# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

**日本イーライリリー株式会社**

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

# 1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

# 目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ..... 1
1.5.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況 ..... 1
1.5.1.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量 ..... 1
1.5.1.2　申請効能以外での開発状況 ..... 2
1.5.1.2.1　小児潰瘍性大腸炎における開発 ..... 2

## 1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ミリキズマブ（遺伝子組換え）（治験成分記号：LY3074828、以下、ミリキズマブ［又は本薬］）は IL-12 には結合せず IL-23 p19 サブユニットに特異的に結合し、IL-23 のシグナル伝達を阻害するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

ミリキズマブは欧米において、潰瘍性大腸炎を対象に承認申請中であり、2023 年 2 月現在、いずれの国又は地域においても承認されていない。起源又は発見の経緯及び開発の経緯は主に第 2.5.1 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容等の記載場所を示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

**表 1.5-1　起源または発見の経緯及び開発の経緯**

| 第 1.5 項に記載する内容 | 第 2 部での記載場所 | |
|---|---|---|
| 起源又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談 | 2.5.1 | 製品開発の根拠 |
| 臨床試験の概略 | 2.5.3<br>2.5.4<br>2.5.5 | 臨床薬理に関する概括評価<br>有効性の概括評価<br>安全性の概括評価 |
| 本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載 | 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論 |
| 品質に関する概略 | 2.3 | 品質に関する概括資料 |
| 非臨床試験の概略 | 2.4 | 非臨床試験の概括評価 |

### 1.5.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況

#### 1.5.1.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量

実施した臨床試験成績に基づき有効性及び安全性を評価した結果、ミリキズマブが潰瘍性大腸炎に対する治療に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示されたため、点滴静注 300 mg、皮下注 100 mg オートインジェクター、及び皮下注 100 mg シリンジの 3 製剤について、以下の効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認申請を実施することとした（表 1.5-2、表 1.5-3 参照）。

**表 1.5-2　点滴静注製剤における効能又は効果、用法及び用量**

| 販売名 | オンボー点滴静注 300 mg |
|---|---|
| 効能又は効果 | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下 |

| | |
|---|---|
| | 投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回300 mgを4週間隔で3回点滴静注することができる。 |

**表 1.5-3　皮下注製剤における効能又は効果、用法及び用量**

| | |
|---|---|
| 販売名 | オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター／オンボー皮下注 100 mg シリンジ |
| 効能又は効果 | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| 用法及び用量 | ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了4週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として1回200 mgを4週間隔で皮下投与する。 |

#### 1.5.1.2　申請効能以外での開発状況

小児潰瘍性大腸炎に対する用法及び用量設定、並びに小児集団における有効性及び安全性を検討する目的で小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 II 相試験（I6T-MC-AMBU 試験、以下、AMBU 試験）等を国内外で実施中である。また、クローン病を対象とした国際共同第 III 相試験（I6T-MC-AMAM 試験）等を国内外で実施中である。

##### 1.5.1.2.1　小児潰瘍性大腸炎における開発

国内の UC 患者数の増加と並行して、小児 UC 患者数も近年増加しており、小児 10 万人当たりの患者数はおよそ 15 人と報告されている（Ishige et al. 2017）。疾患の経過は小児や成人に関わらず同様であるが、一般的に小児の UC はより激しい経過をたどり、より重症化しやすいことが知られている（Jakobsen et al. 2011、Ishige et al. 2010）。小児 UC 患者の 44～49%が直腸 S 状結腸限局型、36～41%が左側型、14～37%が全大腸型であり、症状の重症度については、小児の 50～60%が軽度、30%が中等度、19%が重度であると報告されている（Diefenbach and Breuer 2006）。

また、小児 UC には、原疾患以外にも多くのアンメット・メディカル・ニーズが存在する。小児 UC 患者は、成長障害や骨代謝異常等の複数の症状に悩まされており（Diefenbach and Breuer 2006; Sauer and Kugathasan 2010）、予測できない疾患の悪化や進行による心理的ストレスも受けている（Diefenbach and Breuer 2006）。

さらに、結腸症状の重症化や疾患の長期化が認められる患者においては、結腸癌のリスクが増大することが報告されている（Ekbom et al. 1990）。海外では、小児 UC 患者においては、7～10 歳で診断された以降は、1～2 年に一度は結腸内視鏡検査を受けることが推奨されている（Rosen et al. 2015）。15 歳以前に UC と診断された患者では、結腸癌の発現率は 20 歳で 5%増大し、35 歳では 40%増大する（Ekbom et al. 1990）。

以上のように、海外、国内問わず、小児 UC の治療薬のアンメット・メディカル・ニーズは非常に高い。代表的な治療薬であるステロイドは臨床的改善及び寛解の導入効果があるものの、寛解維持の効果はなく、長期の使用歴に伴う重大な副作用が知られている（Sidoroff and Kolho 2012;

Ruemmele et al. 2014; Bradley and Oliva Hemker 2012）。現在、中等症から重症の小児 UC の治療薬として国内外で承認されている生物学的製剤はインフリキシマブ及びアダリムマブのみであるが、一次無効や二次無効に対する懸念、さらに安全性上の問題（悪性腫瘍、重篤な感染症）が依然存在している（Miele et al. 2004）。したがって、小児 UC 患者に対する、より効果が高く、より安全な新たな治療薬の登場が期待されている。このような現状下、ミリキズマブの小児開発計画について医薬品[redacted]相談（オーファン以外）を実施し、現在、AMBU 試験（表 1.5-4 参照）を実施中である。参考文献については、第 2.5.7 項に示す。

**表 1.5-4 AMBU 試験の概略**

| |
|---|
| **標題：**中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の小児患者を対象とするミリキズマブの多施設共同非盲検薬物動態試験 |
| **開発の相：**第 II 相 |
| **目的：**小児患者にミリキズマブを投与したときの PK を評価する。 |
| **試験デザインの概略：**小児患者を対象にミリキズマブの安全性、PK、PD、及び臨床効果を評価し、[redacted]用量設定データを得ることを目的とした多施設共同非盲検第 II 相試験である。 |
| **対象集団：**中等症から重症の活動性 UC の小児で、UC の非生物学的製剤治療に対して効果不十分、二次無効、又は不耐の患者（生物学的製剤未治療）、及び／又は UC に対して 1 剤以上の生物学的製剤及び／又はヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害剤による治療を受けたことのある患者（生物学的製剤／JAK 阻害剤既治療）とした。 |
| **投与群及び投与期間：**ミリキズマブの導入用量として[redacted]を静脈内投与する。[redacted]に皮下投与する。[redacted]被験者は、次の用量段階まで増量し導入投与を継続するか、治験を中止する。最大用量まで投与している被験者に対しては、現行の用量で導入投与を継続できる。 |
| **目標症例数：**中等症から重症の活動性 UC 患者、約 30 例を被験者として組み入れる。 |

| 試験項目 | | [redacted] |
|---|---|---|
| 品質に関する試験 | | |
| 非臨床試験 | 毒性 | |
| | 薬理 | |
| | ADME | |
| 臨床試験 | 第 1 相試験 | |
| | 第 2 相試験 | |
| | 第 3 相試験 | |

———— 国内及び外国における試験

--------- 外国における試験

**図 1.5-1　　ミリキズマブの開発の経緯図**

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

## 1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

# 目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 ..... 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 ..... 1
1.6.2　外国における添付文書 ..... 1

# 1.6　外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1　外国における申請・承認状況

2023 年 2 月時点でミリキズマブ製剤（以下、本剤）が承認されている国はない。本剤は米国及び欧州において承認申請中である。

## 1.6.2　外国における添付文書

本剤の企業中核データシートの原文を添付する。

# Mirikizumab Core Data Sheet (CDS)



2頁目から最終頁までは非公表のため削除

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

## 1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

# 目次

1.7　同種同効品一覧表..... 1

## 1.7　同種同効品一覧表

日本において潰瘍性大腸炎を効能・効果として承認されている IL-23 P19 抗体製剤はない。本項には同種同効薬として中等症から重症の潰瘍性大腸炎を効能又は効果に承認されている「ウステキヌマブ」、「ベドリズマブ」、「トファシチニブ」、「ゴリムマブ」、「アダリムマブ」及び「インフリキシマブ」を、本製剤の案と共に表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

| | | | |
|---|---|---|---|
| 販売名 | オンボー点滴静注 300mg | オンボー皮下注 100mg オートインジェクター<br>同皮下注 100mg シリンジ | ステラーラ点滴静注 130mg |
| 一般名 | ミリキズマブ（遺伝子組換え） | ミリキズマブ（遺伝子組換え） | ウステキヌマブ（遺伝子組換え） |
| 会社名 | 日本イーライリリー株式会社 | 日本イーライリリー株式会社 | 製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社<br>販売元　田辺三菱製薬株式会社 |
| 効能又は効果 | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） | ○中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| 添付文書改訂日 | － | － | 2021 年 10 月改訂 |

| 販売名 | ステラーラ皮下注 45mg シリンジ | エンタイビオ点滴静注用 300mg | ゼルヤンツ錠 5mg |
|---|---|---|---|
| 一般名 | ウステキヌマブ（遺伝子組換え） | ベドリズマブ（遺伝子組換え） | トファシチニブクエン酸塩 |
| 会社名 | 製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社<br>販売元　田辺三菱製薬株式会社 | 武田薬品工業株式会社 | ファイザー株式会社 |
| 効能又は効果 | ○既存治療で効果不十分な下記疾患<br>尋常性乾癬、関節症性乾癬<br>○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） | ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）<br>○中等症から重症の活動期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） | ○既存治療で効果不十分な関節リウマチ<br>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| 添付文書改訂日 | 2021 年 10 月改訂 | 2023 年 1 月改訂 | 2022 年 12 月改訂 |

<table>
<tr><td>販売名</td><td>シンポニー皮下注 50mg シリンジ<br>同皮下注 50mg オートインジェクター</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL<br>同皮下注 40mg シリンジ 0.4mL<br>同皮下注 80mg シリンジ 0.8mL<br>同皮下注 40mg ペン 0.4mL<br>同皮下注 80mg ペン 0.8mL</td><td>レミケード点滴静注用 100</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>ゴリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社<br>発売元　田辺三菱製薬株式会社</td><td>製造販売元　アッヴィ合同会社<br>販売元　エーザイ株式会社<br>プロモーション提携　EA ファーマ株式会社</td><td>製造販売元　田辺三菱製薬株式会社<br>製造元　Janssen Biotech, Inc.</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）<br>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL<br>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL<br>ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL<br>既存治療で効果不十分な下記疾患<br>○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎<br>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL<br>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL<br>ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL<br>ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL<br>ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL<br>○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL<br>ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL<br>ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL<br>ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL<br>○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）<br>○化膿性汗腺炎<br>○壊疽性膿皮症<br>既存治療で効果不十分な下記疾患<br>○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬<br>○強直性脊椎炎<br>○腸管型ベーチェット病<br>○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎<br>○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>（参考）
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">ヒュミラ皮下注</th></tr>
<tr><th>20mgシリンジ 0.2mL</th><th>40mgシリンジ 0.4mL<br>40mgペン 0.4mL</th><th>80mgシリンジ 0.8mL<br>80mgペン 0.8mL</th></tr>
<tr><td>関節リウマチ</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>化膿性汗腺炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>壊疽性膿皮症</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</td><td>○</td><td>○</td><td>－</td></tr>
<tr><td>腸管型ベーチェット病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>クローン病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>○※</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
※：小児のみ</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患<br>○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）<br>○ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎<br>○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症<br>○強直性脊椎炎<br>○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<br>○川崎病の急性期<br>○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<br>（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br>中等度から重度の活動期にある患者<br>外瘻を有する患者<br>○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）</td></tr>
<tr><td>添付文書改訂日</td><td>2021 年 10 月改訂</td><td>2021 年 9 月改訂</td><td>2022 年 11 月改訂</td></tr>
</table>

JN
＊＊2021年10月改訂（第3版）
＊2020年3月改訂（第2版、効能変更）
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 873999 |


ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

# ステラーラ®点滴静注130mg

Stelara® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること


| 承認番号 | 22900AMX00514000 |
| --- | --- |
| 販売開始 | 2017年5月 |


## 1．警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

＊1.4 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勘案すること。[5.1、5.2参照]

＊1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・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 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.3、8.2、11.1.3参照]

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 | ステラーラ点滴静注130mg |
| --- | --- |
| 有効成分 | （1バイアル26mL中）<br>ウステキヌマブ（遺伝子組換え）130mg含有 |
| 添加剤 | 精製白糖2210mg、L-ヒスチジン20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物27mg、ポリソルベート8010.4mg、L-メチオニン10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.52mg |

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明な液 |
| --- | --- |
| pH | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液に対する比） |

## ＊4．効能又は効果

○中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

## ＊5．効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

## 6．用法及び用量

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

| 患者体重 | 投与量 |
| --- | --- |
| 55kg以下 | 260mg |
| 55kgを超える85kg以下 | 390mg |
| 85kgを超える | 520mg |

## 7．用法及び用量に関連する注意

7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。

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。

## 8．重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

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。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5参照]

8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。

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 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

## 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、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者**

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

**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。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

(2)結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

・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 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者**

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

**9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者**

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

### 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、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。

### 9.7 小児等

小児等の患者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 アナフィラキシー**(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

**11.1.2 重篤な感染症**(1%未満)

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

**11.1.3 結核**(頻度不明)

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

**11.1.4 間質性肺炎**(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### *11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| * 感染症及び寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 上気道感染、外陰腟真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎 | 歯肉炎 |
| 精神障害 | | | うつ病 |
| 神経系障害 | 頭痛 | 浮動性めまい | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 咽喉頭疼痛、鼻閉 | 好酸球性肺炎 |
| 胃腸障害 | 悪心 | 嘔吐、下痢 | |
| ** 皮膚及び皮下組織障害 | そう痒症 | 発疹、蕁麻疹、ざ瘡、過敏性血管炎 | 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 関節痛、筋痛、背部痛 | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 疲労 | 無力症、注射部位反応 | |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

**14.1.1** 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

**14.1.2** 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

**14.1.3** 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。

### 14.2 薬剤投与時の注意

**14.2.1** 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

**14.2.2** 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

**14.2.3** 調製後は8時間以内に投与完了すること。

**14.2.4** 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ0.2μm)を用いて投与すること。

**14.2.5** 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

**14.2.6** 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

## 15. その他の注意

### *15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験(本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

**15.1.2** 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

**15.1.3** 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

**15.1.4** 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の症例が報告されている。

**15.1.5** 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年(1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年(1例/434人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年(4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年(2例/433人年)であった。また、対照及び非対照期間において、6709名(11561人年)にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年(62例/11561人年)で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比:0.93[95%信頼区間:0.71、1.20]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年(56例/11545人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

**15.2.1** げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている[1)]。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2)]。

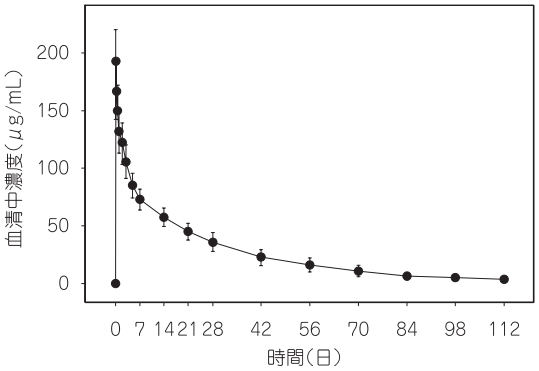
## 16. 薬物動態

### ＊16.1 血中濃度

〈効能共通〉

**16.1.1 単回投与**

健康成人に本剤6mg/kg※を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。[3)](外国人データ)




**外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移(平均値±標準偏差、69例)**

**薬物動態パラメータ(外国人データ)**

| | |
|---|---|
| $AUC_{\infty}$ (μg・day/mL) | 3132.4[注] (690.2) |
| $t_{1/2}$ (day) | 24.7[注] (6.2) |

平均値(標準偏差)、69例(注)68例)

※本剤の体重別用量群(承認用量):体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

〈クローン病〉

**16.1.2 単回投与(国際共同臨床試験)**

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に113(23.7) μg/mL(n=28)及び126(34.1) μg/mL(n=412)、8週後に4.04(2.92) μg/mL(n=15)及び7.09(4.57) μg/mL(n=292)を示した。[4)] [平均値(標準偏差)]

〈潰瘍性大腸炎〉

**16.1.3 単回投与(国際共同臨床試験)**

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に129(27.4) μg/mL(n=39)及び126(33.3) μg/mL(n=273)、8週後に7.40(4.04) μg/mL(n=36)及び9.14(5.50) μg/mL(n=224)を示した。[5)] [平均値(標準偏差)]

### 16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン[6)]と同様に代謝されると推察される。

## ＊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 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3001試験)**

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人症例56例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)[a)]を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗TNF薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6週目にclinical response[注1)]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の21.5%に対して、本剤130mg群で34.3%、本剤体重別用量(6mg/kg)[a)]群で33.3%であった。[7)]

注1)Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

| 投与量 | プラセボ | 130mg[b)] | 体重別用量(6mg/kg)[a)] |
|---|---|---|---|
| Clinical response rate(6週目) | 21.5% (53/247例) | 34.3%[c)] (84/245例) | 33.3%[c)] (83/249例) |

a):本剤の体重別用量群(承認用量):体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

b):国内未承認用量

c):p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、26.0%(64例/246例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.8%)、関節痛5例(2.0%)、鼻咽頭炎4例(1.6%)、発疹4例(1.6%)、上気道感染3例(1.2%)、そう痒症3例(1.2%)、筋痛3例(1.2%)であった。

本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、28.1%(70例/249例)であった。主要な副作用は、頭痛9例(3.6%)、嘔吐6例(2.4%)、悪心5例(2.0%)、疲労5例(2.0%)、上気道感染4例(1.2%)であった。

**17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3002試験)**

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人症例26例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)[a)]を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分であり、かつ抗TNF薬による治療歴がないか又は抗TNF薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6週目にclinical response[注1)]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の28.7%に対して、本剤130mg群で51.7%、本剤体重別用量(6mg/kg)[a)]群で55.5%であった。[8)]

注1)Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

| 投与量 | プラセボ | 130mg[b)] | 体重別用量(6mg/kg)[a)] |
|---|---|---|---|
| Clinical response rate(6週目) | 28.7% (60/209例) | 51.7%[c)] (108/209例) | 55.5%[c)] (116/209例) |

a):本剤の体重別用量群(承認用量):体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

b):国内未承認用量

c):p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、13.2%(28例/212例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(3.3%)、悪心3例(1.4%)、無力症3例(1.4%)、上気道感染2例(0.9%)であった。

本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、12.1%(25例/207例)であった。主要な副作用は、頭痛6例(2.9%)、上気道感染3例(1.4%)、悪心3例(1.4%)、鼻咽頭炎2例(1.0%)、嘔吐2例(1.0%)、疲労2例(1.0%)であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

**17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験(UCO3001試験)**

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者(日本人症例107例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)[b)]を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤(抗TNF薬又はベドリズマブ)又は既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節薬)で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8週目にclinical remission[注1)]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の5.3%に対して、本剤130mg群で15.6%、本剤体重別用量(6mg/kg)[b)]群で15.5%であった。[5)]

注1)Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

| 投与量 | プラセボ | 130mg[c)] | 体重別用量（6mg/kg）[b)] |
|---|---|---|---|
| Clinical remission（8週目） | 5.3%（17/319例） | 15.6%[a)]（50/320例） | 15.5%[a)]（50/322例） |

a）：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b）：本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
c）：国内未承認用量

本剤130mg群の副作用発現頻度は、11.2%（36例/321例）であった。主要な副作用は、頭痛7例（2.2%）、そう痒症5例（1.6%）、疲労3例（0.9%）、悪心3例（0.9%）、浮動性めまい2例（0.6%）、無力症2例（0.6%）であった。
本剤体重別用量（6mg/kg）群の副作用発現頻度は、14.1%（45例/320例）であった。主要な副作用は、上気道感染5例（1.6%）、疲労4例（1.3%）、そう痒症3例（0.9%）、頭痛3例（0.9%）、発疹3例（0.9%）、ざ瘡3例（0.9%）であった。

## 18．薬効薬理

### 18.1 作用機序

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し[9)]、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した[10)]。

### 18.2 薬理作用

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[11)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
［Ustekinumab（Genetical Recombination）］
分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖　$C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_{6}$
分子量：148,079～149,690
本　質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。

## 20．取扱い上の注意

**20.1** 激しく振盪しないこと。
**20.2** 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
**20.3** 凍結しないこと。

## 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

26mL［1バイアル］

## ＊23．主要文献


1）Langowsk JL，et al.：Nature．2006; 442: 461-456
2）Maeda A，et al.：Cancer Res．2006; 66: 2962-2969
3）社内資料：健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2）
4）社内資料：クローン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（UCO3001 寛解導入試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1）
6）Tabrizi MA，et al.：Drug Discov Today．2006; 11: 81-88
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3001）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
8）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3002）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3）
9）Luo J，et al.：J Mol Biol．2010; 402: 797-812
10）社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1）
11）社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1）


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

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
フリーダイヤル 0120-753-280
受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2


### 26.2 販売元


田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10



製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

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

JP503077JN

PN
＊＊2021年10月改訂（第3版）
＊2020年3月改訂（第2版、効能変更）
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 873999 |

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

# ステラーラ®皮下注45mgシリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 22300AMX00422000 |
| --- | --- |
| 販売開始 | 2011年3月 |

## 1．警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.6参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

＊1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。[5.1、5.2、5.3参照]

＊1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・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 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.3、8.2、11.1.3参照]

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 | ステラーラ皮下注45mgシリンジ |
| --- | --- |
| 有効成分 | （1シリンジ0.5mL中）<br>ウステキヌマブ（遺伝子組換え）45mg含有 |
| 添加剤 | 精製白糖38mg、L-ヒスチジン0.5mg、ポリソルベート80 0.02mg |

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液 |
| --- | --- |
| pH | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液に対する比） |

## ＊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
○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（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

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。[1.4参照]
・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。
・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

## ＊6．用法及び用量

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。
ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

## ＊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。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

7.2 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

7.3 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。）

7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

## 8．重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

**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。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

**8.3** 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.6参照]

**8.4** 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。

**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。

## 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、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者**
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

**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。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
・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 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者**
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

**9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者**
アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

**9.1.5 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、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。

### 9.7 小児等
小児等の患者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 アナフィラキシー**（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

**11.1.2 重篤な感染症**（1～5%未満）
ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

**11.1.3 結核**（頻度不明）
結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

**11.1.4 間質性肺炎**（頻度不明）
咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### ＊11.2 その他の副作用

| | | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|---|
| ＊ | 感染症及び寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 上気道感染 | 外陰腟真菌感染、副鼻腔炎、帯状疱疹、歯肉炎 | |
| | 精神障害 | | | うつ病 | |
| | 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい | | |
| | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 咽喉頭疼痛 | 鼻閉 | 好酸球性肺炎 |
| | 胃腸障害 | | 悪心、嘔吐 | 下痢 | |
| ＊＊ | 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症 | ざ瘡、蕁麻疹、過敏性血管炎 | 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 |
| | 筋骨格系及び結合組織障害 | | 関節痛 | 筋痛、背部痛 | |
| | 全身障害及び投与局所様態 | | 注射部位反応、疲労 | 無力症 | |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意
**14.1.1** 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

### 14.2 薬剤投与時の注意
**14.2.1** 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
**14.2.2** 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

## 15. その他の注意

### ＊15.1 臨床使用に基づく情報
**15.1.1** 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした本剤の国際共同臨床試験（ウステキヌマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。
**15.1.2** 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体

陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

**15.1.3** 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

**15.1.4** 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

**15.1.5** 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が報告されている。

**15.1.6** 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6709名（11561人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年（62例/11561人年）で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.93［95%信頼区間：0.71、1.20］年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。［1.1、8.3参照］

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

**15.2.1** げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている[1]。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている[2]。

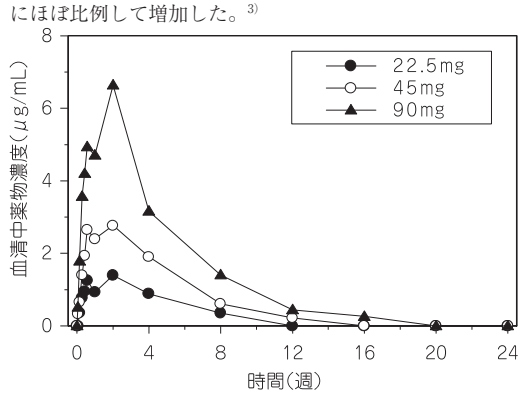
## 16. 薬物動態

### ＊16.1 血中濃度

**〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉**

**16.1.1 単回投与**

乾癬患者に本剤22.5mg※、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブの$C_{max}$及び$AUC_{\infty}$は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。[3]




**乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値、各6例）**

**薬物動態パラメータ**

| 用量 | 22.5mg※ | 45mg | 90mg |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 1.44（1.21～1.70） | 2.77（2.63～3.38） | 9.58（7.23～10.20） |
| $T_{max}$（day） | 6.99（4.76～12.24） | 10.48（4.73～14.00） | 10.49（6.98～13.99） |
| $AUC_{\infty}$（μg・day/mL） | 61.3（49.2～75.8） | 109.4（96.9～171.9） | 242.7（195.7～272.3） |

中央値（四分位範囲）、各6例
※本剤の承認用量は1回45/90mgである。

**16.1.2 反復投与**

乾癬患者に0、4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76μg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した。[4]

**16.1.3 体重の影響**

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった。（外国人データ）[5]

**〈クローン病〉**

**16.1.4 反復投与（国際共同臨床試験）**

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14μg/mL（n=7～9）及び1.98～2.26μg/mL（n=74～115）であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70μg/mL（n=6～7）及び0.62～0.76μg/mL（n=75～103）であった。[6]

**〈潰瘍性大腸炎〉**

**16.1.5 反復投与（国際共同臨床試験）**

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ2.46～2.96μg/mL（n=17～18）及び2.69～3.12μg/mL（n=131～148）であった。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.86～1.03μg/mL（n=17～19）及び0.93～1.23μg/mL（n=122～141）であった。[7]

**16.2 吸収**

乾癬患者に本剤を単回静脈内投与（0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg）又は単回皮下投与（0.27、0.675、1.35、2.7mg/kg）したときの血清中ウステキヌマブ濃度を用いて算出した、ウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約57.2%と推定された。（外国人データ）

**16.4 代謝**

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン[8]と同様に代謝されると推察される。

## ＊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 国内臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）**

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上）患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ45mg及び90mgを0、4週に投与し、以降12週毎にウステキヌマブを52週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12週後のPASI[注1)]スコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合（以下、PASI75）を下表に示す。12週後の本剤投与群におけるPASI75は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後64週目までほぼ一定の値で推移した。[4]

注1）Psoriasis Area and Severity Index

| 投与量 | プラセボ | 45mg | 90mg |
|---|---|---|---|
| 12週後PASI75 | 6.5%（2/31例） | 59.4%[a)]（38/64例） | 67.7%[a)]（42/62例） |

a）：p<0.0001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

本剤45mg群の副作用発現頻度は、87.5%（56例/64例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎27例（42.2%）、関節痛6例（9.4%）、頭痛5例（7.8%）、下痢4例（6.3%）、そう痒症2例（3.1%）であった。本剤90mg群の副作用発現頻度は、87.1%（54例/62例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎26例（41.9%）、ざ瘡3例（4.8%）、上気道感染2例（3.2%）、蕁麻疹2例（3.2%）、背部痛2例（3.2%）であった。

〈クローン病〉

**17.1.2 国際共同臨床試験（第Ⅲ相試験）**

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例20例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で8週目にclinical response[注1)]が得られた被験者における本試験44週目のclinical remission rate[注2)]を下表に示す。44週目にclinical remissionが得られた被験者の割合は、プラセボ群の35.9%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で53.5%、本剤90mgの12週間隔投与群で48.8%であった。[6)]

