トレムフィア点滴静注 200 mg
トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ
トレムフィア皮下注 200 mg ペン
トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ
に関する資料

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

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1 製品開発の根拠
潰瘍性大腸炎の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 潰瘍性大腸炎の治療の現状及びアンメットメディカルニーズ 2.5.1.3 潰瘍性大腸炎の治療にグセルクマブを使用する科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.4 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
安定性	製剤（200 mg FVP）	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
	製剤（2 mL PFS-U, 2 mL PFS-Y）	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	国内	健康成人	CNTO1959CRD1002 試験（評価資料）	2018 年 6 月 1 日～2018 年 10 年 25 日
1	海外	健康成人	CNTO1959CRD1003 試験（参考資料）	2019 年 11 月 4 日～2021 年 12 年 7 日
1	海外	健康成人	CNTO1959EDI1001 試験（参考資料）	2020 年 11 月 30 日～2021 年 7 年 20 日
2b/3	国際共同	中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	CNTO1959UCO3001 試験（評価資料）	2019 年 9 月 26 日～継続中

小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床開発

(1) 小児開発を必要と判断した理由

日本における炎症性腸疾患の患者総数は，近年の発病率の上昇と共に増加している。特に成人潰瘍性大腸炎（UC）患者数は約 22 万人に達しており，小児 UC 患者数も増加傾向である（Ishige 2017，鈴木班 2020）。

UC の主な臨床症状は下痢，直腸出血，体重減少，腹痛及び発熱などであり，加えて顕著な腸管外症状，及び関節炎が認められる（Ordás 2012）。小児 UC 患者ではこれらの臨床症状が発育

に影響を及ぼすことが特徴とされる（久松班 2023）が，男女での発症割合，疾患の臨床的特徴，病態生理及び既存治療に対する反応性は，国内外共に成人 UC 患者と類似している（Kelsen 2008，Sauer 2009，Turner 2011，Stefanska 2017，Ishige 2010，Tajiri 2019，久松班 2023）。

活動期の小児及び成人の UC 患者集団のいずれにおいても，治療の全般的な目標は，急性活動期に寛解導入し，その後は寛解維持を長期にわたり継続することである。一般的に小児 UC 患者の治療は，成人 UC 患者に対する治療と同じ治療パラダイムに従っている（Sauer 2009，Turner 2011，久松班 2023）。小児及び成人 UC の疾患特性は類似しているものの，小児 UC 患者では短期間に全大腸炎型に進展しやすく，さらに重症化しやすい。また，成長障害が認められることもあり，これらの特徴に配慮した積極的な治療が必要である。しかし，成人 UC 患者に対して一般的に使用されるステロイド治療は，小児 UC 患者にとって成長障害の原因となることから極力短期間での使用が推奨されている（虻川 2019，久松班 2023）。さらに，小児 UC の適応症を有する生物学的製剤は抗腫瘍壊死因子 α（TNF-α）抗体製剤のインフリキシマブ及びアダリムマブ以外になく，これらの薬剤に対して十分に効果が得られない若しくは不耐の患者，又は小児 UC 患者特有のリスクのために治療を開始できない患者に対する治療選択肢は限られている（久松班 2023）。そのため，実臨床において，成人 UC の適応症を有するが，小児 UC の適応症がない生物学的製剤（ゴリムマブ，ウステキヌマブやベトリズマブなど）が，主治医の慎重な判断の下で使用されており（久松班 2023），小児 UC の適応症を持つ薬剤が求められている。

(2) 開発計画の概略

成人 UC 患者を対象としたグセルクマブの臨床開発としては，国際共同第 2b/3 相試験（CNTO1959UCO3001 試験）及び国際共同第 3 相試験（CNTO1959UCO3004 試験）を実施中である。CNTO1959UCO3001 試験第 2 相パートの中間解析の結果より，成人 UC 患者に対するグセルクマブの有効性及び安全性が示唆されたことから，小児 UC 患者を対象とした臨床試験に関する医薬品[redacted]相談（P[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。現在，小児 UC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（CNTO1959PUC3001 試験）を実施中である（治験届出日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，実施期間 20[redacted]年[redacted]年[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

参考文献

Ishige T (2010), et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. J Gastroenterol. 2010;45:911-917.

Ishige T (2017), et al. Temporal Trend of Pediatric Inflammatory Bowel Disease:Analysis of National Registry Data 2004 to 2013 in Japan. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):e80-e82.

Kelsen J (2008), et al. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. Inflamm Bowel Dis. 2008;14 Suppl 2:S9-11.

Ordás I (2012), et al. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606-1619.

Sauer CG (2009), et al. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. Gastroenterol Clin North Am. 2009;38(4):611-628.

Stefanska AM (2017), et al. Extrapolation in the development of paediatric medicines: examples from approvals for biological treatments for paediatric chronic immune-mediated inflammatory diseases. Arch Dis Child. 2017;102(10):952-957.

Tajiri H (2019), et al. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. BMC Pediatr. 2019;19:351.

Turner D (2011), et al. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(1):440-449.

虻川 大樹(2019), ほか. 小児潰瘍性大腸炎治療指針（2019 年）. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2019; 33 巻(2):110-127.

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）(2020). 潰瘍性大腸炎の皆さんへ 知っておきたい治療に必要な基礎知識第 4 版. 厚生労働省科学研究費補助 難治性疾患政策研究事業.

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（久松班）(2023). 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 4 年度改訂版. 厚生労働省科学研究費補助 難治性疾患政策研究事業.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

潰瘍性大腸炎の適応について，2024 年 9 月に米国で承認された。2025 年 1 月現在，欧州では承認審査中である。

主な既承認情報として，乾癬に対して 2017 年 7 月に米国で承認された後，90 以上の国と地域で承認されている。また，乾癬性関節炎及び掌蹠膿疱症に対して，それぞれ 70 以上の国と地域及び 8 ヵ国で承認されている。

外国の代表的な添付文書として米国及び欧州の添付文書を，併せて，企業中核データシート（CCDS）を添付する。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

1 **guselkumab**

[redacted]

非公表のため、以下2～92頁を省略

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

TREMFYA® (guselkumab) injection, for subcutaneous use
TREMFYA® PEN (guselkumab) injection, for subcutaneous use
TREMFYA® (guselkumab) injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2017

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

Indications and Usage (1.3)	09/2024
Dosage and Administration (2.1, 2.4, 2.5, 2.6)	09/2024
Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)	09/2024

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

TREMFYA is an interleukin-23 antagonist indicated for the treatment of adult patients with:

- moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy (1.1)
- active psoriatic arthritis (1.2)
- moderately to severely active ulcerative colitis (1.3)

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

- Complete all age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines prior to treatment initiation. (2.1)

Recommended Dosage

Plaque Psoriasis

- 100 mg administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter. (2.2)

Psoriatic Arthritis

- 100 mg administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter. TREMFYA can be used alone or in combination with a conventional DMARD (e.g., methotrexate). (2.3)

Ulcerative Colitis

- *Induction:* 200 mg administered by intravenous infusion over at least one hour at Week 0, Week 4, and Week 8. (2.4)
- *Maintenance*: 100 mg administered by subcutaneous injection at Week 16, and every 8 weeks thereafter, or 200 mg administered by subcutaneous injection at Week 12, and every 4 weeks thereafter. Use the lowest effective recommended dosage to maintain therapeutic response. (2.4)

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

Subcutaneous Injection (3)

- Injection: 100 mg/mL in a single-dose One-Press patient-controlled injector.
- Injection: 200 mg/2 mL in a single-dose prefilled pen (TREMFYA PEN).
- Injection: 100 mg/mL in a single-dose prefilled syringe.
- Injection: 200 mg/2 mL in a single-dose prefilled syringe.

Intravenous Infusion (3)

- Injection: 200 mg/20 mL (10 mg/mL) solution in a single-dose vial.

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

Serious hypersensitivity reactions to guselkumab or to any of the excipients. (4)

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

- Hypersensitivity Reactions: Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. (5.1)
- Infections: TREMFYA may increase the risk of infection. Do not initiate treatment with TREMFYA in patients with clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated. If such an infection develops, discontinue TREMFYA until the infection resolves. (5.2)
- Tuberculosis (TB): Evaluate for TB prior to initiating treatment with TREMFYA. (5.3)
- Immunizations: Avoid use of live vaccines. (5.4)

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

Most common adverse reactions associated with TREMFYA are:

- Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis (≥1%): upper respiratory infections, headache, injection site reactions, arthralgia, bronchitis, diarrhea, gastroenteritis, tinea infections, and herpes simplex infections. (6.1)
- Ulcerative Colitis
- *Induction* (≥2%): respiratory tract infections. (6.1)
- *Maintenance* (≥3%): injection site reactions, arthralgia, and upper respiratory tract infection. (6.1)

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 09/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Plaque Psoriasis
1.2 Psoriatic Arthritis
1.3 Ulcerative Colitis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation
2.2 Recommended Dosage for Plaque Psoriasis
2.3 Recommended Dosage for Psoriatic Arthritis
2.4 Recommended Dosage for Ulcerative Colitis
2.5 Preparation and Administration Instructions for Subcutaneous Injection
2.6 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion (Ulcerative Colitis)
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Infections
5.3 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis
5.4 Immunizations
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP450 Substrates
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Plaque Psoriasis
14.2 Psoriatic Arthritis
14.3 Ulcerative Colitis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Plaque Psoriasis

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

1.2 Psoriatic Arthritis

TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.

1.3 Ulcerative Colitis

TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation

- Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with TREMFYA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Complete all age-appropriate vaccinations according to current immunization guidelines *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

2.2 Recommended Dosage for Plaque Psoriasis

TREMFYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dosage is 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter.

2.3 Recommended Dosage for Psoriatic Arthritis

TREMFYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dosage is 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter.

TREMFYA may be administered alone or in combination with a conventional disease-modifying antirheumatic drug (cDMARD) (e.g., methotrexate).

2.4 Recommended Dosage for Ulcerative Colitis

Induction:

The recommended induction dosage of TREMFYA is 200 mg administered by intravenous infusion over at least one hour at Week 0, Week 4, and Week 8 *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Maintenance:

The recommended maintenance dosage of TREMFYA/TREMFYA PEN is:

- 100 mg administered by subcutaneous injection at Week 16, and every 8 weeks thereafter, or
- 200 mg administered by subcutaneous injection at Week 12, and every 4 weeks thereafter.

Use the lowest effective recommended dosage to maintain therapeutic response.

2.5 Preparation and Administration Instructions for Subcutaneous Injection

- Administer TREMFYA/TREMFYA PEN subcutaneously. Each prefilled syringe, One-Press injector, or Prefilled Pen is for one time use in one patient only. Instruct patients to inject the full amount (1 mL or 2 mL), which provides 100 mg or 200 mg of TREMFYA.
- TREMFYA/TREMFYA PEN is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare professional. TREMFYA/TREMFYA PEN may be administered by a healthcare professional, or a patient/caregiver may inject after proper training on correct subcutaneous injection technique.
- Before injection, remove TREMFYA/TREMFYA PEN from the refrigerator and allow to reach room temperature (30 minutes) without removing the needle cap.
- Inject into the front of the thighs, the lower abdomen except for the 2 inches around the navel, or the back of the upper arms (healthcare professional or caregiver only).
- Do not inject TREMFYA/TREMFYA PEN into areas where the skin is tender, bruised, red, hard, thick, scaly, or affected by psoriasis *[see Instructions for Use]*.
- The TREMFYA/TREMFYA PEN *Instructions for Use* contains more detailed patient instructions on the preparation and administration of TREMFYA/TREMFYA PEN *[see Instructions for Use]*.
- If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.
- Inspect TREMFYA/TREMFYA PEN visually for particulate matter and discoloration prior to administration. TREMFYA/TREMFYA PEN is a clear and colorless to light yellow solution that may contain small translucent particles. Do not use if the liquid contains large particles, is discolored or cloudy. TREMFYA/TREMFYA PEN does not contain preservatives; therefore, discard any unused product remaining in the prefilled syringe, One-Press injector, or Prefilled Pen.

2.6 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion (Ulcerative Colitis)

Preparation Instructions:

1. Withdraw and then discard 20 mL of the 0.9% Sodium Chloride Injection from the 250 mL infusion bag which is equal to the volume of TREMFYA to be added.
2. Withdraw 20 mL of TREMFYA from the vial and add it to the 250 mL intravenous infusion bag of 0.9% Sodium Chloride Injection for a final concentration of 0.8 mg/mL. Gently mix the diluted solution. Discard the vial with any remaining solution.
3. Visually inspect the diluted solution for particulate matter and discoloration before infusion. Infuse the diluted solution over a period of at least one hour.
4. Use only an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size 0.2 micrometer).
5. Do not infuse TREMFYA concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.
6. Dispose any unused medicinal product in accordance with local requirements.

Administration Instructions:

- TREMFYA solution for intravenous infusion must be diluted, prepared, and infused by a healthcare professional using aseptic technique. TREMFYA does not contain preservatives. Each vial is for one time use in one patient only.
- Inspect TREMFYA visually for particulate matter and discoloration prior to administration. TREMFYA is a clear and colorless to light yellow solution that may contain small translucent particles. Do not use if the liquid contains large particles, is discolored, or is cloudy.

Storage of Diluted Solution:

- The diluted infusion solution may be kept at room temperature up to 25°C (77°F) for up to 10 hours. Storage time at room temperature begins once the diluted solution has been prepared. The infusion should be completed within 10 hours after the dilution in the infusion bag.
- Do not freeze.
- Discard any unused portion of the infusion solution.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TREMFYA/TREMFYA PEN is a clear and colorless to light yellow solution.

Subcutaneous Injection

- Injection: 100 mg/mL in a single-dose One-Press patient-controlled injector.
- Injection: 200 mg/2 mL in a single-dose prefilled pen (TREMFYA PEN).
- Injection: 100 mg/mL in a single-dose prefilled syringe.
- Injection: 200 mg/2 mL in a single-dose prefilled syringe.

Intravenous Infusion

- Injection: 200 mg/20 mL (10 mg/mL) solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

TREMFYA is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity reaction to guselkumab or to any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with post market use of TREMFYA. Some cases required hospitalization. If a serious hypersensitivity reaction occurs, discontinue TREMFYA and initiate appropriate therapy.

5.2 Infections

TREMFYA may increase the risk of infection. In clinical trials in subjects with plaque psoriasis, infections occurred in 23% of subjects in the TREMFYA group versus 21% of subjects in the placebo group through 16 weeks of treatment. Upper respiratory tract infections, gastroenteritis, tinea infections, and herpes simplex infections occurred more frequently in the TREMFYA group than in the placebo group *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The rate of serious infections for the TREMFYA group and the placebo group was ≤ 0.2%. A similar risk of infection was seen in placebo-controlled trials in subjects with psoriatic arthritis and ulcerative colitis. Treatment with TREMFYA should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated.

In patients with a chronic infection or a history of recurrent infection, consider the risks and benefits prior to prescribing TREMFYA. Instruct patients to seek medical help if signs or symptoms of clinically important chronic or acute infection occur. If a patient develops a clinically important or serious infection or is not responding to standard therapy, monitor the patient closely and discontinue TREMFYA until the infection resolves.

5.3 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with TREMFYA. Initiate treatment of latent TB prior to administering TREMFYA. In clinical trials, 105 subjects with plaque psoriasis, 71 subjects with psoriatic arthritis, and 31 subjects with ulcerative colitis with latent TB who were concurrently treated with TREMFYA and appropriate TB prophylaxis did not develop active TB. Monitor patients for signs and symptoms of active TB during and after TREMFYA treatment. Consider anti-TB therapy prior to initiating TREMFYA in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Do not administer TREMFYA to patients with active TB infection.

5.4 Immunizations

Avoid use of live vaccines in patients treated with TREMFYA. Medications that interact with the immune system may increase the risk of infection following administration of live vaccines. Prior to initiating therapy with TREMFYA, complete all age-appropriate vaccinations according to current immunization guidelines. No data are available on the response to live or inactive vaccines.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Plaque Psoriasis

In clinical trials, a total of 1823 subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis received TREMFYA. Of these, 1393 subjects were exposed to TREMFYA for at least 6 months and 728 subjects were exposed for at least 1 year.

Data from two placebo- and active-controlled trials (PsO1 and PsO2) in 1441 subjects (mean age 44 years; 70% males; 82% white) were pooled to evaluate the safety of TREMFYA (100 mg administered subcutaneously at Weeks 0 and 4, followed by every 8 weeks).

Weeks 0 to 16:

In the 16-week placebo-controlled period of the pooled clinical trials (PsO1 and PsO2), adverse events occurred in 49% of subjects in the TREMFYA group compared to 47% of subjects in the placebo group and 49% of subjects in the U.S. licensed adalimumab group. Serious adverse events occurred in 1.9% of subjects in the TREMFYA group (6.3 events per 100 subject-years of follow-up) compared to 1.4% of subjects in the placebo group (4.7 events per 100 subject-years of

follow-up), and in 2.6% of subjects in U.S. licensed adalimumab group (9.9 events per 100 subject-years of follow-up).

Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% and at a higher rate in the TREMFYA group than in the placebo group during the 16-week placebo-controlled period.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in ≥1% of Subjects through Week 16 in PsO1 and PsO2

	TREMFYA[a] 100 mg N=823 n (%)	**Adalimumab[b] N=196 n (%)**	**Placebo N=422 n (%)**
Upper respiratory infections[c]	118 (14.3)	21 (10.7)	54 (12.8)
Headache[d]	38 (4.6)	2 (1.0)	14 (3.3)
Injection site reactions[e]	37 (4.5)	15 (7.7)	12 (2.8)
Arthralgia	22 (2.7)	4 (2.0)	9 (2.1)
Diarrhea	13 (1.6)	3 (1.5)	4 (0.9)
Gastroenteritis[f]	11 (1.3)	4 (2.0)	4 (0.9)
Tinea infections[g]	9 (1.1)	0	0
Herpes simplex infections[h]	9 (1.1)	0	2 (0.5)

[a] Subjects receiving 100 mg of TREMFYA at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter

[b] U.S. licensed adalimumab

[c] Upper respiratory infections include nasopharyngitis, upper respiratory tract infection (URTI), pharyngitis, and viral URTI.

[d] Headache includes headache and tension headache.

[e] Injection site reactions include injection site erythema, bruising, hematoma, hemorrhage, swelling, edema, pruritus, pain, discoloration, induration, inflammation, and urticaria.

[f] Gastroenteritis includes gastroenteritis and viral gastroenteritis.

[g] Tinea infections include tinea pedis, tinea cruris, tinea infection, and tinea manuum infections.

[h] Herpes simplex infections include oral herpes, herpes simplex, genital herpes, genital herpes simplex, and nasal herpes simplex.

Adverse reactions that occurred in < 1% but > 0.1% of subjects in the TREMFYA group and at a higher rate than in the placebo group through Week 16 in PsO1 and PsO2 were migraine, candida infections, and urticaria.

Specific Adverse Reactions

Infections

Infections occurred in 23% of subjects in the TREMFYA group compared to 21% of subjects in the placebo group.

The most common (≥ 1%) infections were upper respiratory infections, gastroenteritis, tinea infections, and herpes simplex infections; all cases were mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of TREMFYA.

Elevated Liver Enzymes

Elevated liver enzymes were reported more frequently in the TREMFYA group (2.6%) than in the placebo group (1.9%). Of the 21 subjects who were reported to have elevated liver enzymes in the

TREMFYA group, all events except one were mild to moderate in severity and none of the events led to discontinuation of TREMFYA.

Safety through Week 48

Through Week 48, no new adverse reactions were identified with TREMFYA use and the frequency of the adverse reactions was similar to the safety profile observed during the first 16 weeks of treatment.

Psoriatic Arthritis

TREMFYA was studied in two placebo-controlled trials in subjects with psoriatic arthritis (748 subjects on TREMFYA and 372 subjects on placebo). Of the 748 subjects who received TREMFYA, 375 subjects received TREMFYA 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter and 373 subjects received TREMFYA 100 mg every 4 weeks. The overall safety profile observed in subjects with psoriatic arthritis treated with TREMFYA is generally consistent with the safety profile in subjects with plaque psoriasis with the addition of bronchitis and neutrophil count decreased. In the 24-week placebo-controlled period, combined across the two studies, bronchitis occurred in 1.6% of subjects in the TREMFYA q8w group and 2.9% of subjects in the TREMFYA q4w group compared to 1.1% of subjects in the placebo group. Neutrophil count decreased occurred in 0.3% of subjects in the TREMFYA q8w and 1.6% of subjects in the TREMFYA q4w group compared to 0% of subjects in the placebo group. The majority of events of neutrophil count decreased were mild, transient, not associated with infection and did not lead to discontinuation.

Ulcerative Colitis

TREMFYA was studied up to 12 weeks in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis in a randomized, double-blind, placebo-controlled induction study (UC1) and a randomized, double-blind, placebo controlled, induction dose-finding study (UC3; NCT04033445). Long-term safety up to 44 weeks was evaluated in subjects who responded to induction therapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled maintenance study (UC2) *[see Clinical Studies (14.3)]*.

In the induction studies (UC1 and UC3), 522 subjects received at least one dose of the TREMFYA intravenous induction regimen (i.e., 200 mg at Week 0, Week 4, and Week 8). Clinical response was defined as a decrease in modified Mayo score (mMS) of ≥30% and ≥2 points from baseline with either a ≥1 decrease from baseline in rectal bleeding subscore (RBS) or RBS of 0 or 1. In the maintenance study (UC2), subjects who achieved clinical response after 12 weeks of TREMFYA intravenous induction treatment were randomized and received either TREMFYA 100 mg every 8 weeks (with the first dose given at Week 4 of UC2) or TREMFYA 200 mg every 4 weeks (with the first dose given at Week 0 of UC2), by subcutaneous (SC) injection for up to an additional 44 weeks.

Respiratory tract infections occurred in ≥2% of subjects treated with TREMFYA and at a higher rate than placebo (8.8% TREMFYA-treated subjects vs. 7.3% placebo-treated subjects) through Week 12 in the induction studies (UC1 and UC3). Respiratory tract infections included COVID-

19, influenza, nasopharyngitis, respiratory tract infection, upper respiratory tract infection, and viral respiratory tract infection.

Adverse reactions that occurred in ≥3% of subjects treated with TREMFYA and at a higher rate than placebo through Week 44 in the maintenance study (UC2) are shown in Table 2.

Table 2: Adverse Reactions Occurring in ≥3% of Subjects through Week 44 in UC2

	TREMFYA[a] 100 mg Subcutaneous Injection N=186 n (%)	**TREMFYA[a] 200 mg Subcutaneous Injection N=190 n (%)**	**Placebo N=192 n (%)**
Injection site reactions[b]	2 (1.1)	17 (8.9)[c]	2 (1)
Arthralgia	8 (4.3)	15 (7.9)	13 (6.8)
Upper respiratory tract infection	6 (3.2)	13 (6.8)	8 (4.2)

[a] Subjects receiving TREMFYA 100 mg at Week 16 and every 8 weeks thereafter or TREMFYA 200 mg at Week 12 and every 4 weeks thereafter.

[b] Injection site reactions include administration site pain, injection site hematoma, injection site hemorrhage, injection site hypersensitivity, injection site erythema, injection site pain, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction, and injection site urticaria.

[c] TREMFYA 200 mg was administered as two 100 mg injections.

6.2 Postmarketing Experience

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

Immune system disorders: Hypersensitivity, including anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

Skin and subcutaneous tissue disorders: Rash *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes can be altered by increased levels of certain cytokines (e.g., IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, interferon) during chronic inflammation.

Results from an exploratory drug-drug interaction study in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis suggested a low potential for clinically relevant drug interactions for drugs metabolized by CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2 but the interaction potential cannot be ruled out for drugs metabolized by CYP2D6. However, the results were highly variable because of the limited number of subjects in the study.

Upon initiation of TREMFYA in patients who are receiving concomitant CYP450 substrates, particularly those with a narrow therapeutic index, consider monitoring for therapeutic effect or drug concentration and consider dosage adjustment as needed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to TREMFYA during pregnancy. Patients should be encouraged to enroll in the registry by visiting www.mothertobaby.org/ongoing-study/tremfya-guselkumab, by calling 1-877-311-8972, or emailing MotherToBaby@health.ucsd.edu.

Risk Summary

Available data from literature, post-marketing reports, and ongoing pregnancy registry with TREMFYA use in pregnant women are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, TREMFYA may be transmitted from the mother to the developing fetus.

In a combined embryofetal development and pre- and post-natal development study, no adverse developmental effects were observed in infants born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of guselkumab during organogenesis through parturition at doses up to 18 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 32 times the exposure (AUC) to the 200 mg dose given subcutaneously. Neonatal deaths in monkeys were observed at 4 to 18 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 7 to 32 times the exposure (AUC) to the 200 mg dose given subcutaneously *(see Data)*. The clinical significance of these nonclinical findings is unknown.

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

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk

Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Data

Animal Data

In a combined embryofetal development and pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of guselkumab from the beginning of organogenesis to parturition at a dose (50 mg/kg) resulting in exposures (AUC) 18 times the exposure in humans administered 200 mg intravenously and 32 times the human exposure at 200 mg given subcutaneously. Neonatal deaths occurred in the offspring of one control monkey, three monkeys administered guselkumab at 10 mg/kg/week (4 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 7 times the exposure (AUC) at 200 mg given subcutaneously) and three monkeys administered guselkumab at 50 mg/kg/week (18 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 32 times the exposure (AUC) following a 200 mg subcutaneous dose). The clinical significance of these findings is unknown. No guselkumab-related effects on functional or immunological development were observed in the infants from birth through 6 months of age.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of guselkumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Guselkumab was not detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys. Endogenous maternal IgG and monoclonal antibodies are transferred into human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and the extent of systemic exposure in the breastfed infant to guselkumab are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TREMFYA and any potential adverse effects on the breastfed infant from TREMFYA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of TREMFYA in pediatric patients (less than 18 years of age) have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 4303 subjects with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, or ulcerative colitis exposed to TREMFYA, a total of 240 subjects were 65 years or older, and 23 subjects were 75 years or older. Clinical studies of TREMFYA, within each indication, did not include sufficient numbers of subjects 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult subjects.

No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of guselkumab were observed based on age *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Guselkumab, an interleukin-23 antagonist, is a human immunoglobulin G1 lambda (IgG1λ) monoclonal antibody. Guselkumab is produced in a mammalian cell line using recombinant DNA technology and has an approximate molecular weight of approximately 147 kDa.

TREMFYA® (guselkumab) injection is a sterile, preservative free, clear, and colorless to light yellow solution.

TREMFYA for Subcutaneous Injection

Available as a 100 mg/mL solution in a 1 mL or 2 mL glass prefilled syringe, in a 2 mL prefilled pen, or in a 1 mL One-Press patient-controlled injector for subcutaneous use.

Each TREMFYA 1 mL prefilled syringe or One-Press patient-controlled injector delivers 100 mg guselkumab, L-histidine (0.6 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (1.5 mg), polysorbate 80 (0.5 mg), sucrose (79 mg) and water for injection at pH 5.8.

Each TREMFYA 2 mL prefilled syringe or prefilled pen (TREMFYA PEN) delivers 200 mg guselkumab, L-histidine (1.2 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (3 mg), polysorbate 80 (1 mg), sucrose (158 mg) and water for injection at pH 5.8.

TREMFYA for Intravenous Infusion

Available as 10 mg/mL solution in a 20 mL single-dose vial for intravenous use.

Each TREMFYA 20 mL vial delivers 200 mg guselkumab, EDTA disodium dihydrate (0.4 mg), L-histidine (11.3 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (26.6 mg), L-methionine (8 mg), polysorbate 80 (10 mg), sucrose (1700 mg) and water for injection at pH 5.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Guselkumab is a human monoclonal IgG1λ antibody that selectively binds to the p19 subunit of interleukin 23 (IL-23) and inhibits its interaction with the IL-23 receptor. IL-23 is a naturally occurring cytokine that is involved in normal inflammatory and immune responses. Guselkumab inhibits the release of proinflammatory cytokines and chemokines.

12.2 Pharmacodynamics

In evaluated subjects with plaque psoriasis, guselkumab reduced serum levels of IL-17A, IL-17F and IL-22 relative to pre-treatment levels based on exploratory analyses of the pharmacodynamic markers.

In evaluated subjects with psoriatic arthritis, serum levels of acute phase proteins C-reactive protein, serum amyloid A and IL-6, and Th17 effector cytokines IL-17A, IL-17F and IL-22 were elevated at baseline. Serum levels of these proteins measured at Week 4 and Week 24 were decreased compared to baseline following guselkumab treatment at Week 0, Week 4 and every 8 weeks thereafter.

The relationship between these pharmacodynamic markers and the mechanism(s) by which guselkumab exerts its clinical effects is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

Guselkumab exhibited linear pharmacokinetics in healthy subjects and subjects with plaque psoriasis following subcutaneous injections. In subjects with plaque psoriasis, following subcutaneous administration of 100 mg of TREMFYA at Weeks 0 and 4, and every 8 weeks thereafter, mean steady-state trough serum guselkumab concentration was approximately 1.2 mcg/mL.

The pharmacokinetics of guselkumab in subjects with psoriatic arthritis was similar to that in subjects with plaque psoriasis. Following subcutaneous administration of 100 mg of TREMFYA at Weeks 0, 4, and every 8 weeks thereafter, mean steady-state trough serum guselkumab concentration was approximately 1.2 mcg/mL.

Following subcutaneous maintenance dosing of 100 mg TREMFYA every 8 weeks or 200 mg TREMFYA every 4 weeks in subjects with ulcerative colitis, mean steady-state trough serum guselkumab concentrations were approximately 1.4 mcg/mL and 10.7 mcg/mL, respectively.

Absorption

Following a single 100 mg subcutaneous injection in healthy subjects, guselkumab reached a mean (± SD) maximum serum concentration of 8.09 ± 3.68 mcg/mL by approximately 5.5 days post dose. The absolute bioavailability of guselkumab following a single 100 mg subcutaneous injection was estimated to be approximately 49% in healthy subjects.

Following the recommended intravenous induction dose regimen of TREMFYA 200 mg at Weeks 0, 4, and 8, mean (± SD) peak serum guselkumab concentration at Week 8 was 68.3 ± 17.3 mcg/mL in subjects with ulcerative colitis.

Distribution

In subjects with plaque psoriasis, apparent volume of distribution was 13.5 L. In subjects with ulcerative colitis, apparent volume of distribution at steady-state was 10.1 L.

Elimination

Apparent clearance in subjects with plaque psoriasis was 0.516 L/day. Mean half-life of guselkumab was approximately 15 to 18 days in subjects with plaque psoriasis across trials.

The apparent clearance in subjects with ulcerative colitis was 0.531 L/day. Mean half-life of guselkumab was approximately 17 days in subjects with ulcerative colitis.

Metabolism

The exact pathway through which guselkumab is metabolized has not been characterized. As a human IgG monoclonal antibody, guselkumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Specific Populations

No apparent differences in clearance were observed in subjects ≥ 65 years of age compared to subjects < 65 years of age, suggesting no dose adjustment is needed for elderly subjects. Clearance and volume of distribution of guselkumab increases as body weight increases, however, observed clinical trial data indicate that dose adjustment for body weight is not warranted. No specific trials have been conducted to determine the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of guselkumab.

Drug Interactions

Population pharmacokinetic analyses indicated that concomitant use of NSAIDs, oral corticosteroids and conventional DMARDs such as methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), and 6-mercaptopurine (6-MP), did not affect the clearance of guselkumab.

Cytochrome P450 Substrates

The effects of guselkumab on the pharmacokinetics of midazolam (metabolized by CYP3A4), warfarin (metabolized by CYP2C9), omeprazole (metabolized by CYP2C19), dextromethorphan (metabolized by CYP2D6), and caffeine (metabolized by CYP1A2) were evaluated in an exploratory study with 6 to 12 evaluable subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis. Changes in AUC_{inf} of midazolam, S-warfarin, omeprazole, and caffeine after a single dose of guselkumab were not clinically relevant. For dextromethorphan, changes in AUC_{inf} after guselkumab were not clinically relevant in 9 out of 10 subjects; however, a 2.9-fold change in AUC_{inf} was observed in one individual *[see Drug Interactions (7.1)]*.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of guselkumab or of other guselkumab products.

Plaque Psoriasis

Up to Week 52, approximately 6% of subjects treated with TREMFYA developed antidrug antibodies. Of the subjects who developed antidrug antibodies, approximately 7% had antibodies that were classified as neutralizing antibodies. Among the 46 subjects who developed antibodies to guselkumab and had evaluable data, 21 subjects exhibited lower trough levels of guselkumab, including one subjects who experienced loss of efficacy after developing high antibody titers. Up to Week 156, approximately 9% of subjects treated with TREMFYA developed antidrug antibodies and of these subjects approximately 6% were classified as neutralizing antibodies. However, antibodies to guselkumab were generally not associated with changes in clinical response or development of injection-site reactions.

Psoriatic Arthritis

Up to Week 24, 2% (n=15) of subjects treated with TREMFYA developed antidrug antibodies. Of these subjects, 1 had antibodies that were classified as neutralizing antibodies. Overall, the small

number of subjects who were positive for antibodies to guselkumab limits definitive conclusion of the effect of immunogenicity on the pharmacokinetics, efficacy and safety of guselkumab.

Ulcerative Colitis

Up to Week 56 in Studies UC1, UC2 and UC3, 11% (n=48) of subjects treated with TREMFYA at the recommended dosage developed antidrug antibodies. Of these subjects who tested positive for anti-guselkumab antibodies and were evaluable for neutralizing antibodies, 16% (n=6) had antibodies that were classified as neutralizing antibodies. Most of the subjects who were positive for antibodies to guselkumab had low titers. Two subjects with the highest antibody titers exhibited low trough levels of guselkumab. There was no identified clinically significant effect of antidrug antibodies on injection site reactions, or effectiveness of guselkumab, over the treatment duration of 56 weeks.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of TREMFYA.

No effects on fertility parameters were observed after male guinea pigs were subcutaneously administered guselkumab at a dose of 25 mg/kg twice weekly (6 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 10 times the exposure (AUC) at the 200 mg subcutaneous dose).

No effects on fertility parameters were observed after female guinea pigs were subcutaneously administered guselkumab at doses up to 100 mg/kg twice weekly (12 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 21 times the exposure (AUC) at the 200 mg subcutaneous dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Plaque Psoriasis

Four multicenter, randomized, double-blind trials (PsO1 [NCT02207231], PsO2 [NCT02207244], PsO3 [NCT02203032], and PsO4 [NCT02905331]) enrolled subjects 18 years of age and older with moderate-to-severe plaque psoriasis who were eligible for systemic therapy or phototherapy. Subjects had an Investigator's Global Assessment (IGA) score of ≥3 ("moderate") on a 5-point scale of overall disease severity, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12, and a minimum affected body surface area (BSA) of 10%. Subjects with guttate, erythrodermic, or pustular psoriasis were excluded.

Trials PsO1 and PsO2

In PsO1 and PsO2, 1443 subjects were randomized to either TREMFYA (100 mg at Weeks 0 and 4 and every 8 weeks thereafter) administered with a prefilled syringe, placebo or U.S. licensed adalimumab (80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 1, followed by 40 mg every other week thereafter).

Both trials assessed the responses at Week 16 compared to placebo for the two co-primary endpoints:

- the proportion of subjects who achieved an IGA score of 0 ("cleared") or 1 ("minimal");
- the proportion of subjects who achieved at least a 90% reduction from baseline in the PASI composite score (PASI 90).

Comparisons between TREMFYA and U.S. licensed adalimumab were secondary endpoints at the following time points:

- at Week 16 (PsO1 and PsO2), the proportions of subjects who achieved an IGA score of 0 or 1, a PASI 90, and a PASI 75 response;
- at Week 24 (PsO1 and PsO2), and at Week 48 (PsO1), the proportions of subjects achieving an IGA score of 0, an IGA score of 0 or 1, and a PASI 90 response.

Other evaluated outcomes included improvement in psoriasis symptoms assessed on the Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) and improvements in psoriasis of the scalp at Week 16.

In both trials, subjects were predominantly men and white, with a mean age of 44 years and a mean weight of 90 kg. At baseline, subjects had a median affected BSA of approximately 21%, a median PASI score of 19, and 18% had a history of psoriatic arthritis. Approximately 24% of subjects had an IGA score of severe. In both trials, 23% had received prior biologic systemic therapy.

Clinical Response

Table 3 presents the efficacy results at Week 16 in PsO1 and PsO2.

Table 3: Efficacy Results at Week 16 in Adults with Plaque Psoriasis (NRI[a])

	PsO1		PsO2	
Endpoint	**TREMFYA (N=329) n (%)**	**Placebo (N=174) n (%)**	**TREMFYA (N=496) n (%)**	**Placebo (N=248) n (%)**
IGA response of 0/1[b, c]	280 (85)	12 (7)	417 (84)	21 (8)
PASI 90 response[b]	241 (73)	5 (3)	347 (70)	6 (2)

[a] NRI = Non-Responder Imputation

[b] Co-Primary Endpoints

[c] IGA response of 0 (cleared) or 1 (minimal)

Table 4 presents the results of an analysis of all the North America sites (i.e., U.S. and Canada), demonstrating superiority of TREMFYA to U.S. licensed adalimumab.

Table 4: Efficacy Results in Adults with Plaque Psoriasis (NRI[a])

	PsO1		PsO2	
Endpoint	**TREMFYA (N=115)[b] n (%)**	**Adalimumab[c] (N=115)[b] n (%)**	**TREMFYA (N=160)[b] n (%)**	**Adalimumab[c] (N=81)[b] n (%)**
IGA response of 0/1 (cleared or minimal)				
Week 16	97 (84)	70 (61)	119 (74)	50 (62)
Week 24	97 (84)	62 (54)	119 (74)	46 (57)
Week 48	91 (79)	62 (54)	NA	NA
IGA response of 0 (cleared)				
Week 24	61 (53)	27 (23)	76 (48)	23 (28)
Week 48	54 (47)	28 (24)	NA	NA
PASI 75 response				
Week 16	105 (91)	80 (70)	132 (83)	51 (63)
PASI 90 response				
Week 16	84 (73)	47 (41)	102 (64)	34 (42)
Week 24	92 (80)	51 (44)	113 (71)	41 (51)
Week 48	84 (73)	53 (46)	NA	NA

[a] NRI = Non-Responder Imputation

[b] Subjects from sites in the United States and Canada

[c] U.S. licensed adalimumab

An improvement was seen in psoriasis involving the scalp in subjects randomized to TREMFYA compared to placebo at Week 16.

Examination of age, gender, race, body weight, and previous treatment with systemic or biologic agents did not identify differences in response to TREMFYA among these subgroups.

Maintenance and Durability of Response

To evaluate maintenance and durability of response (PsO2), subjects randomized to TREMFYA at Week 0 and who were PASI 90 responders at Week 28 were re-randomized to either continue treatment with TREMFYA every 8 weeks or be withdrawn from therapy (i.e., receive placebo).

At Week 48, 89% of subjects who continued on TREMFYA maintained PASI 90 compared to 37% of subjects who were re-randomized to placebo and withdrawn from TREMFYA. For responders at Week 28 who were re-randomized to placebo and withdrawn from TREMFYA, the median time to loss of PASI 90 was approximately 15 weeks.

Patient Reported Outcomes

Greater improvements in symptoms of psoriasis (itch, pain, stinging, burning and skin tightness) at Week 16 in TREMFYA compared to placebo were observed in both trials based on the Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD). Greater proportions of subjects on TREMFYA compared to U.S. licensed adalimumab achieved a PSSD symptom score of 0 (symptom-free) at Week 24 in both trials.

Trial PsO3

PsO3 [NCT02203032] evaluated the efficacy of 24 weeks of treatment with TREMFYA in subjects (N=268) who had not achieved an adequate response, defined as IGA ≥2 at Week 16

after initial treatment with U.S. licensed ustekinumab (dosed 45 mg or 90 mg according to the subject's baseline weight at Week 0 and Week 4). These subjects were randomized to either continue with U.S. licensed ustekinumab treatment every 12 weeks or switch to TREMFYA 100 mg at Weeks 16, 20, and every 8 weeks thereafter. Baseline characteristics for randomized subjects were similar to those observed in PsO1 and PsO2.

In subjects with an inadequate response (IGA ≥2 at Week 16 to U.S. licensed ustekinumab), greater proportions of subjects on TREMFYA compared to U.S. licensed ustekinumab achieved an IGA score of 0 or 1 with a ≥2 grade improvement at Week 28 (31% vs. 14%, respectively; 12 weeks after randomization).

Trial PsO4

PsO4 [NCT02905331] evaluated the efficacy, safety, and pharmacokinetics of TREMFYA administered with the One-Press injector. In this study, 78 subjects were randomized to receive either TREMFYA (100 mg at Weeks 0 and 4 and every 8 weeks thereafter) [N=62], or placebo [N=16]. Baseline characteristics for subjects were comparable to those observed in PsO1 and PsO2. The co-primary endpoints were the same as those for PsO1 and PsO2. Secondary endpoints included the proportion of subjects who achieved an IGA score of 0 at Week 16 and the proportion of subjects who achieved a PASI 100 response at Week 16.

A greater proportion of subjects in the guselkumab group achieved an IGA score of 0 or 1 or a PASI 90 response at Week 16 (81% and 76%, respectively) than in the placebo group (0% for both endpoints). The proportion of subjects who achieved an IGA score of 0 at Week 16 was higher in the guselkumab group compared to the placebo group (56% vs. 0%). The proportion of subjects who achieved a PASI 100 response at Week 16 was higher in the guselkumab group compared to the placebo group (50% vs. 0%).

14.2 Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of TREMFYA were assessed in 1120 subjects in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials (PsA1 [NCT03162796] and PsA2 [NCT03158285]) in adult subjects with active psoriatic arthritis (PsA) (≥3 swollen joints, ≥3 tender joints, and a C-reactive protein (CRP) level of ≥0.3 mg/dL in PsA1 and ≥5 swollen joints, ≥5 tender joints, and a CRP level of ≥0.6 mg/dL in PsA2) who had inadequate response to standard therapies (e.g., conventional DMARDs [cDMARDs]), apremilast, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]). Subjects in these trials had a diagnosis of PsA for at least 6 months based on the Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) and a median duration of PsA of 4 years at baseline.

In PsA1 approximately 31% of subjects had been previously treated with up to 2 anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNFα) agents whereas in PsA2 all subjects were biologic naïve. Approximately 58% of subjects from both trials had concomitant methotrexate (MTX) use. Subjects with different subtypes of PsA were enrolled in both trials, including polyarticular arthritis with the absence of rheumatoid nodules (40%), spondylitis with peripheral arthritis (30%), asymmetric peripheral arthritis (23%), distal interphalangeal involvement (7%) and arthritis mutilans (1%). At baseline, over 65% and 42% of the subjects had enthesitis and dactylitis, respectively and 79% had ≥3% body surface area (BSA) psoriasis skin involvement.

PsA1 evaluated 381 subjects who were treated with placebo SC, TREMFYA 100 mg SC at Weeks 0, 4 and every 8 weeks (q8w) thereafter, or TREMFYA 100 mg SC every 4 weeks (q4w). PsA2 evaluated 739 subjects who were treated with placebo SC, TREMFYA 100 mg SC at Weeks 0, 4 and q8w thereafter, or TREMFYA 100 mg SC q4w. The primary endpoint in both trials was the percentage of subjects achieving an ACR20 response at Week 24.

Clinical Response

In both trials, subjects treated with TREMFYA 100 mg q8w demonstrated a greater clinical response including ACR20, compared to placebo at Week 24 (Tables 5 and 6). Similar responses were seen regardless of prior anti-TNFα exposure in PsA1, and in both trials similar responses were seen regardless of concomitant cDMARD use, previous treatment with cDMARDs, gender and body weight.

