬集団のそれと概ね同等であったが，体重に基づいた推奨用量の半量で投与した乾癬小児患者の血清中ウステキヌマブ濃度は成人のそれより概ね低かった。

CYP450 酵素の制御
ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において CYP450 酵素の制御に及ぼす IL-12 又は IL-23 の影響について検討を行ったところ，IL-12 及び IL-23 は 10 ng/mL のレベルでヒト CYP450 酵素（CYP1A2，2B6，2C9，2C19，2D6 又は 3A4）の活性を変化させないことが示された（第 4.5 項参照）。

5.3　前臨床安全性データ

反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及び安全性薬理試験で得られた非臨床データでは，ヒトに対して特記すべき悪影響（臓器毒性など）は認められていない。カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験では，雄性の受胎能に悪影響は認められず，催奇形性及び発達毒性は認められなかった。IL-12/23 の類似抗体によるマウスを用いた試験では，雌性の受胎能に悪影響は認められなかった。

動物実験での投与量は，乾癬患者への臨床最大用量よりも約 45 倍高く，サルの最高血清中濃度はヒトの最高血清中濃度よりも 100 倍以上高かった。

ウステキヌマブは，げっ歯類の IL-12/23 p40 とは交差反応せず，抗体に対する適切なモデルがないことから，がん原性試験は実施しなかった。

6.　薬剤に関する詳細

6.1　添加物の一覧

L-ヒスチジン
L-ヒスチジン塩酸塩一水和物
ポリソルベート 80
精製白糖
注射用水

6.2　配合禁忌

配合試験は実施していないため，本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3　有効期限

2 年間

6.4　貯蔵時の特別な注意

冷蔵庫内（2℃～8℃）で保管し，凍結させないこと。
包装開封後もバイアル又はプレフィルドシリンジを箱に入れて保管すること。

6.5　容器の性質及び内容物

STELARA 45 mg 注射液
2 mL Type I ガラスバイアルに充てんし，コーティング加工したブチルゴム栓で密封された 0.5 mL 溶液。

STELARA 90 mg 注射液
2 mL Type I ガラスバイアルに充てんし，コーティング加工したブチルゴム栓で密封された 1 mL 溶液。

STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ
乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む針カバー及びステンレス製注射針付 1 mL Type I ガラスシリンジに充てんした 0.5 mL 溶液。シリンジには針刺し防止機構が装着されている。

STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ
乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む針カバー及びステンレス製注射針付 1 mL Type I ガラスシリンジに充てんした 1 mL 溶液。シリンジには針刺し防止機構が装着されている。

本剤は1箱1プレフィルドシリンジ入り又は1箱1バイアル入りである。

6.6　使用，取り扱い，廃棄時の注意

本剤のシリンジ内又はバイアル内の薬液を振らないこと。皮下投与する前に，薬液内の微粒子や変色を目視で確認すること。本剤は澄明～わずかに乳白色の，無色～淡黄色の液であり，半透明又は白色のたん白質の微粒子が含まれていることがある。たん白質を含む薬液では，このような性状は異常ではない。液が変色又は混濁していたり，異物がある場合は使用しないこと。本剤は投与前に室温に戻してもよい（約30分間）。使用上の詳細な注意は添付文書に記載している。

本剤に防腐剤は含まれていないため，バイアル及びシリンジ内に残った未使用の薬液は使用しないこと。本剤は無菌の1回使い切りバイアル又は無菌の1回使い切りプレフィルドシリンジとして供給される。シリンジ，針及びバイアルを使い回さないこと。未使用の薬液又は消耗品は，各自治体の要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30
2340 Beerse Belgium

8.　販売承認番号

STELARA 45 mg 注射液
EU/1/08/494/001

STELARA 90 mg 注射液
EU/1/08/494/002

STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ
EU/1/08/494/004

9.　初回承認日/承認の更新

初回承認日：2009年1月16日
最新更新日：2013年9月19日

10.　本文の改訂日

本剤に関する詳細な情報については，欧州医薬品審査庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu/）に掲載されている。

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。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1 申請する薬剤 1

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
販売名	ステラーラ点滴静注 130mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	
規制区分	生物由来製品、XXX、処方箋医薬品
化学構造式	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。
剤型･含量	注射剤 130mg（1 バイアル中）
効能･効果	中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（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≫ 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。
用法･用量	通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。 患者体重 / 投与量 55kg 以下 / 260mg 55kg を超える 85kg 以下 / 390mg 85kg を超える / 520mg
用法･用量に関連する使用上の注意	維持療法については、本剤初回投与の 8 週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。
使用上の注意	【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. 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と十分な連携をとり使用すること。 4. クローン病患者に本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験を持つ医師が使用すること。

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

【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

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
(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。

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

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) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

3. 副作用

導入試験

国際共同第 III 相試験における安全性評価対象症例 941 例（日本人症例 55 例を含む）中 188 例（20.0%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 29 例（3.1%）、悪心 14 例（1.5%）、上気道感染 12 例（1.3%）、鼻咽頭炎 11 例（1.2%）、疲労 11 例（1.2%）、嘔吐 11 例（1.2%）であった（申請時）

1）重大な副作用

(1) アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：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%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[注)]）：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。

(4) 間質性肺炎（頻度不明[注)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	上気道感染、鼻咽頭炎	帯状疱疹、外陰腟真菌感染	歯肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢	
皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡	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、筋痛、背部痛	
全身障害および投与局所様態	疲労	無力症、注射部位反応	

頻度はクローン病を対象とした国際共同試験 （導入試験）の集計結果による。

注）ウステキヌマブ製剤において国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

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。

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
	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）。 7. 過量投与 臨床試験において、6 mg/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) 調製時 (1) 患者の体重に基づき投与量および必要な本剤のバイアルの数を算出する。（「用法・用量」の項参照） (2) 日局生理食塩液の 250mL 点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。 (3) 必要なバイアルごとに本剤 26mL を 250mL 点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は 250mL とする。 2) 投与時 (1) 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。 (2) 本剤の希釈液を 1 時間以上かけて投与すること。 (3) 調製後は 4 時間以内に使用すること。 (4) 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ 0.2 ミクロン)を用いて投与すること。 (5) 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。 (6) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。 9. その他の注意 1) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72 週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5 年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は 24 ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした国際共同臨床試験（本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与）は、52 週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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、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、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により約 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。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により 3%未満の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
	となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。 3) 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の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。 4) 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。 5) 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)]。
添付文書の作成年月	－

表 1.7-2 申請する薬剤 2

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
販売名	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	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。
剤型･含量	注射剤（プレフィルドシリンジ） 45mg（1 シリンジ中）
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 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（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≫ 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 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。 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。
用法･用量	尋常性乾癬及び関節症性乾癬 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。 クローン病 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。
用法･用量に関連する使用上の注意	尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (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） クローン病 (1) ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与 8 週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法におけ

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
	る用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。） (2) 本剤の 8 週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から 8 週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても 16 週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。 (3) 本剤の皮下投与開始後、本剤の 2 回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
使用上の注意	【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. 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と十分な連携をとり使用すること。 4. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者では、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。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療経験をもつ医師が使用すること。 5. クローン病患者では、本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験をもつ医師が使用すること。 【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 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）

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
	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 (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。 3. 副作用 乾癬 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） クローン病 国際共同第 III 相試験における安全性評価対象症例 1224 例（日本人症例 73 例を含む）中 412 例（33.7%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 61 例（5.0%）、上気道感染 40 例（3.3%）、

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

発疹 32 例（2.6%）、鼻咽頭炎 31 例（2.5%）、注射部位反応 31 例(2.5%)であった（申請時）。

1) 重大な副作用

(1) アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：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[注)]）：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。

(4) 間質性肺炎（頻度不明注））：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の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	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎（32.2%）	上気道感染、歯肉炎	帯状疱疹、外陰腟真菌感染	
精神障害				うつ病
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
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、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡、発疹		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			疲労、注射部位反応	無力症

頻度は乾癬を対象とした国内臨床試験およびクローン病を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

注）国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

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。］

一般的名称	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
	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）。 7. 過量投与 臨床試験において、6mg/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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72 週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5 年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は 24 ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした本剤の国際共同臨床試験は、52 週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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした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、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、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。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、3%未満の患者がウステキヌマブ点滴静注製剤及び本剤投与により抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。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) 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の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。 4) 尋常性乾癬に対し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)]。
添付文書の作成年月	－

表 1.7-3 同種同効品 1

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	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 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
会社名	アッヴィ合同会社
承認年月日等	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL：2011 年 7 月 1 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2008 年 4 月 16 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL：2016 年 6 月 17 日 ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL：2016 年 6 月 17 日
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG_1 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
剤型･含量	注射剤（プレフィルドシリンジ） ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg（1 シリンジ中） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg（1 シリンジ中） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg（1 シリンジ中） ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg（1 シリンジ中）
効能･効果	**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** **ヒュミラ皮下注 40mg 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** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** **ヒュミラ皮下注 80mg 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 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 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） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ **関節リウマチ** ⑴ 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

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	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． ⑵ 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** ⑴ 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． ⑵ 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． **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** ⑴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）］． ⑵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． **非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎** 過去の治療において，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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．
用法･用量	**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** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** **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． **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** **ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL**

