

市販直後調査

潰瘍性大腸炎*:2025年5月~11月
クローン病†:2025年6月~11月‡*対象:中等症から重症の潰瘍性大腸炎
(既存治療で効果不十分な場合に限る)
†対象:中等症から重症の活動期クローン病
(既存治療で効果不十分な場合に限る)
‡:潰瘍性大腸炎とクローン病を1つの市販
直後調査として行い、クローン病は、承認と
なった2025年6月から対象となる。

2025年6月(第12版)

日本標準商品分類番号 873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

トレムフィア[®] 皮下注100mgシリンジ
皮下注200mgシリンジ
皮下注200mgペン
点滴静注200mgTremfya[®] Subcutaneous Injection/Intravenous Infusion グセルクマブ(遺伝子組換え)製剤生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{*}

※注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	トレムフィア [®] 皮下注100mgシリンジ:注射剤(プレフィルドシリンジ) トレムフィア [®] 皮下注200mgシリンジ:注射剤(プレフィルドシリンジ) トレムフィア [®] 皮下注200mgペン:注射剤(ペン) トレムフィア [®] 点滴静注200mg:注射剤(バイアル)																				
製剤の規制区分	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																				
規格・含量	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 1バイアル20mL中グセルクマブ(遺伝子組換え)200mg含有																				
一般名	和名:グセルクマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Guselkumab(Genetical Recombination)(JAN)																				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>発売年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>皮下注100mgシリンジ</td><td>2018年3月23日</td><td>2018年5月22日</td><td>2018年5月22日</td></tr><tr><td>皮下注200mgシリンジ</td><td>2025年3月27日</td><td>2025年5月21日</td><td>2025年5月21日</td></tr><tr><td>皮下注200mgペン</td><td>2025年3月27日</td><td>2025年5月21日</td><td>2025年5月21日</td></tr><tr><td>点滴静注200mg</td><td>2025年3月27日</td><td>2025年5月21日</td><td>2025年5月21日</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日	皮下注100mgシリンジ	2018年3月23日	2018年5月22日	2018年5月22日	皮下注200mgシリンジ	2025年3月27日	2025年5月21日	2025年5月21日	皮下注200mgペン	2025年3月27日	2025年5月21日	2025年5月21日	点滴静注200mg	2025年3月27日	2025年5月21日	2025年5月21日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日																		
皮下注100mgシリンジ	2018年3月23日	2018年5月22日	2018年5月22日																		
皮下注200mgシリンジ	2025年3月27日	2025年5月21日	2025年5月21日																		
皮下注200mgペン	2025年3月27日	2025年5月21日	2025年5月21日																		
点滴静注200mg	2025年3月27日	2025年5月21日	2025年5月21日																		
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入):ヤンセンファーマ株式会社																				
医薬情報担当者の連絡先																					
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日及び会社休日を除く) 医薬品情報サイト:www.janssenpro.jp																				

本IFは皮下注製剤の2025年6月改訂(第6版)及び点滴静注製剤の2025年6月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	5
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6
6. RMPの概要	6
II. 名称に関する項目	7
1. 販売名	7
2. 一般名	7
3. 構造式又は示性式	8
4. 分子式及び分子量	8
5. 化学名(命名法)又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
<<皮下注製剤>>	
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
<<点滴静注製剤>>	
1. 剤形	13
2. 製剤の組成	13
3. 添付溶解液の組成及び容量	14
4. 力価	14
5. 混入する可能性のある夾雑物	14
6. 製剤の各種条件下における安定性	14
7. 調製法及び溶解後の安定性	14
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14
9. 溶出性	14
10. 容器・包装	14
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15

2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 臨床成績	23
VI. 薬効薬理に関する項目	76
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	76
2. 薬理作用	76
VII. 薬物動態に関する項目	87
1. 血中濃度の推移	87
2. 薬物速度論的パラメータ	106
3. 母集団（ポピュレーション解析）	107
4. 吸収	108
5. 分布	108
6. 代謝	109
7. 排泄	109
8. トランスポーターに関する情報	109
9. 透析等による除去率	109
10. 特定の背景を有する患者	109
11. その他	109
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	110
1. 警告内容とその理由	110
2. 禁忌内容とその理由	111
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	111
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	111
5. 重要な基本的注意とその理由	112
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	113
7. 相互作用	114
8. 副作用	114
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	127
10. 過量投与	127
11. 適用上の注意	127
12. その他の注意	129
IX. 非臨床試験に関する項目	133
1. 薬理試験	133
2. 毒性試験	133
X. 管理的事項に関する項目	136
1. 規制区分	136
2. 有効期間	136
3. 包装状態での貯法	136
4. 取扱い上の注意	136
5. 患者向け資材	136
6. 同一成分・同効薬	136
7. 国際誕生年月日	136
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	136
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	137
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	137
11. 再審査期間	138

12. 投薬期間制限に関する情報	138
13. 各種コード	138
14. 保険給付上の注意	138
XI. 文献	139
1. 引用文献	139
2. その他の参考文献	140
XII. 参考資料	141
1. 主な外国での発売状況	141
2. 海外における臨床支援情報	144
XIII. 備考	147
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	147
2. その他の関連資料	147

略語表

6-MP	6-mercaptopurine (6-メルカプトプリン)
ACR	米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology)
ADCC	抗体依存性細胞傷害活性 (antibody dependent cellular cytotoxicity)
ADT	Advanced Therapy
AZA	azathioprine (アザチオプリン)
BIO-Failure	biologic therapy failure or intolerance (生物学的製剤で効果不十分又は忍容性不良)
BSA	Body Surface Area
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CD	Crohn's Disease (クローン病)
CD64	cluster of differentiation 64
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDC	補体依存性細胞傷害活性 (complement dependent cytotoxicity)
CGI	Clinical Global Impression
CI	信頼区間
C _{max}	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CON-Failure	conventional therapy failure or intolerance (既存治療で効果不十分又は忍容性不良)
CRP	C反応性たん白質 (C-reactive protein)
CSR	治験総括報告書 (Clinical Study Report)
CYP	チトクローム (cytochrome)
DLQI	皮膚疾患特異的QOL尺度 (Dermatology Life Quality Index)
EE	早期離脱 (early escape)
EP	乾癬性紅皮症 (erythrodermic psoriasis)
EQ-5D	uroQOL 5項目質問票
E-R	exposure-response (曝露-反応)
Fc γ R I	Fc γ 受容体サブタイプ I (Fc γ receptor subtype I)
GPP	膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis)
HAQ-DI	健康評価質問票-機能障害指数 (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)
HRP	Horseradish peroxidase
IBDQ	炎症性腸疾患QOL質問票 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
IFN	インターフェロン (interferon)
IGA	医師による全般的評価 (Investigator's Global Assessment)
IL	インターロイキン (interleukin)
JAK	ヤヌスキナーゼ (Janus kinase)
JDA	日本皮膚科学会 (Japanese Dermatological Association)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	最小二乗 (least squares)

MAPK	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase)
MCS	精神的側面 (mental component summary)
MMRM	mixed-model for repeated measures
MTX	メトトレキサート (methotrexate)
NAPSI	爪乾癬の面積及び重症度指標 (Nail Psoriasis Severity Index)
PASI	乾癬の面積及び重症度指標 (Psoriasis Area and Severity Index)
PBMC	ヒト末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cell)
PCS	身体的側面 (physical component summary)
PGA	医師による全般的評価 (Physician's Global Assessment)
PI3K	ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (phosphatidylinositol 3-kinase)
PPP	掌蹠膿疱症 (Palmo-Plantar Pustulosis)
PPPASI	掌蹠膿疱症の面積及び重症度指標 (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index)
PPSI	掌蹠膿疱症の重症度指標 (Palmoplantar Pustulosis Severity Index)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS Fatigue SF 7a	PROMIS Fatigue 7-items Short Form
PsA	乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis)
Q4W	4週間隔 (every 4 weeks)
Q8W	8週間隔 (every 8 weeks)
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF-36	健康調査36項目質問票 (36-Item Short Form Health Survey Questionnaire)
ss-IGA	医師による頭皮の全般的評価 (Scalp Specific Investigator's Global Assessment)
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
t _{1/2}	半減期 (eliminate half-life)
TF	治療無効 (treatment failure)
t _{max}	最高血清中濃度到達時間 (time correspondent to maximum)
TNF α	腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor alpha)
VAS	視覚的アナログスケール (visual analogue scale)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トテムフィア[®]〔一般名：グセルクマブ（遺伝子組換え）〕（以下、本剤）は、ヒトインターロイキン（IL）-23のp19サブユニットタンパク質と結合するヒト型免疫グロブリンG1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体である。本剤はIL-23受容体へのIL-23の結合を阻害し、細胞内シグナル伝達並びにそれに続く活性化及びサイトカイン産生を抑制する。

<乾癬・掌蹠膿疱症>

乾癬^{註1)}患者を対象とした本剤の開発として、海外第I相試験（CNT01959PSO1001試験）、国内第I相試験（CNT01959PSO1002試験）及び海外第II相試験（CNT01959PSO2001試験）を実施した。これらの結果を踏まえて実施した国内第III相試験（CNT01959PSO3004試験）において、日本人の局面型皮疹を有する乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）^{註1)}における有効性及び安全性が確認された。また、活動性乾癬性関節炎^{註1)}患者を対象とした海外第II相試験（CNT01959PSA2001試験）、膿疱性乾癬^{註1)}患者及び乾癬性紅皮症^{註1)}患者を対象とした国内第III相試験（CNT01959PSO3005試験）においても、本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より、「既存治療で効果不十分な右記疾患：尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能又は効果で、2018年3月に製造販売承認を取得した。

さらに、日本人掌蹠膿疱症^{註1)}患者を対象とした国内第II相試験（CNT01959PPP2001試験）及び国内第III相試験（CNT01959PPP3001試験）において本剤の有効性及び安全性が確認され、2018年11月に「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」が効能又は効果として追加承認された。

<潰瘍性大腸炎、クローン病>

潰瘍性大腸炎は代表的な炎症性腸疾患の一つで、下痢、直腸出血、体重減少、腹痛、便意切迫、疲労、発熱といった症状を呈し、関節炎等の腸管外の合併症も認められる⁴⁴⁻⁴⁶⁾。慢性的に寛解と再燃を繰り返す特徴があり、患者の15%は入院を要する急性増悪を起こす⁴⁷⁾。潰瘍性大腸炎の主な治療目標は、寛解の導入と維持、QoLの改善、コルチコステロイドの長期使用の回避及びがん化リスクの最小化であり⁴⁸⁾、組織学的寛解は長期予後改善の因子の一つと考えられている⁴⁹⁾。これらのことから、既存治療又はADT(advanced therapy)に対して効果不十分又は忍容性がない潰瘍性大腸炎患者では、新たな治療選択肢が求められている。

もう一つの代表的な炎症性腸疾患であるクローン病は、免疫異常などの関与が考えられる原因不明の肉芽腫性炎症性疾患であり、主に若年者で発症する。小腸や大腸を中心とした浮腫や潰瘍、腸管狭窄や瘻孔等の特徴的な病態が口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こる可能性があり、消化管以外にも種々の合併症を伴う全身性疾患としての対応を必要とする。クローン病は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗性を示すため、その治療目標は疾患活動性のコントロールやQoL改善のみならず、粘膜治癒を発症早期から達成し、腸管切除回避といった長期予後の改善につなげることである⁶⁸⁾。そのため、既存治療又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性不良のクローン病患者では、新たな治療選択肢が求められている。

IL-23/IL-17経路は多くの免疫性疾患の病態生理に関連する慢性炎症に関与することや、IL-23/IL-23Rの遺伝子多型は炎症性腸疾患の罹患率に関連することが報告されている⁵⁰⁻⁵⁵⁾。そこで、既存治療〔6-メルカプトプリン（6-MP）^{註2)}、アザチオプリン（AZA）又はコルチコステロイド〕又はadvanced therapy〔TNF α拮抗薬、ベドリズマブ（遺伝子組換え）又はトファシチニブ〕で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎^{註1)}患者を対象に国際共同第II b/ III相試験（CNT01959UCO3001試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。

以上より、新たに本剤皮下注100mgシリンジが「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）」の効能又は効果ならびに用法及び用量追加の承認を2025年3月に取得した。さらに1回の皮下注射でグセルクマブ200mgを投与するため、200mg/2mLの濃度のプレフィルドシリンジに針刺し防止機能システムを装着した本剤皮下注200mgシリンジ及びオートインジェクターを装着した皮下注200mgペンを開発し、「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）」を効能又は効果として、2025年3月に製造販売承認を取得した。また、本剤点滴静注200mgが「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として、2025年3月に製造販売承認を取得した。

既存治療〔コルチコステロイド、6-メルカプトプリン（6-MP）^{註2)}、アザチオプリン（AZA）又はメトレキサート（MTX）^{註3)}〕又は生物学的製剤〔TNF α拮抗薬又はベドリズマブ〕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^{註1)}患者を対象とした国際共同第II / III相試験（CNT01959CRD3001試験）、国際共同第III相試験（CNT01959CRD3004試験）及び国内第III相試験（CNT01959CRD3003試験）において、本剤の有効性及び安全

性が確認され、2025年6月に「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り)」を効能又は効果として追加承認を取得した。同時に、国際共同第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3004試験)において、中等症から重症の活動期クローン病の導入期の治療として本剤を皮下投与した際の有効性と安全性が確認されたことから、本剤皮下注製剤を用いた導入期の治療が承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. IL-23p19を特異的に阻害する、本邦初のヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤である。(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
2. 本剤皮下注100mgシリンジは皮膚疾患では、既存治療で効果不十分な次の5疾患の効能又は効果を有する：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。
3. 本剤は既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症患者に対し、有効性を示した。

【国内第Ⅲ相臨床試験：CNTO1959PSO3004試験】^{注4)}

- ・中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者において、本剤100mg皮下投与16週後のIGA0/1^{*1}は88.9% (56/63例)であった〔検証的解析結果、 $p < 0.001$ vs. プラセボ群 7.8% (5/64例)、Fisherの正確検定〕。また、投与16週後のPASI 90^{**2}は69.8% (44/63例)〔検証的解析結果、 $p < 0.001$ vs. プラセボ群 0% (0/64例)、Fisherの正確検定〕、ベースライン時にss-IGAスコア^{**3}が2以上の患者におけるss-IGA 0/1反応率は82.8% (48/58例)であった〔 $p < 0.001$ vs. プラセボ群 10.5% (6/57例)、多重性調整なし、Fisherの正確検定〕。(「Ⅴ.(4)検証的試験」参照)

【国内第Ⅲ相臨床試験：CNTO1959PSO3005試験】^{注4, 5)}

- ・膿疱性乾癬患者において、本剤50mg皮下投与16週後に奏効^{**4}を示した患者数は9例中7例であった。また、乾癬性紅皮症患者では11例中10例(90.9%)であった(50mg投与)。(「Ⅴ.(5)患者・病態別試験」参照)

【海外第Ⅱa相臨床試験：CNTO1959PSA2001試験】

- ・活動性乾癬性関節炎患者における本剤100mg皮下投与24週時のACR 20改善率^{**5}は58.0% (58/100例)であった〔検証的解析結果、 $p < 0.001$ vs. プラセボ群 18.4% (9/49例)、TNF α 阻害薬の投与歴を層別因子としたCMH検定、海外データ〕。(「Ⅴ.(3)用量反応探索試験」参照)

【国内第Ⅲ相臨床試験：CNTO1959PPP3001試験】

- ・既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症患者において、本剤100mg皮下投与16週後のPPPASI^{**6}合計スコアのベースラインからの平均変化量は-15.08であった〔検証的解析結果、 $p < 0.001$ vs. プラセボ群 -7.79、投与群(本剤100mg、200mg又はプラセボ)、喫煙の有無(喫煙又は非喫煙)、評価時点(2、4、8、12、16週)及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時のPPPASI合計スコアを共変量としたMMRM〕。(「Ⅴ.(4)検証的試験」参照)

4. 本剤点滴静注200mgは中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)及び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り)の効能又は効果を有し、本剤皮下注100mgシリンジ、200mgシリンジ、本剤皮下注200mgペンは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り)及び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り)の効能又は効果を有する。
5. 本剤は既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に対し、有効性を示した。

【国際共同第Ⅲ相臨床試験：CNTO1959UCO3001試験(寛解導入試験2)】

- ・既存治療(コルチコステロイド、免疫調節薬)又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者において、主要評価項目である投与開始後12週時点の臨床的寛解(Clinical Remission)^{**7}達成率は本剤200mg点滴静注群で22.6% (95/421例)であった〔検証的解析結果、 $p < 0.001$ vs. プラセボ点滴静注群 7.9% (22/280例)、群間差：14.9% (95%信頼区間：9.9%、19.9%)、Advanced therapy (ADT)不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無を層別因子としたCMH χ^2 検定〕。(「Ⅴ.(4)検証的試験」参照)

【国際共同第Ⅲ相臨床試験：CNT01959UCO3001試験（寛解維持試験）】^{注6)}

・寛解導入試験で臨床的改善(Clinical Response)^{**8}が認められた患者のうち、44週時点の臨床的寛解達成率はプラセボ皮下注群で18.9% (36/190例)、本剤皮下注100mg (Q8W) 群で45.2% (85/188例) 及び本剤皮下注200mg (Q4W) 群で50.0% (95/190例) であり、本剤皮下注両群のプラセボ皮下注群に対する優越性が検証された[検証的解析結果、両群ともに $p < 0.001$, vs. プラセボ皮下注群[群間差 25.2% (95%信頼区間:16.4%、33.9%) 及び29.5% (95%信頼区間:20.9%、38.1%)]、維持試験開始時の臨床的寛解(達成、未達成)及び導入試験での投与群を層別因子としたCMH χ^2 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]。(「V.(4) 検証的試験」参照)

6. 本剤は既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病患者に対し、有効性を示した。

【国際共同第Ⅲ相試験 (CNT01959CRD3001: GALAXI 2)】

< 主要評価項目①: 12週時の臨床的改善 (Clinical Response) ^{**9} 及び48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) ^{**10} >

既存治療(コルチコステロイド、免疫調節薬)又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者において、12週時の臨床的改善及び48週時の臨床的寛解の達成率は、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群で54.8% (80/146例) 及び本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群で49.0% (70/143例) であった[検証的解析結果、いずれも $p < 0.001$ vs. プラセボ群 11.8% (9/76例)、群間差:42.8% (95%信頼区間:31.6、53.9) 及び38.1% (95%信頼区間:27.3、48.9)、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法による共通リスク差の検定] (「V.(4) 検証的試験」参照)。

< 主要評価項目②: 12週時の臨床的改善及び48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response) ^{**11} >

既存治療(コルチコステロイド、免疫調節薬)又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者において、12週時の臨床的改善及び48週時の内視鏡的改善の達成率は、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群で38.4% (56/146例) 及び本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群で39.2% (56/143例) であった[検証的解析結果、いずれも $p < 0.001$ vs. プラセボ群 5.3% (4/76例)、群間差:32.9% (95%信頼区間:23.5、42.4) 及び33.7% (95%信頼区間:24.1、43.2)、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法による共通リスク差の検定] (「V.(4) 検証的試験」参照)。

【国際共同第Ⅲ相試験 (CNT01959CRD3001: GALAXI 3)】

< 主要評価項目①: 12週時の臨床的改善及び48週時の臨床的寛解 >

既存治療(コルチコステロイド、免疫調節薬)又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者において、12週時の臨床的改善及び48週時の臨床的寛解の達成率は、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群で48.0% (72/150例) 及び本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群で46.9% (67/143例) であった[検証的解析結果、いずれも $p < 0.001$ vs. プラセボ群 12.5% (9/72例)、群間差:35.0% (95%信頼区間:23.5、46.5)、及び34.2% (95%信頼区間:23.2、45.3)、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法による共通リスク差の検定] (「V.(4) 検証的試験」参照)。

< 主要評価項目②: 12週時の臨床的改善及び48週時の内視鏡的改善 >

既存治療(コルチコステロイド、免疫調節薬)又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者において、12週時の臨床的改善及び48週時の内視鏡的改善の達成率は、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群で36.0% (54/150例) 及び本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群で33.6% (48/143例) であった[検証的解析結果、いずれも $p < 0.001$ vs. プラセボ群 5.6% (4/72例)、群間差:30.8% (95%信頼区間:21.3、40.3) 及び27.9% (95%信頼区間:18.7、37.1)、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法による共通リスク差の検定] (「V.(4) 検証的試験」参照)。

【国際共同第Ⅲ相試験 (CNT01959CRD3004:GRAVITI)】

既存治療(コルチコステロイド、免疫調節薬)又は生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者において、主要評価項目である12週時の臨床的寛解の達成率は、本剤皮下注400mg併合群で56.1% (129/230例)であった〔検証的解析結果、 $p < 0.001$ vs. プラセボ皮下注群21.4% (25/117例)、群間差:34.9% (95%信頼区間:25.1、44.6)、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)を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定〕(「V.(4)検証的試験」参照)。

7. 本剤皮下注100mgシリンジは、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対して、1回100mgを初回、4週後に投与し、以降8週間隔で投与する。
8. 本剤皮下注100mgシリンジ、皮下注200mgシリンジは、プレフィルドシリンジ(PFS)に、針刺し防止機能システムを装着した注射剤である。本剤皮下注200mgペンは、PFSにオートインジェクターを装着した注射剤である。
9. 本剤点滴静注200mgは、既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法として1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する製剤である。本剤皮下注100mgシリンジは本剤点滴静注200mgによる導入療法終了8週後から1回100mgを8週間隔で皮下投与する。なお、本剤皮下注200mgシリンジ、本剤皮下注200mgペンは患者の状態に応じて、本剤点滴静注200mgによる導入療法終了4週後以降に、1回200mgを4週間隔で皮下投与することもできる。
10. 本剤点滴静注200mgは、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病の治療として1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する製剤である。本剤皮下注製剤は通常、成人には1回400mgを初回、4週後、8週後に皮下投与する。本剤点滴静注又は皮下注製剤の投与開始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、本剤点滴静注又は皮下注製剤の投与開始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。
11. 重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症(アナフィラキシー:血管浮腫、蕁麻疹、発疹等)等が報告されている。

＜本剤皮下注製剤＞

その他の副作用(頻度不明を除く)として注射部位反応(3%以上)、気道感染(3%未満)、白癬感染(3%未満)、単純ヘルペス(3%未満)、頭痛(3%未満)、下痢(3%未満)、関節痛(3%未満)、トランスアミナーゼ上昇(3%未満)、好中球数減少(3%未満)が報告されている。

＜本剤点滴静注製剤＞

その他の副作用(頻度不明を除く)として気道感染(1%以上)、頭痛(1%以上)、単純ヘルペス(1%未満)、下痢(1%未満)、関節痛(1%未満)、注射部位反応(1%未満)、トランスアミナーゼ上昇(1%未満)、好中球数減少(1%未満)が報告されている。

なお、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果もご参照ください。

※1:IGAスコア「0又は1」を達成した患者の割合

※2: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

※3:医師による頭皮の全般的評価(Scalp Specific Investigator's Global Assessment)

※4:CGIスコア「1、2又は3」より「著明改善、中等度改善又は軽度改善」

※5:ACR基準評価(米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準)がベースラインから20%以上改善した患者の割合

※6:掌蹠病変面積の縮小及び重症度(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index:PPPASI)

※7:Mayoスコアのうち排便回数サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び内視鏡サブスコアが0又は1で(排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから増加していない場合)内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない場合

※8:modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2点以上減少し、直腸出血サブスコアがベースラインから1点以上減少するか、0又は1になった場合

※9:CDAIスコアがベースラインから100以上低下又はCDAIスコアが150未満

※10:CDAIスコアが150未満

※11: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

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は下記の通りである。

【皮下注製剤】

トレムフィア皮下注100mgシリンジ

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

トレムフィア皮下注100mgシリンジ、トレムフィア皮下注200mgシリンジ、トレムフィア皮下注200mgペン

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

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

【点滴静注製剤】

トレムフィア点滴静注200mg

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

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

注2) 6-メルカプトプリンは潰瘍性大腸炎、クローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性骨髄性白血病

注3) メトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

メトトレキサート皮下注製剤の効能又は効果

関節リウマチ

メトトレキサート注射製剤の効能又は効果(抜粋)

〈メトトレキサート通常療法〉

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

○急性白血病 ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病 ○絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)

注4) 特性3の臨床試験には、一部承認外の効能又は効果の症例が含まれる。

CNT01959PSO3004試験及びCNT01959PSO3005試験: 本剤投与前に既存治療が実施されていなかった患者

注5) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈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〉

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。

注6) 特性5の臨床試験には、一部承認外の用法及び用量で投与された症例が含まれる。

CNT01959UCO3001試験: 寛解導入試験において400mgが投与された患者

本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

3. 製品の製剤学的特性

〈トレムフィア[®]皮下注100mg/200mgシリンジ〉

1回の注射でグセルクマブ100mg又は200mgを注射できるプレフィルドシリンジ製剤である。(「IV.10. 容器・包装」参照)

〈トレムフィア[®]皮下注200mgペン〉

トレムフィア[®]皮下注200mgシリンジと同じプレフィルドシリンジをオートインジェクターにセットした単回皮下投与用注射剤である。(「IV.10. 容器・包装」参照)

〈トレムフィア[®]点滴静注200mg〉

1回使い切りのバイアル製剤である。(「VIII.11. 適用上の注意」参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド(「XIII.備考」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I .6.RMPの概要」参照）

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画(RMP:Risk Management Plan)」は下記URLにて公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 免疫原性 好中球数減少 心血管系事象 肝障害 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(潰瘍性大腸炎、クローン病) 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 特定使用成績調査(長期)(掌蹠膿疱症) 製造販売後データベース調査(潰瘍性大腸炎) 製造販売後データベース調査(クローン病)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供(潰瘍性大腸炎、クローン病) 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 適正使用に関する納入前の確実な情報提供(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)

(令和7年6月1日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2025年6月1日アクセス)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

トレムフィア[®]点滴静注200mg

(2) 洋名

Tremfya[®] Subcutaneous Injection

Tremfya[®] Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

「triumph」打ち勝つ、成功の喜び

病気に打ち勝ち、患者さんへ成功の喜びを届けたい意

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

グセルクマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Guselkumab (Genetical Recombination) (JAN)、guselkumab (INN)

(3) ステム

ヒト型モノクローナル抗体:-umab

3. 構造式又は示性式

グセルクマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

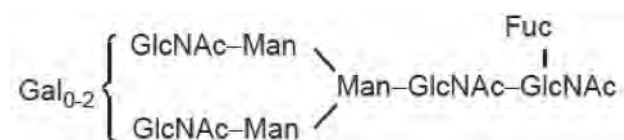
```
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI
YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT
VAWKADSSPV KAGVETTPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSGQV
THEGSTVEKT VAPTECS
```

H鎖

```
EVLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMI
IDPNSYTRY SPSFQQQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY
YKPFDVWQQG TLTVTSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMI SRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
```

L鎖Q1:部分的ピログルタミン酸;H鎖N297:糖鎖結合;H鎖K447:部分的プロセシング
H鎖C226-H鎖C226, H鎖C229-H鎖C229, H鎖C220-L鎖C216:ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



4. 分子式及び分子量

分子式: H鎖 C₂₂₀₇H₃₃₉₄N₅₇₄O₆₆₉S₁₆

L鎖 C₁₀₀₀H₁₅₅₇N₂₆₇O₃₂₉S₅

分子量: 約146,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質:

グセルクマブは、ヒトインターロイキン-23に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。グセルクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。グセルクマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約146,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: CNTO1959

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明な液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 5.4～6.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: ドットブロット法、ペプチドマップ法

定量法: 紫外可視吸光度測定法(波長280nmにおけるタンパク質量を測定)

IV. 製剤に関する項目

《皮下注製剤》

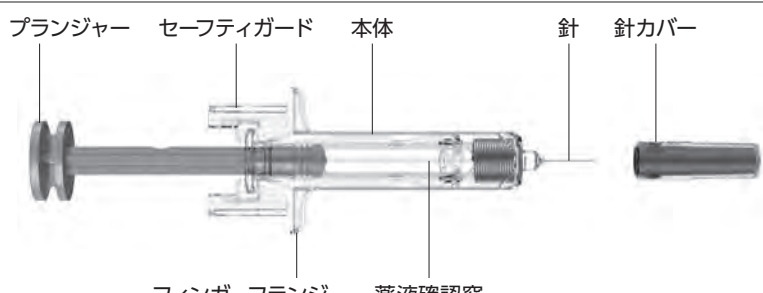
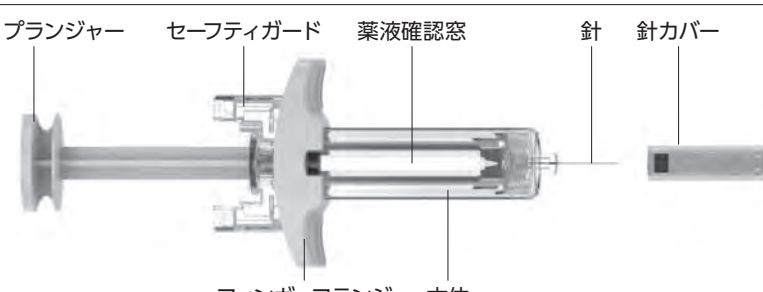

1. 剤形

(1) 剤形の区別

シリンジ製剤は、針付シリンジバレルに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤(コンビネーション製品)である。

ペン製剤は、針付シリンジバレルに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、オートインジェクターにセットしたプレフィルドシリンジ製剤(コンビネーション製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外観	性状
トレムフィア®皮下注 100mgシリンジ		無色～淡黄色 の澄明な液
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		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

<100mgシリンジ>

pH:5.4～6.1

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

<200mgシリンジ、200mgペン>

pH:5.3～6.3

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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80 0.5mg	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80 1.0mg	

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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物活性

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁷⁾

<皮下注100mgシリンジ>

試験名	保存条件/保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2℃～8℃/24ヵ月	プレフィルドシリンジ	変化なし
光安定性試験	総照度：120万lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	プレフィルドシリンジに市販の二次包装 を反映する包装を施したもの	変化なし

試験項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

<皮下注200mgシリンジ/皮下注200mgペン>

試験名	保存条件/保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2℃～8℃/24ヵ月	プレフィルドシリンジ	変化なし

試験項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

光安定性試験は実施していない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

本剤は水溶性注射製剤のため、溶解液はない。

また、プレフィルドシリンジ製剤かつ皮下投与であるため、使用時に用いる容器/用具はない。

溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<針付きシリンジ>

シリンジ:ホウケイ酸ガラス

針:ステンレス鋼

プランジャーストッパー:臭化ブチルゴム

針カバー:ポリプロピレン、熱可塑性エラストマー

<針刺し防止装置>

本体:ポリカーボネート

バネ:金属

<オートインジェクター>

本体:ポリカーボネート、ポリアセタール

キャップ:ポリカーボネート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

《点滴静注製剤》

1. 剤形

(1) 剤形の区別

透明のガラス製バイアルに充填した点滴静注用の注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～淡黄色の澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 5.3～6.3

浸透圧比: 約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	トレムフィア点滴静注200mg
有効成分	(1バイアル20mL中) グセルクマブ(遺伝子組換え)200mg含有
添加剤	精製白糖 1700mg、L-ヒスチジン 11.3mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 26.6mg、ポリソルベート80 10.0mg、L-メチオニン 8.0mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.4mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物活性

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁷⁾

試験名	保存条件/保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2℃～8℃/24ヵ月	バイアル	変化なし
光安定性試験	総照度：120万lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	バイアルに市販の二次包装を反映する 包装を施したもの	変化なし

試験項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包装

<トレムフィア点滴静注200mg>

20mL[1バイアル]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル:ガラス

ゴム栓:ゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

＜皮下注製剤＞

トレムフィア[®]皮下注100mgシリンジ

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

トレムフィア[®]皮下注100mgシリンジ

トレムフィア[®]皮下注200mgシリンジ

トレムフィア[®]皮下注200mgペン

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

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

＜点滴静注製剤＞

トレムフィア[®]点滴静注200mg

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

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

(解説)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者〔乾癬性関節炎患者(PsA)を含む〕を対象とした国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3004試験)及び海外第Ⅱ相試験(CNTO1959PSO2001試験)において、本剤の有効性及び良好な忍容性が認められています。また、乾癬性関節炎患者(PsA)に関しては、CNTO1959PSO3004試験及び海外第Ⅱ相試験(CNTO1959PSA2001試験)において、膿疱性乾癬(GPP)患者及び乾癬性紅皮症(EP)患者に関しては、国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3005試験)において、本剤の有効性が認められました。さらに、掌蹠膿疱症患者に関しては、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PPP3001試験)において、本剤の有効性が認められました。その後、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に関しては、国際共同第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験(CNTO1959UCO3001試験)において、本剤の有効性が認められました。

そして、中等症から重症の活動期クローン病患者に関しては、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3001試験)、国際共同第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3004試験)及び国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3003試験)において、本剤の有効性が認められました。

2. 効能又は効果に関連する注意

《皮下注製剤》

〈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]

(解説)

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症については、日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011年版)」の生物学的製剤の対象患者に関する規定、及び本剤の乾癬患者を対象とした臨床試験で規定した選択・除外基準等を勘案し設定しています。掌蹠膿疱症については、本剤の掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験で規定した選択・除外基準等を勘案し設定しています。

潰瘍性大腸炎については、効能又は効果の「既存治療で効果不十分な場合」を明確にするために、注意喚起を設定しました。潰瘍性大腸炎は、過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等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してください。

クローン病については過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等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してください。

《点滴静注製剤》

〈潰瘍性大腸炎〉

5.1 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等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]

〈クローン病〉

5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等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]

(解説)

効能又は効果の「既存治療で効果不十分な場合」を明確にするために、注意喚起を設定しました。潰瘍性大腸炎については、過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等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してください。

クローン病については過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等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してください。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

《皮下注製剤》

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ

＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌跖膿疱症＞

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。

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

＜潰瘍性大腸炎＞

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了8週後から、1回100mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了4週後以降に、1回200mgを4週間隔で皮下投与することもできる。

＜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。

《点滴静注製剤》

＜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200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

《皮下注製剤》

本剤の用法及び用量は、主に日本人の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CNT01959 PSO3004試験）の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤100mgを初回及びその4週後に投与し、以降8週間隔で皮下投与しました。なお、血清中グセルクマブ濃度と有効性の関係から、主要評価時点の16週に高い有効性を得るためには、16週の血清中グセルクマブ濃度を高いレベルに到達させることが重要であると考えられたことから、初回投与4週後に本剤を負荷投与しました。本剤100mgを推奨用量とする設定根拠を以下に示します。

- CNT01959PSO3004試験の主要評価項目（16週のPASI 90反応率及びIGAスコア「病変なし（0）又は軽微（1）」反応率）及び重要な副次評価項目〔16週のPASI 75反応率及び皮膚疾患特異的QOL尺度（DLQI）スコアのベースラインからの変化量〕では、本剤50mg群及び100mg群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められましたが（すべて $p < 0.001$ ）、いずれも用量間に明らかな差は認められませんでした。
 - 皮膚症状の完全な寛解を示す最も厳格な有効性評価基準であるPASI 100では、本剤100mg群が50mg群に比較して、投与の継続に伴い、高い反応率を示し、52週まで効果の持続性は良好でした。52週のPASI 100反応率は、50mg群で38.5%、100mg群で47.6%を示し、100mg群の反応率は50mg群と比較して高い値を示しました。
 - 治療抵抗性を示すことが多い頭皮の病変について、医師による16週の頭皮の全般的評価（ss-IGA）スコア「0又は1」反応率は、プラセボ群10.5%に対し、本剤50mg群で74.1%、本剤100mg群で82.8%であり、本剤群の方が有意に高い値を示しました。また、本剤50mg群と比較して、本剤100mg群の方が16週のss-IGAスコア「0又は1」反応率は高い値を示しました。28週以降52週までのss-IGAスコア「0又は1」反応率に用量間で明らかな差は認められませんでした。
- なお、頭皮の病変のより厳格な有効性評価指標であるss-IGAスコア「0」反応率では、本剤100mg群が本剤50mg群に比較して52週まで一貫して高い反応率を示しました。52週のss-IGAスコア「0」反応率は、本剤50mg群で67.2%、本剤100mg群で77.6%でした。
- 52週まで6ヵ月間PASI 90及びPASI 100反応が持続した被験者は、本剤50mg群でそれぞれ60.0%及び23.3%、本剤100mg群でそれぞれ67.7%及び32.3%でした。有効性を持続した被験者の割合はPASI 90及びPASI 100反応のいずれも、本剤50mg群よりも本剤100mg群の方が高い値を示しました。

- ・DLQIによる患者報告アウトカムにおいても、本剤50mg群及び100mg群で16週までプラセボ群と比較して、有意な改善が認められ、52週まで効果が持続しました。
- ・本剤50mg群と本剤100mg群の安全性は、両投与群でおおむね同様であり、用量による明らかな影響は認められませんでした。
- ・近年の生物製剤をはじめとする有効な乾癬治療薬の出現により、良好な安全性プロファイルを有し、なおかつPASI 90さらにはPASI 100、また、IGAスコア0又は1の寛解又は寛解に近い高い有効性を示す薬剤が今日求められています。また、高い有効性の維持はDLQIなどの患者報告アウトカムの改善と関連することが報告されており、乾癬の治療目標が皮膚症状の完全寛解の達成及びその長期維持になりつつあります。これらを踏まえると、本剤50mg及び100mgのうち、100mgが適切だと判断しました。

なお、海外第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3001試験及びCNTO1959PSO3002試験)では、本剤100mgを初回及びその4週後に投与し、以降8週間隔で皮下投与する用法及び用量のみを選択し、プラセボ及びアダリムマブを対照としてランダム化比較試験を実施しました。その結果、本剤群ではプラセボ群及びアダリムマブ群と比較して、一貫して高い有効性が長期にわたり維持され、CNTO1959PSO3004試験の試験成績と同様の有効性が示されました。

掌蹠膿疱症患者への用法及び用量は、CNTO1959PPP3001試験の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤100mgを初回及びその4週後に投与し、以降8週間隔で皮下投与することとしました。本剤100mgを推奨用量とする設定根拠を以下に示します。

- ・PPP3001試験の主要評価項目(16週のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量)は、プラセボ群-7.58、本剤100mg群-15.28、200mg群-11.69でした。本剤100mg群及び200mg群のいずれでも、プラセボ群と比較して有意に大きな改善が認められました。また、本試験は本剤100mg投与と200mg投与の用量間の統計学的な比較を意図した試験デザインではありませんが、本剤200mg群と比較して100mg群でより改善が認められました。
- ・重要な副次評価項目(16週のPPPASI 50反応率及び16週のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量)では、本剤200mg群での16週のPPPASI 50反応率を除き、本剤100mg群及び200mg群のいずれでもプラセボ群と比較して有意に大きな改善が認められました。16週のPPPASI 50反応率は、プラセボ群34.0%、本剤100mg群57.4%、200mg群36.5%(以下同順)、PPSI合計スコアのベースラインからの変化量は、-2.0、-4.0、-3.1であり、本剤100mg群で200mg群よりも大きな改善が認められました。
- ・主要評価項目及び重要な副次評価項目において、52週までの有効性は、本剤100mg群及び200mg群で維持されていました。
- ・16週の医師による掌蹠皮疹の全般的評価(PGA)「0又は1」反応率は、いずれの本剤群でもプラセボ群との統計学的な有意差は認められませんでした。ただし、16週のPGAスコア「0又は1」反応率はプラセボ群5.7%、本剤100mg群7.4%、200mg群1.9%(以下同順)、16週のPGAスコア「0～2」反応率は20.8%、46.3%、26.9%であり、いずれの反応率も本剤100mg群でやや高い傾向がみられました。52週では、PGAスコア「0又は1」反応率は本剤100mg群31.5%、200mg群25.0%(以下同順)、PGAスコア「0～2」反応率は72.2%、76.9%でした。
- ・患者報告アウトカムの評価結果では、16週の皮膚疾患特異的QOL尺度(DLQI)スコア、EuroQOL visual analogue scale(EQ VAS)スコア及びEuroQOL 5項目質問票(EQ-5D)スコアのベースラインからの変化量は、それぞれプラセボ群と比較していずれの本剤群でも有意に大きく改善し、本剤100mg群と200mg群で同程度のQOL改善が認められました。
- ・本剤100mg群と本剤200mg群の安全性は、おおむね同様であり、用量による明らかな違いは認められませんでした。また、PPP3001試験で血清中グセルクマブ濃度と有効性(PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量及びPPPASI 50反応率)の関係を検討した結果、明確な曝露-応答関係は認められませんでした。特に、血清中グセルクマブ濃度が定常状態に達すると考えられる20週の評価において、本剤100mg群と200mg群を併合してPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量の四分位値に基づいて4つの集団に区分したとき、変化量がより大きかった3つの集団[PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量:第3四分位値以下(≤ -9.10)の集団]間で血清中グセルクマブ濃度に差は認められませんでした。また、これら3つの集団の血清中グセルクマブ濃度の中央値は、本剤100mg群での20週の血清中グセルクマブ濃度の四分位範囲内でした。一方、変化量が最も小さかった集団[PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量:第3四分位値超(> -9.10)の集団]では、血清中グセルクマブ濃度の四分位範囲は他の集団よりも広く、最も大きなばらつきを示しました。52週の評価でも同様に、PPPASIスコア変化量が最も小さかった集団(> -13.80)の血清中グセルクマブ濃度のばらつきは、他の集団よりも若干

大きかったものの、4つの集団間で血清中グセルクマブ濃度(中央値)に大きな違いは認められませんでした。さらに、20週及び52週における血清中グセルクマブ濃度の四分位値で区分したいずれの集団でもPPPASI 50反応率は同様でした。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

