ルミセフ皮下注２１０ｍｇ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の責任は協和キリン株式会社にあります。本資料を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

協和キリン株式会社

KHK4827

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和キリン株式会社

目次

目次 2
略号及び用語の定義一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5
1.5.1 KHK4827 について 5
1.5.2 体軸性脊椎関節炎（axSpA）について 7
1.5.2.1 診断基準 8
1.5.2.2 既存治療における問題点 11
1.5.3 開発の経緯 13
1.5.3.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯 13
1.5.3.2 非臨床試験の経緯 13
1.5.3.3 臨床試験の経緯 13
1.5.3.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ 14
1.5.4 KHK4827 の特徴及び有用性 16
1.5.4.1 KHK4827 は axSpA 患者の症状を改善する 16
1.5.4.2 KHK4827 は AS 及び nr-axSpA のいずれの患者に対しても症状を改善する 16
1.5.4.3 KHK4827 は axSpA 患者の疾患活動性を改善する 16
1.5.4.4 KHK4827 は治療開始後、速やかに効果が期待できる 17
1.5.4.5 KHK4827 は既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果が期待できる 17
1.5.4.6 KHK4827 は抗リウマチ薬との併用効果が期待できる 17
1.5.4.7 KHK4827 の継続投与により、axSpA に対する症状改善効果が長期間持続する 17
1.5.4.8 特徴及び有用性のまとめ 18
1.5.5 参考文献 19

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AS	Ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎）
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society（国際脊椎関節炎評価学会）
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（AS 疾患活動性スコア）
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire（AS の QoL 質問票）
axSpA	Axial spondyloarthritis（体軸性脊椎関節炎）
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（AS 疾患活動性指標）
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（AS 機能指標）
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（AS 可動性指標）
BOCF	Baseline observation carried forward（ベースラインの観測値による補完法）
CI	Confidence interval（信頼区間）
DMARD(s)	Disease modulating anti-rheumatic drug(s)（疾患修飾性抗リウマチ薬）
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27（ヒト白血球抗原 B27）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
MRI	Magnetic resonance imaging（核磁気共鳴画像）
MTX	Methotrexate（メトトレキサート）
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
NRI	Non-responder imputation（達成しなかった被験者とする補完法）
NSAID(s)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug(s)（非ステロイド性抗炎症薬）
PGA	Patient Global Assessment
PsA	Psoriatic arthritis（関節症性乾癬）
QOL	Quality of Life（生活の質）
R	Receptot（受容体）
SC	Subcutaneous（皮下）
SpA	Spondyloarthritis（脊椎関節炎）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

用語の定義

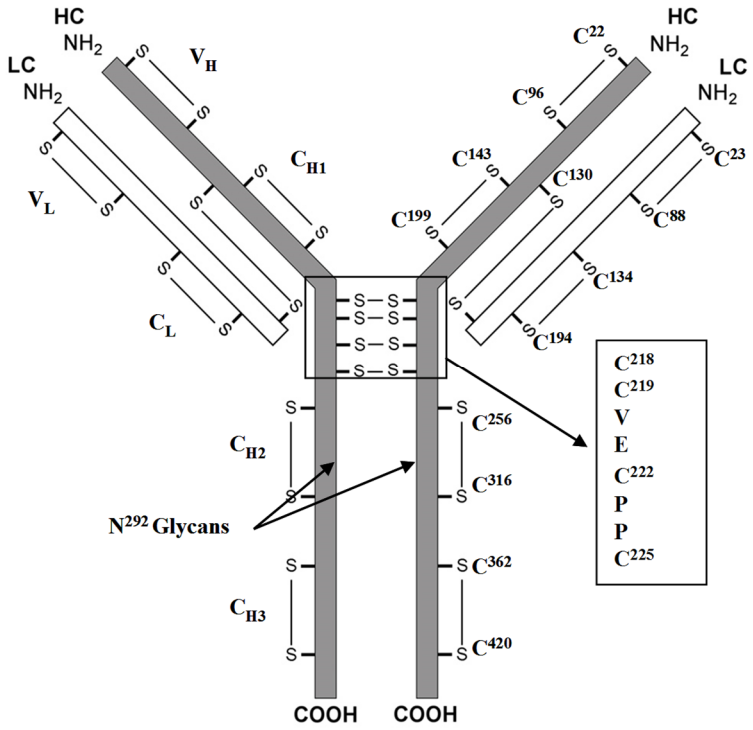
用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
ASAS20	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI）④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
ASAS40	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI）④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
CRP	C 反応性蛋白
MRI	核磁気共鳴画像（Magnetic resonance imaging）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 KHK4827 について

KHK4827（一般名：ブロダルマブ（遺伝子組換え））は米国 Amgen Inc.が創製したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒト IL-17 受容体（R）A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 抗体であり、IgG2 サブクラスの重鎖 2 本とカッパサブクラスの軽鎖 2 本がジスルフィド結合により共有結合したヘテロ四量体構造を有する（Figure 1.5.1-1）。標準的な糖鎖付加部位である各々の重鎖の 292 位のアスパラギンに、N 型糖鎖が結合している。本剤は 1312 個のアミノ酸残基で構成されており、分子量が約 147000（糖鎖を含む）の糖タンパク質である。

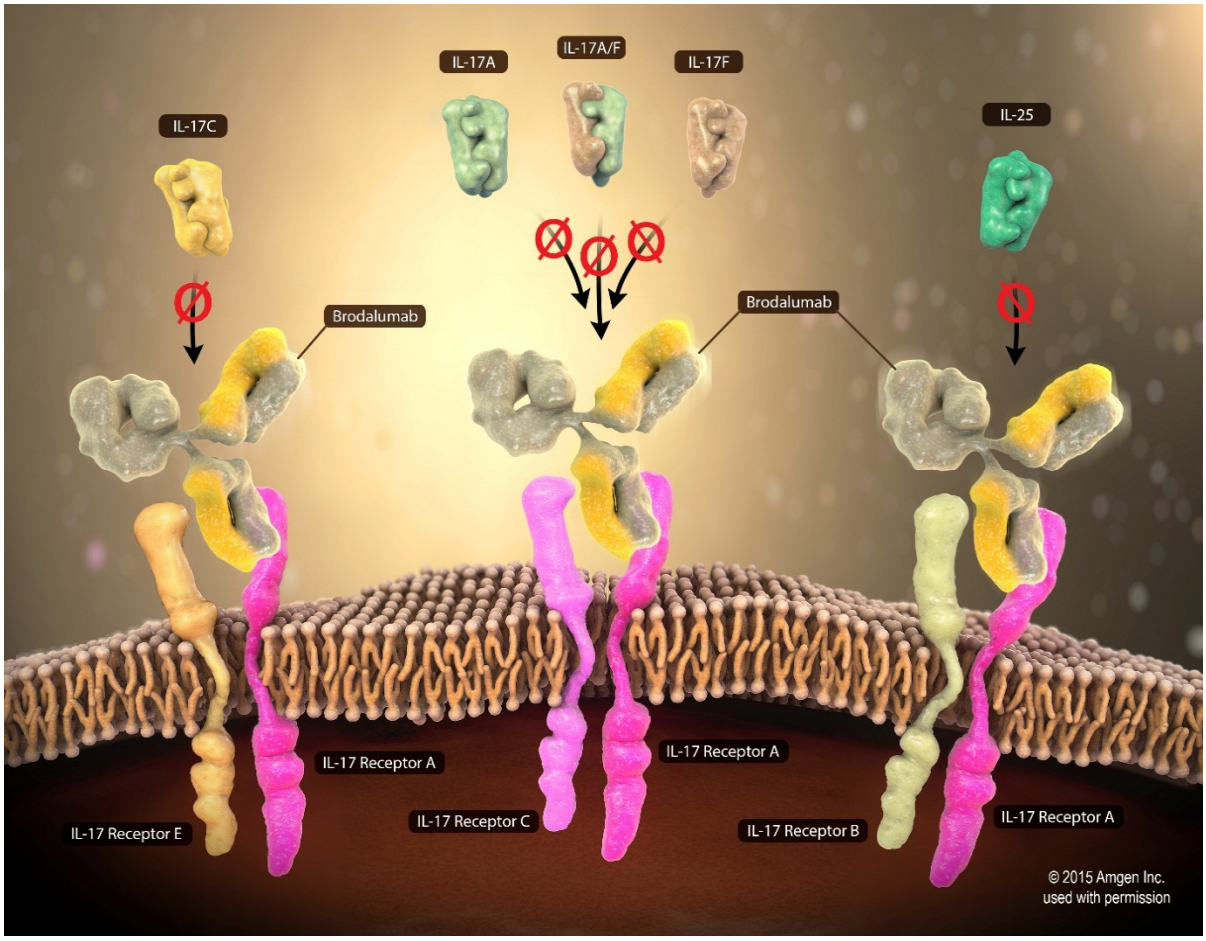
Figure 1.5.1-1 KHK4827 の構造



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

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

Figure 1.5.1-2　KHK4827 の IL-17RA への各種 IL-17 ファミリーサイトカインの結合阻害



Brodalumab=KHK4827

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

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体は、Th17 細胞や自然免疫系細胞から産生される主要な炎症性サイトカインであり、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞からの炎症性メディエーターの産生誘導、好中球の増殖・成熟・細胞遊走、樹状細胞の成熟等、多様な活性を有する（Cua and Tato, 2010; Ouyang et al, 2008; Kolls and Lindén, 2004; Antonysamy et al, 1999; Gaffen, 2009; Littman and Rudensky, 2010）。IL-17C は上皮細胞から産生され、その生物活性については多くの点が研究段階にあるものの、IL-17A 及び IL-17F に類似した活性が確認されている（Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Johnston et al, 2013）。

本邦では、協和キリン株式会社が KHK4827 の開発を進めており、2015 年 7 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能・効果として製造販売承認申請し、2016 年 7 月に承認を取得している。また、本承認申請の体軸性脊椎関節

炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）に加え、全身性強皮症、掌蹠膿疱症の適応取得を目的とした国内第 III 相試験を現在実施中である。

米国では[redacted]、欧州では[redacted]が開発・販売を行っており、「局面型皮疹を有する乾癬」の適応で承認されているが、KHK4827 の[redacted]を対象とした[redacted]は実施していない。

1.5.2 体軸性脊椎関節炎（axSpA）について

axSpA は慢性炎症性背部痛を特徴とし、主に仙腸関節や脊椎・四肢（大関節）の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来たす疾患である。axSpA は AS と改訂ニューヨーク診断基準（van der Linden et al, 1984）で定義される X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）より構成される。本邦では、AS が 2015 年 7 月に厚生労働省により指定難病に指定された。本邦における AS 患者数は、厚生労働省の難病指定資料において約 4500 名と報告されている（厚生労働省）。また、日本の AS 有病率は 0.0065%との報告がある（Hukuda et al, 2001）。一方で、nr-axSpA 又は nr-axSpA を含む axSpA としての患者数の疫学調査はこれまでに報告されていない。

SpA の疾患群に含まれる疾患はいずれもヒト白血球抗原 B27（HLA-B27）陽性率が高いことが知られている（Raychaudhuri et al, 2015; Smith, 2016）。特に、axSpA 患者の HLA-B27 陽性率は AS、nr-axSpA のいずれも高く、欧州で実施された AS と nr-axSpA を対象とした 3 本の臨床試験で調査された AS 患者及び nr-axSpA 患者の HLA-B27 陽性率はいずれも 70～90%と報告されている（Baraliakos and Braun, 2015; Sieper and van der Heijde, 2013）。また、日本人 AS 患者の HLA-B27 陽性率は約 83%と報告されており（Yamaguchi et al, 1995）、欧州における AS 患者の HLA-B27 陽性率とおおむね同等である。一方、一般集団における HLA-B27 陽性率は各国で大きく異なることが知られており、欧米白人の HLA-B27 陽性率がそれぞれ 7～9%（北欧では 14%）、アジアでも韓国人及び台湾人の一般集団における HLA-B27 陽性率がそれぞれ 3～9%及び 2～9%であるのに対し（Khan, 2008; Kim and Song, 2016）、日本人一般集団の HLA-B27 陽性率は低く 0.5%と報告されている（Yamaguchi et al, 1995）。

AS は主に仙腸関節や脊椎・四肢（大関節）の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来たす進行性の自己免疫疾患で、多くが 30 歳前の若年者に発症する（厚生労働省）。本邦では欧米に比べ患者数が少なく、診断の普及が十分ではないこともあり、初発から AS と診断されるまでに平均 9.3 年を要している。初発症状は、仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛であることが多い。頸～背～腰殿部、胸部、更には股、膝、肩関節等の全身広範囲に炎症性疼痛が拡がるが、疼痛は運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部をはじめ、身体各所の靭帯付着部（関節周辺の骨性突出部等）に炎症徴候（疼痛、腫脹）がしばしばみられ、時に股、膝、肩等の四肢の大関節の疼痛や運動制限も生じる。AS 患者の病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や関節の可動域が減少する。そのため、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。更に、約 1/3 の AS 患者は、全脊椎の強直（竹様脊椎：bamboo spine、1 本の棒のようになる）に進展する。各部位の拘縮（運動制限）や強直（運動性消失）は、身体的のみならず心理的・社会的にも生活の質（QOL）の著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。更に、重症例では頸椎から腰椎（骨盤）まで全脊椎が後弯（前屈）位で骨性に強直して運動性が消失し、前方を注視できない、上方を見上げられない、後ろを振り向けない、周囲を見回せない、長時間同じ姿勢（立位・座位・臥位）を維持することが困難になるなど、

多様かつ独特の体幹機能障害が生じる。このような日常生活上の不便にとどまらず、強直した脊椎では炎症性骨粗鬆症とあいまって脊椎骨折やこれに伴う脊髄損傷（麻痺）等の危険性も高い。また、胸郭の拡張制限も徐々に進み、拘束性換気障害を生じて肺合併症の危険性も高まる。

nr-axSpA は、axSpA のうち改訂ニューヨーク診断基準（van der Linden et al, 1984）で定義される X 線基準を満たさないものを指す。nr-axSpA の病態は、X 線基準を満たさないことを除いて AS と一致している。AS と nr-axSpA で、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアで示される疾患活動性、疼痛、Patient Global Assessment（PGA）等で示される臨床症状の重篤度に大きな相違は認められない。また、健康状態を反映した QOL は nr-axSpA と AS でおおむね同程度の低さであり、症状が影響して仕事や家庭での日常生活に支障をきたしている（Osterhaus and Purcaru, 2014）。nr-axSpA 患者の 10～12%が 2 年以内（Poddubnyy et al, 2011; McInnes et al, 2013）、24.3%が 5～10 年以内に AS に移行するという報告もあり（Sampaio-Barros et al, 2010）、一部の nr-axSpA 患者については AS に移行する前の段階を捉えていると考えられる。また、リウマチ専門医により axSpA と診断された患者に占める AS の比率が axSpA の罹患期間に応じて高くなっていることは、nr-axSpA が AS 移行前の初期症状を捉えているという考えを支持する（Sieper and van der Heijde, 2013）。近年、nr-axSpA と AS は同じ axSpA という疾患のうち X 線画像上の変化の有無の違いを表しているに過ぎないため、両疾患を異なる疾患と捉えるのではなく axSpA という 1 つの疾患として扱うことが妥当であると提唱されている（Deodhar et al, 2016; Baraliakos and Braun, 2015）。

nr-axSpA と AS の相違点としては、男女比、罹患期間、CRP 値が挙げられる（Sieper and van der Heijde, 2013; Deodhar et al, 2016; Baraliakos and Braun, 2015; Wallman et al, 2015）。AS 患者では男性の比率が高いのに対し、nr-axSpA 患者では女性の比率が高い傾向が認められる。nr-axSpA、AS ともに CRP 値は上昇しているものの、nr-axSpA 患者の CRP 値の方が AS 患者に比べて低い傾向が認められる。また、nr-axSpA は AS のように脊椎構造に強直性変化が及んでいないため、Bath Ankylosing Spondylitis Function Index（BASFI）や Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）の指標で表される機能や可動性に関する疾患重篤度は AS 患者に比べて nr-axSpA 患者の方が低い（Baraliakos and Braun, 2015）。これらの相違点はあるものの、いずれも nr-axSpA と AS が異なる疾患であることを意味するものではないと認識されている（Deodhar et al, 2016; Baraliakos and Braun, 2015）。