Table 5: Percent of Subjects with ACR Responses in PsA1

	Placebo (N=126)	**TREMFYA 100 mg q8w (N=127)**	
	Response Rate	**Response Rate**	**Difference from Placebo (95% CI)**
ACR 20 response[a]			
Week 16	25%	52%	27 (15, 38)
Week 24	22%	52%	30 (19, 41)
ACR 50 response[a]			
Week 16	13%	23%	10 (1, 19)
Week 24	9%	30%	21 (12, 31)
ACR 70 response[a]			
Week 16	6%	8%	2 (-4, 8)
Week 24	6%	12%	6 (-0.3, 13)

[a] Subjects with missing data at a visit were imputed as non-responders at that visit. Subjects who met escape criteria (less than 5% improvement in both tender and swollen joint counts) at Week 16 were allowed to initiate or increase the dose of the permitted concomitant medication and remained on the randomized group. Subjects who initiated or increased the dose of non-biologic DMARD or oral corticosteroids over baseline, discontinued study/study medication or initiated protocol prohibited medications/therapies for PsA prior to a visit were considered non-responders at that visit.

Table 6: Percent of Subjects with ACR Responses in PsA2

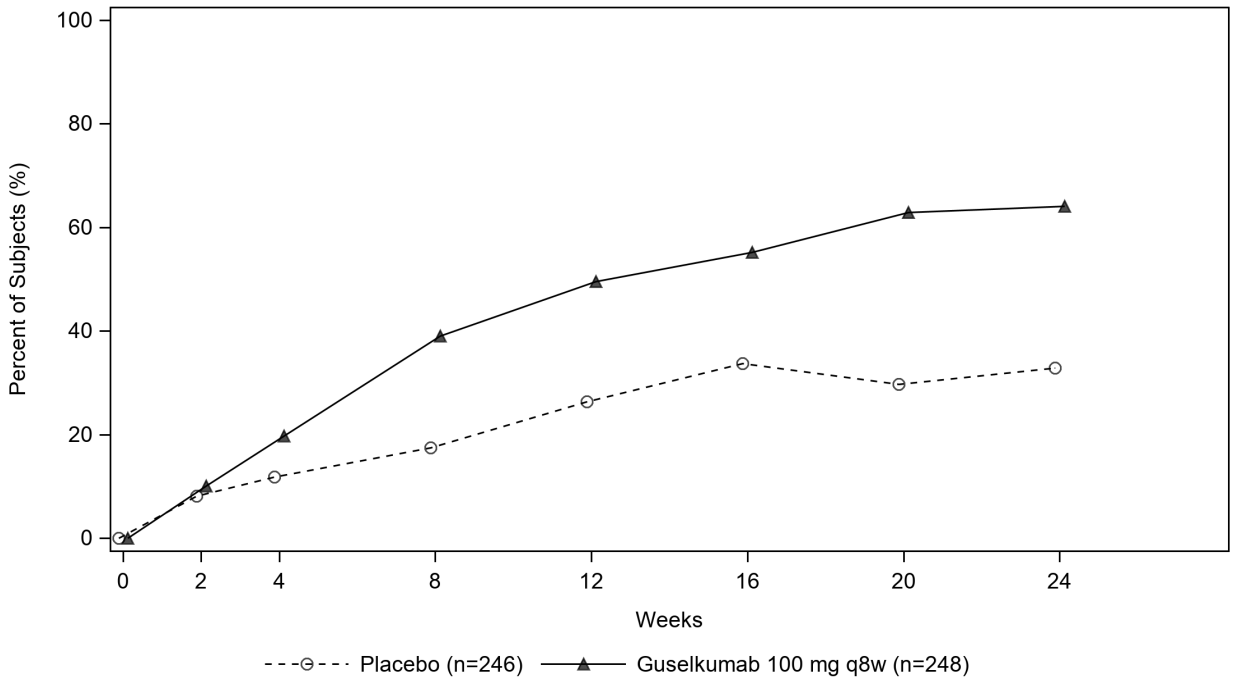
	Placebo (N=246)	**TREMFYA 100 mg q8w (N=248)**	
	Response Rate	**Response Rate**	**Difference from Placebo (95% CI)**
ACR 20 response[a]			
Week 16	34%	55%	22 (13, 30)
Week 24	33%	64%	31 (23, 40)
ACR 50 response[a]			
Week 16	9%	29%	19 (13, 26)
Week 24	14%	32%	17 (10, 24)
ACR 70 response[a]			
Week 16	1%	14%	13 (9, 17)
Week 24	4%	19%	15 (9, 20)

[a] Subjects with missing data at a visit were imputed as non-responders at that visit. Subjects who met escape criteria (less than 5% improvement in both tender and swollen joint counts) at Week 16 were allowed to initiate or increase the dose of the permitted concomitant medication and remained on the randomized group. Subjects who initiated or increased the dose of non-biologic DMARD or oral corticosteroids over

baseline, discontinued study/study medication or initiated protocol prohibited medications/therapies for PsA prior to a visit were considered non-responders at that visit.

The percentage of subjects achieving ACR20 response in PsA2 by visit is shown in Figure 1.

Figure 1: Subjects Achieving ACR 20 Response by Visit Through Week 24 in PsA2



The results of the components of the ACR response criteria are shown in Table 7.

Table 7: Mean change (SD[a]) from Baseline in ACR Component Scores at Week 16 and 24 based on Observed Data

	PsA1		PsA2	
	Placebo (N=126)	**TREMFYA 100 mg q8w (N=127)**	**Placebo N=246**	**TREMFYA 100 mg q8w (N=248)**
No. of Swollen Joints				
Baseline	10.1 (7.1)	10.9 (9.3)	12.3 (6.9)	11.7 (6.8)
Mean change at Week 16	-4.2 (7.0)	-7.3 (7.0)	-5.8 (7.1)	-7.2 (6.0)
Mean change at Week 24	-5.1 (6.9)	-7.3 (8.0)	-6.4 (7.2)	-8.1 (6.1)
No. of Tender Joints				
Baseline	19.8 (14.4)	20.2 (14.5)	21.6 (13.1)	19.8 (11.9)
Mean change at Week 16	-4.5 (10.8)	-10.2 (10.4)	-6.8 (10.5)	-9.0 (9.4)
Mean change at Week 24	-6.8 (13.0)	-10.5 (12.0)	-7.3 (11.2)	-10.4 (9.5)
Patient's Assessment of Pain[b]				
Baseline	5.8 (2.2)	6.0 (2.1)	6.3 (1.8)	6.3 (2.0)
Mean change at Week 16	-0.8 (2.3)	-1.7 (2.4)	-0.9 (2.3)	-2.2 (2.5)
Mean change at Week 24	-0.7 (2.4)	-2.2 (2.6)	-1.1 (2.4)	-2.5 (2.5)
Patient Global Assessment[b]				
Baseline	6.1 (2.2)	6.5 (2.0)	6.5 (1.8)	6.5 (1.9)
Mean change at Week 16	-1.0 (2.3)	-2.0 (2.6)	-1.0 (2.3)	-2.3 (2.6)
Mean change at Week 24	-0.9 (2.5)	-2.5 (2.7)	-1.2 (2.6)	-2.5 (2.5)
Physician Global Assessment[b]				
Baseline	6.3 (1.7)	6.2 (1.7)	6.7 (1.5)	6.6 (1.6)
Mean change at Week 16	-1.9 (2.2)	-2.9 (2.4)	-2.1 (2.2)	-3.5 (2.3)
Mean change at Week 24	-2.2 (2.3)	-3.5 (2.4)	-2.5 (2.3)	-3.8 (2.3)
Disability Index (HAQ-DI)[c]				
Baseline	1.2 (0.7)	1.2 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
Mean change at Week 16	-0.1 (0.5)	-0.3 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.3 (0.5)
Mean change at Week 24	-0.1 (0.5)	-0.3 (0.6)	-0.2 (0.5)	-0.4 (0.5)
CRP (mg/dL)				
Baseline	1.4 (1.9)	1.6 (2.4)	2.1 (2.7)	2.0 (2.4)
Mean change at Week 16	-0.2 (1.5)	-0.6 (2.2)	-0.6 (2.5)	-1.0 (2.2)
Mean change at Week 24	-0.0 (2.8)	-0.7 (2.1)	-0.5 (2.5)	-1.1 (2.2)

[a] SD= standard deviation

[b] Assessment based on Visual Analog Scale (cm) with the left end indicating "no pain" (for patient's assessment of pain), "very well" (for patient global assessment), or "no arthritis activity" (for physician global assessment) and the right end indicating "the worst possible pain" (for patient assessment of pain), "poor" (for patient global assessment), or "extremely active arthritis (for physician global assessment).

[c] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0 = no difficulty to 3 = inability to perform, measures the patient's ability to perform the following: dressing, arising, eating, walking, hygiene, reaching, gripping, and activities of daily living

Treatment with TREMFYA resulted in an improvement in the skin manifestations of psoriasis in subjects with PsA.

Treatment with TREMFYA resulted in improvement in dactylitis and enthesitis in subjects with pre-existing dactylitis or enthesitis.

Physical Function

TREMFYA treated subjects in the TREMFYA 100 mg q8w group in both PsA1 and PsA2 showed greater mean improvement from baseline in physical function compared to subjects treated with placebo as assessed by the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) at Weeks 16 and 24. In both studies, the proportion of HAQ-DI responders (≥0.35

improvement in HAQ-DI score) was greater in the TREMFYA q8w dose group compared to placebo at Weeks 16 and 24.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). At Week 24, subjects in the TREMFYA 100 mg q8w dose group in both PsA1 and PsA2 showed greater improvement from baseline in the SF-36 physical component summary (PCS) compared with placebo. There was not a statistically significant improvement observed in the SF-36 MCS. At Week 24, there was numerical improvement in the physical functioning, role-physical, bodily-pain, general health, social-functioning and vitality domains but not in the role-emotional and mental health domains. Fatigue was assessed by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F) in Studies PsA1 and PsA2. Treatment with TREMFYA resulted in improvement in fatigue as measured by FACIT-F.

14.3 Ulcerative Colitis

Induction Trial: UC1

In the 12-week induction study (UC1; NCT04033445), 701 subjects with moderately to severely active ulcerative colitis were randomized 3:2 to receive either TREMFYA 200 mg or placebo by intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8. Disease activity was assessed by the modified Mayo score (mMS), a 3-component Mayo score (0-9) which consists of the following subscores (0 to 3 for each subscore): stool frequency (SFS), rectal bleeding (RBS), and findings on centrally reviewed endoscopy (ES). An ES of 2 was defined by marked erythema, lack of vascular pattern, friability, and/or erosions; an ES of 3 was defined by spontaneous bleeding and ulceration. Enrolled subjects with a mMS between 5 and 9 and an ES of 2 or 3 were classified as having moderately to severely active ulcerative colitis. Subjects with inadequate response, loss of response, or intolerance to corticosteroids, immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine), biologic therapy (TNF blockers, vedolizumab), and/or Janus kinase (JAK) inhibitors were enrolled.

At baseline in UC1, the median mMS was 7, 64% of subjects had severely active disease (mMS ≥7), and 68% of subjects had an ES of 3. In UC1, 49% of subjects had previously failed (inadequate response, loss of response, or intolerance) treatment with at least one biologic therapy and/or JAK inhibitor, 48% were biologic and JAK inhibitor naïve, and 3% had previously received but not failed a biologic or JAK inhibitor. The median age was 39 years (ranging from 18 to 79 years); 43% were female; and 72% identified as White, 21% as Asian, 1% as Black or African American, <1% as American Indian or Alaskan Native, and <1% as multiple racial groups.

Enrolled subjects were permitted to use stable doses of oral aminosalicylates, immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), and/or oral corticosteroids (up to 20 mg/day prednisone or equivalent). At baseline, 72% of subjects were receiving aminosalicylates, 21% of subjects were receiving immunomodulators, and 43% of subjects were receiving corticosteroids. Concomitant biologic therapies or JAK inhibitors were not permitted.

In UC1, the primary endpoint was clinical remission at Week 12 as defined by the mMS. Secondary endpoints at Week 12 included endoscopic improvement, clinical response, and histologic endoscopic mucosal improvement (see Table 8).

Table 8: Proportion of Subjects with Ulcerative Colitis Meeting Efficacy Endpoints at Week 12 in UC1

Endpoint	Placebo	TREMFYA 200 mg Intravenous Infusion[a]	Treatment Difference (95% CI)
Clinical remission[b]			
Total Population	N=280 8%	N=421 23%	15% (10%, 20%)[c]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[d]	N=136 4%	N=208 13%	
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[e]	N=144 12%	N=213 32%	
Endoscopic improvement[f]			
Total Population	N=280 11%	N=421 27%	16% (10%, 21%)[c]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[d]	N=136 5%	N=208 15%	
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[e]	N=144 17%	N=213 38%	
Clinical response[g]			
Total Population	N=280 28%	N=421 62%	34% (27%, 41%)[c]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[d]	N=136 20%	N=208 51%	
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[e]	N=144 35%	N=213 71%	
Histologic endoscopic mucosal improvement (HEMI)[h]			
Total Population	N=280 8%	N=421 24%	16% (11%, 21%)[c]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[d]	N=136 4%	N=208 13%	
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[e]	N=144 10%	N=213 33%	

[a] TREMFYA 200 mg as an intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8

[b] A stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from baseline, a rectal bleeding subscore of 0, and an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability

[c] $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method (adjusted for stratification factors: biologic and/or JAK-inhibitor failure status and concomitant use of corticosteroids at baseline)

[d] Includes inadequate response, loss of response, or intolerance to biologic therapy (TNF blockers, vedolizumab) and/or a Janus kinase (JAK) inhibitor for ulcerative colitis

[e] Includes subjects that were biologic and/or JAK inhibitor naïve and subjects with biologic and/or JAK inhibitor exposure who did not meet criteria for failure. Of these, 7 subjects in the placebo group and 11 subjects in the TREMFYA group were previously exposed to, but did not fail, a biologic or JAK inhibitor

[f] An endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability

[g] Decrease from induction baseline in the modified Mayo score by ≥30% and ≥2 points, with either a ≥1 point decrease from baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1

[h] An endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability and Geboes score ≤3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue)

Study UC1 was not designed to evaluate the relationship of histologic endoscopic mucosal improvement at Week 12 to disease progression and long-term outcomes.

Rectal Bleeding and Stool Frequency Subscores

Decreases in rectal bleeding and stool frequency subscores were observed as early as Week 4 in subjects treated with TREMFYA compared to placebo.

Endoscopic Assessment

Normalization of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. At Week 12 of UC1, a greater proportion of subjects treated with TREMFYA compared to placebo-treated subjects achieved endoscopic remission (15% vs 5%).

Fatigue Response

In UC1, subjects treated with TREMFYA experienced a clinically meaningful improvement in fatigue, assessed by the PROMIS-Fatigue Short form 7a, at Week 12, compared to placebo-treated subjects. The effect of TREMFYA to improve fatigue after 12 weeks of induction has not been established.

Maintenance Trial: UC2

The maintenance trial (UC2) evaluated 568 subjects who received one of two intravenous TREMFYA induction regimens, including the recommended 200 mg regimen, for 12 weeks in Studies UC1 or UC3 (induction dose-finding study) and demonstrated clinical response per mMS after 12 weeks. Subjects were re-randomized to receive a subcutaneous maintenance regimen of either TREMFYA 100 mg every 8 weeks, TREMFYA 200 mg every 4 weeks, or placebo for up to an additional 44 weeks.

In UC2, 42% of subjects had failed (inadequate response, loss of response, or intolerance) treatment with one or more biologics or JAK inhibitors.

The primary endpoint was clinical remission at Week 44 defined by mMS. Secondary endpoints included corticosteroid-free clinical remission, endoscopic improvement, histologic endoscopic mucosal improvement, all at Week 44 and maintenance of clinical remission at Week 44 in subjects who achieved clinical remission 12 weeks after intravenous TREMFYA induction treatment (see Table 9).

Table 9: Proportion of Subjects with Ulcerative Colitis Meeting Efficacy Endpoints at Week 44 in UC2

Endpoint	Placebo	TREMFYA 100 mg Every 8 Weeks Subcutaneous Injection[a]	TREMFYA 200 mg Every 4 Weeks Subcutaneous Injection[b]	Treatment Difference vs Placebo (95% CI)	
				TREMFYA 100 mg	TREMFYA 200 mg
Clinical remission[c]					
Total population[d]	N=190 19%	N=188 45%	N=190 50%	25% (16%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[f]	N=75 8%	N=77 40%	N=88 40%		
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[g]	N=115 26%	N=111 49%	N=102 59%		
Corticosteroid-free clinical remission[h]					
Total population[d]	N=190 18%	N=188 45%	N=190 49%	26% (17%, 34%)[e]	29% (20%, 38%)[e]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[f]	N=75 7%	N=77 40%	N=88 40%		
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[g]	N=115 26%	N=111 49%	N=102 57%		
Endoscopic improvement[i]					
Total population[d]	N=190 19%	N=188 49%	N=190 52%	30% (21%, 38%)[e]	31% (22%, 40%)[e]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[f]	N=75 8%	N=77 45%	N=88 42%		
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[g]	N=115 26%	N=111 52%	N=102 60%		
Histologic endoscopic mucosal improvement (HEMI)[j]					
Total population[d]	N=190 17%	N=188 44%	N=190 48%	26% (17%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[f]	N=75 8%	N=77 38%	N=88 39%		
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[g]	N=115 23%	N=111 48%	N=102 56%		
Maintenance of Clinical Remission at Week 44 in subjects who achieved clinical remission after 12 weeks of induction					
Total population[k]	N=59 34%	N=66 61%	N=69 72%	26% (9%, 43%)[l]	38% (23%, 54%)[e]
Prior biologic and/or JAK inhibitor failure[f]	N=15 27%	N=20 60%	N=18 56%		
Without prior biologic or JAK inhibitor failure[m]	N=44 36%	N=46 61%	N=51 78%		

[a] TREMFYA 100 mg as a subcutaneous injection every 8 weeks after the induction regimen

[b] TREMFYA 200 mg as a subcutaneous injection every 4 weeks after the induction regimen

[c] A stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, a rectal bleeding subscore of 0, and an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability

[d] Subjects who achieved clinical response 12 weeks following the intravenous administration of TREMFYA in either induction study UC1 or induction dose-finding study UC3

[e] $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors

[f] Includes inadequate response, loss of response, or intolerance to biologic therapy (TNF blockers, vedolizumab) and/or a Janus kinase (JAK) inhibitor for ulcerative colitis

[g] Includes subjects that were biologic and/or JAK inhibitor naïve and subjects with biologic and/or JAK inhibitor exposure who did not meet criteria for failure. Of these, 7 subjects in the placebo group, 6 subjects in the TREMFYA 100 mg group, and 6 subjects in the TREMFYA 200 mg group were previously exposed to, but did not fail, a biologic or JAK inhibitor

[h] Not requiring any treatment with corticosteroids for at least 8 weeks prior to week 44 and also meeting the criteria for clinical remission at week 44

[i] An endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability

[j] An endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability and Geboes score ≤3.1 (indicating neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue)

[k] Subjects who achieved clinical remission 12 weeks following intravenous administration of TREMFYA in either induction study UC1 or induction dose-finding study UC3

[l] p <0.01, adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors

[m] Includes subjects that were biologic and/or JAK inhibitor naïve and subjects with biologic and/or JAK inhibitor exposure who did not meet criteria for failure. Of these, 3 subjects in the placebo group, 3 subjects in the TREMFYA 100 mg group, and 3 subjects in the TREMFYA 200 mg group were previously exposed to, but did not fail, a biologic or JAK inhibitor.

Study UC2 was not designed to evaluate the relationship of histologic endoscopic mucosal improvement at Week 44 to disease progression and long-term outcomes.

Endoscopic Assessment

Normalization of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. In UC2, greater proportions of subjects treated with TREMFYA 100 mg every 8 weeks or TREMFYA 200 mg every 4 weeks achieved endoscopic remission at Week 44 compared to placebo-treated subjects (35% and 34%, respectively, vs. 15%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

TREMFYA®/TREMFYA® PEN (guselkumab) injection is a clear and colorless to light yellow solution supplied as follows:

Subcutaneous Injection

- Carton of one 100 mg/mL single-dose One-Press patient-controlled injector (NDC: 57894-640-11)
- Carton of one 200 mg/2 mL single-dose prefilled pen (TREMFYA PEN) (NDC: 57894-651-02)
- Carton of one 100 mg/mL single-dose prefilled syringe with a 27G, half inch fixed needle assembled in a passive needle guard delivery system (NDC: 57894-640-01)
- Carton of one 200 mg/2 mL single-dose prefilled syringe with a 27G, half inch fixed needle assembled in a passive needle guard delivery system (NDC: 57894-651-22)

Intravenous Infusion

- Carton of one 200 mg/20 mL (10 mg/mL) single-dose vial (NDC: 57894-650-02)

16.2 Storage and Handling

TREMFYA is sterile and preservative-free. Discard any unused portion.

- Store in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF).
- Store in original carton until time of use.
- Protect from light until use.
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Not made with natural rubber latex.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling *(Medication Guide and Instructions for Use)* before starting TREMFYA therapy, and each time the prescription is renewed, as there may be new information they need to know.

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to discontinue TREMFYA and seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections

Instruct patients of the importance of communicating any history of infections to the healthcare provider and contacting their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Immunizations

Advise patients treated with TREMFYA to avoid use of live vaccines *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Instruction on Injection Technique

Instruct patients or caregivers to perform the first self-injection under the supervision and guidance of a qualified healthcare professional for proper training in subcutaneous injection technique. Instruct patients who are self-administering to inject the full dose of TREMFYA/TREMFYA PEN *[see Medication Guide and Instructions for Use]*.

Instruct patients or caregivers in the technique of proper needle and syringe disposal. Needles and syringes should be disposed of in a puncture-resistant container. Advise patients and caregivers not to reuse needles or syringes.

Remind patients if they forget to take their dose of TREMFYA/TREMFYA PEN to inject their dose as soon as they remember. They should then take their next dose at the appropriate scheduled time.

Pregnancy

Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in patients exposed to TREMFYA during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

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

For patent information: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2017-2024

Medication Guide

TREMFYA® (trem fye´ ah) (guselkumab) injection, for subcutaneous use

TREMFYA® (trem fye´ ah) PEN (guselkumab) injection, for subcutaneous use

TREMFYA® (trem fye´ ah) (guselkumab) injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about TREMFYA?
TREMFYA may cause serious side effects, including:

- **Serious allergic reactions.** Stop using TREMFYA and get emergency medical help right away if you develop any of the following symptoms of a serious allergic reaction:
  - fainting, dizziness, feeling lightheaded (low blood pressure)
  - swelling of your face, eyelids, lips, mouth, tongue or throat
  - trouble breathing or throat tightness
  - chest tightness
  - skin rash, hives
  - itching
- **Infections.** TREMFYA is a medicine that may lower the ability of your immune system to fight infections and may increase your risk of infections. Your healthcare provider should check you for infections and tuberculosis (TB) before starting treatment with TREMFYA and may treat you for TB before you begin treatment with TREMFYA if you have a history of TB or have active TB. Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during and after treatment with TREMFYA.
  Tell your healthcare provider right away if you have an infection or have symptoms of an infection, including:
  - fever, sweats, or chills
  - cough
  - shortness of breath
  - blood in your phlegm (mucus)
  - muscle aches
  - warm, red, or painful skin or sores on your body different from your psoriasis
  - weight loss
  - diarrhea or stomach pain
  - burning when you urinate or urinating more often than normal

See **"What are the possible side effects of TREMFYA?"** for more information about side effects.

What is TREMFYA?
TREMFYA is a prescription medicine used to treat adults:

- with moderate to severe plaque psoriasis who may benefit from taking injections or pills (systemic therapy) or phototherapy (treatment using ultraviolet or UV light)
- with active psoriatic arthritis (PsA)
- with moderately to severely active ulcerative colitis

It is not known if TREMFYA is safe and effective in children under 18 years of age.

Do not use TREMFYA if you have had a serious allergic reaction to guselkumab or any of the other ingredients in TREMFYA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in TREMFYA.

Before using TREMFYA, **tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have any of the conditions or symptoms listed in the section **"What is the most important information I should know about TREMFYA?"**
- have an infection that does not go away or that keeps coming back.
- have TB or have been in close contact with someone with TB.
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). You should avoid receiving live vaccines during treatment with TREMFYA.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if TREMFYA can harm your unborn baby.
  Pregnancy Registry: If you become pregnant during treatment with TREMFYA, talk to your healthcare provider about registering in the pregnancy exposure registry for TREMFYA. You can enroll in this registry by visiting www.mothertobaby.org/ongoing-study/tremfya-guselkumab, by calling 1-877-311-8972, or emailing MotherToBaby@health.ucsd.edu. The purpose of this registry is to collect information about the safety of TREMFYA during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TREMFYA passes into your breast milk.

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

How should I use TREMFYA/TREMFYA PEN?

See the detailed "Instructions for Use" that comes with TREMFYA/TREMFYA PEN for information on how to prepare and inject a dose of TREMFYA, and how to properly throw away (dispose of) the used TREMFYA prefilled syringe, One-Press injector or prefilled pen (TREMFYA PEN).

- Use TREMFYA exactly as your healthcare provider tells you to use it.
- If you miss your TREMFYA dose, inject a dose as soon as you remember. Then, take your next dose at your regular scheduled time. Call your healthcare provider if you are not sure what to do.
- If you inject more TREMFYA than prescribed, call your healthcare provider right away.

- Adults with plaque psoriasis or psoriatic arthritis will receive TREMFYA as an injection under the skin (subcutaneous injection).

- Adults with ulcerative colitis will receive their starter doses with TREMFYA through a vein in the arm (intravenous infusion) in a healthcare facility by a healthcare provider. After completing the starter doses, patients will receive TREMFYA as an injection under the skin (subcutaneous injection).

What are the possible side effects of TREMFYA?

TREMFYA may cause serious side effects including:

- **See "What is the most important information I should know about TREMFYA?"**

The most common side effects of TREMFYA include:

- respiratory tract infections
- headache
- injection site reactions
- joint pain (arthralgia)
- diarrhea
- stomach flu (gastroenteritis)
- fungal skin infections
- herpes simplex infections
- bronchitis

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

How should I store TREMFYA?

- Store TREMFYA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Keep TREMFYA in the original carton to protect it from light until time of use.
- TREMFYA is not made with natural rubber latex.
- Do not freeze TREMFYA.
- Do not shake TREMFYA.

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

General information about the safe and effective use of TREMFYA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use TREMFYA for a condition for which it was not prescribed. Do not give TREMFYA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about TREMFYA that is written for health professionals.

What are the ingredients in TREMFYA?

Active ingredient: guselkumab

Inactive ingredients: Single-dose prefilled syringe, single-dose One-Press patient-controlled injector, single-dose prefilled pen for subcutaneous use: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injection. Single-dose vial for intravenous infusion: EDTA disodium dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose and water for injection.

Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA, U.S. License Number 1864
For patent information: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2017-2024
For more information, call 1-800-526-7736 or go to www.tremfya.com.
This Medication Guide had been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 09/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 100 mg of guselkumab in 1 mL solution.

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains 100 mg of guselkumab in 1 mL solution.

Guselkumab is a fully human immunoglobulin G1 lamda (IgG1λ) monoclonal antibody (mAb) produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

The solution is clear and colourless to light yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Plaque psoriasis

Tremfya is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

Psoriatic arthritis

Tremfya, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which it is indicated.

Posology

Plaque psoriasis
The recommended dose is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks (q8w).

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment.

Psoriatic arthritis
The recommended dose is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks. For patients at high risk for joint damage according to clinical judgement, a dose of 100 mg every 4 weeks (q4w) may be considered (see section 5.1).

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is required (see section 5.2).
There is limited information in subjects aged ≥ 65 years and very limited information in subjects aged ≥ 75 years (see section 5.2).

Renal or hepatic impairment
Tremfya has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made. For further information on elimination of guselkumab, see section 5.2.

Paediatric population
The safety and efficacy of Tremfya in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Subcutaneous use. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites.

After proper training in subcutaneous injection technique, patients may inject Tremfya if a physician determines that this is appropriate. However, the physician should ensure appropriate medical follow-up of patients. Patients should be instructed to inject the full amount of solution according to the 'Instructions for use' provided in the carton.
For instructions on preparation of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

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

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infections

Guselkumab may increase the risk of infection. Treatment should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated.

Patients treated with guselkumab should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important chronic or acute infection occur. If a patient develops a clinically important or serious infection or is not responding to standard therapy, the patient should be monitored closely and treatment should be discontinued until the infection resolves.

Pre-treatment evaluation for tuberculosis

Prior to initiating treatment, patients should be evaluated for tuberculosis (TB) infection. Patients receiving guselkumab should be monitored for signs and symptoms of active TB during and after treatment. Anti-TB therapy should be considered prior to initiating treatment in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in the post-marketing setting (see section 4.8). Some serious hypersensitivity reactions occurred several days after treatment with guselkumab, including cases with urticaria and dyspnoea. If a serious hypersensitivity reaction occurs, administration of guselkumab should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Hepatic transaminase elevations

In psoriatic arthritis clinical studies, an increased incidence of liver enzyme elevations was observed in patients treated with guselkumab q4w compared to patients treated with guselkumab q8w or placebo (see section 4.8).

When prescribing guselkumab q4w in psoriatic arthritis, it is recommended to evaluate liver enzymes at baseline and thereafter according to routine patient management. If increases in alanine aminotransferase [ALT] or aspartate aminotransferase [AST] are observed and drug-induced liver injury is suspected, treatment should be temporarily interrupted until this diagnosis is excluded.

Immunisations

Prior to initiating therapy, completion of all appropriate immunisations should be considered according to current immunisation guidelines. Live vaccines should not be used concurrently in patients treated with guselkumab. No data are available on the response to live or inactive vaccines.

Before live viral or live bacterial vaccination, treatment should be withheld for at least 12 weeks after the last dose and can be resumed at least 2 weeks after vaccination. Prescribers should consult the Summary of Product Characteristics of the specific vaccine for additional information and guidance on concomitant use of immunosuppressive agents post-vaccination.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions with CYP450 substrates

In a Phase 1 study in subjects with moderate to severe plaque psoriasis, changes in systemic exposures (C_{max} and AUC_{inf}) of midazolam, S-warfarin, omeprazole, dextromethorphan, and caffeine after a single dose of guselkumab were not clinically relevant, indicating that interactions between guselkumab and substrates of various CYP enzymes (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP1A2) are unlikely. There is no need for dose adjustment when co-administering guselkumab and CYP450 substrates.

Concomitant immunosuppressive therapy or phototherapy

In psoriasis studies, the safety and efficacy of guselkumab in combination with immunosuppressants, including biologics, or phototherapy have not been evaluated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment and for at least 12 weeks after treatment.

Pregnancy

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

Breast-feeding

It is unknown whether guselkumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, and decrease to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant during this period cannot be excluded. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from Tremfya therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. See section 5.3 for information on the excretion of guselkumab in animal (cynomolgus monkey) milk.

Fertility

The effect of guselkumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reaction was respiratory tract infections in approximately 14% of patients in the psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies.

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 provides a list of adverse reactions from psoriasis and psoriatic arthritis clinical studies as well as from post-marketing experience. The adverse reactions are classified by MedDRA System Organ Class and frequency, using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: List of adverse reactions

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	Respiratory tract infections
	Uncommon	Herpes simplex infections
	Uncommon	Tinea infections
	Uncommon	Gastroenteritis
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
	Uncommon	Anaphylaxis
Nervous system disorders	Common	Headache
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Urticaria
	Uncommon	Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site reactions
Investigations	Common	Transaminases increased
	Uncommon	Neutrophil count decreased

Description of selected adverse reactions

Transaminases increased
In two Phase III psoriatic arthritis clinical studies, through the placebo-controlled period, adverse events of increased transaminases (includes ALT increased, AST increased, hepatic enzyme increased, transaminases increased, liver function test abnormal, hypertransaminasaemia) were reported more frequently in the guselkumab-treated groups (8.6% in the q4w group and 8.3% in the q8w group) than in the placebo group (4.6%). Through 1 year, adverse events of increased transaminases (as above) were reported in 12.9% of patients in the q4w group and 11.7% of patients in the q8w group.

Based on laboratory assessments, most transaminase increases (ALT and AST) were ≤ 3 x upper limit of normal (ULN). Transaminase increases from > 3 to ≤ 5 x ULN and > 5 x ULN were low in frequency, occurring more often in the guselkumab q4w group compared with the guselkumab q8w group (Table 2). A similar pattern of frequency by severity and by treatment group was observed through the end of the 2-year Phase III psoriatic arthritis clinical study.

Table 2: Frequency of patients with transaminase increases post-baseline in two Phase III psoriatic arthritis clinical studies

	Through week 24[a]			Through 1 year[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
ALT					
>1 to ≤3 x ULN	30.0%	28.2%	35.0%	33.5%	41.2%
>3 to ≤ 5 x ULN	1.4%	1.1%	2.7%	1.6%	4.6%
>5 x ULN	0.8%	0.8%	1.1%	1.1%	1.1%
AST					
>1 to ≤3 x ULN	20.0%	18.8%	21.6%	22.8%	27.8%
>3 to ≤ 5 x ULN	0.5%	1.6%	1.6%	2.9%	3.8%
>5 x ULN	1.1%	0.5%	1.6%	0.5%	1.6%

[a] placebo-controlled period
[b] patients randomised to placebo at baseline and crossed over to guselkumab are not included
[c] number of patients with at least one post-baseline assessment for the specific laboratory test within the time period

In the psoriasis clinical studies, through 1 year, the frequency of transaminase increases (ALT and AST) for the guselkumab q8w dose was similar to that observed for the guselkumab q8w dose in the

psoriatic arthritis clinical studies. Through 5 years, the incidence of transaminase elevation did not increase by year of guselkumab treatment. Most transaminase increases were ≤ 3 x ULN.

In most cases, the increase in transaminases was transient and did not lead to discontinuation of treatment.

Neutrophil count decreased
In two Phase III psoriatic arthritis clinical studies, through the placebo-controlled period, the adverse event of decreased neutrophil count was reported more frequently in the guselkumab-treated group (0.9%) than in the placebo group (0%). Through 1 year, the adverse event of decreased neutrophil count was reported in 0.9% of patients treated with guselkumab. In most cases, the decrease in blood neutrophil count was mild, transient, not associated with infection and did not lead to discontinuation of treatment.

Gastroenteritis
In two Phase III psoriasis clinical studies through the placebo-controlled period, gastroenteritis occurred more frequently in the guselkumab-treated group (1.1%) than in the placebo group (0.7%). Through Week 264, 5.8% of all guselkumab-treated patients reported gastroenteritis. Adverse reactions of gastroenteritis were non-serious and did not lead to discontinuation of guselkumab through Week 264. Gastroenteritis rates observed in psoriatic arthritis clinical studies through the placebo-controlled period were similar to those observed in the psoriasis clinical studies.

Injection site reactions
In two Phase III psoriasis clinical studies through Week 48, 0.7% of guselkumab injections and 0.3% of placebo injections were associated with injection site reactions. Through Week 264, 0.4% of guselkumab injections were associated with injection site reactions. Injection site reactions were generally mild to moderate in severity; none were serious, and one led to discontinuation of guselkumab.

In two Phase III psoriatic arthritis clinical studies through Week 24, the number of subjects that reported 1 or more injection site reactions was low and slightly higher in the guselkumab groups than in the placebo group; 5 (1.3%) subjects in the guselkumab q8w group, 4 (1.1%) subjects in the guselkumab q4w group, and 1 (0.3%) subject in the placebo group. One subject discontinued guselkumab due to an injection site reaction during the placebo-controlled period of the psoriatic arthritis clinical studies. Through 1 year, the proportion of subjects reporting 1 or more injection site reactions was 1.6% and 2.4% in the guselkumab q8w and q4w groups respectively. Overall, the rate of injections associated with injection site reactions observed in psoriatic arthritis clinical studies through the placebo-controlled period was similar to rates observed in the psoriasis clinical studies.

Immunogenicity
The immunogenicity of guselkumab was evaluated using a sensitive and drug-tolerant immunoassay.

In pooled Phase II and Phase III analyses in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, 5% (n=145) of patients treated with guselkumab developed antidrug antibodies in up to 52 weeks of treatment. Of the patients who developed antidrug antibodies, approximately 8% (n=12) had antibodies that were classified as neutralizing, which equates to 0.4% of all patients treated with guselkumab. In pooled Phase III analyses in patients with psoriasis, approximately 15% of patients treated with guselkumab developed antidrug antibodies in up to 264 weeks of treatment. Of the patients who developed antidrug antibodies, approximately 5% had antibodies that were classified as neutralizing, which equates to 0.76% of all patients treated with guselkumab. Antidrug antibodies were not associated with lower efficacy or development of injection-site reactions.

Reporting of suspected adverse reactions

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

listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single intravenous doses of guselkumab up to 987 mg (10 mg/kg) have been administered in healthy volunteers and single subcutaneous doses of guselkumab up to 300 mg have been administered in patients with plaque psoriasis in clinical studies without dose-limiting toxicity. In the event of overdose, the patient must be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment must be administered immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC16.

Mechanism of action

Guselkumab is a human IgG1λ monoclonal antibody (mAb) that binds selectively to the interleukin 23 (IL-23) protein with high specificity and affinity. IL-23 is a cytokine that is involved in inflammatory and immune responses. By blocking IL-23 from binding to its receptor, guselkumab inhibits IL-23-dependent cell signalling and release of proinflammatory cytokines.

Levels of IL-23 are elevated in the skin of patients with plaque psoriasis. In *in vitro* models, guselkumab was shown to inhibit the bioactivity of IL-23 by blocking its interaction with cell surface IL-23 receptor, disrupting IL-23-mediated signaling, activation and cytokine cascades. Guselkumab exerts clinical effects in plaque psoriasis and psoriatic arthritis through blockade of the IL-23 cytokine pathway.

Pharmacodynamic effects

In a Phase I study, treatment with guselkumab resulted in reduced expression of IL-23/Th17 pathway genes and psoriasis-associated gene expression profiles, as shown by analyses of mRNA obtained from lesional skin biopsies of patients with plaque psoriasis at Week 12 compared to baseline. In the same Phase I study, treatment with guselkumab resulted in improvement of histological measures of psoriasis at Week 12, including reductions in epidermal thickness and T-cell density. In addition, reduced serum IL-17A, IL-17F and IL-22 levels compared to placebo were observed in guselkumab treated patients in Phase II and Phase III plaque psoriasis studies. These results are consistent with the clinical benefit observed with guselkumab treatment in plaque psoriasis.

In psoriatic arthritis patients in Phase III studies, serum levels of acute phase proteins C-reactive protein, serum amyloid A, and IL-6, and Th17 effector cytokines IL-17A, IL-17F and IL-22 were elevated at baseline. Guselkumab decreased the levels of these proteins within 4 weeks of initiation of treatment. Guselkumab further reduced the levels of these proteins by Week 24 compared to baseline and also to placebo.

Clinical efficacy and safety

Plaque psoriasis
The efficacy and safety of guselkumab was assessed in three randomised, double-blind, active controlled Phase III studies in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis, who were candidates for phototherapy or systemic therapy.

VOYAGE 1 and VOYAGE 2
Two studies (VOYAGE 1 and VOYAGE 2) evaluated the efficacy and safety of guselkumab versus placebo and adalimumab in 1829 adult patients. Patients randomised to guselkumab (N=825) received

100 mg at Weeks 0 and 4, and every 8 weeks (q8w) thereafter through Week 48 (VOYAGE 1) and Week 20 (VOYAGE 2). Patients randomised to adalimumab (N=582) received 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 1, followed by 40 mg every other week (q2w) through Week 48 (VOYAGE 1) and Week 23 (VOYAGE 2). In both studies, patients randomised to placebo (N=422) received guselkumab 100 mg at Weeks 16, 20 and q8w thereafter. In VOYAGE 1, all patients, including those randomised to adalimumab at Week 0, started to receive open-label guselkumab q8w at Week 52. In VOYAGE 2, patients randomised to guselkumab at Week 0 who were Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 responders at Week 28 were re-randomised to either continue treatment with guselkumab q8w (maintenance treatment) or receive placebo (withdrawal treatment). Withdrawal patients re-initiated guselkumab (dosed at time of retreatment, 4 weeks later and q8w thereafter) when they experienced at least a 50% loss of their Week 28 PASI improvement. Patients randomised to adalimumab at Week 0 who were PASI 90 non-responders received guselkumab at Weeks 28, 32 and q8w thereafter. In VOYAGE 2, all patients started to receive open-label guselkumab q8w at Week 76.

Baseline disease characteristics were consistent for the study populations in VOYAGE 1 and 2 with a median body surface area (BSA) of 22% and 24%, a median baseline PASI score of 19 for both studies, a median baseline dermatology quality of life index (DLQI) score of 14 and 14.5, a baseline investigator global assessment (IGA) score of severe for 25% and 23% of patients, and a history of psoriatic arthritis for 19% and 18% of patients, respectively.

Of all patients included in VOYAGE 1 and 2, 32% and 29% were naïve to both conventional systemic and biologic therapy, 54% and 57% had received prior phototherapy, and 62% and 64% had received prior conventional systemic therapy, respectively. In both studies, 21% had received prior biologic therapy, including 11% who had received at least one anti-tumour necrosis factor alpha (TNFα) agent, and approximately 10% who had received an anti-IL-12/IL-23 agent.

The efficacy of guselkumab was evaluated with respect to overall skin disease, regional disease (scalp, hand and foot and nails) and quality of life and patient reported outcomes. The co-primary endpoints in VOYAGE 1 and 2 were the proportion of patients who achieved an IGA score of cleared or minimal (IGA 0/1) and a PASI 90 response at Week 16 versus placebo (see Table 3).

Overall skin disease

Treatment with guselkumab resulted in significant improvements in the measures of disease activity compared to placebo and adalimumab at Week 16 and compared to adalimumab at Weeks 24 and 48. The key efficacy results for the primary and major secondary study endpoints are shown in Table 3 below.

Table 3: Summary of clinical responses in VOYAGE 1 and VOYAGE 2

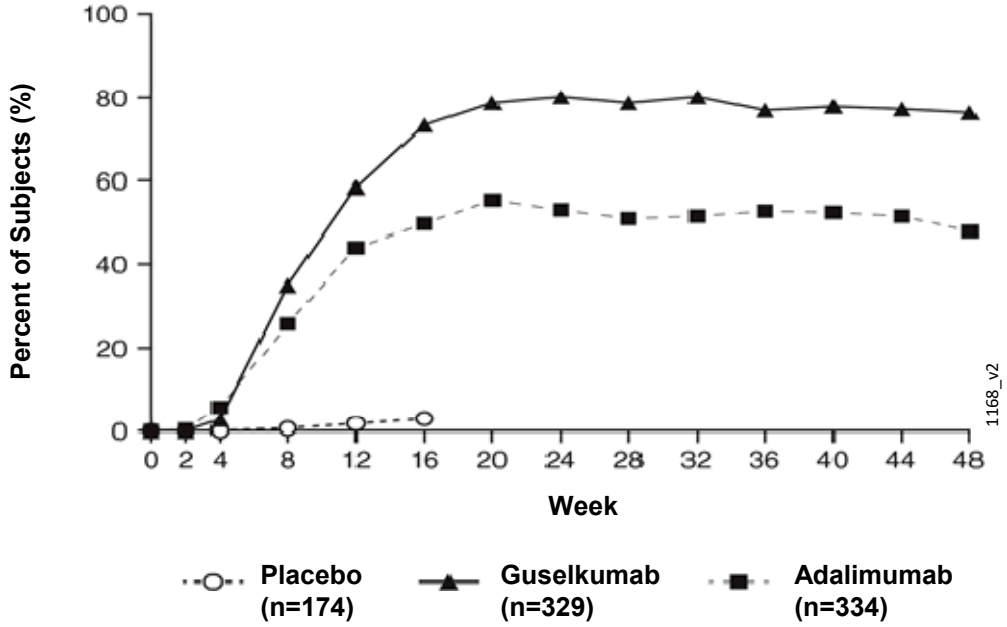
	Number of patients (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N=174)	guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Week 16						
PASI 75	10 (5.7)	300 (91.2)[a]	244 (73.1)[b]	20 (8.1)	428 (86.3)[a]	170 (68.5)[b]
PASI 90	5 (2.9)	241 (73.3)[c]	166 (49.7)[b]	6 (2.4)	347 (70.0)[c]	116 (46.8)[b]
PASI 100	1 (0.6)	123 (37.4)[a]	57 (17.1)[d]	2 (0.8)	169 (34.1)[a]	51 (20.6)[d]
IGA 0/1	12 (6.9)	280 (85.1)[c]	220 (65.9)[b]	21 (8.5)	417 (84.1)[c]	168 (67.7)[b]
IGA 0	2 (1.1)	157 (47.7)[a]	88 (26.3)[d]	2 (0.8)	215 (43.3)[a]	71 (28.6)[d]
Week 24						
PASI 75	-	300 (91.2)	241 (72.2)[e]	-	442 (89.1)	176 (71.0)[e]
PASI 90	-	264 (80.2)	177 (53.0)[b]	-	373 (75.2)	136 (54.8)[b]
PASI 100	-	146 (44.4)	83 (24.9)[e]	-	219 (44.2)	66 (26.6)[e]
IGA 0/1	-	277 (84.2)	206 (61.7)[b]	-	414 (83.5)	161 (64.9)[b]
IGA 0	-	173 (52.6)	98 (29.3)[b]	-	257 (51.8)	78 (31.5)[b]
Week 48						
PASI 75	-	289 (87.8)	209 (62.6)[e]	-	-	-
PASI 90	-	251 (76.3)	160 (47.9)[b]	-	-	-
PASI 100	-	156 (47.4)	78 (23.4)[e]	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80.5)	185 (55.4)[b]	-	-	-
IGA 0	-	166 (50.5)	86 (25.7)[b]	-	-	-

[a] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo.
[b] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and adalimumab for major secondary endpoints.
[c] $p < 0.001$ for the comparisons between guselkumab and placebo for the co-primary endpoints.
[d] comparisons between guselkumab and adalimumab were not performed.
[e] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and adalimumab.