潰瘍性大腸炎患者への用法及び用量は、CNTO1959UCO3001試験の有効性及び安全性の結果に基づき、点滴静注製剤による導入療法終了8週後から、1回100mgを8週間隔で皮下投与することとしました。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了4週後以降に、1回200mgを4週間隔で皮下投与することもできるとしました。本剤100mg又は200mgを推奨用量とする設定根拠を以下に示します。

- CNTO1959UCO3001試験の主要評価項目[寛解維持試験44週時点で臨床的寛解(Clinical Remission)が認められた被験者の割合]は、プラセボ皮下注群(18.9%)と比較して本剤皮下注100mg(Q8W)群(45.2%)及び本剤皮下注200mg(Q4W)群(50.0%)で統計学的に有意な改善が認められました(いずれも $p < 0.001$)。
- 重要な副次評価項目のいずれにおいても、プラセボ皮下注群と比較して本剤皮下注100mg(Q8W)群及び本剤皮下注200mg(Q4W)群で統計学的に有意な改善が認められました。
- 本剤の維持投与時の安全性は、既知の安全性と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められませんでした。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

クローン病患者に対する皮下投与による導入期の治療の用法及び用量は、CNTO1959CRD3004試験の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤1回400mgを初回、4週後、8週後に皮下投与することとしました。本剤400mgを推奨用量とする設定根拠を以下に示します。

- 本剤皮下投与のバイオアベイラビリティは約50%と推定され、また母集団薬物動態解析及びシミュレーション結果から、GALAXI 1試験の中間解析結果に基づいて本剤点滴静注製剤による導入療法レジメンとして選択された200mg静脈内投与と400mg皮下投与は同程度のトラフ濃度を示すと予測されたため、皮下投与による導入投与の用量として400mgを設定しました。
- グセルクマブ400mg皮下投与と200mg静脈内投与の曝露量(AUC)は同程度でしたが、トラフ濃度は200mg静脈内投与と比較して400mg皮下投与で高いことが示されました。また、CNTO1959CRD3001試験及びCNTO1959CRD3004試験の血清中グセルクマブ濃度の四分位範囲のサブグループでは、投与開始後12週に有効性評価項目を達成した患者の割合は、両試験で概ね同程度でした。
- 本剤皮下投与による導入投与の安全性は、既知の安全性と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められませんでした。

クローン病患者に対する皮下投与による維持期の治療の用法及び用量は、CNTO1959CRD3001試験(GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験)の有効性及び安全性の結果に基づき、点滴静注製剤又は皮下注製剤による投与開始16週後から、1回100mgを8週間隔で皮下投与することとしました。なお、患者の状態に応じて、導入療法開始12週後以降、1回200mgを4週間隔で皮下投与することとしました。本剤100mg又は200mgを推奨用量とする設定根拠を以下に示します。

- CNTO1959CRD3001試験のGALAXI 2試験及びGALAXI 3試験の主要評価項目である投与開始後12週時の臨床的改善(Clinical Response)及び48週時の臨床的寛解(Clinical Remission)、投与開始後12週時の臨床的改善(Clinical Response)及び48週時の内視鏡的改善(Endoscopic Response)が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤皮下注100mg(Q8W)群及び本剤皮下注200mg(Q4W)群で有意に高いことが示されました($p < 0.001$)。また、重要な副次評価項目である投与開始後48週時の臨床的寛解、内視鏡的改善、内視鏡的寛解(Endoscopic Remission)、完全寛解(Deep Remission)並びに複合評価項目である臨床的寛解及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、ウステキマブ群と比較して本剤皮下注100mg(Q8W)群及び本剤皮下注200mg(Q4W)群で同程度又は高いことが示されました。
- GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験の併合解析において、投与開始後48週時の臨床的寛解、内視鏡的改善、内視鏡的寛解、完全寛解、複合評価項目である投与開始後12週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、ウステキマブ群と比較して本剤皮下注100mg(Q8W)群及び本剤皮下注200mg(Q4W)群で同程度又は高いことが示されました。

- ・ GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験を併合したサブグループ解析では、ベースラインのCDAIスコアが300超、SES-CDスコアが12超のサブグループで、本剤皮下注100mg(Q8W)群と比較して本剤皮下注200mg(Q4W)群で投与開始後48週時に臨床的に意味のある高い有効性が認められました。

《点滴静注製剤》

潰瘍性大腸炎患者への用法及び用量は、CNTO1959UCO3001試験の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注することとしました。

- ・ 寛解導入試験1の主要評価項目[寛解導入試験1の12週時点で臨床的改善(Clinical Response)が認められた被験者の割合]は、プラセボ点滴静注群と比較して本剤点滴静注200mg群及び本剤点滴静注400mg群で統計学的に有意な改善が認められました($p < 0.001$)。重要な副次評価項目においても同様の傾向が認められました。
- ・ 寛解導入試験1で本剤点滴静注400mg群の本剤点滴静注200mg群に対する明らかな臨床的ベネフィットが認められなかったことから、寛解導入試験2では本剤点滴静注の用量として200mgを選択しました。
(「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)
- ・ 寛解導入試験2の主要評価項目(寛解導入試験2の12週時点で臨床的寛解が認められた被験者の割合)は、プラセボ点滴静注群(7.9%)と比較して本剤点滴静注200mg群(22.6%)で統計学的に有意な改善が認められました($p < 0.001$)。重要な副次評価項目においても、大部分の評価項目でプラセボ点滴静注群と比較して本剤点滴静注200mg群で統計学的に有意な改善が認められました($p < 0.001$)。
- ・ 本剤点滴静注の導入投与時の安全性は、既知の安全性と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められませんでした。
(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

クローン病患者への用法及び用量は、CNTO1959CRD3001試験(GALAXI 1、GALAXI 2及びGALAXI 3)の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注することとしました。

- ・ GALAXI 1試験の12週時の中間解析で得られた有効性、安全性及び薬物動態の結果に基づき、GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験の導入用量として200mgが選択されました。
- ・ GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験では、主要評価項目及び12週時の重要な副次評価項目において、プラセボ点滴静注群と比べ、本剤点滴静注200mg群で有意かつ臨床的に意味のある有効性が示されました(GALAXI 2試験の投与開始後12週時のfatigue responseでは $p = 0.006$ 、それ以外では $p < 0.001$)。
- ・ 本剤点滴静注の導入投与時の安全性は、既知の安全性と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められませんでした。

4. 用法及び用量に関連する注意

《皮下注製剤》

〈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。

(解説)

本剤は、皮下投与用の注射剤であり、注射部位紅斑、注射部位疼痛等が報告されています。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、病変部位には注射しないでください。「Ⅷ.11.適用上の注意」の項もご参照ください。

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に関しまして

本剤の乾癬に対する治療反応は通常投与開始から概ね16週以内に得られると考えられるため、治療反応を得られない場合にはこの期間を超えた治療の継続に注意し、投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。本剤の投与継続の判断時期はPASI 50反応率に基づいて定めております。PASI 50反応率は、本剤の国内外の乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験で用いたPASI反応率のうち最も低い有効性評価項目であり、PASI 50反応は一般的に効果発現の目安として考えられることから、本剤の無効例(本剤投与開始時と比較して乾癬の改善が全く認められない被験者と定義する)を評価する判断基準として用いました。PASI 50反応率は国内外の第Ⅲ相試験において同様の推移を示しました。海外第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3001及びCNTO1959PSO3002試験)では、PASI 50反応率の推移は16週までにプラトーに達し、この時点までにPASI 50反応を達成しなかった被験者は、本剤群の約5%でした。CNTO1959PSO3001試験で48週までに有効性の欠如により本剤投与を中止した被験者は0.9%であり、PASI 50反応率は16週以降も高く維持したことから、16週でPASI 50反応を達成した被験者はその後も有効性を維持したことが推察されます。

掌蹠膿疱症に関しまして

本剤の掌蹠膿疱症に対する治療反応は通常投与開始から概ね24週以内に得られると考えられるため、治療反応を得られない場合にこの期間を超えた治療の継続に注意し、投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。

本剤の投与継続の判断時期はPPPASI 25反応率に基づいて定めております。現在のところ、掌蹠膿疱症の効果判定の目安として広く認められた指標はないものの、公表文献で治療反応 mild improvement の指標として定義されていることから、PPP3001試験で主要な評価指標としたPPPASI合計スコアを用いて、PPPASI 25反応率を本剤の効果の有無を評価する判断基準として用いました。PPP3001試験において、PPPASI 25反応率の推移は24週までに概ねプラトーに達し、PPPASI 25反応率は24週以降も90%以上と高く維持したことから、概ね24週までに多くの被験者で本剤の効果が認められるものと考えられます。

潰瘍性大腸炎に関しまして

本剤の潰瘍性大腸炎に対する治療反応は、通常投与開始から概ね24週以内に得られると考えられるため、治療反応を得られない場合は、他の治療法への切替えを考慮してください。

本剤の投与継続の判断時期は臨床的改善(Clinical Response)率に基づいて定めております。CNTO1959UCO3001試験の寛解導入試験12週時点で臨床的改善が認められなかった被験者に本剤200mgを4週ごとに皮下投与した結果、半数以上の被験者に寛解導入試験24週時点で臨床的改善が認められました。また、寛解導入試験12週時点で臨床的改善が認められず、24週時点で臨床的改善が認められた被験者(寛解導入試験24週時点のレスポンドー)に本剤200mgを4週ごとに皮下投与した結果、寛解維持試験44週時点で臨床的に意味のある有効

性が示唆されたことから、効果発現が遅い潰瘍性大腸炎患者（寛解導入試験24週時点のレスポnder）に本剤200mgを4週ごとの皮下投与による維持投与レジメンが有効である可能性があります。

CNTO1959UCO3001試験の寛解導入試験のベースライン時に広範囲の疾患病変（全大腸炎型）が認められた被験者集団や寛解維持試験のベースライン時に炎症バイオマーカーであるCRP値が3mg/L超であった被験者集団では、維持レジメンのうち本剤200mgの4週ごとの皮下投与で高い治療効果が認められたことから、導入投与開始時の病変範囲や開始後の炎症バイオマーカーの変化等の患者の状態に応じて、本剤の維持投与レジメンを4週ごとの200mg皮下投与で開始することで、高い臨床的ベネフィットが得られると考えられます。また、本剤100mgの8週ごとの皮下投与で維持投与開始後に臨床的改善の消失基準に合致し、本剤200mgの4週ごとの皮下投与に用量調節された被験者集団において、用量調節後に有効性が示唆されたことから、臨床的再燃が認められた場合に本剤200mgの4週ごとの皮下投与に増量することで臨床的ベネフィットが得られると考えられます。

クローン病に関しまして

本剤のクローン病に対する治療反応は通常投与開始から概ね24週以内に得られると考えられるため、治療反応を得られない場合にこの期間を超えた治療の継続に注意し、投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。

本剤の投与継続の判断時期は臨床的改善（Clinical Response）率に基づいて定めております。CNTO1959CRD3001試験のGALAXI 1試験の長期継続投与期で効果不十分（臨床的改善が認められず、かつCAIスコアが220以上）と判定された被験者では、本剤皮下注100mg（Q8W）群から本剤皮下注200mg（Q4W）群への用量調節後16週に有効性が認められたことから、効果減弱時に本剤皮下注200mg（Q4W）群への用量調節のベネフィットが認められる可能性が示唆されました。

CNTO1959CRD3001試験のベースラインのCAIスコアが300超であった被験者集団や、ベースラインのSES-CDスコアが12超であった被験者集団では、維持レジメンのうち本剤200mgの4週ごとの皮下投与で高い治療効果が認められたことから、導入投与開始時の疾患活動性や炎症性バイオマーカーの変化等の患者の状態に応じて、本剤の維持投与レジメンを4週ごとに200mgで開始することで高い臨床的ベネフィットが得られると考えられます。また、本剤100mgの8週ごとの皮下投与で維持投与開始後に効果不十分と判定され、本剤200mgの4週ごとの皮下投与に用量調節された被験者集団において、用量調節後に有効性が示唆されたことから、臨床的再燃が認められた場合に本剤200mgの4週ごとの皮下投与に増量することで臨床的ベネフィットが得られると考えられます。

《点滴静注製剤》

- 7.1 本剤の投与開始16週後から、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤を投与すること。なお、患者の状態に応じて、本剤の投与12週後以降にグセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤を投与することもできる（用法・用量は、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。
- 7.2 本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

（解説）

本剤は、静脈内投与用の注射剤であり、気道感染、頭痛等の副作用が報告されています。「適用上の注意」の項もご参照ください。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
CNTO1959PSO1002試験 ^{1,2)}	国内 第Ⅰ相	局面型乾癬 患者24例	○	○	○	単一施設、無作為化、二重 盲検、プラセボ対照、用量漸 増試験 目的：単回皮下投与時の安全 性及び忍容性の評価
CNTO1959PSO2001試験 ^{3,4)}	海外 第Ⅱ相	局面型乾癬 患者292例	○	○	○	多施設共同、無作為化、プラ セボ及び実薬対照、並行群 間、用量範囲探索試験 目的：有効性、安全性及び 忍容性の評価
CNTO1959PSA2001試験 ^{5,6)}	海外 第Ⅱa相	活動性乾癬性 関節炎 患者149例	○	○	○	多施設共同、無作為化、二 重盲検、プラセボ対照試験 目的：有効性及び安全性の 評価
CNTO1959PSO3004試験 ^{7,8)}	国内 第Ⅲ相	局面型乾癬 患者192例	○	○	○	多施設共同、無作為化、二 重盲検、プラセボ対照試験 目的：有効性及び安全性の 評価
CNTO1959PSO3005試験 ^{9,10)}	国内 第Ⅲ相	膿疱性乾癬 患者/乾癬性 紅皮症患者 21例	○	○	○	多施設共同、非盲検試験 目的：有効性及び安全性の 評価

《掌蹠膿疱症》

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
CNTO1959PPP2001試験 ^{11,12)}	国内 第Ⅱ相	掌蹠膿疱症 患者49例	○	○	○	多施設共同、無作為化、二 重盲検、プラセボ対照試験 目的：有効性、安全性及び 忍容性の評価
CNTO1959PPP3001試験 ^{13,43)}	国内 第Ⅲ相	掌蹠膿疱症 患者159例	○	○	○	多施設共同、無作為化、二 重盲検、プラセボ対照試験 目的：有効性、安全性及び 忍容性の評価

○：評価資料

《潰瘍性大腸炎》

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
CNTO1959UCO3001 試験 ^{56, 57)}	国際 共同 第Ⅱb相	中等症から 重症の 活動期潰瘍性 大腸炎患者 寛解導入 試験1： 328例 (日本人患者 40例を含む)	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重 盲検、プラセボ対照、並行群 間比較、寛解導入用量探索 試験 目的：有効性及び安全性の 評価、寛解導入試験2の用量 を決定する
CNTO1959UCO3001 試験 ⁵⁸⁻⁶⁰⁾	国際 共同 第Ⅲ相	中等症から 重症の 活動期潰瘍性 大腸炎患者 寛解導入 試験2： 736例 (日本人患者 61例を含む) 寛解維持 試験： 599例 (日本人患者 58例を含む)	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重 盲検、プラセボ対照、並行群 間比較試験 目的：有効性及び安全性の 評価

○：評価資料

《クローン病》

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
CNTO1959CRD3001試験 ⁶⁹⁾	国際共同第Ⅱ相	中等症から重症の活動期クローン病患者 GALAXI 1試験： 360例 (日本人患者20例を含む)	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験 目的：本剤の静脈内投与による導入投与、皮下投与による維持投与の有効性及び安全性を評価
CNTO1959CRD3001試験 ^{70, 71)}	国際共同第Ⅲ相	中等症から重症の活動期クローン病患者 GALAXI 2試験： 524例 (日本人患者25例を含む) GALAXI 3試験： 525例 (日本人患者23例を含む)	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験 目的：本剤の静脈内投与による導入投与、皮下投与による維持投与の有効性及び安全性を評価
CNTO1959CRD3004試験 ⁷²⁾	国際共同第Ⅲ相	中等症から重症の活動期クローン病患者 347例 (日本人患者6例を含む)	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 目的：本剤を導入投与として皮下投与したときの有効性及び安全性を評価
CNTO1959CRD3003試験 ⁷³⁾	国内第Ⅲ相	中等症から重症の活動期の日本人クローン病患者 38例	○	○	○	多施設共同、非盲検、非対照試験 目的：本剤の静脈内投与による導入投与及び皮下投与による維持投与の安全性及び有効性を評価

○：評価資料

(2)臨床薬理試験

国内第Ⅰ相臨床試験(単回投与試験、CNTO1959PSO1002試験)^{1,2)}：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者24例〔本剤を投与された群(以下、本剤併合群)20例、プラセボ群4例〕を対象に本剤10mg、30mg、100mg又は300mgを単回皮下投与したとき、本剤と関連性がある有害事象は本剤併合群の15.0%(3/20例)に発現し、プラセボ群では認められなかった。投与群別の本剤と関連性がある有害事象の発現割合は、10mg群20.0%(1/5例)、30mg群0%(0/5例)、100mg群20.0%(1/5例)、300mg群20.0%(1/5例)であった。

日本人乾癬患者に本剤10mg、30mg、100mg又は300mgを単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

注意)本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

(3)用量反応探索試験

《尋常性乾癬》

海外第Ⅱ相プラセボ及び実薬対照比較試験(CNTO1959PSO2001試験)^{3,4)}

目的	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。																																						
試験デザイン	無作為化、プラセボ及び実薬対照、多施設共同、用量範囲探索試験																																						
対象	中等症から重症の局面型乾癬患者293例																																						
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 乾癬の面積及び重症度指標 (PASI)スコアが12以上、 医師による全般的評価 (Physician's Global Assessment ; PGA)スコアが3以上及び乾癬皮疹が体表面積 (BSA)の10%以上 乾癬に対し、光線療法又は全身療法の対象となる患者 (治療歴の有無は不問) 																																						
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 <ul style="list-style-type: none"> 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬の患者 薬剤誘発性乾癬の患者 本剤又はアダリムマブの投与を受けたことのある患者 アダリムマブ以外のTNFα阻害薬の投与を本剤の初回投与前3ヵ月以内あるいは5半減期以内に受けた患者 コルチコステロイド(経口又は注射)、レチノイド、ビタミンD₃製剤及び類似体、スルファサラジン、フマル酸誘導体、ヒドロキシ尿素、ソラレン投与を含む光線療法などの乾癬に関わる治療やPGA評価に関わる治療を、本剤の初回投与前4週間以内に受けた患者 																																						
投与方法	患者を以下の投与群のいずれかに均等かつ無作為に割り付け、プラセボ及び本剤は40週、アダリムマブは39週まで皮下投与した。 <ul style="list-style-type: none"> プラセボ群 (n=42) : プラセボを0、4及び8週に投与した後、本剤100mgを16週とそれ以降8週間隔 [プラセボクロスオーバー (プラセボ→本剤100mg)、42例中39例] 本剤5mg群 (n=41) : 本剤5mgを0、4、16週及びその後12週間隔 本剤15mg群 (n=41) : 本剤15mgを0、8、16週及びその後8週間隔 本剤50mg群 (n=42) : 本剤50mgを0、4、16週及びその後12週間隔 本剤100mg群 (n=42) : 本剤100mgを0、8、16週及びその後8週間隔 本剤200mg群 (n=42) : 本剤200mgを0、4、16週及びその後12週間隔 アダリムマブ群 (非盲検)(n=43) : アダリムマブ80mgを0週に、40mgを1週及びその後隔週で39週まで 																																						
主要評価項目	投与16週後のPGA 0/1																																						
副次評価項目	投与16週後のPASI 75 投与16、40週後のPGA 0/1 投与16週後のDLQI ^{注)} スコアのベースラインからの変化量 など 注) Dermatology Life Quality Index																																						
有効性評価	<p>主要評価項目</p> <p>16週後のPGA 0/1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> <th colspan="5">本剤</th> </tr> <tr> <th>5mg群</th> <th>15mg群</th> <th>50mg群</th> <th>100mg群</th> <th>200mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PGA 0/1</td> <td>7.1% (3/42例)</td> <td>34.1%* (14/41例)</td> <td>61.0%*** (25/41例)</td> <td>78.6%*** (33/42例)</td> <td>85.7%*** (36/42例)</td> <td>83.3%*** (35/42例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : p=0.002、*** : p<0.001、対プラセボ群、体重を層別因子としたCMH検定</p> <p>副次評価項目</p> <p>16週後のPASI 75</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> <th colspan="5">本剤</th> </tr> <tr> <th>5mg群</th> <th>15mg群</th> <th>50mg群</th> <th>100mg群</th> <th>200mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 75</td> <td>4.8% (2/42例)</td> <td>43.9%*** (18/41例)</td> <td>75.6%*** (31/41例)</td> <td>81.0%*** (34/42例)</td> <td>78.6%*** (33/42例)</td> <td>81.0%*** (34/42例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*** : p<0.001、対プラセボ群、体重を層別因子としたCMH検定</p>		プラセボ群	本剤					5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	PGA 0/1	7.1% (3/42例)	34.1%* (14/41例)	61.0%*** (25/41例)	78.6%*** (33/42例)	85.7%*** (36/42例)	83.3%*** (35/42例)		プラセボ群	本剤					5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	PASI 75	4.8% (2/42例)	43.9%*** (18/41例)	75.6%*** (31/41例)	81.0%*** (34/42例)	78.6%*** (33/42例)	81.0%*** (34/42例)
	プラセボ群			本剤																																			
		5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群																																	
PGA 0/1	7.1% (3/42例)	34.1%* (14/41例)	61.0%*** (25/41例)	78.6%*** (33/42例)	85.7%*** (36/42例)	83.3%*** (35/42例)																																	
	プラセボ群	本剤																																					
		5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群																																	
PASI 75	4.8% (2/42例)	43.9%*** (18/41例)	75.6%*** (31/41例)	81.0%*** (34/42例)	78.6%*** (33/42例)	81.0%*** (34/42例)																																	

有効性評価	投与16、40週後のPGA 0/1							
		アダリムマブ群	本剤					
			5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	
	PGA 0/1 (16週)	58.1% (25/43例)	34.1% (14/41例)	61.0% (25/41例)	78.6% (33/42例)	85.7% (36/42例)	83.3% (35/42例)	
	アダリムマブ群との群間差 (95%CI)	—	-24.0 (-44.0, -4.0)	2.8 (-17.9, 23.5)	20.4 (1.5, 39.3)	27.7 (9.8, 45.6)	25.4 (7.2, 43.6)	
PGA 0/1 (40週)	48.6% (18/37例)	35.3% (12/34例)	59.5% (22/37例)	71.1% (27/38例)	76.9% (30/39例)	81.1% (30/37例)		
アダリムマブ群との群間差 (95%CI)	—	-15.4 (-37.7, 6.9)	10.8 (-10.7, 32.4)	22.7 (1.8, 43.6)	28.7 (8.5, 49.0)	32.9 (13.0, 52.8)		
投与16週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量								
	プラセボ群 (n=42)	本剤						
		5mg群 (n=39)	15mg群 (n=41)	50mg群 (n=40)	100mg群 (n=40)	200mg群 (n=39)		
変化量	-2.3 (6.80)	-6.2* (5.24)	-10.3*** (5.49)	-11.1*** (7.38)	-10.8*** (7.34)	-11.4*** (6.83)		
平均値 (SD) *: p=0.008、***: p<0.001、対プラセボ群、体重を共変量とした分散分析								
安全性評価	関連性がある有害事象の発現割合と主な有害事象 (16週まで)							
		プラセボ群	本剤					アダリムマブ群
			5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	
	発現割合	11.9% (5/42例)	12.2% (5/41例)	7.3% (3/41例)	16.7% (7/42例)	7.1% (3/42例)	19.5% (8/41例)	20.9% (9/43例)
	鼻咽頭炎	0.0% (0/42例)	2.4% (1/41例)	4.9% (2/41例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/42例)	0.0% (0/41例)	0.0% (0/43例)
	上気道感染	0.0% (0/42例)	2.4% (1/41例)	0.0% (0/41例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/42例)	2.4% (1/41例)	2.3% (1/43例)
	疲労	0.0% (0/42例)	0.0% (0/41例)	2.4% (1/41例)	4.8% (2/42例)	0.0% (0/42例)	0.0% (0/41例)	0.0% (0/43例)
	関連性がある有害事象の発現割合と主な有害事象 (52週まで)							
		プラセボ→100mg群	本剤					アダリムマブ群
			5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	
発現割合	15.4% (6/39例)	19.5% (8/41例)	14.6% (6/41例)	19.0% (8/42例)	9.5% (4/42例)	24.4% (10/41例)	23.3% (10/43例)	
鼻咽頭炎	2.6% (1/39例)	2.4% (1/41例)	4.9% (2/41例)	2.4% (1/42例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/41例)	2.3% (1/43例)	
上気道感染	0.0% (0/39例)	7.3% (3/41例)	0.0% (0/41例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/42例)	4.9% (2/41例)	7.0% (3/43例)	
52週までの本剤と関連性がある重篤な有害事象は、5mg群 (心筋梗塞)、50mg群 (肺膿瘍) 及び100mg群 (脳血管発作) の各1例に発現し、このうち5mg群の1例が死亡に至った。								

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

《乾癬性関節炎》

海外第Ⅱa相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PSA2001試験)^{5,6)}

目的	活動性乾癬性関節炎患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	活動性乾癬性関節炎患者149例 〔乾癬性関節炎の診断には、乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）を適用〕
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも3以上 ・CRPが0.3mg/dL以上 ・現在又は過去に非生物製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬、経口コルチコステロイド、又は非ステロイド性抗炎症薬により効果不十分の患者 ・1つ以上の乾癬性関節炎（psoriatic arthritis；PsA）サブセット（遠位指節間関節の病変、リウマチ結節を伴わない多関節の関節炎、破壊性関節炎、非対称性末梢関節炎、又は末梢関節炎を伴う脊椎炎）及び活動性の尋常性乾癬（スクリーニング時及びベースライン時のいずれでも乾癬皮疹のBSAに占める割合が3%以上）が認められる患者 ・1種類の抗TNFα阻害薬による治療歴がある患者は組入れ可能としたが、その組入れ被験者数は全被験者数の20%までとした
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 <ul style="list-style-type: none"> ・ウステキヌマブの投与歴がある患者 ・2種類以上のTNFα阻害薬の投与歴がある患者 ・インフリキシマブ（もしくはそのバイオシミラー）、ゴリムマブ（静脈内）の投与を本剤の初回投与前12週以内に受けた患者 ・アダリムマブ（もしくはそのバイオシミラー）、ゴリムマブ（皮下）、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト（もしくはそのバイオシミラー）の投与を本剤の初回投与前8週以内に受けた患者
投与方法	患者を以下の投与群に2：1（本剤100mg群：プラセボ群）の比で無作為に割り付け、44週まで皮下投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤100mg群（n=100）：本剤100mgを0、4、12週及びその後8週間隔 ・プラセボ群（n=49）：プラセボを0、4、12及び20週に投与した後、本剤100mgを24、28、36及び44週に投与 16週に圧痛関節数及び腫脹関節数の改善がいずれもベースラインの5%未満であった場合、早期離脱として、16、20、32及び44週にウステキヌマブ45mg又は90mgによる非盲検治療に切り替えた。 MTX、経口コルチコステロイド（10mg/日以下のprednisone ^{注1)} 又は等価の経口コルチコステロイド薬）、及び非ステロイド性抗炎症薬の一定用量での併用は可能とし、ベースライン時にこれらの薬剤を併用していた場合は、24週まで同一用量で継続して併用することとした。 注1) prednisoneは国内未承認である。
主要評価項目	投与24週後のACR 20
副次評価項目	投与16週後のACR 20 投与24週後のACR 50 投与24週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量 投与24週後の付着部炎スコア/指炎スコアの改善率 投与24週後の付着部炎/指炎が認められた患者の割合 など
多重性調整方法	・主要評価項目及び2つの主な副次評価項目における多重性についてはgate-keeper法を用いて調整する。主要評価項目を有意水準0.05で検定し、統計学的有意差が認められた場合、その後2つの主な副次評価項目に関する仮説を順次検定する。2つの主な副次評価項目は、24週のPASI 75反応率、24週のHAQ-DIのベースラインからの変化量の順に検定する。
欠測値の補完	<ul style="list-style-type: none"> ・二値変数のACR評価項目については、すべて欠測、16週での早期離脱、もしくは24週又はそれ以前に治療無効*のいずれかに該当した場合に無反応例と扱う。 ・連続変数の評価項目については、ベースライン値が欠測した場合に解析から除外する。早期離脱もしくはベースライン以降の値が欠測した場合にlast observation carried forward (LOCF)法を用いて補完する。 <p>※効果不十分、乾癬性関節炎（PsA）の悪化に関する有害事象、又はPsA及び乾癬の悪化に関する有害事象により治療薬投与を中止したとき、PsAの治療としてMTX又は経口コルチコステロイドを投与開始、又はこれらの投与量がベースライン時を上回ったとき、PsA治療のため治験実施計画書に規定した併用禁止薬/治療を開始したときのいずれかに該当した場合、治療無効とみなす。</p>

有効性解析対象	<p>・24週までのデータは、無作為化され、1回以上治療薬を投与されたすべての患者（FAS）を有効性解析対象集団とし、24～56週のデータは、無作為化され、16週に早期離脱しなかった又は24週まで治療薬投与を継続したすべての患者（EAS）を有効性解析対象集団とし、割り付けられた投与群に基づき解析する。</p>																																					
有効性評価	<p>主要評価項目 投与24週後のACR 20</p> <table border="1" data-bbox="411 362 1423 456"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> <th>群間差 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20</td> <td>18.4% (9/49例)</td> <td>58.0% (58/100例)</td> <td>39.7*** (25.3, 54.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*** : p < 0.001、対プラセボ群、TNF α 阻害薬の治療歴の有無を層別因子としたCMH検定 群間差の95%CIはWald検定により算出</p> <p>副次評価項目 投与16週後のACR 20、24週後のACR 50</p> <table border="1" data-bbox="411 609 1423 761"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> <th>群間差 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20 (16週)</td> <td>16.3% (8/49例)</td> <td>60.0% (60/100例)</td> <td>43.6††† (29.6, 57.6)</td> </tr> <tr> <td>ACR 50 (24週)</td> <td>10.2% (5/49例)</td> <td>34.0% (34/100例)</td> <td>23.8†† (11.3, 36.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>†† : p = 0.002、††† : p < 0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、TNF α 阻害薬の治療歴の有無を層別因子としたCMH検定 群間差の95%CIはWald検定により算出</p> <p>投与24週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量</p> <table border="1" data-bbox="411 913 1423 1039"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n = 49)</th> <th>本剤100mg群 (n = 100)</th> <th>最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量</td> <td>-0.06 (0.530)</td> <td>-0.42 (0.512)</td> <td>-0.31*** (-0.471, -0.148)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 (SD) *** : p < 0.001、対プラセボ群、MMRM法</p> <p>投与24週後の付着部炎スコア/指炎スコアの改善率</p> <table border="1" data-bbox="411 1160 1423 1317"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>付着部炎スコアの改善率</td> <td>-33.33% (n = 31)</td> <td>-100%†† (n = 76)</td> </tr> <tr> <td>指炎スコアの改善率</td> <td>-33.33% (n = 23)</td> <td>-100%††† (n = 58)</td> </tr> </tbody> </table> <p>中央値 †† : p = 0.009、††† : p < 0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、Wilcoxonの順位和検定</p> <p>ベースライン時に付着部炎もしくは指炎が認められた患者で投与24週後も付着部炎もしくは指炎が認められた患者の割合は、本剤100mg群ではそれぞれ43.4% (33/76例) 及び44.8% (26/58例) であり、プラセボ群の71.0% (22/31例) 及び82.6% (19/23例) に比べて低かった (p = 0.012、p = 0.001、多重性調整なし、CMH検定)。</p>		プラセボ群	本剤100mg群	群間差 (95%CI)	ACR 20	18.4% (9/49例)	58.0% (58/100例)	39.7*** (25.3, 54.1)		プラセボ群	本剤100mg群	群間差 (95%CI)	ACR 20 (16週)	16.3% (8/49例)	60.0% (60/100例)	43.6††† (29.6, 57.6)	ACR 50 (24週)	10.2% (5/49例)	34.0% (34/100例)	23.8†† (11.3, 36.3)		プラセボ群 (n = 49)	本剤100mg群 (n = 100)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)	変化量	-0.06 (0.530)	-0.42 (0.512)	-0.31*** (-0.471, -0.148)		プラセボ群	本剤100mg群	付着部炎スコアの改善率	-33.33% (n = 31)	-100%†† (n = 76)	指炎スコアの改善率	-33.33% (n = 23)	-100%††† (n = 58)
	プラセボ群	本剤100mg群	群間差 (95%CI)																																			
ACR 20	18.4% (9/49例)	58.0% (58/100例)	39.7*** (25.3, 54.1)																																			
	プラセボ群	本剤100mg群	群間差 (95%CI)																																			
ACR 20 (16週)	16.3% (8/49例)	60.0% (60/100例)	43.6††† (29.6, 57.6)																																			
ACR 50 (24週)	10.2% (5/49例)	34.0% (34/100例)	23.8†† (11.3, 36.3)																																			
	プラセボ群 (n = 49)	本剤100mg群 (n = 100)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)																																			
変化量	-0.06 (0.530)	-0.42 (0.512)	-0.31*** (-0.471, -0.148)																																			
	プラセボ群	本剤100mg群																																				
付着部炎スコアの改善率	-33.33% (n = 31)	-100%†† (n = 76)																																				
指炎スコアの改善率	-33.33% (n = 23)	-100%††† (n = 58)																																				

注意)ウステキヌマブ及びメトトレキサート(MTX)の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈ウステキヌマブ〉

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。

〈メトトレキサート〉

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

安全性評価	関連性がある有害事象の発現割合と主な有害事象（16週まで）				
		プラセボ群		本剤100mg群	
	発現割合	6.1% (3/49例)		8.0% (8/100例)	
	鼻咽頭炎	2.0% (1/49例)		1.0% (1/100例)	
	関連性がある有害事象の発現割合と主な有害事象（24週まで）				
		プラセボ群	プラセボ→ ウステキヌマブ群	本剤100mg群	本剤→ ウステキヌマブ群
	発現割合	8.2% (4/49例)	5.9% (1/17例)	10.0% (10/100例)	0.0% (0/10例)
	鼻咽頭炎	2.0% (1/49例)	5.9% (1/17例)	2.0% (2/100例)	0.0% (0/10例)
	気道感染	2.0% (1/49例)	0.0% (0/17例)	0.0% (0/100例)	0.0% (0/10例)
	注射部位紅斑	2.0% (1/49例)	0.0% (0/17例)	0.0% (0/100例)	0.0% (0/10例)
	関連性がある有害事象の発現割合と主な有害事象（56週まで）				
		プラセボ→ ウステキヌマブ群	本剤100mg群	本剤→ ウステキヌマブ群	
	発現割合	11.8% (2/17例)	13.0% (13/100例)	0.0% (0/10例)	
	鼻咽頭炎	5.9% (1/17例)	3.0% (3/100例)	0.0% (0/10例)	
	白血球減少症	0.0% (0/17例)	2.0% (2/100例)	0.0% (0/10例)	
好中球減少症	0.0% (0/17例)	2.0% (2/100例)	0.0% (0/10例)		
56週までに本剤と関連性がある重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。					

注意) 本剤皮下注100mg シリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

《掌蹠膿疱症》

国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験 (CNT01959PPP2001試験)^{11,12)}

目的	掌蹠膿疱症患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。														
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験														
対象	既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症患者（掌蹠膿疱症性骨関節炎合併患者を含む）49例														
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド製剤もしくはビタミンD₃誘導体制剤による外用療法、光線療法、エトレチナートによる全身療法のいずれか、又はその組み合わせの治療に対して効果不十分 手掌又は足底に活動性の病変を有し、かつPPSIスコアが7以上 														
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 <ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を受けたことのある患者 IL-6、IL-12、IL-17、もしくはIL-23を標的とした治療を初回投与前6ヵ月以内に受けた患者 TNF α 阻害薬の投与を本剤の初回投与前3ヵ月以内あるいは5半減期以内に受けた患者 掌蹠膿疱症治療（光線療法及び全身的作用のある薬剤を含む）を本剤の初回投与前4週以内に受けた患者 局所性薬剤の投与を本剤の初回投与前2週以内に受けた患者 														
投与方法	患者を2つの投与群に1：1の比で無作為に割り付け、本剤200mgもしくはプラセボを0及び4週に皮下投与した。														
主要評価項目	投与16週後のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量														
副次評価項目	重要な副次評価項目 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及び推移 投与16週後のPPPASI 50 など														
有効性評価	主要評価項目 投与16週後のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量 <table border="1" data-bbox="411 1079 1423 1263"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=24)</th> <th>本剤200mg群 (n=25)</th> <th>最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン値 [平均値 (SD)]</td> <td>9.8 (1.50)</td> <td>8.9 (1.72)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>変化量 [最小二乗平均値]</td> <td>-1.8</td> <td>-3.3</td> <td>-1.5 (-2.9, -0.2)[†]</td> </tr> </tbody> </table>				プラセボ群 (n=24)	本剤200mg群 (n=25)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)	ベースライン値 [平均値 (SD)]	9.8 (1.50)	8.9 (1.72)	—	変化量 [最小二乗平均値]	-1.8	-3.3	-1.5 (-2.9, -0.2) [†]
		プラセボ群 (n=24)	本剤200mg群 (n=25)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)											
	ベースライン値 [平均値 (SD)]	9.8 (1.50)	8.9 (1.72)	—											
	変化量 [最小二乗平均値]	-1.8	-3.3	-1.5 (-2.9, -0.2) [†]											
[†] : p = 0.030 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) 治療を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデル LOCF法を用いて欠測値を補完															
重要な副次評価項目 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及び推移 本剤200mg群におけるPPPASI合計スコアは、24週を通じて減少した。 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 <table border="1" data-bbox="411 1527 1423 1711"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=24)</th> <th>本剤200mg群 (n=25)</th> <th>最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン値 [平均値 (SD)]</td> <td>24.8 (12.75)</td> <td>19.1 (10.33)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>変化量 [最小二乗平均値]</td> <td>-5.5</td> <td>-11.1</td> <td>-5.65 (-9.80, -1.50)^{††}</td> </tr> </tbody> </table>				プラセボ群 (n=24)	本剤200mg群 (n=25)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)	ベースライン値 [平均値 (SD)]	24.8 (12.75)	19.1 (10.33)	—	変化量 [最小二乗平均値]	-5.5	-11.1	-5.65 (-9.80, -1.50) ^{††}	
	プラセボ群 (n=24)	本剤200mg群 (n=25)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)												
ベースライン値 [平均値 (SD)]	24.8 (12.75)	19.1 (10.33)	—												
変化量 [最小二乗平均値]	-5.5	-11.1	-5.65 (-9.80, -1.50) ^{††}												
^{††} : p = 0.009 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) 治療を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデル LOCF法を用いて欠測値を補完															
投与16週後のPPPASI 50 <table border="1" data-bbox="411 1863 1423 1957"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤200mg群</th> <th>群間差 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPPASI 50</td> <td>20.8% (5/24例)</td> <td>60.0% (15/25例)</td> <td>39.2 (14.0, 64.3)^{††}</td> </tr> </tbody> </table>				プラセボ群	本剤200mg群	群間差 (95% CI)	PPPASI 50	20.8% (5/24例)	60.0% (15/25例)	39.2 (14.0, 64.3) ^{††}					
	プラセボ群	本剤200mg群	群間差 (95% CI)												
PPPASI 50	20.8% (5/24例)	60.0% (15/25例)	39.2 (14.0, 64.3) ^{††}												
^{††} : p = 0.009 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) Fisherの正確検定 LOCF法を用いて欠測値を補完															

安全性評価	関連性がある*有害事象の発現割合と主な有害事象		
		プラセボ群	本剤200mg群
	発現割合	8.3% (2/24例)	28.0% (7/25例)
	鼻咽頭炎	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	腎盂腎炎	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	鼻前庭炎	4.2% (1/24例)	0% (0/25例)
	ほてり	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	胸膜炎	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	喀痰増加	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	悪心	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	蕁麻疹	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
	注射部位紅斑	4.2% (1/24例)	8.0% (2/25例)
	注射部位血腫	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)
注射部位そう痒感	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	

本剤と関連性がある重篤な有害事象は、本剤200mg群の1例（腎盂腎炎）に発現した。死亡は報告されなかった。

※本剤又はプラセボとの因果関係が「可能性小、可能性大、及びほぼ確実」と評価された有害事象

《潰瘍性大腸炎》

国際共同第Ⅱb相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(CNTO1959UCO3001試験)^{56, 57)}

