ソーティクツ錠 **6 mg** に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュークラバシチニブ（以下、本剤）は、チロシンキナーゼ 2（以下、TYK2）に対する選択性の高い低分子阻害剤であり、IL-12、IL-23 並びに IFNα 及び β（I 型 IFN）の受容体下流の TYK2 依存性シグナル伝達を抑制する。本剤は、「既存治療で効果不十分な下記疾患　尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能・効果として 2022 年 9 月 26 日に製造販売承認を取得している。本剤は本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）時点で 50 を超える国と地域で尋常性乾癬に対する治療薬として承認されており、米国で 2022 年 9 月 9 日に“for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy”の効能で最初に承認を取得している。欧州では、“for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy”の効能で 2023 年 3 月 24 日に承認を取得している。

本申請で目的とする本剤の適応症は、乾癬性関節炎（以下、PsA）である。

PsA の治療薬には複数の選択肢があるが、全ての患者で十分に効果が持続する薬剤はなく、いずれの薬剤にも重篤な副作用、注射剤の負荷の負担などの制限がある。PsA は長期治療を必要とする慢性疾患であることから、有効かつ安全で患者の負荷の少ない治療に対するニーズは高く、現行の治療では満たされないアンメットメディカルニーズが存在する。

今般、デュークラバシチニブの 2 つの第 3 相試験で得られたデータから、活動性 PsA を有する成人患者に対し、デュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する優越性が検証され、管理可能な安全性プロファイルが示された。これらに基づき、デュークラバシチニブの PsA に対するベネフィットリスクプロファイルは良好であることから、本申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細については、主に M2 に記載した。該当内容の記載箇所を Table 1-1 に示す。また、開発の経緯図を Figure 1-1 に示す。

Table 1-1: M1.5 に関する内容の M2 での記載箇所

M1.5 に記載すべき内容	M2 での記載箇所
起原又は発見の経緯	2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1.1 薬理学的分類
乾癬性関節炎の病態及び疫学	2.5.1.2.1 乾癬性関節炎の病態及び疫学
乾癬性関節炎の治療	2.5.1.2.2 現在の治療
有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験の概略	2.4.1 非臨床試験計画概略

Figure 1-1:　　開発の経緯図

試験項目		試験内容		2019 (H31/R1)	2020 (R2)	2021 (R3)	2022 (R4)	2023 (R5)	2024 (R6)	2025 (R7)
臨床薬理	海外	P1	医薬品相互作用試験／IM011159		12	3				
臨床	海外	P2	比較対照試験／IM011084	4		1				
	海外	P3	比較対照試験／IM011054			7				
	国際共同		比較対照試験／IM011055			7				

1 外国における使用状況

デュークラバシチニブは米国で 2022 年 9 月 ”for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy” の効能で承認を取得して以降、2025 年 5 月時点で、日本を含む約 50 の国と地域で尋常性乾癬に対する治療薬として承認されている。

本剤の米国添付文書（USPI）の原文及びその和訳、欧州製品概要（SmPC）の原文及びその和訳、ならびに企業中核データシート（CCDS）を添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

SOTYKTU™ (deucravacitinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2022

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

Indications and Usage, Psoriatic Arthritis (1.2) 03/2026

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

SOTYKTU is a tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor indicated for:

- the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy. (1.1)
  Limitations of Use:
  Not recommended for use in combination with other potent immunosuppressants.
- the treatment of active psoriatic arthritis in adults. (1.2)

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

- For recommended evaluation prior to SOTYKTU initiation, see Full Prescribing Information. (2.1)
- Recommended dosage is 6 mg orally once daily, with or without food. (2.2)

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

Tablets: 6 mg (3)

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

History of hypersensitivity reaction to deucravacitinib or any of the excipients in SOTYKTU. (4, 5.1)

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

- *Hypersensitivity Reactions:* Hypersensitivity reactions, such as angioedema, have been reported. Discontinue if a clinically significant hypersensitivity reaction occurs. (5.1)
- *Infections:* SOTYKTU may increase the risk of infection. Avoid use in patients with active or serious infection. If a serious infection develops, discontinue SOTYKTU until the infection resolves. (5.2)
- *Tuberculosis:* Evaluate for latent or active TB prior to initiating treatment with SOTYKTU. (5.3)
- *Malignancy:* Malignancies including lymphomas were observed in clinical trials with SOTYKTU. Consider the benefits and risks prior to initiating or continuing SOTYKTU in patients with a malignancy. (5.4)
- *Rhabdomyolysis and Elevated CPK:* Discontinue SOTYKTU if markedly elevated CPK levels occur or myopathy is diagnosed or suspected. (5.5)
- *Laboratory Abnormalities:* Periodically evaluate serum triglycerides. Evaluate liver enzymes at baseline and during SOTYKTU treatment in patients with known or suspected liver disease. (5.6)
- *Immunizations:* Avoid use of SOTYKTU with live vaccines. (5.7)
- *Potential Risks Related to JAK Inhibition:* It is not known whether TYK2 inhibition may be associated with the observed or potential adverse reactions of JAK inhibition. Higher rates of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, major adverse cardiovascular events, overall thrombosis, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) were observed in patients treated with a JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers in patients with rheumatoid arthritis (RA). SOTYKTU is not approved for use in RA. (5.8)

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

Most common adverse reactions (≥ 1%) are:
upper respiratory infections, blood creatine phosphokinase increased, herpes simplex, mouth ulcers, folliculitis, and acne. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

SOTYKTU is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). (2.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 03/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Plaque Psoriasis
- 1.2 Psoriatic Arthritis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Infections
- 5.3 Tuberculosis
- 5.4 Malignancy including Lymphomas
- 5.5 Rhabdomyolysis and Elevated CPK
- 5.6 Laboratory Abnormalities
- 5.7 Immunizations
- 5.8 Potential Risks Related to JAK Inhibition

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Plaque Psoriasis
- 14.2 Psoriatic Arthritis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Reference ID: 5758308

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Plaque Psoriasis

SOTYKTU is indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

Limitations of Use:

SOTYKTU is not recommended for use in combination with other potent immunosuppressants.

1.2 Psoriatic Arthritis

SOTYKTU is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation

Evaluate patients for active and latent tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SOTYKTU. Do not administer SOTYKTU to patients with active TB. Start treatment for latent TB prior to initiation of SOTYKTU use *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Complete all immunizations according to current immunization guidelines *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of SOTYKTU is 6 mg taken orally once daily, with or without food.

Do not crush, cut, or chew the tablets.

2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

SOTYKTU is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No dosage adjustment is recommended for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 6 mg of deucravacitinib, pink, round, biconvex, marked with “BMS 895” and “6 mg” on one side with no content on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, such as angioedema, have been reported in subjects receiving SOTYKTU. If a clinically significant hypersensitivity reaction occurs, institute appropriate therapy and discontinue SOTYKTU *[see Contraindications (4)]*.

5.2 Infections

SOTYKTU may increase the risk of infections.

Serious infections have been reported in subjects who received SOTYKTU. The most common serious infections reported with SOTYKTU included pneumonia and COVID-19 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Avoid use of SOTYKTU in patients with an active or serious infection.

Consider the risks and benefits of SOTYKTU prior to initiating treatment in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with SOTYKTU. Patients who develops a new infection during treatment with SOTYKTU should undergo prompt and complete diagnostic testing, have appropriate antimicrobial therapy be initiated, and be closely monitored. Interrupt SOTYKTU if a serious infection occurs. Do not resume SOTYKTU until the infection resolves or is adequately treated.

Viral Reactivation

Herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster, herpes simplex) was reported in clinical trials with SOTYKTU *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In the 16-week placebo-controlled period of Trials PSO-1 and PSO-2, herpes simplex infections were reported in 17 subjects (6.8 per 100 patient-years) treated with SOTYKTU, and 1 subject (0.8 per 100 patient-years) treated with placebo. Multidermatomal herpes zoster was reported in an immunocompetent subject who received SOTYKTU.

The clinical implications of SOTYKTU on viral hepatitis reactivation are unknown. Subjects with positive screening tests for hepatitis B or C, or chronic hepatitis B, or untreated hepatitis C were excluded from clinical trials or closely monitored for evidence of reactivation. Consider viral hepatitis screening and monitoring for reactivation in accordance with clinical guidelines before starting therapy and during therapy with SOTYKTU. If signs of reactivation occur, consult a hepatitis specialist. SOTYKTU is not recommended for use in patients with active hepatitis B or hepatitis C.

5.3 Tuberculosis

In Trials PSO-1 and PSO-2, of 4 subjects with latent tuberculosis (TB) who were treated with SOTYKTU and received appropriate TB prophylaxis, no subjects developed active TB (during the mean follow-up of 34 weeks). One subject, who did not have latent TB, developed active TB after receiving 54 weeks of SOTYKTU.

Evaluate patients for latent and active TB infection prior to initiating treatment with SOTYKTU. Do not administer SOTYKTU to patients with active TB. Initiate treatment of latent TB prior to administering SOTYKTU.

Consider anti-TB therapy prior to initiation of SOTYKTU in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Monitor patients receiving SOTYKTU for signs and symptoms of active TB during treatment.

5.4 Malignancy including Lymphomas

Malignancies, including lymphomas, were observed in clinical trials with SOTYKTU *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with SOTYKTU, particularly in patients with a known malignancy (other than a successfully treated non-melanoma skin cancer) and patients who develop a malignancy during treatment with SOTYKTU.

5.5 Rhabdomyolysis and Elevated CPK

Cases of rhabdomyolysis were reported in subjects treated with SOTYKTU resulting in interruption or discontinuation of SOTYKTU dosing.

Treatment with SOTYKTU was associated with an increased incidence of asymptomatic creatine phosphokinase (CPK) elevation and rhabdomyolysis compared to treatment with placebo. Discontinue SOTYKTU if markedly elevated CPK levels occur or myopathy is diagnosed or suspected. Instruct patients to promptly report any unexplained muscle pain, tenderness or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Laboratory Abnormalities

Triglyceride Elevations - Treatment with SOTYKTU was associated with increases in triglyceride levels *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The effect of this elevated parameter on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined. Periodically evaluate serum triglycerides according to the clinical guidelines for hyperlipidemia while patients are receiving treatment with SOTYKTU. Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

Liver Enzyme Elevations - Treatment with SOTYKTU has been associated with liver enzyme elevation. Liver serum transaminase elevations ≥3 times the ULN have been reported in subjects treated with SOTYKTU *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Evaluate liver enzymes at baseline and during treatment SOTYKTU in patients with known or suspected liver disease according to routine

patient management. If increases in liver enzymes occur and drug-induced liver injury is suspected, interrupt SOTYKTU until a diagnosis of liver injury is excluded.

5.7 Immunizations

Prior to initiating therapy with SOTYKTU, complete all age-appropriate immunizations according to current immunization guidelines including prophylactic herpes zoster vaccination. Avoid use of live vaccines in patients treated with SOTYKTU. The response to live or non-live vaccines has not been evaluated.

5.8 Potential Risks Related to JAK Inhibition

It is not known whether TYK2 inhibition may be associated with the observed or potential adverse reactions of Janus Kinase (JAK) inhibition. In a large, randomized, postmarketing safety trial of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis (RA), patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, higher rates of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, major adverse cardiovascular events, overall thrombosis, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) were observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. SOTYKTU is not approved for use in RA.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Malignancy including Lymphomas *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Elevated CPK *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Laboratory Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Plaque Psoriasis Clinical Trials

The safety of SOTYKTU was evaluated in two placebo- and active-controlled trials (Trial PSO-1 and Trial PSO-2) and an open-label extension trial in which subjects who completed Trial PSO-1 or Trial PSO-2 could enroll *[see Clinical Studies (14.1)]*. In these clinical trials, a total of 1,519 subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis who were candidates for systemic therapy or phototherapy received SOTYKTU 6 mg orally once daily. Of these, 1,141 subjects were exposed to SOTYKTU for at least one year.

In Trials PSO-1 and PSO-2, 1,681 subjects were randomized to receive SOTYKTU 6 mg once daily (840 subjects), placebo (419 subjects), or apremilast 30 mg twice daily (422 subjects). All subjects randomized to placebo switched to SOTYKTU at Week 16. All other subjects remained

in their original treatment group until Week 24, at which point subjects could have continued on the same treatment or be switched to SOTYKTU or placebo. The mean age of subjects was 47 years. The majority of subjects were White (87%) and male (67%).

In the 16-week placebo-controlled period of the pooled clinical trials (Trials PSO-1 and PSO-2), discontinuation of therapy due to adverse reactions in subjects who received SOTYKTU was 2.4%, compared to 3.8% for placebo.

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

Table 1: Adverse Reactions that Occurred in ≥ 1% of Subjects with Plaque Psoriasis in the SOTYKTU Group and More Frequently than in the Placebo Group in Trials PSO-1 and PSO-2 through Week 16

Adverse Reaction	SOTYKTU 6 mg once daily N=840 n (%)	Placebo N=419 n (%)
Upper respiratory infections[a]	161 (19.2)	62 (14.8)
Blood creatine phosphokinase increased	23 (2.7)	5 (1.2)
Herpes simplex[b]	17 (2)	1 (0.2)
Mouth ulcers[c]	16 (1.9)	0 (0.0)
Folliculitis	14 (1.7)	0 (0.0)
Acne[d]	12 (1.4)	1 (0.2)

[a] Includes upper respiratory tract infection (viral, bacterial, and unspecified), nasopharyngitis, pharyngitis (including viral, streptococcal, and unspecified), sinusitis (includes acute, viral, bacterial), rhinitis, rhinotracheitis, tracheitis, laryngitis, and tonsillitis (including bacterial, streptococcal)
[b] Includes oral herpes, genital herpes, herpes simplex, and herpes virus infection
[c] Includes mouth ulceration, aphthous ulcer, tongue ulceration, and stomatitis
[d] Includes acne, acne cystic, and dermatitis acneiform

Adverse reactions that occurred in < 1% of subjects in the SOTYKTU group were herpes zoster.

Specific Adverse Reactions

Exposure adjusted incidence rates are reported for all the adverse reactions presented below.

Infections

In the 16-week placebo-controlled period, infections occurred in 29% of subjects in the SOTYKTU group (116 events per 100 patient-years) compared to 22% of subjects in the placebo group (83.7 events per 100 patient-years). The majority of infections were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of SOTYKTU.

In the 16-week placebo-controlled period, serious infections were reported in 5 subjects (2.0 per 100 patient-years) treated with SOTYKTU and 2 subjects (1.6 per 100 patient-years) treated with placebo.

The most common serious infections reported during the 52-week treatment period were pneumonia and COVID-19.

Malignancies
During the 0-to-52-week treatment period of the two clinical trials, Trial PSO-1 and PSO-2 (total exposure of 986 patient-years with SOTYKTU), malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) were reported in 3 subjects treated with SOTYKTU (0.3 per 100 patient-years), including single cases each of breast cancer, hepatocellular carcinoma, and lymphoma after 24, 32, and 25 weeks of treatment, respectively.

During Trials PSO-1, PSO-2 and the open-label extension trial in which subjects who completed the controlled trials could enroll, a total of 3 subjects (0.1 per 100 patient-years) developed lymphoma while receiving SOTYKTU after 25, 77, and 98 weeks of treatment, respectively.

Laboratory Abnormalities

- Creatine Phosphokinase: In the 16-week placebo-controlled period, increased creatine phosphokinase (CPK) (including Grade 4) was reported in 23 subjects (9.3 per 100 patient-years) treated with SOTYKTU, and 5 subjects (4.1 per 100 patient-years) treated with placebo.
- Liver Enzyme Elevations: Events of increases in liver enzymes ≥3 times the ULN were observed in subjects treated with SOTYKTU *[see Warnings and Precautions (5.5)]*. In the 16-week placebo-controlled period:
  - ALT elevations ≥3 times the ULN was reported in 9 subjects (3.6 per 100 patient-years) treated with SOTYKTU, and 2 subjects (1.6 per 100 patient-years) treated with placebo.
  - AST elevations ≥3 times the ULN was reported in 13 subjects (5.2 per 100 patient-years) treated with SOTYKTU, and 2 subjects (1.6 per 100 patient-years) treated with placebo.
- Decreased Glomerular Filtration Rate (GFR): In the 16-week placebo-controlled period in subjects who had moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min) at baseline, decreased GFR was reported in 4 subjects (1.6 per 100 patient-years) treated with SOTYKTU, and 1 subject (0.8 per 100 patient-years) treated with placebo. Two of the SOTYKTU-treated subjects had worsening of baseline proteinuria.
- Lipid Elevations: Mean triglycerides increased by 10.3 mg/dL during the 16-week treatment period in subjects treated with SOTYKTU and by 9.1 mg/dL during the 52-week treatment period.

Safety Through Week 52

In Trials PSO-1 and PSO-2, the exposure adjusted incidence rate of adverse reactions in subjects treated with SOTYKTU from Week 0 through Week 52 without switching treatment did not increase compared to the rate observed during the first 16 weeks of treatment.

Psoriatic Arthritis Clinical Trials

The safety of SOTYKTU was evaluated in two placebo-controlled clinical trials in adults with active psoriatic arthritis, Trials PsA-1 and PsA-2 *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The overall safety profile of SOTYKTU observed in subjects with active psoriatic arthritis was generally consistent with the safety profile observed in subjects with plaque psoriasis.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from case reports on SOTYKTU use during pregnancy are insufficient to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.

In animal reproduction studies, no effects on embryo-fetal development were observed with oral administration of deucravacitinib to rats and rabbits during organogenesis at doses that were at least 72 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 6 mg once daily *(see Data)*.

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.

Report pregnancies to the Bristol-Myers Squibb Company's Adverse Event reporting line at 1-800-721-5072.

Data

Animal data

Deucravacitinib was administered orally during the period of organogenesis at doses of 5, 15, or 75 mg/kg/day in rats and 1, 3, or 10 mg/kg/day in rabbits. Deucravacitinib was not associated with embryo-fetal lethality or fetal malformations in either species. These doses resulted in maternal exposures (AUC) that were 211 times (rat) or 72 times (rabbit) the exposure at the MRHD.

In a pre- and post-natal development study in rats, deucravacitinib was administered orally from gestation day 6 through lactation day 20, at doses of 5, 15, or 50 mg/kg/day. At 50 mg/kg/day, F1 offspring had reduced body weight gains during the pre-weaning period. After weaning, body weights of affected F1 offspring gradually normalized to control levels. No maternal effects were observed at 50 mg/kg/day (87 times the MRHD based on AUC comparison). No deucravacitinib-

related effects on postnatal developmental, neurobehavioral, or reproductive performance of offspring were noted at doses up to 15 mg/kg/day (15 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of deucravacitinib in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Deucravacitinib is present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk *(see Data)*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SOTYKTU and any potential adverse effects on the breastfed infant from SOTYKTU or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

A single oral dose of 5 mg/kg radiolabeled deucravacitinib was administered to lactating (post-partum days 8 to 12) rats. Deucravacitinib and/or its metabolites were present in the milk of lactating rats.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Plaque Psoriasis

In clinical trials of SOTYKTU in adults with moderate to severe plaque psoriasis, of the 1,519 subjects, 152 (10%) subjects were 65 years or older and 21 (1.4%) subjects were 75 years or older.

During the Week 0-16 period of the clinical trials 80 subjects ≥ 65 years old, including 12 subjects ≥ 75 years old, who received SOTYKTU without switching treatment arms, had a higher incidence of overall serious adverse reactions, including serious infections, and discontinuations due to adverse reactions compared with younger adult subjects.

No overall differences in effectiveness of SOTYKTU have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

Psoriatic Arthritis

In clinical trials of SOTYKTU in adults with active psoriatric arthritis, of the 1312 subjects treated with SOTYKTU, 171 (13%) patients were 65 years or older and 22 (1.7%) subjects were 75 years or older. No overall differences safety or effectiveness of SOTYKTU or exposure of deucravacitinib were observed between subjects 65 years of age and older and younger adult subjects.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of SOTYKTU is recommended in patients with mild, moderate, or severe renal impairment or in patients with end stage renal disease (ESRD) on dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment of SOTYKTU is recommended in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. SOTYKTU is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no experience regarding human overdosage with SOTYKTU. In case of an overdose, consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) for additional overdosage management recommendations.

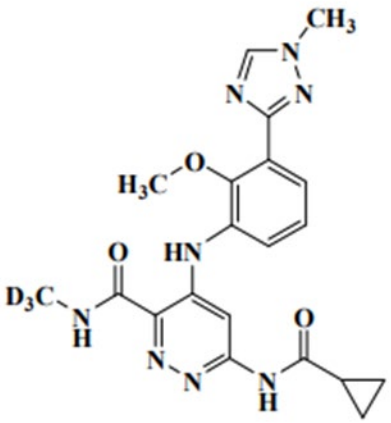
The extent of deucravacitinib elimination by hemodialysis was small (5.4% of dose per dialysis treatment), and thus, hemodialysis for treatment of overdose with SOTYKTU is limited.

11 DESCRIPTION

Deucravacitinib is a tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor and is described chemically as:

6-(cyclopropanecarbonylamido)-4-[2-methoxy-3-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]-N-(trideuteriomethyl)pyridazine-3-carboxamide.

The molecular formula is $C_{20}H_{19}D_3N_8O_3$ and the molecular weight of the free base is 425.47. Deucravacitinib has the structural formula:



Deucravacitinib is a white to yellow powder. The solubility of deucravacitinib is pH dependent. Solubility decreases with increasing pH.

SOTYKTU (deucravacitinib) tablets are supplied in 6 mg strength for oral administration. Each tablet contains deucravacitinib as the active ingredient and the following inactive ingredients:

anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and silicon dioxide. In addition, the film coating Opadry® II Pink contains the following inactive ingredients: iron oxide red, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Deucravacitinib is an inhibitor of tyrosine kinase 2 (TYK2). TYK2 is a member of the Janus kinase (JAK) family. Deucravacitinib binds to the regulatory domain of TYK2, stabilizing an inhibitory interaction between the regulatory and the catalytic domains of the enzyme. This results in allosteric inhibition of receptor-mediated activation of TYK2 and its downstream activation of Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) as shown in cell-based assays. JAK kinases, including TYK2, function as pairs of homo- or heterodimers in the JAK-STAT pathways. TYK2 pairs with JAK1 to mediate multiple cytokine pathways and also pairs with JAK2 to transmit signals as shown in cell-based assays. The precise mechanism linking inhibition of TYK2 enzyme to treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis or active psoriatric arthritis is not currently known.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with moderate to severe plaque psoriasis, deucravacitinib reduced psoriasis-associated gene expression in psoriatic skin in a dose dependent manner, including reductions in IL-23-pathway and type I IFN pathway regulated genes. In patients with moderate to severe plaque psoriasis and active psoriatic arthritis, deucravacitinib reduced circulating IL-17A, IL-19 and beta-defensin following 16 weeks of once daily treatment. In patients with active psoriatic arthritis, reduction in biomarkers including C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase-3 (MMP3), matrix metalloproteinase-1 (MMP1), type I collagen degradation product (C1M) and TNF-alpha was also observed. The relationship between these pharmacodynamic markers and the mechanism(s) by which deucravacitinib exerts its clinical effects is unknown.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 6 times the maximum recommended dose (6mg once daily), clinically significant QTc interval prolongation was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Following oral administration, deucravacitinib plasma C_{max} and AUC increased proportionally over a dose range from 3 mg to 36 mg (0.5 to 6 times the approved recommended dosage) in healthy subjects. The accumulation of deucravacitinib was <1.4-fold following once daily dosing in healthy subjects. The pharmacokinetics of deucravacitinib and its active metabolite, BMT-153261, were comparable between healthy subjects and subjects with plaque psoriasis.

The steady state C_{max} and AUC_{24} of deucravacitinib following administration of 6 mg once daily were 45 ng/mL and 473 ng·hr/mL respectively, in subjects with plaque psoriasis, and 53 ng/mL and 598 ng·hr/mL respectively, in subjects with psoriasis arthritis.

The steady state C_{max} and AUC_{24} of the active deucravacitinib metabolite, BMT-153261, following administration of 6 mg once daily were 5 ng/mL and 95 ng·hr/mL respectively, in subjects with plaque psoriasis subjects and 19 ng/mL and 209 ng·hr/mL respectively, in subjects with psoriasis arthritis subjects.

Absorption

The absolute oral bioavailability of deucravacitinib was 99% and the median T_{max} ranged from 2 to 3 hours in healthy subjects.

Food Effect

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of deucravacitinib were observed following administration of a high-fat, high-calorie meal (951 kcal in total, with approximate distribution of 52% fat, 33% carbohydrate and 15% protein). C_{max} and AUC of deucravacitinib when administered with food were decreased by approximately 24% and 11%, respectively, and T_{max} was prolonged by 1 hour. C_{max} and AUC of BMT-153261 when administered with food were decreased by approximately 23% and 10%, respectively, and T_{max} was prolonged by 2 hours.

Distribution

The volume of distribution of deucravacitinib at steady state is 140 L. Protein binding of deucravacitinib was 82 to 90% and the blood-to-plasma concentration ratio was 1.26.

Elimination

The terminal half-life of deucravacitinib was 10 hours. The renal clearance of deucravacitinib ranged from 27 to 54 mL/minute.

Metabolism

Deucravacitinib is metabolized by cytochrome P-450 (CYP) 1A2 to form major metabolite BMT-153261. Deucravacitinib is also metabolized by CYP2B6, CYP2D6, carboxylesterase (CES) 2, and uridine glucuronyl transferase (UGT) 1A9.

The active deucravacitinib metabolite, BMT-153261, has comparable potency to the parent drug, but the circulating exposure of BMT-153261 accounts for approximately 20% of the systemic exposure of the total drug-related components.

Excretion

After a single dose of radiolabeled deucravacitinib, approximately 13% and 26% of the dose was recovered as unchanged in urine and feces, respectively. Approximately 6% and 12% of the dose was detected as BMT-153261 in urine and feces, respectively.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

Deucravacitinib C_{max} was 14% lower and 6% higher in patients with mild (eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73m^2) and moderate (eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73m^2) renal impairment, compared to subjects with normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2); no change in C_{max} was observed in patients with severe (eGFR <30 mL/min/1.73m^2) renal impairment, and end-stage renal disease (ESRD) (eGFR <15 mL/min/1.73m^2) on dialysis. Deucravacitinib AUC_{inf} was unchanged in patients with mild renal impairment but higher by 39%, 28% and 34% in patients with moderate, severe and ESRD on dialysis, respectively, compared to subjects with normal renal function.

BMT-153261 C_{max} was 11% lower, 8% lower, 28% higher and 9% higher in patients with mild, moderate, severe renal impairment and ESRD on dialysis, respectively, compared to subjects with normal renal function. BMT-153261 AUC_{inf} was 2% lower, 24% higher, 81% higher and 27% higher in patients with mild, moderate, severe renal impairment and ESRD on dialysis, respectively, compared to subjects with normal renal function.

Dialysis did not substantially clear deucravacitinib from systemic circulation (5.4% of dose cleared per dialysis).

Patients with Hepatic Impairment

Deucravacitinib C_{max} was higher by 4%, 10% and 1% in patients with mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), and severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function. Deucravacitinib AUC_{inf} was higher by 10%, 40% and 43% in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

BMT-153261 C_{max} was lower by 25%, 59% and 79% in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function. BMT-153261 AUC_{inf} was lower by 3%, 20% and 50% in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Body Weight, Gender, Race, and Age

Body weight, gender, race, and age did not have a clinically significant effect on deucravacitinib exposure.

Drug Interaction Studies

Clinical Trials

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of deucravacitinib were observed when concomitantly administered with the following drugs: Cyclosporine (dual Pgp/BCRP inhibitor), fluvoxamine (CYP1A2 inhibitor), ritonavir (CYP1A2 inducer), diflunisal (UGT 1A9

inhibitor), pyrimethamine (OCT1 inhibitor), famotidine (H2 receptor antagonist), or rabeprazole (proton pump inhibitor).

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of the following drugs were observed when concomitantly administered with deucravacitinib: Rosuvastatin, methotrexate, mycophenolate mofetil (MMF), metformin and oral contraceptives (norethindrone acetate and ethinyl estradiol).

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Deucravacitinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4. Deucravacitinib is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

Carboxylesterase (CES) Enzymes: Deucravacitinib is not an inhibitor of CES2.

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) Enzymes: Deucravacitinib is not an inhibitor of UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, or UGT2B7.

Transporter Systems: Deucravacitinib is a substrate of Pgp, BCRP, and OCT1, but not OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, or MATE2K. Deucravacitinib is an inhibitor of BCRP and OATP1B3, but not an inhibitor of Pgp, OATP1B1, NTCP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, or MATE2-K.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of deucravacitinib was assessed in 2-year rat and 6-month rasH2 transgenic mouse studies. No evidence of tumorigenicity was observed in male or female rats that received deucravacitinib at oral doses up to 15 mg/kg/day (41 times the MRHD based on AUC comparison). No evidence of tumorigenicity was observed in male or female Tg.rasH2 mice that received deucravacitinib at oral doses up to 60 mg/kg/day.

Deucravacitinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity assay (Ames test) or clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay (cultured Chinese hamster ovary cells) or in an *in vivo* rat peripheral blood micronucleus assay.

In male rats, deucravacitinib had no effects on reproductive parameters (mating, fertility, and sperm morphology) or early embryonic development of their offspring at oral doses up to 50 mg/kg/day (178 times the MRHD based on AUC comparison).

In female rats, deucravacitinib had no effects on mating, fertility, or early embryonic parameters at oral doses up to 50 mg/kg/day (136 times the MRHD based on AUC comparison).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Plaque Psoriasis

The efficacy and safety of SOTYKTU were assessed in two multicenter, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trials, Trial PSO-1 (NCT03624127) and Trial PSO-

2 (NCT03611751) which enrolled subjects 18 years of age and older with moderate-to-severe plaque psoriasis who were eligible for systemic therapy or phototherapy. Subjects had a body surface area (BSA) involvement of ≥ 10%, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12, and a static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 (moderate or severe).

In Trials PSO-1 and PSO-2, efficacy was assessed in 1,684 subjects randomized to either SOTYKTU (6 mg orally once daily), placebo, or apremilast (30 mg orally twice daily).

Endpoints

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

- proportion of subjects who achieved a sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-grade improvement from baseline;
- the proportion of subjects who achieved at least a 75% improvement in PASI scores from baseline (PASI 75).

Other comparisons between SOTYKTU and placebo that were secondary endpoints at Week 16:

- the proportion of subjects who achieved PASI 90, PASI 100, sPGA 0, scalp severity PGA (ss-PGA) score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least 2-grade improvement, and Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) Symptom Score of 0 (symptom-free).

Comparisons between SOTYKTU and apremilast were made for the following secondary endpoints and time points:

- at Week 16 and Week 24 (Trials PSO-1 and PSO-2), the proportion of subjects who achieved PASI 75, PASI 90, and sPGA 0/1 with at least a 2-grade improvement from baseline
- at Week 16 (Trials PSO-1 and PSO-2), the proportion of subjects who achieved sPGA 0 and ss-PGA 0/1 with at least a 2-grade improvement from baseline (scalp).

Baseline Characteristics

In both trials, the mean age was 47 years, the mean weight was 91 kg, 67% of subjects were male, 13% were Hispanic or Latino, 87% were White, 2% were Black, and 10% were Asian. At baseline, subjects had a median affected BSA of 20% and a median PASI score of 19. The proportion of subjects with sPGA score of 3 (moderate) and 4 (severe) at baseline were 80% and 20%, respectively. Approximately 18% of subjects had a history of psoriatic arthritis.

Across both trials, 40% of subjects had received prior phototherapy, 42% were naive to any systemic therapy (including biologic and/or non-biologic treatment), 41% received prior non-biologic systemic treatment, and 35% had received prior biologic therapy.

Results

Table 2 presents the efficacy results of SOTYKTU compared to apremilast and placebo in Trial PSO-1. Table 3 presents the efficacy results in Trial PSO-2.

Table 2: Efficacy Results in Adults with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NRI[a]) in Trial PSO-1

Endpoint	SOTYKTU (N=330) n (%)	Placebo (N=166) n (%)	Apremilast (N=168) n (%)	Difference, % (95% CI)[b]	
				Difference from Placebo	Difference from Apremilast
sPGA response of 0/1 (clear or almost clear)					
Week 16[c]	178 (54)	12 (7)	54 (32)	47 (40, 53)	22 (13, 30)
Week 24	194 (59)	-	52 (31)	-	27 (19, 36)
sPGA response of 0					
Week 16	58 (18)	1 (1)	8 (5)	17 (13, 21)	13 (8, 18)
PASI 75 response					
Week 16[c]	193 (58)	21 (13)	59 (35)	46 (39, 53)	23 (14, 32)
Week 24	228 (69)	-	64 (38)	-	31 (22, 40)
PASI 90 response					
Week 16	118 (36)	7 (4)	33 (20)	32 (26, 38)	16 (8, 24)
Week 24	140 (42)	-	37 (22)	-	20 (12, 28)
PASI 100 response					
Week 16	47 (14)	1 (1)	-	14 (10, 18)	-
ss-PGA response of 0/1 (scalp)[d]	**(N=209)**	**(N=121)**	**(N=110)**		
Week 16	147 (70)	21 (17)	43 (39)	53 (44, 62)	30 (19, 41)

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment; ss-PGA = Scalp Specific Physician's Global Assessment

[a] NRI = Non-Responder Imputation

[b] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across region, body weight and prior biologic use with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.

[c] Co-primary endpoints comparing SOTYKTU to placebo

[d] Includes only subjects with baseline ss-PGA score of ≥ 3

Table 3: Efficacy Results in Adults with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NRI[a]) in Trial PSO-2

Endpoint	SOTYKTU (N=511) n (%)	Placebo (N=255) n (%)	Apremilast (N=254) n (%)	Difference, % (95% CI)[b]	
				Difference from Placebo	Difference from Apremilast
sPGA response of 0/1 (clear or almost clear)					
Week 16[c]	253 (50)	22 (9)	86 (34)	41 (35, 46)	16 (9, 23)
Week 24	251 (49)	-	75 (30)	-	20 (13, 27)
sPGA response of 0					
Week 16	80 (16)	3 (1)	16 (6)	14 (11, 18)	9 (5, 14)
PASI 75 response					
Week 16[c]	271 (53)	24 (9)	101 (40)	44 (38, 49)	13 (6, 21)
Week 24	296 (58)	-	96 (38)	-	20 (13, 27)
PASI 90 response					
Week 16	138 (27)	7 (3)	46 (18)	24 (20, 29)	9 (3, 15)
Week 24	164 (32)	-	50 (20)	-	13 (6, 19)
PASI 100 response					
Week 16	52 (10%)	3 (1)	-	9 (6, 12)	-
ss-PGA response of 0/1 (scalp)[d]	**(N=305)**	**(N=173)**	**(N=166)**		
Week 16	182 (60)	30 (17)	61 (37)	42 (34, 50)	23 (14, 33)

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment; ss-PGA = Scalp Specific Physician's Global Assessment

[a] NRI = Non-Responder Imputation

[b] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across region, body weight and prior biologic use with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.

[c] Co-primary endpoints comparing SOTYKTU to placebo

[d] Includes only subjects with baseline ss-PGA score of ≥ 3

Examination of age, gender, race, body weight, baseline disease severity, and prior systemic therapy did not identify differences in response to SOTYKTU at Week 16 among these subgroups.

Maintenance and Durability of Response

In Trial PSO-1, among subjects who received SOTYKTU and had sPGA 0/1 response at Week 24, the sPGA 0/1 response at Week 52 was 78% (151/194). Among subjects who received SOTYKTU and had PASI 75 response at Week 24, the PASI 75 response at Week 52 was 82% (187/228). Among subjects who received SOTYKTU and had PASI 90 response at Week 24, the PASI 90 response at Week 52 was 74% (103/140).

In Trial PSO-2, to evaluate maintenance and durability of response, subjects who were originally randomized to SOTYKTU and were PASI 75 responders at Week 24, were re-randomized to either continue treatment on SOTYKTU or be withdrawn from therapy (i.e., receive placebo).

For subjects who were re-randomized and also had a sPGA score of 0 or 1 at Week 24, 70% (83/118) of subjects who continued on SOTYKTU maintained this response (sPGA 0 or 1) at Week 52 compared to 24% (28/119) of subjects who were re-randomized to placebo. In addition,

at Week 52, 80% (119/148) of subjects who continued on SOTYKTU maintained PASI 75 compared to 31% (47/150) of subjects who were withdrawn from SOTYKTU.

For sPGA 0 or 1 responders at Week 24 who were re-randomized to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to loss of sPGA score of 0 or 1 was approximately 8 weeks. For PASI 75 responders at Week 24 who were re-randomized to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to loss of PASI 75 was approximately 12 weeks.

Patient Reported Outcomes

A greater proportion of subjects treated with SOTYKTU compared to placebo achieved Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) symptom score of 0 (absence of itch, pain, burning, stinging, and skin tightness) at Week 16 (8% in SOTYKTU vs. 1% in placebo) in both trials.

14.2 Psoriatic Arthritis

The efficacy and safety of SOTYKTU were assessed in two multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Trial PsA-1, [NCT04908202] and Trial PsA-2, [NCT04908189]) in subjects 18 years and older with active psoriatic arthritis (PsA) (≥3 swollen joints, ≥3 tender joints, a C-reactive protein (CRP) level of ≥3 mg/L) and with active or a history of plaque psoriasis. Subjects in both trials at baseline had a diagnosis of psoriatic arthritis for at least 3 months and met the Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) at screening. In Trial PsA-1, subjects also had presence of at least one bone erosion on X-ray of hands and/or feet. Trial PsA-2 included an active safety reference treatment arm (apremilast).

The efficacy of SOTYKTU was assessed in 1,294 subjects up to Week 16. Trial PsA-1 evaluated 670 subjects who were randomized to placebo or SOTYKTU 6 mg once daily. Trial PsA-2 evaluated 624 subjects who were randomized to placebo or SOTYKTU 6 mg once daily. In addition, 105 subjects were randomized to apremilast 30 mg twice daily in Trial PsA-2. In both trials, subjects randomized to placebo were switched to SOTYKTU at Week 16.

Baseline Characteristics

Across the two trials, the mean age was 51 years, the mean weight was 84 kg, 49% of subjects were male, 23% were Hispanic or Latino, 78% were White, and 0.4% were Black and 11% were Asian. In the two trials, subjects had a median duration of disease of 4.0 years and the majority of subjects had polyarthritis (76%) followed by oligoarthritis (14%). 8% of subjects had predominant distal interphalangeal joint involvement, while 16% had peripheral plus psoriatic spondylarthritis. Dactylitis and enthesitis were present in 31% and 49% of subjects respectively. 49% had psoriasis skin involvement that was ≥3% body surface area (BSA) and a Static Physician's Global Assessment (sPGA) of at least 2.

In the two trials, the majority of subjects were naïve to biologic treatment and had experienced an inadequate response, intolerance or loss of response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), or apremilast. In addition, Trial PsA-2 included anti-TNF alpha-experienced subjects. In the two trials, 56% of subjects were taking concomitant methotrexate (MTX). 10% were taking other concomitant csDMARDs, and 34% were not taking csDMARDs.

Endpoints and Results

The primary endpoint in both trials were the percentage of subjects who achieved an American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 16.

ACR Response

In both trials, treatment with SOTYKTU resulted in statistically significant improvement in disease activity, as measured by ACR 20, compared to placebo at Week 16 (see Table 4). Improvement in disease activity was also demonstrated as measured by ACR 50/70 compared with placebo at Week 16. In both trials, ACR20 responses at Week 16 were consistent regardless of concomitant DMARD use, age, gender, race, or baseline disease characteristics in patients receiving SOTYKTU. In Trial PsA-2, similar ACR response rates were seen regardless of prior anti-TNF alpha therapy.

Table 4: Efficacy Results in Adults with Active Psoriatic Arthritis (NRI[a])

	Trial PsA-1			**Trial PsA-2**		
Endpoint	**SOTYKTU** (N = 336)	**Placebo** (N = 334)	**Difference from Placebo** (95% CI)	**SOTYKTU** (N = 312)	**Placebo** (N = 312)	**Difference from Placebo** (95% CI)
ACR20 Response						
Week 16 (%)	54[b]	34	20 (13, 27)	54[b]	39	15 (7, 23)
ACR50 Response						
Week 16 (%)	25	14	11(5, 17)	29	16	13 (6, 19)
ACR70 Response						
Week 16 (%)	12	5	6 (2, 10)	11	5	5 (1, 9)

ACR 20 [or 50 or 70]: American College of Rheumatology ≥20% (or ≥50% or ≥70%) improvement
N is number of randomized subjects
[a] NRI = Non-Responder Imputation
[b] Multiplicity-controlled p≤0.0002, SOTYKTU vs. placebo comparison

Improvements in ACR 20 and individual ACR components from baseline were observed in subjects treated with SOTYKTU at Week 16. The percentage of subjects achieving ACR20 responses in Trial PsA-1 by visit through Week 16 is shown in Figure 1. Similar responses were seen in Trial PsA-2 up to Week 16. Results of the components of the ACR response criteria for both trials are shown in Table 5.