Response over time

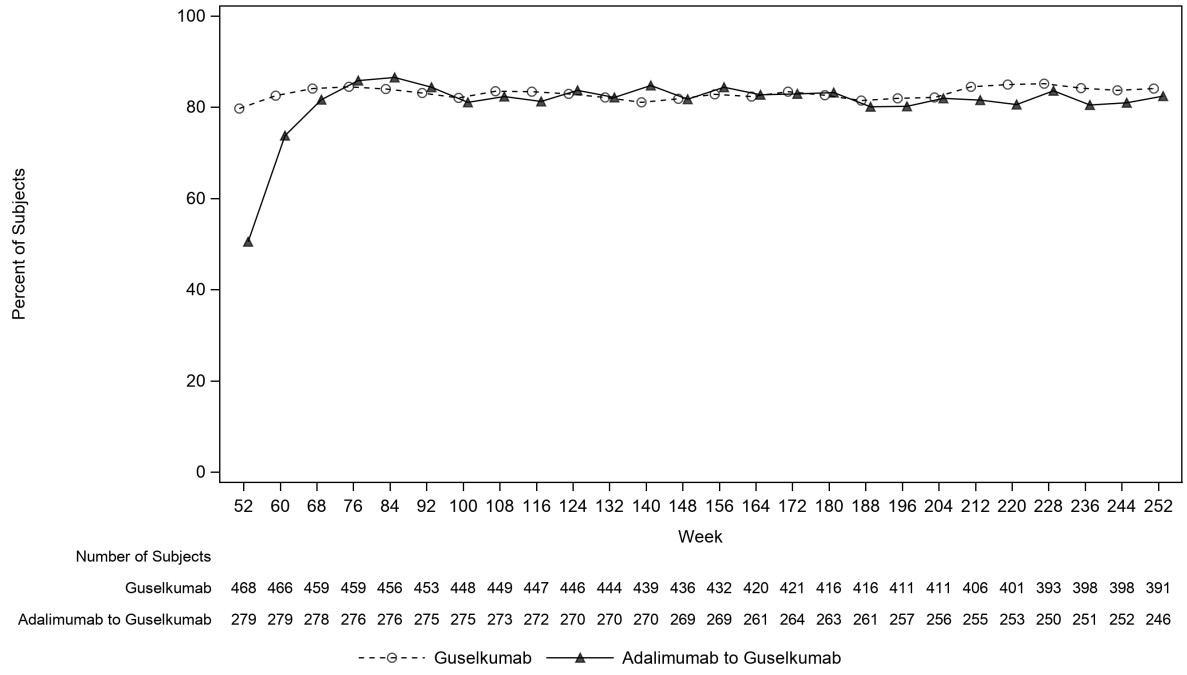
Guselkumab demonstrated rapid onset of efficacy, with a significantly higher percent improvement in PASI as compared with placebo as early as Week 2 ($p < 0.001$). The percentage of patients achieving a PASI 90 response was numerically higher for guselkumab than adalimumab starting at Week 8 with the difference reaching a maximum around Week 20 (VOYAGE 1 and 2) and maintained through Week 48 (VOYAGE 1) (see Figure 1).

Figure 1: Percent of subjects who achieved a PASI 90 response through week 48 by visit (subjects randomised at week 0) in VOYAGE 1



In VOYAGE 1, for patients receiving continuous guselkumab treatment, the PASI 90 response rate was maintained from Week 52 through Week 252. For patients randomised to adalimumab at Week 0 who crossed over to guselkumab at Week 52, the PASI 90 response rate increased from Week 52 through Week 76 and was then maintained through Week 252 (see Figure 2).

Figure 2: Percent of subjects who achieved a PASI 90 response by visit in the open-label phase in VOYAGE 1



The efficacy and safety of guselkumab was demonstrated regardless of age, gender, race, body weight, plaques location, PASI baseline severity, concurrent psoriatic arthritis, and previous treatment with a biologic therapy. Guselkumab was efficacious in conventional systemic-naive, biologic-naive, and biologic-exposed patients.

In VOYAGE 2, 88.6% of patients receiving guselkumab maintenance treatment at Week 48 were PASI 90 responders compared to 36.8% of patients who were withdrawn from treatment at Week 28 ($p < 0.001$). Loss of PASI 90 response was noted as early as 4 weeks after withdrawal of guselkumab treatment with a median time to loss of PASI 90 response of approximately 15 weeks. Among patients who were withdrawn from treatment and subsequently re-initiated guselkumab, 80% regained a PASI 90 response when assessed 20 weeks after initiation of retreatment.

In VOYAGE 2, among 112 patients randomised to adalimumab who failed to achieve a PASI 90 response at Week 28, 66% and 76% achieved a PASI 90 response after 20 and 44 weeks of treatment with guselkumab, respectively. In addition, among 95 patients randomised to guselkumab who failed to achieve a PASI 90 response at Week 28, 36% and 41% achieved a PASI 90 response with an additional 20 and 44 weeks of continued treatment with guselkumab, respectively. No new safety findings were observed in patients who switched from adalimumab to guselkumab.

Regional disease

In VOYAGE 1 and 2, significant improvements were seen in scalp, hand and foot, and nail psoriasis (as measured by the Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] and Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], respectively) in guselkumab treated patients compared to placebo treated patients at Week 16 ($p < 0.001$, Table 4). Guselkumab demonstrated superiority compared to adalimumab for scalp and hand and foot psoriasis at Week 24 (VOYAGE 1 and 2) and Week 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0.001$, except for hand and foot psoriasis at Week 24 [VOYAGE 2] and Week 48 [VOYAGE 1], $p < 0.05$).

Table 4: Summary of regional disease responses in VOYAGE 1 and VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)[a]	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1[b], n (%)						
Week 16	21 (14.5)	231 (83.4)[c]	201 (70.3)[d]	22 (10.9)	329 (80.6)[c]	130 (67.0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Week 16	6 (14.0)	66 (73.3)[e]	53 (55.8)[d]	9 (14.3)	88 (77.2)[e]	40 (71.4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Week 16	14 (15.9)	68 (39.1)[e]	88 (50.9)[d]	18 (14.6)	128 (52.0)[e]	74 (59.7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Percent Improvement, mean (SD)						
Week 16	-0.9 (57.9)	34.4 (42.4)[e]	38.0 (53.9)[d]	1.8 (53.8)	39.6 (45.6)[e]	46.9 (48.1)[d]

[a] Includes only subjects with ss-IGA, f-PGA, hf-PGA score ≥ 2 at baseline or baseline NAPSI score > 0.

[b] Includes only subjects achieving ≥ 2-grade improvement from baseline in ss-IGA and/or hf-PGA.

[c] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo for the major secondary endpoint.

[d] comparisons between guselkumab and adalimumab were not performed.

[e] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo.

Health-related quality of life / Patient reported outcomes

Across VOYAGE 1 and 2 significantly greater improvements in health-related quality of life as measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI) and in patient-reported psoriasis symptoms (itching, pain, burning, stinging and skin tightness) and signs (skin dryness, cracking, scaling, shedding or flaking, redness and bleeding) as measured by the Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) were observed in guselkumab patients compared to placebo patients at Week 16 (Table 5). Signs of improvement on patient-reported outcomes were maintained through Week 24 (VOYAGE 1

and 2) and Week 48 (VOYAGE 1). In VOYAGE 1, for patients receiving continuous guselkumab treatment, these improvements were maintained in the open-label phase through Week 252 (Table 6).

Table 5: Summary of patient reported outcomes at week 16 in VOYAGE 1 and VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, subjects with baseline score	170	322	328	248	495	247
Change from baseline, mean (standard deviation)						
Week 16	-0.6 (6.4)	-11.2 (7.2)[c]	-9.3 (7.8)[b]	-2.6 (6.9)	-11.3 (6.8)[c]	-9.7 (6.8)[b]
PSSD Symptom score, subjects with baseline score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom score = 0, n (%)						
Week 16	1 (0.8)	67 (27.0)[a]	45 (16.5)[b]	0	112 (27.3)[a]	30 (15.0)[b]
PSSD Sign score, subjects with baseline score > 0	129	248	274	198	411	201
Sign score = 0, n (%)						
Week 16	0	50 (20.2)[a]	32 (11.7)[b]	0	86 (20.9)[a]	21 (10.4)[b]

[a] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo.
[b] comparisons between guselkumab and adalimumab were not performed.
[c] $p < 0.001$ for comparison between guselkumab and placebo for major secondary endpoints.

Table 6: Summary of patient reported outcomes in the open-label phase in VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Week 76	Week 156	Week 252	Week 76	Week 156	Week 252
DLQI score > 1 at baseline, n	445	420	374	264	255	235
Subjects with DLQI 0/1	337 (75.7%)	308 (73.3%)	272 (72.7%)	198 (75.0%)	190 (74.5%)	174 (74.0%)
PSSD Symptom Score, subjects with baseline score > 0	347	327	297	227	218	200
Symptom score = 0, n (%)	136 (39.2%)	130 (39.8%)	126 (42.4%)	99 (43.6%)	96 (44.0%)	96 (48.0%)
PSSD Sign score, subjects with baseline score > 0	347	327	297	228	219	201
Sign score = 0, n (%)	102 (29.4%)	94 (28.7%)	98 (33.0%)	71 (31.1%)	69 (31.5%)	76 (37.8%)

In VOYAGE 2, guselkumab patients had significantly greater improvement from baseline compared to placebo in health-related quality of life, anxiety and depression, and work limitation measures at Week 16, as measured by the 36-item Short Form (SF-36) health survey questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Work Limitations Questionnaire (WLQ), respectively. The improvements in SF-36, HADS and WLQ were all maintained through Week 48 and in the open-label phase through Week 252 among patients randomised to maintenance therapy at Week 28.

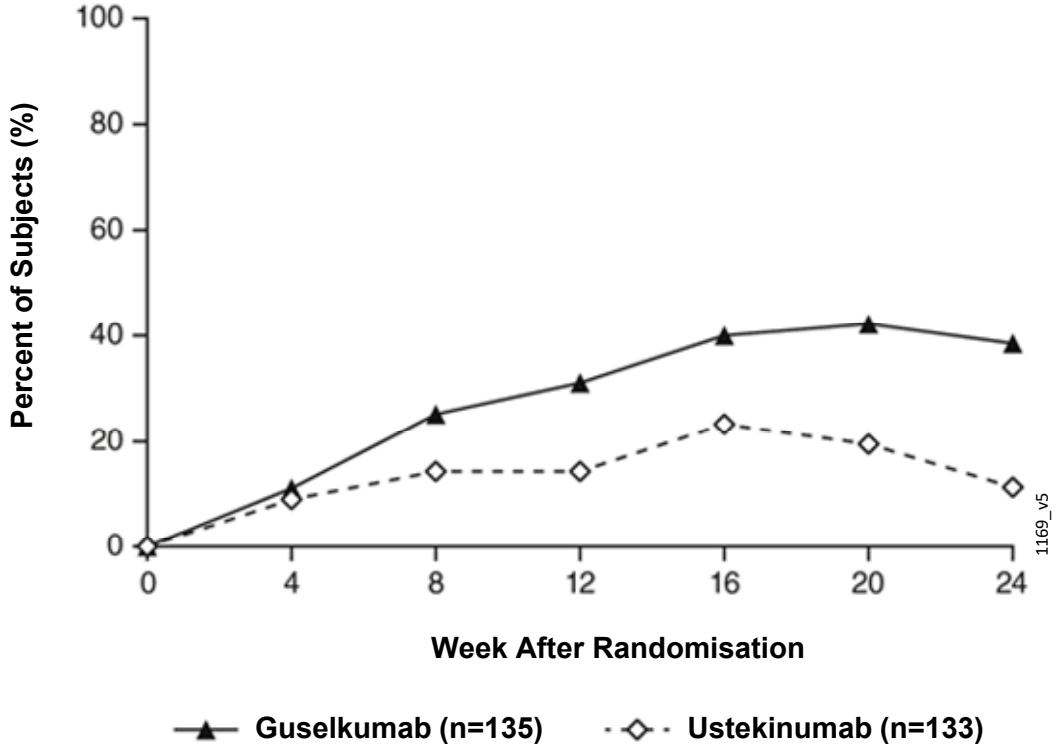
NAVIGATE

The NAVIGATE study examined the efficacy of guselkumab in patients who had an inadequate response (ie, who had not achieved a 'cleared' or 'minimal' response defined as IGA ≥ 2) to ustekinumab at Week 16. All patients (N=871) received open-label ustekinumab (45 mg ≤100 kg and

90 mg >100 kg) at Weeks 0 and 4. At Week 16, 268 patients with an IGA ≥ 2 score were randomised to either continue ustekinumab treatment (N=133) q12w, or to initiate guselkumab treatment (N=135) at Weeks 16, 20, and q8w thereafter. Baseline characteristics for randomised patients were similar to those observed in VOYAGE 1 and 2.

After randomisation, the primary endpoint was the number of post-randomisation visits between Weeks 12 and 24 at which patients achieved an IGA score 0/1 and had ≥ 2 grade improvement. Patients were examined at four week intervals for a total of four visits. Among patients who inadequately responded to ustekinumab at the time of randomisation, significantly greater improvement of efficacy was observed in patients who switched to guselkumab treatment compared to patients who continued ustekinumab treatment. Between 12 and 24 weeks after randomisation, guselkumab patients achieved an IGA score 0/1 with ≥ 2 grade improvement twice as often as ustekinumab patients (mean 1.5 vs 0.7 visits, respectively, $p < 0.001$). Additionally, at 12 weeks after randomisation a higher proportion of guselkumab patients compared to ustekinumab patients achieved an IGA score 0/1 and ≥ 2 grade improvement (31.1% vs. 14.3%, respectively; $p = 0.001$) and a PASI 90 response (48% vs 23%, respectively, $p < 0.001$). Differences in response rates between guselkumab and ustekinumab treated patients were noted as early as 4 weeks after randomisation (11.1% and 9.0%, respectively) and reached a maximum 24 weeks after randomisation (see Figure 3). No new safety findings were observed in patients who switched from ustekinumab to guselkumab.

Figure 3: Percent of subjects who achieved an IGA Score of cleared (0) or minimal (1) and at least a 2-grade improvement in IGA from week 0 through week 24 by visit after randomisation in NAVIGATE



ECLIPSE
Efficacy and safety of guselkumab were also investigated in a double-blind study compared to secukinumab. Patients were randomised to receive guselkumab (N=534; 100 mg at Week 0, 4 and q8w thereafter), or secukinumab (N=514; 300 mg at Week 0, 1, 2, 3, 4, and q4w thereafter). The last dose was at week 44 for both treatment groups.

Baseline disease characteristics were consistent with a population of moderate to severe plaque psoriasis with a median BSA of 20%, a median PASI score of 18, and an IGA score of severe for 24% of patients.

Guselkumab was superior to secukinumab as measured by the primary endpoint of PASI 90 response at Week 48 (84.5% versus 70.0%, $p < 0.001$). Comparative PASI response rates are presented in Table 7.

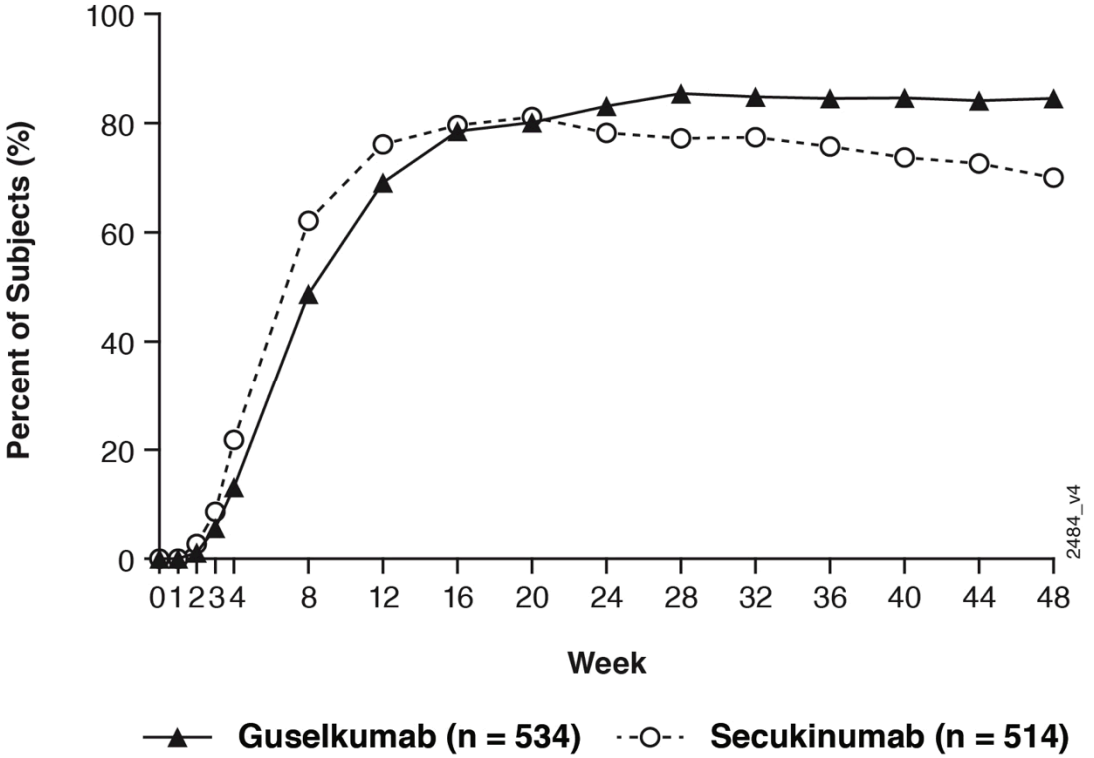
Table 7: PASI response rates in ECLIPSE

	Number of patients (%)	
	guselkumab (N=534)	secukinumab (N=514)
Primary Endpoint		
PASI 90 response at Week 48	451 (84.5%) [a]	360 (70.0%)
Major Secondary Endpoints		
PASI 75 response at both Week 12 and Week 48	452 (84.6%) [b]	412 (80.2%)
PASI 75 response at Week 12	477 (89.3%) [c]	471 (91.6%)
PASI 90 response at Week 12	369 (69.1%) [c]	391 (76.1%)
PASI 100 response at Week 48	311 (58.2%) [c]	249 (48.4%)

[a] $p < 0.001$ for superiority
[b] $p < 0.001$ for non-inferiority, $p=0.062$ for superiority
[c] formal statistical testing was not performed

Guselkumab and secukinumab PASI 90 response rates through Week 48 are presented in Figure 4.

Figure 4: Percent of subjects who achieved a PASI 90 response through week 48 by visit (Subjects randomised at Week 0) in ECLIPSE



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

DISCOVER 1 and DISCOVER 2
Two randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III studies (DISCOVER 1 and DISCOVER 2) evaluated the efficacy and safety of guselkumab versus placebo in adult patients with active PsA (≥ 3 swollen and ≥ 3 tender joints, and a C-reactive protein (CRP) level of ≥ 0.3 mg/dL in DISCOVER 1, and ≥ 5 swollen and ≥ 5 tender joints, and a CRP level of ≥ 0.6 mg/dL in

DISCOVER 2), despite conventional synthetic (cs)DMARD, apremilast, or nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy. Patients in these studies had a diagnosis of PsA based on the Classification criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]) for a median duration of 4 years. Patients with different subtypes of PsA were enrolled in both studies, including polyarticular arthritis with the absence of rheumatoid nodules (40%), spondylitis with peripheral arthritis (30%), asymmetric peripheral arthritis (23%), distal interphalangeal involvement (7%) and arthritis mutilans (1%). Over 65% and 42% of the patients had enthesitis and dactylitis at baseline, respectively, and over 75% of patients had ≥ 3% BSA psoriasis skin involvement. DISCOVER 1 and DISCOVER 2 evaluated 381 and 739 patients, respectively, who received treatment with guselkumab 100 mg administered at Weeks 0 and 4 followed by every 8 weeks (q8w) or guselkumab 100 mg q4w, or placebo. At Week 24, placebo subjects in both studies crossed over to receive guselkumab 100 mg q4w. Approximately 58% of patients in both studies continued on stable doses of MTX (≤ 25 mg/week).

In both studies over 90% of patients had prior csDMARD use. In DISCOVER 1, 31% of patients had previously received anti-TNFα treatment. In DISCOVER 2, all patients were naive to biologic therapy.

Signs and symptoms
Treatment with guselkumab resulted in significant improvements in the measures of disease activity compared to placebo at Week 24. The primary endpoint in both studies was the percentage of patients who achieved American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 24. The key efficacy results are shown in Table 8.

Table 8: Clinical responses in DISCOVER 1 and DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (N=245)
ACR 20 response						
Week 16	25.4%	52.0% [b]	60.2% [b]	33.7%	55.2% [g]	55.9% [c]
Difference from placebo (95% CI)	-	26.7 (15.3, 38.1)	34.8 (23.5, 46.0)	-	21.5 (13.1, 30.0)	22.2 (13.7, 30.7)
Week 24	22.2%	52.0% [a]	59.4% [a]	32.9%	64.1% [a]	63.7% [a]
Difference from placebo (95% CI)	-	29.8 (18.6, 41.1)	37.1 (26.1, 48.2)	-	31.2 (22.9, 39.5)	30.8 (22.4, 39.1)
ACR 50 response						
Week 16	12.7%	22.8% [d]	26.6% [c]	9.3%	28.6% [g]	20.8% [c]
Difference from placebo (95% CI)	-	10.2 (1.0, 19.3)	13.9 (4.4, 23.4)	-	19.3 (12.6, 25.9)	11.5 (5.2, 17.7)
Week 24	8.7%	29.9% [b]	35.9% [b]	14.2%	31.5% [g]	33.1% [c]
Difference from placebo (95% CI)	-	21.4 (12.1, 30.7)	27.2 (17.6, 36.8)	-	17.2 (10.0, 24.4)	18.8 (11.5, 26.1)
ACR 70 response						
Week 24	5.6%	11.8% [d]	20.3% [b]	4.1%	18.5% [g]	13.1% [c]
Difference from placebo (95% CI)	-	6.4 (-0.3, 13.1)	14.8 (6.9, 22.7)	-	14.5 (9.1, 19.9)	9.0 (4.1, 13.8)
DAS 28 (CRP) LSMean change[i] from baseline						
Week 24 [c]	-0.70	-1.43 [b]	-1.61 [b]	-0.97	-1.59 [b]	-1.62 [b]
Difference from placebo (95% CI)	-	-0.73 (-0.98, -0.48)	-0.91 (-1.16, -0.66)	-	-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.65 (-0.83, -0.47)
Minimal Disease Activity (MDA)						
Week 24	11.1%	22.8% [f]	30.5% [e]	6.1%	25.0% [e]	18.8% [e]
Difference from placebo (95% CI)	-	11.9 (2.9, 20.9)	19.3 (9.7, 28.9)	-	18.9 (12.8, 25.0)	12.7 (7.0, 18.4)
Patients with ≥ 3% BSA and IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA response [h]						
Week 24	15.4%	57.3% [b]	75.3% [b]	19.1%	70.5% [b]	68.5% [b]
Difference from placebo (95% CI)	-	42.0 (28.9, 55.1)	60.0 (48.3, 71.8)	-	50.9 (42.2, 59.7)	49.8 (41.2, 58.4)
PASI 90 response						
Week 16	10.3%	45.1% [e]	52.8% [e]	8.2%	55.1% [e]	53.8% [e]
Difference from placebo (95% CI)	-	34.9 (22.2, 47.6)	42.6 (30.5, 54.8)	-	46.6 (38.4, 54.8)	45.6 (37.6, 53.6)
Week 24	11.5%	50.0% [e]	62.9% [e]	9.8%	68.8% [e]	60.9% [e]
Difference from placebo (95% CI)	-	38.6 (25.8, 51.4)	51.7 (39.7, 63.7)	-	58.6 (50.6, 66.6)	51.3 (43.2, 59.3)

[a] $p < 0.001$ (primary endpoint)
[b] $p < 0.001$ (major secondary endpoint)
[c] $p = 0.006$ (major secondary endpoint)
[d] not statistically significant p=0.086 (major secondary endpoint)
[e] nominal $p < 0.001$
[f] nominal $p = 0.012$
[g] not formally tested in the hierarchical testing procedure, nominal $p < 0.001$ (major secondary endpoint)
[h] defined as a IGA response of 0 (cleared) or 1 (minimal) and ≥ 2-grade reduction from baseline in the IGA psoriasis score
[i] LSmean change = least squares mean change

Clinical response was maintained up to Week 52 as assessed by ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA and PASI 90 response rates in DISCOVER 1 and DISCOVER 2 (see Table 9).

Table 9: Clinical responses in DISCOVER 1 and DISCOVER 2 at week 52[a]

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N[b]	112	124	234	228
% Response	67.9%	75.8%	79.1%	75.9%
ACR 50				
N[b]	113	124	234	228
% Response	43.4%	55.6%	51.3%	49.1%
ACR 70				
N[b]	114	124	234	228
% Response	28.9%	29.8%	29.5%	28.1%
DAS 28 (CRP) change from baseline				
N[c]	112	123	234	227
Mean (SD)	-2.03 (1.250)	-1.99 (1.062)	-2.08 (1.121)	-2.11 (1.128)
MDA				
N[b]	112	124	234	228
% Response	33.9%	40.3%	32.9%	36.8%
Patients with ≥ 3% BSA and IGA ≥ 2 at baseline				
IGA Response				
N[b]	75	88	170	173
% Response	69.3%	83.0%	77.1%	84.4%
PASI 90				
N[b]	75	88	170	173
% Response	66.7%	76.1%	77.1%	81.5%

[a] There was no placebo arm beyond Week 24.
[b] Evaluable subjects with an observed response status.
[c] Subjects have an observed change from baseline.

Clinical response was maintained up to Week 100 as assessed by ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA and PASI 90 response rates in DISCOVER 2 (see Table 10).

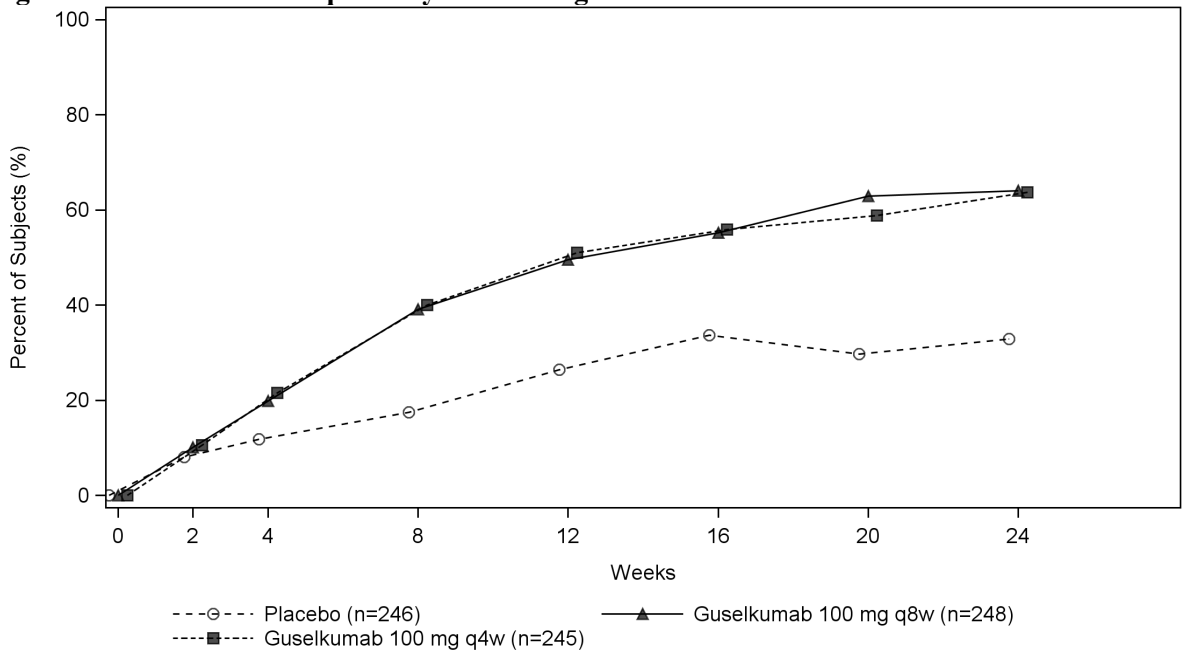
Table 10: Clinical responses in DISCOVER 2 at week 100[a]

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N[b]	223	219
% Response	82.1%	84.9%
ACR 50		
N[b]	224	220
% Response	60.7%	62.3%
ACR 70		
N[b]	224	220
% Response	39.3%	38.6%
DAS 28 (CRP) change from baseline		
N[c]	223	219
Mean (SD)	-2.37 (1.215)	-2.36 (1.120)
MDA		
N[b]	224	220
% Response	44.6%	42.7%
Patients with ≥ 3% BSA and IGA ≥ 2 at baseline		
IGA Response		
N[b]	165	170
% Response	76.4%	82.4%
PASI 90		
N[b]	164	170
% Response	75.0%	80.0%

[a] There was no placebo arm beyond Week 24.
[b] Evaluable subjects with an observed response status.
[c] Subjects have an observed change from baseline.

Response over time
In DISCOVER 2, a greater ACR 20 response was observed in both guselkumab groups compared to placebo as early as Week 4 and the treatment difference continued to increase over time through Week 24 (Figure 5).

Figure 5: ACR 20 response by visit through week 24 in DISCOVER 2



In DISCOVER 2, for subjects receiving continuous guselkumab treatment at week 24, ACR 20

response was maintained from Week 24 to Week 52 (see Figure 6). For subjects receiving continuous guselkumab treatment at week 52, ACR 20 response was maintained from Week 52 to Week 100 (see Figure 7).

Figure 6: ACR 20 response by visit from week 24 through week 52 in DISCOVER 2

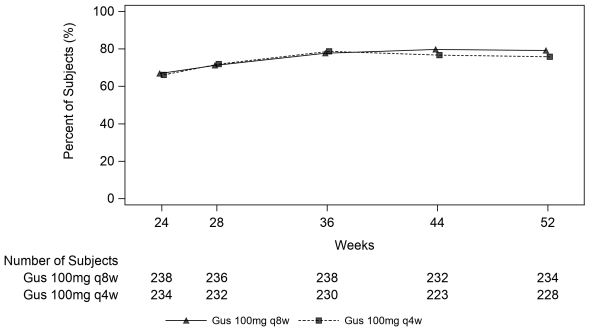
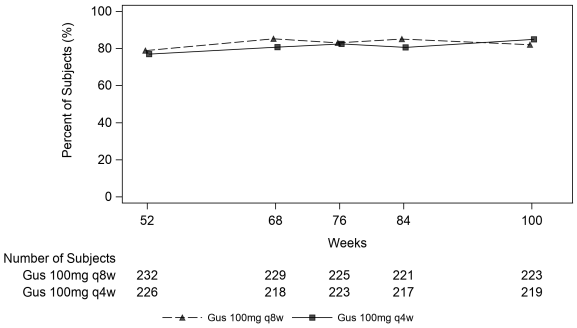


Figure 7: ACR 20 response by visit from week 52 through week 100 in DISCOVER 2



Responses observed in the guselkumab groups were similar regardless of concomitant csDMARD use, including MTX (DISCOVER 1 and 2). Additionally, examination of age, gender, race, body weight, and previous csDMARD use (DISCOVER 1 and 2) and previous anti-TNFα use (DISCOVER 1), did not identify differences in response to guselkumab among these subgroups.

In DISCOVER 1 and 2, improvements were shown in all components of the ACR scores including patient assessment of pain. At Week 24 in both studies, the proportion of patients achieving a modified PsA response criteria (PsARC) response was greater in the guselkumab groups compared to placebo. PsARC responses were maintained from Week 24 to Week 52 in DISCOVER 1 and Week 100 in DISCOVER 2.

Dactylitis and enthesitis were assessed based on pooled data from DISCOVER 1 and 2. At Week 24, among patients with dactylitis at baseline, the proportion of subjects with dactylitis resolution was greater in the guselkumab q8w group (59.4%, nominal $p < 0.001$) and q4w group (63.5%, $p = 0.006$) compared to placebo (42.2%). At Week 24, among patients with enthesitis at baseline, the proportion of subjects with enthesitis resolution was greater in the guselkumab q8w group (49.6%, nominal $p < 0.001$) and q4w group (44.9%, $p = 0.006$) compared to placebo (29.4%). At Week 52, the proportions of subjects with dactylitis resolution (81.2% in q8w group and 80.4% in q4w group) and enthesitis resolution (62.7% in q8w group and 60.9% in q4w group) were maintained. In DISCOVER 2, among subjects with dactylitis and enthesitis at baseline, the proportion of patients with dactylitis resolution (91.1% in q8w group and 82.9% in q4w group) and enthesitis resolution (77.5% in q8w group and 67.7% in q4w group) were maintained at Week 100.

In DISCOVER 1 and 2, patients treated with guselkumab who had spondylitis with peripheral arthritis as their primary presentation, demonstrated greater improvement from baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) compared to placebo at Week 24. Improvement in BASDAI was maintained from Week 24 to Week 52 in DISCOVER 1 and Week 100 in DISCOVER 2.

Radiographic response

In DISCOVER 2, inhibition of structural damage progression was measured radiographically and expressed as the mean change from baseline in the total modified van der Heijde-Sharp (vdH-S) score. At Week 24, the guselkumab q4w group demonstrated statistically significantly less radiographic progression and the guselkumab q8w group showed numerically less progression than placebo (Table 11). The observed benefit with the guselkumab q4w dosing regimen on inhibition of radiographic progression (ie, smaller mean change from baseline in total modified vdH-S score in the q4w group versus placebo) was most pronounced in subjects with both a high C-reactive protein value and high number of joints with erosions at baseline.

Table 11: Change from baseline in total modified vdH-S score at week 24 in DISCOVER 2

	N	LSMean change[c] (95% CI[d]) from baseline in modified vdH-S score at Week 24
Placebo	246	0.95 (0.61, 1.29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0.52 [a] (0.18, 0.86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0.29 [b] (-0.05, 0.63)

[a] not statistically significant p = 0.068 (major secondary endpoint)
[b] p = 0.006 (major secondary endpoint)
[c] LSmean change = least squares mean change
[d] CI = confidence interval

At Week 52 and Week 100, the mean change from baseline in total modified vdH-S was similar in the guselkumab q8w and q4w groups (Table 12).

Table 12: Change from baseline in total modified vdH-S score at week 52 and week 100 in DISCOVER 2

	N[a]	Mean change (SD[b]) from baseline in total modified vdH-S score
Week 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0.97 (3.623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1.07 (3.843)
Week 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1.50 (4.393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1.68 (7.018)

[a] Evaluable subjects have observed change for the specified time period
[b] SD = standard deviation
Note: no placebo group beyond Week 24

Physical function and health-related quality of life
In DISCOVER 1 and 2, guselkumab treated patients showed significant improvement ($p < 0.001$) in physical function compared to placebo as assessed by the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) at Week 24. Improvements in HAQ-DI were maintained from Week 24 to Week 52 in DISCOVER 1 and Week 100 in DISCOVER 2.

A significantly greater improvement from baseline in the SF-36 Physical Component Summary (PCS) score was observed in guselkumab treated patients compared to placebo at Week 24 in DISCOVER 1 ($p < 0.001$ for both dose groups) and DISCOVER 2 ($p = 0.006$ for q4w group). At Week 24, a greater increase from baseline in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) score was observed in guselkumab treated patients compared to placebo in both studies. In DISCOVER 2, greater improvements in health-related quality of life as measured by the Dermatology Life Quality Index (DLQI) were observed in guselkumab treated patients compared to placebo at Week 24. Improvements in SF-36 PCS, FACIT-F and DLQI scores were maintained from Week 24 to Week 52 in DISCOVER 1 and Week 100 in DISCOVER 2.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with guselkumab in one or more subsets of the paediatric population in plaque psoriasis and psoriatic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following a single 100 mg subcutaneous injection in healthy subjects, guselkumab reached a mean (± SD) maximum serum concentration (C_{max}) of 8.09 ± 3.68 mcg/mL by approximately 5.5 days post dose.

Steady-state serum guselkumab concentrations were achieved by Week 20 following subcutaneous administrations of 100 mg guselkumab at Weeks 0 and 4, and every 8 weeks thereafter. The mean (± SD) steady-state trough serum guselkumab concentrations in two Phase III studies in patients with plaque psoriasis were 1.15 ± 0.73 mcg/mL and 1.23 ± 0.84 mcg/mL.
The pharmacokinetics of guselkumab in subjects with psoriatic arthritis was similar to that in subjects with psoriasis. Following subcutaneous administration of 100 mg of guselkumab at Weeks 0, 4, and every 8 weeks thereafter, mean steady-state trough serum guselkumab concentration was also approximately 1.2 mcg/mL. Following subcutaneous administration of 100 mg of guselkumab every 4 weeks, mean steady-state trough serum guselkumab concentration was approximately 3.8 mcg/mL.

The absolute bioavailability of guselkumab following a single 100 mg subcutaneous injection was estimated to be approximately 49% in healthy subjects.

Distribution

Mean volume of distribution during the terminal phase (V_z) following a single intravenous administration to healthy subjects ranged from approximately 7 to 10 L across studies.

Biotransformation

The exact pathway through which guselkumab is metabolised has not been characterised. As a human IgG mAb, guselkumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Elimination

Mean systemic clearance (CL) following a single intravenous administration to healthy subjects ranged from 0.288 to 0.479 L/day across studies. Mean half-life ($T_{1/2}$) of guselkumab was approximately 17 days in healthy subjects and approximately 15 to 18 days in patients with plaque psoriasis across studies.

Population pharmacokinetic analyses indicated that concomitant use of NSAIDs, oral corticosteroids and csDMARDs such as methotrexate, did not affect the clearance of guselkumab.

Linearity/non-linearity

The systemic exposure of guselkumab (C_{max} and AUC) increased in an approximately dose-proportional manner following a single subcutaneous injection at doses ranging from 10 mg to 300 mg in healthy subjects or patients with plaque psoriasis.

Elderly patients

No specific studies have been conducted in elderly patients. Of the 1384 plaque psoriasis patients exposed to guselkumab in Phase III clinical studies and included in the population pharmacokinetic analysis, 70 patients were 65 years of age or older, including 4 patients who were 75 years of age or older. Of the 746 psoriatic arthritis patients exposed to guselkumab in Phase III clinical studies, a total of 38 patients were 65 years of age or older, and no patients were 75 years of age or older.

Population pharmacokinetic analyses in plaque psoriasis and psoriatic arthritis patients indicated no apparent changes in CL/F estimate in patients ≥ 65 years of age compared to patients < 65 years of age, suggesting no dose adjustment is needed for elderly patients.

Patients with renal or hepatic impairment

No specific study has been conducted to determine the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of guselkumab. Renal elimination of intact guselkumab, an IgG mAb, is expected to

be low and of minor importance; similarly, hepatic impairment is not expected to influence clearance of guselkumab as IgG mAbs are mainly eliminated via intracellular catabolism.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, toxicity to reproduction and pre- and post-natal development.

In repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys, guselkumab was well tolerated via intravenous and subcutaneous routes of administration. A weekly subcutaneous dose of 50 mg/kg to monkeys resulted in exposure (AUC) and C_{max} values that were at least 49-fold and >200-fold higher, respectively, than those measured in the human clinical PK study. Additionally, there were no adverse immunotoxicity or cardiovascular safety pharmacology effects noted during the conduct of the repeat-dose toxicity studies or in a targeted cardiovascular safety pharmacology study in cynomolgus monkeys.

There were no preneoplastic changes observed in histopathology evaluations of animals treated up to 24-weeks, or following the 12-week recovery period during which active substance was detectable in the serum.

No mutagenicity or carcinogenicity studies were conducted with guselkumab.

Guselkumab could not be detected in breast milk from cynomolgus monkeys as measured at post-natal day 28.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine monohydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

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

6.5 Nature and contents of container

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe

1 mL solution in a pre-filled glass syringe with a fixed needle and a needle shield, assembled in an automatic needle guard.

Tremfya is available in packs containing one pre-filled syringe and in multipacks containing 2 (2 packs of 1) pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen

1 mL solution in a pre-filled glass syringe assembled in a pre-filled pen with an automatic needle guard.
Tremfya is available in a pack containing one pre-filled pen and in a multipack containing 2 (2 packs of 1) pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

After removing the pre-filled syringe or pre-filled pen from the refrigerator, keep the pre-filled syringe or pre-filled pen inside the carton and allow to reach room temperature by waiting for 30 minutes before injecting Tremfya. The pre-filled syringe or pre-filled pen should not be shaken.

Prior to use, a visual inspection of the pre-filled syringe or pre-filled pen is recommended. The solution should be clear, colourless to light yellow, and may contain a few small white or clear particles. Tremfya should not be used if the solution is cloudy or discoloured, or contains large particles.

Each pack is provided with an 'Instructions for use' leaflet that fully describes the preparation and administration of the pre-filled syringe or pre-filled pen.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/001 1 pre-filled syringe
EU/1/17/1234/002 1 pre-filled pen
EU/1/17/1234/003 2 pre-filled pens
EU/1/17/1234/004 2 pre-filled syringes

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 10 November 2017
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

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

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

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

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

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

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

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
guselkumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
guselkumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 2 (2 packs of 1) pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/004 (2 packs, each containing 1 pre-filled syringe)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
guselkumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

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

Tremfya 100 mg injection
guselkumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen
guselkumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

Read Instructions for Use in full before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen
guselkumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

Read Instructions for Use in full before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen
guselkumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 2 (2 packs of 1) pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1234/003 (2 packs, each containing 1 pre-filled pen)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

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

Tremfya 100 mg injection
guselkumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
guselkumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tremfya is and what it is used for
2. What you need to know before you use Tremfya
3. How to use Tremfya
4. Possible side effects
5. How to store Tremfya
6. Contents of the pack and other information

1. What Tremfya is and what it is used for

Tremfya contains the active substance guselkumab which is a type of protein called a monoclonal antibody.

This medicine works by blocking the activity of a protein called IL-23, which is present at increased levels in people with psoriasis and psoriatic arthritis.

Plaque psoriasis
Tremfya is used to treat adults with moderate to severe “plaque psoriasis”, an inflammatory condition affecting the skin and nails.

Tremfya can improve the condition of the skin and appearance of nails and reduce symptoms, such as scaling, shedding, flaking, itching, pain and burning.

Psoriatic arthritis
Tremfya is used to treat a condition called “psoriatic arthritis”, an inflammatory disease of the joints, often accompanied by plaque psoriasis. If you have psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines or in case of intolerance, you will be given Tremfya to reduce the signs and symptoms of the disease. Tremfya can be used alone or with another medicine named methotrexate.

Using Tremfya in psoriatic arthritis will benefit you by reducing the signs and symptoms of the disease, slowing down the damage to the cartilage and bone of the joints and improving your ability to do normal daily activities.

