イコタイド錠 200 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についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
尋常性乾癬，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	原薬	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	副次的薬理試験	20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	分析法及びバリデーション報告書	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	吸収	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	分布	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	代謝	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	排泄	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	薬物動態学的薬物相互作用	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性試験	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	がん原性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	海外	健康被験者	77242113PSO1003（参考）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
1	海外	健康被験者	77242113PSO1006（参考）	2023 年 7 月 19 日～2023 年 9 月 11 日
1	海外	健康被験者	77242113PSO1009（参考）	2024 年 10 月 9 日～2024 年 11 月 29 日
1	国内	健康被験者	77242113PSO1002（評価）	2021 年 10 月 25 日～2022 年 9 月 28 日

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	海外	健康被験者	PN-235-01 （参考）	2020 年 11 月 12 日～ 2021 年 10 月 13 日
1	海外	健康被験者	77242113PSO1004 （参考）	2023 年 2 月 14 日～ 2023 年 4 月 12 日
1	海外	腎機能障害被験者及び健康被験者	77242113PSO1007 （参考）	2024 年 6 月 19 日～ 2025 年 3 月 10 日
2	国際共同	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	77242113PSO2001 （評価）	2022 年 2 月 3 日～ 2022 年 12 月 16 日
2	国際共同	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	77242113PSO2002 （評価）	2022 年 6 月 10 日～ 2023 年 9 月 29 日
2	海外	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	77242113PSO2003 （参考）	2022 年 6 月 13 日～ 2023 年 4 月 11 日
3	国際共同	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人及び青少年患者	77242113PSO3001 （評価）	2023 年 10 月 12 日～ 継続中
3	国際共同	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	77242113PSO3002 （評価）	2024 年 1 月 17 日～ 継続中
3	海外	特定部位に及ぶ尋常性乾癬を有する成人及び青少年患者	77242113PSO3003 （評価）	2023 年 10 月 12 日～ 継続中
3	海外	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	77242113PSO3004 （参考）	2024 年 3 月 9 日～ 継続中
3	国内	膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を有する成人及び青少年患者	77242113PSO3005 （評価）	2024 年 2 月 9 日～ 継続中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

中等症から重症の尋常性乾癬の適応について，2026 年 3 月に米国で承認された。欧州では 2025 年 9 月に申請し，2026 年 7 月現在，審査中である。

イコトロキンラの米国の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET



非公表のため、以下2～31頁を省略

Confidentiality Statement

The information provided herein is considered trade secrets, commercial or financial, or privileged or confidential information that we customarily hold close and treat as confidential. The information is being provided under the assurance that the recipient will maintain the confidentiality of the information under the applicable statutes, regulations, rules, case law, contractual provisions, protective orders, or as otherwise necessary to protect the information from disclosure. The recipient agrees and acknowledges that release of information considered trade secrets, commercial or financial, or privileged or confidential will result in competitive harm and, as such, the information provided herein is exempt from disclosure under the Freedom of Information Act ("FOIA"), or other similar law or regulation. Particularly, the information shall not be utilized in any AI solutions, including GenAI, without Company's prior written approval.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

ICOTYDE™ (icotrokinra) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2026

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

ICOTYDE is an interleukin-23 (IL-23) receptor antagonist indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults and pediatric patients 12 years of age and older who weigh at least 40 kg who are candidates for systemic therapy or phototherapy. (1)

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

- See the full prescribing information for recommended evaluation and immunizations prior to treatment. (2.1)
- Recommended dosage is 200 mg orally once daily. (2.2)
- Administer ICOTYDE on an empty stomach with water upon waking. (2.2)
- Wait at least 30 minutes after taking ICOTYDE before eating food. (2.2)
- For patients who have difficulty swallowing tablets, ICOTYDE can be dispersed in water. (2.3)

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

Tablets: 200 mg (3)

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

None. (4)

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

Infections: Avoid treatment with ICOTYDE in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated. If such an infection develops, discontinue ICOTYDE until the infection resolves. (5.1)
Tuberculosis (TB): Consider evaluating for TB prior to initiating treatment with ICOTYDE based on clinical judgment. Monitor patients for signs and symptoms of active TB during and after treatment with ICOTYDE. (5.2)
Immunizations: Avoid use of live vaccines during treatment with ICOTYDE. (5.3)

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

Most common adverse reactions (≥1%) are headache, nausea, cough, fungal infection, and fatigue. (6.1)

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

Moderate or Severe Renal Impairment: Monitor for potential adverse reactions when ICOTYDE is used in patients with eGFR <60 mL/min. (8.6)

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 3/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Evaluation and Immunizations Prior to Treatment Initiation
2.2 Recommended Dosage and Administration Instructions
2.3 Alternative Preparation and Administration Instructions for Patients Who Have Difficulty Swallowing Tablets
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Tuberculosis
5.3 Immunizations
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
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ICOTYDE is indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults and pediatric patients 12 years of age and older who weigh at least 40 kg who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluation and Immunizations Prior to Treatment Initiation

- Consider evaluating patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with ICOTYDE based on clinical judgment *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Complete all age-appropriate vaccinations according to current immunization guidelines *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.2 Recommended Dosage and Administration Instructions

The recommended dosage of ICOTYDE is 200 mg administered orally once daily.

Administer ICOTYDE upon waking on an empty stomach with water. Wait at least 30 minutes after taking ICOTYDE before eating food. Swallow ICOTYDE whole. Do not crush, split, or chew tablets *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

If a patient misses a dose, instruct patients to take the missed dose as soon as possible with a return to normal dosing schedule the following day.

2.3 Alternative Preparation and Administration Instructions for Patients Who Have Difficulty Swallowing Tablets

ICOTYDE 200 mg tablet can also be dispersed in water using the following instructions:

- Place one ICOTYDE tablet in a cup containing at least 120 mL (4 ounces) of water. It may take a few minutes for the tablet to disperse. The tablet may not completely disperse. The mixture may look yellow, milky, or cloudy, and small pieces may be seen in the water which are safe to swallow.
- Gently swirl the cup before drinking and swallowing the full mixture.
- Add at least 120 mL (4 ounces) of additional water to the cup and completely swallow the contents to make sure the whole dose is taken.
- Complete administration of ICOTYDE within 15 minutes of dispersion in water.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg of icotrokinra, yellowish orange to yellowish brown, oval, film-coated tablets debossed with ‘200’ on one side and ‘JNJ’ on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

Medicines that interact with the immune system may increase the risk of infection.

In the 16-week placebo-controlled trials in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis, the rate of serious infections for ICOTYDE-treated subjects was 0.2% compared to 0.4% of subjects who received placebo.

Avoid treatment with ICOTYDE in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated. In patients with a chronic infection or a history of recurrent infection, consider the risks and benefits prior to prescribing ICOTYDE. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur. If a patient develops such an infection and/or is not responding to standard therapy, monitor the patient closely and discontinue ICOTYDE until the infection resolves.

5.2 Tuberculosis

Consider evaluating patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with ICOTYDE based on clinical judgment. Consider anti-TB therapy prior to initiating ICOTYDE in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Monitor patients for signs and symptoms of active TB during and after ICOTYDE treatment. Avoid administering ICOTYDE to patients with active TB.

5.3 Immunizations

Avoid use of live vaccines in patients during treatment with ICOTYDE. Medications that interact with the immune system may increase the risk of infection following administration of live vaccines. Prior to initiating therapy with ICOTYDE, complete immunizations according to current immunization guidelines. No data are available on the response to live or inactive vaccines.

6 ADVERSE REACTIONS

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.

The safety of ICOTYDE was evaluated in two placebo-controlled trials (Trial PSO-3 and Trial PSO-4) and two placebo- and active-controlled trials (Trial PSO-1 and Trial PSO-2) *[see Clinical Studies (14)]*. A total of 2367 adults and pediatric subjects 12 years of age and older who weigh at least 40 kg with moderate-to-severe plaque psoriasis received ICOTYDE 200 mg orally once daily. Of these, 648 subjects were treated with ICOTYDE for at least one year.

Data from these four trials were pooled to evaluate the safety of ICOTYDE compared to placebo for 16 weeks.

Adverse Reactions

Weeks 0 to 16

Table 1: Adverse Reactions that Occurred in ≥1% of Subjects in the ICOTYDE Group and More Frequently than in the Placebo Group in Trials PSO-1, PSO-2, PSO-3, and PSO-4 through Week 16[a]

Adverse Reactions	ICOTYDE N=1296 n (%)	Placebo N=568 n (%)
Headache	51 (4.1)	19 (3.3)
Nausea	15 (1.2)	3 (0.5)
Cough	15 (1.2)	1 (0.2)
Fungal Infection[b]	14 (1.1)	0 (0)
Fatigue	15 (1.0)	3 (0.5)

[a] percentages based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) adjusted proportions.

[b] Fungal infection includes tinea pedis (n=4), tinea versicolor (n=2), oral candidiasis (n=2), onychomycosis (n=1), skin candida (n=1), urinary tract candidiasis (n=1), vulvovaginal candidiasis (n=1), fungal skin infection (n=1), genital infection fungal (n=1), ear infection fungal (n=1), laryngitis fungal (n=1). Two subjects experienced more than 1 event.

Adverse reactions that occurred in < 1% of subjects in the ICOTYDE group and at a higher rate than in the placebo group through Week 16 in Trials PSO-1, PSO-2, PSO-3, and PSO-4 were: gastritis, abdominal discomfort, and one fatal case involving upper gastrointestinal bleeding in a subject with underlying risk factors. A relationship of this event to ICOTYDE is not established.

Adverse Reactions in Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older

The safety of ICOTYDE was evaluated in pediatric subjects 12 years of age and older who weigh at least 40 kg with moderate-to-severe plaque psoriasis in two placebo-controlled trials (Trial PSO-3 and Trial PSO-4). A total of 72 pediatric subjects were treated with ICOTYDE 200 mg orally once daily. Of these, 45 subjects were treated with ICOTYDE for at least one year. The adverse reactions observed in pediatric subjects were consistent with the most common adverse reactions (≥ 1%) observed in the overall population.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The available data on the use of ICOTYDE during pregnancy are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In an animal reproduction study in rabbits, oral administration of icotrokinra to pregnant rabbits during the period of organogenesis at a dose 157 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC comparison resulted in maternal body weight loss, low food consumption, late pregnancy loss, and an increased fetal incidence of fused ribs *(see Data)*.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, and other adverse

outcomes. 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.

There is a pregnancy safety study for ICOTYDE. If a patient becomes pregnant while receiving ICOTYDE, healthcare providers can report ICOTYDE exposure by calling 1-800-526-7736 or visiting www.ICOTYDE.com.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study, icotrokinra was administered to pregnant rats during the period of organogenesis at oral doses of 70, 200, and 1000 mg/kg/day. No maternal or embryo-fetal toxicity was observed at doses up to 1000 mg/kg/day (297 times the MRHD based on AUC comparison). In another embryo-fetal development study, icotrokinra was administered to pregnant rabbits during the period of organogenesis at oral doses of 50, 200, and 500 mg/kg/day. Maternal body weight loss, low food consumption, late pregnancy loss, and an increased fetal incidence of fused ribs were observed at 500 mg/kg/day (157 times the MRHD based on AUC comparison). No maternal or embryo-fetal toxicity was noted at doses up to 200 mg/kg/day in rabbits (27 times the MRHD based on AUC comparison).

In a pre- and post-natal development study in rats, icotrokinra was administered to pregnant rats during pregnancy and lactation periods at oral doses of 20, 70, and 200 mg/kg/day. No maternal or developmental toxicity was noted in doses up to 200 mg/kg/day (127 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of icotrokinra in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. When administered to lactating rats, icotrokinra was detected in the plasma of nursing pups *(see Data)*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ICOTYDE and any potential adverse effects on the breastfed infant from ICOTYDE or from the underlying maternal condition.

Data

In a pre- and post-natal development study in rats, icotrokinra was administered orally to pregnant rats during pregnancy and lactation periods at doses up to 200 mg/kg/day (127 times the MRHD based on AUC comparison). Although not directly measured in rat milk, icotrokinra was detected in the plasma of nursing rat pups. No adverse developmental effects were observed in the nursing pups.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ICOTYDE have been established in pediatric patients 12 years of age and older who weigh at least 40 kg with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Use of ICOTYDE for this indication is supported

by evidence from two multi-center, randomized 52-week trials (Trial PSO-3 and Trial PSO-4) conducted in adults and pediatric subjects, including 72 pediatric subjects 12 years of age and older treated with ICOTYDE *[see Adverse Reactions (6.1)* and *Clinical Studies (14)]*.

The safety and effectiveness of ICOTYDE in pediatric patients younger than 12 years of age or who weigh less than 40 kg have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 2367 subjects exposed to ICOTYDE in clinical trials for moderate-to-severe plaque psoriasis, 240 (10.1%) were 65 years of age and older, and 36 (1.5%) were 75 years of age and older. No overall differences in safety and effectiveness of ICOTYDE have been observed between subjects 65 years of age and older and younger adult subjects *[see Clinical Studies (14)]*.

8.6 Renal Impairment

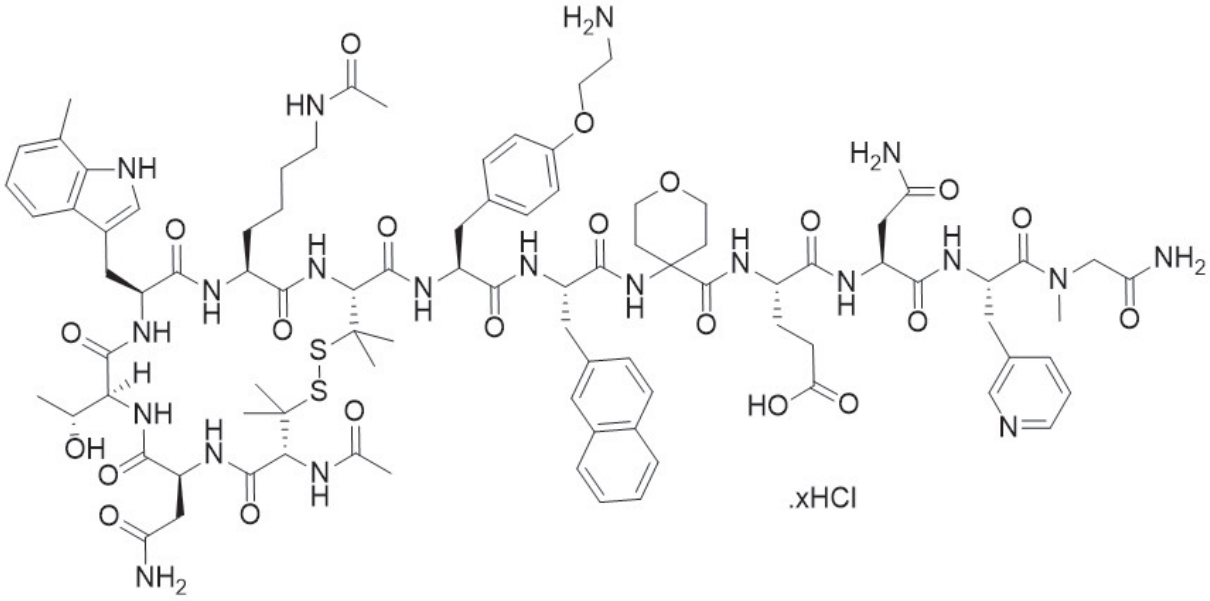
Monitor for potential adverse reactions when ICOTYDE is used in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Icotrokinra is an IL-23 receptor antagonist, in the form of a hydrochloride salt. Icotrokinra is a 13-amino acid peptide. The molecular formula for icotrokinra is $C_{90}H_{120}N_{20}O_{22}S_2$ and its molecular weight is 1898.17.

The chemical name for icotrokinra is (4S)-4-[([4-[(2S)-2-[(2S)-2-[([(4R,7S,10S,13S,16S,19R)-19-acetamido-7-(4-acetamidobutyl)-16-(2-amino-2-oxoethyl)-13-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3,3,20,20-tetramethyl-10-[(7-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]6,9,12,15,18-pentaoxo-1,2-dithia-5,8,11,14,17-pentaazacycloicosan-4-yl]carbonyl)amino]-3-[4-(2-aminoethoxy)phenyl]propanamido]-3-(2-naphthyl)propanamido]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbonyl)amino]-5-[[(2S)-4-amino-1-[[(2S)-1-[(2-amino-2-oxoethyl)(methyl)amino]-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)propan-2-yl]amino]-1,4-dioxobutan-2-yl]amino]-5-oxopentanoic acid.

The structural formula for icotrokinra hydrochloride is:



Icotrokinra hydrochloride is a white to almost white powder. It is freely soluble below pH 2, very slightly soluble at pH 5, practically insoluble at pH 9, and freely soluble above pH 11. The isoelectric point (pI) of the compound is 7.15.