Figure 1: **Percent of Subjects Achieving ACR20 Responses in Trial PsA-1 through Week 16**

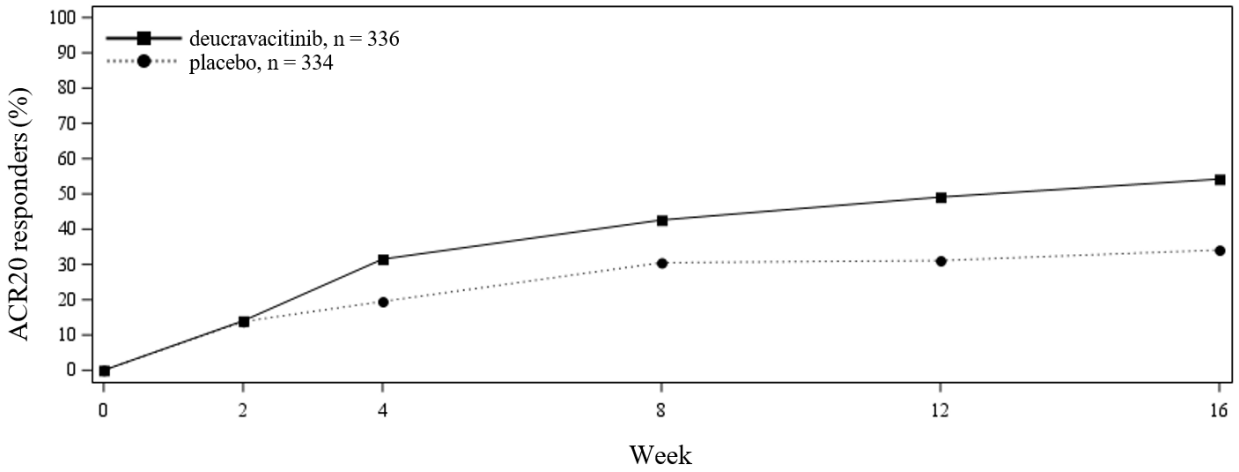


Table 5: Mean Change from Baseline in ACR Component Scores in Adults with Active Psoriatic Arthritis at Week 16 in Trials PsA-1 and PsA-2

	Trial PsA–1		Trial PsA–2	
	Placebo (N = 334)	**SOTYKTU** (N = 336)	**Placebo** (N = 312)	**SOTYKTU** (N = 312)
Number of Swollen Joints (0-66)				
Baseline	10.3	10.7	9.6	9.2
Mean change at Week 16	-3.9	-6.4	-4	-5.3
Number of Tender Joints (0-68)				
Baseline	19	19	16.6	15.2
Mean change at Week 16	-6.5	-9.2	-5.8	-8.1
Patient's Assessment of Pain[a] (Pain VAS)				
Baseline	62.6	64.5	60.2	58.9
Mean change at Week 16	-12.6	-23.5	-13.8	-20.5
Physician's Global Assessment (PGA)				
Baseline	62.5	62.3	60.1	59.7
Mean change at Week 16	-18	-30.4	-21.5	-29.8
Patient's Global Assessment (PtGA)				
Baseline	63.4	63.6	61.2	58.7
Mean change at Week 16	-13.4	-22.1	-13.5	-20
Health Assessment Questionnaire – Disability index (HAQ-DI)[b]				
Baseline	1.3	1.4	1.2	1.1
Mean change at Week 16	-0.2	-0.4	-0.2	-0.3
High sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) (mg/L)				
Baseline	14.2	12.9	12.2	11.7
Mean change at Week 16	-1.9	-2.7	-0.6	-3.3

N is number of randomized subjects

[a] Visual analog scale; 0=best, 100=worst (PGA/PtGA/pain)

[b] 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.

In subjects with coexistent plaque psoriasis receiving SOTYKTU, statistically significant improvement was observed, relative to placebo, as measured by the Psoriasis Area Severity Index (PASI 75) at Week 16.

Physical Function Response

In both trials, subjects treated with SOTYKTU showed a statistically significant improvement from baseline in physical function as measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) compared with placebo. The adjusted mean difference (95% CI) from placebo in HAQ-DI change from baseline at Week 16 was -0.17 (-0.24, -0.09) in Trial PsA-1 and -0.11 (-0.18, -0.04) in Trial PsA-2. The proportion of HAQ-DI responders (≥ 0.35 improvement from baseline) at Week 16 in Trial PsA-1 was 51% in the SOTYKTU group and 39% in the placebo group and in Trial PsA-2 was 49% in the SOTYKTU group and 43% in the placebo group.

Other Health-Related Outcomes

Health-related quality of life was assessed by the SF-36. Subjects treated with SOTYKTU showed improvements in SF-36 Physical Component Summary (PCS) score at Week 16 compared to placebo. There were also improvements in all four SF-36 (PCS) domain scale scores: physical functioning, role-physical, bodily-pain, and general health.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

SOTYKTU™ (deucravacitinib) tablets are available as listed in the table below:

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Package Size	NDC Code
6 mg	Pink, round, biconvex, film-coated tablet	Marked with “BMS 895” and “6 mg” on one side	Bottles of 30 with child-resistant closure	0003-0895-11

Storage and Handling

Store SOTYKTU tablets at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide) before starting SOTYKTU therapy and each time the prescription is renewed, as there may be new information they need to know.

Hypersensitivity Reactions

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

Infections

Inform patients that SOTYKTU may lower the ability of their immune system to fight infections and to contact their healthcare provider immediately if they develop any signs or symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Inform patients that herpes infections, including serious infections, may occur with use of SOTYKTU *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Malignancies including Lymphomas

Inform patients that SOTYKTU may increase their risk of developing malignancies including lymphomas. Instruct patients to inform their healthcare provider if they have ever had any type of cancer *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Rhabdomyolysis

Inform patients that SOTYKTU may increase their risk of developing rhabdomyolysis. Instruct patients to immediately inform their healthcare provider if they develop unexplained muscle pain, tenderness or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Laboratory Abnormalities

Inform patients that SOTYKTU may affect certain lab tests, and that blood tests may be required before and during SOTYKTU treatment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Immunizations

Advise patients that vaccination with live vaccines is not recommended during SOTYKTU treatment. Drugs that interact with the immune system may increase the risk of infection following administration of live vaccines. Instruct patients to inform the healthcare practitioner that they are taking SOTYKTU prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pregnancy

Advise patients to report their pregnancy to Bristol-Myers Squibb Company at 1-800-721-5072 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

MEDICATION GUIDE
SOTYKTU™ (soh-tik-too)
(deucravacitinib)
tablets

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

SOTYKTU may cause serious side effects, including:

- **Serious allergic reactions.** Stop taking SOTYKTU and get emergency medical help right away if you develop any of the following symptoms of a serious allergic reaction:
  - feel faint
  - swelling of your face, eyelids, lips, mouth, tongue, or throat
  - trouble breathing or throat tightness
  - chest tightness
  - skin rash, hives
- **Infections.** SOTYKTU is a medicine that affects your immune system. SOTYKTU can lower the ability of your immune system to fight infections and can increase your risk of infections. Some people have had serious infections while taking SOTYKTU, such as infections of the lungs, including pneumonia and tuberculosis (TB), and COVID-19.
  - Your healthcare provider should check you for infections and TB before starting treatment with SOTYKTU.
  - Your healthcare provider may treat you for TB before you begin treatment with SOTYKTU 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 treatment with SOTYKTU.
  - If you get a serious infection, your healthcare provider may tell you to stop taking SOTYKTU until your infection is controlled.

  SOTYKTU should not be used in people with an active, serious infection, including localized infections. You should not start taking SOTYKTU if you have any kind of infection unless your healthcare provider tells you it is okay.

  You may be at a higher risk of developing shingles (herpes zoster).

  Before starting SOTYKTU, tell your healthcare provider if you:
  - are being treated for an infection
  - have had an infection that does not go away or keeps coming back
  - have TB or have been in close contact with someone with TB
  - have or have had hepatitis B or C
  - think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
    - fever, sweats, or chills
    - muscle aches
    - weight loss
    - cough
    - shortness of breath
    - blood in your phlegm (mucus)
    - warm, red, or painful skin or sores on your body different from your psoriasis
    - diarrhea or stomach pain
    - burning when you urinate or urinating more often than normal
    - feeling very tired

  After you start taking SOTYKTU, call your healthcare provider right away if you have an infection or have symptoms of an infection.

  SOTYKTU can make you more likely to get infections or make any infections you have worse.
- **Cancer.** Certain kinds of cancer including lymphoma have been reported in people taking SOTYKTU.
  - Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

- **Muscle problems (rhabdomyolysis).** SOTYKTU can cause muscle problems that can be severe. Treatment with SOTYKTU may increase the level of an enzyme in your blood called creatine phosphokinase (CPK) and can be a sign of muscle damage. Increased CPK is common in people taking SOTYKTU. Your healthcare provider may tell you to stop taking SOTYKTU if the amount of CPK in your blood gets too high or if you have signs and symptoms of severe muscle problems. Tell your healthcare provider right away if you have any of these signs or symptoms of severe muscle problems:
  - unexplained muscle pain, tenderness, or weakness
  - feeling very tired
  - fever
  - dark-colored urine

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

What is SOTYKTU?

SOTYKTU 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 treatment using ultraviolet or UV light (phototherapy)
- adults with active psoriatic arthritis.

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

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

Before taking SOTYKTU, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- see "**What is the most important information I should know about SOTYKTU?**"
- have liver problems or kidney problems
- have high levels of fat in your blood (triglycerides)
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). You should avoid receiving live vaccines during treatment with SOTYKTU.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SOTYKTU can harm your unborn baby.
  - Report pregnancies to the Bristol-Myers Squibb Company's Adverse Event reporting line at 1-800-721-5072.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOTYKTU passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take SOTYKTU?

- Take SOTYKTU exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take SOTYKTU 1 time every day.
- Take SOTYKTU with or without food.
- Do not crush, cut, or chew the SOTYKTU tablets.

What are the possible side effects of SOTYKTU?

SOTYKTU may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about SOTYKTU?**"
- **Changes in certain laboratory test results**. Changes in laboratory tests have happened in some people taking SOTYKTU. Your healthcare provider may do blood tests before you start taking SOTYKTU and during treatment with SOTYKTU to check for the following:

- **Increased triglycerides.** Triglycerides are a type of fat found in your blood. Too much fat in your blood can cause problems with your heart.
- **Increased liver enzymes.** Liver enzymes are found in your blood and help to tell if your liver is functioning normally. If your liver enzymes increase too much, your healthcare provider may need to do additional tests on your liver and may tell you to stop taking SOTYKTU if they think that SOTYKTU is harming your liver.

- **Potential risks from Janus kinase (JAK) inhibition.** SOTYKTU is a tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor. TYK2 is in the JAK family. It is not known whether taking SOTYKTU has the same risks as taking JAK inhibitors. Increased risk of death (all causes) has happened in people who were 50 years of age and older with at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor who were taking a JAK inhibitor used to treat rheumatoid arthritis (RA) compared to people taking another medicine in a class of medicines called TNF blockers. SOTYKTU is not for use in people with RA.

The most common side effects of SOTYKTU include:

- common cold, sore throat, and sinus infection (upper respiratory infections)
- cold sores (herpes simplex)
- acne
- sores on inner lips, gums, tongue, or roof of the mouth (canker sores)
- inflamed hair pores (folliculitis)

These are not all of the possible side effects of SOTYKTU.

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 SOTYKTU?

Store SOTYKTU at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

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

General information about the safe and effective use of SOTYKTU.

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

What are the ingredients in SOTYKTU?

Active ingredient: deucravacitinib.

Inactive ingredients: anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and silicon dioxide. In addition, the film coating Opadry® II Pink contains the following inactive ingredients: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, iron oxide red and yellow.

Distributed by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey 08543 USA

For more product information about SOTYKTU, go to website (www.sotyktu.com) or call SOTYKTU 360 SUPPORT at 1.888.SOTYKTU (768.9588).

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 03/2026

添付文書の要旨
本要旨は、SOTYKTU を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。SOTYKTU の添付文書完全版を参照のこと。

SOTYKTU™（デュークラバシチニブ）錠、経口用
米国初回承認：2022 年

----------最近の主な変更----------
効能・効果、乾癬性関節炎（1.2）　2026 年 3 月

----------効能・効果----------
SOTYKTU は、全身療法又は光線療法が適応となる中等度から重度の尋常性乾癬成人患者の治療を適応とするチロシンキナーゼ 2（TYK2）阻害剤である（1.1）。
使用上の制約：
他の強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。

- 成人の活動性乾癬性関節炎の治療（1.2）。

----------用法・用量----------

- SOTYKTU の開始前に推奨される評価については、添付文書完全版を参照すること（2.1）。
- 推奨用量は 6 mg であり、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する（2.2）。

----------剤形・含量----------
錠剤：6 mg（3）。

----------禁忌----------
デュークラバシチニブ又は SOTYKTU に含まれる添加剤に対し過敏症反応の既往歴のある患者（4、5.1）。

----------警告及び使用上の注意----------

- *過敏症反応：*血管浮腫などの過敏症反応が報告されている。臨床的に意味のある過敏症反応が発現した場合は、投与を中止すること（5.1）。
- *感染症：*SOTYKTU は感染症のリスクを増加させる可能性がある。活動性又は重篤な感染症を有する患者への使用は避けること。重篤な感染症が発現した場合は、感染症が治癒するまで SOTYKTU の使用を中止すること（5.2）。
- *結核：*SOTYKTU の治療を開始する前に、潜在性又は活動性結核について評価すること（5.3）。
- *悪性腫瘍：*リンパ腫を含む悪性腫瘍が SOTYKTU の臨床試験で認められた。悪性腫瘍患者に対して SOTYKTU の投与を開始又は継続する前に、ベネフィットとリスクを検討すること（5.4）。
- *横紋筋融解症及び CPK 増加：*CPK 値が著明に上昇した場合又はミオパチーと診断もしくは疑われた場合は、本剤の投与を中止すること（5.5）。
- *臨床検査値の異常：*血清トリグリセリドを定期的に評価すること。肝疾患の既往歴を有する又は肝疾患が疑われる患者では、ベースライン時及び SOTYKTU 投与中に肝酵素を評価すること（5.6）。
- *予防接種：*SOTYKTU と生ワクチンの使用は避けること（5.7）。
- *JAK 阻害に関連する潜在的リスク：*TYK2 阻害が JAK 阻害により認められる又は潜在的な副作用と関連するかどうかは不明である。関節リウマチ（RA）患者において、TNF 阻害剤による治療と比較して、JAK 阻害剤による治療では心血管突然死、主要心血管イベント、全血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）を含む全死因死亡率が高かった。SOTYKTU は RA への使用は承認されていない（5.8）。

----------副作用----------
最も高頻度（1%以上）に認められた副作用は、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、単純ヘルペス、口腔潰瘍、毛包炎及びざ瘡であった（6.1）。

副作用が疑われる場合は、contact Bristol-Myers Squibb 社の 1-800-721-5072、FDA の 1-800-FDA-1088 又は *www.fda.gov/medwatch* に連絡すること。

----------特別な患者集団への投与----------
SOTYKTU は、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者への使用は推奨されない（2.3）。

患者カウンセリング情報及び患者用添付文書については 17 項参照。

改訂：2026 年 3 月

添付文書完全版：目次*

1. 効能・効果 2
1.1 尋常性乾癬 2
1.2 乾癬性関節炎 2
2. 用法・用量 2
2.1 治療開始前に推奨される評価及び予防接種 2
2.2 推奨用量 2
2.3 肝機能障害患者における推奨用量 2
3. 剤形・含量 2
4. 禁忌 3
5. 警告及び使用上の注意 3
5.1 過敏症反応 3
5.2 感染症 3
5.3 結核 4
5.4 リンパ腫を含む悪性腫瘍 4
5.5 横紋筋融解症及び CPK 増加 4
5.6 臨床検査値の異常 5
5.7 予防接種 5
5.8 JAK 阻害に関連する潜在的リスク 5
6. 副作用 5
6.1 臨床試験での使用経験 5
8. 特別な集団への投与 8
8.1 妊娠 8
8.2 授乳 9
8.4 小児等への投与 10
8.5 高齢者への投与 10
8.6 腎機能障害 10
8.7 肝機能障害 10
10. 過量投与 10
11. 性状 11
12. 臨床薬理 11
12.1 作用機序 11
12.2 薬力学 12
12.3 薬物動態 12
13. 非臨床毒性 15
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害 15
14. 臨床試験 15
14.1 尋常性乾癬 15
14.2 乾癬性関節炎 19
16. 供給／保管及び取扱い方法 23
17. 患者カウンセリング情報 23

*添付文書完全版から省略された項目又は下位項目は記載していない。

添付文書完全版

1. 効能・効果

1.1 尋常性乾癬

SOTYKTU は、全身療法又は光線療法の適応となる中等度から重度の尋常性乾癬成人患者の治療を適応とする。

使用上の制約：

SOTYKTU は他の強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。

1.2 乾癬性関節炎

SOTYKTU は、成人における活動性乾癬性関節炎の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1 治療開始前に推奨される評価及び予防接種

SOTYKTU の治療を開始する前に、活動性及び潜在性結核（TB）について患者を評価すること。活動性 TB 患者には投与しないこと。SOTYKTU の使用を開始する前に潜在性 TB 患者の治療を開始すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

最新の予防接種ガイドラインに従って予防接種を完了すること*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

2.2 推奨用量

SOTYKTU の推奨用量は 6 mg であり、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。

錠剤を割ったり、切ったり、噛んだりしてはならない。

2.3 肝機能障害患者における推奨用量

SOTYKTU は、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者への使用は推奨されない*［特別な集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されていない。

3. 剤形・含量

錠剤：デュークラバシチニブ 6 mg、薄い黄赤色、円形、両凸、片面に「BMS 895」及び「6 mg」と印字、もう片面は無地。

4. 禁忌

SOTYKTU は、デュークラバシチニブ又は SOTYKTU に含まれる添加剤に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

SOTYKTU を投与された患者において血管浮腫などの過敏症反応が報告されている。臨床的に意味のある過敏症反応が発現した場合は、適切な治療を行い、SOTYKTU の投与を中止すること*［禁忌（4）参照］*。

5.2 感染症

SOTYKTU は感染症のリスクを増加させる可能性がある。

SOTYKTUを投与された患者において重篤な感染症が報告されている。SOTYKTUで報告されている最も高頻度に認められた重篤な感染症には、肺炎及び COVID-19 が含まれる*［副作用（6.1）参照］*。

活動性又は重篤な感染症を有する患者にはSOTYKTUの使用は避けること。

以下に示す患者に対して治療を開始する前には、SOTYKTU のリスク及びベネフィットを考慮すること。

- 慢性又は再発性感染症を有する患者
- 結核に曝露されたことがある患者
- 重篤な感染症又は日和見感染症の既往歴を有する患者
- 易感染性となる基礎疾患を有する患者

SOTYKTU の治療中及び治療後には、感染症の徴候や症状について注意深くモニターすること。SOTYKTU の治療中に新たな感染症が発現した患者は、速やかに完全な診断検査を行い、適切な抗生物質治療を開始し、注意深くモニターすること。重篤な感染症が発現した場合は、SOTYKTU を中断すること。感染症が治癒するまで又は適切に治療されるまでSOTYKTUを再開しないこと。

<u>ウイルスの再活性化</u>

ヘルペスウイルスの再活性化（帯状疱疹、単純ヘルペスなど）が、SOTYKTU の臨床試験で報告された*［副作用（6.1）参照］*。PSO-1 試験及び PSO-2 試験の 16 週間のプラセボ対照期間では、単純ヘルペス感染が SOTYKTU を投与された患者 17 名（100 人年あたり 6.8 件）及びプラセボを投与された患者 1 名（100 人年あたり 0.8 件）に報告された。

多発性皮膚分節状帯状疱疹が、SOTYKTUを投与された免疫機能が正常な患者で報告された。

肝炎ウイルスの再活性化に及ぼす SOTYKTU の臨床的意義は不明である。B 型又は C 型肝炎のスクリーニングで陽性の患者、慢性 B 型肝炎患者、もしくは未治療の C 型肝炎患者は、臨床試験から除外された、又は再活性化の徴候がないか注意深くモニタリングされた。SOTYKTU の治療開始前及び治療中は、臨床ガイドラインに従って肝炎ウイルスのスクリーニング及び再活性化のモニターを検討すること。再活性化の徴候が発現した場合は、肝炎の専門家に相談すること。SOTYKTU は活動性 B 型又は C 型肝炎患者への使用は推奨されない。

5.3 結核

PSO-1 試験及び PSO-2 試験において、SOTYKTU を投与された潜在性結核（TB）患者 4 名が、適切な TB 予防措置を受けたところ、いずれも 34 週間の平均追跡期間中に活動性 TB を発症しなかった。1 名の患者は、潜在性 TB を有していなかったが、SOTYKTU の 54 週間投与後に活動性 TB を発症した。

SOTYKTU の投与開始前に、潜在性及び活動性 TB について患者を評価すること。活動性 TB 患者には SOTYKTU を投与しないこと。SOTYKTU の投与開始前に潜在性 TB の治療を開始すること。

潜在性又は活動性 TB の既往歴があり、適切な治療コースが確認できない患者では、SOTYKTU 投与開始前に抗 TB 治療を考慮すること。SOTYKTU の投与を受けている患者では、投与中に活動性 TB の徴候や症状についてモニターすること。

5.4 リンパ腫を含む悪性腫瘍

SOTYKTU の臨床試験でリンパ腫を含む悪性腫瘍が認められた*［副作用（6.1）参照］*。

SOTYKTU の治療を開始又は継続する前に、特に（治療に成功した非黒色腫皮膚癌以外の）既知の悪性腫瘍を有する患者及び SOTYKTU の治療中に悪性腫瘍を発現した患者においては、個々の患者のベネフィット及びリスクを考慮すること。

5.5 横紋筋融解症及び CPK 増加

SOTYKTUを投与された患者で横紋筋融解症の症例が報告されており、SOTYKTUの投与が中断又は中止された。

プラセボの投与と比較して、SOTYKTU の投与により無症候性のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び横紋筋融解症の発現が増加した。CPK 値が顕著に増加した場合及びミオパチーが診断された又は疑われる場合には、SOTYKTU を中止すること。特に倦怠感又は発熱を伴う原因不明の筋肉痛、圧痛又は筋力低下が発現した場合には、速やかに報告するように患者に指示すること*［副作用（6.1）参照］*。

5.6 臨床検査値の異常

トリグリセリドの増加−SOTYKTUの投与によりトリグリセリド値が増加した*［副作用（6.1）参照］*。このトリグリセリドの増加が心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は不明である。SOTYKTUの治療中は、脂質異常症の臨床ガイドラインに従って血清トリグリセリドを定期的に評価すること。脂質異常症の管理に関する臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。

肝酵素の上昇−SOTYKTU の投与により肝酵素上昇の発現が増加した。SOTYKTU を投与された患者に、血清肝トランスアミナーゼのULNの3倍以上の上昇が報告された*［副作用（6.1）参照］*。肝疾患の既往歴を有する又は肝疾患が疑われる患者では、定期的な患者管理に従って、ベースライン時及び SOTYKTU の投与中に肝酵素を評価すること。肝酵素が上昇し、薬物性肝障害が疑われる場合は、肝障害の診断が除外されるまでSOTYKTUは中断すること。

5.7 予防接種

SOTYKTU の治療開始前に、現行のガイドラインに従って、帯状疱疹ワクチン予防を含む年齢に応じた予防接種をすべて完了させること。SOTYKTU の投与を受けている患者への生ワクチンの使用は避けること。生ワクチン及び非生ワクチンに対する反応はこれまでに評価されていない。

5.8 JAK 阻害に関連する潜在的リスク

TYK2阻害がヤヌスキナーゼ（JAK）阻害により認められる又は潜在的な副作用と関連するかどうかは不明である。少なくとも1つの心血管危険因子を有する50歳以上の関節リウマチ（RA）患者を対象とした JAK 阻害剤の大規模ランダム化市販後安全性試験において、心血管突然死、主要心血管イベント、全血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）を含む全死因死亡率が、TNF 阻害剤を投与された患者と比較して JAK 阻害剤を投与された患者で高かった。SOTYKTUはRAへの使用は承認されていない。

6. 副作用

添付文書の別の箇所に以下の臨床的に重要な副作用の詳細が記載されている。

- 感染症*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- リンパ腫を含む悪性腫瘍*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］]*
- CPK 増加*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］]*
- 臨床検査値の異常*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

尋常性乾癬の臨床試験

SOTYKTU の安全性は、2 つのプラセボ対照及び実薬対照臨床試験（PSO-1 試験及び PSO-2 試験）、並びに PSO-1 試験又は PSO-2 試験を完了した患者を登録したオープンラベル継続投与試験で評価した*［臨床試験（14.1）参照］*。これらの臨床試験では、全身療法又は光線療法の適応となる中等度から重度の尋常性乾癬患者計 1519 例に、SOTYKTU 6 mg を 1 日 1 回経口投与した。このうち、1141 例に SOTYKTU を少なくとも 1 年間投与した。

PSO-1 試験及び PSO-2 試験では、1681 例の被験者を SOTYKTU の 6 mg 1 日 1 回投与群（840 例）、プラセボ投与群（419 例）又はアプレミラストの 30 mg 1 日 2 回投与群（422 例）にランダムに割り付けた。プラセボ投与群に割り付けられた全被験者を、投与 16 週に SOTYKTU 投与に切り替えた。残りの全被験者は投与 24 週まで元の投与を継続し、投与 24 週に同じ投与を継続するか SOTYKTU 又はプラセボ投与に切り替えた。被験者の平均年齢は 47 歳であった。大部分の被験者は白人（87%）及び男性（67%）であった。

統合した臨床試験（PSO-1 試験及び PSO-2 試験）の 16 週間のプラセボ対照期間では、副作用により投与を中止した被験者の割合は、プラセボ投与群の 3.8%と比較して、SOTYKTU 投与群では 2.4%であった。

16 週間の対照期間中に SOTYKTU 投与群の 1%以上に発現し、プラセボ投与群より発現率が高かった副作用を Table 1 に要約する。

Table 1:　PSO-1 及び PSO-2 試験の 16 週間に SOTYKTU 投与群の尋常性乾癬患者の 1%以上に発現し、プラセボ投与群より高頻度に発現した副作用

副作用	SOTYKTU 6 mg 1 日 1 回 840 例 例数（%）	プラセボ 419 例 例数（%）
上気道感染 [a]	161（19.2）	62（14.8）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23（2.7）	5（1.2）
単純ヘルペス [b]	17（2.0）	1（0.2）
口腔潰瘍 [c]	16（1.9）	0（0.0）
毛包炎	14（1.7）	0（0.0）
ざ瘡 [d]	12（1.4）	1（0.2）

[a] 上気道感染（ウイルス性、細菌性及び不特定）、上咽頭炎、咽頭炎（ウイルス性、レンサ球菌性及び不特定を含む）、副鼻腔炎（急性、ウイルス性及び細菌性を含む）、鼻炎、鼻気管炎、気管炎、喉頭炎及び扁桃炎（細菌性及びレンサ球菌性を含む）を含む
[b] 口腔ヘルペス、陰部ヘルペス、単純ヘルペス及びヘルペスウイルス感染を含む
[c] 口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍、舌潰瘍及び口内炎を含む

[d] ざ瘡、嚢胞性ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎を含む

SOTYKTU 投与群の被験者の 1%未満に発現した副作用は、帯状疱疹であった。

特定の副作用

以下に示したすべての副作用について、曝露量で調整した発現率が報告されている。

感染症

16 週間のプラセボ対照期間では、感染症が SOTYKTU 投与群の 29%（100 人年あたり 116 件）及びプラセボ投与群の 22%（100 人年あたり 83.7 件）の被験者に発現した。感染症の大部分は、重篤ではなく、重症度は軽度から中等度であり、SOTYKTU の投与中止にはいたらなかった。

16 週間のプラセボ対照期間では、重篤な感染症が SOTYKTU 投与群の 5 例（100 人年あたり 2.0 件）及びプラセボ群の 2 例（100 人年あたり 1.6 件）に報告された。

52 週の投与期間に報告された最も高頻度の重篤な感染症は、肺炎及び COVID-19 であった。

悪性腫瘍

2 つの臨床試験（PSO-1 試験及び PSO-2 試験）の 0 から 52 週間の投与期間中（SOTYKTU の総曝露期間 986 人年）に、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が SOTYKTU を投与された 3 例の被験者に報告された（100 人年あたり 0.3 件）。その内訳は、乳癌、肝細胞癌及びリンパ腫がそれぞれ投与 24、32 及び 25 週に各 1 例報告された。

PSO-1 試験、PSO-2 試験及び対照試験を完了した被験者が登録されたオープンラベル継続投与試験では、計 3 例の被験者が SOTYKTU の投与 25、77 及び 98 週にリンパ腫を発症した（100 人年あたり 0.1 件）。

臨床検査値の異常

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）

16 週間のプラセボ対照期間において、CPK 増加（グレード 4 を含む）が SOTYKTU 投与群の 23 例（100 人年あたり 9.3 件）及びプラセボ投与群の 5 例（100 人年あたり 4.1 件）に報告された。

肝酵素の上昇

ULN の 3 倍以上の肝酵素増加が SOTYKTU 投与群の被験者に認められた*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。16 週間のプラセボ対照期間において、

- ULN の 3 倍以上の ALT 増加が SOTYKTU 投与群の 9 例（100 人年あたり 3.6 件）及びプラセボ投与群の 2 例（100 人年あたり 1.6 件）に報告された。

- ULN の 3 倍以上の AST 増加が SOTYKTU 投与群の 13 例（100 人年あたり 5.2 件）及びプラセボ投与群の 2 例（100 人年あたり 1.6 件）に報告された。

糸球体濾過量（GFR）の減少

16 週間のプラセボ対照期間に、ベースライン時に中等度（eGFR が 30～59 mL/min）の腎機能障害を有する患者において、GFR の減少が SOTYKTU 投与群の 4 例（100 人年あたり 1.6 件）及びプラセボ投与群の 1 例（100 人年あたり 0.8 件）に報告された。ソーティクツを投与された被験者のうち、2 例でベースラインの蛋白尿が悪化した。

脂質の増加

SOTYKTU を投与された被験者において、平均トリグリセリド値が 16 週の投与期間中に 10.3 mg/dL、52 週の投与期間中に 9.1 mg/dL 増加した。

52 週投与の安全性

PSO-1 試験及び PSO-2 試験において、治療を切り替えることなく SOTYKTU を 0 週から 52 週まで投与された被験者の曝露量で調整した副作用の発現率は、最初の投与 16 週の発現率と比較して増加しなかった。

乾癬性関節炎の臨床試験

SOTYKTUの安全性は、活動性乾癬性関節炎の成人患者を対象とした2つのプラセボ対照臨床試験、PsA-1 試験及び PsA-2 試験において評価された*［臨床試験（14.2）参照］*。

活動性乾癬性関節炎患者で認められた SOTYKTU の全体的な安全性プロファイルは、尋常性乾癬患者で認められた安全性プロファイルと概ね一致していた。

8. 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

妊娠中の SOTYKTU 使用に関する症例報告から得られたデータでは、薬剤に関連する重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰のリスクを評価するには不十分である。

動物を用いた生殖発生毒性試験において、ラット及びウサギの器官形成期に最大臨床推奨用量（MRHD）である 6 mg の 1 日 1 回投与の少なくとも 72 倍の用量のデュークラバシチニブを経口投与したところ、胚・胎児発生に対する影響はみられなかった*（データ参照）*。

すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。適応集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

妊娠した場合には Bristol-Myers Squibb 社の有害事象報告ライン 1-800-721-5072 に報告すること。

データ

動物データ

デュークラバシチニブを、ラットでは 5、15 又は 75 mg/kg/日の用量で、ウサギでは 1、3 又は 10 mg/kg/日の用量で器官形成期に経口投与した。いずれの動物種においても、デュークラバシチニブは胚・胎児致死及び胎児奇形とは関連しなかった。これらの用量では、MRHD の 211 倍（ラット）又は 72 倍（ウサギ）の母体曝露量（AUC）が得られれた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠 6 日から授乳 20 日までデュークラバシチニブを 5、15 又は 50 mg/kg/日の用量で経口投与した。50 mg/kg/日では、離乳前期間において F1 出生児の体重増加量の減少が認められた。離乳後では、F1 出生児の体重は対照群の値まで徐々に正常化した。50 mg/kg/日（AUC 比較に基づく MRHD の 87 倍）において母体への影響は認められなかった。15 mg/kg/日（AUC 比較に基づく MRHD の 15 倍）まで、出生児の出生後の発達、神経行動及び生殖機能にデュークラバシチニブに関連した影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

デュークラバシチニブのヒト乳汁中への移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。デュークラバシチニブはラット乳汁中に存在する。薬物が動物の乳汁中に存在する場合、その薬物はヒトの乳汁中に存在する可能性が高い*（データ参照）*。授乳による発育及び健康上のベネフィットは、SOTYKTU に対する母親の臨床的必要性、及び SOTYKTU 又は母親の基礎疾患状態から授乳児に生じる可能性のある副作用と併せて考慮すること。

データ

動物データ

授乳ラット（分娩後 8～12 日目）に、放射性標識されたデュークラバシチニブを 5 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、デュークラバシチニブ及び／又はその代謝物が授乳ラットの乳汁中に存在した。

8.4 小児等への投与

小児患者における SOTYKTU の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

尋常性乾癬

中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者を対象とした SOTYKTU の臨床試験において、1519 例のうち、152 例（10%）が 65 歳以上、21 例（1.4%）が 75 歳以上であった。

当該臨床試験 0～16 週の期間において、投与群を切り替えずに SOTYKTU を投与された被験者（65 歳以上の被験者 80 例、75 歳以上の被験者 12 例含む）では、若年成人被験者と比較して、重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現率及び有害事象による投与中止率が高かった。

65 歳以上の患者と若年成人患者との間で、SOTYKTU の全体的な有効性に差はなかった。

乾癬性関節炎

活動性乾癬性関節炎の成人患者を対象とした SOTYKTU の臨床試験において、SOTYKTU を投与した 1312 例のうち、171 例（13%）が 65 歳以上、22 例（1.7%）が 75 歳以上であった。65 歳以上の被験者と若年成人被験者の間で、SOTYKTU の安全性又は有効性、あるいはデュークラバシチニブの曝露量に全体的な差は認められなかった。

8.6 腎機能障害

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに透析を受けている末期腎臓病（ESRD）患者に対する SOTYKTU の用量調節は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7 肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する SOTYKTU の用量調節は推奨されない。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対する SOTYKTU の使用は推奨されない*［副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

10. 過量投与

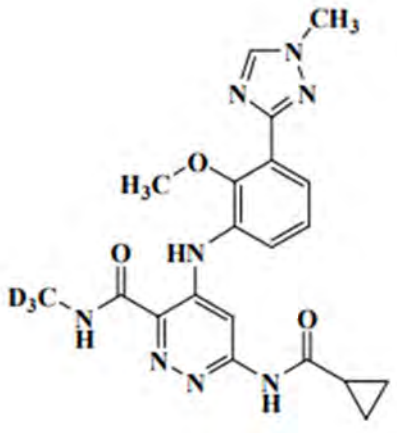
SOTYKTU のヒトへの過量投与の経験はない。過量投与された場合は、中毒救助ライン（1-800-222-1222）に連絡し過量投与管理に関する推奨事項を追加で得ることを検討すること。

血液透析によるデュークラバシチニブの除去量はわずかであり（透析治療 1 回あたり投与量の 5.4%）、SOTYKTU の過量投与に対する血液透析の治療効果は限定的である。

11. 性状

デュークラバシチニブはチロシンキナーゼ 2（TYK2）阻害剤で、化学名は以下のように記載される。
6-(シクロプロパンカルボキシアミド)-4-[2-メトキシ-3-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリノ]-N-(トリジュウテロメチル)ピリダジン-3-カルボキシアミド。

分子式は $C_{20}H_{19}D_3N_8O_3$ で、遊離塩基の分子量は 425.47 である。デュークラバシチニブの構造式を以下に示す。



デュークラバシチニブは白色～黄色の粉末である。デュークラバシチニブの溶解性は pH 依存性であり、pH の増加に伴い溶解性は減少する。

SOTYKTU（デュークラバシチニブ）錠は、経口用の 6 mg 含量で供給される。各錠剤には、活性成分としてデュークラバシチニブが、不活性成分として無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及び二酸化ケイ素が含まれる。また、Opadry® II ピンクフィルムコーティングには、不活性成分として三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク及び酸化チタンが含まれる。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

デュークラバシチニブはチロシンキナーゼ 2（TYK2）阻害剤である。TYK2 はヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーメンバーである。デュークラバシチニブは TYK2 の機能制御部位に結合し、この部位と触媒部位の間の抑制的相互作用を安定化する。その結果、細胞アッセイで示されているように、受容体を介した TYK2 の活性化とその下流のシグナル伝達性転写因子（STAT）の活性化がアロステリックに阻害される。TYK2 を含む JAK キナーゼは、JAK-STAT 経路においてホモ二量体又はヘテロ二量体を形成して機能する。細胞アッセイで示されているように、TYK2 は JAK1 と結合して複数のサイトカイン経路を媒介し、JAK2 と結合してシグナルを伝達する。TYK2 酵素の阻害が中

等度から重度の尋常性乾癬患者又は活動性乾癬性関節炎患者の治療に対する正確な機序は、現時点で不明である。

12.2　薬力学

中等度から重度の尋常性乾癬患者において、デュークラバシチニブは乾癬皮膚における乾癬関連遺伝子の発現を用量依存的に減少させ、これには IL-23 経路及び I 型 IFN 経路で調節される遺伝子の減少が含まれていた。中等症から重症の尋常性乾癬及び活動性乾癬性関節炎を有する患者において、デュークラバシチニブは、1 日 1 回 16 週間の投与により循環血中の IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシンを減少させた。活動性乾癬性関節炎患者では、C 反応性蛋白（CRP）、マトリックスメタロプロテアーゼ 3（MMP3）、マトリックスメタロプロテアーゼ 1（MMP1）、I 型コラーゲン分解産物（C1M）及び TNFα などのバイオマーカーの減少も認められた。これらの薬力学的マーカーとデュークラバシチニブが臨床効果を発揮する機序との関連性は不明である。

心臓電気生理

最大推奨用量（1 日 1 回 6 mg）の 6 倍の用量で投与しても、SOTYKTU は臨床的に意味のある QTc 間隔は認められなかった。

12.3　薬物動態

健康被験者において、3～36 mg（承認推奨用量の 0.5～6 倍）の用量範囲で経口投与したところ、デュークラバシチニブの血漿中 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。健康被験者において、1 日 1 回投与後のデュークラバシチニブの蓄積は 1.4 倍未満であった。デュークラバシチニブ及びその活性代謝物である BMT-153261 の薬物動態は、健康被験者と尋常性乾癬患者間で同等であった。

デュークラバシチニブの 6 mg 1 日 1 回投与後の定常状態における C_{max} 及び AUC は、尋常性乾癬患者でそれぞれ 45 ng/mL 及び 473 ng·hr/mL、活動性乾癬性関節炎患者でそれぞれ 53 ng/mL 及び 598 ng·hr/mL であった。

デュークラバシチニブの 6 mg 1 日 1 回投与後のデュークラバシチニブの活性代謝物である BMT-153261 の定常状態における C_{max} 及び AUC は、尋常性乾癬患者でそれぞれ 5 ng/mL 及び 95 ng·hr/mL、活動性乾癬性関節炎患者でそれぞれ 19 ng/mL 及び 209 ng·hr/mL であった。

吸収

健康被験者において、デュークラバシチニブの絶対的経口バイオアベイラビリティは 99%であり、T_{max} の中央値は 2～3 時間であった。

食事の影響

高脂肪・高カロリー食（総カロリーは 951 kcal で、成分に脂肪約 52%、炭水化物約 33%及びタンパク質約 15%を含む）摂取後では、デュークラバシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認め

られなかった。食事とともにデュークラバシチニブを投与したとき、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 24%及び 11%減少し、T_{max} は 1 時間延長した。食事とともにデュークラバシチニブを投与したとき、BMT-153261 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 23%及び 10%減少し、T_{max} は 2 時間延長した。

分布

デュークラバシチニブの定常状態における分布容積は 140 L である。デュークラバシチニブの蛋白結合率は 82%～90%であり、血液／血漿中濃度比は 1.26 であった。

消失

デュークラバシチニブの終末半減期は 10 時間であった。デュークラバシチニブの腎クリアランスは 27～54 mL/分であった。

代謝

デュークラバシチニブは、チトクローム P450（CYP）1A2 によって代謝され、主要代謝物である BMT-153261 が形成される。デュークラバシチニブは、CYP2B6、CYP2D6、カルボキシエステラーゼ 2（CES2）及びウリジングルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 によっても代謝される。

デュークラバシチニブの活性代謝物である BMT-153261 は、親化合物と同等の効力を有するが、その血中曝露は総薬物関連物質の全身曝露の約 20%しかない。

排泄

放射性標識されたデュークラバシチニブを単回投与したとき、尿中及び糞便中にそれぞれ投与量の約 13%及び 26%の未変化体が検出された。また、尿中及び糞便中にそれぞれ投与量の約 6%及び 12%の BMT-153261 が検出された。

特別な集団

腎機能障害患者

デュークラバシチニブの C_{max} は、腎機能正常被験者（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2）と比較して、軽度（eGFR ≥ 60～< 90 mL/min/1.73m^2）及び中等度（eGFR ≥ 30～< 60 mL/min/1.73m^2）の腎機能障害患者でそれぞれ 14%低下及び 6%増加した。重度（eGFR < 30 mL/min/1.73m^2）の腎機能障害患者及び ESRD 透析患者（eGFR < 15 mL/min/1.73m^2）では C_{max} に変化は認められなかった。デュークラバシチニブの AUCinf は、腎機能正常被験者と比較して、軽度の腎機能障害患者では変化は認められなかったが、中等度、重度の腎機能障害患者及び ERSD 透析患者ではそれぞれ 39%、28%及び 34%増加した。

BMT-153261 の C_{max} は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び ESRD 透析患者でそれぞれ 11%低下、8%低下、28%増加及び 9%増加した。BMT-153261 の AUC_{inf} は、

腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び ESRD 透析患者でそれぞれ 2%低下、24%増加、81%増加及び 27%増加した。

透析は、デュークラバシチニブを全身循環から実質的に除去しなかった（透析治療 1 回あたり投与量の 5.4%）。

肝機能障害患者

デュークラバシチニブの C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者でそれぞれ 4%、10%及び 1%増加した。デュークラバシチニブの AUC_{inf} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 10%、40%及び 43%増加した。

BMT-153261 の C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 25%、59%及び 79%低下した。BMT-153261 の AUC_{inf} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 3%、20%及び 50%低下した*［特別な集団への投与（8.7）］*。

体重、性別、人種及び年齢

体重、性別、人種及び年齢は、デュークラバシチニブの曝露に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

薬物相互作用試験

臨床試験

シクロスポリン（Pgp/BCRP 二重阻害剤）、フルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）、リトナビル（CYP1A2 誘導剤）、ジフルニサル（UGT1A9 阻害剤）、ピリメタミン（OCT1 阻害剤）、ファモチジン（H2 受容体拮抗剤）又はラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）と併用投与したとき、デュークラバシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

デュークラバシチニブと併用投与したとき、ロスバスタチン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、メトホルミン及び経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

In Vitro 試験

*チトクローム P450（CYP）酵素：*デュークラバシチニブは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤ではない。デュークラバシチニブは、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導剤ではない。

*カルボキシエステラーゼ（CES）酵素：*デュークラバシチニブは、CES2 の阻害剤ではない。

*ウリジン二リン酸（UDP）−グルクロン酸転移酵素（UGT）：*デュークラバシチニブは、UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害剤ではない。

*トランスポーターシステム：*デュークラバシチニブは、Pgp、BCRP 及び OCT1 の基質であるが、OATP、NTCP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の基質ではない。デュークラバシチニブは、BCRP 及び OATP1B3 の阻害剤であるが、Pgp、OATP1B1、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤ではない。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