注1）Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

注2）CDAIスコア<150ポイント

| 投与量 | プラセボ | 90mg 8週間隔投与 | 90mg 12週間隔投与 |
|---|---|---|---|
| Clinical remission rate | 35.9%（47/131例） | 53.5%[a)]（68/127例） | 48.8%[b)]（63/129例） |

a）：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b）：p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、29.8%（39例/131例）であった。主要な副作用は、上気道感染6例（4.6%）、頭痛5例（3.8%）、鼻咽頭炎4例（3.1%）、外陰腟真菌感染3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、25.8%（34例/132例）であった。主な副作用は、頭痛4例（3.0%）、疲労3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）、上気道感染2例（1.5%）、鼻咽頭炎2例（1.5%）、発疹2例（1.5%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

**17.1.3 国際共同臨床試験（第Ⅲ相試験）**

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者（日本人症例92例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。44週目にclinical remission[注1)]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の24.0%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で43.8%、本剤90mgの12週間隔投与群で38.4%であった。[7)]

注1）Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

| 投与量 | プラセボ | 90mg 8週間隔投与 | 90mg 12週間隔投与 |
|---|---|---|---|
| Clinical remission | 24.0%（42/175例） | 43.8%[a)]（77/176例） | 38.4%[b)]（66/172例） |

a）：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b）：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、26.1%（46例/176例）であった。主要な副作用は、上気道感染5例（2.8%）、発疹5例（2.8%）、ざ瘡3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、注射部位反応3例（1.7%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、17.4%（30例/172例）であった。主な副作用は、疲労3例（1.7%）、関節痛3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、上気道感染2例（1.2%）、発疹2例（1.2%）であった。

## 18．薬効薬理

**18.1 作用機序**

*In vitro* 試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し[9)]、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した[10)]。

**18.2 薬理作用**

*In vitro* 試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[11)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
［Ustekinumab（Genetical Recombination）］

分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖　$C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$

分子量：148,079～149,690

本　質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。

## 20．取扱い上の注意

**20.1** 激しく振盪しないこと。

**20.2** 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

**20.3** 凍結しないこと。

## 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。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

**21.2** 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

## 22．包装

0.5mL［1シリンジ］

## ＊23．主要文献


1）Langowsk JL，et al.: Nature．2006; 442: 461-465
2）Maeda A，et al.: Cancer Res．2006; 66: 2962-2969
3）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験成績（JNS009-JPN-01）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2）
4）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（JNS009-JPN-02）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7）
5）社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験成績（PHOENIX 1）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3）
6）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3003）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4）
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（UCO3001 寛解維持試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2）
8）Tabrizi MA，et al.:Drug Discov Today．2006; 11: 81-88
9）Luo J，et al.：J Mol Biol．2010; 402: 797-812
10）社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）
11）社内資料： ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）


## 24．文献請求先及び問い合わせ先

〈乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

〈クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

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
フリーダイヤル 0120-753-280
受付時間9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

## 26．製造販売業者等

**26.1 製造販売元**

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

**26.2 販売元**

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10


製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

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

JP503057PN

2023年1月改訂（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 872399 |

ヒト化抗ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンモノクローナル抗体製剤

ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用

# エンタイビオ®点滴静注用300mg

Entyvio® for I.V. Infusion 300mg

貯法：2～8℃で保存
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)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 23000AMX00483 |
|---|---|
| 販売開始 | 2018年11月 |

## 1. 警告

〈効能共通〉

**1.1 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照］**

〈潰瘍性大腸炎〉

**1.2 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。［5.1参照］**

〈クローン病〉

**1.3 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。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。［5.2参照］**

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2.1** 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者［8.3、11.1.1参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | エンタイビオ点滴静注用300mg |
|---|---|
| 有効成分 | 1バイアル中<br>ベドリズマブ（遺伝子組換え）注1) 331.2mg注2) |
| 添加剤 | L-ヒスチジン 25.33mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 23.63mg<br>L-アルギニン塩酸塩 145.34mg<br>精製白糖 552mg<br>ポリソルベート80 3.31mg |

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。

注2）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから300mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局L-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLで溶解した薬液全量のうち、5mLに含まれる量は300mgとなる。

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | エンタイビオ点滴静注用300mg |
|---|---|
| 性状 | 白色からほとんど白色の塊又は粉末<br>（凍結乾燥製剤） |
| pH | 6.3注) |
| 浸透圧比 | 約1注)<br>（生理食塩液に対する比） |

注）日局注射用水、日局生理食塩液又は日局L-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLで溶解後、日局生理食塩液100mLで希釈したとき。

## 4. 効能又は効果

**○中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）**

**○中等症から重症の活動期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）**

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈潰瘍性大腸炎〉

**5.1** 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等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り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。［1.2、17.1.1、17.1.2参照］

〈クローン病〉

**5.2** 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等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り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。［1.3、17.1.3、17.1.4参照］

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1** 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

**7.2** 本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。［17.1.1、17.1.3参照］

## 8. 重要な基本的注意

**8.1** 本剤は$\alpha_4\beta_7$インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。［1.1、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照］

**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）には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。［1.1、9.1.3、11.1.2参照］

**8.3** 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度のInfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。［2.1、11.1.1参照］

**8.4** 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。[11.1.3参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者**

十分に観察すること。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、8.1、11.1.2参照]

**9.1.2 重度の感染症患者**

結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。[1.1、8.1、11.1.2参照]

**9.1.3 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) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

・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

[1.1、8.1、8.2、11.1.2参照]

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。

**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。ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている[1,2]。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。

**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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下していることが多い。

**10. 相互作用**

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 生ワクチン | 接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。 | 生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。 |

**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 Infusion reaction**（3.6%）

アナフィラキシーやInfusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがある。アナフィラキシーや重度のInfusion reactionが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。[2.1、8.3参照]

**11.1.2 重篤な感染症**（1.4%）

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3参照]

**11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）

PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

**11.2 その他の副作用**

| | 0.1～5% | 0.1%未満 |
|---|---|---|
| 精神神経系 | 頭痛 | |
| 消化器 | 悪心 | |
| 呼吸器 | 口腔咽頭痛、咳嗽 | |
| 皮膚 | 発疹、そう痒症 | |
| 筋・骨格系 | 関節痛、背部痛、四肢痛 | |
| その他 | 発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労 | 鼻咽頭炎 |

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤調製時の注意**

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

**14.1.1 溶解**

(1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水、日局生理食塩液又は日局L-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。

(2) バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。

(3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。

(4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

**14.1.2 希釈**

(1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。

(2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

**14.2 薬剤投与時の注意**

**14.2.1** 本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。

**14.2.2** 投与終了時には、ラインを日局生理食塩液30mLでフラッシュすること。

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

**15.1.1** 国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。[17.1.5参照]

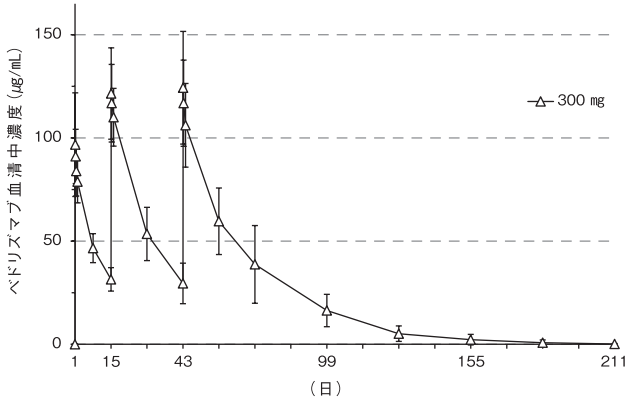
**15.1.2** 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている[3]。

## 16. 薬物動態

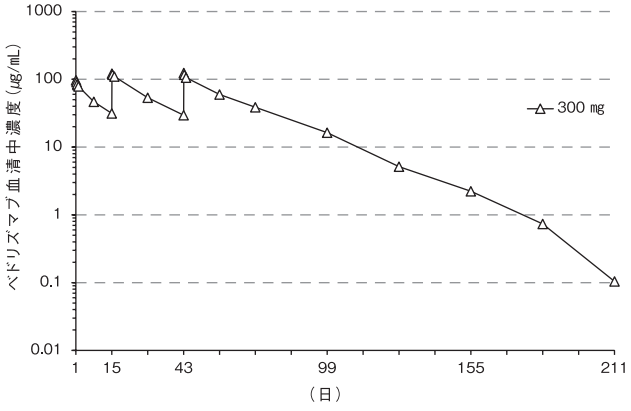
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与時の薬物動態

日本人潰瘍性大腸炎患者に、本剤300mgを0、2及び6週（1、15及び43日目）に点滴静注した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった[4]。




日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移（算術平均値±標準偏差）




日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移（算術平均値）

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

| パラメータ | 例数 | 1日目 | 43日目 |
|---|---|---|---|
| AUC（Day 0-14）（μg･day/mL）注1) | 6 | 739（12.4） | 1154（22.2） |
| AUC（Day 0-56）（μg･day/mL）注2) | 6 | - | 2511（33.1） |
| $C_{max}$（μg/mL） | 6 | 97.3（23.5） | 124.3（21.1） |
| $T_{1/2}$（day） | 6 | 9.46（10.5） | 17.4（22.1） |
| CL（L/day） | 6 | 0.258（16.2） | - |
| Vz（L） | 6 | 3.50（12.2） | - |

［幾何平均値（CV%）、$T_{1/2}$は算術平均値］

注1）投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積

注2）投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

#### 16.1.2 反復投与時の血清中トラフ濃度

（1）中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す[5]。

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度

| | 14週 | 22週 | 30週 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 30 | 26 | 25 |
| 血清中トラフ濃度（μg/mL） | 17.31±7.19 | 14.45±6.03 | 13.77±6.37 |

［算術平均値±標準偏差］

（2）中等症から重症の活動期日本人クローン病患者に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す[6]。

日本人クローン病患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度

| | 14週 | 22週 | 30週 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 10 | 9 | 8 |
| 血清中トラフ濃度（μg/mL） | 11.20±8.58 | 9.10±6.18 | 9.01±6.88 |

［算術平均値±標準偏差］

### 16.3 分布

健康成人にベドリズマブ450mgを静脈内点滴投与した時注)、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった[7]（外国人のデータ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgを初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注である。

### 16.5 排泄

ベドリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈潰瘍性大腸炎〉

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

（1）導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった[5]。［5.1、7.2参照］

二重盲検比較試験　10週時点成績

| | | 改善率注1) | | p値注2) |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 39.6%（65/164） | 32.9%（27/82） | 0.2722 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 53.2%（42/79） | 36.6%（15/41） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 27.1%（23/85） | 29.3%（12/41） | - |

注1）改善：以下の条件をともに満たした場合

-完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少

-血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下

注2）抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度は、本剤群では10.4%（17/164）であった。主な副作用は発熱1.2%（2/164）、倦怠感1.2%（2/164）、紅斑1.2%（2/164）及びそう痒症1.2%（2/164）であった[5]。

（2）維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回（0週、2週、6週）点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた[5]。［5.1、7.2参照］

二重盲検比較試験　60週時点成績

| | | 寛解率注1) | | p値注2) |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 56.1%（23/41） | 31.0%（13/42） | 0.0210 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 54.2%（13/24） | 35.7%（10/28） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 58.8%（10/17） | 21.4%（3/14） | - |

注1）寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下

注2）抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度は、本剤群では9.8%（4/41）であった[5]。

**17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験**

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた[8]。[5.1参照]

二重盲検比較試験　6週時点成績

| | | 改善率[注1] | | p値[注2] |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 47.1%（106/225） | 25.5%（38/149） | <0.0001 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 53.1%（69/130） | 26.3%（20/76） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 38.9%（37/95） | 24.7%（18/73） | - |

注1）改善：以下の条件をともに満たした場合
-完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
-血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
注2）無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度は、本剤群では15.6%（35/225）であった。主な副作用は頭痛3.1%（7/225）、悪心1.8%（4/225）、上気道感染1.3%（3/225）であった[8]。

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた[8]。[5.1参照]

二重盲検比較試験　52週時点成績

| | | 寛解率[注1] | | p値[注2] |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 41.8%（51/122） | 15.9%（20/126） | <0.0001 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 45.8%（33/72） | 19.0%（15/79） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 36.0%（18/50） | 10.6%（5/47） | - |

注1）寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下
注2）無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

導入療法及び維持療法を含めた全期間での副作用発現頻度は、本剤群では30.3%(37/122)であった。主な副作用は鼻咽頭炎4.1%(5/122)、インフルエンザ様疾患3.3%(4/122)、頭痛2.5%(3/122)、上気道感染2.5%（3/122）であった[8]。

**〈クローン病〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験**

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった[6]。[5.2、7.2参照]

二重盲検比較試験　10週時点成績

| | | 改善率[注1] | | p値[注2] |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 26.6%（21/79） | 16.7%（13/78） | 0.1448 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 50.0%（9/18） | 25.0%（4/16） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 19.7%（12/61） | 14.5%（9/62） | - |

注1）改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少
注2）抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準：10%

副作用発現頻度は、本剤群では12.7%（10/79）であった[6]。

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回（0週、2週、6週）点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりである[6]。[5.2、7.2参照]

二重盲検比較試験　60週時点成績

| | | 寛解率[注] | |
|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ |
| 全体 | | 41.7%（5/12） | 16.7%（2/12） |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 50.0%（2/4） | 40.0%（2/5） |
| | 抗TNFα治療歴有 | 37.5%（3/8） | 0.0%（0/7） |

注）寛解：CDAIスコアが150以下

副作用発現頻度は、本剤群では16.7%（2/12）であった[6]。

**17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験**

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の寛解率及び改善率は下表のとおりである。寛解率において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった[9]。[5.2参照]

二重盲検比較試験　6週時点成績

| | | 寛解率[注1] | | p値[注3] |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 14.5%（32/220） | 6.8%（10/148） | 0.0206 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 17.4%（19/109） | 9.2%（7/76） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 11.7%（13/111） | 4.2%（3/72） | - |

| | | 改善率[注2] | | p値[注3] |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 31.4%（69/220） | 25.7%（38/148） | 0.2322 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 42.2%（46/109） | 30.3%（23/76） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 20.7%（23/111） | 20.8%（15/72） | - |

注1）寛解：CDAIスコアが150以下
注2）改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少
注3）無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定、Hochberg法により検定の多重性を調整

副作用発現頻度は、本剤群では23.2%（51/220）であった。主な副作用は頭痛4.1%（9/220）、悪心2.3%（5/220）、疲労2.3%（5/220）、関節痛2.3%（5/220）であった[9]。

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた[9]。[5.2参照]

二重盲検比較試験　52週時点成績

| | | 寛解率[注1] | | p値[注2] |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤 | プラセボ | |
| 全体 | | 39.0%（60/154） | 21.6%（33/153） | 0.0007 |
| 部分集団 | 抗TNFα治療歴無 | 51.5%（34/66） | 26.8%（19/71） | - |
| | 抗TNFα治療歴有 | 29.5%（26/88） | 17.1%（14/82） | - |

注1）寛解：CDAIスコアが150以下

注2）無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

導入療法及び維持療法を含めた全期間での副作用発現頻度は、本剤群では40.9%（63/154）であった。主な副作用は悪心5.8%（9/154）、頭痛3.9%（6/154）、疲労3.2%（5/154）であった[9]。

〈効能共通〉

**17.1.5 本剤に対する抗体産生**

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は3.0%（8/269）であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は6.0%（86/1427）であった。[15.1.1参照]

## 18. 薬効薬理

**18.1 作用機序**

$\alpha_4\beta_7$インテグリンはメモリーTリンパ球表面に発現する。$\alpha_4\beta_7$インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと主に消化管に発現するMAdCAM-1との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1（VCAM-1）との結合は阻害しなかった（*in vitro*）[10]。

**18.2 消化管粘膜に対する作用**

ベドリズマブのマウス相同抗体であるAct-1はワタボウシタマリン（慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル）において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた[11]。

**18.3 消化管へのリンパ球浸潤の選択的抑制作用**

ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した[12]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）

（Vedolizumab [Genetical Recombination]）〔JAN〕

本質：ベドリズマブは、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$\alpha_4\beta_7$インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク及び定常部からなり、H鎖の239及び241番目のアミノ酸残基がAlaに置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

ベドリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1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150,000）である。

## 20. 取扱い上の注意

**20.1** 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。

## 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バイアル

## 23. 主要文献


1）Lahat A, et al.:J Crohns Colitis.2018；12(1)：120-123.
2）Julsgaard M, et al.:Gastroenterology.2018；154(3)：752-754.
3）ベドリズマブの薬力学試験成績（2018年7月2日承認、CTD 2.7.6.8）
4）ベドリズマブの薬物動態試験成績①（2018年7月2日承認、CTD 2.7.2.2）
5）ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績（2018年7月2日承認、CTD 2.7.6.9）
6）ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績（2019年5月22日承認、CTD 2.7.6.2）
7）ベドリズマブの薬物動態試験成績②（2018年7月2日承認、CTD 2.7.2.2）
8）ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績（2018年7月2日承認、CTD 2.7.6.10）
9）ベドリズマブのクローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績（2019年5月22日承認、CTD 2.7.6.3）
10）Soler D, et al.:J Pharmacol Exp Ther.2009；330(3)：864-875.
11）Hesterberg PE, et al.: Gastroenterology.1996；111(5)：1373-1380.
12）Fedyk ER, et al.:Inflamm Bowel Dis.2012；18(11)：2107-2119.


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）


## 26. 製造販売業者等

**26.1 製造販売元**


武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

**2022年12月改訂（第5版）
*2021年10月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

015

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873999 |

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

トファシチニブクエン酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注)

# ゼルヤンツ®錠5mg

XELJANZ® Tablets

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 22500AMX00869 |
|---|---|
| 販売開始 | 2013年7月 |

## 1. 警告

〈効能共通〉

* 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、9.8、11.1.1、11.1.8、15.1.1、17.3.1参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.5、8.8、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。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。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
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。[2.3、8.1、8.3、8.8、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

〈関節リウマチ〉

1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照］
2.3 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、8.1、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照］
2.4 重度の肝機能障害を有する患者［7.6、8.9、9.3、11.1.4、16.6.2参照］
2.5 好中球数が500/mm$^3$未満の患者［8.6、9.1.5、11.1.3、15.2.1参照］
2.6 リンパ球数が500/mm$^3$未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.3、15.2.1参照］
2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.3、15.2.1参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| | |
|---|---|
| 有効成分（含量） | 1錠中<br>トファシチニブクエン酸塩 8.078mg<br>（トファシチニブとして5mg） |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン |

### 3.2 製剤の性状

| 外形 | | | 識別コード | 色調等 |
|---|---|---|---|---|
| 上面 | 下面 | 側面 | | |
|  |  |  | JKI<br>5 | 白色<br>フィルム<br>コーティング錠 |
| 直径：約8.0 mm　厚さ：約4.2 mm | | | | |

## 4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

*5.1 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。[9.1.10、11.1.6、11.1.7、17.3.1参照]

〈関節リウマチ〉

5.2 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）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。

## 6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

**〈関節リウマチ〉**

7.1 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.2 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[8.9、9.3、11.1.4、16.6.2参照]

7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

7.4 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.5 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、8.9、9.2、9.3、11.1.4、16.6参照]

7.7 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

**8. 重要な基本的注意**

8.1 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1.1、1.2、2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1参照]

*8.2 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。また、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害剤に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もあることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、11.1.8、17.3.1参照]

8.3 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。

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、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.4 本剤投与により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。[1.1、9.1.1、9.1.3、9.1.9参照]

8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化(帯状疱疹等)が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1参照]

8.6 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1参照]

8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[2.4、7.2、7.6、9.3、11.1.4、16.6.2参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 感染症（重篤な感染症（敗血症等）又は活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者**

感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1参照]

**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）及び結核感染が疑われる患者**[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.3、8.8、11.1.1参照]

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

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

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

**9.1.3 易感染性の状態にある患者**

感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1参照]

**9.1.4 腸管憩室のある患者**

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

**9.1.5 好中球減少（好中球数500/mm$^3$未満を除く）のある患者**

好中球数が低い患者（1000/mm$^3$未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

**9.1.6 リンパ球減少（リンパ球数500/mm$^3$未満を除く）のある患者**

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

**9.1.7 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者**

ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

**9.1.8 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。[11.1.5参照]

**9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)**

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。[1.1、8.1、8.4、8.5、8.8参照]

***9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者**

他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。

心血管系事象のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等)を有する関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度はTNF阻害剤群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている。また、静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、死亡の発現頻度は本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。[5.1、11.1.6、11.1.7、17.3.1参照]

**9.2 腎機能障害患者**

[7.1、7.6、16.6.1参照]

**9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者**

減量し、慎重に投与すること。

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

**9.2.2 軽度の腎機能障害患者**

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

**9.3 肝機能障害患者**

[2.4、7.2、7.6、8.9、11.1.4、16.6.2参照]

**9.3.1 重度の肝機能障害患者**

投与しないこと。

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。

**9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスB)**

減量し、慎重に投与すること。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。

**9.3.3 軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスA)**

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。

**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍(無毒性量:30mg/kg/日)及び2.8倍(無毒性量:10mg/kg/日)、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍(無毒性量:1mg/kg/日)、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった[1)]。[2.8、9.4参照]

**9.6 授乳婦**

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

**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**

減量するなど注意すること。

重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

**10. 相互作用**

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。[16.4参照]

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|
| ** | CYP3A4阻害剤<br>マクロライド系抗生物質<br>(クラリスロマイシン、エリスロマイシン等)<br>ノルフロキサシン等<br>アゾール系抗真菌剤<br>(イトラコナゾール、ボリコナゾール等)<br>カルシウム拮抗剤<br>(ジルチアゼム、ベラパミル)<br>アミオダロン<br>シメチジン<br>フルボキサミン<br>抗HIV剤<br>(リトナビル、アタザナビル、ネルフィナビル)<br><br>グレープフルーツ<br>[16.7.2参照] | トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。)するなど用量に注意すること。 | これらの薬剤等はCYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| | フルコナゾール<br>[16.7.3参照] | トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。<br>併用時には本剤を減量(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。)するなど用量に注意すること。 | フルコナゾールはCYP3A4及びCYP2C19の代謝活性を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| | CYP3A4誘導剤<br>抗てんかん剤<br>(バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等)<br>リファンピシン<br>リファブチン<br>モダフィニル<br><br>セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品<br>[16.7.5参照] | トファシチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。 | これらの薬剤等はCYP3A4を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。 |
| | 肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 | 関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現割合上昇が認められている。 | 機序は不明である。 |

**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**

帯状疱疹(3.6%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎等を含む)(1.0%)、敗血症(0.1%)、結核(0.1%)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致命的な経過をたどることがある。

本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3、8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1参照]

**11.1.2 消化管穿孔**(0.1%)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

**11.1.3 リンパ球減少**（0.5%）、**好中球減少**（0.4%）、**ヘモグロビン減少**（0.3%）

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm$^3$未満の場合には、投与を中止すること。

好中球数：本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm$^3$である場合は、好中球数が1000/mm$^3$を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、15.2.1参照]

**11.1.4 肝機能障害、黄疸**

ALT（1.2%）、AST（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、16.6.2参照]

**11.1.5 間質性肺炎**（0.1%）

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、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

**11.1.6 静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1参照]

***11.1.7 心血管系事象**（頻度不明）

心筋梗塞等の心血管系事象があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1参照]

***11.1.8 悪性腫瘍**（頻度不明）

[1.1、8.2、17.3.1 参照]

**11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 1%以上5%未満 | 0.1%以上1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|---|
| 感染症及び寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎 | 単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎 | 脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎 | 非定型マイコバクテリア感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症 |
| 血液及びリンパ系障害 | | 貧血 | 白血球減少 | | |
| 免疫系障害 | | | | | 過敏症（蕁麻疹、血管浮腫等） |
| 代謝及び栄養障害 | | 高脂血症 | 脂質異常症 | 脱水 | |
| 精神障害 | | | 不眠症 | | |
| 神経系障害 | 頭痛 | 錯感覚 | | | |
| 血管障害 | | 高血圧 | | | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 咳嗽 | 呼吸困難、副鼻腔うっ血 | | |
| 胃腸障害 | | 悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐 | 胃炎 | | |
| 肝胆道系障害 | | | 脂肪肝 | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹 | そう痒症、紅斑 | | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 関節痛 | 筋骨格痛、関節腫脹、腱炎 | | |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | 疲労、発熱 | 末梢性浮腫 | | |
| 臨床検査 | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 血中コレステロール増加、γ-GTP増加 | 低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常 | | |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | | | 靱帯捻挫 | | 肉離れ |

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

**〈関節リウマチ〉**

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ2.3及び4.9であった。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている[3,4]。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

15.1.3 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

**15.2 非臨床試験に基づく情報**

15.2.1 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、11.1.3参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30mg/kg/日以上の雌）、良性胸腺腫（75mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた[5]。

15.2.3 サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた[6,7]。

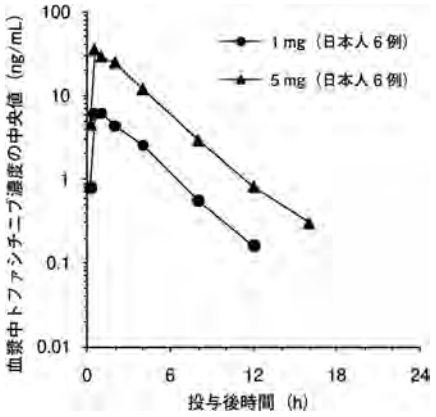
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与[注)]したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した[8)]。

| | | 日本人被験者 | |
|---|---|---|---|
| | | 1mg (N=6) | 5mg (N=6) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) | 幾何平均値 | 22.0 | 111 |
| | %CV | 28 | 22 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 幾何平均値 | 7.32 | 41.3 |
| | %CV | 14 | 35 |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.75 | 0.50 |
| | 範囲 | 0.50-2.00 | 0.50-1.00 |
| $t_{1/2}$ (h) | 算術平均値 | 1.96 | 2.49 |
| | 範囲 | 1.69-2.40 | 2.06-3.60 |




#### 16.1.2 反復投与

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与[注)]したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数(単回投与時の$AUC_{0-12}$に対する反復投与5日目の$AUC_{0-12}$の比)は1.15であった[8)]。

| | | 単回投与 | 反復投与 |
|---|---|---|---|
| | | 1日目[a)] (N=6) | 8日目[a)] (N=6) |
| AUC τ[b)] (ng・h/mL) | 幾何平均値 | 387 | 445 |
| | %CV | 32 | 25 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 幾何平均値 | 141 | 136 |
| | %CV | 34 | 32 |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.75 | 0.75 |
| | 範囲 | 0.50-1.00 | 0.50-1.00 |
| $t_{1/2}$ (h) | 算術平均値 | 3.14 | 3.28 |
| | 範囲 | 2.36-4.06 | 2.58-3.97 |
| 累積係数[c)] | 幾何平均値 | - | 1.15 |
| | %CV | - | 10 |

a) 投薬スケジュール：1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与（8日目は朝1回のみ投与）
b) 投与間隔（τ）：12時間
c) 8日目のAUC τ/1日目のAUC τ

国内外で実施した第Ⅱ相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者（男性、70kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス≧80mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0Lであった。また推定値より本剤5mg 1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）60.4（17）ng/mL、トラフ濃度（$C_{min,ss}$）4.39（51）ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUC τ）262（20）ng・h/mLと推定された[9)]。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ（投与前）濃度が得られている。

| 週 | 外国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 | トラフ濃度 (ng/mL) | 例数 | トラフ濃度 (ng/mL) |
| 投与2週目 | 391 | 5.07［0.00, 199］ | 46 | 4.78［0.447, 21.9］ |
| 投与8週目 | 388 | 4.78［0.00, 133］ | 46 | 4.46［0.00, 112］ |