AS 患者と nr-axSpA 患者に対して各種腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬治療を施すと、どちらに対しても同程度の治療効果を示すことが確認されている（Wallman et al, 2015; Corbett et al, 2016）。欧州ではアダリムマブが 2012 年に AS に加えて nr-axSpA に対する適応を取得したのに続き、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブがそれぞれ AS に加えて nr-axSpA に対する適応を取得している。また、米国ではセルトリズマブ ペゴルが AS に加えて 2019 年に nr-axSpA に対する適応を取得している。

1.5.2.1 診断基準

AS の診断基準としては、世界的に 1984 年に作成された改訂ニューヨーク診断基準（van der Linden et al, 1984）が広く使用されている。改訂ニューヨーク診断基準には脊椎関節炎（SpA）に特徴的な腰背部の疼痛やこわばり（3 ヵ月以上持続）、脊椎の可動域制限、胸郭の拡張制限のいずれかの臨床症状に加え、仙腸関節の X 線所見において明らかな仙腸関節炎所見を認めることにより診断が確定される（Figure 1.5.2.1-1）。このように AS の診断には標準的な放射線（X 線）画像検査での仙腸関節炎の確認を必要とするが、通常、X 線画像上で仙腸関節炎が確認で

きるのは発症から 5～10 年かかるといわれており、X 線所見を必須とした改訂ニューヨーク診断基準を用いて axSpA の早期診断を行うことはできない。そこで、axSpA の早期段階で患者を特定することにより積極的な治療を可能にし、長期的な病態進行を防ぐことを目的として、Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）が axSpA の新たな分類基準を策定した（Rudwaleit et al, 2009）。nr-axSpA の診断基準は存在しないものの、鑑別診断の結果から SpA と判断された場合、更に臨床症状や臨床検査値、HLA-B27 陽性等の特徴を踏まえて鑑別診断を行い、最終的に ASAS の分類に合致した X 線基準を満たさない axSpA が nr-axSpA と分類される。

axSpA には、ASAS の axSpA 分類基準に基づき、3 ヵ月以上持続する腰背部痛があり、かつ発症年齢が 45 歳未満の患者のうち、画像所見及び 1 つ以上の SpA の臨床徴候を有する、又は HLA-B27 が陽性でかつ 2 つ以上の SpA の臨床徴候を有するものが分類される。更に、仙腸関節の画像所見に基づき axSpA は改訂ニューヨーク診断基準（van der Linden et al, 1984）に合致している仙腸関節に X 線所見を認める AS と、X 線基準を満たさないが、核磁気共鳴画像（MRI）により所見が認められる又は HLA-B27 陽性である nr-axSpA に分類される（Rudwaleit et al, 2009）（Figure 1.5.2.1-2）。これは、仙腸関節炎の画像所見として MRI が採用された点、炎症性腰背部痛、関節炎、腱付着部炎、指趾関節炎、ぶどう膜炎、乾癬等の SpA の臨床徴候、CRP 値の上昇、HLA-B27 陽性、家族歴が加味された点が改訂ニューヨーク診断基準とは大きく異なる。なお、ASAS の axSpA 分類基準に基づき axSpA と診断する上では、鑑別診断を行うことが重要である。鑑別診断において考慮すべき疾患として、Table 1.5.2.1-1 の疾患が挙げられる（厚生労働省）。

Figure 1.5.2.1-1 AS の改訂ニューヨーク基準

1）臨床症状
　a）腰背部の疼痛、こわばり（3 ヵ月以上持続。運動により改善し、安静により改善しない。）
　b）腰椎可動域制限（Schober 試験で 5 cm 以下。）
　c）胸郭拡張制限（第 4 肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm 以下。）
2）X 線所見（仙腸関節）
　両側の 2 度以上の仙腸関節炎、あるいは一側の 3 度以上の仙腸関節炎所見。
　0 度：正常
　1 度：疑い（骨縁の不鮮明化。）
　2 度：軽度（小さな限局性の骨のびらん、硬化、関節裂隙は正常。）
　3 度：明らかな変化（骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直。）
　4 度：完全な強直

確実例：
　臨床症状 a)、b)、c)のうちの 1 項目以上 + X 線所見
疑い例：
　a）臨床症状　3 項目
　b）臨床症状なし + X 線所見

Figure 1.5.2.1-2 ASAS による axSpA の分類基準

画像所見の仙腸関節炎 [1)] + 1 つ以上の SpA 臨床徴候 [2)]	又は	HLA-B27 陽性 + 2 つ以上 SpA 臨床徴候 [2)]

1）仙腸関節炎の画像所見
- MRI 所見にて活動性（急性）の SpA に伴う仙腸関節炎が強く示唆される。
- 仙腸関節の X 線所見において改訂ニューヨーク基準の確実例に合致する。

2）SpA の臨床徴候
- 炎症性背部痛
- 関節炎
- 付着部炎（踵）
- ぶどう膜炎
- 指趾の関節炎
- 乾癬
- クローン病／大腸炎
- NSAIDs が著効する
- 家族歴に SpA が存在する
- HLA-B27 陽性
- CRP の上昇

Table 1.5.2.1-1 鑑別診断において考慮すべき疾患一覧

鑑別診断において考慮すべき疾患一覧
・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎（乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎等）
・SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎
・線維筋痛症・慢性疼痛
・関節リウマチ
・リウマチ性多発筋痛症
・強直性脊椎骨増殖症
・硬化性腸骨骨炎
・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

本邦において、2009 年に発表された axSpA に関する ASAS の分類基準（Rudwaleit et al, 2009）は広く認知されており、axSpA の疾患概念は AS の診断経験が豊富な専門医の間ではコンセンサスが得られている。また、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）における「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班」による診療の手引きの策定が現在進められており、今後一層広く認知されると考えられる。

1.5.2.2 既存治療における問題点

治療ガイドラインとしては、2016 年に ASAS/European League Against Rheumatism（EULAR）により発表された axSpA の治療に関する勧告（van der Heijde et al, 2017）が国際的に認知されており、本邦でも axSpA の治療にあたっては、本ガイドラインが参照されている。また、nr-axSpA に対する薬剤治療も、AS の治療に準じ、ASAS/EULAR の勧告を踏まえた治療方針が主流となっている。また、最近公表された American College of Rheumatology（ACR）/Spondylitis Association of America（SAA）/Spondyloarthritis Research and Treatment Network（SPARTAN）による axSpA の治療に関する勧告（Ward et al, 2019）においても、AS 及び nr-axSpA に対する薬剤治療の推奨は同様であることが記載されている。

axSpA に対する根治療法はなく、薬物療法及び各種物理療法・運動療法等の対症療法が実施される。症状軽減には非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が有効である。抗リウマチ薬（メトトレキサート（MTX）、サラゾスルファピリジン（SASP）等）について、本疾患の主たる病態である脊椎炎・仙腸関節炎に対する有効性は証明されていない。生物学的製剤として TNF 阻害薬の適応が承認されており、NSAIDs で効果不十分な AS 患者の約 60%で有効性（ASAS20 を達成）が認められている（Van den Bosch and Deodhar, 2014; Chen et al, 2016）。TNF 阻害薬以外では、抗インターロイキン（IL）-17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブが本邦及び海外でいずれも AS の適応で承認されている。高度の脊柱後弯変形に対しては広範囲の脊椎矯正固定術、また関節の破壊・強直に対しては人工関節置換術が施行される。

ASAS/EULAR の勧告（van der Heijde et al, 2017）では NSAIDs が薬剤治療の第一選択となっているが、NSAIDs は長期的な使用による消化性潰瘍等の安全性面の懸念がある。また、効果不十分な患者や、長期使用による効果の減弱等により十分に治療ができない患者も存在する。なお、ASAS/EULAR の勧告では疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）は末梢関節炎合併患者に対しての使用が推奨されており、SASP が使用されることもあるが、脊椎炎、仙腸関節炎、付着部炎に対してはエビデンスが少なく有効性が確立されていない。仙腸関節や末梢関節の病変に対しては関節内へのステロイド注射も行われ、有効性が示されているが、局所へのステロイド注射には感染性関節炎等の感染症のリスクの他、頻回に投与した場合、骨がもろくなる等のリスクがある。最近公表された ACR/SAA/SPARTAN による axSpA の治療に関する勧告（Ward et al, 2019）では、JAK 阻害薬であるトファシチニブが治療選択肢の 1 つとして追加された。しかし、根拠となるエビデンスからトファシチニブよりも生物学的製剤の使用が推奨されている。したがって、末梢関節炎には SASP が選択肢となるが、活動性の体軸性病変の場合は NSAIDs 又はステロイド局所療法が選択肢となり、効果不十分の場合は重症度に応じて生物学的製剤が適応となる。

ASAS/EULAR の勧告（van der Heijde et al, 2017）において、生物学的製剤の治療対象となる axSpA 患者は、2 種類以上の NSAIDs を用いた治療でも効果不十分な場合に限定されている。本勧告では、TNF 阻害薬は axSpA に対する薬剤治療における生物学的製剤の第一選択となってい

るが、TNF 阻害薬で一定期間治療したにもかかわらず効果不十分又は不応の患者に対しては、他の TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬に切り替えることが推奨されている。ACR/SAA/SPARTAN により発表された axSpA の治療に関する勧告（Ward et al, 2019）では、NSAIDs 治療に効果不十分な axSpA 患者に対して TNF 阻害薬を使用することを推奨している点は ASAS/EULAR の勧告と同様であるが、TNF 阻害薬が効果不十分又は不応の患者に対しては他の TNF 阻害薬ではなく、IL-17 阻害薬に切り替えることが推奨されている。また、安定した状態の axSpA に対する治療として、生物学的製剤の使用を継続することが推奨されている。

TNF 阻害薬は AS と nr-axSpA のいずれに対しても高い有効性が確認されているものの、半数近い AS 患者は NSAIDs 及び／又は TNF 阻害薬により十分な治療効果が得られず（Paine and Ritchlin, 2016）、更に TNF 阻害薬治療を適用された AS 患者のうち約 40%が TNF 阻害薬治療により十分な効果が得られていないことが報告されている（van der Heijde et al, 2005; van der Heijde et al, 2006）。また、TNF 阻害薬治療の長期継続使用により効果が減弱する AS 患者も存在すること、TNF 阻害薬治療に抵抗性を示す AS 患者は他の TNF 阻害薬に切り替えた場合も同様に TNF 阻害薬治療に抵抗性を示すことが多いことから（Corbett et al, 2016）、TNF 阻害薬とは作用機序が異なる新たな治療薬が望まれている。安全性の側面でも、TNF 阻害薬は重篤な有害事象として感染症を引き起こすことが知られており、慎重に投与する必要がある。

TNF 阻害薬以外の生物学的製剤を用いた axSpA の治療に関するエビデンスは多くはないものの、近年抗ヒト IL-17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブの AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性が確認され（Braun et al, 2017; Pavelka et al, 2017; van der Heijde et al, 2018; Deodhar et al, 2019a）、いずれも国内外で AS の適応で承認されている。なお、2019 年 10 月現在、本邦では nr-axSpA の適応を取得している薬剤はない。

有効性を直接比較した試験はないが、TNF 阻害薬であるアダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブ ペゴルの AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における ASAS20 達成割合はいずれも約 60%であり（Van den Bosch and Deodhar, 2014; Chen et al, 2016）、セクキヌマブ及びイキセキズマブの AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における ASAS20 達成割合も TNF 阻害薬とおおむね同等である（Braun et al, 2017; Pavelka et al, 2017; van der Heijde et al, 2018; Deodhar et al, 2019a）。また、最近ではセクキヌマブ、イキセキズマブで nr-axSpA を対象とした第 III 相臨床試験が実施されており、nr-axSpA に対する有効性が確認されたことが報告されている（Deodhar et al, 2019b; Deodhar et al, 2019c）。したがって、IL-17 シグナル経路を標的とした生物学的製剤は axSpA に対する有効な治療法になるものと考えられる。また、TNF 阻害薬の臨床試験では生物学的製剤治療未経験の AS 患者を対象としていたのに対し、セクキヌマブ及びイキセキズマブの治験では TNF 阻害薬治療に効果不十分又は不応の AS 患者集団においても有効性が確認されていることから（Sieper et al, 2017; Deodhar et al, 2019a）、TNF 阻害薬とは作用機序の異なる IL-17 経路を阻害する薬剤は TNF 阻害薬治療に効果不十分又は不応の axSpA に対しても高い効果を示すと考えられる。

このように、AS 及び nr-axSpA を含む axSpA に対する既存治療では、主たる治療薬である NSAIDs 又は TNF 阻害薬により十分な治療効果が得られない患者、TNF 阻害薬に対して抵抗性を示す患者、TNF 阻害薬の使用における安全面でのリスクが高い患者が存在するなかで、TNF 阻害薬以外の生物学的製剤の選択肢は限られている。また、本邦では nr-axSpA に対する生物学的製剤は承認されていない。これらのことから、axSpA の治療において、TNF 阻害薬とは作用機序の異なる生物学的製剤として、より安全で有効な治療法が必要とされている。

1.5.3 開発の経緯

本申請に関わる KHK4827 の開発の経緯図を Figure 1.5.3-1 に示す。

Figure 1.5.3-1 本申請に関わる開発経緯図

試験項目		
第 III 相試験 日本、韓国、台湾	4827-006	[redacted]
第 II 相試験 海外	20101227	
第 III 相試験 海外	20090406	
	20110144	

丸数字は月を表す。
a) 最後の被験者の最終規定来院時点
b) 試験中止時点

1.5.3.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

axSpA の適応追加にあたり、新たな原薬若しくは製剤の開発は行っていない。

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

KHK4827 は、カニクイザル IL-17RA に対してヒト IL-17RA とおおむね同等の生物活性を示すが、げっ歯類（マウス及びラット）には交差反応性を示さない。カニクイザルにおいて、axSpA（AS 及び nr-axSpA）のヒトでの病態を反映したモデルは確立されていない。したがって、本申請の申請区分は新効能医薬品に該当するものであるが、KHK4827 の axSpA に対する薬効を非臨床試験で適切に評価することは困難と考え、効力を裏付ける試験は実施していない。また、KHK4827 の非臨床における薬物動態及び毒性プロファイルは、本剤の初回承認時に評価済みであり、既に明らかとなっていることから、新たな試験は実施していない。

以上のように、本申請において新たな非臨床試験は実施していないが、公表文献から本剤が IL-17RA を介したシグナル伝達を阻害することにより、axSpA に対して有効性を示すと考えられた（2.4 非臨床試験の概括評価 2. 薬理試験の項参照）。

1.5.3.3 臨床試験の経緯

KHK4827 は AS 及び nr-axSpA を含む axSpA 患者に対する効果が期待されたことから、国内での臨床開発を計画した。本邦での初回の製造販売承認申請では、関節症性乾癬（PsA）患者を対象とした試験として、海外で Amgen Inc.により実施された第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（20101227 試験）、国内で協和キリン株式会社が実施した、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（4827-002 試験）及び 4827-002