デュークラバシチニブのがん原性を、2 年間のラット試験及び 6 ヵ月間の rasH2 トランスジェニックマウス試験で評価した。雌雄ラットにデュークラバシチニブを 15 mg/kg/日（AUC 比較に基づく MRHD の 41 倍）の用量まで経口投与したところ、腫瘍原性の証拠は認められなかった。雌雄 Tg.rasH2 マウスにデュークラバシチニブを 60 mg/kg/日の用量まで経口投与したところ、腫瘍原性の証拠は認められなかった。

デュークラバシチニブは、復帰突然変異試験（Ames 試験）において変異原性を示さず、in vitro 染色体異常試験（チャイニーズハムスター卵巣細胞）及び in vivo におけるラット末梢血小核試験において染色体異常誘発性を示さなかった

雄ラットでは、デュークラバシチニブは 50 mg/kg/日（AUC 比較に基づく MRHD の 178 倍）までの経口用量で生殖パラメータ（交尾行動、授胎能及び精子形態）及び出生児の初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

雌ラットでは、デュークラバシチニブは 50 mg/kg/日（AUC 比較に基づく MRHD の 136 倍）までの経口用量で交尾行動、受胎能及び初期胚パラメータに影響を及ぼさなかった。

14. 臨床試験

14.1 尋常性乾癬

SOTYKTU の 6 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を、全身療法又は光線療法の適応となる 18 歳以上の中等度から重度の尋常性乾癬患者を対象とした、2 つの多施設ランダム化二重盲検プラセボ及び実薬対照臨床試験である、PSO-1 試験（NCT03624127）及び PSO-2 試験（NCT03611751）で評価した。被験者は、体表面積（BSA）が 10%以上、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 以上、かつ医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 3 以上（中等度又は重度）であった。

PSO-1 試験及び PSO-2 試験では、1684 例の被験者を SOTYKTU 群（6 mg 1 日 1 回投与）、プラセボ群又はアプレミラスト群（30 mg 1 日 2 回投与）のいずれかにランダムに割り付けて有効性を評価した。

評価項目

いずれの試験においても、以下に示す 2 つの主要評価項目について 16 週時の反応をプラセボ群と比較して評価した。

- sPGA スコアがベースラインから少なくとも 2 段階改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合。
- ベースラインから PASI スコアが少なくとも 75%改善した患者の割合（PASI 75）。

以下に示す副次的評価項目について、16 週時の反応を SOTYKTU 群とプラセボ群で比較した。

- PASI 90、PASI100、sPGA 0、頭皮特異的な PGA（ss-PGA）重症度スコアがベースラインから少なくとも 2 段階改善した 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、及び Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）症状スコアで 0（無症状）を達成した被験者の割合

以下に示す副次的評価項目及び時点について、SOTYKTU 群とアプレミラスト群で比較した。

- 16 週及び 24 週時（PSO-1 試験及び PSO-2 試験）における、PASI 75、PASI 90 及び sPGA がベースラインから少なくとも 2 段階改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合。
- 16 週時（PSO-1 試験及び PSO-2 試験）における、sPGA 0 及び ss-PGA がベースライン（頭皮）から少なくとも 2 段階改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合。

ベースライン特性

いずれの試験においても、平均年齢は 47 歳、平均体重は 91 kg、被験者の 67%は男性、13%はヒスパニック又はラテン系、87%は白人、2%は黒人、及び 10%はアジア人であった。ベースラインでは、BSA の中央値は 20%、PASI スコアの中央値は 19 であった。ベースラインの sPGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の割合は、それぞれ 80%及び 20%であった。被験者の約 18%が乾癬性関節炎の既往歴を有していた。

両試験を通じて、被験者の 40%が光線療法を受けたことがあり、42%が全身療法（生物製剤及び／又は非生物製剤を含む）を受けたことがなく、41%が非生物製剤による全身療法を受けたことがあり、35%が生物製剤による治療を受けたことがあった。

結果

PSO-1 試験におけるアプレミラスト及びプラセボと比較した SOTYKTU の有効性結果を Table 2 に示す。PSO-2 試験における有効性結果を Table 3 に示す。

Table 2:　PSO-1 試験における中等度から重度の尋常性乾癬成人患者の有効性結果（NRI[a]）

評価項目	SOTYKTU（330 例）例数（%）	プラセボ（166 例）例数（%）	アプレミラスト（168 例）例数（%）	差、%（95% CI）[b]	
				プラセボとの差	アプレミラストとの差
sPGA 反応 0/1（消失又はほぼ消失）					
16 週 [c]	178（54）	12（7）	54（32）	47（40, 53）	22（13, 30）
24 週	194（59）	-	52（31）	-	27（19, 36）
sPGA 反応 0					
16 週	58（18）	1（1）	8（5）	17（13, 21）	13（8, 18）
PASI 75 反応					
16 週 [c]	193（58）	21（13）	59（35）	46（39, 53）	23（14, 32）
24 週	228（69）	-	64（38）	-	31（22, 40）
PASI 90 反応					
16 週	118（36）	7（4）	33（20）	32（26, 38）	16（8, 24）
24 週	140（42）	-	37（22）	-	20（12, 28）
PASI 100 反応					
16 週	47（14）	1（1）	-	14（10, 18）	-
ss-PGA 反応 0/1（頭皮）[d]	**（209 例）**	**（121 例）**	**（110 例）**		
16 週	147（70）	21（17）	43（39）	53（44, 62）	30（19, 41）

CI＝信頼区間；PASI＝Psoriasis Area and Severity Index；sPGA＝医師による静的総合評価；ss-PGA＝頭皮特異的な医師による総合評価

[a] NRI＝ノンレスポンダー補完法
[b] 調整された割合の差は、地域、体重及び生物製剤使用歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 重み付けによる治療差の加重平均である。
[c] SOTYKTU をプラセボと比較した主要評価項目
[d] ベースラインの ss-PGA スコアが 3 以上の被験者のみを含む

Table 3:　PSO-2 試験における中等度から重度の尋常性乾癬成人患者の有効性結果（NRI[a]）

評価項目	SOTYKTU（511 例）例数（%）	プラセボ（255 例）例数（%）	アプレミラスト（254 例）例数（%）	差、%（95% CI）[b]	
				プラセボとの差	アプレミラストとの差
sPGA 反応 0/1（消失又はほぼ消失）					
16 週[c]	253（50）	22（9）	86（34）	41（35, 46）	16（9, 23）
24 週	251（49）	-	75（30）	-	20（13, 27）
sPGA 反応 0					
16 週	80（16）	3（1）	16（6）	14（11, 18）	9（5, 14）
PASI 75 反応					
16 週[c]	271（53）	24（9）	101（40）	44（38, 49）	13（6, 21）
24 週	296（58）	-	96（38）	-	20（13, 27）
PASI 90 反応					
16 週	138（27）	7（3）	46（18）	24（20, 29）	9（3, 15）
24 週	164（32）	-	50（20）	-	13（6, 19）
PASI 100 反応					
16 週	52（10%）	3（1）	-	9（6, 12）	-
ss-PGA 反応 0/1（頭皮）[d]	**（305 例）**	**（173 例）**	**（166 例）**		
Week 16	182（60）	30（17）	61（37）	42（34, 50）	23（14, 33）

CI＝信頼区間；PASI＝Psoriasis Area and Severity Index；sPGA＝医師による静的総合評価；ss-PGA＝頭皮特異的な医師による総合評価

[a] NRI＝ノンレスポンダー補完法
[b] 調整された割合の差は、地域、体重及び生物製剤使用歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 重み付けによる治療差の加重平均である。
[c] SOTYKTU をプラセボと比較した主要評価項目
[d] ベースラインの ss-PGA スコアが 3 以上の被験者のみを含む

これらのサブグループ間における年齢、性別、人種、体重、ベースラインの疾患重症度及び全身療法使用歴の有無の評価では、16 週の SOTYKTU に対する反応に差異は認められなかった。

治療反応の維持及び持続性

PSO-1 試験では、SOTYKTU を投与され、24 週に sPGA 反応が 0/1 を示した被験者のうち、78%（151/194 例）が 52 週に sPGA 反応 0/1 を示した。SOTYKTU を投与され、24 週に PASI 75 反応を示

した被験者のうち、82%（187/228 例）が 52 週に PASI 75 反応を示した。SOTYKTU を投与され、24 週目に PASI 90 反応を示した被験者のうち、74%（103/140 例）が 52 週に PASI 90 反応を示した。

PSO-2 試験では、治療反応の維持及び持続性を評価するため、SOTYKTU にランダムに割り付けられ、24 週に PASI 75 反応を示した被験者を、SOTYKTU の治療を継続するか、治療を中止する（すなわち、プラセボを投与する）かのいずれかに再度ランダムに割り付けた。

再度ランダムに割り付けられ 24 週に sPGA スコアで 0 又は 1 を達成した被験者のうち、52 週にもこの反応（sPGA が 0 又は 1）を維持していた割合は、SOTYKTU を継続した被験者では 70%（83/118 例）であったのに対し、プラセボに再度ランダムに割り付けられた被験者では 24%（28/119）であった。さらに、52 週に PASI 75 を維持していた割合は、SOTYKTU を継続した被験者では 80%（119/148 例）であったのに対し、SOTYKTU を中止した被験者では 31%（47/150 例）であった。

24 週に sPGA 反応が 0 又は 1 を示し、治療中止（すなわち、プラセボ）に再度ランダムに割り付けられた被験者では、sPGA スコア 0 又は 1 が消失するまでの期間の中央値は約 8 週間であった。24 週に PASI 75 反応を示し、治療中止（すなわち、プラセボ）に再度ランダムに割り付けられた被験者では、PASI 75 が消失するまでの期間の中央値は約 12 週間であった。

患者報告アウトカム

いずれの試験においても、プラセボと比較して、SOTYKTU を投与された被験者で 16 週における Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）の症状スコアで 0（かゆみ、痛み、ほてり、刺すような痛み及び皮膚のつっぱり感のない状態）を達成した割合が高かった（SOTYKTU 群で 8%、プラセボ群で 1%）。

14.2　乾癬性関節炎

2 件の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（PsA-1 試験（NCT04908202）及び PsA-2 試験（NCT04908189））において、活動性乾癬性関節炎（腫脹関節数 3 以上、圧痛関節数 3 以上、C 反応性蛋白（CRP）値 3 mg/L 以上）を有し、活動性の尋常性乾癬又はその既往歴を有する 18 歳以上の被験者を対象に、SOTYKTU の有効性及び安全性を評価した。両試験の被験者は、ベースライン時に 3 ヵ月以上前に乾癬性関節炎と診断されており、スクリーニング時に乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）を満たしていた。PsA-1 試験では、被験者は手及び／又は足の X 線検査で 1 つ以上の骨びらんも認められた。PsA-2 試験には実薬安全性参照投与群（アプレミラスト）を含めた。

被験者 1,294 例を対象に、投与 16 週後までに SOTYKTU の有効性を評価した。PsA-1 試験では、プラセボ群又は SOTYKTU 6 mg1 日 1 回投与群に無作為に割り付けられた被験者 670 例を評価した。PsA-2 試験では、プラセボ群又は SOTYKTU 6 mg1 日 1 回投与群に無作為に割り付けられた被験者 624 例を評価した。さらに、PsA-2 試験では 105 例をアプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与群に無作為に

割り付けた。両試験とも、プラセボ群に無作為に割り付けられた被験者は 16 週時に SOTYKTU に切り替えた。

ベースライン特性

両試験を通じて、平均年齢は 51 歳、平均体重は 84 kg、被験者の 49%は男性、23%はヒスパニック系又はラテン系、78%は白人、0.4%は黒人、11%はアジア人であった。両試験において、被験者の罹病期間の中央値は 4.0 年であり、大部分の被験者が多発性関節炎（76%）を有し、次いで少関節炎（14%）を有していた。被験者の 8%は遠位指節間関節に顕著な病変を有し、16%は末梢関節と乾癬性脊椎関節炎を有していた。指炎及び腱付着部炎は、それぞれ被験者の 31%及び 49%に認められた。乾癬の皮膚病変が体表面積（BSA）の 3%以上であり、医師による静的総合評価（sPGA）が 2 以上であった被験者は 49%であった。

これらの 2 試験では、被験者の大部分は生物学的製剤の投与歴がなく、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、従来型合成 DMARD（csDMARD）又はアプレミラストに対して効果不十分、不耐容又は効果減弱であった。さらに、PsA-2 試験には抗 TNFα製剤による治療歴のある被験者を組み入れた。これらの 2 試験では、被験者の 56%がメトトレキサート（MTX）を併用していた。10%がその他の csDMARD を併用しており、34%は csDMARD を併用していなかった。

評価項目及び結果

両試験の主要評価項目は、16 週時に米国リウマチ学会（ACR）20 を達成した被験者の割合であった。

ACR 反応

両試験とも、SOTYKTU の投与により、プラセボと比較して 16 週時に ACR 20 で測定した疾患活動性が統計学的に有意に改善した（Table 4 参照）。16 週時の ACR 50/70 で測定した疾患活動性も、プラセボと比較して改善した。両試験とも、SOTYKTU 投与患者における 16 週時の ACR20 反応率は、DMARD の併用、年齢、性別、人種又はベースラインの疾患特性にかかわらず一貫していた。PsA-2 試験では、過去の抗 TNFα療法にかかわらず、同様の ACR 反応率が認められた。

Table 4: **活動性乾癬性関節炎の成人患者における有効性の結果（NRI[a]）**

	PsA-1 試験			PsA-2 試験		
評価項目	SOTYKTU（N=336）	プラセボ（N=344）	プラセボとの差（95% CI）	SOTYKTU（N=312）	プラセボ（N=312）	プラセボとの差（95% CI）
ACR20 反応						
16 週（%）	54[b]	34	20 (13, 27)	54[b]	39	15 (7, 23)
ACR50 反応						
16 週（%）	25	14	11 (5, 17)	29	16	13 (6, 19)
ACR70 反応						
16 週（%）	12	5	6 (2, 10)	11	5	5 (1, 9)

ACR 20［又は 50 又は 70］：米国リウマチ学会基準で 20%以上（又は 50%以上又は 70%以上）の改善
N：無作為化された被験者数
a NRI＝ノンレスポンダーインピュテーション
b 多重性をコントロールした p≤0.0002、SOTYKTU とプラセボの比較

SOTYKTU の投与を受けた被験者では、16 週時に ACR 20 及び ACR の各項目のベースラインからの改善が認められた。PsA-1 試験における 16 週時までの来院別の ACR20 改善率を Figure 1 に示す。PsA-2試験でも16週時まで同様の改善が認められた。両試験のACR改善基準の各項目の結果をTable 5 に示す。

Figure 1: 16 週までに ACR20 を達成した PsA-1 試験の被験者の割合

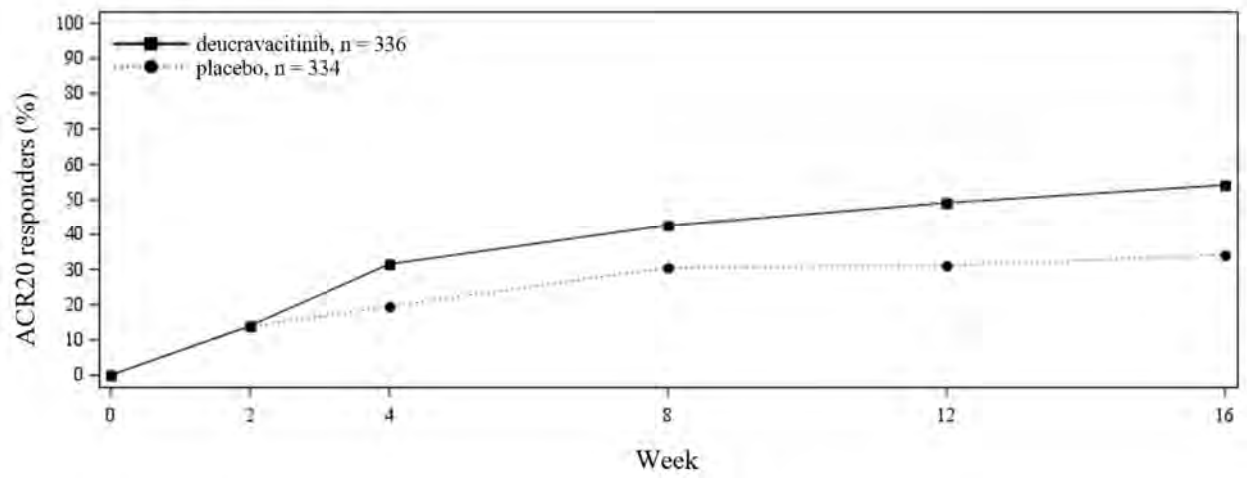


Table 5: **活動性乾癬性関節炎の成人患者を対象とした PsA-1 試験及び PsA-2 試験における 16 週時の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの平均変化量**

	PsA-1 試験		PsA-2 試験	
	プラセボ（N=334）	SOTYKTU（N=336）	プラセボ（N=312）	SOTYKTU（N=312）
腫脹関節数（0～66）				
ベースライン	10.3	10.7	9.6	9.2
16 週時の平均変化量	-3.9	-6.4	-4	-5.3
圧痛関節数（0～68）				
ベースライン	19	19	16.6	15.2
16 週時の平均変化量	-6.5	-9.2	-5.8	-8.1
患者による疼痛評価[a]**（疼痛 VAS）**				
ベースライン	62.6	64.5	60.2	58.9
16 週時の平均変化量	-12.6	-23.5	-13.8	-20.5
医師による全般的評価（PGA）				
ベースライン	62.5	62.3	60.1	59.7
16 週時の平均変化量	-18	-30.4	-21.5	-29.8
患者による全般評価（PtGA）				
ベースライン	63.4	63.6	61.2	58.7
16 週時の平均変化量	-13.4	-22.1	-13.5	-20
健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）[b]				
ベースライン	1.3	1.4	1.2	1.1
16 週時の平均変化量	-0.2	-0.4	-0.2	-0.3
高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）（mg/L）				
ベースライン	14.2	12.9	12.2	11.7
16 週時の平均変化量	-1.9	-2.7	-0.6	-3.3

N：無作為化された被験者数
a 視覚的アナログスケール；0=最良、100=最悪（PGA/PtGA/疼痛）

bHealth Assessment Questionnaire の機能障害指数；0=問題なし~3=実行不能。患者が衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、伸展、握力及び日常生活動作を行う能力を測定する。SOTYKTU の投与を受けた尋常性乾癬を合併する被験者では、16 週時の乾癬面積・重症度指数（PASI 75）を指標として、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。

身体機能に関する効果

いずれの試験でも、SOTYKTU 群の被験者はプラセボ群と比較して、Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）で測定した身体機能のベースラインからの統計学的に有意な改善を示した。HAQ-DI のベースラインから Week 16 までの変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差（95%CI）は、PsA-1 試験では-0.17（-0.24、-0.09）、PsA-2 試験では-0.11（-0.18、-0.04）であった。HAQ-DI レスポンダー（ベースラインから≥0.35 の改善）の割合は、PsA-1 試験では SOTYKTU 群 51%、プラセボ群 39%であり、PsA-2 試験では SOTYKTU 群 49%、プラセボ群 43%であった。

その他の健康関連アウトカム

SF-36 により健康関連 QOL を評価した。SOTYKTU の投与を受けた被験者では、プラセボ群と比較して、16 週時に SF-36 身体的構成要素サマリー（PCS）スコアの改善が認められた。SF-36（PCS）の 4 つのドメインスケール、すなわち身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感のスコアすべてにも改善が認められた。

16. 供給／保管及び取扱い方法

<u>供給方法</u>

入手可能な SOTYKTU™（デュークラバシチニブ）錠の一覧を以下の表に示す。

錠剤の含量	錠剤の色／形状	錠剤の識別	包装サイズ	NDC コード
6 mg	薄い黄赤色、円形、両凸、フィルムコーティング錠	片面に「BMS 895」及び「6 mg」と印字	チャイルドレジスタンス包装の 30 錠入りボトル	0003-0895-11

保管及び取扱い

SOTYKTU 錠は 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。許容範囲は 15°C～30°C（59°F～86°F）である［USP 室温調製を参照］。

17. 患者カウンセリング情報

患者が知っておくべき新たな情報がある可能性があるため、SOTYKTU の治療開始前及び添付文書が更新されるごとに、FDA 承認済み患者用添付文書を読むように患者に助言すること。

過敏症反応

重篤な過敏症反応の症状が発現した場合は、SOTYKTU を中止しすぐに医療機関を受診するよう患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

感染症

SOTYKTU は感染症と戦う免疫システムの能力を低下させる可能性があり、感染症の徴候又は症状が発現した場合にはすぐに医療提供者に連絡するよう患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

SOTYKTU の使用により、重篤な感染症を含むヘルペスウイルス感染が発現する可能性があることを患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

リンパ腫を含む悪性腫瘍

SOTYKTU がリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現リスクを増加させる可能性があることを患者に伝えること。これまでにいずれかの種類のがんになったことがある場合には、医療提供者に伝えるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

横紋筋融解症

SOTYKTU が横紋筋融解症の発現リスクを増加させる可能性があることを患者に伝えること。特に倦怠感又は発熱を伴う原因不明の筋肉痛、圧痛又は筋力低下が発現した場合には、すぐに医療提供者に伝えるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

臨床検査値の異常

SOTYKTUが特定の臨床検査値に影響する可能性があり、SOTYKTUの治療前及び治療中に血液検査が必要になる可能性があることを患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

予防接種

SOTYKTU の治療中は生ワクチンの接種は推奨されないことを患者に助言すること。生ワクチン接種後に免疫システムと相互作用する医薬品を使用することで感染症のリスクが増加する可能性がある。ワクチン接種前に SOTYKTU を服用していることを医療提供者に伝えるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

妊娠

妊娠した場合には Bristol-Myers Squibb 社の 1-800-721-5072 に報告するよう患者に助言すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SOTYKTU 6 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 6 mg of deucravacitinib.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 44 mg of lactose (see section 4.4).
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Pink, round, biconvex, film-coated tablet of 8 mm diameter, printed with “BMS 895”, and “6 mg” on one side in two lines, plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis.

Posology

The recommended dose is 6 mg taken orally once daily.

If a patient shows no evidence of therapeutic benefit after 24 weeks, treatment discontinuation should be considered. The patient's response to treatment should be evaluated on a regular basis.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients aged 65 years and older (see section 5.2). Clinical experience in patients ≥ 75 years is very limited and deucravacitinib should be used with caution in this group of patients.

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with renal impairment, including end stage renal disease (ESRD) patients on dialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Deucravacitinib is not recommended to be used in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

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

Method of administration

For oral use.

Tablets can be taken with or without food. Tablets should be swallowed whole and should not be crushed, cut, or chewed.

4.3 Contraindications

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

Infections

Deucravacitinib may increase the risk of infections (see section 4.8).

Treatment with deucravacitinib should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated (see section 4.3). Caution should be exercised when considering the use of deucravacitinib in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection.

Patients treated with deucravacitinib should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of an infection occur. If a patient develops a clinically important infection or is not responding to standard therapy, the patient should be monitored carefully and deucravacitinib should not be given until the infection resolves.

Pre-treatment evaluation for tuberculosis

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

Malignancies

Malignancies, including lymphomas and non-melanoma skin cancer (NMSC), were observed in clinical studies with deucravacitinib.

It is not known whether tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibition may be associated with the adverse reactions of Janus Kinase (JAK) inhibition. In a large randomised active controlled study of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis (RA) patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of malignancies, particularly lung cancer, lymphoma and NMSC, was observed with a JAK inhibitor compared to tumour necrosis factor (TNF) inhibitors.

Limited clinical data are available to assess the potential relationship of exposure to deucravacitinib and the development of malignancies. Long-term safety evaluations are ongoing. The risks and benefits of deucravacitinib treatment should be considered prior to initiating patients.

Major adverse cardiovascular events (MACE), deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)

It is not known whether TYK2 inhibition may be associated with the adverse reactions of JAK inhibition. In a large randomised active-controlled study of a JAK inhibitor in RA patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of MACE, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke, and a dose dependent higher rate of venous thromboembolism including DVT and PE were observed with a JAK inhibitor compared to TNF inhibitors.

An increased risk of MACE, DVT and PE was not observed in clinical trials with deucravacitinib. Long-term safety evaluations for deucravacitinib are ongoing. The risks and benefits of deucravacitinib treatment should be considered prior to initiating patients.

Immunisations

Prior to initiating therapy with deucravacitinib, consider completion of all age-appropriate immunisations according to current immunisation guidelines. Use of live vaccines in patients being treated with deucravacitinib should be avoided. The response to live or non-live vaccines has not been evaluated.

Excipients

Lactose
This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Clinical studies indicate that deucravacitinib does not have clinically relevant drug interactions upon coadministration with the following other medicinal products and therefore no dose adjustments are needed.

Effect of deucravacitinib on other medicinal products

Deucravacitinib does not meaningfully impact plasma exposures of rosuvastatin (BCRP and OATP substrate), methotrexate (substrate of BCRP and renal transporters), mycophenolate mofetil (MMF) (CES1 and CES2 substrate), or oral contraceptives (norethindrone acetate and ethinyl estradiol).

Effect of other medicinal products on deucravacitinib

Medicinal products that are inhibitors or inducers of CYP enzymes or transporters such as cyclosporine (dual P-gp/breast cancer resistance protein [BCRP] inhibitor), fluvoxamine (strong CYP 1A2 inhibitor), ritonavir (moderate CYP 1A2 inducer), diflunisal (UGT 1A9 inhibitor), pyrimethamine (OCT1 inhibitor), famotidine (H2 receptor antagonist) or rabeprazole (proton pump inhibitor) do not meaningfully affect plasma deucravacitinib exposures (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a limited amount of data on the use of deucravacitinib in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of deucravacitinib during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether deucravacitinib/metabolites are excreted in human milk.
Available data in animals have shown excretion of deucravacitinib in milk (see section 5.3).

A risk to the newborns/infants by breast-feeding cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from deucravacitinib therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of deucravacitinib 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

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reaction is upper respiratory infections (18.9%), most frequently nasopharyngitis. The longer-term safety profile of deucravacitinib was similar and consistent with previous experience.

Tabulated list of adverse reactions

The following list of adverse reactions for deucravacitinib is from clinical trials in plaque psoriasis (Table 1). These reactions are presented by MedDRA System Organ Class and by frequency.

Frequencies are defined as: 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 reaction
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory infections[a]
	Common	Herpes simplex infections[b]
	Uncommon	Herpes zoster
Gastrointestinal disorders	Common	Oral ulcers[c]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Acneiform rash[d] Folliculitis
Investigations	Common	Blood creatine phosphokinase increased

[a] Upper respiratory infections include nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection, pharyngitis, sinusitis, acute sinusitis, rhinitis, tonsillitis, peritonsillar abscess, laryngitis, tracheitis, and rhinotracheitis.
[b] Herpes simplex infections include oral herpes, herpes simplex, genital herpes, and herpes viral infection.
[c] Oral ulcers include aphthous ulcer, mouth ulceration, tongue ulceration, and stomatitis.
[d] Acneiform rash includes acne, dermatitis acneiform, rash, rosacea, pustule, rash pustular, and papule.

Description of selected adverse reactions

Infections
In POETYK PSO-1 and POETYK PSO-2 (see section 5.1), infections occurred in 29.1% of patients in the deucravacitinib group (116.0 events per 100 person-years) compared to 21.5% of patients in the placebo group (83.7 events per 100 person-years) during the first 16 weeks. The majority of infections were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of deucravacitinib. The incidence of serious infections in the deucravacitinib group was 0.6% (2.0 events per 100 person-years) and in the placebo group was 0.5% (1.6 events per 100 person-years).

The rate of infections in the deucravacitinib group did not increase through week 52 (95.4 events per 100 person-years). The rate of serious infections in the deucravacitinib group did not increase through week 52 (1.7 events per 100 person-years).

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

Deucravacitinib has been administered in healthy subjects as single doses up to 40 mg (>6 times the recommended human dose of 6 mg/day) and in multiple doses up to 24 mg/day (12 mg twice daily) for 14 days without dose-limiting toxicity.

In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted immediately. Dialysis does not substantially clear deucravacitinib from systemic circulation (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, ATC code: L04AF07

Mechanism of action

Deucravacitinib selectively inhibits the TYK2 enzyme (TYK2 belongs to the JAK family). Deucravacitinib binds to the regulatory domain of TYK2, stabilizing an inhibitory interaction between the regulatory and the catalytic domains of the enzyme. This results in allosteric inhibition of receptor-mediated activation of TYK2 and its downstream functions in cells. TYK2 mediates signalling of interleukin-23 (IL-23), interleukin-12 (IL-12), and type I interferons (IFN), which are naturally occurring cytokines involved in inflammatory and immune responses. Deucravacitinib inhibits the release of proinflammatory cytokines and chemokines.

Pharmacodynamic effects

In patients with psoriasis, deucravacitinib reduced psoriasis associated gene expression in psoriatic skin including reductions in IL-23-pathway and type I IFN pathway regulated genes. Deucravacitinib reduced IL-17A, IL-19 and β-defensin by 47-50%, 72% and 81-84%, respectively following 16 weeks of once daily treatment.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of deucravacitinib were assessed in two multicentre, randomised, double-blind, placebo- and apremilast-controlled clinical studies (POETYK PSO-1 and POETYK PSO-2) in patients who were 18 years of age and older with moderate-to-severe plaque psoriasis and were eligible for systemic therapy or phototherapy. Patients had body surface area (BSA) involvement of ≥ 10%, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12, and a static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 (moderate or severe) on a 5-point scale of overall disease severity.

POETYK PSO-1 and POETYK PSO-2 evaluated a total of 1686 patients with 843 randomised to deucravacitinib 6 mg once daily, 422 to apremilast 30 mg twice daily, and 421 to placebo.

In both studies, patients receiving placebo switched to deucravacitinib at week 16, which continued up to week 52. Patients randomised to apremilast who did not achieve a PASI 50 (POETYK PSO-1) or PASI 75 (POETYK PSO-2) response at week 24 switched to deucravacitinib, and continued up to week 52. In POETYK PSO-1 patients who were randomised to deucravacitinib continued treatment up to week 52. In POETYK PSO-2, deucravacitinib treated patients who achieved PASI 75 at week 24 were re-randomised 1:1 to continue deucravacitinib (maintenance) or were switched to placebo (withdrawal).

Baseline disease characteristics were consistent for the study population in both studies: the majority of patients were male (67%), mean age was approximately 47 years old with the majority of patients between 40 and 64 years of age. 10% of patients were ≥ 65 years of age. The overall median PASI score was 18.7, and median BSA was 20%. Baseline sPGA score was 3 (moderate) in 79.8% of patients and 4 (severe) in 20.2%. Median Dermatology Life Quality Index (DLQI) score was 11. A total of 18.4% of study patients had a history of psoriatic arthritis.

Across both studies, 40% of patients had received prior phototherapy, 42.4% were naive to any systemic therapy (including biologic and/or non-biologic treatment), 41% received prior non-biologic systemic treatment, and 34.8% had received prior biologic therapy (16.1% TNF, 4.9% IL-12/23, 16.6% IL-17 and 4.4% IL-23 inhibitors).

The co-primary endpoints in the two studies were the proportions of patients who achieved 1) at least a 75% improvement in PASI scores (PASI 75) from baseline and 2) a sPGA score of clear or almost clear (0 or 1) at week 16 versus placebo.

In study POETYK PSO-1, PASI 75 was achieved with deucravacitinib in 58.4%, with apremilast in 35.1% and with placebo in 12.7% of the patients at week 16. Static Physician's Global Assessment (sPGA) of clear or almost clear at week 16 was achieved in 53.6%, 32.1% and 7.2% of the patients in the deucravacitinib, apremilast and placebo groups respectively. For these co-primary endpoints

superiority of deucravacitinib to placebo was demonstrated. Consistent results were seen in study POETYK PSO-2.

Table 2 presents the main efficacy results for the co-primary and other endpoints.

Table 2: Main efficacy results in adults with plaque psoriasis

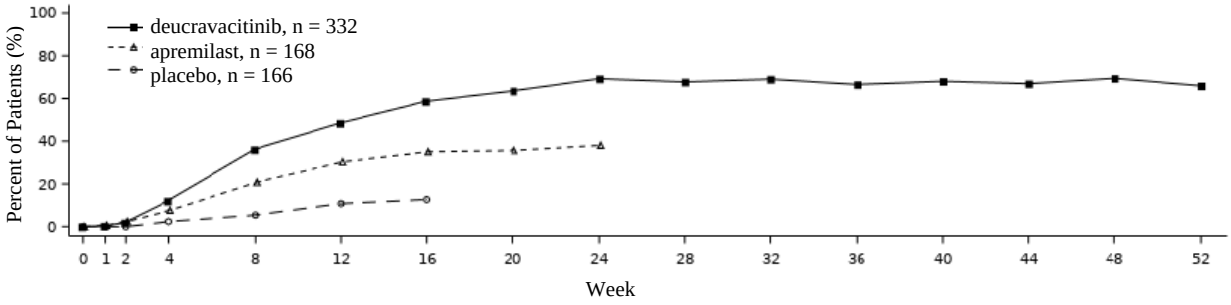
	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
Endpoint	**Deucravacitinib (N = 332) n (%)**	**Apremilast (N = 168) n (%)**	**Placebo (N = 166) n (%)**	**Deucravacitinib (N = 511) n (%)**	**Apremilast (N = 254) n (%)**	**Placebo (N = 255) n (%)**
sPGA 0/1						
Week 16	178 (53.6)	54 (32.1)[d]	12 (7.2)[a,d]	253 (49.5)	86 (33.9)[d]	22 (8.6)[a,d]
Week 24	195 (58.7)	52 (31.0)[d]	-	251 (49.8)[b]	75 (29.5)[d]	-
sPGA 0						
Week 16	58 (17.5)	8 (4.8)[d]	1 (0.6)[d]	80 (15.7)	16 (6.3)[e]	3 (1.2)[d]
PASI 75						
Week 16	194(58.4)	59 (35.1)[d]	21 (12.7)[a,d]	271 (53.0)	101 (39.8)[e]	24 (9.4)[a,d]
Week 24	230 (69.3)	64 (38.1)[d]	-	296 (58.7)[b]	96 (37.8)[d]	-
PASI 90						
Week 16	118 (35.5)	33 (19.6)[e]	7 (4.2)[d]	138 (27.0)	46 (18.1)[f]	7 (2.7)[d]
Week 24	140 (42.2)	37 (22.0)[d]	-	164 (32.5)[b]	50 (19.7)[d]	-
PASI 100						
Week 16	47 (14.2)	5 (3.0)[d]	1 (0.6)[d]	52 (10.2)	11 (4.3)[f]	3 (1.2)[d]
Scalp Specific PGA 0/1[c]	**(N = 209)**	**(N = 110)**	**(N = 121)**	**(N = 305)**	**(N = 166)**	**(N = 173)**
Week 16	147 (70.3)	43 (39.1)[d]	21 (17.4)[d]	182 (59.7)	61 (36.7)[d]	30 (17.3)[d]

Non-responder imputation (NRI) was used; patients who discontinued treatment or the study prior to the endpoint or had missing data were counted as non-responders.
[a] Co-primary endpoint comparing deucravacitinib with placebo
[b] N = 504 accounting for missed assessments due to COVID-19 pandemic
[c] Includes patients with baseline Scalp Specific PGA score of ≥ 3
[d] $p \leq 0.0001$ for comparison between deucravacitinib and placebo or deucravacitinib and apremilast
[e] $p < 0.001$ for comparison between deucravacitinib and apremilast
[f] $p < 0.01$ for comparison between deucravacitinib and apremilast

Examination of age, gender, race, body weight, duration of disease, baseline disease severity, and previous treatment with biologic or non-biologic agents did not identify differences in response to deucravacitinib among these subgroups.

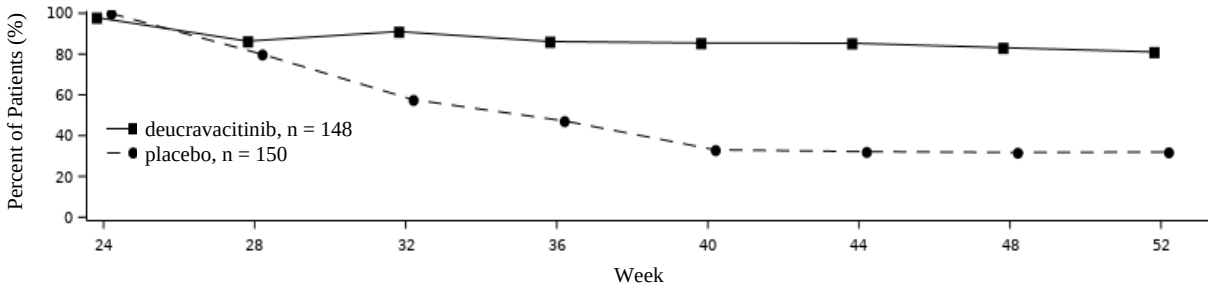
Response over time
Deucravacitinib showed rapid onset of efficacy with maximum PASI 75 response achieved by week 24 (POETYK PSO-1 and PSO-2) and maintained through week 52 (POETYK PSO-1) (see Figure 1).

Figure 1: PASI 75 response (NRI) through week 52 by visit in POETYK PSO-1



Maintenance and durability of response
In POETYK PSO-2, to evaluate maintenance and durability of response, patients who were originally randomised to deucravacitinib and achieved PASI 75 response at week 24, were re-randomised to either continue treatment on deucravacitinib or receive placebo. For responders at week 24 who were re-randomised to placebo, the median time to loss of PASI 75 response was approximately 12 weeks. Figure 2 shows the PASI 75 responses in the two arms from week 24-52.

Figure 2: PASI 75 response (NRI) after re-randomisation at week-24 in POETYK PSO-2



Patient reported outcomes
Significantly greater improvements in health-related quality of life as measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI) and in patient reported psoriasis symptoms (itch, 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 deucravacitinib-treated patients compared to placebo at week 16 and to apremilast at week 16 and week 24. Improvement of these responses in patients receiving continuous deucravacitinib treatment were maintained through week 52 in POETYK PSO-1.

Table 3: Patient reported outcomes in POETYK PSO-1 and POETYK PSO-2

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deucravacitinib	Apremilast	Placebo	Deucravacitinib	Apremilast	Placebo
DLQI Patients achieving 0 or 1 (NRI)*	N = 322	N = 161	N = 160	N = 495	N = 247	N = 246
Week 16, n (%)	132 (41.0)	46 (28.6)[a]	17 (10.6)[b]	186 (37.6)	57 (23.1)[b]	24 (9.8)[b]
Week 24, n (%)	155 (48.1)	39 (24.2)[b]	-	205 (41.4)	53 (21.5)[b]	-
PSSD symptom score Change from baseline (mBOCF)**	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
Week 16, mean (SE)	-26.7 (1.8)	-17.8 (2.2)[b]	-3.6 (2.1)[b]	-28.3 (1.1)	-21.1 (1.4)[b]	-4.7 (1.4)[b]
Week 24, mean (SE)	-31.9 (2.0)	-20.7 (2.4)[b]	-	-29.1 (1.1)	-21.4 (1.5)[b]	-
PSSD sign score Change from baseline (mBOCF)*	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
Week 16, mean (SE)	-28.9 (1.8)	-20.0 (2.2)[b]	-5.3 (2.1)[a]	-31.9 (1)	-23.8 (1.4)[b]	-7.1 (1.4)[b]
Week 24, mean (SE)	-33.8 (2.0)	-22.5 (2.4)[b]	-	-32.4 (1.1)	-24.2 (1.5)[b]	-

* Patients with baseline score ≥ 2
** Adjusted mean change; mBOCF – modified baseline observation carried forward; standard error (SE)
[a] $p < 0.01$ for comparison between deucravacitinib and placebo or deucravacitinib and apremilast
[b] $p < 0.0001$ for comparison between deucravacitinib and placebo or deucravacitinib and apremilast

Elderly population

Of the 1519 patients with plaque psoriasis treated with deucravacitinib in clinical studies, 152 patients were 65 years or older, including 21 patients who were 75 years or older (see section 4.2). No overall differences in exposure, safety or effectiveness were observed between older and younger patients who received deucravacitinib.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Deucravacitinib exhibited near complete oral absorption, dose-related increase in exposure, and no evident time-dependent pharmacokinetics.

Absorption

Following oral administration of tablets, deucravacitinib exhibited rapid and near complete absorption. The median T_{max} ranged from 2 to 3 hours and absolute oral bioavailability was 99% in healthy volunteers. Modest accumulation (<1.4-fold at steady state) was observed following once daily dosing.

Food
Deucravacitinib can be administered without consideration for food or gastric pH modulators (H2 receptor blockers and proton pump inhibitors). Co-administration of food or gastric pH modulators did not affect total exposure ($AUC_{[INF]}$) of deucravacitinib.

Distribution

The volume of distribution at steady state (Vss), is 140 L, which is greater than total body water [42 L] indicating extravascular distribution. Deucravacitinib is 81.6% bound to human plasma proteins, primarily to human serum albumin.

Deucravacitinib distributes similarly between plasma and red blood cell components with blood-to-plasma concentration ratio of 1.26.

Biotransformation

In humans, deucravacitinib is metabolised via four primary biotransformation pathways, which include N-demethylation at the triazole moiety by cytochrome P-450 (CYP) 1A2 to form major metabolite BMT-153261, cyclopropyl carboxamide hydrolysis by carboxylesterase 2 (CES2) to form major metabolite BMT-158170, N-glucuronidation by uridine glucuronyl transferase (UGT) to form BMT-334616, and mono-oxidation by CYP 2B6/2D6 at the deuterated methyl group to form M11.

At steady state, deucravacitinib is the major circulating species constituting 49% of measured compound related components. Two major circulating metabolites, BMT-153261 and BMT-158170, were identified, both of which have half-lives comparable to the parent deucravacitinib. BMT-153261 has comparable potency to the parent compound and BMT-158170 is not pharmacologically active. The circulating exposure of BMT-153261 is much lower than the parent compound and therefore, the predominant pharmacological activity is attributed to the parent compound deucravacitinib.

Additionally, no unique to human metabolites and no long-lived circulatory metabolites were identified.

Elimination

Deucravacitinib is eliminated via multiple pathways, including Phase I and II metabolism, along with direct renal and faecal elimination. Additionally, no single enzyme contributed more than 26% of total clearance. Deucravacitinib is extensively metabolised, with 59% of orally administered [^{14}C]-deucravacitinib dose eliminated as metabolites in urine (37% of the dose) and faeces (22% of the dose). Unchanged deucravacitinib in urine and faeces represented 13% and 26% of the dose, respectively.