中央値［最小値, 最大値］
定量下限（0.100ng/mL）未満の場合は0.00とした。
前回投与時から採血までの中央値（四分位範囲）は13時間（12～15時間）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3L/h、V/Fは116Lであった。また本剤5及び10mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］はそれぞれ、$C_{max,ss}$ 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、$AUC_{\tau}$ 211（23）及び404（25）ng・h/mLと推定された[10)]。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1
外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10mgを単回経口及び静脈内（Ⅳ）投与[注)]しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14%（90%信頼区間：70.32～78.16%）であった[11)]（外国人データ）。

#### 16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者16例に、本剤10mgを単回経口投与[注)]しPKに対する食事の影響を評価した。$AUC_{0-\infty}$を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%（90%信頼区間：3～10%）増大したのに対し、$C_{max}$は約32%（90%信頼区間：20～42%）減少した[12)]（外国人データ）。

### 16.3 分布

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積（$V_{ss}$）は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM(312ng/mL)において1.2であった[11,13～15)]。

### 16.4 代謝

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450（CYP）3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注)]したときの定常状態における非結合型$C_{max}$（0.24μM）の125倍の濃度（$IC_{50}$>30μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注)]したときの定常状態における非結合型$C_{max}$（0.24μM）の417倍の濃度（$IC_{50}$>100μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7）の活性を有意に阻害しないことが示されている[16～19)]。［10. 参照］

### 16.5 排泄

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった[16)]。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)] したとき、全被験者で$C_{max}$の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における$AUC_{0-\infty}$の平均値の比は、それぞれ137%（90%信頼区間：97～195%）、143%（90%信頼区間：101～202%）及び223%（90%信頼区間：157～316%）であった。$t_{1/2}$の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した[20]（外国人データ）。

| | 正常<br>(N=6) | 軽度<br>(N=6) | 中等度<br>(N=6) | 重度<br>(N=6) |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0-\infty}$<br>(ng・h/mL) | 260<br>(71.5) | 357<br>(109) | 370<br>(154) | 579<br>(214) |
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | 91.2<br>(25.3) | 84.9<br>(23.2) | 95.0<br>(47.5) | 107<br>(28.6) |
| $t_{max}$<br>(h) | 0.8<br>(0.5-1.5) | 1.0<br>(0.5-1.5) | 0.8<br>(0.5-2.0) | 0.8<br>(0.5-1.5) |
| $t_{1/2}$<br>(h) | 2.37<br>(0.36) | 2.83<br>(0.86) | 2.88<br>(0.65) | 3.77<br>(0.48) |

$AUC_{0-\infty}$及び$C_{max}$：幾何平均値（標準偏差）、$t_{max}$：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10mgを単回経口投与[注)] したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値（標準偏差）は0.73（0.15）であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。［7.1、7.6、9.2参照］

#### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)] したとき、軽度肝障害群の$C_{max}$の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群の$C_{max}$の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は65%高かった。$t_{1/2}$の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した[21]（外国人データ）。［2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、11.1.4参照］

| | 正常<br>(N=6) | 軽度<br>(N=6) | 中等度<br>(N=6) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-\infty}$<br>(ng・h/mL) | 355<br>(82.6) | 366<br>(55.9) | 584<br>(280) |
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | 60.5<br>(14.2) | 60.1<br>(17.0) | 89.9<br>(30.6) |
| $t_{max}$<br>(h) | 3.0<br>(1.0-6.0) | 2.5<br>(0.5-4.0) | 0.8<br>(0.5-2.0) |
| $t_{1/2}$<br>(h) | 4.09<br>(0.94) | 4.37<br>(0.41) | 5.41<br>(1.08) |

$AUC_{0-\infty}$及び$C_{max}$：幾何平均値（標準偏差）、$t_{max}$：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 メトトレキサート

本剤とメトトレキサート（15～25mg 週1回投与）の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3%（90%信頼区間：-1～7%）、$C_{max}$の増加は3%（90%信頼区間：-6～12%）であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%（90%信頼区間：-4～23%）減少し、$C_{max}$が13%（90%信頼区間：-0.1～24%）減少した[22]（外国人データ）。

#### 16.7.2 ケトコナゾール

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認）との併用投与により、トファシチニブのAUC及び$C_{max}$は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103%（90%信頼区間：91～116%）及び16%（90%信頼区間：5～29%）増加した[23]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.3 フルコナゾール

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及び$C_{max}$は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79%（90%信頼区間：64～96%）及び27%（90%信頼区間：12～44%）増加した[23]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.4 タクロリムス及びシクロスポリン

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムスとの併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21%（90%信頼区間：13～30%）増加し、$C_{max}$は9%（90%信頼区間：1～17%）低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリンとの併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73%（90%信頼区間：62～85%）増加し、$C_{max}$は17%（90%信頼区間：3～29%）低下した[24]（外国人データ）。

#### 16.7.5 リファンピシン

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及び$C_{max}$は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84%（90%信頼区間：82～86%）及び74%（90%信頼区間：69～77%）低下した[25]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.6 ミダゾラム

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%（90%信頼区間：-4～13%）、$C_{max}$の増加は2%（90%信頼区間：-4～9%）であり、ミダゾラムの$C_{max}$又はAUCに影響は認められなかった[26]（外国人データ）。

#### 16.7.7 経口避妊薬

健康女性被験者において、本剤（30mg 1日2回投与[注)]）の併用投与により、経口避妊薬（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%（90%信頼区間：-5～7%）増加し、$C_{max}$は12%（90%信頼区間：5～20%）増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7%（90%信頼区間：-1～15%）増加し、$C_{max}$は10%（90%信頼区間：2～18%）減少した[27]（外国人データ）。

#### 16.7.8 メトホルミン

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とOCTの典型的基質であるメトホルミン（500mg単回投与）の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2%（90%信頼区間：-3～3%）、$C_{max}$の減少は7%（90%信頼区間：-13～-1%）、腎クリアランスの増加は0.2%（90%信頼区間：-3～4%）であり、メトホルミンのAUC、$C_{max}$又は腎クリアランスに影響は認められなかった[28]（外国人データ）。

#### 16.7.9 P糖蛋白質

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた（$IC_{50}$：311μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型$C_{max}$の1300倍）[29,30]。

#### 16.7.10 ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1又はhOCT2）

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された（$IC_{50}$：150μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型$C_{max}$の625倍）。また、*in vitro*試験により、300μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型$C_{max}$の1250倍）までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された[31～34]。

#### 16.7.11 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1又は1B3）

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた（$IC_{50}$：55.3μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの$C_{max}$における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍）。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型$C_{max}$の3750倍）までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された[35～38]。

### 16.7.12 サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験（1μM及び20μM：日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型$C_{max}$の4.17及び83.3倍）により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された[39)]。

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

### 17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921039試験）

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10mg 1日2回投与[注1)] もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20%改善率（ACR20）、ACR50%改善率（ACR50）及びACR70%改善率（ACR70）は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 14.3（4/28） | 14.3（4/28） | 3.6（1/28） |
| 1mg BID | 64.3（18/28） | 32.1（9/28） | 7.1（2/28） |
| 3mg BID | 77.8（21/27） | 44.4（12/27） | 14.8（4/27） |
| 5mg BID | 96.3（26/27） | 81.5（22/27） | 33.3（9/27） |
| 10mg BID | 80.8（21/26） | 57.7（15/26） | 34.6（9/26） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、5mg BID群：19/27例（70.4%）、10mg BID群：20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判断されたのは、それぞれ17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった[40)]。

### 17.1.2 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921040試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)] もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 15.4（8/52） | 7.7（4/52） | 1.9（1/52） |
| 1mg BID | 37.7（20/53） | 13.2（7/53） | 7.5（4/53） |
| 3mg BID | 67.9（36/53） | 26.4（14/53） | 13.2（7/53） |
| 5mg BID | 73.1（38/52） | 46.2（24/52） | 26.9（14/52） |
| 10mg BID | 84.9（45/53） | 69.8（37/53） | 49.1（26/53） |
| 15mg BID | 90.7（49/54） | 72.2（39/54） | 51.9（28/54） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象317例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1mg BID群：21/53例（39.6%）、3mg BID群：23/53例（43.4%）、5mg BID群：29/52例（55.8%）、10mg BID群：32/53例（60.4%）、15mg BID群:28/54例(51.9%)、プラセボ群:23/52例(44.2%)で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ18例（34.0%）、19例(35.8%)、24例(46.2%)、28例(52.8%)、25例(46.3%)、20例(38.5%)であった。本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度（発現割合10%以上）にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった[41)]。

### 17.1.3 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921035試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 23.7（14/59） | 10.2（6/59） | 3.4（2/59） |
| 1mg BID | 31.5（17/54） | 11.1（6/54） | 5.6（3/54） |
| 3mg BID | 45.1（23/51） | 25.5（13/51） | 11.8（6/51） |
| 5mg BID | 61.2（30/49） | 38.8（19/49） | 14.3（7/49） |
| 10mg BID | 72.1（44/61） | 45.9（28/61） | 24.6（15/61） |
| 15mg BID | 71.9（41/57） | 50.9（29/57） | 26.3（15/57） |
| アダリムマブ[a)] | 39.6（21/53） | 20.8（11/53） | 3.8（2/53） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

a）40mg隔週投与

安全性解析対象384例において、投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象及び副作用の発現率は10及び15mg BID群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）及び「感染症および寄生虫症」（気管支炎、尿路感染など）に分類されるものが最も多かった[42)]。

### 17.1.4 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921032試験）

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)] もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 24.4（32/131） | 8.4（11/131） | 1.5（2/131） |
| 5mg BID | 41.7（55/132） | 26.5（35/132） | 13.6（18/132） |
| 10mg BID | 48.1（64/133） | 27.8（37/133） | 10.5（14/133） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で53.4%(71/133例)、10mg BID群56.7%(76/134例)、プラセボ群で56.8%(75/132例)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現割合は本剤5mg BID群で25.6%(34/133例)、10mg BID群で32.8%(44/134例)、プラセボ群で19.7%（26/132例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現割合は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった[43)]。

### 17.1.5 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤、A3921045試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)] もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 26.7（32/120） | 12.5（15/120） | 5.8（7/120） |
| 5mg BID | 59.8（144/241） | 31.1（75/241） | 15.4（37/241） |
| 10mg BID | 65.7（159/242） | 36.8（89/242） | 20.2（49/242） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で51.0%（124/243例）、10mg BID群56.7%（139/245例）、プラセボ群で54.9%(67/122例)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.9%（63/243例）、10mg BID群で31.4%（77/245例）、プラセボ群で27.0%（33/122例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現割合が5%を超える有害事象は5mg BID群の頭痛のみであった[44]。

### 17.1.6 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（DMARD併用、A3921046試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：DMARD併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 31.2（49/157） | 12.7（20/157） | 3.2（5/157） |
| 5mg BID | 52.7（164/311） | 33.8（105/311） | 13.2（41/311） |
| 10mg BID | 58.3（180/309） | 36.6（113/309） | 16.2（50/309） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.7%（166/315例）、10mg BID群54.4%（173/318例）、プラセボ群で61.0%(97/159例)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で35.2%（111/315例）、10mg BID群で35.8%(114/318例)、プラセボ群で31.4%(50/159例)であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。高頻度で発現した有害事象は、本剤5mg BID群では上気道感染（315例中19例、6.0%）、鼻咽頭炎（315例中16例、5.1%）及び下痢（315例中14例、4.4%）で、本剤10mg BID群では上気道感染（318例中23例、7.2%）、頭痛及び下痢（各318例中10例、3.1%）であった[45]。

### 17.1.7 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921064試験）

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

| 投与群 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 28.3（30/106） | 12.3（13/106） | 1.9（2/106） |
| 5mg BID | 51.5（101/196） | 36.7（72/196） | 19.9（39/196） |
| 10mg BID | 52.6（103/196） | 34.7（68/196） | 21.9（43/196） |
| アダリムマブ[b)] | 47.2（94/199） | 27.6（55/199） | 9.0（18/199） |

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

b）40mg隔週投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.0%(106/204例)、10mg BID群46.8%(94/201例)、プラセボ群47.2%(51/108例)、アダリムマブ群51.5%（105/204例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で32.4%(66/204例)、10mg BID群26.4%(53/201例)、プラセボ群17.6%(19/108例)、アダリムマブ群26.5%（54/204例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、本剤5mg BID群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染（いずれも5%未満）、本剤10mg BID群では上気道感染（3.5%）、頭痛、帯状疱疹及び高血圧（いずれも3.0%）であった[46]。

### 17.1.8 国際共同試験

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者（全集団797例、うち日本人118例を含む）を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。全体及び日本人集団の本剤5mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められ（p＜0.0001)、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計的な有意差は認められなかった(p＝0.0792)。

| | 5mg BID（全体） | プラセボ（全体） | 5mg BID（日本人） | プラセボ（日本人） |
|---|---|---|---|---|
| ACR20[c)] | 51.5（159/309）[d)] | 25.3（39/154） | 59.6（28/47） | 20.8（5/24） |
| ACR50[c)] | 32.4（100/309） | 8.4（13/154） | 46.8（22/47） | 8.3（2/24） |
| ACR70[c)] | 14.6（45/309） | 1.3（2/154） | 23.4（11/47） | 0（0/24） |
| mTSSの平均変化量[e)] | 277例 | 139例 | 44例 | 22例 |
| | 0.12[f)] | 0.47 | −0.05 | 1.45 |

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時

c）%（例数/評価対象例数）

d）p＜0.0001、正規近似に基づく方法

e）地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

f）p＝0.0792

安全性解析対象797例（日本人118例を含む）において、投与開始から3ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID群:157/321例(48.9%)、10mg BID 群:171/316 例(54.1%)、プラセボ群：73/160例（45.6%）であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ98例（30.5%）、105例（33.2%）、41例（25.6%）であった。本剤群で多く認められた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」で、高頻度にみられた有害事象は5mg BID群では頭痛5.6%(18/321例)及び鼻咽頭炎4.4%（14/321例）、10mg BID 群では鼻咽頭炎4.1%（13/316例）及び咳嗽2.8%（9/316例）であった[47]。

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

## 〈潰瘍性大腸炎〉

### 17.1.9 国際共同試験（寛解導入試験 ：A3921094試験）

前治療（ステロイド、アザチオプリン又は6-メルカプトプリン、あるいはTNF阻害剤）の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者[注2)]（全体598例、うち日本人62例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　8週時の寛解率（中央読影機関による読影）

| | 10mg BID | | プラセボ | | プラセボとの差 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n（%） | N | n（%） | 差（95% 信頼区間） | p値[g)] |
| 寛解率 | | | | | | |
| 全体 | 476 | 88（18.5） | 122 | 10（8.2） | 10.3（4.3，16.3） | 0.0070 |
| 日本人 | 49 | 11（22.4） | 13 | 1（7.7） | 14.8（−3.9，33.4） | NA |

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

g）TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）$\chi^2$検定

有害事象（治験薬と関連あり）の発現割合について、全体では本剤10mg BID群で30.3%（144/476例）、プラセボ群全体で26.2%（32/122例）であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。本剤群で最も多くみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

着目すべき有害事象（重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔）については、本剤10mg BID群の6例（1.3%）に、重篤な感染症（肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎）が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤10mg BID群は3例（0.6%）であった[48)]。

注2）本剤1回15mg、1日2回投与群の16例（日本人3例を含む）は有効性の解析から除外した。

### 17.1.10 国際共同試験（寛解維持試験 ：A3921096試験）

寛解導入試験（A3921094試験又はA3921095試験）のいずれか１試験を完了し、臨床反応（ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した）が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　52週時の寛解率（中央読影機関による読影）

| | 投与群 | n/N (%) | プラセボとの差 (95% 信頼区間) | p値[b)] |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | プラセボ | 22/198 (11.1) | NA | NA |
| | 5mg BID | 68/198 (34.3) | 23.2 (15.3, 31.2) | <0.0001 |
| | 10mg BID | 80/197 (40.6) | 29.5 (21.4, 37.6) | <0.0001 |
| 日本人 | プラセボ | 1/11 (9.1) | NA | NA |
| | 5mg BID | 5/16 (31.3) | 22.2 (-6.2, 50.5) | NA |
| | 10mg BID | 8/12 (66.7) | 57.6 (26.0, 89.2) | NA |

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

h）寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化された$CMH\chi^2$検定

寛解維持試験（A3921096試験）の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった。

表　52週時の寛解率（TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影）

| | | | | プラセボとの差 (95% 信頼区間) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=198 | 5mg BID N=198 | 10mg BID N=197 | 5mg BID | 10mg BID |
| TNF阻害剤無効例 | 10/89 (11.2%) | 20/83 (24.1%) | 34/93 (36.6%) | 12.9% (1.6, 24.2) | 25.3% (13.5, 37.1) |
| TNF阻害剤無効例以外 | 12/109 (11.0%) | 48/115 (41.7%) | 46/104 (44.2%) | 30.7% (20.0, 41.5) | 33.2% (22.0, 44.4) |

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

有害事象の発現割合は、全体では、本剤5mg BID群で72.2%（143/198例）、10mg BID群で79.6%（156/196例[注3)]）、プラセボ群で75.3%（149/198例）であった。

本剤群で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった[49)]。

注3）本剤10mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

### 17.3 その他

### *17.3.1 外国市販後臨床試験（A3921133試験）

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤（5、10mg 1日2回投与[注1)]）又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である主要な心血管系事象[注2)]（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、いずれもTNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった。

表　主要な心血管系事象（MACE）の発現率

| | 5mg BID N=1455 | 10mg BID N=1456 | 本剤併合 N=2911 | TNF阻害剤 N=1451 |
|---|---|---|---|---|
| 100人年当たりの発現率 (95%信頼区間) | 0.91 (0.67, 1.21) | 1.05 (0.78, 1.38) | 0.98 (0.79, 1.19) | 0.73 (0.52, 1.01) |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 1.24 (0.81, 1.91) | 1.43 (0.94, 2.18) | 1.33 (0.91, 1.94) [a)] | |

a）TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

表　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

| | 5mg BID N=1455 | 10mg BID N=1456 | 本剤併合 N=2911 | TNF阻害剤 N=1451 |
|---|---|---|---|---|
| 100人年当たりの発現率 (95%信頼区間) | 1.13 (0.87, 1.45) | 1.13 (0.86, 1.45) | 1.13 (0.94, 1.35) | 0.77 (0.55, 1.04) |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 1.47 (1.00, 2.18) | 1.48 (1.00, 2.19) | 1.48 (1.04, 2.09) [b)] | |

b）TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

また、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び総死亡の発現率は、以下のとおりであった[50,51)]。［1.1、5.1、8.2、9.1.10、11.1.6-11.1.8参照］

表　肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現率

| | 5mg BID N=1455 | 10mg BID N=1456 | 本剤併合 N=2911 | TNF阻害剤 N=1451 |
|---|---|---|---|---|
| 肺塞栓症 | 0.17 (0.08, 0.33) | 0.50 (0.32, 0.74) | 0.33 (0.23, 0.46) | 0.06 (0.01, 0.17) |
| 深部静脈血栓症 | 0.21 (0.11, 0.38) | 0.31 (0.17, 0.51) | 0.26 (0.17, 0.38) | 0.14 (0.06, 0.29) |

100人年当たりの発現率（95%信頼区間）

表　総死亡の発現率

| | 5mg BID N=1455 | 10mg BID N=1456 | 本剤併合 N=2911 | TNF阻害剤 N=1451 |
|---|---|---|---|---|
| 総死亡 | 0.50 (0.33, 0.74) | 0.80 (0.57, 1.09) | 0.65 (0.50, 0.82) | 0.34 (0.20, 0.54) |

100人年当たりの発現率（95%信頼区間）

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

注2）本試験のMACEの定義は以下のとおりであった。
- 心血管死：致死的な急性心筋梗塞、心突然死、致死的な心不全、致死的な脳卒中、致死的な心血管処置、致死的な心血管出血、その他の心血管関連死（末梢動脈疾患）
- 非致死的な心筋梗塞
- 非致死的な脳卒中（虚血又は出血性の新たな画像所見が認められる可逆的な限局性神経欠損を含む）

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度に阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のγ鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やⅠ型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トファシチニブクエン酸塩（Tofacitinib Citrate）

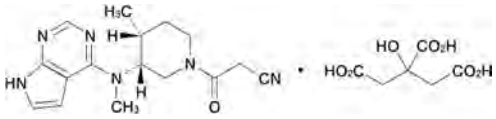
化学名：3-{(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile monocitrate

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：504.49

性状：本品は白色の粉末である。本品は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



## 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。

**〈関節リウマチ〉**

21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

## *23. 主要文献


1) 社内資料：生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.6、2.6.6.9、2018年5月25日承認 CTD2.4.5）［L20120705046］
2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7）［L20120705038］
3) 社内資料：外国第Ⅱ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響［L20140701001］
4) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響［L20140701002］
5) 社内資料：がん原性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.5、2.6.6.9）［L20120705045］
6) 社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル）（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3）［L20120705041］
7) Borie, D. C. et al.：Transplantation. 2005；80（12）：1756-1764
8) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705067］
9) 社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1、2.7.2.3）［L20120705091］
10) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析（2018年5月25日承認 CTD2.7.2.3）［L20180327010］
11) 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1）［L20120705064］
12) 社内資料：健康成人における食事の影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705065］
13) 社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705092］
14) 社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705093］
15) 社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2）［L20120705094］
16) 社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705066］
17) 社内資料：*in vitro*での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705095］
18) 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705096］
19) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705097］
20) Krishnaswami, S. et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（1）：46-52
21) Lawendy, N. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：421-427
22) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705068］
23) Gupta, P. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（1）：72-77
24) 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705072］
25) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705074］
26) Gupta, P. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：109-115
27) Menon, S. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5（5）：336-342
28) Klamerus, K. J. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：499-507
29) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3）［L20120705098］
30) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705099］
31) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705100］
32) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5）［L20120705077］
33) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3）［L20180327006］
34) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3）［L20180327007］
35) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705101］
36) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2）［L20120705102］
37) Giacomini, K. M. et al.：Nat Rev Drug Discov. 2010；9（3）：215-236
38) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP1B1及びhOATP1B3）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3）［L20180327008］
39) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.4.3.6.3、2.6.4.7.3、2.6.5.15）［L20180327009］
40) Tanaka, Y. et al.：Arthritis Care Res. 2011；63（8）：1150
41) Tanaka, Y. et al.：Mod Rheumatol. 2015；25（4）：514-521
42) Fleischmann, R. et al.：Arthritis Rheum. 2012；64（3）：617-629
43) Burmester, G. R. et al.：Lancet. 2013；381（9865）：451-460
44) Fleischmann, R. et al.：N Engl J Med. 2012；367（6）：495-507
45) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用）（2013年3月25日承認 CTD2.7.6.26）［L20120705081］
46) van Vollenhoven, R. F. et al.：N Engl J Med. 2012；367（6）：508-519
47) van der Heijde, D. et al.：Arthritis Rheum. 2013；65（3）：559-570
48) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2）［L20180327027］

49) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） [L20180327029]
50) ClinicalTrials.gov：Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis (https://clinicaltrials.gov/ct2/home)
51) EU Clinical Trials Register：Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

UN
＊＊2021年10月改訂（第4版）
＊2020年11月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
＊有効期間：36ヵ月

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873999 |

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
ゴリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

# シンポニー®皮下注50mgシリンジ
# シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター

Simponi® Subcutaneous Injection
※注意－医師等の処方箋により使用すること

| | シリンジ | オートインジェクター |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00596000 | 23100AMX00278000 |
| 販売開始 | 2011年9月 | 2019年5月 |

## 1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［8.1、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（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。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。［8.3、9.1.2、11.1.3参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者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。［9.1.3、11.1.4参照］

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.5 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

## 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。］［8.1、11.1.1参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.3、11.1.3参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］［9.1.3、11.1.4参照］
2.5 うっ血性心不全の患者［11.1.6、15.1.2参照］

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | シンポニー皮下注50mgシリンジ | シンポニー皮下注50mgオートインジェクター |
|---|---|---|
| 有効成分 | （1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中）ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg含有 | |
| 添加剤 | D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、ポリソルベート80 0.075mg | |

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

| | |
|---|---|
| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液 |
| pH | 5.2～5.8 |
| 浸透圧比 | 約0.9（生理食塩液に対する比） |

## 4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（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、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 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。

## 6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

6.1 メトトレキサートを併用する場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

6.2 メトトレキサートを併用しない場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として100mgを4週に1回、皮下注射する。

〈潰瘍性大腸炎〉

6.3 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

**7.1** 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3参照]

**7.2** 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

**7.3** メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.1、17.1.3参照]

**7.4** 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.3参照]

**7.5** メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

**7.6** 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、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抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈潰瘍性大腸炎〉

**7.7** 本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

## 8. 重要な基本的注意

**8.1** 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF$\alpha$（腫瘍壊死因子$\alpha$）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

**8.2** 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。

また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4参照]

**8.3** 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-$\gamma$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、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、体重減少、発熱等）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、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

**8.4** 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認められているので、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。[9.1.6、11.1.1参照]

**8.5** 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。

**8.6** 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗ds-DNA抗体）の発現が報告されている。[11.1.8参照]

**8.7** 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**

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1参照]

**9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者**

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

(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。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な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、8.3、11.1.3参照]

- 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-$\gamma$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 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、各患者で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。

(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、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

**9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者**

症状が悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

**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。[11.1.2参照]

**9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）**

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。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1参照]

**9.1.7 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。充填済み注射器の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IgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗

体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている[1)]。

**9.7 小児等**

小児等に対する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 敗血症性ショック、敗血症**（頻度不明）、**肺炎**（0.9%）**等の重篤な感染症**

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6参照]

**11.1.2 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注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

**11.1.3 結核**（頻度不明）

結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

**11.1.4 脱髄疾患**（頻度不明）

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

**11.1.5 重篤な血液障害**（頻度不明）

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4参照]

**11.1.6 うっ血性心不全**（頻度不明）

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5参照]

**11.1.7 重篤なアレルギー反応**（頻度不明）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。本剤初回投与後に発現した症例もある。

**11.1.8 ループス様症候群**（頻度不明）

[8.6参照]

**11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 感染症及び寄生虫症 | 鼻咽頭炎、上気道感染 | 咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎 | 扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症 | ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症 |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 貧血 | |
| 免疫系障害 | | アレルギー反応 | サルコイドーシス | 自己抗体陽性 |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい | | 錯感覚 |
| 血管障害 | | 高血圧 | 全身性血管炎 | |
| 胃腸障害 | | 便秘 | | |
| 肝胆道系障害 | | ALT上昇 | AST上昇 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹 | 乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症 | 皮膚剥脱、水疱性皮膚炎 |
| 全身障害及び投与局所様態 | 注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等） | 発熱 | | |

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

## 14. 適用上の注意

**14.1 薬剤交付時の注意**

**14.1.1** 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資材を読むこと。

**14.2 薬剤投与前の注意**

**14.2.1** 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

**14.3 薬剤投与時の注意**

**14.3.1** 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

## 15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報**

**15.1.1** 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

**15.1.2** 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

**15.1.3** 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1参照]

**(1)** 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03（1例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14（8例）と高かった。

**(2)** 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54（64例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40（159例）と高かった。
また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13（4例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34（19例）と高かった。
さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09（3例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31（17例）と高かった。

**(3)** 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00（0例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13（7例）と高かった。

**15.1.4** 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎（国際共同試験）、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった（曝露期間の中央値：4.2年、被験者数：3666例、延べ投与：11663人年）。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。[2)] [8.2参照]