ICOTYDE™ (icotrokinra) tablets are supplied as 200 mg film-coated tablets for oral administration. Each tablet of ICOTYDE contains 200 mg icotrokinra (equivalent to 201.6-202.8 mg of icotrokinra hydrochloride) and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and silicified microcrystalline cellulose. The film coating contains the following inactive ingredients: glyceryl monocaprylocaprate, iron oxide yellow, macrogol polyvinyl alcohol graft polymer, polyvinyl alcohol partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Icotrokinra is a peptide that selectively binds to the IL-23 receptor (IL-23R) with a dissociation constant of 7 pM and antagonizes the binding of IL-23. IL-23 is a naturally occurring cytokine that is involved in inflammatory and immune responses. Icotrokinra inhibits the IL-23/IL-23R-dependent release of proinflammatory cytokines.

12.2 Pharmacodynamics

Icotrokinra reduced serum levels of proinflammatory cytokines, IL-17A, IL-17F, IL-19, IL-22 and β-defensin-2, relative to pretreatment levels in evaluated subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis based on exploratory analysis of the pharmacodynamic markers. A decrease from baseline was observed in the expression of mRNA related to IL-23/Th17 pathway and psoriasis, including molecular targets *IL17A*, *IL17F*, *IL19*, *IL22*, *IL23A*, and *DEFB4A*, in lesional skin biopsies up to 24 weeks post treatment in an exploratory analysis of subjects with

moderate-to-severe plaque psoriasis. The relationship between these pharmacodynamic markers and the mechanism(s) by which icotrokinra exerts its clinical effects is not fully understood.

Cardiac Electrophysiology

At 5 times the maximum recommended dose of ICOTYDE, clinically significant QTc interval prolongation was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Following the administration of icotrokinra 200 mg, the mean (standard deviation) maximum concentration (C_{max}) is 3.62 (1.48) ng/mL and total systemic exposure (AUC_{inf}) is 44.8 (11.4) ng*h/mL. Icotrokinra C_{max} and AUC increase in a dose-proportional manner between 0.05 to 5 times the recommended dosage in healthy subjects. Following multiple dose administration accumulation for C_{max} was up to 1.6-fold and for AUC was up to 1.5-fold. Icotrokinra steady state is reached in approximately 3 days.

No clinically relevant differences in icotrokinra pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

Absorption

Icotrokinra median (min, max) time to maximum plasma concentration (T_{max}) is 2 (0.25, 8) hours.

Effect of Food

Icotrokinra AUC decreased by 43% and C_{max} decreased by 59% following administration with a high-fat meal (1000 calories, 50% fat) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

No clinically significant differences in icotrokinra pharmacokinetics were observed following administration of caffeine.

Distribution

Icotrokinra is 52% bound to plasma protein. Blood to plasma partition ratio is 0.53. Icotrokinra steady state apparent (oral) volume of distribution is 92800 L.

Elimination

Icotrokinra median elimination half-life is 12 hours with an apparent (oral) clearance of 6550 L/h.

Metabolism

Icotrokinra is a peptide and it is metabolized by peptide catabolism into smaller peptides.

Excretion

Following oral administration of icotrokinra to healthy subjects, approximately 37% to 81% of the dose was recovered in feces within 24 hours as unchanged icotrokinra, and 0.001% of the dose was recovered in urine as unchanged icotrokinra.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of icotrokinra were observed based on age (range: 12 to 87 years), body weight (range: 39 to 211 kg), sex, race (76% White, 20.1% Asian, 1.7% Black), ethnicity, immunogenicity, mild (eGFR ≥60 to <90 mL/min, [calculated according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]) renal impairment. The effect of mild (Child-Pugh Class A) to severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment on icotrokinra pharmacokinetics is unknown. Hepatic impairment is unlikely to affect icotrokinra elimination since the drug is not metabolized hepatically. However, patients with severe hepatic impairment were not studied in clinical trials.

Pediatric Patients

No clinically relevant differences in icotrokinra pharmacokinetics were observed in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis 12 years of age and older who weigh at least 40 kg compared to adults.

Patients with Renal Impairment

Icotrokinra AUC increased by 2.47-fold in patients with moderate (eGFR ≥30 to <60 mL/min, [calculated according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]) and 2.78-fold in severe (eGFR ≥15 to <30 mL/min) renal impairment. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of icotrokinra were observed in patients with mild renal impairment (eGFR ≥60 to <90 mL/min) based on population pharmacokinetic analysis.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

No formal drug-drug interaction studies have been conducted with icotrokinra. No clinically significant drug interactions have been identified.

In Vitro Studies

CYP450 Enzymes: Icotrokinra does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4. Icotrokinra does not induce CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4.

Transporter systems: Icotrokinra is not a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K. Icotrokinra does not inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, and BSEP.

12.6 Immunogenicity

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

In four Phase 3 clinical studies through Week 52, 9.6% (199/2083) of subjects treated with ICOTYDE developed anti-drug antibodies. No neutralizing antibodies were detected.

Among ICOTYDE-treated subjects who developed anti-drug antibodies, population pharmacokinetic analysis using pooled data through Week 52 showed that icotrokinra C_{max} increased by 1.2-fold and AUC increased by 1.3-fold.

There was no identified clinically relevant effect of anti-drug antibodies on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety or effectiveness of ICOTYDE over the treatment duration of 52 weeks.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 6-month transgenic rasH2 mouse study, no drug-related tumors were observed at oral doses of icotrokinra up to 500 mg/kg/day (76 times the MRHD based on AUC comparison). In a 2-year rat carcinogenicity study, no drug-related tumors were observed at oral doses of 20 mg/kg/day (16 times the MRHD based on AUC comparison).

Icotrokinra was not genotoxic in an *in vitro* bacterial reverse mutation assay (the Ames test), an *in vitro* human lymphocyte chromosomal aberration assay, or an *in vivo* rat micronucleus and Comet assays.

In male rats, icotrokinra had no adverse effect on mating, fertility or early embryonic development of their offspring at oral doses up to 20 mg/kg/day (114 times the MRHD based on AUC comparison).

In female rats, icotrokinra had no adverse effect on estrous cyclicity, mating, fertility, or early embryonic parameters at oral doses up to 70 mg/kg/day (335 times the MRHD based on AUC comparison).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ICOTYDE was evaluated in four multi-center, randomized, double-blind, placebo and/or active comparator-controlled trials (Trial PSO-1 [NCT06143878], Trial PSO-2 [NCT06220604], Trial PSO-3 [NCT06095115], and Trial PSO-4 [NCT06095102]) that included 2500 subjects (2428 adults and 72 pediatric subjects 12 years and older who weigh at least 40 kg) with moderate-to-severe plaque psoriasis who were eligible for systemic therapy or phototherapy.

Adults with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (Trials PSO-1 and PSO-2)

Trial Design

Trial PSO-1 and Trial PSO-2 enrolled 1505 adults with moderate-to-severe plaque psoriasis defined as Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥3, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12, and body surface area (BSA) involvement ≥10%.

Subjects were randomized to either ICOTYDE 200 mg orally once daily, deucravacitinib 6 mg orally once daily or placebo. At Week 16, subjects originally randomized to placebo received

ICOTYDE 200 mg orally once daily thereafter. At Week 24, subjects originally randomized to deucravacitinib received ICOTYDE 200 mg orally once daily thereafter.

Baseline Characteristics

Baseline characteristics were consistent across both trials. In Trial PSO-1 and Trial PSO-2, 68% of subjects were male, 78% of subjects were White, 2% of subjects were Black, and 18% of subjects were Asian; for ethnicity, 16% identified as Hispanic or Latino. The mean age was 46 (range: 18 to 86) years, and the mean baseline weight was 88 kg. At baseline, subjects had a median affected BSA of 21%, a median PASI score of 18, and 14% had a history of psoriatic arthritis. The proportion of subjects with a baseline IGA score of 4 (severe) was 20%. At baseline, 72% had received prior systemic therapy, 33% of subjects had received prior phototherapy, and 26% had received prior biologic therapy.

Clinical Response

Trial PSO-1 and Trial PSO-2 assessed responses at Week 16 for ICOTYDE compared to placebo for two co-primary endpoints:

- the proportion of subjects who achieved IGA 0/1 response (defined as IGA score of 0 [cleared] or 1 [minimal] with a ≥2-grade improvement from baseline)
- the proportion of subjects who achieved at least a 90% improvement in PASI scores from baseline (PASI 90).

Other evaluated outcomes for ICOTYDE compared to placebo included IGA 0, PASI 75, PASI 100, Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) Symptom Score of 0, and PSSD Itch Score improvement from baseline (≥4-point reduction).

Other comparisons between ICOTYDE and deucravacitinib that were secondary endpoints included:

- the proportion of subjects who achieved IGA 0/1 score with at least 2-grade improvement from baseline, IGA 0 score, PASI 75, PASI 90, and PASI 100 at Week 16 and Week 24
- the proportion of subjects who achieved PSSD Symptom Score of 0 at Week 16.

Tables 2 and 3 present the efficacy results in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis for Trial PSO-1 and Trial PSO-2.

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

Endpoint	ICOTYDE (N=311) n (%)	Placebo (N=156) n (%)	Deucravacitinib (N=307) n (%)	Difference, % (95% CI)	
				Difference from Placebo	Difference from Deucravacitinib
IGA 0 or 1 ("cleared" or "minimal") and a ≥2-grade improvement from baseline)					
Week 16[a]	213 (68)	17 (11)	154 (50)	58 (50, 64)	18 (11, 26)
Week 24	230 (74)	-	161 (52)	-	22 (14, 29)
IGA 0 ("cleared")					
Week 16	114 (37)	3 (2)	48 (16)	35 (29, 41)	21 (14, 28)
Week 24	150 (48)	-	63 (21)	-	28 (21, 35)
PASI 75					

Week 16	231 (74)	18 (12)	176 (57)	63 (55, 69)	17 (10, 24)
Week 24	254 (82)	-	196 (64)	-	18 (11, 25)
PASI 90					
Week 16[a]	171 (55)	6 (4)	91 (30)	51 (44, 57)	25 (18, 33)
Week 24	205 (66)	-	127 (41)	-	25 (17, 32)
PASI 100					
Week 16	97 (31)	2 (1)	34 (11)	30 (24, 36)	20 (14, 26)
Week 24	129 (41)	-	49 (16)	-	26 (19, 32)
PSSD Symptom Score 0[b]					
N	286	142	272	-	-
Week 16	68 (24)	4 (3)	25 (9)	21 (15, 27)	14 (8, 21)
PSSD Itch Score Improvement (≥4-point reduction from baseline)[c]					
N	251	115	-	-	-
Week 4	56 (22)	8 (7)	-	15 (8, 22)	-
Week 16	155 (62)	19 (17)	-	45 (35, 54)	-

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; PSSD = Psoriasis Symptoms and Signs Diary

[a] Co-primary endpoints comparing ICOTYDE to placebo.

[b] Includes subjects with baseline PSSD Symptom Score >0.

[c] Includes subjects with baseline PSSD Itch Score ≥4.

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

Endpoint	ICOTYDE (N=320) n (%)	Placebo (N=81) n (%)	Deucravacitinib (N=322) n (%)	Difference, % (95% CI)	
				Difference from Placebo	Difference from Deucravacitinib
IGA 0 or 1 ("cleared" or "minimal") and a ≥2-grade improvement from baseline					
Week 16[a]	227 (71)	7 (9)	177 (55)	63 (53, 70)	16 (9, 23)
Week 24	220 (69)	-	179 (56)	-	13 (6, 21)
IGA 0 ("cleared")					
Week 16	118 (37)	1 (1)	57 (18)	36 (29, 42)	19 (13, 26)
Week 24	128 (40)	-	68 (21)	-	19 (12, 26)
PASI 75					
Week 16	249 (78)	8 (10)	198 (61)	68 (59, 75)	17 (10, 23)
Week 24	265 (83)	-	216 (67)	-	16 (9, 22)
PASI 90					
Week 16[a]	184 (58)	1 (1)	111 (34)	57 (49, 62)	23 (16, 30)
Week 24	208 (65)	-	141 (44)	-	21 (14, 29)
PASI 100					
Week 16	102 (32)	1 (1)	46 (14)	31 (24, 36)	18 (11, 24)
Week 24	107 (33)	-	52 (16)	-	17 (11, 24)
PSSD Symptom Score 0[b]					
N	296	70	282	-	-
Week 16	64 (22)	0	36 (13)	22 (15, 27)	9 (3, 15)
PSSD Itch Score Improvement (≥4-point reduction from baseline)[c]					
N	256	60	-	-	-
Week 4	54 (21)	3 (5)	-	16 (6, 22)	-
Week 16	154 (60)	9 (15)	-	46 (34, 56)	-

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; PSSD = Psoriasis Symptoms and Signs Diary

Trial PSO-2 enrolled 731 subjects, of which 723 subjects were evaluable for efficacy.

[a] Co-primary endpoints comparing ICOTYDE to placebo.

[b] Includes subjects with baseline PSSD Symptom Score >0.

[c] Includes subjects with baseline PSSD Itch Score ≥4.

Adults and Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (Trial PSO-3)

Trial Design

Trial PSO-3 enrolled 684 subjects (618 adults and 66 pediatric subjects 12 years of age and older who weigh at least 40 kg) with moderate-to-severe plaque psoriasis defined as Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥3, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12, and BSA ≥10%.

Subjects were randomized to receive either ICOTYDE (200 mg orally once daily) or placebo for 16 weeks.

Baseline Characteristics

In Trial PSO-3, 65% of subjects were male, 72% of the subjects were White, 1% of the subjects were Black, and 24% of subjects were Asian; for ethnicity, 13% identified as Hispanic or Latino. The mean age was 43 (range: 12 to 85) years, the mean baseline weight was 86 kg, and 10% were 12 years to less than 18 years of age. At baseline, subjects had a median affected BSA of 20%, a median PASI score of 17, and 13% had a history of psoriatic arthritis. The proportion of subjects with a baseline IGA score of 4 (severe) was 25%. At baseline, 72% had prior systemic treatment, 30% of subjects had received prior phototherapy, and 34% had received prior biologic therapy.

Clinical Response

Trial PSO-3 assessed responses at Week 16 for ICOTYDE compared to placebo for two co-primary endpoints:

- the proportion of subjects who achieved IGA 0/1 response (defined as IGA score of 0 [cleared] or 1 [minimal] with a ≥2-grade improvement from baseline)
- the proportion of subjects who achieved PASI 90.

Other evaluated outcomes for ICOTYDE compared to placebo included IGA 0, PASI 75, PASI 100, PSSD Symptom Score of 0, and PSSD Itch Score improvement from baseline (≥4-point reduction).

Table 4 presents the efficacy results in adults and pediatric subjects 12 years of age and older for Trial PSO-3.

Table 4: Efficacy Results in Adults and Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (Trial PSO-3)

Endpoint	ICOTYDE (N=456) n (%)	Placebo (N=228) n (%)	Difference, % from Placebo (95% CI)
IGA 0 or 1 ("cleared" or "minimal") and a ≥2-grade improvement from baseline			
Week 16[a]	295 (65)	19 (8)	56 (50, 62)
IGA 0 ("cleared")			
Week 16	152 (33)	3 (1)	32 (27, 37)
PASI 75			

Week 16	315 (69)	25 (11)	58 (52, 64)
PASI 90			
Week 16[a]	226 (50)	10 (4)	45 (40, 50)
PASI 100			
Week 16	123 (27)	1 (<1)	26 (22, 31)
PSSD Symptom Score 0[b]			
N	408	208	-
Week 16	82 (20)	2 (<1)	19 (15, 24)
PSSD Itch Score Improvement (≥4-point reduction from baseline)[c]			
N	350	176	-
Week 4	67 (19)	9 (5)	14 (9, 19)
Week 16	203 (58)	23 (13)	45 (37, 52)

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; PSSD = Psoriasis Symptoms and Signs Diary

[a] Co-primary endpoints comparing ICOTYDE to placebo.

[b] Includes subjects with baseline PSSD Symptom Score >0.

[c] Includes subjects with baseline PSSD Itch Score ≥4.

Maintenance and Durability of Clinical Response

In Trial PSO-3, adults who were randomized to ICOTYDE 200 mg orally once daily and were PASI 75 responders or IGA 0 or 1 responders at Week 24 were re-randomized to continue ICOTYDE 200 mg orally once daily or withdrawn from therapy (i.e., received placebo).

For adults who were re-randomized and had a PASI 90 response at Week 24, 84% (108/128) of subjects who continued on ICOTYDE maintained PASI 90 response at Week 52 compared to 21% (27/129) of subjects randomized to placebo. For PASI 90 responders at Week 24 who were re-randomized to placebo, the median time to loss of PASI 90 response was approximately 10 weeks.

For adults who were re-randomized and had an IGA 0/1 response at Week 24, 82% (123/150) of subjects who continued on ICOTYDE maintained IGA 0/1 response at Week 52 compared to 23% (35/150) of subjects randomized to placebo. For IGA 0/1 responders at Week 24 who were re-randomized to placebo, the median time to loss of IGA 0/1 response was approximately 10 weeks.

Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis

Trial PSO-3 included 66 pediatric subjects 12 years of age and older who weigh at least 40 kg.

Table 5 presents the efficacy results in pediatric subjects 12 years of age and older at Week 16 enrolled in Trial PSO-3.

Table 5: Efficacy Results in Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis at Week 16 (Trial PSO-3)

Endpoint	ICOTYDE n (%)	Placebo n (%)	Difference, % from Placebo (95% CI)
Number of randomized pediatric subjects	44	22	-
IGA 0 or 1 ("cleared" or "minimal") and a ≥2-grade improvement from baseline	37 (84)	6 (27)	56 (33, 74)
PASI 90	31 (70)	3 (14)	56 (33, 73)

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment

Adults and Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis of the Scalp or Genital Area (Trial PSO-4)

Trial Design

Trial PSO-4 enrolled 311 subjects (305 adults and 6 pediatric subjects 12 years of age and older who weigh at least 40 kg) with moderate-to-severe plaque psoriasis who had a minimum BSA involvement of ≥1%, an IGA score of ≥2 and had failed to respond to at least one topical therapy for the treatment of plaque psoriasis. Additionally, subjects in Trial PSO-4 had at least one of the following baseline conditions: ss-IGA score ≥3 (at least moderate plaque psoriasis of the scalp), static Physician's Global Assessment of Genitalia (sPGA-G) score ≥3 (at least moderate plaque psoriasis of the genital area), and/or Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA) score ≥3 (at least moderate plaque psoriasis of the hands and/or feet).

Subjects were randomized to receive either ICOTYDE 200 mg orally once daily or placebo for 16 weeks. At Week 16, subjects originally randomized to placebo switched to receive ICOTYDE 200 mg orally once daily, and subjects randomized to ICOTYDE at baseline remained on treatment through the end of study.

Baseline Characteristics

In Trial PSO-4, 64% of subjects were male, 78% of subjects were White, 1% of subjects were Black, and 20% of subjects were Asian; for ethnicity, 7% identified as Hispanic or Latino. The mean age was 45 (range: 12 to 87) years, the mean baseline weight was 86 kg, and 2% were 12 years to less than 18 years of age. The proportion of subjects with affected BSA less than 10% was 36% with a median affected BSA of 12%. Subjects had a median PASI score of 14, and 16% had a history of psoriatic arthritis. The proportion of subjects with a baseline IGA score of 3 (moderate), and 4 (severe) were 73% and 22%, respectively. The proportion of subjects with ss-IGA score of 3 or greater was 81%. The proportion of subjects with sPGA-G score of 3 or greater was 45%. The proportion of subjects with hf-PGA score of 3 or greater was 23%. Scalp, genital and hand/foot subpopulations were not mutually exclusive. At baseline, 73% had received prior systemic therapy, 39% of subjects had received prior phototherapy, and 33% had received prior biologic therapy.

Clinical Response

In Trial PSO-4, the primary endpoint was the proportion of subjects who achieved an IGA 0/1 response (defined as IGA score of 0 [cleared] or 1 [minimal] and a ≥2-grade improvement from baseline at Week 16).

Other secondary endpoints at Week 16 included proportion of subjects who achieved ss-IGA score of 0 (absence of disease) or 1 (very mild disease), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) 90, improvement in scalp itch as measured by Scalp Itch Numerical Rating Scale (NRS) Score, sPGA-G score of 0 (clear) or 1 (minimal), improvement of genital itch severity as measured by a reduction of at least 4 points in the 11-point Genital Psoriasis Symptoms Scale (GPSS) Genital Itch NRS Score, and the patient-perceived impact of psoriasis of the genital area on limiting frequency of sexual activity (intercourse or other activities) as measured by the Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire (GenPs-SFQ) Item 2.

Table 6 presents the efficacy results in adults and pediatric subjects 12 years of age and older at Week 16 for Trial PSO-4.

Table 6: Efficacy Results in Adults and Pediatric Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis of the Scalp or Genital Area at Week 16 (Trial PSO-4)

Endpoint	ICOTYDE n (%)	Placebo n (%)	Difference, % from Placebo (95% CI)
Number of randomized subjects	208	103	-
IGA 0 or 1 ("cleared" or "minimal") and a ≥2-grade improvement from baseline[a]	118 (57)	6 (6)	51 (42, 59)
Number of subjects with baseline ss-IGA score of ≥3	167	85	-
ss-IGA 0 or 1 ("absence of disease" or "very mild disease") (scalp)	110 (66)	9 (11)	56 (45, 64)
PSSI 90	96 (57)	5 (6)	52 (42, 60)
Number of subjects with baseline Scalp Itch NRS score ≥4 and baseline ss-IGA score ≥3	131	58	-
Scalp Itch NRS score (≥4-point improvement)	77 (59)	5 (9)	50 (38, 61)
Number of subjects with baseline sPGA-G score of ≥3	98	42	-
sPGA-G 0 or 1 ("clear" or "minimal") (genitalia)	75 (77)	9 (21)	55 (39, 68)
Number of subjects with baseline GPSS Genital Itch NRS score ≥4 and baseline sPGA-G score ≥3	69	31	-
GPSS Genital Itch NRS score (≥4-point improvement)	44 (64)	4 (13)	50 (31, 64)
Number of subjects with baseline GenPs-SFQ Item 2 score ≥2 and baseline sPGA-G score ≥3	55	25	-
GenPs-SFQ Item 2 score 0 or 1 ("never" or "rarely") (genitalia)	44 (80)	9 (36)	43 (20, 62)

CI = Confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; ss-IGA = Scalp-specific Investigator Global Assessment; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; NRS = Numerical Rating Scale; sPGA-G = Static Physician's Global Assessment of Genitalia; GPSS = Genital Psoriasis Symptoms Scale; GenPs-SFQ = Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire

[a] Primary endpoint comparing ICOTYDE to placebo.

Subgroup Analyses of Trials PSO-1, PSO-2, PSO-3 and PSO-4

An examination of age, gender, race, body weight, baseline disease severity, and previous treatment with systemic or biologic agents did not identify differences in response to ICOTYDE among these subgroups.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ICOTYDE™ (icotrokinra) tablets: 200 mg, yellowish orange to yellowish brown, oval, film-coated tablets debossed with '200' on one side and 'JNJ' on the other side.

ICOTYDE is supplied in bottles of 30 tablets (NDC Number: 57894-201-30), with a silica gel desiccant and a child-resistant closure.

Storage and Handling

Store at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F); excursions permitted between 15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store in original package to protect from moisture. Do not discard desiccant.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Infections

Instruct patients of the importance of communicating any history of infections to the healthcare provider and contacting their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Tuberculosis

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience symptoms suggestive of TB (e.g., unexplained fever, cough, or difficulty breathing) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Immunizations

Instruct patients to inform their healthcare provider that they are taking ICOTYDE prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Dosage and Administration

Instruct patients to take ICOTYDE once daily upon waking on an empty stomach with water. Instruct patients to wait at least 30 minutes after taking ICOTYDE before eating food *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Instruct patients who have trouble swallowing tablets to disperse the tablet in water *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Pregnancy

Advise pregnant women that there is a pregnancy safety study that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ICOTYDE during pregnancy, and they can be enrolled by calling 1-800-526-7736 or www.ICOTYDE.com *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured for:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA

For patent information: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2026

MEDICATION GUIDE
ICOTYDE™ (ai-koh-tide)
(icotrokinra)
tablets, for oral use

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

- **Infections.** Medicines that interact with the immune system, such as ICOTYDE, may lower your ability to fight infections and may increase your risk of infections. Your healthcare provider may check you for infections and tuberculosis (TB) before starting treatment and may treat you for TB before you begin treatment with ICOTYDE if you have a history of TB or have active TB. Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during and after treatment with ICOTYDE. Tell your healthcare provider right away if you have any infection or have symptoms of an infection, including:
  - fever, sweat, or chills
  - cough
  - shortness of breath
  - blood in your mucus (phlegm)
  - muscle aches
  - warm, red, or painful skin or sores on your body different from your psoriasis
  - weight loss
  - diarrhea or stomach pain
  - burning when you urinate or urinating more often than normal

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

What is ICOTYDE?

ICOTYDE is a prescription medicine used to treat moderate-to-severe plaque psoriasis in adults and children 12 years of age and older who weigh at least 88 pounds (40 kg), who may benefit from taking injections or medicines by mouth (systemic therapy) or treatment using ultraviolet or UV light (phototherapy).

It is not known if ICOTYDE is safe and effective in children under 12 years of age or who weigh less than 88 pounds (40 kg).

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

- have an infection that does not go away or that keeps coming back.
- have tuberculosis (TB) or have been in close contact with someone with TB.
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). Avoid receiving live vaccines during treatment with ICOTYDE.
- have kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ICOTYDE can harm your unborn baby.
  Pregnancy Safety Study. There is a pregnancy safety study for women who take ICOTYDE during pregnancy. The purpose of this study is to collect information about the health of you and your baby. If you are pregnant or become pregnant during treatment with ICOTYDE, you can report your pregnancy by calling 1-800-526-7736 or visiting www.ICOTYDE.com.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ICOTYDE passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with ICOTYDE.

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

How should I take ICOTYDE?

- Take ICOTYDE exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take ICOTYDE 1 time a day.
- Take ICOTYDE when you wake up on an empty stomach with water.
- Wait at least 30 minutes after taking ICOTYDE before eating food.
- Swallow ICOTYDE tablets whole.
- **Do not** crush, split, or chew ICOTYDE tablets.
- If you cannot swallow ICOTYDE tablets whole:
  - Place 1 ICOTYDE tablet in a cup containing at least 120 mL (4 ounces) of water.
  - Wait a few minutes for the tablet to break up (disperse) in the water. The tablet may not completely disperse. The mixture may look yellow, milky, or cloudy. Small pieces may be seen in the water, which are safe to swallow.
  - Gently swirl the cup before swallowing the mixture.
  - Add at least 120 mL (4 ounces) of additional water to the cup and completely swallow all of the mixture to make sure that you take your full dose of ICOTYDE.
  - Take the ICOTYDE and water mixture within 15 minutes of preparation.
- If you miss a dose of ICOTYDE, take the dose as soon as you remember and go back to your regular schedule the next day.

What are the possible side effects of ICOTYDE?

ICOTYDE may cause serious side effects. See "What is the most important information I should know about ICOTYDE?"

The most common side effects of ICOTYDE include:

- headache
- nausea
- cough
- fungal infection
- tiredness

These are not all the possible side effects of ICOTYDE.

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 ICOTYDE?

- Store ICOTYDE at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store ICOTYDE in the original bottle to protect from moisture.
- The ICOTYDE bottle comes with a child-resistant cap and contains a desiccant packet to keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not throw away (discard) the desiccant packet.

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

General information about the safe and effective use of ICOTYDE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ICOTYDE for a condition for which it was not prescribed. Do not give ICOTYDE 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 ICOTYDE that is written for health professionals.

What are the ingredients of ICOTYDE?

Active ingredient: icotrokinra

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and silicified microcrystalline cellulose. The film coating contains glyceryl monocaprylocaprate, iron oxide yellow, macrogol polyvinyl alcohol graft polymer, polyvinyl alcohol partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

Manufactured for: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA

For patent information: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2026

For more information, go to www.ICOTYDE.com or call 1-800-526-7736.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 3/2026

1.7　同種同効品一覧表

販売名	イコタイド錠 200mg	ソーティクツ錠 6mg	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，同皮下注 320mg オートインジェクター	イルミア皮下注 100mg シリンジ
一般名	イコトロキンラ塩酸塩（Icotrokinra Hydrochloride）	デュークラバシチニブ（Deucravacitinib）	ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN） Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）	チルドラキズマブ（遺伝子組換え） Tildrakizumab（Genetical Recombination）
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ユーシービージャパン株式会社	サンファーマ株式会社
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、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	**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**	**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**	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬
添付文書改訂日	ー	2026 年 5 月改訂	2025 年 5 月改訂	2024 年 7 月改訂

Confidential

販売名	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	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	トレムフィア皮下注 100mg シリンジ，同皮下注 200mg シリンジ，同皮下注 200mg ペン	オテズラ錠 10mg，同錠 20mg，同錠 30mg
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）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）（Risankizumab（Genetical Recombination））［JAN］	グセルクマブ（遺伝子組換え）［Guselkumab（Genetical Recombination）］	アプレミラスト（Apremilast）
会社名	ユーシービージャパン株式会社	アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社	アムジェン株式会社
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	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 ○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）	○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
添付文書改訂日	2025 年 7 月改訂	2024 年 2 月改訂	2026 年 7 月改訂	2025 年 3 月改訂

Confidential

販売名	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	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
一般名	イキセキズマブ（遺伝子組換え） ［Ixekizumab（Genetical Recombination）］ 〔JAN〕	ブロダルマブ（遺伝子組換え） （Brodalumab （Genetical Recombination））	セクキヌマブ（遺伝子組換え） （ Secukinumab（Genetical Recombination））	ウステキヌマブ（遺伝子組換え） ［Ustekinumab（Genetical Recombination）］
会社名	日本イーライリリー株式会社	協和キリン株式会社	製造販売（輸入）　ノバルティス ファーマ株式会社 販売　マルホ株式会社	製造販売元（輸入）　ヤンセンファーマ株式会社 販売元　田辺三菱製薬株式会社
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**	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	**〇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** **〇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）** **〇中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）**
添付文書改訂日	2025 年 9 月改訂	2026 年 3 月改訂	2026 年 3 月改訂	2026 年 1 月改訂

Confidential

販売名	レミケード点滴静注用 100	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL，同皮下注 40mg シリンジ 0.4mL，同皮下注 80mg シリンジ 0.8mL，同皮下注 40mg ペン 0.4mL，同皮下注 80mg ペン 0.8mL			
一般名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）［infliximab（genetical recombination）］	アダリムマブ（遺伝子組換え）（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］			
会社名	製造販売元　田辺三菱製薬株式会社 製造元　ヤンセンファーマ株式会社	アッヴィ合同会社			
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）	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）		
添付文書改訂日	2026 年 4 月改訂	2026 年 7 月改訂			

最新の添付文書を参照すること。

＊2026年５月改訂（第4版、効能変更）
2023年12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：36箇月

承認番号	30400AMX00412000
販売開始	2022年11月

劇薬、処方箋医薬品注)

TYK2阻害剤
デュークラバシチニブ錠
ソーティクツ®錠6mg
Sotyktu® tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

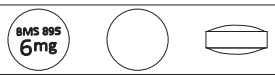
1. 警告
〈効能共通〉
1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設、あるいは当該医療施設との連携下において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]
1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌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、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、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。[5.1参照]
＊〈乾癬性関節炎〉
＊1.4 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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある］[1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある］[1.1、8.2、9.1.1、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	ソーティクツ錠6mg
有効成分	1錠中 デュークラバシチニブ6mg
添加剤	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、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

3.2 製剤の性状

販売名	ソーティクツ錠6mg
性状	薄い黄赤色の円形のフィルムコーティング錠
識別コード	BMS 895
外観	
直径	約8.1mm
厚さ	約4.1mm
重さ	約206mg

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、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
＊○乾癬性関節炎

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尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の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）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（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。[1.4、17.1.4、17.1.5参照]

6. 用法及び用量
通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤による治療反応は、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判断すること。
＊7.2 本剤と適応疾患の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があるので、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線検査に加えてインターフェロン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 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。
8.4 本剤投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化のおそれがあるので、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。[9.1.3参照]
8.5 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。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症又は活動性結核を除く）の患者、感染症が疑われる患者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、2.1、2.2、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

[1.1、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、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

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

9.1.3 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。[8.4参照]

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

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤非結合形の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の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。ラットで単回投与後にデュークラバシチニブ又はその代謝物は母動物の胎盤及び羊膜嚢に移行したが、胎児では検出されなかった。胚・胎児発生に関する試験において、AUC比較で母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約211倍（ラット）及び約16倍（遊離血清中濃度、ウサギ）に相当する最高投与量まで、胚致死作用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。デュークラバシチニブ及び活性代謝物であるBMT-153261はヒト母乳中に移行することが報告されているが、乳児に対する影響は不明である。動物実験（ラット）における妊娠及び哺育期間中の投与により、AUC比較で母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約87倍に相当する投与量で、離乳前の期間に出生児の一過性の体重減少が認められている。[16.3参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 重篤な感染症（0.3%）

ウイルス、細菌等による重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症が消失するまで本剤の投与を中止すること。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

＊11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

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	上気道感染	単純ヘルペス	帯状疱疹
胃腸障害		口腔潰瘍	
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡様皮疹	毛包炎
＊ 臨床検査			血中CK増加

13. 過量投与

13.1 処置

循環血液中のデュークラバシチニブは透析によりほとんど除去されない。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