2. What you need to know before you use Tremfya

Do not use Tremfya
- if you are allergic to guselkumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic, ask your doctor for advice before using Tremfya.
- if you have an active infection, including active tuberculosis.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Tremfya:
- if you are being treated for an infection;
- if you have an infection that does not go away or that keeps coming back;
- if you have tuberculosis or have been in close contact with someone with tuberculosis;
- if you think you have an infection or have symptoms of an infection (see below under 'Look out for infections and allergic reactions');
- if you have recently had a vaccination or if you are due to have a vaccination during treatment with Tremfya.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Tremfya.

As directed by your doctor, you may need blood tests to check if you have high levels of liver enzymes before you start taking Tremfya and when using it. Increases in liver enzymes may occur more frequently in patients receiving Tremfya every 4 weeks than in patients receiving Tremfya every 8 weeks (see "How to use Tremfya" in section 3).

Look out for infections and allergic reactions
Tremfya can potentially cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for signs of these conditions while you are taking Tremfya.

Signs of infections may include fever or flu like symptoms; muscle aches; cough; shortness of breath; burning when you urinate or urinating more often than usual; blood in your phlegm (mucus); weight loss; diarrhoea or stomach pain; warm, red, or painful skin or sores on your body which are different from your psoriasis.

Serious allergic reactions, which can include the following symptoms, swollen face, lips, mouth, tongue or throat, difficulty swallowing or breathing and hives, have occurred with Tremfya (see "Serious side effects" in section 4).

Stop using Tremfya and tell your doctor or seek medical help **immediately** if you notice any signs indicating a possible serious allergic reaction or an infection.

Children and adolescents
Tremfya is not recommended for children and adolescents under 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Tremfya
Tell your doctor or pharmacist:
- if you are using, have recently used or might use any other medicines.
- if you recently had or are due to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines (live vaccines) while using Tremfya.

Pregnancy and breast-feeding
- Tremfya should not be used in pregnancy as the effects of this medicine in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Tremfya and for at least 12 weeks

after the last Tremfya dose. Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use Tremfya.

Driving and using machines
Tremfya is unlikely to influence your ability to drive and use machines.

3. How to use Tremfya

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much Tremfya is given and for how long
Your doctor will decide for how long you need to use Tremfya.

Plaque psoriasis
- The dose is 100 mg (the content of 1 pre-filled syringe) given by injection under the skin (subcutaneous injection). This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 8 weeks.

Psoriatic arthritis
- The dose is 100 mg (the content of 1 pre-filled syringe) given by injection under the skin (subcutaneous injection). This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will receive the next dose 4 weeks later, and then every 8 weeks. For some patients, after the first dose, Tremfya may be given every 4 weeks. Your doctor will decide how often you may receive Tremfya.

At the start, your doctor or nurse will inject Tremfya. However, you may decide together with your doctor to give Tremfya yourself in which case you will get the appropriate training on how to inject Tremfya. Talk to your doctor or nurse if you have any questions about giving yourself an injection. It is important not to try to inject yourself until you have been trained by your doctor or nurse.

For detailed instructions on how to use Tremfya, carefully read the ‘Instructions for use’ leaflet before use, which is included in the carton.

If you use more Tremfya than you should
If you have received more Tremfya than you should or the dose has been given sooner than prescribed, inform your doctor.

If you forget to use Tremfya
If you have forgotten to inject a dose of Tremfya, inform your doctor.

If you stop using Tremfya
You should not stop using Tremfya without speaking to your doctor first. If you stop treatment, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor or seek medical help immediately if you get any of the following side effects:

Possible serious allergic reaction (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include:
- difficulty breathing or swallowing
- swelling of the face, lips, tongue or throat
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Other side effects
The following side effects are all mild to moderate. If any of these side effects becomes severe, tell your doctor, pharmacist or nurse immediately.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- respiratory tract infections

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- headache
- joint pain (arthralgia)
- diarrhoea
- redness, irritation or pain at the injection site
- increased level of liver enzymes in the blood

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- allergic reaction
- skin rash
- decreased number of a type of white blood cell called neutrophils
- herpes simplex infections
- fungal infection of the skin, for instance between the toes (e.g., athlete's foot)
- stomach flu (gastroenteritis)
- hives

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tremfya

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the syringe label and on the outer carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.

Do not shake.

Do not use this medicine if you notice that the medicine is cloudy or discoloured, or contains large particles. Before use, remove the carton from the refrigerator and keep the pre-filled syringe inside the carton and allow to reach room temperature by waiting for 30 minutes.

This medicine is for single use only. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tremfya contains
- The active substance is guselkumab. Each pre-filled syringe contains 100 mg of guselkumab in 1 mL solution.
- The other ingredients are histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injections.

What Tremfya looks like and contents of the pack
Tremfya is a clear, colourless to light yellow solution for injection (injection). It is available in packs containing one pre-filled syringe and in multipacks comprising 2 cartons, each containing 1 pre-filled syringe. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for use
Tremfya
100 mg pre-filled syringe



SINGLE-USE DEVICE

Important
If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of Tremfya at home, you should receive training on the right way to prepare and inject Tremfya using the pre-filled syringe before attempting to inject.

Please read these Instructions for use before using the Tremfya pre-filled syringe and each time you get a refill. There may be new information. This instruction guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment. Please also read the Package Leaflet carefully before starting your injection and discuss any questions you may have with your doctor or nurse.

The Tremfya pre-filled syringe is intended for injection under the skin, not into the muscle or vein. After injection, the needle will retract into the body of the device and lock into place.

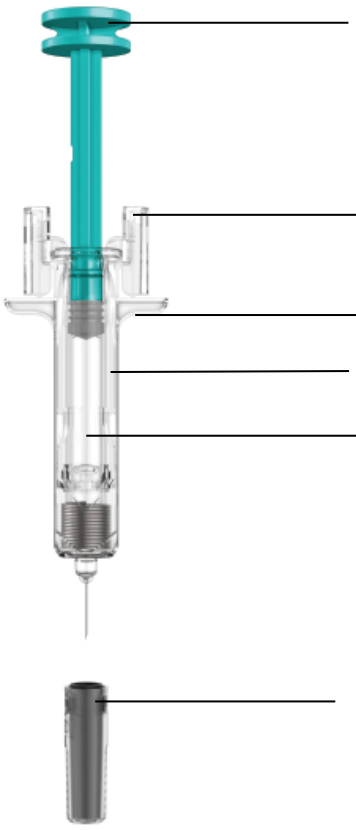
Storage information
Store in refrigerator at 2° to 8°C. **Do not** freeze.

Keep Tremfya and all medicines out of reach of children.

Do not shake the pre-filled syringe at any time.

Pre-filled syringe at-a-glance

Before injection



Plunger
Do not hold or pull plunger at any time.

Safety guard

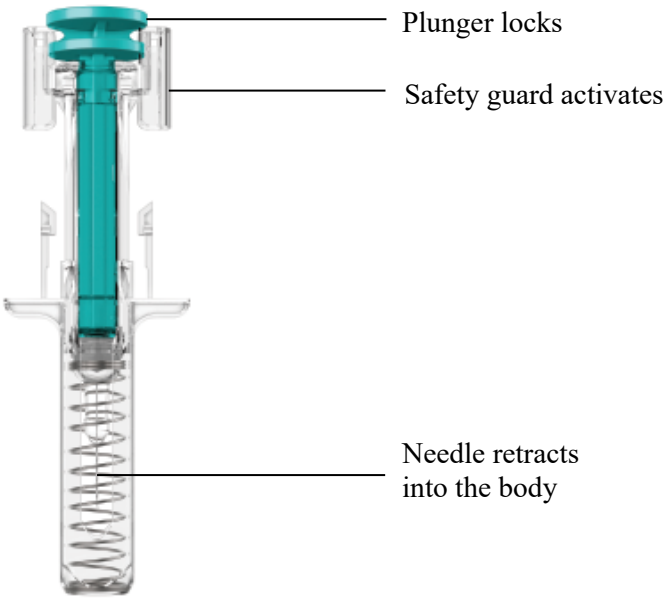
Finger flange

Body
Hold syringe body **below** finger flange.

Viewing window

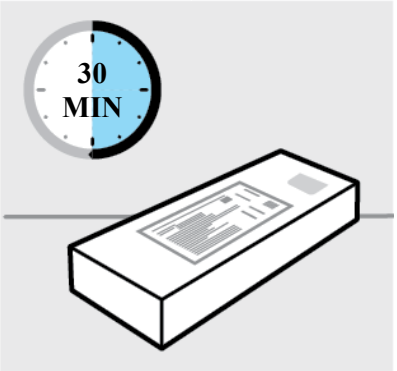
Needle cover
Do not remove until you are ready to inject Tremfya (See step 2).

After injection



You will need these supplies:
- **1 Alcohol swab**
- **1 Cotton ball** or **gauze pad**
- **1 Adhesive bandage**
- **1 Sharps container** (See step 3)

1. Prepare for your injection



Inspect carton

Remove carton with the pre-filled syringe from the refrigerator.

Keep the pre-filled syringe in the carton and let it sit on a flat surface at room temperature for **at least 30 minutes** before use.

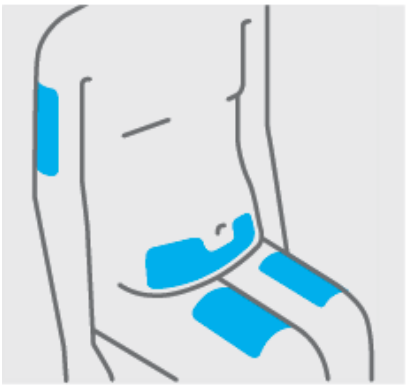
Do not warm any other way.

Check the expiry date ('EXP') on the back panel of the carton.

Do not use if the expiry date has passed.

Do not inject if the perforations on the carton are broken.

Call your doctor or pharmacist for a refill.



Choose injection site

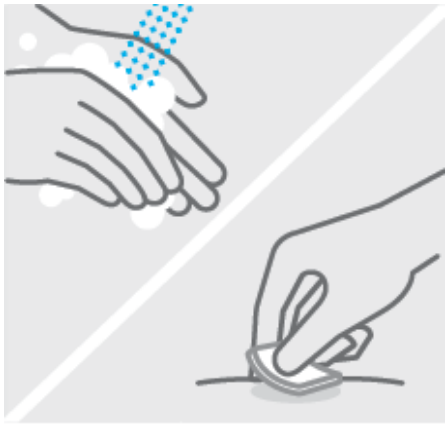
Select from the following areas for your injection:

- **Front of thighs** (recommended)
- Lower abdomen

  Do not use the 5-centimetre area around your belly-button.
- Back of upper arms (if a caregiver is giving you the injection)

Do not inject into skin that is tender, bruised, red, scaly or hard.

Do not inject into areas with scars or stretch marks.

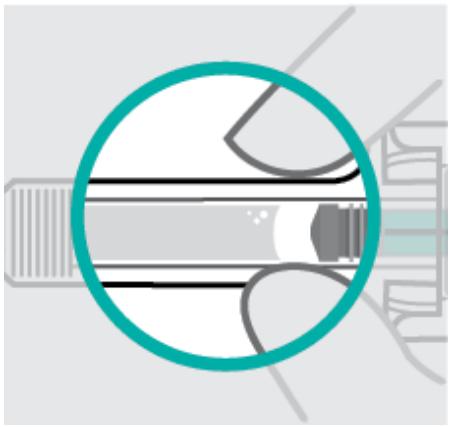


Clean injection site

Wash your hands well with soap and warm water.

Wipe your chosen injection site with an alcohol swab and allow it to dry.

Do not touch, fan or blow on the injection site after you have cleaned it.



Inspect liquid

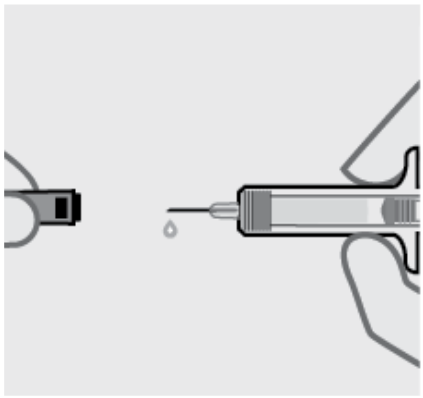
Take the pre-filled syringe out of the carton.

Check the liquid in the viewing window. It should be clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles. You may also see one or more air bubbles.

This is normal.

Do not inject if the liquid is cloudy or discoloured, or has large particles. If you are uncertain, call your doctor or pharmacist for a refill.

2. Inject Tremfya using the pre-filled syringe



Remove needle cover

Hold syringe by the body and pull needle cover straight off.

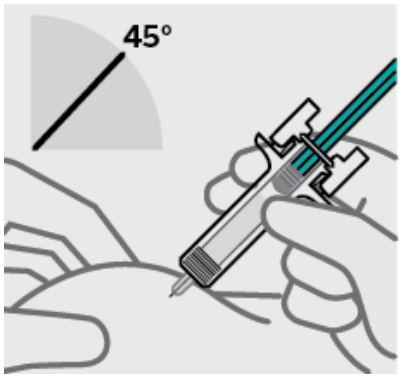
It is normal to see a drop of liquid.

Inject within 5 minutes of removing the needle cover.

Do not put needle cover back on, as this may damage the needle.

Do not touch needle or let it touch any surface.

Do not use the Tremfya pre-filled syringe if it is dropped. Call your doctor or pharmacist for a refill.



Position fingers and insert needle

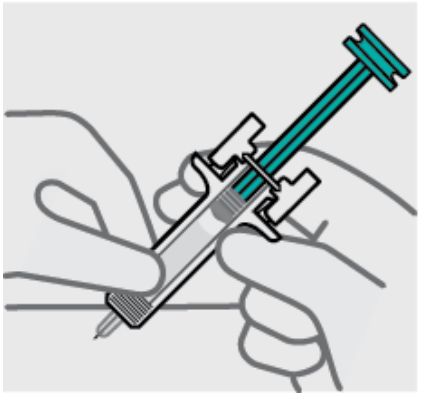
Place your thumb, index and middle fingers **directly under the finger flange**, as shown.

Do not touch plunger or area above finger flange as this may cause the needle safety device to activate.

Use your other hand to pinch skin at the injection site. Position syringe at about a 45 degree angle to the skin.

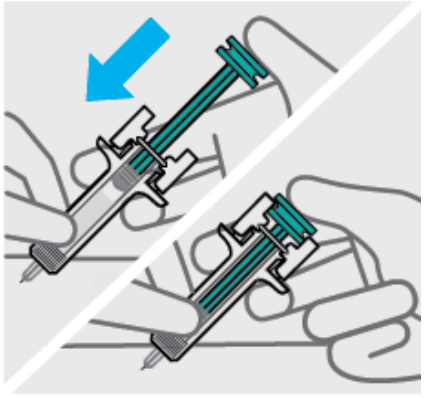
It is important to pinch enough skin to **inject under the skin** and not into the muscle.

Insert needle with a quick, dart-like motion.



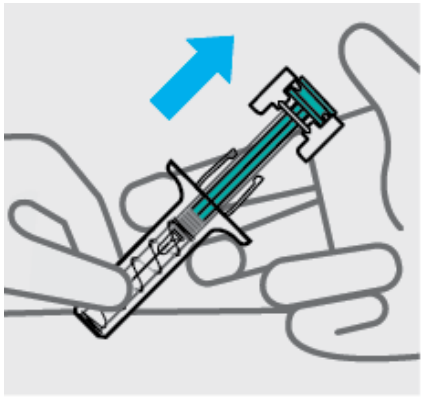
Release pinch and reposition hand

Use your free hand to grasp the body of the syringe.



Press plunger

Place thumb from the opposite hand on the plunger and press the plunger **all the way down until it stops**.



Release pressure from plunger

The safety guard will cover the needle and lock into place, removing the needle from your skin.

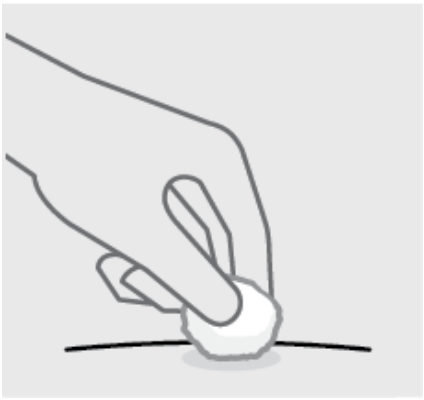
3. After your injection



Throw the used pre-filled syringe away

Put your used syringe in a sharps disposal container right away after use.

Make sure you dispose of the bin as instructed by your doctor or nurse when the container is full.



Check injection site

There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. Hold pressure over your skin with a cotton ball or gauze pad until any bleeding stops.

Do not rub the injection site.

If needed, cover injection site with a bandage.

Your injection is now complete!

Need help?

Call your doctor to talk about any questions you may have. For additional assistance or to share your feedback refer to the Package Leaflet for your local representative contact information.

Package leaflet: Information for the user

Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen
guselkumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tremfya is and what it is used for
2. What you need to know before you use Tremfya
3. How to use Tremfya
4. Possible side effects
5. How to store Tremfya
6. Contents of the pack and other information

1. What Tremfya is and what it is used for

Tremfya contains the active substance guselkumab which is a type of protein called a monoclonal antibody.

This medicine works by blocking the activity of a protein called IL-23, which is present at increased levels in people with psoriasis and psoriatic arthritis.

Plaque Psoriasis
Tremfya is used to treat adults with moderate to severe “plaque psoriasis”, an inflammatory condition affecting the skin and nails.

Tremfya can improve the condition of the skin and appearance of nails and reduce symptoms, such as scaling, shedding, flaking, itching, pain and burning.

Psoriatic arthritis
Tremfya is used to treat a condition called “psoriatic arthritis”, an inflammatory disease of the joints, often accompanied by plaque psoriasis. If you have psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines or in case of intolerance, you will be given Tremfya to reduce the signs and symptoms of the disease. Tremfya can be used alone or with another medicine named methotrexate.

Using Tremfya in psoriatic arthritis will benefit you by reducing the signs and symptoms of the disease, slowing down the damage to the cartilage and bone of the joints and improving your ability to do normal daily activities.

2. What you need to know before you use Tremfya

Do not use Tremfya
- if you are allergic to guselkumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic, ask your doctor for advice before using Tremfya.
- if you have an active infection, including active tuberculosis.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Tremfya:
- if you are being treated for an infection;
- if you have an infection that does not go away or that keeps coming back;
- if you have tuberculosis or have been in close contact with someone with tuberculosis;
- if you think you have an infection or have symptoms of an infection (see below under 'Look out for infections and allergic reactions');
- if you have recently had a vaccination or if you are due to have a vaccination during treatment with Tremfya.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Tremfya.

As directed by your doctor, you may need blood tests to check if you have high levels of liver enzymes before you start taking Tremfya and when using it. Increases in liver enzymes may occur more frequently in patients receiving Tremfya every 4 weeks than in patients receiving Tremfya every 8 weeks (see "How to use Tremfya" in section 3).

Look out for infections and allergic reactions
Tremfya can potentially cause serious side effects, including allergic reactions and infections. You must look out for signs of these conditions while you are taking Tremfya.

Signs of infections may include fever or flu like symptoms; muscle aches; cough; shortness of breath; burning when you urinate or urinating more often than usual; blood in your phlegm (mucus); weight loss; diarrhoea or stomach pain; warm, red, or painful skin or sores on your body which are different from your psoriasis.

Serious allergic reactions, which can include the following symptoms, swollen face, lips, mouth, tongue or throat, difficulty swallowing or breathing and hives, have occurred with Tremfya (see "Serious side effects" in section 4).

Stop using Tremfya and tell your doctor or seek medical help **immediately** if you notice any signs indicating a possible serious allergic reaction or an infection

Children and adolescents
Tremfya is not recommended for children and adolescents under 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Tremfya
Tell your doctor or pharmacist:
- if you are using, have recently used or might use any other medicines.
- if you recently had or are due to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines (live vaccines) while using Tremfya.

Pregnancy and breast-feeding
- Tremfya should not be used in pregnancy as the effects of this medicine in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Tremfya and for at least 12 weeks

after the last Tremfya dose. Talk to your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- Talk to your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use Tremfya.

Driving and using machines
Tremfya is unlikely to influence your ability to drive and use machines.

3. How to use Tremfya

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much Tremfya is given and for how long
Your doctor will decide for how long you need to use Tremfya.

Plaque psoriasis
- The dose is 100 mg (the content of 1 pre-filled pen) given by injection under the skin (subcutaneous injection). This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will have the next dose 4 weeks later, and then every 8 weeks.

Psoriatic arthritis
- The dose is 100 mg (the content of 1 pre-filled pen) given by injection under the skin (subcutaneous injection). This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will receive the next dose 4 weeks later, and then every 8 weeks. For some patients, after the first dose, Tremfya may be given every 4 weeks. Your doctor will decide how often you may receive Tremfya.

At the start, your doctor or nurse will inject Tremfya. However, you may decide together with your doctor to give Tremfya yourself in which case you will get the appropriate training on how to inject Tremfya. Talk to your doctor or nurse if you have any questions about giving yourself an injection. It is important not to try to inject yourself until you have been trained by your doctor or nurse.

For detailed instructions on how to use Tremfya, carefully read the ‘Instructions for use’ leaflet before use, which is included in the carton.

If you use more Tremfya than you should
If you have received more Tremfya than you should or the dose has been given sooner than prescribed, inform your doctor.

If you forget to use Tremfya
If you have forgotten to inject a dose of Tremfya, inform your doctor.

If you stop using Tremfya
You should not stop using Tremfya without speaking to your doctor first. If you stop treatment, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor or seek medical help immediately if you get any of the following side effects:

Possible serious allergic reaction (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include:
- difficulty breathing or swallowing
- swelling of the face, lips, tongue or throat
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Other side effects
The following side effects are all mild to moderate. If any of these side effects becomes severe, tell your doctor, pharmacist or nurse immediately.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- respiratory tract infections

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- headache
- joint pain (arthralgia)
- diarrhoea
- redness, irritation or pain at the injection site
- increased level of liver enzymes in the blood

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- allergic reaction
- skin rash
- decreased number of a type of white blood cell called neutrophils
- herpes simplex infections
- fungal infection of the skin, for instance between the toes (e.g., athlete's foot)
- stomach flu (gastroenteritis)
- hives

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tremfya

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the pre-filled pen label and on the outer carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.

Do not shake.

Do not use this medicine if you notice that the medicine is cloudy or discoloured, or contains large particles. Before use, remove the carton from the refrigerator and keep the pre-filled pen inside the carton and allow to reach room temperature by waiting for 30 minutes.

This medicine is for single use only. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tremfya contains
- The active substance is guselkumab. Each pre-filled pen contains 100 mg of guselkumab in 1 mL solution.
- The other ingredients are histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injections.

What Tremfya looks like and contents of the pack
Tremfya is a clear, colourless to light yellow solution for injection (injection). It is available in packs containing one pre-filled pen and in multipacks comprising 2 cartons, each containing 1 pre-filled pen. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

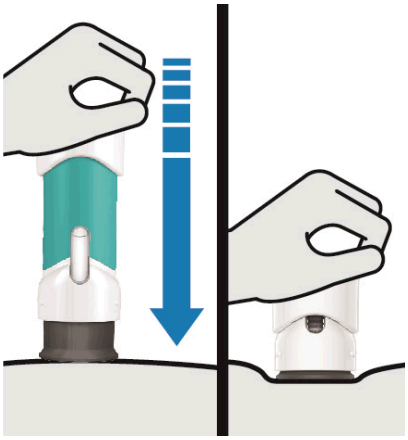
Sverige
Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for use
Tremfya
100 mg pre-filled pen



SINGLE-USE DEVICE

Important
If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of Tremfya at home, you should receive training on the right way to prepare and inject Tremfya using the pre-filled pen.

Please read these Instructions for use before using the Tremfya pre-filled pen and each time you get a new pre-filled pen. There may be new information. This instruction guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

Please also read the Package Leaflet carefully before starting your injection and discuss any questions you may have with your doctor or nurse.

During injection, push handle all the way down until green body is not visible to inject the full dose.

DO NOT LIFT THE PRE-FILLED PEN during injection. If you do, the pre-filled pen will lock and you will not get the full dose.

Storage information
Store in refrigerator at 2° to 8°C.

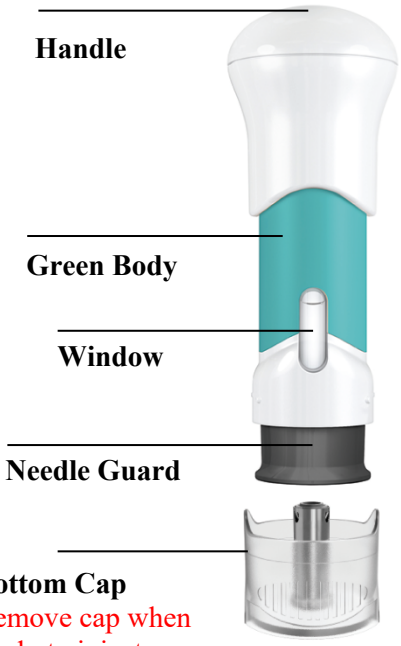
Do not freeze.

Do not shake your pre-filled pen at any time.
Keep Tremfya and all medicines out of reach of children.

Need help?
Call your doctor to talk about any questions you may have. For additional assistance or to share your feedback refer to the Package Leaflet for your local representative contact information.

Pre-filled pen at-a-glance

Before use



Handle

Green Body

Window

Needle Guard

Bottom Cap
Remove cap when ready to inject (see Step 2).

After use



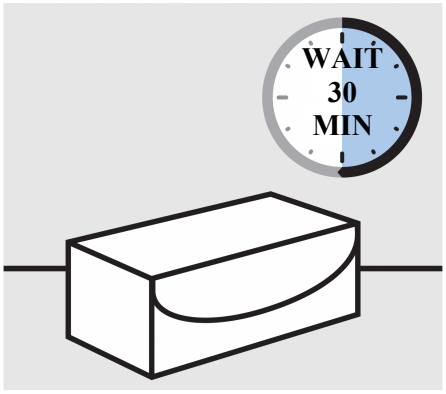
Handle is pressed all the way down.

The green body is not visible.

After lifting, the needle guard locks and the yellow band is visible.
Do not lift during the injection.

You will need these supplies:
- **1 Alcohol swab**
- **1 Cotton ball** or **gauze pad**
- **1 Adhesive bandage**
- **1 Sharps container** (See step 3)

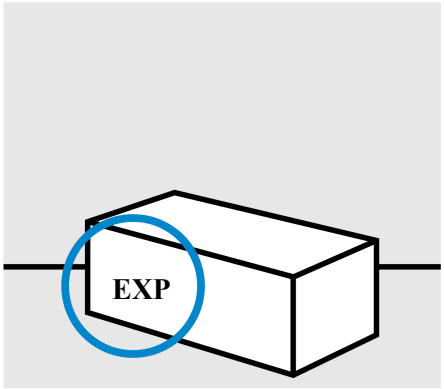
1. Prepare for your injection



Inspect carton and allow Tremfya to come to room temperature
Remove carton with the pre-filled pen from the refrigerator.

Keep pre-filled pen in the carton and let it sit on a flat surface at room temperature for **approximately 30 minutes** before use.

Do not warm any other way.



Check the expiry date ('EXP') on the carton.
Do not use if the expiry date has passed.

Do not inject if the seal on the carton is broken.

Call your doctor or pharmacist for a new pre-filled pen.

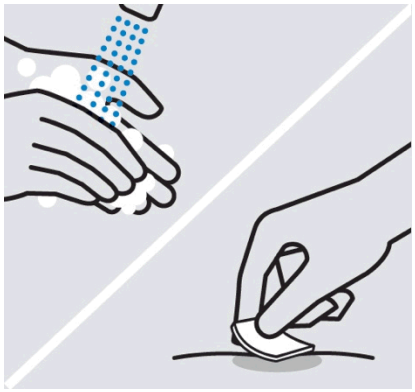


Choose injection site
Select from the following areas for your injection:

- **Front of thighs** (recommended)
- Lower abdomen

  Do not use the 5-centimetre area around your belly-button.
- Back of upper arms (if a caregiver is giving you the injection)

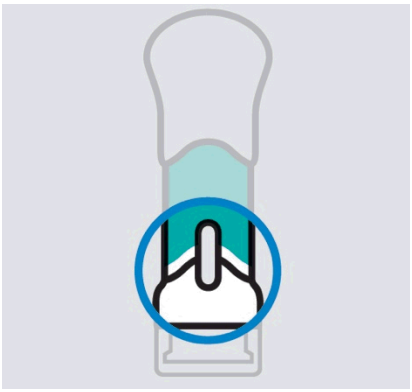
Do not inject into skin that is tender, bruised, red, scaly, hard or has scars or stretch marks.



Wash hands
Wash your hands well with soap and warm water.

Clean injection site
Wipe your chosen injection site with an alcohol swab and allow it to dry.

Do not touch, fan or blow on the injection site after you have cleaned it.



Inspect liquid in window
Take the pre-filled pen out of the carton.

Check the liquid in the window. It should be clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles. You may also see one or more air bubbles.

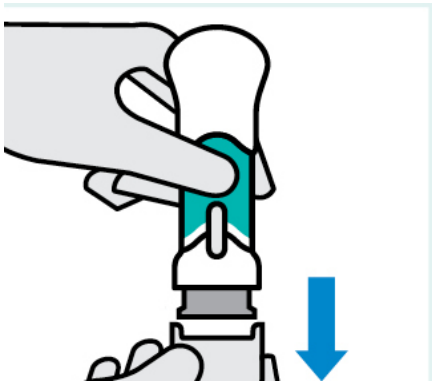
This is normal.

Do not inject if the liquid is:

- cloudy, or
- discoloured, or
- has large particles.

If you are uncertain, call your doctor or pharmacist for a new pre-filled pen.

2. Inject Tremfya using the pre-filled pen

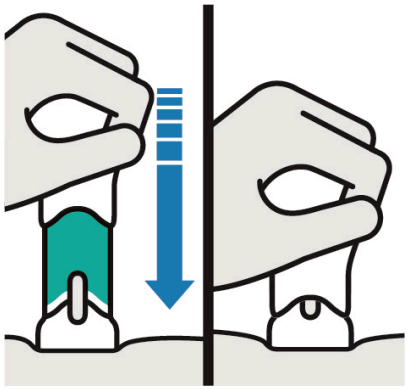


Pull off bottom cap when you are ready to inject
Keep hands away from the needle guard after the cap is removed. It is normal to see a few drops of liquid.

Inject within 5 minutes of removing the cap.
Do not put the cap back on. This could damage the needle.

Do not use the pre-filled pen if it is dropped after removing the cap.

Call your doctor or pharmacist for a new pre-filled pen.



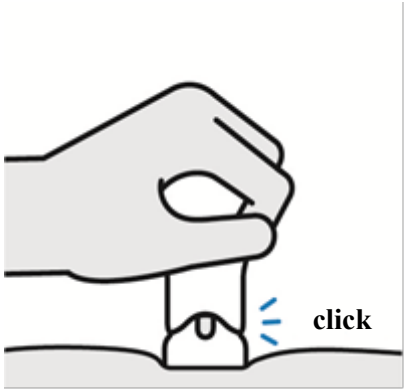
Place straight on skin

Push handle all the way down until green body is not visible

DO NOT LIFT THE PRE-FILLED PEN DURING THE INJECTION!
If you do, the needle guard will lock, showing a yellow band, and you will not get the full dose.

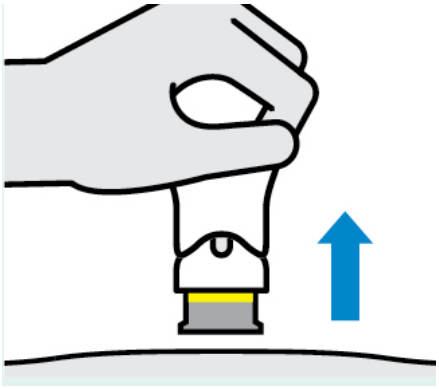
You may hear a click when the injection begins. Keep pushing.
If you feel resistance, keep pushing. This is normal.

The medication injects as you push. Do this at a speed that is comfortable for you.



Confirm injection is complete
Injection is complete when:

- **The green body is no longer visible**
- You cannot press the handle down anymore
- You may hear a click



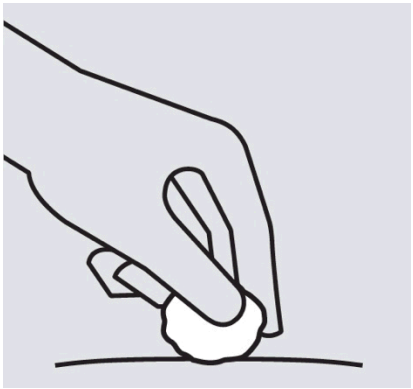
Lift straight up
The yellow band indicates that the needle guard is locked.

3. After your injection



Throw the used pre-filled pen away
Put your used pre-filled pen in a sharps disposal container right away after use.

Make sure you dispose of the bin as instructed by your doctor or nurse when the container is full.
Do not throw away (dispose of) your pre-filled pen in your household waste.
Do not recycle your used sharps disposal container.



Check injection site
There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. Hold pressure over your skin with a cotton ball or gauze pad until any bleeding stops.

Do not rub the injection site.

If needed, cover injection site with a bandage.

Your injection is now complete!

1.7　同種同効品一覧表

販売名	トレムフィア点滴静注 200mg	トレムフィア皮下注 100mg シリンジ，同皮下注 200mg シリンジ，同皮下注 200mg ペン	スキリージ点滴静注 600mg	スキリージ皮下注 360mg オートドーザー，同皮下注 180mg オートドーザー
一般名	グセルクマブ（遺伝子組換え）	グセルクマブ（遺伝子組換え）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	アッヴィ合同会社	アッヴィ合同会社
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）	トレムフィア皮下注 100mg シリンジ ○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症 トレムフィア皮下注 100mg シリンジ トレムフィア皮下注 200mg シリンジ トレムフィア皮下注 200mg ペン ○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）
添付文書改訂日	—	—	2024 年 10 月改訂	2024 年 10 月改訂

Confidential

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，同皮下注 100mg シリンジ	エンタイビオ皮下注 108mg ペン，同皮下注 108mg シリンジ	リンヴォック錠 45mg，同錠 30mg，同錠 15mg，同錠 7.5mg
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）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ウパダシチニブ水和物
会社名	製造販売元　日本イーライリリー株式会社 販売　持田製薬株式会社	製造販売元　日本イーライリリー株式会社 販売　持田製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	アッヴィ合同会社
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下記疾患** **○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）** **○乾癬性関節炎** **○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎** **○強直性脊椎炎** **○アトピー性皮膚炎注）** **○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）** **○中等症から重症の活動期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）** **注）最適使用推進ガイドライン対象**
添付文書改訂日	2023 年 6 月改訂	2024 年 6 月改訂	2024 年 12 月改訂	2024 年 9 月改訂

Confidential

販売名	ジセレカ錠 200mg，同錠 100mg	ステラーラ点滴静注 130mg	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
一般名	フィルゴチニブマレイン酸塩	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）	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）
会社名	製造販売元　ギリアド・サイエンシズ株式会社 販売元　エーザイ株式会社 プロモーション提携　EA ファーマ株式会社	製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社 販売元　田辺三菱製薬株式会社	製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社 販売元　田辺三菱製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
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）	○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎 ○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）	○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）
添付文書改訂日	2023 年 10 月改訂	2024 年 8 月改訂	2024 年 8 月改訂	2024 年 12 月改訂

Confidential

販売名	ゼルヤンツ錠 5mg	シンポニー皮下注 50mg シリンジ，同皮下注 50mg オートインジェクター	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL，同皮下注 40mg シリンジ 0.4mL，同皮下注 80mg シリンジ 0.8mL，同皮下注 40mg ペン 0.4mL，同皮下注 80mg ペン 0.8mL	レミケード点滴静注用 100
一般名	トファシチニブクエン酸塩	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	ファイザー株式会社	製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社 発売元　田辺三菱製薬株式会社	アッヴィ合同会社	製造販売元　田辺三菱製薬株式会社 製造元　Janssen Biotech, Inc.
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）	○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）	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、乾癬性関節炎、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）	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○ 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ○ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○ 強直性脊椎炎 ○ 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 ○ 川崎病の急性期 ○ 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 ○ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
添付文書改訂日	2024 年 6 月改訂	2024 年 8 月改訂	2024 年 2 月改訂	2022 年 11 月改訂

Confidential

最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年10月改訂（第３版）
＊2024年６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

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤
点滴静注用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

スキリージ® 点滴静注600mg
Skyrizi® Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
600mg/10mL	30400AMX00413000
販売開始	
600mg/10mL	2023年1月

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

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・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、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス及び細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、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]

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、11.1.1参照]

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

有効成分・含量	（1バイアル10mL中） リサンキズマブ（遺伝子組換え） 600mg	
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	12.4mg
	氷酢酸	0.54mg
	トレハロース水和物	700mg
	ポリソルベート20	2.0mg

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

性状	無色～微黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある
pH	5.2～6.0
浸透圧比	約0.9（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。[1.3参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

＊5.2 過去の治療において、他の薬物療法（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。[1.3参照]

＊6．用法及び用量

〈クローン病〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始16週以降に効果が減弱した場合、1200mgを単回点滴静注することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1200mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始16週以降に効果が減弱した場合、1200mgを単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 維持療法については、3回目投与の4週後から、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の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、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。

7.2 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の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の1200mg単回投与については、その必要性を慎重に検討すること。また、以下の点に注意すること。

・1200mg単回投与を行った8週後からリサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤の投与を再開すること。

・1200mgの再投与を行う場合は、前回の1200mg投与から16週以上の間隔をあけること。

・1200mgの投与を3回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、漫然と繰り返さないこと。

＊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を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2参照］

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

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

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

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、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

結核症の発現に十分に注意すること。

(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、2.2、8.2参照］

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

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

9.5 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、胎児・出生児に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中への移行は不明である。

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。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 重篤な感染症**（0.4%）

重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照］

＊**11.1.2 重篤な過敏症**（0.1%未満）

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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ 感染症及び寄生虫症	上気道感染	毛包炎	白癬感染
神経系障害	頭痛	—	—
＊ 全身障害及び投与局所様態	疲労	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）	—

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

＊＊**14.1.2** 本剤を、5%ブドウ糖液又は日局生理食塩液を含んだ点滴バッグ又はガラス瓶に加え、総液量が100mL、250mL又は500mLとなるよう希釈すること（本剤600mgを点滴静注する場合の最終薬物濃度：約1.2～6mg/mL、本剤1200mgを点滴静注する場合の最終薬物濃度：約2.4～12mg/mL）。

14.1.3 希釈液は投与時まで25℃以下で静置すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.2.2 本剤600mgの希釈液を1時間以上又は本剤1200mgの希釈液を2時間以上かけて投与すること（1時間当たり600mgの投与速度を超えないこと）。希釈後は8時間以内に投与完了すること。

14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.4 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** 海外臨床試験及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ600mgを投与0、4及び8週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与）を行った際に、64週間の曝露期間でそれぞれ2/58例（3.4%）及び0/58例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

国際共同臨床試験において潰瘍性大腸炎患者に導入療法（リサンキズマブ1200mgを投与0、4及び8週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ180mg又は360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与）を行った際に、64週間の曝露期間で、維持期の用量別（180mg又は360mg）にそれぞれ8/90例（8.9%）及び4/91例（4.4%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/90例（6.7%）及び2/91例（2.2%）の患者に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外臨床試験及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、263/1079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

＊**15.1.2** クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000試験 Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は0.6例/100人年（360mg皮下投与群1例）であった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-066試験Sub-study1）の結果、リサンキズマブ360mg皮下投与群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は1.2例/100人年（2例）、180mg皮下投与群では、0例/100人年であった。

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672例、総曝露期間：1758.5人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100人年（発現割合：0.5%、9/1672例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年、95%信頼区間：1.35, 1.49）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年（発現割合：0.7%、12/1672例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73, 1.88）であった[1)]。［1.1、8.5参照］

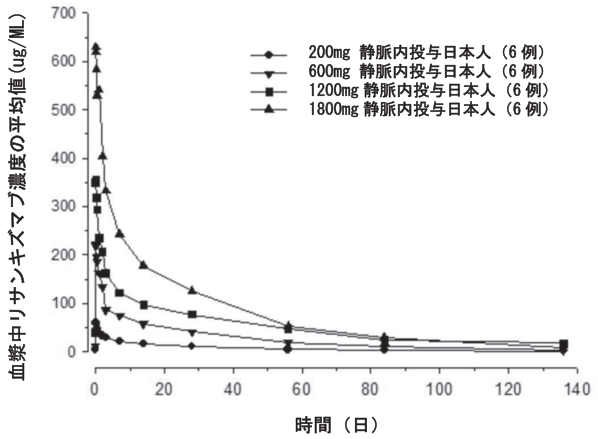
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（各群6例）にリサンキズマブ18、90若しくは300mgを単回皮下投与したとき又は200～1800mgを静脈内投与※したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した[2)、3)]。

健康成人にリサンキズマブ200mg～1800mgを単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移



健康成人にリサンキズマブ200mg～1800mgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	200mg	600mg	1200mg	1800mg※
C_{max}（μg/mL）	60.1（14）	225（8）	363（15）	693（16）
$t_{1/2}$（day）	31.2（7.38）	30.7（2.56）	32.7（14.2）	28.2（5.70）
AUC_{∞}（μg・day/mL）	998（12）	3620（9）	7020（28）	11200（15）

C_{max}、AUC_{∞}：算術平均（CV%）、$t_{1/2}$：調和平均（疑似標準偏差）
※静脈内投与による本剤の最大承認用量は1200mgである。

＊16.1.2 反復投与

クローン病患者にリサンキズマブ600mgを投与0、4、8週時に静脈内投与し、引き続きリサンキズマブ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期（投与8-12週時）のC_{max}及びC_{trough}の最大値の中央値は各々156及び38.8μg/mLであり、維持療法期（投与40-48週時）の定常状態C_{max}及びC_{trough}の中央値は各々28.0及び8.13μg/mLであった[4)]（日本人及び外国人併合データ）。

潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブ1200mgを投与0、4、8週時に静脈内投与し、引き続きリサンキズマブ180mg又は360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期（投与8-12週時）のC_{max}及びC_{trough}の最大値の中央値は各々350及び87.7μg/mLであり、維持療法期（投与40-48週時）の定常状態C_{max}及びC_{trough}の中央値は180mg投与で各々19.6及び4.64μg/mLであり、360mg投与で各々39.2及び9.29μg/mLであった[5)]（日本人及び外国人併合データ）。

＊16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より、体重70kgのクローン病患者に対するリサンキズマブの全身クリアランス（CL）、定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ0.296L/day、7.68L及び21日であった[4)]。体重70kgの潰瘍性大腸炎患者に対しては同様に0.27L/day、7.35L及び22.6日であった[6)]（日本人及び外国人併合データ）。

＊16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者にリサンキズマブ150mgを反復皮下投与したところ、カフェイン（CYP1A2）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった[7)]。クローン病患者又は潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブ1800mgを投与0、4、8週時に反復静脈内投与したところ、カフェイン、ワルファリン、オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの曝露量は併用前後で同程度であった[8)]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-006試験）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ600mg又は1200mgを0週、4週及び8週に静脈内投与した導入療法試験を実施した。生物製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、ナタリズマブ、ベドリズマブ又はウステキヌマブ）の治療で効果不十分又は不耐容の患者及び既存治療（アミノサリチル酸製剤、コルチコステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分又は不耐容の患者を対象とした。有効性の主要評価項目とした、12週時の臨床的寛解[注1)]及び内視鏡的改善[注2)]が得られた被験者の割合は、下表のとおりであり、いずれもリサンキズマブ600mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.001）[9)]。

	プラセボ	リサンキズマブ600mg
全体集団		
臨床的寛解達成割合[注1)]	21.7%（38/175例）	43.5%§（146/336例）
内視鏡的改善達成割合[注2)]	12.0%（21/175例）	40.3%§（135/336例）
日本人集団		
臨床的寛解達成割合[注1)]	18.8%（3/16例）	67.9%（19/28例）
内視鏡的改善達成割合[注2)]	6.3%（1/16例）	35.7%（10/28例）