試験に継続する第 III 相継続長期投与試験（4827-003 試験）をもとに、PsA の適応を取得した。一方、Amgen Inc. は PsA 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（20090406 試験及び 20110144 試験）を実施しており、この 2 試験ではプラセボを対照として KHK4827 の PsA に対する有効性の検証及び安全性の確認を行った。これらの 2 試験（20090406 試験及び 20110144 試験）の結果は本邦での初回製造販売承認申請後に得られたため、当該製造販売承認申請時には用いていない。

axSpA が主に体軸性に左右対称の病変を認め、主な炎症症状発現部位は仙腸関節又は四肢の大関節であるに対し、PsA は主に末梢に左右非対称の病変を認め、主な炎症症状発現部位は末梢又は指関節であるという点で相違はあるものの、どちらも SpA に分類される疾患であり、病態メカニズム、疾患関連因子、治療薬に対する反応性等、多くの点で類似性を認める。これらのことから、「体軸性脊椎関節炎」での製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）に向けて、既に承認を取得している PsA の用法・用量をもとに、国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（4827-006 試験）を計画した。4827-006 試験の実施に先立ち、20[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 月にかけて実施した[redacted]相談[redacted]（#P[redacted]）では、[redacted] 試験の[redacted] 試験を[redacted]で実施すること、及び[redacted]（[redacted] 試験）[redacted]を[redacted]（[redacted] 試験、[redacted] 試験、[redacted] 試験）[redacted]を[redacted]として[redacted]ことについて相談した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構より、[redacted]について、[redacted] 試験の[redacted]を[redacted]とし、[redacted]及び[redacted]について受入れ可能であり、[redacted]についても受入れ可能であるとの助言を得た。更に[redacted]も一案であるとの助言を得た。また、[redacted]についても特段の問題はない旨の助言を得た。

これらの助言を踏まえ、axSpA 患者を対象に、日本、韓国、台湾において KHK4827 の有効性及び安全性を評価することを目的に、第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検継続試験として 4827-006 試験を計画し、2016 年より開始した。

以上の経緯から、4827-006 試験を主要な有効性・安全性の評価資料として申請データパッケージを構築し、axSpA の近縁疾患である PsA の海外臨床試験（20101227 試験、20090406 試験、20110144 試験）の結果を参考資料に含めた。

1.5.3.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

当該一変申請における申請データパッケージに用いる臨床試験の一覧表を Table 1.5.3.4-1 に示した。

Table 1.5.3.4-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の 添付場所
4827-006 第 III 相 日本、韓国、台湾	有効性 安全性、 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検継続投与	体軸性脊椎関節炎患者	二重盲検期 プラセボ KHK4827 : 210 mg Q2W 皮下（SC） 継続投与期 KHK4827：210 mg Q2W SC	プラセボ：79 名 KHK4827：80 名	二重盲検期 2 週に 1 回 16 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10、12、14） 継続投与期 2 週に 1 回 52 週間 （Week 17 に追加投与：プラセボ群は KHK4827、KHK4827 群はプラセボを投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827：140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 以降 : 210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 長期投与期 2 週に 1 回最長 252 週間 （Week 12 ～最長 Week 264）	中止 中間報告書 完全な報告書	参考 5.3.5.4-1、 参考 5.3.5.4-2、 参考 5.3.5.4-3、 参考 5.3.5.4-4
20090406 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC Week 24 以降 KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：159 名 KHK4827：316 名	2 週に 1 回最長 162 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-5
20110144 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC Week 24 以降 KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：161 名 KHK4827：323 名	2 週に 1 回最長 162 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-6

1.5.4 KHK4827 の特徴及び有用性

日本、韓国、台湾で実施した国際共同第 III 相臨床試験（4827-006 試験）の結果から、KHK4827 の既存治療で効果不十分な axSpA（AS 及び nr-axSpA）患者に対するベネフィットを以下に示した。

1.5.4.1 KHK4827 は axSpA 患者の症状を改善する

axSpA 患者において、主要評価項目である Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%CI：32.7%, 55.3%）と、プラセボ群の 24.1%（19 名/79 名）（95%CI：15.1%, 35.0%）と比較して高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（p=0.018）であり、主要評価項目での KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目である axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）についても、KHK4827 210 mg 群で 67.5%（54 名/80 名）（95%CI：56.1%, 77.6%）と、プラセボ群の 41.8%（33 名/79 名）（95%CI：30.8%, 53.4%）と比較して高く、その差は 25.7%であった。

1.5.4.2 KHK4827 は AS 及び nr-axSpA のいずれの患者に対しても症状を改善する

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 46.0%（29 名/63 名）（95%CI：33.4%, 59.1%）と、プラセボ群の 25.8%（16 名/62 名）（95%CI：15.5%, 38.5%）と比較して高く、その差は 20.2%であった。

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 35.3%（6 名/17 名）（95%CI：14.2%, 61.7%）と、プラセボ群の 18.8%（3 名/16 名）（95%CI：4.0%, 45.6%）と比較して高く、その差は 16.5%であった。

Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）についても疾患別に解析した結果、AS 患者及び nr-axSpA 患者のいずれの患者集団でも、ASAS40 と同様に ASAS20 達成割合は KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。

1.5.4.3 KHK4827 は axSpA 患者の疾患活動性を改善する

副次評価項目である Week 16 における AS 疾患活動性スコア（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量（BOCF）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で−1.127（最小二乗平均値、以下同様）（95%CI：−1.322, −0.931）と、プラセボ群（N=79）の−0.672（95%CI：−0.872, −0.473）と比較して低下の程度が大きかった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差は−0.454（95%CI：−0.689, −0.219）であった。

axSpA 患者における KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は、Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、二重盲検期（Week 16 まで）のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。KHK4827 210 mg 群では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、Week 8 以降 clinically important improvement（ベースラインからの変化量が 1.1 以上）を超えて低下した。すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降では、Week 20 以降において両投与群の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は同様に推移し、clinically important improvement を超えて低下した。

axSpA 患者における Week 16 の各 ASDAS-CRP improvement criteria（ベースラインからの変化量が 1.1 以上：Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上：Major improvement）別の解析を実施した。Week 16 における major improvement の被験者割合（BOCF）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で 15.0%（95%CI：8.0%, 24.7%）と、プラセボ群（N=79）の

6.3%（95%CI：2.1%, 14.2%）と比較して高かった。また、Week 16 における clinically important improvement の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で 41.3%（95%CI：30.4%, 52.8%）と、プラセボ群（N=79）の 25.3%（95%CI：16.2%, 36.4%）と比較して高かった。

1.5.4.4 KHK4827 は治療開始後、速やかに効果が期待できる

KHK4827 210 mg 群における ASAS40 及び ASAS20 達成のいずれも、Week 2 の早期から認められ、二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。また、KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、二重盲検期（Week 16 まで）のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。

1.5.4.5 KHK4827 は既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果が期待できる

4827-006 試験では経口 NSAIDs に対し禁忌又は忍容性不良の場合を除き、本登録前に背部痛に対して経口 NSAIDs を用いた十分な治療（3 ヵ月以上）を受けたことがあるが、治療効果が不十分であった患者を対象として実施した。また、抗 TNF 製剤による前治療歴は 1 種類までとした。抗 TNF 製剤による前治療歴の有無別の解析では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、抗 TNF 製剤による前治療歴無の部分集団でそれぞれ 45.3%（29 名/64 名）及び 25.8%（16 名/62 名）、抗 TNF 製剤による前治療歴有の部分集団でそれぞれ 37.5%（6 名/16 名）及び 17.6%（3 名/17 名）であり、抗 TNF 製剤の前治療歴の有無にかかわらず KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。

1.5.4.6 KHK4827 は抗リウマチ薬との併用効果が期待できる

4827-006 試験では DMARDs（メトトレキサート又はスルファサラジン）投与を受けていた場合、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前から投与を受け、かつ 4 週間以上前から一定用量で投与を受けていた患者を対象とした。DMARDs 使用状況別の解析では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、DMARDs 使用無の部分集団でそれぞれ 38.1%（16 名/42 名）及び 34.1%（14 名/41 名）、DMARDs 使用有の部分集団でそれぞれ 50.0%（19 名/38 名）及び 13.2%（5 名/38 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの部分集団でも高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は DMARDs 使用無の部分集団で 3.9%、DMARDs 使用有の部分集団で 36.8%と、DMARDs 使用有の部分集団で差が大きかった。

1.5.4.7 KHK4827 の継続投与により、axSpA に対する症状改善効果が長期間持続する

4827-006 試験で、KHK4827 210 mg 群の Week 24、Week 44、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 46.7%（35 名/75 名）、59.5%（44 名/74 名）、61.6%（45 名/73 名）、ASAS20 達成割合はそれぞれ 70.7%（53 名/75 名）、74.3%（55 名/74 名）、78.1%（57 名/73 名）であり、Week 16 以降も疾患の改善効果が持続した。継続投与期（Week 16 以降）から KHK4827 210 mg が投与されたプラセボ群も同様に、Week 40（KHK4827 投与開始後 Week 24 に相当）、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 44.6%（29 名/65 名）、57.4%（35 名/61 名）、ASAS20 達成割合はそれぞれ 67.7%（44 名/65 名）、78.7%（48 名/61 名）であり、KHK4827 210 mg 投与への切替え後に疾患の改善が認められるとともに効果が持続した。また、ASAS 構成項目（PGA of

axSpA、Total PGA of spinal pain 及び Nocturnal PGA of spinal pain の平均値、BASFI、BASDAI の Q5 及び Q6 の平均スコア）、ASDAS-CRP では、いずれも Week 16 と同様の値が持続した。

1.5.4.8 特徴及び有用性のまとめ

4827-006 試験では、発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 ヵ月以上持続する患者のうち、ASAS の axSpA 分類基準（クローン病を除く）を満たす患者を対象とした。また、経口 NSAIDs に対し禁忌又は忍容性不良の場合を除き、本登録前に背部痛に対して経口 NSAIDs を用いた十分な治療（3 ヵ月以上）を受けたことがあるものの治療効果が不十分であった患者を対象として実施した。その結果、Week 16 における ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（95%CI : 32.7%, 55.3%）、プラセボ群で 24.1%（95%CI : 15.1%, 35.0%）、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（p=0.018）であり、主要評価項目での KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

TNF 阻害薬以外の生物学的製剤では、類薬であるヒト IL-17A 抗体セクキヌマブ及びイキセキズマブで AS 患者及び nr-axSpA 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性が確認されており、両薬剤は AS としての適応を取得している。今回、4827-006 試験において主要評価項目でプラセボに対する KHK4827 の優越性が確認されたこと、AS 及び nr-axSpA 患者の部分集団解析の結果からいずれの患者集団でも KHK4827 が有効であると考えられること、先に述べた類薬で AS 患者及び nr-axSpA 患者に対し有効であることが既に報告されていることからも、KHK4827 が axSpA（AS 及び nr-axSpA）患者に対し有効であることが期待できる。KHK4827 はその症状改善効果が早期から認められること、axSpA 患者の疾患活動性を早期に低下させ臨床的に意味のある改善が認められること、TNF 阻害薬の前治療歴の有無にかかわらず効果が認められることが示された。更に、これら症状改善効果は治験期間を通じて持続していた。

また、axSpA 患者を対象とした試験において得られた安全性プロファイルは、これまで得られている KHK4827 で認められた安全性情報と同様であり、臨床的に管理可能と考えられた。

以上から、KHK4827 は、既存の治療で十分に有効性が得られない日本人 axSpA 患者に対して、安全で有効性の高い治療を提供することが期待でき、KHK4827 の治療上のベネフィットはリスクを上回るものと考えている。

以上の評価に基づき、axSpA 患者として、AS 患者及び nr-axSpA 患者に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」を以下のとおり記載することを予定している。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

【用法及び用量】

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

1.5.5 参考文献

Antonysamy et al, 1999
Antonysamy MA, Fanslow WC, Fu F, et al. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. J Immunol. 1999;162:577-84.

Baraliakos and Braun, 2015
Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD Open 2015;1(Suppl 1):e000053.

Braun et al, 2017
Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1070-7.

Chen et al, 2016
Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95:e3060.

Corbett et al, 2016
Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor-α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016;20:1-334.

Cua and Tato, 2010
Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat Rev Immunol. 2010;10:479-89.

Deodhar et al, 2016
Deodhar A, Strand V, Kay J, et al. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75:791-4.

Deodhar et al, 2019a
Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2019;71:599-611.

Deodhar et al, 2019b
Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, et al. Secukinumab 150 mg significantly improved signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled study. Presented at: ACR/ARP Annual Meeting; 2019 Nov 8-13; Atlanta, GA.

Deodhar et al, 2019c
Deodhar A, van der Heijde D, Gensler L, et al. Ixekizumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results from a phase 3 trial. Presented at: ACR/ARP Annual Meeting; 2019 Nov 8-13; Atlanta, GA.

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

Hukuda et al, 2001
Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society [Abstract]. J Rheumatol. 2001;28:554-9.

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

Khan, 2008
Khan MA. 病気の診断における HLA-B27 の検査. In: The FACTS 強直性脊椎炎 Ankylosing Spodylitis. 東京:新興医学出版社;2008.p.87-9.

Kim and Song, 2016
Kim YH, Song YW. The dynamic evolution of rheumatology in Korea. Nat Rev Rheumatol. 2016;12:183-9.

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

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

McInnes et al, 2013
McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382:780-9.

Osterhaus and Purcaru, 2014
Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2014;16:R164.

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

Paine and Ritchlin, 2016
Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28:359-67.

Pavelka et al, 2017
Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. Arthritis Res Ther. 2017;19:285.

Poddubnyy et al, 2011
Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis [Abstract]. Ann Rheum Dis 2011;70:1369-74.

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

Raychaudhuri et al, 2015
Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2015;34:1019-23.

Raychaudhuri and Deodhar, 2014
Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun. 2014;48-49:128-33

Rickel et al, 2008
Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. J Immunol. 2008;181:4299-310.

Rudwaleit et al, 2009
Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-83.

Sampaio-Barros et al, 2010
Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup [Abstract]. J Rheumatol. 2010;37:1195-9.

Sieper and van der Heijde, 2013
Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis Rheum. 2013;65:543-51.

Sieper et al, 2017
Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and antit-TNF-experienced subiects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis. 2017;76:571-5.

Smith, 2016
Smith JA. The Bench-to-Bedside Story of IL-17 and the Therapeutic Efficacy of its Targeting in Spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2016;18:33.

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

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

Van den Bosch and Deodhar, 2014
Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28:819-27.

van der Heijde et al, 2005
van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum. 2005;52:582-91.

van der Heijde et al, 2006
van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54:2136-46.

van der Heijde et al, 2017
van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-91.

van der Heijde et al, 2018
van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392:2441-51.

van der Linden et al, 1984
van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27:361-8.

Wallman et al, 2015
Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, et al. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients − baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. Arthritis Res Ther. 2015;17:378.

Ward et al, 2019
Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1599-613.

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

Yamaguchi et al, 1995
Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-Negative Ankylosing Spondylitis and Pauciarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis In Japanese Patients. Arthritis Rheum.1995;38:1672-7.

Yao et al, 1997

Yao Z, Spriggs M, Derry JM, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. Cytokine. 1997;9:794-800.