15.1.1 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。

〈効能共通〉

＊15.1.2 尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-046試験）と海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-047試験）の統合解析において投与0～52週に本剤投与群（969人・年）でリンパ腫1例を含む悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が0.2%（0.3/100人・年）に報告された。この発現率は、一般的な乾癬患者やレジストリで報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（0.4～2.3/100人・年）と同程度であった[1),2)]。乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-055試験）と海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-054試験）の統合解析において投与0～52週に本剤投与群（906.8人・年）で悪性腫瘍が0.4%（0.6/100人・年）に報告された。悪性腫瘍の発現における本剤との関連性は明らかではない。[1.1、8.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者（18例）に本剤6mgを空腹時単回投与したときの、デュークラバシチニブの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[3)]（外国人データ）。

本剤を単回投与した時のデュークラバシチニブの薬物動態パラメータ

Cmax（ng/mL） N=18	Tmax（h） N=18	AUC（INF）（ng・h/mL） N=18	$t_{1/2}$（h） N=18
36.5（23）	3.00（1.00,4.05）	372（30）	9.88（1.42）

Tmaxの値は中央値（範囲）、$t_{1/2}$の値は算術平均（標準偏差）を示す。Cmax及びAUC（INF）の値は、幾何平均値［変動係数（CV%）］を示す。

＊16.1.2 反復投与

中等症から重症の乾癬を有する日本人患者（8例）に本剤6mgを1日1回反復投与したときの、定常状態におけるデュークラバシチニブの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[4)]。

本剤を反復投与した時の定常状態におけるデュークラバシチニブの薬物動態パラメータ

Cmax（ng/mL） N=8	Tmax（h） N=8	AUC（TAU）（ng・h/mL） N=7
59.0（27）	1.79（0.88, 2.37）	556（34）

Tmaxの値は中央値（範囲）を示す。Tmax以外の値は、幾何平均値［変動係数（CV%）］を示す。

乾癬性関節炎患者の血漿中曝露量は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した。日本人乾癬性関節炎患者に本剤6mgを1日1回反復投与した時の定常状態におけるデュークラバシチニブの血漿中曝露量［幾何平均値（変動係数CV%）］は、Cmaxss が 62.2ng/mL（21.5%）、Cavgss が 27.6ng/mL（18.6%）と推定された[5)]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者（8例）に本剤12mgを単回経口投与[注)]したときのデュークラバシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは99%であった[6)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康被験者（18例）に本剤6mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してCmaxは24%減少し、AUC（0-T）及びAUC（INF）は空腹時に投与した場合と同程度であった[3)]（外国人データ）。

＊16.3 分布

健康成人被験者に静脈内投与後の定常状態における分布容積は140L[6]であり、総体液量42L[7]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%であった[8]。デュークラバシチニブの血液/血漿中濃度比は1.26であった[9]。

分娩後4週間以上経過した健康な授乳婦（8例）に本剤9mgを単回経口投与[注)]したとき、母乳を介した乳児のデュークラバシチニブの1日摂取量は0.012～0.016mg/kg/日と推定され、相対的乳児投与量（RID）は9～12%であった（母乳摂取量は150～200mL/kg/日と仮定）。また、投与後72時間に母乳中に排泄されたデュークラバシチニブ及び活性代謝物であるBMT-153261の投与後24時間における累積回収率はそれぞれ約93%及び約80%であり、母乳中のデュークラバシチニブ濃度は被験者8例中6例で、BMT-153261濃度は被験者8例中4例で投与後72時間までに定量下限（2.00ng/mL）未満となった（外国人データ）。[9.6参照]

16.4 代謝

デュークラバシチニブは、生体内でチトクロームP450（CYP）1A2、カルボキシエステラーゼ（CES）2、ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9並びにCYP2B6及びCYP2D6による代謝を受け、それぞれBMT-153261（N-脱メチル化体）、加水分解物、グルクロン酸抱合体及び一酸化物が生成される[10),11)]。

健康成人被験者（6例）に空腹時に^{14}C-デュークラバシチニブ24mgを単回経口投与[注)]したとき、投与24時間後までの血漿中放射能におけるデュークラバシチニブ及び活性代謝物であるBMT-153261の割合はそれぞれ43%及び11%であった[12)]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人被験者に^{14}C-デュークラバシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の13%がデュークラバシチニブとして、37%が代謝物として尿中に排泄されることが示された。また、投与放射能の26%がデュークラバシチニブとして、22%が代謝物として糞中に排泄された[12)]（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

軽度、中等度、重度の腎機能障害被験者及び血液透析中の末期腎不全（ESRD）の被験者並びに腎機能正常被験者に本剤12mgを単回経口投与[注)]したとき、デュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分（デュークラバシチニブ及びBMT-153261のモル濃度の合計として算出、以下同様）の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった。ESRDの被験者に本剤12mgを単回経口投与[注)]したとき、透析液中に回収されたデュークラバシチニブは投与量の5.4%であった[13)]（外国人データ）。[13.1参照]

腎機能障害の程度がデュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響

腎機能障害の程度	測定対象	幾何平均比（90%信頼区間） 腎機能障害被験者/腎機能正常被験者	
		Cmax	AUC（INF）
軽度腎機能障害被験者（eGFR：≥60～<90mL/min/1.73m^2）	デュークラバシチニブ	0.86 （0.72，1.03）	1.03 （0.76，1.38）
	BMT-153261	0.89 （0.63，1.26）	0.98 （0.70，1.37）
	活性成分	0.86 （0.72，1.02）	1.02 （0.77，1.34）
中等度腎機能障害被験者（eGFR：≥30～<60mL/min/1.73m^2）	デュークラバシチニブ	1.06 （0.89，1.27）	1.39 （1.03，1.88）
	BMT-153261	0.92 （0.65，1.31）	1.24 （0.89，1.74）
	活性成分	1.05 （0.88，1.24）	1.36 （1.03，1.79）
重度腎機能障害被験者（eGFR：<30mL/min/1.73m^2）	デュークラバシチニブ	1.00 （0.84，1.19）	1.28 （0.95，1.72）
	BMT-153261	1.28 （0.91，1.82）	1.81 （1.29，2.52）
	活性成分	1.00 （0.84，1.19）	1.39 （1.05，1.83）
ESRD	デュークラバシチニブ	1.00 （0.84，1.18）	1.34 （0.99，1.80）
	BMT-153261	1.09 （0.77，1.54）	1.27 （0.91，1.78）
	活性成分	0.99 （0.84，1.18）	1.36 （1.03，1.79）

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本剤12mgを単回経口投与[注)]したとき、デュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[14)]（外国人データ）。[9.3.1参照]

肝機能障害の程度がデュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響

肝機能障害の程度	測定対象	幾何平均比（90%信頼区間） 肝機能障害被験者/肝機能正常被験者	
		総Cmax 非結合形Cmax	総AUC（INF） 非結合形AUC（INF）
軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類A、スコア5～6）	デュークラバシチニブ	1.04 （0.80，1.36） 1.07 （0.85，1.33）	1.10 （0.85，1.42） 1.13 （0.89，1.43）
	BMT-153261	0.76 （0.44，1.29） 0.77 （0.46，1.29）	0.97 （0.68，1.39） 1.01 （0.71，1.43）
	活性成分	1.02 （0.79，1.33） 1.05 （0.84，1.30）	1.06 （0.83，1.34） 1.08 （0.87，1.34）
中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類B、スコア7～9）	デュークラバシチニブ	1.10 （0.85，1.44） 1.26 （1.01，1.57）	1.40 （1.09，1.81） 1.60 （1.26，2.03）
	BMT-153261	0.41 （0.24，0.70） 0.47 （0.28，0.78）	0.80 （0.56，1.15） 0.88 （0.62，1.24）
	活性成分	1.06 （0.81，1.37） 1.20 （0.96，1.49）	1.24 （0.98，1.57） 1.40 （1.13，1.73）
重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C、スコア10～14）	デュークラバシチニブ	1.01 （0.77，1.31） 1.62 （1.30，2.03）	1.43 （1.11，1.85） 2.31 （1.82，2.94）
	BMT-153261	0.21 （0.12，0.38） 0.24 （0.14，0.41）	0.50 （0.25，1.01） 0.58 （0.29，1.14）
	活性成分	0.94 （0.73，1.23） 1.51 （1.22，1.88）	1.19 （0.94，1.51） 1.87 （1.51，2.32）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitroにおいてデュークラバシチニブはCYP1A2、UGT1A9、CES2、P-gp、BCRP及びOCT1の基質である[15)]。

薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[16)～20)]（外国人データ）。

併用薬の存在下におけるデュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量[注)]	測定対象	幾何平均比（90%信頼区間） 併用/非併用	
				Cmax	AUC
シクロスポリン（P-gp/BCRP阻害薬）	500mg単回	6mg 1日1回	デュークラバシチニブ	1.16 （1.08，1.24）	1.29 （1.24，1.34）
			BMT-153261	1.15 （1.09，1.20）	1.21 （1.16，1.26）
			活性成分	1.15 （1.09，1.22）	1.27 （1.23，1.32）
リトナビル（CYP1A2誘導薬）	100mg 1日1回	12mg 単回	デュークラバシチニブ	1.08 （1.00，1.16）	1.00 （0.96，1.05）
			BMT-153261	1.49 （1.38，1.61）	1.33 （1.26，1.41）
			活性成分	1.11 （1.02，1.20）	1.08 （1.04，1.11）
フルボキサミン（CYP1A2阻害薬）	100mg 1日1回	12mg 単回	デュークラバシチニブ	1.15 （1.09，1.22）	1.57 （1.47，1.67）
			BMT-153261	0.07 （0.06，0.09）	0.06 （0.05，0.07）
			活性成分	1.06 （1.00，1.12）	1.23 （1.18，1.28）

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量[注]	測定対象	幾何平均比（90%信頼区間）併用/非併用	
				Cmax	AUC
ピリメタミン（国内未承認）（OCT1阻害薬）	50mg 単回	6mg 単回	デュークラバシチニブ	1.07 (0.98, 1.16)	1.05 (1.01, 1.09)
			BMT-153261	1.09 (1.00, 1.18)	1.12 (1.05, 1.20)
			活性成分	1.04 (0.96, 1.12)	1.06 (1.02, 1.10)
ジフルニサル（UGT1A9阻害薬）	500mg 1日2回	6mg 単回	デュークラバシチニブ	0.97 (0.88, 1.07)	1.19 (1.09, 1.30)
			BMT-153261	1.24 (1.12, 1.36)	1.50 (1.38, 1.63)
			活性成分	0.98 (0.90, 1.07)	1.29 (1.19, 1.39)

＊16.7.2 デュークラバシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitroにおいてデュークラバシチニブはBCRP及びOATP1B3を阻害し、代謝物BMT-153261はMATE2-Kを阻害する[21]。
薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[22)~26)]（外国人データ）。

デュークラバシチニブ存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量[注]	幾何平均比（90%信頼区間）併用/非併用	
			Cmax	AUC
ロスバスタチン（BCRP及びOATP基質）	10mg 単回	12mg 1日1回	1.14 (1.01, 1.29)	1.14 (1.04, 1.24)
ノルエチンドロン（経口避妊薬）	1.5mg 1日1回	12mg 1日2回	1.03 (0.94, 1.13)	1.10 (1.02, 1.19)
エチニルエストラジオール（経口避妊薬）	30μg 1日1回	12mg 1日2回	0.99 (0.89, 1.09)	1.04 (0.99, 1.10)
メトトレキサート	7.5mg 単回	12mg 1日1回	1.11 (1.00, 1.23)	1.04 (0.97, 1.11)
ミコフェノール酸モフェチル[a]	1000mg 単回	12mg 1日1回	1.08 (0.88, 1.33)	1.02 (0.96, 1.08)
＊ メトホルミン（MATE2K/OCT基質）	850mg 単回	12mg 1日1回	1.01 (0.93, 1.08)	1.03 (0.95, 1.10)

a：ミコフェノール酸のパラメータを評価
注）本剤の承認された用法及び用量は「1回6mgを1日1回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-046試験）

局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上、かつsPGA（医師による静的総合評価）スコアが3（中等度）以上の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者666例（日本人66例含む）を対象とした52週間ランダム化プラセボ及びアプレミラスト対照並行群間比較試験を実施した[27]。プラセボ、アプレミラスト（承認用法・用量に従い漸増後、30mg 1日2回）又は本剤（6mg 1日1回）を経口投与した。本剤投与群における投与16週後の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（以下、PASI 75）及びsPGAが0又は1［sPGAが0（病変消失）又は1（病変軽快）］かつベースラインから2ポイント以上改善した割合（以下、sPGA 0/1）は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。投与16週又は24週後のPASI 75、sPGA 0/1及びPASIスコアがベースラインから90%以上改善した患者の割合（以下、PASI 90）を表1に示す。

表1．投与16週又は24週のPASI 75、sPGA 0/1及びPASI 90[a]

	16週			24週	
	本剤	プラセボ	アプレミラスト	本剤	アプレミラスト
PASI 75	58.4[b] (194/332)	12.7 (21/166)	35.1 (59/168)	69.3 (230/332)	38.1 (64/168)
sPGA 0/1	53.6[b] (178/332)	7.2 (12/166)	32.1 (54/168)	58.7 (195/332)	31.0 (52/168)
PASI 90	35.5 (118/332)	4.2 (7/166)	19.6 (33/168)	42.2 (140/332)	22.0 (37/168)

%（例数）
a：ノンレスポンダー補完法（NRI）
b：プラセボ群に対するp<0.0001（地域、生物製剤使用歴の有無及び体重を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定）

52週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で22.0%（117/531例）であった。主な副作用は、下痢2.6%（14/531例）、上咽頭炎2.4%（13/531例）、上気道感染2.3%（12/531例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-047試験）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1020例（BSA10%以上、PASIスコアが12以上、かつsPGAスコアが3以上）を対象とした52週間ランダム化プラセボ及びアプレミラスト対照並行群間比較試験を実施した[28]。プラセボ、アプレミラスト（承認用法・用量に従い漸増後、30mg 1日2回）又は本剤（6mg 1日1回）を経口投与した。本剤投与群における投与16週後のPASI 75及びsPGA 0/1は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。投与16週又は24週のPASI 75、sPGA 0/1及びPASI 90を表2に示す。

表2．投与16週又は24週のPASI 75、sPGA 0/1及びPASI 90[a]

	16週			24週	
	本剤	プラセボ	アプレミラスト	本剤	アプレミラスト
PASI 75	53.0[b] (271/511)	9.4 (24/255)	39.8 (101/254)	58.7 (296/504)	37.8 (96/254)
sPGA 0/1	49.5[b] (253/511)	8.6 (22/255)	33.9 (86/254)	49.8 (251/504)	29.5 (75/254)
PASI 90	27.0 (138/511)	2.7 (7/255)	18.1 (46/254)	32.5 (164/504)	19.7 (50/254)

%（例数）
a：NRI
b：プラセボ群に対するp<0.0001（地域、生物製剤使用歴の有無及び体重を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定）

52週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で22.4%（187/833例）であった。主な副作用は、上咽頭炎2.4%（20/833例）、上気道感染2.2%（18/833例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（IM011-066試験）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（BSA10%以上、PASIスコアが12以上、かつsPGAスコアが3以上）63例、膿疱性乾癬（膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上）3例及び乾癬性紅皮症（炎症性紅斑面積がBSAの80%以上）8例を対象にした単一群、オープンラベル試験で、本剤6mgを1日1回52週まで投与した[29]。主要評価項目（NRI）である投与16週後のPASI 75及びsPGA 0/1は71.6%（53/74例）及び75.7%（56/74例）であった。また、投与16週のPASI 90は43.1%（31/72例）、投与52週後のPASI 75、PASI 90及びsPGA 0/1は82.6%（57/69例）、60.9%（42/69例）及び81.2%（56/69例）であった（observed cases）。また、16週後において膿疱性乾癬患者3例全例に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の重症度基準に基づいた総スコアの改善が、乾癬性紅皮症患者8例中6例及び膿疱性乾癬患者3例全例にGlobal Improvement Scoreの寛解又は改善が認められた。52週時までの副作用発現頻度は、25.7%（19/74例）であった。主な副作用は、口内炎5.4%（4［尋常性乾癬患者3例及び膿疱性乾癬患者1例］/74例）、上咽頭炎4.1%（3［尋常性乾癬患者3例］/74例）、ざ瘡2.7%（2［乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者各1例］/74例）であった。

＊〈乾癬性関節炎〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-055試験）（jRCT2031210418）

1種類以上のNSAID及び/又はcsDMARD等で効果不十分又は不耐容であり、TNF阻害剤で効果不十分又は不耐容を含む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）729例（日本人24例含む）を対象とした52週間ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験を実施した[30]。プラセボ、アプレミラスト（安全性評価の参照群として設定、承認用法・用量に従い漸増後、30mg 1日2回）又は本剤（6mg 1日1回）を経口投与した。本剤投与群における投与16週後のACR 20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。有効性評価対象624例において、投与16週又は52週後のACR 20、ACR 50、ACR 70改善率を表3に示す。［5.2参照］