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。
§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.001）

本試験ではリサンキズマブ600mgを投与された安全性評価対象373例中84例（22.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、疲労が373例中12例（3.2%）、上気道感染が373例中11例（2.9%）、頭痛が373例中8例（2.1%）等であった。また、リサンキズマブ600mgの最終投与から7週間後に一過性の急激な肝機能検査値異常を発現した症例が1例認められた。

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-000試験Sub-study1）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ180mg又は360mgを8週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。有効性の主要評価項目とした、導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善[注3)]が得られた被験者における、本試験52週時の臨床的寛解[注1)]及び内視鏡的改善[注2)]が得られた被験者の割合は、下表のとおりであり、いずれもリサンキズマブ360mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.01）[10)]。

	プラセボ	リサンキズマブ360mg
全体集団		
臨床的寛解達成割合[注1)]	39.6%（65/164例）	51.8%§（73/141例）
内視鏡的改善達成割合[注2)]	22.0%（36/164例）	46.5%§§（66/141例）
日本人集団		
臨床的寛解達成割合[注1)]	50.0%（7/14例）	60.0%（6/10例）
内視鏡的改善達成割合[注2)]	35.7%（5/14例）	50.0%（5/10例）

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。
§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.01）
§§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.001）

本試験ではリサンキズマブ360mgを投与された安全性評価対象163例中43例（26.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、上気道感染が163例中9例（5.5%）、注射部位反応が163例中7例（4.3%）、関節痛が163例中4例（2.5%）等であった。

非盲検下でのレスキュー治療

投与16週時以降、症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（1200mgを静脈内投与した後、360mgを8週ごとに皮下投与）を行った。

360mg投与群でレスキュー治療を受けた被験者の投与52週時の臨床的寛解[注1)]及び内視鏡的改善[注2)]を達成した被験者の割合は、20.0%（6/30例）及び34.5%（10/29例）であった。また、投与52週時に臨床的改善[注3)]が得られた割合は56.7%（17/30例）であった。

リサンキズマブ360mg投与群で、リサンキズマブ1200mg静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者33例中1例（3.0%）に副作用が認められた（インフルエンザ、そう痒症）。リサンキズマブ1200mgを静脈内投与後、360mgを8週ごとに皮下投与された被験者28例中6例（21.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が28例中2例（7.1%）であった。

注1）：平均1日排便回数が2.8回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日腹痛スコアが1以下でベースラインより悪化していない。

注2）：中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見（Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease［SES-CD］）がベースラインから50%超減少（病変が回腸に限局している被験者でベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2以上）。

注3）：平均1日排便回数が30%以上減少及び/又は平均1日腹痛スコアが30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-067試験Sub-study2）

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とし、プラセボ又はリサンキズマブ1200mgを0週、4週及び8週に静脈内投与した導入療法を実施した。先進治療（生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤及び/又はスフィンゴシン1-リン酸受容体調節剤）で効果不十分又は不耐容の患者及び先進治療以外の前治療に対して効果不十分又は不耐容の患者を対象とした。有効性の主要評価項目とした、投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解[注1)]を達成した被験者の割合は、下表のとおりであり、リサンキズマブ1200mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.0001）[11)]。

	プラセボ	リサンキズマブ1200mg
Adapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解達成割合	全体集団	
	6.2% （20/325例）	20.3%§ （132/650例）
	日本人集団	
	5.0% （2/45例）	20.5% （18/88例）

達成割合は、COVID-19又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的政治的対立による欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.0001）

本試験ではリサンキズマブ1200mgを静脈内投与された安全性評価対象651例中61例（9.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、リサンキズマブ1200mg群では関節痛が6例（0.9%）、頭痛が5例（0.8%）であった。

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-066試験Sub-study1）

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リサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ180mg又は360mgを8週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。主要評価項目とした、導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善[注2)]が得られた被験者における、本試験52週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解[注1)]が得られた被験者の割合は、下表のとおりであり、リサンキズマブ180mg群及び360mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.01）[12)]。

	プラセボ	リサンキズマブ180mg	リサンキズマブ360mg
Adapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解達成割合	全体集団		
	25.1% （46/183例）	40.2%§ （72/179例）	37.6%§§ （70/186例）
	日本人集団		
	25.0% （8/32例）	38.9% （11/28例）	53.3% （16/30例）

達成割合は、COVID-19又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的政治的対立による欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.001）

§§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.01）

安全性評価対象のうち、リサンキズマブ180mg群で193例中36例（18.7%）、リサンキズマブ360mg群で195例中34例（17.4%）に副作用が認められ、主な副作用（2%以上）は、リサンキズマブ180mg群では潰瘍性大腸炎が6例（3.1%）、注射部位紅斑が4例（2.1%）、リサンキズマブ360mg群では関節痛が8例（4.1%）であった。

非盲検下でのレスキュー治療

維持療法試験の投与16週時以降、症状の活動性増加又は炎症の内視鏡的確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（1200mgを静脈内投与した後、360mgを8週ごとに皮下投与）を行った。レスキュー治療を受けた被験者のうち、投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解[注1)]及び臨床的改善[注2)]を達成した割合を以下に示す。

	リサンキズマブ180mg	リサンキズマブ360mg
Adapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解達成割合	20.7% （6/29例）	25.0% （11/44例）
Adapted Mayoスコアに基づく臨床的改善達成割合	55.2% （16/29例）	52.3% （23/44例）

ノンレスポンダー補完法を用いて欠測を補完し、達成割合を算出した。

リサンキズマブ1200mg静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者では、178例中21例（11.8%）に副作用が認められ、主な副作用（2例以上）は、潰瘍性大腸炎が3例（1.7%）、注射部位反応、帯状疱疹及び頭痛がそれぞれ2例（1.1%）であった。

注1）：排便回数サブスコアが1以下でベースラインを超えない、血便サブスコアが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下で易出血性の所見がない

注2）：ベースラインから2ポイント以上、30%以上の低下、かつ血便サブスコアが1以上低下又は血便サブスコアの絶対値が1以下

18．薬効薬理

18.1 作用機序

リサンキズマブは、インターロイキン（IL）-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、IL-23のp19サブユニットに結合し、IL-23の作用を中和する[13)-15)]。

18.2 *in vitro*中和作用

18.2.1 ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において、リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した[14)]。

18.2.2 マウス脾細胞において、リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した[14)]。

18.3 *in vivo*中和作用

ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した[15)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
（Risankizumab（Genetical Recombination））［JAN］

分子量：約149,000

本　質：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）サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され、C末端のLysは除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1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149,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 本剤および希釈液は、激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.3 凍結を避けて保存すること。

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

バイアル（10mL）×1本

23．主要文献

1)Kimball，A.B.，et al.：Br．J．Dermatol．2015；173：1183-1190

2)社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）

3)社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）

4)社内資料：母集団薬物動態（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）

5)社内資料：リサンキズマブの母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析（R&D/23/0018）

6)社内資料：母集団薬物動態（CTD2.7.2.3.2）

7)社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD 2.7.2.1）

8)社内資料：潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした第Ⅰ相試験（CTD2.7.2.2.1）

9)社内資料：導入療法試験M16-006試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3）

10)社内資料：維持療法試験M16-000試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3）

11)社内資料：導入療法試験M16-067試験

12)社内資料：維持療法試験M16-066試験

13)社内資料：IL-23に対する結合親和性（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

14)社内資料：*in vitro*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.1）

15)社内資料：*in vivo*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

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

〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル　0120-587-874

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

最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年10月改訂（第３版）
＊2024年６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

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤
皮下投与用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

スキリージ® 皮下注360mg オートドーザー
スキリージ® 皮下注180mg オートドーザー
Skyrizi® Auto dosers

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
360mg/2.4mL	30400AMX00414000
180mg/1.2mL	30600AMX00142000
販売開始	
360mg/2.4mL	2023年２月
180mg/1.2mL	2024年11月

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

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・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、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス及び細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、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]

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、11.1.1参照]

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

有効成分・含量	（カートリッジ1本中） リサンキズマブ（遺伝子組換え）	180mg 1.2mL	360mg 2.4mL
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	1.49mg	2.98mg
	氷酢酸	0.065mg	0.13mg
	トレハロース水和物	84.0mg	168mg
	ポリソルベート20	0.24mg	0.48mg

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

性状	無色～黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある
pH	5.2～6.0
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

〈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。[1.3参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

＊5.2 過去の治療において、他の薬物療法（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。[1.3参照]

＊6．用法及び用量

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360mgを8週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として180mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360mgを8週間隔で投与することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3回目の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。

＊7.2 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。

〈クローン病〉

＊7.3 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その8週後から本剤の皮下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、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

〈潰瘍性大腸炎〉

＊7.4 維持療法を開始する際には、治療反応の程度を考慮の上、用量を選択すること。[17.1.2参照]

＊7.5 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その8週後から本剤の用量を360mgとし、皮下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、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染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を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

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

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

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

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、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

結核症の発現に十分に注意すること。

(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、2.2、8.2参照]

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

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

9.5 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、胎児・出生児に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中への移行は不明である。

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。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 重篤な感染症（0.7%）

重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、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

	1～5%未満	1%未満
＊感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染、毛包炎
神経系障害	―	頭痛
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 外箱のまま、投与45～90分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置すること。

14.2 薬剤投与時の注意

＊＊**14.2.1** 冷蔵庫から取り出した後は、25℃以下で24時間以内に使用することが望ましい。

14.2.2 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.2.3 注射部位は腹部又は大腿部とし、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.2.4 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊**15.1.1** 海外臨床試験及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ600mgを投与0、4及び8週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与）を行った際に、64週間の曝露期間でそれぞれ2/58例（3.4%）及び0/58例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

国際共同臨床試験において潰瘍性大腸炎患者に導入療法（リサンキズマブ1200mgを投与0、4及び8週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ180mg又は360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与）を行った際に、64週間の曝露期間で、維持期の用量別（180mg又は360mg）にそれぞれ8/90例（8.9%）及び4/91例（4.4%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/90例（6.7%）及び2/91例（2.2%）の患者に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外臨床試験及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、263/1079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

＊**15.1.2** クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000試験 Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は0.6例/100人年（360mg皮下投与群1例）であった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-066試験Sub-study1）の結果、リサンキズマブ360mg皮下投与群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は1.2例/100人年（2例）、180mg皮下投与群では、0例/100人年であった。

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672例、総曝露期間：1758.5人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100人年（発現割合：0.5%、9/1672例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年、95%信頼区間：1.35, 1.49）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年（発現割合：0.7%、12/1672例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73, 1.88）であった[1)]。[1.1、8.5参照]

16．薬物動態

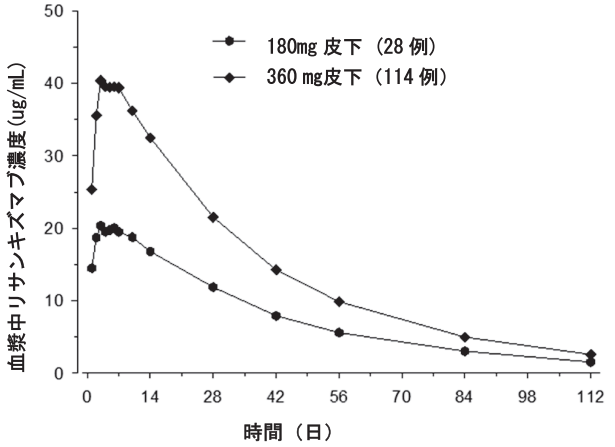
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（各群6例）にリサンキズマブ18、90若しくは300mgを単回皮下投与※したとき又は200、600、1200若しくは1800mgを静脈内投与したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した[2)、3)]。

健康成人に本剤180mg（28例）又は360mg（114例）を単回皮下投与したときのリサンキズマブの血清中濃度は用量に比例して増加し、皮下投与後5日に最高血清中濃度に到達した[4)]（日本人及び外国人併合データ）。

健康成人に本剤180mg又は360mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移



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

	180mg	360mg
C_{max}（μg/mL）	22.1（45）	44.6（39）
T_{max}（day）	5.0 （2.0-28.0）	5.0 （2.0-14.0）
$t_{1/2}$（day）	27.8（6.26）	26.2（5.86）
AUC_{∞} （μg・day/mL）	983 （50）	1730 （37）

C_{max}、AUC_{∞}：算術平均（CV%）、T_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：調和平均（疑似標準偏差）

※皮下投与による本剤の最大承認用量は360mgである

＊16.1.2 反復投与

クローン病患者にリサンキズマブ600mgを投与0、4、8週時に静脈内投与し、引き続きリサンキズマブ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期（投与8-12週時）のC_{max}及びC_{trough}の最大値の中央値は各々156及び38.8μg/mLであり、維持療法期（投与40-48週時）の定常状態C_{max}及びC_{trough}の中央値は各々28.0及び8.13μg/mLであった[5)]（日本人及び外国人併合データ）。

潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブ1200mgを投与0、4、8週時に静脈内投与し、引き続きリサンキズマブ180mg又は360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期（投与8-12週時）のC_{max}及びC_{trough}の最大値の中央値は各々350及び87.7μg/mLであり、維持療法期（投与40-48週時）の定常状態C_{max}及びC_{trough}の中央値は180mg投与で各々19.6及び4.64μg/mLであり、360mg投与で各々39.2及び9.29μg/mLであった[6)]（日本人及び外国人併合データ）。

＊16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より、体重70kgのクローン病患者に対するリサンキズマブの全身クリアランス（CL）、定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ0.296L/day、7.68L及び21日であった[5)]。体重70kgの潰瘍性大腸炎患者に対しては同様に0.27L/day、7.35L及び22.6日であった[7)]（日本人及び外国人併合データ）。

＊16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者にリサンキズマブ150mgを反復投与したところ、カフェイン（CYP1A2）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった[8)]。クローン病患者又は潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブ1800mgを投与0、4、8週時に反復静脈内投与したところ、カフェイン、ワルファリン、オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの曝露量は併用前後で同程度であった[9)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-000試験Sub-study1）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ180mg又は360mgを8週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。有効性の主要評価項目とした、導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善[注1)]が得られた被験者における、本試験52週時の臨床的寛解[注2)]及び内視鏡的改善[注3)]が得られた被験者の割合は、下表のとおりであり、いずれもリサンキズマブ360mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（$p<0.01$）[10)]。

	プラセボ	リサンキズマブ360mg
全体集団		
臨床的寛解達成割合[注2)]	39.6% （65/164例）	51.8%§ （73/141例）
内視鏡的改善達成割合[注3)]	22.0% （36/164例）	46.5%§§ （66/141例）
日本人集団		
臨床的寛解達成割合[注2)]	50.0% （7/14例）	60.0% （6/10例）
内視鏡的改善達成割合[注3)]	35.7% （5/14例）	50.0% （5/10例）

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（$p<0.01$）

§§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（$p<0.001$）

本試験ではリサンキズマブ360mgを投与された安全性評価対象163例中43例（26.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、上気道感染が163例中9例（5.5%）、注射部位反応が163例中7例（4.3%）、関節痛が163例中4例（2.5%）等であった。

非盲検下でのレスキュー治療

投与16週時以降、症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（1200mgを静脈内投与した後、360mgを8週ごとに皮下投与）を行った。

360mg投与群でレスキュー治療を受けた被験者の投与52週時の臨床的寛解[注2)]及び内視鏡的改善[注3)]を達成した被験者の割合は、20.0%（6/30例）及び34.5%（10/29例）であった。また、投与52週時に臨床的改善[注1)]が得られた割合は56.7%（17/30例）であった。リサンキズマブ360mg投与群で、リサンキズマブ1200mg静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者33例中1例（3.0%）に副作用が認められた（インフルエンザ、そう痒症）。リサンキズマブ1200mgを静脈内投与後、360mgを8週ごとに皮下投与された被験者28例中6例（21.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が28例中2例（7.1%）であった。

注1）：平均1日排便回数が30%以上減少及び/又は平均1日腹痛スコアが30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない。

注2）：平均1日排便回数が2.8回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日腹痛スコアが1以下でベースラインより悪化していない。

注3）：中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見（Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease［SES-CD］）がベースラインから50%超減少（病変が回腸に限局している被験者でベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2以上）

〈潰瘍性大腸炎〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-066試験Sub-study1）

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リサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラ

セボ、リサンキズマブ180mg又は360mgを8週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。有効性の主要評価項目とした、導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善[注1)]が得られた被験者における、本試験52週時の臨床的寛解[注2)]が得られた被験者の割合は、下表のとおりであり、リサンキズマブ180mg群及び360mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.01）[11)]。

	プラセボ	リサンキズマブ 180mg	リサンキズマブ 360mg
Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合	全体集団		
	25.1%（46/183例）	40.2%§（72/179例）	37.6%§§（70/186例）
	日本人集団		
	25.0%（8/32例）	38.9%（11/28例）	53.3%（16/30例）

達成割合は、COVID-19又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的政治的対立による欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。
§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.001）
§§多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.01）

維持療法開始時点での寛解達成の有無別に、投与52週時にAdapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合を下表に示した。

	プラセボ	リサンキズマブ 180mg	リサンキズマブ 360mg
Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合	維持療法開始時点で寛解達成[注3)]		
	39.6%（21/53例）	70.2%（31/44例）	50.0%（20/40例）
	維持療法開始時点で寛解未達成（改善達成）[注3)]		
	19.5%（25/128例）	29.9%（40/134例）	34.5%（50/145例）

達成割合は、COVID-19又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的政治的対立による欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

安全性評価対象のうち、リサンキズマブ180mg群で193例中36例（18.7%）、リサンキズマブ360mg群で195例中34例（17.4%）に副作用が認められ、主な副作用（2%以上）は、リサンキズマブ180mg群では潰瘍性大腸炎が6例（3.1%）、注射部位紅斑が4例（2.1%）、リサンキズマブ360mg群では関節痛が8例（4.1%）であった。

非盲検下でのレスキュー治療

維持療法試験の投与16週時以降、症状の活動性増加又は炎症の内視鏡的確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（1200mgを静脈内投与した後、360mgを8週ごとに皮下投与）を行った。レスキュー治療を受けた被験者のうち、投与52週時のAdapted Mayo スコアによる臨床的寛解[注2)]及び臨床的改善[注1)]を達成した割合を以下に示す。

	リサンキズマブ 180mg	リサンキズマブ 360mg
Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合	20.7%（6/29例）	25.0%（11/44例）
Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善達成割合	55.2%（16/29例）	52.3%（23/44例）

ノンレスポンダー補完法を用いて欠測を補完し、達成割合を算出した。

リサンキズマブ1200mg静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者では、178例中21例（11.8%）に副作用が認められ、主な副作用（2例以上）は、潰瘍性大腸炎が3例（1.7%）、注射部位反応、帯状疱疹及び頭痛がそれぞれ2例（1.1%）であった。

注1）：ベースラインから2ポイント以上、30%以上の低下、かつ血便サブスコアが1以上低下又は血便サブスコアの絶対値が1以下
注2）：排便回数サブスコアが1以下でベースラインを超えない、血便サブスコアが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下で易出血性の所見がない
注3）：維持療法開始時点でAdapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した又は達成しなかった被験者

18．薬効薬理

18.1 作用機序

リサンキズマブは、インターロイキン（IL）-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、IL-23のp19サブユニットに結合し、IL-23の作用を中和する[12)-14)]。

18.2 *in vitro*中和作用

18.2.1 ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において、リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した[14)]。

18.2.2 マウス脾細胞において、リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した[13)]。

18.3 *in vivo*中和作用

ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した[14)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
（Risankizumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約149,000
本　質：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）サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され、C末端のLysは除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1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149,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 本剤および希釈液は、激しく振とうしないこと。
20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。
20.3 凍結を避けて保存すること。

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

〈スキリージ皮下注360mgオートドーザー〉
オートドーザー×1個
〈スキリージ皮下注180mgオートドーザー〉
オートドーザー×1個

23．主要文献

1）Kimball, A.B., et al.：Br. J. Dermatol. 2015；173：1183-1190
2）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.1.2）
5）社内資料：母集団薬物動態（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）
6）社内資料：リサンキズマブの母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析（R&D/23/0018）
7）社内資料：母集団薬物動態（CTD2.7.2.3.2）
8）社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.1）
9）社内資料：潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした第Ⅰ相試験（CTD2.7.2.2.1）
10）社内資料：維持療法試験M16-000試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3）
11）社内資料：維持療法試験M16-066試験
12）社内資料：IL-23に対する結合親和性（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
13）社内資料：*in vitro*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.1）
14）社内資料：*in vivo*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

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
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

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

最新の添付文書を参照すること。

*2023年6月改訂（第2版）
2023年3月作成（第1版）
貯　　法:2～8℃で冷蔵保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 239

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

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	30500AMX00118
販売開始	2023年6月

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。本剤60～2400mg[注)]を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[5)]。

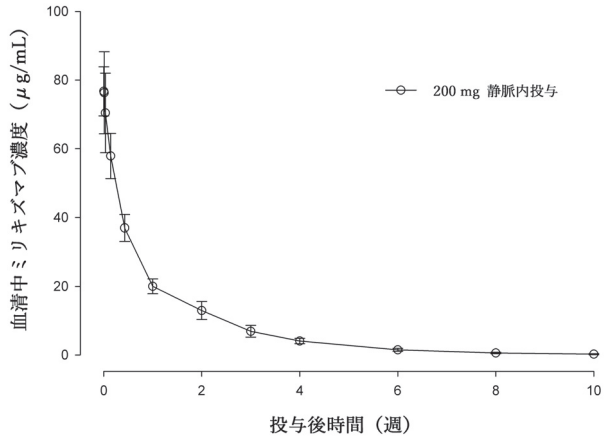


図1）健康成人に本剤200mg[注]を単回静脈内投与したときの血清中ミリキズマブ濃度推移（平均値±SD、6例:日本人及び外国人各3例）

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

母集団薬物動態解析より、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%）と推定された[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（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 (99.875%信頼区間) p値
	本剤300mg	プラセボ	
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(2023年3月27日承認、CTD2.6.6.6.1)
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(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)
*6）社内資料：ミリキズマブの母集団薬物動態解析(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.3)
*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)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.8)
*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)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.9)
*9）社内資料：ミリキズマブの薬理試験(2023年3月27日承認、CTD2.6.2)

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

OMV-I001(R1)

最新の添付文書を参照すること。

**2024年6月改訂（第3版）
*2023年6月改訂（第2版）
貯　　法:2～8℃で冷蔵保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 239

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	30500AMX00119	30500AMX00120
販売開始	2023年6月	

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 無水クエン酸 0.385mg 塩化ナトリウム 8.77mg 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	
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
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。[11.参照]
- 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。[8.7参照]

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)]。

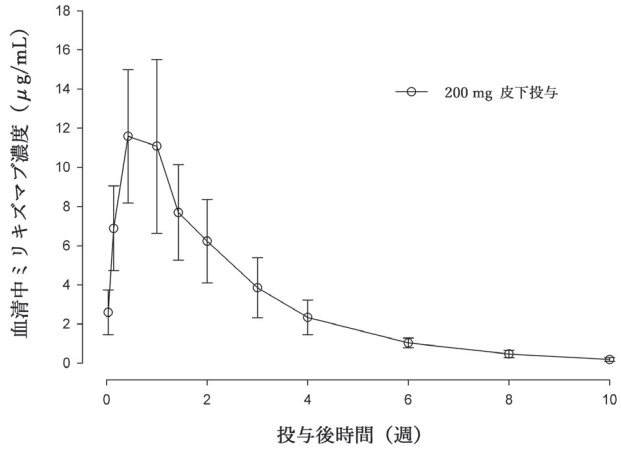


図1）健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ミリキズマブ濃度推移（平均値±SD、6例:日本人及び外国人各3例）

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%）と推定された[6]。

16.2 吸収

ミリキズマブは皮下投与後2～3日で最高濃度に達した。母集団薬物動態解析より、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(2023年3月27日承認、CTD2.6.6.6.1)
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(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)
*6）社内資料: ミリキズマブの母集団薬物動態解析(2023年3月27日承認、CTD2.7.2.3)
*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)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.9)
*8）社内資料: ミリキズマブの薬理試験(2023年3月27日承認、CTD2.6.2)

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
OMV-I002(R2)

最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年12月改訂（第5版）
＊2024年6月改訂

日本標準商品分類番号
872399

ヒト化抗ヒトα4β7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）皮下注

貯法：2～8℃で保存
有効期間：2年

エンタイビオ®皮下注108mgペン
エンタイビオ®皮下注108mgシリンジ

Entyvio® Pens for S.C. Injection 108mg
Entyvio® Syringes for S.C. Injection 108mg

	108mgペン	108mgシリンジ
承認番号	30500AMX00103	30500AMX00104
販売開始	2023年6月	2023年6月

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

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。[5.2参照]

〈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。[5.3参照]

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［11.1.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンタイビオ皮下注108mgペン	エンタイビオ皮下注108mgシリンジ
有効成分	1キット0.68mL中 ベドリズマブ（遺伝子組換え）[注] 108mg	
添加剤	クエン酸水和物 0.18mg クエン酸ナトリウム水和物 4.71mg L-ヒスチジン 3.87mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.86mg L-アルギニン塩酸塩 17.77mg ポリソルベート80 1.35mg	

注）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。

3.2 製剤の性状

販売名	エンタイビオ皮下注108mgペン	エンタイビオ皮下注108mgシリンジ
性状	澄明又は乳白光を呈する無色から黄色の液	
pH	6.2～6.8	
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 本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与すること。［17.1.1、17.1.2参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、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、投与が適切と判断した場合に投与すること。［1.2、17.1.1参照］

〈クローン病〉

5.3 ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、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、投与が適切と判断した場合に投与すること。［1.3、17.1.2参照］

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108mgを2週間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を2回以上投与し治療反応が認められた場合に、点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始すること（ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文の用法及び用量を参照すること）。［17.1.1、17.1.2参照］

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はα4β7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 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]

＊8.4 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、投与方法等について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。ペン又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのペン又はシリンジ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、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）で妊娠期間中にベドリズマブを静脈内投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中からベドリズマブが検出された。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、治療上の母親への有益性、母乳栄養の有益性及び哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中へのベドリズマブ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国内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 過敏症反応（3.5%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症反応（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。そのような場合には、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。[2.1参照]

11.1.2 重篤な感染症（0.5%）

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。[8.3参照]

＊＊11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）

間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、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。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、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

	0.1～5%
精神神経系	頭痛
消化器	悪心
呼吸器	咳嗽、口腔咽頭痛
皮膚	発疹、そう痒症
筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛
その他	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感等）、上咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労

14. 適用上の注意

＊14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤を外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合は7日以内に、25℃超30℃以下の場合は24時間以内に使用すること。[20.1-20.3参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与30分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。針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるおそれがあるため、投与直前までは、本剤（ペン）先端部のキャップ又は本剤（シリンジ）の注射針のキャップを外さないこと。

14.2.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色から黄色の溶液である。変色又は粒子が認められた場合には使用しないこと。

14.2.3 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

14.2.4 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）には注射しないこと。

14.2.5 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。［17.1.3参照］

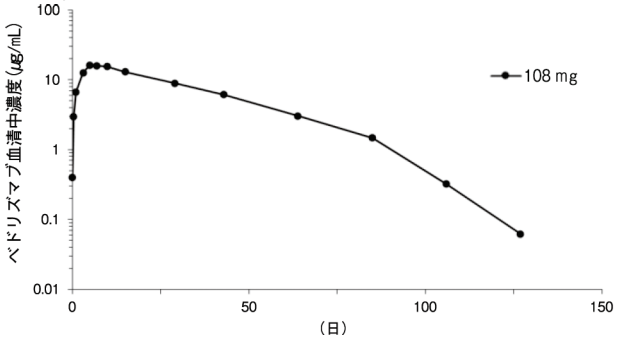
15.1.2 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、ベドリズマブを投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤108mgを単回皮下投与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]。



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のベドリズマブの血清中濃度推移（算術平均値）

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

AUC_t (μg・day/mL)	AUC_∞ (μg・day/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)
598 (30)	611 (29)	16.76 (33)	7.00 (5.00, 7.00)	15.4 (20)

t_{max}は中央値（最小値、最大値）、その他は平均値（CV%）、n=5

16.1.2 反復投与

(1) 日本人潰瘍性大腸炎患者にベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週以降に本剤108mgを2週間隔で皮下投与した時の8～46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皮下投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度

	8週	14週	22週	30週	38週	46週
例数	10	10	10	9	8	8
血清中トラフ濃度 (μg/mL)	36.86 ± 11.63	38.75 ± 12.26	37.28 ± 14.87	36.33 ± 18.21	36.83 ± 17.03	34.94 ± 18.73

［算術平均値±標準偏差］

(2) 日本人クローン病患者にベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週以降に本剤108mgを2週間隔で皮下投与した時の8～46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皮下投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度

	8週	14週	22週	30週	38週	46週
例数	7	3	3	2	2	2
血清中トラフ濃度 (μg/mL)	23.73 ±8.96	27.33 ± 11.45	24.29 ± 17.82	25.40 注)	29.60 注)	41.65 注)

［算術平均値±標準偏差］
注）2例の算術平均値

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

日本人及び外国人の健康成人に本剤108mgを単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75.1%であった[4]。

16.3 分布

健康成人にベドリズマブ450mgを点滴静注した時注)、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108mgを2週間隔で皮下投与である。

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 国際共同第Ⅲ相臨床試験（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）で効果不十分な日本人及び外国人の中等症から重症の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。ベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週時点に改善注) を示した216例（日本人症例22例を含む）に対してプラセボ、本剤108mgを2週間隔又は参照群としてベドリズマブ点滴静注製剤300mgを8週間隔で投与した時、52週時点の寛解率は下表の通りであり、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、5.2、7.1参照］

注）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1以下

二重盲検比較試験　52週時点成績

	プラセボ	本剤	点滴静注製剤
寛解率注1)	14.3% (8/56)	46.2% (49/106)	42.6% (23/54)
p値注2)	−	<0.001	−

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

副作用発現頻度は、本剤群では26.4%（28/106）であった。主な副作用は潰瘍性大腸炎5.7%（6/106）、注射部位反応（発疹、腫脹等）8.5%（9/106）、頭痛3.8%（4/106）であった[5]。

〈クローン病〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（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）で効果不十分な日本人及び外国人の中等症から重症の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。ベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週時点に改善注) を示した409例（日本人症例9例を含む）に対してプラセボ又は本剤108mgを2週間隔で投与した時、52週時点の寛解率は下表の通りであり、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[6]。［5.1、5.3、7.1参照］

注）改善：CDAIスコアがベースライン（0週目）から70ポイント以上減少

二重盲検比較試験　52週時点成績

	プラセボ	本剤
寛解率注1)	34.3% (46/134)	48.0% (132/275)
p値注2)	−	0.008

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

副作用発現頻度は、本剤群では19.3%（53/275）であった。主な副作用はクローン病2.2%(6/275)、注射部位反応（紅斑、そう痒感等）2.9%（8/275）、関節痛1.1%（3/275）、頭痛1.1%（3/275）であった[6]。

17.1.3 本剤に対する抗体産生

〈潰瘍性大腸炎〉

(1) 中等症から重症の日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で、本剤108mgを継続的に皮下投与

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5.7%（6/106）であった[5]。［15.1.1参照］

〈クローン病〉

(2) 中等症から重症の日本人及び外国人のクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で、本剤108mgを継続的に皮下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2.5%（7/275）であった[6]。［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*）[8]。

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[9]。

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[10]。

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。［14.1.1参照］

20.2 冷蔵庫内で保存し、凍結を避けること。［14.1.1参照］

20.3 やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合は7日以内に、25℃超30℃以下の場合は24時間以内に使用すること。［14.1.1参照］

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

〈エンタイビオ皮下注108mgペン〉

1キット

〈エンタイビオ皮下注108mgシリンジ〉

1キット

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（エンタイビオ点滴静注用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（エンタイビオ皮下注2023年3月27日承認、CTD 2.7.6.1）
5) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（エンタイビオ皮下注2023年3月27日承認、CTD 2.7.6.7）
6) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（エンタイビオ皮下注2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1）
7) ベドリズマブの薬物動態試験成績（エンタイビオ点滴静注用2018年7月2日承認、CTD 2.7.2.2）
8) Soler D, et al.：J Pharmacol Exp Ther.2009；330（3）：864-875.
9) Hesterberg PE, et al.：Gastroenterology.1996；111（5）：1373-1380.
10) 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（輸入）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

7787201/B17

最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年9月改訂（第14版、用法及び用量変更）
＊2024年2月改訂（第13版）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品注）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

リンヴォック®錠45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
RINVOQ® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠45mg	30400AMX00411000
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠45mg	2022年11月
錠30mg	2021年11月
錠15mg	2020年4月
錠7.5mg	2020年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目
®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、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、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象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、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.15参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、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現に注意すること。［1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照］

1.2.2 結核

肺外結核（泌尿生殖器、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、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査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、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照］

1.3 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。

〈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。［5.1参照］

〈乾癬性関節炎〉

1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。［5.2参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。［5.3、5.4参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.8参照］

〈クローン病〉

1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.9参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.7参照］

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照］

2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］

2.4 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、16.6.2参照］

2.5 好中球数が1000/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］

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

販売名	リンヴォック錠45mg	リンヴォック錠30mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1mg （ウパダシチニブとして45mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 30.7mg （ウパダシチニブとして 30mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15mg	リンヴォック錠 7.5mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4mg （ウパダシチニブとして 15mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7mg （ウパダシチニブとして 7.5mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 45mg			リンヴォック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	45			30		

販売名	リンヴォック錠 15mg			リンヴォック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	15			7.5		

*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）

○乾癬性関節炎

○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

○強直性脊椎炎

○アトピー性皮膚炎[注)]

○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）

○中等症から重症の活動期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）

注）最適使用推進ガイドライン対象

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、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。[1.4参照]

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.5 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。

5.6 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.7 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈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、免疫調節薬又は生物製剤）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。[1.7参照]

〈クローン病〉

5.9 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）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。[1.8参照]

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて7.5mgを1日1回投与することができる。

〈乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1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、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈クローン病〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回12週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1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

〈効能共通〉

7.1 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、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1参照]

〈乾癬性関節炎〉

7.2 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。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。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

7.3 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。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。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.4 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[10.2、16.7.1参照]

7.5 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.9 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

7.10 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.11 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.12 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与する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。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。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、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。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は十分に注意すること。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、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 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、投与前の検査値を測定するとともに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、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、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、本剤の投与を中断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。[11.1.1参照]

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[9.1.5参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、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。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.15参照]

8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤15mgと比較して本剤30mgで非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.15参照]

8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇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、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.11 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.12 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、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、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

- 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 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.5 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HBV DNA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。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.6 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 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]

9.1.8 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。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.10 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、8.3参照]

9.1.11 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

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 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。[7.5、7.8、7.11、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

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。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている[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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.2 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.12、17.1.13参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10．相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[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
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 グレープフルーツ [7.4、7.7、7.10、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 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 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

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（4.9%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤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、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

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X線、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。[9.1.7参照]

＊＊11.1.3 好中球減少（2.9%）、**リンパ球減少**（1.7%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上とな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、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。

[2.5-2.7、8.3参照]

＊＊11.1.4 肝機能障害

ALT上昇（2.9%）、AST上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

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

肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.7 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1%未満）があらわれるおそれがある。[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	－	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	－
呼吸器	－	咳嗽	－
＊＊感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ症
＊＊皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
神経系障害	－	頭痛	－
一般・全身障害及び投与部位の状態	－	－	発熱、疲労
臨床検査値	－	CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、乾癬性関節炎（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間0.87年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間0.82年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間2.57年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間1.66年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間0.939年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

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第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、重篤な感染症の発現率は3.8件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8参照]

表1：投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群（2630例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100人・年）[95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8［0.4，1.5］
6～12ヵ月	6/903.4人・年	0.7［0.2，1.4］
12ヵ月～	6/522.9人・年	1.1［0.4，2.5］

〈乾癬性関節炎〉

15.1.3 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.4 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

15.1.5 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現率は1.1件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.6 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.4例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈強直性脊椎炎〉

15.1.7 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ0件及び6.0件/100人・年（うち、COVID-19関連のものは3.7件/100人・年）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.8 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ0.4例/100人・年及び0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

＊＊**15.1.9** アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で2.9件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

＊＊**15.1.10** アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.3例/100人・年、30mg群で0.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.11 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.12 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈クローン病〉

15.1.13 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ12週間投与では7.9件/100人・年であったのに対し、本剤12週間投与では9.3件/100人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では7.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.0件/100人・年、30mg併合群で5.7件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.14 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.7例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.4例/100人・年、30mg併合群で1.5例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈効能共通〉

15.1.15 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7、8.8参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症（疥癬）など）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤7.5～30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す[2]（外国人データ）。

表1：本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg（12例）	15mg（40例）	30mg（42例）
C_{max}（ng/mL）	14.4（7.47）	26.3（8.64）	58.2（17.5）
T_{max}[a]（h）	3.0［1.5–4.0］	3.0［1.0–4.0］	2.0［1.0–4.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	145（51.0）	235（59.7）	486（115）
$T_{1/2}$[b]（h）	12.3（7.39）	8.25（4.72）	10.6（6.06）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に本剤を1日1回7.5～30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった[3]（日本人データ）。

表2：本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (6例)	15mg (13例)	30mg (10例)
C_{max}（ng/mL）	31.9 (4.12)	61.0 (19.5)	111 (46.9)
T_{max}[a]（h）	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC_{τ}[b]（ng・h/mL）	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．投与間隔（τ）：24時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人乾癬性関節炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.4［28.5，52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259，542］ng・h/mLであった[4]。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.0［30.3，51.0］ng/mL、AUC_{τ} 443［359，608］ng・h/mLであった[5]。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 40.0［34.8，53.4］ng/mL、AUC_{τ} 416［337，494］ng・h/mLであった[6]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 34.8［24.9，43.4］ng/mL、AUC_{τ} 370［231，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 72.6［57.6，85.2］ng/mL、AUC_{τ} 643［422，1130］ng・h/mLであった[7]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 46.1［37.8，55.3］ng/mL、AUC_{τ}358［302，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 92.6［71.9，143］ng/mL、AUC_{τ}737［451，1260］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 133［99.1，185］ng/mL、AUC_{τ}1114［761，1663］ng・h/mLであった[8]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人クローン病患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 53.4［38.7，81.0］ng/mL、AUC_{τ} 369［264，592］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max}79.1［51.7，115］ng/mL、AUC_{τ} 618［274，872］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 113［90.4，253］ng/mL、AUC_{τ} 940［597，2318］ng・h/mLであった[9]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に本剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ29%及び39%増加した[10]（外国人データ）。健康被験者66例に本剤45mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ26%及び60%増加した[11]（外国人データ）。

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった[12]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない[13)、14)]（*in vitro*及び外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は8～14時間であった。健康成人被験者に^{14}C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された[14)、15)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m^{2}以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった[16]（外国人データ）。［7.5、7.8、7.11、9.2参照］

表3：本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)	高度 (6例)
C_{max}（ng/mL）	31.1 (11.8)	32.5 (10.2)	28.2 (8.05)	33.7 (5.96)
T_{max}[a]（h）	1.8 [1.0-6.0]	2.5 [1.5-6.0]	1.5 [1.0-6.0]	3.5 [2.0-6.0]
AUC_{∞}（ng・h/mL）	270 (77.7)	323 (90.7)	361 (86.9)	341 (63.2)
$T_{1/2}$[b]（h）	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない[17]（外国人データ）。［2.4、9.3.1、9.3.2参照］

表4：本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)
C_{max}（ng/mL）	26.6 (8.39)	27.3 (6.98)	37.2 (8.94)
T_{max}[a]（h）	2.5 [1.5-3.0]	2.5 [1.5-3.0]	1.5 [1.5-4.0]
AUC_{∞}（ng・h/mL）	215 (56.1)	274 (74.5)	290 (141)
$T_{1/2}$[b]（h）	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。［7.4、7.7、7.10、10.2参照］

表5：併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	ウパダシチニブの薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール[18]（強いCYP3A阻害）	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回[a]	11	1.70［1.55-1.89］	1.75［1.62-1.88］
リファンピシン[18]（強いCYP3A誘導）	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回[a]	12	0.49［0.44-0.55］	0.39［0.37-0.42］
メトトレキサート[19]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	0.97［0.86-1.09］	0.99［0.93-1.06］
リファンピシン[18]（OATP1B阻害）	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14［1.02-1.28］	1.07［1.01-1.14］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）やCYP2D6表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[20)、21)]。

16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

表6：ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ミダゾラム[22]（CYP3A基質）	5mg 単回	45mg 1日1回 10日間	19	0.75［0.69-0.83］	0.76［0.69-0.83］
ロスバスタチン[23]（OATP1B基質）	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77［0.63-0.94］	0.67［0.56-0.82］
アトルバスタチン[23]（OATP1B基質）	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88［0.79-0.97］	0.77［0.70-0.85］
エチニルエストラジオール[24]（経口避妊薬）	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.89-1.02］	1.11［1.04-1.19］
レボノルゲストレル[24]（経口避妊薬）	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.87-1.06］	0.96［0.85-1.07］
メトトレキサート[19]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	1.03［0.86-1.23］	1.14［0.91-1.43］
カフェイン[22]（CYP1A2基質）	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05［0.97-1.14］	1.04［0.95-1.13］
ブプロピオン[25]（CYP2B6基質）	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87［0.79-0.96］	0.92［0.87-0.98］
デキストロメトルファン[22]（CYP2D6基質）	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30［1.13-1.50］	1.35［1.18-1.54］
オメプラゾール[22]（CYP2C19基質）	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78［0.58-1.05］	0.98［0.85-1.13］
Sワルファリン[22]（CYP2C9基質）	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18［1.05-1.33］	1.12［1.05-1.20］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

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 国内試験：第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-SUNRISE（M14-663試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた[26)]。

表1：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	83.7%（41/49）	75.5%（37/49）	42.9%（21/49）
プラセボ群との差［95% 信頼区間］	40.8%［23.5，58.1］	32.7%［14.3，51.0］	–
P値[b]	< 0.001		
ACR50 改善率[a]	65.3%（32/49）	40.8%（20/49）	16.3%（8/49）
ACR70 改善率[a]	34.7%（17/49）	20.4%（10/49）	2.0%（1/49）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス2例（4.1%）であった。

表2：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1%（28/49）	59.2%（29/49）	49.0%（24/49）
重篤な有害事象	2.0%（1/49）	2.0%（1/49）	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.0%（1/49）	0%	0%

%（例数）

17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY（M15-555試験）

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[27)]。

表3：投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	67.7%（147/217）	41.2%（89/216）
MTX群との差［95% 信頼区間[b]］P値[c]	26.5%［17.5，35.6］< 0.001	–
ACR50 改善率[a]	41.9%（91/217）	15.3%（33/216）
ACR70 改善率[a]	22.6%（49/217）	2.8%（6/216）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．正規分布に基づいた95%信頼区間

c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）であった。

表4：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5%（103/217）	47.2%（102/216）
重篤な有害事象	5.1%（11/217）	2.8%（6/216）
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.7%（8/217）	2.8%（6/216）

%（例数）

17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY（M13-545試験）

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時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、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[28]。

表5：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率[a]	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間[c]] P値[f]	−0.53 [−0.85, −0.20] 0.001	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法
f．治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	−
ACR50 改善率[a]	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率[a]	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースラインからの変化量[c, d]	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間[d]]	−2.40 [−4.45, −0.35]	−1.69 [−3.47, 0.09]	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．最小二乗平均法
d．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例（78.2%）、5例（9.1%）及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例（それぞれ2.2%）、本剤7.5mg投与群（日本人のみ）で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例（それぞれ7.3%）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317)	65.3% (205/314)
重篤な有害事象	4.7% (15/317)	4.1% (13/314)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.4% (14/317)	5.1% (16/314)

%（例数）

17.1.4 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-COMPARE（M14-465試験）

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[29]。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20 改善率[a]	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.1% [29.0, 39.2] < 0.001	−	−
ACR50 改善率[a]	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率[a]	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例（3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（2.5%）、気管支炎15例（2.3%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（2.0%）であった。

表9：投与26週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

%（例数）

17.1.5 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-BEYOND（M13-542試験）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[30]。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70 改善率[a]	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上気道感染6例（3.7%）、尿路感染及び悪心5例（それぞれ3.0%）であった。