目的	潰瘍性大腸炎患者における本剤の寛解導入時の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、寛解導入用量探索試験
対象	18歳以上の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者328例（日本人患者40例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・既存治療〔6-メルカプトプリン（6-MP）^{注）}、アザチオプリン（AZA）又はコルチコステロイド〕又はAdvanced therapy〔ADT：TNF α拮抗薬、ベドリズマブ（遺伝子組換え）又はトファシニブ〕に対して効果不十分であった又は忍容性がなかった中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する18歳以上の男女 ・ベースライン時（寛解導入試験0週時点）のmodified Mayoスコアは4～9とし、modified Mayoスコア4の患者の上限は、全体集団の5%とした。 <p>さらに、以下の基準を満たす患者を組み入れた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時のMayo直腸出血サブスコアが1以上であり、スクリーニング時の内視鏡検査で、内視鏡画像の中央判定時に得られたMayoスコアの内視鏡サブスコアが2以上である患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 次のような広範にわたる重度の大腸炎： <ol style="list-style-type: none"> a. 現在、潰瘍性大腸炎の治療のために入院 又は b. 患者がベースラインから12週間以内に大腸切除を必要とする可能性が高いと治験担当医が判断した場合 又は c. スクリーニング時又はベースライン時の来院時に、以下のうち4つ以上を含む複合症状 <ul style="list-style-type: none"> - 肉眼で確認可能な血便を伴う6回/日以上以上の排便を伴う下痢 - 局所的な重度又は反跳性の腹部圧痛 - 持続的な発熱（体温38℃以上） - 頻脈（100拍/分超） - 貧血（ヘモグロビン値<8.5g/dL） 2. 直腸のみに限局した潰瘍性大腸炎、又は結腸の20cm未満に限局した潰瘍性大腸炎 3. ストーマの存在 4. 瘻孔の存在又は既往歴 など
投与方法	患者を本剤点滴静注200mg群、本剤点滴静注400mg群、プラセボ点滴静注群に、Advanced therapy（ADT）不応歴の有無、地域（東欧、アジア又はその他）及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無を層別因子とした置換ブロック法を用いて1：1：1の比で無作為化割付し、本剤200mg、400mg又はプラセボを0、4及び8週に静脈内投与した。12週時点で臨床的改善（Clinical Response）が認められた患者は寛解維持試験に移行した。本剤点滴静注群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者は、本剤200mgを12、16、20週に皮下投与、プラセボ点滴静注群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者は本剤点滴静注200mg群にクロスオーバーして、12、16、20週に本剤200mgを静脈内投与した。24週時点で臨床的改善を再評価後、臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。
主要評価項目	寛解導入試験12週時点の臨床的改善（Clinical Response）（検証的解析項目）
副次評価項目	<p>重要な副次評価項目</p> <p>寛解導入試験12週時点の臨床的寛解（Clinical Remission）</p> <p>寛解導入試験12週時点の症候的寛解（Symptomatic Remission） など</p>
解析計画	<p>主要評価項目</p> <p>ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2検定（両側）を用いて本剤点滴静注200mg群、本剤点滴静注400mg群とプラセボ点滴静注群を比較する。ステップアップ法による多重検定を用いて、主要評価項目の比較における第一種の過誤を両側有意水準0.05で制御することとする。</p>

注意)6-メルカプトプリンは潰瘍性大腸炎に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

注意)本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

《潰瘍性大腸炎》

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

解析計画	<p>重要な副次評価項目</p> <p>すべての重要な副次評価項目は、ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無で層別化し、CMH χ^2検定（両側）を用いて本剤点滴静注200mg群、本剤点滴静注400mg群とプラセボ点滴静注群を比較する。重要な副次評価項目では多重性を調整せず、すべてのp値は名目上の値とみなすこととする。特に記載しない限り、内視鏡サブスコアを含むすべての評価項目は、最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析することとする。</p> <p>欠測値の補完</p> <p>中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点でMayoサブスコアが1つ以上欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>																																
有効性解析対象	modified Mayoスコアが5～9で、無作為化された全患者のうち、治験薬を1回以上投与された患者313例（日本人患者36例を含む）																																
有効性評価	<p>主要評価項目</p> <p>寛解導入試験12週時点の臨床的改善（Clinical Response）（検証的解析結果）</p> <table border="1" data-bbox="411 589 1430 745"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ点滴静注群</th> <th>本剤点滴静注200mg群</th> <th>本剤点滴静注400mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床的改善率</td> <td>27.6% (29/105例)</td> <td>61.4% (62/101例)</td> <td>60.7% (65/107例)</td> </tr> <tr> <td>群間差 (95%信頼区間)^{*1}、p値^{*2}</td> <td>—</td> <td>33.6 (20.9, 46.3)、 p < 0.001</td> <td>33.1 (20.8, 45.4)、 p < 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 CMH法[†] ※2 層別CMH χ^2検定[†]、有意水準0.05（両側） [†]：層別因子：ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無</p> <p>重要な副次評価項目</p> <p>寛解導入試験12週時点の臨床的寛解（Clinical Remission）</p> <table border="1" data-bbox="411 925 1430 1081"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ点滴静注群</th> <th>本剤点滴静注200mg群</th> <th>本剤点滴静注400mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床的寛解率</td> <td>9.5% (10/105例)</td> <td>25.7% (26/101例)</td> <td>25.2% (27/107例)</td> </tr> <tr> <td>群間差 (95%信頼区間)^{*1}、p値^{*2}</td> <td>—</td> <td>16.3 (6.3, 26.3)、 p = 0.002</td> <td>15.7 (6.0, 25.4)、 p = 0.002</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 CMH法[†] ※2 層別CMH χ^2検定[†]、名目上のp値 [†]：層別因子：ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無</p>		プラセボ点滴静注群	本剤点滴静注200mg群	本剤点滴静注400mg群	臨床的改善率	27.6% (29/105例)	61.4% (62/101例)	60.7% (65/107例)	群間差 (95%信頼区間) ^{*1} 、p値 ^{*2}	—	33.6 (20.9, 46.3)、 p < 0.001	33.1 (20.8, 45.4)、 p < 0.001		プラセボ点滴静注群	本剤点滴静注200mg群	本剤点滴静注400mg群	臨床的寛解率	9.5% (10/105例)	25.7% (26/101例)	25.2% (27/107例)	群間差 (95%信頼区間) ^{*1} 、p値 ^{*2}	—	16.3 (6.3, 26.3)、 p = 0.002	15.7 (6.0, 25.4)、 p = 0.002								
	プラセボ点滴静注群	本剤点滴静注200mg群	本剤点滴静注400mg群																														
臨床的改善率	27.6% (29/105例)	61.4% (62/101例)	60.7% (65/107例)																														
群間差 (95%信頼区間) ^{*1} 、p値 ^{*2}	—	33.6 (20.9, 46.3)、 p < 0.001	33.1 (20.8, 45.4)、 p < 0.001																														
	プラセボ点滴静注群	本剤点滴静注200mg群	本剤点滴静注400mg群																														
臨床的寛解率	9.5% (10/105例)	25.7% (26/101例)	25.2% (27/107例)																														
群間差 (95%信頼区間) ^{*1} 、p値 ^{*2}	—	16.3 (6.3, 26.3)、 p = 0.002	15.7 (6.0, 25.4)、 p = 0.002																														
安全性評価	<p>関連性がある*有害事象（本剤点滴静注群のいずれかで2例以上に発現）</p> <table border="1" data-bbox="387 1227 1430 1709"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ点滴静注群</th> <th>本剤点滴静注200mg群</th> <th>本剤点滴静注400mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現割合</td> <td>19.0% (20/105例)</td> <td>12.9% (13/101例)</td> <td>11.2% (12/107例)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>0%</td> <td>3.0% (3/101例)</td> <td>0.9% (1/107例)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1.9% (2/105例)</td> <td>2.0% (2/101例)</td> <td>0.9% (1/107例)</td> </tr> <tr> <td>咳嗽</td> <td>0%</td> <td>2.0% (2/101例)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>潰瘍性大腸炎</td> <td>1.0% (1/105例)</td> <td>1.0% (1/101例)</td> <td>1.9% (2/107例)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>1.0% (1/105例)</td> <td>0%</td> <td>1.9% (2/107例)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>1.9% (2/107例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA version 24.1</p> <p>重篤な有害事象は、本剤点滴静注200mg群では貧血が1.0%（1/101例）、本剤点滴静注400mg群では潰瘍性大腸炎、貧血、心房細動が各0.9%（1/107例）、プラセボ点滴静注群では潰瘍性大腸炎が3.8%（4/105例）、血性下痢、一過性脳虚血発作、尿路結石が各1.0%（1/105例）に認められた。死亡は認められなかった。</p> <p>※本剤又はプラセボとの因果関係が「可能性小、可能性大、及びほぼ確実」と評価された有害事象</p>		プラセボ点滴静注群	本剤点滴静注200mg群	本剤点滴静注400mg群	発現割合	19.0% (20/105例)	12.9% (13/101例)	11.2% (12/107例)	腹痛	0%	3.0% (3/101例)	0.9% (1/107例)	頭痛	1.9% (2/105例)	2.0% (2/101例)	0.9% (1/107例)	咳嗽	0%	2.0% (2/101例)	0%	潰瘍性大腸炎	1.0% (1/105例)	1.0% (1/101例)	1.9% (2/107例)	悪心	1.0% (1/105例)	0%	1.9% (2/107例)	白血球減少症	0%	0%	1.9% (2/107例)
	プラセボ点滴静注群	本剤点滴静注200mg群	本剤点滴静注400mg群																														
発現割合	19.0% (20/105例)	12.9% (13/101例)	11.2% (12/107例)																														
腹痛	0%	3.0% (3/101例)	0.9% (1/107例)																														
頭痛	1.9% (2/105例)	2.0% (2/101例)	0.9% (1/107例)																														
咳嗽	0%	2.0% (2/101例)	0%																														
潰瘍性大腸炎	1.0% (1/105例)	1.0% (1/101例)	1.9% (2/107例)																														
悪心	1.0% (1/105例)	0%	1.9% (2/107例)																														
白血球減少症	0%	0%	1.9% (2/107例)																														

注意) 本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

《クローン病》

国際共同第Ⅱ相二重盲検プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験(CNTO1959CRD3001試験)⁶⁹⁾

目的	クローン病患者における本剤の静脈内投与による導入投与、皮下投与による維持投与の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対象	既存治療〔コルチコステロイド、6-メルカプトプリン(6-MP)、アザチオプリン(AZA)又はメトトレキサート(MTX)〕又は生物学的製剤(TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ)に対して効果不十分であった又は忍容性がない、18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者360例(日本人患者20例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者(罹病期間が3ヵ月以上) ・治験実施計画書で規定した放射線検査、組織学的検査及び/又は内視鏡検査により事前に確定された大腸炎、回腸炎又は回結腸炎を有する患者 ・ベースライン時に、臨床的に活動期クローン病(ベースライン時のCDAIスコアが220以上450以下、かつ排便回数が平均3回超/日又は腹痛スコアが平均1回/日のいずれか)に罹患している患者 ・ベースライン時に、回結腸クローン病の内視鏡的エビデンス(5つの回腸結腸区域のいずれかに潰瘍が存在し、スクリーニング時のSES-CDスコアが3以上)を有する活動期クローン病患者 ・組入れ患者の最大10%がベースライン時のSES-CDスコアが4未満(孤立性回腸炎を有する場合)又はSES-CDスコアが7未満(結腸炎又は回結腸炎を有する場合)の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・IL-12/23阻害薬又はIL-23阻害薬の投与歴のある患者(ウステキヌマブを承認用量で限定的に投与され、その投与状況を治験依頼者が合意し、かつ休薬基準を満たし、ウステキヌマブに対し効果不十分又は忍容性不良でない患者は組入れ可)。 ・治験実施計画書に規定した期間に、コルチコステロイド(静脈内投与)、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムスもしくはミコフェノール酸モフェチル、6-thioguanine、TNFα拮抗薬、ベドリズマブ、ウステキヌマブ又は免疫抑制作用のあるその他の生物学的製剤の投与を受けた患者 ・治験実施計画書に規定した期間に、本試験で使用する治験薬以外の治験薬の投与、非自己幹細胞療法、ナタリズマブ、efalizumab又はB細胞もしくはT細胞を破壊する生物学的製剤の投与又は治療を目的としたアフエーシスもしくは非経口栄養法を受けた患者 ・臨床的に重要な感染症の徴候もしくは症状が認められる患者又は慢性もしくは再発性感染症の既往歴を有する患者 ・12週間以内に生ウイルスもしくは細菌ワクチン接種を受けた又は受ける予定がある患者 ・悪性腫瘍(5年以内)、リンパ増殖性疾患、不安定心臓血管疾患又はその他の重度、進行性もしくはコントロール不良の疾患の既往歴を有する患者 ・重度、進行性もしくはコントロール不良の腎疾患、泌尿生殖器疾患、肝疾患、血液疾患、内分泌疾患、心疾患、血管疾患、肺疾患、リウマチ疾患、神経疾患、精神疾患もしくは代謝障害の既往歴を有する患者又はその徴候及び症状を有する患者

注意)6-メルカプトプリンはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

注意)メトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

メトトレキサート皮下注製剤の効能又は効果
関節リウマチ

メトトレキサート注射製剤の効能又は効果(抜粋)
(メトトレキサート通常療法)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

○急性白血病 ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病 ○絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎奇胎、胎奇胎)

注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

(クローン病)

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。

注意)本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

(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200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

投与方法	<p>患者を以下の5群にベースラインのCDAIスコア（300以下、300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なし（該当、非該当）を層別因子とした置換ブロック法を用いて、1：1：1：1：1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤点滴静注1200mg→皮下注200mg（Q4W）群：投与開始後0、4及び8週時に本剤1200mgを静脈内投与し、以降12週から44週まで4週間隔で本剤200mgを皮下投与した。 ・本剤点滴静注600mg→皮下注200mg（Q4W）群：投与開始後0、4及び8週時に本剤600mgを静脈内投与し、以降12週から44週まで4週間隔で本剤200mgを皮下投与した。 ・本剤点滴静注200mg→皮下注100mg（Q8W）群：投与開始後0、4及び8週時に本剤200mgを静脈内投与し、以降16週から40週まで8週間隔で本剤100mgを皮下投与した。 ・ウステキヌマブ群 [ウステキヌマブ体重別用量点滴静注→ウステキヌマブ皮下注90mg（Q8W）]：投与開始後0週時にウステキヌマブを体重別に約6mg/kg（体重55kg以下ではウステキヌマブ260mg、体重55kg超85kg以下ではウステキヌマブ390mg、体重85kg超ではウステキヌマブ520mg）を静脈内投与し、以降8週から40週まで8週間隔でウステキヌマブ90mgを皮下投与した。 ・プラセボ群（12週時以降、ウステキヌマブにクロスオーバーした患者を含む）：投与開始後0、4及び8週時にプラセボを静脈内投与し、以降12週時に臨床的改善（Clinical Response）が認められた患者には投与開始後12週時から44週までプラセボを4週間隔で皮下投与した。12週時に臨床的改善が認められなかった患者には投与開始後12週時にウステキヌマブを体重別に約6mg/kgを静脈内投与後、20週以降から44週までウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与した。 <p>試験期間を通して盲検性が維持されるよう、必要に応じてプラセボ点滴静注又は皮下注を行った。</p>
主要評価項目	CDAIスコアのベースラインから投与開始12週時点までの変化量（検証的解析項目）
重要な副次評価項目	12週時の臨床的寛解（Clinical Remission）（検証的解析項目） など
その他の評価項目	長期継続投与期中における用量調節16週後の臨床的寛解、臨床的改善 など
解析計画	<p>主要評価項目については、投与群、評価時点、ベースラインのCDAIスコア（300以下、300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なし（該当、非該当）、評価時点と投与群の交互作用及び評価時点とベースラインCDAIスコアの交互作用を説明変数とするMMRM法を用いて本剤点滴静注群とプラセボ群を比較する。複数の投与群間の多重性を調整するために固定順序法を用いて、全体の第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。</p> <p>重要な副次評価項目については、評価項目を達成した患者の割合を要約し、群間差（本剤点滴静注群-プラセボ群）及び95%信頼区間を示す。生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性なし（該当、非該当）及びベースラインのCDAIスコア（300以下、300超）で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて本剤点滴静注群とプラセボ群を比較する。</p> <p>その他の評価項目に対して、長期継続投与期中における効果不十分の基準に合致した患者に対し、サブグループ解析を実施する。</p> <p>欠測値の補完 主要評価項目については中間事象に対するストラテジーを考慮した後、欠測値の補完は行わず、Missing at Randomを仮定したMMRMを用いて取り扱うこととする。重要な副次評価項目については、中間事象に対するストラテジーを考慮した後、欠測値がある被検者は、評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>
有効性解析対象（PAS）	特に明記しない限り、有効性解析対象は、無作為化後に治験薬を1回以上投与され、SES-CD適格性基準を満たした全患者（治験薬投与が一時中断された患者を除く）：309例（日本人16例を含む）

注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈クローン病〉

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。

主要評価項目

CDAIスコアのベースラインから12週時までの変化量（検証的解析結果）

	プラセボ群 (n=60)	本剤点滴静注 200mg→ 皮下注100mg (Q8W)群 (n=60)	本剤点滴静注 600mg→ 皮下注200mg (Q4W)群 (n=62)	本剤点滴静注 1200mg→ 皮下注200mg (Q4W)群 (n=58)	ウステキヌマブ 群 (n=63)
CDAIスコアの ベースラインから 12週時までの 変化量の 最小二乗平均 (SE)	-36.2 (12.39)	-160.4 (12.38)	-138.9 (12.19)	-144.9 (12.62)	-135.9 (12.18)
最小二乗平均の差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	-	124.2 (89.8、 158.7)、 p<0.001	102.7 (68.5、 136.9)、 p<0.001	108.7 (73.9、 143.5)、 p<0.001	-

※1 投与群、評価時点、ベースライン値、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）、交互作用（投与群と評価時点）及び交互作用（ベースライン値と評価時点）を説明変数とし、患者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMMRM

※2 有意水準0.05（両側）、固定順序法（本剤点滴静注1200mg→皮下注200mg群、本剤点滴静注600mg→皮下注200mg群、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg群の順）による多重性調整。中間解析において仮説検定を用いた有効性の判定は行われていないため、中間解析と本解析との間で多重性調整は行われていない

重要な副次評価項目

有効性評価

n（%）、 調整群間差 (95%信頼 区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	プラセボ群 (n=61)	本剤点滴静注 200mg→ 皮下注100mg (Q8W)群 (n=61)	本剤点滴静注 600mg→ 皮下注200mg (Q4W)群 (n=63)	本剤点滴静注 1200mg→ 皮下注200mg (Q4W)群 (n=61)
12週時の 臨床的寛解 (Clinical Remission) (検証的 解析結果)	10 (16.4%)	35 (57.4%)、 41.2 (25.9、56.4)、 p<0.001	35 (55.6%)、 40.2 (25.5、54.9)、 p<0.001	28 (45.9%)、 30.4 (15.2、45.5)、 p<0.001

※1 群間差はMantel-Haenszel型の重み付けを用いたWald統計量に基づく

※2 ベースライン時のCDAIスコア（300以下、300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）を層別因子としたCMH χ^2 検定

その他の評価項目のサブグループ解析

長期継続投与期中における用量調節16週後の臨床的寛解、臨床的改善
(長期継続投与期中に臨床的改善の消失基準に合致した患者)

GALAXI 1試験において長期継続投与期に治験薬が投与された252例のうち、52週から80週の間、効果不十分の基準^{※1}に合致した35例は、本剤皮下注200mg（Q4W）に用量調節された。用量調節後16週に臨床的寛解が認められた患者^{※2}は、本剤皮下注200mg（Q4W）群で2/9例、本剤皮下注100mg（Q8W）群で3/7例、ウステキヌマブ群で3/7例、プラセボ群で1/2例、プラセボ点滴静注→ウステキヌマブ群で6/10例であった。用量調節後16週に臨床的改善が認められた患者^{※2}の割合は、本剤皮下注200mg（Q4W）群で4/9例、本剤皮下注100mg（Q8W）群で4/7例、ウステキヌマブ群で4/7例、プラセボ群で1/2例、プラセボ→ウステキヌマブ群で6/10例であった。

※1 効果不十分の基準（臨床的改善が認められず、かつCDAIスコアが220以上）

※2 用量調節前のそれぞれの投与群でカウント

安全性評価

関連性がある^{*1}有害事象と主な有害事象（本剤投与群のいずれかで2例以上に発現）
12週時まで

	プラセボ群	本剤点滴静注 200mg群	本剤点滴静注 600mg群	本剤点滴静注 1200mg群	ウステキヌマブ 群 ^{*2}
発現割合	7.1% (5/70例)	8.2% (6/73例)	11.0% (8/73例)	13.7% (10/73例)	8.5% (6/71例)
頭痛	0%	2.7% (2/73例)	2.7% (2/73例)	4.1% (3/73例)	0%
疲労	0%	2.7% (2/73例)	0%	0%	0%

MedDRA version 23.0

48週時まで

	プラセボ群 ^{*3}	プラセボ 点滴静注→ ウステキ ヌマブ群 ^{*4}	本剤 点滴静注 200mg→ 皮下注 100mg (Q8W)群	本剤 点滴静注 600mg→ 皮下注 200mg (Q4W)群	本剤 点滴静注 1200mg→ 皮下注 200mg (Q4W)群	ウステキ ヌマブ群 ^{*2}
発現割合	10.0% (7/70例)	9.3% (4/43例)	21.9% (16/73例)	20.5% (15/73例)	24.7% (18/73例)	15.5% (11/71例)
注射部位 紅斑	0%	0%	2.7% (2/73例)	2.7% (2/73例)	2.7% (2/73例)	1.4% (1/71例)
注射部位 腫脹	0%	0%	2.7% (2/73例)	1.4% (1/73例)	0%	1.4% (1/71例)
疲労	0%	0%	2.7% (2/73例)	0%	0%	0%
頭痛	0%	0%	2.7% (2/73例)	4.1% (3/73例)	4.1% (3/73例)	1.4% (1/71例)
上気道感染	2.9% (2/70例)	0%	1.4% (1/73例)	4.1% (3/73例)	0%	2.8% (2/71例)
上咽頭炎	0%	0%	0%	2.7% (2/73例)	1.4% (1/73例)	2.8% (2/71例)
悪心	0%	0%	2.7% (2/73例)	0%	1.4% (1/73例)	1.4% (1/71例)
白血球 減少症	0%	0%	2.7% (2/73例)	0%	1.4% (1/73例)	2.8% (2/71例)
関節痛	1.4% (1/70例)	0%	1.4% (1/73例)	1.4% (1/73例)	2.7% (2/73例)	0%

MedDRA version 23.0

安全性評価

重篤な有害事象

12週時まで

投与群	有害事象
プラセボ群	貧血、胃腸管腺腫、抑うつ気分を伴う適応障害、卵巣嚢胞破裂：各1.4% (1/70例)
本剤点滴静注200mg群	消化管刺激症状、イレウス、肛門膿瘍：各1.4% (1/73例)
本剤点滴静注600mg群	腸膀胱痙、ウイルス性胃腸炎、頭蓋骨骨折、深部静脈血栓症：各1.4% (1/73例)
本剤点滴静注1200mg群	肺塞栓症：1.4% (1/73例)
ウステキヌマブ群 ^{※2}	腹部感染、胃腸炎、背部痛、腎結石症：各1.4% (1/71例)

MedDRA version 23.0

48週時まで

投与群	有害事象
プラセボ群 ^{※3}	クローン病、大腸穿孔、感染性小腸結腸炎、貧血、胃腸管腺腫、抑うつ気分を伴う適応障害、尿路結石、腎疝痛、卵巣嚢胞破裂：各1.4% (1/70例)
プラセボ点滴静注→ウステキヌマブ群 ^{※4}	48週時までには重篤な有害事象は認められなかった (0/43例)
本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W)群	肛門膿瘍：2.7% (2/73例) 消化管刺激症状、イレウス、小腸閉塞、脊柱管狭窄症、デスマイド腫瘍：各1.4% (1/73例)
本剤点滴静注600mg→皮下注200mg (Q4W)群	腸膀胱痙、ウイルス性胃腸炎、貧血、頭蓋骨骨折、ウェルニッケ脳症、深部静脈血栓症：各1.4% (1/73例)
本剤点滴静注1200mg→皮下注200mg (Q4W)群	回腸狭窄、急性膵炎、骨盤膿瘍、中毒性肝炎、肺塞栓症：各1.4% (1/73例)
ウステキヌマブ群 ^{※2}	クローン病：4.2% (3/71例) 小腸閉塞、腹部感染、胃腸炎、鎖骨骨折、背部痛、腎結石症、尿管結石症：各1.4% (1/71例)

MedDRA version 23.0

48週時までには、いずれの群においても死亡は認められなかった。

※1 治験薬との因果関係が「可能性小、可能性大、又はほぼ確実」と評価された有害事象

※2 投与開始後0週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、8週時にウステキヌマブ90mgを皮下投与

※3 プラセボ群の12週時までの全事象及び12週以降はプラセボ皮下注群の事象のみをカウント

※4 12週時のノンレスポンドで、プラセボ点滴静注群からクロスオーバーして体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、20週以降からウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与 (ウステキヌマブへのクロスオーバー後に発生した事象をカウント)

注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈クローン病〉

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。

注意)本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈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200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《尋常性乾癬及び乾癬性関節炎》

国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PSO3004試験)^{7,8)}

目的	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投与したときのプラセボに対する優越性を検証する。また、本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験		
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）192例 〔乾癬性関節炎の診断には、乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）を適用〕		
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 ・乾癬に対し、光線療法又は全身療法の対象となる患者（治療歴の有無は不問） ・PASIスコアが12以上、医師による全般的評価（Investigator's Global Assessment；IGA）スコアが3以上、乾癬皮疹が体表面積（BSA）の10%以上		
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 ・局面型以外の乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者 ・TNF α 阻害薬の投与を本剤の初回投与前3ヵ月以内あるいは5半減期以内に受けた患者 ・全身性免疫抑制剤の投与を本剤の初回投与前4週以内に受けた患者		
投与方法	二重盲検期	16週まで	患者を3つの投与群に1：1：1の比で乾癬性関節炎合併の有無を層別因子として無作為に割り付け、本剤50mg、100mgもしくはプラセボを0、4及び12週に皮下投与した。
		16～52週	16週にプラセボ群を乾癬性関節炎合併の有無を層別因子として本剤50mg移行群及び100mg移行群に1：1の比で再無作為化し、本剤50mgもしくは100mgを16、20、28週及びその後8週間隔で44週まで皮下投与した。 本剤50mg群及び100mg群は盲検化維持のために16週にプラセボを投与し、20週及びその後8週間隔で44週まで皮下投与した。
	長期継続投与期	52週以降 販売開始又は 156週の いずれか 遅い方まで	長期継続投与期に移行する患者のみ、本剤を二重盲検期の20週時と同じ用量で販売開始、156週又は理由を問わず投与中止するまで皮下投与した。 本剤50mg群及び100mg移行群がPASI 75無反応例となった場合は、本剤を100mgに増量することとした。
主要評価項目	投与16週後のIGA 0/1（検証的解析項目） 投与16週後のPASI 90（検証的解析項目）		
副次評価項目	重要な副次評価項目 投与16週後のPASI 75 投与16週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量 その他の副次評価項目 投与52週後のIGA 0/1 投与16、52週後のIGA 0 投与16週後のPASI 100 投与52週後のPASI 75/90/100 投与16、52週後のss-IGA 0/1反応率（ベースライン時にss-IGAスコアが「2」以上を有する患者） 投与16週後のNAPSIスコアのベースラインからの変化量 投与16、52週後のNAPSIスコア改善率 投与16週後のSF-36身体的側面及び精神的側面スコアのベースラインからの変化量 投与16、52週後のACR 20/50/70（全乾癬性関節炎患者） 投与16、52週後のACR 20/50/70（活動性乾癬性関節炎患者） 投与16、52週後の圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善率（活動性乾癬性関節炎患者） 投与16、52週後の疼痛評価（VAS）のベースラインからの改善率（活動性乾癬性関節炎患者） など		

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

多重性調整方法	<ul style="list-style-type: none"> 固定順序法を用いる。本剤100mg群とプラセボ群で比較し、いずれの主要評価項目でも有意差が認められた場合、本剤50mg群とプラセボ群で比較する〔各比較の有意水準はいずれも$\alpha = 0.05$ (両側)〕。両主要評価項目で、本剤100mg群とプラセボ群に有意差が認められた場合、本剤の優越性が検証されたこととみなす。 																																												
欠測値の補完	<ul style="list-style-type: none"> 二値変数の評価項目の欠測データは、治療無効*となった場合は無反応例として扱う。それ以外はlast observation carried forward (LOCF) 法を用いて補完する。 連続変数の評価項目の欠測データは、治療無効*となった場合はベースライン時の値を用いて補完する。それ以外はLOCF法を用いて補完する。 <p>※効果不十分もしくは乾癬の悪化に関連する有害事象発現により本剤の投与を中止した患者、又は乾癬の改善の可能性を有する併用禁止薬/治療を開始した患者は治療無効とみなす。</p>																																												
有効性解析対象	<ul style="list-style-type: none"> 無作為化されたすべての患者を主な有効性解析対象集団とし、本剤投与の有無及び有効性評価の結果の有無にかかわらず、割り付けられた投与群に基づき解析する。 																																												
有効性評価	<p>主要評価項目 投与16週後のIGA 0/1、投与16週後のPASI 90 (検証的解析結果)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IGA 0/1</td> <td>7.8% (5/64例)</td> <td>88.9% (56/63例)*</td> </tr> <tr> <td>PASI 90</td> <td>0% (0/64例)</td> <td>69.8% (44/63例)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : $p < 0.001$、対プラセボ群、Fisherの正確検定</p> <p>重要な副次評価項目 投与16週後のPASI 75</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 75</td> <td>6.3% (4/64例)</td> <td>84.1% (57/63例)†</td> </tr> </tbody> </table> <p>† : $p < 0.001$、対プラセボ群、多重性調整なし、Fisherの正確検定</p> <p>投与16週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n = 64)</th> <th>本剤100mg群 (n = 63)</th> <th>最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量</td> <td>-0.8 (5.40)</td> <td>-8.5 (6.95)</td> <td>-7.8 (-9.4, -6.2)†††</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 (SD) ††† : $p < 0.001$、対プラセボ群、多重性調整なし、 投与 (本剤50mg、100mg及びプラセボ) を因子及びベースライン値を共変量とした共分散分析</p> <p>その他の副次評価項目 ○皮膚病変の評価 投与16週後のIGA 0、投与16週後のPASI 100</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IGA 0</td> <td>0% (0/64例)</td> <td>44.4% (28/63例)†</td> </tr> <tr> <td>PASI 100</td> <td>0% (0/64例)</td> <td>27.0% (17/63例)†</td> </tr> </tbody> </table> <p>† : $p < 0.001$、対プラセボ群、多重性調整なし、Fisherの正確検定</p> <p>投与52週後のIGA 0/1、IGA 0、PASI 75/90/100</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IGA 0/1</th> <th>IGA 0</th> <th>PASI 75</th> <th>PASI 90</th> <th>PASI 100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤100mg群</td> <td>90.5% (57/63例)</td> <td>58.7% (37/63例)</td> <td>90.5% (57/63例)</td> <td>77.8% (49/63例)</td> <td>47.6% (30/63例)</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群	本剤100mg群	IGA 0/1	7.8% (5/64例)	88.9% (56/63例)*	PASI 90	0% (0/64例)	69.8% (44/63例)*		プラセボ群	本剤100mg群	PASI 75	6.3% (4/64例)	84.1% (57/63例)†		プラセボ群 (n = 64)	本剤100mg群 (n = 63)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)	変化量	-0.8 (5.40)	-8.5 (6.95)	-7.8 (-9.4, -6.2)†††		プラセボ群	本剤100mg群	IGA 0	0% (0/64例)	44.4% (28/63例)†	PASI 100	0% (0/64例)	27.0% (17/63例)†		IGA 0/1	IGA 0	PASI 75	PASI 90	PASI 100	本剤100mg群	90.5% (57/63例)	58.7% (37/63例)	90.5% (57/63例)	77.8% (49/63例)	47.6% (30/63例)
	プラセボ群	本剤100mg群																																											
IGA 0/1	7.8% (5/64例)	88.9% (56/63例)*																																											
PASI 90	0% (0/64例)	69.8% (44/63例)*																																											
	プラセボ群	本剤100mg群																																											
PASI 75	6.3% (4/64例)	84.1% (57/63例)†																																											
	プラセボ群 (n = 64)	本剤100mg群 (n = 63)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)																																										
変化量	-0.8 (5.40)	-8.5 (6.95)	-7.8 (-9.4, -6.2)†††																																										
	プラセボ群	本剤100mg群																																											
IGA 0	0% (0/64例)	44.4% (28/63例)†																																											
PASI 100	0% (0/64例)	27.0% (17/63例)†																																											
	IGA 0/1	IGA 0	PASI 75	PASI 90	PASI 100																																								
本剤100mg群	90.5% (57/63例)	58.7% (37/63例)	90.5% (57/63例)	77.8% (49/63例)	47.6% (30/63例)																																								

○頭皮及び爪の病変の評価

投与16、52週後のss-IGA 0/1反応率は、ベースライン時に頭皮乾癬（ss-IGAスコアが「2」以上）を有していた173例を対象に評価した。

投与16、52週後のss-IGA 0/1反応率

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
ss-IGA 0/1反応率	10.5% (6/57例)	82.8% (48/58例) †††	86.2% (50/58例)

†††: p < 0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、Fisherの正確検定

NAPSIスコアのベースラインからの変化量は、ベースライン時に爪乾癬（NAPSIスコアが「0」超）を有していた126例を対象に評価した。

投与16週後のNAPSIスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n = 42)	本剤100mg群 (n = 40)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)
変化量	-0.2 (1.13)	-1.5 (1.78)	-1.3 (-1.9, -0.7) †††

平均値 (SD)

†††: p < 0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、
投与（本剤50mg、100mg及びプラセボ）を因子及びベースライン値を共変量とした共分散分析

投与16、52週後のNAPSIスコア改善率

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群 (n = 42)	本剤100mg群 (n = 40)	本剤100mg群 (n = 40)
NAPSIスコア改善率	1.0% (59.38)	39.1% (48.93)	75.3% (41.32)

平均値 (SD)

○患者報告アウトカム（参考情報）

投与16週後のSF-36スコアのベースラインからの変化量

		プラセボ群 (n = 64)	本剤100mg群 (n = 63)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)
身体的側面	変化量	0.3 (9.90)	7.3 (14.40)	6.9 (3.4, 10.3) †††
精神的側面	変化量	1.3 (8.21)	5.3 (9.63)	5.0 (2.7, 7.3) †††

平均値 (SD)

†††: p < 0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、
投与（本剤50mg、100mg及びプラセボ）を因子及びベースライン値を共変量とした共分散分析

○関節病変の評価（サブグループ解析）

投与16、52週後のACR 20/50/70（全乾癬性関節炎患者）

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
ACR 20	0% (0/10例)	30.0% (3/10例)	20.0% (2/10例)
ACR 50	0% (0/10例)	30.0% (3/10例)	20.0% (2/10例)
ACR 70	0% (0/10例)	30.0% (3/10例)	20.0% (2/10例)

投与16、52週後のACR 20/50/70（活動性乾癬性関節炎患者）

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
ACR 20	0/4例	3/3例	1/3例
ACR 50	0/4例	3/3例	1/3例
ACR 70	0/4例	3/3例	1/3例

有効性評価	投与16、52週後の圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善率 (活動性乾癬性関節炎患者)			
		投与16週後		投与52週後
		プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
	圧痛関節数	(n=4) -33.3%	(n=3) 75.0%	(n=3) 60.0%
	腫脹関節数	(n=4) 0.0%	(n=3) 100.0%	(n=3) 16.7%
	中央値			
	投与16、52週後の疼痛評価 (VAS) のベースラインからの改善率 (活動性乾癬性関節炎患者)			
		投与16週後		投与52週後
		プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
	疼痛評価	(n=4) -1.43%	(n=3) 93.55%	(n=3) 77.61%
	中央値			
安全性評価	関連性のある有害事象の発現割合と主な有害事象 (16週まで)			
		プラセボ群	本剤50mg群	本剤100mg群
	発現割合	17.2% (11/64例)	23.1% (15/65例)	6.3% (4/63例)
	鼻咽頭炎	4.7% (3/64例)	6.2% (4/65例)	1.6% (1/63例)
	咽頭炎	0.0% (0/64例)	3.1% (2/65例)	0.0% (0/63例)
	関連性のある有害事象の発現割合と主な有害事象 [52週 (本剤移行群は16～52週) まで]			
	本剤50mg 移行群	本剤100mg 移行群	本剤50mg群	本剤100mg群
発現割合	23.1% (6/26例)	38.5% (10/26例)	36.9% (24/65例)	25.4% (16/63例)
鼻咽頭炎	11.5% (3/26例)	7.7% (2/26例)	16.9% (11/65例)	3.2% (2/63例)
注射部位紅斑	0.0% (0/26例)	7.7% (2/26例)	1.5% (1/65例)	6.3% (4/63例)
注射部位硬結	0.0% (0/26例)	0.0% (0/26例)	4.6% (3/65例)	3.2% (2/63例)
	52週までの本剤に関連性がある重篤な有害事象はプラセボ群の2例 (急性胆嚢炎、乾癬及び類天疱瘡)、本剤50mg移行群の1例 (うっ血性心不全) に発現した。 52週までに死亡は認められなかった。			

《掌蹠膿疱症》

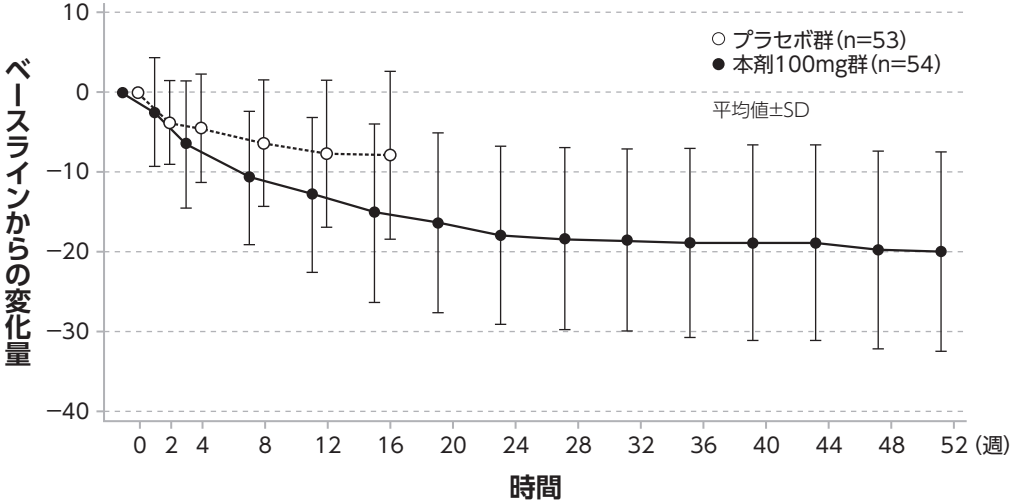
国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNT01959PPP3001試験)^{13,43)}

目的	掌蹠膿疱症患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。										
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験										
対象	既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症患者（掌蹠膿疱症性骨関節炎合併患者を含む）159例										
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ・掌蹠膿疱症（掌蹠膿疱症性骨関節炎合併患者を含む）と診断されている ・外用療法、光線療法、全身療法のいずれか、又はその組み合わせの治療に対して効果不十分 ・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 										
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 <ul style="list-style-type: none"> ・局面型の乾癬と診断された患者 ・スクリーニング期に明らかな改善が認められた患者（PPPASI 合計スコアが5以上改善） ・本剤の投与を受けたことのある患者 ・TNF α 阻害薬の投与を本剤の初回投与前12週間以内あるいは5半減期以内に受けた患者 ・IL-12、IL-17、もしくはIL-23を標的とした治療を初回投与前24週間以内に受けた患者 ・掌蹠膿疱症治療（光線療法及び全身的作用のある薬剤を含む）を本剤の初回投与前4週以内に受けた患者 ・局所性薬剤の投与を本剤の初回投与前2週以内に受けた患者 										
投与方法	<table border="1"> <tr> <td>二重盲検期</td> <td>16週まで</td> <td>患者を本剤100mg群、200mg群もしくはプラセボ群に1：1：1の比でベースライン時のPPPASI合計スコア（≤20、21～30、≥31）及び喫煙の有無（喫煙又は非喫煙）を層別因子として無作為に割り付け、各群0、4及び12週に皮下投与した。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>16～60週</td> <td>16週にプラセボ群を本剤100mg移行群及び200mg移行群に1：1の比で再無作為化し、本剤100mgもしくは200mgを16、20、28週及びその後8週間隔で60週まで皮下投与した。本剤100mg群及び200mg群は盲検化維持のために16週にプラセボを投与し、20週及びその後8週間隔で60週まで皮下投与した。</td> </tr> <tr> <td>観察期</td> <td>60～84週</td> <td>本剤投与を行わず、本剤投与終了後の60～84週を観察期とした。</td> </tr> </table>	二重盲検期	16週まで	患者を本剤100mg群、200mg群もしくはプラセボ群に1：1：1の比でベースライン時のPPPASI合計スコア（≤20、21～30、≥31）及び喫煙の有無（喫煙又は非喫煙）を層別因子として無作為に割り付け、各群0、4及び12週に皮下投与した。		16～60週	16週にプラセボ群を本剤100mg移行群及び200mg移行群に1：1の比で再無作為化し、本剤100mgもしくは200mgを16、20、28週及びその後8週間隔で60週まで皮下投与した。本剤100mg群及び200mg群は盲検化維持のために16週にプラセボを投与し、20週及びその後8週間隔で60週まで皮下投与した。	観察期	60～84週	本剤投与を行わず、本剤投与終了後の60～84週を観察期とした。	
二重盲検期	16週まで	患者を本剤100mg群、200mg群もしくはプラセボ群に1：1：1の比でベースライン時のPPPASI合計スコア（≤20、21～30、≥31）及び喫煙の有無（喫煙又は非喫煙）を層別因子として無作為に割り付け、各群0、4及び12週に皮下投与した。									
	16～60週	16週にプラセボ群を本剤100mg移行群及び200mg移行群に1：1の比で再無作為化し、本剤100mgもしくは200mgを16、20、28週及びその後8週間隔で60週まで皮下投与した。本剤100mg群及び200mg群は盲検化維持のために16週にプラセボを投与し、20週及びその後8週間隔で60週まで皮下投与した。									
観察期	60～84週	本剤投与を行わず、本剤投与終了後の60～84週を観察期とした。									
主要評価項目	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（検証的解析項目）										
副次評価項目	<p>重要な副次評価項目：</p> <p>投与16週後のPPPASI 50</p> <p>投与16週後のPPSI 合計スコアのベースラインからの変化量</p> <p>その他の副次評価項目</p> <p>PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移</p> <p>投与16週後のPPPASI 75、及び投与52週後のPPPASI 50/75</p> <p>投与16、52週後のPPSI 50/75/90/100</p> <p>投与16週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量</p> <p>投与16週後のEQ-5D（VAS/5項目法）スコアのベースラインからの変化量</p> <p>など</p>										
多重性調整方法	<ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目では検定の順序を固定し、本剤200mg群とプラセボ群を比較して検定結果が有意であった場合のみ、本剤100mg群とプラセボ群を有意水準0.05（両側検定）で比較することとする。 										