表3．投与16週又は52週のACR 20、ACR 50及びACR 70改善率

	16週[a]		52週
	本剤	プラセボ	本剤
ACR 20	54.2[b] (169/312)	39.4 (123/312)	71.9 (194/270)
ACR 50	28.8 (90/312)	16.3 (51/312)	47.0 (127/270)
ACR 70	10.6 (33/312)	5.4 (17/312)	30.0 (81/270)

%（例数）
a：NRI
b：プラセボ群に対するp=0.0002（スクリーニング時のhs-CRP濃度、ベースライン時のcsDMARD使用の有無及びTNF阻害剤使用歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定）

52週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で33.6%（203/604例）であった。主な副作用は、上気道感染5.5%（33/604例）、口腔内潰瘍形成2.6%（16/604例）、ざ瘡2.6%（16/604例）、上咽頭炎2.3%（14/604例）であった。

＊17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-054試験）（NCT04908202）

1種類以上のNSAID及び/又はcsDMARD等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、手及び／又は足にPsAに起因する骨びらんが1か所以上）670例を対象としたランダム化プラセボ対照並行群間比較試験において、プラセボ又は本剤（6mg 1日1回）を経口投与した[31]。本剤投与群における投与16週後のACR 20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。投与16週後のACR 20、ACR 50及びACR 70改善率を表4に示す。また、16週後の構造的損傷の進行抑制をX線画像所見によりPsA-modified Sharp-van der Heijde（mSvdH）総スコアのベースラインからの変化量で評価した結果を表5に示す。[5.2参照]

表4．投与16週のACR 20、ACR 50及びACR 70改善率[a]

	16週	
	本剤	プラセボ
ACR 20	54.2[b] (182/336)	34.1 (114/334)
ACR 50	24.7 (83/336)	13.5 (45/334)
ACR 70	11.6 (39/336)	5.4 (18/334)

%（例数）

a：NRI

b：プラセボ群に対するp<0.0001（スクリーニング時のhs-CRP濃度及びベースライン時のcsDMARD使用の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定）

表5．PsA-mSvdH総スコアのベースラインからの変化量[a]

	16週	
	本剤 N＝245	プラセボ N＝251
PsA-mSvdH総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）	0.406±1.863	0.502±1.612

a：observed cases

16週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で19.3%（64/332例）であった。主な副作用は、上気道感染1.5%（5/332例）、口内炎1.5%（5/332例）であった。

18．薬効薬理

18.1 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）阻害薬である。TYK2の機能制御部位に結合し、この部位と触媒部位の間の相互作用を安定化することで、インターロイキン（IL）-23、IL-12、I型インターフェロン（IFN）などで誘導されるTYK2の活性化が阻害され、TYK2が介在する炎症や免疫応答が抑制される。

18.2 In vitroでのTYK2依存性シグナルに対する作用

デュークラバシチニブは、免疫系細胞においてIL-23、IL-12、I型IFNなどのサイトカインにより誘導されるTYK2依存性シグナル伝達経路を抑制する。デュークラバシチニブのTYK2依存性シグナル伝達経路に対する全血アッセイでの50%阻害濃度（IC50）は、他のヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーキナーゼJAK1、JAK2又はJAK3に依存するシグナル伝達経路に対するIC50に比べて約41分の1～208分の1以下であり、高い選択性が示されている[32]。

＊18.3 患者でのTYK2依存性シグナルに対する作用

尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験では、デュークラバシチニブにより乾癬皮膚における乾癬関連遺伝子の発現が用量依存的に減少し、特にIL-23経路及びI型IFN経路で調節される遺伝子発現量の抑制が認められた[33]。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では、IL-17A、IL-19及びβデフェンシンが減少した[34)～36)]。

18.4 マウス耳介炎症モデルに対する作用

デュークラバシチニブは、マウスでIL-23により誘発される耳介での表皮肥厚、表皮過形成及び炎症性細胞の浸潤並びに炎症性サイトカインの遺伝子発現を抑制する[37]。

19．有効成分に関する理化学的知見

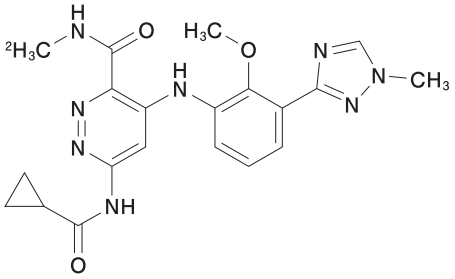
一般名：デュークラバシチニブ（Deucravacitinib）

化学名：6-(Cyclopropanecarboxamido)-4-[2-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]-*N*-($^2H_3$)methylpyridazine-3-carboxamide

分子式：$C_{20}H_{19}{}^2H_3N_8O_3$

分子量：425.46

構造式：



性　状：白色～黄色の粉末で塊を含むことがある。

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

30錠［10錠（PTP）×3］

＊23．主要文献

1）Kimball AB, et al.：Br J Dermatol. 2015；173：1183-1190.
2）Reich K, et al.：Arch Dermatol Res. 2015；307：875-883.
3）社内資料：市販予定錠剤に対する食事及びファモチジンの影響評価試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.18）
4）社内資料：国内第Ⅲ相オープンラベル試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.22）
5）社内資料：母集団薬物動態解析（2026年5月18日承認、CTD 2.7.2.3.2.1.3）
6）社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ評価試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.1.2.3）
7）Davies B, et al.：Pharmaceut Res. 1993；10：1093-1095.
8）社内資料：血清及び血漿蛋白結合（2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.3）
9）社内資料：全血中の分布（2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.2）
10）社内資料：デュークラバシチニブ代謝酵素の同定（2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.5.1.3）
11）社内資料：ヒトでの代謝（2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.5.2.4）
12）社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）
13）社内資料：腎機能障害の影響評価試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.9）
14）社内資料：肝機能障害の影響評価試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.10）
15）社内資料：被相互作用薬としてのin vitro薬物相互作用評価（2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.7.1）
16）社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.7）
17）社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.13）
18）社内資料：フルボキサミンとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.14）
19）社内資料：Pyrimethamineとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.16）
20）社内資料：ジフルニサルとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.17）
21）社内資料：相互作用薬としてのin vitro薬物相互作用評価（2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.7.2）
22）社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
23）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.6）
24）社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.4）
25）社内資料：ミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.12）
26）社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験（2026年5月18日承認、CTD 2.7.6.3.1）
27）社内資料：IM011-046試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.2）
28）社内資料：IM011-047試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.3）
29）社内資料：IM011-066試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.4）
30）社内資料：IM011-055試験（2026年5月18日承認、CTD 2.7.6.5.1）

31）社内資料：IM011-054試験（2026年5月18日承認、CTD 2.7.6.5.2）
32）社内資料：In vitro薬効薬理試験（2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2.1.2.6）
33）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.19）
34）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.20）
35）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.21）
36）社内資料：乾癬性関節炎患者における薬力学（2026年5月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
37）社内資料：In vivo薬効薬理試験（2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

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)]。

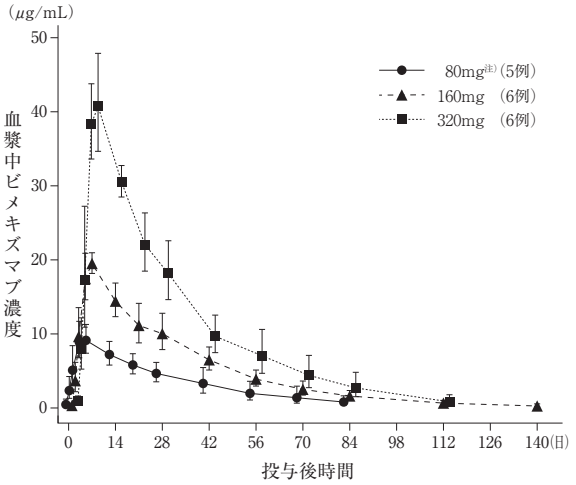


図1　日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移（幾何平均値±95%信頼区間）

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160mg4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320mg2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320mg2週間隔から16週時以降320mg4週間隔へ移行又は320mg2週間隔を継続、あるいは本剤320mg4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320mg2週間隔継続投与又は本剤320mg4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320mg2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320mg2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320mg2週間隔から16週時以降4週間隔へ移行又は320mg2週間隔を継続、あるいは本剤320mg4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

＊2024年７月改訂（第２版）
2020年６月作成（第１版）

最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤
チルドラキズマブ（遺伝子組換え）注射液

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

イルミア® 皮下注100mgシリンジ
ILUMYA® Subcutaneous Injection 100mg Syringe

貯法：2～8℃で保存
有効期間：3年

承認番号	30200AMX00498000
販売開始	2020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
ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
1.3 本剤の治療を開始する前に、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。

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	イルミア皮下注100mgシリンジ
有効成分	チルドラキズマブ（遺伝子組換え）100mg
添加剤	L-ヒスチジン：0.495mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：1.42mg ポリソルベート80：0.5mg 精製白糖：70.0mg

本剤の有効成分であるチルドラキズマブ（遺伝子組換え）はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	イルミア皮下注100mgシリンジ
性状	無色～微黄色で、澄明～乳白光を呈する液
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尋常性乾癬

5．効能又は効果に関連する注意
以下のいずれかを満たす尋常性乾癬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。
・難治性の皮疹を有する患者。

6．用法及び用量
通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1回100mg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
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。

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、15.1.3 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
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、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
9.5 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が、動物実験（カニクイザル）で乳汁中に移行することが報告されている。
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。

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(0.2%)

ウイルス及び細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[注]	気管支炎、毛包炎、口腔ヘルペス、皮膚カンジダ
代謝・栄養	−	血中トリグリセリド増加
肝臓	ALT増加	AST増加、γ-GTP増加
皮膚及び皮下組織障害	−	蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	−	乾癬性関節症
腎及び尿路障害	−	蛋白尿、尿中血陽性
全身障害及び投与局所様態	−	倦怠感、発熱

注)上咽頭炎、喉頭蓋炎を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておくこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部などの無症状の皮膚で注射しやすい部位を選択すること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位や、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬部位には注射しないこと。

14.2.3 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験において52週又は64週時まで本剤100mgを投与した乾癬患者(400例)のうち6.5%(26例)に本剤に対する抗体が検出された。この抗体発現と有害事象との明らかな関連性は見られなかった。中和抗体陽性となった患者は2.5%(10例)であり、陰性例と比較して陽性例の血中薬物濃度は低い傾向を示したが、例数が少なく中和抗体発現が有効性に及ぼす影響は明らかではない。

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 本剤の臨床試験において52週又は64週時までに1回以上本剤100mgが投与された乾癬患者(1,083例)における悪性腫瘍、非黒色腫皮膚癌及び黒色腫皮膚癌の曝露期間で調整した100人年あたりの発現率は、それぞれ1.70、1.10及び0.20であった。また、プラセボ群(588例)における各事象の100人年あたりの発現率はそれぞれ0.91、0.91及び0.00であった。[1.1、8.5 参照]

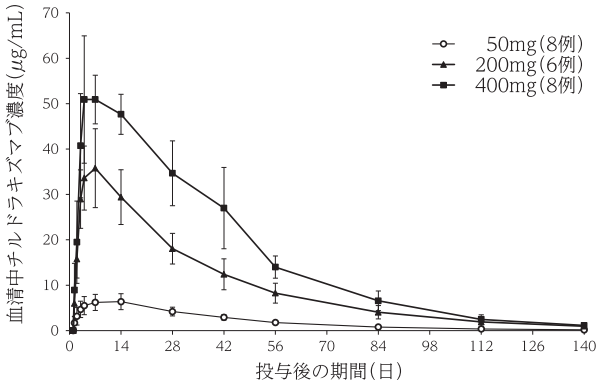
15.1.4 本剤の臨床試験(継続投与期を含む)において本剤が投与された1,994例のうち自殺既遂3例、自殺念慮3例及び自殺企図2例が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人にチルドラキズマブ50、200、及び400mgを単回皮下投与したときの血清中チルドラキズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[1]。



日本人健康成人におけるチルドラキズマブ50、200、及び400mg単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
50mg	8	6.77±1.91	13.0 (6.0-13.3)	297±54.9*	25.4±2.70*
200mg	6	38.8±8.81	6.0 (2.0-14.0)	1400±330	27.3±4.04**
400mg	8	55.7±9.60	4.5 (3.0-27.1)	2370±272	22.5±2.23

平均±SD[T_{max}は例外とし、中央値(範囲)で表した]

*6例

**5例

16.1.2 反復投与

日本人乾癬患者に本剤100mgを0週目、4週目及びそれ以降12週ごとに投与したときのチルドラキズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[2]。

用量	4週目	12週目	16週目	28週目
100mg	4.66±1.82	2.71±1.55	1.13±0.821	1.08±0.831

平均±SD, 単位μg/mL

16.1.3 母集団薬物動態解析(日本人及び外国人併合)

母集団薬物動態解析より推定された、乾癬患者におけるクリアランス、分布容積及び消失半減期の幾何平均値(CV%)は、それぞれ0.32L/day(38%)、10.8L(24%)及び23.4日(23%)であった。また、乾癬患者に本剤100mgを初回、4週後、以降12週間隔で投与したとき、投与後16週時までに定常状態に達し、定常状態における薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった[3]。

用量	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(day)	AUC_{SS}(μg・day/mL)
100mg	8.1(34)	6.2(46)	305.4(41)

幾何平均値(CV%)

16.2 吸収

日本人健康被験者に本剤を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは92%であった[1]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者772例(日本人158例含む)(局面型皮疹の病変が体表面積(BSA)の10%以上、PASIスコアが12以上、かつPGAが3以上)を対象とした64週間無作為化プラセボ対照並行群間比較試験(P010試験)を実施した。プラセボ又はチルドラキズマブ(遺伝子組換え)100mg又は200mgを0、4週、以降12週間隔で最長64週間皮下投与した。プラセボ投与群は、12週以降、本剤投与群に再割り付けされた。

投与12週又は28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PASI75、PASI90、PASI100)及びPGAが0又は1[PGAが0(病変消失)又は1(病変軽快)]かつ2ポイント以上改善した患者の割合(PGA)を次表に示す。

本剤投与群における投与12週後のPASI75及びPGAは、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[2]。

	投与12週後			投与28週後
	本剤100mg	プラセボ	プラセボとの差[95%信頼区間]P値#	本剤100mg
PASI75	63.8%(197/309例)	5.8%(9/154例)	58.0%[51.0%, 64.1]<0.001	74.1%(229/309例)
PGA	57.9%(179/309例)	7.1%(11/154例)	50.9%[43.6%, 57.4]<0.001	60.8%(188/309例)
PASI90	34.6%(107/309例)	2.6%(4/154例)	32.1%[25.9%, 38.0%]	47.6%(147/309例)
PASI100	13.9%(43/309例)	1.3%(2/154例)	12.7%[8.0%, 17.3%]	21.7%(67/309例)

#：体重(90kg未満または90kg以上)と乾癬に対する生物製剤の投与歴(あり、なし)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤100mg投与例において投与64週時までに、副作用は15.9%(383例中61例)に認められ、主な副作用は上気道感染1.6%(383例中6例)、上咽頭炎1.3%(383例中5例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1090例(局面型皮疹の病変がBSAの10%以上、PASIスコアが12以上、かつPGAが3以上)を対象とした52週間無作為化プラセボ及びエタネルセプト対照二重盲検並行群間比較試験(P011試験)を実施した。プラセボ又は本剤100mg又は200mgを0、4週、以降12週間隔で皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。

プラセボ投与群は、12週以降、本剤投与群に再割り付けされた。また、エタネルセプト(50mg)は週2回(投与12週まで)又は週1回(投与12～28週)投与し、28週以降本剤投与群に再割り付けされた。

投与12週又は28週後のPASI75、PASI90、PASI100及びPGAを次表に示す。

本剤投与群における投与12週後のPASI75及びPGAは、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[4]。

	投与12週後			投与28週後
	本剤100mg	プラセボ	プラセボとの差[95%信頼区間]P値#	本剤100mg
PASI75	61.2%(188/307例)	5.8%(9/156例)	55.5%[48.3%, 61.8%]<0.001	70.4%(216/307例)
PGA	54.7%(168/307例)	4.5%(7/156例)	50.2%[43.2%, 56.5%]<0.001	61.9%(190/307例)
PASI90	38.8%(119/307例)	1.3%(2/156例)	37.5%[31.1%, 43.4%]	52.1%(160/307例)
PASI100	12.4%(38/307例)	0.0%(0/156例)	12.4%[8.5%, 16.6%]	21.5%(66/307例)

#：体重(90kg未満または90kg以上)と乾癬に対する生物製剤の投与歴(あり、なし)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤100mg投与例において投与52週時までに、副作用は24.0%(487例中117例)に認められ、主な副作用は上咽頭炎6.8%(487例中33例)であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

チルドラキズマブは、インターロイキン23(IL-23)サイトカインのp19タンパク質サブユニットと特異的に結合するヒト化免疫グロブリンG1/kモノクローナル抗体であり、IL-23とIL-23受容体との相互作用を阻害する[5]。