厚生労働省
強直性脊椎炎 [Internet]. Tokyo: 厚生労働省; [cited 2019 Oct 25].
Available from: http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101086.pdf

KHK4827

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

協和キリン株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

ブロダルマブ（遺伝子組換え）は、米国、欧州諸国、その他の各国で販売許可を取得しており、2020 年 8 月現在、計 38 ヵ国において、承認を取得している。

20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]で[redacted]の[redacted]、2020 年 8 月現在、「体軸性脊椎関節炎」又は「強直性脊椎炎」、「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を適応症として承認取得している国はない。

表 1.6.1-1 に各国の承認取得状況を示す。

表 1.6.1-1 ブロダルマブ（遺伝子組換え）の外国における承認取得状況

国名	販売名	承認日	適応症
米国	SILIQ	2017 年 2 月 15 日	全身療法または光線療法の対象となり、その他の全身療法に対して効果なしまたは効果を失った中等度から重度の成人の局面型皮疹を有する乾癬
カナダ	SILIQ	2018 年 3 月 6 日	全身療法または光線療法の対象となる中等度から重度の成人の局面型皮疹を有する乾癬
欧州諸国（31 ヵ国）	Kyntheum	2017 年 7 月 17 日（中央審査方式）	全身療法の対象となる中等度から重度の成人の局面型皮疹を有する乾癬
台湾	LUMICEF	2018 年 6 月 25 日	全身療法の対象となる中等度から重度の成人の局面型皮疹を有する乾癬 全身療法の対象となる成人の膿疱性乾癬
タイ	LUMICEF	2018 年 8 月 31 日	全身療法または光線療法の対象となり、その他の全身療法に対して効果なしまたは効果を失った中等度から重度の成人の局面型皮疹を有する乾癬 既存治療で効果不十分な成人の汎発性膿疱性乾癬
香港	LUMICEF	2019 年 2 月 27 日	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬
中国	LUMICEF	2020 年 6 月 17 日	全身療法または光線療法の対象となる中等度から重度の成人の局面型皮疹を有する乾癬

1.7 同種同効品一覧表

本剤は「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として製造販売承認を取得している。国内において、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を効能又は効果として承認されている薬剤であるコセンティクス皮下注（一般名：セクキヌマブ（遺伝子組換え））、トルツ皮下注（一般名：イキセキズマブ（遺伝子組換え））について記載した。また、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」を効能又は効果として承認されている薬剤のうち、レミケード点滴静注用（一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え））について記載した（表 1.7-1）。なお、本申請に伴う本剤の追加部分は下線で示した。

当該品目の最新の添付文書を添付する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KHK4827）

	申請品目	同種同効品		
販売名	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ	コセンティクス皮下注 150mg ペン コセンティクス皮下注 150mg シリンジ	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター トルツ皮下注 80mg シリンジ	レミケード点滴静注用 100
一般名	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	イキセキズマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	協和キリン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	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）
添付文書改訂日	2020年10月作成案	2020年8月改訂	2020年9月改訂	2019年5月改訂

＊2020年8月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃に保存

有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤
セクキヌマブ（遺伝子組換え）注射剤

コセンティクス®皮下注150mgペン
コセンティクス®皮下注150mgシリンジ

Cosentyx® for s.c. injection 150mg pen
Cosentyx® for s.c. injection 150mg syringe

	ペン	シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	22600AMX 01396000
販売開始	2016年11月	2015年2月

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

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

＊ **1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3参照]**

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
有効成分（1シリンジ中）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加剤（1シリンジ中）	トレハロース水和物　75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.103mg注） L-メチオニン　0.746mg ポリソルベート80　0.200mg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。

注）L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

3.2 製剤の性状

販売名	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧	300～400mOsm/kg	

＊4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]
・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。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

5.2 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。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。

＊〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

7.3 体重60kg以下の患者では1回150mgの投与を考慮すること。[17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線（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。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3参照]

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

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、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、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[2.2、8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2、2.2、8.2参照]

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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。[11.1.4参照]

9.1.4 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている[注)]。

注）代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（1.5%）

ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 過敏症反応

アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.0%）等の過敏症反応があらわれることがある。

11.1.3 好中球数減少（0.5%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.5%）

[9.1.3参照]

11.1.5 紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症	上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症	足部白癬、口腔ヘルペス	－
眼障害	－	－	結膜炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	鼻漏	－
胃腸障害	－	下痢	－
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹	－	－
肝胆道系障害	－	肝機能検査値異常	－
神経系障害	－	－	頭痛
全身障害及び投与部位様態	－	注射部位反応	－

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

＊**15.1.1** 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験で、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち3/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、1/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その1例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

を対象とした国際共同試験で、543例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

15.1.2 本剤との因果関係は明確ではないが、国内の市販後において自殺既遂の死亡例が報告されている。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

15.1.3 国際共同試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例（52週時）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.34/100人年（4/1,410例）であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.64［95%信頼区間：0.17，1.63］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年（5/1,410例）であった。［1.1、8.3参照］

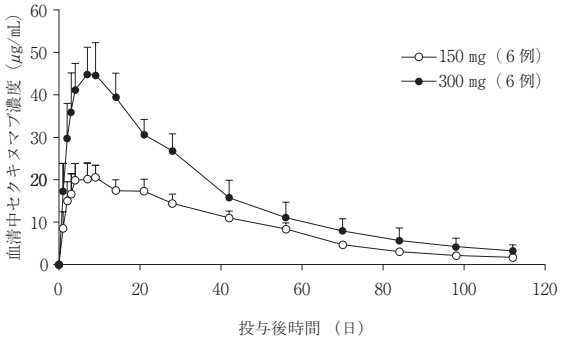
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

15.1.4 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。

16．薬物動態

＊16.1 血中濃度

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中セクキヌマブ濃度は投与後8日目にCmaxを示し、消失半減期は26～30日であった。また、絶対バイオアベイラビリティは77%であった。



（平均値+標準偏差）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（6例）

	150mg	300mg
Cmax（μg/mL）	21.1±2.90	46.3±7.63
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg·day/mL）	1,070±153	1,930±408
Tmax（日）	8（4～21）	8（7～14）
T1/2（日）	30.0±6.93	25.9±5.09

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）1～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。

日本人乾癬患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、150mg群では16.7±6.18μg/mL（26例）及び17.3±7.65μg/mL（24例）、300mg群では30.9±12.4μg/mL（28例）及び31.9±9.53μg/mL（27例）であった。

母集団薬物動態解析より推定した日本人尋常性乾癬患者（平均体重：73.3kg）のクリアランスは0.181L/日、中央コンパートメントの分布容積は3.25L、末梢コンパートメントの分布容積は2.53Lであった[1)]。

日本人強直性脊椎炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、20.9±7.07μg/mL（25例）及び19.9±5.25μg/mL（21例）であった。

日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度は、12.5及び16.5μg/mL（2例）であった。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A2302試験）

中等症又は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患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注1)]スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週目までほぼ一定の値で推移した[2)]。

注1）Psoriasis Area and Severity Index

		300mg	150mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値＊	
					300mg	150mg
全体集団	PASI 75	81.6%（200/245例）	71.6%（174/243例）	4.5%（11/246例）	77.2［70.9，82.4］p<0.0001	67.1［60.1，73.3］p<0.0001
	PASI 90	59.2%（145/245例）	39.1%（95/243例）	1.2%（3/246例）	58.0［50.3，64.7］p<0.0001	37.9［29.4，46.0］p<0.0001
日本人集団	PASI 75	82.8%（24/29例）	86.2%（25/29例）	6.9%（2/29例）	75.9［53.4，90.0］	79.3［57.7，92.2］
	PASI 90	62.1%（18/29例）	55.2%（16/29例）	0%（0/29例）	62.1［37.2，80.3］	55.2［29.5，75.0］

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。
＊地域及び体重（90kg未満又は90kg以上）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

60週時点での副作用発現頻度は、本剤150mg投与群で32.2%（79/245例）及び本剤300mg投与群で27.3%（67/245例）であった。主な副作用は、本剤150mg投与群では鼻咽頭炎4.1%（10/245例）、上気道感染3.7%（9/245例）、本剤300mg投与群では上気道感染2.9%（7/245例）、そう痒症2.9%（7/245例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（体重別：A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合）

中等症又は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患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す。［7.3参照］

	体重	全体集団			
		300mg		150mg	
PASI 75	80kg超	75.7%	（289/382例）	66.3%	（258/389例）
	70～80kg	84.9%	（107/126例）	73.3%	（96/131例）
	60～70kg	87.9%	（102/116例）	69.2%	（63/91例）
	60kg以下	75.8%	（47/62例）	76.9%	（60/78例）
PASI 90	80kg超	45.8%	（175/382例）	35.7%	（139/389例）
	70～80kg	69.0%	（87/126例）	42.0%	（55/131例）
	60～70kg	75.9%	（88/116例）	48.4%	（44/91例）
	60kg以下	61.3%	（38/62例）	57.7%	（45/78例）

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

〈膿疱性乾癬〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、83.3%（10/12例）で奏功[注2)]が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）[3)]。

注2）著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

52週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で33.3%（4/12例）であった。副作用は、薬物性肝障害、肝機能異常、上室性不整脈、紅色陰癬、灼熱感、腎機能障害が各8.3%（1/12例）であった。

〈関節症性乾癬〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（F2312試験）

非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者397例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg#、150mg又は300mgを0、1、2、3、4週に皮下投与し、その後4週間隔でプラセボ又は75mg、150mg又は300mgを皮下投与した。患者の約35%（139/397例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約45%（185/397例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（75mg群、150mg群、300mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

300mg	150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値※		
				300mg	150mg	75mg
54.0%（54/100例）	51.0%（51/100例）	29.3%（29/99例）	15.3%（15/98例）	38.7%［26.6, 50.8］p<0.0001	35.7%［23.6, 47.8］p<0.0001	14.0%［2.5, 25.4］p=0.0200

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

24週時点での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で24.2%（24/99例）、本剤150mg投与群で17.5%（25/143例）及び本剤300mg投与群で29.0%（42/145例）であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染7.1%（7/99例）、本剤150mg投与群では鼻咽頭炎2.8%（4/143例）、上気道感染2.1%（3/143例）、本剤300mg投与群では上気道感染4.8%（7/145例）、鼻咽頭炎3.4%（5/145例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（F2306試験）

非ステロイド性抗炎症薬、DMARD又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者606例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）10mg/kgを0、2、4週に静脈内投与し、その後4週間隔で75mg（IV-75mg群）#、150mg（IV-150mg群）又はプラセボを皮下投与した。患者の約30%（178/606例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約60%（368/606例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（IV-75mg群及びIV-150mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値※	
			150mg	75mg
50.0%（101/202例）	50.5%（102/202例）	17.3%（35/202例）	32.7［24.0, 41.3］p<0.0001	33.2［24.5, 41.8］p<0.0001

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果、セクキヌマブ（遺伝子組換え）投与群（IV-75mg群及びIV-150mg群）のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった。

	150mg	75mg	プラセボ
ベースライン	22.3±48.0（185）	20.4±39.4（181）	28.5±63.5（179）
投与24週後	22.40±48.01（185）	20.42±39.63（181）	29.03±63.90（179）
変化量	0.13±1.18（185）	0.02±1.60（181）	0.57±2.48（179）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値※	-0.47［-0.87, -0.07］p=0.0212	-0.54［-0.96, -0.11］p=0.0132	
併合群のプラセボ群との差［95%信頼区間］、p値※	-0.50［-0.89, -0.11］p=0.0113		

※投与群及び抗TNFα製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル

52週時点での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で30.5%（89/292例）及び本剤150mg投与群で38.6%（114/295例）であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染6.5%（19/292例）、鼻咽頭炎3.8%（11/292例）、本剤150mg投与群では上気道感染7.8%（23/295例）、鼻咽頭炎3.7%（11/295例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（F2310試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者219例（BASDAI[注3]総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS[注4]が4cm以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg#又は150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。150mg群の16週後のASAS[注5]20反応率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

注3）Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

注4）Visual Analogue Scale

注5）Assessment of SpondyloArthritis international Society

	150mg	プラセボ	オッズ比［95%信頼区間］p値※
ASAS 20	61.1%（44/72例）	28.4%（21/74例）	4.38［2.14,8.96］p<0.0001
ASAS 40	36.1%（26/72例）	10.8%（8/74例）	5.07［2.06,12.44］

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無（全体集団のみ）及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

156週での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で41.0%（43/105例）、本剤150mg投与群で45.9%（51/111例）であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染7.6%（8/105例）、鼻咽頭炎4.8%（5/105例）、下痢、気管支炎及びインフルエンザ3.8%（4/105例）、本剤150mg投与群では上気道感染及び鼻咽頭炎6.3%（7/111例）、インフルエンザ4.5%（5/111例）であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（H1301試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者30例（BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上）を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。16週後のASAS20反応率は70.0%（21/30例）、ASAS40反応率は46.7%（14/30例）であり、52週目までほぼ一定の値で推移した。

52週での副作用発現頻度は、本剤投与群で46.7%（14/30例）であった。主な副作用は、上咽頭炎7例（23.3%）、口内炎4例（13.3%）等であった[4]。

＊〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者555例（BASDAI総スコアが4以上、BASDAIの脊椎痛VASが4cm以上、かつCRP高値（基準値超）又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与（プラセボ、導入投与）又は150mgを4週間隔[注6]で皮下投与（非導入投与#）した。

主要な解析対象集団である抗TNFα製剤未治療患者において、主要評価項目である16週後のASAS40反応率は、本剤導入投与群でプラセボ群に比べて有意に高かった。

注6）1、2及び3週後にプラセボを皮下投与

	150mg 導入投与あり	プラセボ	オッズ比 [95%信頼区間] p値※
抗TNFα製剤 未治療患者集団 ASAS 40	41.5% (68/164例)	29.2% (50/171例)	1.72 [1.09,2.70] p=0.0197
全体集団 ASAS 40	40.0% (74/185例)	28.0% (52/186例)	1.77 [1.14,2.74] p=0.0197

※投与群、CRP基準値超又は以下（CRP+/−）及びMRI画像所見による仙腸関節炎の有無（MRI+/−）に基づく層別因子（CRP+かつMRI+、CRP+かつMRI−、CRP−かつMRI+）、抗TNFα製剤による治療経験の有無（全体集団での解析のみ）及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

52週での副作用発現頻度は、本剤導入投与群で44.9%（83/185例）であった。主な副作用は、本剤導入投与群で上咽頭炎9.2%（17/185例）、上気道感染及び尿路感染4.9%（9/185例）、頭痛3.2%（6/185例）であった[5)]。

＃本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。」である。

また、本剤の強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。」である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

セクキヌマブは、ヒト抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。

18.2 *In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞[6)]及びヒト皮膚線維芽細胞[7)]において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

18.3 *In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した[8)]。また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した[9)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

セクキヌマブ（遺伝子組換え）（Secukinumab（Genetical Recombination））

分子量

約151,000

本質

ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖（$C_{2268}H_{3477}N_{597}O_{686}S_{16}$：分子量：50,595.50）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖（$C_{1024}H_{1594}N_{280}O_{335}S_6$：23,379.68）2分子で構成される糖タンパク質

20．取扱い上の注意

20.1 室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、4日以内に使用すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

22．包装

〈コセンティクス皮下注150mgペン〉

1本

〈コセンティクス皮下注150mgシリンジ〉

1シリンジ

23．主要文献

1）社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析（2014年12月26日承認、CTD2.7.2-2.4） [20145119]

2）Ohtsuki, M. et al.：J. Dermatol. 2014；41（12），1039-1046 [20145357]

3）Imafuku, S. et al.：J. Dermatol. 2016；43（9），1011-1017 [20160759]

4）社内資料：活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験（H1301試験）（2018年12月21日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20180629]

＊5）社内資料：X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたセクキヌマブ国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）（CTD2.7.6-4.1.1） [20200390]

6）社内資料：ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.3.1） [20145120]

7）社内資料：ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.3.3） [20145121]

8）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.4.1） [20145122]

9）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.4.2） [20145123]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

0120-12-2834

受付時間：月～金 9：30～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.maruho.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

26.2 販売

maruho マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22

（14）

7419014 Z00000
0000241008

8

Lilly

**2020年9月改訂（第2版、効能変更）
*2019年11月改訂（第1版、効能変更）
貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 3999

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤
イキセキズマブ（遺伝子組換え）注射液

トルツ® 皮下注 80mg オートインジェクター
トルツ® 皮下注 80mg シリンジ

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

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

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
販売開始	2016年11月	

1. 警告

* 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、9.1.1、11.1.1参照]

** 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［1.2、9.1.1、11.1.1参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［1.1、8.2、9.1.2参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
有効成分	1シリンジ中 イキセキズマブ(遺伝子組換え)	80mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
	無水クエン酸	0.51mg
	塩化ナトリウム	11.69mg
	ポリソルベート80	0.30mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液(注射剤)	
pH	5.3～6.1	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1.3～1.6	

**‡4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

**‡5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者
［1.3参照］
〈強直性脊椎炎〉
5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3参照］
〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3参照］