表11：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

%（例数）

17.1.6 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-NEXT（M13-549試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、ウパダシチニブ15mg、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[31)]。

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70 改善率[a]	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心9例（4.1%）及び頭痛5例（2.3%）であった。

表13：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

%（例数）

〈乾癬性関節炎〉

17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1（M15-572試験）

1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを1日1回投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24週時のmTSSのベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤15mg投与群で統計学的に有意に小さかった[32)]。［5.2参照］

表14：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	−	−
ACR50 改善率[a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率[a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	−0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]]	−0.29 [−0.44, −0.14]	−	−

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

%（例数）

17.1.8 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA2（M15-554試験）

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33)]。

表16：投与12週時のACR20、50、70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	32.8% [24.0, 41.6] < 0.0001	−
ACR50 改善率[a]	31.8% (67/211)	4.7% (10/212)
ACR70 改善率[a]	8.5% (18/211)	0.5% (1/212)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）及び気管支炎5例（2.4%）であった。

表17：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	64.0% （135/211）	65.6% （139/212）
重篤な有害事象	5.7% （12/211）	1.9% （4/212）
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.1% （15/211）	5.2% （11/212）

%（例数）

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.9 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 2）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[34)]。

表18：投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.9% （70/156）	22.5% （35/157）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間[b]］ P値[c]	22.2% ［12.1，32.3］ ＜ 0.0001	－

%（例数）

a．COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。ASAS40反応例数は反応率から算出した。

b．炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたMantel-Haenszelの方法。

c．有意水準両側5%、炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

投与52週時[注1)]のASAS40反応率は、本剤15mg投与群で62.8%（98/156例）、プラセボ群で42.7%（67/157例）であり、本剤15mgの長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は頭痛6例（3.8%）であった。

表19：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	48.1% （75/156）	45.9% （72/157）
重篤な有害事象	2.6% （4/156）	1.3% （2/157）
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.6% （4/156）	1.3% （2/157）

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注2)]における有害事象の発現割合は62.2%（178/286例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（19/286例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.2%（12/286例）であった。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上咽頭炎8例（2.8%）及び頭痛6例（2.1%）であった。

注1）COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。反応例数は反応率から算出した。

注2）52週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間344.0日（平均値）。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.10 国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098試験）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[35)]。

表20：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	51.6% （48/93）	25.5% （24/94）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	26.1% ［12.6，39.5］ ＜ 0.001	－
ASAS20 反応率[a]	64.5% （60/93）	40.4% （38/94）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	24.1% ［10.2，38.0］	－

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群の投与64週時[注3)]のASAS40反応率及びASAS20反応率はそれぞれ72.0%（67/93例）及び79.6%（74/93例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（4.3%）、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛2例（それぞれ2.2%）であった。

表21：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	62.4% （58/93）	55.3% （52/94）
重篤な有害事象	1.1% （1/93）	1.1% （1/94）
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.2% （2/93）	3.2% （3/94）

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注4)]における有害事象の発現割合は80.2%（146/182例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加14例（7.7%）及び上気道感染10例（5.5%）であった。

17.1.11 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 1）

NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[36)]。

表22：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.5% （94/211）	18.2% （38/209）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	26.4% ［17.9，34.9］ ＜ 0.0001	－
ASAS20 反応率[a]	65.4% （138/211）	38.3% （80/209）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	27.1% ［17.9，36.3］	－

%（例数）

a．反応率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、好中球減少症6例（2.8%）であった。

表23：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
重篤な有害事象	2.8% (6[a]/211)	0.5% (1/209)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0% (0/211)	1.4% (3/209)

%（例数）
a．4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む
注3）ノンレスポンダー補完法
注4）14週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間476.9日（平均値）。

〈アトピー性皮膚炎〉

＊＊17.1.12 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：Measure Up 1（M16-045試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎（AD）に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症[注5)]で12歳以上のAD患者[注6)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注7)]及びvIGA-AD 0/1[注8)]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[37)]。［9.7.2参照］

表24：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	79.7% (227/285)	69.6% (196/281)	16.3% (46/281)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	63.4% ［57.1，69.8］ ＜ 0.001	53.3% ［46.4，60.2］ ＜ 0.001	－
vIGA-AD 0/1達成率	62.0% (177/285)	48.1% (135/281)	8.4% (24/281)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	53.6% ［47.2，60.0］ ＜ 0.001	39.8% ［33.2，46.4］ ＜ 0.001	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	60.0% (168/280)	52.2% (143/274)	11.8% (32/272)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．Cochran Mantel-Haenszel検定
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表25：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.5% (49/58)	74.6% (47/63)	12.1% (7/58)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	72.3% ［59.8，84.8］	62.5% ［49.0，76.1］	－
vIGA-AD 0/1達成率	70.7% (41/58)	46.0% (29/63)	6.9% (4/58)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	63.4% ［50.5，76.4］	39.3% ［25.6，53.0］	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	58.9% (33/56)	49.2% (30/61)	10.5% (6/57)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群並びに30mg群でざ瘡（それぞれ15例（5.3%）、36例（12.6%））のみであった。

表26：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	73.3% (209/285)	62.6% (176/281)	59.1% (166/281)
重篤な有害事象	2.8% (8/285)	2.1% (6/281)	2.8% (8/281)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.9% (11/285)	1.4% (4/281)	4.3% (12/281)

表27：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	70.7% (41/58)	63.5% (40/63)	46.6% (27/58)
重篤な有害事象	0%	1.6% (1/63)	1.7% (1/58)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (1/58)	0%	1.7% (1/58)

a．二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

＊＊17.1.13 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：AD Up（M16-047試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又はADに対する全身療法歴を有する中等症から重症[注5)]で12歳以上のAD患者[注6)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注7)]及びvIGA-AD 0/1[注8)]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[38)]。［9.7.2参照］

表28：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	50.6% ［43.8，57.4］ ＜ 0.001	38.1% ［30.8，45.4］ ＜ 0.001	－
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	47.6% ［41.1，54.0］ ＜ 0.001	28.5% ［22.1，34.9］ ＜ 0.001	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．Cochran Mantel-Haenszel検定
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表29：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.3% (51/60)	63.3% (38/60)	30.3% (19/63)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	53.1% ［38.8，67.4］	32.7% ［16.3，49.0］	－
vIGA-AD 0/1達成率	67.4% (40/60)	38.3% (23/60)	11.2% (7/63)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	55.4% ［41.4，69.5］	26.3% ［12.1，40.4］	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	51.8% (29/56)	45.6% (26/57)	21.3% (13/61)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でざ瘡27例（9.0%）、本剤30mg群でざ瘡36例（12.1%）及び口腔ヘルペス16例（5.4%）であった。

表30：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	72.4% （215/297）	66.7% （200/300）	62.7% （190/303）
重篤な有害事象	1.3% （4/297）	2.3% （7/300）	3.0% （9/303）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.3% （4/297）	1.3% （4/300）	2.3% （7/303）

表31：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	71.7% （43/60）	61.7% （37/60）	51.6% （32/62）
重篤な有害事象	0%	1.7% （1/60）	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	0%	1.7% （1/60）	1.6% （1/62）

a．二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

注5）EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10以上、及び毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上

注6）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注7）EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注8）vIGA-AD 0/1: バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.14 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234試験サブスタディ2及びM14-675試験）

既存治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayoスコア5–9、かつ内視鏡サブスコアが2–3）の潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与8週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に8週間、合計16週間本剤45mgを1日1回投与した。主要評価項目である8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[39)、40)]。

表32：投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT集団[注9)]）

	M14-234試験 サブスタディ2		M14-675試験	
	本剤45mg群	プラセボ群	本剤45mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率	26.1% （83/319）	4.8% （7/154）	33.5% （114/341）	4.1% （7/174）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	21.6% ［15.8，27.4］ ＜0.001	－	29.0% ［23.2，34.7］ ＜0.001	－

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下かつベースラインを超えない、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b．ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注10)]又は生物学的製剤無効歴なし[注11)]）に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤45mg投与群における投与8週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与8週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.1%）及び好中球数減少10例（3.1%）であり、M14-675試験では、ざ瘡14例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（3.5%）であった。

表33：導入療法試験における有害事象の概要

	投与8週時まで[注12)]	
	本剤45mg群	プラセボ群
M14-234試験サブスタディ2		
有害事象	56.4% （180/319）	61.9% （96/155）
重篤な有害事象	2.5% （8/319）	5.8% （9/155）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% （6/319）	9.0% （14/155）
M14-675試験		
有害事象	52.9% （182/344）	39.5% （70/177）
重篤な有害事象	3.2% （11/344）	4.5% （8/177）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% （6/344）	5.1% （9/177）

%（例数）

投与16週時におけるAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率は、M14-234試験サブスタディ2で50.8%（30/59例）、M14-675試験で45.5%（30/66例）であった[注13)]。投与8週時から16週時の本剤45mg/45mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234試験サブスタディ2で52.5%（31/59例）、3.4%（2/59例）及び0%（0/59）、M14-675試験で41.2%（28/68例）、1.5%（1/68例）及び2.9%（2/68例）であった。投与8週時から16週時の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（6.8%）及び帯状疱疹2例（3.4%）であり、M14-675試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例（4.4%）であった。

17.1.15 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（維持期試験：M14-234試験サブスタディ3）

寛解導入期試験で本剤45mgの8週間投与又は16週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団[注14)]において、主要評価項目である52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[41)]。

表34：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注14)]

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率（主要評価項目）	51.7% （80/154）	42.3% （63/148）	12.1% （18/149）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	39.0% ［29.7，48.2］ ＜0.001	30.7% ［21.7，39.8］ ＜0.001	－

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b．0週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0週時の臨床的寛解（あり又はなし）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注10)]又は生物学的製剤無効歴なし[注11)]）の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、鼻咽頭炎8例（5.4%）であり、本剤30mg群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（5.2%）であった。

表35：投与52週時までの有害事象の概要

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% （121/154）	77.7% （115/148）	75.8% （113/149）
重篤な有害事象	5.8% （9/154）	6.8% （10/148）	12.8% （19/149）
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% （10/154）	4.1% （6/148）	11.4% （17/149）

%（例数）

寛解導入期に本剤45 mgの16週間投与を受けたITT B集団[注15]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注16]は、本剤15 mg群及び本剤30 mg群でそれぞれ19.0%（4/21例）、33.3%（8/24例）であった[注13]。本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、本剤15 mg群で57.1%（20/35例）、2.9%（1/35例）及び2.9%（1/35例）、本剤30 mg群で62.5%（25/40例）、10.0%（4/40例）及び5.0%（2/40例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、潰瘍性大腸炎3例（8.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各2例（各5.7%）であった。本剤30mgでは発現割合が高かった副作用（5%以上）は認められなかった。

注9）二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を1回以上投与した全ての被験者
注10）生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者
注11）従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者
注12）ランダム化し、投与8週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者
注13）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
注14）本剤45 mgを1日1回8週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した最初の451例の被験者
注15）本剤45 mgを1日1回16週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg又は30mgを1日1回、52週間投与する群に組入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者
注16）Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

〈クローン病〉

17.1.16 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEED（寛解導入試験：M14-431試験）

生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症[注17]の活動期クローン病（CD）患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注18]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[42]。

表36：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	39.8% （129/324）	14.0% （24/171）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	25.9% ［18.7，33.1］ <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	34.6% （112/324）	3.5% （6/171）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	31.2% ［25.5，37.0］ <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均排便回数（SF）が2.8以下、かつ、1日平均腹痛（AP）スコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease（SES-CD）がベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛12例（3.7%）及び悪心10例（3.1%）であった。

表37：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	68.2% （221/324）	65.5% （112/171）
重篤な有害事象	9.3% （30/324）	9.9% （17/171）
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% （18/324）	4.1% （7/171）

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注19]の投与24週時における臨床的寛解[注20]率及び内視鏡的改善[注21]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注22]。

投与12週時から24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65.2%（45/69例）、10.1%（7/69例）及び8.7%（6/69例）であった。投与12週時から24週時に発現割合が高かった副作用（2%以上）は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（それぞれ2.9%）であった。

17.1.17 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEL（寛解導入試験：M14-433試験）

免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド、及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症[注17]の活動期CD患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注18]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[43]。

表38：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	50.7% （178/350）	22.2% （39/176）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	28.7% ［20.9，36.4］ <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	45.5% （159/350）	13.1% （23/176）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	33.0% ［26.2，39.9］ <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛11例（3.1%）であった。

表39：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	62.6% （219/350）	58.5% （103/176）
重篤な有害事象	6.9% （24/350）	6.8% （12/176）
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% （15/350）	5.7% （10/176）

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注19]の投与24週時における臨床的寛解[注20]率及び内視鏡的改善[注21]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注22]。

投与12週時から投与24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、67.8%（40/59例）、10.2%（6/59例）及び5.1%（3/59例）であった。投与12週時から24週時に複数件発現した副作用は認められなかった。

17.1.18 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-ENDURE（寛解維持試験：M14-430試験）

中等症から重症[注17]のCD患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与12週時に本剤45mgで臨床的改善[注18]を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施した。主要評価項目（co-primary endpoints）である投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおりであり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[44]。

表40：投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤30mg群[d]	本剤15mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	46.4% (78/168)	35.5% (60/169)	14.4% (24/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.8% [23.2, 40.3] <0.0001	21.9% [13.7, 30.0] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	40.1% (67/168)	27.6% (47/169)	7.3% (12/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.7% [26.0, 41.3] <0.0001	21.0% [13.6, 28.4] <0.0001	-

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a. 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c. SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注18]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した最初の502名の被験者

投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg群では、上咽頭炎6例（2.7%）であり、本剤30mg群では、帯状疱疹10例（4.4%）、リンパ球数減少8例（3.5%）、ざ瘡8例（3.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（2.6%）及び上気道感染5例（2.2%）であった。

表41：投与52週時までの有害事象の概要

	SA1集団[a]		
	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	76.9% (176/229)	74.7% (165/221)	75.8% (169/223)
重篤な有害事象	10.5% (24/229)	11.8% (26/221)	13.9% (31/223)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.7% (13/229)	7.2% (16/221)	3.6% (8/223)

%（例数）

a. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注18]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した被験者

注17）1日平均SFが4回以上及び/又は1日平均APスコアが2以上かつSES-CDスコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）
注18）1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない
注19）12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45 mg群で投与12週時に臨床的改善（1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない）を達成しなかった被験者
注20）1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
注21）SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
注22）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す[45]。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及びIFN-γを含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる[46)-48)]。

炎症性サイトカイン（主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFNγ）はJAK1経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシチニブによるJAK阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因であるJAK依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった[49]。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した[50]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウパダシチニブ水和物（Upadacitinib Hydrate）[JAN]

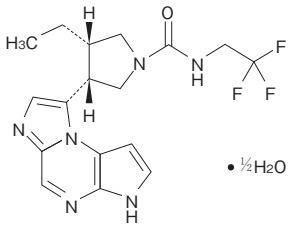
化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式：$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot 1/2H_2O$

分子量：389.38

性　状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



21．承認条件

〈効能共通〉

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 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集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

〈リンヴォック錠45mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠30mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠15mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠7.5mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

23．主要文献

1)社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.9）
2)社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
3)社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
4)社内資料：乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態（2021年5月27日承認，CTD2.7.2.3.1）
5)社内資料：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態
6)社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022年5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
7)社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021年8月25日承認，CTD2.7.2.3.1）
8)社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
9)社内資料：クローン病における母集団薬物動態
10)社内資料：食事の影響に関する試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.3）
11)社内資料：食事の影響に関する試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.1.4.1）
12)社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.4）
13)社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
14)社内資料：マスバランス試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
15)社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
16)Mohamed MF，et al.: J．Clin．Pharmacol．2019; 59(6): 856-862
17)社内資料：肝機能障害患者における試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
18)Mohamed MF，et al.: Br．J．Clin．Pharmacol．2017; 83(10): 2242-2248
19)社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
20)Klünder B，et al.: Clin．Pharmacokinet．2019; 58(8): 1045-1058
21)Klünder B，et al.: Clin．Pharmacokinet．2018; 57(8): 977-988
22)社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.2.2）
23)社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
24)Mohamed MF，et al.: J．Clin．Pharmacol．2019; 59(4): 510-516
25)社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
26)社内資料： csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
27)社内資料： MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
28)社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
29)社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
30)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
31)社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
32)社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
33)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
34)社内資料：NSAIDsに対して効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
35)社内資料：NSAIDsで効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
36)社内資料：NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
37)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
38)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
39)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった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第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
40)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった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第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
41)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった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第Ⅲ相維持療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
42)社内資料：生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
43)社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
44)社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験
45)Clark JD，et al.: J．Med．Chem．2014; 57: 5023－5038
46)Nobbe S，et al.: Acta．Derm．Venereol．2012; 92(1): 24-28
47)Yang X，et al.: Autoimmun．Rev．2014; 13(6): 615-620
48)Higashi，N.: Journal of Nippon Medical School．2017; 13(1): 8-21
49)社内資料： JAK酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）

50)社内資料：*In vivo* 薬効薬理試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.3）

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
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

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

最新の添付文書を参照すること。

**2023年10月改訂（第５版）
*2022年３月改訂（第４版）

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
873999

	200mg	100mg
承認番号	30200AMX00940000	30200AMX00939000
販売開始	2020年11月	2020年11月

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
フィルゴチニブマレイン酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品注）

ジセレカ®錠200mg
ジセレカ®錠100mg
Jyseleca® Tablets

GILEAD

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象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、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6 参照]
1.2 感染症
* 1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、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現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照]
1.2.2 結核
肺外結核（結核性髄膜炎）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、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査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、2.3、8.2、9.1.2、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 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［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］
2.4 末期腎不全患者［7.1、9.2.1、16.6.1 参照］
2.5 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、11.1.4、16.6.2 参照］
2.6 好中球数が1000/mm³未満の患者［8.6、9.1.9、11.1.3 参照］
2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者［8.6、9.1.10、11.1.3 参照］
2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.11、11.1.3 参照］
2.9 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

販売名	ジセレカ®錠200mg	ジセレカ®錠100mg
有効成分（1錠中）	フィルゴチニブマレイン酸塩　254.48mg（フィルゴチニブとして200mg）	フィルゴチニブマレイン酸塩　127.24mg（フィルゴチニブとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジセレカ®錠200mg	ジセレカ®錠100mg
性状・剤形	淡褐色のフィルムコーティング錠	淡褐色のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ・重量	長径：約17mm 短径：約8mm 重量：約824mg	長径：約12mm 短径：約7mm 重量：約412mg
識別コード	GSI 200	GSI 100

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
〈関節リウマチ〉
5.1 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〉
5.2 過去の治療において、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）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。

5.3 本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与10週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

＊〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。[2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR：mL/min/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mgを1日1回 (患者の状態に応じて100mgを1日1回)
中等度	30≦eGFR＜60	100mgを1日1回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mgを1日1回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

〈関節リウマチ〉

7.2 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、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

＊〈潰瘍性大腸炎〉

7.3 本剤の投与開始後10週を目安として効果の有無を判断し、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。

7.4 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TNFα阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

8. 重要な基本的注意

＊8.1 本剤は、免疫反応に関与する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。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。[1.1、1.2.1、2.2、7.2、7.4、9.1.1、9.1.3、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。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は十分に注意すること。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、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[9.1.4 参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹が報告されている。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、本剤の投与を中断し、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。[11.1.1 参照]

8.5 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 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、投与前の検査値を測定するとともに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。[2.6-2.8、9.1.9-9.1.11、11.1.3 参照]

＊8.7 本剤との因果関係は確認されていないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。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。[1.1、15.1.2、15.1.4、15.1.6 参照]

8.8 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇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、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。[11.1.4 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

[1.1、1.2.1、2.2、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。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 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 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、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.4 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HBV DNA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。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.3 参照]

9.1.5 C型肝炎患者

活動性C型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。

9.1.6 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]

9.1.7 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6 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。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3 参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³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。[2.7、8.6、11.1.3 参照]

9.1.11 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

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.6、11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m²）

投与しないこと。末期腎不全患者は臨床試験で除外されている。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎機能障害患者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）

本剤投与の適否を慎重に検討した上で、100mgを1日1回投与すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に注意すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が有意に増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.2.3 中等度の腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）
100mgを1日1回投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が有意に増加する。[7.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者
投与しないこと。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者は臨床試験で除外されている。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。[2.5、11.1.4、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 生殖可能な男性には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明した上で、投与を開始すること。動物試験において、ラットではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約7.3倍の曝露量（AUC）で精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約5.1倍の曝露量（AUC）で精子形成障害が認められている[1)]。

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。ラット及びウサギにおいて、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性（内臓及び骨格奇形）が認められている[2), 3)]。[2.9、9.4.1 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。動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出された。ヒト母乳中への移行は不明である[4)]。

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
患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[15.1.2 参照]

10. 相互作用
フィルゴチニブは主にカルボキシルエステラーゼ（CES）2及びCES1により代謝される。[16.4 参照]

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（0.2%）及び肺炎（0.3%）等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。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、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、15.1.1、15.1.5 参照]

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）
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X線、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。[9.1.6 参照]

*11.1.3 好中球減少（0.1%未満）、リンパ球減少（0.1%未満）、ヘモグロビン減少（0.1%未満）
好中球数：本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³以上となるまでは本剤の投与を中断すること。[2.6、8.6、9.1.9 参照]
リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.7、8.6、9.1.10 参照]
ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.8、8.6、9.1.11 参照]

*11.1.4 肝機能障害
ALT上昇（0.6%）、AST上昇（0.5%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[2.5、8.9、9.3.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）
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（0.1%未満）
肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.7 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上　10%未満	0.1%以上　1%未満
感染症及び寄生虫症	尿路感染、上気道感染	
血液およびリンパ系障害		好中球減少症
神経系障害	浮動性めまい	
胃腸障害	悪心	
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

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二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、重篤な感染症の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で1.7（1.3、2.1）、本剤100mg投与群で2.5（1.9、3.3）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

**15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で0.5（0.3、0.8）、本剤100mg投与群で0.5（0.3、1.0）であった。また投与期間別の100人・年あたりの発現率は下表のとおりであった。[1.1、8.7 参照]

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の投与期間別の発現率

投与期間（例数/曝露期間）	本剤200mg QD投与群及び100mg QD投与群	
	%（例数）	発現率（/100人・年）（95%信頼区間）
全期間（3691/6168.9人・年）	0.9（33）	0.5（0.4, 0.8）
0～6ヵ月（3691/1756.3人・年）	<0.1（3）	0.2（0.0, 0.5）
7～12ヵ月（3326/1476.2人・年）	0.4（13）	0.9（0.5, 1.5）
13～18ヵ月（2768/1213.2人・年）	0.2（6）	0.5（0.2, 1.1）
19ヵ月以上（2131/1723.2人・年）	0.5（11）	0.6（0.3, 1.1）

QD：1日1回投与

上記の長期継続試験2試験の追加データを用いた併合解析において、長期投与された65歳以上の患者集団における非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で2.0（1.3、3.0）、本剤100mg投与群で1.0（0.5、2.0）であった。[1.1、8.7、9.8 参照]

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、血清リン濃度が2.0mg/dL未満（CTCAEによる定義でGrade 3以上）に低下した患者の割合は、本剤200mg投与群で2.2%、本剤100mg投与群で1.6%、プラセボ/MTX投与群で0.5%であった。

15.1.4 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7 参照]

＊〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.5 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、重篤な感染症の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤200mg投与群で2.8（0.6、8.1）、本剤100mg投与群で5.0（1.8、10.9）、プラセボ投与群で5.1（1.0、14.9）であった。また同寛解維持試験では本剤200mg投与群で1.3（0.2、4.7）、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、6.7）、本剤100mg投与群で2.5（0.5、7.3）、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.8（0.5、13.9）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.6 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で0.9（0.0、5.1）、本剤100mg投与群で0.8（0.0、4.6）、プラセボ投与群で0.0（0.0、6.2）であった。また、同寛解維持試験では、本剤200mg投与群で0.6（0.0、3.6）、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、6.7）、本剤100mg投与群で0.8（0.0、4.6）、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、7.1）であった。[1.1、8.7 参照]

15.1.7 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、血清リン濃度が2.0mg/dL未満（CTCAEによる定義でGrade 3以上）に低下した患者の割合は、本剤200mg投与群で3.6%、本剤100mg投与群で3.4%、プラセボ投与群で2.2%であった。また、同寛解維持試験では、本剤200mg投与群で2.5%、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で3.1%、本剤100mg投与群で3.4%、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.4%であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性

ラットを用いた2年間がん原性試験において、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約4.2倍の曝露量（AUC）で良性ライディッヒ細胞腫瘍の発生率の増加及び発生時期の早期化が認められた[5]。rasH2トランスジェニックマウスを用いた6カ月間がん原性試験では、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約12倍の曝露量（AUC）までがん原性は認められなかった[6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康被験者における反復投与

日本人及び外国人健康被験者（各6例）にフィルゴチニブ100mg又は200mgを食後に10日間反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びフィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の薬物動態パラメータは下表のとおりであった[7]。

本剤を反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

フィルゴチニブ		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg・h/mL)
日本人（6例）	100mg	0.855 (35.8)	1.0 (0.3-3.0)	5.17 (17.3)	1.90 (19.1)
	200mg	3.77 (53.2)	0.5 (0.3-5.0)	6.35 (35.4)	6.08 (27.8)
外国人（6例）	200mg	3.06 (51.0)	0.4 (0.3-0.8)	10.7 (67.9)	5.58 (21.3)
GS-829845		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg・h/mL)
日本人（6例）	100mg	1.87 (22.2)	3.0 (2.0-5.0)	16.4 (22.3)	29.1 (21.8)
	200mg	5.09 (8.99)	1.5 (0.8-12.0)	16.7 (14.6)	81.4 (12.5)
外国人（6例）	200mg	3.87 (36.4)	3.0 (0.5-3.0)	19.6 (23.7)	62.1 (27.0)

T_{max}の値は中央値（範囲）を示す。T_{max}以外の値は、平均値（変動係数［CV］%）を示す。

16.1.2 関節リウマチ患者における反復投与

第Ⅱ相試験4試験及び第Ⅲ相試験3試験の計7試験の併合データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人）に本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した[8]。

日本人関節リウマチ患者に本剤200mgを食後又は空腹時に反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ[a)]	フィルゴチニブ[b)]	GS-829845[c)]
C_{max} (μg/mL)	1.029 (42.4)	3.55 (16.6)
AUC_{tau} (μg・h/mL)	4.453 (25.0)	74.1 (19.1)
C_{tau} (μg/mL)	0.0126 (42.1)	2.51 (25.0)

平均値（CV%）

a) GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、DARWIN 1、DARWIN 2、FINCH 1、FINCH 2及びFINCH 3試験の母集団薬物動態解析に基づいて推定した本剤200mgを1日1回投与したときのパラメータ

b) 152例

c) 153例

＊16.1.3 潰瘍性大腸炎患者における反復投与

第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び同寛解維持試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人）に本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した[9]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤200mgを食後又は空腹時に反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ[a)]	フィルゴチニブ[b)]	GS-829845[c)]
C_{max} (μg/mL)	1.598 (43.5)	3.92 (19.1)
AUC_{tau} (μg・h/mL)	5.481 (20.7)	75.3 (23.1)
C_{tau} (μg/mL)	0.0082 (42.3)	2.20 (31.9)

平均値（CV%）

a) GS-US-418-3898試験の母集団薬物動態解析に基づいて推定した本剤200mgを1日1回投与したときのパラメータ

b) 88例

c) 89例

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

フィルゴチニブの絶対的バイオアベイラビリティはヒトでは評価されていない。ヒトにおけるフィルゴチニブの吸収は、ヒトの薬物動態試験、食事の影響試験及び薬物相互作用試験のデータに基づくと、80%以上と推測される[10]。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者13例に本剤200mgを単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した。フィルゴチニブの全身血漿曝露量（AUC_{inf}）は、食事（低・高脂肪食）の影響を受けなかったが、高脂肪食ではC_{max}がわずかに低下した（19.9%）。GS-829845の薬物動態は食事の影響を受けなかった[11]。

16.3 分布

フィルゴチニブ及びGS-829845のヒト血漿蛋白への結合率は低く、それぞれ55～59%及び39～44%であった[12]。フィルゴチニブの血液/血漿比は0.85～1.1の範囲であり、血球へのフィルゴチニブ及びGS-829845の優先的な分布は示されなかった[13]。フィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質である[14]。

16.4 代謝

フィルゴチニブを経口投与したとき、フィルゴチニブは大部分が代謝され、未変化体として投与量の約9.4%及び4.5%がそれぞれ尿及び糞中に回収された[13]。フィルゴチニブは主としてCES2により代謝され、程度は低いがCES1によっても代謝される。CES2及びCES1により、フィルゴチニブの活性循環代謝物であるGS-829845が形成される[15]。臨床薬理試験において、血漿中総放射能のAUC_{last}に占めるフィルゴチニブ及びGS-829845の割合はそれぞれ2.9%及び92%であった[13]。[10. 参照]

16.5 排泄

投与量の約87%がフィルゴチニブ及びその代謝物として尿中に排泄され、投与量の約15%が糞中に排泄された。GS-829845の尿及び糞中の回収率はそれぞれ投与量の約54%及び8.9%であった。フィルゴチニブ及びGS-829845の平均最終半減期はそれぞれ約7時間及び19時間であった[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能が正常な被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）に対して、軽度の腎機能障害（eGFR60～＜90mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.1倍及び1.2倍、中等度の腎機能障害（eGFR30～＜60mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.4倍及び1.7倍、重度の腎機能障害（eGFR15～＜30mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.5倍及び2.7倍であった。末期腎不全（eGFR＜15mL/min/1.73m²）の被験者を対象とした試験は実施していない[16]（外国人データ）。[2.4、7.1、9.2.1-9.2.3 参照]

腎機能障害のある被験者に本剤100mgを反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ	正常 (9例)	軽度 (6例)	中等度 (6例)	重度 (3例)
フィルゴチニブ				
C_{max} (μg/mL)	0.882 (58.2)	0.78 (60.3)	0.936 (47.7)	0.921 (12.1)

パラメータ	正常 (9例)	軽度 (6例)	中等度 (6例)	重度 (3例)
T_{max} (h)	0.8 (0.3-1)	0.5 (0.3-2)	0.6 (0.3-4)	1 (1-1)
$t_{1/2}$ (h)	5.42 (30.2) a)	10.9 (47.1)	10.6 (75.4)	9.03 (51.3)
AUC_{0-24h} (μg・h/mL)	1.82 (51.4) a)	1.89 (29.0)	2.69 (42.5) b)	2.64 (34.2)
GS-829845				
C_{max} (μg/mL)	1.63 (31.9)	1.54 (31.3)	2.35 (35.4)	3.43 (14.6)
T_{max} (h)	3 (2-4)	3.3 (1.5-5)	2.3 (0.5-5)	4 (3-4)
$t_{1/2}$ (h)	20.8 (17.1)	25.4 (24.9)	31.7 (24.9)	43.6 (12.6)
AUC_{0-24h} (μg・h/mL)	24.9 (31.7)	30.1 (29.3)	42.7 (38.4)	66.6 (18.5)

T_{max}は中央値（範囲）を示す。それ以外は、平均値（CV%）を示す。
a）8例
b）5例

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能が正常な被験者に対して、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.6倍及び1.2倍であった。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある被験者を対象とした試験は実施していない[17]（外国人データ）。[2.5、9.3.1 参照]

肝機能障害のある被験者に本剤100mgを単回経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータ

パラメータ	正常（10例）	中等度（10例）
フィルゴチニブ		
C_{max}（μg/mL）	0.802（60.6）	0.723（40.6）
T_{max}（h）	1.00（0.50, 2.00）	1.50（0.50, 2.00）
$t_{1/2}$（h）	5.49（4.17, 5.96）	7.37（6.21, 8.93）
AUC_{inf}（μg・h/mL）	2.00（50.0）	2.42（22.1）
GS-829845		
C_{max}（μg/mL）	1.12（39.9）	0.973（26.3）
T_{max}（h）	3.50（3.00, 4.00）	4.00（3.00, 5.00）
$t_{1/2}$（h）	19.1（15.4, 22.8）	17.2（15.6, 22.4）
AUC_{inf}（μg・h/mL）	32.1（44.7）	33.3（34.7）

T_{max}及び$t_{1/2}$は中央値（第1四分位数，第3四分位数）を示す。それ以外は、平均値（CV%）を示す。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がフィルゴチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitroにおいてフィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質である[14]。

臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[11), 18)]（外国人データ）。

併用薬の存在下におけるフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータの平均比率（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC
イトラコナゾール（強力なP-gp阻害薬）	200mg 単回	100mg 単回	フィルゴチニブ	1.64 (1.29, 2.08)	1.45 (1.33, 1.57)
			GS-829845	0.94 (0.89, 1.01)	1.07 (1.04, 1.10)
リファンピシン（強力なP-gp誘導薬）	600mg 1日1回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.74 (0.64, 0.86)	0.73 (0.69, 0.77)
			GS-829845	0.81 (0.77, 0.85)	0.62 (0.58, 0.66)
ファモチジン（H2受容体拮抗薬）	40mg 1日2回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.82 (0.71, 0.96)	0.98 (0.91, 1.06)
			GS-829845	0.95 (0.88, 1.02)	1.04 (0.96, 1.12)
オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）	40mg 1日1回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.73 (0.63, 0.86)	0.89 (0.83, 0.96)
			GS-829845	1.00 (0.95, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)

**16.7.2 フィルゴチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro試験において、フィルゴチニブはOCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3を、GS-829845はOCT2、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する可能性が示唆された[19]。

臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[18), 20), 21), 33)]（外国人データ）。

フィルゴチニブ存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータの平均比率（90%信頼区間）	
			C_{max}	AUC
ミダゾラム（CYP3Aの基質）	2mg 単回	200mg 1日1回	0.99 (0.88, 1.13)	1.05 (0.95, 1.17)
1' OH-ミダゾラム	2mg 単回	200mg 1日1回	1.09 (0.96, 1.24)	1.11 (0.98, 1.25)
メトホルミン（OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）	850mg 単回	200mg 1日1回	1.02 (0.85, 1.21)	1.02 (0.85, 1.22)
エチニルエストラジオール（経口避妊薬）	0.03mg 単回	200mg 1日1回	1.14 (1.06, 1.22)	1.14 (1.09, 1.18)
レボノルゲストレル（経口避妊薬）	0.15mg 単回	200mg 1日1回	1.05 (0.95, 1.17)	0.95 (0.90, 1.00)
プラバスタチン（OATPの基質）	40mg 単回	200mg 1日1回	1.25 (1.01, 1.54)	1.22 (1.05, 1.41)
ロスバスタチン（OATP及びBCRPの基質）	10mg 単回	200mg 1日1回	1.68 (1.43, 1.97)	1.42 (1.30, 1.57)
アトルバスタチン（OATP及びCYP3Aの基質）	40mg 単回	200mg 1日1回	0.82 (0.69, 0.99)	0.91 (0.84, 0.99)

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（GS-US-417-0301、FINCH 1試験）

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人147例を含む成人1755例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。被験者には、MTX併用下、本剤200mg 1日1回、本剤100mg 1日1回、アダリムマブ2週間に1回、又はプラセボの投与を行った。主要評価項目は、投与12週時のACR20改善率及び投与24週時の手、手首及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの変化量であった。

本剤200mg群及び100mg群の投与12週時のACR20改善率は、プラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[22)]。

投与12週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	アダリムマブ+MTX群	プラセボ +MTX群
ACR20[a)]	76.6 (364/475)	69.8 (335/480)	70.5 (229/325)	49.9 (237/475)
プラセボ +MTX群との差（95%信頼区間）[b)] P値[c)]	26.7 (20.6, 32.8) <0.001	19.9 (13.6, 26.2) <0.001	−	−
ACR50[a)]	47.2 (224/475)	36.5 (175/480)	35.1 (114/325)	19.8 (94/475)
ACR70[a)]	26.1 (124/475)	18.5 (89/480)	14.2 (46/325)	6.7 (32/475)

データは評価項目を達成した被験者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）投与群、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

本剤200mg群及び100mg群の投与24週時の全体集団におけるmTSSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して小さく、構造的損傷の進展防止に統計学的有意差が認められた[22)]。

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	アダリムマブ+MTX群	プラセボ +MTX群
ベースラインからの変化量[a)]	0.13±0.94 (405)	0.17±0.91 (404)	0.16±0.95 (271)	0.37±1.42 (351)
プラセボ +MTX群との差（95%信頼区間）[b,c)] P値[b)]	−0.27 (−0.43, −0.12) <0.001	−0.25 (−0.40, −0.10) 0.001	−	−

a）平均値±標準偏差（ベースライン及び投与24週時の両方でデータがあった例数）
b）投与、来院（カテゴリカルとして）、来院別投与、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）
c）MMRMモデルでの最小二乗平均及び95%信頼区間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で47.3（12.41）週、本剤100mg群で47.1（12.39）週、アダリムマブ群で46.6（13.20）週、プラセボ群で21.8（5.37）週であり、投与24週時にプラセボから本剤200mgに再無作為化された群で27.0（4.59）週、プラセボから本剤100mgに再無作為化された群で27.4（2.97）週であった。各投与群の有害事象

は本剤200mg群で352例（74.1%）、本剤100mg群で350例（72.9%）、アダリムマブ群で239例（73.5%）、プラセボ群で254例（53.5%）、プラセボから本剤200mgに投与24週時に再無作為化された群で92例（48.4%）、プラセボから本剤100mgに再無作為化された群では97例（50.8%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、悪心（12例、2.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球減少症（各11例、2.3%）、上気道感染及び気管支炎（各10例、2.1%）、本剤100mg群で、上気道感染及び上咽頭炎（各15例、3.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12例、2.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11例、2.3%）、尿路感染（10例、2.1%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0302、FINCH 2試験）

1剤以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人40例を含む成人448例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）併用下、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボの投与を行った。主要評価項目は、投与12週時のACR20改善率であった。

本剤200mg群及び100mg群の投与12週時のACR20改善率は、プラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[23]。

投与12週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +csDMARD群	本剤100mg +csDMARD群	プラセボ +csDMARD群
ACR20[a]	66.0 (97/147)	57.5 (88/153)	31.1 (46/148)
プラセボ +csDMARD群との差 (95%信頼区間)[b] P値[c]	34.9 (23.5, 46.3) <0.001	26.4 (15.0, 37.9) <0.001	−
ACR50[a]	42.9 (63/147)	32.0 (49/153)	14.9 (22/148)
ACR70[a]	21.8 (32/147)	14.4 (22/153)	6.8 (10/148)

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）投与群、地域、bDMARD前治療数、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で22.8（3.92）週、本剤100mg群で21.5（5.43）週、プラセボ群で19.8（6.60）週であった。有害事象を発現した患者の割合は各投与群で類似しており、本剤200mg群で102例（69.4%）、本剤100mg群で97例（63.4%）、プラセボ群で100例（67.6%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、上咽頭炎（6例、4.1%）、悪心（5例、3.4%）、リンパ球減少症及び頭痛（各4例、2.7%）、便秘（3例、2.0%）、本剤100mg群で、咽頭炎（3例、2.0%）であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0303、FINCH 3試験）

MTXによる治療経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人71例を含む成人1249例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回とMTXの併用投与、本剤100mg 1日1回とMTXの併用投与、本剤200mg 1日1回単独投与、又はMTX単独投与を行った。主要評価項目は、投与24週時のACR20改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量であった。

本剤200mgとMTXの併用群及び本剤100mgとMTXの併用群の投与24週時のACR20改善率は、MTX単独群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[24]。

投与24週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	本剤200mg 群	MTX群
ACR20[a]	81.0 (337/416)	80.2 (166/207)	78.1 (164/210)	71.4 (297/416)
MTX群との差 (95%信頼区間)[b] P値[c]	9.6 (3.6, 15.6) <0.001	8.8 (1.5, 16.1) 0.017	6.7 (−0.7, 14.1) −	−
ACR50[a]	61.5 (256/416)	57.0 (118/207)	58.1 (122/210)	45.7 (190/416)
ACR70[a]	43.8 (182/416)	40.1 (83/207)	40.0 (84/210)	26.0 (108/416)

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）地域、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

本剤200mgとMTXの併用群及び本剤100mgとMTXの併用群の投与24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量は、MTX単独群と比較して統計学的有意差は認められなかった[24]。

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	本剤200mg 群	MTX群
ベースラインからの変化量[a]	0.21±1.68 (355)	0.22±1.53 (184)	−0.04±1.71 (173)	0.51±2.89 (356)
MTX群との差 (95%信頼区間)[b,c] P値[b]	−0.29 (−0.61, 0.02) 0.068	−0.29 (−0.67, 0.10) −	−0.55 (−0.94, −0.16) −	−

a）平均値±標準偏差（ベースライン及び投与24週時の両方でデータがあった例数）
b）投与、来院（カテゴリカルとして）、来院別投与、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）
c）MMRMモデルでの最小二乗平均及び95%信頼区間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mgとMTXの併用群で46.4（13.29）週、本剤100mgとMTXの併用群で47.4（12.14）週、本剤200mg単独群で46.3（13.92）週、MTX単独群で44.7（14.42）週であった。各投与群の有害事象は本剤200mgとMTXの併用群で318例（76.4%）、本剤100mgとMTXの併用群で164例（79.2%）、本剤200mg単独群で143例（68.1%）、MTX単独群で305例（73.3%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mgとMTXの併用群で、悪心（34例、8.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（19例、4.6%）、上気道感染及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各14例、3.4%）、脱毛症（13例、3.1%）、白血球減少症（12例、2.9%）、上腹部痛（9例、2.2%）、本剤100mgとMTXの併用群で、悪心（26例、12.6%）、脱毛症（14例、6.8%）、上咽頭炎、下痢及び頭痛（各6例、2.9%）、尿路感染及びアフタ性潰瘍（各5例、2.4%）、本剤200mg単独群で、悪心（10例、4.8%）、上咽頭炎（6例、2.9%）、上腹部痛（5例、2.4%）であった。

＊17.1.4 国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898、SELECTION試験）

(1) 生物製剤による治療経験のない潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験

生物製剤による治療経験のない中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人37例を含む成人659例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与10週時に内視鏡所見/直腸出血/排便回数（EBS）寛解（Mayoスコアの内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1である場合と定義した）を達成した被験者の割合は、本剤200mg群がプラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[25]。

投与10週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

本剤200mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[a] P値[b,c]
26.1（64/245）	15.3（21/137）	10.8（2.1, 19.5） 0.0157

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
c）仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で11.0（1.05）週、プラセボ群で10.8（1.56）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で103例（42.0%）、プラセボ群で57例（41.6%）であった。主な副作用（発現例数が2例以上）は、本剤200mg群で、貧血、好中球減少症、白血球減少症、潰瘍性大腸炎、悪心及び頭痛（各2例、0.8%）であった。

(2) 生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験

生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人72例を含む成人689例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与10週時にEBS寛解を達成した被験者の割合は、本剤200mg群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった[26]。

投与10週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

本剤200mg群	プラセボ群[a]	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[b] P値[c,d]
11.5（30/262）	4.7（6/128）	6.8（0.9, 12.7） 0.0261

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。

a）前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性被験者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの被験者を除外して行った。
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
d）仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で10.6（1.93）週、プラセボ群で10.5（2.22）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で169例（64.5%）、プラセボ群で100例（70.4%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、頭痛（7例、2.7%）及び潰瘍性大腸炎（6例、2.3%）であった。

(3) 潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解維持試験

寛解導入試験において投与10週時にEBS寛解又はMayoスコア改善（ベースラインからのMayoスコアの3ポイント以上かつ30%以上の減少、うち直腸出血サブスコアについては1ポイント以上の減少もしくはそのサブスコアが0又は1である場合と定義した）のいずれかを達成した潰瘍性大腸炎患者（日本人54例を含む成人664例）を対象として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。寛解導入試験で本剤200mg群、本剤100mg群及びプラセボ群であった被験者には、それぞれ本剤200mg 1日1回投与又はプラセボ投与、本剤100mg 1日1回投与又はプラセボ投与、及びプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与58週時にEBS寛解を達成した被験者の割合は、本剤200mg群及び本剤100mg群が、それぞれのプラセボへの切替え群（寛解導入試験での本剤200mg投与又は本剤100mg投与から寛解維持試験開始時にプラセボ投与へ切替えられた被験者）と比較して高く、統計学的有意差が認められた[25]。