18.2 薬理作用

*in vitro*試験においてチルドラキズマブは、ヒトIL-23p19と高い親和性で結合したが(解離定数=297pM)、ヒトIL-12との結合は22.2nMまで認められなかった[5]。また、IL-23が誘導する生物学的活性(Ba/F3細胞の増殖、IFNγ産生、STAT3リン酸化)を阻害し、阻害時のIC_{50}値は59から187pMであった[5]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：チルドラキズマブ(遺伝子組換え)
Tildrakizumab(Genetical Recombination)

本　質：チルドラキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23α(p19)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の定常部からなる。チルドラキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チルドラキズマブは、446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147,000)である。

20．取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 シリンジを激しく振とうしないこと。
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

1シリンジ

23．主要文献

1) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(06306試験)(2020年6月29日承認, CTD2.7.6.4)
2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(P010試験)(2020年6月29日承認, CTD2.7.6.7)
3) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2020年6月29日承認, CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(P011試験)(2020年6月29日承認, CTD2.7.6.8)
5) 社内資料：チルドラキズマブの親和性及び生物学的活性PD001-MK-3222(SN08197)(2020年6月29日承認, CTD2.6.2.2.1)

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6
受付時間：9時～17時
(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)
TEL：0120-22-6880
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入)

SUN PHARMA サンファーマ株式会社
東京都港区芝公園1-7-6

(06)

最新の添付文書を参照すること。

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。

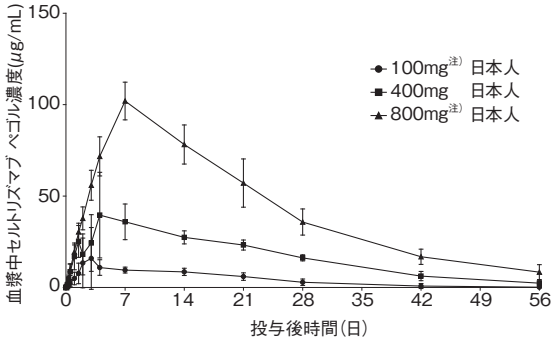


図1　健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移（平均値±標準偏差）

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200mg2週間隔投与群、400mg4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TNFα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 TNFαに対する結合親和性及び中和作用

遺伝子組換えヒトTNFα（rhTNFα）に高い親和性（Kd値：71.6～103pM）で結合した[13]（*in vitro*）。rhTNFα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TNFαとの結合活性及び中和作用

膜結合型rhTNFα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TNFα及びIL-1βの産生を抑制した[14]（*in vitro*）。

18.5 ヒトTNFα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TNFα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TNFα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：TNFα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TNFα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

最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年2月改訂（第5版）
＊2023年5月改訂（第4版、効能又は効果、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
873999

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

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]

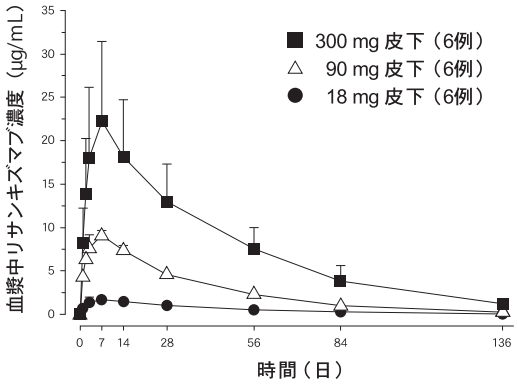
16．薬物動態

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

QN
＊＊2026年7月改訂（第9版）
＊2026年6月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：24カ月

最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-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
〈効能共通〉
8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]
8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3参照]
＊＊8.6 自己免疫性肝炎等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]
〈潰瘍性大腸炎、クローン病〉
＊8.7 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
・自己投与適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。[11.参照]
・自己投与を適用する場合は、使用済みのペンあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]
9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、8.2参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2参照]
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

＊11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.7参照]
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が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。
＊＊11.1.3 肝機能障害（頻度不明）
自己免疫性肝炎等の肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
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。

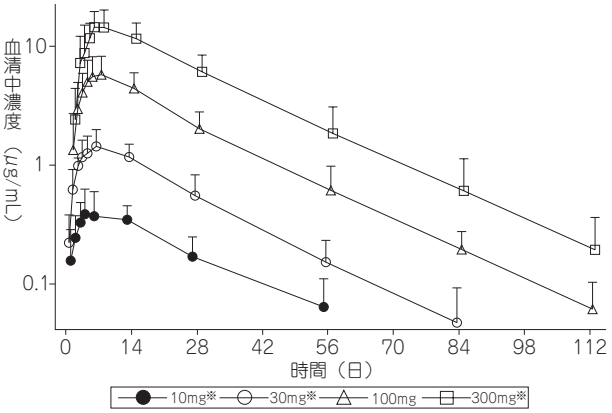
クローン病を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験の48週までの結果（グセルクマブ製剤投与例数780例、669.8人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.15/100人年（1/780例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.15/100人年（1/780例）であった。クローン病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の48週までの結果（グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数274例、234.1人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.43/100人年（1/274例）であった。クローン病を対象とした国内第Ⅲ相試験における48週までの結果（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［TNFα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［TNFα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［TNFα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［TNFα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

最新の添付文書を参照すること。

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〉

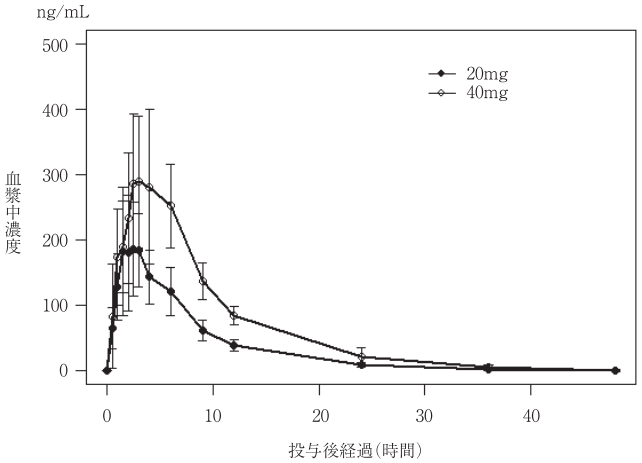
国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例（1.0%）、本剤30mg 1日2回投与群104例中1例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg 1日2回投与群187例中2例（1.1%）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。

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/1.73m^2）
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_t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]。

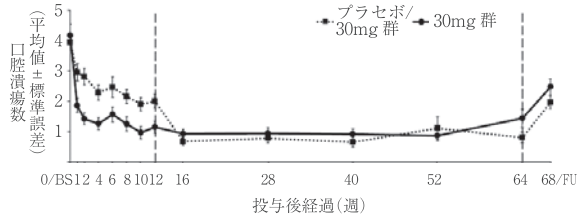
投与12週時の臨床効果（ITT、多重代入法）

		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

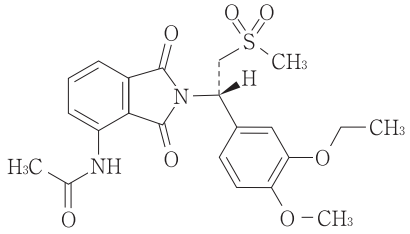
18.3.1 ヒト皮膚／乾癬NK細胞を異種移植したBeige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、アプレミラスト（5mg/kg/day）は表皮の異常肥厚・増生、乾癬病変所見、病変組織におけるTNF-α、ヒト白血球抗原-DR（HLA-DR）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）の発現を抑制した[15]。

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

最新の添付文書を参照すること。

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)]。

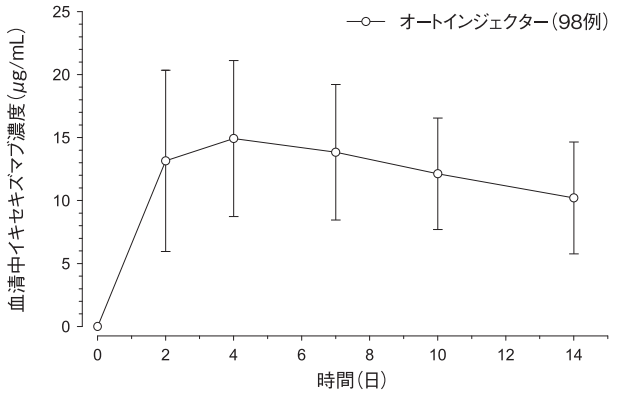


図1）外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクターで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

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

＊＊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）

最新の添付文書を参照すること。

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

		ペン	シリンジ
＊	承認番号	30700AMX00118	22800AMX00441
＊	販売開始	2025年11月	2016年9月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 活動性結核の患者
［症状を悪化させるおそれがある。］[8.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ルミセフ皮下注210mg 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。

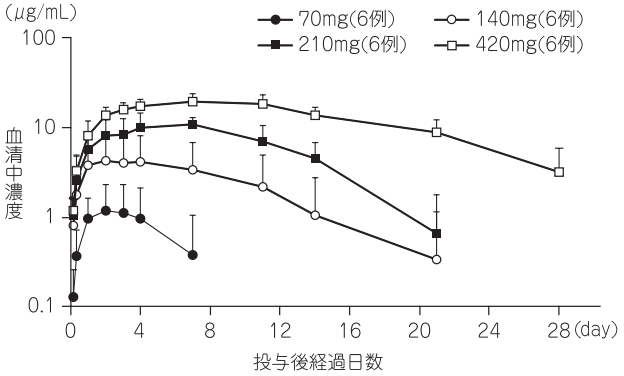
15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例(5,574.01人年)について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現頻度は、0.4/100人年(23/4,461例)であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比:0.91[95%信頼区間:0.58, 1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年(28/4,461例)であった。体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投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

最新の添付文書を参照すること。

＊＊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］

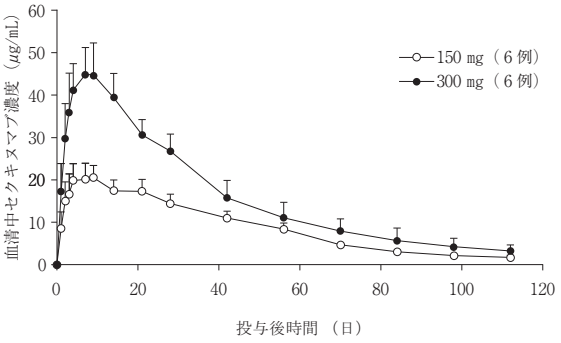
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

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

最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

ステラーラ®皮下注45mgシリンジ

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

承認番号	22300AMX00422000
販売開始	2011年3月

1．警告

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

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

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

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

1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.3、8.2、11.1.3参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎
○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎患者に投与すること。[1.4参照]
・紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

6．用法及び用量

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

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

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

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

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

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

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

8．重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

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

8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。[9.5.2参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

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

9.1.5 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者
アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

9.5 妊婦

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

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてごく少量乳汁中へ移行することが報告されている。[1)-3)]

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

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

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

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

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

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

15.1.6 海外の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、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]。

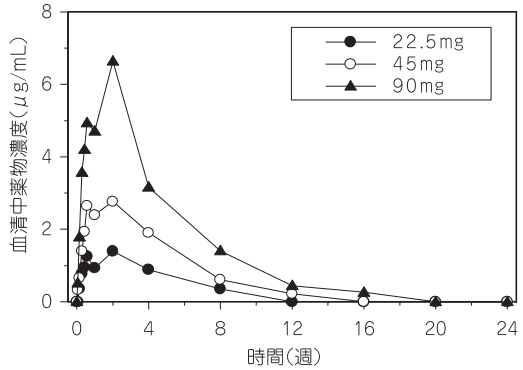
16. 薬物動態

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

**2026年４月改訂（第４版） D33
*2025年12月改訂（第３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TNF α特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

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

9.7 小児等
〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈上記以外の効能〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（3.5%）
敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管性浮腫、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。

****11.1.11 自己免疫性肝炎**（頻度不明）

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	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性イコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管性浮腫、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。

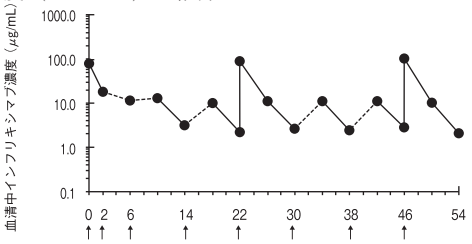
16. 薬物動態

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。



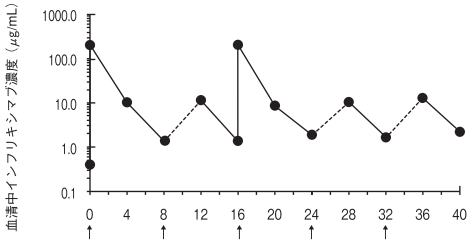
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

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 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態

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



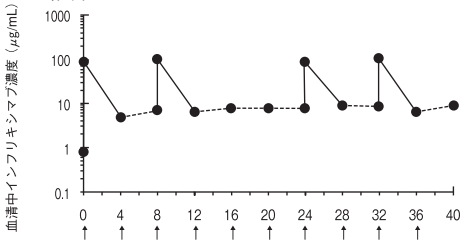
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

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



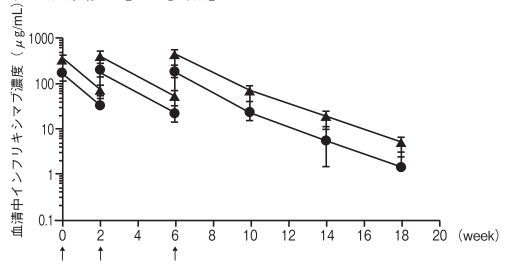
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

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

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

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

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



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

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

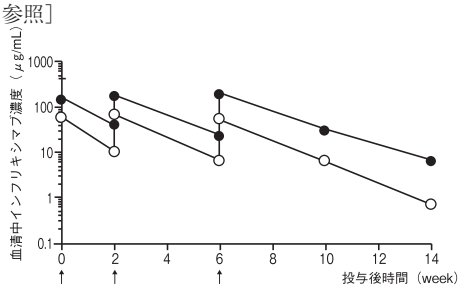
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

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



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

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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

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

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

16.1.7 反復投与における薬物動態

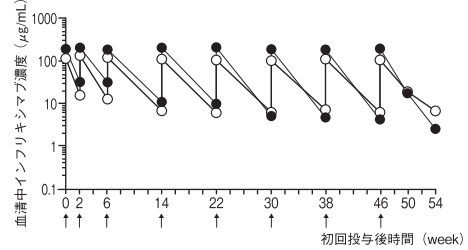
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8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

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

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



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

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

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

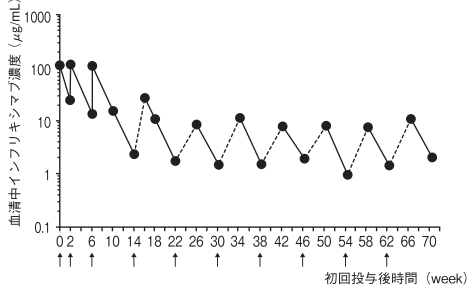
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と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]



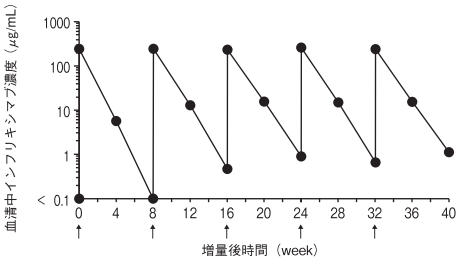
尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン，n=27～35)
↑：レミケード投与

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	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

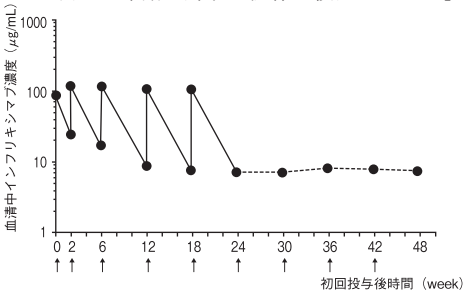
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

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

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

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



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

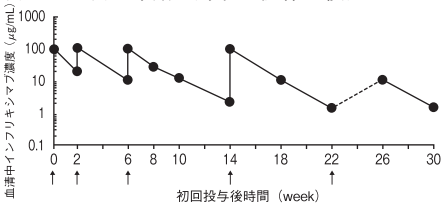
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

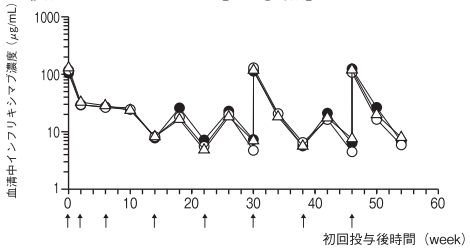
16.1.13 反復投与における薬物動態

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

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

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



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

・腸管型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

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

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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