**‡6.用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。
なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。
〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
7.2 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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.3 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場

合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

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

8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

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

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

***11.1.1 重篤な感染症**（0.4%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.2、2.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

****11.1.3 好中球数減少**（0.6%）

***11.1.4 炎症性腸疾患**（0.4%）

[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

- 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
- 160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

(1) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%（103/1150例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%（57/330例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。

(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0%（10/91例）に認められたが、中和抗体は確認されなかった。

(3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9%（84/606例）に抗

イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（6/606例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

*(4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した16週までに患者の5.2%（10/194例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。1.5%（3/194例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

**(5) X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した52週までに患者の8.9%（5/56例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。中和抗体は確認されなかったが、母集団薬物動態解析より、抗イキセキズマブ抗体陽性例においてイキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

(1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現率は、0.5/100人年（発現割合:0.5%、23/4204例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.14/100人年［95%信頼区間:1.07, 1.20］）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年（発現割合:0.5%、23/4204例）であった。

*(2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年（発現割合:0.5%、3/641例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率（1.05/100人年［95%信頼区間:0.94, 1.17］）と同程度であった[2)]。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

**(3) X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同試験の本剤投与群（198例、総曝露期間:143.5人年）において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

［1.1、8.5参照］

*15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血清中イキセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した[3)]。

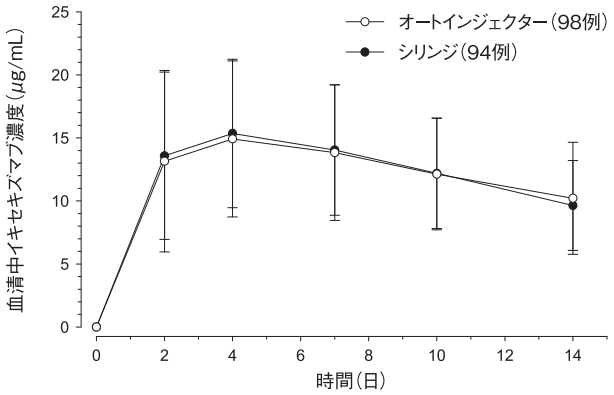


図1）外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1）外国人乾癬患者にイキセキズマブ160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C_{max}（μg/mL）	14.8 (46)	15.0 (45)
C_{14days}（μg/mL）	9.22 (51)	8.98 (40)
t_{max}[注1)]（day）	4.00 (1.88-14.01)	3.97 (1.88-13.96)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg・day/mL）	154 (44)	157 (41)

幾何平均値（変動係数%）

注1）中央値（最小値-最大値）

*‡**16.1.2 反復投与**

日本人乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔、12週以降、80mgを4週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表2のとおりであった[4)]。

表2）日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

		2週C_{pre}	12週C_{pre}	52週C_{pre}
乾癬の病型	全体集団	8.69 (46.7)[24]	9.35 (44.6)[26]	2.57 (66.2)[12]
	尋常性乾癬（関節症性乾癬を含む）	8.18 (47.7)[19]	9.43 (41.0)[20]	2.57 (70.2)[11]
	関節症性乾癬	4.94 (41.0)[5]	8.04 (40.6)[6]	2.23 (−)[2]
	膿疱性乾癬	13.3 (−)[2]	13.4 (−)[2]	−
	乾癬性紅皮症	9.67 (32.7)[3]	7.49 (66.9)[4]	2.60 (−)[1]

C_{pre}:投与前値（μg/mL）

幾何平均値（変動係数%）［例数］

日本人乾癬患者（9例）に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与24週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は11.4μg/mL（61%）であった[5)]。

強直性脊椎炎患者（42例）に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与16週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は3.48μg/mL（57%）であった[6)]。

日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者3例に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与16週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は2.50μg/mL（42%）であった[7)]。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された[8)]。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10～12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった[9)]。

表3）母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C_{max}（μg/mL）	14.9 (25.4)	14.4 (34.0)	17.1 (27.8)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg・day/mL）	164 (27.7)	164 (41.5)	195 (31.5)
C_{trough}（μg/mL）	8.04 (34.8)	8.49 (59.3)	10.1 (39.1)
$t_{1/2}$[注2)]（days）	11.4 (6.40-13.4)	13.2 (0.410-44.0)	12.2 (5.58-28.5)

幾何平均値（変動係数%）

注2）中央値（最小値-最大値）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国際共同第III相二重盲検比較試験（UNCOVER-1）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例（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。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔[注4)]で皮下投与した（導入投与期間:0～12週時）。導入投与期間（0～12週時）でイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者）と判断された患者を、12週時にイキセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群[注4)]、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した（維持投与期間:12～60週時）。

12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合（以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100）を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100についても、同様の結果が認められた（表2参照）[10),11)]。

表1）12週後のPASI 75、90、100達成率[注1)]

		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与[注4)]	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値[注2)]	
					2週間隔投与	4週間隔投与
全体集団	PASI 75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	85.2% [81.7%, 88.7%] <0.001	78.7% [74.7%, 82.7%] <0.001
	PASI 90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	70.4% [66.1%, 74.8%] <0.001	64.1% [59.6%, 68.7%] <0.001
	PASI 100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	35.3% [30.8%, 39.8%] <0.001[注3)]	33.6% [29.1%, 38.0%] <0.001[注3)]
日本人集団	PASI 75	100% (8/8例)	75.0% (9/12例)	0% (0/13例)	100% [100%, 100%] —	75.0% [50.5%, 99.5%] —
	PASI 90	75.0% (6/8例)	58.3% (7/12例)	0% (0/13例)	75.0% [45.0%, 100%] —	58.3% [30.4%, 86.2%] —
	PASI 100	37.5% (3/8例)	33.3% (4/12例)	0% (0/13例)	37.5% [4.0%, 71.0%] —	33.3% [6.7%, 60.0%] —

注1）PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

注2）投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴（効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満）及び体重（100kg以上・100kg未満）を説明変数としたロジスティック回帰モデル（全体集団のみ）

注3）ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

注4）本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

表2）60週後のPASI 75、90、100達成率[注5)]

		本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間]
				4週間隔投与
全体集団	PASI 75	77.7% (178/229例)	8.8% (20/226例)	68.9% [62.3%, 75.4%]
	PASI 90	70.7% (162/229例)	4.4% (10/226例)	66.3% [59.8%, 72.8%]
	PASI 100	52.0% (119/229例)	2.7% (6/226例)	49.3% [42.5%, 56.1%]
日本人集団	PASI 75	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 90	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 100	60.0% (3/5例)	0% (0/6例)	60.0% [17.1%, 100%]

注5）PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

導入投与期間における有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与及びプラセボでそれぞれ59.4%及び48.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.4%及び1.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ2.3%及び1.4%であった。本剤2週間隔投与における主な副作用は、注射部位反応40例（9.2%）、注射部位紅斑27例（6.2%）であった。

表3）導入投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	59.4% (257/433例)	48.7% (210/431例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.4% (6/433例)	1.2% (5/431例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	2.3% (10/433例)	1.4% (6/431例)

維持投与期間における本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与の有害事象の発現頻度は79.8%、重篤な有害事象の発現頻度は5.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.4%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎7例（5.9%）、注射部位反応4例（3.4%）であった。

表4）維持投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	79.8% (95/119例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.9% (7/119例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.4% (4/119例)

17.1.2 国際共同第III相二重盲検比較試験（IXORA-P）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例（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。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した（治験薬投与期間:0～52週時）。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合（以下、sPGA（0又は1））、PASI 75、PASI 90及びPASI 100を表5に示す[12)]。

表5）52週後の各評価指標の達成率[注6)]

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
本剤2週間隔投与	78.6% (480/611例)	85.9% (525/611例)	79.5% (486/611例)	59.7% (365/611例)

注6）sPGA（0又は1）、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

12週時でノンレスポンダー（sPGAスコアが2以上の被験者）と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA（0又は1）、PASI 75、PASI 90及びPASI 100達成率を表6に示す[13)]。

表6）12週時でノンレスポンダーと判断された患者の各評価指標の達成率（本剤2週間隔投与）[注7)]

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
12週	0% (0/96例)	61.5% (59/96例)	15.6% (15/96例)	0% (0/96例)
16週	43.8% (42/96例)	75.0% (72/96例)	41.7% (40/96例)	4.2% (4/96例)
52週	63.5% (61/96例)	81.3% (78/96例)	63.5% (61/96例)	31.3% (30/96例)

注7）sPGA（0又は1）、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

本剤2週間隔投与群における52週までの有害事象の発現頻度は74.2%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.1%であった。主な副作用は、注射部位反応46例（7.6%）、注射部位紅斑18例（3.0%）であった。

表7）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	74.2% (452/609例)	79.7% (247/310例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.3% (32/609例)	5.2% (16/310例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.1% (19/609例)	1.9% (6/310例)

17.1.3 国内第III相非盲検長期投与試験（UNCOVER-J）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。その効果は52週後まで持続し、それぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率[注8)]は、それぞれ80.0%（4/5例）、100.0%（5/5例）であった[14),15)]。

注8）ACR20における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

52週までの有害事象の発現頻度は86.8%、重篤な有害事象の発現頻度は3.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.3%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎8例（8.8%）、注射部位反応7例（7.7%）であった。

表8）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	86.8% (79/91例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)

17.1.4 国際共同第III相二重盲検比較試験（SPIRIT-P1）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝

子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔[注12)]で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[16)]。

表9）12週後及び24週後のACR20改善率[注9)]

	本剤2週間隔投与[注12)]	本剤4週間隔投与[注12)]	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値[注10)]	
				2週間隔投与	4週間隔投与
12週	60.2% (62/103例)	57.0% (61/107例)	31.1% (33/106例)	29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001	25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001
24週	62.1% (64/103例)	57.9% (62/107例)	30.2% (32/106例)	31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001	27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001

注9）ACR20における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

注10）投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、イキセキズマブ投与群（2週間隔投与群及び4週間隔投与群）のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。

表10）24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与[注12)]	4週間隔投与[注12)]	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差) (例数)	15.2±28.85 (98)	19.2±32.68 (100)	17.6±28.62 (94)
24週(平均値±標準偏差) (例数)	14.4±30.71 (80)	16.7±28.65 (76)	17.2±24.53 (59)
変化量(平均値±標準偏差) (例数)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.85 (82)	0.5±1.10 (61)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値[注11)]	-0.41 [-0.63, -0.19] <0.001	-0.33 [-0.55, -0.10] 0.004	—

注11）投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

24週までの有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.7%、66.4%及び47.2%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.9%、5.6%及び1.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ3.9%、1.9%及び1.9%であった。主な副作用は、本剤2週間隔投与では注射部位反応15例（14.7%）、注射部位紅斑13例（12.7%）、本剤4週間隔投与では注射部位反応12例（11.2%）、注射部位紅斑7例（6.5%）であった。

表11）24週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与[注12)]	本剤4週間隔投与[注12)]	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.7% (67/102例)	66.4% (71/107例)	47.2% (50/106例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.9% (3/102例)	5.6% (6/107例)	1.9% (2/106例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.9% (4/102例)	1.9% (2/107例)	1.9% (2/106例)

注12）本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

〈強直性脊椎炎〉

＊17.1.5 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-V）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）治療で効果不十分又は不忍容であった生物製剤による治療歴のない強直性脊椎炎患者341例（日本人7例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg[注13)]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔[注13)]又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[17)]。

注13）本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表12）16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率（ITT集団、NRI）

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注14)] [95%信頼区間] 調整p値[注14),注15)]
ASAS40	48.1% (39/81例)	18.4% (16/87例)	4.45 [2.20, 9.03] p<0.001
ASAS20	64.2% (52/81例)	40.2% (35/87例)	2.78 [1.48, 5.24]

注14）投与群、地域、ベースライン時の CRP を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注15）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913、Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ55.1%（43/78例）及び67.9%（53/78例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ42.0%及び39.5%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.2%及び0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はともに0%であった。主な副作用は、注射部位紅斑2例（2.5%）、上気道感染1例（1.2%）であった。

表13）16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	42.0% (34/81例)	39.5% (34/86例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.2% (1/81例)	0% (0/86例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	0% (0/81例)	0% (0/86例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は71.6%、重篤な有害事象の発現頻度は6.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.2% であった。主な副作用は、注射部位紅斑3例（3.7%）、注射部位反応3例（3.7%）、上咽頭炎3例（3.7%）であった。

＊17.1.6 外国第III相二重盲検比較試験（COAST-W）

NSAIDs及びTNF阻害薬治療で効果不十分又は不忍容であった外国人強直性脊椎炎患者316例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg[注16)]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔[注16)]又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[18)]。

注16）本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表14）16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率（ITT 集団、NRI）

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注17)] [95%信頼区間] 調整p値[注17),注18)]
ASAS40	25.4% (29/114例)	12.5% (13/104例)	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017
ASAS20	48.2% (55/114例)	29.8% (31/104例)	2.20 [1.26, 3.84]

注17）投与群、地域、ベースライン時のCRP、過去に使用したTNF 阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注18）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913、Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ39.8%（39/98例）及び61.2%（60/98例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ64.0%及び49.0%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ3.5%及び4.8%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ8.8%及び1.9%であった。主な副作用は、上気道感染6例（5.3%）、注射部位疼痛4例（3.5%）であった。

表15）16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	64.0% (73/114例)	49.0% (51/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.5% (4/114例)	4.8% (5/104例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	8.8% (10/114例)	1.9% (2/104例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は86.0%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は12.3% であった。主な副作用は、上気道感染10例（8.8%）、注射部位疼痛4例（3.5%）、上咽頭炎4例（3.5%）であった。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

**17.1.7 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-X）

生物製剤による治療歴がなく、NSAIDs治療で効果不十分又は不忍容であったX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者303例（日本人16例を含む）（BASDAI総スコアが4以上、全般背部痛のNRSスコアが4以上、かつCRP5mg/L超又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg[注19)]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔[注19)]又は4週間隔で52週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[19)]。

注19）本剤のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表16）16週後のASAS40反応率（ITT集団、NRI）

本剤4週 間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注20)] [95%信頼区間] 調整p値[注20),注21)]
35.4% (34/96例)	19.0% (20/105例)	2.36 [1.23, 4.51] p=0.010

注20）投与群、地域、MRI画像所見による仙腸関節炎の有無及びCRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注21）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom J 2011; 53: 894-913、Stat Med 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率は30.2%（29/96例）であり、長期投与による有効性の維持が示された[19)]。

52週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.6%及び57.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.1%及び1.0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ1.0%及び1.9%であった。主な副作用は、注射部位反応10例（10.4%）、注射部位紅斑3例（3.1%）であった。

表17）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週 間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.6% (63/96例)	57.7% (60/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.1% (2/96例)	1.0% (1/104例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	1.0% (1/96例)	1.9% (2/104例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられるIL-17Aに結合してIL-17Aの作用を中和すると考えられる。

18.2 IL-17Aに対する結合親和性及び特異性

本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが（解離定数:3pM未満）、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった（*in vitro*）[20)]。

18.3 IL-17A 誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

In vitro 試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した[20)]。

18.4 薬力学

第I相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた[21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イキセキズマブ（遺伝子組換え）[Ixekizumab (Genetical Recombination)]［JAN］

本　　質:イキセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

*__20.4__ 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、5日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈トルツ皮下注80mgオートインジェクター〉

1 mL［1オートインジェクター］

〈トルツ皮下注80mgシリンジ〉

1 mL［1シリンジ］

23. 主要文献

1）Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373

*2）Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10

3）Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113

4）社内資料:乾癬患者を対象とした国内第III相試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9)

5）社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)

*6）社内資料:強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBV試験、COAST-V)に基づく検討)

**7）社内資料:X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBX試験、COAST-X)に基づく検討)

8）社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第I相、第II相試験及び国際共同第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)

9）社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)

10）Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290

11）Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356

12）Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018,178(6), 1315-1323

13）社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)