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	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． **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．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． **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． **非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
用法･用量に関連する使用上の注意	⑴ 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）． ⑵ 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）． ⑶ 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． ⑷ 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． ⑸ 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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑹ 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． ⑺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．また，80mg への増量は，40mg による治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mg に増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること． ⑻ 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． ⑼ 本剤は 1 回に全量を使用すること．
使用上の注意	■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 ⑴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． ⑵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． 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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

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．
11. 非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ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．

■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．］

■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）

⑴ 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）．］

⑵ 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）．］

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑶ 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）．］ ⑷ 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）．］ ⑸ 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）．］ ⑹ 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） ⑺ 小児等（「小児等への投与」の項参照） **2.重要な基本的注意** ⑴ 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． ⑵ 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． ⑶ 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． 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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑷ 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）． ⑸ 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． ⑹ 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． ⑺ 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）． ⑻ 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）． ⑼ 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． ⑽ 本剤において，サルコイドーシスの悪化（皮膚，肺又は眼症状）が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと． ⑾ 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． ⑿ 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．臨床試験における日本人での産生率は，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%，潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

⒀1） 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．

⒁ 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．

⒂ 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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

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，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎 389 例（30.0%），注射部位紅斑 126 例（9.7%），注射部位反応 111 例（8.6%），発疹 98 例（7.6%），上気道感染 83 例（6.4%）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，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎 361 例（5.5%），頭痛 347 例（5.3%），注射部位反応 316 例（4.8%），

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	注射部位疼痛 247 例（3.7%），上気道感染 231 例（3.5%）等であった． ⑴**重大な副作用** 1）**敗血症**（0.3%），**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． 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． ⑵ **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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注 1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	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，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，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	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
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性，抗核抗体陽性）（16.5%）	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）	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	特発性血小板減少性紫斑病（ITP），APTT 延長
代謝・栄養		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	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	

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注 1)]
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫，	難聴，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，網膜出血，眼圧上昇	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
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）（55.5%），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
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，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，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	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注 1)]
消化器			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，肛門性器痣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，鼠径ヘルニア，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	
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	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	肝壊死，肝炎，B 型肝炎の再燃
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	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，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，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，褥瘡性潰瘍，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，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，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，鼠径部	横紋筋融解症

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注 1)]
筋骨格系			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，骨壊死	
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，クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，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	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	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，	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
全身症状			圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.6%）			

（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．

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

⑴ 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］．

⑵ 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．

⑶ 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

⑴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.）

⑵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．

9.適用上の注意

⑴ 投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵ 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．

10.その他の注意

⑴ 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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑵ 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． ⑶ 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． ⑷ 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． ⑸ 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．
添付文書の作成年月	2016 年 11 月改訂

表 1.7-4 同種同効品 2

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	レミケード点滴静注用 100
会社名	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日等	2002 年 1 月 17 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	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。
剤型･含量	注射剤 100mg（1 バイアル中）
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＞

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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。 ＜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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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、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患者の状態に応じて段階的に行う。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。 ＜強直性脊椎炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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。 ＜川崎病の急性期＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	＜クローン病＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、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。
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。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。〔「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）乾癬において、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〔関節リウマチ患者において、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〕。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状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）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。 7）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

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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。 8）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。
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

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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。 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）の使用を十分勘案すること。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）の使用を十分勘案すること。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、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勘案すること。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（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〕

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	【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〔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 (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。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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。 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

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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。 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） **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 1,080 例中、副作用が報告されたのは 935 例（86.6%）であり、その主なものは咽喉頭炎（22.8%）、発熱（10.2%）、発疹（8.3%）、ウイルス感染（5.1%）、頭痛（5.0%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT（GPT）増加（9.1%）、AST（GOT）増加（6.9%）、LDH 増加（6.2%）、血尿（尿潜血）（5.3%）、白血球数増加（5.0%）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。（乾癬用法・用量追加時） 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） ＜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

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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） **（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〕 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。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）

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。

(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。

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		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	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)]	
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	

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）				
	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、尿沈渣	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	
	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	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

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）

	ンフルエンザ様疾患、インフルエンザ)			
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	
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。〕

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．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

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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 ～ 4 mg/mL とすること。 **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 TNF α 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）。
添付文書の作成年月	2016 年 5 月改訂
再審査年月日	2015 年 3 月 30 日 （クローン病に対する再審査）

貯　　法：遮光し、凍結を避け 2～8℃で保存すること
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
XXX

ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
XXX
処方箋医薬品*

ステラーラ®点滴静注 130mg

Stelara® Intravenous Infusion
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

＊　**注意**－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	XXX
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2008 年 12 月

【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. 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と十分な連携をとり使用すること。
4. クローン病患者に本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験を持つ医師が使用すること。

【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	ステラーラ点滴静注 130mg
成分・分量 （1 バイアル 26mL 中）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え） 130mg 含有
添加物 （1 バイアル 26mL 中）	精製白糖 2210mg、L-ヒスチジン 20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、ポリソルベート 80 10.4mg、L-メチオニン 10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.52mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

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。

【効 能・効 果】

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（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≫
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。

【用 法・用 量】

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55kg 以下	260mg
55kg を超える 85kg 以下	390mg
85kg を超える	520mg

≪用法・用量に関連する使用上の注意≫
維持療法については、本剤初回投与の 8 週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。

【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、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
   (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

最新の添付文書を参照すること

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) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

3. 副作用

導入試験

国際共同第 III 相試験における安全性評価対象症例 941 例(日本人症例 55 例を含む）中 188 例（20.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 29 例（3.1%)、悪心 14 例(1.5%)、上気道感染 12 例(1.3%)、鼻咽頭炎 11 例(1.2%)、疲労 11 例（1.2%)、嘔吐 11 例（1.2%）であった（申請時)。

1）重大な副作用

(1) **アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：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%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[注)]）**：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。

(4) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	上気道感染、鼻咽頭炎	帯状疱疹、外陰腟真菌感染	歯肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢	
皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡	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、筋痛、背部痛	
全身障害および投与局所様態	疲労	無力症、注射部位反応	

頻度はクローン病を対象とした国際共同試験 （導入試験）の集計結果による。

注）ウステキヌマブ製剤において国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

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)。

7. 過量投与

臨床試験において、6 mg/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) 調製時
(1) 患者の体重に基づき投与量および必要な本剤のバイアルの数を算出する。(「用法・用量」の項参照)
(2) 日局生理食塩液の 250mL 点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。
(3) 必要なバイアルごとに本剤 26mL を 250mL 点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は 250mL とする。
2) 投与時
(1) 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
(2) 本剤の希釈液を 1 時間以上かけて投与すること。
(3) 調製後は 4 時間以内に使用すること。
(4) 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ 0.2 ミクロン)を用いて投与すること。
(5) 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。
(6) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

9. その他の注意

1) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72 週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5 年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は 24 ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした国際共同臨床試験（本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与）は、52 週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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、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、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により約 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。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により 3%未満の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。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) 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の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。
4) 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。
5) 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

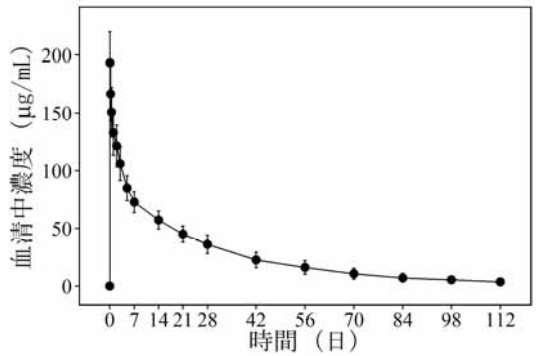
癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2]。

【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

1）単回投与

健康成人に本剤 6mg/kg を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。（外国人データ）[3]。



外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差、69 例）

薬物動態パラメータ（外国人データ）

AUC_{∞} (μg·day/mL)	3132.4* (690.2)
$t_{1/2}$ (day)	24.7* (6.2)

平均値（標準偏差）、69 例（*68 例）

国際共同臨床試験[4]

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与 1 時間後に 113 (23.7) μg/mL（n=28）及び 126 (34.1) μg/mL（n=412）、8 週後に 4.04 (2.92) μg/mL（n=15）及び 7.09 (4.57) μg/mL（n=292）を示した。[平均値（標準偏差）]

2. 代謝・排泄

ウステキヌマブは、ヒト IgG1 由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン[5]と同様に分解されると推察される。

【臨 床 成 績】

1. クローン病に対する国際共同臨床試験（第 III 相試験）[6), 7)]

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人を含む）を対象とし、プラセボ、本剤 130 mg 又は体重別用量（6 mg/kg）[***]を 0 週目に単回静脈内投与した 2 つの導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）を実施した。CRD3001 試験では、抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とし、CRD3002 試験では、既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分であり、かつ抗 TNF 薬による治療歴がないか又は抗 TNF 薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6 週目に clinical response[注 1)] が得られた被験者の割合は、CRD3001 試験でプラセボ群の 21.5%に対して、本剤 130 mg 群で 34.3%、本剤体重別用量（6 mg/kg）[***]群で 33.3%であり、CRD3002 試験でプラセボ群の 28.7%に対して、本剤 130 mg 群で 51.7%、本剤体重別用量（6 mg/kg）[***]群で 55.5%であった。