The terminal elimination half-life of deucravacitinib 6 mg in healthy human adults is 10 hours, with a total clearance of 15.3 L/h (CV 27%). Deucravacitinib is a substrate of efflux transporters, P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) and uptake transporter OCT1. Due to high passive permeability, high oral bioavailability and low affinity for these transporters, contribution of these transporters to deucravacitinib pharmacokinetics is minimal.

Deucravacitinib is not a substrate of transporters OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, or MATE2K.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of single doses of deucravacitinib administered as tablets was linear across 3 mg to 36 mg dose range.

Interactions

Effect of deucravacitinib on other medicinal products
In vitro studies have shown no evidence that deucravacitinib and its major circulating metabolites, at clinically relevant exposures, inhibit major CYPs (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), UGTs (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7), CES2 and drug transporters (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and MATE2K). Additionally, deucravacitinib does not induce CYP 1A2, 2B6, and 3A4 (see section 4.5).

Special populations

Elderly
Based on the population pharmacokinetic analysis, deucravacitinib mean steady state exposure ($C_{avg,ss}$) was higher, 31% in patients aged 65-74 years [n = 87 of 1387 (6.3%)] and 53% in patients aged 75-84 years [n = 13 of 1387 (0.94%)]. Exposures in patients aged ≥ 85 years old are not available.

Patients with renal impairment
Renal impairment has no clinically meaningful effect on deucravacitinib exposures (see section 4.2) based on a dedicated study where estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using a modification of diet in renal disease (MDRD) equation. Compared to normal renal function group, deucravacitinib C_{max} was altered by up to 15% and AUC[$_{INF}$] increased by up to 48% across renal impairment groups (mild (eGFR: ≥ 60 to < 90 mL/min), moderate (eGFR: ≥ 30 to < 60 mL/min), severe (eGFR: < 30 mL/min), and ESRD (eGFR: < 15 mL/min)). Compared to the normal renal function group, BMT-153261 C_{max} increased by up to 34% and AUC[$_{INF}$] increased up to 84% across renal impairment groups.

Dialysis does not substantially clear deucravacitinib from systemic circulation (5.4% of dose cleared per dialysis).

Patients with hepatic impairment
Mild (Child-Pugh Class A) and moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment has no clinically meaningful effect on deucravacitinib exposures (see section 4.2). Compared to normal hepatic function group, total deucravacitinib C_{max} and AUC[$_{INF}$] in mild and moderate hepatic impairment group increased by up to 10% and 40%, respectively while the unbound deucravacitinib C_{max} and AUC($_{INF}$) increased by up to 26% and 60%, respectively. In severe (Child-Pugh Class C) hepatic impaired adults, total deucravacitinib C_{max} was comparable and total AUC was 43% higher relative to matched healthy adults. In these adults, unbound C_{max} and AUC($_{INF}$) increased by 62% and 131%, respectively. Deucravacitinib is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

The AUC($_{0-T}$) of BMT-153261 decreased by 19%, 53% and 76% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function, while

C_{max} of BMT-153261, decreased by 25%, 59%, and 79% in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively.

Gender
Based on population pharmacokinetic modelling and simulation, females are expected to have an about 30% higher deucravacitinib mean steady-state exposure ($C_{max,ss}$ and $C_{avg,ss}$) compared to male.

Body weight
Based on population pharmacokinetic modelling and simulation, patients with lower body weight (< 60 kg) are expected to have a higher geometric mean steady-state exposure of deucravacitinib of 37.4% (C_{maxss}) and 24.8% (C_{avgss}). Patients with a higher body weight (> 90 kg) are expected to have a lower geometric mean steady-state deucravacitinib exposure of 24.8% (C_{maxss}) and 19.6% (C_{avgss}) (compared to patients with body weight 60-90 kg).

Intrinsic factors
Race, and ethnicity did not have a clinically meaningful effect on deucravacitinib exposure.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction and development.

Repeated dose toxicity

In the chronic toxicity study in rats, decreases in lymphocyte counts, bone marrow cellularity and lymphoid cellularity in tissues of the immune system were observed at exposure (AUC) at lowest-observed-effect-level (LOEL) approximately 9 times the recommended human dose (RHD). These effects were not associated with clinical signs of immunosuppression (e.g., infections). Decreases in platelet counts and red blood cell (RBC) mass parameters were observed at exposure (AUC) at the LOEL approximately 42 times the RHD. In the chronic toxicity study in monkeys, clinical and microscopic skin changes and decreased RBC mass parameters were observed at exposure (AUC) at LOEL approximately 7 times the RHD.

Developmental and reproductive toxicity

Deucravacitinib had no effects on fertility or early embryonic development in male and female rats at exposures (AUC) up to approximately 247 and 171 times the RHD, respectively.
Deucravacitinib was neither embryo-lethal nor teratogenic at maternal exposures (AUC) up to approximately 266 times the RHD in rats or 91/20 (total/free) times the RHD in rabbits.

In a pre- and post-natal development study in rats, transiently lower pup body weights were noted during the pre-weaning period at maternal exposure (AUC) approximately 110 times the RHD. This effect fully recovered during the post-weaning period.

Following administration of radiolabelled deucravacitinib to lactating rats, deucravacitinib and/or its metabolites were present in the milk with milk-to-plasma concentration ratios of 2.7 to 30.9.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Hypromellose acetate succinate
Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal hydrated silica
Magnesium stearate

Film-coating

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinyl chloride/polychlorotrifluoroethylene (PVC/PCTFE) clear blister with push through aluminium foil containing 7 or 14 film-coated tablets per blister (calendar or non-calendar blisters).

Pack sizes: 7, 14, 28 and 84 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1718/001
EU/1/23/1718/002
EU/1/23/1718/003
EU/1/23/1718/004
EU/1/23/1718/005
EU/1/23/1718/006
EU/1/23/1718/007
EU/1/23/1718/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

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. 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. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

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

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SOTYKTU 6 mg film-coated tablets
deucravacitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 6 mg of deucravacitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

film-coated tablet

7 film-coated tablets
14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
84 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1718/001 7 film-coated tablets (in a non-calendar blister)
EU/1/23/1718/002 7 film-coated tablets (in a calendar blister)
EU/1/23/1718/003 14 film-coated tablets (in a non-calendar blister)
EU/1/23/1718/004 14 film-coated tablets (in a calendar blister)
EU/1/23/1718/005 28 film-coated tablets (in non-calendar blisters)
EU/1/23/1718/006 28 film-coated tablets (in calendar blisters)
EU/1/23/1718/007 84 film-coated tablets (in non-calendar blisters)
EU/1/23/1718/008 84 film-coated tablets (in calendar blisters)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

SOTYKTU 6 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 BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SOTYKTU 6 mg tablets
deucravacitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SOTYKTU 6 mg tablets
deucravacitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

SOTYKTU 6 mg film-coated tablets
deucravacitinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking 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 or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What SOTYKTU is and what it is used for

What SOTYKTU is
SOTYKTU contains the active substance deucravacitinib, which belongs to a group of medicines called tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitors that help to reduce inflammation associated with psoriasis.

What SOTYKTU is used for
SOTYKTU is used to treat adults with moderate to severe “plaque psoriasis”, an inflammatory condition affecting the skin, which can cause red, scaly, thick, itchy, painful patches on your skin and can also affect your scalp and nails, hands, and feet.

How SOTYKTU works
SOTYKTU works by selectively blocking the activity of an enzyme called ‘TYK2’ (tyrosine kinase 2) which is involved in the process of inflammation. By reducing the activity of this enzyme, SOTYKTU can help to control the inflammation associated with plaque psoriasis and thereby reduce the signs (skin dryness, cracking, scaling, shedding, or flaking, redness and bleeding) and can therefore help to reduce symptoms such as itching, pain, burning, stinging, and skin tightness of this condition.

SOTYKTU has also been shown to improve the quality of life in patients with psoriasis. This means that the impact of your condition on daily activities, relationships and other factors should be less than it was before.

2. What you need to know before you take SOTYKTU

Do not take SOTYKTU
- if you are allergic to deucravacitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an infection, including active tuberculosis (TB) which your doctor thinks is important.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking SOTYKTU:
- if you currently have an infection that does not go away or that keeps coming back
- if you have or have ever had tuberculosis (TB)
- if you have cancer, because your doctor will have to decide if you can still be given SOTYKTU
- if you have heart problems or medical conditions that make you more likely to develop heart disease - it is not clear if SOTYKTU increases the risk of heart disease
- if you have had or are at risk of blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism). Tell your doctor if you get a painful swollen leg, chest pain, or shortness of breath as these can be signs of blood clots in the veins. It is not clear if SOTYKTU increases the risk of blood clots
- if you have recently had or plan to have a vaccination.

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

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

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

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. This is because it is not known how this medicine will affect the baby.

Driving and using machines
SOTYKTU is not expected to affect your ability to drive or use machines.

SOTYKTU contains lactose
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

SOTYKTU contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. How to take SOTYKTU

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

The recommended dose is 6 mg taken every day. The tablet should be swallowed whole and can be taken either with or without food. Do not crush, cut, or chew the tablets.

Your doctor will decide for how long you need to use SOTYKTU.

If your condition has not improved after six months of treatment, talk to your doctor.

If you take more SOTYKTU than you should
If you have taken more SOTYKTU than you should, talk to your doctor as soon as possible. You may get some of the side effects listed in section 4.

If you forget to take SOTYKTU
If you forgot to take SOTYKTU, just take the normal dose the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking SOTYKTU
Do not stop taking SOTYKTU without talking to your doctor first. If you stop treatment, symptoms of psoriasis may come back.

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

4. Possible side effects

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

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- upper respiratory tract (nose and throat) infections with symptoms such as sore throat and stuffy nose

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- viral infection of the mouth (such as cold sores)
- an increase in the level of an enzyme in your blood called creatine phosphokinase (CPK)
- sores in mouth
- acne-like rashes
- inflammation of hair follicles

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- shingles (*herpes zoster*)

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

5. How to store SOTYKTU

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 blister and carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not use this medicine if you notice the tablets are damaged or there are signs of tampering with the medicine packaging.

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 SOTYKTU contains
The active substance is deucravacitinib. Each film-coated tablet contains 6 mg of deucravacitinib.

The other ingredients are
- tablet core: hypromellose acetate succinate, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica and magnesium stearate.
- film-coating: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide red (E172) and iron oxide yellow (E172).

What SOTYKTU looks like and contents of the pack
SOTYKTU is a pink, round, biconvex, film-coated tablet printed with “BMS 895”and “6 mg” on one side, in two lines, plain on the other side.

The film-coated tablets are provided in calendar or non-calendar blisters containing 7 or 14 tablets. Each pack contains 7, 14, 28 or 84 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

Manufacturer
Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

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

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx **Biopharma** s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited
Tel: +44 (0)800 731 1736
medical.information@bms.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

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

別添 I

製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能となる。医療従事者は副作用の疑いを報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

SOTYKTU フィルムコーティング錠 6 mg

2. 組成・性状

各フィルムコーティング錠には、デュークラバシチニブ 6 mg が含まれる。

効果が知られている添加物

各フィルムコーティング錠には、乳糖 44 mg が含まれる（4.4 項参照）。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

薄い黄赤色、円形、両凸、直径 8 mm のフィルムコーティング錠、片面に 2 行で「BMS 895」及び「6 mg」と印字、もう片面は無地。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

SOTYKTU は、全身療法の適応となる成人における中等度から重度の尋常性乾癬の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

治療は、乾癬の診断と治療に十分な経験を持つ医師の指導及び監督の下で開始すること。

用量

推奨用量は 6 mg の 1 日 1 回経口投与である。

24 週後に治療効果が認められない場合は、治療中止を検討すること。患者の治療反応は定期的に評価すること。

特別な集団

高齢者

高齢者（65 歳超）に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。75 歳以上の患者での臨床経験は非常に限られており、この患者集団でのデュークラバシチニブの使用には注意すること。

腎機能障害

透析を受けている末期腎臓病（ESRD）患者を含む腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者に対するデュークラバシチニブの使用は推奨されない（5.2 項参照）。

小児集団

18 歳までの小児及び青年におけるデュークラバシチニブの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

経口投与用である。

錠剤は食事の有無にかかわらず服用できる。丸ごと飲み込むのが望ましく、割ったり、切ったり、噛んだりしてはならない。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症。

臨床的に意味のある活動性感染症（活動性結核など、4.4 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

感染症

デュークラバシチニブは感染症のリスクを増加させるおそれがある（4.8 項参照）。

臨床的に重要な活動性感染症を有する患者には、感染症が治癒するか適切に治療されるまで、デュークラバシチニブによる治療を開始しないこと（4.3 項参照）。慢性感染症の患者又は再発性感染症の既往歴のある患者にデュークラバシチニブの使用を検討する場合には注意すること。

デュークラバシチニブの治療を受けている患者には、感染症を示唆する徴候や症状が現れた場合に医師の診断を受けるよう指示すること。患者が臨床的に重要な感染症を発症した場合、又は標準治

療に反応しない場合は、患者の状態を注意深くモニターし、感染症が治癒するまでデュークラバシチニブを投与しないこと。

結核の治療前評価

デュークラバシチニブによる治療を開始する前に、結核（TB）感染について患者を評価すること。活動性 TB を有する患者には、デュークラバシチニブを投与しないこと（4.3 項参照）。デュークラバシチニブを投与する前に、潜在性 TB の治療を開始すること。潜在性又は活動性 TB の既往歴があり、適切な治療コースが確認できない患者では、デュークラバシチニブ投与開始前に抗 TB 治療を考慮すること。デュークラバシチニブの投与を受けている患者では、活動性 TB の徴候や症状についてモニターすること。

悪性腫瘍

デュークラバシチニブの臨床試験でリンパ腫及び非黒色腫皮膚癌（NMSC）を含む悪性腫瘍が認められた。

チロシンキナーゼ 2（TYK2）阻害がヤヌスキナーゼ（JAK）阻害による副作用と関連しているかどうかは不明である。少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ（RA）患者を対象とした JAK 阻害剤の大規模ランダム化実薬対照試験において、腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤と比較して JAK 阻害剤で悪性腫瘍、特に肺癌、リンパ腫及び NMSC の発現率が高かった。

デュークラバシチニブへの曝露と悪性腫瘍の発生との潜在的関係を評価するための臨床データは限られている。長期の安全性評価を現在実施中である。患者に治療を開始する前に、デュークラバシチニブの治療のリスク及びベネフィットを考慮すること。

主要な心血管系事象（MACE）、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）

TYK2 阻害が JAK 阻害の副作用と関連しているかどうかは不明である。少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤の大規模ランダム化実薬対照試験において、TNF 阻害剤と比較して JAK 阻害剤で心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義される MACE の発現率が高く、DVT 及び PE を含む静脈血栓塞栓症の発現率は用量依存的に高かった。

デュークラバシチニブの臨床試験では、MACE、DVT 及び PE のリスク増加は認められなかった。デュークラバシチニブの長期の安全性評価を現在実施中である。患者に治療を開始する前に、デュークラバシチニブの治療のリスク及びベネフィットを考慮すること。

予防接種

デュークラバシチニブによる治療を開始する前に、現行の予防接種ガイドラインに従って年齢に応じた予防接種をすべて完了することを検討すること。デュークラバシチニブによる治療を受けてい

る患者への生ワクチンの使用は避けること。生ワクチンと非生ワクチンに対する反応はこれまでに評価されていない。

添加物

乳糖

本医薬品には乳糖が含まれている。まれな遺伝的問題である、ガラクトース不耐症、総乳糖欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不全症を有する患者には本剤を投与しないこと。

ナトリウム

本医薬品のナトリウム含有量は 1 錠あたり 1 mmol 未満（23 mg）であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

臨床試験の結果、デュークラバシチニブは以下の他の医薬品と併用しても臨床的に意味のある薬物相互作用はなく、用量調節の必要はない。

他の医薬品に対するデュークラバシチニブの影響

デュークラバシチニブは、ロスバスタチン（BCRP 及び OATP 基質）、メトトレキサート（BCRP 及び腎トランスポーター基質）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）（CES1 及び CES2 基質）及び経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール）の血漿中曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブに対する他の医薬品の影響

CYP 酵素又はトランスポーターの阻害剤又は誘導剤である、シクロスポリン［P-gp 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の二重阻害剤］、フルボキサミン（強力な CYP1A2 阻害剤）、リトナビル（中程度の CYP1A2 誘導剤）、ジフルニサル（UGT1A9 阻害剤）、ピリメタミン（OCT1 阻害剤）、ファモチジン（H2 受容体拮抗剤）及びラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）は、デュークラバシチニブの血漿中曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（5.2 項参照）。

4.6　　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性におけるデュークラバシチニブの使用に関するデータは限られている。動物実験では、生殖毒性に関する直接的及び間接的な有害作用は認められていない（5.3 項参照）。予防措置として、妊娠中のデュークラバシチニブの使用は避けることが望ましい。

授乳

デュークラバシチニブ／代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

動物における入手可能なデータでは、デュークラバシチニブは乳汁中に排泄されることが示されている（5.3 項参照）。

新生児／乳児に対する授乳のリスクは排除できない。授乳を中止するかデュークラバシチニブの治療を中止／中断するかは、子供に対する授乳のベネフィットと女性に対する治療のベネフィットを考慮して決定すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対するデュークラバシチニブの影響はこれまでに評価されていない。動物実験では、受胎能に関する直接的及び間接的な有害作用は認められていない（5.3 項参照）。

4.7　　運転及び機械操作能力に対する影響

デュークラバシチニブは、自動車の運転や機械の操作に影響を及ぼさないか、影響は無視できる程度である。

4.8　　副作用

安全性プロファイルの要約

最も高頻度に報告された副作用は上気道感染（18.9%）であり、上咽頭炎が最も多かった。デュークラバシチニブのより長期の安全性プロファイルは同様であり、これまでの経験と一致していた。

副作用一覧表

以下の副作用一覧表は、デュークラバシチニブの尋常性乾癬を対象とした臨床試験から得られた（Table 1）。これらの副作用を MedDRA の器官別大分類別及び頻度別に示した。

発現頻度は、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）及び不明（入手可能なデータから推定できない）と定義した。

Table 1:　副作用一覧表

器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	非常に高頻度	上気道感染 [a]
	高頻度	単純ヘルペス感染 [b]
	低頻度	帯状疱疹
胃腸障害	高頻度	口腔潰瘍 [c]
皮膚及び皮下組織障害	高頻度	ざ瘡様皮疹 [d] 毛包炎
臨床検査	高頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加

[a] 上気道感染には、上咽頭炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、鼻炎、扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、喉頭炎、気管炎及び鼻気管炎が含まれる。
[b] 単純ヘルペス感染には、口腔ヘルペス、単純ヘルペス、陰部ヘルペス及びヘルペスウイルス感染が含まれる。
[c] 口腔潰瘍には、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、舌潰瘍及び口内炎が含まれる。
[d] ざ瘡様皮疹には、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、発疹、酒さ、膿疱、膿疱性皮疹及び丘疹が含まれる。

特定の副作用の説明

感染症

POETYK PSO-1 及び POETYK PSO-2 試験（5.1 項参照）では、感染症が最初の 16 週間の間にデュークラバシチニブ投与群の患者の 29.1%（100 人年あたり 116.0 件）及びプラセボ投与群の患者の 21.5%（100 人年あたり 83.7 件）に発現した。感染症の大部分は、重篤ではなく、重症度は軽度から中等度であり、デュークラバシチニブの投与中止には至らなかった。重篤な感染症は、デュークラバシチニブ投与群の 0.6%（100 人年あたり 2.0 件）及びプラセボ群の 0.5%（100 人年あたり 1.6 件）に発現した。

デュークラバシチニブ投与群における感染症の発現率は、52 週を通じて増加しなかった（100 人年あたり 95.4 件）。デュークラバシチニブ投与群における重篤な感染症の発現率は、52 週を通じて増加しなかった（100 人年あたり 1.7 件）。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9　過量投与

デュークラバシチニブは、健康な被験者に対して単回投与で最大 40 mg（ヒト推奨用量である 6 mg/日の 6 倍超）、反復投与で 1 日最大 24 mg（12 mg を 1 日 2 回）を 14 日間投与されたが、用量制限毒性は認められなかった。

過量投与された場合は、副作用の徴候や症状について患者をモニターし、適切な対症療法を直ちに開始することが推奨される。透析は、デュークラバシチニブを全身循環から実質的に除去しない（5.2 項参照）。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬剤分類名：免疫抑制剤、ATC コード：L04AF07。

作用機序

デュークラバシチニブは、TYK2 酵素（TYK2 は JAK ファミリーに属する）を選択的に阻害する。デュークラバシチニブは TYK2 の機能制御部位に結合し、この部位と触媒部位の間の抑制的相互作用を安定化する。その結果、細胞において受容体を介した TYK2 の活性化とその下流の機能がアロステリックに阻害される。TYK2 は、炎症や免疫応答に関与する内在性のサイトカインであるインターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-12（IL-12）及び I 型インターフェロン（IFN）のシグナルを媒介する。デュークラバシチニブは、炎症性サイトカイン及びケモカインの放出を抑制する。

薬力学的効果

乾癬患者において、デュークラバシチニブは乾癬皮膚における乾癬関連遺伝子の発現を減少させ、特に IL-23 経路及び I 型 IFN 経路で調節される遺伝子を減少させた。デュークラバシチニブは、1 日 1 回 16 週間の投与により IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシンをそれぞれ 47～50%、72%及び 81～84%減少させた。

臨床的有効性及び安全性

デュークラバシチニブの有効性及び安全性を、全身療法又は光線療法の適応となる 18 歳以上の中等度から重度の尋常性乾癬患者を対象とした、2 つの多施設ランダム化二重盲検プラセボ及びアプレミラスト対照臨床試験（POETYK PSO-1 及び POETYK PSO-2 試験）で評価した。患者は、体表面積（BSA）が 10%以上、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 以上、かつ医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 5 段階評価で 3 以上（中等度又は重度）であった。

POETYK PSO-1 及び POETYK PSO-2 試験では、計 1686 例のうち 843 例をデュークラバシチニブの 6 mg 1 日 1 回投与群、422 例をアプレミラストの 30 mg 1 日 2 回投与群、421 例をプラセボ投与群にランダムに割り付けて評価した。

いずれの試験においても、プラセボ投与群の患者は投与 16 週にデュークラバシチニブ投与に切り替えられ、投与 52 週まで継続された。アプレミラスト投与群にランダムに割り付けられた患者のうち、投与 24 週に PASI 50（POETYK PSO-1 試験）又は PASI 75（POETYK PSO-2 試験）を達成しなかった患者は、デュークラバシチニブ投与に切り替えられ、投与 52 週まで継続された。POETYK PSO-1 試験では、デュークラバシチニブ投与群にランダムに割り付けられた患者は投与 52 週まで投与が継続された。POETYK PSO-2 試験では、投与 24 週で PASI 75 を達成したデュークラバシチニブ投与群の患者を、デュークラバシチニブ継続投与群（維持）又はプラセボ投与群（中止）に 1：1 で再度ランダムに割り付けた。

いずれの試験も試験集団におけるベースラインの疾患特性は一致していた。大部分の患者は男性（67%）で、平均年齢は約 47 歳で、大多数は 40～64 歳、患者の 10%は 65 歳以上であった。PASI スコアの中央値は 18.7、BSA の中央値は 20%であった。ベースラインの sPGA スコアは、79.8%が 3（中等度）、20.2%が 4（重度）であった。Dermatology Life Quality Index（DLQI）スコアの中央値は 11 であった。患者の 18.4%が乾癬性関節炎の既往歴を有していた。

両試験を通じて、患者の 40%が光線療法を受けたことがあり、42.4%が生物製剤及び／又は非生物製剤を含む全身療法を受けたことがなく、41%が非生物製剤による治療を受けたことがあり、34.8%が生物製剤による治療を受けたことがあった（16.1%が TNF 阻害剤、4.9%が IL-12/23 阻害剤、16.6%が IL-17 阻害剤、4.4%が IL-23 阻害剤）。

2 つの試験における主要評価項目は、プラセボと比較して投与 16 週後の 1）PASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合（PASI 75）、2）sPGA スコアが病変消失又は病変軽快（0 又は 1）となった患者の割合とした。

POETYK PSO-1 試験では、投与 16 週後でデュークラバシチニブ投与群の 58.4%の患者が PASI 75 を達成し、アプレミラスト投与群では 35.1%及びプラセボ投与群では 12.7%の患者が PASI 75 を達成した。投与 16 週後で sPGA スコアが病変消失又は病変軽快となった患者の割合は、デュークラバシチニブ投与群、アプレミラスト投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ 53.6%、32.1%及び 7.2%であった。これらの主要評価項目に関して、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性が示された。POETYK PSO-2 試験でも一貫した結果が得られた。

Table 2 に主要評価項目及び他の評価項目に関する主な有効性結果を示す。

Table 2:　尋常性乾癬成人患者における主な有効性結果

	POETYK PSO-1 試験			POETYK PSO-2 試験		
評価項目	デュークラバシチニブ（332 例）例数（%）	アプレミラスト（168 例）例数（%）	プラセボ（166 例）例数（%）	デュークラバシチニブ（511 例）例数（%）	アプレミラスト（254 例）例数（%）	プラセボ（255 例）例数（%）
sPGA 0/1						
16 週	178（53.6）	54（32.1）[d]	12（7.2）[a,d]	253（49.5）	86（33.9）[d]	22（8.6）[a,d]
24 週	195（58.7）	52（31.0）[d]	-	251（49.8）[b]	75（29.5）[d]	-
sPGA 0						
16 週	58（17.5）	8（4.8）[d]	1（0.6）[d]	80（15.7）	16（6.3）[e]	3（1.2）[d]
PASI 75						
16 週	194（58.4）	59（35.1）[d]	21（12.7）[a,d]	271（53.0）	101（39.8）[e]	24（9.4）[a,d]
24 週	230（69.3）	64（38.1）[d]	-	296（58.7）[b]	96（37.8）[d]	-
PASI 90						
16 週	118（35.5）	33（19.6）[e]	7（4.2）[d]	138（27.0）	46（18.1）[f]	7（2.7）[d]
24 週	140（42.2）	37（22.0）[d]	-	164（32.5）[b]	50（19.7）[d]	-
PASI 100						
16 週	47（14.2）	5（3.0）[d]	1（0.6）[d]	52（10.2）	11（4.3）[f]	3（1.2）[d]
頭皮 PGA 0/1[c]	**（209 例）**	**（110 例）**	**（121 例）**	**（305 例）**	**（166 例）**	**（173 例）**
16 週	147（70.3）	43（39.1）[d]	21（17.4）[d]	182（59.7）	61（36.7）[d]	30（17.3）[d]

ノンレスポンダー補完法（NRI）を用いた。評価前に投与又は試験を中止した患者又はデータが欠落していた患者は、ノンレスポンダーとしてカウントした。

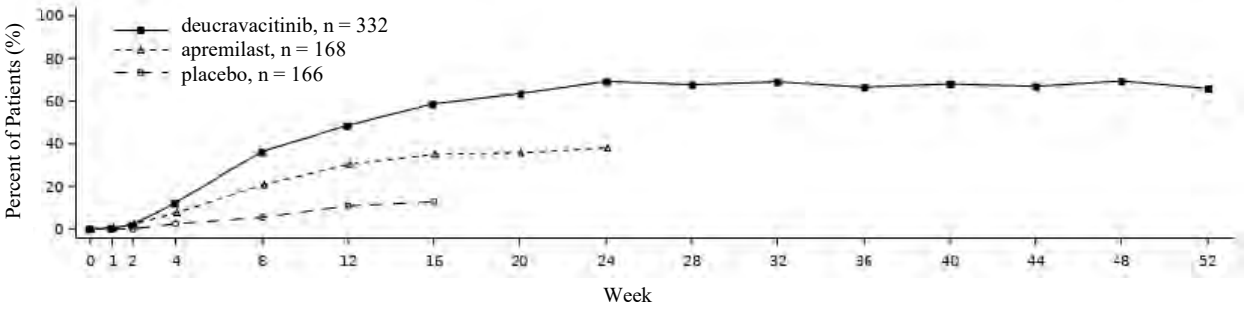
[a] デュークラバシチニブをプラセボと比較する主要評価項目
[b] COVID-19 パンデミックにより評価できず 504 例となった
[c] ベースラインの頭皮 PGA スコアが 3 以上の患者を含む
[d] デュークラバシチニブ及びプラセボ間、又はデュークラバシチニブ及びアプレミラスト間の比較に関して $p \leq 0.0001$
[e] デュークラバシチニブ及びアプレミラスト間の比較に関して $p < 0.001$
[f] デュークラバシチニブ及びアプレミラスト間の比較に関して $p < 0.01$

年齢、性別、人種、体重、罹患期間、ベースラインの重症度、生物製剤又は非生物製剤による治療歴に関する評価では、これらのサブグループ間でデュークラバシチニブに対する反応に差は認められなかった。

経時的反応

デュークラバシチニブは、投与 24 週までに最大 PASI 75 反応を達成して早期に有効性を示し（POETYK PSO-1 及び POETYK PSO-2 試験）、投与 52 週を通じてその効果を維持した（POETYK PSO-1 試験）（Figure 1）。

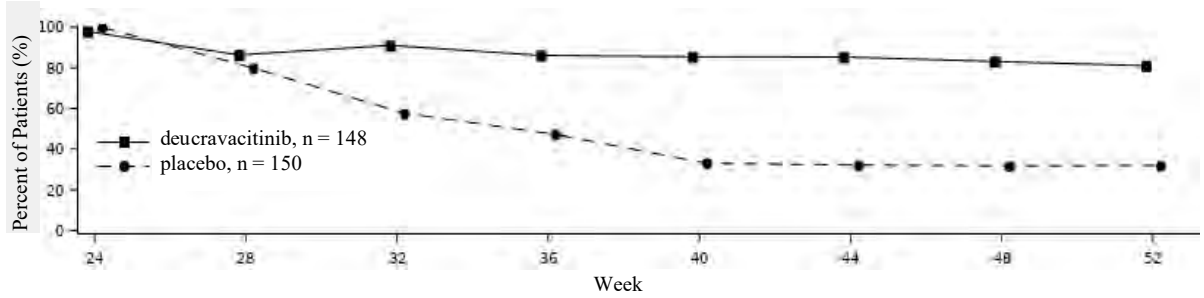
Figure 1:　POETYK PSO-1 試験における投与 52 週間の来院別 PASI 75 反応（NRI）



治療反応の維持及び持続性

POETYK PSO-2 試験において、治療反応の維持及び持続性を評価するため、投与 24 週に PASI 75 を達成したデュークラバシチニブ投与群の患者を、デュークラバシチニブ継続投与群又はプラセボ投与群のいずれかに再度ランダムに割り付けた。プラセボ投与群に再度割り付けられた投与 24 週のレスポンダーに関して、PASI 75 反応が消失するまでの時間の中央値は約 12 週間であった。投与 24～52 週の 2 群における PASI 75 反応を Figure 2 に示す。

Figure 2:　POETYK PSO-2 試験における投与 24 週時の再ランダム化後の PASI 75 反応（NRI）



患者報告アウトカム

Dermatology Life Quality Index（DLQI）により測定された健康に関連した生活の質、Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）により測定された患者が報告する乾癬症状（かゆみ、痛み、ほて

り、刺すような痛み、皮膚のつっぱり感）及び徴候（皮膚の乾燥、ひび割れ、鱗屑、脱落又は剥離、発赤及び出血）に関して、プラセボ群との比較では投与 16 週において、アプレミラスト群との比較では投与 16 及び 24 週において、デュークラバシチニブ投与群で有意かつ顕著な改善が認められた。

POETYK PSO-1 試験では、デュークラバシチニブ投与群におけるこれら反応の改善は投与 52 週まで維持されていた。

Table 3　POETYK PSO-1 及び POETYK PSO-2 試験における患者報告アウトカム

	POETYK PSO-1 試験			POETYK PSO-2 試験		
	デュークラバシチニブ	アプレミラスト	プラセボ	デュークラバシチニブ	アプレミラスト	プラセボ
DLQI 0 又は 1 を達成した患者（NRI）*	322 例	161 例	160 例	495 例	247 例	246 例
16 週、例数（%）	132（41.0）	46（28.6）[a]	17（10.6）[b]	186（37.6）	57（23.1）[b]	24（9.8）[b]
24 週、例数（%）	155（48.1）	39（24.2）[b]	-	205（41.4）	53（21.5）[b]	-
PSSD 症状スコア ベースラインからの変化量（mBOCF）**	306 例	158 例	151 例	466 例	233 例	239 例
16 週、平均値（SE）	-26.7（1.8）	-17.8（2.2）[b]	-3.6（2.1）[b]	-28.3（1.1）	-21.1（1.4）[b]	-4.7（1.4）[b]
24 週、平均値（SE）	-31.9（2.0）	-20.7（2.4）[b]	-	-29.1（1.1）	-21.4（1.5）[b]	-
PSSD 徴候スコア ベースラインからの変化量（mBOCF）*	306 例	158 例	151 例	466 例	233 例	239 例
16 週、平均値（SE）	-28.9（1.8）	-20.0（2.2）[b]	-5.3（2.1）[a]	-31.9（1）	-23.8（1.4）[b]	-7.1（1.4）[b]
24 週、平均値（SE）	-33.8（2.0）	-22.5（2.4）[b]	-	-32.4（1.1）	-24.2（1.5）[b]	-

* ベースラインのスコアが 2 以上の患者
** 調整後平均変化量；mBOCF – ベースライン観測値による欠測値の補完（修正版）；標準誤差（SE）
[a] デュークラバシチニブ及びプラセボ間、又はデュークラバシチニブ及びアプレミラスト間の比較に関して $p < 0.01$
[b] デュークラバシチニブ及びプラセボ間、又はデュークラバシチニブ及びアプレミラスト間の比較に関して $p < 0.0001$

高齢集団

臨床試験においてデュークラバシチニブが投与された尋常性乾癬患者 1519 例のうち、152 例が 65 歳以上であり、そのうち 21 例が 75 歳以上であった（4.2 項参照）。デュークラバシチニブを投与された高齢患者と若年患者の間で、曝露、安全性及び有効性に全体的な差は認められなかった。

小児集団

欧州医薬品庁は、乾癬の治療薬として、小児集団の 1 つ以上のサブセットを対象とした SOTYKTU の試験結果の提出義務を免除している（小児への使用に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

デュークラバシチニブは、ほぼ完全に経口吸収され、用量に関連した曝露の増加を示し、明らかな時間依存性の薬物動態は示さなかった。

吸収

錠剤の経口投与後、デュークラバシチニブは迅速かつほぼ完全に吸収された。健康被験者において、T_{max} の中央値は 2～3 時間で、絶対的経口バイオアベイラビリティは 99%であった。1 日 1 回投与により緩徐な蓄積（定常状態の 1.4 倍未満）が認められた。

食事

デュークラバシチニブは、食事や胃内 pH 調節薬（H2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬）を考慮することなく投与できる。食事や胃内 pH 調節薬との併用によってデュークラバシチニブの総曝露（$AUC_{[INF]}$）は影響しなかった。

分布

定常状態における分布容積（Vss）は 140 L であり、総体液量（42 L）よりも大きいことから、血管外分布が示唆される。デュークラバシチニブのヒト血漿蛋白結合率は 81.6%で、主にヒト血清アルブミンへの結合である。

デュークラバシチニブの血液／血漿中濃度比は 1.26 であり、血漿及び赤血球成分の間で同様に分布する。

生体内変化

ヒトでは、デュークラバシチニブは 4 つの主要な生体内変化経路を介して代謝される。その代謝物には、チトクローム P450（CYP）1A2 によるトリアゾール部分の N-脱メチル化により形成される主要代謝物 BMT-153261、カルボキシエステラーゼ 2（CES2）によるシクロプロピルカルボキサミド加水分解により形成される主要代謝物 BMT-158170、ウリジングルクロン酸転移酵素（UGT）による N-グルクロン酸抱合により形成される BMT-334616 及び CYP2B6/2D6 による重水素化メチル基の一酸化により形成される M11 が含まれる。

定常状態では、デュークラバシチニブは測定された化合物関連成分の 49%を構成する主要な血中成分である。主要な血中代謝物として、BMT-153261 及び BMT-158170 の 2 種が同定され、これらはいずれも親化合物のデュークラバシチニブと同等の半減期を有する。BMT-153261 は親化合物と同等

の効力を有するが、BMT-158170 には薬理学的活性がない。BMT-153261 の血中曝露は親化合物よりもはるかに低いため、薬理学的活性の大部分は親化合物のデュークラバシチニブが寄与している。

また、ヒト特有の代謝物や血中半減期の長い代謝物は同定されなかった。

排泄

デュークラバシチニブは、直接的な腎及び糞便排泄に加え、第 I 相及び第 II 相代謝を含む複数の経路を介して排泄される。また、総クリアランスの 26%以上に寄与する単一の酵素はなかった。デュークラバシチニブは広範囲に代謝され、経口投与された[^{14}C]-デュークラバシチニブの 59%が尿中（投与量の 37%）及び糞便中（投与量の 22%）に代謝物として排泄された。尿中及び糞便中の未変化体のデュークラバシチニブは、それぞれ投与量の 13%及び 26%であった。

健康なヒト成人におけるデュークラバシチニブ 6 mg の終末相消失半減期は 10 時間であり、総クリアランスは 15.3 L/h（CV 27%）であった。デュークラバシチニブは、排出トランスポーターの P 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）並びに取り込みトランスポーターの OCT1 の基質である。高い受動的透過性、高い経口バイオアベイラビリティ及びこれらのトランスポーターに対する低い親和性のため、デュークラバシチニブの薬物動態に対するこれらのトランスポーターの寄与は最小限である

デュークラバシチニブは、OATP、NTCP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K トランスポーターの基質ではなかった。

直線性／非直線性

デュークラバシチニブを錠剤で単回投与したときの薬物動態は、3～36 mg の投与量範囲で直線性であった。

相互作用

他の医薬品に対するデュークラバシチニブの影響

In vitro 試験において、デュークラバシチニブ及びその主要代謝物が臨床的に意味のある曝露で主要な CYP（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4）、UGT（1A1、1A4、1A6、1A9、2B7）、CES2 及び薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K）を阻害する証拠は得られなかった。また、デュークラバシチニブは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しない（4.5 項参照）。

特別な集団

高齢者

母集団薬物動態解析では、デュークラバシチニブの定常状態における平均曝露（$C_{avg,ss}$）は高く、65～74 歳の患者［87/1387 例（6.3%）］で 31%及び 75～84 歳の患者［13/1387 例（0.94%）］で 53%であった。85 歳以上の患者における曝露は得られていない。

腎機能障害患者

Modification of diet in renal disease（MDRD）式を用いて推算糸球体濾過量（eGFR）を決定した臨床試験に基づくと、腎機能障害はデュークラバシチニブの曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（4.2 項参照）。腎機能正常群と比較して、腎機能障害群［軽度（eGFR：≥60～<90 mL/min）、中等度（eGFR：≥30～<60 mL/min）、重度（eGFR：<30 mL/min）及び ESRD（eGFR：<15 mL/min）］でデュークラバシチニブの C_{max} は最大 15%増加し、AUC[INF]は最大 48%増加した。腎機能正常群と比較して、腎機能障害群で BMT-153261 の C_{max} は最大 34%増加し、AUC[INF]は最大 84%増加した。

透析は、デュークラバシチニブを全身循環から実質的に除去しない（1 回の透析で除去されるのは投与量の 5.4%）。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害は、デュークラバシチニブの曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（4.2 項参照）。肝機能正常群と比較して、軽度及び中等度肝機能障害群における総デュークラバシチニブの C_{max} 及び AUC[INF]はそれぞれ最大 10%及び 40%増加し、非結合形デュークラバシチニブの C_{max} 及び AUC[INF]はそれぞれ最大 26%及び 60%増加した。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害成人では、マッチさせた健康成人と比較して、総デュークラバシチニブの C_{max} は同程度であり、AUC は 43%高かった。これらの成人では、非結合形の C_{max} 及び AUC[INF]はそれぞれ 62%及び 131%増加した。デュークラバシチニブは、重度の肝機能障害患者への使用は推奨されない（4.2 項参照）。

肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者において、BMT-153261 の $AUC_{(0\text{-}T)}$はそれぞれ 19%、53%及び 76%減少し、BMT-153261 の C_{max} はそれぞれ 25%、59%及び 79%減少した。

性別

母集団薬物動態モデリング及びシミュレーションに基づくと、女性は男性に比べてデュークラバシチニブの定常状態における平均曝露（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）が約 30%高いと予想される。

体重

母集団薬物動態モデリング及びシミュレーションに基づくと、体重の低い患者（60 kg 未満）は、体重が 60～90 kg の患者と比較してデュークラバシチニブの定常状態における幾何平均曝露が 37.4%（C_{maxss}）及び 24.8%（C_{avgss}）高いと予想される。体重が高い患者（90 kg 超）は、体重が 60～90 kg の患者と比較してデュークラバシチニブの定常状態における幾何平均曝露が 24.8%（C_{maxss}）及び 19.6%（C_{avgss}）低いと予想される。

内因性要因

人種及び民族は、デュークラバシチニブの曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

5.3　非臨床安全性データ

従来の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験及び生殖発生毒性試験の非臨床データから、ヒトに対する特別な危険性は認められない。

反復投与毒性

ラットを用いた慢性毒性試験では、ヒト推奨用量（RHD）の約 9 倍の用量である最小影響用量（LOEL）の曝露（AUC）で、免疫系組織のリンパ球数、骨髄細胞密度及びリンパ系細胞密度の減少が認められた。これらの影響は、免疫抑制の臨床症状（感染症など）とは関連していなかった。血小板数及び赤血球（RBC）量パラメータの減少が、RHD の約 42 倍の LOEL の曝露（AUC）で認められた。サルを用いた慢性毒性試験では、臨床的及び顕微鏡的な皮膚の変化及び RBC 量パラメータの減少が RHD の約 7 倍の LOEL の曝露（AUC）で認められた。

生殖発生毒性

デュークラバシチニブは、雄ラット及び雌ラットにおいて、それぞれ RHD の約 247 倍及び 171 倍の曝露（AUC）まで受胎能及び初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブは、ラットでは RHD の約 266 倍、ウサギでは RHD の約 91/20 倍（総量／非結合形）の曝露（AUC）まで胚致死性及び催奇形性を示さなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、RHD の約 110 倍の母体曝露（AUC）で離乳前期間に胎児の一過性の体重低下が認められた。この影響は離乳後期間に完全に回復した。

授乳中のラットに放射性標識されたデュークラバシチニブを投与したところ、デュークラバシチニブ及び／又はその代謝物は乳汁中に存在し、乳汁中／血漿中濃度比は 2.7～30.9 であった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