**15.2 非臨床試験に基づく情報**

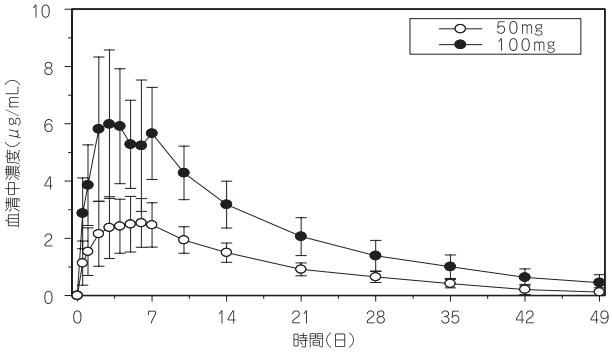
**15.2.1** がん原性試験は実施されていない。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブの$C_{max}$及び$AUC_{\infty}$は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。[3)、4)]




**健康成人に本剤を単回皮下投与したときの**
**血清中ゴリムマブ濃度推移（平均値±SD、N=12）**

**健康成人に本剤を単回皮下投与したときの**
**薬物動態パラメータ（平均値±SD）**

| 用量 | 50mg (N=12) | 100mg (N=12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 2.82±0.97 | 6.72±2.35 |
| $T_{max}$（day） | 5.50 (3.00, 10.07) | 3.50 (2.00, 7.01) |
| $AUC_{\infty}$（μg・day/mL） | 53.25±13.06 | 121.63±33.89 |
| CL/F（mL/day/kg） | 15.21±3.88 | 13.41±3.74 |
| Vdz/F（mL/kg） | 256.73±60.94 | 237.00±57.98 |
| $t_{1/2}$（day） | 11.92±2.32 | 12.56±2.41 |

$T_{max}$：中央値（最小値、最大値）

健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した。

**健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの**
**薬物動態パラメータ（平均値±SD）**

| | (N=11) |
|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 15.85±2.98 |
| $T_{max}$（day） | 5.00 (3.0, 6.0) |
| $AUC_{\infty}$（μg・day/mL） | 268.87±51.79 |
| CL/F（mL/day/kg） | 11.47±1.66 |
| Vdz/F（mL/kg） | 202.87±38.26 |
| $t_{1/2}$（day） | 12.27±1.48 |

$T_{max}$：中央値（最小値、最大値）

#### 16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、0週及び2週に本剤200mg及び100mgを、その後本剤100mgを4週に1回皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始14週目までに定常状態に達した。

### 16.2 吸収

健康成人男性に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった[5)]。（外国人データ）

### 16.4 代謝

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様[6)]に代謝されると推察される。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

#### 17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）

メトトレキサートによる治療に対し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で、プラセボ（メトトレキサート単独）、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。[7)、8)] 成績は以下の通りであった。［7.3参照］

**(1) 症状の軽減**

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%（24/88例）に対し、本剤50mg群で72.1%（62/86例）、本剤100mg群で74.7%（65/87例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%（62/72例）、本剤100mg群で82.4%（61/74例）であった。

**投与14週でのACR20%改善（MTX併用試験[注1)]）**

| | MTX単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
|---|---|---|---|
| 例数 | 88 | 86 | 87 |
| ACR20%改善 | 27.3% | 72.1% | 74.7% |
| p値[注2)] | | <0.0001 | <0.0001 |

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）カイ二乗検定

**(2) 関節破壊の進展防止**

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された（それぞれp=0.0203、p=0.0006）。

**投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量**
**（MTX併用試験[注1)]）**

| | MTX単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
|---|---|---|---|
| 例数 | 88 | 86 | 87 |
| 最小二乗平均値 | 2.51 | 1.04 | 0.33 |
| 中央値 | 0.25 | 0.00 | 0.00 |
| p値[注2)] | | 0.0203 | 0.0006 |

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7%（72例/86例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（32.6%）、注射部位紅斑8例（9.3%）、咽頭炎6例（7.0%）、気管支炎6例（7.0%）、浮動性めまい4例（4.7%）、膀胱炎4例（4.7%）であった。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5%（77例/87例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例（31.0%）、注射部位紅斑11例（12.6%）、咽頭炎6例（6.9%）、帯状疱疹5例（5.7%）であった。

**(3) 本剤に対する抗体産生**

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

#### 17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤投与試験）

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。[9)、10)]

成績は以下の通りであった。

**(1) 症状の軽減**

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%（20/105例）に対し、本剤50mg群で50.5%（51/101例）、本剤100mg群で58.8%（60/102例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%（60/84例）、本剤100mg群で81.9%（77/94例）であった。

**投与14週でのACR20%改善（単剤投与試験）**

| | プラセボ | 本剤50mg | 本剤100mg |
|---|---|---|---|
| 例数 | 105 | 101 | 102 |
| ACR20%改善 | 19.0% | 50.5% | 58.8% |
| p値[注)] | | <0.0001 | <0.0001 |

注）カイ二乗検定

**(2) 関節破壊の進展防止**

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

**投与24週でのX線スコアのベースラインからの**
**変化量（単剤投与試験）**

| | プラセボ | 本剤50mg | 本剤100mg[注1)] |
|---|---|---|---|
| 例数 | 105 | 101 | 101 |
| 最小二乗平均値 | 2.59 | 1.85 | 1.15 |
| 中央値 | 1.00 | 0.50 | 0.00 |
| p値[注2)] | | 0.1852 | 0.0102 |

注1）外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値（ベースラインからの変化量102.5）を示した1症例を除外した
注2）共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2%（78例/101例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例（23.8%）、注射部位紅斑11例（10.9%）、咽頭炎5例（5.0%）、発疹3例（3.0%）、ALT増加3例（3.0%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4%（80例/102例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例（20.6%）、注射部位紅斑14例（13.7%）、発疹5例（4.9%）、咽頭炎4例（3.9%）、高血圧4例（3.9%）であった。

**(3) 本剤に対する抗体産生**

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%（4/101例）、本剤100mg群で3.9%（4/102例）であった。

**17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：GO-FORWARD試験）**

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ（メトトレキサート単独群）、本剤50mg＋メトトレキサート群及び本剤100mg＋メトトレキサート群並びに本剤100mg（本剤100mg単独群）で4週に1回反復皮下投与した。14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%（44/133例）に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1%（49/89例）、本剤100mg＋メトトレキサート群で56.2%（50/89例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（それぞれp=0.001、p<0.001）。[11)]

本剤100mg単独群は44.4%（59/133例）で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが（p=0.059）、より高い有効率を示した。［7.3、7.4参照］

**投与14週でのACR20%改善（GO-FORWARD試験）**

| | MTX[注1)]単独 | 本剤100mg単独 | 本剤50mg＋MTX | 本剤100mg＋MTX |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | 133 | 133 | 89 | 89 |
| ACR20%改善 | 33.1 | 44.4 | 55.1 | 56.2 |
| p値[注2)] | | 0.059 | 0.001 | ＜0.001 |

注1）MTX（メトトレキサート）
注2）カイ二乗検定

本剤100mg単独群の副作用発現頻度（104週）は40.9%（54例/132例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑9例（6.8%）、上気道感染6例（4.5%）、気管支炎6例（4.5%）、鼻咽頭炎6例（4.5%）、注射部位そう痒感6例（4.5%）、副鼻腔炎5例（3.8%）、発疹5例（3.8%）であった。

本剤50mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は39.6%（84例/212例）であった。主な副作用は、上気道感染13例（6.1%）、気管支炎6例（2.8%）、注射部位紅斑6例（2.8%）、発疹6例（2.8%）、咽頭炎5例（2.4%）であった。

本剤100mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は29.3%（70例/239例）であった。主な副作用は、上気道感染14例（5.9%）、気管支炎7例（2.9%）、咽頭炎7例（2.9%）、注射部位紅斑7例（2.9%）、副鼻腔炎5例（2.1%）であった。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

**17.1.4 国際共同試験**

**(1) 活動期試験（導入療法）**

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者774例（日本人症例72例を含む）を対象とし、0週及び2週に本剤200mg及び100mg（200mg→100mg）、400mg及び200mg（400mg→200mg）又はプラセボを皮下投与した。その結果、6週のclinical response[注)]は、プラセボ群30.3%（76/251例）に対し、本剤200mg→100mg群51.0%（129/253例）及び400mg→200mg群54.9%（141/257例）であり、本剤投与群で有意に改善効果が認められた（各p<0.0001）。[12)]

注）Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少するか、若しくは0又は1の場合、clinical responseが認められたと定義した。

本剤200mg→100mg群の副作用発現頻度は16.3%（54例/331例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（1.8%）、注射部位紅斑5例（1.5%）、発熱2例（0.6%）、白血球減少症2例（0.6%）であった。

本剤400mg→200mg群の副作用発現頻度は17.5%（58例/332例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑4例（1.2%）、発熱4例（1.2%）、注射部位反応2例（0.6%）、咽頭炎2例（0.6%）、副鼻腔炎2例（0.6%）、便秘2例（0.6%）、浮動性めまい2例（0.6%）であった。

**(2) 維持期試験（維持療法）**

本剤の活動期試験でclinical responseを示した464例（日本人症例12例を含む）に、本剤50mg、100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群31.2%（48/154例）に対し、本剤50mg群47.0%（71/151例）及び100mg群49.7%（75/151例）であり、本剤投与群で有意に改善維持効果が認められた（p=0.010及びp<0.001）。[13)]

本剤50mg群の副作用発現頻度は25.3%（39例/154例）であった。主な副作用は、発疹7例（4.5%）、鼻咽頭炎5例（3.2%）、気管支炎3例（1.9%）、咽頭炎2例（1.3%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は35.7%（55例/154例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（3.9%）、発疹4例（2.6%）、注射部位紅斑4例（2.6%）、上気道感染3例（1.9%）、副鼻腔炎3例（1.9%）であった。

**17.1.5 国内臨床試験（導入療法及び維持療法）**

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者144例を対象とし、導入療法として0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。導入療法開始6週にclinical responseを示した63例に、維持療法として本剤100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群19.4%（6/31例）に対し、本剤投与群56.3%（18/32例）であった。[14)]

導入期の副作用発現頻度は10.4%（15例/144例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（3.5%）、注射部位そう痒感1例（0.7%）、帯状疱疹1例（0.7%）、発疹1例（0.7%）であった。

維持期の副作用発現頻度は34.4%（11例/32例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（15.6%）、注射部位そう痒感1例（3.1%）、ALT増加1例（3.1%）、膿疱性乾癬1例（3.1%）、脱毛症1例（3.1%）であった。

**17.1.6 本剤に対する抗体産生**

国際共同試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は2.7%であった。

国内臨床試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は3.5%であった。なお、本試験の抗体検出方法は、関節リウマチ患者に対する臨床試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験と異なる。

## 18．薬効薬理

**18.1 作用機序**

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNF$\alpha$に対して選択的に結合し、以下の作用を示した[15)、16)]。

・TNF$\alpha$のTNF受容体への結合を阻害した。
・TNF$\alpha$刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン（IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF）の産生及び内皮細胞での接着分子（E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した。

**18.2 抗リウマチ作用**

本剤は、ヒトTNF$\alpha$トランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した[17)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴリムマブ（遺伝子組換え）
［Golimumab（Genetical Recombination）］
分子式：H鎖　$C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$
L鎖　$C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$
分子量：149,802～151,064
本　質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子$\alpha$に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（$\gamma$1鎖）2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（$\kappa$鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。

## 20．取扱い上の注意

**20.1** 激しく振盪しないこと。
**20.2** 本剤は遮光保存する必要があるため、開封後は直ちに使用すること。
**20.3** 凍結しないこと。

## ＊＊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

**〈シンポニー皮下注50mgシリンジ〉**
0.5mL［1シリンジ］
**〈シンポニー皮下注50mgオートインジェクター〉**
0.5mL［1オートインジェクター］

## 23．主要文献


1）社内資料：カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6.1）
2）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度（2017年3月30日承認、CTD2.7.4.2）
3）Ling J, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
4）社内資料：第Ⅰ相臨床試験成績（CNTO148NAP1001）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
5）Xu Z, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
6）Tabrizi MA, et al.：Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
7）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績24週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.3.3）
8）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.12）
9）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績16週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7）
10）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.13）
11）Keystone EC, et al.：Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
12）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（C0524T17）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
13）社内資料：第Ⅲ相臨床試験成績54週（C0524T18）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験成績（CNTO148UCO3001）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
15）社内資料：ゴリムマブのTNF$\alpha$への結合（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
16）社内資料：ゴリムマブのTNF$\alpha$結合を介した作用（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
17）社内資料：TNF$\alpha$トランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するゴリムマブの効果（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

## 24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

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
フリーダイヤル 0120-753-280

## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

### 26.2 発売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

発売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503064UN

712000/R41

**2021年9月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）
*2020年11月改訂（第2版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873999 |

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| 20mg/0.2mL | 23000AMX00187000 | 2018年6月 |
| 40mg/0.4mL | 22800AMX00410000 | 2016年11月 |
| 80mg/0.8mL | 22800AMX00411000 | 2016年11月 |
| 40mgペン | 22900AMX00636000 | 2018年6月 |
| 80mgペン | 22900AMX00995000 | 2018年6月 |

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

# ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL
# ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL
# ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL
# HUMIRA® SYRINGE
# ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL
# ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL
# HUMIRA® PEN

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

## 1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、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（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照］

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。［5.2、5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチ〉

1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。［5.1参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。［5.5参照］

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。［5.13参照］

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（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、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.5参照］

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、1.3、9.1.4、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.4参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | | ヒュミラ皮下注 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20mg | 40mg | | 80mg | |
| | | シリンジ 0.2mL | シリンジ 0.4mL | ペン 0.4mL | シリンジ 0.8mL | ペン 0.8mL |
| 有効成分・含量※ | | アダリムマブ（遺伝子組換え） | | | | |
| | | 20mg | 40mg | | 80mg | |
| 添加剤※ | D-マンニトール | 8.4mg | 16.8mg | | 33.6mg | |
| | ポリソルベート80 | 0.2mg | 0.4mg | | 0.8mg | |

※シリンジ又はペン1本中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している。

**3.2 製剤の性状**

| | |
|---|---|
| 販　売　名 | ヒュミラ皮下注〈全製品共通〉 |
| 剤　　形 | 注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン） |
| 性　　状 | 無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液 |
| pH | 4.9～5.5 |
| 浸 透 圧 比 | 約1（生理食塩液に対する比） |

## **4. 効能又は効果

**ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL**
**ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL**
**ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL**
**既存治療で効果不十分な下記疾患**
**○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎**
**ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL**
**ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL**
**ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL**
**ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL**
**ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL**
**○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）**
**ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL**
**ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL**
**ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL**
**ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL**
**○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）**
**○化膿性汗腺炎**
**○壊疽性膿皮症**
**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**
**○腸管型ベーチェット病**
**○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎**
**○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）**

（参考）

| | ヒュミラ皮下注 | | |
|---|---|---|---|
| | 20mgシリンジ0.2mL | 40mgシリンジ0.4mL<br>40mgペン0.4mL | 80mgシリンジ0.8mL<br>80mgペン0.8mL |
| 関節リウマチ | − | ○ | ○ |
| 化膿性汗腺炎 | − | ○ | ○ |
| 壊疽性膿皮症 | − | ○ | ○ |
| 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 | − | ○ | ○ |
| 強直性脊椎炎 | − | ○ | ○ |
| 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 | ○ | ○ | − |
| 腸管型ベーチェット病 | − | ○ | ○ |
| クローン病 | − | ○ | ○ |
| 潰瘍性大腸炎 | ○※ | ○ | ○ |
| 非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 | − | ○ | ○ |

※：小児のみ

## 5. 効能又は効果に関連する注意

**〈関節リウマチ〉**

**5.1** 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。［1.4、1.6参照］

**〈化膿性汗腺炎〉**

**5.2** 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。［1.5参照］

**5.3** 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.6-17.1.8参照］

**〈壊疽性膿皮症〉**

**＊5.4** 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.9参照］

**〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉**

**5.5** 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。［1.4、1.5、1.7参照］

**5.6** 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

**〈強直性脊椎炎〉**

**5.7** 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。［1.4、1.5参照］

**〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉**

**5.8** 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

**〈腸管型ベーチェット病〉**

**5.9** 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

**〈クローン病〉**

**5.10** 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。［1.4、1.5参照］

**〈潰瘍性大腸炎〉**

**＊＊5.11** 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。［1.4、1.5、17.1.21参照］

**＊＊5.12** 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

**〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉**

**5.13** 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5、1.8参照］

## **6. 用法及び用量

**〈関節リウマチ〉**

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

**〈化膿性汗腺炎〉**

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

**〈壊疽性膿皮症〉**

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回、皮下注射する。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。
〈強直性脊椎炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈腸管型ベーチェット病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈クローン病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。
〈潰瘍性大腸炎〉
成人：
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。
小児：
体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。
体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。
体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを2週に1回、皮下注射する。
〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

## 7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
**7.1** メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
**7.2** 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。
〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
**7.3** 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。
〈関節リウマチ〉
**7.4** 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈化膿性汗腺炎〉
**7.5** 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈壊疽性膿皮症〉
＊**7.6** 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26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〉
**7.7** 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
**7.8** 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
**7.9** 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈腸管型ベーチェット病〉
**7.10** 12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
〈クローン病〉
**7.11** 本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
〈潰瘍性大腸炎〉
**7.12** 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

## 8．重要な基本的注意

**8.1** 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照］
**8.2** 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。［1.1、15.1.5参照］
**8.3** 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤

投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照］

**8.4** 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認められているので、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、11.1.8参照］

**8.5** 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。［9.5.2、9.7.1参照］

**8.6** 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

**8.7** 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。［11.1.3、15.1.3参照］

**8.8** 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。

**8.9** 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

****8.10** 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

**8.11** 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。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペン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**

［1.1、1.2.1、2.1、8.1、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X線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) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

・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 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）**

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製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。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。［8.4、11.1.8参照］

**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、1.3、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、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

**9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者**

血液疾患が悪化するおそれがある。［11.1.6参照］

**9.1.6 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。［11.1.7参照］

### 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、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

**9.5.2** 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。［8.5参照］

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。［16.8.1参照］

### 9.7 小児等

**〈効能共通〉**

**9.7.1** 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。［8.5参照］

**〈若年性特発性関節炎〉**

****9.7.2** 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児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。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

****9.7.3** 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児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。

**〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉**

****9.7.4** 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

十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下している。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| メトトレキサート | 本剤のクリアランスが低下するおそれがある。 | 機序不明 |

## 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**

敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照]

**11.1.2 結核**（0.3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

**11.1.3 ループス様症候群**（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

**11.1.4 脱髄疾患**（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.4参照]

**11.1.5 重篤なアレルギー反応**（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2.3参照]

**11.1.6 重篤な血液障害**（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。[9.1.5参照]

**11.1.7 間質性肺炎**（0.8%）

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（$\beta$-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

**11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8.4、9.1.3参照]

### 11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | 頭痛 | 不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退 | 脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頚髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害 | 気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害 |
| ***血液・リンパ | 自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）(14.7%) | 貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む） | リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子(RF)増加、血中$\beta$-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加 | 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長 |
| **代謝・栄養 | - | 血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病 | 体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加 | - |
| **感覚器 | - | 結膜炎、眼の異常感 | 麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇 | 眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症 |
| 循環器 | - | 高血圧 | 動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象 | 心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤 |
| ***呼吸器 | 上気道感染（鼻咽頭炎等）(50.0%)、咳嗽 | インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉 | 慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大 | 肺水腫、咽頭浮腫 |
| **消化器 | - | 下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス | イレウス、胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、鼠径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎 | 憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎 |
| 肝臓 | 肝酵素上昇 | 脂肪肝、血中ビリルビン増加 | 胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎 | 肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃 |

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| ** 皮膚 | 発疹、そう痒症、湿疹 | 白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡 | 皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡 | 血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応 |
| 筋骨格系 | - | 背部痛、関節痛 | 骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頚部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、腎部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死 | 横紋筋融解症 |
| 内分泌系 | - | - | 甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状 | 甲状腺障害 |
| 泌尿器・生殖器 | - | 血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性 | 血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、腟分泌物、尿pH上昇、陰嚢水瘤、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、腟腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状 | 膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害 |
| 全身症状 | 発熱 | 倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染 | 異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延 | インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス |

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| ** 投与部位 | 注射部位反応[注)]（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(23.7%) | - | - | - |

注）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

## 14．適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

*14.1.2 皮膚病変のある部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、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 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた[1)～10)]。[1.1、8.2参照]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

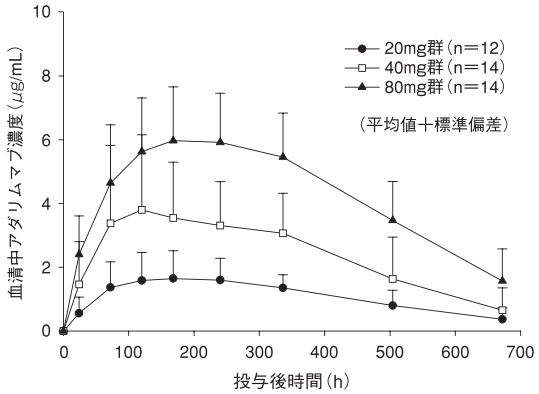
## 16．薬物動態

### 16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

#### 16.1.1 単回投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mg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を以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた（日本人データ）。




| | 20mg群 | 40mg群 | 80mg群 |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (μg/mL) | 1.805±0.833 (n=12) | 4.265±2.411 (n=14) | 6.390±1.504 (n=14) |
| $T_{max}$ (h) | 206±92 (n=12) | 204±82 (n=14) | 210±85 (n=14) |
| $AUC_{0\text{-}336h}$ (μg・h/mL) | 465.8±217.8 (n=12) | 1039.1±530.7 (n=14) | 1697.2±455.8 (n=14) |
| $AUC_{0\text{-}672h}$ (μg・h/mL) | 740.0±324.7 (n=12) | 1620.8±814.9 (n=14) | 2864.1±735.4 (n=14) |
| $t_{1/2}$ (h) | 339.3±186.6 (n=7) | 298.0±88.9 (n=9) | 265.6±64.0 (n=9) |
| CL/F (mL/h) | 18.0±6.2 (n=7) | 22.1±13.9 (n=9) | 24.1±8.7 (n=9) |

（平均値±標準偏差）

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときの$C_{max}$及び$T_{max}$は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった（外国人データ）。

**16.1.2 反復投与**

関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した（日本人データ）。

**〈化膿性汗腺炎〉**

**16.1.3 反復投与**

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

**〈壊疽性膿皮症〉**

**＊16.1.4 反復投与**

壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約18～23μg/mLであった（日本人データ）。

**〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉**

**16.1.5 反復投与**

乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった（日本人データ）。

**〈強直性脊椎炎〉**

**16.1.6 反復投与**

強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約12μg/mL、メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった（日本人データ）。

**〈若年性特発性関節炎〉**

**16.1.7 反復投与**

若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった（日本人データ）。

**〈腸管型ベーチェット病〉**

**16.1.8 反復投与**

腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった（日本人データ）。

**〈クローン病〉**

**16.1.9 反復投与**

クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12μg/mL、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7μg/mLであった。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3μg/mL）にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9μg/mLであった（日本人データ）。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

**＊＊16.1.10 反復投与**

**(1) 成人**

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった（日本人データ）。

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目及び6週目に40mg、8週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

**(2) 小児**

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大40mg）を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

**〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉**

**16.1.11 反復投与**

非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8μg/mLであった（日本人データ）。

**16.3 分布**

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった（外国人データ）。

**16.4 代謝**

アダリムマブは、ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

**16.5 排泄**

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

**16.8 その他**

**16.8.1 乳汁中移行**

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値（31ng/mL）を示した[11]（外国人データ）。［9.6参照］

## 17. 臨床成績

**17.1 有効性及び安全性に関する試験**

**〈関節リウマチ〉**

**17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験**

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20%改善基準（ACR20）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[12]。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

| | プラセボ | 40mg隔週 | 80mg隔週 |
|---|---|---|---|
| ACR20 | 13.8%（12/87例） | 44.0%§（40/91例） | 50.6%§（44/87例） |

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20.4%）、鼻咽頭炎42例（15.8%）、抗核抗体陽性33例（12.5%）、注射部位そう痒感19例（7.2%）等であった。

**17.1.2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）**

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された[13]。

表2：mTSS変化量

| | プラセボ+MTX | 40mg隔週+MTX |
|---|---|---|
| ベースライン（平均値） | 13.76 | 14.22 |
| 26週時の変化量（平均値） | 2.38±3.195 | 1.48±6.065§ |

§p<0.001　対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

| | プラセボ+MTX | 40mg隔週+MTX |
|---|---|---|
| ACR20 | 56.4%（92/163例） | 75.4%§（129/171例） |

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15.2%）、肝機能異常14例（8.2%）、ALT増加13例（7.6%）、AST増加11例（6.4%）、注射部位反応、発疹各10例（5.8%）等であった。

**17.1.3 海外第Ⅲ相試験**

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[14]。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

| | プラセボ | 40mg隔週 | 40mg毎週 |
|---|---|---|---|
| ACR20 | 19.1%（21/110例） | 46.0%§（52/113例） | 53.4%§（55/103例） |

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20.0%）、鼻炎75例（17.3%）、発疹68例（15.7%）、注射部位反応46例（10.6%）、そう痒症41例（9.4%）等であった。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）**

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[1]。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

| | プラセボ+MTX | 40mg隔週+MTX | 40mg隔週 |
|---|---|---|---|
| ベースライン（平均値） | 21.8 | 18.1 | 18.8 |
| 52週時の変化量（平均値） | 5.7±12.7 | 1.3±6.5§ | 3.0±11.2 |

§p<0.001　対MTX併用　プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

**17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）**

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[2]。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

| | プラセボ+MTX | 40mg隔週+MTX |
|---|---|---|
| ベースライン（平均値） | 66.4 | 72.1 |
| 52週時の変化量（平均値） | 2.7±6.8 | 0.1±4.8§ |

§p<0.001　対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例(19.6%)、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

**〈化膿性汗腺炎〉**

**17.1.6 国内第Ⅲ相試験**

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注]とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86.7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40.0%）、上咽頭炎5例（33.3%）であった。

**17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）**

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

| | プラセボ | 40mg毎週 |
|---|---|---|
| HiSCR達成率（12週） | 26.0%（40/154例） | 41.8%§（64/153例） |

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

**17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）**

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

| | プラセボ | 40mg毎週 |
|---|---|---|
| HiSCR達成率（12週） | 27.6%（45/163例） | 58.9%§（96/163例） |

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

[注]6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

**〈壊疽性膿皮症〉**

**＊17.1.9 国内第Ⅲ相試験**

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象[注]とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100, 標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54.5%§（12/22例）であった[16]。[5.4参照]

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13.6%）等であった。

注)経口ステロイドはプレドニゾロン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

§p<0.001　閾値有効率を20%と仮定し、1標本$\chi^2$検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

**〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉**

**17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）**

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[17]。

表9：16週後のPASI75反応率

| | プラセボ | 40mg | 40mg+L[a] | 80mg |
|---|---|---|---|---|
| PASI75 | 4.3%（2/46例） | 57.9%§（22/38例） | 62.8%§（27/43例） | 81.0%§（34/42例） |

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

**17.1.11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）**

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった[18]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

**17.1.12 海外第Ⅲ相試験（関節症性乾癬）（参考）**

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた[19]。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

| | プラセボ | 40mg隔週 |
|---|---|---|
| ACR20 | 14.2%（23/162例） | 57.6%§（87/151例） |

§p<0.001　対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、本剤投与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少なかった。

表11：24週後のmTSS変化量

| | プラセボ | 40mg隔週 |
|---|---|---|
| ベースライン（平均値） | 19.0 | 22.6 |
| 24週時の変化量（平均値） | 1.6±7.50 | 1.0±8.62§ |

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

**〈強直性脊椎炎〉**

**17.1.13 国内第Ⅲ相試験**

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者41例を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は、40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した[20]。