注1) Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少（ベースラインの CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者については、CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合、clinical response が得られたとみなした）

投与量	プラセボ	130 mg[****]	体重別用量（6 mg/kg）[***]
Clinical response rate (6 週目) (CRD3001)	21.5% (53/247 例)	34.3%* (84/245 例)	33.3%* (83/249 例)
Clinical response rate (6 週目) (CRD3002)	28.7% (60/209 例)	51.7%** (108/209 例)	55.5%** (116/209 例)

*：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定
**：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定
***：本剤の体重別用量群：体重 55 kg 以下=本剤 260 mg, 体重 55 kg 超 85 kg 以下=本剤 390 mg, 体重 85 kg 超=本剤 520 mg
****：国内未承認用量

2. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）

海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病を対象とした臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が 0.12/100 人年（1 例/829 人年）、プラセボ投与群が 0.26/100 人年（1 例/385 人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が 0.48/100 人年（4 例/829 人年）、プラセボ投与群が 0.52/100 人年（2 例/385 人年）であった。また、対照及び非対照期間において、5884 名（10935 人年）にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は 1 年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では 3.2 年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では 1 年、クローン病を対象とした臨床試験では 0.6 年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.53/100 人年（58 例/10935 人年）で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告され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：0.87 [95%信頼区間：0.66、1.14] 年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は 0.49/100 人年（53 例/10919 人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は 4:1 であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。

【薬 効 薬 理】

1.本剤はヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 を構成する p40 たん白サブユニットに結合し、*in vitro* 試験において以下の作用を示した。

- IL-12 及び IL-23 に特異的かつ高い親和性で結合した[8]。
- IL-12 及び IL-23 受容体複合体への IL-12 及び IL-23 の結合を阻害した[9]。
- IL-12 及び IL-23 によって活性化されるヘルパーT 細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IFN-γ, IL-17A, IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した[10]。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

【取扱い上の注意】

激しく振盪しないこと。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ステラーラ点滴静注 130mg：130mg×1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）Langowsk, JL., et al.:Nature. **442,** 461,2006
2）Maeda, A., et al.: Cancer Res. **66,**2962, 2006
3) 健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験（社内資料）
4) クローン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果（社内資料）

5) Tabrizi, MA., et al.:Drug Discov Today, **11**,81,2006
6）Sandborn WJ.：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3001）(社内資料)
7）Feagan B.：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3002）(社内資料)
8）Luo, J., et al.：J. Mol. Biol. **402,** 797, 2010
9）ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用機序（社内資料）
10）ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用の機能的効果（社内資料）

〈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ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
FAX　0120-275-831
受付時間　9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

貯　　法：遮光し、凍結を避け 2～8℃で保存すること
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

＊　注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00422000
薬価収載	2011 年 3 月
販売開始	2011 年 3 月
国際誕生	2008 年 12 月
効能追加	XX 年 XX 月

【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. 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と十分な連携をとり使用すること。
4. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者では、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。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療経験をもつ医師が使用すること。
5. クローン病患者では、本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験をもつ医師が使用すること。

【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	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
成分・分量（1シリンジ0.5mL中）	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）45mg 含有
添加物（1シリンジ0.5mL中）	精製白糖 38mg、L-ヒスチジン 0.5mg、ポリソルベート 80 0.02mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

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。

【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

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（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≫
尋常性乾癬及び関節症性乾癬
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。
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。

【用 法・用 量】

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

≪用法・用量に関連する使用上の注意≫
尋常性乾癬及び関節症性乾癬
（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）
クローン病
（1）ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。）
（2）本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
（3）本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

【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、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

最新の添付文書を参照すること

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
   (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。

3. 副作用

乾癬

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）

クローン病

国際共同第 III 相試験における安全性評価対象症例 1224 例（日本人症例 73 例を含む）中 412 例（33.7%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 61 例（5.0%）、上気道感染 40 例（3.3%）、発疹 32 例（2.6%）、鼻咽頭炎 31 例（2.5%）、注射部位反応 31 例(2.5%)であった（申請時）。

1）重大な副作用

(1) **アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：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[注)]）**：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。
(4) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の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	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎（32.2%）	上気道感染、歯肉炎	帯状疱疹、外陰膣真菌感染	
精神障害				うつ病
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
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、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡、発疹		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			疲労、注射部位反応	無力症

頻度は乾癬を対象とした国内臨床試験およびクローン病を対象とした国際共同試験 （日本人症例のみ）の集計結果による。

注）国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

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）。

7. 過量投与

臨床試験において、6mg/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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5 年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は 24 ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした本剤の国際共同臨床試験は、52 週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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした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、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、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。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、3%未満の患者がウステキヌマブ点滴静注製剤及び本剤投与により抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。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) 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の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。
4) 尋常性乾癬に対し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]。

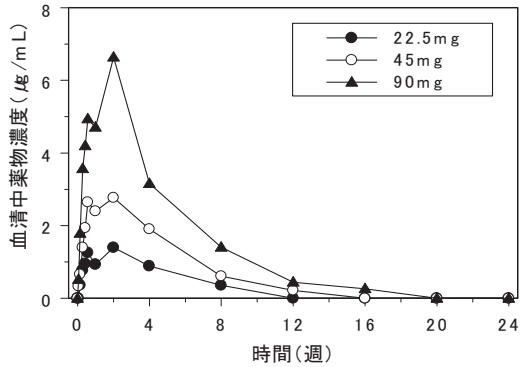
【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

乾癬

1）単回投与 [3]

乾癬患者に本剤 22.5mg、45mg 及び 90mg を単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与 6.99～10.49 日後に最高濃度に達した後、約 3 週の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブの C_{max} 及び AUC_{∞} は、22.5～90mg の用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値、各 6 例）

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg	45mg	90mg
C_{max} (μg/mL)	1.44 (1.21～1.70)	2.77 (2.63～3.38)	9.58 (7.23～10.20)
T_{max} (day)	6.99 (4.76～12.24)	10.48 (4.73～14.00)	10.49 (6.98～13.99)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	61.3 (49.2～75.8)	109.4 (96.9～171.9)	242.7 (195.7～272.3)

中央値（四分位範囲）、各 6 例

2）反復投与 [4]

乾癬患者に 0、4 週及びその後 12 週毎に 52 週目まで本剤 45mg 又は 90mg を反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始 28 週目までに定常状態に達した。本剤 45mg 又は 90mg を反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ 0.25～0.31 及び 0.55～0.76μg/mL であり、用量にほぼ比例して上昇した。

3) 体重の影響（外国人データ）[5]

乾癬患者において、体重 100kg 超の患者に本剤 90mg を投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重 100kg 以下の患者に本剤 45mg を投与したときと同程度であった。

クローン病

1) 反復投与（国際共同臨床試験）[6]

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注 8 週後、及びその後 8 週毎又は 12 週毎に本剤 90mg を皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は 2 回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤 90mg を 8 週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ 1.02～2.14 μg/mL（n=7～9）及び 1.98～2.26 μg/mL（n=74～115）であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤 90mg を 12 週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ 0.37～0.70 μg/mL（n=6～7）及び 0.62～0.76 μg/mL（n=75～103）であった。

2. 代謝・排泄

ウステキヌマブは、ヒト IgG1 由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン [7]と同様に分解されると推察される。

【臨 床 成 績】

1. 乾癬に対する国内臨床試験（第 II/III 相試験）[4]

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ 45mg 及び 90mg を 0、4 週に投与し、以降 12 週毎にウステキヌマブを 52 週まで投与し、以降 12 週毎にウステキヌマブを 52 週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12 週後の PASI [注 1)] スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合（以下、PASI75）を下表に示す。12 週後の本剤投与群における PASI75 は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後 64 週目までほぼ一定の値で推移した。

注1) Psoriasis Area and Severity Index

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12 週後 PASI75	6.5% (2/31 例)	59.4%*(38/64 例)	67.7%*(42/62 例)

*：p<0.0001、対プラセボ群、Fisher の正確検定

2. クローン病に対する国際共同臨床試験（第 III 相試験）[6]

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤 90 mg（8 週間隔又は 12 週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で 8 週目に clinical response [注 1)] が得られた被験者における本試験 44 週目の clinical remission rate [注 2)] を下表に示す。44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 35.9%に対して、本剤 90 mg の 8 週間隔投与群で 53.5%、本剤 90 mg の 12 週間隔投与群で 48.8%であった。

注1) Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少（ベースラインの CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者については、CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合、clinical response が得られたとみなした）

注2) CDAI スコア<150 ポイント

投与量	プラセボ	90 mg 8 週間隔投与	90 mg 12 週間隔投与
Clinical remission rate	35.9%(47/131 例)	53.5%*(68/127 例)	48.8%**(63/129 例)

*：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定
**：p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