投与58週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

寛解維持試験投与群（投与11～58週）	本剤200mg群	プラセボへの切替え群	プラセボへの切替え群との差（95%信頼区間）[a] P値[b]
生物製剤未治療及び既治療[c]	37.2 (74/199)	11.2 (11/98)	26.0（16.0, 35.9） <0.0001
生物製剤未治療	48.6 (52/107)	16.7 (9/54)	－
生物製剤既治療[c]	23.9 (22/92)	4.5 (2/44)	－
寛解維持試験投与群（投与11～58週）	本剤100mg群	プラセボへの切替え群	プラセボへの切替え群との差（95%信頼区間）[a] P値[b]
生物製剤未治療及び既治療[c]	23.8 (41/172)	13.5 (12/89)	10.4（-0.0, 20.7） 0.0420
生物製剤未治療	26.7 (28/105)	16.7 (9/54)	－
生物製剤既治療[c]	19.4 (13/67)	8.6 (3/35)	－

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
c）生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で39.4（14.33）週、本剤200mgからプラセボへの切替え群で28.8（17.68）週、本剤100mg群で34.5（16.84）週、本剤100mgからプラセボへの切替え群で29.2（18.57）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で135例（66.8%）、本剤200mgからプラセボへの切替え群で59例（59.6%）、本剤100mg群で108例（60.3%）、本剤100mgからプラセボへの切替え群で60例（65.9%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、潰瘍性大腸炎及び好中球減少症（各4例、2.0%）本剤100mg群で潰瘍性大腸炎（4例、2.2%）であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図への影響

外国人健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験において、フィルゴチニブ及びGS-829845は、臨床曝露量を超える曝露量（関節リウマチ患者にフィルゴチニブ200mgを投与したときの定常状態におけるC_{max}のそれぞれ約4.4倍及び2.1倍）でQT/QTc間隔に影響を及ぼさなかった[27]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）に対する選択的かつ可逆的なアデノシン三リン酸（ATP）競合的阻害剤である。JAKは、サイトカイン又は成長因子-受容体相互作用から生じるシグナルを細胞膜に伝達し、造血、サイトカインシグナル伝達、及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を及ぼす細胞内酵素である。シグナル伝達経路内で、JAKは遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化し、活性化する。フィルゴチニブはSTATのリン酸化と活性化を阻害することによってシグナル伝達経路を調節する。

18.2 JAK阻害活性

生化学アッセイにおいて、フィルゴチニブはJAK1、JAK2、JAK3及びTYK2を阻害し、IC_{50}はそれぞれ10～53nmol/L、28～70nmol/L、311～810nmol/L及び116～177nmol/Lであった[28]。細胞アッセイにおいて、フィルゴチニブはJAK1を介した種々のSTATのリン酸化を阻害し、IC_{50}は179～3364nmol/Lであった[29]。サイトカイン及び成長因子刺激全血アッセイにおいて、フィルゴチニブは、JAK1依存性のSTAT1のリン酸化及びJAK2依存性のSTAT3又はSTAT5のリン酸化を阻害し、IC_{50}はそれぞれ506～1180nmol/L及び7118～17453nmol/Lであった[30]。フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の活性は、in vitroでフィルゴチニブの約1/10であったが、同様のJAK選択性を示した[28]。

18.3 コラーゲン誘発関節炎モデルに対する抑制作用

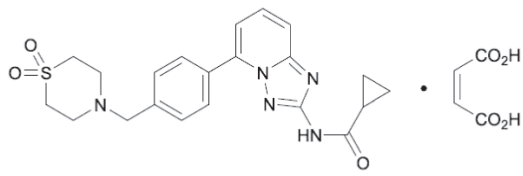
フィルゴチニブはラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて、炎症スコア、足蹠浮腫、Larsenスコア及び踵骨浸食を用量依存的に抑制した[31]。

＊18.4 腸管炎症モデルに対する抑制作用

フィルゴチニブはマウスのデキストラン硫酸ナトリウム誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデルにおいて、体重、便の硬さ、腸出血及び結腸炎症の病理組織学的炎症像を改善し、腸管炎症を抑制した[32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩（Filgotinib Maleate）[JAN]
化学名：*N*-(5-{4-[(1,1-Dioxo-λ^6-thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide monomaleate
分子式：$C_{21}H_{23}N_5O_3S \cdot C_4H_4O_4$
分子量：541.58
構造式：



性　状：白色～微黄白色の固体
溶解性：ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、テトラヒドロフラン又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）、アセトン、2-プロパノール又はアセトニトリルに極めて溶けにくい。
融　点：約237℃（フィルゴチニブ遊離塩基として）
分配係数：Log P=1.4（1-オクタノール/pH7.4のリン酸塩緩衝液）

21. 承認条件

〈効能共通〉

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 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集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。

＊〈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

ジセレカ®錠200mg：14錠（14錠×1）PTP（乾燥剤入り）
ジセレカ®錠100mg：14錠（14錠×1）PTP（乾燥剤入り）

23. 主要文献

1) 社内資料：雄生殖毒性（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.9.2.2）JYS-0048
2) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2）JYS-0039
3) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2）JYS-0040
4) 社内資料：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（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.4.5.1、2.6.6.6.3.1）JYS-0041
5) 社内資料：がん原性試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.2）JYS-0047
6) 社内資料：がん原性試験（マウス）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.1）JYS-0046
7) 社内資料：日本人及び外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.4）JYS-0008
8) 社内資料：母集団薬物動態解析-RA（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.5）JYS-0029
9) 社内資料：母集団薬物動態解析-UC（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.6.2.1）JYS-0220
10) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）JYS-0032
11) 社内資料：食事の影響並びにイトラコナゾール、ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.4、2.7.2.3.4.6）JYS-0007
12) 社内資料：血漿蛋白結合率（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）JYS-0042
13) 社内資料：男性健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.4.4）JYS-0011
14) 社内資料：外因性要因；P-gp（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.1、2.7.2.3.4.6）JYS-0030
15) 社内資料：In vitro代謝酵素の検討（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5.1、2.7.2.3.4.3）JYS-0043
16) 社内資料：腎機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.2、2.7.2.3.4.5）JYS-0006
17) 社内資料：肝機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.3、2.7.2.3.2.2.2）JYS-0013
18) 社内資料：薬物相互作用；リファンピシン及びメトホルミン（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）JYS-0016
19) 社内資料：薬物相互作用；トランスポーター（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7.5）JYS-0031
20) 社内資料：薬物相互作用；ミダゾラム（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）JYS-0014
21) 社内資料：薬物相互作用；エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）JYS-0015
22) Combe B. et al.：Ann Rheum Dis. 2021 Jul 80（7）：848-858 JYS-0186
23) Genovese MC. et al.：JAMA. 2019 Jul 23；322（4）：315-325 JYS-0061
24) Westhovens R. et al.：Ann Rheum Dis. 2021 Jan 15；80（6）：727-738 JYS-0187
25) Feagan BG. et al.：Lancet. 2021 Jun 19；397（10292）：2372-2384 JYS-0195
26) 社内資料：SELECTION（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1）JYS-0221
27) 社内資料：QT/QTc間隔に及ぼす影響を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.5、2.7.2.3.3.3.2）JYS-0009
28) 社内資料：非臨床薬理-In vitro生化学アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.1）JYS-0024
29) 社内資料：非臨床薬理-細胞アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.2）JYS-0026
30) 社内資料：非臨床薬理-全血アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.3）JYS-0025
31) 社内資料：非臨床薬理-ラットCIAモデル（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.2、2.6.2.2.2）JYS-0028
32) 社内資料：非臨床薬理-マウスDSS誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデル（2022年3月28日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1）JYS-0222
33) Anderson K. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 Feb 11（2）：235-245 JYS-0263

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616　東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル　0120-506-295
FAX　03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイアル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

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

Ⓡ：登録商標

06-GS
DI-T-JYS106
PI-JYS-005

KN
＊＊2024年8月改訂（第4版）
＊2021年10月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること。

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） 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）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること。

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。［9.5.2参照］

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

8.6 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

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。

＊＊9.5.2 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。[8.4参照]

＊＊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。ヒトにおいてごく少量乳汁中へ移行することが報告されている。[1)-3)]

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(乾癬性関節炎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、乾癬性関節炎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(乾癬性関節炎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、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎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[4]。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[5]。

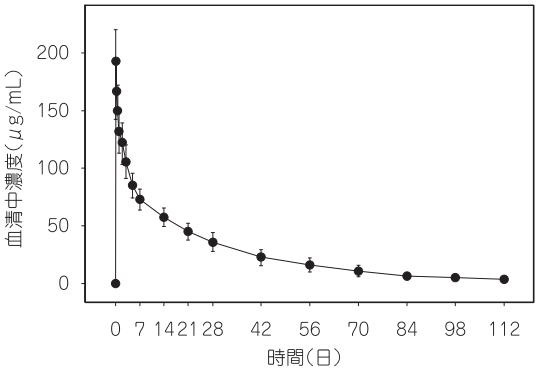
16. 薬物動態

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。[6]（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_{∞} （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。[7]［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。[8]［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[9]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。[10]

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。[11]

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。[8]

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[12)]、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した[13)]。

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[14)]。

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) Klenske E, et al.：J Crohns Colitis. 2019; 13: 267-269
＊＊2) Bar-Gil Shitrit A, et al.：Inflamm Bowel Dis. 2021; 27: 742-745
＊＊3) Matro R, et al.：Gastroenterology. 2018; 155: 696-704
4) Langowsk JL, et al.：Nature. 2006; 442: 461-465
5) Maeda A, et al.：Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
6) 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)
7) 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)
8) 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)
9) Tabrizi MA, et al.：Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
10) 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)
11) 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)
12) Luo J, et al.：J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
13) 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)
14) 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

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

QN
＊＊2024年8月改訂（第4版、再審査結果）
＊2021年10月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること。

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） 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、乾癬性関節炎
○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

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎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

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

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。

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

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）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること。）

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。[9.5.2参照]

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

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

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。

＊＊**9.5.2** 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。[8.4参照]

＊＊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。ヒトにおいてごく少量乳汁中へ移行することが報告されている。[1)-3)]

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（乾癬性関節炎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、乾癬性関節炎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（乾癬性関節炎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、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎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[4]。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[5]。

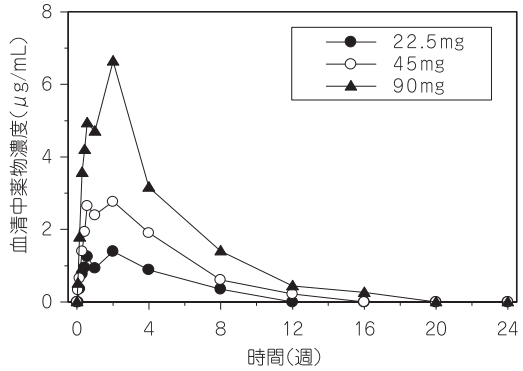
16. 薬物動態

＊＊16.1 血中濃度

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

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_{∞}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。[6]



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

薬物動態パラメータ

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

中央値（四分位範囲）、各6例
※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。[7]

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）[8]

〈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。[9]

〈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。[10]

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[11]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

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

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乾癬性関節炎（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。[7]

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。[9)]

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。[10)]

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[12)]、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した[13)]。

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[14)]。

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

0.5mL［1シリンジ］

23．主要文献

＊＊1）Klenske E, et al.: J Crohns Colitis. 2019; 13: 267-269
＊＊2）Bar-Gil Shitrit A, et al.: Inflamm Bowel Dis. 2021; 27: 742-745
＊＊3）Matro R, et al.: Gastroenterology. 2018; 155: 696-704
4）Langowsk JL, et al.: Nature. 2006; 442: 461-465
5）Maeda A, et al.: Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
6）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）
7）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）
8）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）
9）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）
10）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）
11）Tabrizi MA, et al.:Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
12）Luo J, et al.：J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
13）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）
14）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

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

最新の添付文書を参照すること。

＊2024年12月改訂（第2版）
2023年1月改訂

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 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 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 23.63mg L-アルギニン塩酸塩 145.34mg 精製白糖 552mg 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 （凍結乾燥製剤）
pH	6.3[注)]
浸透圧比	約1[注)] （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]

＊**11.1.4 間質性肺疾患**（頻度不明）

間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、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。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、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

	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]

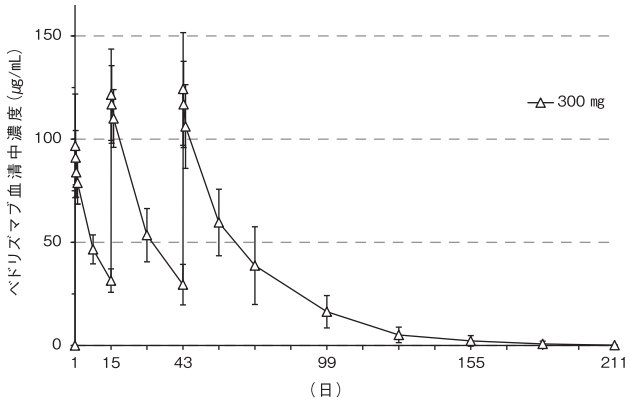
15.1.2 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている[3]。

16. 薬物動態

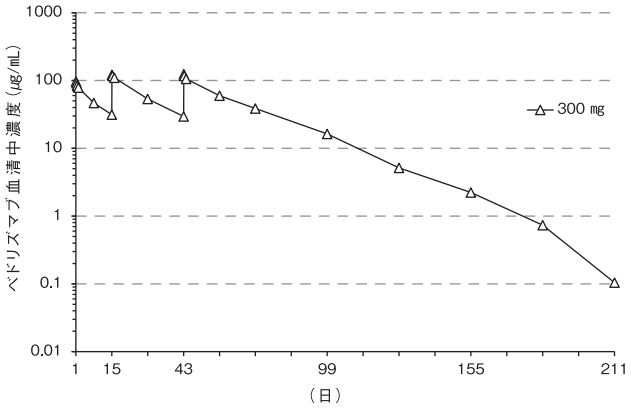
16.1 血中濃度

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

最新の添付文書を参照すること。

018

日本標準商品分類番号
873999

2024年6月改訂（第8版、再審査結果）
*2024年1月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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 トファシチニブクエン酸塩 8.078mg （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 5	白色 フィルム 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 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラパミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、アタザナビル、ネルフィナビル) ニルマトレルビル・リトナビル グレープフルーツ [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 [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。 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 抗てんかん剤 (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) リファンピシン リファブチン モダフィニル 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 [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		ざ瘡
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]。

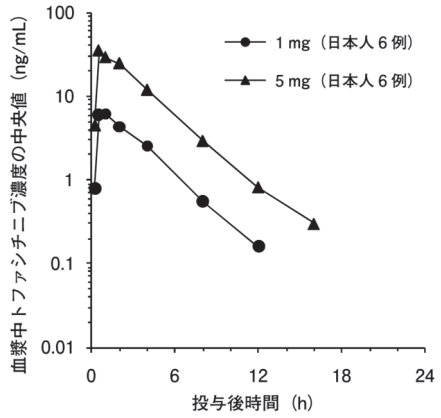
16. 薬物動態

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_{τ} 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 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C_{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t_{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (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 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C_{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t_{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
$t_{1/2}$ (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (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）χ^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[h)]
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）

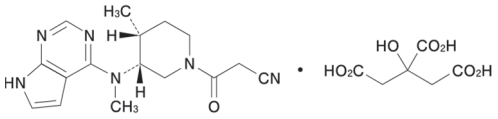
化学名：3-{(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile monocitrate

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：



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
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

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

XN
＊2024年8月改訂（第7版）
2024年1月改訂（第6版、再審査結果）
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること。

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電子添文についても熟読し、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TNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

また、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-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-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 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

〈シリンジ〉

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。

〈オートインジェクター〉

14.3.2 投与は、腹部又は大腿部を選ぶこと。

〈製剤共通〉

14.3.3 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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎、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

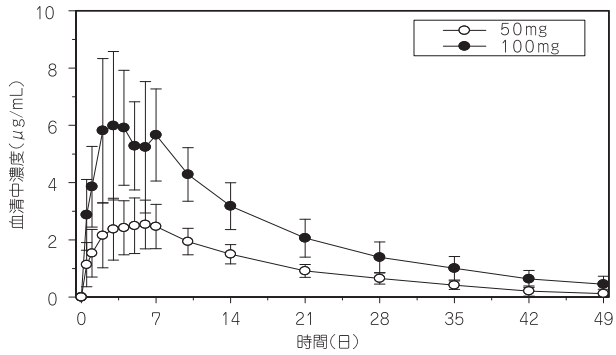
15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

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_{∞}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_{∞}（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_{∞}（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回皮復皮下投与した。[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回皮復皮下投与した。[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TNFαに対して選択的に結合し、以下の作用を示した[15),16)]。

・TNFαのTNF受容体への結合を阻害した。
・TNFα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TNFα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α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（γ1鎖）2分子及び215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：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。

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TNFα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TNFα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：TNFα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

712000/R43

最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年2月改訂（第5版）
＊2023年6月改訂（第4版）

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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎、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 40mgペン0.4mL	80mgシリンジ0.8mL 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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎、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（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。[9.1.6参照]

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β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK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、乾癬性関節炎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、乾癬性関節炎、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。

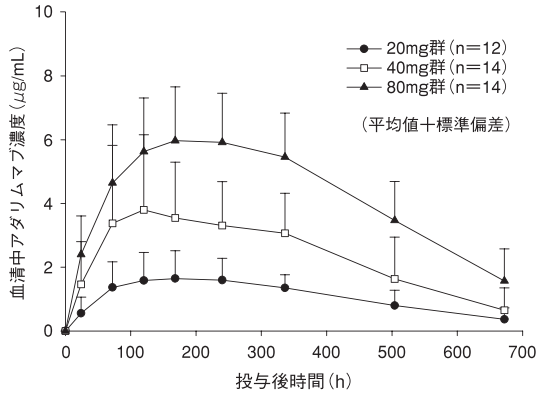
16．薬物動態

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、乾癬性関節炎、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χ^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、乾癬性関節炎、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（乾癬性関節炎）（参考）

中等症又は重症の活動性乾癬性関節炎患者（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。

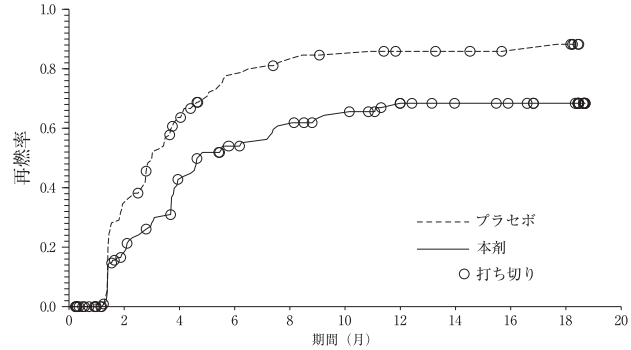
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈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

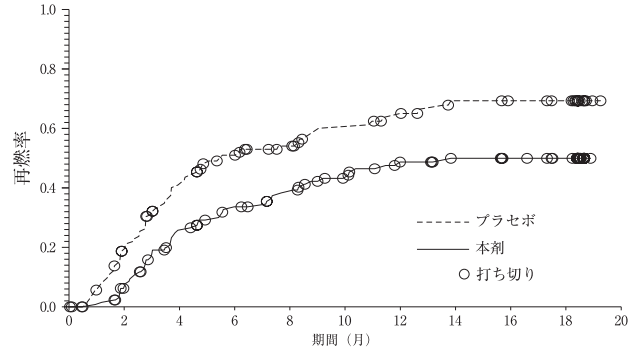
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

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TNFαに選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した。
・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFα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TNFα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TNFα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TNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

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

*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

最新の添付文書を参照すること。

＊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）

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00013
販売開始	2002年５月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照］

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

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

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

〈乾癬〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病〉

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈川崎病の急性期〉

1.10 本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈クローン病〉

1.11 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.12 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者［1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照］

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

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○ 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

○ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○ 強直性脊椎炎
○ 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
○ 川崎病の急性期
○ 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
○ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈乾癬〉

5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

5.5 過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈川崎病の急性期〉

5.6 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈乾癬〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

〈強直性脊椎炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

〈クローン病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈効能共通〉

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ〉

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある[1)]。

7.4 本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.5 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈乾癬〉

7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

7.9 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

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

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊9.1.1 感染症（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。

レミケード®
点滴静注用100
REMICADE®

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

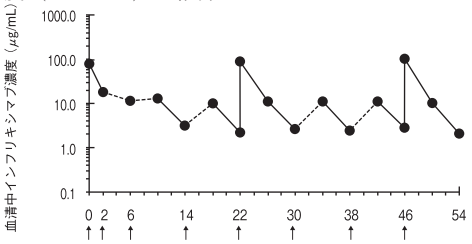
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈クローン病〉

16.1.1 反復投与における薬物動態

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



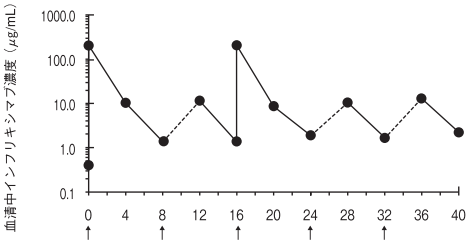
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態

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



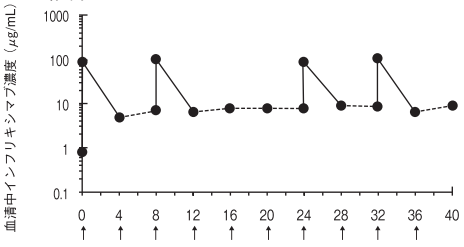
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

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



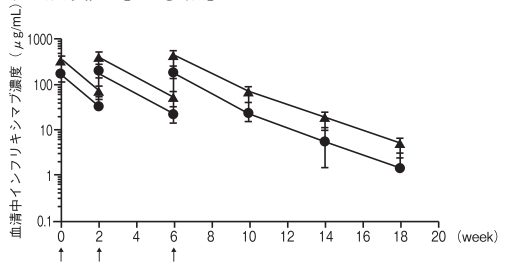
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

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

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

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

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



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

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

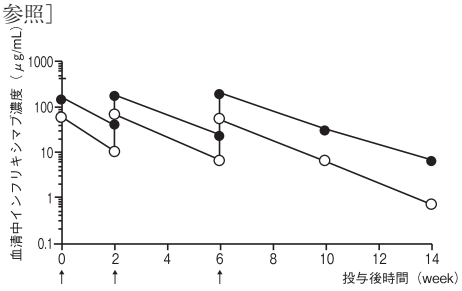
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

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



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

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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

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

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

16.1.7 反復投与における薬物動態

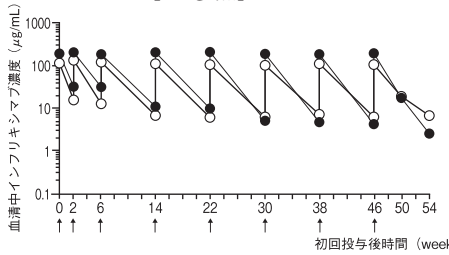
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8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

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

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



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

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

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

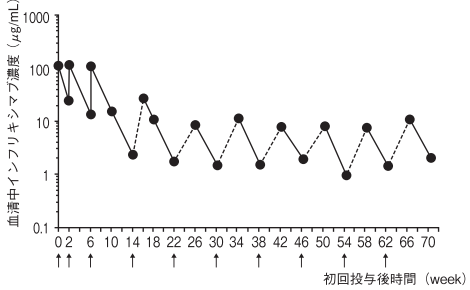
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

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



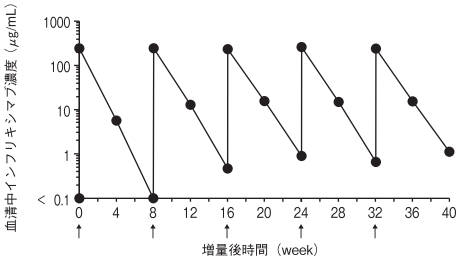
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン，n=27～35)
↑：レミケード投与

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.10 増量投与における薬物動態

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

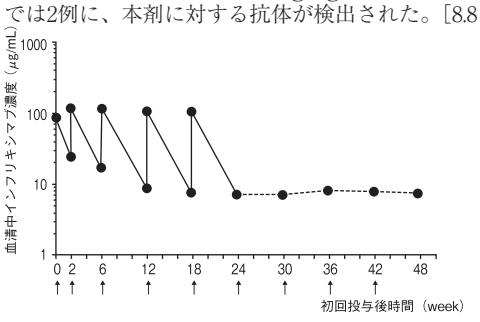
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

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

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

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



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

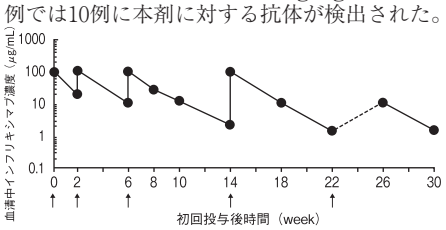
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

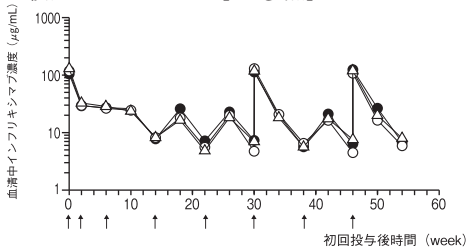
16.1.13 反復投与における薬物動態

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

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

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



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

・腸管型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

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

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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

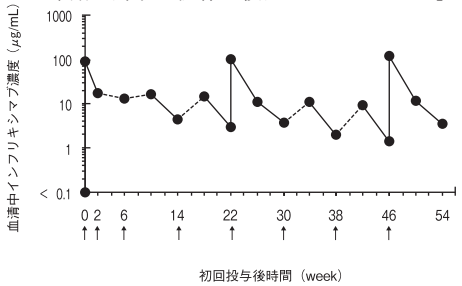
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) **増量投与における薬物動態**

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

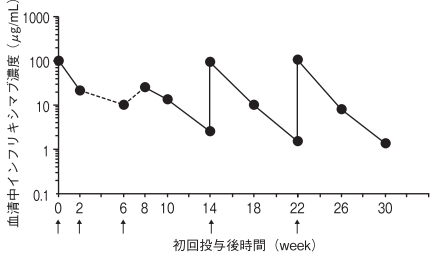
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

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

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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

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

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

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

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

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

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

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

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

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

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

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

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

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

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

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

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

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

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

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

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

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

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

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

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

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

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

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

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

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

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

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

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

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

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

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

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

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

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

17.1.14 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

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

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

17.1.15 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

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

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

〈強直性脊椎炎〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

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

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

17.1.17 海外第Ⅲ相試験（ASSERT試験）

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

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

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

17.1.19 国内小児試験

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

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

17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

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

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

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

17.1.21 国内第Ⅲ相試験

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

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

17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

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

なお、3例に副作用は認められなかった。

〈川崎病の急性期〉

17.1.23 国内第Ⅲ相試験

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 可溶性TNF α 結合作用

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

18.3 IL-6産生抑制作用

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

18.4 膜結合型TNF α 発現細胞に対する傷害作用

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

18.5 受容体結合TNF α 解離作用

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

18.6 TNF α 生物活性に対する中和作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

分子量：約149,000

本　質：ヒトIgG_1定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg［1バイアル（20mL容器）］

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 製造元

Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

最新の添付文書を参照すること。

AN
202x 年 x 月作成（第 1 版）

貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：24 ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒト IL-23p19 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※

グセルクマブ（遺伝子組換え）製剤

トレムフィア®点滴静注 200mg

Tremfya® Intravenous Infusion

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との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、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、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、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 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	トレムフィア点滴静注 200mg
有効成分	（1 バイアル 20mL 中） グセルクマブ（遺伝子組換え）200mg 含有
添加剤	精製白糖 1700mg、L-ヒスチジン 11.3mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 26.6mg、ポリソルベート 80 10.0mg、L-メチオニン 8.0mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.4mg

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

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.3～6.3
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、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を初回、4 週後、8 週後に点滴静注する。

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、本剤の 3 回目投与の 8 週後から、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること。なお、患者の状態に応じ、本剤 3 回目投与の 4 週後から皮下投与用製剤の投与を開始することもできる（維持療法における用法・用量は、グセルクマブ（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）。

7.2 本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節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症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]

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

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

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

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、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、8.2 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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2 参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

・インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.5 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中への移行は不明である。

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。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（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、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）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

	1%以上[注)]	1%未満[注)]	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、単純ヘルペス	白癬感染、胃腸炎
神経系障害	頭痛		
胃腸障害		下痢	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇、好中球数減少	

注）発現頻度は UCO3001 試験（寛解導入試験 1 の 200mg 群及び寛解導入試験 2）の結果から算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌的に希釈調製を行うこと。本剤は 1 回使い切りのバイアル製剤である。

14.1.2 調製前に本剤を目視で確認すること。本剤は無色～淡黄色の澄明な溶液であり、半透明の微粒子を含むことがある。大きい粒子や変色又は濁りが認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 日局生理食塩液 250mL 点滴バッグから 20mL を抜き取り、廃棄する。本剤 20mL をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液 250mL 点滴バッグに加え、穏やかに混合する。

14.1.4 調製後、室温で保管する場合は 30℃、10 時間を超えないこと。

14.1.5 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に希釈液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。

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 10 時間以内に投与を完了すること。

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 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 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3004）では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した 180 例中 13 例（7.2%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 1 例（1/180 例、0.6%）に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3005）ではグセルクマブ皮下投与用製剤を投与した 21 例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第III相臨床試験（CNTO1959PPP3001）では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した 156 例中 4 例（2.6%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。

局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734 例中 104 例（6.0%）が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 7 例（7/1734 例、0.4%）に中和抗体が認められた。潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 IIb/III 試験（CNTO1959UCO3001）では 523 例中 61 例（11.7%）が寛解維持試験の 44 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で 11 例（11/523 例、2.1%）に中和抗体が認められた。

15.1.2 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、グセルクマブ皮下投与用製剤投与群 180 例（161 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100 人年（1/180 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験の 48 週までの併合解析の結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数 1367 例、1019 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100 人年（3/1367 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった［標準化発生比 : 0.68（95%信頼区間 : 0.14，2.00）］。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100 人年（6/1367 例）であった。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の 52 週までの結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数 157 例、135 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100 人年（1/157 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。

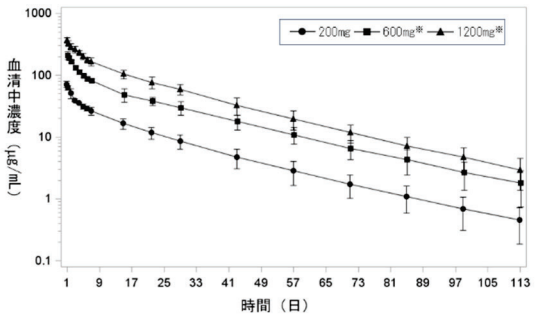
潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 IIb/III 相試験における寛解導入試験の 12 週までの結果（グセルクマブ点滴静注製剤投与例数 548 例）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合は、0.2%（1/548 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現割合は、0.4%（2/548 例）であった。[1.1、8.5 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤 200mg、600mg※及び 1200mg※を単回静脈内投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は、約 18～20 日の消失半減期で低下した。[1)]



日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移（平均値±SD、各群 6 例）

日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値（SD））

用量	200mg（6 例）	600mg※（6 例）	1200mg※（6 例）
C_{max}（μg/mL）	71.6 (7.97)	216 (22.3)	369 (35.3)
AUC_{∞}（μg･day/mL）	798 (152)	2637 (439)	5136 (905)
$t_{1/2}$（day）	18.4 (2.5)	20.0 (2.3)	18.7 (2.1)

※本剤の承認用量は 1 回 200mg である。

16.1.2 反復投与

潰瘍性大腸炎患者に導入投与として本剤 200mg を 0、4 及び 8 週に静脈内投与したとき、8 週時点の平均最高血清中濃度は 68.6μg/mL であった。[2)、3)]

16.7 薬物相互作用

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム［CYP3A4 基質］、ワルファリン［CYP2C9 基質］、オメプラゾール［CYP2C19 基質］、デキストロメトルファン［CYP2D6 基質］及びカフェイン［CYP1A2 基質］）をグセルクマブ皮下投与用製剤 200mg 単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。[4)]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第 IIb/III 相国際共同臨床試験（UCO3001 試験、寛解導入試験 2）

既存治療［6-メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン（AZA）又はコルチコステロイド］又は advanced therapy［TNFα 拮抗薬、ベドリズマブ（遺伝子組換え）又はトファシチニブ］で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症[注 1)]の活動期潰瘍性大腸炎患者 736 例（日本人 61 例）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 200mg 又はプラセボを 0、4、8 週に点滴静注した。Modified Mayo スコアが 5～9 点であった 701 例（日本人 58 例）において、主要評価項目である 12 週時点の clinical remission[注 2)]が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 7.9%に対し、本剤 200mg 群で 22.6%であった。[3)、5)]

注1） Modified Mayo スコアが 4～9 点であり、直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡所見サブスコアが 2 点以上である患者

注2） 排便回数サブスコアが 0 又は 1、直腸出血サブスコアが 0、及び内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で（排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから増加していない場合）内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない。

投与 12 週後の clinical remission

投与量	プラセボ	200mg
Clinical remission rate（12 週時）	7.9% (22/280 例)	22.6% (95/421 例)
群間差［95%信頼区間］[a]	—	14.9%[b] ［9.9%, 19.9%］

a：ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

b：p<0.001、対プラセボ群、advanced therapy 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

本剤 200mg の副作用発現頻度は、13.0%（57 例/440 例）であった。主な副作用は、発疹 5 例（1.1%）、頭痛 5 例（1.1%）、関節痛 4 例（0.9%）、好中球数減少 3 例（0.7%）、気道感染 3 例（0.7%）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）-23 を構成する p19 サブユニットに、高い特異性及び親和性で結合し IL-12Rβ1 及び IL-23R で構成される IL-23 受容体複合体への IL-23 の結合を阻害した。[6)、7)]

18.2. 薬理作用

本剤は、*in vitro* 試験において、IL-23 によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT 細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した。[7)]また、炎症組織での IL-23 の主な産生細胞である骨髄系細胞上の免疫グロブリン Fcγ 受容体 I（CD64）に結合し、同時に産生される IL-23 を捕捉した。[8)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グセルクマブ（遺伝子組換え）
［Guselkumab（Genetical Recombination）］

分子式：H 鎖　$C_{2207}H_{3394}N_{574}O_{669}S_{16}$
L 鎖　$C_{1000}H_{1557}N_{267}O_{329}S_5$

分子量：約 146,000

本　質：ヒトインターロイキン-23 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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

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

22. 包装

20mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1) 社内資料：CNTO1959CRD1002 試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.3）
2) 社内資料：CNTO1959UCO3001 試験、寛解導入試験 1（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.4）
3) 社内資料：CNTO1959UCO3001 試験、寛解導入試験 2（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.5）
4) 社内資料：CNTO1959PSO1003 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.14）
5) 社内資料：CNTO1959UCO3001 試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.3.1）
6) 社内資料：グセルクマブのヒト IL-23 への結合親和性（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2）
7) 社内資料：ヒト IL-23 の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2）
8) 社内資料：ヒト炎症性単球上の CD64 に対するグセルクマブの結合及び同細胞により産生される IL-23 への同時結合の評価（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2）

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
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

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

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....2
1.8.1.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....2
1.8.1.2　用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....3
1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....3

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能又は効果（案）

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）

(2) 設定根拠

グセルクマブ（以下，本剤）の効能又は効果（案）は，既存治療（6-MP，AZA 及びコルチコステロイド）又は Advanced therapy（ADT）（TNFα 拮抗薬，ベドリズマブ又はトファシチニブ）で効果不十分あるいは忍容性不良の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験である第 2b/3 相国際共同試験（CNTO1959UCO3001 試験，以下 UCO3001 試験）の寛解導入試験［寛解導入試験 1（Induction study 1，以下 IS-1），寛解導入試験 2（Induction study 2，以下 IS-2）］の結果に基づき設定した。

UCO3001 試験に組み入れられた被験者のベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は，中等症から重症の活動期 UC 患者の特性を表すものであった。IS-1 及び IS-2 に組み入れられた被験者のうち，ADT-failure の被験者は 492 例（48.5%），経口コルチコステロイド又は免疫調節薬の治療で効果不十分又は無効であった被験者は 946 例（93.3%）であった。

IS-1 の主要評価項目である Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較して本剤 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の両群で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。重要な副次評価項目でも同様の傾向が認められた。

IS-2 の主要評価項目である Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（7.9%）と比較して本剤 200 mg IV 群（22.6%）で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。さらに，重要な副次評価項目では，ほぼ全ての評価項目でプラセボ IV 群と比較して本剤 200 mg IV 群で統計学的に有意な改善（$p < 0.001$）が認められた。

IS-1 及び IS-2 の日本人集団でも，主要評価項目及び重要な副次評価項目で全体集団と同様に有効性が認められた。

UCO3001 試験での本剤 IV 導入投与時の安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。また，日本人被験者での安全性プロファイルも良好であり，全体集団とおおむね同様であった。

以上のことから，本剤の効能又は効果（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。

1.8.1.2　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

(1) 用法及び用量（案）

通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 200 mg を初回，4 週後，8 週後に点滴静注する。

(2) 設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は，UCO3001 試験の IS-1 及び IS-2 の結果に基づき設定した。

IS-1 の中間解析結果から，本剤 IV 導入投与のいずれの用量（200 mg，400 mg）でも安全性上の懸念は認められず，プラセボ IV 群と比較して本剤 IV 群で Week I-12 に良好な有効性が認められた。IS-1 で本剤 400 mg IV 導入投与の 200 mg IV 導入投与に対する明らかな臨床的ベネフィットは示されなかったことから，IS-2 では本剤 IV 導入投与の用量として 200 mg を選択した。

IS-2 では，主要評価項目である Week I-12 の clinical remission，及びほとんどの重要な副次評価項目について，プラセボ IV 群と比較して本剤 200 mg IV 群で統計学的に有意（$p < 0.001$）かつ臨床的に意味のある有効性が認められた。

さらに，IS-1 及び IS-2 を併合した E-R 解析では，CL 又は $t_{1/2}$ を考慮したとき，本剤 200 mg 又は 400 mg を IV 導入投与された UC 患者で，明らかな曝露反応関係は認められなかった。

IS-1 及び IS-2 で日本人集団の有効性は全体集団とおおむね同様であり，本剤 IV 導入投与での有効性が認められた。安全性についても全体集団の安全性プロファイルと同様で，日本人集団特有の懸念は認められなかった。

以上のことから，本剤 IV 導入投与の用法及び用量（案）を，「通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 200 mg を初回，4 週後，8 週後に点滴静注する」と設定した。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との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、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照] 1.2 重篤な感染症 ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照] 1.3 本剤の治療 を開始する前に、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]	トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づき設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、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。][1.1、8.2 参照] 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づき設定した。
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]	類薬の記載状況及び, CNTO1959UCO3001 試験の選択・除外基準等を基に設定した。
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、本剤の 3 回目投与の 8 週後から、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること。なお、患者の状態に応じ、本剤 3 回目投与の 4 週後から皮下投与製剤の投与を開始することもできる（維持療法における用法・用量は、グセルクマブ（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）。 7.2 本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節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 本剤及びトレムフィア皮下投与製剤の用法及び用量に基づき設定した。 7.2 トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］ 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。 8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.2 参照］	トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づき設定した。
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、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、8.2 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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、8.2 参照］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 **9.5 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中への移行は不明である。 **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。 **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。	トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）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

<table>
<tr><th></th><th>1%以上注)</th><th>1%未満注)</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>気道感染、単純ヘルペス</td><td>白癬感染、胃腸炎</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇、好中球数減少</td><td></td></tr>
</table>

注）発現頻度は UCO3001 試験（寛解導入試験 1 の 200mg 群及び寛解導入試験 2）の結果から算出した。

</td><td>

CNTO1959UCO3001 試験の結果を踏まえ，CCDS，トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づいて本剤の副作用を特定し，以下の試験における本剤との因果関係あり（可能性小，可能性大，ほぼ確実）の有害事象併合解析を元に発現頻度を算出した。

- CNTO1959UCO3001 試験（寛解導入試験 1 の 200mg 群，寛解導入試験 2）

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌的に希釈調製を行うこと。本剤は 1 回使い切りのバイアル製剤である。

14.1.2 調製前に本剤を目視で確認すること。本剤は無色～淡黄色の澄明な溶液であり、半透明の微粒子を含むことがある。大きい粒子や変色又は濁りが認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 日局生理食塩液 250mL 点滴バッグから 20mL を抜き取り、廃棄する。本剤 20mL をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液 250mL 点滴バッグに加え、穏やかに混合する。

14.1.4 調製後、室温で保管する場合は 30℃、10 時間を超えないこと。

14.1.5 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に希釈液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。

14.2.2 本剤の希釈液を 1 時間以上かけ投与すること。

14.2.3 調製後 10 時間以内に投与を完了すること。

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 未使用残液については適切に廃棄すること。

</td><td>

薬剤調製時及び投与時の注意喚起事項について，
CNTO1959UCO3001 試験を含むこれまでに実施した本剤の臨床試験に基づき設定した。

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

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3004）では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した 180 例中 13 例（7.2%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 1 例（1/180 例、0.6%）に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3005）ではグセルクマブ皮下投与用製剤を投与した 21 例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験（CNTO1959PPP3001）では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した 156 例中 4 例（2.6%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。 局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734 例中 104 例（6.0%）が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 7 例（7/1734 例、0.4%）に中和抗体が認められた。 潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 IIb/III 試験（CNTO1959UCO3001）では 523 例中 61 例（11.7%）が寛解維持試験の 44 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で 11 例（11/523 例、2.1%）に中和抗体が認められた。 15.1.2 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、グセルクマブ皮下投与用製剤投与群 180 例（161 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100 人年（1/180 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。 乾癬患者を対象とした海外臨床試験の 48 週までの併合解析の結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数 1367 例、1019 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100 人年（3/1367 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった［標準化発生比：0.68（95%信頼区間：0.14, 2.00）］。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100 人年（6/1367 例）であった。 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の 52 週までの結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数 157 例、135 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100 人年（1/157 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 IIb/III 相試験における寛解導入試験の 12 週までの結果（グセルクマブ点滴静注製剤投与例数 548 例）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合は、0.2%（1/548 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現割合は、0.4%（2/548 例）であった。［1.1、8.5 参照］	トレムフィア皮下投与製剤の電子添文の記載に基づき設定し，CNTO1959UCO3001 試験における抗グセルクマブ抗体及び悪性腫瘍の発現状況を追記した。

最新の添付文書を参照すること。

第４版を元に作成（下線：追記箇所、取り消し線：削除箇所）

貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-23p19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※

グセルクマブ（遺伝子組換え）製剤

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ
トレムフィア®皮下注200mgシリンジ
トレムフィア®皮下注200mgペン

Tremfya® Subcutaneous Injection

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg シリンジ	200mg シリンジ	200mg ペン
承認番号	23000AMX00446000		
販売開始	2018年5月		

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との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、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3参照］

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

〈掌蹠膿疱症〉

1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.5 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。［5.3参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、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。］［1.1、8.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トレムフィア皮下注100mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgペン
有効成分	（1シリンジ1.0mL中）グセルクマブ（遺伝子組換え）100mg含有	（1シリンジ2.0mL中）グセルクマブ（遺伝子組換え）200mg含有	（1ペン2.0mL中）グセルクマブ（遺伝子組換え）200mg含有
添加剤	精製白糖79mg、L-ヒスチジン0.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.5mg、ポリソルベート800.5mg	精製白糖158mg、L-ヒスチジン1.2mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物3.0mg、ポリソルベート801.0mg	

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

	トレムフィア皮下注100mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgシリンジ	トレムフィア皮下注200mgペン
色・性状	無色～淡黄色の澄明な液		
pH	5.4～6.1	5.3～6.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

4. 効能又は効果

トレムフィア皮下注100mgシリンジ
トレムフィア皮下注200mgシリンジ
トレムフィア皮下注200mgペン

○既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

トレムフィア皮下注100mgシリンジ
トレムフィア皮下注200mgシリンジ
トレムフィア皮下注200mgペン

○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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。

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

〈掌蹠膿疱症〉

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

〈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、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。［1.5参照］