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

欠測値の補完	<ul style="list-style-type: none"> MMRMでは補完していないデータを用い、データの欠測はランダムに起こると仮定する。 治療無効の基準*に該当した患者では、当該基準に該当後から16週までのデータが連続変数の場合はベースライン値、改善又は改善率の場合は0、二値変数の場合は無反応例として解析する。 MMRMを用いていない解析、治療無効以外の欠測値はlast observation carried forward (LOCF) 法を用いて補完する。 <p>※0～16週に効果不十分もしくは掌蹠膿疱症悪化の有害事象により治療薬投与を中止した場合、又は掌蹠膿疱症治療のため併用禁止薬/療法を開始した場合</p>															
有効性解析対象	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目の本剤プラセボ群間の差を90%以上の検出力〔有意水準0.05（両側検定）〕で検出できる患者数を設定する。 無作為化されたすべての患者を主な有効性解析対象集団とし、本剤投与の有無にかかわらず、割り付けられた投与群に基づき解析する。 															
有効性評価	<p>主要評価項目 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（検証的解析結果）</p> <table border="1" data-bbox="411 645 1428 768"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=53)</th> <th>本剤100mg群 (n=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPPASIスコア変化量</td> <td>-7.79 (10.596)</td> <td>-15.08 (11.252) *</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 (SD) * : p < 0.001 (対プラセボ群)、最小二乗平均値の群間差 (95%信頼区間) -7.69 (-11.000, -4.383)</p> <p>投与群 (本剤100mg、200mg又はプラセボ)、喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙)、評価時点 (2、4、8、12、16週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時のPPPASI合計スコアを共変量としたmixed-model for repeated measures (MMRM)</p> <p>重要な副次評価項目 投与16週後のPPPASI 50及びPPSI合計スコアのベースラインからの変化量</p> <table border="1" data-bbox="411 1032 1428 1216"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=53)</th> <th>本剤100mg群 (n=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPPASI 50</td> <td>34.0% (18/53例)</td> <td>57.4% (31/54例)</td> </tr> <tr> <td>PPSIスコア変化量 [平均値 (SD)]</td> <td>-2.0 (2.41)</td> <td>-3.9 (2.94)</td> </tr> </tbody> </table> <p>その他の副次評価項目 ○皮膚病変の評価 PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量の推移 プラセボ群及び本剤100mg群におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量の推移は、以下の通りであった。</p> 		プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	PPPASIスコア変化量	-7.79 (10.596)	-15.08 (11.252) *		プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	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)
	プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)														
PPPASIスコア変化量	-7.79 (10.596)	-15.08 (11.252) *														
	プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)														
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)														

投与52週後のPPPASI 50
本剤100mg群における投与52週後のPPPASI 50は83.3% (45/54例)であった。

投与16、52週後のPPPASI 75

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
PPPASI 75	3.8% (2/53例)	20.4% (11/54例) ^{††}	55.6% (30/54例)

††: p=0.008 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

ベースライン時のPPPASI合計スコア (≤20、21~30、≥31) 及び喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙) で層別化したCMH χ^2 検定

投与16、52週後のPPSI 50/75/90/100

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
PPSI 50	11.3% (6/53例)	35.2% (19/54例) ^{††}	61.1% (33/54例)
PPSI 75	0% (0/53例)	11.1% (6/54例) [†]	33.3% (18/54例)
PPSI 90	0% (0/53例)	1.9% (1/54例)	16.7% (9/54例)
PPSI 100	0% (0/53例)	0% (0/54例)	11.1% (6/54例)

†: p=0.013、††: p=0.003 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

ベースライン時のPPSI合計スコア (≤3、4~9、≥10) 及び喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙) で層別化したCMH χ^2 検定

有効性評価

○患者報告アウトカム

投与16週後のDLQI スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)
変化量	-2.0 (0.51)	-4.6 (0.51)	-2.6 (-4.04, -1.19) ^{†††}

最小二乗平均値 (SE)

†††: p<0.001 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

投与群 (本剤100mg、200mg又はプラセボ)、喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙)、評価時点 (16週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時のDLQIスコアを共変量としたMMRM法

投与16週後のEQ-5D (VAS/5項目法) スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)
EQ-5D VASスコア 変化量	1.5 (2.17)	7.7 (2.11)	6.2 (0.18, 12.15) [†]
EQ-5D 5項目法スコア 変化量	0.0563 (0.01855)	0.1228 (0.01824)	0.0665 (0.01495, 0.11802) [†]

最小二乗平均値 (SE)

†: p<0.05 (vs. プラセボ群、多重性調整なし)

投与群 (本剤100mg、200mg又はプラセボ)、喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙)、評価時点 (16週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時のスコア (EQ-5D VASスコア又はEQ-5D 5項目スコア) を共変量としたMMRM法

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

安全性評価	関連性がある*有害事象の発現割合と主な有害事象（16週まで）				
		プラセボ群	本剤100mg群	本剤200mg群	
	発現割合	20.8% (11/53例)	18.5% (10/54例)	15.4% (8/52例)	
	注射部位紅斑	0% (0/53例)	3.7% (2/54例)	7.7% (4/52例)	
	蕁麻疹	0% (0/53例)	1.9% (1/54例)	3.8% (2/52例)	
	関連性がある*有害事象の発現割合と主な有害事象〔52週（本剤移行群は16～52週）まで〕				
		本剤100mg移行群	本剤200mg移行群	本剤100mg群	本剤200mg群
	発現割合	24.0% (6/25例)	30.8% (8/26例)	35.2% (19/54例)	36.5% (19/52例)
	注射部位紅斑	8.0% (2/25例)	19.2% (5/26例)	7.4% (4/54例)	19.2% (10/52例)
	注射部位そう痒感	4.0% (1/25例)	11.5% (3/26例)	1.9% (1/54例)	9.6% (5/52例)
注射部位腫脹	0.0% (0/25例)	7.7% (2/26例)	3.7% (2/54例)	5.8% (3/52例)	
52週までに本剤と関連性がある重篤な有害事象は認められなかった。 52週までに死亡は認められなかった。					
※本剤又はプラセボとの因果関係が「可能性小、可能性大、及びほぼ確実」と評価された有害事象					

注意) 本剤皮下注100mg シリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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》

国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(CNTO1959UCO3001試験)⁵⁸⁻⁶⁰⁾

目的	潰瘍性大腸炎患者における本剤の寛解導入及び維持投与時の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	寛解導入試験：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 寛解維持試験：多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、無作為化治療中止試験
対象	寛解導入試験 18歳以上の中等症から重症 ^{*1} の活動期潰瘍性大腸炎患者736例（日本人患者61例を含む） 寛解維持試験 本剤点滴静注による寛解導入試験の12週時又は24週時に臨床的改善（Clinical Response）が認められた599例（日本人患者58例を含む） ※1 modified Mayoスコアが4～9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
主な登録基準	寛解導入試験 「V. (3) 用量反応探索試験《潰瘍性大腸炎》国際共同第Ⅱb相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（CNTO1959UCO3001試験）」参照 寛解維持試験 国際共同第Ⅱb相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験又は国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（CNTO1959UCO3001試験）のいずれかの寛解導入試験において、本剤導入投与により臨床的改善が認められた患者
主な除外基準	寛解導入試験 「V. (3) 用量反応探索試験《潰瘍性大腸炎》国際共同第Ⅱb相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（CNTO1959UCO3001試験）」参照
投与方法	寛解導入試験 患者を本剤点滴静注200mg群又はプラセボ点滴静注群に、Advanced therapy（ADT）不応歴の有無、地域（東欧、アジア又はその他）及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無を層別因子とした置換ブロック法を用いて3：2の比で無作為化割付し、本剤200mg又はプラセボを0、4及び8週に静脈内投与した。12週時点で臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。本剤点滴静注200mg群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者には本剤200mgを12、16、20週時点で皮下投与し、プラセボ群のうち12週時点で臨床的改善が認められなかった患者は本剤点滴静注200mg群にクロスオーバーして、12、16、20週に本剤200mgを静脈内投与した。24週時点で臨床的改善を再評価後、臨床的改善が認められた患者は寛解維持試験に移行した。 寛解維持試験 ＜無作為化集団＞ 寛解導入試験のいずれかにおいて臨床的改善が認められた患者 ^{*2} を本剤皮下注200mg（Q4W）群、本剤皮下注100mg（Q8W）群、プラセボ皮下注群に、維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び維持試験のベースライン時のコルチコステロイド併用の有無及び導入試験での投与群（本剤点滴静注200mg群、本剤点滴静注400mg群及びプラセボ点滴静注から本剤200mg点滴静注へのクロスオーバー群）を層別因子として、置換ブロック法を用いて1：1：1の比で無作為化割付し、本剤200mgを4週ごと、100mgを8週ごと又はプラセボを皮下投与した。 ＜非無作為化集団＞ 寛解導入試験の24週時点において本剤点滴静注群で臨床的改善が認められた患者では、本剤200mgを4週ごとに皮下投与した。寛解導入試験の12週時点においてプラセボ群で臨床的改善が認められた患者では、プラセボを4週ごとに皮下投与した。 なお、寛解維持試験の4週から32週までに臨床的再燃が認められた場合、内視鏡サブスコアを含むmodified Mayoスコアに基づいて寛解導入試験のベースライン時に対する臨床的改善の消失 ^{*3} を確認後、寛解維持試験の8週時点から32週時点までに盲検下で一度のみ、本剤200mgを4週ごとに皮下投与への用量調節を可能とした。 ※2 寛解導入試験の12週時点において臨床的改善が認められた患者及びプラセボ点滴静注群から本剤点滴静注200mg群にクロスオーバーし、寛解導入試験の24週時点で臨床的改善が認められた患者 ※3 modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2以上減少し、直腸出血サブスコアが1以上減少するか、直腸出血サブスコアが0又は1を満たさなくなった場合
主要評価項目	寛解導入試験 寛解導入試験12週時点の臨床的寛解（Clinical Remission）（検証的解析項目） 寛解維持試験 寛解維持試験44週時点の臨床的寛解（Clinical Remission）（検証的解析項目）

副次評価項目	<p>重要な副次評価項目 寛解導入試験（検証的解析項目）</p> <p>寛解導入試験12週時点の症候的寛解（Symptomatic Remission） 寛解導入試験12週時点の内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)] 寛解導入試験12週時点の臨床的改善（Clinical Response） 寛解導入試験4週時点の症候的寛解（Symptomatic Remission） 寛解導入試験12週時点のIBDQ remission 寛解導入試験12週時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)] 寛解導入試験12週時点のfatigue response 寛解導入試験2週時点の症候的寛解 寛解導入試験12週時点の内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]</p> <p>寛解維持試験</p> <p>寛解維持試験44週時点の症候的寛解（Symptomatic Remission） 寛解維持試験44週時点の内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)] コルチコステロイドフリーでの寛解維持試験44週時点の臨床的寛解（Clinical Remission） 寛解維持試験44週時点の臨床的改善（Clinical Response）の維持 寛解維持試験44週時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)] 寛解維持試験44週時点のIBDQ remission 寛解維持試験44週時点のfatigue response 寛解維持試験のベースライン時点で臨床的寛解（Clinical Remission）を達成した患者における44週時点の臨床的寛解（寛解維持試験44週時点での臨床的寛解の維持） 寛解維持試験44週時点の内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]</p>
その他の有効性評価項目	<p>寛解維持試験</p> <p>寛解維持試験における症候的寛解（Symptomatic Remission）の経時変化 寛解維持試験における用量調節12週後の症候的改善（Symptomatic Response）及び症候的寛解（Symptomatic Remission）など</p>
解析計画	<p>寛解導入試験</p> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目について、固定順序法を用いて多重性を調整し、CMH χ^2 検定を用いて有意水準0.05（両側）で検定する。ある評価項目で有意差が認められなかった場合、下位の階層の検定はすべて有意差なしと判断し、それらの検定と関連するp値は名目値とみなすこととする。検定の順は、主要評価項目に続き、上記の重要な副次評価項目の上から順に実施する。</p> <p>寛解維持試験</p> <p>主要評価項目と重要な副次評価項目は、維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び導入試験での投与群（本剤点滴静注200mg群、本剤点滴静注400mg群及びプラセボ点滴静注から本剤点滴静注200mgへのクロスオーバー群）で層別化し、CMH χ^2 検定（両側）を用いて本剤群とプラセボ群を比較する。階層型手順を用いて検定することで、第一種の過誤を有意水準0.05（両側）で制御することとする。</p> <p>主要評価項目は、プラセボ皮下注群に対する本剤皮下注200mg（Q4W）群のp値が0.05未満の場合に本剤皮下注200mg（Q4W）群は有意と判断し、プラセボ皮下注群に対する本剤皮下注100mg（Q8W）群及び本剤皮下注200mg（Q4W）群のp値がいずれも0.05未満の場合に本剤皮下注100mg（Q8W）群は有意と判断する。</p> <p>重要な副次評価項目は主要評価項目を評価した後に評価される計画とし、用量群内にて、階層順で既に検定された評価項目と検定対象とする評価項目の両方において、両側有意水準0.05で有意性が認められた場合にのみ、検定対象とする評価項目で有意性があると判断する。ただし、2用量全体の重要な副次評価項目では、第一種の過誤の確率は5%以下に強く制御されていないかった。</p> <p>ある評価項目で有意性が認められなかった場合、下位の階層の検定はすべて有意性なしと判断し、それらの検定と関連するp値は名目値とみなすこととする。</p> <p>特に記載しない限り、内視鏡サブスコアを含むすべての評価項目は、最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析することとする。</p> <p>その他の有効性評価項目について、非無作為化集団の最大の解析対象（寛解維持試験で少なくとも1回治験薬を投与された、modified Mayoスコア5～9の患者）に基づき、記述統計量を用いて集計する。寛解導入試験12週時に臨床的改善が認められずに皮下投与を24週まで継続した患者に対し、サブグループ解析を行う。</p> <p>欠測値の補完 寛解導入試験</p> <p>中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点で2値変数の評価項目に関する構成スコアが1つ以上欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。組織学的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒については、規定の時点で評価不能な生検（採取したが、検体採取及び/又は調製時のエラー等の技術的問題により評価できなかった生検）が認められた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>

解析計画	<p>寛解維持試験</p> <p>中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点で2 値変数の評価項目に関する構成スコアが1つ以上欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。組織学的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒については、規定の時点で評価不能な生検（採取したが、検体採取及び/又は調製時のエラー等の技術的問題により評価できなかった生検）が認められた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>																																																
有効性解析対象	<p>寛解導入試験</p> <p>有効性解析対象集団はベースライン時のmodified Mayoスコアが5～9で、無作為化された患者のうち、治験薬を1回以上投与された701例（日本人患者58例を含む）</p> <p>寛解維持試験</p> <p>特に記載しない限り、有効性解析対象は治験薬を1回以上投与された患者のうち、寛解導入試験のベースライン時のmodified Mayoスコアが5～9であり、無作為化解析対象集団で、寛解導入療法で臨床的改善が認められた568例（日本人患者52例を含む）</p>																																																
有効性評価	<p>寛解導入試験</p> <p>主要評価項目</p> <p>寛解導入試験12週時点の臨床的寛解（Clinical Remission）（検証的解析結果）</p> <table border="1" data-bbox="411 674 1423 824"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ 点滴静注群</th> <th>本剤点滴静注 200mg群</th> <th>群間差 (95%信頼区間)^{※1}、 p値^{※2}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床的寛解率</td> <td>7.9% (22/280例)</td> <td>22.6% (95/421例)</td> <td>14.9 (9.9, 19.9)、 p < 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 CMH法[†]</p> <p>※2 層別CMH χ^2検定[†]、有意水準0.05（両側）</p> <p>†：層別因子：ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無</p> <p>重要な副次評価項目の結果一覧</p> <table border="1" data-bbox="386 976 1423 1946"> <thead> <tr> <th>重要な副次評価項目、 n (%)</th> <th>プラセボ 点滴静注群 (n=280)</th> <th>本剤点滴静注 200mg群 (n=421)</th> <th>群間差 (95%信頼区間)^{※1}、 p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)</td> <td>58 (20.7)</td> <td>210 (49.9)</td> <td>29.4 (22.8, 36.0)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の 内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]</td> <td>31 (11.1)</td> <td>113 (26.8)</td> <td>16.0 (10.5, 21.4)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の 臨床的改善 (Clinical Response)</td> <td>78 (27.9)</td> <td>259 (61.5)</td> <td>33.8 (26.9, 40.7)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験4週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)</td> <td>36 (12.9)</td> <td>95 (22.6)</td> <td>9.9 (4.4, 15.4)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の IBDQ remission</td> <td>83 (29.6)</td> <td>216 (51.3)</td> <td>21.9 (14.9, 29.0)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の 内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]</td> <td>21 (7.5)</td> <td>99 (23.5)</td> <td>16.2 (11.1, 21.2)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の fatigue response</td> <td>60 (21.4)</td> <td>173 (41.1)</td> <td>19.8 (13.1, 26.4)、 p < 0.001^{※2}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験2週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)</td> <td>26 (9.3)</td> <td>51 (12.1)</td> <td>3.0 (-1.5, 7.5)、 p = 0.210^{※3}、 (検証的解析結果)</td> </tr> <tr> <td>寛解導入試験12週時点の 内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]</td> <td>14 (5.0)</td> <td>63 (15.0)</td> <td>10.1 (5.9, 14.3)、 p < 0.001^{※4}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 CMH法[†]</p> <p>※2 層別CMH χ^2検定[†]、有意水準0.05（両側）</p> <p>※3 プラセボ点滴静注群に対する本剤点滴静注200mg群の有意性が認められなかったため、事前に規定した階層的検定が終了した。</p> <p>※4 層別CMH χ^2検定[†]、名目上のp値</p> <p>†：層別因子：ADT不応歴の有無及びベースライン時のコルチコステロイド併用の有無</p>		プラセボ 点滴静注群	本剤点滴静注 200mg群	群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	臨床的寛解率	7.9% (22/280例)	22.6% (95/421例)	14.9 (9.9, 19.9)、 p < 0.001	重要な副次評価項目、 n (%)	プラセボ 点滴静注群 (n=280)	本剤点滴静注 200mg群 (n=421)	群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値	寛解導入試験12週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	58 (20.7)	210 (49.9)	29.4 (22.8, 36.0)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験12週時点の 内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]	31 (11.1)	113 (26.8)	16.0 (10.5, 21.4)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験12週時点の 臨床的改善 (Clinical Response)	78 (27.9)	259 (61.5)	33.8 (26.9, 40.7)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験4週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	36 (12.9)	95 (22.6)	9.9 (4.4, 15.4)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験12週時点の IBDQ remission	83 (29.6)	216 (51.3)	21.9 (14.9, 29.0)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験12週時点の 内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	21 (7.5)	99 (23.5)	16.2 (11.1, 21.2)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験12週時点の fatigue response	60 (21.4)	173 (41.1)	19.8 (13.1, 26.4)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験2週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	26 (9.3)	51 (12.1)	3.0 (-1.5, 7.5)、 p = 0.210 ^{※3} 、 (検証的解析結果)	寛解導入試験12週時点の 内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	14 (5.0)	63 (15.0)	10.1 (5.9, 14.3)、 p < 0.001 ^{※4}
	プラセボ 点滴静注群	本剤点滴静注 200mg群	群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}																																														
臨床的寛解率	7.9% (22/280例)	22.6% (95/421例)	14.9 (9.9, 19.9)、 p < 0.001																																														
重要な副次評価項目、 n (%)	プラセボ 点滴静注群 (n=280)	本剤点滴静注 200mg群 (n=421)	群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値																																														
寛解導入試験12週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	58 (20.7)	210 (49.9)	29.4 (22.8, 36.0)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験12週時点の 内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]	31 (11.1)	113 (26.8)	16.0 (10.5, 21.4)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験12週時点の 臨床的改善 (Clinical Response)	78 (27.9)	259 (61.5)	33.8 (26.9, 40.7)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験4週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	36 (12.9)	95 (22.6)	9.9 (4.4, 15.4)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験12週時点の IBDQ remission	83 (29.6)	216 (51.3)	21.9 (14.9, 29.0)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験12週時点の 内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	21 (7.5)	99 (23.5)	16.2 (11.1, 21.2)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験12週時点の fatigue response	60 (21.4)	173 (41.1)	19.8 (13.1, 26.4)、 p < 0.001 ^{※2} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験2週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	26 (9.3)	51 (12.1)	3.0 (-1.5, 7.5)、 p = 0.210 ^{※3} 、 (検証的解析結果)																																														
寛解導入試験12週時点の 内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	14 (5.0)	63 (15.0)	10.1 (5.9, 14.3)、 p < 0.001 ^{※4}																																														

寛解維持試験

主要評価項目

寛解維持試験44週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission) (検証的解析結果)

	プラセボ皮下注群	本剤皮下注100mg (Q8W)群	本剤皮下注200mg (Q4W)群
臨床的寛解率	18.9% (36/190例)	45.2% (85/188例)	50.0% (95/190例)
群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	—	25.2 (16.4,33.9)、 p<0.001	29.5 (20.9,38.1)、 p<0.001

※1 CMH法[†]

※2 層別CMH χ^2 検定[†]、有意水準0.05 (両側)

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。

†：層別因子：維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び寛解導入試験での投与群

重要な副次評価項目の結果一覧

有効性評価

重要な副次評価項目、 n (%)	プラセボ皮下注群 (n=190)	本剤皮下注100mg (Q8W)群、 群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2} (n=188)	本剤皮下注200mg (Q4W)群、 群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2} (n=190)
寛解維持試験44週時点の 症候的寛解 (Symptomatic Remission)	71 (37.4)	132 (70.2)、 31.9 (22.5, 41.2)、 p<0.001	131 (68.9)、 30.5 (21.2, 39.9)、 p<0.001
寛解維持試験44週時点の 内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]	36 (18.9)	93 (49.5)、 29.5 (20.7, 38.3)、 p<0.001	98 (51.6)、 31.1 (22.5, 39.8)、 p<0.001
コルチコステロイドフリーでの 寛解維持試験44週時点の 臨床的寛解 (Clinical Remission)	35 (18.4)	85 (45.2)、 25.7 (17.0, 34.5)、 p<0.001	93 (48.9)、 29.0 (20.5, 37.6)、 p<0.001
寛解維持試験44週時点の 臨床的寛解 (Clinical Remission)の維持	82 (43.2)	146 (77.7)、 33.6 (24.5, 42.7)、 p<0.001	142 (74.7)、 30.7 (21.5, 40.0)、 p<0.001
寛解維持試験44週時点の 内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	32 (16.8)	82 (43.6)、 25.7 (17.1, 34.3)、 p<0.001	91 (47.9)、 29.6 (21.1, 38.0)、 p<0.001
寛解維持試験44週時点の IBDQ remission	71 (37.4)	121 (64.4)、 26.3 (16.8, 35.7)、 p<0.001	122 (64.2)、 25.9 (16.5, 35.4)、 p<0.001
寛解維持試験44週時点の fatigue response	56 (29.5)	95 (50.5)、 20.1 (10.7, 29.5)、 p<0.001	82 (43.2)、 12.6 (3.3, 21.9)、 p<0.01
寛解維持試験44週時点の 臨床的寛解 (Clinical Remission)の維持、 n/N ^{※3}	20/59 (33.9)	40/66 (60.6)、 25.9 (9.2, 42.5)、 p<0.01	50/69 (72.5)、 38.4 (22.7, 54.1)、 p<0.001
寛解維持試験44週時点の 内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	29 (15.3)	65 (34.6)、 18.5 (10.2, 26.8)、 p<0.001	64 (33.7)、 16.8 (9.0, 24.7)、 p<0.001

寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者

※1 CMH法[†] (vs. プラセボ皮下注群)

※2 層別CMH χ^2 検定[†]、名目上の値

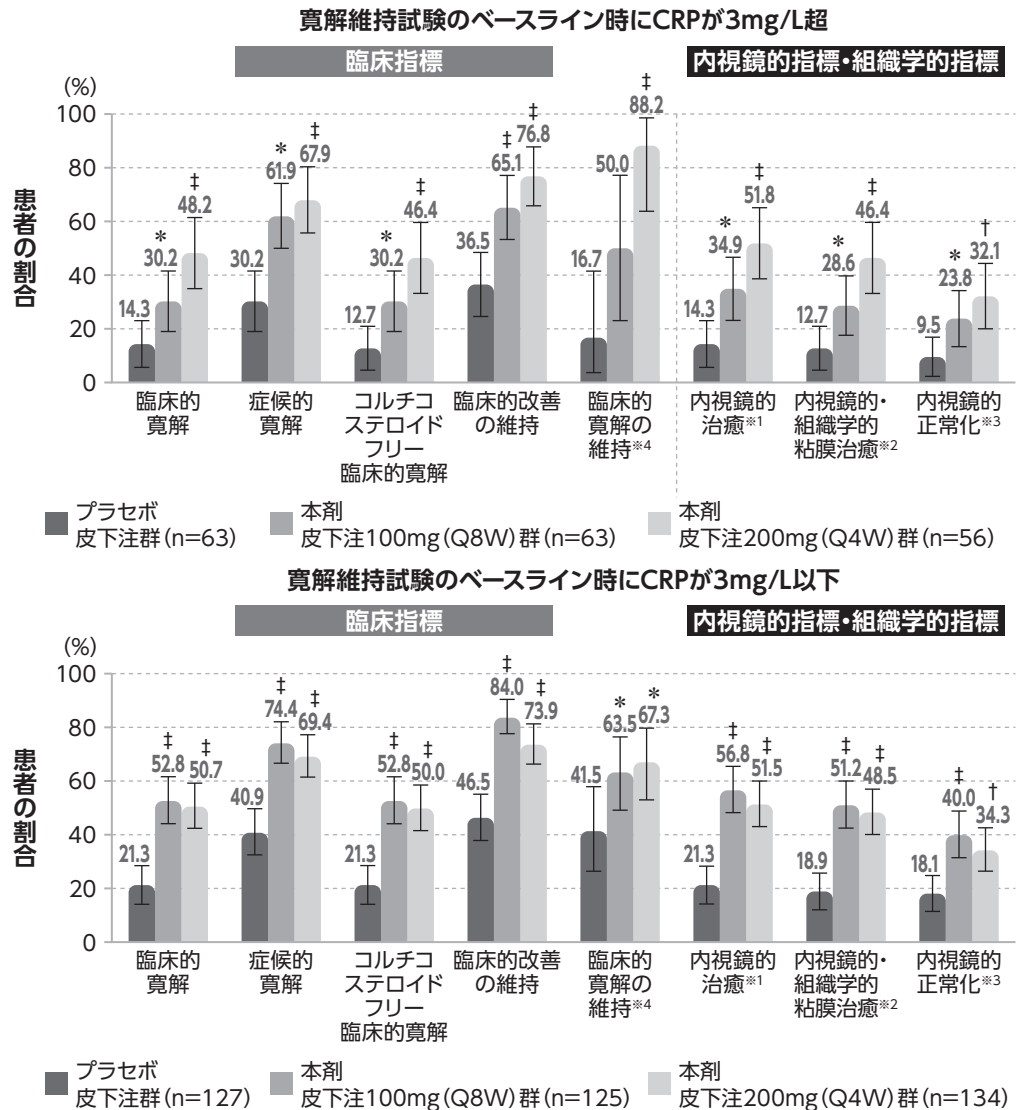
※3 例数Nの表示は寛解維持試験のベースライン時に臨床的寛解が認められた患者数

†：層別因子：維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験での投与群

寛解維持試験

主要評価項目・重要な副次評価項目のサブグループ解析

寛解維持試験44週時点の臨床指標、内視鏡的指標・組織学的指標
(寛解維持試験のベースライン時におけるCRP別)



寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の潰瘍性大腸炎患者の割合 (エラーバー：95%信頼区間)

* p < 0.05, † p < 0.01, ‡ p < 0.001 (vs. プラセボ皮下注群)：層別CMH χ^2 検定[§]、名目上のp値
§：層別因子：維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験での投与群

※1 Endoscopic healing (improvement)

※2 Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)

※3 Endoscopic normalization (remission)

※4 N：寛解維持試験のベースライン時に臨床的寛解が認められた患者数 プラセボ皮下注群 (N = 18)、本剤皮下注100mg (Q8W) 群 (N = 14)、本剤皮下注200mg (Q4W) 群 (N = 17)

※5 N：寛解維持試験のベースライン時に臨床的寛解が認められた患者数 プラセボ皮下注群 (N = 41)、本剤皮下注100mg (Q8W) 群 (N = 52)、本剤皮下注200mg (Q4W) 群 (N = 52)

注意) 本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

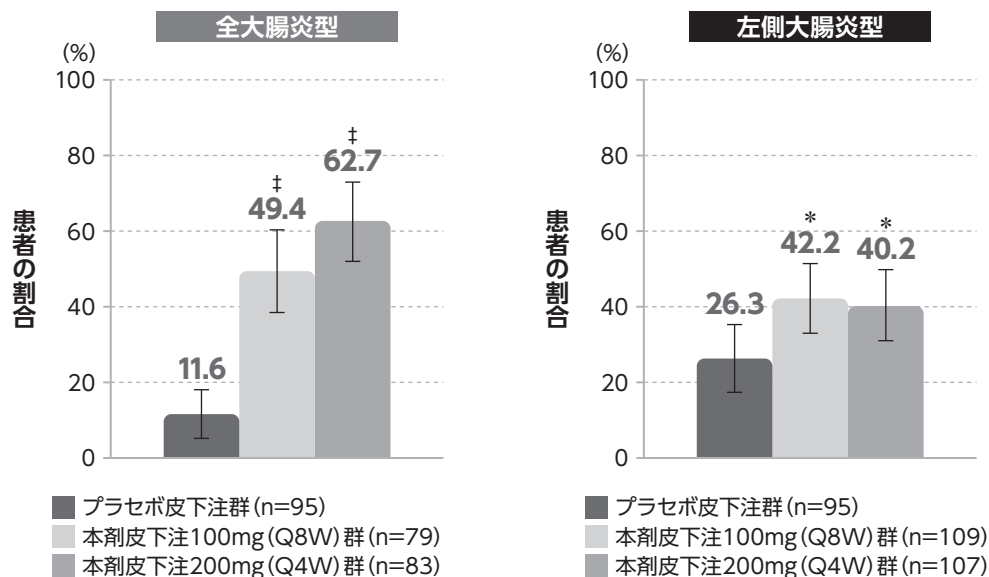
〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

主要評価項目のサブグループ解析

寛解維持試験44週時点の臨床的寛解 (Clinical Remission)

(寛解導入試験ベースライン時における潰瘍性大腸炎の疾患特性別)



寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5~9で、病歴とスクリーニング時の内視鏡での所見に基づいて、治験担当医が寛解導入試験のベースラインで潰瘍性大腸炎の疾患特性を判定

患者の割合 (エラーバー: 95%信頼区間)

*p<0.05, †p<0.001: 層別CMH χ^2 検定†、名目上のp値

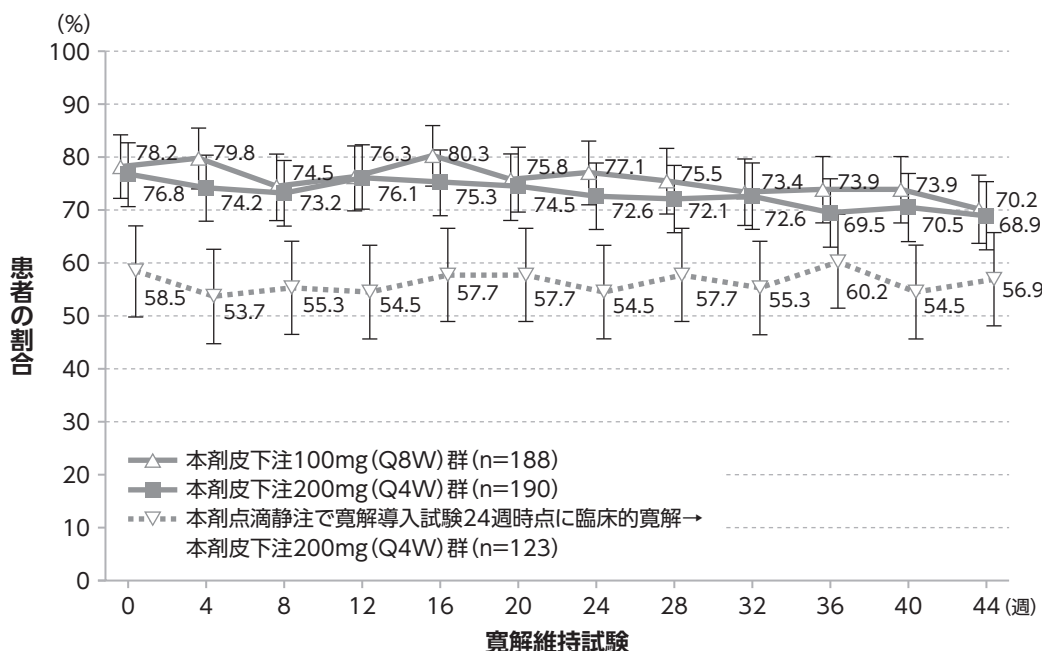
†: 層別因子: 維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験での投与群

有効性評価

その他の有効性評価項目のサブグループ解析

寛解維持試験における症候的寛解 (Symptomatic Remission) の経時変化

(寛解導入試験12週時に臨床的改善が認められずに皮下投与を24週まで継続した患者※)



寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5~9の潰瘍性大腸炎患者患者の割合 (エラーバー: 95%信頼区間)

※ 寛解導入試験において、12週時点で臨床的改善が認められなかった患者は、その後本剤皮下注200mg (Q4W) を投与された (寛解維持試験では無作為化の対象外)。

注意) 本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

有効性評価

その他の有効性評価項目のサブグループ解析
 寛解維持試験における用量調節12週後の症候的改善 (Symptomatic Response) 及び症候的寛解 (Symptomatic Remission)
 [寛解維持試験期間中に臨床的改善の消失基準に合致した患者]

寛解維持試験の8週時点から32週時点の間に初めて臨床的改善の消失基準*に合致した本剤皮下注100mg (Q8W) 群の19例が本剤皮下注200mg (Q4W) に用量調節された。この用量調節は盲検下で一度だけ可能であった。
 用量調節12週後では、症候的改善が認められた患者は11/19例 (57.9%)、症候的寛解が認められた患者は5/19例 (26.3%) であった。

*modified Mayoスコアに基づき寛解導入試験のベースライン時と比較して以下の臨床的改善の基準を満たさなくなった場合と定義した。
 臨床的改善の基準 (modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2以上減少し、直腸出血サブスコアが1以上減少するか、0又は1になった場合)

安全性評価

寛解導入試験
 関連性がある*¹有害事象 (本剤点滴静注群で3例以上に発現)

	プラセボ 点滴静注群	本剤点滴静注 200mg群
発現割合	8.2% (23/280例)	12.8% (54/421例)
発疹	0.4% (1/280例)	1.2% (5/421例)
頭痛	1.1% (3/280例)	1.2% (5/421例)
関節痛	0.7% (2/280例)	1.0% (4/421例)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0%	0.7% (3/421例)
好中球数減少	0%	0.7% (3/421例)
白血球数減少	0%	0.7% (3/421例)

MedDRA version 25.1

寛解維持試験*²
 関連性がある*¹有害事象 (本剤皮下注群のいずれかで3例以上に発現)

	プラセボ 皮下注群	本剤皮下注 100mg (Q8W) 群	本剤皮下注 200mg (Q4W) 群
発現割合	14.1% (27/192例)	16.1% (30/186例)	23.2% (44/190例)
注射部位反応	0%	0%	3.2% (6/190例)
潰瘍性大腸炎	2.6% (5/192例)	0.5% (1/186例)	2.6% (5/190例)
注射部位そう痒感	0%	0%	2.1% (4/190例)
上気道感染	0.5% (1/192例)	0%	2.1% (4/190例)
注射部位紅斑	0%	0.5% (1/186例)	1.6% (3/190例)
頭痛	0.5% (1/192例)	0.5% (1/186例)	1.6% (3/190例)
白血球数減少	0%	1.6% (3/186例)	0.5% (1/190例)
リンパ球減少症	0.5% (1/192例)	1.6% (3/186例)	0.5% (1/190例)

MedDRA version 26.0

寛解導入試験において認められた重篤な有害事象は、本剤点滴静注200mg群では潰瘍性大腸炎が1.4% (6/421例)、クロストリジウム・デフィシル感染が0.5% (2/421例)、腸管穿孔、粘膜脱症候群、ブドウ球菌性敗血症、急性心筋梗塞、心筋梗塞、貧血が各0.2% (1/421例)、プラセボ点滴静注群では潰瘍性大腸炎が5.0% (14/280例)、大腸炎、慢性膵炎、虫垂炎、心停止、貧血、死亡、高血圧が各0.4% (1/280例) であった。

寛解維持試験*²において認められた重篤な有害事象は、本剤皮下注200mg (Q4W) 群では不安が1.1% (2/190例)、潰瘍性大腸炎、腹痛、細菌感染、合併症を伴う虫垂炎、ギラン・バレー症候群、出血性卒中、癒痕ヘルニア嵌頓、癒痕ヘルニア、術後呼吸不全、肋骨骨折、腺癌、乳腺線維腺腫、心房細動、白内障、変形性関節症、女性化乳房が各0.5% (1/190例)、本剤皮下注100mg (Q8W) 群では潰瘍性大腸炎、臍ヘルニア、膿瘍、失神、急性精神病が各0.5% (1/186例)、プラセボ皮下注群では潰瘍性大腸炎が0.5% (1/192例) であった。

寛解導入試験において、死亡は本剤点滴静注200mg群で急性心筋梗塞が1例 (治験薬との因果関係：多分なし)、プラセボ点滴静注群で自然死と心停止が各1例に認められた (治験薬との因果関係：関連なし)。
 寛解維持試験において、死亡は認められなかった。

*¹ 本剤又はプラセボとの因果関係が「可能性小、可能性大、及びほぼ確実」と評価された有害事象
 *² 維持期無作為化安全性解析対象集団

《クローン病》

国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験(CNTO1959GRD3001試験)^{70,71)}

目的	クローン病患者における本剤の静脈内投与による導入投与、皮下投与による維持投与の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対象	既存治療〔コルチコステロイド、6-メルカプトプリン(6-MP)、アザチオプリン(AZA)又はメトトレキサート(MTX)〕又は生物学的製剤(TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ)に対して効果不十分であった又は忍容性がない、18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者 GALAXI 2試験：524例(日本人患者25例を含む) GALAXI 3試験：525例(日本人患者23例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時に18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者(罹病期間が3ヵ月以上) ・ベースライン時に、臨床的に活動期クローン病(ベースライン時のCDAIスコアが220以上450以下かつ排便回数が平均3回超/日又は腹痛スコアが平均1回/日のいずれかに罹患している患者) ・ベースライン時に、回結腸クローン病の内視鏡的エビデンス〔5つの回腸結腸区域のいずれかに潰瘍が存在し、スクリーニング時の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)〕を有する活動期クローン病患者※ ※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)の患者を含む。なお、これに該当する患者は第Ⅲ相試験に組み入れられた患者全体の3%未満であった
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験実施計画書に規定したクローン病の合併症を有する患者 ・IL-12/23阻害薬又はIL-23阻害薬の投与歴のある患者(ウステキヌマブを承認用量で限定的に投与され、その投与状況を治験依頼者が合意し、かつ休薬基準を満たし、ウステキヌマブに対し効果不十分又は忍容性不良でない患者は組入れ可)。

注意)6-メルカプトプリンはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

注意)メトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

メトトレキサート皮下注製剤の効能又は効果
関節リウマチ

メトトレキサート注射製剤の効能又は効果(抜粋)
〈メトトレキサート通常療法〉

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

○急性白血病 ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病 ○絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈クローン病〉

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。

投与方法	<p>GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験 患者を以下の4群にベースライン時の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なし（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置換ブロック法を用いて、2：2：2：1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤点滴静注200mg→皮下注200mg（Q4W）群：投与開始後0、4及び8週時に本剤200mgを静脈内投与し、以降12週から44週まで4週間隔で本剤200mgを皮下投与した。 ・本剤点滴静注200mg→皮下注100mg（Q8W）群：投与開始後0、4及び8週時に本剤200mgを静脈内投与し、以降16週から40週まで8週間隔で本剤100mgを皮下投与した。 ・ウステキヌマブ群 [体重別用量点滴静注→ウステキヌマブ皮下注90mg（Q8W）]：投与開始後0週時にウステキヌマブを体重別に約6mg/kg（体重55kg以下ではウステキヌマブ260mg、体重55kg超85kg以下ではウステキヌマブ390mg、体重85kg超ではウステキヌマブ520mg）を静脈内投与し、以降8週から40週まで8週間隔でウステキヌマブ90mgを皮下投与した。 ・プラセボ群（12週時以降、ウステキヌマブにクロスオーバーした患者を含む）：投与開始後0、4及び8週時にプラセボを静脈内投与し、以降12週時点で臨床的改善（Clinical Response）が認められた患者には投与開始後12週時から44週までプラセボを4週間隔で皮下投与した。12週時に臨床的改善が認められなかった患者には投与開始後12週時にウステキヌマブを体重別に約6mg/kgを静脈内投与後、20週時以降から44週までウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与した。 <p>本剤、ウステキヌマブ、プラセボのいずれを投与されているかを判別できないよう、すべての患者には投与群にかかわらず、各時点で同じ回数点滴静注及び／又は皮下注投与を実施した（ダブルダミー法）。</p>
主要評価項目 (co-primary endpoints)	<p>12週時の臨床的改善（Clinical Response）及び48週時の臨床的寛解（Clinical Remission）（検証的解析項目） 12週時の臨床的改善（Clinical Response）及び48週時の内視鏡的改善（Endoscopic Response）（検証的解析項目）</p>
重要な 副次評価項目	<p>Tier 1： GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験 12週時の臨床的改善（Clinical Response）及び48週時での90日間のコルチコステロイドフリー臨床的寛解（Clinical Remission） 12週時の臨床的改善（Clinical Response）及び48週時の内視鏡的寛解（Endoscopic Remission） 12週時の臨床的寛解（Clinical Remission）及び内視鏡的改善（Endoscopic Response） 12週時の臨床的寛解（Clinical Remission） 12週時の内視鏡的改善（Endoscopic Response） 12週時のfatigue response</p> <p>Tier 2： GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験（併合解析） 48週時の内視鏡的改善（Endoscopic Response） 48週時の内視鏡的寛解（Endoscopic Remission） 48週時の臨床的寛解（Clinical Remission）及び内視鏡的改善（Endoscopic Response） 48週時の完全寛解（Deep Remission）</p> <p>Tier 3： GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験（併合解析） 48週時の臨床的寛解（Clinical Remission）</p>

注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈クローン病〉

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。

<p>解析計画</p>	<p>検定手順： 主要評価項目及び重要な副次評価項目は、固定順序法を用いて第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。主要評価項目では、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg（Q4W）群のプラセボ群に対する有意性を評価後、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg（Q8W）群の有意性を評価する。 主要評価項目の検定のいずれかで有意性なしと判断された場合、続く下位の階層（Tier）の検定のp値はすべて名目上の値とみなすこととする。主要評価項目のいずれの検定でも有意性が認められた場合、重要な副次評価項目に対する検定を継続する。重要な副次評価項目は5つのTierに分類し、検定を実施する。 主要評価項目及び重要な副次評価項目のTier 1、4、5については、GALAXI 2試験とGALAXI 3試験ごとに検定を実施する。重要な副次評価項目のTier 2及び3については、GALAXI 2試験とGALAXI 3試験の併合データを用いて検定を実施することとする。それぞれのTier内の全評価項目に対して両側有意水準0.05でHochberg法を用いて検定を実施する。Tier内のすべての検定結果が有意である場合には次のTierの検定を継続することとし、いずれかの検定結果で有意性が認められない場合には同じTier内の評価項目はHochbergの閾値を満たしていれば有意であると判断し、続く下位のTierの検定のp値はすべて名目上の値とみなすこととする。</p> <p>解析手法： 主要評価項目及び重要な副次評価項目について、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法による共通リスク差の検定を用いて、本剤各群とプラセボ群を比較する。</p> <p>サブグループ解析： 重要な副次評価項目について、導入期のベースラインの疾患特性（CDAIスコア別、SES-CDスコア別）、維持期のベースライン（12週時）のCRP別、投与12週時の評価（12週時の臨床的改善及び内視鏡的改善が認められなかった患者における48週時の内視鏡的改善）などに対してサブグループ解析を実施する。</p> <p>欠測値の補完 中間事象に対するストラテジーを考慮した後、規定の時点のデータが欠測していた患者は、規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなすこととする。 プラセボ群の評価において12週時にウステキスマブへクロスオーバーした患者は評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>
<p>有効性解析対象 (PAS)</p>	<p>特に明記しない限り、有効性解析対象は、無作為化後に治験薬を1回以上投与され、SES-CD適格性基準 [スクリーニング時のSES-CDスコア6以上（又は孤立性回腸炎を有する患者では4以上）]を満たした全患者：GALAXI 2試験 508例（日本人25例を含む）、GALAXI 3試験 513例（日本人23例を含む）</p>

GALAXI 2試験の主要評価項目 (co-primary endpoints) の結果一覧 (検証的解析結果)

	プラセボ群	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg (Q8W) 群、 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg (Q4W) 群、 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	11.8% (9/76例)	49.0% (70/143例)、 38.1 (27.3, 48.9)、 p<0.001	54.8% (80/146例)、 42.8 (31.6, 53.9)、 p<0.001
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	5.3% (4/76例)	39.2% (56/143例)、 33.7 (24.1, 43.2)、 p<0.001	38.4% (56/146例)、 32.9 (23.5, 42.4)、 p<0.001

※1 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

※2 有意水準0.05 (両側)、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法による共通リスク差の検定、固定順序法 [2つの主要評価項目をそれぞれ本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W) 群、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W) 群の順で評価] による多重性調整

GALAXI 2試験の重要な副次評価項目の結果一覧

有効性評価

	n (%), 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	プラセボ群 (n=76)	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg (Q8W) 群 (n=143)	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg (Q4W) 群 (n=146)
Tier 1	12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時での90日間の コルチコステロイドフリー 臨床的寛解 (Clinical Remission)	7 (9.2)	67 (46.9)、 38.7 (28.4, 48.9)、 p<0.001	74 (50.7)、 41.3 (30.6, 52.0)、 p<0.001
	12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)	2 (2.6)	38 (26.6)、 24.0 (15.8, 32.2)、 p<0.001	48 (32.9)、 30.0 (21.4, 38.5)、 p<0.001
	n (%), 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	プラセボ群 (n=76)	本剤点滴静注200mg併合群 (n=289)	
	12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	3 (3.9)	62 (21.5)、17.6 (11.1, 24.1)、p<0.001	
	12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	17 (22.4)	136 (47.1)、25.1 (14.1, 36.2)、p<0.001	
	12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	8 (10.5)	109 (37.7)、27.7 (19.3, 36.1)、p<0.001	
	12週時のfatigue response	22 (28.9)	131 (45.3)、16.3 (4.6, 28.1)、p=0.006	

※1 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

※2 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法による共通リスク差の検定、固定順序法による多重性調整

GALAXI 3試験の主要評価項目 (co-primary endpoints)の結果一覧 (検証的解析結果)

	プラセボ群	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg (Q8W)群、 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg (Q4W)群、 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	12.5% (9/72例)	46.9% (67/143例)、 34.2 (23.2, 45.3)、 p<0.001	48.0% (72/150例)、 35.0 (23.5, 46.5)、 p<0.001
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	5.6% (4/72例)	33.6% (48/143例)、 27.9 (18.7, 37.1)、 p<0.001	36.0% (54/150例)、 30.8 (21.3, 40.3)、 p<0.001

※1 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

※2 有意水準0.05 (両側)、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法による共通リスク差の検定、固定順序法 [2つの主要評価項目をそれぞれ本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W)群、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W)群の順で評価]による多重性調整

GALAXI 3試験の重要な副次評価項目の結果一覧

有効性評価

	n (%), 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	プラセボ群 (n=72)	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg (Q8W)群 (n=143)	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg (Q4W)群 (n=150)
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時での90日間の コルチコステロイドフリー 臨床的寛解 (Clinical Remission)		9 (12.5)	65 (45.5)、 32.6 (21.7, 43.6)、 p<0.001	67 (44.7)、 31.5 (20.1, 42.8)、 p<0.001
12週時の臨床的改善 (Clinical Response) 及び 48週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)		4 (5.6)	34 (23.8)、 18.2 (9.5, 26.9)、 p<0.001	34 (22.7)、 16.7 (8.0, 25.4)、 p<0.001
Tier 1	n (%), 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	プラセボ点滴静注群 (n=72)	本剤点滴静注200mg併合群 (n=293)	
12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)		2 (2.8)	64 (21.8)、18.7 (12.4, 24.9)、p<0.001	
12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)		11 (15.3)	138 (47.1)、31.2 (21.1, 41.3)、p<0.001	
12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)		10 (13.9)	106 (36.2)、22.1 (12.2, 31.9)、p<0.001	
12週時のfatigue response		13 (18.1)	127 (43.3)、25.7 (15.2, 36.2)、p<0.001	

※1 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

※2 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法による共通リスク差の検定、固定順序法による多重性調整

GALAXI 2試験及びGALAXI 3試験の副次評価項目の結果一覧（併合解析）

有効性評価	n (%）、 調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、 p値 ^{※2}	ウステキヌマブ群 (n=291)	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg (Q8W) 群 (n=286)	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg (Q4W) 群 (n=296)	
	Tier 2	48週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	108 (37.1)	137 (47.9)、 10.6 (2.7、18.5)、 p=0.009	156 (52.7)、 15.6 (7.9、23.4)、 p<0.001
		48週時の内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)	72 (24.7)	95 (33.2)、 8.5 (1.1、15.9)、 p=0.024	110 (37.2)、 12.3 (4.9、19.7)、 p=0.001
		48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission) 及び 内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	98 (33.7)	119 (41.6)、 7.8 (0.1、15.6)、 p=0.049	140 (47.3)、 13.6 (5.9、21.3)、 p<0.001
		48週時の完全寛解 (Deep Remission)	65 (22.3)	85 (29.7)、 7.4 (0.3、14.6)、 p=0.040	100 (33.8)、 11.3 (4.2、18.5)、 p=0.002
Tier 3	48週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	183 (62.9)	187 (65.4)、 2.6 (-5.1、10.2)、 p=0.512 ^{※3}	208 (70.3)、 7.3 (-0.2、14.8)、 p=0.058 ^{※3}	

※1 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

※2 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法による共通リスク差の検定、固定順序法による多重性調整

※3 ウステキヌマブ群に対する本剤投与群の有意性が認められなかったため、事前に規定した階層的検定が終了した。

注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

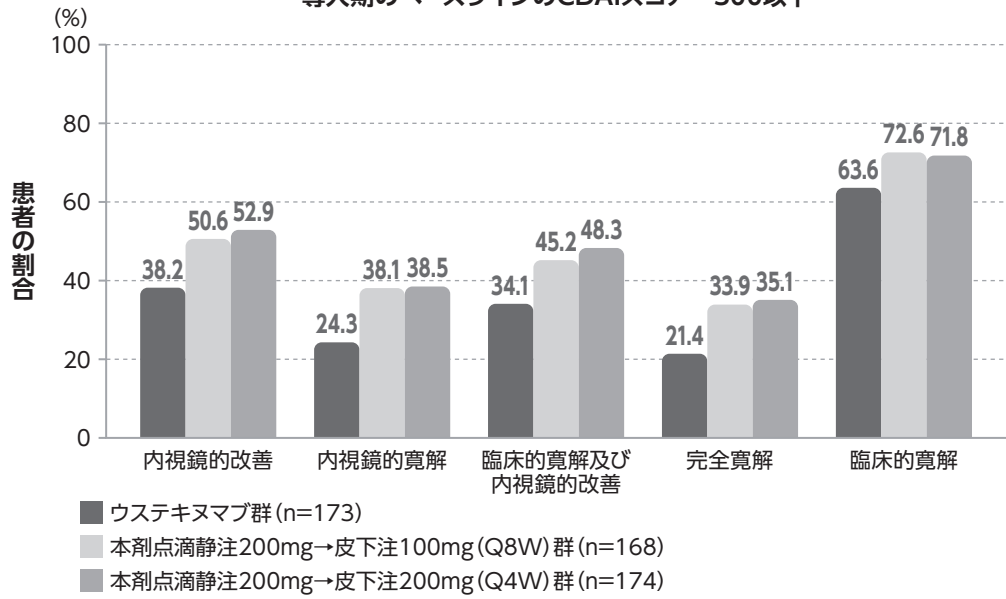
〈クローン病〉

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。

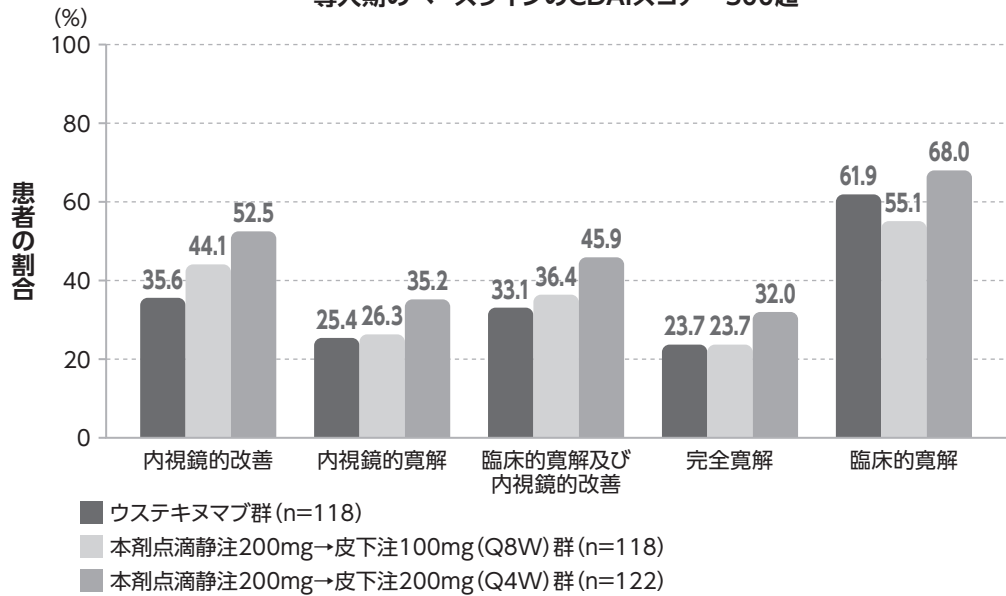
GALAXI 2試験/GALAXI 3試験 (併合解析)
 重要な副次評価項目のサブグループ解析
 48週時の各評価項目
 (導入期のベースラインのCDAIスコア別)

有効性評価

導入期のベースラインのCDAIスコア 300以下

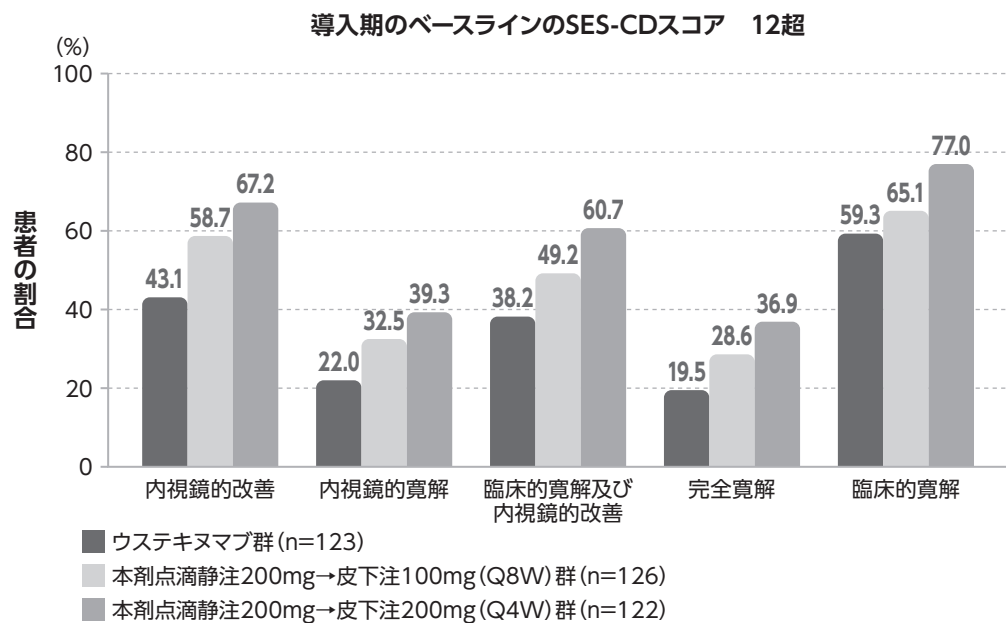
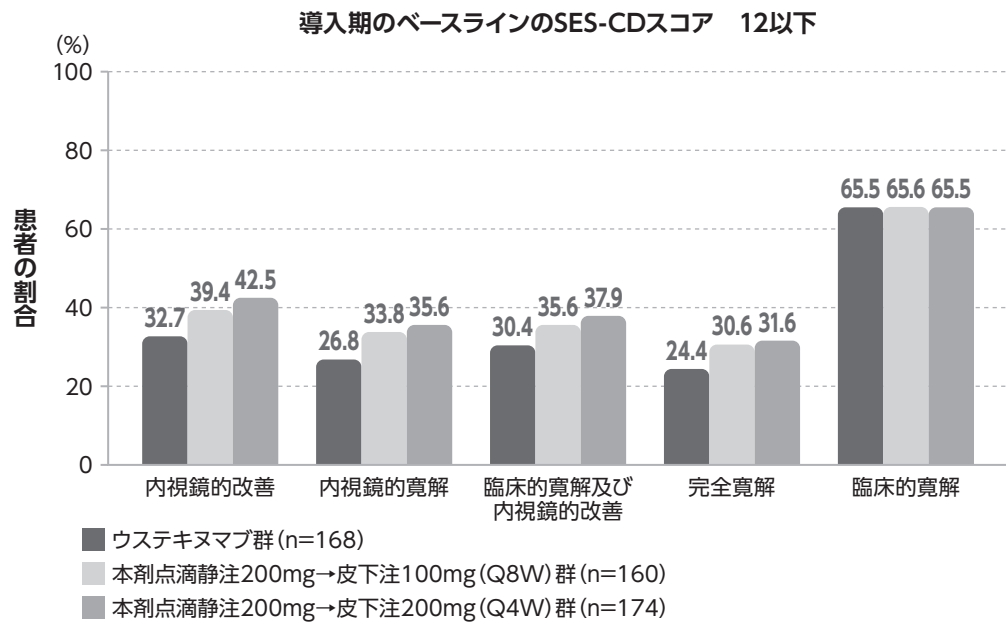


導入期のベースラインのCDAIスコア 300超



GALAXI 2試験/GALAXI 3試験（併合解析）
 重要な副次評価項目のサブグループ解析
 48週時の各評価項目
 （導入期のベースラインのSES-CDスコア別）

有効性評価



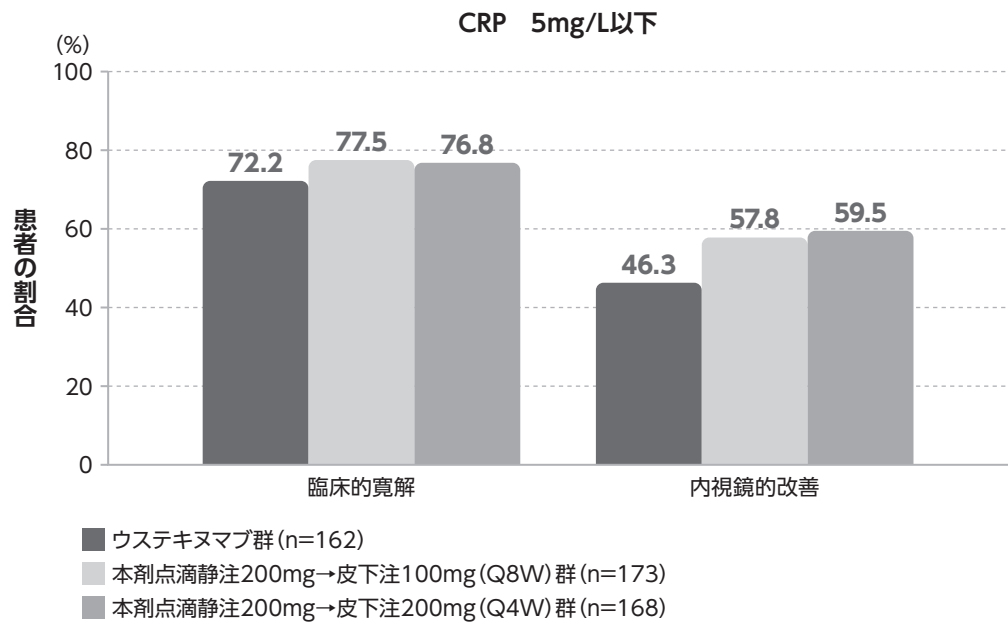
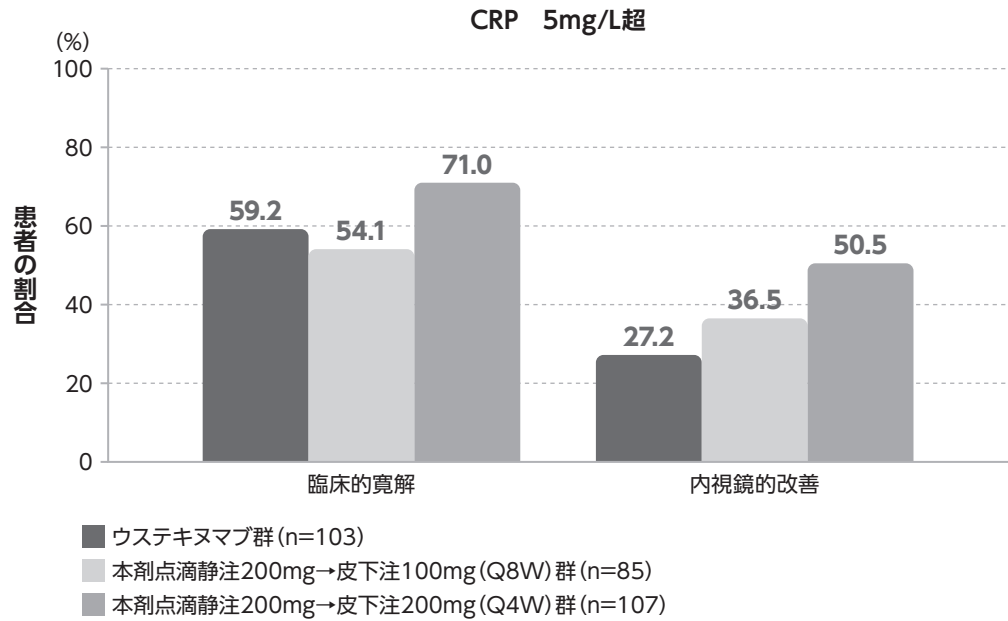
注意)ウステキヌマブ皮下注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈クローン病〉

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。

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験 (併合解析)
 重要な副次評価項目のサブグループ解析
 48週時の各評価項目
 (維持期のベースライン (12週時) のCRP別)

有効性評価



12週の投与を完了した患者のみを対象とした

有効性評価

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験（併合解析）

重要な副次評価項目のサブグループ解析

48週時の内視鏡的改善

（12週時に臨床的改善が認められなかった患者）

12週時に臨床的改善が認められなかった患者のうち、48週時の内視鏡的改善が認められた患者の割合は、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg（Q4W）併合群で46/96例（47.9%）、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg（Q8W）併合群で33/90例（36.7%）、ウステキヌマブ併合群で28/101例（27.7%）であった。

GALAXI 2試験/GALAXI 3試験（併合解析）

重要な副次評価項目のサブグループ解析

48週時の内視鏡的改善

（12週時に内視鏡的改善が認められなかった患者）

12週時に内視鏡的改善が認められなかった患者のうち、48週時の内視鏡的改善が認められた患者の割合は、本剤点滴静注200mg→皮下注200mg（Q4W）併合群で79/177例（44.6%）、本剤点滴静注200mg→皮下注100mg（Q8W）併合群で50/156例（32.1%）、ウステキヌマブ併合群で41/173例（23.7%）であった。

安全性評価

GALAXI 2試験

関連性がある*1有害事象と主な有害事象（本剤投与群のいずれかで2%以上に発現）

12週時まで

	プラセボ群	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg（Q8W）群	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg（Q4W）群	ウステキヌマブ群*2
発現割合	7.9% (6/76例)	10.5% (15/143例)	15.8% (23/146例)	8.4% (12/143例)
筋痙縮	0%	0%	2.1% (3/146例)	0%
白血球減少症	0%	2.1% (3/143例)	0%	0%
頭痛	0%	0%	2.1% (3/146例)	1.4% (2/143例)

MedDRA version 26.0

48週時まで

	プラセボ群*3	プラセボ 点滴静注→ ウステキヌマブ 群*4	本剤点滴静注 200mg→ 皮下注100mg (Q8W)群	本剤点滴静注 200mg→ 皮下注200mg (Q4W)群	ウステキヌマブ 群*2
発現割合	10.5% (8/76例)	12.2% (6/49例)	18.9% (27/143例)	30.1% (44/146例)	19.6% (28/143例)
注射部位紅斑	0%	2.0% (1/49例)	0%	2.7% (4/146例)	2.1% (3/143例)
上気道感染	0%	0%	0.7% (1/143例)	2.7% (4/146例)	0%
白血球数減少	1.3% (1/76例)	0%	1.4% (2/143例)	2.1% (3/146例)	0.7% (1/143例)
白血球減少症	0%	0%	2.1% (3/143例)	1.4% (2/146例)	0%
リンパ球減少症	0%	0%	2.1% (3/143例)	1.4% (2/146例)	0.7% (1/143例)
関節痛	1.3% (1/76例)	2.0% (1/49例)	1.4% (2/143例)	2.1% (3/146例)	2.8% (4/143例)
筋痙縮	0%	0%	0%	2.1% (3/146例)	0%
頭痛	0%	2.0% (1/49例)	0.7% (1/143例)	2.7% (4/146例)	2.1% (3/143例)
肝機能異常	0%	0%	2.1% (3/143例)	0%	0%

MedDRA version 26.0

重篤な有害事象

12週時まで

投与群	有害事象
プラセボ群	クローン病、大腸炎：各1.3% (1/76例)
本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W)群	クローン病：1.4% (2/143例) イレウス、皮膚裂傷、肝機能検査値上昇：各0.7% (1/143例)
本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W)群	腸閉塞、非心臓性胸痛、呼吸困難：各0.7% (1/146例)
ウステキヌマブ群 ^{※2}	クローン病、肺塞栓症、貧血、腹部膿瘍、医療機器関連菌血症、カルシウム欠乏、関節炎、適応障害、子宮ポリープ：各0.7% (1/143例)

MedDRA version 26.0

48週時まで

投与群	有害事象
プラセボ群 ^{※3}	クローン病：3.9% (3/76例) 腹痛、大腸炎、細菌感染、肝膿瘍、血中アルカリホスファターゼ増加：各1.3% (1/76例)
プラセボ点滴静注→ウステキヌマブ群 ^{※4}	クローン病、気管支炎、COVID-19：各2.0% (1/49例)
本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W)群	クローン病：3.5% (5/143例) 腸閉塞、腹痛、痔瘻、血便排泄、回腸狭窄、イレウス、大腸ポリープ、小腸穿孔、嘔吐、肛門膿瘍、冠動脈疾患、皮膚裂傷、胆管結石、肝機能検査値上昇、腸炎性関節炎、虚血性脳卒中、自然流産：各0.7% (1/143例)
本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W)群	腸閉塞、腸管膿瘍、急性副鼻腔炎、不安定狭心症、処置による疼痛、非心臓性胸痛、呼吸困難：各0.7% (1/146例)
ウステキヌマブ群 ^{※2}	クローン病：2.1% (3/143例) 腸管膿瘍、腹部膿瘍、貧血：各1.4% (2/143例) 回腸狭窄、小腸狭窄、医療機器関連菌血症、精巣上体炎、腸管瘻感染、肝膿瘍、処置後感染、精巣膿瘍、処置による腸管穿孔、急性胆嚢炎、関節炎、肺塞栓症、カルシウム欠乏、適応障害、子宮ポリープ、パートナーの自然流産：各0.7% (1/143例)

MedDRA version 26.0

48週時までに、いずれの群においても死亡は認められなかった。

※1 治験薬との因果関係が「可能性小、可能性大、又はほぼ確実」と評価された有害事象

※2 投与開始後0週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、8週時点でウステキヌマブ90mgを皮下投与

※3 プラセボ群の12週時までの全事象及び12週以降はプラセボ皮下注群の事象のみをカウント

※4 12週時のノンレスポンドで、プラセボ点滴静注群からクロスオーバーして体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、20週以降からウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与（ウステキヌマブへのクロスオーバー後に発生した事象をカウント）

GALAXI 3試験

関連性がある*1有害事象と主な有害事象（本剤投与群のいずれかで2%以上に発現）
12週時まで

	プラセボ群	本剤点滴静注 200mg→皮下注 100mg (Q8W) 群	本剤点滴静注 200mg→皮下注 200mg (Q4W) 群	ウステキヌマブ群*2
発現割合	15.3% (11/72例)	11.9% (17/143例)	14.7% (22/150例)	9.5% (14/148例)
頭痛	4.2% (3/72例)	2.1% (3/143例)	2.0% (3/150例)	0%
リンパ球減少症	1.4% (1/72例)	0.7% (1/143例)	2.0% (3/150例)	0%

MedDRA version 26.0

48週時まで

	プラセボ群*3	プラセボ 点滴静注→ ウステキヌマブ 群*4	本剤点滴静注 200mg→ 皮下注100mg (Q8W) 群	本剤点滴静注 200mg→ 皮下注200mg (Q4W) 群	ウステキヌマブ 群*2
発現割合	18.1% (13/72例)	10.2% (5/49例)	23.1% (33/143例)	20.7% (31/150例)	18.9% (28/148例)
上気道感染	0%	2.0% (1/49例)	0.7% (1/143例)	2.0% (3/150例)	0%
注射部位紅斑	0%	0%	4.2% (6/143例)	2.0% (3/150例)	0.7% (1/148例)
頭痛	4.2% (3/72例)	0%	2.1% (3/143例)	2.0% (3/150例)	0.7% (1/148例)
リンパ球減少症	1.4% (1/72例)	0%	0.7% (1/143例)	2.0% (3/150例)	0%
関節痛	0%	0%	0.7% (1/143例)	2.0% (3/150例)	0.7% (1/148例)

MedDRA version 26.0

重篤な有害事象

12週時まで

投与群	有害事象
プラセボ群	クローン病：4.2% (3/72例) 痔瘻：2.8% (2/72例) 腸閉塞、腹痛：各1.4% (1/72例)
本剤点滴静注200mg→ 皮下注100mg (Q8W) 群	クローン病：1.4% (2/143例) 排便回数増加、腸閉塞、腸管穿孔：各0.7% (1/143例)
本剤点滴静注200mg→ 皮下注200mg (Q4W) 群	クローン病：1.3% (2/150例) イレウス、大腸穿孔、低蛋白血症：各0.7% (1/150例)
ウステキヌマブ群*2	腸管穿孔：1.4% (2/148例) 腸閉塞、大腸穿孔、腹痛、小腸閉塞、貧血、アナフィラキシー反応、腹部敗血症、腸管瘻感染：各0.7% (1/148例)

MedDRA version 26.0

安全性評価

48週時まで

投与群	有害事象
プラセボ群 ^{※3}	クローン病：8.3% (6/72例) 痔瘻：2.8% (2/72例) 腸閉塞、イレウス、腹痛、術後創傷感染、血管デバイス感染：各1.4% (1/72例)
プラセボ点滴静注→ ウステキヌマブ群 ^{※4}	クローン病：4.1% (2/49例) 腸閉塞、腹部膿瘍、四肢膿瘍、瘻孔、尿管結石症：各2.0% (1/49例)
本剤点滴静注200mg→ 皮下注100mg (Q8W) 群	クローン病：2.8% (4/143例) 小腸閉塞、腸閉塞、排便回数増加、炎症性腸疾患、腸管穿孔、大腸狭窄、足変形、自然流産、汗腺炎：各0.7% (1/143例)
本剤点滴静注200mg→ 皮下注200mg (Q4W) 群	クローン病、小腸閉塞：各2.0% (3/150例) 腸閉塞：1.3% (2/150例) 痔瘻、イレウス、腸管狭窄、大腸穿孔、亜イレウス、鉄欠乏性貧血、腸管瘻感染、外傷性血腫、低蛋白血症、濾胞性甲状腺癌、腰髄神経根障害：各0.7% (1/150例)
ウステキヌマブ群 ^{※2}	腹痛：2.0% (3/148例) 腸閉塞、腸管穿孔、腹部敗血症：各1.4% (2/148例) クローン病、小腸閉塞、大腸穿孔、アフタ性潰瘍、腸出血、嘔吐、貧血、腸管瘻感染、肛門膿瘍、足関節部骨折、妊娠、アナフィラキシー反応：各0.7% (1/148例)

MedDRA version 26.0

48週時までには、いずれの群においても死亡は認められなかった。

※1 治験薬との因果関係が「可能性小、可能性大、又はほぼ確実」と評価された有害事象

※2 投与開始後0週時に体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、8週時点でウステキヌマブ90mgを皮下投与

※3 プラセボ群の12週時までの全事象及び12週以降はプラセボ皮下注群の事象のみをカウント

※4 12週時のノンレスポonderで、プラセボ点滴静注群からクロスオーバーして体重別にウステキヌマブ約6mg/kgを静脈内投与後、20週以降からウステキヌマブ90mgを8週間隔で皮下投与（ウステキヌマブへのクロスオーバー後に発生した事象をカウント）

国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(CNTO1959CRD3004試験)⁷²⁾

目的	中等症から重症の活動期クローン病患者に導入投与として本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	既存治療〔コルチコステロイド、6-メルカプトプリン(6-MP)、アザチオプリン(AZA)又はメトトレキサート(MTX)]又は生物学的製剤(TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ)に対して効果不十分であった又は忍容性がない、18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者347例(日本人患者6例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の中等症から重症の活動期クローン病患者(罹病期間が3ヵ月以上) ・治験実施計画書で規定した放射線検査、組織学的検査及び/又は内視鏡検査により事前に確定された大腸炎、回腸炎又は回結腸炎を有する患者 ・ベースライン時に、臨床的に活動期クローン病(ベースライン時のCDAIスコアが220以上450以下かつ排便回数が平均4回以上/日又は腹痛スコアが平均2以上/日のいずれか)に罹患している患者 ・ベースライン時に、回結腸クローン病の内視鏡的エビデンス[5つの回腸結腸区域のいずれかに潰瘍が存在し、スクリーニング時のSES-CDスコアが6以上(孤立性回腸炎を有する場合には4以上)]を有する活動期クローン病患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験実施計画書に規定したクローン病の合併症、膿瘍もしくは膿瘍の疑いを有している、又はドレーン用(機能的)ストーマもしくはオストミーを造設している患者 ・IL-12/23阻害薬又はIL-23阻害薬の投与歴のある患者
投与方法	<p>患者を以下の3群にベースライン時の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なし(該当、非該当)を層別因子とした置換ブロック法を用いて、1:1:1の比で無作為化割付し、各レジメンを施行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤皮下注400mg\rightarrow200mg(Q4W)群:投与開始後0、4及び8週時に本剤400mgを皮下投与し、以降12週時から4週間隔で本剤200mgを皮下投与した。 ・本剤皮下注400mg\rightarrow100mg(Q8W)群:投与開始後0、4及び8週時に本剤400mgを皮下投与し、以降16週時から8週間隔で本剤100mgを皮下投与した。 ・プラセボ皮下注群:投与開始以降4週間隔でプラセボを皮下投与した。 <p>レスキュー基準(投与開始後12週及び16週時点でCDAIスコアが220を超えるかつベースラインのCDAIスコアからの減少が70未満、又は投与開始後12週時のSES-CDスコアがベースラインから50%以上増加)に1つ以上合致したプラセボ皮下注群の患者には、盲検下で投与開始後16週、20週及び24週時に本剤400mgを皮下投与し、その後本剤100mgを8週ごとに皮下投与した。</p> <p>レスキュー基準に合致した患者を除き、すべての患者は来院時に同数及び同一のデバイスを交付された。これにより、本剤又はプラセボのいずれが投与されているかを判別できないようにした(ダブルダミー法)。盲検性を維持するため、レスキュー基準に合致した本剤群の患者は、割付られた投与レジメンを継続し、盲検下で見かけ上のレスキュー薬に対応するプラセボの皮下投与を受けた。</p>
主要評価項目(co-primary endpoints)	<p>12週時の臨床的寛解(Clinical Remission)(検証的解析項目)</p> <p>12週時の内視鏡的改善(Endoscopic Response)(検証的解析項目)</p>

注意)6-メルカプトプリンはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

注意)メトトレキサートはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

メトトレキサート皮下注製剤の効能又は効果
関節リウマチ

メトトレキサート注射製剤の効能又は効果(抜粋)
(メトトレキサート通常療法)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

○急性白血病 ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病 ○絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

解析計画	<p>主要評価項目は、固定順序法を用いて第一種の過誤確率を両側有意水準0.05で制御する。多重性を調整しない評価項目については、名目上のp値とみなすこととする。</p> <p>主要評価項目は、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法による共通リスク差の検定を用いて本剤皮下注400mg併合群とプラセボ皮下注群を有意水準0.05で比較する。</p> <p>欠測値の補完 主要評価項目については中間事象に対するストラテジーを考慮後、投与開始後12週時点のデータが欠測していた患者は、その評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>																				
有効性解析対象 (FAS)	有効性解析対象は、無作為化後に治験薬を1回以上投与された全患者とする。																				
有効性評価	<p>主要評価項目 (co-primary endpoints) の結果一覧 (検証的解析結果)</p> <table border="1" data-bbox="387 562 1426 831"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ皮下注群</th> <th>本剤皮下注併合群、調整群間差 (95%信頼区間)^{※1}、p値^{※2}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)</td> <td>21.4% (25/117例)</td> <td>56.1% (129/230例)、34.9 (25.1、44.6)、 p<0.001</td> </tr> <tr> <td>12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)</td> <td>21.4% (25/117例)</td> <td>41.3% (95/230例)、19.9 (10.2、29.6)、 p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 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）を層別因子としたMantel-Haenszel法 ※2 有意水準0.05（両側）、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）を層別因子としたMantel-Haenszel法による共通リスク差の検定、固定順序法（臨床的寛解、内視鏡的改善の順で評価）による多重性調整</p>		プラセボ皮下注群	本剤皮下注併合群、調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、p値 ^{※2}	12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	21.4% (25/117例)	56.1% (129/230例)、34.9 (25.1、44.6)、 p<0.001	12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	21.4% (25/117例)	41.3% (95/230例)、19.9 (10.2、29.6)、 p<0.001											
	プラセボ皮下注群	本剤皮下注併合群、調整群間差 (95%信頼区間) ^{※1} 、p値 ^{※2}																			
12週時の臨床的寛解 (Clinical Remission)	21.4% (25/117例)	56.1% (129/230例)、34.9 (25.1、44.6)、 p<0.001																			
12週時の内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	21.4% (25/117例)	41.3% (95/230例)、19.9 (10.2、29.6)、 p<0.001																			
安全性評価	<p>関連性がある*有害事象と主な有害事象（本剤投与群のいずれかで2例以上発現） 12週時まで</p> <table border="1" data-bbox="411 1122 1426 1424"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ皮下注群</th> <th>本剤皮下注400mg→100mg (Q8W) 群</th> <th>本剤皮下注400mg→200mg (Q4W) 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現割合</td> <td>9.4% (11/117例)</td> <td>8.7% (10/115例)</td> <td>13.0% (15/115例)</td> </tr> <tr> <td>そう痒症</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>1.7% (2/115例)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1.7% (2/117例)</td> <td>0.9% (1/115例)</td> <td>1.7% (2/115例)</td> </tr> <tr> <td>注射部位発疹</td> <td>0%</td> <td>1.7% (2/115例)</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA version 26.0</p>		プラセボ皮下注群	本剤皮下注400mg→100mg (Q8W) 群	本剤皮下注400mg→200mg (Q4W) 群	発現割合	9.4% (11/117例)	8.7% (10/115例)	13.0% (15/115例)	そう痒症	0%	0%	1.7% (2/115例)	頭痛	1.7% (2/117例)	0.9% (1/115例)	1.7% (2/115例)	注射部位発疹	0%	1.7% (2/115例)	0%
	プラセボ皮下注群	本剤皮下注400mg→100mg (Q8W) 群	本剤皮下注400mg→200mg (Q4W) 群																		
発現割合	9.4% (11/117例)	8.7% (10/115例)	13.0% (15/115例)																		
そう痒症	0%	0%	1.7% (2/115例)																		
頭痛	1.7% (2/117例)	0.9% (1/115例)	1.7% (2/115例)																		
注射部位発疹	0%	1.7% (2/115例)	0%																		

48週時まで

	プラセボ皮下注群	本剤皮下注400mg→ 100mg (Q8W)群	本剤皮下注400mg→ 200mg (Q4W)群
発現割合	15.4% (18/117例)	12.2% (14/115例)	26.1% (30/115例)
注射部位紅斑	0%	2.6% (3/115例)	0%
注射部位反応	0%	1.7% (2/115例)	0.9% (1/115例)
注射部位腫脹	0%	0.9% (1/115例)	1.7% (2/115例)
注射部位浮腫	0%	1.7% (2/115例)	0%
そう痒症	0%	0%	2.6% (3/115例)
紅斑	0%	0%	1.7% (2/115例)
白血球数減少	0.9% (1/117例)	0%	3.5% (4/115例)
好中球数減少	0%	0%	1.7% (2/115例)
頭痛	1.7% (2/117例)	0.9% (1/115例)	2.6% (3/115例)