3. **悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）**

海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病を対象とした臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が 0.12/100 人年（1 例/829 人年）、プラセボ投与群が 0.26/100 人年（1 例/385 人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が 0.48/100 人年（4 例/829 人年）、プラセボ投与群が 0.52/100 人年（2 例/385 人年）であった。また、対照及び非対照期間において、5884 名（10935 人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は 1 年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では 3.2 年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では 1 年、クローン病を対象とした臨床試験では 0.6 年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.53/100 人年（58 例/10935 人年）で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。本剤投与群で報告され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：0.87 [95%信頼区間：0.66、1.14] 年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は 0.49/100 人年（53 例/10919 人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は 4:1 であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。

【薬 効 薬 理】

1.本剤はヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 を構成する p40 たん白サブユニットに結合し、*in vitro* 試験において以下の作用を示した。

- IL-12 及び IL-23 に特異的かつ高い親和性で結合した [8]。
- IL-12 及び IL-23 受容体複合体への IL-12 及び IL-23 の結合を阻害した [9]。
- IL-12 及び IL-23 によって活性化されるヘルパーT 細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IFN-γ，IL-17A, IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した [10]。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

【取扱い上の注意】

開封後は直ちに使用すること。
激しく振盪しないこと。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

【包　　装】

ステラーラ皮下注 45mg シリンジ：45mg×1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）Langowsk, JL., et al.:Nature. **442,** 461,2006
2）Maeda, A., et al.: Cancer Res. **66,**2962, 2006
3）関根宏：国内第 I 相臨床試験成績（JNS009-JPN-01）(社内資料)
4）本川英範：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（JNS009-JPN-02）(社内資料)
5）Elliott, M.：外国第Ⅲ相臨床試験成績（PHOENIX 1）(社内資料)
6）Sandborn WJ.：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3003）(社内資料)
7）Tabrizi, MA., et al.:Drug Discov Today, **11**,81,2006
8）Luo, J., et al.：J. Mol. Biol. **402,** 797, 2010
9）ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用機序（社内資料）
10）ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用の機能的効果（社内資料）

〈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ください。

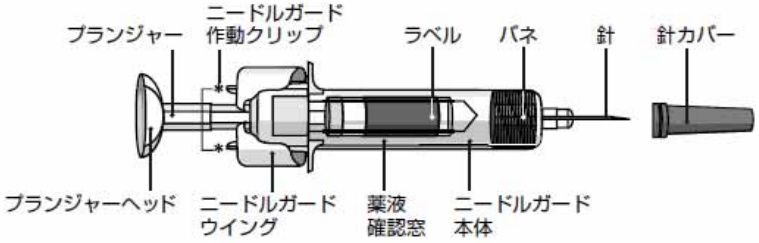
ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
FAX　1202-275-831
受付時間　9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

ステラーラ® 針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジ【取り扱い方法】

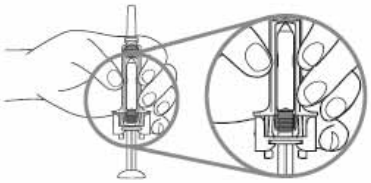
【各部名称】



- ステラーラ®のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。**針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、操作中は「ニードルガード作動クリップ」に触れないようご注意ください。**
- 針カバーの素材には乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)が含まれておりますので、ラテックスに過敏な方はご使用の際、ご注意ください。

【操作方法】

①



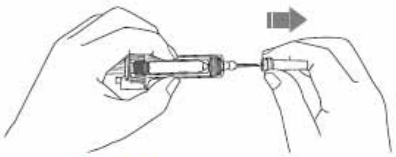
①シリンジ及び薬液を確認します

プレフィルドシリンジのニードルガード本体部分を、針カバーを上にした状態でしっかりと持ちます。その際、ニードルガード作動クリップ部分に触れないようにしてください。

シリンジが壊れていたり、期限が過ぎていないかを確認します。また、薬液確認窓よりシリンジ内の色が無色もしくは淡黄色であることを確認します。

＊投与時の不快感軽減のため、投与前に冷蔵庫より取り出し室温に戻すことをお勧めします。
＊シリンジ内部の薬液は、澄明又はわずかに混濁した液です。
＊薬液が濁っていたり、変色している、あるいは異物が混入している場合には使用を中止してください。
＊薬液中に気泡が見られることがありますが問題ありません。

②



針カバーを取り外す際、針もしくはプランジャーやプランジャーヘッドに触れないよう注意してください。

②針カバーを取り外します

投与の準備が整う(投与直前)まで、針カバーは取り外さないでください。

投与の準備が整ったら、片手でニードルガード本体部分を持ち、もう片方の手でまっすぐ針カバーを取り外します。

＊針カバーを取り外したら、速やかに薬液を注入してください。
＊針の先端に液体の滴が見られることがありますが問題ありません。

③



③シリンジの持ち方

片方の手で、人差し指と中指で挟むようにしてニードルガード本体を持ち、親指をプランジャーヘッドに添えます。その際、プランジャーヘッドには圧力をかけないようにしてください。

また、どのような場合でもプランジャーを後ろへ引かないようにしてください。

④



[例：上腕部への投与時]

皮膚に針が挿入されている間は、プランジャーヘッドを押し続けるようにしてください。

④薬液を皮下に注入します(皮下のみに投与すること)

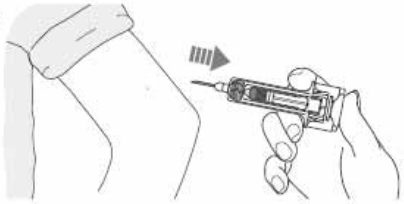
プレフィルドシリンジを持っていない方の手で、あらかじめ消毒した投与部位をやさしくつまみます。

針先の断面を上に向け、つまんだ皮膚の中央に10~30度の角度で針を素早く挿入し、プランジャーヘッドが押し切れるまでゆっくり皮下に注入を続けます。

プランジャーヘッドがニードルガードウイング部分に完全に挟まる状態までプランジャーを押し込み、薬液をすべて投与し切るようにします。

＊投与は、上腕部、腹部、大腿部、臀部のいずれかの部位が適しています。同一箇所への注射は避けてください。
＊針刺し防止機能を作動させるためには、プランジャーヘッドを最後まで押し切る必要があります。

⑤



⑤針を抜きます

プランジャーヘッドを押し続けたまま、針を皮膚から抜きます。

⑥



⑥針がカバーされます

完全に皮膚から針が離れたら、プランジャーヘッドからゆっくり親指の圧力を緩めます。

針全体がすっぽりとかくれるように、ニードルガード部分がスライドします。

※使用後のプレフィルドシリンジは、分解したりせずにそのまま耐貫通性廃棄容器に適切に廃棄してください。

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

(2) 設定根拠

中等症から重症の活動期にあるクローン病患者を対象とした，日本を含む第 III 相国際共同試験の寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の結果に基づき，ウステキヌマブ（以下，本剤）の静注用製剤の効能・効果（案）を設定した。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，以下のとおり主要評価項目である 6 週目に clinical response（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤群である固定用量の 130 mg 群及び体重別用量の～6 mg/kg 群で，有意な改善が認められた。

- 抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性のない患者を対象とした CRD3001 試験では，6 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（21.5%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（33.7%）及び本剤 130 mg 群（34.3%）で有意に高かった（それぞれ p=0.003 及び p=0.002）【2.7.3.2.2.1(1)2)a)】。
- 既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）で効果不十分又は忍容性のない患者を対象とした CRD3002 試験においても，プラセボ群（28.7%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（55.5%）及び本剤 130 mg 群（51.7%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）【2.7.3.2.2.2(1)2)a)】。

また，以下に示す 4 つの主要な副次評価項目のすべてにおいても，プラセボ群と比較して両本剤群で有意な改善が認められた。

- 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
  - CRD3001 試験では，プラセボ群（7.3%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（20.9%）及び本剤 130 mg 群（15.9%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.003）【2.7.3.2.2.1(1)2)b)】。
  - CRD3002 試験では，プラセボ群（19.6%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（40.2%）及び本剤 130 mg 群（30.6%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.009）【2.7.3.2.2.2(1)2)b)】。
- 8 週目の clinical response が得られた被験者の割合
  - CRD3001 試験では，プラセボ群（20.2%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（37.8%）及び本剤 130 mg 群（33.5%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.001）【2.7.3.2.2.1(1)2)a)】。

・ CRD3002 試験では，プラセボ群（32.1%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（57.9%）及び本剤 130 mg 群（47.4%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）【2.7.3.2.2.2(1)2)a)】。

・ 3 週目の 70-point response が得られた被験者の割合

・ CRD3001 試験では，プラセボ群（27.1%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（40.6%）及び本剤 130 mg 群（38.4%）で有意に高かった（それぞれ p=0.001 及び p=0.009）【2.7.3.2.2.1(1)2)c)】。

・ CRD3002 試験では，プラセボ群（31.6%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（50.7%）及び本剤 130 mg 群（49.3%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）【2.7.3.2.2.2(1)2)c)】。

・ 6 週目の 70-point response が得られた被験者の割合

・ CRD3001 試験では，プラセボ群（30.4%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（43.8%）及び本剤 130 mg 群（46.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）【2.7.3.2.2.1(1)2)c)】。

・ CRD3002 試験では，プラセボ群（38.8%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（64.6%）及び本剤 130 mg 群（58.9%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）【2.7.3.2.2.2(1)2)c)】。