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

**17.1.14 海外第Ⅲ相試験**

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた[3]。

表12：12週後のASAS20反応率

| | プラセボ | 40mg隔週 |
|---|---|---|
| ASAS20 | 20.6%（22/107例） | 58.2%§（121/208例） |

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

**〈若年性特発性関節炎〉**

**17.1.15 国内第Ⅲ相試験**

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90.0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92.0%（23/25例）を示した[21]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

**17.1.16 海外第Ⅲ相試験**

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者171例を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用群94.1%（80/85例）、非併用群74.4%（64/86例）、全体では84.2%（144/171例）を示した。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった[22]。

表13：48週までの疾患再燃率

| | プラセボ | 本剤 | プラセボ+MTX | 本剤+MTX |
|---|---|---|---|---|
| 疾患再燃率 | 71.4%（20/28例） | 43.3%§（13/30例） | 64.9%（24/37例） | 36.8%§（14/38例） |

§p<0.05　対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。

48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

**〈腸管型ベーチェット病〉**

**17.1.17 国内第Ⅲ相試験**

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象注)とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45.0%（9/20例）を示した[23]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

注)厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型、不全型又は疑いと診断され、回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

**〈クローン病〉**

**17.1.18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験**

**(1) 導入療法**

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表14：4週後の寛解率

| | プラセボ | 160mg（初回）/80mg（2週後） |
|---|---|---|
| 寛解率 | 13.0%（3/23例） | 33.3%（11/33例） |

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。

**(2) 維持療法**

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表15：52週後の寛解率

| | プラセボ | 40mg隔週 |
|---|---|---|
| 寛解率 | 9.1%（2/22例） | 38.1%（8/21例） |

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

**17.1.19 国内第Ⅲ相試験**

**増量投与**

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例を対象とした非盲検試験において、本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

**17.1.20 海外試験**

**(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）**

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[9]。

表16：4週後の寛解率

| | プラセボ | 160mg（初回）/80mg（2週後） |
|---|---|---|
| 寛解率 | 12.2%（9/74例） | 35.5%§（27/76例） |

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

**(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）**

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。

4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[25]。

表17：4週後の寛解率

| | プラセボ | 160mg（初回）/80mg（2週後） |
|---|---|---|
| 寛解率 | 7.2%（12/166例） | 21.4%§（34/159例） |

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

**(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）**

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[4]。

表18：26週後及び56週後の寛解率

| | | プラセボ | 40mg隔週 |
|---|---|---|---|
| 寛解率 | 26週 | 17.1%（29/170例） | 39.5%§（68/172例） |
| | 56週 | 11.8%（20/170例） | 36.0%§（62/172例） |

§p<0.001　対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

**〈潰瘍性大腸炎〉**

**17.1.21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）**

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3、抗TNF製剤未治療）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率[注)]（副次評価項目）は、プラセボ群35%（34/96例）、160mg（初回）/80mg（2週後）群で50%（45/90例）であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[26]。［5.11参照］

注)Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

表19：8週後及び52週後の寛解率

| | | プラセボ | 160mg（初回）/80mg（2週後） |
|---|---|---|---|
| 寛解率[a]（主要評価項目） | 8週 | 11.5%（11/96例） | 10.0%（9/90例） |
| | 52週[b] | 7.3%（7/96例） | 20.0%（18/90例） |

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

b：8週時以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた。

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42.9%）、注射部位反応18例（10.2%）等であった。

**17.1.22 海外第Ⅲ相試験（成人）**

**(1) 導入療法**

抗TNF製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[27]。

表20：8週後の寛解率

| | プラセボ | 160/80mg |
|---|---|---|
| 寛解率[a]（8週） | 9.2%（12/130例） | 18.5%§（24/130例） |

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5.8%）、疲労9例（4.0%）、頭痛7例（3.1%）、鼻咽頭炎6例（2.7%）であった。

**(2) 導入及び維持療法**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者518例（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[28]。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表21：8週後及び52週後の寛解率

| | プラセボ | 160/80mg |
|---|---|---|
| 寛解率[a]（8週） | 9.3%（23/246例） | 16.5%§（41/248例） |
| 寛解率[a]（52週） | 8.5%（21/246例） | 17.3%§（43/248例） |

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

****17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者[注)]を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率[a)]を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた[29]。

表22：52週後の寛解率

| | 40mg隔週 | 40mg週1回 |
|---|---|---|
| 外国人集団 | 29.0%（42/145例） | 39.5%（60/152例） |
| 統合集団 | 30.1%（49/163例） | 41.1%§（72/175例） |

§ p<0.05　対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

注)抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

**17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者注)を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率a)を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群b)と標準用量群c)を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて有意に高かった[30]。

表23：8週後及び52週後の寛解率

| | | 併合（高用量b＋標準用量c） | 高用量b | 標準用量c |
|---|---|---|---|---|
| 外国人集団 | 寛解率a（8週） | 53.2%§（41/77例） | 59.6%§（28/47例） | 43.3%（13/30例） |
| | 寛解率a（52週） | 37.1%§（23/62例） | 45.2%§（14/31例） | 29.0%（9/31例） |
| 統合集団 | 寛解率a（8週） | 51.8%§（43/83例） | 58.8%§（30/51例） | 40.6%（13/32例） |
| | 寛解率a（52週） | 35.8%§（24/67例） | 44.1%§（15/34例） | 27.3%（9/33例） |

§：統計学的有意（多重性調整後）　閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）

高用量群b)の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群b)の維持期（8週以降52週まで）で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

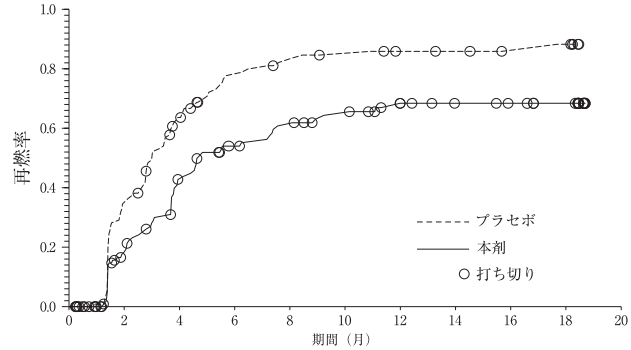
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

**〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉**

**第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）**

**17.1.25 活動性ぶどう膜炎**

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。




| 期間（月） | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 0/115 | 38/72 | 69/37 | 82/20 | 86/15 | 88/12 | 89/9 | 89/8 | 89/6 | 90/5 | 90/0 |
| 本剤 | 0/118 | 19/87 | 45/57 | 56/42 | 62/35 | 65/29 | 68/20 | 68/17 | 68/15 | 68/12 | 68/0 |

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表25：投与6週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

| | | 本剤 | プラセボ |
|---|---|---|---|
| 全体集団（233例） | 再燃までの期間の中央値（月） | 4.8 | 3.0 |
| | ハザード比［95%信頼区間］b) | 0.56［0.40、0.76］ | |
| | p値b) | <0.001 | |
| 日本人部分集団（16例） | 再燃までの期間の中央値（月） | 2.4 | 2.8 |
| | ハザード比［95%信頼区間］c) | 1.20［0.41、3.54］ | |

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

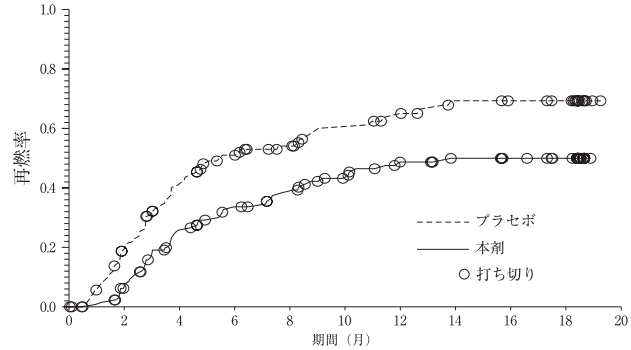
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

**17.1.26 非活動性ぶどう膜炎**

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。




| 期間（月） | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 0/127 | 23/97 | 49/67 | 60/51 | 63/42 | 68/33 | 72/26 | 75/21 | 75/19 | 75/17 | 75/0 |
| 本剤 | 0/131 | 8/118 | 32/89 | 41/74 | 46/65 | 51/54 | 56/44 | 57/39 | 57/35 | 57/31 | 57/0 |

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表26：投与2週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

| | | 本剤 | プラセボ |
|---|---|---|---|
| 全体集団（258例） | 再燃までの期間の中央値（月） | 推定不能 | 5.6 |
| | ハザード比［95%信頼区間］b) | 0.52［0.37、0.74］ | |
| | p値b) | <0.001 | |
| 日本人部分集団（32例） | 再燃までの期間の中央値（月） | 2.9 | 2.1 |
| | ハザード比［95%信頼区間］c) | 0.45［0.20、1.03］ | |

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例（21.4%）、鼻咽頭炎23例（17.6%）、頭痛17例（13.0%）、疲労14例（10.7%）等であった。

## 18．薬効薬理

### 18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

### 18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNF$\alpha$に選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・ヒトTNF$\alpha$に対して高い親和性を示した。
・TNF$\alpha$受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNF$\alpha$の結合を阻害した（$IC_{50}$値：1.26～1.47×$10^{-9}$mol/L）。
・L929細胞に対するヒトTNF$\alpha$誘発細胞傷害において細胞死を中和した（$IC_{50}$値：1.4～3.5×$10^{-11}$mol/L）。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNF$\alpha$トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[31]（*in vivo*）。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）
（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約148,000
本質：ヒト抗ヒトTNF$\alpha$モノクローナル抗体である$IgG_1$の重鎖（$\gamma$1鎖）及び軽鎖（$\kappa$鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

## 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

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。

## 22．包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）

## 23．主要文献


文献請求番号

1）Breedveld FC，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 26-37 HUR-0005
2）Keystone EC，et al.: Arthritis Rheum．2004; 50: 1400-1411 HUR-0004
3）van der Heijde D，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 2136-2146 HUR-0008
4）Colombel JF，et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65 HUR-0011
5）Weinblatt ME，et al.: Arthritis Rheum．2003; 48: 35-45 HUR-0002
6）Furst DE，et al.: J．Rheumatol．2003; 30: 2563-2571 HUR-0003
7）Gladman DD，et al.: Ann．Rheum．Dis．2007; 66: 163-168 HUR-0006
8）Gladman DD，et al.: Arthritis Rheum．2007; 56: 476-488 HUR-0007
9）Hanauer SB，et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333 HUR-0009
10）Sandborn WJ，et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239 HUR-0010
11）Ben-Horin S，et al.: Clin．Gastroenterol．Hepatol．2010; 8: 475-476 HUR-1559
12）Miyasaka N．The CHANGE Study Investigators: Mod．Rheumatol．2008; 18: 252-262 HUR-0013
13）Takeuchi T，et al.: Ann．Rheum．Dis．2014; 73: 536-543 HUR-1588
14）van de Putte LBA，et al.: Ann．Rheum．Dis．2004; 63: 508-516 HUR-0001
15）Kimball AB，et al.: N．Engl．J．Med．2016; 375: 422-434 HUR-1284
16）社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
17）Asahina A，et al.: J．Dermatol．2010; 37: 299-310 HUR-0259
18）Morita A，et al.: J．Dermatol．2018; 45: 1371-1380 HUR-1623
19）Mease PJ，et al.: Arthritis Rheum．2005; 52: 3279-3289 HUR-0148
20）Kobayashi S，et al.: Mod Rheumatol．2012; 22: 589-597 HUR-1594
21）Imagawa T，et al.: Clin．Rheumatol．2012; 31: 1713-1721 HUR-1595
22）Lovell DJ，et al.: N．Engl．J．Med．2008; 359: 810-820 HUR-0050
23）Tanida S，et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol．2015; 13: 940-948 HUR-1175
24）Watanabe M，et al.: J．Crohns Colitis 2012; 6: 160-173 HUR-0443
25）Sandborn WJ，et al.: Ann．Intern．Med．2007; 146: 829-838 HUR-0055
26）Suzuki Y，et al.: J Gastroenterol．2014; 49: 283-294 HUR-1074
27）Reinisch W，et al.: Gut 2011; 60: 780-787 HUR-0477
28）Sandborn WJ，et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265 HUR-0479
29）社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
30）社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2）
31）Salfeld J，et al.: Arthritis Rheum．1998; 41: S57 HUR-0016


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


アッヴィ合同会社　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874
エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


**アッヴィ合同会社**
**東京都港区芝浦3-1-21**


### 26.2 販売元


エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10


### 26.3 プロモーション提携


EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

＊2022年11月改訂（第２版） D28
2019年５月改訂（第１版）

| 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）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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

| 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<br>ポリソルベート80：0.5mg<br>リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg<br>リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg<br>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（重篤な感染症を除く）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。また、infusion reactionに引き続き脳出血、脳梗塞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。

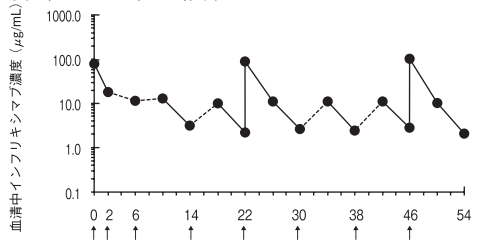
## 16. 薬物動態

### 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。



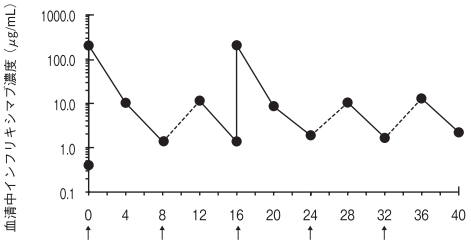

クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

| 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<br>メジアン | 80.4±16.9<br>78.9 | 3.1±2.4<br>3.1 | 2.6±2.1<br>2.6 | 2.0±1.6<br>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。



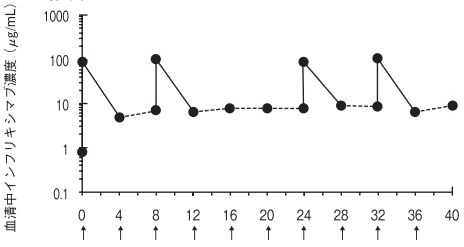

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

| 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<br>メジアン | 1.45±2.67<br>0.30 | 199.23±41.71<br>191.24 | 3.24±5.10<br>1.29 | 3.73±5.85<br>1.31 | 4.10±5.58<br>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。



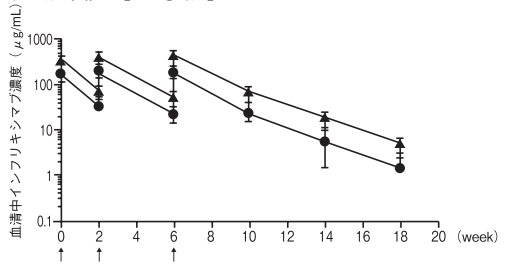

クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

| 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<br>メジアン | 1.83±2.74<br>0.80 | 85.50±8.65<br>86.75 | 6.49±6.15<br>4.90 | 8.96±7.25<br>6.90 | 14.73±9.20<br>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）

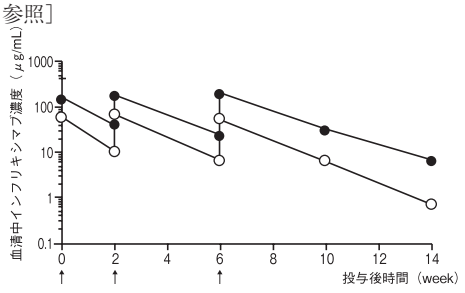
| 薬物動態パラメータ | | | 0週$C_{1H}$ | 2週Cpre | 6週Cpre | 14週 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 | 5mg/kg (n＝28～30) | メジアン<br>四分位間領域 | 168<br>113-206 | 33.7<br>26.7-46.4 | 21.8<br>13.8-33.3 | 5.4<br>1.4-10.6 |
| | 10mg/kg (n＝29～32) | メジアン<br>四分位間領域 | 359.5<br>274-419 | 75.1<br>54.1-93.7 | 50.6<br>31.7-69.1 | 17.6<br>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<br>メジアン | 47.9±11.3<br>47.5 | 11.5±4.1<br>10.8 | 5.6±4.1<br>4.8 | 0.8±1.1<br>0.5 |
| | 10mg/kg (n＝48～51) | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 168.4±48.6<br>168.3 | 35.6±15.2<br>33.7 | 22.3±13.7<br>20.6 | 5.4±5.8<br>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<br>メジアン | 57.77±14.23<br>58.14 | 60.82±13.60<br>60.35 | 0.85±0.98<br>0.50 | 0.90±1.13<br>0.44 |
| | 6mg/kg (n＝91～104) | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 58.86±11.74<br>58.52 | 110.94±23.83<br>113.41 | 2.18±2.30<br>1.81 | 2.88±2.80<br>2.28 |
| | 10mg/kg (n＝95～104) | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 58.23±11.34<br>57.16 | 188.70±39.61<br>186.12 | 4.73±4.78<br>3.13 | 6.50±6.26<br>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**

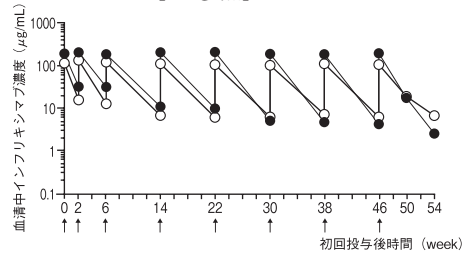
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8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

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<br>メジアン | 114.9±20.3<br>119.0 | 15.9±9.9<br>15.7 | 14.3±7.7<br>13.3 | 6.7±4.5<br>6.3 | 6.8±4.7<br>7.0 |
| | 10mg/kg (n＝3～4) | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 193.1±17.2<br>185.9 | 32.5±22.7<br>32.9 | 26.0±17.6<br>32.1 | 5.9±6.3<br>5.2 | 4.8±6.1<br>2.6 |

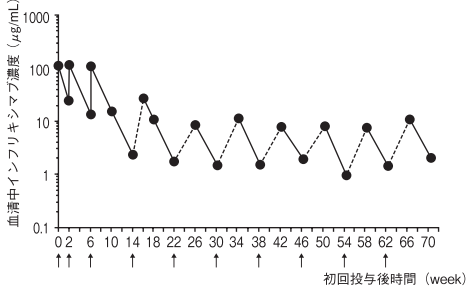
$C_{1H}$：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

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]



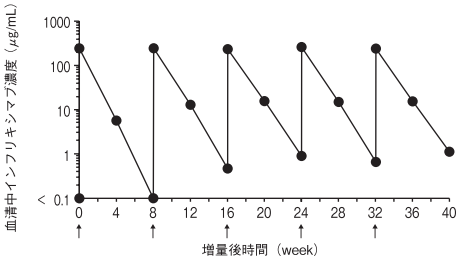

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

| 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<br>メジアン | 97.18±19.40<br>98.33 | 3.34±2.95<br>2.45 | 2.16±2.18<br>1.48 | 2.22±2.26<br>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）

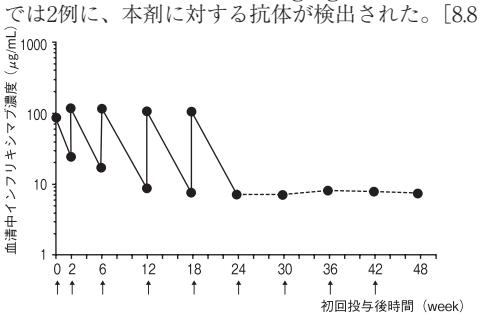
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

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

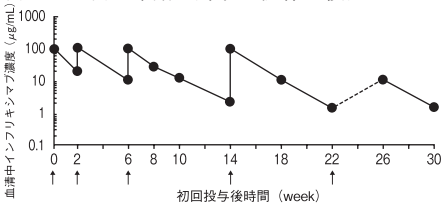
| 薬物動態パラメータ | | | 0週$C_{1H}$ | 24週Cpre | 48週 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 | 5mg/kg (n=32～33) | 平均値±標準偏差 | 91.76±21.10 | 7.40±4.33 | 6.96±4.48 |
| | | メジアン | 86.28 | 7.01 | 7.37 |

$C_{1H}$：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）

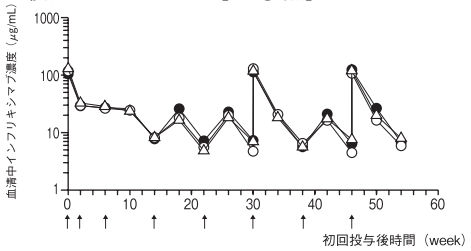
**16.1.13 反復投与における薬物動態**

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

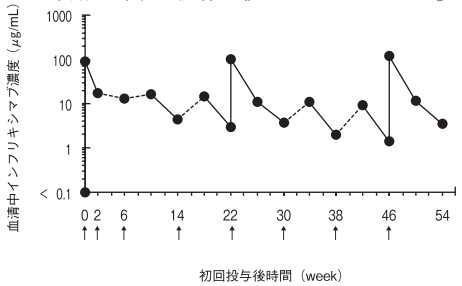
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、$^{35}$S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

### 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<br>メジアン | 91.19±10.60<br>91.48 | 4.71±3.36<br>4.54 | 4.28±3.32<br>3.75 | 4.19±3.69<br>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**

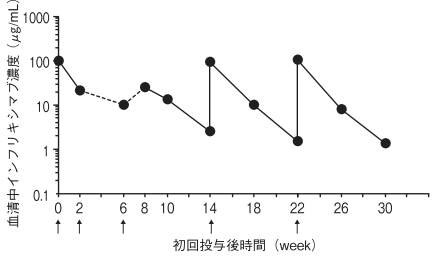
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

| 薬物動態パラメータ※ | | | 増量<br>0週Cpre | 増量<br>0週$C_{1H}$ | 増量<br>8週Cpre | 増量<br>16週 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 | 10mg/kg（n＝3～5） | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 2.85±3.74<br>0.38 | 173.87±8.44<br>173.20 | 4.57±5.11<br>1.16 | 7.82±6.93<br>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<br>メジアン | 96.18±15.65<br>97.17 | 12.34±7.51<br>10.35 | 3.30±3.03<br>2.58 | 2.68±3.02<br>1.54 | 2.74±3.52<br>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$1.04\times10^{10}$ $M^{-1}$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）

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

## 1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

# 目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠..... 10
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 10
1.8.2.2　設定根拠..... 10
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 12
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 12
1.8.3.2　設定根拠..... 12
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 17

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

オンボー点滴静注 300mg、オンボー皮下注 100mg オートインジェクター及びシリンジの添付文書（案）を以下に示す。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87 239 |

**貯　　法**:2～8℃ で冷蔵保存
**有効期間**:24 ヵ月

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤
ミリキズマブ（遺伝子組換え）注射液

# オンボー®点滴静注 300mg

Omvoh® Intravenous Infusion

| 承認番号 | |
|---|---|
| 販売開始 | － |

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

## 1. 警告

1.1 本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照］

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌、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、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。［5. 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。］［1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | オンボー点滴静注 300mg | |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1 バイアル中ミリキズマブ(遺伝子組換え) 300mg | |
| 添加剤 | クエン酸ナトリウム水和物 | 35.3mg |
| | 無水クエン酸 | 5.78mg |
| | 塩化ナトリウム | 132mg |
| | ポリソルベート 80 | 7.5mg |

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 | オンボー点滴静注 300mg |
|---|---|
| 性状・剤形 | 無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤) |
| pH | 5.0～6.0 |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 約 1.0～1.3 |

## 4. 効能又は効果

**中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）**

## 5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。
また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の 3 回目又は 6 回目投与の 4 週後に治療効果が得られた場合には、維持療法としてミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。本剤の 6 回目投与の 4 週後までに治療効果が得られない場合には、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。
7.2 ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱し、本剤の 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の 2 回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。
7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

## 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、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］
8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。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 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、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。
8.4 他の生物製剤又はJAK阻害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 本剤投与中にアミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中にALT上昇又はAST上昇が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。
8.6 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］

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

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

#### 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核の発現に十分に注意すること。［1.1、2.2、8.2参照］
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致する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

### 9.5 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。妊娠サルを用いた発生毒性試験において、本剤の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[1)]。

### 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。

### 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。

## 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（0.1%）

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、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照］

#### 11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

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

| 副作用分類 | 1～5%未満 | 0.1～1%未満 |
|---|---|---|
| 免疫系障害 | | 注入に伴う過敏反応 |
| 感染症及び寄生虫症 | | 上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染) |
| 臨床検査 | | ALT上昇、AST上昇 |
| 神経系障害 | 頭痛 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹) |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
14.1.2 バイアル内の薬液は無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈すること、異物が認められないことを確認すること。
14.1.3 希釈液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のいずれかを用いること。本剤のバイアル内の全量（15mL、300mg）を注射針（18～21ゲージ推奨）を用いて抜き取り、50～250mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈すること。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。
14.1.4 点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和し、激しく振とうしないこと。
14.1.5 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合は、凍結を避け2～8℃で保存し、48時間以内に使用すること。48時間のうち5時間までは、25℃を超えない温度で保存することができる。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
14.2.2 本剤投与終了後は、本剤と同じ点滴速度で点滴ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にてフラッシュすること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ミリキズマブを12ヵ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3%（88/378例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち93.2%（82/88例）は中和抗体であった。日本人患者では、53.2%（25/47例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち92.0%（23/25例）は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体価の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。
15.1.2 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第II相及び第III相試験）の併合解析の結果（例数:1442例、総曝露期間:2250.9人年）、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は0.7/100人年（発現割合:1.1%、16/1442例）であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率（0.33～1.34/100人年）の範囲内であった[2)、3)]。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は0.2/100人年（発現割合:0.3%、4/1442例）であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率（0.28～0.33/100人年）と同程度であった[3)、4)]。［1.1、8.6参照］

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人及び外国人健康成人（各 3 例）に本剤 200mg[注)] を単回静脈内投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は約 10 日の消失半減期で低下した。$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 539μg・day/mL（12%）及び 78.8μg/mL（13%）であった[5)]。本剤の薬物動態は線形であり、本剤 5～2400mg[注)] を潰瘍性大腸炎患者又は健康成人に静脈内投与したときの曝露量は用量に比例して増加した[6)]。

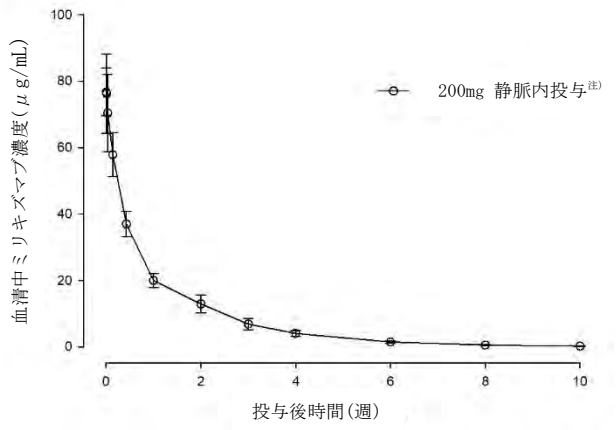



図 1）健康成人に本剤 200mg[注)] を単回静脈内投与したときの血清中ミリキズマブ濃度推移（平均値±SD、6 例:日本人及び外国人各 3 例）

注）ミリキズマブの承認された用法及び用量は本剤 300mg を 4 週ごとに静脈内投与後、ミリキズマブ皮下投与用製剤 200mg を 4 週ごとに皮下投与である。

#### 16.1.2 反復投与

日本人潰瘍性大腸炎患者（121 例）に本剤を用法及び用量に従って静脈内投与したとき、血清中ミリキズマブの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 664μg・day/mL（31%）及び 110μg/mL（14%）であった[6)]。