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症〉

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉
通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から、1 回 100mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に、1 回 200mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。

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、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節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。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

〈掌蹠膿疱症〉

7.3 本剤の治療反応は、通常投与開始から 24 週以内に得られる。24 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 グセルクマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、グセルクマブ（遺伝子組換え）の投与開始後 24 週まで（寛解導入療法期を含む）に治療反応がない場合、他の治療法への切替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]

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

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

8.6 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。[11.参照]

・自己投与を適用する場合は、使用済みのペン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、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、8.2 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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2 参照]

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

9.5 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中への移行は不明である。

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。

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。[8.6 参照]

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、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）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

	3~~5~~%以上	3~~5~~%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、白癬感染、単純ヘルペス	胃腸炎~~、単純ヘルペス~~
神経系障害		頭痛	~~頭痛~~
胃腸障害			下痢
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応		
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇、好中球数減少	~~好中球数減少、トランスアミナーゼ上昇~~

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、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3004）では、本剤を投与した 180 例中 13 例（7.2%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 1 例（1/180 例、0.6%）に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3005）では本剤を投与した 21 例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第III相臨床試験（CNTO1959PPP3001）では、本剤を投与した 156 例中 4 例（2.6%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。

局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734 例中 104 例（6.0%）が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 7 例（7/1734 例、0.4%）に中和抗体が認められた。潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 IIb/III 試験（CNTO1959UCO3001）では 523 例中 61 例（11.7%）が寛解維持試験の 44 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で 11 例（11/523 例、2.1%）に中和抗体が認められた。

15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群 180 例（161 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100 人年（1/180 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験の 48 週までの併合解析の結果（本剤投与例数 1367 例、1019 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100 人年（3/1367 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった［標準化発生比：0.68（95%信頼区間：0.14, 2.00）］。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100 人年（6/1367 例）であった。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の 52 週までの結果（本剤投与例数 157 例、135 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100 人年（1/157 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。

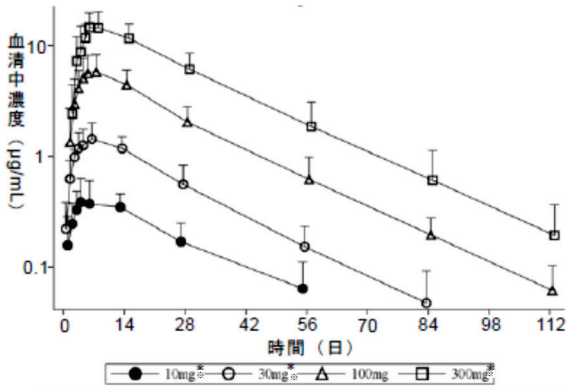
潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 IIb/III 相試験における寛解維持試験の 44 週間の結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数 396 例、302.2 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.33/100 人年（1/396 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。［1.1、8.5 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤 10※、30※、100 又は 300mg※を単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約 4～6 日後に最高血清中濃度に達し、約 16～18 日の消失半減期で低下した。[1)]



局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移（平均値＋SD、各群 4～5 例）

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者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	10mg※（5 例）	30mg※（5 例）	100mg（5 例）	300mg※（5 例）
C_{max}（μg/mL）	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
t_{max}（day）	4.02 (2.97; 13.99)	5.93 (3.07; 6.23)	6.02 (3.88; 13.88)	6.03 (3.98; 13.89)
AUC_∞（μg·day/mL）	14.0 (7.8)[a]	40.8 (15.8)	159.9 (65.2)	427.1 (156.7)[b]
$t_{1/2}$（day）	16.4 (6.8)[a]	16.0 (5.2)	17.6 (3.1)	15.6 (3.0)[b]

t_{max}：中央値（範囲）
a：3 例
b：4 例

※本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は 1 回 100mg である。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症〉

16.1.2 反復投与

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者[2)]、日本人膿疱性乾癬患者[3)]又は乾癬性紅皮症患者[3)]及び日本人掌蹠膿疱症患者[4)]に本剤 50mg※、100mg 又は 200mg※を 0、4 週及びその後 8 週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった。

日本人乾癬患者又は掌蹠膿疱症患者における投与 52 週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度（平均値(SD)）

	局面型皮疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者		掌蹠膿疱症患者	
用量	50mg※（60 例）	100mg（61 例）	50mg※（12 例）	100mg[a]（6 例）	100mg（45 例）	200mg※（44 例）
血清中濃度 [μg/mL]	0.60 (0.37)	1.13 (0.71)	0.53 (0.29)	0.79 (0.62)	1.08 (0.74)	2.76 (1.96)

a：本剤 50mg を 0、4 週及びその後 8 週間隔で反復皮下投与し、20 週から 100mg を 8 週間隔で反復皮下投与した

※本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は 1 回 100mg である。

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.3 反復投与

潰瘍性大腸炎患者に導入投与としてグセルクマブ点滴静注製剤 200mg を 0、4 及び 8 週に静脈内投与した後、維持投与として本剤 100mg を 8 週間隔又は 200mg を 4 週間隔で反復皮下投与したときの定常状態における平均血清中トラフ濃度は、それぞれ 1.4μg/mL 及び 10.7μg/mL であった。[5)]

16.2 吸収

外国人健康成人に、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 49%であった[6,5)]。

16.7 薬物相互作用

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム［CYP3A4 基質］、ワルファリン［CYP2C9 基質］、オメプラゾール［CYP2C19 基質］、デキストロメトルファン［CYP2D6 基質］

及びカフェイン［CYP1A2 基質］）を本剤 200mg※単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。[7,6]

※本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は 1 回 100mg である。

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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国内二重盲検比較試験［局面型皮疹を有する乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）］

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（PASI 注 1)スコアが 12 以上、IGA 注 2)スコアが 3 以上、かつ局面型皮疹が BSA 注 3)の 10%以上）192 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤 50※又は 100mg を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与した。投与 16 週後及び 52 週後の PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合（以下、それぞれ PASI 75、PASI 90、PASI 100）、IGA スコア「0」、「0 又は 1」を達成した患者の割合（以下、それぞれ IGA 0、IGA 0/1）を下表に示す。16 週後の PASI 90 及び IGA 0/1 は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。また、CASPAR 注 4)に基づいて乾癬性関節炎と診断され、ACR 基準評価注 5)がベースラインから 20%以上改善した患者の割合（以下、ACR 20）は、16 週後でプラセボ群 0%（0/10 例）、100mg 群 30.0%（3/10 例）、52 週後で 100mg 群 20.0%（2/10 例）であった。[2]

注 1）Psoriasis Area and Severity Index
注 2）Investigator's Global Assessment
注 3）Body Surface Area
注 4）Classification criteria for Psoriatic Arthritis
注 5）米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

※本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は 1 回 100mg である。

投与 16、52 週後の PASI 及び IGA

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ	本剤100mg	本剤100mg
PASI 75	6.3% （4/64例）	84.1% （53/63例）	90.5% （57/63例）
PASI 90	0% （0/64例）	69.8%[a] （44/63例）	77.8% （49/63例）
PASI 100	0% （0/64例）	27.0% （17/63例）	47.6% （30/63例）
IGA 0/1	7.8% （5/64例）	88.9%[a] （56/63例）	90.5% （57/63例）
IGA 0	0% （0/64例）	44.4% （28/63例）	58.7% （37/63例）

a：p<0.001、対プラセボ群、Fisher の正確検定

副作用発現頻度（100mg 投与例）は、29.2%（26/89 例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑が 6.7%（6 例）と上気道感染 4 例（4.5%）であった。

17.1.2 国内非盲検試験（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者）

膿疱性乾癬患者 10 例及び乾癬性紅皮症患者 11 例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤 50mg※を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与し、20 週以降に効果不十分と判定された場合に 100mg への増量を可能とした。投与 16 週後に本剤による治療が奏効（CGI 注）スコア「1、2 又は 3」）した患者の割合（以下、奏効率）は、膿疱性乾癬患者 77.8%（7/9 例）、乾癬性紅皮症患者 90.9%（10/11 例）であった。投与 52 週後の奏効率は膿疱性乾癬患者 100%（8/8 例）、乾癬性紅皮症患者 100%（10/10 例）であった。[3]

注）Clinical Global Impression

※本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は 1 回 100mg である。

副作用発現頻度は、9.5%（2/21 例）であった。主な副作用は、白癬感染症 1 例（4.8%）であった。

17.1.3 海外二重盲検比較試験（活動性乾癬性関節炎患者）

活動性乾癬性関節炎患者（CASPAR に合致し、関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ 3 つ以上かつ C 反応性たん白が 0.3mg/dL 以上）149 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 100mg を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与した。投与 24 週後の ACR 20 は、本剤 100mg 群 58.0%（58/100 例）であり、プラセボ群 18.4%（9/49 例）と比較して高い割合を示した。[8,7]

副作用発現頻度は、10.9%（14/129 例）であった。主な副作用は、単純ヘルペス 1 例（0.8%）、上気道感染 1 例（0.8%）、下痢 1 例（0.8%）であった。

〈掌蹠膿疱症〉

17.1.4 国内二重盲検比較試験

掌蹠膿疱症患者（PPPASI 注 1)合計スコアが 12 以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱の PPPASI 重症度スコアが 2 以上）159 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤 100 又は 200mg※を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与した。投与 16 週後の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量（以下、PPPASI スコア変化量）、PPPASI スコアがベースラインから 50%以上改善した患者の割合（以下、PPPASI 50）、PPSI 注 2)合計スコアのベースラインからの変化量（以下、PPSI スコア変化量）を下表に示す。16 週後の PPPASI スコア評価において、本剤投与群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。

本剤 100mg 群での PPPASI 50 は、16 週後に 57.4%（31/54 例）、52 週後に 83.3%（45/54 例）であった。[4]

注 1）Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index
注 2）Palmoplantar Pustulosis Severity Index

※本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は 1 回 100mg である。

投与 16 週後の PPPASI 及び PPSI

	プラセボ （53 例）	本剤 100mg （54 例）
PPPASI スコア変化量 ［平均値（SD）］	-7.79 （10.596）	-15.08 （11.252）[a]
PPPASI 50	34.0% （18/53 例）	57.4% （31/54 例）
PPSI スコア変化量 ［平均値（SD）］	-2.0（2.41）	-3.9（2.94）

a：p<0.001（対プラセボ群、mixed-model for repeated measures）

副作用発現頻度（100mg 投与例）は、79 例中 25 例（31.6%）であった。主な副作用は、注射部位紅斑 6 例（7.6%）、白癬感染 4 例（5.1%）、上気道感染 2 例（2.5%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.5 第 IIb/III 相国際共同臨床試験（UCO3001 試験、維持試験）

中等症から重症注 1)の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象としたグセルクマブ点滴静注製剤の寛解導入試験から移行した患者 599 例（日本人 58 例）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。導入療法終了 8 週後から本剤 100mg を 8 週間隔で皮下投与、導入療法終了 4 週後から本剤 200mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与した。Modified Mayo スコアが 5～9 点であった 568 例（日本人 52 例）において、主要評価項目である 44 週時点の clinical remission 注 2)が得られた被験者の割合は、プラセボ群 18.9%に対し、本剤 100mg 群 45.2%、200mg 群 50.0%であった。[5),9)]

注1）Modified Mayo スコアが 4～9 点であり、直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡所見サブスコアが 2 点以上である患者

注2）排便回数サブスコアが 0 又は 1、直腸出血サブスコアが 0、及び内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で（排便回数サブスコアがベースライン時から増加していない場合）内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない。

投与 44 週後の clinical remission

投与量	プラセボ	100mg 8 週間隔投与	200mg 4 週間隔投与

Clinical remission rate（44 週時）	18.9%（36/190 例）	45.2%（85/188 例）	50.0%（95/190 例）
群間差［95%信頼区間］[a]	―	25.2% [16.4%, 33.9%]	29.5%[b] [20.9%, 38.1%]

a：維持試験開始時の臨床的寛解及び導入試験での投与群を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

b：p<0.001、対プラセボ群、維持試験開始時の臨床的寛解及び導入試験での投与群を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

本剤 100mg 8 週間隔投与群の副作用発現頻度は、17.3%（34 例/197 例）であった。主な副作用は、好中球数減少 2 例（1.0%）、注射部位反応 2 例（1.0%）であった。

本剤 200mg 4 週間隔投与群の副作用発現頻度は、19.9%（84 例/422 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 16 例（3.8%）、気道感染 9 例（2.1%）、頭痛 5 例（1.2%）、単純ヘルペス 3 例（0.7%）、トランスアミナーゼ上昇 2 例（0.5%）、関節痛 2 例（0.5%）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）-23 を構成する p19 サブユニットに、高い特異性及び親和性で結合し[10~~8~~]IL-12Rβ1 及び IL-23R で構成される IL-23 受容体複合体への IL-23 の結合を阻害した[11~~9~~]。

18.2. 薬理作用

本剤は *in~~In~~ vitro* 試験において、IL-23 によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT 細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した[11~~9~~]。また、炎症組織での IL-23 の主な産生細胞である骨髄系細胞上の免疫グロブリン Fcγ 受容体 I（CD64）に結合し、同時に産生される IL-23 を捕捉した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グセルクマブ（遺伝子組換え）
［Guselkumab（Genetical Recombination）］

分子式：H 鎖　$C_{2207}H_{3394}N_{574}O_{669}S_{16}$
L 鎖　$C_{1000}H_{1557}N_{267}O_{329}S_5$

分子量：約 146,000

本　質：ヒトインターロイキン-23 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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

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

〈トレムフィア皮下注 100mg シリンジ〉
1.0mL［1 シリンジ］
〈トレムフィア皮下注 200mg シリンジ〉
2.0mL［1 シリンジ］
〈トレムフィア皮下注 200mg ペン〉
2.0mL［1 ペン］

23. 主要文献

1) 社内資料：CNTO1959PSO1002 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.4）
2) 社内資料：CNTO1959PSO3004 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.7）
3) 社内資料：CNTO1959PSO3005 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.11）
4) 社内資料：CNTO1959PPP3001 試験（2018 年 11 月 21 日承認）
5) 社内資料：CNTO1959UCO3001 試験、寛解維持試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.6）
6~~5~~) 社内資料：CNTO1959NAP1001 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.2）
7~~6~~) 社内資料：CNTO1959PSO1003 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.14）
8~~7~~) 社内資料：CNTO1959PSA2001 試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.6）
9) 社内資料：CNTO1959UCO3001 試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.3.1）
10~~8~~) 社内資料：グセルクマブのヒト IL-23 への結合親和性（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2）
11~~9~~) 社内資料：ヒト IL-23 の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2）
12) 社内資料：ヒト炎症性単球上の CD64 に対するグセルクマブの結合及び同細胞により産生される IL-23 への同時結合の評価（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2）

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
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

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

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....2
1.8.1.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....2
1.8.1.2　用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....2
1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....4

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案），用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能又は効果（案）

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）

(2) 設定根拠

グセルクマブ（以下，本剤）の効能又は効果（案）は，既存治療（6-MP，AZA 及びコルチコステロイド）又は Advanced therapy（ADT）（TNFα 拮抗薬，ベドリズマブ又はトファシチニブ）で効果不十分あるいは忍容性不良の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験である第 2b/3 相国際共同試験（CNTO1959UCO3001 試験，以下 UCO3001 試験）の寛解維持試験の結果に基づき設定した。

寛解維持試験に組み入れられた被験者の本剤導入投与開始時の疾患特性及び治療歴は，中等症から重症の活動期 UC 患者の特性を表すものであった。また，寛解維持試験のベースライン時（Week M-0）の主要解析集団の疾患特性は投与群間で概して同様であった。

Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（18.9%）と比較して本剤 100 mg SC q8w 群（45.2%）及び 200 mg SC q4w 群（50.0%）で統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.001$），主要評価項目を達成した。

重要な副次評価項目のいずれも，プラセボ SC 群と比較して本剤 100 mg SC q8w 群及び 200 mg SC q4w 群で統計学的に有意な改善が認められた。

日本人集団でも，主要評価項目及び全ての重要な副次評価項目で全体集団と同様に有効性が認められた。

UCO3001 試験での本剤の維持投与時の安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。また，日本人被験者での安全性プロファイルも良好であり，全体集団とおおむね同様であった。

以上のことから，本剤の効能又は効果（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。

1.8.1.2　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

(1) 用法及び用量（案）

通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から，1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて，点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に，1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。

(2) 設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は，UCO3001 試験の寛解維持試験の結果に基づき設定した。

本剤の SC 維持投与レジメンである 100 mg q8w 及び 200 mg q4w は，プラセボ SC と比較して，いずれも多重性を調整した全ての有効性評価項目で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。また，両維持投与レジメンの安全性プロファイルはレジメン間で同様かつ良好であり，本剤の既知の安全性プロファイルと同様であった。

日本人集団での両維持投与レジメンの有効性は，全体集団と同様であった。安全性プロファイルも全体集団と同様で，日本人集団特有の懸念は認められなかった。

以上より寛解維持試験で両維持投与レジメンの良好な有効性が得られたことから，本剤の維持投与の標準用量を 100 mg q8w とし，用法及び用量（案）で「通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から，1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。」とした。

さらに以下の点を踏まえ，本剤の維持投与の用法及び用量（案）で「なお，患者の状態に応じて，点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に，1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。」と設定した。

- 寛解維持試験の有効性評価項目のうち，Week M-44 の clinical remission，clinical remission の維持，内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，本剤 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。
- 部分集団解析から，UCO3001 試験の寛解導入試験（IS-1 及び IS-2）のベースライン時に広範囲の疾患病変（全大腸炎型）が認められた被験者集団，並びに寛解維持試験のベースライン時に炎症バイオマーカーである CRP 値が高値（3 mg/L 超）であった被験者集団で，主要評価項目及びほとんどの重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。このことから，導入投与開始時の病変範囲や開始後の炎症バイオマーカーの変化等の患者の状態に応じて，本剤の SC 維持投与レジメンを 200 mg q4w で開始することで高い臨床的ベネフィットが得られると考えられた。UC の病変が広範囲に及ぶことや CRP 値の上昇は，UC 患者での侵襲的な疾患経過や結腸切除の予測因子であるため（Dassopoulos 2015），これらの部分集団解析結果は臨床的に重要である。
- UCO3001 試験の寛解導入試験の Week I-12 で clinical response が認められなかった被験者に対し，本剤を 200 mg SC q4w で継続投与した結果，半数以上の被験者に Week I-24 で clinical response が認められた。さらに Week I-12 で clinical response が認められず Week I-24 で clinical response が認められた被験者（Week I-24 responder）に対し，寛解維持試験で本剤を 200 mg SC q4w で継続投与することで，Week M-44 で臨床的に意味のある有効性が示唆された。このことから，効果発現が遅い UC 患者（Week I-24 responder）に本剤 200 mg SC q4w の維持投与レジメンを継続することは有効であると考えられた。
- 本剤 100 mg SC q8w 群で維持投与開始後に clinical response の消失基準に合致し，本剤 200 mg SC q4w に用量調節された被験者でも，用量調節後に有効性が示唆された。このことから，本剤を 100 mg SC q8w で維持投与されている患者で臨床的再燃が認められた場合，200 mg SC q4w に増量することで臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

また，本剤の SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の有効性について，E-R 関係を評価した結果，4 つの重要な副次評価項目（Week M-44 の clinical response，clinical response の維持，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒）で，正の E-R 関係が認められた。さらに E-R モデル解析では，これらの重要な副次評価項目について，UCO3001 試験の寛解導入試験のベースライン時に全大腸炎型 UC であった被験者では，本剤 100 mg SC q8w と比較して 200 mg SC q4w で高い有効性が示唆された。このように，E-R モデル解析の結果からも，患者の状態（広範囲の疾患病変）に応じて本剤の維持投与レジメンを行うことで臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

以上より，本剤の維持投与の用法及び用量（案）を「通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から，1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて，点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に，1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。」と設定した。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案） 2025 年 1 月改訂（第 4 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
1. 警告 **〈効能共通〉** 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との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、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3 参照］ 1.2 重篤な感染症 ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ **〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉** 1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。 **〈掌蹠膿疱症〉** 1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。 **〈潰瘍性大腸炎〉** 1.5 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。［5.3 参照］	1.5 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。

使用上の注意（案） 2025 年 1 月改訂（第 4 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉** 5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。 ・ 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。 ・ 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。 **〈掌蹠膿疱症〉** 5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。 **〈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、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。［1.5 参照］	5.3 類薬の記載状況及び，CNTO1959UCO3001 試験の選択・除外基準等を基に設定した。
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、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節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。 **〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉** 7.2 本剤の治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。 **〈掌蹠膿疱症〉** 7.3 本剤の治療反応は、通常投与開始から 24 週以内に得られる。24 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。 **〈潰瘍性大腸炎〉** 7.4 グセルクマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、グセルクマブ（遺伝子組換え）の投与開始後 24 週まで（寛解導入療法期を含む）に治療反応がない場合、他の治療法への切替えを考慮すること。	7.1 一般的な併用に関する注意について，併用する可能性のある治療薬の情報を追加し，設定した。 7.4 CNTO1959UCO3001 試験においてグセルクマブ投与 24 週時点で clinical response を評価したことに基づき，設定した。

使用上の注意（案） 2025 年 1 月改訂（第 4 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 **〈効能共通〉** 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症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］ 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。 8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.3 参照］ **〈潰瘍性大腸炎〉** 8.6 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。［11.参照］ ・自己投与を適用する場合は、使用済みのペン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。	8.6 CNTO1959UCO3001 試験における日本人の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の自己投与成績に基づき，設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）
2025 年 1 月改訂（第 4 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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。［8.6 参照］

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、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）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

<table>
<tr><th></th><th>3~~5~~%以上</th><th>3~~5~~%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>気道感染、白癬感染、単純ヘルペス</td><td>胃腸炎~~、単純ヘルペス~~</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td><td>~~頭痛~~</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>下痢</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>注射部位反応</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇、好中球数減少</td><td>~~好中球数減少、トランスアミナーゼ上昇~~</td></tr>
</table>

</td><td>

CNTO1959UCO3001 試験の結果を踏まえ，CCDS の記載に基づいて本剤の副作用を特定し，以下の試験における本剤との因果関係あり（可能性小，可能性大，ほぼ確実）の有害事象併合解析結果を元に発現頻度を算出した。

- CNTO1959PSO3004 試験（52 週時点）
- CNTO1959PSO3005 試験（52 週時点）
- CNTO1959PPP3001 試験（52 週時点）
- CNTO1959UCO3001 試験（寛解維持試験 44 週時点）

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

使用上の注意（案） 2025 年 1 月改訂（第 4 版）からの変更箇所（下線：追記箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3004）では、本剤を投与した 180 例中 13 例（7.2%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 1 例（1/180 例、0.6%）に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第 III 相臨床試験（CNTO1959PSO3005）では本剤を投与した 21 例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第III相臨床試験（CNTO1959PPP3001）では、本剤を投与した 156 例中 4 例（2.6%）が 52 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。 局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734 例中 104 例（6.0%）が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で 7 例（7/1734 例、0.4%）に中和抗体が認められた。 潰瘍性大腸炎患者における国際共同第 IIb/III 試験（CNTO1959UCO3001）では 523 例中 61 例（11.7%）が寛解維持試験の 44 週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で 11 例（11/523 例、2.1%）に中和抗体が認められた。 15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。 15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群 180 例（161 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100 人年（1/180 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。 乾癬患者を対象とした海外臨床試験の 48 週までの併合解析の結果（本剤投与例数 1367 例、1019 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100 人年（3/1367 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった［標準化発生比：0.68（95%信頼区間：0.14，2.00）］。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100 人年（6/1367 例）であった。 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の 52 週までの結果（本剤投与例数 157 例、135 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100 人年（1/157 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 IIb/III 相試験における寛解維持試験の 44 週間の結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数 396 例、302.2 人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.33/100 人年（1/396 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。 ［1.1、8.5 参照］	15.1.1 CNTO1959UCO3001 試験における抗グセルクマブ抗体及び中和抗体の発現状況を追記した。 15.1.3 CNTO1959UCO3001 試験における悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現状況を追記した。
上記以外の項目	使用上の注意に変更なし

参考文献

Dassopoulos T (2015), Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative colitis care pathway. Gastroenterology. 2015;149(1):238-245.

1.9　一般的名称に係る文書

平成 30 年 3 月 23 日承認時資料第 1 部 1.9 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，【現行】の内容と合わせて，本申請に係る【変更】の内容を次頁より示す。

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>グセルクマブは，ヒトインターロイキン-23 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。グセルクマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。グセルクマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙参照</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 100 mg を初回，4 週後，以降 8 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：グセルクマブ（遺伝子組換え）
製剤：トレムフィア®皮下注 100 mg シリンジ［1 シリンジ中にグセルクマブ（遺伝子組換え）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 1)（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>静脈内</td><td>♂♀：>50</td></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>皮下</td><td>♂♀：>50</td></tr>
</table>
1)：単回投与毒性試験を実施したが，雄のみを用いたため，5 及び 24 週間反復投与毒性試験の初回投与時の結果も用いて，雌雄の概略の致死量を推定した。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>性別</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>モルモット</td><td>3 週間
皮下 2)</td><td>♂</td><td>0, 10, 50, 100</td><td>♂：100</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>5 週間
静脈内 3)</td><td>♂♀</td><td>0, 50</td><td>♂♀：50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>5 週間
皮下 3)</td><td>♂♀</td><td>0, 10, 50</td><td>♂♀：50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>サ　ル</td><td>24 週間
皮下 3)</td><td>♂♀</td><td>0, 10, 50</td><td>♂♀：50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
</table>
2)：週 2 回投与
3)：週 1 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）26/96 例＝27.1%
［国内第 III 相試験（CNTO1959PSO3004，及び CNTO1959PSO3005 試験）の 100 mg 投与群］
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>6</td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>4</td></tr>
<tr><td>注射部位硬結</td><td>2</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>2</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>2</td></tr>
<tr><td></td><td>等</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>心電図異常</td><td>1</td></tr>
<tr><td>肝酵素上昇</td><td>1</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>1</td></tr>
<tr><td></td><td>等</td></tr>
</table>
掌蹠膿疱症

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）15/79 例＝19.0%
［国内第 III 相試験（CNTO1959PPP3001 試験）の 100 mg 投与群］
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
</table>
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
</table></td></tr>
</table>

	注射部位紅斑	2	該当なし	-
	白癬感染	2		
	上気道感染	1		
	じんましん	1		
	皮膚乳頭腫	1		
		等		
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：製造			

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI

YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV

VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT

VAWKADSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV

THEGSTVEKT VAPTECS

H鎖

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI

IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY

YKPFDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF

PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC

NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY

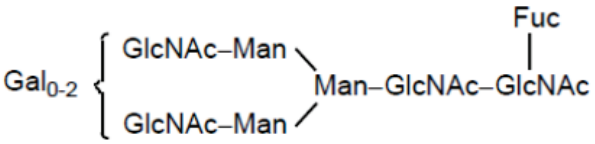
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT

LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS

DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

L鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N297：糖鎖結合；H鎖K447：部分的プロセシング
H鎖C226－H鎖C226，H鎖C229－H鎖C229，H鎖C220－L鎖C216：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6414}H_{9894}N_{1682}O_{1996}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖：$C_{2207}H_{3394}N_{574}O_{669}S_{16}$

L 鎖：$C_{1000}H_{1557}N_{267}O_{329}S_{5}$

【変更】（二重下線部追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	トレムフィア®皮下注 100 mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症 トレムフィア®点滴静注 200 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） トレムフィア®皮下注 100 mg シリンジ トレムフィア®皮下注 200 mg シリンジ トレムフィア®皮下注 200 mg ペン 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	尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症 通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 100 mg を初回，4 週後，以降 8 週間隔で皮下投与する。 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 200 mg を初回，4 週後，8 週後に点滴静注する。 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法 通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から，1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて，点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に，1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：グセルクマブ（遺伝子組換え） 製剤： トレムフィア®皮下注 100 mg シリンジ［1 シリンジ中にグセルクマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有］ トレムフィア®皮下注 200 mg シリンジ［1 シリンジ中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg 含有］ トレムフィア®皮下注 200 mg ペン［1 ペン中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg 含有］ トレムフィア®点滴静注 200 mg［1 バイアル中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg 含有］
毒性	

副作用

尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）26/96 例＝27.1%
［国内第 III 相試験（CNTO1959PSO3004，及び CNTO1959PSO3005 試験）の 100 mg 投与群］

副作用の種類	例数
注射部位紅斑	6
鼻咽頭炎	4
注射部位硬結	2
倦怠感	2
肝機能異常	2
	等

臨床検査値異常の種類	例数
心電図異常	1
肝酵素上昇	1
血小板数減少	1
	等

掌蹠膿疱症

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）15/79 例＝19.0%
［国内第 III 相試験（CNTO1959PPP3001 試験）の 100 mg 投与群］

副作用の種類	例数
注射部位紅斑	2
白癬感染	2
上気道感染	1
じんましん	1
皮膚乳頭腫	1
	等

臨床検査値異常の種類	例数
該当なし	-

中等症から重症の潰瘍性大腸炎

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）13/101 例＝12.9%
［国際共同第 IIb/III 相試験（CNTO1959UCO3001 試験）寛解導入試験 1 の 200 mg IV 投与群］

副作用の種類	例数
腹痛	3
頭痛	2
咳嗽	2
	等

臨床検査値異常の種類	例数
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1
血中ｸﾚｱﾁﾆﾝ増加	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1
	等

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）54/421 例＝12.8%
［国際共同第 IIb/III 相試験（CNTO1959UCO3001 試験）寛解導入試験 2 の 200 mg IV 投与群］

副作用の種類	例数
発疹	5
頭痛	5
関節痛	4
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	3
好中球数減少	3
白血球数減少	3
	等

臨床検査値異常の種類	例数
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	3
好中球数減少	3
白血球数減少	3
	等

副作用発現率（臨床検査値異常変動含む）85/445 例＝19.1%
［国際共同第 IIb/III 相試験（CNTO1959UCO3001 試験）寛解維持試験のグセルクマブ投与群］

	副作用の種類 / 例数 潰瘍性大腸炎 7 注射部位反応 6 頭痛 6 注射部位紅斑 5 白血球数減少 4 等 臨床検査値異常の種類 / 例数 白血球数減少 4 ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加 3 リンパ球数減少 3 好中球数減少 3 等
会社	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S 原薬			
	該当資料なし		
3.2.P 製剤 (FVP)			
3.2.P.1 製剤及び処方			
	FVP - Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分			
	FVP - 3.2.P.2.1.1 Drug Substance	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.1.2 Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 製剤			
	FVP - 3.2.P.2.2.1 Formulation Development	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.2.2 Overages	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯			
	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Overview	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Quality Target Product Profile (QTPP)	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Critical Quality Attributes	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - Integrated Control Strategy	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - Critical Process Parameters	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - In-Process Controls	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Analytical Development History	社内資料	評価資料
	FVP - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Drug Product Comparability	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系			
	FVP - 3.2.P.2.4 Primary Container Closure System	社内資料	評価資料
	FVP, PFS 200mg - [redacted]		
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴			
	FVP - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性			
	FVP - 3.2.P.2.6 Compatibility	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.3.1 製造者			
	FVP - Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方			
	FVP - Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール			
	FVP - Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	FVP - In-Process Controls	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	FVP - Overview	社内資料	評価資料
	FVP - Validation of Process Steps	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedures and Validation - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedure and Validation [redacted] Determination by [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedure and Validation [redacted] and Methionine Determination by [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Analytical Procedure and Validation Quantitative EDTA Determination by [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Qualification of [redacted] Systems	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	FVP - Qualification of [redacted] Systems	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] Studies	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] Study Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] Validation	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] Test	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] of [redacted] Contact Materials	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 - Coating-powder			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	FVP - Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）			
	FVP - Analytical Procedure	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	FVP - Validation of Analytical Procedure	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性			
	FVP - Justification of Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤			
	FVP - Excipients of Human or Animal Origin	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6 新規添加剤			
	FVP - Novel Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法			
	FVP - Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	FVP - Overview	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Particulate Matter - [redacted] - Co-validation Report	社内資料	評価資料
	FVP, PFS 200mg - [redacted] - [redacted] - Co-Validation Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Identity by Dot Blot - Revalidation	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] - Identity by Dot Blot - Method Verification Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] - Identity by Dot Blot - Method Verification Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Charge Heterogeneity by cIEF - Co-Validation Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - cSDS - Reduced - Co-Validation Report	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	FVP - [redacted] - cSDS - Non-Reduced - Co-Validation Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - DW-SE-HPLC - Co-Validation Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Protein Concentration by A280 - Co-validation Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] Bioassay -Supplementary Validation	社内資料	評価資料
	FVP - Endotoxin	社内資料	評価資料
	FVP - Sterility	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] - Co-Validation Report	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] - [redacted] - Analytical Method Transfer Report	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 ロット分析			
	Batch Analyses - Batch Numbering	社内資料	評価資料
	FVP - Batch Analyses	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Batch Analysis - Clinical Batches	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Batch Analysis - Process Validation Batches	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性			
	FVP - Characterization of Impurities	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] report [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - [redacted] Report	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性			
	FVP - Justification of Specifications	社内資料	評価資料
	FVP - Color of Solution	社内資料	評価資料
	FVP - pH	社内資料	評価資料
	FVP - Extractable Volume	社内資料	評価資料
	FVP - Osmolality	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Particulate Matter (Visible Foreign)	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - Particulate Matter (Sub-Visible)	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] Concentration	社内資料	評価資料
	FVP - Identity by Dot Blot	社内資料	評価資料
	FVP -Charge Heterogeneity by cIEF	社内資料	評価資料
	FVP - cSDS	社内資料	評価資料
	FVP - DW-SE-HPLC	社内資料	評価資料
	FVP - Protein Concentration by A280	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	FVP – [redacted] Bioassay	社内資料	評価資料
	FVP – Endotoxin	社内資料	評価資料
	FVP – Sterility	社内資料	評価資料
	FVP – [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP – [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP – [redacted] – Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	該当資料なし		
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	FVP – Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論			
	FVP – Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	FVP – Stability Commitment – Post Approval	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 安定性データ			
	FVP – [redacted] – Stability Data – Clinical Batches	社内資料	評価資料
	FVP – [redacted] – Stability Data – Process Validation Batches	社内資料	評価資料
	FVP – [redacted] – Stability Data – Photostability	社内資料	評価資料
	FVP – [redacted] – Stability Data – [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P 製剤 (PFS)			
3.2.P.1 製剤及び処方			
	PFS 200mg – Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分			
	pfs – Drug Substance	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 製剤			
	PFS 200mg 3.2.P.2.2.1 Formulation Development	社内資料	評価資料
	pfs – Overages	社内資料	評価資料
	pfs – Physicochemical and Biological Properties	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯			
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Overview	社内資料	評価資料
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Quality Target Product Profile (QTPP)	社内資料	評価資料
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Critical Quality Attributes	社内資料	評価資料
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Control Strategy Development, Integrated Control Strategy	社内資料	評価資料
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Control Strategy Development, Critical Process Parameters	社内資料	評価資料
	PFS 200mg – 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Control Strategy Development – In-Process Controls	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	PFS 200mg - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Analytical Development History	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - Drug Product Comparability	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系			
	PFS 200mg - 3.2.P.2.4 Primary Container Closure System	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - 3.2.P.2.4 Container Closure System - Combination Product Development	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - 3.2.P.2.4 Container Closure System - Combination Product Development	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - 2.25 mL [redacted] for Yellow Finger Flange	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - 2.25 mL [redacted] -Components	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - 2.25 mL [redacted] -Yellow Polycarbonate	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴			
	PFS 200mg - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性			
	PFS 200mg - 3.2.P.2.6 Compatibility	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者			
	PFS 200mg - Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方			
	PFS 200mg - Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール			
	PFS 200mg - Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	PFS 200mg - In-Process Controls	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - In-Process Controls	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - In-Process Controls	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	PFS 200mg - Process Validation Overview	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Validation of Process Steps	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Analytical Procedures and Validation - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Determination of [redacted] by [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] Test	社内資料	評価資料
	PFS 200mg -[redacted] - [redacted] Assessment	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] Validation	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] of [redacted] Contact Materials	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Assembly Process Validation Overview	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Validation of Assembly Process	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Assembly Process Validation Overview	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Validation of Assembly Process	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Qualification of [redacted] Systems	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Qualification of [redacted] Systems	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] Studies	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] Study Report	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] Study in [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] Report	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] 2mL [redacted] - [redacted] - [redacted] [redacted] Report	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - [redacted] - [redacted] [redacted] Report - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] Studies	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - [redacted] -[redacted] Report - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - [redacted] - [redacted] [redacted] Test Report - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 - Coating-powder			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	該当資料なし		
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	該当資料なし		
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性			
	該当資料なし		
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.4.6 新規添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法			
	PFS 200mg - Specifications	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Specifications	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	PFS 200mg - Overview	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - Particulate Matter - [redacted] - Co-validation Report	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] - Co-validation report	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] - [redacted] - Analytical Method Transfer Report	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted]- [redacted] - Analytical Method Transfer Report	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] [redacted] - Co-Validation Report	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Sterility	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 ロット分析			
	PFS 200mg - Batch Analyses	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - Batch Analysis - Clinical Batches	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - Batch Analysis - Process Validation Batches	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Batch Analyses	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Batch Analyses	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性			
	PFS 200mg - Characterization of Impurities	社内資料	評価資料
	PFS 200 mg - [redacted] - [redacted] report [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - [redacted] Report	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性			
	PFS 200mg - Overview	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Color of Solution	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - pH	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Osmolality	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Particulate Matter (Visible Foreign)	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Particulate Matter (Sub-Visible)	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	PFS 200mg - Expellable Volume	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Identity by Dot Blot	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Charge Heterogeneity by cIEF	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - cSDS	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - DW-SE-HPLC	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Protein Concentration by A280	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] Bioassay	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Endotoxin	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - Sterility	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL- [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	該当資料なし		
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	PFS 200mg - Container Closure System	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Container Closure System	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論			
	PFS 200mg - Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	PFS 200mg - Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] 2mL - Stability Commitment	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 安定性データ			
	PFS 200mg - [redacted] - Stability Data - Clinical Batches	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - Stability Data - Process Validation Batches	社内資料	評価資料
	PFS 200mg - [redacted] - Stability Data - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - Stability Data - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - Stability Data - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - Stability Data - [redacted] - for PPQ and Clinical Batches	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - Stability Data - [redacted] - Clinical Batches	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL - [redacted] - Stability Data - [redacted] - Clinical and PPQ Batches	社内資料	評価資料
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備 (FVP)			
	[redacted] - Overview	社内資料	評価資料
	FVP [redacted] - Manufacturing Flow	社内資料	評価資料
	[redacted] - Site Layout - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	FVP - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Material Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Other Products	社内資料	評価資料
	FVP- [redacted] - Equipment	社内資料	評価資料
	[redacted] - Contamination Precautions	社内資料	評価資料
3.2.A.1 製造施設及び設備 (PFS)			
	PFS 200mg [redacted] - Manufacturing Flow	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	pfs - [redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Material Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	PFS 200mg [redacted] - Equipment	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Manufacturing Flow	社内資料	評価資料
	[redacted] - Room Classification - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Equipment	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Manufacturing Flow	社内資料	評価資料
	[redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Product - Personnel Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] 2mL [redacted] - Equipment	社内資料	評価資料
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (FVP及びPFS)			
	Adventitious Saftey Evaluation - Viral Adventitious Agents	社内資料	評価資料
	Viral Adventitious Agents - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤 (FVP及びPFS)			
	該当資料なし		
3.2.R 各極の要求資料 (FVP及びPFS)			
	該当資料なし		
3.3 参考文献 (FVP及びPFS)			
	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Evaluation of Alexa Fluor 488 Labeled Guselkumab Binding to CD64 on Primary Human Monocytes	ヤンセンファーマ 社内資料 DD24008	参考資料
4.2.1.1.2	Evaluation of Alexa Fluor 488 Labeled Guselkumab Binding to CD64+ Inflammatory Monocytes and Simultaneous Binding of IL-23 Produced by the Same Cells	ヤンセンファーマ 社内資料 DD24009	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.3 安全性薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
	該当資料なし		
4.2.2.2 吸収			
	該当資料なし		
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
	該当資料なし		
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
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				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1	An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Subcutaneously-Administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1003	参考資料	無
5.3.1.2.2	An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Assess the Bioequivalence of the Intravenous Formulation of Guselkumab Using Prefilled Syringes Assembled in an [redacted] and Intravenous Formulation of Guselkumab Using Final Vialed Product in Healthy Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： CNTO1959EDI1001	参考資料	無
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay (ECLIA) for the Quantification of CNTO 1959 in Human Serum on the Meso Scale Discovery (MSD®) Platform	ヤンセンファーマ 社内資料： CP2014V-027	参考資料	無
5.3.1.4.2	Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantitation of CNTO 1959 in Human Serum on the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ 社内資料： SH-J01-R2560	参考資料	無
5.3.1.4.3	Validation of a Method to Detect Antibodies to CNTO1959 in Human Serum Samples -Drug Tolerant Method	ヤンセンファーマ 社内資料： CP2019V-068	参考資料	無
5.3.1.4.4	Validation of a Method to Detect Antibodies to CNTO1959 in Serum Samples from Humans	ヤンセンファーマ 社内資料： SH-J01-R2671R1	参考資料	無
5.3.1.4.5	Validation of an Electrochemiluminescence-based Immunoassay with Enhanced Drug Tolerance to Detect Neutralizing Antibodies to JNJ-54160366 (CNTO 1959) in Serum Samples from Humans	ヤンセンファーマ 社内資料： CP2020V-071	参考資料	無
5.3.1.4.6	Validation of an Electrochemiluminescense-based Immunoassay to Detect Neutralizing Antibodies to CNTO1959 in Human Serum	ヤンセンファーマ 社内資料： SH-J01-R3412	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
5.3.2.2.1	Assessment of Guselkumab Disease-drug-drug Interaction Potential in Patients with Inflammatory Bowel Disease	ヤンセンファーマ 社内資料： DDI report	参考資料	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1.1	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Subjects	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1002	評価資料	有
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	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics & Exposure-Response Assessment of Guselkumab in Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	ヤンセンファーマ社内資料：PPK-ER report	参考資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2.1	Immunology Biomarker Exploratory Report - QUASAR Ph2b - Biomarker Data	ヤンセンファーマ社内資料：Biomarker report	参考資料	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1-1	A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (Induction Study-1)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.5.1.1-2	A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (Induction Study 1 Addendum)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.5.1.1-3	A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (Induction Study 2)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.5.1.1-4	A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (Maintenance Study)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1	該当資料なし			
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	無
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	有
5.3.5.3.3	Integrated Summary of CP	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.5.3.4	Integrated Summary of Immunogenicity	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.4 その他の試験報告書				
5.3.5.4.1-1	CNTO1959UCO3001_IS-1(Japanese Population)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.5.4.1-2	CNTO1959UCO3001_IS-2(Japanese Population)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.5.4.1-3	CNTO1959UCO3001_Maintenance(Japanese Population)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Guselkumab_PBRER	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1.1	症例一覧表（試験番号：CNTO1959CRD1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1003	参考資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表（試験番号：CNTO1959EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959EDI1001	参考資料	無
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：CNTO1959CRD1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1003	参考資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：CNTO1959EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959EDI1001	参考資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：CNTO1959CRD1002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1002	評価資料	無
5.3.7.2.4	副作用一覧表（試験番号：CNTO1959UCO3001_IS-1）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.2.5	副作用一覧表（試験番号：CNTO1959UCO3001_IS-2）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.2.6	副作用一覧表（試験番号： CNTO1959UCO3001_Maintenance）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：CNTO1959CRD1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1003	参考資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：CNTO1959EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959EDI1001	参考資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：CNTO1959CRD1002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1002	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象一覧表（試験番号：CNTO1959UCO3001_IS-1）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.7.3.5	重篤な有害事象一覧表（試験番号：CNTO1959UCO3001_IS-2）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.3.6	重篤な有害事象一覧表（試験番号： CNTO1959UCO3001_Maintenance）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： CNTO1959CRD1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1003	参考資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： CNTO1959EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959EDI1001	参考資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： CNTO1959CRD1002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959CRD1002	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： CNTO1959UCO3001_IS-1）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.4.5	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： CNTO1959UCO3001_IS-2）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.4.6	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： CNTO1959UCO3001_Maintenance）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： CNTO1959UCO3001	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無