日本人集団においても，両寛解導入試験において，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分について，両本剤群でプラセボ群と比較して改善が認められた。また，本剤の点滴静注による寛解導入療法の有効性は，日本人集団と全体集団とおおむね一貫していた【2.5.4.4.1(2)】。

いずれの寛解導入試験においても，両本剤群の忍容性は良好で，用量による影響も認められなかった。日本人に特徴的と考えられる有害事象も認められなかった。【2.5.5.2.3.2(2)】

以上より，本剤静注用製剤の効能・効果（案）を，「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

1.8.1.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として，導入治療の初回に，以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55 kg 以下	260 mg
55 kg を超える 85 kg 以下	390 mg
85 kg を超える	520 mg

(2) 設定根拠

CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，本剤の両投与群でともに主要評価項目及び主要な副次評価項目のすべてが達成されたが，以下に示すとおり本剤 130 mg 群と比べて本剤～6 mg/kg

群でより高い効果が認められた【2.7.3.4.1】。なお，寛解導入療法の投与経路については，海外第 IIa 相試験 C0379T07 試験において，点滴静注での有効性が，皮下投与と比較して一貫して高かった結果に基づき点滴静注とした【2.7.3.2.1.1】。

- 臨床的に重要な目標である 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，CRD3002 試験では，プラセボ群で 19.6%，本剤 130 mg 群で 30.6%であったのに対し，本剤～6 mg/kg 群では 40.2%であった。治療効果（プラセボ群との差）は，本剤～6 mg/kg 群で 20.6%，本剤 130 mg 群で 11.0%であった【2.7.3.4.1】。

- CRD3001 試験では，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 7.3%，本剤 130 mg 群で 15.9%であったのに対し，本剤～6 mg/kg 群では 20.9%であった。治療効果は，本剤～6 mg/kg 群で 13.6%，本剤 130 mg 群で 8.6%であり，この 5%の差は，この難治性疾患を有する対象集団（抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性のない患者）においては臨床的に重要な差であると考えられた【2.7.3.4.1】。

- 寛解導入療法が必要な，症状が重いクローン病患者において，早期に有効性が得られることは重要であり，3 週目の clinical remission でプラセボ群と比較して有意な効果が認められたのは，両試験とも本剤～6 mg/kg 群のみであった【2.7.3.3.2.1(4)2)】。両試験でともに，3 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高かった【2.7.3.3.2.1(4)1)】。

- 主要評価項目である 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，CRD3001 試験では本剤の両投与群でおおむね同様であり，CRD3002 試験では本剤～6 mg/kg 群でわずかに高いのみであった。しかし，その経時推移については，両試験ともに，本剤～6 mg/kg 群では 6 週目から 8 週目に上昇したが，CRD3002 試験の本剤 130 mg 群では，51.7%から 47.4%に低下した。この低下は，本剤 130 mg の用量が寛解導入療法として最適ではないことを示唆するものであった【2.7.3.4.1】。曝露量と薬物応答の関係についての解析により，本剤～6 mg/kg が寛解導入療法後 8 週間にわたり，より最適であることが支持された。両試験の併合で，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度が低い被験者集団では，clinical remission が得られた被験者の割合も低く，この被験者集団には，本剤 130 mg 群の被験者が多く含まれ，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者集団には本剤～6 mg/kg 群の被験者が多く含まれていた。曝露量と薬物応答の関係について，有効性では正の相関が認められ，安全性では相関が認められなかった【2.7.3.4.1】。

寛解導入試験の併合解析結果では，本剤 130 mg 群及び本剤～6 mg/kg 群の忍容性は良好で，8 週目までの安全性プロファイルはプラセボ群とおおむね同様であった【2.5.5.2.3.1(1)】。

日本人集団においても，主要評価項目及び主要な副次評価項目の大部分において，本剤の両投与群でプラセボ群と比較して高い有効性が得られ，さらに，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより高い有効性が得られた【2.7.3.4.1】。また，安全性プロファイルも全体集団と同様であった【2.5.5.2.3.1(2)】。

必要なバイアル数の計算を簡便にし，投薬過誤の可能性を最小にするため，患者の体重によって層別した投与量を設定した【2.7.3.1.3(1)】【2.5.6.3】。

以上から，本剤静注用製剤の用法・用量（案）を 1.8.1.2(1)に記載したとおりとした。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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. 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と十分な連携をとり使用すること。 4. クローン病患者に本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験を持つ医師が使用すること。	1,2,3 ステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設定した。 4 本剤は生物学的製剤であることから、ステラーラ皮下投与製剤同様、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。
【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。］ 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	ステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設定した。
【効能・効果に関連する使用上の注意】	
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。	類薬の記載状況及び、本試験の選択基準等を基に設定した。
【用法・用量に関連する使用上の注意】	
維持療法については、本剤初回投与の 8 週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。	(1) 本剤およびステラーラ皮下投与製剤の用法用量（案）に基づき設定した。
【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、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）	ステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設定した。
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	ステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設

使用上の注意（案）	設定根拠
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 （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）本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。	定した。 7)については、審査の過程において、本剤は静注用製剤であり、Infusion Reaction やアナフィラキシーが発現する可能性があると判断され、類薬の記載状況を基に設定した。
3. 副作用 導入試験 国際共同第 III 相試験における安全性評価対象症例 941 例（日本人症例 55 例を含む）中 188 例（20.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 29 例（3.1%）、悪心 14 例（1.5%）、上気道感染 12 例（1.3%）、鼻咽頭炎 11 例（1.2%）、疲労 11 例（1.2%）、嘔吐 11 例（1.2%）であった（申請時）。 **1）重大な副作用**	クローン病の臨床成績を踏まえ、本剤の CCDS の Adverse Reactions の項及びステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設定した。 クローン病の臨床試験の概要、重大な副作用及びその

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
（1）アナフィラキシー（頻度不明注)）：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%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（頻度不明注)）：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。
（4）間質性肺炎（頻度不明注)）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</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>上気道感染、鼻咽頭炎</td><td>帯状疱疹、外陰腟真菌感染</td><td>歯肉炎</td></tr>
<tr><td>精神障害</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></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咽喉頭疼痛、鼻閉</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、嘔吐</td><td>下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡</td><td>膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛、筋痛、背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害および投与局所様態</td><td>疲労</td><td>無力症、注射部位反応</td><td></td></tr>
</table>
頻度はクローン病を対象とした国際共同試験 （導入試験）の集計結果による。
注）ウステキヌマブ製剤において国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。
</td><td>他の副作用の頻度は、クローン病の導入療法を対象とした 3001、3002 試験において、ウステキヌマブと合理的に関連性がある有害事象（可能性小、可能性大、ほぼ確実）を集計した。

(4)間質性肺炎は、2016 年 10 月の市販後における皮下投与用製剤の添付文書改訂により追記したことに基づく、点滴静注製剤においても追記した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>ステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。］</td><td>ステラーラ皮下投与製剤の添付文書の記載に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>6. 小児等への投与</td><td>ステラーラ皮下投与製剤の</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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）。	添付文書の記載に基づき設定した。
7. 過量投与 臨床試験において、6 mg/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。	クローン病を対象とした第 IIb 相試験結果より、CCDS の Overdose の項に基づき設定した。
8. 適用上の注意 1）調製時 (1) 患者の体重に基づき投与量および必要な本剤のバイアルの数を算出する。（「用法・用量」の項参照） (2) 日局生理食塩液の 250mL 点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。 (3) 必要なバイアルごとに本剤 26mL を 250mL 点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は 250mL とする。 2）投与時 (1) 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。 (2) 本剤の希釈液を 1 時間以上かけて投与すること。 (3) 調製後は 4 時間以内に使用すること。 (4) 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ 0.2 ミクロン)を用いて投与すること。 (5) 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。 (6) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。	本剤調製時及び投与時の注意喚起事項について、本剤の CCDS の Instructions for Use、Handling and Disposal の項に基づき設定した。
9. その他の注意 1) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72 週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5 年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は 24 ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした国際共同臨床試験（本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与）は、52 週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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、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、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により約 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。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により 3%未満の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。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) 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の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。 4) 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。	1) ステラーラ皮下投与製剤の添付文書案およびクローン病を対象とした 3001、3002、3003 試験結果に基づき設定した。 2) クローン病を対象とした臨床試験においても抗ウステキヌマブ抗体の発現が認められていることより、本剤の CCDS の Immunogenicity の項に基づき設定した。 3)、4)、5) ステラーラ皮下投与製剤の添付文書案の記載に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
5) 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)]。	

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 6

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

承認効能･効果 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	申請効能・効果（案） （下線部追加）
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	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 <u>中等症から重症の活動期クローン病の維持療法 （既存治療で効果不十分な場合に限る）</u>

(2) 設定根拠

中等症から重症の活動期にあるクローン病を対象とした，日本を含む第 III 相国際共同試験の寛解維持試験（CRD3003 試験）の結果に基づき，ウステキヌマブ（以下，本剤）の皮下注用製剤の効能・効果（案）を設定した。

CRD3003 試験では，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のいずれかで，本剤の静脈内投与による寛解導入療法により clinical response（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少）が得られた被験者に対して，本剤 90 mg を 8 週間隔（q8w）又は 12 週間隔（q12w）で皮下投与する維持療法を評価した結果，主要評価項目及び主要な副次評価項目において，両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で，以下のとおり良好な結果が得られた【2.5.4.4.2】。