### 16.3 分布

母集団薬物動態解析より、ミリキズマブを投与したときの分布容積は 4.83L と推定された[6)]。

### 16.4 代謝

ミリキズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に異化経路により低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察される。

### 16.5 排泄

母集団薬物動態解析より、全身クリアランスは 0.0229L/hr であり、消失半減期は約 9.3 日と推定された。クリアランスは用量によらず一定であった[7)]。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第 III 相試験（AMAN 試験:寛解導入療法）

既存治療薬［コルチコステロイド系薬剤、免疫調節剤、生物製剤（抗 TNF 抗体又は抗インテグリン抗体）又は JAK 阻害剤のうち少なくとも 1 剤］に対して、効果不十分、効果減弱又は忍容性不良の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 1281 例（日本人 137 例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 4 週ごとに 3 回点滴静注した。主要評価項目である 12 週時点で臨床的寛解[注 1)] が得られた被験者の割合は表 1）のとおりであった[7)]。

注 1）排便回数サブスコア 0 又は 1 かつ寛解導入試験のベースラインからの 1 ポイント以上の低下、かつ直腸出血サブスコア 0、かつ内視鏡所見サブスコア 0 又は 1（脆弱性を除く）

表 1）12 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

| | 臨床的寛解(%)[注 2)] | | プラセボとの差 |
|---|---|---|---|
| | 本剤 300mg | プラセボ | (99.875%信頼区間) p 値 |
| 全体集団 | 210/868 (24.2) | 39/294 (13.3) | 11.1 (3.2,19.1) 0.00006[注 3)、注 4)] |
| 日本人集団 | 33/102 (32.4) | 1/35 (2.9) | 30.0 (11.5,48.5) |

mITT 解析対象集団
注 2）欠測データはノンレスポンダーとして補完
注 3）生物学的製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、ベースラインでの modified Mayo スコア（7 未満、7 以上）、地域（北米、欧州又はその他）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
注 4）有意水準両側 0.00125

各投与群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表 2）のとおりであった。主な副作用は本剤群 958 例において、頭痛 1.4%（13 例）、そう痒症 0.8%（8 例）、上咽頭炎 0.6%（6 例）、輸注関連過敏反応 0.4%（4 例）であった。

表 2）有害事象の発現頻度

| | 本剤 300mg (N=958) | プラセボ (N=321) |
|---|---|---|
| 有害事象 | 44.5% (426 例) | 46.1% (148 例) |
| 重篤な有害事象 | 2.8% (27 例) | 5.3% (17 例) |
| 治験薬投与中止に至った有害事象 | 1.6% (15 例) | 7.2% (23 例) |

#### 17.1.2 国際共同第 III 相試験（AMBG 試験:維持療法）

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の寛解導入試験を終了した患者を対象とした並行群間比較試験を実施した。寛解導入試験で本剤の投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を無作為に割り付け、ミリキズマブ 200mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与した。mITT 解析対象集団 544 例（日本人 72 例を含む）において、40 週（寛解導入試験での投与期間を含めると 52 週）時点で臨床的寛解[注 5)] が得られた被験者の割合は表 3）のとおりであった[8)]。

注 5）排便回数サブスコア 0 又は 1 かつ寛解導入試験のベースラインからの 1 ポイント以上の低下、かつ直腸出血サブスコア 0、かつ内視鏡所見サブスコア 0 又は 1（脆弱性を除く）

表 3）40 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

| | 臨床的寛解(%)[注 6)] | | プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値 |
|---|---|---|---|
| | ミリキズマブ 200mg | プラセボ | |
| 全体集団 | 182/365 (49.9) | 45/179 (25.1) | 23.2 (15.2,31.2) <0.001[注 7)、注 8)] |
| 日本人集団 | 23/47 (48.9) | 7/25 (28.0) | 16.2 (-6.8,39.2) |

mITT 解析対象集団
注 6）欠測データはノンレスポンダーとして補完
注 7）生物学的製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、地域（北米、欧州又はその他）、寛解導入試験 12 週時の臨床的寛解の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
注 8）有意水準両側 0.05

各投与群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表 4）のとおりであった。主な副作用はミリキズマブ群 389 例において、注射部位疼痛 4.1%（16 例）、注射部位反応 2.6%（10 例）、注射部位紅斑 2.1%（8 例）であった。

表 4）有害事象の発現頻度

| | ミリキズマブ 200mg (N=389) | プラセボ (N=192) |
|---|---|---|
| 有害事象 | 64.5% (251 例) | 68.8% (132 例) |
| 重篤な有害事象 | 3.3% (13 例) | 7.8% (15 例) |
| 治験薬投与中止に至った有害事象 | 1.5% (6 例) | 8.3% (16 例) |

効果減弱時の再導入
維持療法中に効果の減弱が認められた被験者には、非盲検下で本剤 300mg を 4 週ごとに 3 回点滴静注した。
ミリキズマブ 200mg 群で効果の減弱が認められ、本剤による再導入を受けた被験者のうち、再導入後に症候的改善[注 9)] 及び症候的寛解[注 10)] を達成した被験者の割合は、63.2%（12/19 例）及び 36.8%（7/19 例）であった。副作用は 19 例中 1 例に白血球減少症、好中球減少症、2 型糖尿病が認められた。
注 9）排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計がベースラインから 30%以上低下
注 10）排便回数サブスコアが 1 以下かつベースラインから 1 以上低下、直腸出血サブスコアが 0

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ミリキズマブは、抗インターロイキン（IL）-23 ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IL-23 の p19 サブユニットに高い親和性と特異性で結合し、IL-23 受容体との相互作用を阻害する。他の IL-12 ファミリーメンバー（IL-12、IL-27 及び IL-35）との交差反応性は認められていない[9]。

### 18.2 薬理作用

マウス脾臓細胞において、ミリキズマブはヒト IL-23 及びヒト IL-2 刺激による IL-17 産生を抑制した。また、ヒト末梢血単核細胞において、ミリキズマブは抗ヒト CD3 抗体、抗ヒト CD28 抗体及びヒト IL-23 刺激による IL-17 産生を抑制した[9]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミリキズマブ（遺伝子組換え）［Mirikizumab (Genetical Recombination)］〔JAN〕

本　　質：ミリキズマブは、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-23α（p19）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。H 鎖の 223、229 及び 230 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Pro、Ala 及び Ala に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。ミリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ミリキズマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 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 147,000）である。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
20.2 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
20.3 激しく振とうしないこと。

## 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

15mL×1 バイアル

## 23. 主要文献


1) 社内資料：ミリキズマブの毒性試験
2) Biancone L, et al.: J. Crohns. Colitis. 2016; 10(8): 913-924
3) Taborelli M, et al.: PLoS One. 2020; 15(6): e0235142
4) van den Heuvel TR, et al.: Int. J. Cancer. 2016; 139(6): 1270-1280
5) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象としたミリキズマブの第 I 相試験
6) 社内資料：ミリキズマブの母集団薬物動態解析
7) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AMAN 試験：寛解導入療法)
8) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AMBG 試験：維持療法)
9) 社内資料：ミリキズマブの薬理試験


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955


## 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

持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地


Ⓡ:登録商標

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87 239 |

貯　　法：2～8℃ で冷蔵保存
有効期間：24 ヵ月

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤
ミリキズマブ（遺伝子組換え）注射液

# オンボー®皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー®皮下注 100mg シリンジ

Omvoh® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Omvoh® 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 | | |
| 販売開始 | － | |

## 1. 警告

1.1 本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照］

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌、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、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。［5. 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。］［1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | オンボー皮下注 100mg オートインジェクター | オンボー皮下注 100mg シリンジ |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1 シリンジ中ミリキズマブ（遺伝子組換え）100mg | |
| 添加剤 | クエン酸ナトリウム水和物 2.35mg<br>無水クエン酸 0.385mg<br>塩化ナトリウム 8.77mg<br>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 | オンボー皮下注 100mg オートインジェクター | オンボー皮下注 100mg シリンジ |
|---|---|---|
| 性状・剤形 | 無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤） | |
| pH | 5.0～6.0 | |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 約 1.0～1.3 | |

## 4. 効能又は効果

**中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（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

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］

## 6. 用法及び用量

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200mg 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

7.1 本剤による維持療法中に効果が減弱し、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から本剤の投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。また、本剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の 2 回目以降の効果減弱時に、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。
7.2 ミリキズマブ（遺伝子組換え）200mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。
7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

## 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、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］
8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。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 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、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。
8.4 他の生物製剤又は JAK 阻害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 本剤投与中にアミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に ALT 上昇又は AST 上昇

が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。
8.6 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］
8.7 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性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。
・自己投与適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
・自己投与を適用する場合は、使用済みのオートインジェクターあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

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

#### 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核の発現に十分に注意すること。［1.1、2.2、8.2 参照］
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致する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

### 9.5 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。妊娠サルを用いた発生毒性試験において、本剤の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[1)]。

### 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。

### 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。

## 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（頻度不明）

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、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］

#### 11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

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

| 副作用分類 | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 |
|---|---|---|
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 注射部位反応 | |
| 感染症及び寄生虫症 | 上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染) | |
| 臨床検査 | | ALT 上昇、AST 上昇 |
| 神経系障害 | 頭痛 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹) |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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。
14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

### 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、腹部、大腿部又は上腕部とする。同一箇所へ繰り返し注射を行わないこと。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位には注射しないこと。
・投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として 4 週間隔で投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ミリキズマブを 12 ヵ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3%（88/378 例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 93.2%（82/88 例）は中和抗体であった。日本人患者では、53.2%（25/47 例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 92.0%（23/25 例）は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体価の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。
15.1.2 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）の併合解析の結果（例数:1442 例、総曝露期間:2250.9 人年）、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は 0.7/100 人年（発現割合:1.1%、16/1442 例）であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率（0.33～1.34/100 人年）の範囲内であった[2)、3)]。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.2/100 人年（発現割合:0.3%、4/1442 例）であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率（0.28～0.33/100 人年）と同程度であった[3)、4)]。［1.1、8.6 参照］

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人及び外国人健康成人（各 3 例）に本剤 200mg を単回皮下投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は投与 3 日後に最高濃度に達した後、約 11 日の消失半減期で低下した。$AUC_{0-\infty}$及び$C_{max}$の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 210μg・day/mL（29%）及び 11.8μg/mL（39%）であった[5)]。本剤の薬物動態は線形であり、本剤 120～250mg[注)] を潰瘍性大腸炎患者又は健康成人に皮下投与したときの曝露量は用量に比例して増加した[6)]。

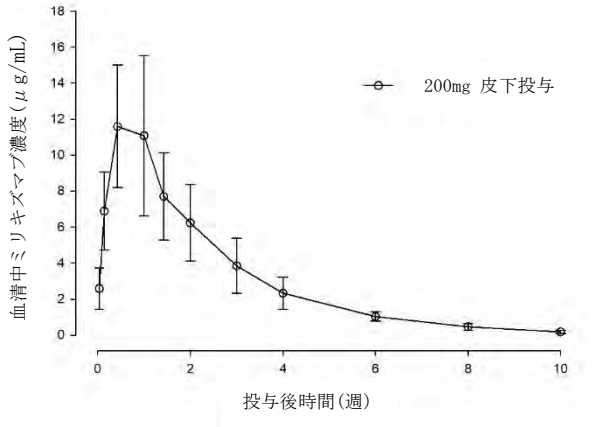



図 1）健康成人に本剤 200mg を単回皮下投与したときの血清中ミリキズマブ濃度推移（平均値±SD、6 例:日本人及び外国人各 3 例）

注）ミリキズマブの承認された用法及び用量は点滴静注用製剤 300mg を 4 週ごとに静脈内投与後、本剤 200mg を 4 週ごとに皮下投与である。

**16.1.2 反復投与**

母集団薬物動態解析より、日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（121 例及び 1008 例）に、本剤を用法及び用量に従って投与したとき、血清中ミリキズマブ濃度は皮下投与開始後 8 週目までに定常状態に達した。本剤を 4 週ごとに皮下投与したとき、顕著な蓄積は認められなかった。日本人潰瘍性大腸炎患者（121 例）におけるミリキズマブの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 205μg・day/mL（43%）及び 12.4μg/mL（36%）であった[6]。

**16.2 吸収**

母集団薬物動態解析より、ミリキズマブは皮下投与後 2～3 日で最高濃度に達した。絶対的バイオアベイラビリティは約 44%と推定された。皮下投与部位の違いによる本剤の吸収への顕著な影響は認められなかった[6]。

**16.3 分布**

母集団薬物動態解析より、ミリキズマブを投与したときの分布容積は 4.83L と推定された[6]。

**16.4 代謝**

ミリキズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に異化経路により低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察される。

**16.5 排泄**

母集団薬物動態解析より、全身クリアランスは 0.0229L/hr であり、消失半減期は約 9.3 日と推定された。クリアランスは用量によらず一定であった[6]。

## 17. 臨床成績

**17.1 有効性及び安全性に関する試験**

**17.1.1 国際共同第 III 相試験（AMBG 試験:維持療法）**

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としたミリキズマブ点滴静注製剤の寛解導入試験を終了した患者を対象とした並行群間比較試験を実施した。寛解導入試験でミリキズマブの投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を無作為に割り付け、本剤 200mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与した。mITT 解析対象集団 544 例（日本人 72 例を含む）において、40 週（寛解導入試験での投与期間を含めると 52 週）時点で臨床的寛解[注1)]が得られた被験者の割合は表 1）のとおりであった[7]。

注 1）排便回数サブスコア 0 又は 1 かつ寛解導入試験のベースラインからの 1 ポイント以上の低下、かつ直腸出血サブスコア 0、かつ内視鏡所見サブスコア 0 又は 1（脆弱性を除く）

表 1）40 週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合

| | 臨床的寛解(%)[注2)] | | プラセボとの差 (95%信頼区間) p 値 |
|---|---|---|---|
| | 本剤 200mg | プラセボ | |
| 全体集団 | 182/365 (49.9) | 45/179 (25.1) | 23.2 (15.2, 31.2) <0.001[注3)、注4)] |
| 日本人集団 | 23/47 (48.9) | 7/25 (28.0) | 16.2 (-6.8, 39.2) |

mITT 解析対象集団

注 2）欠測データはノンレスポンダーとして補完

注 3）生物学的製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、地域（北米、欧州又はその他）、寛解導入試験 12 週時の臨床的寛解の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

注 4）有意水準両側 0.05

各投与群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は表 2）のとおりであった。主な副作用は本剤群 389 例において、注射部位疼痛 4.1%（16 例）、注射部位反応 2.6%（10 例）、注射部位紅斑 2.1%（8 例）であった。

表 2）有害事象の発現頻度

| | 本剤 200mg (N=389) | プラセボ (N=192) |
|---|---|---|
| 有害事象 | 64.5% (251 例) | 68.8% (132 例) |
| 重篤な有害事象 | 3.3% (13 例) | 7.8% (15 例) |
| 治験薬投与中止に至った有害事象 | 1.5% (6 例) | 8.3% (16 例) |

## 18. 薬効薬理

**18.1 作用機序**

ミリキズマブは、抗インターロイキン（IL）-23 ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IL-23 の p19 サブユニットに高い親和性と特異性で結合し、IL-23 受容体との相互作用を阻害する。他の IL-12 ファミリーメンバー（IL-12、IL-27 及び IL-35）との交差反応性は認められていない[8]。

**18.2 薬理作用**

マウス脾臓細胞において、ミリキズマブはヒト IL-23 及びヒト IL-2 刺激による IL-17 産生を抑制した。また、ヒト末梢血単核細胞において、ミリキズマブは抗ヒト CD3 抗体、抗ヒト CD28 抗体及びヒト IL-23 刺激による IL-17 産生を抑制した[8]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ミリキズマブ（遺伝子組換え）[Mirikizumab (Genetical Recombination)]〔JAN〕

本　　質: ミリキズマブは、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-23α（p19）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。H 鎖の 223、229 及び 230 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Pro、Ala 及び Ala に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。ミリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ミリキズマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 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 147,000）である。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.2 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.3 冷蔵庫から出した後は 30℃を超えない場所で保存し、2 週間以内に使用すること。

20.4 激しく振とうしないこと。

20.5 上記の保存条件を満たさない場合は廃棄すること。

## 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

**〈オンボー皮下注 100mg オートインジェクター〉**

1mL×2 オートインジェクター

**〈オンボー皮下注 100mg シリンジ〉**

1mL×2 シリンジ

## 23. 主要文献

1) 社内資料: ミリキズマブの毒性試験
2) Biancone L, et al.: J. Crohns. Colitis. 2016; 10(8): 913-924
3) Taborelli M, et al.: PLoS One. 2020; 15(6): e0235142
4) van den Heuvel TR, et al.: Int. J. Cancer. 2016; 139(6): 1270-1280
5) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人を対象としたミリキズマブの第 I 相試験
6) 社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析
7) 社内資料: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AMBG 試験: 維持療法)
8) 社内資料: ミリキズマブの薬理試験

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

## 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

持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

Ⓡ:登録商標

### 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 効能・効果（案）

**〔オンボー点滴静注 300 mg〕**

| |
|---|
| 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |

**〔オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター／オンボー皮下注 100 mg シリンジ〕**

| |
|---|
| 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |

#### 1.8.2.2 設定根拠

**〔オンボー点滴静注 300 mg〕**

本剤の効能・効果（案）は、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、国際共同第3相寛解導入試験である I6T-MC-AMAN （AMAN） 試験結果に基づき設定した。AMAN 試験は従来の治療薬（コルチコステロイド系薬剤及び免疫調整剤）で効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良（従来治療不良例）、もしくは生物学的製剤又はヤヌスキナーゼ阻害剤で効果不十分、効果減弱、又は忍容性が不良（生物学的製剤不良例）の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に投与 12 週時点における臨床的寛解を主要評価項目としてプラセボに対する本剤の効果を検証する臨床試験である。被験者を盲検下でミリキズマブ群又はプラセボ群に 3:1 の比で無作為割付した。事前に規定したグラフィカルアプローチによる手順を用いて、すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目を通じて、全体の両側有意水準を 0.00125 とし第 1 種の過誤の確率を制御した。

被験者背景について投与群間で不均衡は認められなかった。主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目（投与 12 週時点における臨床的改善、内視鏡的改善、症候的寛解、粘膜の組織学的及び内視鏡的改善、便意切迫感に関する Numeric Rating Scale （NRS）スコアの変化量等）においてミリキズマブ群はプラセボ群に対する統計学的に有意な差を認め、本剤の頑健な有効性が示された。従来治療不良例及び生物学的製剤不良例ともに良好な有効性が示された。本試験で認められた安全性プロファイルは受け入れ可能なものであった。日本人集団においても概ね同様の有効性及び安全性成績が示された（第 2.7.6.8 項）。

以上、本剤の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入療法は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したことから、本試験に組み入れられた患者背景等を考慮し、本剤の効能・効果（案）を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

**〔オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター／オンボー皮下注 100 mg シリンジ〕**

本剤の効能・効果（案）は、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、国際共同第 3 相寛解維持試験である I6T-MC-AMBG（AMBG）試験結果に基づき設定した。AMBG 試験は中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした AMAN 試験を完了した被験者を組み入れた。AMBG 試験の主要目的は、AMAN 試験でミリキズマブ投与を受け寛解導入開始 12 週時点で臨床的改善を達成した被験者を、盲検下でミリキズマブ群とプラセボ群に 2:1 の比で無作為割

付し、ミリキズマブ群の寛解維持投与 40 週時点において臨床的寛解を達成した被験者の割合をプラセボ群と比較することであった。すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目については事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて、全体の両側有意水準を 0.05 とし第 1 種の過誤の確率を制御した。

全体として、人口統計学特性及び疾患特性は投与群間で不均衡は認められなかった。主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目（内視鏡的改善、外科手術なしのコルチコステロイドフリー寛解、好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善、便意切迫感に関する NRS が 0 又は 1、便意切迫感に関する NRS スコアの変化量、AMAN 試験の投与 12 週時点で臨床的寛解を達成した被験者の AMBG 試験の投与 40 週時点における臨床的寛解の維持等）においてミリキズマブ群はプラセボ群に対する統計学的に有意な差を認め、本剤の頑健な有効性が示された。従来治療不良例及び生物学的製剤不良例における有効性はともに良好であった。本試験で認められた安全性プロファイルは受け入れ可能なものであった。日本人集団においても概ね同様の有効性及び安全性成績が示された（第 2.7.6.9 項）。

以上、本剤の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に対する維持療法は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したことから、本試験に組み入れられた患者背景等を考慮し、本剤の効能・効果（案）を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

**〔オンボー点滴静注 300 mg〕**

| |
|---|
| 通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。 |

**〔オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター／オンボー皮下注 100 mg シリンジ〕**

| |
|---|
| ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。 |

#### 1.8.3.2 設定根拠

**〔オンボー点滴静注 300 mg〕**

本剤の用法・用量（案）は I6T-MC-AMAC（AMAC）試験及び AMAN 試験の結果に基づいて設定した。

**第 2 相 AMAC 試験**

AMAC 試験は、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象にミリキズマブの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較検討する、第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。AMAC 試験の主要目的は、投与 12 週時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証することであった。AMAC 試験の寛解導入期は、ミリキズマブ静脈内（IV）50 mg、200 mg、又は 600 mg 4 週ごと（Q4W）投与の各群、又はプラセボ IV 群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた（第 2.7.6.7 項）。ミリキズマブ IV 50 mg 群及び 200 mg 群では、曝露量に基づき投与 4 及び 8 週時点で用量を調整したため、寛解導入期全体での平均用量はそれぞれ 100 及び 250 mg であった。曝露量は投与量に比例して増加したが、投与 12 週時点で、ミリキズマブ IV 600 mg 群ではミリキズマブ IV 200 mg 群より高い有効性は認められなかった（第 2.7.3.4.1 項）。

AMAC 試験のミリキズマブ IV 200 mg 群とミリキズマブ IV 600 mg 群の間で、用量-反応関係がベル型（高用量で有効性が下がる）とプラトー型（高用量で意義のある有効性の上昇は得られない）のいずれであっても、AMAN 試験で選択した 300 mg の用量は適当と考えられる。AMAC 試験でのモデルに基づく解析の結果、曝露量-反応関係が臨床的改善及び modified Mayo スコア（MMS）変化に対して統計学的に有意であることが示されたが、概してミリキズマブ曝露量よりも被験者因子が投与 12 週時点の有効性に大きな影響を及ぼすことが示された。

なお、プラトー型を仮定した投与 12 週時点の MMS 変化に対する曝露量-反応関係のモデルに基づく解析においては、200 mg を超える用量は曝露量-反応曲線のプラトーにあると予想され、

300 mg の用量で投与したときのミリキズマブの有効性は、最大の有効性の 87%に達すると予測された（第 2.7.3.4.1 項）。

日本人被験者数は限られていたものの、投与 12 週時点で臨床的寛解及び臨床的改善を達成した被験者の割合について、全体集団と日本人集団との間に顕著な差は認められなかった（第 2.7.3.3.1.2.1.2 項）。また、全体集団における安全性プロファイルは良好であり、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった（第 2.7.6.7 項）。日本人被験者と外国人被験者の薬物動態（PK）に明らかな差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

以上の AMAC 試験の結果及び曝露-反応関係の解析等から、第 3 相寛解導入試験である AMAN 試験の用法・用量として、ミリキズマブ IV 300 mg Q4W を選択した。

**第 3 相 AMAN 試験／第 3 相 AMBG 試験**

AMAN 試験の主要目的は、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象として、投与 12 週時点でミリキズマブ（IV 300 mg Q4W）がプラセボより臨床的寛解の導入で優れているという仮説を検証することであった。また、重要な副次目的は投与 12 週時点で代替臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善、症候的寛解、便意切迫感改善、粘膜の組織学的及び内視鏡的改善等の各評価指標においてミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価することであった。

主要評価項目である投与 12 週時点での臨床的寛解において、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で統計学的に有意に達成率が高かった（プラセボ群：13.3%、ミリキズマブ群：24.2%）。また、すべての重要な副次評価項目でもプラセボ群とミリキズマブ群との間に統計学的に有意な差が認められ、臨床的、内視鏡的、症候的、及び組織学的指標いずれにおいてもミリキズマブの寛解導入投与がプラセボと比較して優れていることが示された。寛解導入期にミリキズマブ 300 mg を Q4W で IV 投与するレジメンで得られた血清中ミリキズマブ濃度は、AMAC 試験で得られた薬物動態特性と一致していた。

1 件以上の treatment-emergent adverse event（TEAE）を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（44.5%）とプラセボ群 （46.1%）で同程度であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群 （2.8%）と比較してプラセボ群で高かった（5.3%）。

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目の日本人部分集団では、各項目において全体集団の有効性と同様の結果が認められた。1 件以上の TEAE を発現した日本人被験者の割合はミリキズマブ群 で 47.1%とプラセボ群 で 54.3%、重篤な有害事象を発現した日本人被験者の割合はミリキズマブ群で 2.9%、プラセボ群で 8.6%であり、安全性プロファイルに全体集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった（第 2.7.6.8 項）。

寛解導入試験である AMAN 試験の有効性の結果は、寛解導入療法の用法・用量としてミリキズマブ IV 300 mg Q4W を支持している。AMAN 試験（ミリキズマブ IV 300 mg Q4W 投与）の主要評価項目で認められた有効性は、AMAC 試験で観察された曝露-反応関係から想定された結果とおおむね一致していた。AMAN 試験のミリキズマブ曝露と投与 12 週時点の臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善、及び MMS 変化との関係をモデルに基づき検討したところ、いずれのモデルでも、ミリキズマブの有効性パラメーターに影響を与える有意な共変量は認められなかった。また、体重、性別、及び BMI の有効性への影響は認められなかったことから、それらの指標によ

る用量調整の必要性はないと考えられた （第 2.7.3.4.1 項）。日本人被験者と外国人被験者の PK に顕著な差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

以上、上記に示した臨床試験結果を踏まえ、寛解導入療法の用法・用量として初回、4 週後、8 週後に、1 回 300 mg を点滴静注すると設定した。

また、AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与（投与開始時、投与 4 週後、8 週後）を受けて投与 12 週時点において臨床的改善が認められず、その後 AMBG 試験に移行した 272 例（ミリキズマブ導入ノンレスポンダー）のうち、AMAN 試験投与開始時から 12 週後、16 週後、20 週後にミリキズマブ継続導入投与（IV 300 mg Q4W）を受けて AMBG 試験の投与 12 週時点（AMAN 試験での投与開始から 24 週時点）で臨床的改善及び臨床的寛解を達成した被験者はそれぞれ 146 例（53.7%）及び 31 例（11.4%）であった（第 2.7.6.9.2.3.4 項）。

ミリキズマブの継続導入投与を受けて AMBG 試験の投与 12 週時点で臨床的改善を達成した被験者は、その後非盲検下でミリキズマブ皮下（SC）200 mg Q4W 投与を受けた。その結果、ミリキズマブ導入ノンレスポンダー144 例のうち 104 例（72.2%）で AMBG 試験の投与 40 週時点で臨床的改善が維持され、52 例（36.1%）で臨床的寛解を達成した（第 2.7.6.9.2.3.4 項）。

このことから寛解導入療法開始 12 週時点において、患者に十分な治療効果が認められない場合は点滴静注を継続し、12 週後、16 週後及び 20 週後に本剤を投与することができると設定した。

また、AMBG 試験結果から、ミリキズマブの寛解維持投与中に Loss of response が確認された被験者に、再導入投与としてミリキズマブ 300 mg を Q4W で IV 投与したときの臨床的有効性が示唆されたため、ミリキズマブの維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができると設定した。