錠剤コア

ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル

無水乳糖

結晶セルロース

クロスカルメロースナトリウム

含水二酸化ケイ素

ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール

酸化チタン（E171）

マクロゴール

タルク

三二酸化鉄（E172）

黄色三二酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3 年間。

6.4 保存に関する特別な注意

本医薬品は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性状及び内容

ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレン（PVC/PCTFE）製透明ブリスターにアルミニウム箔のプッシュスルーが付いており、1 ブリスターあたり 7 又は 14 錠のフィルムコーティング錠が入っている（カレンダー又はノンカレンダーブリスター）。

包装サイズ：7、14、28 及び 84 フィルムコーティング錠

すべての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ireland

8. 製造販売承認番号

EU/1/23/1718/001

EU/1/23/1718/002

EU/1/23/1718/003

EU/1/23/1718/004

EU/1/23/1718/005

EU/1/23/1718/006

EU/1/23/1718/007

EU/1/23/1718/008

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：

10. 本文改訂日

本医薬品の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu に掲載されている。

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

DEUCRAVACITINIB

(BMS-986165)

FILM-COATED TABLETS

CONFIDENTIAL

Version No.: [redacted]

Replaces Version No.: [redacted]

*2～37は非公開のため削除した

1 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、本申請における効能・効果と同様の乾癬性関節炎の適応を有するオテズラ錠、ビンゼレックス皮下注、リンヴォック錠、シムジア皮下注、スキリージ皮下注、リウマトレックスカプセル、トレムフィア皮下注、トルツ皮下注、ルミセフ皮下注、コセンティクス皮下注、ステラーラ皮下注、ヒュミラ皮下注、レミケード点滴静注用を選定した。本剤の有効性及び安全性を評価した国際共同第 III 相試験（IM011055 試験）においては、アプレミラストを参照薬として用いた。

本剤及び同種同効品を Table 1-1 の一覧表に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

Table 1-1:　同種同効品一覧表

販売名	**ソーティクツ錠 6mg**	**オテズラ錠 10mg、同錠 20mg、同錠 30mg**	**ビンゼレックス皮下注 160mg シリンジ、同皮下注 160mg オートインジェクター**	**リンヴォック錠 7.5 ㎎、同錠 15 ㎎、同錠 30 ㎎、同錠 45 ㎎**	**シムジア皮下注 200mg シリンジ、同皮下注 200mg オートクリックス**
一般的名称	デュークラバシチニブ	アプレミラスト	ビメキズマブ（遺伝子組換え）	ウパダシチニブ	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	アムジェン株式会社	ユーシービージャパン株式会社	アッヴィ合同会社	ユーシービージャパン株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○乾癬性関節炎	○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 ○乾癬性関節炎 ○局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症 ○局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○乾癬性関節炎 ○強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 化膿性汗腺炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○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 ○巨細胞性動脈炎 ○アトピー性皮膚炎 ○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）	○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
添付文書改訂日	―	2025 年 3 月改訂（第 4 版）	2025 年 5 月改訂（第 7 版）	2025 年 6 月改訂（第 15 版）	2025 年 7 月改訂（7 版）

販売名	**スキリージ皮下注 150mg シリンジ 1mL、同皮下注 75mg シリンジ 0.83mL、同皮下注 150mg ペン 1mL**	**リウマトレックス カプセル 2mg**	**トレムフィア皮下注 100mg シリンジ**	**トルツ皮下注 80mg オートインジェクター**	**ルミセフ皮下注 210mg ペン、同皮下注 210mg シリンジ**	**コセンティクス皮下注 150mg ペン、同皮下注 300mg ペン、同皮下注 75mg シリンジ**
一般的名称	リサンキズマブ （遺伝子組換え）	メトトレキサート	グセルクマブ （遺伝子組換え）	イキセキズマブ （遺伝子組換え）	ブロダルマブ （遺伝子組換え）	セクキヌマブ （遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	協和キリン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症	○関節リウマチ ○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 ○乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○関節症状を伴う若年性特発性関節炎	○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	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 ○強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症	75mg シリンジ、150mg 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、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 300mg 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
添付文書 改訂日	2024 年 2 月改訂 （第 5 版）	2026 年 3 月改訂 （第 4 版）	2026 年 2 月改訂 （第 7 版）	2025 年 9 月改訂 （第 8 版）	2026 年 3 月改訂 （第 8 版）	2026 年 3 月改訂 （第 11 版）

販売名	**ステラーラ皮下注 45 ㎎シリンジ**	**ヒュミラ皮下注 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**
一般的名称	ウステキヌマブ （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	ヤンセンファーマ株式会社	アッヴィ合同会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、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）	○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） ○中等症また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）	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、乾癬性関節炎、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	2026 年 1 月改訂 （第 7 版）	2025 年 9 月改訂 （第 7 版）	2025 年 12 月改訂 （第 3 版）

AMGEN

＊＊2025年3月改訂（第4版）
＊2024年1月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

	オテズラ錠10mg	オテズラ錠20mg	オテズラ錠30mg
承認番号	22800AMX00729000	22800AMX00730000	22800AMX00731000
販売開始	2017年3月		

PDE4阻害剤
アプレミラスト錠

オテズラ®錠10mg
オテズラ®錠20mg
オテズラ®錠30mg
Otezla® Tablets

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

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 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	オテズラ錠10mg	オテズラ錠20mg	オテズラ錠30mg
有効成分（1錠中）	アプレミラスト 10mg	アプレミラスト 20mg	アプレミラスト 30mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、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、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、三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、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、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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、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、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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		オテズラ錠10mg	オテズラ錠20mg	オテズラ錠30mg
色		淡赤色	褐色	淡褐色
剤形		フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	長径	8.18mm	10.32mm	11.81mm
	短径	4.42mm	5.55mm	6.35mm
	厚さ	3.45mm	4.34mm	4.97mm
重量		104.0mg	208.0mg	312.0mg

＊＊＊4．効能又は効果
○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
○乾癬性関節炎
○局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症
○局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

5．効能又は効果に関連する注意
〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、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。
・ステロイド外用剤等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
〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉
＊＊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。

6．用法及び用量
通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

1日目	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。［11.2参照］
7.2 重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤30mgを1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mgを1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。［9.2.1、16.6.1参照］
〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉
7.3 本剤による治療反応は、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。
〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉
＊＊7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）

減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

＊＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胚胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、本剤投与中及び最終投与後48時間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。マウスで臨床用量の2.3倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胚胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。[2.2、9.4参照]

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本剤を投与した動物試験（マウス）で乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

9.8 高齢者

感染症、下痢、悪心、嘔吐等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4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
CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤 （リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン等） [16.7.1参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。

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%）

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。

11.1.2 重篤な過敏症（0.1%未満）

アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。

11.1.3 重度の下痢（頻度不明）

＊＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症・寄生虫症		上気道感染、上咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、ウイルス性上気道感染
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、軟便、上腹部痛、腹部不快感、排便回数増加、胃食道逆流性疾患	腹部膨満
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔を起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。

14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

国内臨床試験（254例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。

海外臨床試験（併合）のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群1411例中8例（0.6%）、本剤30mg 1日2回投与群1668例中17例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群2例（0.1%）、本剤30mg 1日2回投与群4例（0.2%）については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群1411例中1例（0.1%：自殺既遂）、本剤30mg 1日2回投与群1668例中2例（0.1%：自殺企図、自殺念慮各1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

海外臨床試験（併合）の本剤の全投与期間において、うつ病は、本剤30mg 1日2回投与群2357例中63例（2.7%）に認められ、このうち10例（0.4%）については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、本剤30mg 1日2回投与群2357例中3例（0.1%：自殺企図2例、自殺念慮1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉

国内第Ⅲ相試験（174例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。

〈局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍〉

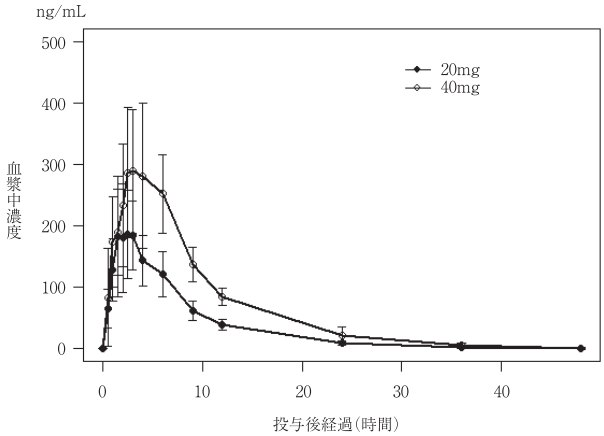
国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例（1.0%）、本剤30mg 1日2回投与群104例中1例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg 1日2回投与群187例中2例（1.1%）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤20mg[注)]及び40mg[注)]を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	20mg[注)]（12例）	40mg[注)]（12例）
AUC_t（ng・h/mL）	1515（21.9）	2921（17.2）
AUC_∞（ng・h/mL）	1532（21.2）	2943（17.1）
C_{max}（ng/mL）	211（31.3）	343（25.9）
t_{max}[a]（h）	2.50（1.00，6.00）	3.50（2.00，6.00）
$t_{1/2}$（h）	5.44（15.8）	5.32（16.3）
CL/F（L/h）	13.1（21.2）	13.6（17.1）
V_z/F（L）	102（27.2）	104（28.4）

幾何平均（%変動係数）
a：中央値（最小値，最大値）
注）本剤の漸増投与後の承認用法・用量は「1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与」である。

＊＊16.1.2 反復投与

尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に本剤30mgを1日2回反復経口投与したときの本剤の定常状態における薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	尋常性乾癬患者（20例、投与20週時）	ベーチェット病患者（7例、投与16週時）
AUC_τ（ng・h/mL）	2397（39.5）	2071（49.5）
C_{max}（ng/mL）	374（32.0）	374.2（31.3）
t_{max}[a]（h）	2.00（0.98，4.00）	1.08（1.00，2.00）
$t_{1/2}$（h）	4.06（23.6）[b]	4.23（26.9）
CL/F（L/h）	12.9（34.1）[b]	14.45（49.5）
V_z/F（L）	83.1（32.2）[b]	88.3（46.1）

幾何平均（%変動係数）
a：中央値（最小値，最大値）
b：13例

尋常性乾癬、ベーチェット病及び掌蹠膿疱症の日本人成人患者に本剤30mgを1日2回反復経口投与したときのトラフ濃度の幾何平均値（%変動係数）は、それぞれ116ng/mL（74.0）［20週後、20例］、88ng/mL（76.0）［16週後、7例］及び160ng/mL（76.0）［16週後、49例］であった。

健康成人（6例）に本剤40mg[注)]を1日2回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、約2.5時間（t_{max}：中央値）でC_{max}に達した。健康成人に本剤50mg[注)]を1日2回反復経口投与（6例）又は80mg[注)]を1日1回反復経口投与（9例）したとき、AUC_∞及びC_{max}は用量依存的に増加した（外国人データ）。

また、中等症～重症の尋常性乾癬患者に本剤10mg[注)]（7例）、20mg[注)]（5例）及び30mg（3例）を1日2回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、約2時間（t_{max}：中央値）でC_{max}に達した。その後、血漿中濃度は減少し、消失半減期は4.93～6.56時間であった。なお、AUC_τ及びC_{max}は用量依存的に増加した（外国人データ）。

注）本剤の漸増投与後の承認用法・用量は「1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人（12例）に本剤20mg[注)]を経口投与したときの吸収の絶対バイオアベイラビリティは約73%であった（外国人データ）。

注）本剤の漸増投与後の承認用法・用量は「1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与」である。

16.2.2 食事の影響

健康成人（46例）に本剤30mgを食後に単回経口投与したとき、AUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}への食事の影響は認められなかった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

アプレミラストのヒト血漿における蛋白結合率は約68%であった。

16.4 代謝

健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与したとき、血漿中総放射能に対して未変化体が約45%、次いでO-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体である不活性代謝物が約39%認められた（外国人データ）。

アプレミラストはチトクロムP450酸化代謝に続くグルクロン酸抱合及びチトクロムP450以外の加水分解により代謝されると考えられ、*in vitro*試験において、アプレミラストの代謝に関与するチトクロムP450は主にCYP3A4であることが示唆されたが、CYP1A2及びCYP2A6の関与も認められた。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与したとき、尿中及び糞便中における投与量に対する放射能回収率は、それぞれ約58%及び39%で、未変化体アプレミラストの回収率は、尿中及び糞便中で、それぞれ約3%及び4%であった（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

腎機能障害を有する被験者に本剤30mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、重度の腎機能障害を有する被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較してAUC_∞及びC_{max}は、それぞれ約88%及び42%増加した（外国人データ）。［7.2、9.2.1参照］

腎機能障害を有する被験者に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能 eGFR	軽度（8例）	軽度対照（8例）	中等度（8例）	中等度対照（8例）	重度（8例）	重度対照（7例）
AUC_∞（ng·h/mL）	2975（21）	3464（19）	3466（67）	2838（24）	5425（53）	2879（18）
C_{max}（ng/mL）	265（30）	250（17）	182（47）	208（32）	366（35）	255（40）
t_{max}[a]（h）	3.0（2.0，4.0）	3.0（2.0，4.1）	3.5（0.5，8.0）	2.0（1.0，6.0）	3.0（1.0，6.0）	3.0（2.0，4.0）
$t_{1/2}$（h）	8.4（19）	8.1（24）	10.5（40）	8.3（24）	11.8（18）	9.4（18）

eGFR：推算糸球体濾過量（mL/min/1.73m²）
軽度：60≦eGFR＜90、中等度：30≦eGFR＜60、重度：eGFR＜30
対照：腎機能以外の背景因子を統一させた集団
幾何平均（%変動係数）
a：中央値（最小値，最大値）

16.6.2 肝機能障害患者

アプレミラストとその主要代謝物、O-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体の薬物動態について、中等度（Child-Pugh 7～9）又は重度（Child-Pugh 10～13）の肝機能障害を有する被験者で影響は認められなかった（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

本剤を高齢の健康被験者（65～85歳）に投与したとき、AUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}は非高齢の健康被験者（18～55歳）と比べてそれぞれ約13%及び6%増加した（外国人データ）。

16.6.4 女性

本剤を女性の健康被験者に投与したとき、AUC_∞及びC_{max}は男性の健康被験者と比べてそれぞれ約31%及び8%増加した（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

本剤とリファンピシンを併用したとき、アプレミラストのAUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}はそれぞれ約72%及び43%減少した（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 ケトコナゾール

本剤とケトコナゾールを併用したとき、アプレミラストのAUC_∞及びC_{max}はそれぞれ約36%及び5%増加した（外国人データ）。

16.7.3 メトトレキサート

本剤とメトトレキサートを併用したとき、アプレミラストのAUC_τ及びC_{max}はそれぞれ約0.7%及び5%減少した（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

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

体表面積（BSA）10%以上及びPsoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア12以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-011試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目である医師による静的全般評価（Static Physician Global Assessment：sPGA）が0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった[1)]。

投与16週時の臨床効果（mITT、LOCF）

	20mg[注)]群	30mg群	プラセボ群	プラセボ群との群間差［95% CI］ p値[a,b]	
				20mg[注)]群	30mg群
PASI-75 達成率	23.5 (20/85)	28.2 (24/85)	7.1 (6/84)	16.4 [5.8, 27.0] p=0.0032	21.1 [10.1, 32.1] p=0.0003
sPGA (0又は1) 達成率[c]	23.9 (17/71)	29.6 (21/71)	8.8 (6/68)	15.1 [3.1, 27.1]	20.8 [8.2, 33.3]

mITT：Modified intent-to-treat
LOCF：Last observation carried forward
%（例数）
a：両側カイ二乗検定
b：Hochberg法により多重性を調整
c：ベースライン時にsPGAスコアが3以上の被験者を対象とした解析

全投与期間中（0～68週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例120例中37例（30.8%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢11例（9.2%）、腹部不快感7例（5.8%）、鼻咽頭炎5例（4.2%）、乾癬3例（2.5%）、腹部膨満3例（2.5%）であった。

注）本剤の漸増投与後の承認用法・用量は「1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与」である。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-008試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった[2,3)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、LOCF）

	30mg群	プラセボ群	群間差［95% CI］ p値[a]
PASI-75 達成率	33.1 (186/562)	5.3 (15/282)	27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001
sPGA (0又は1) 達成率	21.7 (122/562)	3.9 (11/282)	17.8 [13.7, 21.9]

FAS：Full analysis set
%（例数）
a：両側カイ二乗検定

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例804例中340例（42.3%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢128例（15.9%）、悪心104例（12.9%）、緊張性頭痛39例（4.9%）、頭痛31例（3.9%）、上気道感染31例（3.9%）、排便回数増加22例（2.7%）、鼻咽頭炎21例（2.6%）、嘔吐21例（2.6%）、腹部不快感19例（2.4%）、消化不良17例（2.1%）、食欲減退16例（2.0%）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-009試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった[4,5)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、LOCF）

	30mg群	プラセボ群	群間差［95% CI］ p値[a]
PASI-75 達成率	28.8 (79/274)	5.8 (8/137)	23.0 [16.3, 29.6] p<0.0001
sPGA (0又は1) 達成率	20.4 (56/274)	4.4 (6/137)	16.1 [10.2, 21.9]

%（例数）
a：両側カイ二乗検定

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例380例中151例（39.7%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心54例（14.2%）、下痢45例（11.8%）、緊張性頭痛17例（4.5%）、頭痛13例（3.4%）、嘔吐12例（3.2%）、腹痛10例（2.6%）、消化不良9例（2.4%）、鼻咽頭炎8例（2.1%）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-002試験）の結果は以下のとおりであった。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。

主要評価項目である投与16週時のアメリカリウマチ学会コアセット20%改善（ACR20）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[6-8)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

	30mg群	プラセボ群	群間差[a] ［95% CI］ p値[b]
ACR20 改善率	38.1 (64/168)	19.0 (32/168)	19.0 [9.7, 28.3] p=0.0001

NRI：Nonresponder imputation
%（例数）
a：DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定
b：Hochberg法により多重性を調整

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例245例中108例（44.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢40例（16.3%）、悪心29例（11.8%）、頭痛18例（7.3%）、腹痛8例（3.3%）、上腹部痛7例（2.9%）、嘔吐7例（2.9%）、浮動性めまい6例（2.4%）、消化不良6例（2.4%）、胃食道逆流性疾患6例（2.4%）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-003試験）の結果は以下のとおりであった。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。

主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[9)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

	30mg群	プラセボ群	群間差[a] [95% CI] p値[b]
ACR20 改善率	32.1 (52/162)	18.9 (30/159)	13.4 [4.0, 22.7] p=0.0060

%（例数）
a：DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定
b：Hochberg法により多重性を調整

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例234例中73例（31.2%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心26例（11.1%）、下痢24例（10.3%）、頭痛15例（6.4%）、消化不良6例（2.6%）、上腹部痛5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-004試験）の結果は以下のとおりであった。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。

主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[10,11)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

	30mg群	プラセボ群	群間差[a] [95% CI] p値[b]
ACR20 改善率	40.7 (68/167)	18.3 (31/169)	22.3 [13.0, 31.6] p<0.0001

%（例数）
a：DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定
b：Hochberg法により多重性を調整

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例242例中85例（35.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（10.7%）、悪心26例（10.7%）、頭痛17例（7.0%）、排便回数増加8例（3.3%）、腹痛5例（2.1%）、食欲減退5例（2.1%）、鼻咽頭炎5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

低分子DMARDによる前治療歴のない乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-005試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[12)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

	30mg群	プラセボ群	群間差[a] [95% CI] p値[b]
ACR20 改善率	30.7 (54/176)	15.9 (28/176)	14.8 [6.1, 23.5] p=0.0010

%（例数）
a：両側カイ二乗検定
b：Hochberg法により多重性を調整

本剤の全投与期間中（0～24週）に安全性評価症例226例中65例（28.8%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心24例（10.6%）、下痢21例（9.3%）、頭痛9例（4.0%）であった。

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉

＊＊17.1.8 国内第Ⅲ相試験

Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index（PPPASI）総スコアが12以上かつ手掌又は足底にPPPASI重症度スコア2以上の膿疱・小水疱を有する掌蹠膿疱症（PPP）患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（20200195試験）の結果は以下のとおりであった。なお、本試験ではPPPに対する治療として投与16週以降は外用療法、光線療法及び全身性抗ヒスタミン薬の併用を可能とした。また、全投与期間中、エトレチナート等の全身療法及び生物製剤の併用を禁止した。

主要評価項目である投与16週時のPPPASI総スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合（PPPASI-50達成率）において、本剤30mg1日2回投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった[13)]。

投与16週時の臨床効果（ITT、NRI-MI[a]）

	30mg群 (n=88)	プラセボ群 (n=88)	群間差 [95% CI] [b] p値[c]
PPPASI-50 達成率（%） [95%CI]	67.8 [57.9, 77.6]	35.3 [25.3, 45.4]	32.6 [18.7, 46.5] p<0.0001

a：投与16週時より前に有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬投与を中止した被験者、又は投与16週時より前に併用禁止薬を使用した被験者はノンレスポンダーとされ、その他の理由による欠測は多重補完法により補完された。
b：ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法
c：有意水準両側5%、ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤の全投与期間中（0～52週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例174例中73例（42.0%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（14.9%）、軟便22例（12.6%）、悪心20例（11.5%）、頭痛11例（6.3%）、腹痛6例（3.4%）、腹部不快感5例（2.9%）、食欲減退4例（2.3%）であった。

〈局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍〉

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験

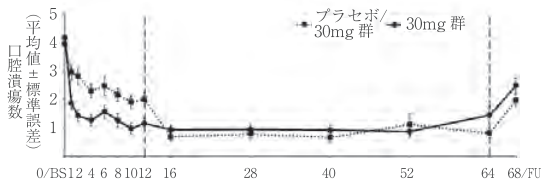
局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（BCT-002試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCにおいて、本剤30mg1日2回投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった。また、本剤長期投与時の口腔潰瘍数の経時的推移は下図のとおりであった[14)]。

投与12週時の臨床効果（ITT、多重代入法）

		30mg群	プラセボ群
口腔潰瘍数のAUC_{W12}	評価患者数	104	103
	最小二乗平均 [95%CI]	129.54 [98.09, 160.99]	222.14 [190.80, 253.47]
	群間差 [95%CI][a] p値[b]	-92.60 [-130.59, -54.60] p<0.0001	

AUC_{W12}：投与12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積
a：口腔潰瘍数のAUC_{W12}に対して、投与群、性別、地域を因子とし、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル
b：有意水準両側5%



投与後経過（週）		0/BS	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	68/FU
プラセボ/30mg群	n	103	98	97	93	91	86	83	82	83	78	73	70	67	82
	Mean	3.9	2.9	2.8	2.3	2.5	2.2	1.9	2.0	0.7	0.8	0.7	1.1	0.8	2.0
30mg群	n	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85
	Mean	4.2	1.9	1.4	1.3	1.6	1.2	1.0	1.1	0.9	0.9	0.9	0.9	1.4	2.5

BS：ベースライン
FU：追跡調査期
n：評価対象被験者数
Mean：口腔潰瘍数の平均値
プラセボ/30mg群は、12週時に本剤投与に切り替えられた。
いずれの群も投与64週時以降は本剤の投与は行われていない。

国際共同第Ⅲ相試験における口腔潰瘍数の経時的推移
（ITT、実測値）

BCT-002試験において本剤の全投与期間中（0～64週）に安全性評価症例187例中93例（49.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢58例（31.0%）、悪心23例（12.3%）、頭痛20例（10.7%）、嘔吐9例（4.8%）、上腹部痛7例（3.7%）、腹痛7例（3.7%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ホスホジエステラーゼ（PDE）4を阻害する低分子の経口PDE4阻害剤で、細胞内で炎症性及び抗炎症メディエーターのネットワークを調節する。PDE4はcAMPに特異的なPDEで、主に炎症性細胞に分布している。本剤は、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、IL-17、TNF-α、IL-23及び他の炎症性サイトカインの発現を制御することにより炎症反応を抑制する。

18.2 *In vitro*における薬理活性

18.2.1 cAMPの加水分解により測定したPDE4活性に対する競合的かつ可逆的な阻害作用を示した（IC_{50}=74nM、Ki=68nM）。また、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4Dのいずれのサブタイプに対しても阻害作用を示した[15,16]。

18.2.2 ヒト由来精製T細胞において、IL-17等の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（IL-17産生抑制：IC_{50}=90nM）[16]。

18.2.3 ヒト末梢血単核球細胞において、TNF-α等のエンドトキシン誘発性の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（TNF-α産生抑制：IC_{50}=110nM）。一方、抗炎症サイトカインであるIL-10の産生増加作用を示した[15]。

18.3 *In vivo*における薬理活性

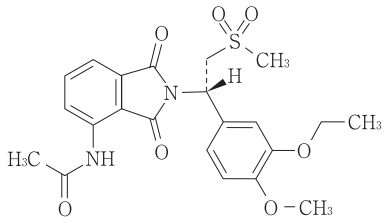
18.3.1 ヒト皮膚／乾癬NK細胞を異種移植したBeige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、アプレミラスト（5mg/kg/day）は表皮の異常肥厚・増生、乾癬病変所見、病変組織におけるTNF-α、ヒト白血球抗原-DR（HLA-DR）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）の発現を抑制した[15]。

18.3.2 抗Ⅱ型コラーゲンモノクローナル抗体やⅡ型コラーゲン免疫により作成されたマウスの関節炎モデルにおいて、アプレミラスト（5mg/kg/day及び25mg/kg/day）は症状スコアを抑制した[17]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アプレミラスト（Apremilast）
化学名：*N*-｛2-[(1*S*)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl｝acetamide
分子式：$C_{22}H_{24}N_2O_7S$
分子量：460.50

化学構造式：



性　状：白色から淡黄色の粉末である。水にほとんど溶けず、エタノールに溶けにくく、アセトンにやや溶けやすい。アプレミラストは*S*-エナンチオマーで、20mg/mLのアセトニトリル中で測定するとき、比旋光度は＋28.1°である。
融　点：約156.1℃

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

〈オテズラ錠スターターパック〉
27錠［(10mg×4錠、20mg×4錠、30mg×19錠）×1パック］
〈オテズラ錠30mg〉
56錠［14錠（PTP）×4シート］

＊＊23．主要文献

1）CC-10004-PSOR-011試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.23）
2）Papp K, et al.：J Am Acad Dermatol. 2015；73：37-49.
3）CC-10004-PSOR-008試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.20）
4）Paul C, et al.：Br J Dermatol. 2015；173：1387-1399.
5）CC-10004-PSOR-009試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.21）
6）Kavanaugh A, et al.：Ann Rheum Dis. 2014；73：1020-1026.
7）Kavanaugh A, et al.：J Rheumatol. 2015；42：479-488.
8）CC-10004-PSA-002試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.25）
9）CC-10004-PSA-003試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.26）
10）Edwards CJ, et al.：Ann Rheum Dis. 2016；75：1065-1073.
11）CC-10004-PSA-004試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.27）
12）CC-10004-PSA-005試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.28）
13）20200195試験（承認年月日：2025年3月27日、CTD2.7.6.2）
14）CC-10004-BCT-002試験（承認年月日：2019年9月20日、CTD2.7.6.1）
15）Schafer PH, et al.：Br J Pharmacol. 2010；159（4）：842-855.
16）Schafer PH, et al.：Cell Signal. 2014；26（9）：2016-2029.
17）McCann FE, et al.：Arthritis Res Ther. 2010；12（3）：R107.

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

2025年５月改訂（第７版）
＊2025年１月改訂（第６版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
873999

	160mg シリンジ	160mg オートインジェクター	320mg オートインジェクター
承認番号	30400AMX00010000	30400AMX00011000	30700AMX00013000
販売開始	2022年４月	2022年４月	2025年５月

ヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体製剤
ビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

ビンゼレックス®皮下注160mg シリンジ
ビンゼレックス®皮下注160mg オートインジェクター
＊ビンゼレックス®皮下注320mg オートインジェクター

Bimzelx® Syringe for S.C. injection
Bimzelx® Autoinjector for S.C. injection

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、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。[2.2、8.1、8.2、8.4、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、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.5 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。］[1.2、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	ビンゼレックス皮下注160mg		ビンゼレックス皮下注320mg
	シリンジ 1.0mL	オートインジェクター 1.0mL	オートインジェクター 2.0mL
有効成分・含量※	ビメキズマブ（遺伝子組換え）		
	160mg		320mg
添加剤※	グリシン 16.5mg ポリソルベート80 0.40mg		グリシン 33.0mg ポリソルベート80 0.80mg

※シリンジ又はオートインジェクター１本中

本剤の有効成分ビメキズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	ビンゼレックス皮下注160mg		ビンゼレックス皮下注320mg
	シリンジ	オートインジェクター	オートインジェクター
色・性状	無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液		
pH	5.1±0.2		
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約１		

＊4. 効能又は効果

ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ
ビンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター
既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○乾癬性関節炎
○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
化膿性汗腺炎

ビンゼレックス皮下注320mgオートインジェクター
既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
化膿性汗腺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）

で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

〈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。［1.3 参照］

〈強直性脊椎炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3 参照］

〈化膿性汗腺炎〉

5.5 化膿性汗腺炎に対し局所療法や抗菌薬の投与が必要となる患者には、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。また、化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に二次的に細菌感染が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。［1.3 参照］

5.6 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、並びに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。［17.1.9、17.1.10 参照］

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。
なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

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

8. 重要な基本的注意

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

8.5 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 自己投与は4週間隔以内の投与の場合のみとすること。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、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

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

［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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。［11.1.3 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。［16.3.1 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。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

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（0.5%）

本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、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 好中球数減少（0.7%）

11.1.3 炎症性腸疾患（0.3%）

［9.1.3 参照］

11.1.4 重篤な過敏症反応（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	口腔カンジダ症（10.1%）、上気道感染	毛包炎、白癬感染、耳感染、結膜炎	胃腸炎、中咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス等）、外陰部膣カンジダ症
神経系障害		頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎及び湿疹（皮膚炎、接触皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂漏性皮膚炎等）	ざ瘡
一般・全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、箱のまま30分以上平らな面に置き、室温に戻しておくことが望ましい。その他の方法（電子レンジや温水等）で本剤を温めないこと。

14.1.2 本剤を振らないこと。

14.1.3 投与前に内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子や混濁が認められる場合には使用しないこと。

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

＊**14.2.4** 投与毎に注射部位を変えること。なお、1回320mg投与の際に、160mg製剤を用いる場合には、同一箇所への2本の注射は避けること。

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 免疫原性

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

(1) 海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で、52週又は56週まで投与したところ、約45%（116/257例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約34%（40/116例、本剤を投与した全患者の約16%［40/257例］）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本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で、48週まで投与[注)]したところ、約46%（30/66例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約53%（16/30例、本剤を投与した全患者の約24%［16/66例］）に中和抗体が認められた。

抗ビメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

注）膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で16週時にIGA0/1未達成の場合は16週以降も4週間隔投与を継続。

〈乾癬性関節炎〉

(2) 国際共同試験において乾癬性関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、16週まで投与したところ、約31%（218/698例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約33%（72/218例、本剤を投与した全患者の約10%［72/698例］）に中和抗体が認められた。本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与した患者（PA0010試験に参加した患者）では、約47%（201/431例）で抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約38%（77/201例、本剤を投与した全患者の約18%［77/431例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

〈強直性脊椎炎〉

(3) 国際共同試験において強直性脊椎炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約44%（86/194例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%（38/86例、本剤を投与した全患者の約20%［38/194例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

(4) 国際共同試験においてX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約57%（68/119例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%（30/68例、本剤を投与した全患者の約25%［30/119例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

〈化膿性汗腺炎〉

(5) 海外及び国際共同試験において化膿性汗腺炎患者に本剤320mgを16週後までは2週間隔、その後は4週間隔で、48週まで投与したところ、約59%（171/291例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約63%（108/171例、本剤を投与した全患者の約37%［108/291例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

(1) 乾癬患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,789例について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現頻度は0.4/100人年（7/1,789例）であり、乾癬患者で推定される悪性腫瘍の発現率（0.5～2.9/100人年）と同程度であった。［1.1、8.4 参照］

〈乾癬性関節炎〉

(2) 乾癬性関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,413例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.6/100人年（17/1,413例）であり、乾癬性関節炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率（0.6/100人年）と同程度であった。［1.1、8.4 参照］

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

(3) 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者928例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.3/100人年（6/928例）であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100人年である[1)]。［1.1、8.4 参照］

〈化膿性汗腺炎〉

(4) 化膿性汗腺炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,041例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.7/100人年（9/1,041例）であった。なお、化膿性汗腺炎患者で推定される

悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年である。［1.1、8.4 参照］

15.1.3 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤80mg[注)]、160mg及び320mgを単回皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度時間推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。血漿中ビメキズマブ濃度は投与量に比例して増加し、いずれの投与量においても4～6日で最高血漿中濃度に到達した後、20～22日の半減期で低下した[2)]。

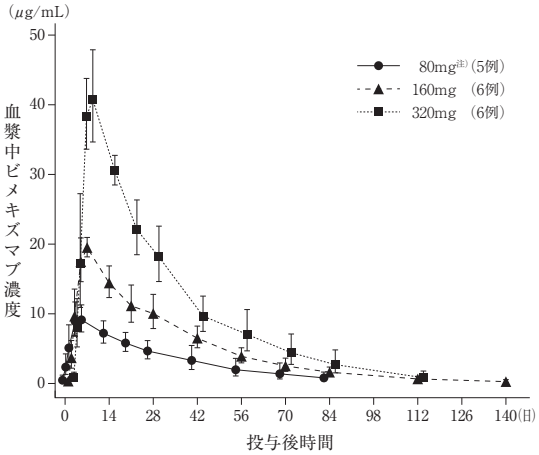


図1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移（幾何平均値±95%信頼区間）

表1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（day）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg·day/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·day/mL）	$t_{1/2}$（day）
80mg[注)]	9.294（17.6）	4.021（4.02-6.05）	327.9（27.4）	342.3（29.6）	22.17（20.3）
160mg	19.80（8.9）	6.038（4.03-6.20）	667.9（18.8）	679.4（19.0）	22.13（8.4）
320mg	41.33（16.0）	6.035（4.01-6.04）	1257（16.8）	1278（17.8）	19.94（24.8）

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$：幾何平均値（変動係数［%］）、t_{max}：中央値（最小値-最大値）
注）承認された1回用量は160mg、320mgである。

16.1.2 反復投与

日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤320mgを4週毎に皮下投与した時及び16週目まで4週毎、それ以降8週毎に投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表2のとおりであった[3),4)]。

表2 日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	尋常性乾癬	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
本剤320mgの4週毎皮下投与			
16週	20.016（63.8）［59］[a)]	15.983（53.2）［4］[b)]	13.617（52.5）［9］[b)]
48週もしくは52週	17.223（86.6）［52］[a)]	18.896（48.0）［4］[b)]	16.783（49.9）［6］[b)]
本剤320mgの16週目まで4週毎皮下投与、16週以降8週毎皮下投与			
16週	19.536（52.4）［44］[b)]	17.640（53.4）［6］[b)]	18.800（-）［1］[b)]
48週	4.673（83.8）［39］[b)]	6.734（87.5）［5］[b)]	3.080（-）［1］[b)]

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%）［例数］
a）PS0009試験（日本人コホート）の16週及び52週時のデータ
b）PS0014試験（日本人コホート）の16週及び48週時のデータ

日本人乾癬性関節炎患者に本剤160mgを4週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表3のとおりであった[5),6)]。

表3 日本人乾癬性関節炎患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	bDMARDの治療歴のない乾癬性関節炎	TNFα阻害剤不応の乾癬性関節炎
本剤160mgの4週毎皮下投与		
16週	9.020（50.9）［13］[a)]	8.223（62.8）［8］[b)]
52週	9.146（55.9）［13］[a)]	-

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%）［例数］
a）PA0010試験（日本人コホート）の16週及び52週時のデータ
b）PA0011試験（日本人コホート）の16週時のデータ

日本人強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない日本人体軸性脊椎関節炎患者に本剤160mgを4週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表4のとおりであった[7),8)]。

表4 日本人強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない日本人体軸性脊椎関節炎患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	強直性脊椎炎	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
本剤160mgの4週毎皮下投与		
16週	11.131（36.1）［8］[a)]	14.764（20.0）［6］[b)]
52週	10.768（58.4）［6］[a)]	17.668（20.4）［6］[b)]

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%）［例数］
a）AS0011試験（日本人コホート）の16週及び52週時のデータ
b）AS0010試験（日本人コホート）の16週及び52週時のデータ

日本人化膿性汗腺炎患者に本剤320mgを16週目まで2週毎、それ以降4週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表5のとおりであった[9)]。

表5 日本人化膿性汗腺炎患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	化膿性汗腺炎
本剤320mgの16週目まで2週毎皮下投与、16週以降4週毎皮下投与	
16週	29.745（35.0）［5］[a)]
48週	11.617（58.0）［5］[a)]

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%）［例数］
a）HS0004試験（日本人コホート）の16週及び48週時のデータ

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より健康成人における絶対的バイオアベイラビリティの平均は70.1%、尋常性乾癬患者における半減期の平均は23日、見かけのクリアランス及び分布容積の中央値（変動係数%）は0.337（32.7%）L/day及び11.2（30.5%）Lと推定された。本剤320mgの皮下投与において、体重が120kg以上の成人患者の平均血漿中ビメキズマブ濃度は、90kgの成人患者より少なくとも30%低いと推定された。
母集団薬物動態解析より、尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者、強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者の間で、薬物動態特性は類似すると推定された。本解析から、ビメキズマブのクリアランスは、メトトレキサートの併用投与によって影響を受けないと推定された[10)-12)]。
化膿性汗腺炎患者のデータを含めた母集団薬物動態解析より、体重が90kgの場合、化膿性汗腺炎患者では尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者、強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者と比べ見かけのクリアランス及び分布容積がそれぞれ31%及び18%高いと推定された。半減期は20日であった。結果として本剤320mgを4週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は化膿性汗腺炎以外の患者に比べ約40%低かった[13)]。

16.3 分布

16.3.1 胎盤通過性

カニクイザルにおいて、出生児の血漿中ビメキズマブ濃度は母動物と同程度で、胎盤を通過することが示唆された[14]。［9.5 参照］

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〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PS0009）

中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）を対象にプラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、ウステキヌマブ（体重100kg以下は45mg、100kg超は90mgを0週、4週、以降16週目より12週間隔）又は本剤（320mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるPASIスコアがベースラインから90%以上、100%改善した患者の割合（以下、それぞれPASI90、PASI100）、及び医師による全般的評価が「消失」又は「ほぼ消失」となった患者の割合（以下、IGA0/1）を表1に示す。本剤投与群のPASI90及びIGA0/1達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表1　16週時におけるPASI90、IGA0/1、PASI100達成率

	プラセボ	ウステキヌマブ	本剤320mg
PASI90[a]	4.8（4/83）	49.7（81/163）	85.0（273/321）
リスク差（vsプラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p値[c]	–	–	79.9 ［74.0, 85.9］ <0.001
リスク差（vsウステキヌマブ群）[b] ［95%信頼区間］	–	–	35.2 ［27.0, 43.4］
IGA0/1[a]	4.8（4/83）	53.4（87/163）	84.1（270/321）
リスク差（vsプラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p値[c]	–	–	78.9 ［72.9, 84.8］ <0.001
リスク差（vsウステキヌマブ群）[b] ［95%信頼区間］	–	–	30.4 ［22.2, 38.7］
PASI100[a]	0	20.9（34/163）	58.6（188/321）
リスク差（vsプラセボ群）[b] ［95%信頼区間］	–	–	58.7 ［53.4, 64.0］
リスク差（vsウステキヌマブ群）[b] ［95%信頼区間］	–	–	37.8 ［29.8, 45.9］

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）地域及び過去の生物製剤の使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszelの方法
c）Cochran-Mantel-Haenszel検定

また、52週時におけるPASI90、IGA0/1及びPASI100達成率は表2のとおりであった。

表2　52週時におけるPASI90、IGA0/1、PASI100達成率

	ウステキヌマブ	本剤320mg
PASI90[a]	55.8（91/163）	81.6（262/321）
IGA0/1[a]	60.7（99/163）	77.9（250/321）
PASI100[a]	38.0（62/163）	64.2（206/321）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完

副作用発現頻度（52週まで）は、本剤投与群[注1)]で37.2%（147/395例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症12.4%（49/395例）、鼻咽頭炎6.3%（25/395例）等であった[3]。

注1）16週以降、プラセボ投与から本剤320mg 4週間隔投与へ移行した患者を含む。

17.1.2 海外第Ⅲ相二重盲検試験（PS0008）

中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）を対象にアダリムマブ対照二重盲検比較試験を実施した。アダリムマブ（初回80mg、以降1週目より40mgを2週間隔）又は本剤（320mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるPASI90、IGA0/1及びPASI100達成率を表3に示す。PASI90及びIGA0/1達成率において、アダリムマブ群に対する本剤投与群のリスク差の95%信頼区間の下限値が、予め設定した非劣性限界値（-10%）を上回ったことから、アダリムマブ群に対する本剤の非劣性が検証された。

表3　16週時におけるPASI90、IGA0/1、PASI100達成率

	アダリムマブ	本剤320mg
PASI90[a]	47.2（75/159）	86.2（275/319）
リスク差（vsアダリムマブ群）[b] ［95%信頼区間］	–	39.3 ［30.9, 47.7］
IGA0/1[a]	57.2（91/159）	85.3（272/319）
リスク差（vsアダリムマブ群）[b] ［95%信頼区間］	–	28.2 ［19.7, 36.7］
PASI100[a]	23.9（38/159）	60.8（194/319）
リスク差（vsアダリムマブ群）[b] ［95%信頼区間］	–	37.0 ［28.6, 45.3］

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）地域及び過去の生物製剤の使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszelの方法

16週時以降、本剤320mgを4週間隔で継続投与あるいは、本剤320mg 8週間隔へ移行した時、56週時のPASI90、IGA0/1及びPASI100達成率は表4のとおりであった。

表4　56週時におけるPASI90、IGA0/1、PASI100達成率

	本剤320mg 4週間隔/4週間隔投与[b]	本剤320mg 4週間隔/8週間隔投与[c]
PASI90[a]	84.8（134/158）	82.6（133/161）
IGA0/1[a]	82.3（130/158）	83.2（134/161）
PASI100[a]	72.2（114/158）	70.2（113/161）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）16週以降本剤320mg 4週間隔投与を継続した群
c）16週以降本剤320mg 8週間隔投与へ移行した群

副作用発現頻度（56週まで）は、本剤投与群[注2)]で35.7%（167/468例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症14.3%（67/468例）、鼻咽頭炎5.1%（24/468例）等であった[15]。