- 主要評価項目である 44 週目に clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）が認められた被験者の割合は，プラセボ群（35.9%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（48.8%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（53.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.040，p=0.005）【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。
- 36，40 及び 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（sustained clinical remission）は，プラセボ群（26.0%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（40.3%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.023，p<0.001）【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。
- 44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（44.3%）と比較して，本剤 90 mg SC q12w 群（58.1%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（59.4%）で有意に高かった（それぞれ p=0.033，p=0.018）【2.7.3.2.2.3(1)2)b)】。
- 44 週目に corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（29.8%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（42.6%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.9%）で高かった【2.7.3.2.2.3(1)2)d)】。

・ 本試験のベースライン時に clinical remission が得られていた被験者（remitter，約 60%）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（remitter での clinical remission）は，プラセボ群（45.6%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（66.7%）で有意に高かった（p=0.007）。本剤 90 mg SC q12w 群（56.4%）ではプラセボ群より高かったが，統計学的な有意差は認められなかった【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。

本剤の皮下投与による維持療法の有効性は，日本人集団と全体集団でおおむね一貫していた【2.5.4.4.2(2)】。

CRD3003 試験において，両本剤群の忍容性は同様に良好で，44 週目までの安全性プロファイルはプラセボとおおむね同様であった【2.5.5.2.3.1(1)】。日本人集団においても，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分について両本剤群でプラセボ群と比較して改善が認められ，また，全般的な安全性プロファイルは全体集団と同様であった【2.5.4.4.2(2)】【2.5.5.2.3.1(2)】。

以上より，本剤皮下注用製剤の効能・効果（案）を「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

1.8.1.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

用法・用量 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	用法・用量（案） （下線部追加）
通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg 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 90 mg を投与することができる。	**尋常性乾癬及び関節症性乾癬** 通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg 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 90 mg を投与することができる。 **クローン病** ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、1 回 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。 なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

(2) 設定根拠

本剤による維持療法の用法・用量は，以下の理由から 90 mg を 12 週間隔で皮下投与することとした。なお，CRD3003 試験の用法・用量は，乾癬を対象とした用法・用量，並びに海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の結果に基づき設定した【2.7.3.1.3(2)】。

CRD3003 試験において，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれも，プラセボ群と比較して高い有効性が認められたが，徴候及び症状，並びに患者報告アウトカムを含む多

くの評価項目において，本剤 90 mg SC q8w 群でより高い効果が認められた。本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の差は，clinical remission（抗 TNF 薬未治療の被験者での clinical remission，remitter での clinical remission，corticosteroid-free remission，sustained clinical remission を含む）において，より明確（4～10%）であった【2.7.3.4.2】。

- 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群で 48.8%，本剤 90 mg SC q8w 群で 53.1%であり，感度分析の結果，本剤 90 mg SC q8w 群で頑健性が示された【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。
- 抗 TNF 薬未治療の被験者（CRD3002 試験から移行した被験者）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q8w 群（65.4%）ではプラセボ群（49.0%）と比較して有意に高く（p=0.041），本剤 90 mg SC q12w 群（56.6%）ではプラセボ群と比較して高かったが，統計学的な有意差は認められなかった【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。
- CRD3003 試験のベースライン時に clinical remission が得られていた被験者のうち，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（remitter での clinical remission）は，プラセボ群（45.6%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（66.7%）で有意に高かった（p=0.007）。本剤 90 mg SC q12w 群（56.4%）ではプラセボ群より高かったが，統計学的な有意差は認められなかった【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。
- 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（29.8%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（42.6%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.9%）で高かった。プラセボ群に対する本剤の両本剤群の名目上の p 値はいずれも 0.05 未満であったが，検査手順に従い，本剤 90 mg SC q8w 群でのみプラセボ群との統計学的な有意差が認められたとみなした（p=0.004）【2.7.3.2.2.3(1)2)d)】。
- 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission が維持された被験者の割合（sustained clinical remission）は，プラセボ群（26.0%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（40.3%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.023，p<0.001）【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。

QOL の評価項目において，44 週目の IBDQ スコアで，臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の増加）を達成した被験者の割合は，プラセボ群（50.4%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（67.9%）で有意に高かった（p=0.014）が，本剤 90 mg SC q12w 群（61.3%）では，プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。同様に，44 週目の SF-36 PCS スコアにおいて，臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（34.7%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（52.1%）で有意に高かった（p=0.008）が，本剤 90 mg SC q12w 群（41.7%）では，プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった【2.7.3.4.2】。

寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び寛解維持試験である CRD3003 試験のベースライン時の血清中 CRP 濃度に基づく部分集団解析を実施した。CRD3003 試験にランダム化された被験者を対象に，寛解導入試験のベースライン時の血清中 CRP 濃度で区分（0.5 mg/dL 以下，0.5 mg/dL 超 1.0 mg/dL 以下，及び 1.0 mg/dL 超）して解析した結果，寛解導入試験のベー

スライン時の血清中 CRP 濃度が 0.5 mg/dL 以下及び 0.5 mg/L 超 1.0 mg/dL 以下の部分集団では，いずれの評価項目においても，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様の効果が認められた。また，CRD3003 試験のベースライン時の血清中 CRP 濃度（本剤による寛解導入療法の responder において残存している炎症を反映している）で区分した部分集団解析の結果も，寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度による部分集団解析結果とおおむね同様の傾向が認められ，ベースライン時の血清中 CRP 濃度が 1.0 mg/dL 以下の部分集団では，すべての評価項目において，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の間に意味のある差は認められなかった。従って，血清中 CRP 濃度が低値の炎症の活動性が低い患者については，本剤による寛解導入療法として点滴静注 8 週後，1 回 90 mg を皮下投与し，以降 12 週間隔で 90 mg の皮下投与を行うことができるとし， 効果が不十分な場合には，90 mg SC q8w への用法・用量変更を可能とすることが，最適であると示唆された【2.7.3.3.4.2(2)2)b)】【2.7.3.4.2】。

以上により，申請時の用法・用量（案）を「ウステキヌマブによる点滴静注 8 週後，通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として，1 回 90 mg を皮下投与し，以降 8 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお，炎症の活動性が低い患者では，点滴静注 8 週後，1 回 90 mg を皮下投与し，以降 12 週間隔で 90 mg の皮下投与を行うことができる。効果が不十分な場合は，8 週間隔での 90 mg の皮下投与に変更することも可能である。」と設定した。

しかしながら，承認審査中に規制当局より以下の見解が示された。

- 3003 試験の主要評価項目である 44 週目の寛解率は，本薬 90 mg/q8w 群では 90 mg/q12w 群に比べやや高い傾向はあるものの（それぞれ 53.1 %及び 48.8 %），明確な差が認められているわけではない。
- 一部のサブグループ解析結果を根拠に用法・用量の妥当性を説明することに限界がある。
- 3003 試験の 32 週間までに効果減弱の基準に該当した患者の割合は，本薬 90 mg/q8w 群 21.9 %（28/128 例）及び 90 mg/q12w 群 22.5 %（29/129 例）と大きな差異はなかった。
- 3003 試験において，効果減弱の基準に該当した患者の用量調節後のデータも含めた解析では，44 週目の寛解率は，90 mg/q12w 群で 58.1 %（75/129 例）及び 90 mg/q8w 群で 60.2 %（77/128 例）と大きな差異はなく，90 mg を 12 週間隔で投与し，効果が減弱した患者では投与間隔を 8 週に短縮することで，始めから 8 週間隔で皮下投与した患者と同程度の寛解率に達していた。

以上を受け，最終的な用法・用量（案）を「ウステキヌマブ（遺伝子組換え）による点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し，以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお，効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる」とした。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

現行の使用上の注意 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）	設定根拠
【警告】	**【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。	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. 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と十分な連携をとり使用すること。 4. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者では、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。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療経験をもつ医師が使用すること。 5. クローン病患者では、本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病の治療経験をもつ医師が使用すること。	1,2,3,4 記載整備 5 本剤は生物学的製剤であることから、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。
【効能・効果に関連する使用上の注意】	**【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	尋常性乾癬及び関節症性乾癬 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。	類薬の記載状況及び、本試験の選択基準等を基に設定した。

現行の使用上の注意 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）	設定根拠
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。	(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。 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。	
【用法・用量に関連する使用上の注意】	**【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）	尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (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） クローン病 (1) ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。） (2) 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。 (3) 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。	クローン病 (1) 本剤およびステラーラ点滴静注製剤の用法用量（案）に基づき設定した。 (2) 本剤の臨床試験の成績に基づき、投与間隔短縮後の本剤の投与継続の必要性について、左記の通り記述することが適切であると審査の過程において判断された。 (3) 本剤の臨床試験の成績及び本剤の通常用法用量などに基づき、投与継続の必要性に関して左記のとおり記述することが適切であると審査の過程において判断された。
【使用上の注意】	**【使用上の注意】**	
3. 副作用	**3. 副作用**	クローン病の臨床成績を