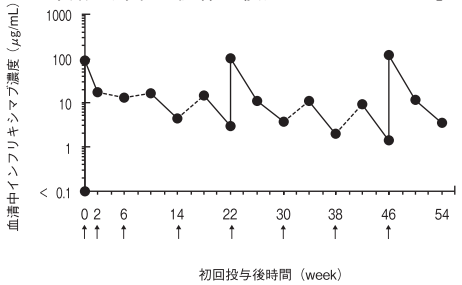
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) 増量投与における薬物動態

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

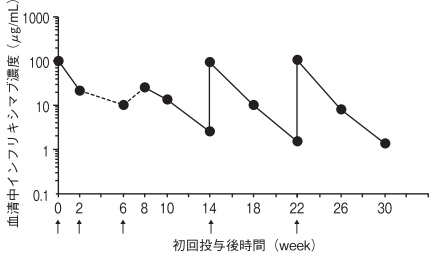
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

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



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

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

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

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

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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

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

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

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

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

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

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

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

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

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

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

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

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

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

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

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

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

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

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

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

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

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

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

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

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

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

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

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

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

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

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

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

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

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

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

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

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

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

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者（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）

最新の添付文書を参照すること。

**2026年7月改訂（第8版）
*2025年9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
873999

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

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

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

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

®登録商標

1．警告

〈効能共通〉

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

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

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

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

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.12、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	80mgシリンジ0.8mL
		40mgペン0.4mL	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、鼠径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃
＊＊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	血管性浮腫、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、鼠径部腫瘤、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。

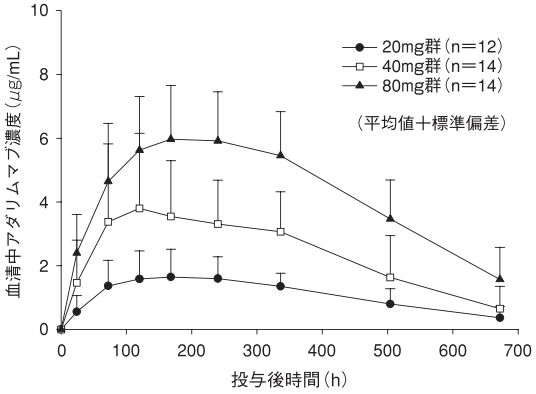
16. 薬物動態

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。

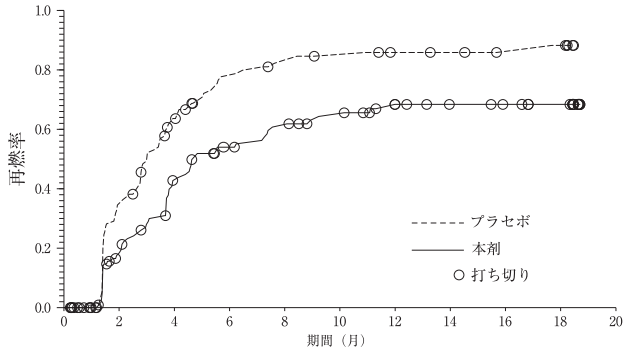
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈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

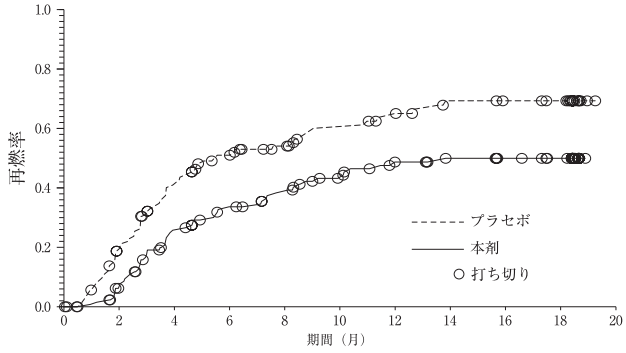
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

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：$1.26\sim1.47\times10^{-9}$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：$1.4\sim3.5\times10^{-11}$mol/L）。

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

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）
（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約148,000
本質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

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

23．主要文献

文献請求番号

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

最新の添付文書を参照すること。

202X 年 XX 月作成（第 1 版）
貯　　法：室温保存
有効期間：24 カ月

日本標準商品分類番号
873999

IL-23 受容体拮抗薬

規制区分
処方箋医薬品※

イコトロキンラ塩酸塩錠

イコタイド®錠 200mg（案）

承認番号	
販売開始	

ICOTYDE® Tablets
※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、あるいは当該医療施設との連携下において、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、8.4、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、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、光線療法を含む既存の全身療法（分子標的薬を除く）の適用を十分に勘案すること。[5. 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イコタイド錠 200mg
有効成分	（1 錠中） イコトロキンラ塩酸塩（イコトロキンラとして 200mg）
添加剤	軽質無水ケイ酸、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	帯黄橙色～帯黄褐色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形	表面		裏面	側面
	JNJ		200	
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
	約 19	約 9	約 7	約 1030
識別コード	JNJ200			

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、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

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症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（分子標的薬を除く）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。
・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、イコトロキンラとして 1 日 1 回 200 mg を起床時に空腹の状態で経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の吸収は食事による影響を受けることから、本剤は起床時に空腹の状態で水にて服用すること。また、服用後 30 分は食事を避けること。［16.2.1 参照］
7.2 本剤と適応疾患の分子標的薬との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染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 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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者（eGFRが60mL/min/1.73m²未満）

患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本薬の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1参照］

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。動物試験（ラット及びウサギ）では、イコトロキンラの臨床曝露量（AUC）の27倍まで胚・胎児への影響は認められなかった。ウサギの胚・胎児発生試験では、イコトロキンラの臨床曝露量（AUC）の157倍に相当する用量で、母動物の体重減少、摂餌量減少及び流産、胎児の肋骨癒合の発現頻度増加が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはない。授乳中の母ラットにイコトロキンラを経口投与したとき、哺乳児の血漿中でイコトロキンラが検出された。

9.7 小児等

12歳未満、及び12歳以上かつ体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）

ウイルス、細菌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］

11.2 その他の副作用

	3%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染、上咽頭炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

尋常性乾癬患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験4試験（PS03001試験、PS03002試験、PS03003試験及びPS03004試験）の併合解析では、52週までに本剤の投与を受けた被験者の9.6%（199/2,083例）に抗イコトロキンラ抗体が発現したが、中和抗体は認められなかった。また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（PS03005試験）において、52週までに本剤の投与を受けた被験者の15.8%（3/19例）に抗イコトロキンラ抗体が発現したが、中和抗体は認められなかった。[1)]

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 尋常性乾癬患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験4試験の併合解析の結果、本剤投与例2,367例（1,568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、0.51/100人年（8/2,367例）であり、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。[2)] また、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.13/100人年（2/2,367例）であった。［1.1、8.4参照］

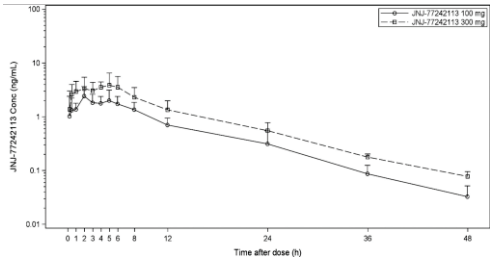
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤100mg[注)]及び300mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿中イコトロキンラ濃度は投与後2～4時間に最高濃度に達し、8～9.2時間の消失半減期で低下した。[3)]

注）承認された用法・用量は1日1回200mgである。



日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値＋標準偏差、各群6例）

日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値（標準偏差））

用量	100mg (6例)	300mg (6例)
C_{max}(ng/mL)	3.17(1.03)	4.61(2.38)
t_{max}(h)	2.00(0.25;5.00)	4.00(0.25;6.00)
AUC_{∞}(ng·h/mL)	27.5(8.01)	50.7(18.8)
$t_{1/2}$(h)	8.0(2.4)	9.2(1.6)

t_{max}：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（日本人を含む）に、本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりと推定された。[4)]（母集団薬物動態解析）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値（標準偏差））

集団	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
全体集団	2.93（1.82）	0.628（0.722）	36.7（25.2）
日本人集団	3.45（1.52）	0.645（0.378）	41.5（17.6）
12歳以上18歳未満	3.37（2.95）	0.913（1.84）	45.6（56.2）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤200mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してのC_{max}及びAUC_{last}はそれぞれ59%及び47%低下した。[5)]（外国人データ）

また、健康成人に本薬100mg錠[注)]を高脂肪食摂取2時間後に単回経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は空腹時投与と比較してそれぞれ49%及び41%低下し、高脂肪食摂取30分前に投与したときは空腹時投与と比較してそれぞれ19%及び39%低下した。[6)]（外国人データ）［7.1参照］

注）本剤の承認された製剤は200mg錠であり、承認された用法・用量は1日1回200mgである。

16.3 分布

イコトロキンラのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。血液/血漿中濃度比は0.53であった。[7)]

16.4 代謝

イコトロキンラは、異化によりペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。ヒト血漿中で検出された主な薬物関連物質は未変化体であった。[8)]

16.5 排泄

健康成人に本剤10～1,000mgを経口投与したとき、未変化体の糞中及び尿中排泄率は投与量の37～81%、及び0.001%未満であった。[9)]（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

中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに腎機能正常被験者に本剤200mgを単回経口投与したとき、イコトロキンラの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった。[10)]（外国人データ）［9.2.1参照］

腎機能障害の程度がイコトロキンラの薬物動態に及ぼす影響

	幾何平均比（90%信頼区間）腎機能障害被験者/腎機能正常被験者	
	C_{max}	AUC_{∞}
中等度腎機能障害被験者（eGFR[a)]：30以上60mL/min未満）	1.79 (1.07, 3.00)	2.47 (1.59, 3.84)

重度腎機能障害被験者（eGFR [a)]：15 以上 30mL/min 未満）	1.27 (0.74, 2.19)	2.78 (1.68, 4.60)

a) CKD-EPI 式による

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〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（PSO3001）（jRCT 番号：jRCT2031230434）

中等症から重症の局面型皮疹を有する 18 歳以上の乾癬患者及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上の乾癬患者（IGA [注1)] スコアが 3 以上、PASI [注2)] スコアが 12 以上、かつ皮疹が体表面積の 10%以上）684 例（日本人 7 例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目（co-primary endpoint）である投与 16 週後の IGA スコアが「なし」又は「軽微」かつベースラインから 2 ポイント以上の改善（以下、「IGA（0/1）」）を達成した被験者の割合及び PASI スコアがベースラインから 90%以上改善（以下、「PASI 90」）した被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高かった。本剤群に割り付けられた被験者は、投与 16 週以降も本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与され、投与 24 週後に PASI スコアがベースラインから 75%以上改善（PASI 75）又は IGA（0/1）を達成し、本剤投与に再ランダム化された被験者の投与 52 週後の PASI 90 達成率は 75.1%（127/169 例）、IGA（0/1）達成率は 78.7%（133/169 例）であった。[11)]

注 1）Investigator Global Assessment

注 2）Psoriasis Area and Severity Index

投与 16 週後の IGA 及び PASI（FAS）

	プラセボ	本剤 200mg
IGA （0/1）	8.3% (19/228 例)	64.7% [a] (295/456 例)
PASI 90	4.4% (10/228 例)	49.6% [a] (226/456 例)
PASI 100	0.4% (1/228 例)	27.0% (123/456 例)

a：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test

本剤の副作用発現頻度（全例が投与 52 週に到達した時点）は 20.8%（139/669 例[注3)]）で、主な副作用は、上気道感染 4.2%（28 例）、上咽頭炎 2.1%（14 例）であった。

注 3）18 歳以上の乾癬患者では、本剤群（投与 24 週後に PASI75 又は IGA0/1 を達成し、再無作為化時に本剤群に割り付けられた被験者、又は投与 24 週後に PASI75 及び IGA0/1 を達成せず、投与 24 週以降も本剤を投与継続された被験者、加えて再無作為化時にプラセボ群に割り付けられ投与 52 週以降本剤を投与された被験者）、プラセボ群（投与 16 週以降に本剤を投与された被験者）のうち、本剤を投与した期間の副作用を集計した。また、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上の乾癬患者では本剤群及びプラセボ群（投与 16 週以降に本剤を投与された被験者）のうち、本剤を投与した期間の副作用を集計した。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（PSO3002）（jRCT 番号：jRCT20312 30594）

中等症から重症の局面型皮疹を有する 18 歳以上の乾癬患者（IGA [注1)] スコアが 3 以上、PASI [注2)] スコアが 12 以上、かつ皮疹が体表面積の 10%以上）774 例（日本人 59 例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、デュークラバシチニブ 6 mg 又は本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目（co-primary endpoint）である投与 16 週後の IGA（0/1）を達成した被験者の割合及び PASI 90 を達成した被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高かった。本剤群に割り付けられた被験者は、投与 16 週以降も本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与され、投与 52 週後の PASI 90 達成率は 69.5%（216/311 例）、IGA（0/1）達成率は 74.0%（230/311 例）であった。[12)]

注 1）Investigator Global Assessment

注 2）Psoriasis Area and Severity Index

投与 16 週後の IGA 及び PASI

	プラセボ	デュークラバシチニブ	本剤 200mg
IGA (0/1)	10.9% (17/156 例)	50.2% (154/307 例)	68.5% [a] (213/311 例)
PASI 90	3.8% (6/156 例)	29.6% (91/307 例)	55.0% [a] (171/311 例)
PASI 100	1.3% (2/156 例)	11.1% (34/307 例)	31.2% (97/311 例)

a：p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test

本剤の副作用発現頻度（全例が投与 52 週に到達した時点）は 13.1%（96/734 例[注3)]）で、主な副作用は、上気道感染 2.9%（21 例）、上咽頭炎 1.5%（11 例）であった。

注 3）本剤群、プラセボ群（投与 16 週以降に本剤を投与された被験者）、及びデュークラバシチニブ群（投与 24 週以降に本剤を投与された被験者）のうち、本剤を投与した期間の副作用を集計した。

〈膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（PSO3005）（jRCT 番号：jRCT20712301 04）

膿疱性乾癬患者 9 例及び乾癬性紅皮症患者 10 例を対象に非盲検試験を実施した。本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 16 週後に CGI [注1)] スコアに基づく評価が軽度改善以上の患者の割合（以下、「奏効率」）は、膿疱性乾癬患者 88.9%（8/9 例）、乾癬性紅皮症患者 100.0%（10/10 例）であった。投与 52 週後の奏効率は膿疱性乾癬患者 85.7%（6/7 例）、乾癬性紅皮症患者 100.0%（7/7 例）であった。[13)]

注1） Clinical Global Impression

※膿疱性乾癬患者の治療奏効は、日本皮膚科学会の総スコアに基づいた CGI スコアを用いて評価した。

本剤の副作用発現頻度（投与 52 週後まで）は 21.1%（4/19 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、IL-23 受容体に選択的に結合するペプチドで、平衡解離定数（K_D 値）は 7.1pmol/L である。[14)] 本剤は、IL-23 と IL-23 受容体の結合を競合的に阻害することで、IL-23 受容体を介したシグナル伝達及び下流のサイトカイン産生を阻害する。

18.2 IL-23 誘導 STAT3 リン酸化に対する作用

本剤は、ヒト末梢血単核球細胞及びヒトびまん性大細胞型 B リンパ腫細胞において IL-23 刺激による STAT3 のリン酸化を阻害し、阻害活性はそれぞれ IC_{50} 値=5.6pmol/L 及び Kb 値=15.1pmol/L であった。[15)、16)]

18.3 IL-23 誘導 IFNγ産生に対する作用

本剤は、ヒト NK 細胞、並びに健康被験者及び乾癬患者由来の全血において IL-23 刺激による IFNγ の産生を抑制し、IC_{50} 値はそれぞれ 18.4pmol/L、11pmol/L 及び 9pmol/L であった。[17)、18)]

18.4 IL-23 誘導 IL-17 産生に対する作用

本剤は、ラット脾細胞においてラット IL-23 刺激による IL-17A の産生を抑制し、IC_{50} 値は 260pmol/L であった。[19)]

18.5 ラット IL-23 誘導皮膚炎モデルに対する作用

本剤の予防的経口投与は、ラット IL-23 皮内投与により誘導したラット皮膚炎モデルにおいて、耳介における IL-22、IL-17A 及び IL-17F などの炎症性サイトカインの遺伝子発現、並びに紅斑及び肥厚を抑制し、IL-23 依存性の炎症反応を改善した。[20)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イコトロキンラ塩酸塩（Icotrokinra Hydrochloride）

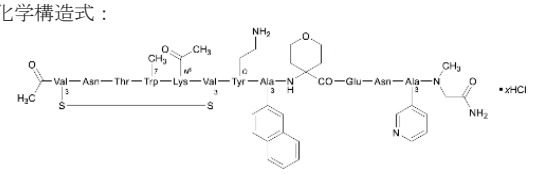
化学名：$S^{8.1}$, $S^{8.6}$-Cyclo[*N*-acetyl-3-sulfanyl-L-valyl-L-asparaginyl-L-threonyl-7-methyl-L-tryptophyl-N^6-acetyl-L-lysyl-3-sulfanyl-L-valyl-*O*-(2-aminoethyl)-L-tyrosyl-3-(naphthalen-2-yl)-L-alanyl-4-aminooxan-4-carbonyl-L-α-glutamyl-L-asparaginyl-3-(pyridin-3-yl)-L-alanyl-N^2-methylglycinamide] hydrochloride