注2）16週以降、本剤320mg 4週間隔投与から320mg 8週間隔投与へ移行した患者、及び24週以降、アダリムマブ投与から本剤320mg 4週間隔投与へ移行した患者を含む。

17.1.3 海外第Ⅲ相二重盲検試験（PS0013）

中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（320mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるPASI90、IGA0/1及びPASI100達成率を表5に示す。本剤投与群のPASI90及びIGA0/1達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表5　16週時におけるPASI90、IGA0/1、PASI100達成率

	プラセボ	本剤320mg
PASI90[a]	1.2（1/86）	90.8（317/349）
オッズ比（vsプラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p値[c]	–	496.3 ［82.8, 2975.1］ <0.001
IGA0/1[a]	1.2（1/86）	92.6（323/349）
オッズ比（vsプラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p値[c]	–	657.3 ［105.8, 4083.3］ <0.001
PASI100[a]	1.2（1/86）	68.2（238/349）
オッズ比（vsプラセボ群）[b] ［95%信頼区間］	–	220.0 ［28.8, 1683.6］

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）地域及び過去の生物製剤の使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszelの方法
c）Cochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度（56週まで）は、本剤投与群[注3]で26.9%（94/349例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症7.4%（26/349例）、鼻咽頭炎2.0%（7/349例）等であった[16]。

注3）16週以降、本剤320mg 4週間隔投与から320mg 8週間隔投与へ移行した患者を含む。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相非盲検試験（PS0014 日本人コホート）

膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例を対象に非盲検下で本剤（320mgを4週間隔、16週後から8週間隔。ただし、16週時にIGA0/1を未達成の患者は4週間隔を継続）を投与した際、IGA0/1を達成した患者は16週時で膿疱性乾癬10例中6例、乾癬性紅皮症11例中1例、48週時で膿疱性乾癬9例中4例（4例中1例は16週以降4週間隔投与を継続）、乾癬性紅皮症10例中7例（7例中6例は16週以降4週間隔投与を継続）であった。

副作用発現頻度（48週まで）は、膿疱性乾癬患者で30.0%（3/10例）、乾癬性紅皮症患者で54.5%（6/11例）であった。2例以上で発現した副作用は膿疱性乾癬患者では認められず、乾癬性紅皮症患者では口腔カンジダ症27.3%（3/11例）であった[4]。

〈乾癬性関節炎〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PA0010）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴がない活動性乾癬性関節炎患者を対象に、プラセボ対照及びアダリムマブ参照二重盲検試験を実施した。プラセボ又は本剤（160mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるACR50、ACR20及びACR70改善率は表6のとおりであった。本剤160mg投与群のACR50改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表6　16週時におけるACR50、ACR20、ACR70改善率

	プラセボ	本剤160mg
ACR50[a)]	10.0（28/281）	43.9（189/431）
オッズ比（vsプラセボ群）[b)] ［95%信頼区間］ p値[c)]	－	7.082 ［4.583, 10.943］ <0.001
ACR20[a)]	23.8（67/281）	62.2（268/431）
ACR70[a)]	4.3（12/281）	24.4（105/431）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）治療、ベースラインでの骨びらん、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析
c）両側5%のWald検定を使用した

16週時以降も本剤160mgを4週間隔で継続投与した時、52週時のACR50、ACR20及びACR70改善率は表7のとおりであった。また、関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果は表8のとおりであった。

表7　52週時におけるACR50、ACR20、ACR70改善率

	本剤160mg
ACR50[a)]	54.5（235/431）
ACR20[a)]	71.2（307/431）
ACR70[a)]	39.2（169/431）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完

表8　52週時におけるmTSSスコアのベースラインからの変化[a)]

	本剤160mg
n[b)]	361
ベースライン[c)]	14.36±1.68
52週時[c)]	14.47±1.70
52週時における変化量[c)]	0.10±0.08

平均値±標準誤差
a）hs-CRP上昇又は1ヵ所以上の骨びらん、もしくはその両方が認められる被験者における解析
b）スクリーニング時に手及び足のX線画像を有する被験者
c）多重代入法により欠測値を補完

副作用発現頻度は、本剤投与群[注4]で31.9%（224/702例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症4.1%（29/702例）、鼻咽頭炎3.1%（22/702例）、上気道感染3.0%（21/702例）等であった[5]。

注4）16週以降、プラセボ投与から本剤160mg 4週間隔投与へ移行した患者を含む。

17.1.6 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PA0011）

1～2剤のTNFα阻害薬を用いた治療で効果不十分（承認用量で3ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分）又は不耐容であった活動性乾癬性関節炎患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（160mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるACR50、ACR20及びACR70改善率は表9のとおりであった。本剤160mg投与群のACR50改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表9　16週時におけるACR50、ACR20、ACR70改善率

	プラセボ	本剤160mg
ACR50[a)]	6.8（9/133）	43.4（116/267）
オッズ比（vsプラセボ群）[b)] ［95%信頼区間］ p値[c)]	－	11.139 ［5.402, 22.969］ <0.001
ACR20[a)]	15.8（21/133）	67.0（179/267）
ACR70[a)]	0.8（1/133）	26.6（71/267）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）治療、TNFα阻害薬による治療経験、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析
c）両側5%のWald検定を使用した

副作用発現頻度は、本剤160mg投与群で13.1%（35/267例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2.2%（6/267例）等であった[6]。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.7 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（AS0011）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は不耐容であった強直性脊椎炎患者を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（160mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるASAS40及びASAS20改善率を表10に示す。本剤投与群のASAS40改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表10　16週時におけるASAS40、ASAS20改善率

	プラセボ	本剤160mg
ASAS40[a)]	22.5（25/111）	44.8（99/221）
オッズ比（vsプラセボ群）[b)] ［95%信頼区間］ p値[c)]	－	2.88 ［1.71, 4.87］ <0.001
ASAS20[a)]	43.2（48/111）	66.1（146/221）
オッズ比（vsプラセボ群）[b)] ［95%信頼区間］	－	2.66 ［1.65, 4.28］

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）治療、TNFα阻害薬による治療経験、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析
c）両側5%のWald検定を使用した

16週時以降も本剤160mgを4週間隔で継続投与した時、52週時のASAS40及びASAS20改善率は表11のとおりであった。

表11　52週時におけるASAS40、ASAS20改善率

	本剤160mg
ASAS40[a)]	58.4（129/221）
ASAS20[a)]	71.5（158/221）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完

副作用発現頻度は、本剤投与群[注5]で40.9%（135/330例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症5.5%（18/330例）、鼻咽頭炎、上気道感染が各3.6%（12/330例）等であった[7]。

注5）16週以降、プラセボ投与から本剤160mg 4週間隔投与へ移行した患者を含む。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（AS0010）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は不耐容であったX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（160mgを4週間隔）を投与した際の16週時におけるASAS40及びASAS20改善率を表12に示す。本剤投与群のASAS40改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表12　16週時におけるASAS40、ASAS20改善率

	プラセボ	本剤160mg
ASAS40[a)]	21.4（27/126）	47.7（61/128）
オッズ比（vsプラセボ群）[b)] ［95%信頼区間］ p値[c)]	－	3.51 ［2.00, 6.16］ <0.001
ASAS20[a)]	38.1（48/126）	68.8（88/128）
オッズ比（vsプラセボ群）[b)] ［95%信頼区間］	－	3.69 ［2.17, 6.26］

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）治療、MRI/CRP分類、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析
c）両側5%のWald検定を使用した

16週時以降も本剤160mgを4週間隔で継続投与した時、52週時のASAS40及びASAS20改善率は表13のとおりであった。

表13　52週時におけるASAS40、ASAS20改善率

	本剤160mg
ASAS40[a)]	60.9（78/128）
ASAS20[a)]	73.4（94/128）

%（n/N）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完

副作用発現頻度は、本剤投与群[注6)]で33.2%（81/244例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症5.7%（14/244例）、上気道感染4.1%（10/244例）、鼻咽頭炎3.7%（9/244例）等であった[8)]。

注6）16週以降、プラセボ投与から本剤160mg 4週間隔投与へ移行した患者を含む。

〈化膿性汗腺炎〉

17.1.9 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（HS0004）

中等度～重度の化膿性汗腺炎患者を対象に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320mgを4週間隔、又は本剤320mgを2週間隔で投与した際の16週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率（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それぞれ50%以上、75%以上減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義）を表14に示す。本剤320mg 2週間隔投与群及び4週間隔投与群の$HiSCR_{50}$達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表14　16週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率

	プラセボ（N=74）	本剤320mg 4週間隔（N=144）	本剤320mg 2週間隔（N=291）
$HiSCR_{50}$[a)]	32.2	53.8	52.0
オッズ比（vsプラセボ群）[a) b)] ［97.5%信頼区間］ p値[c)]	－	2.422 ［1.221, 4.804］ 0.004	2.287 ［1.220, 4.291］ 0.003
$HiSCR_{50}$-OC[d)]	34.3 （24/70）	60.2 （80/133）	61.9 （164/265）
$HiSCR_{75}$[a)]	15.6	33.7	35.7
オッズ比（vsプラセボ群）[a) b)] ［97.5%信頼区間］	－	2.722 ［1.182, 6.267］	3.007 ［1.374, 6.581］
$HiSCR_{75}$-OC[d)]	17.1 （12/70）	38.3 （51/133）	42.3 （112/265）

%又は%（n/N）
a）多重代入法を用いて欠測値を補完
b）治療、Hurley stage及び抗菌薬の使用の有無を含むロジスティック回帰分析
c）両側2.5%のWald検定を使用した
d）欠測値の補完を行わないデータ

本剤320mg 2週間隔から16週時以降320mg 4週間隔へ移行又は320mg 2週間隔を継続、あるいは本剤320mg 4週間隔を16週時以降も継続投与した際の48週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率は表15のとおりであった。

表15　48週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率

	本剤320mg 4週間隔（N=144）	本剤320mg 2週間隔／4週間隔（N=146）	本剤320mg 2週間隔（N=145）
$HiSCR_{50}$[a)]	51.2	44.5	45.7
$HiSCR_{50}$-OC[b)]	81.7（89/109）	81.3（87/107）	75.5（83/110）
$HiSCR_{75}$[a)]	44.3	32.8	36.2
$HiSCR_{75}$-OC[b)]	70.6（77/109）	64.5（69/107）	58.2（64/110）

%又は%（n/N）
a）多重代入法を用いて欠測値を補完
b）欠測値の補完を行わないデータ

副作用発現頻度は、本剤投与群[注7)]で43.3%（217/501例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症10.8%（54/501例）、毛包炎4.0%（20/501例）、外陰部膣カンジダ症、湿疹が各3.0%（15/501例）等であった[9)]。［5.6 参照］

注7）16週以降、本剤320mg 2週間隔継続投与又は本剤320mg 4週間隔継続投与した患者、及び16週以降、プラセボ投与から本剤320mg 2週間隔投与へ移行した患者を含む。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検試験（HS0003）

中等度～重度の化膿性汗腺炎患者を対象に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320mgを4週間隔、又は本剤320mgを2週間隔で投与した際の16週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率を表16に示す。本剤320mg 2週間隔投与群の$HiSCR_{50}$達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表16　16週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率

	プラセボ（N=72）	本剤320mg 4週間隔（N=144）	本剤320mg 2週間隔（N=289）
$HiSCR_{50}$[a)]	28.7	45.3	47.8
オッズ比（vsプラセボ群）[a) b)] ［97.5%信頼区間］ p値[c)]	－	2.000 ［0.979, 4.089］ 0.030	2.234 ［1.159, 4.307］ 0.006
$HiSCR_{50}$-OC[d)]	36.9 （24/65）	58.1 （72/124）	58.8 （151/257）
$HiSCR_{75}$[a)]	18.4	24.7	33.4
オッズ比（vsプラセボ群）[a) b)] ［97.5%信頼区間］	－	1.416 ［0.615, 3.260］	2.175 ［1.021, 4.635］
$HiSCR_{75}$-OC[d)]	20.0 （13/65）	33.9 （42/124）	41.6 （107/257）

%又は%（n/N）
a）多重代入法を用いて欠測値を補完
b）治療、Hurley stage及び抗菌薬の使用の有無を含むロジスティック回帰分析
c）両側2.5%のWald検定を使用した
d）欠測値の補完を行わないデータ

本剤320mg 2週間隔から16週時以降4週間隔へ移行又は320mg 2週間隔を継続、あるいは本剤320mg 4週間隔を16週時以降も継続投与した際の48週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率は表17のとおりであった。

表17　48週時における$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率

	本剤320mg 4週間隔（N=144）	本剤320mg 2週間隔／4週間隔（N=146）	本剤320mg 2週間隔（N=143）
$HiSCR_{50}$[a)]	35.2	40.2	40.5
$HiSCR_{50}$-OC[b)]	76.7（66/86）	79.8（83/104）	78.4（76/97）
$HiSCR_{75}$[a)]	28.6	28.1	31.0
$HiSCR_{75}$-OC[b)]	59.3（51/86）	55.8（58/104）	63.9（62/97）

%又は%（n/N）
a）多重代入法を用いて欠測値を補完
b）欠測値の補完を行わないデータ

副作用発現頻度は、本剤投与群[注8]で46.0%（227/494例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症7.9%（39/494例）、下痢3.0%（15/494例）、頭痛、汗腺炎が各2.6%（13/494例）等であった[17]。［5.6 参照］

注8）16週以降、本剤320mg 2週間隔継続投与又は本剤320mg 4週間隔継続投与した患者、及び16週以降、プラセボ投与から本剤320mg 2週間隔投与へ移行した患者を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビメキズマブは、IL-17A及びIL-17Fに選択的に結合し、中和する[18),19)]。

18.2 IL-17AとIL-17Fの中和作用

Th17細胞の培養上清とインキュベートしたNIH-3T3線維芽細胞では、ビメキズマブは炎症性サイトカインの指標IL-6の分泌を阻害した。同様の条件でインキュベートしたヒト皮膚線維芽細胞及びヒト表皮ケラチノサイトにおいて、ビメキズマブは一連の炎症関連遺伝子とタンパク質の発現を抑制した[19),20)]。

18.3 炎症反応の正常化作用

ビメキズマブは、好中球及び単球の炎症部位への遊走を防ぐこと、ヒト皮膚線維芽細胞及びヒト表皮ケラチノサイトにおいて炎症に関与する遺伝子発現を抑制して炎症性サイトカイン及びケモカインの分泌を阻害することにより、組織の炎症反応を正常化した[20)-22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）
分子量：約150,000
本　質：ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）及びIL-17F抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなる。ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビメキズマブは、455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である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保管すること。25℃以下で保管する場合には、30日以内に使用すること。
20.2 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

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

〈ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ〉
1.0mL［1本］
〈ビンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター〉
1.0mL［1本］
〈ビンゼレックス皮下注320mgオートインジェクター〉
2.0mL［1本］

23. 主要文献

1）Moltó A, et al.：Front. Med. 2018;62(5):1-10
2）社内資料：臨床薬理試験成績　UP0042試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.3.1）
3）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0009試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.5）
4）社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績　PS0014試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.2）
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PA0010試験（2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.1.2）
6）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PA0011試験（2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.1.3）
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　AS0011試験（2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.2.3）
8）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　AS0010試験（2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.2.2）
9）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　HS0004試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.1.3）
10）社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0453（2022年1月20日承認、CTD2.7.1.2.3）
11）社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0485（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.5）
12）社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0538（2023年12月22日承認、CTD 2.7.2-PsA.2.2.5.1）
13）社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0561（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1）
14）社内資料：カニクイザルを用いたePPND試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6.1）
15）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0008試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.4）
16）社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0013試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.6）
17）社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　HS0003試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.1.2）
18）社内資料：ビメキズマブのIL-17A及びIL-17Fに対する選択的結合（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
19）社内資料：IL-17AとIL-17Fの中和作用（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
20）社内資料：*In vitro*における炎症性遺伝子発現に対する影響（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
21）社内資料：海外第Ⅱ相試験HS0001試験に参加した化膿性汗腺炎患者の皮膚検体を用いたトランスクリプトーム解析（2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
22）社内資料：*In vitro*における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター
〒160-0023　東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間　9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

®登録商標

LFL-BKZ/07

7787201/B18

＊＊2025年6月改訂（第15版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2024年9月改訂（第14版、用法及び用量変更）

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、15.1.1-15.1.17参照］

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、15.1.15参照］

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、巨細胞性動脈炎〉

＊＊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、5.5参照］

〈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。［5.9参照］

〈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。［5.10参照］

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［11.1.8参照］

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、15.1.15参照］

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、9.1.10、11.1.3参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.12、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
○巨細胞性動脈炎
○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]

〈巨細胞性動脈炎〉

5.5 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.6 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。

5.7 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。

5.8 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〉

5.9 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〉

5.10 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、巨細胞性動脈炎〉

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、9.1.10-9.1.12、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。［9.1.6参照］

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、15.1.16、15.1.17参照］

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、15.1.16、15.1.17参照］

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］

〈巨細胞性動脈炎〉

＊＊**8.11** 臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤の投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 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。

8.13 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 動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者**

［11.1.7参照］

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］

9.1.7 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。

9.1.8 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］

9.1.9 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］

9.1.10 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］

9.1.11 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］

9.1.12 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、巨細胞性動脈炎、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。［17.1.13、17.1.14参照］

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、15.1.15参照］

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。［9.1.8参照］

＊＊＊11.1.3 好中球減少（2.8%）、**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（2.8%）、AST上昇（2.2%）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。［9.1.9参照］

＊＊11.1.6 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.2%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。［9.1.4参照］

＊＊11.1.7 動脈血栓塞栓症（0.1%未満）

巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、動脈血栓塞栓症が本剤15mg投与例においてのみ認められた。［9.1.5参照］

11.1.8 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、末梢性浮腫

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
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）、巨細胞性動脈炎（投与期間1.00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]

〈巨細胞性動脈炎〉

****15.1.9** 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第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は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** 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第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1.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

***15.1.11** 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]

***15.1.12** 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〉

15.1.13 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]

15.1.14 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〉

15.1.15 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]

15.1.16 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〉

15.1.17 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]。

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、日本人巨細胞性動脈炎患者に本剤を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} 55.8［44.6,60.4］ng/mL、AUC_{τ} 481［354，617］ng・h/mLであった[7]。

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[8]。

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[9]。

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[10]。

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[11]（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[12]（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[13]（*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[14)、15]（*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[15)、16]（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[17]（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Cmax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[18]（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）
Cmax（ng/mL）	26.6（8.39）	27.3（6.98）	37.2（8.94）
Tmax[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）
T1/2[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	
				Cmax	AUC
ケトコナゾール[19]（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[19]（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[20]	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[19]（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[21)、22)]。

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	
				Cmax	AUC
ミダゾラム[23]（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[24]（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[24]（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[25]（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[25]（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[20]	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[23]（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[26]（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[23]（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[23]（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[23]（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[27]。

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[28]。

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[29]。

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[30]。

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[31]。

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[32]。

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[33]。［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[34]。

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[35]。

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[36]。

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[37]。

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）。

〈巨細胞性動脈炎〉

＊＊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：SELECT-GCA（M16-852試験）

50歳以上の新規発症又は再発性の巨細胞性動脈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。ベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与量を20～60mg/日（プレドニゾン換算値）とし、本剤15mgを1日1回と26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用又はプラセボを1日1回と52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用を投与した。本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52週時に寛解維持[注5]を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、プラセボと52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群と比較して高く、統計学的な有意差が認められた[38]。

表24：投与52週時に寛解維持を達成した被験者の割合及び副腎皮質ステロイドの累積曝露量（FAS集団）

	本剤15mg＋ 26週CS漸減群	プラセボ＋ 52週CS漸減群
寛解維持を達成した被験者の割合[a]	46.4% (97/209)	29.0% (33/112)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	17.1% [6.3, 27.8] 0.0019	–
副腎皮質ステロイドの累積曝露量（中央値）	1615.0mg	2882.0mg

%（例数），CS=副腎皮質ステロイド

a．達成率はCOVID-19による欠測データ、又は巨細胞性動脈炎以外の適応症に対して100mgを超える全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン若しくは同等の薬剤）投与後の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。達成した例数は達成率から算出した。

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52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（3%以上）は、巨細胞性動脈炎10例（4.8%）、尿路感染9例（4.3%）、上気道感染7例（3.3%）及び口腔ヘルペス7例（3.3%）であった。

表25：投与52週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg＋ 26週CS漸減群	プラセボ＋ 52週CS漸減群
有害事象	96.7% (202/209)	94.6% (106/112)
重篤な有害事象	23.0% (48/209)	21.4% (24/112)
治験薬の投与中止に至った有害事象	17.2% (36/209)	25.9% (29/112)

%（例数）

注5）寛解維持：投与12週時から投与52週時までの期間に巨細胞性動脈炎の徴候及び症状が認められない、かつ、治験実施計画書に規定された副腎皮質ステロイドの漸減投与を遵守している。

〈アトピー性皮膚炎〉

＊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：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6]で12歳以上のAD患者[注7]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8]及びvIGA-AD 0/1[注9]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[39]。［9.7.2参照］

表26：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27：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28：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29：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

＊17.1.14 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6)]で12歳以上のAD患者[注7)]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8)]及びvIGA-AD 0/1[注9)]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[40)]。［9.7.2参照］

表30：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31：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32：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33：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6）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7）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注8）EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注9）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〉

17.1.15 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[41)、42)]。

表34：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10)]）

	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11)]又は生物学的製剤無効歴なし[注12)]）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35：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13]	
	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14]。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。

17.1.16 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15]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[43]。

表36：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注15]

	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11]又は生物学的製剤無効歴なし[注12]）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37：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16]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注17]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14]。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10）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11）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12）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13）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14）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15）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16）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17）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〉

17.1.17 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18]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19]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[44]。

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	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39：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20]の投与24週時における臨床的寛解[注21]率及び内視鏡的改善[注22]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注23]。

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。

17.1.18 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18]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19]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[45]。

表40：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41：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20]の投与24週時における臨床的寛解[注21]率及び内視鏡的改善[注22]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注23]。

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。

17.1.19 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18]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19]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[46]。

表42：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19]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43：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19]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18）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19）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20）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21）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22）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23）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[47]。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[48)-50)]。

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[51)]。

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[52)]。

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］

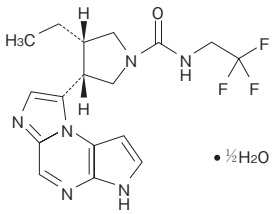
化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

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：巨細胞性動脈炎患者における母集団薬物動態（2025年6月24日承認，CTD2.7.2.4.2）

8)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）

9)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）

10)社内資料：クローン病における母集団薬物動態

11)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）

12)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）

13)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）

14)社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）

15)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）

16)社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）

17)Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862

18)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）

19)Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248

20)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）

21)Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058

22)Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988

23)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）

24)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）

25)Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516

26)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）

27)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）

28)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）

29)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）

30)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）

31）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）
32）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）
33）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）
34）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）
35）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
36）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）
37）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）
38）社内資料：新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認，CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1.1、2.7.6）
39）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）
40）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）
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相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
42）社内資料：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）
43）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）
44）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
45）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
46）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
47）Clark JD，et al.: J．Med．Chem．2014; 57: 5023－5038
48）Nobbe S，et al.: Acta．Derm．Venereol．2012; 92(1): 24-28
49）Yang X，et al.: Autoimmun．Rev．2014; 13(6): 615-620
50）Higashi，N.: Journal of Nippon Medical School．2017; 13(1): 8-21
51）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）
52）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

2025年７月改訂（第７版、再審査結果）
＊2025年４月改訂（第６版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：２年

日本標準商品分類番号
873999

	シリンジ	オートクリックス
承認番号	22400AMX01488000	23000AMX00796000
販売開始	2013年３月	2018年11月

TNFα阻害薬
（ペグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤）
セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

シムジア®皮下注200mg シリンジ
シムジア®皮下注200mg オートクリックス®

Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection
Cimzia® 200mg AutoClicks® for S.C. Injection

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。[1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、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。[1.1、2.1、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、投与後に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、9.1.3、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関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.5 本剤の治療を行う前に、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。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

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、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

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、9.1.3、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

販売名	シムジア皮下注200mgシリンジ シムジア皮下注200mgオートクリックス
有効成分	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
成分・含量 （１mL中）	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え） 200mg

3.2 製剤の性状

販売名	シムジア皮下注200mgシリンジ シムジア皮下注200mgオートクリックス
剤形	注射剤
性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
pH	pH 4.5～4.9
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1.5

4. 効能又は効果

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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リスクが高いと推測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。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.2 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。

なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

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。

〈関節リウマチ〉

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

7.3 関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

7.4 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。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整する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側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、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り替えの際も注意を継続すること。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、8.2、8.5、9.1.1 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、白血病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、8.1、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、投与後に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、消耗、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の検査をすること。[9.1.6 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。[1.1、8.1、9.1.1 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 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

8.8 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。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

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）の患者又は感染症が疑われる患者［1.1、8.1、8.5 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、2.2、8.3、11.1.2 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 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、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。

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

血液疾患が悪化するおそれがある。[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。[11.1.7 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。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ている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。［8.4 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた[1)]。［16.3.1 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。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。［16.3.2 参照］

9.7 小児等

小児等を対象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。

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（頻度不明）、肺炎（1.4%）等の重篤な感染症［細菌、真菌（ニューモシスティス等）、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの］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が発現した場合は、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 参照］

11.1.2 結核（頻度不明）

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、投与後に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 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。

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、9.1.3 参照］

11.1.5 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、白血球減少、顆粒球減少等）があらわれることがある。［9.1.4 参照］

11.1.6 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明）

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た場合には、投与を中止すること。

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

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］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
抵抗機構	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（帯状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、失神
血液			貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴、耳鳴、回転性めまい	
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害（心筋梗塞、狭心症を含む）、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症（心不全を含む）、心膜炎、凝固亢進（肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む）、低血圧、斑状出血（血腫、点状出血を含む）、脳卒中、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色粃糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応
筋骨格系			CK増加、関節炎	筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症（腎炎を含む）

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明
生殖器			月経周期及び子宮出血異常（無月経を含む）	乳房障害、無精子症、亀頭炎、腟分泌物、性機能不全
その他		KL-6増加、注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫（末梢及び顔面を含む）、サルコイドーシス、悪寒	出血（鼻、消化管、皮下等）、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP増加、血中尿酸増加、治癒不良、良性腫瘍又は嚢胞（皮膚乳頭腫を含む）、前癌病変（口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間（TT）及びプロトロンビン時間(PT)の測定への干渉は認められていない。本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには30分程度必要である。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色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

14.2.1 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

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、国内では52週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

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］

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験において、二重盲検比較試験（24週）及び継続長期試験（52週）を通じた抗体発現率（ELISA法[注)]）は、メトトレキサート併用下では8.2%及びメトトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。［16.1.2、16.1.3 参照］

15.1.4 尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52週までの抗体発現率（酸解離ECLIA法[注)]）は、全症例で96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。［16.1.5 参照］

注）酸解離ECLIA法はELISA法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

15.1.5 海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発生率（95%信頼区間）は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5（0.4、0.7）に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6（0.1、1.7）であった。関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した[2)]。

海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発生率（95%信頼区間）は、本剤投与群の患者995例で100人年あたり0.45（0.22、0.82）であった[3)]。［1.1、8.2 参照］

15.1.6 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.2 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のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、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。

15.2.2 ラット（5日間反復静脈内投与毒性試験）とサル（28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験）における組織病理検査では、50mg/kg/週以上の用量で、多くの器官（リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢）のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成（サルのみ）が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに50mg/kg/週を投与したときのC_{max}及びAUCは、ヒトに400mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル100mg[注)]、400mg及び800mg[注)]を単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度と、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は100mg[注)]から800mg[注)]の用量範囲で線形性を示した。

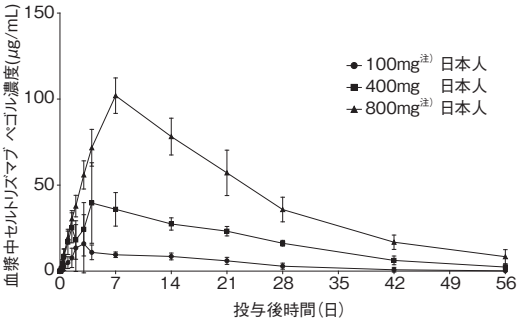


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移（平均値±標準偏差）

表1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量（mg）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（day）	AUC_{0-t}（μg･day/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）
100[注)]	18.4±15.8（n=6）	5.4±4.6（n=6）	229±81（n=6）	295±81（n=5）	11.1±3.7（n=5）
400	46.3±13.1（n=6）	4.8±1.7（n=6）	949±121（n=6）	991±116（n=6）	10.7±3.1（n=6）
800[注)]	102.3±10.3（n=4）	7.1±0.0（n=4）	2398±280（n=4）	2569±360（n=4）	13.2±3.0（n=4）

健康成人被験者にセルトリズマブ ペゴル400mgを単回皮下投与したときのC_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は、それぞれ49.5±8.2μg/mL、6.0±1.5day、1,127±160μg･day/mL、1,198±175μg･day/mL及び13.0±2.6dayであり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった[4)]（外国人データ）。

注）承認された1回用量は200mg又は400mgである。

16.1.2 MTX併用反復投与

MTX併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル200mgを0、2、4週時[注)]、その後100mgを2週間隔[注)]、及び400mgを0、2、4週時、その後200又は400mgを2週間隔[注)]で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は、100mg群で11μg/mL、200mg群で31μg/mL、400mg群で65μg/mLであった。

また、200mgの維持投与量を2週間隔及び400mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ31μg/mL及び21μg/mLであった。[15.1.3 参照]

注）承認用法用量は1回200mgの2週間隔投与である（但し、初回、2週後、4週後は1回400mg投与）。症状安定後には、1回400mgを4週間隔投与できる。

16.1.3 MTX非併用反復投与

MTX非併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は22μg/mLであった。また、200mgの維持投与量を2週間隔及び400mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ21μg/mL及び14μg/mLであった。[15.1.3 参照]

16.1.4 母集団薬物動態解析

関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析から、セルトリズマブ ペゴルのクリアランスは体重70kgに比べて体重40kgでは約30%減少、体重120kgでは約40%増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例（ELISA法）では陰性例に比べてクリアランスは約3倍増加し、定常状態におけるAUC_τは約60%、C_{max}は約50%、トラフ濃度は約80%減少すると予測された（外国人データ）。

16.1.5 反復投与

尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）にセルトリズマブ ペゴル400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔（200mg投与群）[注)]、及び400mgを2週間隔（400mg投与群）で反復皮下投与した時、16週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ16μg/mL及び48μg/mLであった。16週以降、200mg投与群において200mgを2週間隔、あるいは400mgを4週間隔で、400mg投与群において400mgを2週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ20μg/mL、16μg/mL及び54μg/mLであった。[15.1.4 参照]

注）承認用法用量は1回400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mgを4週間隔投与できる。

16.2 吸収

健康成人にセルトリズマブ ペゴル60mg[注)]及び200mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は88%及び76%であった（外国人データ）。

注）承認された1回用量は200mg又は400mgである。

16.3 分布

16.3.1 胎盤通過性

関節リウマチ又はクローン病等の妊娠後期の妊婦16例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与した時、分娩時の血漿中濃度は母親で4.96～49.4μg/mL、臍帯血で定量下限（0.032μg/mL）未満～0.048μg/mLであった。新生児の出生時の血漿中濃度は、15例中13例で定量下限未満及び1例で0.0422μg/mL（新生児/母親比：0.09%）、1例で0.485μg/mL（新生児/母親比：4.49%）であった[1)]（外国人データ）。[9.5 参照]

16.3.2 乳汁中移行

関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦17例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与し、投与前及び投与2～14日（4週間隔では28日）後に測定した母乳中濃度は定量下限（0.032μg/mL）未満～0.0758μg/mLであった。乳児の平均母乳摂取量を150mL/kg/日と仮定すると、乳児の平均1日摂取量は0～0.0104mg/kg/日、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は0.04～0.30%と推定された[5)]（外国人データ）。[9.6 参照]

16.4 代謝

セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分はペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。

16.5 排泄

健康成人にセルトリズマブ ペゴル400mgを単回皮下投与した時、尿中にはセルトリズマブ ペゴルから遊離したPEGが検出され、未変化体は検出されなかった（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

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における12週時のACR改善基準における有効率（ACR20、ACR50、ACR70）*を表2に示す。本剤投与群（200mg及び400mg[注)]を2週間隔投与）におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

*：ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%/50%/70%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%/50%/70%以上改善した症例の割合

表2　12週時におけるACR20、ACR50、ACR70
（国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX		
		100mg[注)]	200mg	400mg[注)]
ACR20	28.6（22/77）	62.5（45/72）	76.8（63/82）	77.6（66/85）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]	–	4.17	8.29	8.68
［95%信頼区間］又は［97.5%信頼区間］	–	［2.10, 8.28］[e)]	［3.67, 18.72］[d)] p<0.0001[c)]	［3.85, 19.57］[d)] p<0.0001[c)]
ACR50	7.8（6/77）	34.7（25/72）	41.5（34/82）	51.8（44/85）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]	–	6.29	8.38	12.70
［95%信頼区間］	–	［2.40, 16.51］	［3.27, 21.50］	［4.98, 32.37］
ACR70	0（0/77）	13.9（10/72）	20.7（17/82）	25.9（22/85）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]	–	–	–	–
［95%信頼区間］	–	–	–	–

%（例数）
a）MTX=メトトレキサート
b）投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
c）検定の多重性はBonferroni法に基づき調整（有意水準：両側2.5%）
d）97.5%信頼区間
e）95%信頼区間

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表3に示す。本剤投与群（200mg及び400mg[注)]を2週間隔投与）におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった[6)]。

表3　24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
（国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX		
		100mg[注)]	200mg	400mg[注)]
ベースライン	52.70±57.27（77）	54.80±62.52（70）	50.37±53.36（82）	49.93±47.20（84）
ベースラインからの変化量	2.78±5.15（76）	1.05±2.85（70）	0.21±2.01（81）	0.65±2.95（84）
群間差［95%信頼区間］[b)]	–	−1.74［−2.85, −0.62］	−2.57［−3.65, −1.49］	−2.12［−3.19, −1.05］

平均値±標準偏差（例数）
a）MTX=メトトレキサート
b）投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

本剤200mg投与群の副作用発現率（24週まで）は、37.8%（31/82例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎8.5%（7/82例）、胃炎、歯周炎、上気道感染、感染性腸炎、細胞マーカー増加、発疹の各2.4%（2/82例）等であった。

注）承認用法用量は1回200mgの2週間隔投与である。

17.1.2 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサートを投与できない活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサートを併用しないで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験結果より、12週時のACR20、ACR50、ACR70を表4に示す。本剤200mg投与群（2週間隔投与）におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表4　12週時におけるACR20、ACR50、ACR70
（国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験）

	プラセボ	200mg
ACR20	14.9（17/114）	67.2（78/116）
プラセボ群に対するオッズ比[a)]［95%信頼区間］	－	11.71［6.14, 22.31］
		p<0.0001[a)]
ACR50	6.1（7/114）	37.9（44/116）
プラセボ群に対するオッズ比[a)]［95%信頼区間］	－	9.34［3.99, 21.89］
ACR70	0（0/114）	19.0（22/116）
プラセボ群に対するオッズ比[a)]［95%信頼区間］	－	－

%（例数）
a）投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表5に示す。本剤200mg投与群（2週間隔投与）におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった[7)]。

表5　24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
（国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験）

	プラセボ	200mg
ベースライン	46.13±54.43（114）	36.48±51.33（116）
ベースラインからの変化量	2.49±5.52（114）	0.44±1.83（114）
群間差［95%信頼区間］[a)]	－	−1.97［−3.04, −0.90］

平均値±標準偏差（例数）
a）投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

本剤200mg投与群の副作用発現率（24週まで）は37.9%（44/116例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎6.0%（7/116例）、発疹3.4%（4/116例）、注射部位紅斑、注射部位反応、咽頭炎の各2.6%（3/116例）等であった。

17.1.3 早期関節リウマチ患者対象国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサート未治療で予後不良因子をもつ、発症1年以内の早期関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験より、52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表6に示す。本剤投与群（2週間隔投与）におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった[8)]。

表6　52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
（国内・早期関節リウマチ患者対象第Ⅲ相二重盲検比較試験）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤200mg+MTX
ベースライン	5.95±15.30（157）	5.16±8.76（159）
ベースラインからの変化量	1.58±4.86（157）	0.36±2.70（158）
群間差［95%信頼区間］[b)]	－	−1.19［−2.06, −0.32］
		p<0.001[c)]

平均値±標準偏差（例数）
a）MTX=メトトレキサート
b）投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
c）ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

本剤投与群の副作用発現率（52週まで）は71.1%（113/159例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎22.6%（36/159例）、肝機能異常17.0%（27/159例）、悪心6.3%（10/159例）、咽頭炎、細胞マーカー増加、白血球数減少の各5.0%（8/159例）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

（1）プラセボ対照二重盲検比較試験（RAPID1）

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における24週時のACR20、ACR50、ACR70を表7に示す。本剤投与群（200mg及び400mg[注)]を2週間隔投与）におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表7　24週時におけるACR20、ACR50、ACR70
（海外臨床試験）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX	
		200mg	400mg[注)]
RAPID1			
ACR20	13.6（27/198）	58.8（228/388）	60.8（236/388）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]［97.5%信頼区間］	－	9.25［5.49, 15.59］	10.07［5.97, 16.99］
		p<0.001[c)]	p<0.001[c)]
ACR50	7.6（15/198）	37.1（144/388）	39.9（155/388）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]［95%信頼区間］	－	7.59［4.28, 13.44］	8.52［4.81, 15.07］
ACR70	3.0（6/198）	21.4（83/388）	20.6（80/388）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]［95%信頼区間］	－	9.25［3.93, 21.75］	8.69［3.69, 20.46］

%（例数）
a）MTX=メトトレキサート
b）投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル
c）検定の多重性はBonferroni法に基づき調整（有意水準：両側2.5%）

52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表8に示す。本剤投与群（200mg及び400mg[注)]を2週間隔投与）におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった[9)]。

表8　52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
（海外臨床試験・RAPID1）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX	
		200mg	400mg[注)]
ベースライン	39.0±44.5（199）	38.4±49.4（391）	38.3±47.1（389）
ベースラインからの変化量	2.8±7.8（181）	0.4±5.7（364）	0.2±4.8（363）
群間差［97.5%信頼区間］[b)]	－	−0.5［−1.5, 0.0］	−0.6［−1.5, 0.0］
p値[c)]		p<0.001	p<0.001

平均値±標準偏差（例数）
a）MTX=メトトレキサート
b）Hodges-Lehmannの点推定値及び正確な信頼区間
c）ベースラインからの変化量のランクについて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

本剤200mg投与群の副作用発現率（52週まで）は42.6%（167/392例）であり、主な副作用は尿路感染3.8%（15/392例）、好酸球増加症3.3%（13/392例）、疲労2.6%（10/392例）、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位反応の各2.0%（8/392例）、注射部位変色、頭痛の各1.8%（7/392例）等であった。

（2）プラセボ対照二重盲検比較試験（RAPID2）

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における24週時のACR20、ACR50、ACR70を表9に示す。本剤投与群（200mg及び400mg[注)]を2週間隔投与）におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した[9)]。

表9　24週時におけるACR20、ACR50、ACR70
（海外臨床試験）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX	
		200mg	400mg[注)]
RAPID2			
ACR20	8.7（11/127）	57.3（141/246）	57.6（141/245）

	プラセボ（+MTX[a)]）	本剤+MTX	
		200mg	400mg[注)]
プラセボ群に対するオッズ比[b)]［97.5%信頼区間］	－	14.43［6.71, 31.02］	14.33［6.67, 30.80］
		p<0.001[c)]	p<0.001[c)]
ACR50	3.1（4/127）	32.5（80/246）	33.1（81/245）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]［95%信頼区間］	－	14.83［5.29, 41.58］	15.30［5.46, 42.92］
ACR70	0.8（1/127）	15.9（39/246）	10.6（26/245）
プラセボ群に対するオッズ比[b)]［95%信頼区間］	－	23.85［3.23, 175.90］	15.46［2.07, 115.42］

%（例数）
a）MTX=メトトレキサート
b）投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル
c）検定の多重性はBonferroni法に基づき調整（有意水準：両側2.5%）

本剤200mg投与群の副作用発現率（24週まで）は24.6%（61/248例）であり、主な副作用は活性化部分トロンボプラスチン時間延長2.4%（6/248例）、発熱、発疹の各2.0%（5/248例）、細菌尿1.6%（4/248例）、インフルエンザ、鼻炎、血尿、高血圧の各1.2%（3/248例）等であった。

注）承認用法用量は1回200mgの2週間隔投与である。

17.1.5 海外第Ⅲb相二重盲検比較試験

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で、4週間の初期治療（本剤400mgの2週間隔投与）後、本剤200mgを2週間隔投与し16週時においてACR20を達成した症例を、18週時に3群（本剤200mgの2週間隔投与、本剤400mgの4週間隔投与又はプラセボ）に割り付け、34週時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

34週時におけるACR20は、プラセボ群44.9%（31/69例）、本剤200mgの2週間隔投与群67.1%（47/70例）、本剤400mgの4週間隔投与群65.2%（45/69例）であり、本剤投与群（200mgの2週間隔及び400mgの4週間隔）においてプラセボ投与群と比較して有意に臨床効果の維持が認められた（本剤200mgの2週間隔：p=0.009、本剤400mgの4週間隔：p=0.017）[10)]。

本剤200mgの2週間隔投与群の副作用発現率（18週割り付け後34週まで）は28.6%（20/70例）であり、主な副作用は尿路感染5.7%（4/70例）、上気道感染4.3%（3/70例）、発熱、副鼻腔炎の各2.9%（2/70例）等であった。また、本剤400mgの4週間隔投与群の副作用発現率（18週割り付け後34週まで）は11.6%（8/69例）であり、主な副作用は上気道感染4.3%（3/69例）、口腔ヘルペス、尿路感染の各2.9%（2/69例）等であった。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.6 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上、乾癬性関節炎の合併例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。0～16週までプラセボ又は本剤（200mg投与群：400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与[注)]、400mg投与群：400mgを2週間隔投与）を投与した。16週以降はレスポンダー（16週時点でPASIスコアがベースラインから50%以上改善）と判断された患者について二重盲検下での投与を継続した。なお、200mg投与群は200mg 2週間隔投与群、400mg 4週間隔投与群のいずれかに1：1の比率で再無作為化し投与した。PASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75、PASI90）を表10（16週時点）、及び表11（52週時点）に示す。16週時点において本剤投与群におけるPASI75はプラセボ群に比べ有意に改善した。なお、乾癬性関節炎合併例でACR20の評価が可能な患者は、本剤200mg投与群の3例及び本剤400mg投与群の5例であり（プラセボ群は該当なし）、400mg投与群の4例が16週時点においてACR20を達成した。52週時点では200mg投与群の1例及び400mg投与群の5例がACR20を達成した。