14）Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155

15）Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362

16）Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87

*‡17）Van der Heijge D, et al.: Lancet. 2018; 392: 2441-2451

*‡18）Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(4): 599-611

**19）Deodhar A, et al.: Lancet. 2020; 395: 53-64

20）Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50

21）Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

26.2販売提携

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

2019年 5 月改訂（第 1 版）D27

日本標準商品分類番号
87239

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年
規制区分
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00013
販売開始	2002年 5 月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 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。［1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照］

1.2 感染症

1.2.1 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。［1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（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。［1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion 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（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。［2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照］

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。［2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照］

1.4 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。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.5 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。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 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。

〈乾癬〉

1.7 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。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 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。

〈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〉

1.9 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。

〈川崎病の急性期〉

1.10 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。

〈クローン病〉

1.11 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.12 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

2.3 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［1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照］

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加剤	精製白糖：500mg ポリソルベート80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）並びにウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

4. 効能又は効果

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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 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。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

5.2 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〉

5.3 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〉

5.4 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〉

5.5 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〉

5.6 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〉

5.7 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〉

5.8 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。

6. 用法及び用量

〈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。

〈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、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

〈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。

〈効能共通〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物学的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。

〈関節リウマチ〉

7.2 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、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。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 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[1)]。

7.4 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。

7.5 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。

〈乾癬〉

7.6 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。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。

〈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〉

7.7 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。

〈クローン病〉

7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、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。増量又は投与間隔の短縮を行っても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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.9 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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、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。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎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こと。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 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。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（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。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、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。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 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。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 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。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。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

8.9 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
適切な処置と十分な観察が必要である。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。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者は、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。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核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。
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 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）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。[8.3 参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者
(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者
血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

9.1.7 本剤投与経験のある患者
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上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TNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α 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。

9.5.2 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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、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。

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、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。

〈上記以外の効能〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（3.5%）
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）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。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。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。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。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（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。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）
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、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。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（0.1%）
AST、ALT、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）
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、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.4%）
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。

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）
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。[9.1.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）
脱力感、筋肉痛、CK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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
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）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
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（IgA血管炎）
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	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、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、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、放屁	
		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、皮膚腫瘤、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、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	膿瘍	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、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
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	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
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、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。）

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 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。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。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 150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。[2.5 参照]

15.1.3 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）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計（a＋c）※b	96	1	0.20
クローン病全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a＋c）※b	4055	21	14.49

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計（a＋c）※b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a＋c）※b	6331	50	52.37

※a：既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計（a＋c）※b	2877	15	19.46
全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a＋c）※b	17707	106	105.18

※a：既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

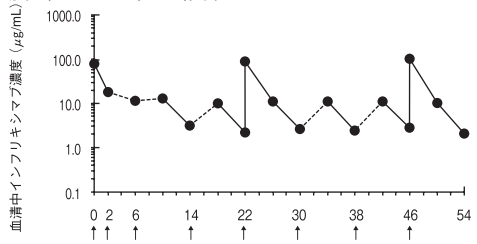
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈クローン病〉

16.1.1 反復投与における薬物動態

国内クローン病患者に本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



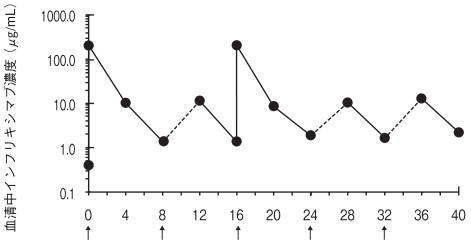
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝31～38）	平均値±標準偏差 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29μg/mLまで上昇した。



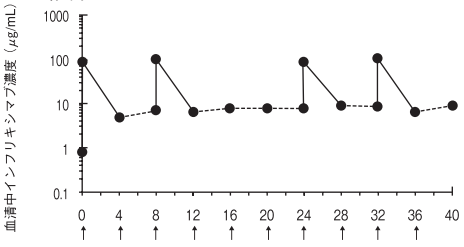
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量0週Cpre	増量0週C_{1H}	増量8週Cpre	増量16週Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg（n＝26～39）	平均値±標準偏差 メジアン	1.45±2.67 0.30	199.23±41.71 191.24	3.24±5.10 1.29	3.73±5.85 1.31	4.10±5.58 2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。



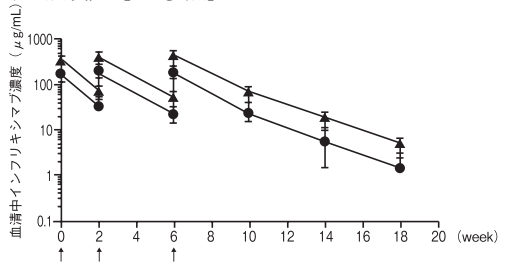
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ※			短縮0週Cpre	短縮0週C_{1H}	短縮4週Cpre	短縮8週Cpre	短縮40週
投与量	5mg/kg（n＝4～19）	平均値±標準偏差 メジアン	1.83±2.74 0.80	85.50±8.65 86.75	6.49±6.15 4.90	8.96±7.25 6.90	14.73±9.20 8.70

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：投与間隔短縮移行時を0週として集計した。

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST、ALTと相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n＝28～30）
—▲—：10mg/kg（n＝29～32）

外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

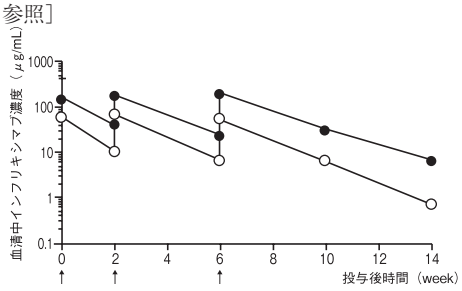
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：3mg/kg(n＝49)
－●－：10mg/kg(n＝48～51)

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n＝49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n＝48～51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8 参照]

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週C_{1H}	22週Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n＝86～99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n＝91～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n＝95～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）注1）は、3mg/kgで3.35［0.83～10.46］、6mg/kgで7.19［1.27～21.62］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注1）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

16.1.7 反復投与における薬物動態

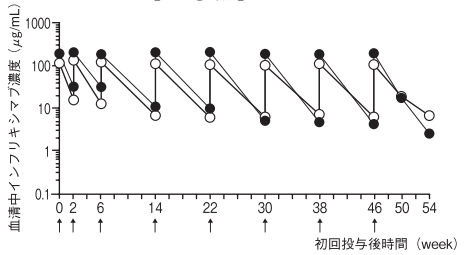
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8 参照]

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg(n＝3～4)
－●－：10mg/kg(n＝3～4)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	114.9±20.3 119.0	15.9±9.9 15.7	14.3±7.7 13.3	6.7±4.5 6.3	6.8±4.7 7.0
	10mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	193.1±17.2 185.9	32.5±22.7 32.9	26.0±17.6 32.1	5.9±6.3 5.2	4.8±6.1 2.6

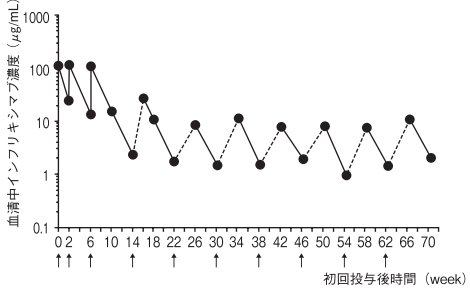
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度（中央値）は0.39μg/mLから2.27μg/mLの範囲で推移した（長期投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



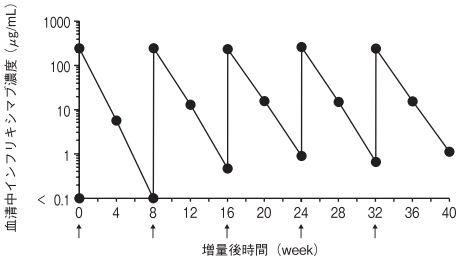
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン，n=27～35)
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n＝27～35)	平均値±標準偏差 メジアン	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.10 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は定量限界（0.1μg/mL）未満であったが、これら患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与40週後（8週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.10μg/mLまで上昇した。



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=44～51） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=51～44)	平均値±標準偏差	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

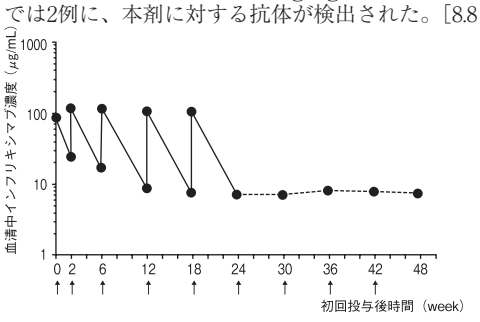
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注4）増量試験の患者（58例、790点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた33例では2例に、本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33） ↑：レミケード投与

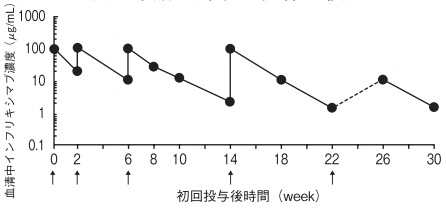
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

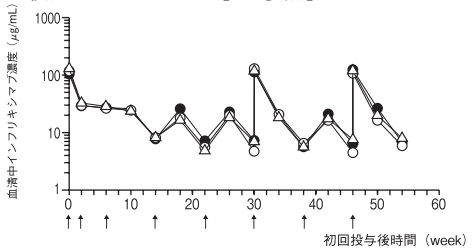
16.1.13 反復投与における薬物動態

ACT1試験において、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に点滴静脈内投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた116例では9例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。［8.8 参照］

〈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〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた18例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
－●－：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
－△－：神経型ベーチェット病（n=2又は3）
－○－：血管型ベーチェット病（n=3又は4）

・腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre (n=2)	54週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2～3)	平均値±標準偏差	116.05±29.09	9.45±4.09	6.99	7.95
		メジアン	130.00	8.40	6.99	7.95

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］

薬物動態パラメータ※			0週Cpre	0週C_{1H}	8週Cpre	8週C_{1H} (n=1)	16週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1～3)	平均値±標準偏差	4.38±3.41	209.69±51.45	11.51±6.54	170.77	5.06
		メジアン	4.39	190.57	9.77	-	-

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときの最高血中濃度（Cmax）は69.80±9.26μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73μg/mL（中央値）、消失半減期は179.3±71.2時間（平均値±標準偏差）、183.8時間（中央値）であった。本剤投与56日後には16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1μg/mL）未満であった。5mg/kgの単回投与を受けた16例では7例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］

16.3 分布

ヒトTNFαトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった。

16.4 代謝

ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、ヒトIgG$_1$と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

16.5 排泄

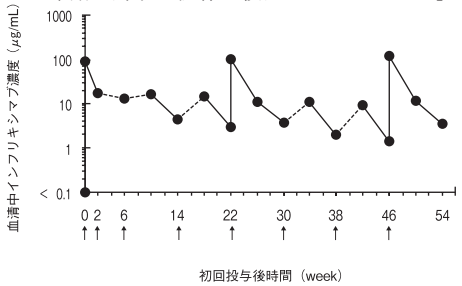
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

(1) 本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=8～14，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示↑：レミケード投与）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝8～14）	平均値±標準偏差 メジアン	91.19±10.60 91.48	4.71±3.36 4.54	4.28±3.32 3.75	4.19±3.69 3.62

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) **増量投与における薬物動態**

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

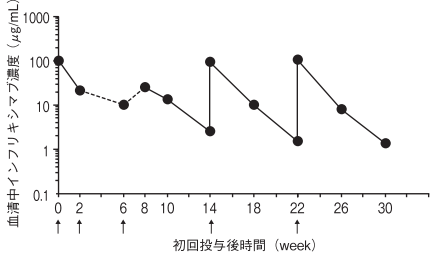
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

(3) 本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=14～21）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg（n=14～21）	平均値±標準偏差 メジアン	96.18±15.65 97.17	12.34±7.51 10.35	3.30±3.03 2.58	2.68±3.02 1.54	2.74±3.52 1.34

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下）では5例中4例、CDAI指標（投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では4例中3例が有効であった[2)]。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動は除く）は、本剤5mg/kg投与群で71.4%（5/7例）であった。主な副作用は、眠気42.9%（3/7例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（4週間隔投与を行った症例も含む）。なお、4週移行例の最終評価時の改善率は83.3%（15/18例）、寛解率は55.6%（10/18例）であった。

副作用発現頻度は、89.1%（57/64例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.1%（34/64例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg 8週間隔投与群で91.5%（65/71例）及び本剤10mg/kg 8週間隔投与群で53.8%（21/39例）であった。主な副作用は、5mg/kg群でDNA抗体陽性25.4%（18/71例）、鼻咽頭炎22.5%（16/71例）、10mg/kg群で鼻咽頭炎10.3%（4/39例）、DNA抗体陽性10.3%（4/39例）であった。

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（PCDAIが15ポイント以上減少、かつ30以下）を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者14例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降10mg/kgを8週間隔で46週まで投与した。54週後の改善率は91.7%（11/12例）、寛解率（PCDAI値が10以下）は75.0%（9/12例）であった（10mg/kg 8週間隔投与の増量投与を行った症例も含む）。本剤5mg/kg 8週間隔で効果が減弱した5例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、増量8週後の寛解率は60.0%（3/5例）であった。

副作用発現頻度は、64.3%（9/14例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性50.0%（7/14例）であった。

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（4/24例）に対して、5mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた[3)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で44.4%（12/27例）及びプラセボ群で24.0%（6/25例）であった。主な副作用は、本剤投与群でめまい7.4%（2/27例）、疲労感7.4%（2/27例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は本剤維持群で有意に長く（p＝0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週（p＝0.002）、54週以上（p<0.001）であった[4)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で65.3%（126/193例）、本剤10mg/kg維持群で58.9%（113/192例）、プラセボ維持群で53.2%（100/188例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛14.0%（27/193例）、不眠症10.9%（21/193例）、10mg/kg群で頭痛16.1%（31/192例）、咳嗽10.4%（20/192例）であった。

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26%（8/31例）に対して、5mg/kg群では68%（21/31例）であり、有意差が認められた[5)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg投与群で48.4%（15/31例）、本剤10mg/kg投与群で53.1%（17/32例）、プラセボ群で45.2%（14/31例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛16.1%（5/31例）、10mg/kg群で疲労感12.5%（4/32例）であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p＜0.001）[6]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で47.1%（65/138例）及びプラセボ維持群で60.4%（87/144例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛8.0%（11/138例）、疲労7.2%（10/138例）、悪心6.5%（9/138例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4%（11/47例）に対して、本剤投与群61.2%（30/49例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3%（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。

副作用発現頻度（随伴症状）は、本剤3mg/kg投与群で49.0%（24/49例）及びプラセボ群で51.1%（24/47例）であった。主な副作用（随伴症状）は、3mg/kg群で発熱12.2%（6/49例）であった。

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 増量による効果：54週後のACR-N改善（平均値±SD）は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた（p＝0.024）。10週後にACR基準20%以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5%（9/24例）、6mg/kg投与61.5%（16/26例）、10mg/kg投与61.5%（16/26例）であった。

(2) 関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00（いずれも中央値）であった。

副作用発現頻度は、86.1%（179/208例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.8%（112/208例）であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった[7]。

(1) 症状の軽減：54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群（MTX単独群）17.0%（15/88例）に対し、本剤投与群では41.9%（36/86例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

(2) 関節破壊の進展防止：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、プラセボ群が4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（p＜0.001）。

(3) 身体機能障害の改善：投与前から54週までの日常生活動作（ADL）の改善をHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.1（中央値）に対して本剤投与群0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6（中央値）に対して本剤投与群1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p＝0.002）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で62.5%（55/88例）及びプラセボ群で44.2%（38/86例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛14.8%（13/88例）であった。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前10.17±10.60回から投与後0.66±0.98回となり、有意に減少した（p＜0.001）。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性58.3%（7/12例）、皮膚炎41.7%（5/12例）であった。