分子式：$C_{90}H_{120}N_{20}O_{22}S_2 \cdot xHCl$

分子量：1898.17（遊離塩基として）

性状：白色の粉末

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 小児の手の届かない所に保管すること。

20.2 湿気を避けるためブリスター包装のまま保存すること。

22. 包装

30 錠［3 錠（ブリスター）×10］

23. 主要文献

1)イコトロキンラの免疫原性(20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.4.1)

2) Kimball AB, et al.: Br J Dermatol. 2015;173(5):1183-1190

3) 社内資料：イコトロキンラの単回投与試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.2）

4) 社内資料：イコトロキンラの母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.4）

5) 社内資料：イコトロキンラの食事の影響試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.2）

6) 社内資料：イコトロキンラの食事の影響試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.1）

7) 社内資料：イコトロキンラの分布（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4.1）

8) 社内資料：イコトロキンラの代謝（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）

9) 社内資料：イコトロキンラの薬物動態試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
10) 社内資料：イコトロキンラの腎機能障害試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.6）
11）社内資料：イコトロキンラの国際共同第Ⅲ相臨床試験（77242113PSO3001）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.10）
12）社内資料：イコトロキンラの国際共同第Ⅲ相臨床試験（77242113PSO3002）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.11）
13）社内資料：イコトロキンラの国内第Ⅲ相臨床試験（77242113PSO3005）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.15）
14) 社内資料：イコトロキンラの結合親和性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
15) 社内資料：ヒト PBMC における IL-23 誘導 STAT3 リン酸化及び IL-12 誘導 STAT4 リン酸化に対するイコトロキンラの阻害作用(20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
16) 社内資料：ヒト B リンパ腫細胞における IL-23 誘導 STAT3 リン酸化に対するイコトロキンラの阻害作用（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
17) 社内資料：ヒト NK 細胞における IL-23 誘導 IFNγ産生に対するイコトロキンラの阻害作用(20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
18) 社内資料：ヒト正常及び患者由来の全血における IL-23 誘導 IFNγ産生に対するイコトロキンラの阻害作用(20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.5)
19) 社内資料：ラット脾細胞における IL-23 誘導 IL-17 産生に対するイコトロキンラの阻害作用（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
20) 社内資料：IL-23 誘導皮膚炎モデルにおけるイコトロキンラの病態改善作用（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.4.1）

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

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

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

(2) 設定根拠

イコトロキンラ（以下本剤）の効能・効果（案）は，主に日本を含む国際共同第 3 相試験の 77242113PSO3001 試験（以下 PSO3001 試験）及び 77242113PSO3002 試験（以下 PSO3002 試験），海外第 3 相試験の 77242113PSO3003 試験（以下 PSO3003 試験），並びに国内第 3 相試験の 77242113PSO3005 試験（以下 PSO3005 試験）の結果に基づき設定した。

PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3003 試験は，いずれもランダム化，二重盲検，プラセボ対照デザイン（PSO3002 試験は実薬のデュークラバシチニブも対照）で，本剤 200 mg を 1 日 1 回（QD）投与した。PSO3001 試験及び PSO3002 試験は，光線療法又は全身療法の対象で，皮疹（病変面積）が体表面積の 10%以上を占める中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とし，組み入れられた被験者の大部分（約 70%）は既存の局所療法（外用療法）1 剤以上で効果不十分であった。PSO3003 試験は，既存の局所療法（外用療法）で効果不十分で，特定部位（頭皮，性器又は手足）に病変を有する尋常性乾癬患者を対象とした。

PSO3001 試験及び PSO3002 試験の共主要評価項目は，いずれも Week 16 の医師による全般的評価（IGA）スコア 0/1 反応率（IGA スコアが「0 又は 1」かつベースラインから 2 グレード以上の改善を達成した被験者の割合）及び乾癬の面積及び重症度指標（PASI）90 反応率（PASI がベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）であり，両試験ともに，共主要評価項目を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤 200 mg QD 群で統計学的に有意に高く（いずれも $p<0.001$），主な副次評価項目でもプラセボに対する本剤の優越性が検証された【2.7.6.10】【2.7.6.11】。また，PSO3002 試験では，Week 16 及び 24 の主な副次評価項目全てで本剤のデュークラバシチニブに対する優越性が検証された。PSO3001 試験及び PSO3002 試験のいずれにおいても，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分であった被験者に対する本剤の有効性も確認された【2.7.3.3.3 (4)】。PSO3003 試験の主要評価項目である Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率は，プラセボ群と比較して本剤 200 mg QD 群で統計学的に有意に高く（$p<0.001$），特定部位病変に対する評価項目でも本剤の有効性が確認された【2.7.6.12】。

PSO3001 試験の日本人被験者数は限られていたが，PSO3001 試験及び PSO3002 試験ともに，共主要評価項目では本剤を投与された日本人集団でも全体集団とおおむね同程度の有効性が認められた【2.5.4.3.1】。PSO3002 試験では，主な副次評価項目でも全体集団と日本人集団でおおむね同程度の有効性が認められた。

PSO3005 試験は，膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EP）を有する日本人患者を対象としたオープンラベル試験で，全ての被験者に本剤 200 mg を QD 投与した。主要評価項目である Week 16 の治療奏効を達成した被験者の割合は，GPP 被験者で 88.9%（8/9 例）及び EP 被験者で 100.0%（10/10 例）であった【2.7.6.15】。

いずれの試験でも，本剤の忍容性は良好であり，日本人特有の安全性上の懸念も認められなかった。尋常性乾癬患者を対象とした PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3003 試験に 77242113PSO3004 試験を加えた第 3 相試験 4 試験の併合解析の結果，本剤の副作用として特定された事象もなかった（5.3.5.3.5）。

以上のとおり，尋常性乾癬，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する患者に対する本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好で，既存治療で効果不十分な患者に対して有効性が期待できると判断し，上記の申請効能・効果（案）を設定した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には，イコトロキンラとして 1 日 1 回 200 mg を起床時に空腹の状態で経口投与する。

(2) 設定根拠

1) 用法の設定根拠

第 3 相試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3005 試験）のイコトロキンラの用法は，臨床薬理試験（77242113PSO1003 試験，以下 PSO1003 試験）及び国際共同第 2b 相試験（77242113PSO2001 試験，以下 PSO2001 試験）並びに母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析の結果に基づき設定した。PSO1003 試験で海外健康被験者を対象に食事の影響を検討した結果，第 2 相試験用製剤（100 mg 即放錠）のバイオアベイラビリティは食事のタイミング（食後 2 時間，食後 1 時間又は食前 30 分に治験薬投与）にかかわらず低下した【2.7.6.1】。そのため，第 3 相試験では，本剤（200 mg 即放錠）の用法を起床時のほぼ同時刻に空腹の状態（投与前の 2 時間及び投与後の 30 分間は絶食）で 240 mL の水とともにそのまま飲み込むこととした。12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の青少年被験者も組入れ対象とした 3 試験（PSO3001 試験，PSO3003 試験及び PSO3005 試験）では，青少年被験者が錠剤を飲み込むことが困難な場合には，治験薬をコップ 1 杯の水に懸濁し，15 分以内に服用してもよいこととした。第 3 相試験で本剤 200 mg を最長 52 週間 QD 投与した結果，これら全ての試験で本剤の有効性及び安全性が確認された。なお，77242113PSO1006 試験で第 3 相試験用製剤（200 mg 即放錠）を用いて海外健康被験者を対象に本剤 200 mg を食事とともに投与したときの C_{max} 及び AUC は，空腹時投与したときと比較して低下した【2.7.6.2】。また，海外健康被験者を対象とした 77242113PSO1009 試験で本剤 200 mg（200 mg 即放錠）を全乳又はショ糖溶液とともに空腹時投与したときの C_{max} 及び AUC は，非炭酸水とともに投与したときと比較して低く，カフェイン溶液では非炭酸水と同程度であった【2.7.6.3】。

以上より，本剤の用法（案）を「1 日 1 回，起床時に空腹の状態で経口投与」とした。

2) 用量の設定根拠

日本を含む国際共同第 2b 相試験（PSO2001 試験）で，中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に，本剤 5 用量［25 mg QD，50 mg QD，25 mg 1 日 2 回（BID），100 mg QD 及び 100 mg BID］のいずれか又はプラセボを二重盲検下で 16 週間投与した結果，主要評価項目である PASI 75 反応率（PASI がベースラインから 75%以上改善した被験者の割合）は本剤 100 mg BID 群が最も高く，統計学的に有意な用量反応性が示された【2.7.6.8】。有害事象の発現割合に明らかな用量依存的傾向は認められず，長期継続投与試験（77242113PSO2002 試験）で PSO2001 試験と同一の投与レジメンを継続投与した結果，投与 52 週後の有害事象の発現割合にも明らかな用量依存的傾向は認められなかった【2.7.6.9】。母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析の結果，本剤 100 mg BID と 200 mg QD は同程度の有効性を示すと考えられ，母集団薬物動態解析モデルを用いたモデリング＆シミュレーションの結果，体重 40 kg 以上の青少年に対する本剤 200 mg QD 投与の安全性の懸念も示唆されなかったため【2.7.2.3.5】，患者の服薬遵守及び簡便性の観点から，第 3 相試験の本剤の用量を青少年（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）も含めて 200 mg QD とした。

PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3005 試験で，本剤 200 mg を 1 日 1 回最長 52 週間経口投与した結果，いずれの試験でも一貫して有効性及び安全性が確認され【2.7.6.10】【2.7.6.11】【2.7.6.12】【2.7.6.15】，日本人集団でも本剤 200 mg QD の有効性及び安全性が認められた【2.7.3.2】【2.7.4.5.5】。また，青少年被験者が比較可能例数組み入れられた PSO3001 試験で，本剤 200 mg QD の青少年患者に対する有効性及び安全性も確認された【2.7.3.3.3 (2)】【2.7.4.5.1.1】。日本人青少年被験者は PSO3001 試験のプラセボ群に組み入れられた 1 例のみであったが，全体集団と日本人集団・東アジア人集団・青少年被験者で一貫した結果が認められ，民族や年齢による影響が認められなかったこと，またイコトロキンラ投与に切り替えた後の日本人青少年被験者の結果を踏まえると，日本人青少年患者でも同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた【2.5.4.3.4 (3)】【2.5.5.5.5.2】。

以上より，成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対する本剤の用量（案）を「1 日 1 回 200 mg」とした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設、あるいは当該医療施設との連携下において、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、8.4、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、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、光線療法を含む既存の全身療法（分子標的薬を除く）の適用を十分に勘案すること。［5.参照］	1.1, 1.2：既承認の乾癬治療薬の添付文書の記載状況を踏まえ設定した。 1.3：本剤投与開始前の注意喚起として全身療法の適用を勘案する必要があるため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 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	2.1：重篤な感染症の患者では，本剤投与により症状が悪化するおそれがあることから設定した。 2.2：活動性結核の患者では，本剤投与により症状が悪化するおそれがあることから設定した。 2.3：一般的な注意事項として，本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症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（分子標的薬を除く）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。 ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。	・本剤の臨床試験の対象集団及び既承認の乾癬治療薬の添付文書を参考に設定した。国際共同第 3 相試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験）では，光線療法又は全身療法の対象で，皮疹（病変面積）が体表面積の 10%以上の尋常性乾癬患者を対象としていた。PSO3001 試験及び PSO3002 試験で，組み入れられた被験者の大部分が既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分だった【2.7.3.3.3(4)】。また，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分であった集団及び当該集団のうち全身療法未治療の集団に対する本剤の有効性も確認された【2.7.3.3.3(4)】。以上の臨床試験結果に加えて，既承認の乾癬治療薬の添付文書も参考に設定した。 ・本剤の臨床試験で，中等症～重症の尋常性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症患者を対象としたことを踏まえて設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤の吸収は食事による影響を受けることから、本剤は起床時に空腹の状態で水にて服用すること。また、服用後 30 分は食事を避けること。［16.2.1 参照］ 7.2 本剤と適応疾患の分子標的薬との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 7.3 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。	7.1：食事の影響試験である PSO1003 試験及び PSO1006 試験の結果から，空腹時投与と比較して，食事の内容によらず食後投与では本薬の曝露量の低下が認められた。また，食事のタイミングについて，食後 2 時間，食後 1 時間又は食前 30 分のいずれであっても，空腹時と比較して本薬の曝露量の低下が認められたことから，第Ⅲ相試験における本剤の投与方法は「起床時に空腹の状態で水にて経口投与し，服用後 30 分は飲食をしないこと」とされた。このことを踏まえ，本剤の投与方法に関する注意喚起を設定した。 7.2：適応疾患の分子標的薬との併用について，安全性及び有効性は確立されていないことから設定した。 7.3：本剤の臨床試験の成績に基づき，本剤の投与継続に関する注意喚起を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］ 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。 8.4 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］	8.1：本剤投与により，感染のリスクが増大する可能性を否定できないことから設定した。 8.2：本剤投与により，結核の活動化が発現する可能性を否定できないことから設定した。 8.3：生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため，設定した。 8.4：本剤との因果関係は明確ではないが，臨床試験にて悪性腫瘍が発現していることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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	9.1.1：本剤投与により，感染のリスクが増大する可能性を否定できないことから設定した。 9.1.2：結核の既往歴のある患者では，本剤投与により，結核を活動化させるおそれがあるため，本剤投与開始前に適切な抗結核薬の投与を考慮する必要があることから設定した。
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者（eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満） 患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本薬の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1 参照］	臨床試験において中等度以上の腎機能障害を有する患者における本剤の投与経験は限られており，本薬の曝露量増加も予測されていることから，当該患者における安全性情報は十分ではないため設定した。
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。 動物試験（ラット及びウサギ）では、イコトロキンラの臨床曝露量（AUC）の 27 倍まで胚・胎児への影響は認められなかった。ウサギの胚・胎児発生試験では、イコトロキンラの臨床曝露量（AUC）の 157 倍に相当する用量で、母動物の体重減少、摂餌量減少及び流産、胎児の肋骨癒合の発現頻度増加が認められた。	妊娠中の患者に対する本剤投与の安全性は確立されていない。胚・胎児発生に関する試験において，ラットでは，イコトロキンラの臨床曝露量（AUC）の 297 倍まで発生毒性は認められなかった。ウサギでは，イコトロキンラの臨床曝露量（AUC）の 157 倍で母動物の体重減少，摂餌量減少及び流産，胎児の肋骨癒合の発現頻度増加が認められたが，発生毒性に対する NOAEL における曝露量（AUC）は臨床曝露量の 27 倍であり，ICH S5(R3)において「通常、MRHD における曝露量の 25 倍を超える曝露量でのみ生じる影響は、医薬品の臨床使用において懸念は小さい」と記載されていることを踏まえて設定した。
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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはない。授乳中の母ラットにイコトロキンラを経口投与したとき、哺乳児の血漿中でイコトロキンラが検出された。	本剤のヒトにおける乳汁移行に関するデータはないが、動物（ラット）ではイコトロキンラが乳汁中に移行する可能性があることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7 小児等
12 歳未満、及び 12 歳以上かつ体重 40kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>12 歳未満，及び 12 歳以上かつ体重 40kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性及び有効性のデータは得られていないため，設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）
ウイルス、細菌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］
11.2 その他の副作用
<table><tr><td></td><td>3%未満</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>上気道感染、上咽頭炎</td></tr></table></td><td>PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験の 4 試験併合集団における，プラセボ対象期間での治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合及びデータカットオフまでの本剤投与例における因果関係が否定できない事象の発現割合に基づき検討し，副作用を特定した。
発現頻度は，プラセボ対象期間で同 4 試験を併合した結果に基づき記載し，重篤な感染症については発現がみられなかったことから頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。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。</td><td>14.1：平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」を参照し設定した。</td></tr>
<tr><td>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
尋常性乾癬患者を対象とした国際共同及び海外第III相臨床試験 4 試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験）の併合解析では、52 週までに本剤の投与を受けた被験者の 9.6%（199/2,083 例）に抗イコトロキンラ抗体が発現したが、中和抗体は認められなかった。また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第III相試験（PSO3005 試験）において、52 週までに本剤の投与を受けた被験者の 15.8%（3/19 例）に抗イコトロキンラ抗体が発現したが、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 尋常性乾癬患者を対象とした国際共同及び海外第III相臨床試験 4 試験の併合解析の結果、本剤投与例 2,367 例（1,568 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、0.51/100 人年（8/2,367 例）であり、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。また、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.13/100 人年（2/2,367 例）であった。［1.1、8.4 参照］</td><td>15.1.1： 臨床試験における抗イコトロキンラ抗体の発現状況を記載した。

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ため設定した。

15.1.3：悪性腫瘍と本剤との関連性は明らかではないが，臨床試験における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。</td></tr>
</table>