現行の使用上の注意 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）	設定根拠
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** **5%以上** / **1～5%未満** / **1%未満** / **頻度不明**注) **感染症および寄生虫症**：鼻咽頭炎（44.8%）／上気道感染／帯状疱疹、歯肉炎／ **精神障害**：／／／うつ病 **神経系障害**：頭痛／浮動性めまい／／ **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**：発疹／蕁麻疹、そう痒症／／膿疱性乾癬、乾癬性	乾癬 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） クローン病 国際共同第 III 相試験における安全性評価対象症例 1224 例（日本人症例 73 例を含む）中 412 例（33.7%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 61 例（5.0%）、上気道感染 40 例（3.3%）、発疹 32 例（2.6%）、鼻咽頭炎 31 例（2.5%）、注射部位反応 31 例（2.5%）であった（申請時）。 **1）重大な副作用** (1) **アナフィラキシー（頻度不明注)）**：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（頻度不明注)）**：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。 (4) **間質性肺炎（頻度不明注)）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎	踏まえ、本剤の CCDS の Adverse Reactions の記載に基づき設定した。 クローン病の臨床試験の概要における発現頻度は 3001、3002、3003 試験において、ウステキヌマブと合理的に関連性がある有害事象（可能性小、可能性大、ほぼ確実）を集計した。 重大な副作用及びその他の副作用の頻度は、乾癬承認時の集計及びクローン病を対象とした 3001、3002、3003 試験において、ウステキヌマブと合理的に関連性がある有害事象（可能性小、可能性大、ほぼ確実）を集計した。 (4)間質性肺炎は、2016 年 10 月の市販後における添付文書改訂により追記した。

<table>
<tr><th>現行の使用上の注意
（2015 年 11 月改訂，第 5 版）</th><th>使用上の注意（案）
（下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td></td><td></td><td>紅皮症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛、背部痛</td><td>筋痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害および投与局所様態</td><td></td><td>注射部位反応</td><td>疲労</td><td></td></tr>
</table>
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
</td><td>
が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の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~~32.2%）</td><td>上気道感染
歯肉炎</td><td>帯状疱疹、外陰腟真菌感染</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>頭痛~~浮動性めまい~~</td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咽喉頭疼痛</td><td></td><td>鼻閉</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢</td><td>悪心、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>~~発疹~~</td><td>蕁麻疹、そう痒症、ざ瘡、発疹</td><td></td><td>膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛、背部痛</td><td>筋痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害および投与局所様態</td><td></td><td>~~注射部位反応~~</td><td>疲労、注射部位反応</td><td>無力症</td></tr>
</table>
頻度は乾癬を対象とした国内臨床試験およびクローン病を対象とした国際共同試験 （日本人症例のみ）の集計結果による。
注）国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。
</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>7. 過量投与
臨床試験において、~~4.5~~6mg/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。</td><td>クローン病を対象とした第 IIb 相試験結果より、CCDS の Overdose の項に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9. その他の注意</td><td>9. その他の注意</td><td>1)記載整備及び、クロー</td></tr>
</table>

現行の使用上の注意 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）	設定根拠
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。 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)] 。	1) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72 週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5 年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は 24 ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした本剤の国際共同臨床試験は、52 週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) 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした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、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、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。クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、3%未満の患者がウステキヌマブ点滴静注製剤及び本剤投与により抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。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) 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の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。 4) 尋常性乾癬に対し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	ン病を対象とした 3001、3002、3003 試験結果に基づき設定した。 2) クローン病を対象とした臨床試験においても抗ウステキヌマブ抗体の発現が認められていることより、本剤の CCDS の Immunogenicity の項に基づき設定した。 3)、4)： 記載整備

現行の使用上の注意 （2015 年 11 月改訂，第 5 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）	設定根拠
	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)]。	
【使用上の注意】上記以外の項目は 変更なし		

1.9　一般的名称に係る文書

平成 23 年 1 月 21 日承認時資料第 1 部 1.9 参照。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙</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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg 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 90 mg を投与することができる。</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>市販名：ステラーラ皮下注 45mg シリンジ（1 シリンジ中 45mg 含有）
有効成分：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 1)
（mg/kg）</td></tr><tr><td>サ　ル</td><td>皮下</td><td>♂♀：>45</td></tr></table>1)：単回投与毒性試験を実施していないため，26 週間反復皮下投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

反復投与毒性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間
投与経路</td><td>性別</td><td>投与量 1)
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>サ　ル</td><td>26 週間
皮下</td><td>♂♀</td><td>0, 22.5, 45</td><td>♂♀：45</td><td>特記すべき所見なし</td></tr></table>1)：週 2 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　154／172 例＝89.5%
［国内第 I 相試験（JNS009-JPN-01 試験）及び国内第 II/III 相試験（JNS009-JPN-02 試験）］

<table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>77 例</td><td>肝機能検査異常</td><td>32 例</td></tr><tr><td>アレルギー性鼻炎</td><td>14 例</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>24 例</td></tr><tr><td>湿疹</td><td>10 例</td><td>血中トリグリセリド増加</td><td>23 例</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>9 例</td><td>リンパ球数減少</td><td>17 例</td></tr><tr><td>高血圧</td><td>9 例</td><td>白血球数増加</td><td>12 例</td></tr><tr><td></td><td>等</td><td></td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

別紙

ウステキヌマブの重鎖（Heavy Chain）及び軽鎖（Light Chain）のアミノ酸配列

Heavy Chain

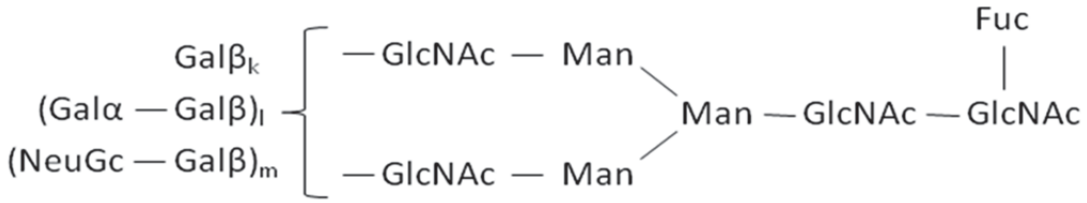
```
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT TYWLGWVRQM PGKGLDWIGI MSPVDSDIRY   60
                          22-96
SPSFQGQVTM SVDKSITTAY LQWNSLKASD TAMYYCARRR PGQGYFDFWG QGTLVTVSSS  120
STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG  180
                     146-202
LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP  240
                                  222  LC  228 HC  231 HC
SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
                          263-323                          N-Glycan
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL  360
TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ  420
  369-427
QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK                                    449
```

Light Chain

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS   60
                          23-88
RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP  120
SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT  180
                 134-194
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC                              214
                                    HC
```

下線部：相補性決定部；H 鎖 K449：部分プロセシング

糖鎖構造



k, l, m = 0, 1, 2;　k + l + m = 0, 1, 2

【変更】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として，導入療法の初回に，以下に示す用量を単回点滴静注する。

<table><tr><td>患者体重</td><td>投与量</td></tr><tr><td>55kg 以下</td><td>260 mg</td></tr><tr><td>55kg を超える 85kg 以下</td><td>390 mg</td></tr><tr><td>85kg を超える</td><td>520 mg</td></tr></table></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>市販名：ステラーラ点滴静注 130mg（1 バイアル中 130mg 含有）
有効成分：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 1)
（mg/kg）</td></tr><tr><td>サ　ル</td><td>静脈内投与</td><td>♂：>9</td></tr></table>1)：単回静脈内投与による薬物動態試験の結果から求めた。

反復投与毒性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間
投与経路</td><td>性別</td><td>投与量 1)
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>サ　ル</td><td>4 週間
静脈内投与</td><td>♂♀</td><td>0, 9, 45</td><td>♂♀：45</td><td>特記すべき所見なし</td></tr></table>1)：週 1 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>クローン病
副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　188／941 例＝20.0%
［国際共同第Ⅲ相試験（CNTO1275CRD3001 試験及び CNTO1275CRD3002 試験）］

<table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>29 例</td><td>体温上昇</td><td>2 例</td></tr><tr><td>悪心</td><td>14 例</td><td>肝機能検査異常</td><td>2 例</td></tr><tr><td>上気道感染</td><td>12 例</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>11 例</td><td>血中クレアチン増加</td><td>1 例</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>10 例</td><td>ヘモグロビン減少</td><td>1 例</td></tr><tr><td>等</td><td></td><td>等</td><td></td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙</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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg 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 90 mg を投与することができる。</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>市販名：ステラーラ皮下注 45mg シリンジ（1 シリンジ中 45mg 含有）
有効成分：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 1)
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>皮下</td><td>♂♀：>45</td></tr>
</table>
1)：単回投与毒性試験を実施していないため，26 週間反復皮下投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間
投与経路</td><td>性別</td><td>投与量 1)
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>26 週間
皮下</td><td>♂♀</td><td>0, 22.5, 45</td><td>♂♀：45</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
</table>
1)：週 2 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　154／172 例＝89.5%
［国内第 I 相試験（JNS009-JPN-01 試験）及び国内第 II/III 相試験（JNS009-JPN-02 試験）］

<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>77 例</td><td>肝機能検査異常</td><td>32 例</td></tr>
<tr><td>アレルギー性鼻炎</td><td>14 例</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>24 例</td></tr>
<tr><td>湿疹</td><td>10 例</td><td>血中トリグリセリド増加</td><td>23 例</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>9 例</td><td>リンパ球数減少</td><td>17 例</td></tr>
<tr><td>高血圧</td><td>9 例</td><td>白血球数増加</td><td>12 例</td></tr>
<tr><td></td><td>等</td><td></td><td>等</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

別紙

ウステキヌマブの重鎖（Heavy Chain）及び軽鎖（Light Chain）のアミノ酸配列

Heavy Chain

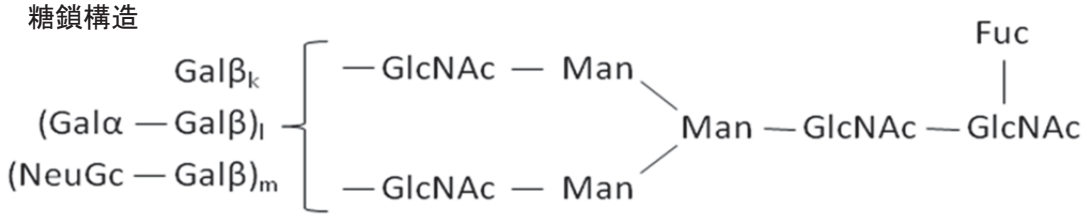
```
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT TYWLGWVRQM PGKGLDWIGI MSPVDSDIRY   60
                          22-96
SPSFQGQVTM SVDKSITTAY LQWNSLKASD TAMYYCARRR PGQGYFDFWG QGTLVTVSSS  120
STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG  180
                     146-202
LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP  240
                                  222  228  231
                                  LC   HC   HC   N-Glycan
SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
                          263-323
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL  360
TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ  420
  369-427
QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK                                    449
```

Light Chain

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS   60
                          23-88
RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP  120
SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT  180
                 134-194
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC                              214
                                    HC
```