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0%（0/19例）に対して、本剤投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1%（20/37例）、関節症性乾癬患者のACR基準20%改善率は83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1%（4/7例）、87.5%（7/8例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で85.7%（30/35例）及びプラセボ群で36.8%（7/19例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった。

17.1.14 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例（尋常性乾癬患者31例、関節症性乾癬患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例）を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアは本剤5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7%（11/27例）、関節症性乾癬患者では42.9%（3/7例）、膿疱性乾癬患者では33.3%（2/6例）、乾癬性紅皮症患者では40.0%（2/5例）であった。

副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性49.0%（25/51例）であった。

17.1.15 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、本剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.82±2.62に対して、本剤投与群－0.70±2.53であり、有意差が認められた（p＜0.001）[8)、9)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.2%（92/191例）及びプラセボ群で26.5%（26/98例）であった（22週まではプラセボ、24週以降は本剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20%以上改善率はそれぞれ97.0%（32/33例）、96.9%（31/32例）であった。

副作用発現頻度は、87.9%（29/33例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5%（16/33例）であった。

17.1.17 海外第Ⅲ相試験（ASSERT試験）

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群19.2%（15/78例）に対し、本剤投与群では61.2%（123/201例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）[10)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で64.9%（131/202例）及びプラセボ群で48.0%（36/75例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛7.9%（16/202例）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6%（37/104例）に対し、本剤投与群54.8%（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＝0.005）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で73.1%（76/104例）及びプラセボ群で59.6%（62/104例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性51.9%（54/104例）であった。

17.1.19 国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者21例を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、CAIスコア寛解率は、投与2週で60.0%（12/20名）となり、投与6、8週共に80.0%（16/20名）と増加し、投与10～30週までの間では64.3～87.5%で推移した。PUCAIスコア寛解率は、投与2週で35.0%（7/20名）となり、投与6、8週共に40.0%（8/20名）と増加し、その後、投与10～30週までの間では28.6～42.9%で推移した。また、Mayoスコアの改善率及び寛解率は、投与30週でそれぞれ42.9%（3/7例）、14.3%（1/7例）であった。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性57.1%（12/21例）であった。

17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2%（45/121例）に対し、本剤投与群69.4%（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＜0.001）[11]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.8%（59/121例）及びプラセボ群で42.1%（51/121例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛9.9%（12/121例）であった。

〈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〉

17.1.21 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は54.5%（6/11例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（急性型：頭部MRI画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及びIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は33.3%（1/3例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（PET/CTなどの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP及びESRが投与前と比較して低下した患者の割合）は100.0%（4/4例）であった。

副作用発現頻度は、66.7%（12/18例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性44.4%（8/18例）であった。

17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

なお、3例に副作用は認められなかった。

〈川崎病の急性期〉

17.1.23 国内第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者31例に対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（VGIH）2g/kg及び本剤5mg/kgを単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤投与群76.7%（56.6～96.7%）、VGIH群37.0%（11.9～62.1%）であった。また、冠動脈病変発現率はVGIH群20.0%（3/15例）に対し、本剤投与群6.3%（1/16例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で68.8%（11/16例）及びVGIH投与群で66.7%（10/15例）であった。主な副作用は、本剤投与群で二本鎖DNA抗体陽性68.8%（11/16例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与しているTNF α の作用を阻害する。その機序は可溶性TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型TNF α 発現細胞をCDC（補体依存性細胞傷害）あるいはADCC（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF α を解離させることによりTNF α の作用を阻害すると考えられている。

18.2 可溶性TNF α 結合作用

可溶性TNF α への結合定数は1.04×10^{10} M^{-1}であった[12]（in vitro）。

18.3 IL-6産生抑制作用

TNF α 刺激による線維芽細胞からのIL-6産生を抑制した[13]（in vitro）。

18.4 膜結合型TNF α 発現細胞に対する傷害作用

ヒトIgG_1のFc領域を有することから、CDC及びADCCにより膜結合型TNF α を発現するTNF α 産生細胞を傷害した[12]（in vitro）。

18.5 受容体結合TNF α 解離作用

TNF α 受容体に結合したTNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した（in vitro）。

18.6 TNF α 生物活性に対する中和作用

ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）［infliximab（genetical recombination）］

分子量：約149,000

本　質：ヒトIgG_1定常領域及びTNF α 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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg［1バイアル（20mL容器）］

23. 主要文献

1）Westhovens R, et al.:Arthritis Rheum. 2006;54（4）:1075-1086
2）Asakura H, et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2001;16（7）:763-769
3）Targan SR, et al.:N Engl J Med. 1997;337（15）:1029-1035
4）Hanauer SB, et al.:Lancet. 2002;359:1541-1549
5）Present DH, et al.:N Engl J Med. 1999;340（18）:1398-1405
6）Sands BE, et al.:N Engl J Med. 2004;350（9）:876-885
7）Lipsky PE, et al.:N Engl J Med. 2000;343（22）:1594-1602
8）Antoni C, et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64（8）:1150-1157
9）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2007;56（8）:2698-2707
10）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2005;52（2）:582-591
11）Rutgeerts P, et al.:N Engl J Med. 2005;353（23）:2462-2476
12）Scallon BJ, et al.:Cytokine. 1995;7（3）:251-259
13）Siegel SA, et al.:Cytokine. 1995;7（1）:15-25

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 製造元

Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

KHK4827

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

協和キリン株式会社

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 設定根拠 14
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 14
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 15
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 17
1.8.2.4 引用文献 23

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

KHK4827（一般名：ブロダルマブ（遺伝子組換え））の添付文書（案）を以下に示す。

20XX 年 XX 月改訂（部会前改訂版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24 箇月

日本標準商品分類番号
873999

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体製剤
ブロダルマブ（遺伝子組換え）製剤

ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe

承認番号	22800AMX00441
販売開始	2016 年 9 月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照］

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［8.1、11.1.1 参照］

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。［5.1-5.3 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ	
容量	1 シリンジ　1.5mL	
有効成分	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	210mg
添加剤	L-グルタミン酸 L-プロリン ポリソルベート 20	6.5mg 36mg 0.15mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液
pH	4.5～5.1
浸透圧比	約 1（生理食塩液対比）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。［1.3 参照］

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

〈強直性脊椎炎〉

5.2 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。［1.3 参照］

〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］

8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.3 参照］

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

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。［1.1、2.1、8.1 参照］

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［8.2 参照］

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、8.2 参照］

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

9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

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

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

9.1.4 活動期のクローン病の患者

クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.8%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。［1.2、8.1 参照］

11.1.2 好中球数減少（0.7%）

11.1.3 重篤な過敏症（0.02%）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔	毛包炎、真菌感染、蜂巣炎、耳感染、鼻炎、

		炎、インフルエンザ、気管支炎、尿路感染、ヘルペス感染	結膜炎、白癬、皮膚感染、気道感染、扁桃炎、帯状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍
皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器		悪心・嘔吐	下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球数減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安
その他		注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱、過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内 177 例中 3 例（1.7%）、海外 4,461 例中 122 例（2.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211 例中 2 例（0.9%）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。また、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後 148 例中 1 例（0.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

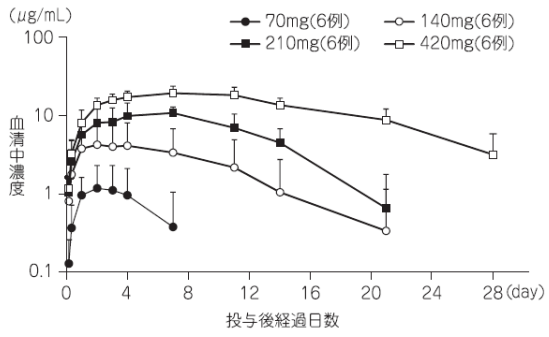
15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者 4,461 例（5,574.01 人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100 人年（23/4,461 例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.91［95%信頼区間：0.58，1.37］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100 人年（28/4,461 例）であった。体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者 148 例（163.0 人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。［1.1、8.3 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 70、140、210 及び 420mg 注) を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した 1)。



血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）

単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差（t_{max} は中央値（最小値，最大値））

#：5 例

16.1.2 反復投与

(1) 局面型皮疹を有する乾癬患者

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

反復皮下投与したときの 8～10 週目の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差（t_{max} は中央値（最小値，最大値））

(2) 体軸性脊椎関節炎患者

日本人の体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象として、本剤 210mg を初回投与後 2 週目までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに皮下投与したときの 14～16 週目の薬物

動態パラメータは以下のとおりであった[3]。

反復皮下投与したときの 14～16 週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・day/mL)
210mg	3	6.95 (2.84, 9.97)	26.0 ±24.4	331±312

平均値±標準偏差（t_{max} は中央値（最小値，最大値））

注）本剤の承認用量は 1 回 210mg である。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約 55%と見積もられた[4]。

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約 6.5～8.0L と見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる[4-6]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

中等度～重度の乾癬患者において、本剤（210mg 単回投与）との併用により、CYP3A4 の基質であるミダゾラム（2mg 単回投与）の C_{max} は 1.16（90%信頼区間：1.00～1.36、以下同様）倍、$AUC_{0-\infty}$ は 1.24（1.12～1.38）倍となった[7]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者（局面型皮疹の病変が体表面積（以下、BSA）の 10%以上、かつ Psoriasis Area and Severity Index（以下、PASI）スコアが 12 以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤 70、140 又は 210mg [注1)] を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与した。投与 12 週後の PASI スコア改善率及び PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上、100%改善した患者（以下、PASI 75/90/100 反応）の割合を次表に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高い PASI スコア改善率を示した。また、関節症性乾癬と診断され、ACR 基準評価[注2)] がベースラインから 20%以上改善した患者（以下、ACR20）の割合は、プラセボ群 0%（0/5 例）、210mg 群 100%（4/4 例）であった[2]。

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

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

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

副作用発現頻度は、プラセボ群で 18.4%（7/38 例）、70mg 群で 28.2%（11/39 例）、140mg 群で 35.1%（13/37 例）及び 210mg 群で 40.5%（15/37 例）であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、鼻咽頭炎、

咽頭炎、血中ビリルビン増加、錯感覚及び皮脂欠乏症 各 1.8%（2/113 例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（局面型皮疹の病変が BSA の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤 210mg を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与し、52 週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ（体重 100kg 以下は 45mg、100kg 超は 90mg）を 0、4、16、28、40 週に皮下投与した。投与 12 週後の PASI 75/100 反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した[8)]。

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

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

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

投与 12 週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で 12.5%（39/313 例）、ウステキヌマブ群で 15.3%（48/313 例）、210mg 群で 19.9%（124/622 例）であった。210mg 群で発現した主な副作用は、上気道感染 2.3%（14/622 例）及び関節痛 1.9%（12/622 例）であった。

〈関節症性乾癬〉

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

関節症性乾癬患者（関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ 3 ヵ所以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤 140 又は 280mg[注1)] を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与し、その後、本剤 280mg（すべての被験者が 24 週終了時点で 210mg に変更）を 2 週間隔で継続投与した。投与 12 週後の ACR 20 の割合は、140mg 群 36.8%（21/57 例）、280mg 群 39.3%（22/56 例）であり、プラセボ群 18.2%（10/55 例）と比較して高い割合を示した[9)]。

副作用発現頻度は、プラセボ群で 18.2%（10/55 例）、140mg 群で 30.4%（17/56 例）、280mg 群で 28.6%（16/56 例）であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上気道感染

6.3%（7/112 例）及び疲労 4.5%（5/112 例）であった。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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

副作用発現頻度は 53.3%（16/30 例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 16.7%（5/30 例）、毛包炎及び蕁麻疹各 6.7%（2/30 例）であった。

注 1）本剤の承認用量は 1 回 210mg である。

注 2）アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者 159 例[注 3)]（日本 30 例、韓国 44 例、台湾 85 例）を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤 210mg を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 16 週間皮下投与した。16 週以降は本剤 210mg を 52 週間皮下投与した。投与 16 週後の Assessment of SpondyloArthritis international Society（以下、ASAS）40 達成割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した[11]。

	プラセボ	210mg
ASAS40 達成	24.1% (19/79 例)	43.8% (35/80 例)
95%信頼区間	(15.1, 35.0)	(32.7, 55.3)
プラセボとの差	－	19.7%
P 値[#]	－	0.018

評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

P 値はベースライン時の CRP レベル（基準範囲上限以上、基準範囲上限未満）、地域（日本、韓国、台湾）及び疾患（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出。

また、本剤投与群の投与 68 週後[注 4)]の ASAS40 達成割合は 56.3%（45/80 例）であり、長期投与でも高い達成割合が維持された。

疾患別では、強直性脊椎炎患者における投与 16 週後[注 4)]の ASAS40 達成割合は、プラセボ群で 25.8%（16/62 例）（95%信頼区間：15.5, 38.5）、本剤投与群で 46.0%（29/63 例）（95%信頼区間：33.4, 59.1）と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は 20.2%であった。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与 16 週後[注 4)]の ASAS40 達成割合は、プラセボ群で 18.8%（3/16 例）（95%信頼区間：4.0, 45.6）、本剤投与群で 35.3%（6/17 例）（95%信頼区間：14.2, 61.7）と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は 16.5%であった。また、本剤投与群の投与 68 週後[注 4)]の ASAS40 達成割合は、

強直性脊椎炎患者で 57.1%（36/63 例）、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者で 52.9%（9/17 例）であった。

投与 16 週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で 25.3%（20/79 例）、本剤投与群で 32.5%（26/80 例）であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上咽頭炎 7.5%（6/80 例）、ALT 増加、AST 増加及び口腔内潰瘍形成が各 3.8%（3/80 例）であった。

68 週までの本剤投与被験者における副作用発現頻度は 64.9%（96/148 例）であった。主な副作用は、上咽頭炎 14.2%（21/148 例）、上気道感染 8.1%（12/148 例）及び口腔内潰瘍形成 4.1%（6/148 例）であった。

注 3）中央測定機関で強直性脊椎炎又は X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった 1 例（プラセボ群）を含む。

注 4）評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 IL-17RA 阻害作用

18.2.1 *In vitro* 試験でヒト IL-17RA に高い結合親和性を示し、ヒト IL-17A と競合的にヒト IL-17RA に結合した[12,13]。

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

18.3 乾癬に対する作用

18.3.1 抗マウス IL-17RA 抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状（表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離）や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカイン mRNA の発現を抑制した[18]。

18.3.2 本剤は乾癬患者の病変部皮膚における IL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B 及び IL-23A mRNA の発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性 T 細胞の集積を抑制した[19]（外国人データ）。

18.4 関節炎に対する作用

抗マウス IL-17RA 抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状（発赤及び腫脹）と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した[20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

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

分子量

約 147,000

本質

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1.5mL［1 シリンジ、注射針：27 ゲージ］

23. 主要文献

1) Osamu N, et al. : J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-207

2) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.7）

3) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.3）

4) Timmermann S, et al. : Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019; 125: 16-25

5) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.2）

6) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.3.2）

7) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.6）

8) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.11）

9) 社内資料：関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.12）

10) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.15）

11) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1）

12) 社内資料：ヒト IL-17RA 細胞外ドメインに対する結合親和性（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.1）

13) 社内資料：ヒト IL-17A と IL-17RA の結合に対する競合阻害作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.2）

14) 社内資料：ヒト全血中 IL-17RA 陽性白血球細胞に対する結合性（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.3）

15) 社内資料：ヒト IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 刺激依存的 GROα産生に対する阻害作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.4）

16) 社内資料：ヒト IL-17C 刺激依存的 DEFB4 mRNA 発現に対する阻害作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.5）

17) 社内資料：ヒト IL-25 刺激依存的 IL-5 産生に対する阻害作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.6）

18) 社内資料：マウス乾癬モデルに対する作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.9）

19) Russell CB, et al. : J Immunol. 2014; 192: 3828-3836

20) 社内資料：マウス炎症性関節炎モデルに対する作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.10）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町 1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。［1.3 参照］
- 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。
- 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉
5.2 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。［1.3 参照］
〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3 参照］