また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対し非盲検下で本剤を投与（400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与[注)]、及び400mgを2週間隔投与）した際、16週時において医師による臨床全般印象改善度「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で7例中7例、乾癬性紅皮症で15例中14例であった。52週時点で「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で7例中6例、乾癬性紅皮症で15例中12例であった[11)]。

表10　16週時におけるPASI75及びPASI90

	プラセボ	200mg[注)]	400mg
PASI 75	7.7（2/26）	70.8（34/48）	86.8（46/53）
プラセボ群に対するオッズ比[a), b)]［97.5%信頼区間］[a), b)]	－	31.695［5.129, 195.877］	79.112［11.739, 533.168］
		p<0.0001[c)]	p<0.0001[c)]
PASI 90	0（0/26）	52.1（25/48）	75.5（40/53）
プラセボ群に対するオッズ比[a), b)]［97.5%信頼区間］[a), b)]	－	38.696［6.047, 247.634］	100.459［15.540, 649.437］

%（例数）
a）投与群及び過去の生物製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰モデル
b）欠測値は多重代入法により考慮
c）有意水準両側2.5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整

表11　52週時におけるPASI75及びPASI90

	200mg 2週間隔投与→200mg 2週間隔投与[注)]	200mg 2週間隔投与→400mg 4週間隔投与[注)]	400mg 2週間隔投与
PASI 75	69.2（18/26）	85.0（17/20）	86.3（44/51）
PASI 90	57.7（15/26）	70.0（14/20）	84.3（43/51）
%（例数）			

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）における本剤投与群全体での副作用発現率（52週まで）は32.0%（39/122例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎4.1%（5例/122例）、乾癬3.3%（4例/122例）等であった。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤投与時の副作用発現率（52週まで）は42.9%（3/7例）及び40.0%（6/15例）であり、2例以上で発現した副作用は乾癬性紅皮症患者における乾癬13.3%（2/15例）であった。

注）承認用法用量は1回400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mgを4週間隔投与できる。

17.1.7 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

活動性乾癬性関節炎患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における12週時のACR20及び24週時のmTSSのベースラインからの変化量を表12に示す。本剤投与群（400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与、及び400mgを4週間隔投与）[注)]におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した[12)]。mTSSのベースラインからの変化量については、本剤投与併合群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、新たな欠測値補完ルールを用いた事後解析では本剤投与併合群でプラセボ群と比較して、mTSSのベースラインからの変化量は小さい傾向が認められた。

表12　12週時におけるACR20及び24週時のmTSSのベースラインからの変化量（海外第Ⅲ相試験）

	プラセボ（136例）	200mg Q2W[注)]（138例）	400mg Q4W[注)]（135例）	200mg Q2W/400mg Q4W併合群[注)]（273例）
ACR20[a)]	24.3（33/136）	58.0（80/138）	51.9（70/135）	54.9（150/273）
群間差[a)]［95%信頼区間］[a), b)]	－	33.7［22.8, 44.6］	27.6［16.5, 38.7］	30.7［21.4, 40.0］
		p<0.001[b), e)]	p<0.001[b), e)]	
mTSSのベースラインからの変化量[c)]	25.91 ±92.12	9.76 ±57.14	22.82 ±85.62	16.22 ±72.79
群間差[c), d), e)]［95%信頼区間］[c), d), e)]	－	−17.40［−36.32, 1.52］	−3.88［−22.86, 15.10］	−10.64［−27.05, 5.77］
				p=0.203[d), e)]

	プラセボ（136例）	200mg Q2W[注] （138例）	400mg Q4W[注] （135例）	200mg Q2W/400mg Q4W 併合群[注] （273例）
mTSSのベースラインからの変化量[f]（事後解析）	0.24±1.02	−0.03±0.61	0.06±0.65	0.01±0.63
群間差[d), f)] ［95%信頼区間］[d), f)]		−0.27 ［−0.45, −0.08］	−0.17 ［−0.35, 0.02］	−0.22 ［−0.38, −0.06］

Q2W：2週間隔投与、Q4W：4週間隔投与
【ACR20】%（例数）
【mTSSのベースラインからの変化量】平均値±標準偏差（プラセボ群との群間差は最小二乗平均値）
a）Non-Responder Imputationを用いて欠測値を補完
b）Wald漸近検定（有意水準：両側5%）
c）線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X線検査の結果が0又は1つの場合は、ベースラインのmTSSは試験集団の最も低いベースライン値（この場合は0）を、投与24週時のmTSSは試験集団の最も高い投与24週時の値（この場合は356.5）を用いた
d）投与群、地域及び過去のTNF阻害薬の有無を因子とし、ベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
e）有意水準両側5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整
f）線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X線検査間の許容期間を最小8週間とし、かつX線検査の結果が0又は1つの場合は、試験集団の投与24週時のベースラインからの変化量の中央値（この場合は0）を用いた

本剤投与群全体のプラセボ対照二重盲検期間における副作用発現率（24週まで）は25.9%（86/332例）であり、主な副作用は上気道感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の各2.1%（7/332例）等であった。

注）承認用法用量は1回400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mgを4週間隔投与できる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セルトリズマブ ペゴルは、ヒトTNF α に対して高い結合親和性を示しその生物活性を選択的に中和するとともに単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制する[13,14]（*in vitro*）。

18.2 TNF α に対する結合親和性及び中和作用

遺伝子組換えヒトTNF α（rhTNF α）に高い親和性（Kd値：71.6～103pM）で結合した[13]（*in vitro*）。rhTNF α の生物活性を中和（IC90値：約1～4ng/mL）した[13]（*in vitro*）。

18.3 膜結合型TNF α との結合活性及び中和作用

膜結合型rhTNF α に対しても結合及び中和作用がみられた[13]（*in vitro*）。

18.4 LPS刺激による炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用

LPS刺激によるTNF α 及びIL-1 β の産生を抑制した[14]（*in vitro*）。

18.5 ヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルに対する作用

セルトリズマブ ペゴルは、ヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の進行を抑制した[15]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN）
Certolizumab Pegol（Genetical Recombination）（JAN）

本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体のFab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒトTNF α モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒトIgG1に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H鎖227番目のCys残基にメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約20,000）が2分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）1分子と229個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）断片1分子からなる修飾タンパク質。

分子式：H鎖　$C_{1081}H_{1662}N_{284}O_{338}S_{10}$
L鎖　$C_{1036}H_{1596}N_{272}O_{334}S_{6}$

分子量：約90,000

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈シムジア皮下注200mgシリンジ〉
1mL［1シリンジ］
〈シムジア皮下注200mgオートクリックス〉
1mL［1本］

23. 主要文献

1）Mariette X, et al.：Ann Rheum Dis. 2018；77：228-233
2）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度
3）社内資料：乾癬を対象とした海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度
4）社内資料：海外第Ⅰ相試験成績　PHA-024試験（2012年12月25日承認、CTD2. 7. 6. 6）
5）Clowse MEB, et al.：Ann Rheum Dis. 2017；76：1890-1896
6）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験成績　CDP870-041試験（2012年12月25日承認、CTD2. 7. 6. 14）
7）社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　RA0006試験（2012年12月25日承認、CTD2. 7. 6. 15）
8）社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　RA0096試験
9）社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　RAPID1、RAPID2（2012年12月25日承認、CTD2. 7. 6. 11、2. 7. 6. 12）
10）社内資料：海外第Ⅲb相二重盲検比較試験成績　CDP870-077試験（2012年12月25日承認、CTD2. 7. 6. 13）
11）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0017試験（2019年12月20日承認、CTD2. 7. 6. 1. 1）
12）社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PsA001試験（2019年12月20日承認、CTD2. 7. 6. 1. 7）
13）社内資料：TNF α に対する結合親和性及び中和作用
14）社内資料：サイトカイン産生に対する抑制作用
15）社内資料：ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用（2012年12月25日承認、CTD2. 4. 2. 1（2））

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター
〒160-0023　東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間　9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

7785801/R9

＊＊2024年2月改訂（第5版）
＊2023年5月改訂（第4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

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

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

スキリージ®皮下注150mgシリンジ1mL
スキリージ®皮下注75mgシリンジ0.83mL
Skyrizi® Syringe
スキリージ®皮下注150mgペン1mL
Skyrizi® Pen

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
150mg/1mL	30300AMX00456000
75mg/0.83mL	23100AMX00299000
150mgペン	30300AMX00457000
販売開始	
150mg/1mL	2021年11月
75mg/0.83mL	2019年5月
150mgペン	2021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

〈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、15.1.4、15.1.5参照］

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］

〈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。

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

販売名	スキリージ皮下注		
	150mg		75mg
	シリンジ1mL	ペン1mL	シリンジ0.83mL
有効成分・含量	リサンキズマブ（遺伝子組換え）150mg		リサンキズマブ（遺伝子組換え）75mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物 1.24mg 氷酢酸 0.054mg トレハロース水和物 70.0mg ポリソルベート20 0.20mg		コハク酸二ナトリウム六水和物 0.88mg コハク酸 0.049mg D-ソルビトール 34.0mg ポリソルベート20 0.17mg

※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。

3.2 製剤の性状

販売名	スキリージ皮下注		
	150mg		75mg
	シリンジ1mL	ペン1mL	シリンジ0.83mL
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）		
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		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		5.7～6.5
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、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

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。

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〉

6.1 通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて1回75mgを投与することができる。

〈掌蹠膿疱症〉

＊6.2 通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 本剤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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から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 本剤による治療反応は、通常投与開始から28週以内に得られる。28週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染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、15.1.4、15.1.5参照]

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%）

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

〈シリンジ（75mg製剤、150mg製剤）〉

14.1.1 投与15～30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が望ましい。

〈ペン（150mg製剤）〉

14.1.2 投与30～90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が望ましい。

〈製剤共通〉

14.1.3 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 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 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）、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 投与部位は、腹部、大腿部、上腕部又は臀部が望ましい。

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 日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤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、本剤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 日本人掌蹠膿疱症患者に本剤150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に68週まで皮下投与したところ、7/60例（11.7%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/60例（10.0%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.3 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.4 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）、本剤投与群において、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]

＊15.1.5 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の68週までの結果（本剤投与例数：119例、総曝露期間：147.6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、1.4/100人年（発現割合：1.7%、2/119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]

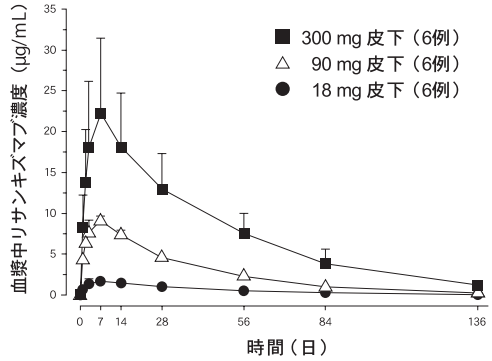
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤18～300mg※を単回皮下投与したとき又は200～1200mg※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。皮下投与後7日に最高血漿中濃度に到達した[2)]。

日本人健康成人に本剤18mg、90mg又は300mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移



日本人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

	18mg	90mg	300mg
C_{max}（μg/mL）	1.70（30）	9.08（7）	22.3（41）
T_{max}（day）	7.0 （7.0-14.0）	7.0 （7.0-7.0）	7.0 （7.0-14.0）
$t_{1/2}$（day）	32.5（4.95）	26.9（1.54）	29.7（4.80）
AUC_{∞} （μg・day/mL）	84.7 （17）	377 （6）	1100 （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）

※尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症における本剤の承認最大用量は1回150mg皮下投与である。

＊16.1.2 反復投与

日本人尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった[3)]。

		4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	75mg	3.52 （36）	1.40 （57）	1.29 （62）	1.23 （80）	1.08 （54）
	150mg	6.75 （35）	2.53 （54）	2.25 （49）	2.18 （59）	2.07 （60）
膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症	75mg	3.37 （21）	1.02 （37）	0.962 （53）	—	0.693 （59）
	150mg	7.25 （76）	2.66 （103）	2.89 （72）	—	1.96 （64）

単位：μg/mL、算術平均（CV%）、—：データなし

日本人掌蹠膿疱症患者に本剤150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった[4)]。

		4週目	16週目	28週目	52週目	64週目	68週目
掌蹠膿疱症	150mg	8.9 （39）	3.1 （54）	3.2 （66）	2.5 （65）	2.4 （48）	1.2 （61）

単位：μg/mL、算術平均（CV%）

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の患者に対するリサンキズマブの血漿クリアランス（CL）、中央及び末梢コンパートメント分布容積（V_c及びV_p）、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0.24L/day、4.87L、4.25L、9.12L及び28日であった。絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定される[5)]（日本人及び外国人併合データ）。

16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者に本剤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[6)]（外国人データ）。

16.8 その他

リサンキズマブ150mg/1mLシリンジ単回投与とリサンキズマブ75mg/0.83mLシリンジ単回投与との生物学的同等性が示された。また、リサンキズマブ150mg/1mLシリンジとリサンキズマブ150mg/1mLペンの生物学的同等性も示された[7)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

17.1.1 国内第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験（M16-004［1311.38］試験）

中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）（乾癬病変が体表面積（BSA）の10%以上、PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12点以上及びsPGA（医師による皮膚病変の静的総合評価指標）スコアが3（中等度）以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ、本剤75mg、150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した際のPASI90、PASI100、sPGA0/1（消失又はほぼ消失）及びDLQI（Dermatology Life Quality Index）0/1達成率（16週及び52週）を下表に示す。本剤75mg、150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた。

	16週			52週	
	プラセボ	本剤 75mg	本剤 150mg	本剤 75mg	本剤 150mg
PASI90	1.7% （1/58例）	75.9%§ （44/58例）	74.5%§ （41/55例）	86.2% （50/58例）	92.7% （51/55例）
PASI100	0% （0/58例）	22.4% （13/58例）	32.7% （18/55例）	43.1% （25/58例）	41.8% （23/55例）
sPGA 0/1	10.3% （6/58例）	86.2% （50/58例）	92.7% （51/55例）	84.5% （49/58例）	94.5% （52/55例）
DLQI 0/1	5.2% （3/58例）	62.1% （36/58例）	58.2% （32/55例）	75.9% （44/58例）	80.0% （44/55例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。
§p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載）

本試験では本剤75mg又は本剤150mgを投与された安全性評価対象167例中39例（23.4%）に副作用が認められた。本剤75mg群で85例中21例（24.7%）、本剤150mg群で82例中18例（22.0%）であった。主な副作用は、上咽頭炎が167例中7例（4.2%）、咽頭炎が167例中3例（1.8%）等であり、うち上咽頭炎が本剤75mg群では3例、本剤150mg群では4例、咽頭炎が本剤75mg群では2例、本剤150mg群では1例であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-008［1311.3］試験）

中等症から重症の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）（乾癬病変がBSAの10%以上、PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上）を対象としたプラセボ及びウステキヌマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ、ウステキヌマブ（100kg以下：45mg、100kg超：90mg）又は本剤150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した際のPASI90、sPGA0/1及びPASI100達成率（16週）を下表に示す。

本剤150mg投与群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた[8)]。

	プラセボ	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団			
PASI90	4.9% （5/102例）	42.0% （42/100例）	75.3%§ （229/304例）
sPGA0/1	7.8% （8/102例）	63.0% （63/100例）	87.8%§ （267/304例）
PASI100	0% （0/102例）	12.0% （12/100例）	35.9% （109/304例）
日本人集団			
PASI90	0% （0/9例）	40.0% （4/10例）	77.4% （24/31例）
sPGA0/1	0% （0/9例）	90.0% （9/10例）	90.3% （28/31例）
PASI100	0% （0/9例）	0% （0/10例）	32.3% （10/31例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。
§p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載）

また、PASI90、sPGA0/1及びPASI100達成率（52週）を下表に示す。

	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団		
PASI90	44.0% （44/100例）	81.9% （249/304例）
sPGA0/1	54.0% （54/100例）	86.2% （262/304例）
PASI100	21.0% （21/100例）	56.3% （171/304例）
日本人集団		
PASI90	20.0% （2/10例）	83.9% （26/31例）
sPGA0/1	50.0% （5/10例）	90.3% （28/31例）
PASI100	0% （0/10例）	64.5% （20/31例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象401例中71例（17.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染12例（3.0%）、頭痛6例（1.5%）、注射部位紅斑6例（1.5%）等であった。

〈乾癬性関節炎〉

17.1.3 国際共同第Ⅱ相臨床試験（M16-002［1311.5］試験）

活動性乾癬性関節炎患者（5カ所以上の圧痛関節及び5カ所以上の腫脹関節を有する）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ、本剤150mgを0週、4週、16週に投与した際のACR20反応率（16週）を下表に示す。

	プラセボ	本剤150mg
ACR20	35.7% （15/42例）	61.9% （26/42例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象123例中23例（18.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染6例（4.9%）、注射部位紅斑3例（2.4%）であった。

〈膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（M15-988［1311.39］試験）

膿疱性乾癬（膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上）又は乾癬性紅皮症（炎症性紅斑面積がBSAの80%以上）の日本人患者（膿疱性乾癬患者8例、乾癬性紅皮症患者9例）を対象にしたランダム化非盲検試験で、150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した。膿疱性乾癬患者全例で、16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群 4/4例）。乾癬性紅皮症患者全例で、16週時にCGI-GI（臨床全般印象-全般改善度）で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群4/4例）。また、150mg群のPASI90達成率（16週）は、膿疱性乾癬で75.0%（3/4例）、乾癬性紅皮症で100%（4/4例）であった。

膿疱性乾癬患者では、本剤75mg又は本剤150mgを投与された8例中3例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各8例中1例（12.5%）であり、いずれも本剤75mg群であった。乾癬性紅皮症患者では、本剤75mg又は本剤150mgを投与された9例中2例（22.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性気管支炎、血中ビリルビン増加が各9例中1例（11.1%）であり、いずれも本剤150mg群であった。

〈掌蹠膿疱症〉

＊17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験（M19-135試験）

中等症から重症の日本人掌蹠膿疱症患者（PPPASI[注1)]合計スコアが12以上及び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）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験で、プラセボ又は本剤150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した。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）及び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達成率）を下表に示す。本剤150mg投与群の投与16週時のPPPASIスコア変化量はプラセボに比べて有意に優れていた。本剤150mg投与群のPPPASI 50達成率は、16週後に41.0%（25/61例）、52週後に79.6%（43/54例）、68週後に87.0%（47/54例）であった。

注1）Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index

	16週	
	プラセボ	本剤150mg
PPPASIスコア変化量［平均値（SD）］	-8.48（10.44） （58例）	-12.07（10.34）[§] （60例）
PPPASI 50達成率	24.1% （14/58例）	41.0% （25/61例）

[§]p<0.05（対プラセボ群、mixed-effect model repeated measurement）

本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象119例中14例（11.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、投与部位そう痒感、注射部位内出血、注射部位反応、アルコール性肝疾患、肝機能異常、結膜炎、膀胱炎、帯状疱疹、上咽頭炎、癜風、腟感染、膿疱性骨関節炎、下咽頭癌、上気道の炎症が各1例（0.8%）であった。

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[9)-11)]。

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[10)]。

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[10)]。

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[11)]。

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

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈スキリージ皮下注150mgシリンジ1mL〉

シリンジ×1本

〈スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL〉

シリンジ×1本

〈スキリージ皮下注150mgペン1mL〉

ペン×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：尋常性乾癬患者第Ⅱ/Ⅲ相試験、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料：掌蹠膿疱症患者第Ⅲ相試験（2023年5月25日承認、CTD2.7.2.2）
5）社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）

6）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）
7）社内資料：生物学的同等性試験（2021年9月22日承認、CTD 2.7.1.2）
8）Gordon，K.B.，et al.: Lancet 2018; 392: 650-661
9）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）
10）社内資料：*in vitro*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.1）
11）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

日本標準商品分類番号
873999

**2026年3月改訂（第4版）
*2024年2月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注)

抗リウマチ剤
日本薬局方　メトトレキサートカプセル

リウマトレックス®カプセル2mg

RHEUMATREX® CAPSULES 2mg

承認番号	21100AMZ00247
販売開始	1999年8月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与において、感染症、肺障害、血液障害等の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本剤についての十分な知識と適応疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。

1.2 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。

1.3 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。

1.4 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、倦怠感［8.4、8.6、8.7参照］

1.5 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

1.6 腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させるおそれがある。］
2.4 慢性肝疾患のある患者［9.3.1参照］
2.5 腎障害のある患者［9.2参照］
2.6 授乳婦［9.6参照］
2.7 胸水、腹水等のある患者［胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。］
2.8 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リウマトレックスカプセル2mg
有効成分	1カプセル中 日局　メトトレキサート　2.0mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、pH調節剤 （カプセル本体） 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形	識別コード	色調等
リウマトレックス カプセル2mg	 4号カプセル	606	黄色 硬カプセル剤

*4. 効能又は効果

〇関節リウマチ
〇局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
〇乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
〇関節症状を伴う若年性特発性関節炎

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・ステロイド外用剤等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

*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

〈関節症状を伴う若年性特発性関節炎〉
通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m^{2}とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

*7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
4～8週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回2～4mgずつ増量する。増量する前には、患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤は1週間のうちの特定の日に投与するので、患者に対して誤用、過量投与を防止するための十分な服薬指導を行うこと。
8.2 尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。
8.3 骨髄抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、本剤投与開始前及び投与中、4週間ごとに臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。［11.1.2、11.1.5、11.1.6参照］
8.4 本剤投与開始前に胸部X線等の検査で肺疾患の有無を確認し、さらに必要に応じて胸部CT検査等を行い、投与の可否を慎重に判断すること。［1.4、9.1.1参照］

8.5 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として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

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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[9.1.3参照]

8.6 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の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。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.4、11.1.9参照]

8.7 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.4、11.1.3参照]

8.8 投与が長期間にわたると肝組織の線維化・硬変があらわれるおそれがある。

8.9 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[15.1.1参照]

8.10 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。

8.11 本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.6、11.1.5参照]

8.12 副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインも参考にすること。

**8.13 光線過敏症が報告されているので、適切な日焼け防止対策を行い、強い日光又は紫外線への曝露を避けるよう患者に指導すること。[10.2参照]

〈関節リウマチ〉

8.14 関節リウマチの患者に対して、インフリキシマブとの併用療法を行う際には、両剤の電子添文を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。

〈関節リウマチ、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

*8.15 投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること。消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には、葉酸の投与が有効であるとの報告がある。

〈関節症状を伴う若年性特発性関節炎〉

8.16 本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること[1)]。

8.17 本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること[1)]。

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 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者

症状が再燃又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3参照]

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X線検査上結核治癒所見のある患者）

胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[8.5参照]

9.1.4 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.1.5 アルコール常飲者

肝障害を増悪させるおそれがある。

9.1.6 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者

B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。[8.11、11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 慢性肝疾患のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも3ヵ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。

9.4.2 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[9.7参照]

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。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び催奇形作用（マウス、ラット及びウサギ）が報告されている。[2.1参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。母乳中への移行が報告されている。[2.6参照]

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[9.4.2参照]

9.8 高齢者

腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすい。また、免疫機能低下の影響を受けやすいため、重篤な感染症があらわれやすい。

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
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの排抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの排抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペニシリン (ピペラシリン等) プロベネシド		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン		発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等)		機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
** タラポルフィンナトリウム [8.13参照]	光線過敏症を起こすことがある。	併用薬剤が光感受性を高めるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

11. 副作用

次の副作用[注)]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。骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制（0.1ー5%未満）

汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 感染症（0.1ー5%未満）

呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7、9.1.2参照]

11.1.4 結核（頻度不明）

11.1.5 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがある。[8.3、8.11、9.1.6参照]

11.1.6 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）

急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.1ー5%未満）、**肺線維症**（0.1%未満）、**胸水**（頻度不明）

間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与開始後は観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査、血液ガス検査、血中KL-6測定等を行い、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）を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等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。

11.1.9 出血性腸炎、壊死性腸炎（いずれも頻度不明）

出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、下痢等の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。[8.6参照]

11.1.10 膵炎（0.1%未満）

11.1.11 骨粗鬆症（頻度不明）

骨塩量減少等の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。

11.1.12 脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1ー5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、発熱	蕁麻疹	
血液		好酸球増多	出血	低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害(ALT、AST、AL-Pの上昇等)	LDHの上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿		
消化器		嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎	口唇腫脹、消化管潰瘍・出血	メレナ、イレウス
皮膚		脱毛	紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍	光線過敏症、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、乾癬病変局面の有痛性びらん
精神神経系		頭痛、めまい	意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	項部緊張、背部痛、錯感覚
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫	膀胱炎、結膜炎、関節痛	耳下腺炎、悪寒

注）使用成績調査を含む[2)]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム(スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤)を併用した場合、2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

外国で週間総用量が20mgを超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。

13.2 処置

過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 食道に停留し、崩壊すると食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用は避けさせること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患の中には、本剤投与中止により消退したとの報告もある。[8.9参照]

15.1.2 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 一側腎摘出ラットの亜急性毒性試験

一側腎臓を摘出した（腎摘）ラットで偽手術ラットを比較対照にメトトレキサートの0.06、0.2、0.6mg/kg/日の28日間反復経口投与毒性試験を実施した。死亡・瀕死動物数は腎摘ラットで高く、一般状態の異常は腎摘ラットで先行して発現した。無毒性量は腎摘ラットでは、0.06mg/kg/日を下回る量、偽手術ラットでは0.06mg/kg/日であった。

15.2.2 非ステロイド性抗炎症剤との併用毒性

メトトレキサートとジクロフェナクナトリウムの併用毒性を雌ラットを用い、メトトレキサート0.2、0.4、0.6mg/kg/日及びジクロフェナクナトリウム4mg/kg/日で28日間同時反復経口投与により検討した。死亡・瀕死動物数は併用群がメトトレキサート単独群より高かった。一般状態の異常や病理組織学的検査等の異常所見の出現頻度及び程度は併用群がメトトレキサート単独群より増加あるいは重篤化する傾向が認められた。

15.2.3 肺毒性の検討

メトトレキサートによる肺毒性をラットを用い、気管支肺胞洗浄法及び肺の病理組織学的検索により検討した。メトトレキサート投与により、瀕死動物の半数に肺に感染を示す細菌塊の集簇が認められたが、感染巣が認められない個体においても肺胞壁肥厚・出血等の病変が認められた。感染は常在菌による日和見感染であった。肺胞腔内に滲出物が貯留した個体では軽度の炎症細胞浸潤が認められたが、著しいリンパ球や好酸球の浸潤は認められなかった。また、無菌ラットでも同様に軽度の肺胞壁肥厚、肺水腫・出血、肺胞マクロファージ増加がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血清中濃度

関節リウマチ患者17名にメトトレキサートを1週間あたり6mg（1回2mg、12時間間隔で3回投与）経口投与し、これを12週間繰り返し投与した時の第1週目及び最終週の初回2mg投与時の最高血清中濃度（C_{max}）は、投与1ー2時間（T_{max}）後に得られ、その平均値は0.215μM及び0.252μMであった。また、その時の血清中濃度半減期（$T_{1/2}$）はそれぞれ2.4時間及び2.3時間であった。

第1週目及び最終週の第3回目投与時のC_{max}は、投与1ー2時間（T_{max}）後に得られ、その平均値は0.223μM及び0.357μMであった。また、その時の$T_{1/2}$はそれぞれ3.2時間及び2.2時間であった。

第1週目と最終週の投与後の血清中濃度を比較した結果から、メトトレキサートの蓄積性はほとんどないと考えられた。

16.1.2 赤血球中濃度

長期にわたりメトトレキサートを平均12.4mg/1回/週（7.5又は15mg/1回/週)内服している関節リウマチ患者の赤血球中のメトトレキサート濃度は血清中濃度の低下にもかかわらず、経口投与9日後まで0.05ー0.34μMの範囲でほぼ一定値を示した[3)]。

16.5 排泄

手術不能癌患者2例に^{3}H-メトトレキサートを0.1mg/kg経口投与した時のメトトレキサートの主排泄経路は尿中であり、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率はそれぞれ69.5%、8%であった。

また、分娩1ヵ月後の絨毛性腫瘍患者1例にメトトレキサート22.5mg/日を経口投与した時の乳汁中メトトレキサート濃度は、投与10時間後に最高濃度5.0×10^{-9}Mを示した。最高血清中濃度は投与6時間後に1.8×10^{-7}Mを示し、メトトレキサートの乳汁中濃度は相当する血清中濃度の約1/12以下であった。

メトトレキサート投与後12時間までの乳汁中へのメトトレキサートの分泌量は0.32μgと微量であるが乳汁中への移行が認められた[4,5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内延べ46施設で実施された204例の関節リウマチ患者に対する臨床試験成績では、最終全般改善度の評価対象150例のうち6mg/週投与群で、その改善率（著明改善と中等度改善）は、60.4%（32/53例）であった。副作用発現率は、17.6%（12/68例）であり、臨床検査値異常発現率は23.8%（15/63例）であった[6)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は抗体産生、リンパ球増殖、血管新生、滑膜増生、炎症部位への好中球遊走、インターロイキン-1産生、コラゲナーゼ産生を抑制することにより、関節リウマチ等の活動性を低下させる[7~15)]。

18.2 ラット慢性関節炎モデルに対する薬効

コラーゲン関節炎を惹起したラットにメトトレキサート0.05及び0.1mg/kg/日又は0.6ー1.2mg/kg/週（3回/週）反復経口投与したところ、後肢腫脹抑制、体重増加抑制の改善、骨破壊抑制などがみられた。また、アジュバント関節炎の一種である溶連菌細胞壁誘発関節炎を惹起したラットにメトトレキサート0.125mg/kg/日を反復経口投与したところ、慢性期後肢腫脹及び骨破壊が抑制された。さらに、アジュバント関節炎を惹起したラットの非処置足の炎症に対してもメトトレキサート0.15ー0.6mg/kg/週あるいは0.375mg/kg/3週の反復経口投与で抑制がみられた[16~19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メトトレキサート（Methotrexate）

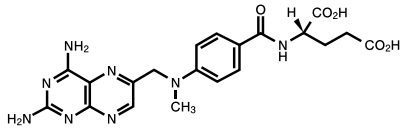
化学名：*N*-{4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid

分子式：$C_{20}H_{22}N_8O_5$

分子量：454.44

性状：本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する。

化学構造式：



22. 包装

30カプセル［3カプセル（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 厚生労働省：小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート若年性特発性関節炎. 2007：1-15

2) 社内資料：副作用発現状況一覧表（再審査終了時）［L70010001741］

3) Kremer J M, et al.：Arthritis Rheum. 1986；29（7）：832-835

4) Henderson E S, et al.：Cancer Res. 1965；25（7）：1018-1024

5) Johns D G, et al.：Am J Obstet Gynecol. 1972；112（7）：978-980

6) 柏崎 禎夫ほか：炎症. 1996；16（6）：437-458
7) 四方 義幸ほか：応用薬理. 1996；52（6）：425-436
8) 四方 義幸ほか：応用薬理. 1996；52（6）：437-442
9) Ridge S C, et al.：J Rheumatol. 1986；13（5）：895-898
10) Welles W L, et al.：J Rheumatol. 1985；12（5）：904-906
11) O'Meara A M L, et al.：J Immunopharm. 1985；7（2）：235-245
12) Rosenthal G J, et al.：Int Immunopharmacol. 1987；9（7）：793-801
13) Hirata S, et al.：Arthritis Rheum. 1989；32（9）：1065-1073
14) 佐京 かつふみほか：応用薬理. 1996；52（6）：451-457
15) 佐京 かつふみほか：応用薬理. 1996；52（6）：443-450
16) Cronstein B N, et al.：Proc Natl Acad Sci USA. 1991；88（6）：2441-2445
17) Sperling R I, et al.：Arthritis Rheum. 1992；35（4）：376-384
18) Hu S K, et al.：J Rheumatol. 1988；15（2）：206-209
19) Firestein G S, et al.：Arthritis Rheum. 1994；37（2）：193-200

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

ON
＊＊2026年2月改訂（第7版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2025年6月改訂（第6版、効能変更、用法及び用量変更）
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：24カ月

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	30700AMX00079000	30700AMX00080000
販売開始	2018年5月	2025年5月	2025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]

〈クローン病〉

＊1.6 本剤の治療を開始する前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。[5.4参照]

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
○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

〈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]

〈クローン病〉

＊5.4 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]

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、クローン病〉

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回400mgを初回、4週後、8週後に皮下投与する。

グセルクマブ製剤（点滴静注又は皮下注）の投与開始16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、グセルクマブ製剤の投与開始12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、クローン病〉

＊7.4 グセルクマブ製剤（点滴静注又は皮下注）の投与開始24週後まで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

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]

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

	3%以上	3%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
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	
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	

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相試験（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。潰瘍性大腸炎患者における国際共同第Ⅲ相試験（CNTO1959UCO3004）では279例中24例（8.6%）が24週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で3例（3/279例、1.1%）に中和抗体が認められた。

クローン病における国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CNTO1959CRD3001）では634例中30例（4.7%）が48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で2例（2/634例、0.3%）に中和抗体が認められた。クローン病における国際共同第Ⅲ相試験（CNTO1959CRD3004）では273例中24例（8.8%）が48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で3例（3/273例、1.1%）に中和抗体が認められた。クローン病における国内第Ⅲ相試験（CNTO1959CRD3003）では37例中1例（2.7%）が48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。

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。

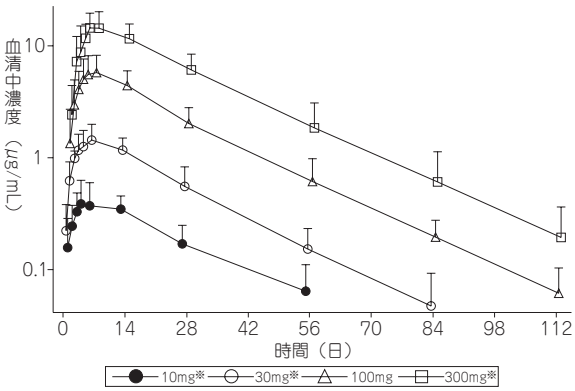
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果（本剤投与例数157例、135人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100人年（1/157例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験における寛解維持試験の44週間の結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数396例、302.2人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.33/100人年（1/396例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の24週までの結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数279例、128.8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、0.8/100人年（1/279例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。クローン病を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験の48週までの結果（グセルクマブ製剤投与例数780例、669.8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、0.15/100人年（1/780例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.15/100人年（1/780例）であった。クローン病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の48週までの結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数274例、234.1人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.43/100人年（1/274例）であった。クローン病を対象とした国内第Ⅲ相試験における48週までの結果（グセルクマブ製剤投与例数38例）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を含む）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)]

潰瘍性大腸炎患者に導入投与として本剤400mgを0、4及び8週に皮下投与したとき、平均最高血清中濃度は28.8μg/mLと推定された。静脈内及び皮下投与による導入投与後の全身曝露量（AUC）は同程度であった。[6)]

〈クローン病〉

＊**16.1.4 反復投与**

クローン病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1.2μg/mL及び10.1μg/mLであった。[7)、8)、9)]

クローン病患者に導入投与として本剤400mgを0、4及び8週に皮下投与したとき、平均最高血清中濃度は27.7μg/mLと推定された。静脈内及び皮下投与による導入投与後の全身曝露量（AUC）は同程度であった。[10)]

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[11)]。

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。[12)]

※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。[13)]

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)、14)]

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%[b] ［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200mg 4週間隔投与群で帰無仮説が棄却された場合に本剤100mg 8週間隔投与群の仮説検定を実施することで多重性が調整された。

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。

＊＊17.1.6 第Ⅲ相国際共同臨床試験（UCO3004試験）

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）、オザニモド又は既承認のJAK阻害薬］で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者418例（日本人32例）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤400mg又はプラセボを0及び4、8週に皮下（SC）投与した。12週以降は、プラセボを4週間隔、本剤100mgを8週間隔、200mgを4週間隔でSC投与した。主要評価項目である12週時点のclinical remission[注1)]が得られた被験者の割合は、プラセボSC群6.5%に対し、本剤400mg SC群27.6%であった。[15)、16)]

注1）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12週後のclinical remission

投与量	プラセボ	400mg 4週間隔投与
Clinical remission rate （12週時）	6.5% (9/139例)	27.6% (77/279例)
群間差 ［95%信頼区間］[a]	−	21.1%[b] ［14.5%，27.6%］

a：ベースライン時のADT不応歴の有無及びMayo内視鏡サブスコア［中等度（2）又は重度（3）］を層別因子としたMantel-Haenszel法及びSato variance estimatorにより算出
b：p<0.001、対プラセボ群、有意水準両側5%、ベースライン時のADT不応歴の有無及びMayo内視鏡サブスコア［中等度（2）又は重度（3）］を層別因子としたMantel-Haenszel test法

本剤400mg SC→100mg SC 8週間隔投与群の24週時までの副作用発現頻度は、20.1%（28例/139例）であった。主な副作用は、注射部位反応5例（3.6%）、関節痛3例（2.2%）、頭痛2例（1.4%）であった。本剤400mg SC→200mg SC 4週間隔投与群の24週時までの副作用発現頻度は、12.9%（18例/140例）であった。主な副作用は、注射部位反応7例（5.0%）、関節痛2例（1.4%）であった。

〈クローン病〉

＊17.1.7 第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験（CRD3001）

(1) 第Ⅲ相国際共同試験（GALAXI 2）

既存治療［コルチコステロイド、6-メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン（AZA）又はメトトレキサート（MTX）］又は生物学的製剤［TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ（遺伝子組換え）］で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期クローン病患者524例（日本人25例）[注1)]を対象とした二重盲検比較試験（treat-through試験）を実施した。プラセボ群では、プラセボを0、4、8週に点滴静注（IV）し、その後、12週からプラセボを4週間隔で皮下投与（SC）した。本剤群では、本剤200mgを0、4、8週に点滴静注し、その後、16週から本剤100mgを8週間隔、又は12週から本剤200mgを4週間隔で皮下投与した。ウステキヌマブ群では、ウステキヌマブ6mg/kgを0週に点滴静注し、その後90mgを8週間隔で皮下投与した。Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）スコアが6以上（孤立性回腸炎を有する患者では4以上）であった508例（日本人25例）において、主要評価項目（co-primary endpoints）である①12週時点のclinical response[注2)]及び48週時点のclinical remission[注3)]、②12週時点のclinical response[注2)]及び48週時点のendoscopic response[注4)]が認められた被験者の割合は、それぞれプラセボ群で11.8%、5.3%に対し、本剤200mg IV→100mg SC 8週間隔投与群で49.0%、39.2%、200mg IV→200mg SC 4週間隔投与群で54.8%、38.4%であった。また、ウステキヌマブ群では、それぞれ46.2%、30.1%であった。[8)、17)]

注1）SES-CDスコアに係る選択基準改訂前に組み入れられた、SES-CDスコアが6未満（孤立性回腸炎を有する患者では4未満）の被験者を含む
注2）CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上低下又はCDAIスコア150未満
注3）CDAIスコア150未満
注4）SES-CDスコアがベースラインから50%以上改善又はSES-CDスコアが2以下

主要評価項目（co-primary endpoints）

	プラセボ	200mg IV →100mg SC 8週間隔投与	200mg IV →200mg SC 4週間隔投与
主要評価項目①：clinical response rate（12週時）及びclinical remission rate（48週時）			
達成割合	11.8%（9/76例）	49.0%（70/143例）	54.8%（80/146例）
群間差［95%信頼区間］[a]	–	38.1%［27.3%，48.9%］	42.8%［31.6%，53.9%］
主要評価項目②：clinical response rate（12週時）及びendoscopic response rate（48週時）			
達成割合	5.3%（4/76例）	39.2%（56/143例）	38.4%（56/146例）
群間差［95%信頼区間］[a]	–	33.7%［24.1%，43.2%］	32.9%［23.5%，42.4%］

a：p<0.001、対プラセボ群、有意水準両側5%、ベースライン時のCDAIスコア（300以下、300超）、ベースライン時のSES-CDスコア（12以下、12超）、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない（該当、非該当）及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法による信頼区間及び共通リスク差の検定、固定順序法（主要評価項目①、②を200mg IV→200mg SC 4週間隔投与群、200mg IV→100mg SC 8週間隔投与群の順で評価）による多重性調整

本剤200mg IV→100mg SC 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、18.9%（28例/148例）であった。主な副作用は、トランスアミナーゼ上昇4例（2.7%）、関節痛2例（1.4%）であった。

本剤200mg IV→200mg SC 4週間隔投与群の副作用発現頻度は、30.4%（45例/148例）であった。主な副作用は、気道感染7例（4.7%）、注射部位反応5例（3.4%）、頭痛4例（2.7%）、関節痛3例（2.0%）、トランスアミナーゼ上昇2例（1.4%）であった。

(2) 第Ⅲ相国際共同試験（GALAXI 3）

既存治療［コルチコステロイド、6-メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン（AZA）又はメトトレキサート（MTX）］又は生物学的製剤［TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ（遺伝子組換え）］で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期クローン病患者525例（日本人23例）[注1)]を対象とした二重盲検比較試験（treat-through試験）を実施した。プラセボ群では、プラセボを0、4、8週に点滴静注（IV）し、その後、12週からプラセボを4週間隔で皮下投与（SC）した。本剤群では、本剤200mgを0、4、8週に点滴静注し、その後、16週から本剤100mgを8週間隔、又は12週から本剤200mgを4週間隔で皮下投与した。ウステキヌマブ群では、ウステキヌマブ6mg/kgを0週に点滴静注し、その後90mgを8週間隔で皮下投与した。SES-CDスコアが6以上（孤立性回腸炎を有する患者では4以上）であった513例（日本人23例）において、主要評価項目（co-primary endpoints）である①12週時点のclinical response[注2)]及び48週時点のclinical remission[注3)]、②12週時点のclinical response[注2)]及び48週時点のendoscopic response[注4)]が認められた被験者の割合は、それぞれプラセボ群で12.5%、5.6%に対し、本剤200mg IV→100mg SC 8週間隔投与群で46.9%、33.6%、本剤200mg IV→200mg SC 4週間隔投与群で48.0%、36.0%であった。また、ウステキヌマブ群では、それぞれ47.3%、25.0%であった。[9)、17)]

注1）SES-CDスコアに係る選択基準改訂前に組み入れられた、SES-CDスコアが6未満（孤立性回腸炎を有する患者では4未満）の被験者を含む
注2）CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上低下又はCDAIスコア150未満
注3）CDAIスコア150未満
注4）SES-CDスコアがベースラインから50%以上改善又はSES-CDスコアが2以下