MedDRA version 26.0

重篤な有害事象

12週時まで

投与群	有害事象
プラセボ皮下注群	クローン病：4.3% (5/117例) 腸閉塞、腸管穿孔、亜イレウス、胃腸吻合部狭窄、鉄欠乏性貧血：各0.9% (1/117例)
本剤皮下注400mg→ 100mg (Q8W)群	気管支炎、銃創、低血糖：各0.9% (1/115例)
本剤皮下注400mg→ 200mg (Q4W)群	胃炎、急性膵炎：各0.9% (1/115例)

MedDRA version 26.0

48週時まで

投与群	有害事象
プラセボ皮下注群	クローン病：6.0% (7/117例) 腸閉塞、腸管穿孔、大腸閉塞、亜イレウス、子宮頸部上皮異形成、胃腸吻合部狭窄、処置による腸管穿孔、狭心症、呼吸困難、鉄欠乏性貧血、甲状腺嚢胞、発熱、椎間板障害、深部静脈血栓症：各0.9% (1/117例)
本剤皮下注400mg→ 100mg (Q8W)群	イレウス：1.7% (2/115例) クローン病、胃炎、腹痛、痔瘻、虫垂炎、気管支炎、良性前立腺肥大症、乳房過形成、銃創、低血糖症、乳房の乳管内乳頭腫、椎骨脳底動脈不全、尿管結石症、呼吸困難：各0.9% (1/115例)
本剤皮下注400mg→ 200mg (Q4W)群	クローン病、胃炎、急性膵炎、胃腸炎、卵巣嚢胞、胆石症、門脈血栓症、前腕骨折、心室性頻脈、角膜炎：各0.9% (1/115例)

MedDRA version 26.0

12週時までには、本剤皮下注400mg併合群において自殺ではない銃創による死亡が1例に認められ、治験薬と関連なしと判断された。プラセボ皮下注群では、死亡は認められなかった。

48週時までには、いずれの群においても新たな死亡は認められなかった。

※治験薬との因果関係が「関連あり」と評価された有害事象

国内第Ⅲ相非盲検試験 (CNT01959CRD3003試験)⁷³⁾

目的	クローン病患者における本剤の静脈内投与による導入投与及び皮下投与による維持投与の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	既存治療〔6-メルカプトプリン (6-MP)、アザチオプリン (AZA) 又はコルチコステロイド〕又は生物学的製剤 (TNF α 拮抗薬又はベドリズマブ) で効果不十分又は忍容性の、18歳以上の中等症から重症の活動期の日本人クローン病患者38例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 過去の時点において放射線検査、組織検査及び/又は内視鏡検査により確定された大腸炎、回腸炎又は回結腸炎を伴うクローン病又は瘻孔を伴うクローン病に3ヵ月以上罹患している18歳以上の日本人患者 臨床的に活動期クローン病 (排便回数が平均3回超/日又は腹痛スコアが平均1回/日) で、内視鏡検査で活動期回結腸クローン病 (SES-CDスコアが6以上又は孤立性回腸炎を有する患者では4以上) 又は活動期小腸クローン病 (Modified SES-CDスコアが5以上) の所見が認められた患者 スクリーニング前に潜在性又は活動性結核の既往歴がない患者、潜在性結核の既往歴がある場合には現在潜在性結核に対する治療を受けている患者、治験薬の初回投与前に潜在性結核に対する治療を開始する予定の患者、治験薬の初回投与前5年以内に潜在性結核の適切な治療を完了した記録がある患者、又は活動性結核を示唆する徴候もしくは症状がなく、活動性結核を有する者と緊密な接触を最近していない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 症候性狭窄症、短腸症候群、その他の症状を含むクローン病の合併症を有する患者 膿瘍を有する又はその疑いがある患者 6ヵ月以内に種類を問わず腸切除術を実施した又は、12週間以内にその他腹腔内手術もしくはその他大手術を施行した患者 排便している (機能している) ストーマ又はオストミーが造設されている患者 感染症又は感染症の疾病素質を有する患者 糞便培養又はその他の腸内病原菌の検査の結果が陽性であった患者
投与方法	投与開始後0、4及び8週時に本剤200mgを静脈内投与し、以降12週から44週まで4週間隔で本剤200mgを皮下投与した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 結核 その他の感染症 臨床検査 (全血球計算及び血清生化学検査) バイタルサイン 身体所見 自殺傾向 併用薬並びに注射部位反応 静脈内投与1時間以内に発現した有害事象及び/又はアレルギー反応
解析計画	<p>評価項目に対する統計学的仮説検定は計画しない。</p> <p>連続変数の要約には記述統計量 [平均値、中央値、標準偏差 (SD)、四分位範囲、最小値及び最大値]、カテゴリ変数の要約には頻度及び割合、データの要約にはグラフでのデータ表示 (折れ線グラフ等) を用いる。</p> <p>欠測値の補完 すべての中間事象を考慮後、特に明記のない限り、連続量の有効性評価項目の欠測値は補完せず、2値の有効性評価項目に欠測がある患者は、その評価項目を達成しなかったとみなすこととする。</p>
有効性解析対象 (FAS)	有効性解析対象は、組み入れられ、治験薬を1回以上投与された全患者とする。

注意)6-メルカプトプリンはクローン病に対して国内保険適用外であり、承認されている効能又は効果は下記の通りである。

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病

主要評価項目

・有害事象

12週時まで

投与開始後12週までの有害事象の発現率は、42.1% (16/38例)であり、主な有害事象は発熱及び上咽頭炎が各5.3% (2/38例)に認められた。

24週時まで

投与開始後24週までの有害事象の発現率は、92.1% (35/38例)であり、主な有害事象 (発現割合10%以上)は、発熱が34.2% (13/38例)、上咽頭炎が26.3% (10/38例)、COVID-19及び頭痛が各15.8% (6/38例)に認められた。

48週時まで

48週までの有害事象の発現割合は、86.8% (33/38例)であり、主な有害事象 (発現割合10%以上)は、発熱が39.5% (15/38例)、頭痛が15.8% (6/38例)及び上咽頭炎が10.5% (4/38例)に認められた。なお、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、2.6% (1/38例)に重度の有害事象 (下部消化管出血)が認められた。

また、データベースロック後、長期継続投与期も含めた48週のデータカットオフ日までに認められた有害事象として、ざ瘡、結腸直腸腺腫、血中カリウム増加が各1例追加報告されたが、いずれも非重篤かつ軽度であり、治験薬との関連性は認められなかった。

関連性がある*有害事象

12週時まで

	本剤点滴静注200mg→皮下注200mg
発現割合	5.3% (2/38例)
発熱	2.6% (1/38例)
血管浮腫	2.6% (1/38例)

MedDRA version 26.0

48週時まで

	本剤点滴静注200mg→皮下注200mg
発現割合	13.2% (5/38例)
注射部位内出血	2.6% (1/38例)
そう痒症	2.6% (1/38例)
倦怠感	2.6% (1/38例)
注射部位発疹	2.6% (1/38例)
発熱	2.6% (1/38例)
好中球減少症	2.6% (1/38例)
血管浮腫	2.6% (1/38例)

MedDRA version 26.1

12週までに認められた重篤な有害事象は、直腸炎及び血管浮腫が各2.6% (1/38例)、12週以降から24週までに下部消化管出血が2.6% (1/38例)に認められた。

また、24週以降から48週のデータカットオフ日までに新たに認められた事象は腸管粘膜裂傷、小腸閉塞及び尿管結石症 (医師報告名：尿管結石症の増悪)が各2.6% (1/38例)であった。

48週のデータカットオフ日までに、死亡は認められなかった。

・結核

48週のデータカットオフ日までに、活動性結核は認められなかった。

・その他の感染症

12週時まで

12週までに感染症は7.9% (3/38例)に認められ、その内訳は上咽頭炎が各5.3% (2/38例)及び毛包炎が2.6% (1/38例)であった。なお、重篤な感染症及び治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

24週時まで

24週のデータカットオフ日までに感染症は52.6% (20/38例)に認められ、主な感染症 (発現割合5%以上)は、上咽頭炎が26.3% (10/38例)、COVID-19が15.8% (6/38例)、帯状疱疹及び足部白癬が5.3% (2/38例)であった。なお、重篤な感染症及び治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

48週時まで

48週までに感染症は28.9% (11/38例)に認められ、主な感染症 (発現割合5%以上)は、上咽頭炎が10.5% (4/38例)、足部白癬が5.3% (2/38例)であった。なお、重篤な感染症及び治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

安全性評価

- ・臨床検査（全血球計算及び血清生化学検査）
48週時までのGrade3の血液学的検査値異常として、ヘモグロビン減少が8.1%（3/37例）、リンパ球減少が10.8%（4/37例）に認められたが、Grade4の血液学的検査値異常は認められなかった。48週のデータカットオフ日までにHy's Lawの基準に該当した患者はいなかった。
- ・バイタルサイン・身体所見
48週時までに、バイタルサイン（体重、脈拍数、体温、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧）の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- ・自殺傾向
48週時までに、自殺念慮、自殺行為又は自殺意思のない自傷行動が認められた患者はいなかった。
- ・併用薬並びに注射部位反応
48週のデータカットオフ日までに、注射部位反応は7.9%（3/38例）に認められ、その内訳は、注射部位内出血が5.3%（2/38例）、注射部位発疹が2.6%（1/38例）であった。なお、注射部位内出血は、24週時までに発現していた。
また、48週時までに注射部位発疹が認められた患者に、新たな注射部位反応として投与部位内出血が認められた。
- ・静脈内投与1時間以内に発現した有害事象及び/又はアレルギー反応
48週のデータカットオフ日までに、静脈内投与1時間以内に発現した有害事象（臨床検査値異常を除く）の報告はなかった。

※治験薬との因果関係が「関連あり」と評価された有害事象

2)安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

《膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症》

国内第Ⅲ相非盲検試験 (CNT01959PSO3005試験)^{9, 10)}

目的	膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における本剤の有効性及び安全性を評価する。		
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験		
対象	膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例（合計21例）		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・膿疱性乾癬：日本皮膚科学会（Japanese Dermatological Association；JDA）重症度指標スコアが14未満の患者 ・乾癬性紅皮症：局面型皮疹を有する乾癬の既往歴を有し、ベースライン時の病変面積のBSAに占める割合が80%以上の患者 		
主な除外基準	<p>以下のいずれかの基準に抵触。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・滴状乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者 ・アダリムマブ、インフリキシマブもしくはウスチキヌマブの投与を本剤の初回投与前2週、8週もしくは12週以内に受けた患者 ・乾癬又は有効性評価に影響する可能性のある全身用剤/全身療法（シクロスポリン、経口/注射用コルチコステロイド等。ただし、MTX及びレチノイドは除く）を受けている患者 		
投与方法	非盲検投与期	16週まで	本剤50mgを0、4及び12週に皮下投与した。
		16～52週	<p>臨床上の医師の印象（Clinical Global Impression；CGI）を4週ごとに評価し、投与量を患者ごとに決定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CGIスコア「著明改善（1）又は中等度改善（2）」の患者：本剤50mgを20週から8週間隔で投与 ・CGIスコア「軽度改善（3）」の患者：医師が必要と判断した場合に限り本剤100mgに増量 ・CGIスコア「不変（4）又は悪化（5）」の患者：本剤100mgに増量し、その後8週間隔で継続投与
	長期継続投与期	52週以降販売開始まで	CGIを8週ごとに評価し、投与期16～52週と同様の方法で投与を決定した。
主要評価項目	投与16週後の奏効率（CGIスコアが「著明改善、中等度改善又は軽度改善」を達成した患者の割合）		
副次評価項目	<p>投与52週後の奏効率 投与36、48、52週後のJDA重症度指標スコア（膿疱性乾癬患者） 投与52週後の病変面積のBSAに占める割合（乾癬性紅皮症患者） 投与52週後のIGA 0/1 投与52週後のPASIスコアのベースラインからの改善率 など</p>		
有効性評価	<p>主要評価項目 投与16週後の奏効率は、膿疱性乾癬患者で7/9例、乾癬性紅皮症患者で90.9%（10/11例）であった。</p> <p>副次評価項目 ○投与52週後の奏効率 膿疱性乾癬患者で8/8例、乾癬性紅皮症患者で100%（10/10例）であった。</p> <p>○投与36、48、52週後のJDA重症度指標スコア（膿疱性乾癬患者） JDA重症度指標スコアの改善（スコアの減少）は投与1週後から認められ、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、36週3.3（1.91）、48週3.3（2.25）、及び52週3.0（2.39）であった（本剤50mg継続投与と100mg増量投与の全例）。</p> <p>○投与52週後の病変面積のBSAに占める割合（乾癬性紅皮症患者） BSAに占める病変面積の割合の改善は投与1週後から認められた。BSAに占める病変面積の割合の平均値は、ベースライン時の86.0%（n=11）から、52週時には本剤50mg継続投与患者で3.9%（n=8）、100mg増量患者で43.5%（n=2）に改善した。</p>		

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

《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。

有効性評価	投与52週後のIGA 0/1及びPASIスコアのベースラインからの改善率				
		膿疱性乾癬患者		乾癬性紅皮症患者	
		50mg継続群 (n=4)	100mg増量群 (n=4)	50mg継続群 (n=8)	100mg増量群 (n=2)
	IGA 0/1	4/4例	3/4例	7/8例	1/2例
PASIスコア 改善率(中央値)	93.7%	82.3%	97.7%	63.6%	
安全性評価	52週までの本剤と関連性がある有害事象は21例中2例(9.5%)に発現し、膿疱性乾癬患者の本剤50mg継続群1例(4.8%)で足部白癬、乾癬性紅皮症患者の本剤50mg継続群1例(4.8%)で肝機能異常が認められた。 52週までに本剤と関連性がある重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。				

《潰瘍性大腸炎、クローン病》

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

《尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

a) 中等症から重症の局面型乾癬患者を対象とした製造販売後臨床試験(CNTO1959PSO3004)(終了)

目的	中等症から重症の局面型乾癬患者を対象とし、本剤における長期投与の安全性及び有効性を評価する。
実施期間	投与開始から156週又は実施医療機関において本剤の市販品の納入開始となる前の最終来院日(ただし、薬価収載から3カ月までを上限とする)のどちらか遅い方まで
症例数	第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3004)の52週の評価を完了し、本治験の継続を希望する被験者のうち、本剤承認取得時に試験を継続している症例

b) 膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者を対象とした製造販売後臨床試験(CNTO1959PSO3005)(終了)

目的	膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤の長期使用における安全性及び有効性を検討する。
実施期間	観察期間:各実施医療機関において本剤の市販品が納入開始となる前の最終来院日(ただし、薬価収載から3カ月までを上限とする)
症例数	第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3005)の52週の評価を完了し、本治験の継続を希望する被験者のうち、本剤承認取得時に試験を継続している症例

《潰瘍性大腸炎、クローン病》

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ウステキヌマブ
リサンキズマブ
ミリキズマブ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{14~24, 61~64)}

乾癬は正常の約30倍にも及ぶ表皮細胞の異常増殖亢進を特徴とする疾患であり、その病態にはT細胞が重要な役割を担っていると考えられている。

T細胞の中でもヘルパーT細胞1(Th1)及びヘルパーT細胞17(Th17)の関与が重要とされており、それぞれCD4陽性ナイーブT細胞から分化誘導され活性化されるが、IL-12がCD4陽性ナイーブT細胞のTh1への分化に関与し、一方IL-23はTh17の活性化を促す¹⁴⁾とされている。

掌蹠膿疱症発現のメカニズムは未だ解明されていないものの、病変部ではIL-17などの発現増加が認められ、乾癬と同様にIL-17を中心とした炎症性サイトカインの関与が注目されており¹⁵⁻¹⁸⁾、それらの産生経路としてTh17由来の経路が指摘されている^{15, 17, 19)}。一方で、喫煙に関する研究では*in vitro*にてタバコ成分によるTh17への分化誘導及びIL-17などの炎症性サイトカインの発現増加が示されており²⁰⁾、掌蹠膿疱症の悪化因子としてTh17を介した喫煙の関与も示唆されている²¹⁾。また、扁桃の病巣感染を有する掌蹠膿疱症患者では、扁桃T細胞が活性化状態にあり、それらのT細胞が掌蹠膿疱症の病変部である皮膚へ遊走することが示唆されている²²⁾。

炎症性腸疾患(IBD)は、大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症又は潰瘍を惹起する原因不明の疾患の総称であり、クローン病と潰瘍性大腸炎に分類される。クローン病は、免疫異常などの関与が想定される原因不明の肉芽腫性炎症性疾患であり、潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜にびらん又は潰瘍ができる大腸の炎症性疾患である。病態メカニズムは未だ解明されていないものの、IL-23がTh17細胞関連免疫応答を促進することで病態に関与していると考えられている⁶¹⁾。また、潰瘍性大腸炎などの炎症組織に対するIL-23の主な供給源として、免疫グロブリンFc γ 受容体サブタイプ I (Fc γ RI)であるcluster of differentiation 64(CD64)を発現する骨髄系細胞の関与が報告されている^{62, 63)}。

グセルクマブは、IL-23p19に特異的に結合することにより、IL-23を介した生物学的作用を抑制するヒト型免疫グロブリンG1 λ (IgG1 λ)モノクローナル抗体である。

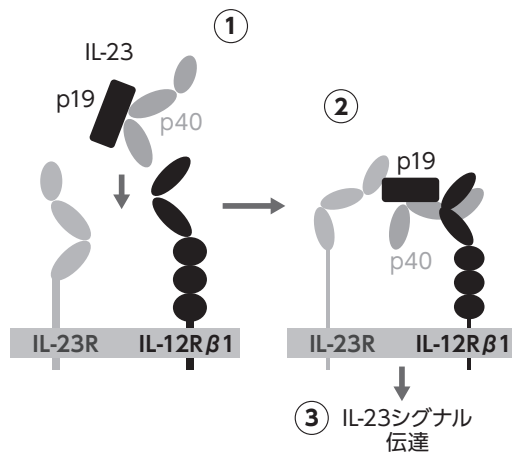
IL-23は、T細胞及びナチュラルキラー(Natural Killer;NK)細胞表面に発現する2つの受容体鎖、IL-12受容体 β 1(IL-12R β 1)及びIL-23受容体(IL-23R)に順次結合することによって受容体複合体を形成し、細胞の活性化を誘導する(図A)。

グセルクマブは、IL-23のp19サブユニットに結合することにより、IL-23-IL-23R複合体の形成を阻害し、受容体鎖による細胞内シグナル伝達を抑制する²³⁾(図B)。

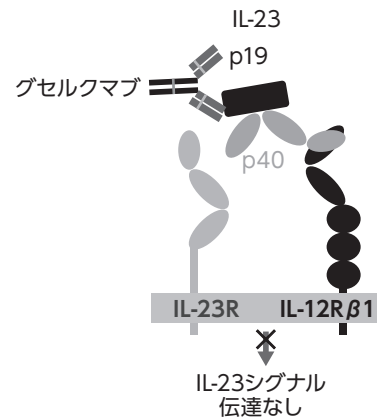
また、グセルクマブは、ヒトCD64陽性IL-23産生炎症性単球細胞表面のCD64と、これらの細胞から産生されるIL-23に結合する(図C)。

IL-23とIL-23R複合体及びグセルクマブの作用機序

図A IL-23のシグナル伝達



図B IL-23のシグナル伝達に対するグセルクマブの作用機序



図A IL-23はIL-12サイトカインファミリーに属し、IL-12のp40サブユニットと同じタンパク質p40と、分子量約19kDaのサブユニットp19で構成されるヘテロ二量体である。

- ① 最初に、IL-23のIL-23p40サブユニットがIL-12R β 1鎖に結合し、IL-23と受容体複合体間で結合相互作用が起こる^{23,24)}。
- ② 次にIL-23のIL-23p19サブユニットがIL-23受容体(IL-23R)鎖に結合すると、IL-12R β 1鎖とIL-23R鎖のヘテロ二量体が形成される^{23,24)}。
- ③ 受容体のヘテロ二量体化後、ヤヌスキナーゼ(Janus kinase; JAK)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(mitogen-activated protein kinase; MAPK)及びホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(phosphatidylinositol 3-kinase; PI3K)などのシグナル伝達経路が活性化される²³⁾。

図B グセルクマブはFab領域とFc領域を有する。グセルクマブはヒトIL-23のp19サブユニットに結合してIL-23Rへの結合を阻害し、IL-23が伝達するシグナルを抑制する。

グセルクマブのCD64への結合^{63, 64)}



図 C (a) 骨髄系細胞 (IL-23 産生細胞) などが産生する IL-23 は病変部における炎症を促進する。

図 C (b) グセルクマブは IL-23 産生細胞上の CD64 に結合、放出された IL-23 を捕捉する。

CD64: 免疫グロブリン $Fc\gamma$ 受容体サブタイプ I ($Fc\gamma RI$)

GUS: グセルクマブ

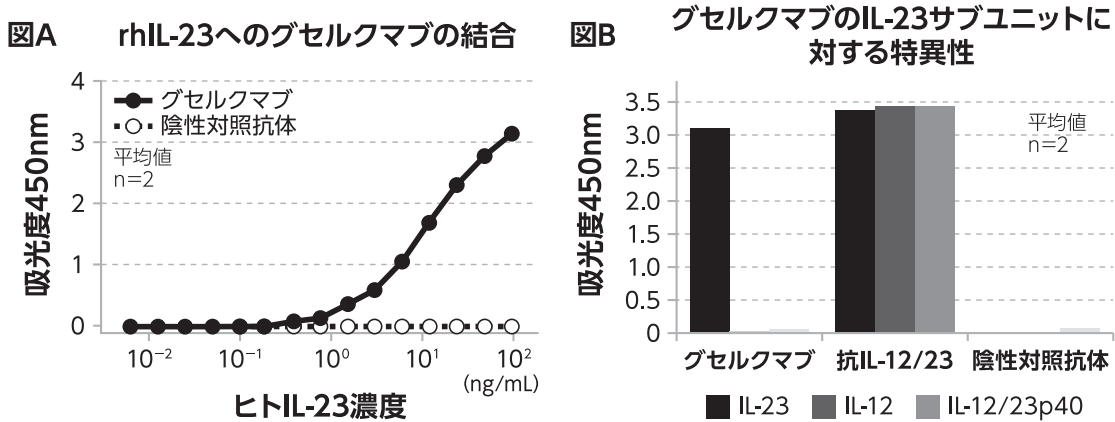
社内資料: ヒト炎症性単球上の CD64 に対するグセルクマブの結合及び同細胞により産生される IL-23 への同時結合の評価 (2025 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)、Chapuy, L., et al.: J. Crohns. Colitis., 14: 79, 2020 より作図

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) グセルクマブのヒトIL-23への結合 (*in vitro*)²⁵⁾

グセルクマブはヒトIL-23に特異的に結合するが、ヒトIL-12及びヒトp40 (IL-12/23p40) には結合しなかった。

グセルクマブのヒトIL-23に対する結合特異性



[方法]

図A グセルクマブ及び陰性対照抗体を固相化したプレートに、各濃度の recombinant human (rh)IL-23を添加した。ビオチン化抗p40モノクローナル抗体及びストレプトアビジン-HRPにより、固相化した抗体に結合したIL-23を検出した。

図B グセルクマブ、抗IL-12/23p40抗体及び陰性対照抗体をプレートに固相化し、rhIL-23、rhIL-12及びヒトp40単量体 (rhIL-12/23p40) を添加し、ビオチン化ヒト抗p40モノクローナル抗体を用いて、固相化抗体に結合したrhIL-23、rhIL-12及びrhIL-12/23p40を検出した。

2) ヒトIL-23への結合部位 (*in vitro*)²⁶⁾

競合試験において、ヒトIL-23のp19アミノ酸配列のI₇₄-K₈₃領域近傍に結合することが明らかとなっている2種類の抗体CNTO4088及び5040^{Q/EV}はグセルクマブとIL-23への結合を競合することから、グセルクマブとCNTO4088及び5040^{Q/EV}がヒトp19に結合する領域はp19サブユニット内のI₇₄-K₈₃付近であると考えられた。

部位特異的にアミノ酸変異を導入したヒトIL-23p19タンパクを用い、グセルクマブとヒトIL-23p19との結合に参与するヒトIL-23p19のアミノ酸残基を検討した。グセルクマブとの結合には、IL-23p19サブユニット内に存在する不連続なアミノ酸残基(H₇₅、I₇₉、E₈₂、K₈₃、G₈₆及びT₉₁)が重要であることが確認された。

3) IL-23に対する結合親和性 (*in vitro*)²⁶⁾

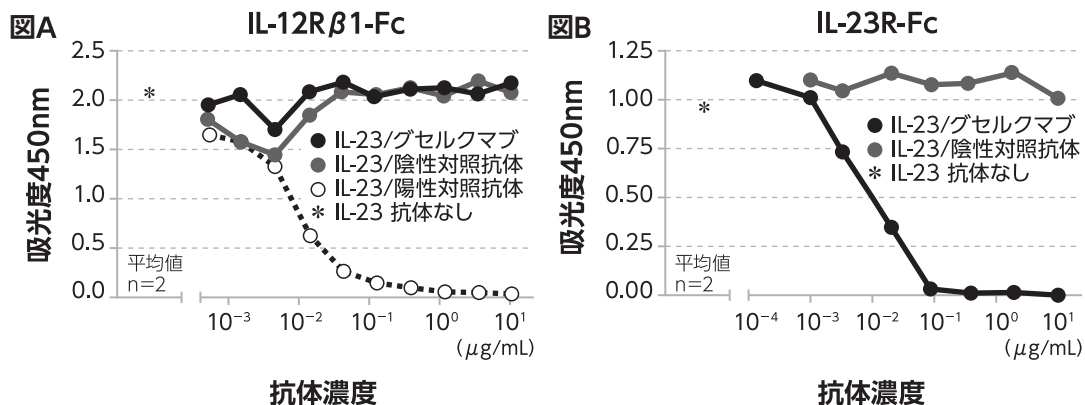
グセルクマブのIL-23に対する結合親和性を、ヒト及びカニクイザルIL-23を用いて結合平衡除外法により測定した。グセルクマブのヒト及びカニクイザルIL-23に対する解離定数KDは、それぞれ3.3及び1.9pmol/Lであった。

4) IL-23の各受容体への結合阻害 (*in vitro*)²⁶⁾

プレートに固相化したIL-12R β 1及びIL-23Rを用いて受容体結合試験を実施し、2つのIL-23受容体へのIL-23の結合に及ぼすグセルクマブの影響を検討した。

グセルクマブは、ヒトIL-23のIL-12R β 1への結合を阻害しなかったが(図A)、IL-23Rへの結合を阻害した(図B)。

グセルクマブによるヒトIL-23のIL-12R β 1-Fc及びIL-23R-Fcへの結合の阻害



[方法]

各濃度のグセルクマブ、陽性又は陰性対照抗体をrhIL-23と反応させて、rhIL-12R β 1-Fc (図A)及びIL-23R-Fc (図B)キメラタンパクを固相化したプレートに添加した。IL-23との結合は、ビオチン化抗IL-12/23p40モノクローナル抗体及びストレプトアビジン-HRPによって検出した。

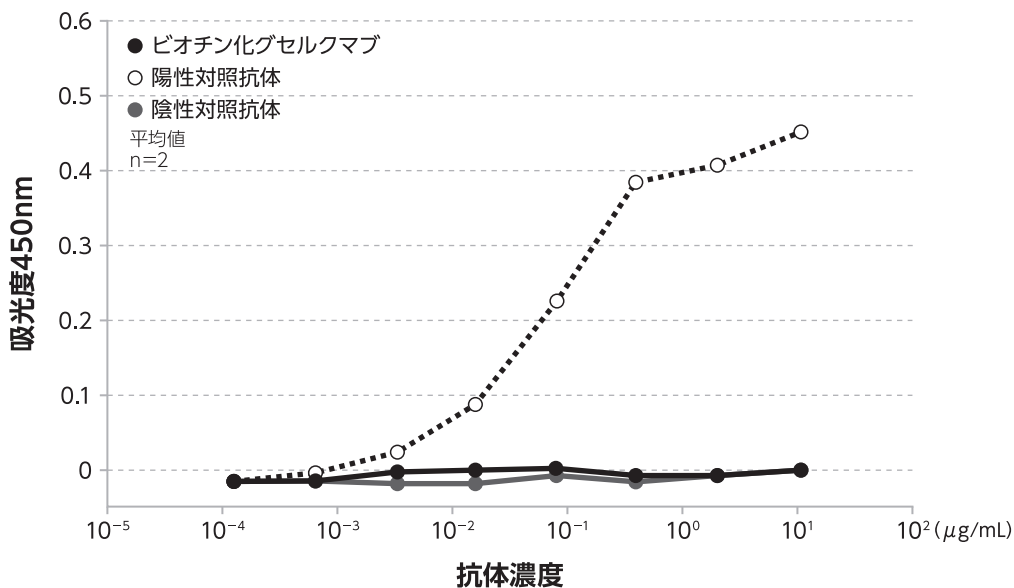
5) 受容体に結合しているIL-23への結合能 (*in vitro*)²⁶⁾

受容体に結合したIL-23へのグセルクマブの結合を検討した。

IL-23R-Fcキメラタンパクを用いた*in vitro*の受容体結合試験により、既にIL-23Rに結合した天然型IL-23にはグセルクマブは結合しないことが確認された。

ヒト末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cell;PBMC)を抗CD3/CD28抗体で刺激して発現させたIL-12R β 1/IL-23R複合体に結合した天然型IL-23に対しても、グセルクマブの結合は認められなかった。

IL-23Rに結合した天然型IL-23に対するグセルクマブの結合



[方法]

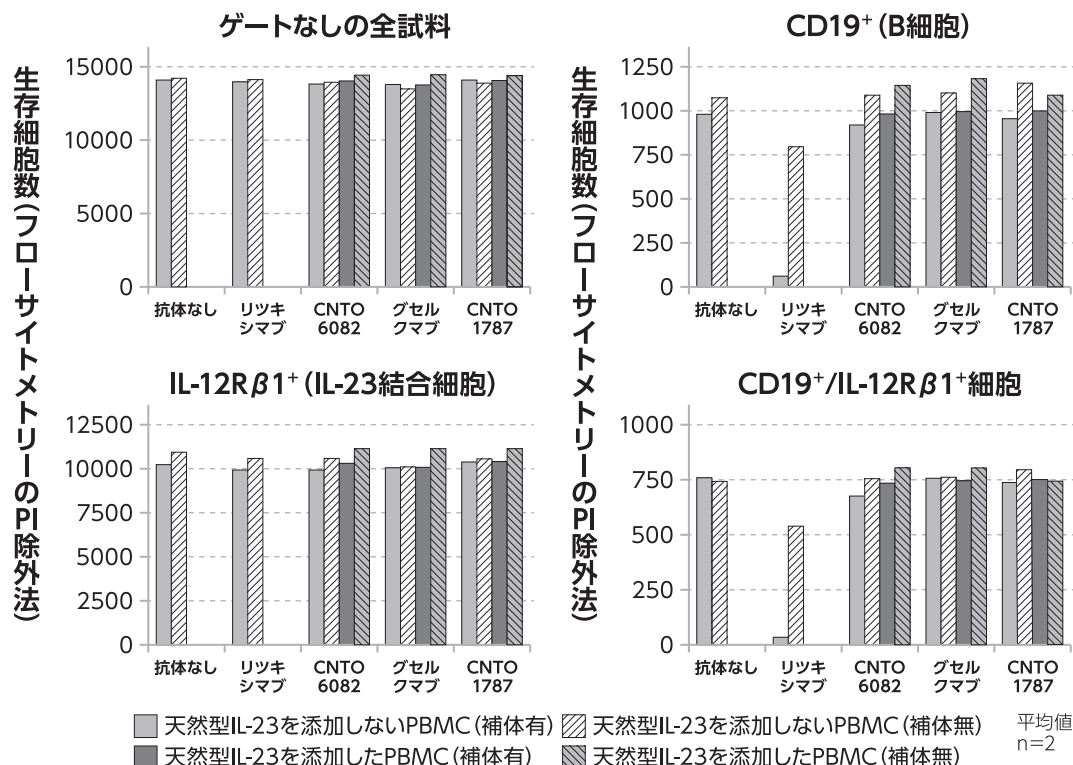
IL-23R-Fcキメラタンパクを固相化したプレートに、培養上清に含まれる天然型IL-23を結合させた。ビオチン化グセルクマブ、IL-23p19に結合するが中和作用を有さないモノクローナル抗体(陽性対照抗体)、陰性対照抗体を添加し、ストレプトアビジン-HRPを用いて検出した。

6) 補体依存性細胞傷害活性 (*in vitro*)²⁶⁾

グセルクマブの作用機序にFcを介したエフェクター機能が関与しないことを確認するために、細胞表面の受容体と結合しているIL-23を介し補体依存性細胞傷害活性 (complement-dependent cytotoxicity; CDC) の活性化が起こるかを検討した。

活性化PBMCをヒト補体存在下で、CDC及び抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) の活性化機能を有する抗ヒトCD20抗体リツキシマブで処理したところ、CD19⁺細胞及びCD19⁺/IL-12R β 1⁺細胞のいずれのB細胞も生存数が顕著に低下した。一方、活性化PBMCに天然型IL-23を添加し、グセルクマブで処理したところ、CD19⁺細胞、IL-12R β 1⁺細胞及びCD19⁺/IL-12R β 1⁺細胞の生存数並びに総生存細胞数は、陰性対照抗体で処理した場合と同様であった。

活性化PBMCに対するグセルクマブのCDC活性



[方法]

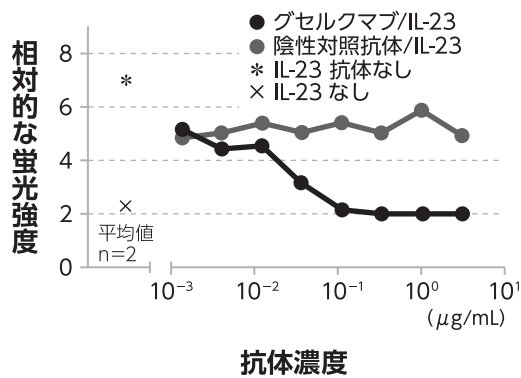
ヒトPBMCを天然型IL-23含有の培養上清で処理し、グセルクマブ、中和作用のない抗IL-23p19モノクローナル抗体 (陽性対照抗体)、陰性対照抗体又はリツキシマブを添加し、ヒト血清を補体源として補体処理した。補体処理後、PBMCをCD19-FITC、IL-12R β 1-APCモノクローナル抗体及びヨウ化プロピジウム (propidium iodide; PI) で染色しフローサイトメトリーで測定した。

7)IL-23刺激による細胞内シグナル伝達及びサイトカイン産生に対する作用 (*in vitro*)²⁷⁾

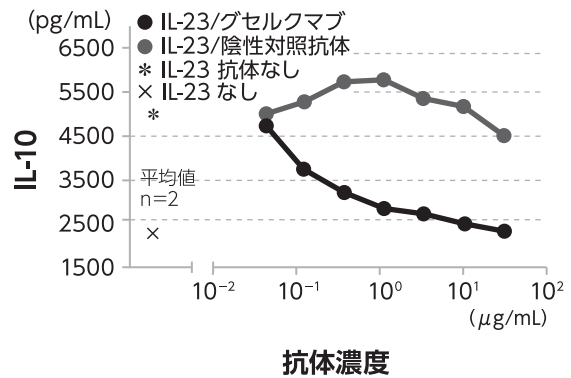
NK細胞由来細胞株を用い、ヒトIL-23の活性がグセルクマブにより抑制されることを、細胞内タンパク質のリン酸化抑制及びサイトカイン産生抑制を指標に確認した。グセルクマブは、NKL細胞において、IL-23刺激による細胞内STAT3のリン酸化及びIL-10産生を抑制した。

グセルクマブによるIL-23刺激NKL細胞の細胞内シグナル伝達及びサイトカイン産生の抑制

図A 細胞内のリン酸化STAT3 (pSTAT3)の検出



図B IL-10産生



[方法]

図A 各濃度のグセルクマブ存在下でNKL細胞にIL-23を反応させ、細胞内に検出されたpSTAT3の蛍光強度を測定した。

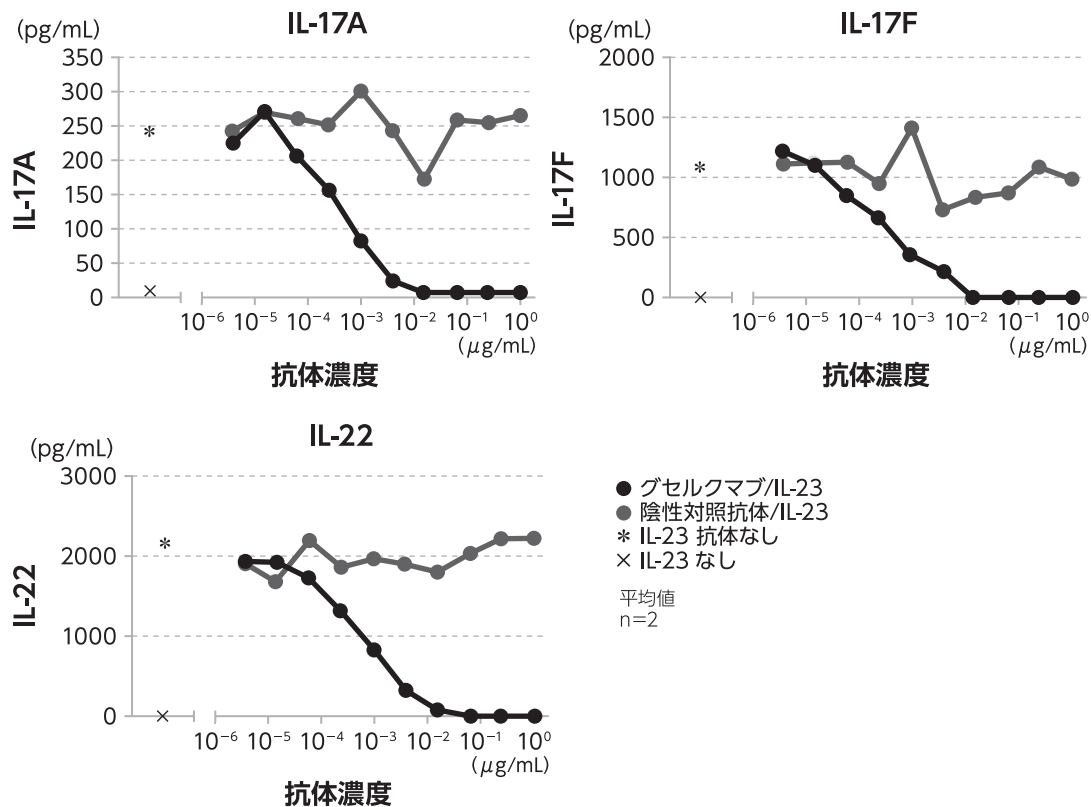
図B rhIL-23をグセルクマブ又は陰性対照抗体と反応させ、IL-2及び抗IFN γ モノクローナル抗体存在下でNKL細胞に添加した。培養後、細胞上清のIL-10をELISAにより測定した。

8) Th17サイトカインの産生に対する作用 (*in vitro*)^{26, 27)}

IL-23刺激によるマウス脾細胞のサイトカイン産生に対するグセルクマブの作用を検討したところ、グセルクマブは、IL-23刺激によるTh17サイトカインIL-17A、IL-17F及びIL-22の産生を濃度依存的に抑制した。

また、ヒトPBMCを用いて、rhIL-23刺激によるIL-17A及びIL-17Fの産生に及ぼすグセルクマブの作用を検討した。グセルクマブは、活性化PBMCのrhIL-23刺激によるIL-17A及びIL-17Fの産生を抑制した。さらに、PBMCからCD3⁺CD56⁺細胞(NKT細胞)を濃縮し、IL-23で刺激した際に産生されるIL-17Aの産生を検討したところ、グセルクマブはIL-17Aの産生を抑制した。

Th17サイトカイン産生に対するグセルクマブの作用



[方法]

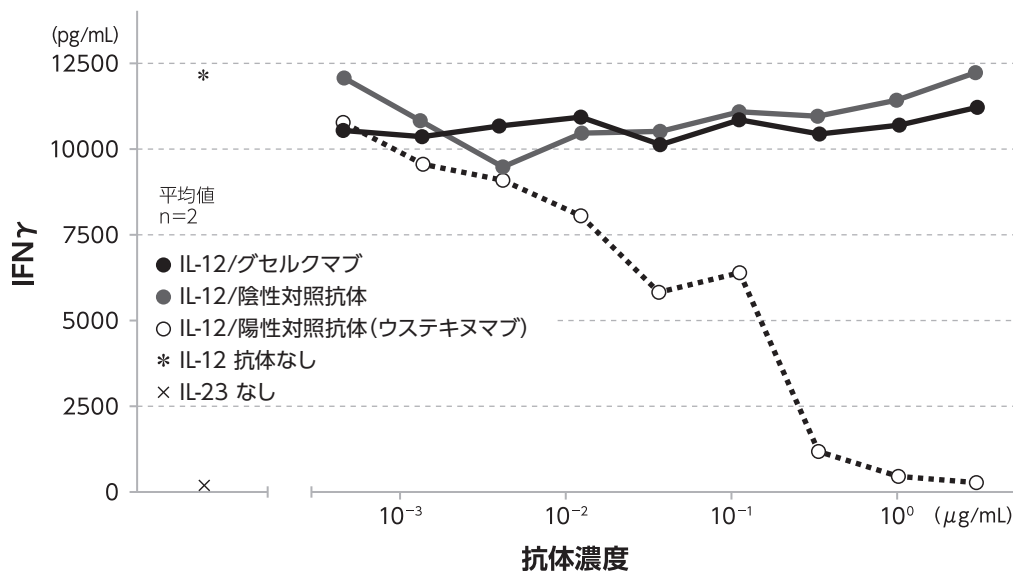
0.5ng/mLのrhIL-23を各濃度のグセルクマブ又は陰性対照抗体と反応させ、マウス脾細胞に添加し、3日間培養した。培養上清中のIL-17A、IL-17F及びIL-22をELISAにより測定した。