【設定根拠】

体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続試験として実施した 4827-006 試験で、体軸性脊椎関節炎に対する KHK4827 の有効性及び安全性を評価した。

4827-006 試験では 159 名が登録された。すべての被験者が KHK4827 210 mg 群又はプラセボ群にランダムに割り付けられ（KHK4827 210 mg 群 80 名、プラセボ群 79 名）、治験薬が投与された。有効性の主要評価項目である体軸性脊椎関節炎患者における Non-Responder Imputation を用いた Week 16 の ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%信頼区間：32.7%, 55.3%）と、プラセボ群の 24.1%（19 名/79 名）（95%信頼区間：15.1%, 35.0%）と比較して高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（p=0.018）であり、KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する主要評価項目の優越性が検証された。また、副次評価項目として体軸性脊椎関節炎患者における Week 16 の ASAS20 達成割合、強直性脊椎炎被験者における Week 16 の ASAS40 達成割合、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における Week 16 の ASAS40 達成割合、体軸性脊椎関節炎患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を評価した。その結果、評価した Week 16 の ASAS20 達成割合及び ASAS40 達成割合はプラセボ群より高く、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量はプラセボ群よりも大きかった。また、安全性の観点では、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群で有害事象の発現割合は同程度（プラセボ群 57.0%、KHK4827 210 mg 群 55.0%）であり、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降においても、特筆すべき安全性上の問題は認められなかった。

以上、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）に対する KHK4827 の有効性が確認され、かつ安全性に問題が見られなかったことから、効能又は効果に「強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を追加した。

効能又は効果に関連する注意：

治療ガイドラインとしては、2016 年に Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）/European League Against Rheumatism（EULAR）により発表された体軸性脊椎関節炎の治療に関する勧告（van der Heijde et al, 2017）が国際的に認知されており、本邦でも体軸性脊椎関節炎の治療にあたり、本ガイドラインが参照されている。また、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する薬剤治療も、強直性脊椎炎の治療に準じ、ASAS/EULAR の勧告を踏まえた治療方針が主流となっている。ASAS/EULAR の勧告（van der Heijde et al, 2017）では、生物学的製剤の治療対象となる体軸性脊椎関節炎患者は、2 種類以上の非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）を用いた治療でも効果不十分な場合に限定されている。生物学的製剤の第一選択は腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬となっているが、TNF 阻害薬で一定期間治療したにもかかわらず効果不十分又は不応の患者に対しては、他の TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬に切り替えることを推奨している。なお、最近公表された ACR/SAA/SPARTAN の体軸性脊椎関節炎の治療に関する勧告（Ward et al, 2019）では、NSAIDs 治療に効果不十分な axSpA 患者に対して TNF 阻害薬を使用すること、TNF 阻害薬が効果不十分又は不応の患者に対しては IL-17 阻害薬に切り替えること、安定した状態の axSpA に対する治療として、生物学的製剤の使用を継続することが推奨されている。また、4827-006 試験は NSAIDs に禁忌又は忍容性不良の場合を除き、NSAIDs を用いた治療でも効果不十分な患者を対象として実施し、登録された被験者のうち約 20%の被験者が TNF 製剤治療歴を有していた。これらのことから、効能又は効果に関連する使用上の注意として、強直性脊椎炎については「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。」、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎については「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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。」を設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

【設定根拠】

4827-006 試験での KHK4827 の用法・用量は、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の近縁疾患である関節症性乾癬を対象に KHK4827 の関節症状改善効果を検討した海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）及び第 III 相臨床試験（20090406 試験及び 20110144 試験）の結果から、「KHK4827 210 mg を Day 1（Week 0）、Week 1、

Week 2 に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定し、4827-006 試験にて体軸性脊椎関節炎に対する当該用法・用量の妥当性を確認した。

20101227 試験では、有効性の主要評価項目である Week 12 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群で 36.8%（21/57 名）、KHK4827 280 mg 群で 39.3%（22/56 名）であった。両 KHK4827 群でプラセボ群の 18.2%（10/55 名）と比較して有意な関節症状改善効果が認められ、KHK4827 群間で同様の関節症状改善効果を示した。また、ACR50/70 達成割合は、Week 12 における ACR20 と同様にいずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。20101227 試験の中間解析から、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg を投与したときに 280 mg と同様の有効性が示されると予測されたこと、Week 12～24 では、KHK4827 の関節症状改善効果が持続していることが示されたことから、長期投与期（～Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。変更後の KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与した長期投与期（Week 12～108）の評価において、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR20/50/70 達成割合から、Week 24 以降も関節症状の改善効果を持続することが確認された。

20101227 試験のほか、関節症性乾癬患者を対象に海外第 III 相臨床試験として 20090406 試験及び 20100144 試験が実施された。これらの KHK4827 の関節症状改善効果を検討した試験において、KHK4827 140 mg 群及び KHK4827 210 mg 群は顕著な関節症状改善効果を示した。20090406 試験では KHK4827 210 mg 群で KHK4827 140 mg 群と比較して高い効果を示し、20100144 試験では KHK4827 210 mg 群と KHK4827 140 mg 群の両投与群で同様の効果を示した。また、20101227 試験では KHK4827 210 mg 群の長期投与により関節症状改善効果が持続することが示された。関節症性乾癬と体軸性脊椎関節炎は類似した病態生理を有し、脊椎関節炎症状に対する KHK4827 の治療効果は同様と考えられることから、体軸性脊椎関節炎患者においても KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与することで顕著な関節症状改善効果が期待できると考えられた。

投与初期においては、関節症性乾癬を対象としたいずれの海外臨床試験でも、血清中 KHK4827 濃度の定常状態への早期到達のため Week 2 まで（Day 1（Week 0）及び Week 1）週 1 回投与とし、有効性及び安全性に問題ないことが確認されていることから、4827-006 試験でも同様に設定した。

4827-006 試験では、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して有意な疾患改善効果を認め、Week 16 以降の長期投与時（～Week 68）においてもその効果が持続することが示された。また、部分集団解析の結果から、検討した部分集団においてはおおむね KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して有効であることが示された。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の被験者数は限定的であったものの強直性脊椎炎患者と同様に KHK4827 が有効であることが示唆されたことから、体軸性脊椎関節炎のこれらの部分集団に対して同一の用法・用量を設定とすることは妥当と考えられた。

4827-006 試験の安全性は、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群で同様であり、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降においても、特筆すべき安全性上の問題は認められなかった。

以上の結果に基づき、本申請での強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に対する KHK4827 の用法・用量を設定した。なお、本設定は、本邦で既承認の「既治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」における用法・用量と同一である。

用法及び用量に関連する注意：
本剤による治療反応
【強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎】
4827-006 試験において、主要評価項目とした Week 16 の ASAS40 達成割合は KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%信頼区間：32.7%, 55.3%）であった。Week 16 の ASAS40 達成割合で、KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されていることから、投与開始 16 週で治療反応を見ることが必要であると考えた。また、治療効果が認められない場合には他の適切な治療へ切り替えることが適切であると考え設定した。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照］ **1.2 重篤な感染症** ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［8.1、11.1.1 参照］ 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の運用を十分に勘案すること。［5.1-5.3 参照］	1.1～1.3 は既存添付文書のとおり。 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験の結果より、本剤の安全性プロファイルは、これまでに得られている安全性プロファイルから変更がないと判断しており、乾癬と同一の注意喚起が必要と考える。 1.1 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）においても、緊急時に十分に対応できる医療機関及び医師のもとで投与されるよう、また、本剤投与により、感染症のリスクがあること、悪性腫瘍の発現が報告されていることを患者に十分に説明し、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤のベネフィット・リスクを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療が開始される必要があると考え設定した。 1.2 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）においても、臨床試験にて重篤な感染症が発現していることから、注意喚起が必要であると考え設定した。 1.3 本剤投与前に既存治療薬の適用について勘案する必要があると考え設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 重篤な感染症の患者 ［症状を悪化させるおそれがある。］［9.1.1 参照］ 2.2 活動性結核の患者 ［症状を悪化させるおそれがある。］［8.2 参照］ 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	既存の添付文書のとおり。 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験の結果より、本剤の安全性プロファイルは、これまでに得られている安全性プロファイルから変更がないと判断しており、乾癬と同一の注意喚起が必要と考える。
8. 重要な基本的注意	既存の添付文書のとおり。

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。［1.1、1.2、9.1.1、11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］ 8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.3 参照］ 8.4 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。	体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験の結果より、本剤の安全性プロファイルは、これまでに得られている安全性プロファイルから変更がないと判断しており、乾癬と同一の注意喚起が必要と考える。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者**	既存の添付文書のとおり。 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験の結果より、本剤の安全性プロファイルは、これまでに得

感染症が悪化するおそれがある。［1.1、2.1、8.1 参照］ **9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者** (1)結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［8.2 参照］ (2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、8.2 参照］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 **9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者** 自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。国内臨床試験において、自殺企図が 177 例中 1 例（0.6%）に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された 4,625 例中 16 例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3 例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211 例中 1 例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（初回承認時データ） 注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。 **9.1.4 活動期のクローン病の患者** クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。 クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するこ	られている安全性プロファイルから変更がないと判断しており、乾癬と同一の注意喚起が必要と考える。 なお、体軸性脊椎関節炎の臨床試験においては、自殺念慮、自殺企図に関連する事象の発現は認められなかった。

と。 動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 重篤な感染症**（0.8%） ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。［1.2、8.1 参照］ **11.1.2 好中球数減少**（0.7%） **11.1.3 重篤な過敏症**（0.02%） アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。 **11.2 その他の副作用**	体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験の結果より、本剤の安全性プロファイルは、これまでに得られている安全性プロファイルから変更がないと判断しており、乾癬と同一の注意喚起が必要と考える。そのため、既存の乾癬における副作用情報に対して 4827-006 試験の結果から得られた情報を含め、副作用の発現頻度を再集計した。また、添付文書記載名の見直しを実施した。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、気管支炎、尿路感染、ヘルペス感染	毛包炎、真菌感染、蜂巣炎、耳感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、気道感染、扁桃炎、帯状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍
皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛

消化器		悪心・嘔吐	下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球数減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安
その他		注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱、過敏症

14. 適用上の注意 **14.1 薬剤投与前の注意** 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。 **14.2 薬剤投与時の注意** 14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。 14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。 14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	既存の添付文書のとおり。 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験の結果より、本剤の安全性プロファイルは、これまでに得られている安全性プロファイルから変更がないと判断しており、乾癬と同一の注意喚起が必要と考える。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内 177 例中 3 例（1.7%）、海外 4,461 例中 122 例（2.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211 例中 2 例（0.9%）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。また、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎	15.1.1 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）における抗ブロダルマブ結合抗体及び抗ブロダルマブ中和抗体産生に関する情報を追記した。 15.1.2 既存の添付文書のとおり（記載整備のみ）。 15.1.3 既存の添付文書のとおり。 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の臨床試験において

関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後 148 例中 1 例（0.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。 注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。 15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。 15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者 4,461 例（5,574.01 人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100 人年（23/4,461 例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.91［95%信頼区間：0.58, 1.37］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100 人年（28/4,461 例）であった。体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者 148 例（163.0 人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。［1.1、8.3 参照］	は、悪性腫瘍の発現はなく、申請時点で「その他の注意」として追記の上、注意喚起すべき事項はないと考える。

1.8.2.4 引用文献

van der Heijde et al, 2017
van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-91

Ward et al, 2019
Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1599-613.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>JAN（日本名）：ブロダルマブ（遺伝子組換え）
JAN（英 名）：Brodalumab (Genetical Recombination)</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはブロダルマブ （遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ブロダルマブ（遺伝子組換え）
製剤：ルミセフ皮下注 210mg シリンジ
（1 シリンジ中ブロダルマブ（遺伝子組換え）210 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>♀</td><td>皮下</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>350を超える</td></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td rowspan="2">♂♀</td><td>皮下</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>350を超える</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>350</td><td>350を超える</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（頻度）</th><th>投与経路</th><th>投与量
（mg/kg/週）</th><th>無毒性量
（mg/kg/週）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="3">カニクイザル</td><td>1 ヵ月間
（週 1 回）</td><td>皮下及び
静脈内</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>350</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月間
（週 1 回）</td><td>皮下</td><td>0, 25, 90, 350</td><td>90</td><td>投与部位の反応</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月間
（週 1 回）</td><td>皮下</td><td>0, 10, 25, 90</td><td>90</td><td>皮膚及び舌の炎症</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において（国内：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 177例、海外：尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者4625例、計4802例）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は1711例（35.6%）であった。主な副作用（1.0%以上）は、上気道感染（5.1%）、鼻咽頭炎（3.7%）、頭痛（2.1%）、関節痛（2.1%）、そう痒症（1.9%）、疲労（1.7%）、口腔カンジダ症（1.6%）、副鼻腔炎（1.3%）、気管支炎（1.2%）、尿路感染（1.1%）、咽頭炎（1.0%）であった。</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>協和キリン株式会社（製造販売）</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

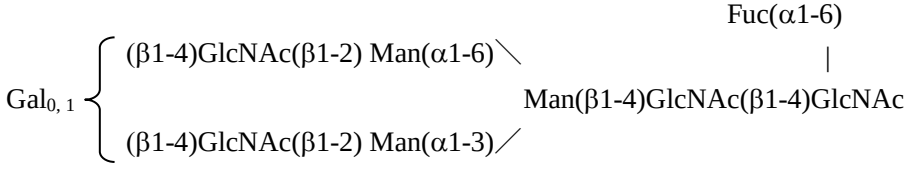
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWFQQKP GQAPRPLIYD
ASTRATGVPA RFSGSGSGTD FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ YDNWPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

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

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

主な糖鎖の推定構造



$C_{6360}H_{9810}N_{1706}O_{1996}S_{52}$（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖 $C_{2160}H_{3338}N_{576}O_{665}S_{20}$

L 鎖 $C_{1020}H_{1585}N_{277}O_{333}S_{6}$

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

（変更）下線部変更

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒　　性	
副　作　用	国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において（国内：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者 177 例及び体軸性脊椎関節炎患者 25 例、 海外：尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者 4625 例及び体軸性脊椎関節炎患者 123 例、計 4950 例）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は 1807 例（36.5%）であった。主な副作用（1.0%以上）は、上気道感染（5.2%）、上咽頭炎（4.0%）、頭痛（2.0%）、関節痛（2.0%）、そう痒症（1.9%）、疲労（1.7%）、口腔カンジダ症（1.6%）、副鼻腔炎（1.3%）、気管支炎（1.2%）、尿路感染（1.1%）、咽頭炎（1.1%）、悪心（1.0%）であった。
会　　社	

1.12　添付資料一覧

第4部　非臨床試験報告書

4.3　参考文献

2.4項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
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
該当資料なし

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.1.4-1	Partial Method Validation of an ELISA for the Quantitative Determination of AMG827 in Human Serum ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis and Exposure-Response Analysis of KHK4827 in Subjects With Axial Spondyloarthritis (4827-PPK-02)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

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

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.1-1	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study with an Open Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of KHK4827 in Subjects with Axial Spondyloarthritis	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	Determination of KHK4827 in Human Serum Samples by ELISA in support of Phase III Study (Protocol 4827-006) ([redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

5.3.5.1-3	Analysis of Human Serum Samples for the Detection of Anti-Drug Antibodies and Neutralizing Antibodies Against AMG 827 ( )	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

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

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.4-1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study With an Open-label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study With an Open-label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis (Interim Report 1)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study With an Open-label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis (Interim Report 2)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-4	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study With an Open-label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis (Interim Report 3)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-5	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: AMVISION-1	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-6	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: AMVISION-2	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.6-1	第5回安全性定期報告書	協和キリン株式会社	国内	社内資料	参考	無
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report No.1	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

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

5.4 参考文献

2.2項、2.5項、2.7項で引用した文献を添付した。