主要評価項目（co-primary endpoints）

	プラセボ	200mg IV →100mg SC 8週間隔投与	200mg IV →200mg SC 4週間隔投与
主要評価項目①：clinical response rate（12週時）及びclinical remission rate（48週時）			
達成割合	12.5%（9/72例）	46.9%（67/143例）	48.0%（72/150例）
群間差［95%信頼区間］[a]	–	34.2%［23.2%，45.3%］	35.0%［23.5%，46.5%］
主要評価項目②：clinical response rate（12週時）及びendoscopic response rate（48週時）			
達成割合	5.6%（4/72例）	33.6%（48/143例）	36.0%（54/150例）
群間差［95%信頼区間］[a]	–	27.9%［18.7%，37.1%］	30.8%［21.3%，40.3%］

a：p<0.001、対プラセボ群、有意水準両側5%、ベースライン時のCDAIスコア（300以下、300超）、ベースライン時のSES-CDスコア（12以下、12超）、生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない（該当、非該当）及びベースライン時のコルチコステロイド使用の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法による信頼区間及び共通リスク差の検定、固定順序法（主要評価項目①、②を200mg IV→200mg SC 4週間隔投与群、200mg IV→100mg SC 8週間隔投与群の順で評価）による多重性調整

本剤200mg IV→100mg SC 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、23.6%（35例/148例）であった。主な副作用は、注射部位反応6例（4.1%）、気道感染4例（2.7%）、頭痛3例（2.0%）であった。

本剤200mg IV→200mg SC 4週間隔投与群の副作用発現頻度は、20.5%（31例/151例）であった。主な副作用は、注射部位反応5例（3.3%）、気道感染5例（3.3%）、トランスアミナーゼ上昇3例（2.0%）、関節痛3例（2.0%）、頭痛3例（2.0%）であった。

＊17.1.8 第Ⅲ相国際共同臨床試験（CRD3004）

既存治療［コルチコステロイド、6-メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン（AZA）又はメトトレキサート（MTX）］又は生物学的製剤［TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ（遺伝子組換え）］で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期クローン病患者347例（日本人6例）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤400mg、プラセボを0、4、8週に皮下投与し、その後、プラセボを12週から4週間隔、本剤100mgを16週から8週間隔、200mgを12週から4週間隔で皮下投与した。主要評価項目（co-primary endpoints）である①12週時点のclinical remission[注1)]、②12週時点のendoscopic response[注2)]が認められた被験者の割合は、それぞれプラセボ群で21.4%、21.4%に対し、本剤400mg SC群で56.1%、41.3%であった。[17)、18)]

注1）CDAIスコア150未満
注2）SES-CDスコアがベースラインから50%以上改善

投与12週時のclinical remission及びendoscopic response

	プラセボ	400mg SC
主要評価項目①：clinical remission rate（12週時）		
達成割合	21.4%（25/117例）	56.1%（129/230例）
群間差［95%信頼区間］[a]	–	34.9%［25.1%，44.6%］
主要評価項目②：endoscopic response rate（12週時）		
達成割合	21.4%（25/117例）	41.3%（95/230例）
群間差［95%信頼区間］[a]	–	19.9%［10.2%，29.6%］

a：p<0.001、有意水準両側5%、ベースライン時のCDAIスコア（300以下、300超）、ベースライン時のSES-CDスコア（12以下、12超）及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない（該当、非該当）を層別因子としたMantel-Haenszel法による信頼区間及び共通リスク差の検定、固定順序法（Clinical remission rate、Endoscopic response rateの順で評価）による多重性調整

本剤400mg SC→100mg SC 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、12.2%（14例/115例）であった。主な副作用は、注射部位反応4例（3.5%）であった。

本剤400mg SC→200mg SC 4週間隔投与群の副作用発現頻度は、26.1%（30例/115例）であった。主な副作用は、頭痛3例（2.6%）、気道感染2例（1.7%）、好中球数減少2例（1.7%）、発疹2例（1.7%）であった。

＊17.1.9 第Ⅲ相国内臨床試験（CRD3003）

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］又は生物学的製剤［TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ（遺伝子組換え）］で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期クローン病患者38例を対象とした非盲検、単群試験を実施した。本剤200mgを0、4、8週に点滴静注し、その後、12週から200mgを4週間隔で皮下投与した。①12週時点のclinical response[注1)]及び48週時点のclinical remission[注2)]、②12週時点のclinical response[注1)]及び48週時点のendoscopic response[注3)]が認

められた被験者の割合は、それぞれ71.1%（27/38例）、44.7%（17/38例）であった。[19]

注1）CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上低下又はCDAIスコア150未満
注2）CDAIスコア150未満
注3）SES-CDスコアがベースラインから50%以上改善又はSES-CDスコアが2以下

本剤群の副作用発現頻度は、13.2%（5例/38例）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[20]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[21]。

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[21]。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[22]。

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（2025年3月27日承認、CTD2.7.6.6）
＊＊6）社内資料：母集団薬物動態解析（2026年2月19日承認）
＊7）社内資料：CNTO1959CRD3001試験、GALAXI 1（2025年6月24日承認）
＊8）社内資料：CNTO1959CRD3001試験、GALAXI 2（2025年6月24日承認）
＊9）社内資料：CNTO1959CRD3001試験、GALAXI 3（2025年6月24日承認）
＊10）社内資料：母集団薬物動態解析（2025年6月24日承認）
11）社内資料：CNTO1959NAP1001試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
12）社内資料：CNTO1959PSO1003試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.14）
13）社内資料：CNTO1959PSA2001試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6）
14）社内資料：CNTO1959UCO3001試験（2025年3月27日承認、CTD2.7.3.1）
＊＊15）社内資料：臨床的有効性（2026年2月19日承認）
＊＊16）社内資料：CNTO1959UCO3004試験（2026年2月19日承認）
＊17）社内資料：臨床的有効性（2025年6月24日承認）
＊18）社内資料：CNTO1959CRD3004試験（2025年6月24日承認）
＊19）社内資料：CNTO1959CRD3003試験（2025年6月24日承認）
20）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）
21）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）
22）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（2025年3月27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
https://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

2025年9月改訂（第8版、再審査結果）
*2025年8月改訂（第7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
87 3999

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

トルツ® 皮下注 80mg オートインジェクター

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors

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	22800AMX00440
販売開始	2016年11月

1. 警告

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

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
［1.2、9.1.1、11.1.1参照］

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

*3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルツ皮下注80mgオートインジェクター	
有効成分	1シリンジ中 イキセキズマブ(遺伝子組換え)	80mg
添加剤	精製白糖	80mg
	ポリソルベート80	0.3mg
	水酸化ナトリウム	適量

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注80mgオートインジェクター
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液(注射剤)
pH	5.2～6.2
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

〇尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
〇強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、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患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者
［1.3参照］

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3参照］

6.用法及び用量

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。
なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.3 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

*__8.6__ 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

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

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

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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.4%）

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

11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

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

11.1.3 好中球数減少（0.6%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.4%）

[9.1.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

*14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

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

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

(3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9%（84/606例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（6/606例）に中和抗体が確認され、イキセキズ

マブ血中濃度の低下傾向が認められた。

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

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

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

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

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

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

［1.1、8.5参照］

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 単回投与

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

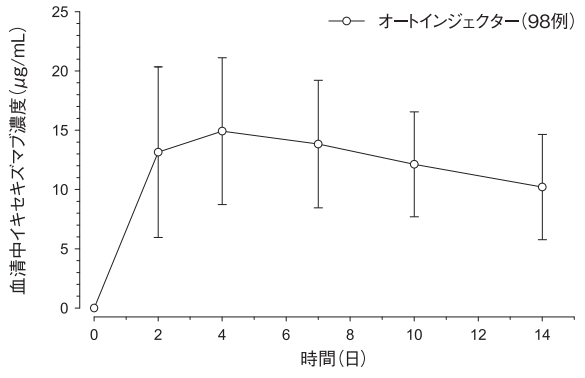


図1）外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクターで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

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

例数	98
C_{max}（μg/mL）	14.8 (46)
C_{14days}（μg/mL）	9.22 (51)
t_{max}[注1)]（day）	4.00 (1.88-14.01)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（μg・day/mL）	154 (44)

幾何平均値（変動係数%）

注1）中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

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

表2）日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

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

C_{pre}:投与前値（μg/mL）

幾何平均値（変動係数%）［例数］

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

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

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

16.1.3 母集団薬物動態解析

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

表3）母集団薬物動態解析から得られた推定値

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

幾何平均値（変動係数%）

注2）中央値（最小値-最大値）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国際共同第III相二重盲検比較試験（UNCOVER-1）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、乾癬性関節炎患者3例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔[注4)]で皮下投与した（導入投与期間:0～12週時）。導入投与期間（0～12週時）でイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者）と判断された患者を、12週時にイキセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群[注4)]、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した（維持投与期間:12～60週時）。

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

表1）12週後のPASI 75、90、100達成率[注1)]

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

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

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

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

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

表2）60週後のPASI 75、90、100達成率[注5)]

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

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

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

表3）導入投与期間における有害事象の発現頻度

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

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

表4）維持投与期間における有害事象の発現頻度

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

17.1.2 国際共同第III相二重盲検比較試験（IXORA-P）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、乾癬性関節炎患者210例、日本人乾癬患者16例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した（治験薬投与期間:0～52週時）。

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

表5）52週後の各評価指標の達成率[注6)]

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

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

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

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

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

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

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

表7）52週までの有害事象の発現頻度

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

17.1.3 国内第III相非盲検長期投与試験（UNCOVER-J）

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

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

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

表8）52週までの有害事象の発現頻度

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

17.1.4 国際共同第III相二重盲検比較試験（SPIRIT-P1）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性乾癬性関節炎患者417例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔[注12)]で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[16)]。

表9）12週後及び24週後のACR20改善率[注9)]

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

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

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

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

表10）24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

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

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

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

表11）24週までの有害事象の発現頻度

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

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

〈強直性脊椎炎〉

17.1.5 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-V）

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

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

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

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

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

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

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

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

表13）16週までの有害事象の発現頻度

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

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

17.1.6 外国第III相二重盲検比較試験（COAST-W）

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

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

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

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

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

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

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

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

表15）16週までの有害事象の発現頻度

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

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

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.7 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-X）

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

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

表16）16週後のASAS40反応率（ITT集団、NRI）

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

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

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

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

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

表17）52週までの有害事象の発現頻度

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 IL-17Aに対する結合親和性及び特異性

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

18.3 IL-17A 誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

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

18.4 薬力学

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

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

*22. 包装

1mL［1オートインジェクター］

23. 主要文献

1）Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373
2）Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10
3）Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113
4）社内資料: 乾癬患者を対象とした国内第III相試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9)
5）社内資料: 乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
6）社内資料: 強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBV試験、COAST-V)に基づく検討)
7）社内資料: X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBX試験、COAST-X)に基づく検討)
8）社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第I相、第II相試験及び国際共同第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
9）社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
10）Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290
11）Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356
12）Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018,178(6), 1315-1323
13）社内資料: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
14）Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155
15）Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362
16）Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87
17）Van der Heijge D, et al.: Lancet. 2018; 392: 2441-2451
18）Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(4): 599-611
19）Deodhar A, et al.: Lancet. 2020; 395: 53-64
20）Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50
21）Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

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

®:登録商標

TAL-I001(R12)

＊＊2026年3月改訂（第8版）
＊2025年11月改訂（第7版）
貯法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

FC

日本標準商品分類番号
873999

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

ルミセフ®皮下注210mgペン
ルミセフ®皮下注210mgシリンジ

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Pen
LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

		ペン	シリンジ
＊	承認番号	30700AMX00118	22800AMX00441
＊	販売開始	2025年11月	2016年9月

1．警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 活動性結核の患者
［症状を悪化させるおそれがある。］[8.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

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患者に投与すること。[1.3参照]
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

〈掌蹠膿疱症〉

5.4 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。

6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

®登録商標

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈掌蹠膿疱症〉
7.4 本剤による治療反応は、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。

8．重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1)結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]
(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2参照]
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例(0.6%)に報告されている。乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例(0.3%)に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例(0.06%)が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中1例(0.5%)が自殺に至ったことが報告されている。(初回承認時データ)
注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

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

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

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験(サル)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(0.9%)
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1参照]

11.1.2 好中球数減少(0.7%)

11.1.3 重篤な過敏症(0.02%)
アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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。

14.1.2 薬液中に浮遊物がないか目視で確認し、浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、124例中1例(0.8%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

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

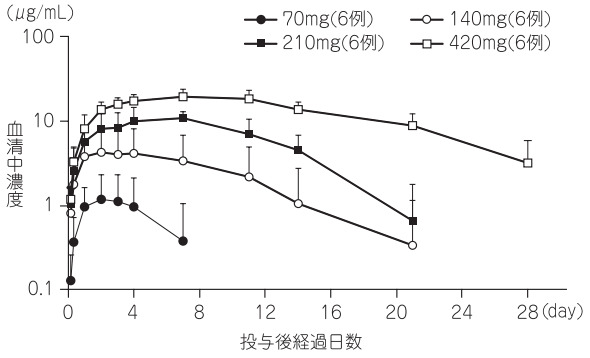
15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例(5,574.01人年)について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現頻度は、0.4/100人年(23/4,461例)であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比:0.91[95%信頼区間:0.58, 1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年(28/4,461例)であった。体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者148例(163.0人年)について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された患者125例(106.8人年)について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))
#:5例

16.1.2 反復投与

(1) 局面型皮疹を有する乾癬患者

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

反復皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

(2) 体軸性脊椎関節炎患者

日本人の体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。

反復皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

(3) 掌蹠膿疱症患者

日本人の掌蹠膿疱症患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度は以下のとおりであった[4)]。

反復皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度

投与量	12週	16週	24週	32週	68週
210mg	23.7±14.8 (48)	23.7±13.8 (45)	22.8±16.0 (40)	18.3±11.2 (36)	25.2±16.3 (26)

平均値±標準偏差(例数)

注)本剤の承認用量は1回210mgである。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約55%と見積もられた[5)]。

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約6.5～8.0Lと見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる[5-7)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

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

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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

した。また、乾癬性関節炎と診断され、ACR基準評価[注2)]がベースラインから20%以上改善した患者(以下、ACR 20)の割合は、プラセボ群0%(0/5例)、210mg群100%(4/4例)であった[2)]。

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

欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P値はWilliams' testで算出。
脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.4%(7/38例)、70mg群で28.2%(11/39例)、140mg群で35.1%(13/37例)及び210mg群で40.5%(15/37例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、鼻咽頭炎、咽頭炎、血中ビリルビン増加、錯感覚及び皮脂欠乏症各1.8%(2/113例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者(局面型皮疹の病変がBSAの10%以上、かつPASIスコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ(体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg)を0、4、16、28、40週に皮下投与した。投与12週後のPASI 75/100反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した[9)]。

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

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

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

〈乾癬性関節炎〉

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

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

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.2%(10/55例)、140mg群で30.4%(17/56例)、280mg群で28.6%(16/56例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上気道感染6.3%(7/112例)及び疲労4.5%(5/112例)であった。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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

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

注1)本剤の承認用量は1回210mgである。

注2)アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者159例[注3)](日本30例、韓国44例、台湾85例)を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で16週間皮下投与した。16週以降は本剤210mgを52週間皮下投与した。投与16週後のAssessment of SpondyloArthritis international Society (以下、ASAS)40達成割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した[12)]。

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

評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。
P値はベースライン時のCRPレベル(基準範囲上限以上、基準範囲上限未満)、地域(日本、韓国、台湾)及び疾患(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。

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

疾患別では、強直性脊椎炎患者における投与16週後[注4)]のASAS40達成割合は、プラセボ群で25.8%(16/62例)(95%信頼区間:15.5, 38.5)、本剤投与群で46.0%(29/63例)(95%信頼区間:33.4, 59.1)と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は20.2%であった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週後[注4)]のASAS40達成割合は、プラセボ群で18.8%(3/16例)(95%信頼区間:4.0, 45.6)、本剤投与群で35.3%(6/17例)(95%信頼区間:14.2, 61.7)と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は16.5%であった。また、本剤投与群の投与68週後[注4)]のASAS40達成割合は、強直性脊椎炎患者で57.1%(36/63例)、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者で52.9%(9/17例)であった。

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

投与68週後までの本剤投与被験者(投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む)における副作用発現頻度は64.9%(96/148例)であった。主な副作用は、上咽頭炎14.2%(21/148例)、上気道感染8.1%(12/148例)及び口腔内潰瘍形成4.1%(6/148例)であった。

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

注4)評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

〈掌蹠膿疱症〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

掌蹠膿疱症患者(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index(以下、PPPASI)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)126例を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で16週間皮下投与した。16週以降は本剤210mgを52週間皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意にPPPASI合計スコアが低下し、掌蹠膿疱症の皮膚病変を改善することが示された。

	プラセボ	210mg
ベースライン	26.63±11.382	27.40±11.242
投与16週時	18.94±11.009 (62例)	13.54±9.668 (50例)
ベースラインからの変化量 (95%信頼区間)	8.45 (5.76, 11.13)	13.73 (10.91, 16.56)
プラセボとの差 (95%信頼区間)	−	5.29 (1.64, 8.94)
P値#	−	0.0049

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値
評価欠測の場合、補完は行わず観察された値を用いた。
P値は、mixed model for repeated measuresを用いて算出。投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、掌蹠膿疱症性骨関節炎の評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。

また、本剤投与群の投与68週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は23.83±12.277(35例)であり、長期投与でも改善効果が維持された[13]。
投与16週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で12.9%(8/62例)、本剤投与群で47.6%(30/63例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、外耳炎12.7%(8/63例)、湿疹7.9%(5/63例)及び毛包炎6.3%(4/63例)であった。
投与68週後までの本剤投与被験者(投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む)における副作用発現頻度は54.4%(68/125例)であった。主な副作用は毛包炎12.0%(15/125例)、外耳炎12.0%(15/125例)、湿疹6.4%(8/125例)及び口腔カンジダ症6.4%(8/125例)であった。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
本剤はヒトIL-17受容体A(IL-17RA)に対するモノクローナル抗体であり、IL-17RAに選択的に結合し、炎症性サイトカインであるIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25(別名IL-17E)及びIL-17CのIL-17RAを介したシグナル伝達を阻害する。
18.2 IL-17RA阻害作用
18.2.1 *In vitro*試験でヒトIL-17RAに高い結合親和性を示し、ヒトIL-17Aと競合的にヒトIL-17RAに結合した[14,15]。
18.2.2 *In vitro*試験でヒトリンパ球、単球、顆粒球及び各種ヒト線維芽細胞の細胞表面に結合し、ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25及びIL-17C刺激により誘導されるIL-17RAを介した生物活性を阻害した[15-19]。
18.3 乾癬に対する作用
18.3.1 抗マウスIL-17RA抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状(表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離)や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカインmRNAの発現を抑制した[20]。
18.3.2 本剤は乾癬患者の病変部皮膚におけるIL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B及びIL-23A mRNAの発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性T細胞の集積を抑制した[21](外国人データ)。
18.4 関節炎に対する作用
抗マウスIL-17RA抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状(発赤及び腫脹)と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般名
ブロダルマブ(遺伝子組換え)
(Brodalumab (Genetical Recombination))
分子量
約147,000
本質
ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17受容体Aに対するヒトIgG2モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本から構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

*22. 包装
〈ルミセフ皮下注210mgペン〉
1.5mL[1ペン、注射針：27ゲージ]
〈ルミセフ皮下注210mgシリンジ〉
1.5mL[1シリンジ、注射針：27ゲージ]

23. 主要文献

1) Osamu N, et al. : J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-204
2) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.7)
3) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較(2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.3)
4) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(2023年8月23日承認、CTD2.7.2.2.1)
5) Timmermann S, et al.：Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019; 125: 16-25
6) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.2)
7) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.2)
8) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.6)
9) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.11)
10) 社内資料：乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.12)
11) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.15)
12) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2020年11月27日承認、CTD2.7.6.1)
13) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
14) 社内資料：ヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1)
15) 社内資料：ヒトIL-17AとIL-17RAの結合に対する競合阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.2)
16) 社内資料：ヒト全血中IL-17RA陽性白血球細胞に対する結合性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.3)
17) 社内資料：ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GROα産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.4)
18) 社内資料：ヒトIL-17C刺激依存的DEFB4 mRNA発現に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.5)
19) 社内資料：ヒトIL-25刺激依存的IL-5産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.6)
20) 社内資料：マウス乾癬モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.9)
21) Russell CB, et al. : J Immunol. 2014; 192: 3828-3836
22) 社内資料：マウス炎症性関節炎モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.10)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

＊＊2026年3月改訂（第11版）
＊2024年10月改訂（第10版）

貯法：2～8℃に保存

有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

	150mg ペン	300mg ペン	75mg シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	30400AMX 00400000	30300AMX 00446000
販売開始	2016年11月	2022年11月	2022年2月

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

コセンティクス®皮下注150mgペン
コセンティクス®皮下注300mgペン
コセンティクス®皮下注75mgシリンジ

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

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

NOVARTIS

1. 警告

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

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

1.2 重篤な感染症

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注300mgペン	コセンティクス皮下注75mgシリンジ
有効成分（1シリンジ又はペン1本中）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	セクキヌマブ（遺伝子組換え）300.0mg	セクキヌマブ（遺伝子組換え）75.0mg
添加剤（1シリンジ又はペン1本中）	トレハロース水和物 75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.103mg[注] L-メチオニン0.746mg ポリソルベート80 0.200mg	トレハロース水和物 151.34mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.206mg[注] L-メチオニン1.492mg ポリソルベート80 0.400mg	トレハロース水和物 37.83mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.552mg[注] L-メチオニン0.373mg ポリソルベート80 0.100mg

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

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

3.2 製剤の性状

販売名	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注300mgペン	コセンティクス皮下注75mgシリンジ
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液		
pH	5.5～6.1		
浸透圧	300～400mOsm/kg		

4. 効能又は効果

〈75mgシリンジ、150mg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、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

〈300mg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

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〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]

・紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

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

®登録商標

通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線（レントゲン）検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

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

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

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

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

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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

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

〈75mgシリンジ、150mgペン〉

9.1.4 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。75mgシリンジ及び150mgペン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。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

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

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

9.7 小児等

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（1.5%）

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

＊11.1.2 過敏症反応

アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.0%）、血管性浮腫（0.5%）等の過敏症反応があらわれることがある。

11.1.3 好中球数減少（0.5%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.5%）

[9.1.3参照]

11.1.5 紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験で、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち3/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、1/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その1例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同試験で、543例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

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

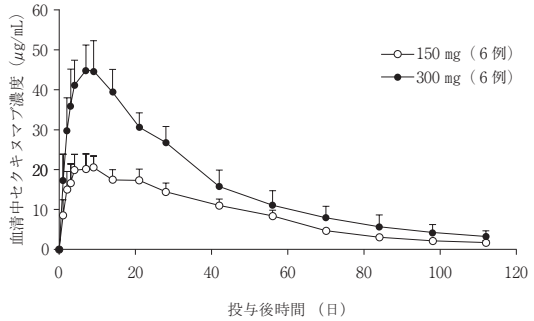
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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



（平均値+標準偏差）

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

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

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

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

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

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

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

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

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

重症の小児乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）患者（日本人及び外国人）にセクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重に応じて週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で皮下投与した時の定常状態における投与前の血清中濃度を下表に示す。なお、日本人患者1例（体重25kg以上50kg未満、150mg皮下投与）の24週目及び52週目における投与前の血清中濃度は、66.1及び56.0μg/mLであった。

体重	投与量	24週	52週
25kg未満	75mg	24.1，34.6（2）	22.2（1）
25kg以上50kg未満	75mg	20.4±7.44（14）	18.7±8.18（14）
	150mg	30.6±16.4（10）	41.9±15.4（5）
50kg以上	150mg	24.7±8.04（7）	26.1±8.87（8）
	300mg	71.8±24.6（6）	47.7±18.6（9）

μg/mL、平均値±標準偏差（例数）

中等症又は重症の小児乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）患者（外国人）にセクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重に応じて週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で皮下投与した時の定常状態における投与前の血清中濃度を下表に示す。

体重	投与量	24週	52週
25kg未満	75mg	33.6±12.2（6）	32.7±7.10（4）
25kg以上50kg未満	75mg	18.9±6.51（10）	22.0±7.05（10）
	150mg	32.9±19.1（9）	28.4±16.7（8）
50kg以上	150mg	28.0±10.6（29）	25.6±9.52（24）
	300mg	52.7±22.2（27）	48.9±15.8（24）

μg/mL、平均値±標準偏差（例数）

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〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A2302試験）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注1)]スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週目までほぼ一定の値で推移した[2)]。

注1）Psoriasis Area and Severity Index

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

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

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

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

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す。[7.3参照]

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

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（小児：A2310試験）

重症の局面型皮疹を有する6歳以上18歳未満の小児の乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）患者162例（日本人5例含む）（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20以上）を対象としたプラセボ及び実薬対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重25kg未満の場合は低用量群及び高用量群ともに75mg、25kg以上50kg未満の場合は低用量群は75mg、高用量群は150mg、体重50kg以上の場合は低用量群は150mg、高用量群は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASI75反応率、IGAスコアの0又は1への改善率及びPASI90反応率を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率及びIGAスコアの0又は1への改善率は、いずれもプラセボ群に比べて有意に高かった。その後、PASI75反応率、IGAスコアの0又は1への改善率及びPASI90反応率は、52週目までほぼ一定の値で推移した。

		低用量群	高用量群	プラセボ群	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]、p値※	
					低用量群	高用量群
全体集団	PASI 75	80.1%	80.2%	14.9%	25.97 [7.31,92.22] p<0.0001	26.55 [7.57,93.09] p<0.0001
	PASI 90	71.1%	69.3%	2.5%	121.86 [14.23,1043.28]	110.14 [12.98,934.72]
	IGA0/1	69.8%	62.6%	6.3%	40.39 [8.37, 194.87] p<0.0001	28.35 [6.00, 133.92] p<0.0001

欠測値の取り扱いとして多重補完法を用いたため、反応が得られた被験者数は提示していない。
※投与群、ベースライン時の体重（25kg未満、25kg以上50kg未満、50kg以上）及び年齢（12歳未満、12歳以上）を説明変数とした正確なロジスティック回帰モデル
有意水準片側1.25%、試験全体の有意水準は片側2.5%とし、Bonferroniの方法を用いて低用量群とプラセボ群の比較、高用量群とプラセボ群の比較にそれぞれ1.25%ずつ配分することで、仮説検定の多重性を調整した。

52週時点での副作用発現頻度は、低用量群で27.5%（11/40例）及び高用量群で32.5%（13/40例）であった。主な副作用は、低用量群では上咽頭炎7.5%（3/40例）、上気道感染5.0%（2/40例）、扁桃炎5.0%（2/40例）、注射部位疼痛5.0%（2/40例）、高用量群では上咽頭炎7.5%（3/40例）、咽頭炎5.0%（2/40例）、注射部位紅斑5.0%（2/40例）、咳嗽5.0%（2/40例）であった[3)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（小児：A2311試験）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する6歳以上18歳未満の小児の乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）患者84例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上）を対象としたランダム化非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ(遺伝子組換え)を体重25kg未満の場合は低用量群及び高用量群ともに75mg、25kg以上50kg未満の場合は低用量群は75mg、高用量群は150mg、体重50kg以上の場合は低用量群は150mg、高用量群は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。本剤投与12週後のPASI75反応率は、低用量群、高用量群のいずれも92.9%（39/42例）であり、IGAスコアの0又は1への改善率は、低用量群で78.6%（33/42例）、高用量群で83.3%（35/42例）であった。また、12週後のPASI90反応率は、低用量群で69.0%（29/42例）、高用量群で76.2%（32/42例）であった。その後、PASI75反応率、IGAスコアの0又は1への改善率及びPASI90反応率は、52週目までほぼ一定の値で推移した。

本剤投与52週時点での副作用発現頻度は、低用量群で14.3%（6/42例）及び高用量群で23.8%（10/42例）であった。主な副作用は、低用量群では白血球減少症7.1%（3/42例）、好中球減少症4.8%（2/42例）、高用量群では上気道感染4.8%（2/42例）であった[4)]。

〈膿疱性乾癬〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、83.3%（10/12例）で奏功[注2)]が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）[5)]。

注2）著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

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

〈乾癬性関節炎〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（F2312試験）

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

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

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

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

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（F2306試験）

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

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

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

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

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

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

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

〈強直性脊椎炎〉

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（F2310試験）

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

注3）Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

注4）Visual Analogue Scale

注5）Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

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

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

17.1.9 国内第Ⅲ相試験（H1301試験）

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

52週での副作用発現頻度は、本剤投与群で46.7%（14/30例）であった。主な副作用は、上咽頭炎7例（23.3%）、口内炎4例（13.3%）等であった[6)]。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者555例（BASDAI総スコアが4以上、BASDAIの脊椎痛VASが4cm以上、かつCRP高値（基準値超）又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与（プラセボ、導入投与）又は150mgを4週間隔[注6)]で皮下投与（非導入投与[#]）した。主要な解析対象集団である抗TNFα製剤未治療患者において、主要評価項目である16週後のASAS40反応率は、本剤導入投与群でプラセボ群に比べて有意に高かった。

注6）1、2及び3週後にプラセボを皮下投与

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

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

52週での副作用発現頻度は、本剤導入投与群で44.9%（83/185例）であった。主な副作用は、本剤導入投与群で上咽頭炎9.2%（17/185例）、上気道感染及び尿路感染4.9%（9/185例）、頭痛3.2%（6/185例）であった[7)]。

＃本剤の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。」である。

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

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 *In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞[8)]及びヒト皮膚線維芽細胞[9)]において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

18.3 *In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した[10)]。また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

分子量

約151,000

本質

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

20．取扱い上の注意

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

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

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

〈150mgペン、300mgペン〉

1本

〈75mgシリンジ〉

1シリンジ

23．主要文献

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

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

3）社内資料：重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2310試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.3-3.3.3, CTD2.7.6-4.1） [20210074]

4）社内資料：中等症又は重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A2311試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6-4.1） [20210075]

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

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

7）社内資料：X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたセクキヌマブ国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）（2020年8月21日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20200390]

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

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

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

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間： 月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

0120-12-2834

受付時間：月～金 9：30～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.maruho.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

26.2 販売

maruho マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22

TN
＊＊2026年1月改訂（第7版）
＊2025年12月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒト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	外陰膣真菌感染、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、6710名（15205人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.2年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.2年、乾癬性関節炎を対象とした臨床試験では1.5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2.3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、0.50/100人年（76例/15205人年）で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.94［95%信頼区間：0.73、1.18］年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.46/100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]。

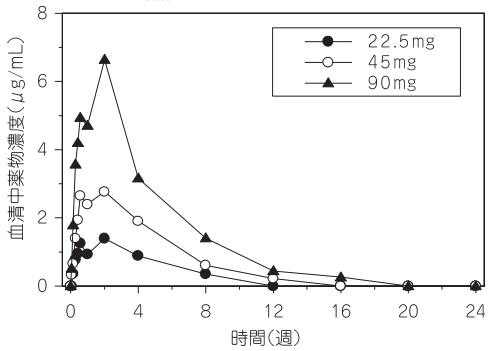
16. 薬物動態

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。

16.7 薬物相互作用

本剤を承認用法・用量で投与したクローン病患者にカフェイン（CYP1A2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）及びミダゾラム（CYP3A基質）を併用した際の基質薬の薬物動態パラメータの変化を表に示す。（外国人データ）

薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	n	併用、非併用時の幾何平均値の比[a]（%）（幾何平均値の比の90%信頼区間（%））	
			22日目	113日目
カフェイン（CYP1A2）	C_{max}	15	99.56（89.22-111.11）	108.40（97.14-120.98）
	AUC_{∞}	14	102.54（93.01-113.06）	111.06（100.73-122.45）
ワルファリン（CYP2C9）	C_{max}	16	96.49（86.27-107.91）	103.87（92.87-116.17）
	AUC_{∞}	11	106.60（95.28-119.27）	102.30（91.43-114.47）
オメプラゾール（CYP2C19）	C_{max}	15	72.65（56.82-92.89）	100.68（78.74-128.73）
	AUC_{∞}	5	95.75（77.41-118.44）	116.16（93.91-143.68）

基質薬	薬物動態パラメータ	n	併用、非併用時の幾何平均値の比[a]（%）（幾何平均値の比の90%信頼区間（%））	
			22日目	113日目
デキストロメトルファン（CYP2D6）	C_{max}	16	90.41（72.56-112.66）	101.63（81.56-126.64）
	AUC_{∞}	9	92.26（70.55-120.65）	107.60（82.28-140.70）
ミダゾラム（CYP3A）	C_{max}	16	100.95（87.64-116.27）	88.61（76.93-102.07）
	AUC_{∞}	16	106.98（96.16-119.01）	89.92（80.83-100.04）

a）：8日目及び64日目に本剤を静脈内及び皮下投与（承認用法・用量）、並びに1日目、22日目及び113日目に基質薬を投与。併用、非併用時の幾何平均値の比は22日目又は113日目と1日目を比較して算出。

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

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

＊＊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

712000/R45

＊＊2025年9月改訂（第7版）
＊2025年2月改訂（第6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

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

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

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

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

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、5.7-5.12、5.14参照］

〈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、5.7-5.12、5.14参照］

〈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。［5.14参照］

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40mgペン0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
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	－	○	○
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	－	○	－
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］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊5.8 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。［1.4、1.5参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.9 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〉

5.10 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〉

5.11 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〉

5.12 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］

5.13 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〉

5.14 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。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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。

〈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。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

*7.8 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。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

7.9 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〉

7.10 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〉

7.11 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〉

7.12 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〉

7.13 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]

＊＊11.1.9 自己免疫性肝炎（頻度不明）

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	免疫性血小板減少症、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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、臍径ヘルニア、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
＊＊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、IgA血管炎、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、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	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
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。

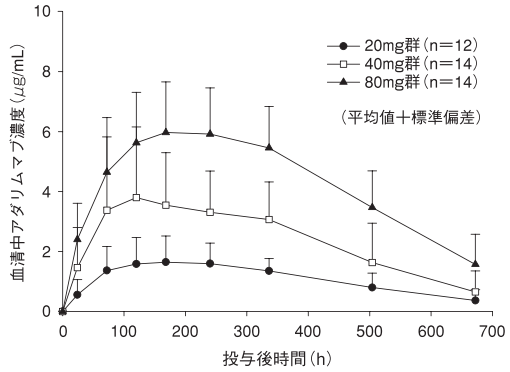
16. 薬物動態

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)]。[5.12参照]

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。

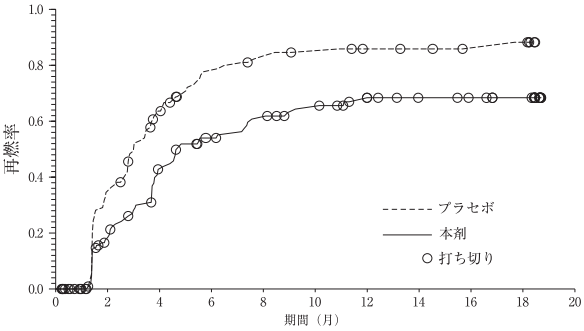
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈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24：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

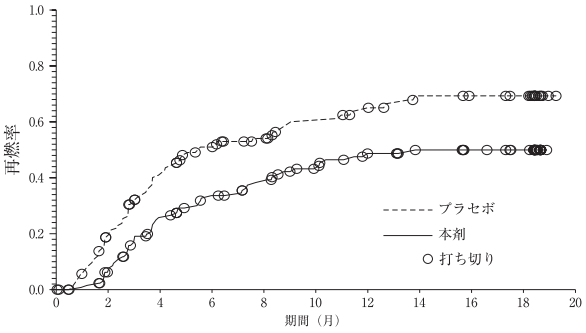
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

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25：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

＊＊2025年12月改訂（第３版） D32
＊2022年11月改訂（第２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、血管性浮腫、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、乾癬性関節炎、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TNFα特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

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、血管性浮腫、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、イドーコシス、非結核性マイコバクテリア感染症（非結核性抗酸菌症）、クリプトスポリジウム症
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、血管性浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

(1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

(3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

14.2.2 投与経路及び投与速度

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

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。［2.5 参照］

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

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

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

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

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

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

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

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

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

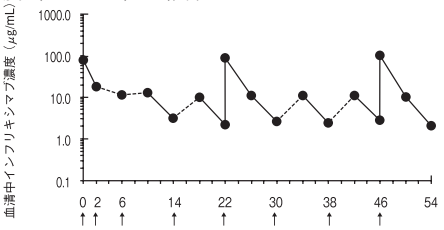
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈クローン病〉

16.1.1 反復投与における薬物動態

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



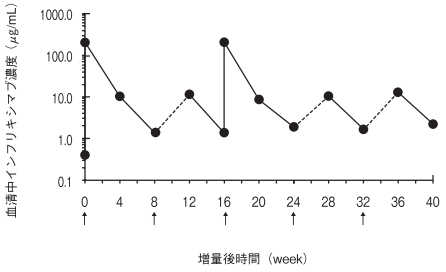
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

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



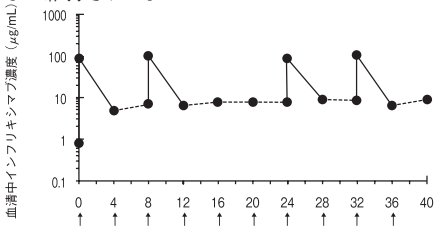
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

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



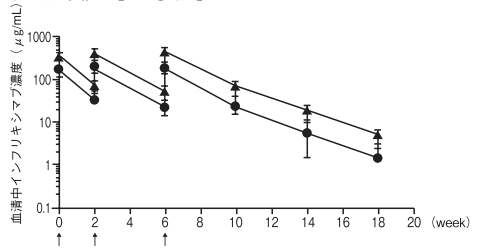
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

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

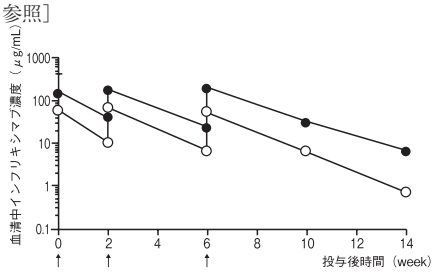
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

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

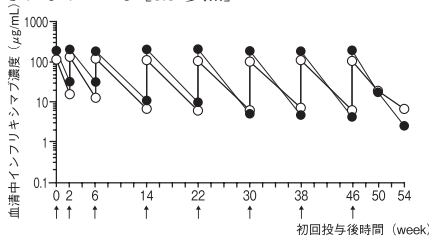
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。［7.2、8.8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

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

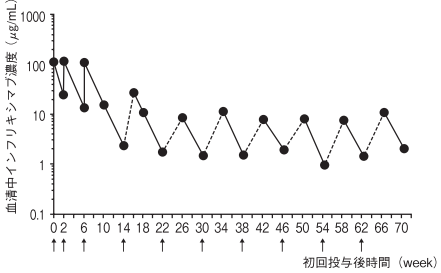
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

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

尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者に本剤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、乾癬性関節炎患者、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］



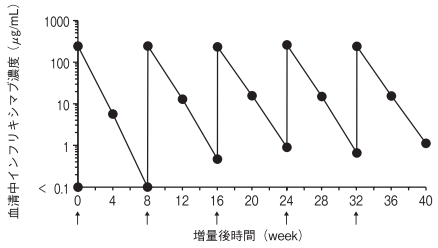
尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者にレミケード
5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中
インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

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、乾癬性関節炎、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 メジアン	1.45±2.23 0.00	230.99±51.77 237.99	2.70±4.05 0.00	3.18±4.30 0.47	3.60±4.56 1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

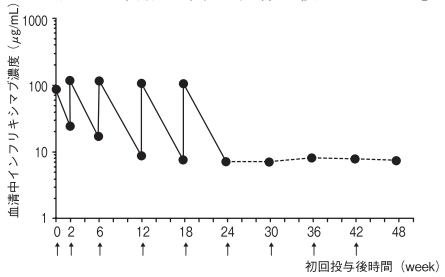
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

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

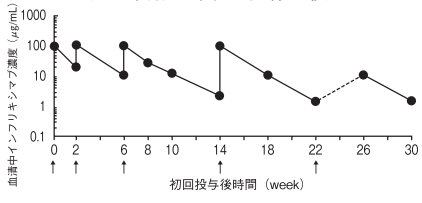
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差 メジアン	91.76±21.10 86.28	7.40±4.33 7.01	6.96±4.48 7.37

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 メジアン	95.88±21.50 93.72	11.09±7.19 10.88	3.45±3.98 2.31	2.52±2.73 1.46	2.46±2.73 1.46

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

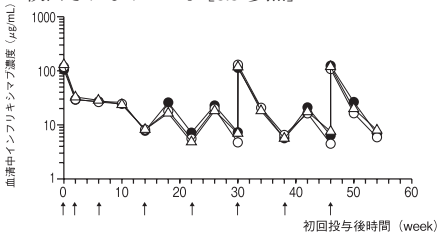
16.1.13 反復投与における薬物動態

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 メジアン	114.36±27.22 104.55	8.59±4.53 7.78	6.72±3.98 7.30	6.51±3.96 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 メジアン	116.05±29.09 130.00	9.45±4.09 8.40	6.99 6.99	7.95 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 メジアン	127.09±38.00 117.69	8.86±3.27 8.18	4.95±1.43 4.73	5.62±1.38 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 メジアン	4.38±3.41 4.39	209.69±51.45 190.57	11.51±6.54 9.77	170.77 -	5.06 -

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±9.26 μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73 μg/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（0.1 μg/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TNF α 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

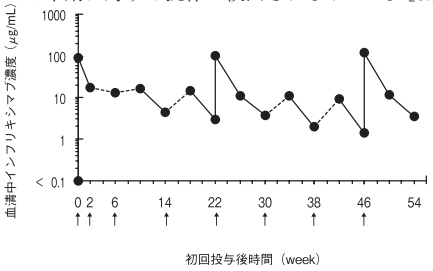
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

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]

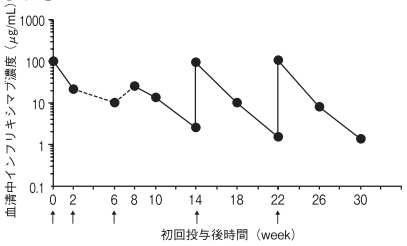
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

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

尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者（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）、乾癬性関節炎患者（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）、乾癬性関節炎患者の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、乾癬性関節炎患者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）、乾癬性関節炎患者では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）

乾癬性関節炎患者（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

田辺ファーマ株式会社　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**

田辺ファーマ株式会社
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）