下線部：相補性決定部；H 鎖 K449：部分プロセシング

糖鎖構造



k, l, m = 0, 1, 2;　k + l + m = 0, 1, 2

【変更】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></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

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>尋常性乾癬及び関節症性乾癬
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。
クローン病
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に，通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90mg を皮下投与し，以降は 12 週間隔で 90mg を皮下投与する。なお，効果が減弱した場合には，投与間隔を 8 週間に短縮できる。</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>市販名　：ステラーラ皮下注 45mg シリンジ（1 シリンジ中 45mg 含有）
有効成分：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>乾癬
副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　154／172 例＝89.5%
［国内第 I 相試験（JNS009-JPN-01 試験）及び国内第 II/III 相試験（JNS009-JPN-02 試験）］

副作用の種類　例数
鼻咽頭炎　77 例
アレルギー性鼻炎　14 例
湿疹　10 例
頭痛　9 例
高血圧　9 例
等

臨床検査値異常の種類　例数
肝機能検査異常　32 例
血中クレアチンホスホキナーゼ増加　24 例
血中トリグリセリド増加　23 例
リンパ球数減少　17 例
白血球数増加　12 例
等

クローン病
副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　98／314 例＝31.2%
［国際共同第Ⅲ相試験（CNTO1275CRD3003 試験）］

副作用の種類　例数
上気道感染　10 例
注射部位紅斑　10 例
頭痛　10 例
発疹　8 例
鼻咽頭炎　7 例
悪心　7 例
等

臨床検査値異常の種類　例数
心拍数増加　2 例
肝機能検査異常　2 例
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	社内資料	評価資料
3.3 参考文献			
3.3	m3-3-literature references	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
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			
	該当資料なし		
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.3 安全性薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	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			
	該当資料なし		
4.2.2.2 吸収			
	該当資料なし		
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	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）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	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			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
	該当資料なし		
4.3 参考文献			
4.3.1 薬理試験			
4.3.1.1	Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells.	Monteleone G, et al. Gastroenterology. 1997;112:1169-78	—
4.3.1.2	Interleukin-12 expression is focally enhanced in the gastric mucosa of pediatric patients with Crohn's disease.	Berrebi D, et al. Am J Pathol. 1998;152:667-72	—
4.3.1.3	Up-regulation of the IL-12 receptor β2 chain in Crohn's disease.	Parrello T, et al. J Immunol. 2000;165:7234-9	—
4.3.1.4	The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity.	Liu Z, et al. J Leukoc Biol. 2011;89:597-606	—
4.3.1.5	A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.	Duerr RH, et al. Science. 2006;314:1461-3	—
4.3.1.6	Genetic variants in the IL12B gene are associated with inflammatory bowel diseases in the Korean population.	Moon CM, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:1588-94	—
4.3.1.7	Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis.	Umeno J, et al. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:2407-15	—
4.3.1.8	Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease.	Wang K, et al. Am J Hum Genet. 2009;84:399-405	—
4.3.1.9	IL-23: a master regulator in Crohn disease.	Neurath MF Nat Med. 2007;13:26-8.	—
4.3.1.10	Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice.	Neurath MF, et al. J Exp Med. 1995;182:1281-90	—
4.3.1.11	IL-12, but not IFN-γ, plays a major role in sustaining the chronic phase of colitis in IL-10-deficient mice.	Davidson NJ, et al. J.Immunol. 1998;161:3143-9	—
4.3.1.12	IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis.	Kullberg MC, et al. J Exp Med. 2006;203:2485-94	—

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.13	Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation.	Hue S, et al. J Exp Med. 2006;203:2473-83	—
4.3.1.14	IL-23 is essential for T cell- mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6.	Yen D, et al. J Clin Invest. 2006;116:1310-6	—
4.3.2 薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.3.3 毒性試験			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
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			
	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			
5.3.1.2.1	A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-design Study to Compare Single-dose Pharmacokinetics of Intravenous Ustekinumab Delivered in 2 Different Liquid in Vial Formulations	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1275NAP1002	参考資料
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	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			
5.3.1.4.1	Validation of an Assay for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum Using the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CP[redacted]V-054	参考資料
5.3.1.4.2	Re-validation of an Assay to Detect Antibody Immune Responses to CNTO 1275 (Human Anti-IL-12) in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CP[redacted]V-080	参考資料
5.3.1.4.3	Validation of an ECLIA method to detect antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in human serum samples	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CP[redacted]V-035	評価資料
5.3.1.4.4	Cross-Validation of a Method to Detect Antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in Human Serum Samples	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CP[redacted]V-017	評価資料
5.3.1.4.5	Validation of an Electrochemiluminescence-based Immunoassay to Detect Neutralizing Antibodies to Ustekinumab (CNTO1275) in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CP[redacted]V-050	評価資料
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			
	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			
	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			
	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			
	該当資料なし		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Report for Ustekinumab in Subjects with Moderately-To-Severely Active Crohn's Disease (Studies C0743T26, CNTO1275CRD3001, CNTO1275CRD3002 and CNTO1275CRD3003)	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料
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			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	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			
5.3.5.1.1	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to TNF Antagonist Therapy	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1275CRD3001	評価資料
5.3.5.1.2	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1275CRD3002	評価資料
5.3.5.1.3-1	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1275CRD3003	評価資料
5.3.5.1.4	A Multicenter, Randomized, Phase 2a Study of Human Monoclonal Antibody to IL-12p40 (CNTO 1275) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0379T07	参考資料
5.3.5.1.5	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Previously Treated with TNF Antagonist Therapy	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0743T26	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Exposure-Response Analyses of Ustekinumab Efficacy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.5.3.2	Ustekinumab Endoscopy Substudy for Phase 3 Crohn's Disease Studies	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.5.3.4	追加解析帳票	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.5.4 その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	Technical Report of Biomarker Data Analyses: CNTO1275CRDCRD3001/CRD3002/CRD3003 BMR 0116	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.5.4.2	Technical Report of Biomarker Data Analyses: Serum Protein Analyses: C0743T26 Serum BMR 0115	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.5.4.3	Technical Report of Biomarker Data Analyses: Biopsy Transcriptomic Analyses: C0743T26 Biopsy Transcriptomic Analyses FD BMR 0120	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Periodic Safety Update Rerpot (01 Jan 2012 - 31 Dec 2012)	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.6.2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Rerpot (01 Jan 2013 - 31 Dec 2013)	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.6.3	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Rerpot (01 Jan 2014 - 31 Dec 2014)	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.6.4	市販後に報告された重篤な有害事象一覧	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.6.5	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第6回）	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.6.6	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Rerpot (01 Jan 2015 - 31 Dec 2015)	ヤンセンファーマ社内資料	
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.1.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 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症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3001	
5.3.7.1.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 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症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3002	
5.3.7.1.3	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 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症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3003	
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3001	
5.3.7.2.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3002	
5.3.7.2.3	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3003	
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3001	
5.3.7.3.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3002	
5.3.7.3.3	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3003	
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表			
5.3.7.4.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3001	
5.3.7.4.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3002	
5.3.7.4.3	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNT01275CRD3003	
5.3.7.5 実施された全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			
	該当資料なし		
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料