**〔オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター／オンボー皮下注 100 mg シリンジ〕**

本剤の用法・用量（案）は AMAC 試験及び AMBG 試験の結果に基づいて設定した。

**第 2 相 AMAC 試験**

AMAC 試験の寛解維持期では、投与 12 週時点で臨床的改善を達成した被験者を対象として、2 つの用法（200 mg SC Q4W 又は 12 週ごと［Q12W］）でミリキズマブの長期安全性、並びに臨床的改善及び臨床的寛解の持続性を評価した。投与 52 週時点で有効性評価項目を達成した被験者の割合はミリキズマブ 200 mg SC Q4W 群と Q12W 群で同程度であったが、ミリキズマブ 200 mg SC Q4W 群で臨床的、症候的、及び組織学的評価での有効性がより高くより安定している傾向が認められた（第 2.7.3.2.2.1.2 項）。

Mayo 症候的スコア（排便回数 [stool frequency] サブスコアと直腸出血 [rectal bleeding : RB] サブスコアの合計）の経時変化の検討で、ミリキズマブ 200 mg SC Q12W 群では投与と投与の間で効果減弱の傾向が見られた（図 2.7.2.3-11）。さらに、ミリキズマブ 200 mg SC Q12W 群では Q4W 群と比較して、投与と投与の間で RB の症状が増加する被験者が多かった一方、Q4W 群では一貫して良好な RB サブスコアの維持が認められた。なお、Q12W 投与に比べると Q4W 投与ではミリキズマブの曝露は投与期間中安定に維持されていた。これらの傾向から、大腸の炎症を治療するには Q12W 投与では不十分であることが示された（第 2.7.3.4.2 項）。

日本人被験者数は限られていたものの、投与 52 週時点で臨床的寛解及び臨床的改善を達成した被験者の割合について、全体集団と日本人集団との間に顕著な差は認められなかった（第 2.7.3.3.1.2.1.2 項）。また、全体集団における安全性プロファイルは良好であり、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった（第 2.7.6.7 項）。日本人被験者と外国人被験者の PK に明らかな差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

Q4W 投与では、AMAC 試験の寛解導入期で有効性が最も高かったミリキズマブ IV 200 mg 群で投与 12 週時点に認められたのと同程度のトラフ濃度が得られた。したがって、第 3 相寛解維持試験である AMBG 試験の用法・用量として、200 mg Q4W 皮下投与を選択した。

**第 3 相 AMBG 試験**

AMBG 試験の主要目的は、AMAN 試験でミリキズマブの寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した被験者（ミリキズマブ導入レスポンダー）を対象として、本試験の投与 40 週（AMAN 試験での寛解導入投与を含めると投与 52 週）時点でミリキズマブがプラセボより臨床的寛解の達成で優れているという仮説を検証することであった。また、重要な副次目的はミリキズマブ導入レスポンダーを対象として、本試験の投与 40 週時点で代替臨床的寛解、内視鏡的改善、好中球浸潤を伴わない粘膜の組織学的及び内視鏡的改善、便意切迫感、外科手術なしのコルチコステロイドフリー寛解、臨床的寛解の維持の各評価指標においてミリキズマブの有効性をプラセボと比較評価することであった。

主要評価項目であるミリキズマブ導入レスポンダーでの投与 40 週時点での臨床的寛解において、プラセボ群と比較してミリキズマブ群で統計的に有意に達成率が高かった（プラセボ群：25.1%、ミリキズマブ群：49.9%）。また、すべての重要な副次評価項目でも統計学的にプラセボ群とミリキズマブ群との間に有意な差が認められ、臨床的、内視鏡的、症候的、及び組織学的指標いずれにおいてもミリキズマブの寛解維持投与がプラセボと比較して優れていることが示された。寛解維持期のミリキズマブ 200 mg SC Q4W 投与で確認された薬物動態は、AMAC 試験及び AMAN 試験と矛盾するものではなかった（第 2.7.6.9 項）。

ミリキズマブ導入レスポンダーにおいて、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（64.5%）とプラセボ群（68.8%）で同程度であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ミリキズマブ群（3.3%）と比較してプラセボ群で高かった（7.8%）。

主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目の日本人部分集団では、各項目において全体集団の有効性と同様の結果が認められた。ミリキズマブ導入レスポンダーにおいて、1 件以上の TEAE を発現した日本人被験者の割合はミリキズマブ群（89.4%）とプラセボ群（88.0%）、重篤な有害事象を発現した日本人被験者の割合はミリキズマブ群で 4.3%、プラセボ群で 8.0%であった。全体集団に比べて日本人集団ではミリキズマブ群及びプラセボ群とも TEAE の発現割合は高かったが、主に上咽頭炎の発現割合が日本人集団（ミリキズマブ群 21.3%、プラセボ群 20.0%）で全体集団（ミリキズマブ群 7.2%、プラセボ群 5.7%）より高いためであった。上咽頭炎の大部分は軽度であり、日本人集団に特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった（第 2.7.4.5.3.2.4 項）。

寛解維持試験である AMBG 試験の有効性の結果（第 2.7.3.2.1.2 項）は、維持療法としてミリキズマブ SC 200 mg Q4W を支持している。

体重、BMI、及びアルブミン濃度とミリキズマブ PK のそれぞれとの間に統計学的に有意な相関が認められたが、これらの内因性因子による影響の大きさは曝露量の個体間変動に対して小さいものであった。そのため、これらの内因性因子に基づく用量調整の必要性はないと考えた（第 2.7.2.3.1.9 項）。

以上、上記に示した臨床試験結果を踏まえ、維持療法の用法・用量として、寛解導入療法完了後に 1 回 200 mg を皮下投与し、以降は 4 週間隔で 1 回 200 mg を皮下投与すると設定した。

### 1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の第3相臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet (CCDS)]を参考にして設定した。

〔オンボー点滴静注 300 mg〕

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 1. 警告<br><br>**1.1 本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照］**<br><br>**1.2 重篤な感染症**<br>**ウイルス、細菌、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、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］**<br><br>**1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。［5.参照］** | 1.1 本剤の使用にあたり、緊急時に十分に対応可能な医療体制のもとで、リスクを上回る有益性が見込まれる患者のみに使用する必要があるため注意喚起として設定した。重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあり、結核の既往歴を有する患者では結核の活動化の可能性がある。また、本剤との関連は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されている。これらを踏まえ、類薬の生物学的製剤の添付文書の記載状況を参考に、本剤の有効性及び危険性について患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要があるため設定した。<br><br>1.2 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあるため、類薬の記載状況を踏まえ設定した。<br><br>1.3 本剤の治療開始前に既存の薬物治療の適用を考慮する必要があるため設定した。 |
| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）<br>2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］<br>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］<br>2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 2.1、2.2 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあるため、類薬の記載状況を踏まえ設定した。<br><br>2.3 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。 |
| 5. 効能又は効果に関連する注意<br>過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］ | 類薬の記載状況及び本剤の臨床試験の選択基準を基に設定した。 |
| 7. 用法及び用量に関連する注意<br><br>7.1 本剤の 3 回目又は 6 回目投与の 4 週後に治療効果が得られた場合には、維持療法としてミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。本剤の 6 回目投与の 4 週後までに治療効果が得られない場合には、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。<br><br>7.2 ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱し、本剤の 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合 | 7.1、7.2 本剤及び皮下注製剤の用法及び用量（案）に基づき設定した。また、漫然と投与することのないよう本剤の臨床試験における治療反応性の結果に基づき、本剤の投与継続に関する注意喚起について設定した。<br><br>7.3 一般的な併用に関する注意として、類薬の添付文書を参考に設定した。 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の2回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。<br><br>7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 | |
| **8. 重要な基本的注意**<br><br>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、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照］<br><br>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］<br><br>8.3 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、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。<br><br>8.4 他の生物製剤又はJAK阻害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。<br><br>8.5 本剤投与中にアミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中にALT上昇又はAST上昇が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。<br><br>8.6 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］ | 本剤のCCDSに基づき、類薬の添付文書を参考に以下を設定した。<br>8.1 重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあることから設定した。<br><br>8.2 本剤投与により結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、本剤の投与前検査及び抗結核薬投与等に関する注意喚起を設定した。<br><br>8.3 本剤投与中は感染症発現のリスクを否定することができないため、生ワクチン接種に関する注意喚起を設定した。<br><br>8.4 本剤と他の生物製剤との併用及び他の生物製剤から変更した臨床データはなく、安全性及び有効性が確立されていない。また、重篤な感染症は死亡を含む重大な転帰となる恐れがあることより、他の生物製剤からの変更時の注意喚起として設定した。<br>8.5 本剤の臨床試験において、ALT、ASTの上昇が認められていることから、肝障害の兆候や症状の発現に注意する必要があるため設定した。<br><br>8.6 本剤との関連は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されていることから悪性腫瘍への注意喚起として設定した。 |
| **9. 特定の背景を有する患者に関する注意**<br>**9.1 合併症・既往歴等のある患者**<br>**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**<br>感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1参照］<br>**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**<br>結核の発現に十分に注意すること。［1.1、2.2、8.2参照］<br>(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。<br>(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。<br>・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<br>・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 | 9.1.1 本剤はIL-23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫調節作用により感染症が悪化する可能性を完全には否定できないことから設定した。<br><br>9.1.2 結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、結核症の発現に十分に注意する必要があるため設定した。 |

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>・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<br>・結核患者との濃厚接触歴を有する患者</td><td></td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦<br>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。妊娠サルを用いた発生毒性試験において、本剤の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。</td><td>妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性は確立されていないため、CCDS 及びカニクイザルを用いた発生毒性試験成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦<br>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。</td><td>本剤の乳汁中への移行を検討した試験はなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため、CCDS の記載を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等<br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>小児等における臨床試験は実施されていないため設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用<br>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。<br>11.1 重大な副作用<br>11.1.1 重篤な感染症（0.1%）<br>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、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］<br>11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）<br>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。<br><br>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>1～5%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>注入に伴う過敏反応</td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染)</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ALT 上昇、AST 上昇</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹)</td></tr>
</table></td><td>本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載を参考に設定した。また、類薬で知られる重大な副作用（重篤な感染症、重篤な過敏症）についても本剤投与が引き起こす可能性を否定できないことから記載した。<br>なお、事象の頻度は潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 3 相試験（AMAN 試験）に基づき算出した。</td></tr>
</table>

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| **14. 適用上の注意**<br>**14.1 薬剤調製時の注意**<br>14.1.1 本剤は 1 回使い切りのバイアル製剤である。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。<br>14.1.2 バイアル内の薬液は無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈すること、異物が認められないことを確認すること。<br>14.1.3 希釈液は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液のいずれかを用いること。本剤のバイアル内の全量（15mL、300mg）を注射針（18～21 ゲージ推奨）を用いて抜き取り、50～250mL の希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈すること。本剤を他の電解質や薬剤と配合しないこと。<br>14.1.4 点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和し、激しく振とうしないこと。<br>14.1.5 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合は、凍結を避け 2～8℃で保存し、48 時間以内に使用すること。48 時間のうち 5 時間までは、25℃を超えない温度で保存することができる。<br>**14.2 薬剤投与時の注意**<br>14.2.1 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。<br>14.2.2 本剤投与終了後は、本剤と同じ点滴速度で点滴ラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にてフラッシュすること。 | 本剤の正しい使用方法を説明するため、調製方法及び投与時の注意を設定した。 |
| **15. その他の注意**<br>**15.1 臨床使用に基づく情報**<br>15.1.1 ミリキズマブを 12 ヵ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3%（88/378 例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 93.2%（82/88 例）は中和抗体であった。日本人患者では、53.2%（25/47 例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 92.0%（23/25 例）は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体価の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。<br>15.1.2 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）の併合解析の結果（例数:1442 例、総曝露期間:2250.9 人年）、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は 0.7/100 人年（発現割合:1.1%、16/1442 例）であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率（0.33～1.34/100 人年）の範囲内であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.2/100 人年（発現割合:0.3%、4/1442 例）であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率（0.28～0.33/100 人年）と同程度であった。［1.1、8.6 参照］ | 国際共同第 3 相試験における抗ミリキズマブ抗体及び中和抗体の陽性率並びに抗体価に基づき設定した。<br><br>15.1.2 本剤との関連は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されていることから悪性腫瘍への注意喚起として設定した |

〔オンボー皮下注 100 mg シリンジ／オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター〕

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 1. 警告<br><br>**1.1 本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照］**<br><br>**1.2 重篤な感染症**<br>**ウイルス、細菌、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、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］**<br><br>**1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。［5.参照］** | オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。 |
| **2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**<br>**2.1** 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］<br>**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］<br>**2.3** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。 |
| **5. 効能又は効果に関連する注意**<br>過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］ | オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。 |
| **7. 用法及び用量に関連する注意**<br>**7.1** 本剤による維持療法中に効果が減弱し、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から本剤の投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。また、本剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の 2 回目以降の効果減弱時に、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。<br>**7.2** ミリキズマブ（遺伝子組換え）200mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。<br>**7.3** 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 | 7.1 本剤及び点滴静注製剤の用法及び用量（案）に基づき設定した。<br>7.2 本剤は 1 本あたり 100 mg を含有する製剤であり、200 mg を投与するためには 2 本投与する必要があることから設定した。<br>7.3 オンボー点滴静注製剤と同様に、類薬の添付文書を参考に設定した。 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| **8. 重要な基本的注意**<br>**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、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］<br>**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］<br>**8.3** 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、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。<br>**8.4** 他の生物製剤又は JAK 阻害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。<br>**8.5** 本剤投与中にアミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に ALT 上昇又は AST 上昇が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。<br>**8.6** 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］<br>**8.7** 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。<br>・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。<br>・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性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。<br>・自己投与適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。<br>・自己投与を適用する場合は、使用済みのオートインジェクターあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 | 8.1～8.6 オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。<br>8.7 自己投与の適用については、医師によるその妥当性の検討及び確認が必要であり、医師の管理・指導の下で実施することが適正使用の観点から重要であることから設定した。 |
| **9. 特定の背景を有する患者に関する注意**<br>**9.1 合併症・既往歴等のある患者**<br>**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**<br>感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、2.1、 | 9.1.1、9.1.2 オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。 |

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>8.1、11.1.1参照］<br>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<br>結核の発現に十分に注意すること。［1.1、2.2、8.2参照］<br>(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。<br>(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。<br>・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<br>・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者<br>・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<br>・結核患者との濃厚接触歴を有する患者</td><td></td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦<br>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。妊娠サルを用いた発生毒性試験において、本剤の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。</td><td>オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦<br>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。</td><td>オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等<br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用<br>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。<br>11.1 重大な副作用<br>11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）<br>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、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照］<br>11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）<br>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。<br><br>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>注射部位反応</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>上気道感染(急性副鼻腔炎、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載を参考に設定した。また、類薬で知られる重大な副作用（重篤な感染症、重篤な過敏症）についても本剤投与が引き起こす可能性を否定できないことから記載した。<br>なお、事象の頻度は潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 3 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）に基づき算出した。</td></tr>
</table>

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| <table><tr><td></td><td>炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染）</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ALT 上昇、AST 上昇</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹(発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹)</td></tr></table> | |
| **14. 適用上の注意**<br>**14.1 薬剤投与前の注意**<br>14.1.1 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。<br>14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。<br>**14.2 薬剤投与時の注意**<br>投与時は以下の点を注意すること。<br>・注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部とする。同一箇所へ繰り返し注射を行わないこと。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位には注射しないこと。<br>・投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として 4 週間隔で投与すること。 | 本剤の正しい使用方法を説明するため、投与前の準備及び投与時の注意を設定した。 |
| **15. その他の注意**<br>**15.1 臨床使用に基づく情報**<br>15.1.1 ミリキズマブを 12 ヵ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3%（88/378 例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 93.2%（82/88 例）は中和抗体であった。日本人患者では、53.2%（25/47 例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち 92.0%（23/25 例）は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体価の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。<br>15.1.2 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）の併合解析の結果（例数:1442 例、総曝露期間:2250.9 人年）、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は 0.7/100 人年（発現割合:1.1%、16/1442 例）であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率（0.33～1.34/100 人年）の範囲内であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.2/100 人年（発現割合:0.3%、4/1442 例）であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率（0.28～0.33/100 人年）と同程度であった。［1.1、8.6 参照］ | オンボー点滴静注製剤と同様に設定した。 |

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

## 1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生薬審発 0310 第１号
令 和 ２ 年 ３ 月 １０ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本年２月末より当該 URL を変更しており、令和２年４月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

登録番号　301-4-B6

JAN（日本名）：ミリキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Mirikizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASDHIL KFLTWYQQKP GKAPKLLIYG
ATSLETGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQM YWSTPFTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
```

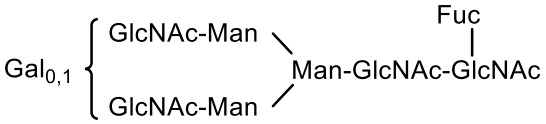
H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYKFT RYVMHWVRQA PGQGLEWMGY
INPYNDGTNY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNW
DTGLWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTKTYTCNV
DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL G
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N292：糖鎖結合

L 鎖 C214－H 鎖 C129，H 鎖 C221－H 鎖 C221，H 鎖 C224－H 鎖 C224：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造




$C_{6380}H_{9842}N_{1686}O_{2004}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2152}H_{3321}N_{573}O_{670}S_{17}$

L鎖　$C_{1038}H_{1604}N_{270}O_{332}S_{7}$

ミリキズマブは，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-23α (p19) 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる．H 鎖の 223，229 及び 230 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Pro，Ala 及び Ala に置換されており，C 末端の Lys は除去されている．ミリキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ミリキズマブは，441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 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 147,000）である．

Mirikizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23α (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at positions 223, 229 and 230 are substituted by Pro, Ala and Ala, respectively, and C-terminal Lys is deleted. Mirikizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Mirikizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

**miralimogenum ensolisbacum #**

| | |
|---|---|
| miralimogene ensolisbac | Recombinant live-attenuated double-deleted (LADD) strain of *Listeria monocytogenes* (*Lm* Δ*actA*/Δ*inlB*) expressing a fusion protein comprising the N-terminal 100 amino acids of the *Lm* ActA protein (ActAN100) and amino acids 35-622 of human mesothelin (MSLN) protein, under the control of the *Lm actA* (actin-assembly inducing protein precursor) promoter, and contained within an expression cassette of 2306 bp inserted at the *Lm inlB* (internalin B) locus |
| miralimogène ensolisbac | souche vivante atténuée recombinante de *Listeria monocytogenes* (*Lm* Δ*actA*/Δ*inlB*) avec double deletion, exprimant une protéine de fusion qui consiste en les 100 acides aminés à l'extrémité N-terminale de la protéine *Lm* ActA (ActAN100) et les acides aminés 35-622 de la mésothéline humaine (MSLN), sous le contrôle du promoteur de *Lm actA* (précurseur de la protéine induisant l'assemblage de l'actine), et contenu dans une cassette d'expression de 2306 paires de bases insérée sur le locus de *Lm inlB* (internaline B). |
| miralimogén ensolisbac | Cepa viva atenuada recombinante, con doble deleción, de *Listeria monocytogenes* (*Lm* Δ*actA*/Δ*inlB*) que expresa una proteína de fusión consistente en los 100 amino ácidos N-terminales de la proteína *Lm* ActA (ActAN100) y los amino ácidos 35-622 de la mesotelina humana (MSLN), bajo el control del promotor de *Lm actA* (precursor de la proteína inductora del ensamblaje de la actina), y contenido dentro de un casete de expresión de 2306 pares de bases insertado en el locus de *Lm inlB* (internalina B). |

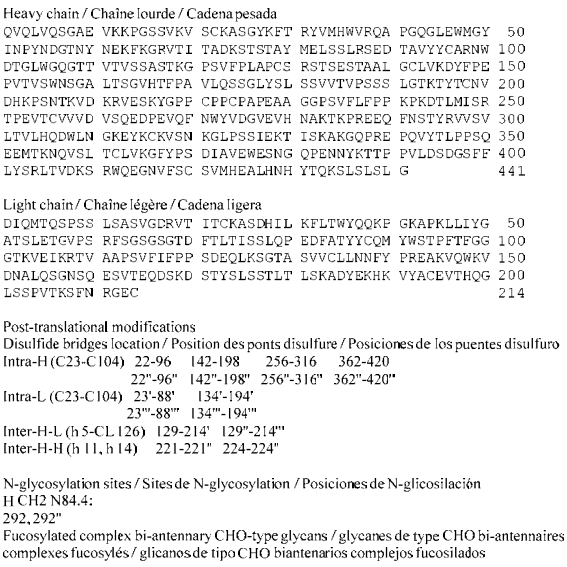
**mirikizumabum #**

| | |
|---|---|
| mirikizumab | immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukin 23 subunit alpha, IL-23A, IL-23 subunit p19, IL23p19)], humanized monoclonal antibody;<br>gamma4 heavy chain (1-441) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (116-213), hinge S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K>del (441)) (116-441)], (129-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (221-221'':224-224'')-bisdisulfide |
| mirikizumab | immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukine 23 sous-unité alpha, IL-23A, IL-23 sous-unité p19, IL23p19)], anticorps monoclonal humanisé; |

chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (116-213), charnière S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K>del (441)) (116-441)], (129-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (221-221'':224-224'')-bisdisulfure

mirikizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukina 23 subunidad alfa, IL-23A, IL-23 subunidad p19, IL23p19)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (116-213), bisagra S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K>del (441)) (116-441)], (129-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (221-221'':224-224'')-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYKFT RYVMHWVRQA PGQGLEWMGY  50
INPYNDGTNY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNW 100
DTGLWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTKTYTCNV 200
DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV 300
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ 350
EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF 400
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL G          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASDHIL KFLTWYQQKP GKAPKLLIYG  50
ATSLETGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQM YWSTPFTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 256-316 362-420
22''-96'' 142''-198'' 256''-316'' 362''-420''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126) 129-214' 129''-214'''
Inter-H-H (h 11, h 14) 221-221'' 224-224''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
292, 292''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

**mosunetuzumabum #**
mosunetuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon) and*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], humanized monoclonal antibody, bispecific;

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

## 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

# 目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ..... 1

## 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | ミリキズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤（点滴静注製剤及び皮下注製剤） |
| 構造式 | アミノ酸配列及びジスルフィド結合<br>L 鎖<br>DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASDHIL KFLTWYQQKP GKAPKLLIYG<br>ATSLETGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQM YWSTPFTFGG<br>GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFN RGEC<br><br>H 鎖<br>QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYKFT RYVMHWVRQA PGQGLEWMGY<br>INPYNDGTNY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNW<br>DTGLWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTKTYTCNV<br>DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV<br>LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ<br>EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF<br>LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL G<br><br>H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N292：糖鎖結合<br>L 鎖 C214－H 鎖 C129，H 鎖 C221－H 鎖 C221，H 鎖 C224－H 鎖 C224：ジスルフィド結合<br><br>主な糖鎖の推定構造<br><br><br><br>$C_{6380}H_{9842}N_{1686}O_{2004}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）<br>H鎖　$C_{2152}H_{3321}N_{573}O_{670}S_{17}$<br>L鎖　$C_{1038}H_{1604}N_{270}O_{332}S_{7}$ |
| 効能・効果 | 〔点滴静注製剤〕<br>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）<br><br>〔皮下注製剤〕<br>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |

<table>
<tr><td>用法・用量</td><td>〔点滴静注製剤〕<br>通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1回300 mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、12週時に効果不十分な場合はさらに1回300 mgを4週間隔で3回（12週、16週、20週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回300 mgを4週間隔で3回点滴静注することができる。<br>〔皮下注製剤〕<br>ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了4週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として1回200 mgを4週間隔で皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ミリキズマブ（遺伝子組換え）<br>製剤：<br>〔点滴静注製剤〕<br>オンボー点滴静注300 mg（1バイアル中300 mg含有）<br>〔皮下注製剤〕<br>オンボー皮下注100 mgシリンジ（1シリンジ中100 mg含有）<br>オンボー皮下注100 mgオートインジェクター（1シリンジ中100 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>投与経路</th><th>概略の致死量<br>（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>皮下</td><td>>100</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>>300</td></tr>
</table>
単回投与毒性試験を実施していないため、概略の致死量は6ヵ月間反復投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。<br><br>反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路<br>投与量<br>（mg/kg/回）<br>投与頻度</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>4週間</td><td>皮下：1、30<br>静脈内：100<br>週1回</td><td>100 mg/kg/回</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>6ヵ月間</td><td>皮下：10、100<br>週1回</td><td>100 mg/kg/回</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>6ヵ月間</td><td>静脈内：100、300<br>週2回</td><td>100 mg/kg/回（200 mg/kg/週）</td><td>IL-23中和作用に関連すると考えられる毒性変化なし。<br>300 mg/kg/回（600 mg/kg/週）投与群の1例で免疫性溶血に一致する変化（赤血球量指標の減少、赤血球生成増加、ビリルビン増加、骨髄の軽微な赤血球系細胞数増加、鼠径リンパ節の髄外造血、脾臓の赤血球貪食／ヘモジデリン沈着、肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素、脾臓重量の増加）。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
副作用（点滴静注製剤）<br>
潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（AMAN 試験）において、本剤 300 mg を 4 週ごとに静脈内投与した安全性解析対象集団 958 例（日本人症例 102 例を含む）中 99 例（10.3%）に因果関係が否定できない有害事象が認められた。<br><br>
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数／評価例数（発現割合）</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数／評価例数（発現割合）</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>13/958（1.4%）</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3/958（0.3%）</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>8/958（0.8%）</td><td>白血球数減少</td><td>3/958（0.3%）</td></tr>
<tr><td>上咽頭炎</td><td>6/958（0.6%）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>2/958（0.2%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>5/958（0.5%）</td><td>好中球数減少</td><td>2/958（0.2%）</td></tr>
<tr><td>白血球減少症</td><td>5/958（0.5%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>5/958（0.5%）</td><td></td><td></td></tr>
</table>
<br>
副作用（皮下注製剤）<br>
AMAN 試験で本剤の寛解導入投与を受けて臨床的改善を達成した潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（AMBG 試験）において、本剤 200 mg を 4 週ごとに皮下投与した安全性解析対象集団 389 例（日本人症例 47 例を含む）中 65 例（16.7%）に因果関係が否定できない有害事象が認められた。
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数／評価例数（発現割合）</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数／評価例数（発現割合）</th></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>16/389（4.1%）</td><td>白血球数減少</td><td>2/389（0.5%）</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>10/389（2.6%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>8/389（2.1%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>帯状疱疹</td><td>3/389（0.8%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>3/389（0.8%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>3/389（0.8%）</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>〔点滴静注製剤〕<br>日本イーライリリー株式会社<br>製剤：輸入<br><br>〔皮下注製剤〕<br>日本イーライリリー株式会社<br>製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

| | | |
|---|---|---|
| 一般名： | ミリキズマブ（遺伝子組換え） | |
| 販売名： | オンボー®点滴静注 300 mg | オンボー®皮下注 100 mg シリンジ<br>オンボー®皮下注 100 mg オートインジェクター |
| 申請者： | 日本イーライリリー株式会社 | |
| 効能・効果： | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| 用法・用量： | 通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。 | ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。 |
| 生物由来原料等の使用の有無 | ■使用→　使用している場合は以下の欄を記入<br>□不使用 | |
| 使用した生物由来原料等 | □ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他）<br>原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株 | |
| 生物由来原料等の使用目的 | ■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、<br>□製剤添加物、□その他（　　） | |
| 原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容： | 合致する基準の告示・通知等があれば引用（ICH Q5A, ICH Q5D） | |
| 生物由来原料等に対す | 別紙様式 2 参照 | |

| | |
|---|---|
| る不活化処理等の内容： | |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要： | 別紙 2 参照 |
| 製造工程の概要（フローチャート）：<br>（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載） | 別紙 1 参照 |

別紙様式 2

| | |
|---|---|
| 使用した生物由来原料等の名称 | チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞 |
| 使用した生物由来原料等の分類 | □ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の使用目的 | □有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 | 宿主細胞（CHO 細胞）を用いてミリキズマブ（遺伝子組換え）産生細胞株を作製し、マスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）を構築した。MCB 及び WCB は、ICH Q5A 及び ICH Q5D に従い試験を行い、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ、及び外来性ウイルス等の混入は認められなかった。 |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 宿主細胞自体の不活化処理は行われていない。 |
| 製造工程の概要（フローチャート）<br>（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別紙 1 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別紙 2 参照 |

## ミリキズマブ（遺伝子組換え）の製造工程の概要

（下線部：ウイルスの不活化及び除去処理ステップ）

| 製造工程 | | 不活化／除去条件 |
|---|---|---|
| ステップ 1 | フラスコ拡大培養 | -- |
| ステップ 2 | 種培養 | -- |
| ステップ 3 | 生産培養 | -- |
| ステップ 4 | 初期回収 | -- |
| ステップ 5 | [redacted]によるウイルス不活化 | [redacted]溶液を前ステップで得られた液に加え、濃度を [redacted] w/v%以上とする。この液を混合しながら [redacted] 分間以上保持する。 |
| ステップ 6 | [redacted] クロマトグラフィー | [redacted] カラムに試料を負荷し、[redacted]を用いてカラムを洗浄する。次に、[redacted]を用いて、ミリキズマブをカラムから溶出させる。 |
| ステップ 7 | [redacted] によるウイルス不活化及び清澄化 | 前ステップで得られた液を [redacted] に調整し、[redacted]℃ で [redacted] 分間インキュベートする。 |
| ステップ 8 | [redacted]クロマトグラフィー | -- |
| ステップ 9 | [redacted]ろ過 | 前ステップで得られた液を、[redacted]フィルター（孔径：[redacted] nm）で[redacted] [redacted] psid[redacted]でろ過する。 |
| ステップ 10 | [redacted]ろ過 | -- |
| ステップ 11 | 分注、凍結、及び保存 | -- |

## ウイルスクリアランス試験結果の概要

4 種類のモデルウイルス（異種指向性マウス白血病ウイルス［XMuLV］、ブタパルボウイルス［PPV］、仮性狂犬病ウイルス［PRV］、及びレオウイルス 3 型［Reo 3］）を用いて、ミリキズマブ製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価した。その結果を下表に示す。

### ウイルスクリアランス試験の結果

| ステップ | PPV | XMuLV | Reo-3 | PRV |
|---|---|---|---|---|
| [redacted]によるウイルス不活化 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]によるウイルス不活化及び清澄化 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]ろ過 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **総ウイルスクリアランス指数 [a]** | **5.88** | **≥16.67** | **≥6.27** | **≥8.70** |

[a] 各モデルウイルスの総ウイルスクリアランス指数は、各モデルウイルスの各ステップにおけるウイルスクリアランスを合計した。

# オンボー点滴静注 300mg
# オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
# オンボー皮下注 100mg シリンジ

## 1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

## 1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.1 | General Information | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.S.2 | Manufacture | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.S.3 | Characterisation | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.S.4 | Control of Drug Substance | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.S.6 | Container Closure System | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.S.7 | Stability | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |

3.2.P　製剤

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.2 | Pharmaceutical Development | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.3 | Manufacture | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.4 | Control of Excipients | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.5 | Control of Drug Product | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.7 | Container Closure System | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.P.8 | Stability | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |

3.2.A　その他

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.1 | Facilities and Equipment | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 3.2.A.3 | Novel Excipients | － | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | － | 評価資料 | － |

3.2.R　各極の要求資料

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

**第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書**
**4.2 試験報告書**
**4.2.1 薬理試験**
**4.2.1.1 効力を裏付ける試験**

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1.1 | bTDR186: In Vitro Binding Kinetics of LY3074828: Surface Plasmon Resonance Analysis | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.2 | bTDR189: Epitope Mapping for LY3074828: In Vitro Study Using Hydrogen/Deuterium Exchange Mass Spectrometry | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Lilly Biotechnology Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.3 | bTDR190 : Epitope Mapping for LY3074828: In Vitro Study Using Yeast Display | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Lilly Biotechnology Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.4 | bTDR188 : In Vitro Inhibition of IL-23 Binding to IL-23 Receptor by LY3074828: Surface Plasmon Resonance Analysis | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.5 | bTDR187 : Neutralization of Human or Cynomolgus Monkey IL-23 by LY3074828: In Vitro Study Using Murine Splenocytes | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.6 | bTDR241 : Neutralization of Human IL-23 by LY3074828: In Vitro Study Using Human Peripheral Blood Mononuclear Cells | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.7 | bTDR228 : LY3074828/IL-23 Complex Does Not Prevent IL-12 Signaling: In Vitro Study Using Human Cell Lines | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.8 | bTDR226 : In Vitro Analysis of Human Fc Receptor and Complement Binding of the Interleukin 23 Antibody LY3074828 | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.1.1.9 | bTDR191 : Neutralization of Human IL-23 by LY3074828: Acute, Systemic In Vivo Mechanism of Action Study | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |
| 4.2.1.1.10 | bTDR192 : Neutralization of Human IL-23 by LY3074828: Acute, Local In Vivo Mechanism of Action Study | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |
| 4.2.1.1.11 | bTDR34 : In Vitro Binding Kinetics of LSN2479016, mAb for Murine IL-23: Surface Plasmon Resonance Analysis | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |
| 4.2.1.1.12 | bTDR35 : Neutralization of Murine IL-23 by LSN2479016: In Vitro Study Using Murine Splenocytes | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1.13 | bTDR243 : Efficacy of Anti-Murine Interleukin-23 (LSN2479016) in an In Vivo, Imiquimod-Induced, Psoriasis-like Murine Skin Model | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |
| 4.2.1.1.14 | bTDR242 : Efficacy of Anti-Murine Interleukin-23 (LSN2479016) in an In Vivo Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Lilly Biotechnology Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |

4.2.1.2　副次的薬理試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

4.2.1.3　安全性薬理試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1.1 | 178962: Determination of LY3074828 in Monkey Serum by ELISA | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |
| 4.2.2.1.2 | [redacted]-17-061-480-REP: Qualitative Determination of Antibodies to LY3074828 in Cynomolgus Monkey Serum Using an ACE Assay | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | － |

4.2.2.2　吸収

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2.1 | 8340712: Pharmacokinetics of LY3074828 Formulated With and Without rHuPH20 in Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Cente | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |
| 4.2.2.2.2 | 8256194: A Pharmacokinetic Study of the Second Generation IL-23 Antibody - LY3074828 (LA4969F2.25.38) Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose to Cynomolgus Monkeys | [redacted] | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center | 国外 | 社内報 | 参考資料 | － |

4.2.2.3　分布

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.2.4　代謝

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.2.5　排泄

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.2.7　その他の薬物動態試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

### 4.2.3　毒性試験

#### 4.2.3.1　単回投与毒性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.2　反復投与毒性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2.1 | 20029153: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys Given LY3074828 by Intravenous or Subcutaneous Injection Once Weekly for 4 Weeks with an 8-week Recovery | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | - |
| 4.2.3.2.2 | 20043324: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys Given LY3074828 by Once Weekly Subcutaneous Injection for 6 Months | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | - |
| 4.2.3.2.3 | 20119229: A Repeat-Dose Toxicity, Immunotoxicity, and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys Given LY3074828 by Twice Weekly Intravenous Injection for 6 Months | [redacted] | 2017年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | - |

#### 4.2.3.3 遺伝毒性試験

##### 4.2.3.3.1 In Vitro試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 4.2.3.3.2 In Vivo試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.4 がん原性試験

##### 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 4.2.3.4.3 その他の試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.4.3.1 | Mirikizumab Carcinogenicity Assessment | Eli Lilly and Company | (20[redacted]年[redacted]月) | - | 国外 | 社内報 | 参考資料 | - |

#### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

##### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.3.1 | 20102344: An Assessment of the Effect of LY3074828 on Pre- and Postnatal Development When Administered by Intravenous Injection Twice Weekly to Pregnant Cynomolgus Monkeys | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | - |

#### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.6 局所刺激性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7 その他の毒性試験

#### 4.2.3.7.1 抗原性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7.4 依存性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 4.2.3.7.7 その他の試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.7.1 | 20029154: Tissue Cross-Reactivity of LY3074828 with Human and Cynomolgus Monkey Tissues Ex Vivo | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国外 | 社内報 | 評価資料 | - |

4.3 参考文献

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 参考文献 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.1 | Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. | Aggarwal S et al. | － | － | － | J Biol Chem. 2003; 278(3):1910-1914. | 参考文献 | － |
| 4.3.2 | IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. | Chan JR et al. | － | － | － | J Exp Med. 2006; 203(12):2577-2587. | 参考文献 | － |
| 4.3.3 | Interleukin-23 promotes the epithelial-mesenchymal transition of oesophageal carcinoma cells via the Wnt/beta-catenin pathway. | Chen D et al. | － | － | － | Sci Rep. 2015; 5:8604. | 参考文献 | － |
| 4.3.4 | Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. | Elson CO et al. | － | － | － | Gastroenterology. 2007;132(7):2359-70. | 参考文献 | － |
| 4.3.5 | Unexpected hematologic effects of biotherapeutics in nonclinical species and in humans. | Everds NE et al. | － | － | － | Toxicol Pathol. 2013 Feb; 41(2):280-302. | 参考文献 | － |
| 4.3.6 | The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. | Jarvis P et al. | － | － | － | Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2010 Jun;89(3):175-187. | 参考文献 | － |
| 4.3.7 | Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. | Kane SV et al. | － | － | － | Am J Gastroenterol. 2009; 104(1):228-233. | 参考文献 | － |
| 4.3.8 | The IL-23/Th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. | Kikly K et al. | － | － | － | Curr Opin Immunol. 2006; 18:670-675. | 参考文献 | － |
| 4.3.9 | Immunologic factors in human milk: The effects of gestational age and pasteurization. | Koenig A et al. | － | － | － | J Hum Lact. 2005; 21(4):439-443. | 参考文献 | － |
| 4.3.10 | IL-23 promotes tumour incidence and growth. | Langowski JL et al. | － | － | － | Nature. 2006; 442:461-465. | 参考文献 | － |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.11 | Overview of mouse models of inflammatory bowel disease and their use in drug discovery. | Maxwell JR et al. | － | － | － | Curr Protoc Pharmacol. 2009; 47:5.57.1-5.57.19. | 参考文献 | － |
| 4.3.12 | Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. | Oppmann B et al. | － | － | － | Immunity. 2000 Nov;13(5):715-725. | 参考文献 | － |
| 4.3.13 | T cell transfer model of chronic colitis: concepts, considerations, and tricks of the trade. | Ostanin DV et al. | － | － | － | Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009; 296(2):G135-G146. | 参考文献 | － |
| 4.3.14 | A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rb1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. | Parham C et al. | － | － | － | J Immunol. 2002; 168(11):5699-5708. | 参考文献 | － |
| 4.3.15 | High expression of Foxp3, IL-23p19 and survivin mRNA in colorectal carcinoma. | Stanilov N et al. | － | － | － | Int J Colorectal Dis. 2009 Feb;24(2):151-157. | 参考文献 | － |
| 4.3.16 | IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. | Teng MW et al. | － | － | － | Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107:8328-8333. | 参考文献 | － |
| 4.3.17 | Opposing roles for IL-23 and IL-12 in maintaining occult cancer in an equilibrium state. | Teng MW et al. | － | － | － | Cancer Res. 2012; 72:3987-3996. | 参考文献 | － |
| 4.3.18 | Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. | van der Fits L et al. | － | － | － | J Immunol. 2009; 182(9):5836-5845. | 参考文献 | － |
| 4.3.19 | IL-23 is essential for T cell–mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. | Yen D et al. | － | － | － | J Clin Invest. 2006; 116(5):1310-1316. | 参考文献 | － |

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

### 5.2　全臨床試験一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.2 | 全臨床試験一覧表 | － | － | － | － | － | － | － |

### 5.3　臨床試験報告書

#### 5.3.1　生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.2.1 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMAE：Relative Bioavailability of Mirikizumab (LY3074828) Solution Formulation in Pre-Filled Syringes Compared to Lyophilized Formulation After Single Subcutaneous Administration | － | 2017年6月～2017年11月 | 米国 | 国外 | － | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.2.2 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMAL：A Phase 1, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability, Absolute Bioavailability, and Tolerability of Mirikizumab (LY3074828) Formulations in Healthy Subjects | － | 2017年4月～20[redacted]年[redacted]月 | 英国 | 国外 | － | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.2.3 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMBW：A Bioequivalence Study of Injections of Mirikizumab Solution Using an Investigational 1-mL Pre-Filled Syringe and an Investigational 1-mL Autoinjector in Healthy Participants | － | 2020年11月～2021年5月 | 米国 | 国外 | － | 参考資料 | 有り |

##### 5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

##### 5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.1 | 179714 : Method Validation Report Determination of LY3074828 in Human Serum by ELISA | － | （20[redacted]年[redacted]月［Original］, 20[redacted]年[redacted]月［Addendum[redacted]］） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.4.2 | 18BASM235V1 : Validation of an Analytical Method for Detectiong Anti-LY3074828 Antibodies and Anti-LY3074828 Neutralizing Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescence Immunoassay | － | （20[redacted]年[redacted]月） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.4.3 | 32639 : Lot to Lot Validation Report | － | （20[redacted]年[redacted]月） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.4.4 | 32809 : Lot to Lot Validation Report | － | （20[redacted]年[redacted]月） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.5 | 50286 : Anti-LY3074828 Antibody Assay Validation | － | （20[redacted]年[redacted]月［Original］, 20[redacted]年[redacted]月［Addendum[redacted]］, 20[redacted]年[redacted]月［Addendum[redacted]］, 20[redacted]年[redacted]月［Addendum[redacted]］） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.4.6 | [redacted]-17-061-494 : Anti-LY3074828 Antibody Assay Validation Report | － | （20[redacted]年[redacted]月［Addendum[redacted]］, 20[redacted]年[redacted]月［Amendment[redacted]］） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.4.7 | RASB2 : Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-LY3074828 Antibodies in Human Serum | － | （20[redacted]年[redacted]月） | [redacted] | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |
| 5.3.1.4.8 | Method History Report: A Summary of the Development and Validation of an Assay to Detect and Characterize Anti-Drug Antibodies to Mirikizumab (LY3074828) | － | （20[redacted]年[redacted]月［Original］, 20[redacted]年[redacted]月［Version[redacted]］） | Eli Lilly and Company | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 無し |

### 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

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

### 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

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.1.1 | 治験総括報告書 I6T-JE-AMAD：A Single-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Mirikizumab (LY3074828) in Japanese and Caucasian Healthy Subjects | － | 2015年11月～2018年[redacted]月 | 米国 | 国外 | － | 評価資料 | 有り |
| 5.3.3.1.2 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMAA：A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Study of Mirikizumab (LY3074828), an Anti-IL-23 Humanized Antibody | － | 2013年[redacted]月～2015年2月 | カナダ | 国外 | － | 参考資料 | 無し |

#### 5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

#### 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.5.1 | Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies:I6T-MC-AMAN and I6T-MC-AMBG | Lan Ni | （20[redacted]年[redacted]月） | Eli Lilly and Company | 国外 | 社内報 | 参考資料 | 有り |

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

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

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

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1.1 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMAC：A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Mirikizumab (LY3074828) in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis | － | 20[redacted]年[redacted]月～2019年5月 | 日本、米国他 | 国内外 | － | 評価資料 | 有り |
| 5.3.5.1.2 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMAN：A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | － | 2018年6月～2021年1月 | 日本、米国他 | 国内外 | － | 評価資料 | 有り |
| 5.3.5.1.3 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMBG：A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | － | 2018年10月～2021年11月 | 日本、米国他 | 国内外 | － | 評価資料 | 有り |

### 5.3.5.2　非対照試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.2.1 | 治験総括報告書 I6T-MC-AMAP：A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | － | 2018年7月～継続中 | 日本、米国他 | 国内外 | － | 評価資料 | 有り |

### 5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3.1 | Program Safety Analysis Plan | － | （第[redacted]版：20[redacted]年[redacted]月） | - | 国内外 | － | 評価資料 | 無し |
| 5.3.5.3.2 | Integrated Summary of Immunogenicity | － | （20[redacted]年[redacted]月） | - | 国内外 | － | 評価資料 | 無し |
| 5.3.5.3.3 | Patient-Reported Outcomes Evidence Dossier | － | （20[redacted]年[redacted]月） | - | 国内外 | － | 評価資料 | 無し |
| 5.3.5.3.4 | Mirikizumab Integrated Statistical Analysis Plan | － | （20[redacted]年[redacted]月） | - | 国内外 | － | 評価資料 | 無し |

### 5.3.5.4　その他の試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

### 5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

### 5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

### 5.3.7.1　症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.1.1 | 症例一覧表 I6T-JE-AMAD試験 | － | － | － | 国外 | － | 評価資料 | － |
| 5.3.7.1.2 | 症例一覧表 I6T-MC-AMAC試験 | － | － | － | 国内外 | － | 評価資料 | － |
| 5.3.7.1.3 | 症例一覧表 I6T-MC-AMAN試験 | － | － | － | 国内外 | － | 評価資料 | － |
| 5.3.7.1.4 | 症例一覧表 I6T-MC-AMBG試験 | － | － | － | 国内外 | － | 評価資料 | － |
| 5.3.7.1.5 | 症例一覧表 I6T-MC-AMAP試験 | － | － | － | 国内外 | － | 評価資料 | － |

### 5.3.7.2　有害事象発現症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.2.1 | 有害事象発現症例一覧表 I6T-JE-AMAD試験 | − | − | − | 国外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.2.2 | 有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMAC試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.2.3 | 有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMAN試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.2.4 | 有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMBG試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.2.5 | 有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMAP試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |

### 5.3.7.3　重篤な有害事象発現症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.3.1 | 重篤な有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMAC試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.3.2 | 重篤な有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMAN試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.3.3 | 重篤な有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMBG試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.3.4 | 重篤な有害事象発現症例一覧表 I6T-MC-AMAP試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |

### 5.3.7.4　臨床検査値異常症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.4.1 | 臨床検査値異常症例一覧表 I6T-JE-AMAD試験 | − | − | − | 国外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.4.2 | 臨床検査値異常症例一覧表 I6T-MC-AMAC試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.4.3 | 臨床検査値異常症例一覧表 I6T-MC-AMAN試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.4.4 | 臨床検査値異常症例一覧表 I6T-MC-AMBG試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |
| 5.3.7.4.5 | 臨床検査値異常症例一覧表 I6T-MC-AMAP試験 | − | − | − | 国内外 | − | 評価資料 | − |

### 5.3.7.5　臨床検査値変動図

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間(報告書承認年月) | 試験実施場所 | 報種類(国内、国外) | 掲載誌 | 評価資料参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当なし | | | | | | | |

## 5.4 参考文献

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（報告書承認年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内、国外） | 掲載誌 | 参考文献 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.1 | Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: a narrative review. | Armuzzi A, et al. | − | − | − | Dig Liver Dis. 2021;53(7):803-808. | 参考文献 | − |
| 5.4.2 | Treatment patterns and sequencing in patients with inflammatory bowel disease. | Brady JE, et al. | − | − | − | Clin Ther. 2018;40(9):1509-1521.e5. | 参考文献 | − |
| 5.4.3 | A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. | Bretz F, et al. | − | − | − | Stat Med. 2009;28(4):586-604. | 参考文献 | − |
| 5.4.4 | Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted bonferroni, simes, or parametric tests. | Bretz F, et al. | − | − | − | Biom J. 2011;53(6):894-913. | 参考文献 | − |
| 5.4.5 | Patient preferences for inflammatory bowel disease treatment objectives. | Casellas F, et al. | − | − | − | Dig Liver Dis. 2017;49(2):152-156. | 参考文献 | − |
| 5.4.6 | Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. | Danese S, et al. | − | − | − | Dig Dis. 2019;37(4):266-283. | 参考文献 | − |
| 5.4.7 | The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. | Devlen J, et al. | − | − | − | Inflamm Bowel Dis. 2014;(3):545-552. | 参考文献 | − |
| 5.4.8 | Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. | Dignass A, et al. | − | − | − | J Crohns Colitis. 2012;6(10):991-1030. | 参考文献 | − |
| 5.4.9 | Epithelial neutrophilic infiltrate: the rising star in ulcerative colitis. | Estivinho MM, et al. | − | − | − | Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;S1542-3565(21)00835-1. | 参考文献 | − |
| 5.4.10 | Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. | Feagan BG, et al. | − | − | − | N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. | 参考文献 | − |
| 5.4.11 | Sustained clinical remission with vedolizumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. | Feagan BG, et al. | − | − | − | Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):1028-1035. | 参考文献 | − |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.12 | JAK inhibitors: novel developments in management of ulcerative colitis. | Fiorino G, et al. | － | － | － | Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018;32-33:89-93. | 参考文献 | － |
| 5.4.13 | The immunogenicity of biologic therapies. | Garcês S, et al. | － | － | － | Curr Probl Dermatol. 2018;53:37-48. | 参考文献 | － |
| 5.4.14 | Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. | Hamza T, et al. | － | － | － | Int J Mol Sci. 2010;11(3):789-806. | 参考文献 | － |
| 5.4.15 | Ulcerative Colitis: Disease Burden, Impact on Daily Life, and Reluctance to Consult Medical Professionals: Results from a Japanese Internet Survey. | Hibi T, et al. | － | － | － | Inflamm Intest Dis. 2020;5(1):27-35. | 参考文献 | － |
| 5.4.16 | Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. | Irvine EJ. | － | － | － | J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(4): S23-S27. | 参考文献 | － |
| 5.4.17 | Identification of symptom domains in ulcerative colitis that occur frequently during flares and are responsive to changes in disease activity. | Joyce JC, et al. | － | － | － | Health Qual Life Outcomes. 2008;6:69. | 参考文献 | － |
| 5.4.18 | Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. | Kaplan GG, et al. | － | － | － | Gastroenterology. 2017;152(2):313-321.e2. | 参考文献 | － |
| 5.4.19 | Prevalence of corticosteroids use and disease course after initial steroid exposure in ulcerative colitis. | Khan N, et al. | － | － | － | Dig Dis Sci. 2013;58(10):2963-2969. | 参考文献 | － |
| 5.4.20 | IL-23 p19 knockout mice exhibit minimal defects in responses to primary and secondary infection with Francisella tularensis LVS. | Kurtz SL, et al. | － | － | － | PLoS One. 2014;9(10):e109898. | 参考文献 | － |
| 5.4.21 | Relationship between combined histologic and endoscopic endpoints and efficacy of ustekinumab treatment in patients with ulcerative colitis. | Li K, et al. | － | － | － | Gastroenterology. 2020;159(6):2052-2064. | 参考文献 | － |
| 5.4.22 | Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. | Lobo ED, et al. | － | － | － | J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-2668. | 参考文献 | － |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.23 | An international consensus to standardize integration of histopathology in ulcerative colitis clinical trials. | Ma C, et al. | － | － | － | Gastroenterology. 2021;160(7):2291-2302. | 参考文献 | － |
| 5.4.24 | ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. | Magro F, et al. | － | － | － | J Crohns Colitis. 2020;14(11):1503-1511. | 参考文献 | － |
| 5.4.25 | Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. | Magro F, et al. | － | － | － | J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-670. | 参考文献 | － |
| 5.4.26 | Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. | Murakami Y, et al. | － | － | － | J Gastroenterol. 2019;54(12):1070-1077. | 参考文献 | － |
| 5.4.27 | Utility of surrogate markers for the prediction of relapses in inflammatory bowel diseases. | Musci JOD, et al. | － | － | － | J Gastroenterol. 2016;51(6):531-547. | 参考文献 | － |
| 5.4.28 | Early change in epithelial neutrophilic infiltrate predicts long-term response to biologics in ulcerative colitis. | Narula N, et al. | － | － | － | Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;S1542-3565(21)00716-3. | 参考文献 | － |
| 5.4.29 | Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. | Ng SC, et al. | － | － | － | Lancet. 2017;390(10114):2769-2778. | 参考文献 | － |
| 5.4.30 | Complete resolution of mucosal neutrophils associates with improved long-term clinical outcomes of patients with ulcerative colitis. | Pai RK, et al. | － | － | － | Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(11):2510-2517.e5. | 参考文献 | － |
| 5.4.31 | The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. | Pallis AG, et al. | － | － | － | Inflamm Bowel Dis. 2004;10(3):261-269. | 参考文献 | － |
| 5.4.32 | Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. | Peyrin-Biroulet L, et al. | － | － | － | Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(5):838-846.e2. | 参考文献 | － |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.33 | Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study. | Peyrin-Biroulet L, et al. | － | － | － | Dig Liver Dis. 2016;48(6):601-607. | 参考文献 | － |
| 5.4.34 | ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. | Raine T, et al. | － | － | － | J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17. | 参考文献 | － |
| 5.4.35 | Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. | Regev A, et al. | － | － | － | Drug Saf. 2014;37(suppl 1):S47-S56. | 参考文献 | － |
| 5.4.36 | Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies. | Reinisch W, et al. | － | － | － | Inflamm Bowel Dis. 2012;18(2):201-211. | 参考文献 | － |
| 5.4.37 | Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. | Richter WF, et al. | － | － | － | AAPS J. 2012;14(3):559-570. | 参考文献 | － |
| 5.4.38 | ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. | Rubin DT, et al. | － | － | － | Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413. | 参考文献 | － |
| 5.4.39 | Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. | Sampson HA, et al. | － | － | － | J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-397. | 参考文献 | － |
| 5.4.40 | Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. | Sandborn WJ, et al. | － | － | － | N Engl J Med. 2017;376(18):1723-1736. | 参考文献 | － |
| 5.4.41 | Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. | Sands BE, et al. | － | － | － | N Engl J Med. 2019;381(13):1201-1214. | 参考文献 | － |
| 5.4.42 | National differences in ulcerative colitis experience and management among patients from five European countries and Canada: an online survey. | Schreiber S, et al. | － | － | － | J Crohns Colitis. 2013;7(6):497-509. | 参考文献 | － |
| 5.4.43 | Perception gaps between patients with ulcerative colitis and healthcare professionals: an online survey. | Schreiber S, et al. | － | － | － | BMC Gastroenterol. 2012;12:108. | 参考文献 | － |
| 5.4.44 | A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. | Selinger CP, et al. | － | － | － | Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(10):964-973. | 参考文献 | － |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.45 | Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. | Singh S, et al. | － | － | － | J Crohns Colitis. 2018;12(6):635-643. | 参考文献 | － |
| 5.4.46 | Ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: two different diseases. | Tanaka A, et al. | － | － | － | Inflamm Intest Dis. 2016;1(1):9-14. | 参考文献 | － |
| 5.4.47 | IL-12 and Il-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. | Teng MWL, et al. | － | － | － | Nat Med. 2015;21(7):719-729. | 参考文献 | － |
| 5.4.48 | New insights into IL-12-mediated tumor suppression. | Tugues S, et al. | － | － | － | Cell Death Differ. 2015;22(2):237-246. | 参考文献 | － |
| 5.4.49 | STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. | Turner D, et al. | － | － | － | Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583. | 参考文献 | － |
| 5.4.50 | Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: what should the clinician expect, what should patients be told? | Vasudevan A, et al. | － | － | － | World J Gastroenterol. 2017;23(35):6385-6402. | 参考文献 | － |
| 5.4.51 | Patient reported symptoms during an ulcerative colitis flare: a Qualitative Focus Group study. | Waljee AK, et al. | － | － | － | Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(5):558-564. | 参考文献 | － |
| 5.4.52 | Evolving epidemiology of IBD. | Windsor JW, et al. | － | － | － | Curr Gastroenterol Rep. 2019;21(8):40. | 参考文献 | － |
| 5.4.53 | Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. | Winthrop KL, et al. | － | － | － | Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-2116. | 参考文献 | － |