9) IL-12刺激によるIFN γ 産生に対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

グセルクマブのIL-23に対する特異性を確認するために、rhIL-12刺激によるNK92MI細胞のIFN γ 産生に及ぼすグセルクマブの影響を検討した。

p40サブユニットに対する抗体であるウステキヌマブは、IL-12刺激によるIFN γ 産生を抑制したが、グセルクマブ及び陰性対照抗体は、IL-12刺激によるIFN γ 産生に対し影響を与えなかった。

rhIL-12刺激によるIFN γ 産生に対するグセルクマブの作用



[方法]

rhIL-12をグセルクマブ、陰性対照抗体又は陽性対照抗体(ウステキヌマブ)と反応させ、NK92MI細胞に添加した。培養上清中のIFN γ をELISAにより測定した。

10) IL-23刺激による細胞活性化に対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

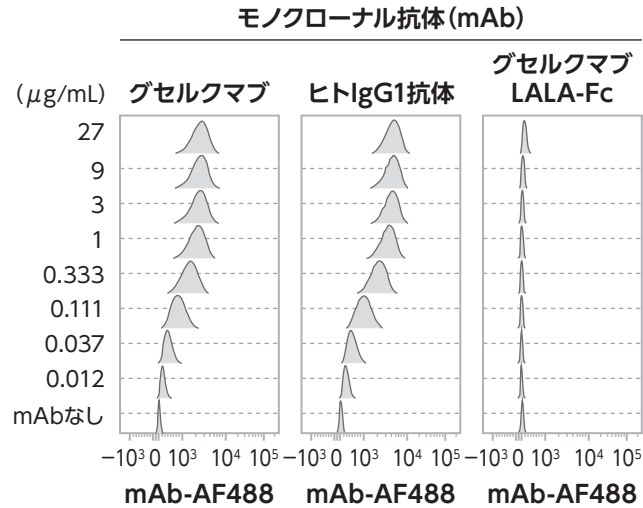
ウステキヌマブはIL-12及びIL-23に共通するp40サブユニットに結合し、両サイトカインの活性を抑制する。IL-23刺激による細胞の活性化に対する、グセルクマブとウステキヌマブの抑制作用を、IL-23刺激によりマウスの脾細胞から産生されるIL-17A、IL-22及びIL-17F並びにNKL細胞から産生されるIL-10を指標に比較した。

これらの*in vitro*試験において、グセルクマブのIC₅₀値は、ウステキヌマブのIC₅₀値の1/2~1/14であり、グセルクマブはウステキヌマブと同等以上のIL-23活性の抑制作用を示した。

11) 初代培養ヒト単球上のCD64に対するグセルクマブの結合評価 (*in vitro*)⁶⁴⁾

グセルクマブのヒト単球上のCD64への結合を検討したところ、グセルクマブ及びヒトIgG1抗体はIFN γ で刺激した単球に濃度依存的に結合したが、Fc γ RへのIgG結合を低減させるLALA変異をFcドメインに導入したグセルクマブの単球への結合は消失した。

IFN γ 刺激後のヒト単球へのグセルクマブの結合



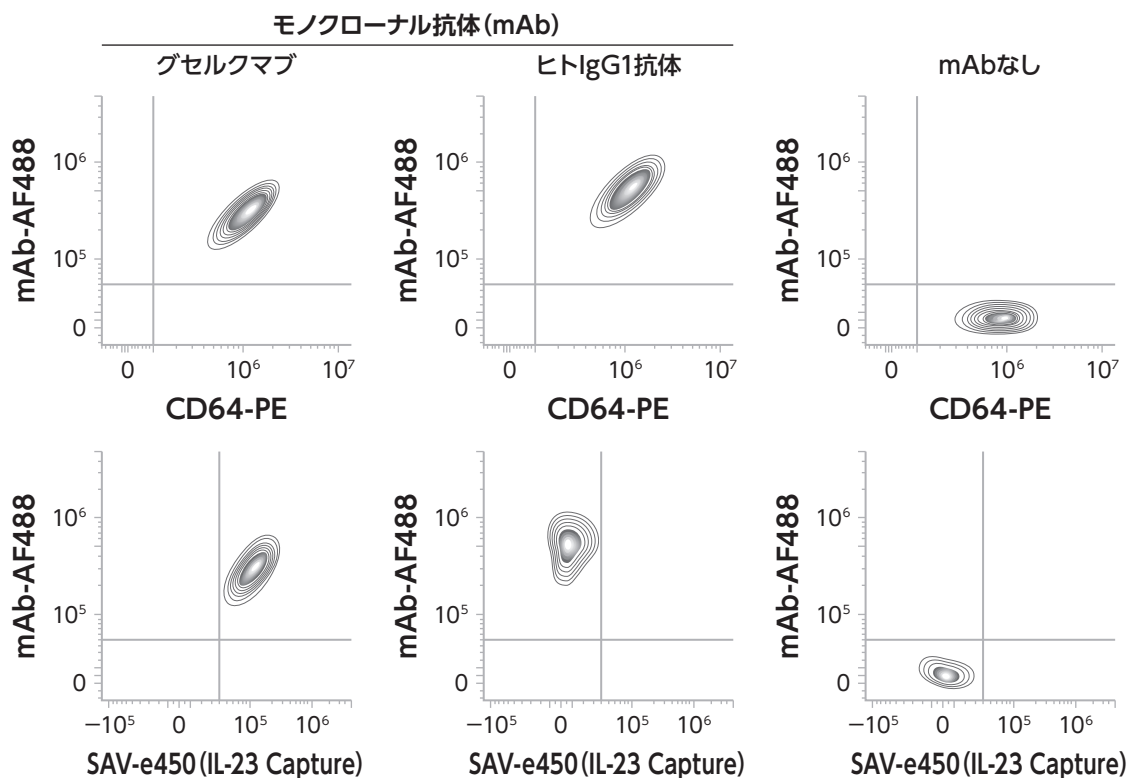
[方法]

ヒト末梢血単核細胞から単球を単離後、IFN γ 存在下で一晩培養し、CD64の発現を誘導した。これらの細胞をAlexa Fluor 488 (AF488) で標識したグセルクマブ、対照抗体(ヒトIgG1抗体)、IgG1のFcドメインにL234A及びL235A (LALA) 変異を含むグセルクマブで染色後、フローサイトメトリー法を用いて解析した。

12) 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ヒト炎症性単球により産生されるIL-23への同時結合の評価 (*in vitro*)⁶⁴⁾

グセルクマブのヒト炎症性単球上のCD64への結合と同細胞が産生したIL-23を捕捉する能力を評価したところ、グセルクマブ及びヒトIgG1抗体とCD64発現量依存的な結合が認められた。また、グセルクマブ存在下で培養した単球の細胞表面には、産生されたIL-23へのグセルクマブ濃度依存的な結合が認められた一方で、ヒトIgG1抗体存在下で培養した細胞ではIL-23との結合は認められなかった。

炎症性単球上の各種抗体結合とCD64及びIL-23の発現量



[方法]

ヒト末梢血から単離した単球を顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) と IFN γ 存在下で6日間培養してCD64陽性の炎症性単球に分化させた後、Alexa Fluor 488 (AF488) 標識グセルクマブ又はヒトIgG1抗体の存在下で培養し、Toll様受容体リガンドであるリポ多糖 (LPS) 及びレシキモド (R848) で刺激してIL-23の産生を誘導した。20時間後、これらの細胞を洗浄し、ビオチン標識抗IL-23p40モノクローナル抗体とeFluor™ 450標識ストレプトアビジンで染色し、フローサイトメトリー法を用いて結合したAF488標識抗体及び捕捉されたIL-23を解析した。また、細胞表面のCD64の検出にはPE等で標識した抗体を用いた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

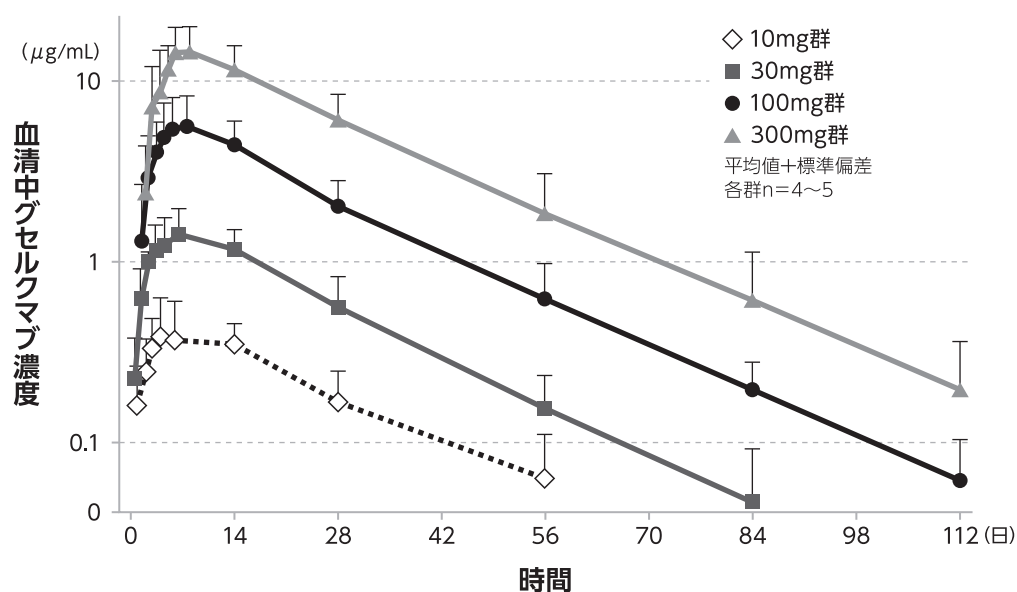
1) 単回投与^{1,2,65)}

<皮下注製剤>

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤10mg、30mg、100mg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。

血清中グセルクマブ濃度推移(単回皮下投与時)



薬物動態パラメータ(単回皮下投与時)

用量	10mg群 (n=5)	30mg群 (n=5)	100mg群 (n=5)	300mg群 (n=5)
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)	14.02 (7.77) ^a	40.81 (15.83)	159.94 (65.23)	427.07 (156.69) ^b
$t_{1/2}$ (day)	16.38 (6.77) ^a	15.96 (5.24)	17.56 (3.13)	15.56 (3.03) ^b

平均値(標準偏差)

t_{max} : 中央値 (範囲)

a: 3例

b: 4例

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

《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》

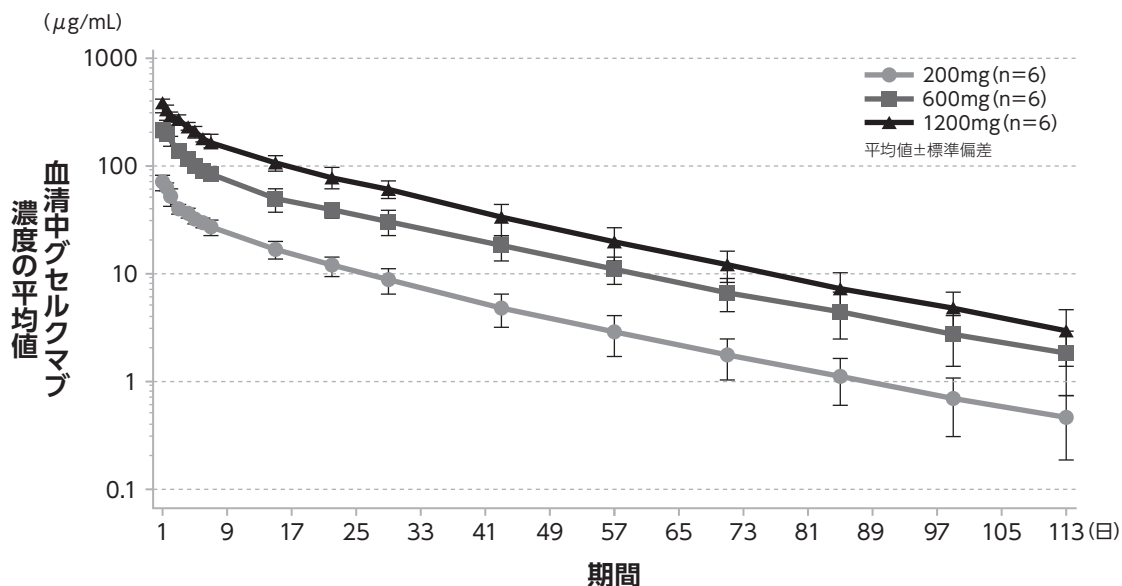
通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

<点滴静注製剤>

《健康成人》

日本人健康成人に本剤200mg、600mg及び1200mgを単回静脈内投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与終了時に最高血清中濃度に達し、平均18.4～20.0日の消失半減期で低下した。

血清中グセルクマブ濃度推移⁶⁵⁾(単回静脈内投与時)



薬物動態パラメータ(単回静脈投与時)

用量	200mg群 (n=6)	600mg群 (n=6)	1200mg群 (n=6)
C _{max} (µg/mL)	71.6 (7.97)	216 (22.3)	369 (35.3)
AUC _∞ (µg·day/mL)	798 (152)	2637 (439)	5136 (905)
t _{1/2} (day)	18.4 (2.5)	20.0 (2.3)	18.7 (2.1)

平均値(標準偏差)

注意) 本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

2) 反復投与^{7, 9, 13, 65, 66, 74)}

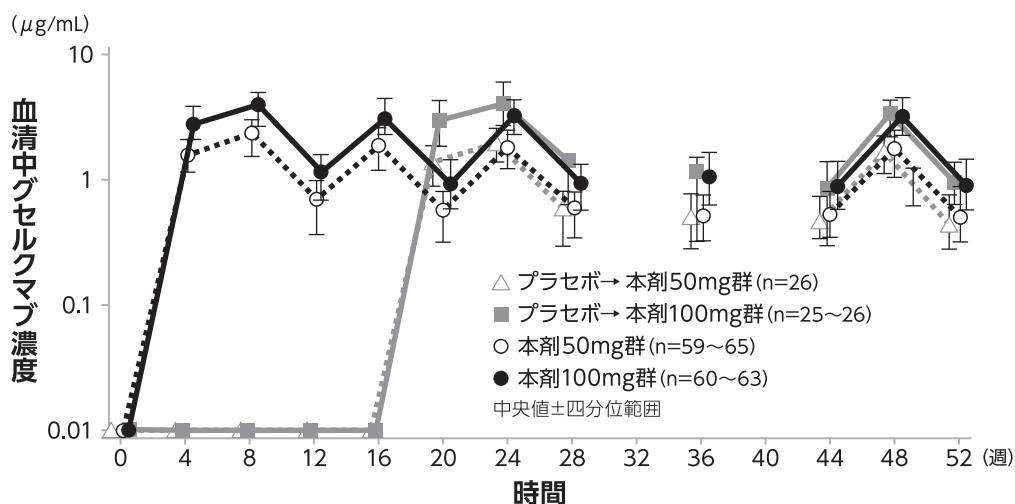
<皮下注製剤>

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者⁷⁾又は日本人膿疱性乾癬患者及び日本人乾癬性紅皮症患者⁹⁾に本剤50mg又は100mg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グセルクマブ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁾

[局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、乾癬性関節炎)患者、反復皮下投与時]



[対象]中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、乾癬性関節炎)患者180例

[方法]グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの52週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・ 本剤50mg/100mg群:本剤50mgもしくは100mgを0, 4, 12週及びその後8週間隔で皮下投与。
- ・ プラセボ→本剤50mg群/プラセボ→本剤100mg群:プラセボを0, 4及び12週に皮下投与し、16週にプラセボからそれぞれ本剤50mg及び100mgに切り替え、16, 20週及びその後8週間隔で本剤を皮下投与。

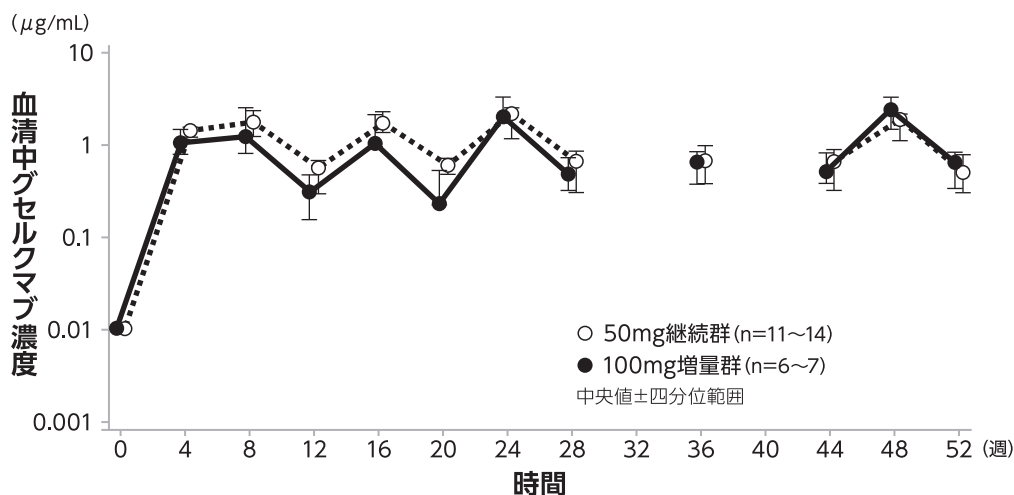
注意)本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

血清中グセルクマブ濃度推移⁹⁾

(膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者、反復皮下投与時)



[対象]膿疱性乾癬患者10例(中等症2例、軽症8例)及び乾癬性紅皮症患者(局面型皮疹を有する乾癬の既往歴を有し、ベースライン時の病変面積のBSAに占める割合が80%以上の患者)11例

[方法]グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの52週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

・20週まで:本剤50mgを0、4及び12週に皮下投与。

・20週以降52週まで:50mg継続群は本剤50mgを8週間隔で皮下投与。

100mg増量群は20週以降本剤100mgに増量し8週間隔で皮下投与(有効性指標 CGI スコア「不変又は悪化」となった患者)。

52週の血清中グセルクマブのトラフ濃度(反復皮下投与時)

用量	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	
	50mg 群 (n=60)	100mg 群 (n=61)	50mg 継続群 (n=12)	100mg 増量 ^a 群 (n=6)
血清中濃度 (µg/mL)	0.60 (0.37)	1.13 (0.71)	0.53 (0.29)	0.79 (0.62)

平均値(標準偏差)

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週から本剤100mgを8週間隔で反復皮下投与した。

注意) 本剤皮下注100mg シリンジの承認されている効能又は効果は下記の通りである。(抜粋)

○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

本剤皮下注100mg シリンジの承認されている効能又は効果に関する注意は下記の通りである。(抜粋)

〈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。

本剤皮下注100mg シリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

〈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〉

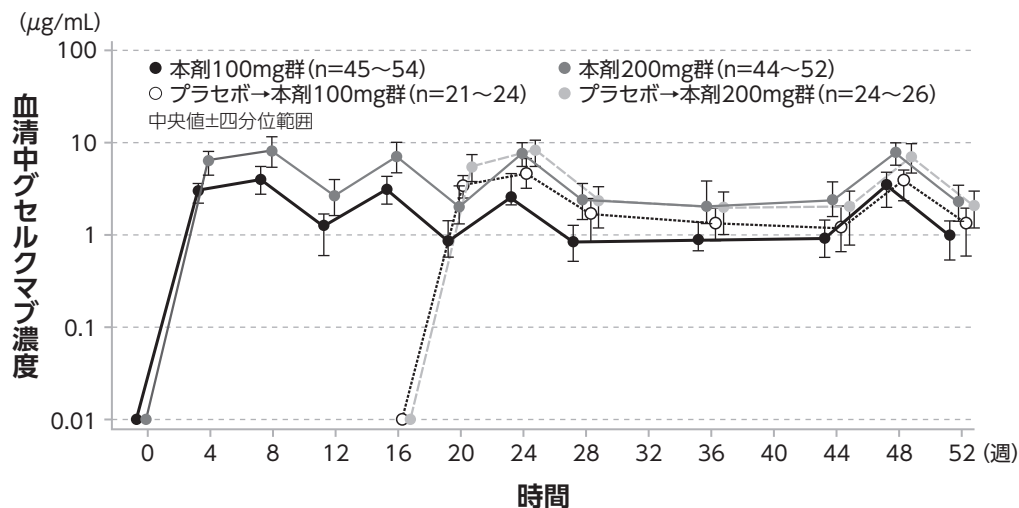
通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

《掌蹠膿疱症》

日本人掌蹠膿疱症患者に本剤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グセルクマブ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移¹³⁾

(掌蹠膿疱症患者、反復皮下投与時)



52週の血清中グセルクマブのトラフ濃度(反復皮下投与時)

用量	掌蹠膿疱症患者	
	100mg群 (n = 45)	200mg群 (n = 44)
血清中濃度 (µg/mL)	1.08 (0.74)	2.76 (1.96)

平均値(標準偏差)

[対象] 掌蹠膿疱症患者 (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) 157例

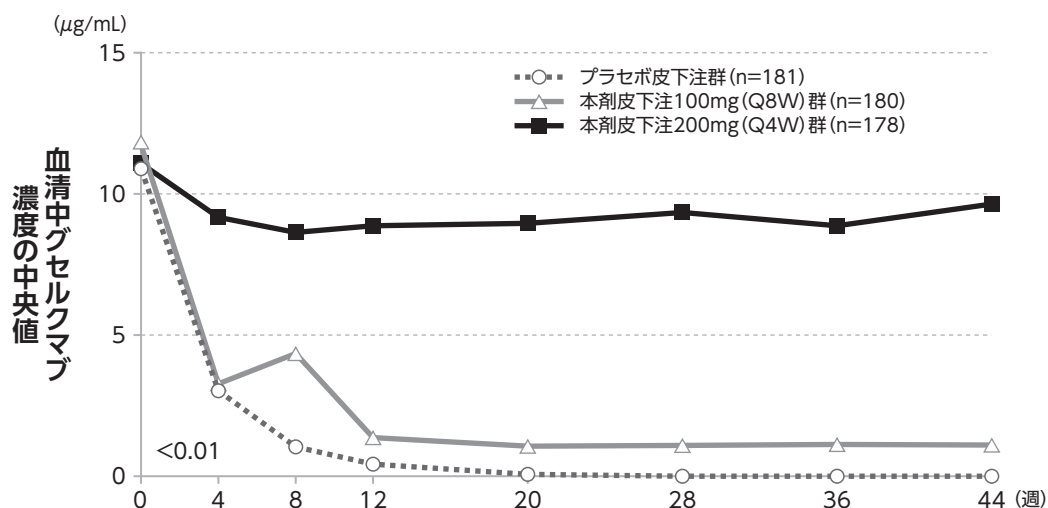
[方法] グセルクマブを以下の方法にて投与したときの52週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・本剤100mg/200mg群: 本剤100mgもしくは200mgを0、4週及び、その後8週間隔で皮下投与。
- ・プラセボ→本剤100mg群/プラセボ→本剤200mg群: プラセボを0、4及び12週に皮下投与し、16週にプラセボからそれぞれ本剤100mg及び200mgに切り替え、16、20週及びその後8週間隔で本剤100mg又は200mgを皮下投与。

《潰瘍性大腸炎》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に導入投与として本剤200mgを0、4及び8週に静脈内投与した後、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血清中グセルクマブ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

寛解維持療法における血清中グセルクマブ濃度推移⁶⁵⁾ (潰瘍性大腸炎患者、反復皮下投与時)



Number of subjects

プラセボ皮下注群	181	181	174	169	137	116	100	96
本剤皮下注100mg (Q8W) 群	180	178	170	163	145	142	137	138
本剤皮下注200mg (Q4W) 群	178	182	176	179	171	163	157	152

寛解維持試験

寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者(導入療法で400mgを点滴静注投与された患者が一部含まれる)
定量可能な濃度の下限である0.01 µg/mL未満の場合は0として扱った。

44週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度(反復皮下投与時)

用量	潰瘍性大腸炎患者	
	100mg (Q8W) 群 (n = 138)	200mg (Q4W) 群 (n = 152)
血清中濃度 (µg/mL)	1.10 (0.72, 1.84)	9.65 (6.62, 12.92)

中央値(四分位範囲)

[対象] 寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5～9の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者539例(導入療法で400mgを点滴静注投与された患者が一部含まれる)

[方法] 本剤を以下の投与方法にて投与したときの44週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

本剤100mg: 8週間隔で皮下投与。

本剤200mg: 4週間隔で皮下投与。

注意) 本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

<点滴静注製剤>

《潰瘍性大腸炎》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤200mgを0、4及び8週に反復静脈内投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移を示す。

寛解導入療法における血清中グセルクマブ濃度推移⁶⁶⁾(反復静脈内投与時)

投与時期	0週	4週		8週		12週 (n=425)
	投与1時間後 (n=484)	投与前 (n=470)	投与1時間後 (n=483)	投与前 (n=456)	投与1時間後 (n=465)	
血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	59.90 (52.17-71.07)	5.78 (3.88-8.19)	65.04 (55.17-77.53)	8.09 (5.35-11.34)	66.26 (56.55-78.73)	9.45 (6.25-13.52)

中央値(四分位範囲)

[対象]寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5~9の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者522例

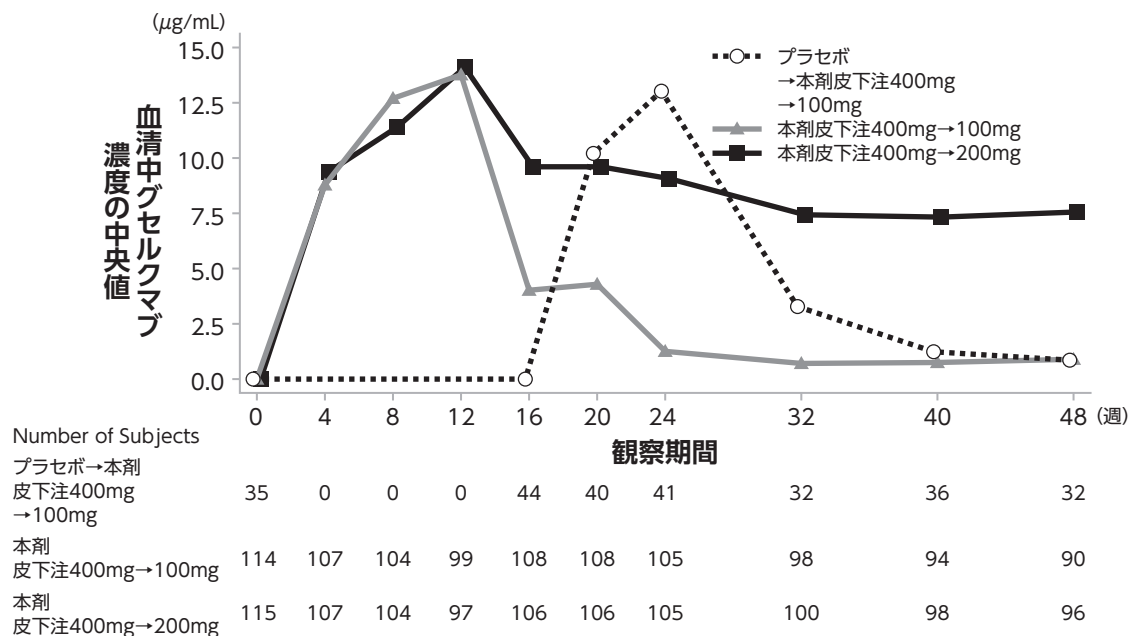
[方法]本剤を以下の投与方法にて投与したときの12週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

本剤200mg:4週間隔で静脈内投与。

《クローン病》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人の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血清中グセルクマブ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁴⁾(クローン病患者、反復皮下投与時)



血清中グセルクマブのトラフ濃度⁷⁴⁾(反復皮下投与時)

		クローン病患者		
観察期間 (週)	用量	本剤皮下注400mg (→100mg) 群 (n=99)	本剤皮下注400mg (→200mg) 群 (n=97)	プラセボ→本剤皮下注 (400mg→100mg) 群 (n=0)
12週	用量			
	血清中濃度 (µg/mL)	13.84 (10.49, 18.18)	14.14 (10.48, 20.57)	—
24週	用量	本剤皮下注 400mg→100mg 群 (n=105)	本剤皮下注 400mg→200mg 群 (n=105)	プラセボ→本剤皮下注 400mg→100mg 群 (n=41)
	血清中濃度 (µg/mL)	1.23 (0.77, 2.04)	9.07 (6.15, 13.16)	13.05 (10.40, 18.70)
48週	用量	本剤皮下注 400mg→100mg 群 (n=90)	本剤皮下注 400mg→200mg 群 (n=96)	プラセボ→本剤皮下注 400mg→100mg 群 (n=32)
	血清中濃度 (µg/mL)	0.90 (0.60, 1.35)	7.56 (4.82, 11.69)	0.76 (0.35, 1.33)

中央値(四分位範囲)

[対象] 既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者274例

[方法] グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの48週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

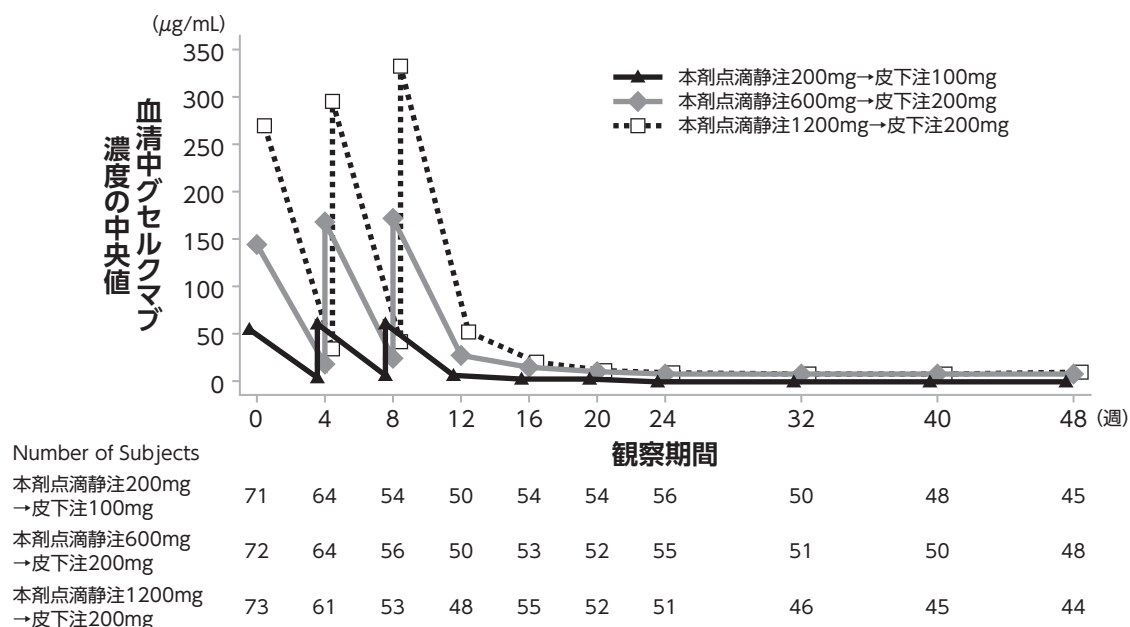
- ・本剤皮下注400mg→100mg群: 本剤400mgを4週間隔で3回皮下投与後、100mgを8週間隔で皮下投与。
- ・本剤皮下注400mg→200mg群: 本剤400mgを4週間隔で3回皮下投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。
- ・プラセボ→本剤皮下注400mg→100mg群: プラセボを4週間隔で4回皮下投与後、本剤400mgを4週間隔で3回皮下投与した後に、100mgを8週間隔で皮下投与。

<皮下注製剤><点滴静注製剤>^{65, 74)}

《クローン病》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人のクローン病患者に導入投与として本剤200mg、600mg、1,200mgを0、4及び8週に静脈内投与した後、維持投与として皮下注製剤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血清中グセルクマブ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁴⁾(反復静脈内投与及び皮下投与時)



血清中グセルクマブのトラフ濃度⁷⁴⁾(反復静脈内投与及び皮下投与時)

		クローン病患者		
12週 (反復静脈内投与時)	用量	点滴静注200mg群 (n=50)	点滴静注600mg群 (n=50)	点滴静注1200mg群 (n=46)
	血清中濃度 (µg/mL)	8.77 (6.02, 14.36)	27.61 (18.60, 36.77)	50.40 (33.54, 64.20)
48週 (反復皮下投与時)	用量	点滴静注200mg → 皮下注100mg群 (n=45)	点滴静注600mg → 皮下注200mg群 (n=48)	点滴静注1200mg → 皮下注200mg群 (n=44)
	血清中濃度 (µg/mL)	1.03 (0.46, 1.23)	8.95 (6.40, 11.89)	8.42 (5.81, 11.64)

中央値(四分位範囲)

[対象]既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者219例

[方法]グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの48週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・本剤点滴静注200mg → 皮下注100mg 群: 200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、100mgを8週間隔で皮下投与。
- ・本剤点滴静注600mg → 皮下注200mg 群: 600mgを4週間隔で3回静脈内投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。
- ・本剤点滴静注1200mg → 皮下注200mg 群: 1200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。

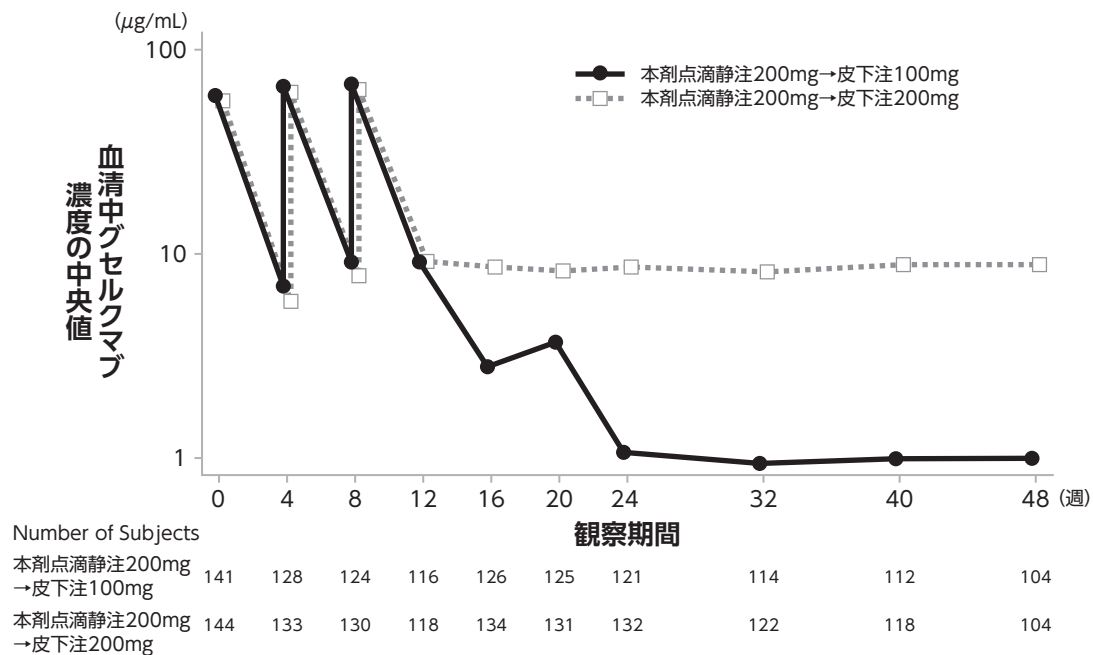
注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

<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200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

クローン病患者に導入投与として本剤200mgを0、4及び8週に静脈内投与した後、維持投与として皮下注製剤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血清中グセルクマブ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁴⁾(反復静脈内投与及び皮下投与时)



※図中の初めの時点は、初回投与後1時間時点を示す
定量可能な濃度の下限を下回る場合は0として扱った

血清中グセルクマブのトラフ濃度⁷⁴⁾(反復静脈内投与及び皮下投与时)

		クローン病患者	
12週 (反復静脈内投与时)	用量	点滴静注200mg (→皮下注100mg)群 (n=116)	点滴静注200mg (→皮下注200mg)群 (n=118)
	血清中濃度 (µg/mL)	9.23 (6.46, 14.28)	9.36 (6.10, 14.21)
48週 (反復皮下投与时)	用量	点滴静注200mg → 皮下注100mg群 (n=104)	点滴静注200mg → 皮下注200mg群 (n=104)
	血清中濃度 (µg/mL)	0.99 (0.59, 1.59)	8.97 (5.54, 14.26)

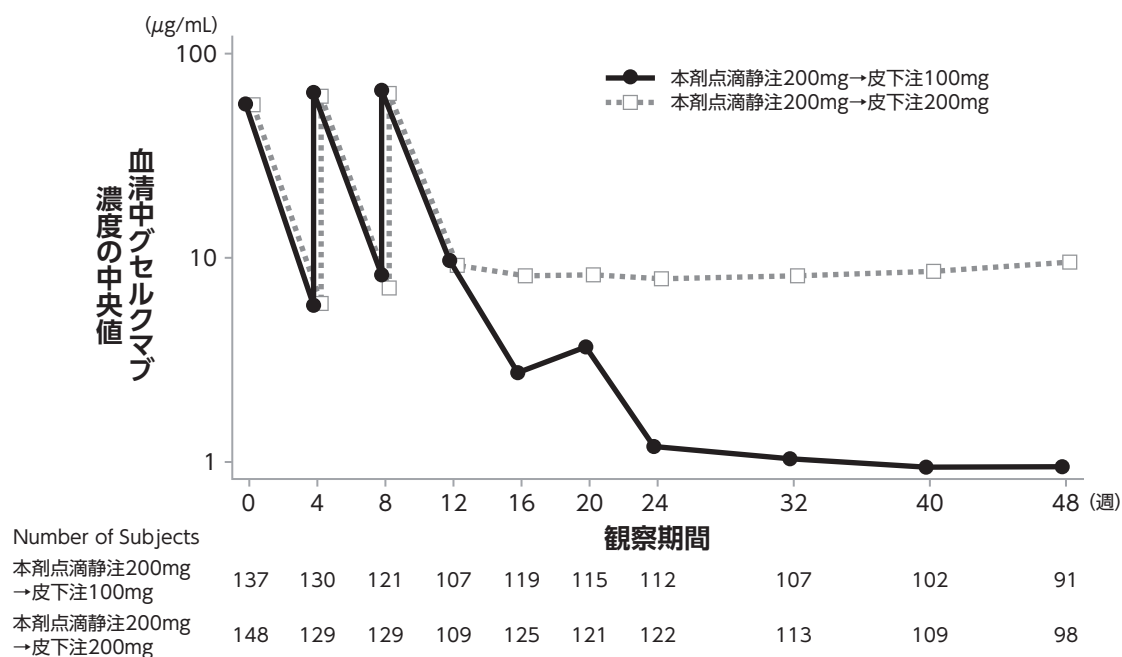
中央値(四分位範囲)

[対象] 既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者289例

[方法] グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの48週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・ 本剤点滴静注200mg →皮下注100mg 群: 200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、100mgを8週間隔で皮下投与。
- ・ 本剤点滴静注200mg →皮下注200mg 群: 200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。

血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁴⁾ (反復静脈内投与及び皮下投与時)



血清中グセルクマブのトラフ濃度⁷⁴⁾ (反復静脈内投与及び皮下投与時)

		クローン病患者	
12週 (反復静脈内投与時)	用量	点滴静注200mg (→皮下注100mg)群 (n=107)	点滴静注200mg (→皮下注200mg)群 (n=109)
	血清中濃度 (µg/mL)	9.95(5.80, 14.09)	9.26(6.69, 12.74)
48週 (反復皮下投与時)	用量	点滴静注200mg→ 皮下注100mg群 (n=91)	点滴静注200mg→ 皮下注200mg群 (n=98)
	血清中濃度 (µg/mL)	0.92(0.59, 1.73)	9.69(6.07, 12.48)

中央値(四分位範囲)

[対象] 既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者293例

[方法] グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの48週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・ 本剤点滴静注200mg→皮下注100mg群: 200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、100mgを8週間隔で皮下投与。
- ・ 本剤点滴静注200mg→皮下注200mg群: 200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。

《クローン病》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人のクローン病患者に導入投与として本剤点滴静注製剤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1.2 μ g/mL及び10.1 μ g/mLであった。⁶⁹⁻⁷¹⁾

[対象] 既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者219例

既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者289例

既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期クローン病患者293例

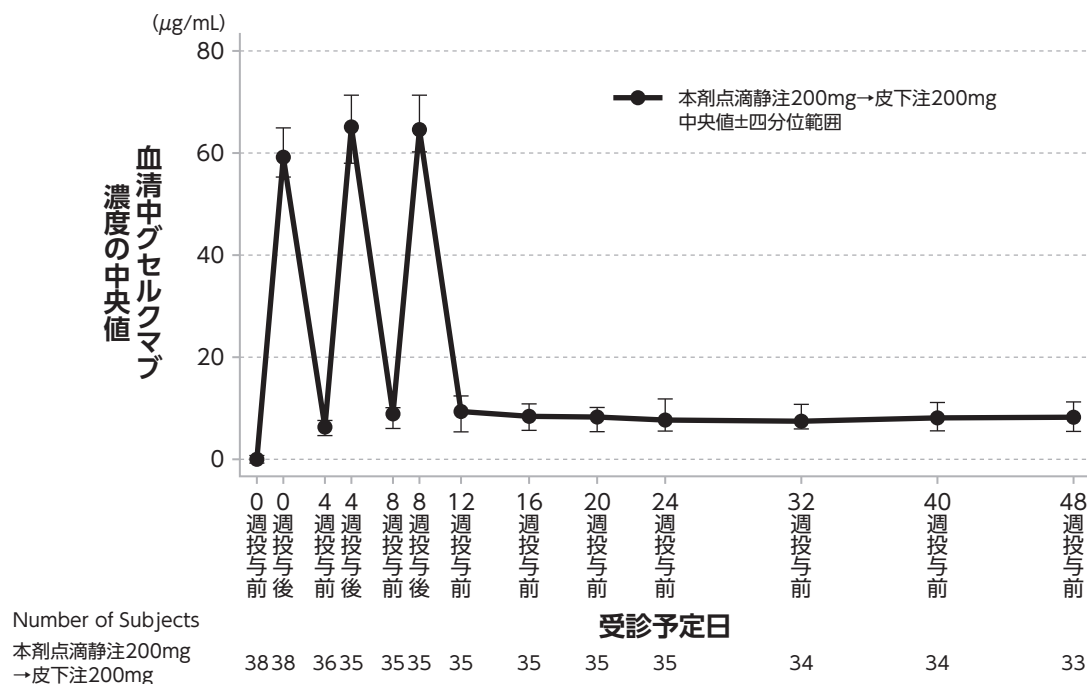
[方法] 上記3試験の平均値を算出

《クローン病》

日本人クローン病患者に導入投与として本剤200mgを0、4及び8週に静脈内投与した後、維持投与として皮下注製剤200mgを4週間隔で反復皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁴⁾

(反復静脈内投与及び皮下投与時)



定量可能な濃度の下限を下回る場合は0として扱った

[対象] 既存治療又は生物学的製剤に対して効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の日本人クローン病患者38例

[方法] グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの48週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・ 本剤点滴静注200mg →皮下注200mg 群: 200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。

3) 体重の影響^{7, 13, 66)}

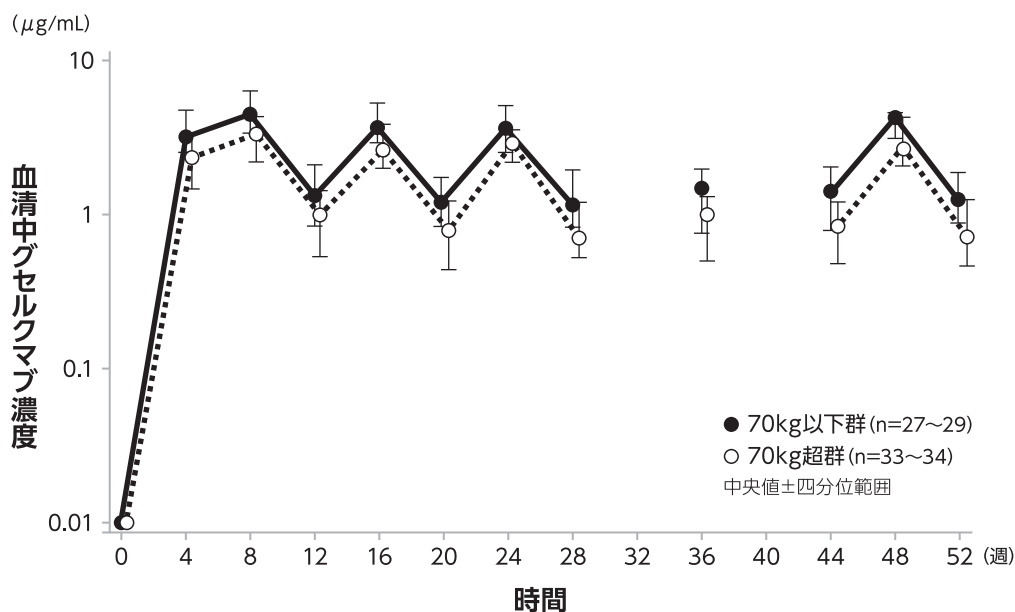
<皮下注製剤>

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

グセルクマブ100mgを反復皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度は、高体重グループ(70kg超の患者)の中央値が低体重グループ(70kg以下の患者)よりも33~41%低値で推移した。

体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁾

[局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、乾癬性関節炎)患者、反復皮下投与時]



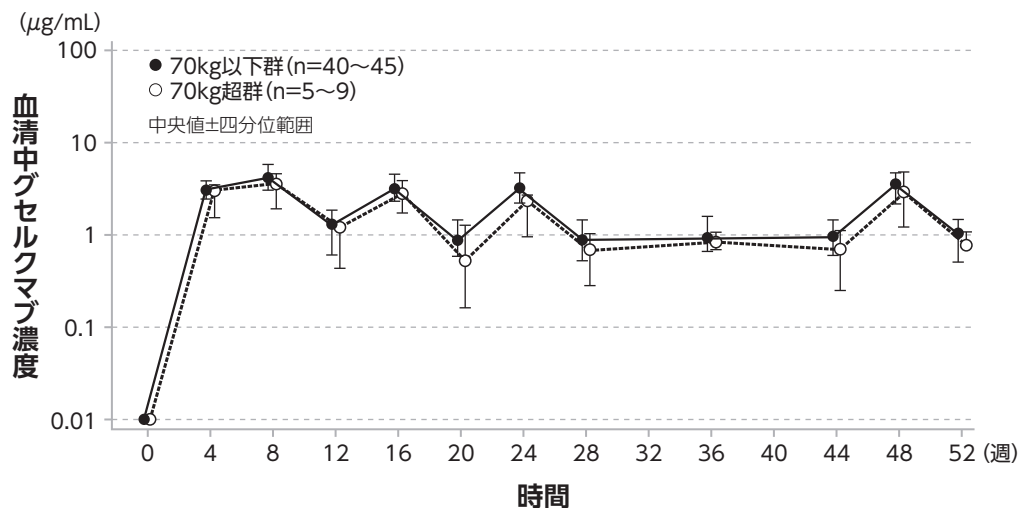
[対象] 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、乾癬性関節炎)患者63例

[方法] 日本人乾癬患者にグセルクマブ100mgを0、4、12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グセルクマブ濃度に対する体重の影響を検討するため、体重70kg超及び70kg以下の部分集団で比較した。

《掌蹠膿疱症》

日本人掌蹠膿疱症患者にグセルクマブ100mgを反復皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移は以下の通りであった。

体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移¹³⁾
(掌蹠膿疱症患者、反復皮下投与時)



[対象] 掌蹠膿疱症患者 (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) 54例

[方法] 日本人掌蹠膿疱症患者にグセルクマブ100mgを0及び4週、その後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度に対する体重の影響を検討するため、体重70kg超及び70kg以下の部分集団で比較した。

《潰瘍性大腸炎》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に導入投与として本剤を静脈内投与後、維持投与として本剤100mgを4週目から8週間隔で反復皮下投与したときのベースラインの体重別の血清中グセルクマブ濃度推移を示す。

寛解維持試験における体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移⁶⁶⁾(潰瘍性大腸炎患者、反復皮下投与時)

	Q1未満	Q1以上Q2未満	Q2以上Q3未満	Q3以上
0週	14.55 (10.82-19.42) n = 43	13.50 (9.64-19.44) n = 44	10.00 (6.25-15.14) n = 45	8.36 (6.15-12.25) n = 48
4週	4.39 (2.55-6.76) n = 41	4.12 (2.71-5.84) n = 45	2.99 (1.57-5.95) n = 45	2.59 (1.32-3.86) n = 47
8週	5.88 (4.34-7.36) n = 41	4.77 (3.53-6.41) n = 43	4.23 (2.56-5.52) n = 43	3.05 (1.87-4.31) n = 43
12週	2.15 (1.11-2.89) n = 39	1.41 (1.01-2.22) n = 43	1.21 (0.58-2.03) n = 41	0.99 (0.61-1.70) n = 40
20週	1.56 (1.11-2.26) n = 34	1.12 (0.75-1.54) n = 38	0.94 (0.50-1.48) n = 37	0.90 (0.58-1.18) n = 36
28週	1.55 (1.24-1.90) n = 32	1.20 (0.78-1.56) n = 38	0.88 (0.56-1.73) n = 36	0.82 (0.57-1.23) n = 36
36週	1.59 (1.05-2.40) n = 30	1.15 (0.65-1.54) n = 38	1.13 (0.67-1.61) n = 35	0.76 (0.58-1.25) n = 34
44週	1.84 (1.19-2.77) n = 31	1.23 (0.77-1.62) n = 34	1.00 (0.58-1.84) n = 38	0.77 (0.54-1.10) n = 35

中央値(四分位範囲)、 $\mu\text{g/mL}$

寛解導入試験のベースラインの体重の第一四分位数(Q1):58.20kg、第二四分位数(Q2):68.75kg、第三四分位数(Q3):83.50kg

[対象]寛解導入試験のベースラインでmodified Mayoスコアが5~9の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者188例(導入療法で400mgを点滴静注投与された患者が一部含まれる)

[方法]本剤を以下の投与方法にて投与したときの44週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。
本剤100mg:8週間隔で皮下投与。

注意)本剤点滴静注200mgの承認されている用法及び用量は下記の通りである。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを初回、4週後、8週後に点滴静注する。

<点滴静注製剤>

《潰瘍性大腸炎》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤200mgを反復静脈内投与したときのベースラインの体重別の血清中グセルクマブ濃度推移を示す。

寛解導入試験1における体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移^{6b)}(潰瘍性大腸炎患者、反復静脈内投与時)

		Q1以下	Q1超 Q2以下	Q2超 Q3以下	Q3超
0週	投与 1時間後	69.95 (61.55-81.93) n = 24	55.14 (51.07-71.39) n = 23	55.30 (46.21-69.53) n = 23	51.63 (45.32-55.52) n = 24
4週	投与前	7.34 (4.31-10.89) n = 24	5.75 (3.75-6.70) n = 22	5.59 (3.68-8.51) n = 23	6.06 (4.25-6.94) n = 22
	投与 1時間後	79.07 (63.35-91.47) n = 24	63.70 (56.95-78.36) n = 23	62.56 (51.15-76.43) n = 23	57.66 (50.86-64.89) n = 21
8週	投与前	11.82 (6.28-16.97) n = 22	7.93 (6.36-8.94) n = 23	7.77 (5.48-12.66) n = 21	7.78 (5.71-9.21) n = 23
	投与 1時間後	87.58 (68.82-105.23) n = 21	64.46 (56.71-74.58) n = 23	63.42 (52.66-69.85) n = 19	58.44 (50.67-65.75) n = 22
12週 ^a		14.20 (5.66-21.19) n = 24	9.05 (6.17-10.40) n = 20	7.57 (5.04-14.96) n = 21	10.73 (7.58-13.13) n = 20

中央値(四分位範囲)、 $\mu\text{g/mL}$

ベースラインの体重の第一四分位数(Q1):55.80kg、第二四分位数(Q2):68.60kg、第三四分位数(Q3):82.00kg

a:12週時に治験薬を投与されなかった患者のデータ及び12週時に治療を受けた患者の治験薬投与前のデータを
含む

[対象]ベースラインでmodified Mayoスコアが5~9の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者101例

[方法]本剤を以下の投与方法にて投与したときの12週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

本剤200mg:4週間隔で静脈内投与。

寛解導入試験2における体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移⁶⁾(潰瘍性大腸炎患者、反復静脈内投与時)

		Q1未満	Q1以上 Q2未満	Q2以上 Q3未満	Q3以上
0週	投与 1時間後	69.71 (61.66-80.60) n = 92	64.45 (56.88-76.62) n = 102	58.72 (51.93-66.54) n = 101	52.53 (45.13-58.05) n = 94
4週	投与前	6.46 (4.20-9.61) n = 93	7.10 (4.57-9.04) n = 92	5.42 (3.83-7.80) n = 92	4.51 (3.46-6.32) n = 99
	投与 1時間後	75.81 (66.98-87.44) n = 93	69.32 (59.67-79.19) n = 100	66.35 (57.71-76.03) n = 99	52.72 (48.20-59.72) n = 97
8週	投与前	9.87 (6.84-13.57) n = 88	9.32 (6.09-12.01) n = 93	7.88 (5.29-10.72) n = 95	5.99 (4.22-8.63) n = 90
	投与 1時間後	80.02 (67.52-91.07) n = 89	70.05 (59.86-80.59) n = 97	63.90 (56.66-73.92) n = 97	55.45 (50.20-65.40) n = 93
12週 ^a		11.18 (7.52-15.32) n = 82	10.78 (7.51-14.56) n = 86	8.51 (5.76-12.38) n = 86	7.24 (4.96-10.87) n = 82

中央値(四分位範囲)、 $\mu\text{g/mL}$

ベースラインの体重の第一四分位数(Q1):60.00kg、第二四分位数(Q2):71.30kg、第三四分位数(Q3):83.70kg

a:12週時に治験薬を投与されなかった患者のデータ及び12週時に治療を受けた患者の治験薬投与前のデータを
含む

[対象]ベースラインでmodified Mayoスコアが5~9の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者421例

[方法]本剤を以下の投与方法にて投与したときの12週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

本剤200mg:4週間隔で静脈内投与。

<皮下注製剤><点滴静注製剤>

《クローン病》(日本人及び外国人データ)

日本人及び外国人のクローン病患者に導入投与として本剤200mgを0、4及び8週に静脈内投与した後、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ベースラインの体重別の血清中グセルクマブ濃度推移を示す。

体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移⁷⁵⁾(クローン病患者、反復静脈内投与及び皮下投与时)

		本剤点滴静注200mg→皮下注100mg (Q8W)				本剤点滴静注200mg→皮下注200mg (Q4W)			
		Q1未満 n=85	Q1以上 Q2未満 n=85	Q2以上 Q3未満 n=84	Q3以上 n=87	Q1未満 n=74	Q1以上 Q2未満 n=74	Q2以上 Q3未満 n=74	Q3以上 n=74
0週	投与 1時間後	72.76	60.77	53.96	51.73	65.87	57.91	54.80	52.39
4週	投与前	7.03	6.97	5.43	5.53	5.66	6.07	6.16	5.89
	投与 1時間後	77.53	68.35	58.58	55.99	74.72	67.12	61.91	56.21
8週	投与前	9.62	9.22	7.38	8.19	7.01	7.67	9.17	7.17
	投与 1時間後	81.43	72.97	60.87	58.50	78.30	67.17	62.94	57.83
12週		11.27	10.95	8.60	8.90	9.14	10.97	10.70	8.21
16週		3.25	3.07	2.55	2.75	9.26	10.47	8.15	6.64
20週		4.80	3.69	3.44	3.18	9.30	9.88	8.37	6.63
24週		1.58	1.05	0.89	1.07	9.45	10.63	7.43	6.64
32週		1.13	1.13	0.89	0.96	10.08	9.67	7.66	6.73
40週		1.29	1.11	0.77	0.79	10.33	11.00	8.86	6.77
48週		1.26	0.96	0.86	0.86	12.08	11.30	8.62	5.83

中央値、 $\mu\text{g/mL}$

定量可能な濃度の下限である $0.01\mu\text{g/mL}$ 未満の場合は0として扱った。

本剤点滴静注200mg→皮下注100mg群におけるベースラインの体重の第一四分位数(Q1):55.90kg、第二四分位数(Q2):66.20kg、第三四分位数(Q3):78.00kg

本剤点滴静注200mg→皮下注200mg群におけるベースラインの体重の第一四分位数(Q1):55.45kg、第二四分位数(Q2):65.95kg、第三四分位数(Q3):78.35kg

[対象]ベースラインの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)のクローン病患者637例

[方法]グセルクマブを以下の投与方法にて投与したときの48週までに得られたデータに基づき薬物動態を評価した。

- ・本剤点滴静注200mg→皮下注100mg群:200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、100mgを8週間隔で皮下投与。
- ・本剤点滴静注200mg→皮下注200mg群:200mgを4週間隔で3回静脈内投与後、200mgを4週間隔で皮下投与。

(3)中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

ただし、グセルクマブは皮下投与であるため、食事摂取による影響はないと考えられる。

2) 併用薬の影響(外国人データ)

グセルクマブに対する併用薬の影響²⁸⁾

外国人乾癬患者を対象としたPPK解析において、PPK解析の対象となった患者の中で、多く使用された併用薬はイブプロフェン(14.2%の患者が使用)、アセチルサリチル酸(8.8%の患者が使用)、パラセタモール(11.7%の患者が使用)及びビソニアジド(5.9%の患者が使用)の計4種類であり、これら併用薬についてグセルクマブのみかけの全身クリアランス(CL/F)に対する影響を検討した。いずれの併用薬もグセルクマブのCL/Fに明らかな影響を及ぼさなかった。

併用薬に対するグセルクマブの影響²⁹⁾

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、各CYP分子種のプローブ基質[ミダゾラム(CYP3A4基質)、S-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アン(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。

グセルクマブ投与前後の各CYP分子種のプローブ基質の曝露量の変化

		15日目/1日目		36日目/1日目	
		Na	幾何平均比 (90%CI)	Na	幾何平均比 (90%CI)
ミダゾラム 0.03mg/kg	C _{max} (ng/mL)	11	1.112 (0.752, 1.645)	11	1.137 (0.765, 1.690)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	11	1.005 (0.697, 1.449)	11	1.039 (0.749, 1.442)
S-ワルファリン 10mg	C _{max} (ng/mL)	13	1.067 (0.900, 1.265)	12	0.904 (0.736, 1.110)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	13	1.124 (0.903, 1.398)	11	1.054 (0.817, 1.361)
オメプラゾール 20mg	C _{max} (ng/mL)	12	0.958 (0.717, 1.281)	11	0.955 (0.671, 1.359)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	10	0.964 (0.613, 1.517)	6	1.193 (0.749, 1.900)
デキストロメトルフアン30mg	C _{max} (ng/mL)	12	1.055 (0.457, 2.434)	11	1.326 (0.553, 3.181)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	8	1.127 (0.558, 2.275)	8	1.240 (0.464, 3.314)
カフェイン100mg	C _{max} (ng/mL)	13	1.073 (0.940, 1.224)	11	1.058 (0.888, 1.262)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	12	1.004 (0.770, 1.311)	11	1.018 (0.765, 1.354)

a: 比較対照のデータを有する患者を評価の対象とした。

対象: 中等度から重度の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者16例

方法: 各CYP分子種のプローブ基質を1日目、15日目及び36日目に経口投与し、グセルクマブ200mgを8日目に単回皮下投与したときの各プローブ基質の薬物動態パラメータについて、グセルクマブ投与前(1日目)とグセルクマブ投与後1週(15日目)及び4週後(36日目)で比較した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

外国人乾癬患者を対象としたPPK解析を実施し、外国人乾癬患者におけるPPKモデル(以下、海外試験モデル)を、非線形混合効果モデルを用いて構築した³⁰⁾。

日本人の尋常性乾癬患者、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おける第Ⅲ相試験の成績を用い、海外試験モデルの日本人データへの適用可能性をBayesian feedbackによる個別パラメータ推定及びVisual Predictive Check (VPC)により検討し、日本人データが海外試験モデルで適切に記述されることを確認した³¹⁾。

《掌蹠膿疱症》

日本人掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績を用い、海外試験モデルの日本人データへの適用可能性をBayesian feedbackによる個別パラメータ推定及びVisual Predictive Check (VPC)により検討し、日本人データが海外試験モデルで適切に記述されることを確認した³²⁾。

(2) 吸収速度定数

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

外国人乾癬患者を対象としたPPK解析の結果、グセルクマブの一次吸収速度定数(Ka)は1.11/dayと推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

《尋常性乾癬》

日本人乾癬患者にグセルクマブ100mgを単回皮下投与したときのCL/F(平均値)は10.0mL/day/kgであった¹⁾。

《掌蹠膿疱症》

日本人掌蹠膿疱症患者(糖尿病合併なし)のCL/Fは、解析対象集団における体重中央値(59.6kg)では0.392 L/dayと推定された³²⁾。

(外国人データ)

外国人健康成人にグセルクマブ0.03~10mg/kgを単回静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)(平均値)は3.6~6.0mL/day/kgであった³³⁾。

(5) 分布容積

《尋常性乾癬》

日本人乾癬患者にグセルクマブ100mgを単回皮下投与したときの最終相のみかけの分布容積(Vdz/F)(平均値)は248mL/kgであった¹⁾。

《掌蹠膿疱症》

日本人掌蹠膿疱症患者(糖尿病合併なし)のV/Fは、解析対象集団における体重中央値(59.6kg)では9.86Lと推定された³²⁾。

(外国人データ)

外国人健康成人にグセルクマブ0.03~10mg/kgを単回静脈内投与したときの最終相の分布容積(Vdz)(平均値)は98~123mL/kgであった³³⁾。

(6) その他

該当資料なし

注意) 本剤皮下注100mgシリンジの承認されている用法及び用量は下記の通りである。(抜粋)

《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。

3. 母集団(ポピュレーション解析)

(1)解析方法

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》³⁰⁾(外国人データ)

外国人乾癬患者の第Ⅱ相試験(CNTO1959PSO2001試験)の40週までのデータ(2,003ポイント/238例)、第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3001試験及びCNTO1959PSO3002試験)のそれぞれ44週(3,962ポイント/492例)及び48週(7,049ポイント/724例)までのデータ13,014ポイントを収集し、非線形混合効果モデルにより解析した。

《潰瘍性大腸炎》⁶⁵⁾(外国人データを含む)

第Ⅱb/Ⅲ相試験(CNTO1959UCO3001試験)の日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者から得られた血清中グセルクマブ濃度データ(10,115ポイント/859例)を収集し、一次吸収及び一次消失を伴う2コンパートメント線形PKモデルにより解析した。

《クローン病》⁷⁵⁾(外国人データを含む)

第Ⅱ/Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3001試験)及び第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3004試験)の日本人及び外国人クローン病患者から得られた血清中グセルクマブ濃度データ(10,632ポイント/1,009例)を収集し、一次吸収及び一次消失を伴う2コンパートメント線形PKモデルにより解析した。

(2)パラメータ変動要因

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》³⁰⁾

乾癬患者を対象としたCNTO1959PSO2001試験、CNTO1959PSO3001試験、CNTO1959PSO3002試験より得られた1,454例について母集団薬物動態解析を実施した。

PPKパラメータの変動の10%以上を説明する因子のうち、体重のみが臨床的意義の可能性のある共変量と評価された。

《潰瘍性大腸炎》⁶⁵⁾

潰瘍性大腸炎を対象としたCNTO1959UCO3001試験より得られた859例について母集団薬物動態解析を実施した。最終の母集団PKモデルでは、体重70kgの被験者における全身クリアランス(CL)、コンパートメント間の血流速度(Q)、中央コンパートメントの分布容積(V2)及び末梢コンパートメントの分布容積(V3)の母集団平均は、それぞれ0.312L/day、0.298L/day、3.38L、2.58Lであり、定常状態における分布容積V_{ss}(V2+V3)は5.96L、吸収速度定数(K_a)は0.123day⁻¹であった。グセルクマブのPKに対する有意な共変量は、寛解導入試験のベースライン時の体重、血清アルブミン、CRP、年齢、性別及び生物学的製剤による前治療無効歴であったが、これらの共変量がグセルクマブのPKパラメータに及ぼす影響は限定的であった。

《クローン病》⁷⁵⁾

クローン病を対象としたCNTO1959CRD3001試験及びCNTO1959CRD3004試験より得られた1,009例について母集団薬物動態解析を実施した。

最終の母集団薬物動態モデルでは、体重70kgの被験者における全身クリアランス、コンパートメント間の血流速度(Q)、中央コンパートメントの分布容積(V2)及び末梢コンパートメントの分布容積(V3)の母集団平均は、それぞれ0.304L/day、0.319L/day、3.59L、2.53Lであり、定常状態における分布容積V_{ss}(V2+V3)は6.12L、吸収速度定数(K_a)は0.107day⁻¹であった。グセルクマブのPKに対する有意な共変量は、体重、ベースライン時の血清アルブミン、ベースライン時のCRP及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性なしであり、V_{ss}に対する有意な共変量として体重が選択された。最終的な母集団薬物動態モデルでは、体重高値、血清アルブミン低値、CRP高値及び生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性なしとクリアランス高値の関連が認められたが、各共変量がグセルクマブの曝露量に及ぼす影響を検討した結果、これらの共変量がグセルクマブのPKパラメータに及ぼす影響は限定的であった。

4. 吸収

《尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》(外国人データ)

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約49%であった³⁴⁾。

[方法]

外国人健康成人にグセルクマブを以下の投与法で単回投与したときの絶対的F%(平均値)を、液剤静脈内投与群の血清中グセルクマブのAUC_∞平均値に対する皮下投与各群の血清中グセルクマブのAUC_∞個別値の比から算出した。

- ・PFS-U群:Ultra Safe Passive Needle Guardでグセルクマブ100mgを液剤として単回皮下投与(40例)
- ・液剤静脈内投与群:グセルクマブ100mgを液剤として単回静脈内投与(20例)

《潰瘍性大腸炎》⁶⁵⁾(外国人データを含む)

母集団薬物動態解析モデルから推定したグセルクマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは58.8%であった。

《クローン病》⁷⁵⁾(外国人データを含む)

母集団薬物動態解析モデルから推定したグセルク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53.5%、t_{1/2}は16.8日であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考:モルモット、カニクイザル＞³⁵⁾

妊娠モルモットにグセルクマブを25及び100mg/kgの用量で、自然分娩/分娩後交尾予定日の約3週間前から2回目の妊娠期の妊娠7日(G2D7)まで週2回皮下投与したとき、並びに妊娠カニクイザルにグセルクマブを10及び50mg/kgの用量で妊娠20～22日から分娩(おおよそ妊娠160±10日)まで週1回(計約21回)反復皮下投与したとき、胎児プール血清試料中又は出生児血清中にグセルクマブが検出された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考:カニクイザル＞³⁵⁾

妊娠カニクイザルにグセルクマブを10及び50mg/kgの用量で妊娠20～22日から分娩(おおよそ妊娠160±10日)まで週1回(計約21回)反復皮下投与したとき、分娩後28日の母動物血清中グセルクマブ濃度はそれぞれ11.34及び73.55μg/mLであったが、乳汁中グセルクマブ濃度は定量下限(0.20000μg/mL)未満であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³³⁾

外国人健康成人にグセルクマブ0.03～10mg/kgを単回静脈内投与したときの最終相の分布容積(V_{dz})(平均値)は99～123mL/kgであった。このことから、グセルクマブは主として血液中に分布し、血管外への移行は限定的であると考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

グセルクマブは、ヒト型IgG抗体であることから、他の免疫グロブリン³⁶⁾と同様に分解されると推察される。

(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

グセルクマブはヒト型IgG抗体であるため、チトクロームP450(CYP)等による酵素代謝は受けず、ヒトでは内因性IgG抗体と同様の経路でペプチドやアミノ酸に分解され、排泄又は生体内で再利用されるものと考えられる³⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

＜皮下注製剤＞

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]

＜点滴静注製剤＞

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、15.1.2参照]

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]

＜潰瘍性大腸炎＞

1.3 本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案すること。[5.1参照]

＜クローン病＞

1.4 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。[5.2参照]

(解説)

- 1.1 本剤はIL-23の作用を選択的に抑制し、免疫系への影響により感染症のリスクを増大させる可能性があり、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ります。また、本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍が報告されています。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使用してください。また、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してください。
- 1.2 臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されています。本剤投与の際は十分な観察を行い、感染症の発現及び重篤化の際には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導してください。

《皮下注製剤》

- 1.3 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に適用されます。そのため、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してください。
- 1.4 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症に適用されます。そのため、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してください。
- 1.5 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法に適用されます。そのため、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してください。
- 1.6 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な活動期クローン病の治療に適用されます。そのため、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してください。

《点滴静注製剤》

- 1.3 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法に適用されます。そのため、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してください。
- 1.4 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な活動期クローン病の治療に適用されます。そのため、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してください。

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

- 2.1 本剤の免疫抑制作用により重篤な感染症が悪化する可能性があります。重篤な感染症の患者には本剤を投与しないようお願いします。
- 2.2 本剤の免疫抑制作用により結核の症状が悪化する可能性があります。活動性結核の患者には本剤を投与しないようお願いします。
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないようお願いします。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]
- 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- 8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 《皮下注製剤》
- 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]
- 《点滴静注製剤》
- 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]

(解説)

- 8.1 本剤の免疫抑制作用により、感染のリスクを増大させる可能性があります。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してください。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してください。
- 8.2 本剤の免疫抑制作用により、結核の症状が悪化する可能性があります。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してください。
- 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でください。
- 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してください。
- 《皮下注製剤》
- 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ます。本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。
- 《点滴静注製剤》
- 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ます。本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

(解説)

9.1.1 本剤の免疫抑制作用により感染症が悪化するおそれがあります。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に対しては慎重に投与してください。

9.1.2 本剤の免疫抑制作用により結核を活動化させるおそれがあります。胸部X線(レントゲン)検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意し、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に対しては慎重に投与してください。

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してください。電子添文の記載に従い、該当患者に対しては本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。なお、CNT01959PSO3004試験では活動性結核患者及びその既往を有する患者は除外され、潜伏結核患者は組入れ可とされたが潜伏結核に対する適切な治療が行われていました。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

本剤を用いた動物試験(カニクイザル)において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていません。しかしながら本剤はカニクイザルの胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されています。妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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してください。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

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してください。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明です。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等を対象とした試験は実施されておらず、本剤の使用における安全性は確立されていません。

(8) 高齢者

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。

(解説)

臨床試験では、65歳以上の患者数は限られていましたが、65歳以上と65歳未満の患者において全般的に有効性及び安全性について差は認められませんでした。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

11.1.1 重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行ってください。重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないでください。乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3004試験)では、16週までに重篤な感染症は2例〔本剤100mg群:細菌性前立腺炎1例(治験薬との因果関係:多分なし)、プラセボ群:急性胆嚢炎1例〕で認められ、16週以降52週までに重篤な感染症は報告されませんでした。掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PPP3001試験)では、52週までに重篤な感染症は報告されませんでした。

中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相試験(CNTO1959UCO3001試験)において重篤な感染症は、寛解導入試験にて4例(本剤200mg点滴静注群:クロストリジウム・ディフィシル感染2例及びブドウ球菌性敗血症1例、プラセボ点滴静注群:虫垂炎1例)に認められました。また、寛解維持試験では3例(本剤200mg皮下注群:細菌感染、合併症を伴う虫垂炎が各1例、プラセボ皮下注群:膿瘍1例)に認められました。

中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3001試験)において重篤な感染症は12週までに8例(本剤点滴静注200mg併合群:肛門膿瘍1例、本剤点滴静注600mg群:ウイルス性胃腸炎1例、ウステキヌマブ併合群:6例)に認められました。国際共同第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3004試験)では本剤皮下注400mg併合群で1例(気管支炎)に認められました。

48週までに、国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相試験において28例(本剤皮下注200mg併合群:3例、本剤皮下注100mg併合群:4例、ウステキヌマブ併合群:16例、プラセボ併合群:5例)に認められました。国際共同第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3004試験)では本剤皮下注200mg群で1例、本剤皮下注100mg群で2例に認められました。国内第Ⅲ相試験(CNO1959CRD3003試験)において、重篤な感染症は認められませんでした。

11.1.2 モノクローナル抗体治療により、治療薬に対する抗体が発現することがあり、抗体が発現した患者では、過敏反応が発現しやすくなる可能性があります。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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3004試験)及び、掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PPP3001試験)では、52週までにアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められませんでした。

中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相試験(CNTO1959UCO3001試験)全体を通し、アナフィラキシー反応は認められませんでした。

中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3001試験)、国際共同第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3004試験)、国内第Ⅲ相試験(CNO1959CRD3003試験)においてアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められませんでした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

《皮下注製剤》

	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	

《点滴静注製剤》

	1%以上 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	頻度不明
感染症及び寄生虫症	気道感染	単純ヘルペス	白癬感染、胃腸炎
神経系障害	頭痛		
胃腸障害		下痢	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
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	

注) 発現頻度はUCO3001試験(寛解導入試験1の200mg群及び寛解導入試験2)、CRD3001試験(GALAXI 1の200mg群、GALAXI 2及びGALAXI 3)及びCRD3003試験の結果から算出した。

◆副作用頻度一覧表等

CNTO1959PSO3004試験：尋常性乾癬、乾癬性関節炎

CNTO1959PSO3005試験：膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

CNTO1959PPP3001試験：掌蹠膿疱症

CNTO1959UCO3001試験：中等症から重症の潰瘍性大腸炎

CNTO1959CRD3001試験：中等症から重症の活動期クローン病

CNTO1959CRD3003試験：中等症から重症の活動期クローン病

CNTO1959CRD3004試験：中等症から重症の活動期クローン病

《皮下注製剤①》

副作用の種類	CNTO1959PSO3004 試験*1 (100mg投与群、 52週まで)	CNTO1959PSO3005 試験*2 (100mg投与群、 52週まで)	CNTO1959PPP3001 試験*3 (100mg投与群、 52週まで)	CNTO1959UCO3001試験*4 寛解維持試験 (44週まで)		CNTO1959PSO3004 試験*1、 CNTO1959PSO3005 試験*2、 CNTO1959PPP3001 試験*3、 CNTO1959UCO3001 試験*4の併合解析
				100mg投与群 (Q8W)	200mg投与群* (Q4W)	
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.0%)	0	9 (11.4%)	4 (2.0%)	32 (7.6%)	53 (6.9%)
注射部位反応	6 (6.7%)	0	6 (7.6%)	2 (1.0%)	16 (3.8%)	30 (3.9%)
注射部位そう痒感	1 (1.1%)	0	2 (2.5%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)	9 (1.2%)
注射部位腫脹	1 (1.1%)	0	2 (2.5%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)	8 (1.0%)
注射部位硬結	2 (2.2%)	0	2 (2.5%)	0	1 (0.2%)	5 (0.6%)
注射部位過敏反応	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)
倦怠感	2 (2.2%)	0	1 (1.3%)	0	0	3 (0.4%)
無力症	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
疲労	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
注射部位熱感	1 (1.1%)	0	1 (1.3%)	0	0	2 (0.3%)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
注射部位変色	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注射部位血腫	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
注射部位炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	6 (6.7%)	0	8 (10.1%)	6 (3.0%)	20 (4.7%)	39 (5.1%)
気道感染	4 (4.5%)	0	2 (2.5%)	1 (0.5%)	9 (2.1%)	16 (2.1%)
白癬感染	0	0	4 (5.1%)	0	0	4 (0.5%)
尿路感染	0	0	0	1 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.5%)
Herpes simplex infection	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
膿瘍	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
COVID-19	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カンピロバクター感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシル感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
毛包炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
せつ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
性器カンジダ症	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
麦粒腫	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
インフルエンザ	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
膺炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
真菌性外耳炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
中耳炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	1 (1.1%)	0	2 (2.5%)	4 (2.0%)	18 (4.3%)	25 (3.2%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (0.5%)	13 (3.1%)	14 (1.8%)
悪心	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
腹痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
齲歯	1 (1.1%)	0	1 (1.3%)	0	0	2 (0.3%)
直腸出血	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
肛門そう痒症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
非感染性菌肉炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
小腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
嘔吐	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
臨床検査	3 (3.4%)	0	0	7 (3.6%)	12 (2.8%)	22 (2.9%)
トランスアミンナーゼ上昇	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
白血球数減少	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
リンパ球数減少	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
好中球数減少	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)

副作用の種類	CNT01959PSO3004 試験*1 (100mg投与群、 52週まで)	CNT01959PSO3005 試験*2 (100mg投与群、 52週まで)	CNT01959PPP3001 試験*3 (100mg投与群、 52週まで)	CNT01959UCO3001試験*4 寛解維持試験 (44週まで)		CNT01959PSO3004 試験*1、 CNT01959PSO3005 試験*2 CNT01959PPP3001 試験*3、 CNT01959UCO3001 試験*4の併合解析
				100mg投与群 (Q8W)	200mg投与群* (Q4W)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
好中球数増加	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
血小板数減少	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.3%)
体重増加	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
白血球数増加	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
心電図異常	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4%)	0	6 (7.6%)	3 (1.5%)	10 (2.4%)	22 (2.9%)
そう痒症	0	0	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
蕁麻疹	1 (1.1%)	0	2 (2.5%)	0	1 (0.2%)	4 (0.5%)
湿疹	1 (1.1%)	0	1 (1.3%)	0	0	2 (0.3%)
掌蹠膿疱症	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (0.3%)
発疹	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
脱毛症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
靴擦れ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乾癬	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚局面	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
尋常性白斑	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.3%)	6 (3.0%)	7 (1.7%)	14 (1.8%)
白血球減少症	0	0	0	0	4 (0.9%)	4 (0.5%)
リンパ球減少症	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
貧血	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
好中球減少症	0	0	1 (1.3%)	1 (0.5%)	0	2 (0.3%)
小球性貧血	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
単球減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.3%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)	10 (1.3%)
関節痛	0	0	1 (1.3%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
関節炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
神経系障害	0	0	0	4 (2.0%)	6 (1.4%)	10 (1.3%)
頭痛	0	0	0	1 (0.5%)	5 (1.2%)	6 (0.8%)
失神	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
本態性振戦	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	3 (3.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.2%)	6 (0.8%)
口腔咽頭痛	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
咳嗽	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
副鼻腔の炎症	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔痛	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
上気道の炎症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	2 (2.2%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.5%)	5 (0.6%)
糖尿病	1 (1.1%)	0	1 (1.3%)	0	0	2 (0.3%)
脂質異常症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血液量減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心臓障害	3 (3.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	4 (0.5%)
心拡大	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
左室肥大	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
動悸	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
心室性期外収縮	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	2 (2.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	3 (0.4%)
肝機能異常	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.3%)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)

副作用の種類	CNT01959PSO3004 試験※1 (100mg投与群、 52週まで)	CNT01959PSO3005 試験※2 (100mg投与群、 52週まで)	CNT01959PPP3001 試験※3 (100mg投与群、 52週まで)	CNT01959UCO3001試験※4 寛解維持試験 (44週まで)		CNT01959PSO3004 試験※1、 CNT01959PSO3005 試験※2 CNT01959PPP3001 試験※3、 CNT01959UCO3001 試験※4の併合解析
				100mg投与群 (Q8W)	200mg投与群* (Q4W)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.5%)	3 (0.4%)
腺癌	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
消化管粘膜下腫瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
不眠症	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
うつ病	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
眼障害	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
緑内障	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
視力低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
感音性難聴	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
処置による頭痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血管障害	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
高血圧	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)

MedDRA version 26.0

※1、※2(承認時)

※3(効能追加承認時) ※4(剤形追加、効能追加承認時)

※1 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(CNT01959PSO3004試験)

※2 膿疱性乾癬患者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(CNT01959PSO3005試験)

※3 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(CNT01959PPP3001試験)

※4 中等症から重症(modified Mayoスコア4~9)の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相臨床試験(CNT01959UCO3001試験)

* CNT01959UCO3001試験のトレムフィア®200mg群には以下の患者が含まれます。

- 1) 寛解導入試験の12週時点において臨床的改善が認められ、維持試験への登録時にトレムフィア®皮下注200mg(Q4W)群に無作為に割り付けられた患者(維持試験0週時から44週時点までのデータ)
- 2) 寛解導入試験の12週時点において臨床的改善が認められ、維持試験への登録時にトレムフィア®皮下注100mg(Q8W)群又はプラセボ皮下注群に無作為に割り付けられたが、トレムフィア®皮下注200mg(Q4W)に用量調節された患者(用量調節時点から44週時点までのデータ)
- 3) 寛解導入試験でトレムフィア®点滴静注群に割り付けられ、12週時点では臨床的改善が認められなかったものの、12、16、20週時点におけるトレムフィア®200mgの皮下投与にて24週時点で臨床的改善が認められ、維持試験への登録時にトレムフィア®皮下注200mg(Q4W)群に割り付けられた患者(維持試験0週時から44週時点までのデータ)

《皮下注製剤②》

副作用の種類	CNT01959CRD3001試験#1 【GALAXI 1試験】 (12~152週まで)		CNT01959CRD3001試験#1 【GALAXI 2試験】 (12~48週まで)		CNT01959CRD3001試験#1 【GALAXI 3試験】 (12~48週まで)		CNT01959 CRD3003試験#2 (12~48週まで)	CNT01959CRD3004試験#3 【GRAVITI試験】 (48週まで)		トレムファイア® 投与全体#4
	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.0%)	15 (12.7%)	2 (1.4%)	11 (7.5%)	6 (4.3%)	6 (4.3%)	2 (5.7%)	7 (6.1%)	7 (6.1%)	115 (6.4%)
注射部位反応	4 (6.7%)	10 (8.5%)	1 (0.7%)	5 (3.4%)	6 (4.3%)	4 (2.8%)	0	4 (3.5%)	1 (0.9%)	65 (3.6%)
注射部位腫脹	3 (5.0%)	4 (3.4%)	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	1 (0.9%)	2 (1.7%)	22 (1.2%)
注射部位そう痒感	1 (1.7%)	3 (2.5%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0	15 (0.8%)
注射部位発疹	0	2 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.7%)	0	8 (0.4%)
注射部位硬結	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.3%)
疲労	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (0.3%)
注射部位過敏反応	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	4 (0.2%)
末梢腫脹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	4 (0.2%)
発熱	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	4 (0.2%)
注射部位内出血	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	3 (0.2%)
注射部位浮腫	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	0	3 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
注射部位熱感	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	2 (0.1%)
投与部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
適用部位過敏反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
適用部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
注射部位変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位不快感	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位刺激感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位腫痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	2 (3.3%)	15 (12.7%)	3 (2.0%)	8 (5.5%)	4 (2.8%)	8 (5.7%)	0	3 (2.8%)	5 (4.3%)	87 (4.9%)
気道感染	1 (1.7%)	9 (7.6%)	0	4 (2.7%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)	0	1 (0.9%)	2 (1.7%)	42 (2.3%)
帯状疱疹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	8 (0.4%)
扁桃炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	5 (0.3%)
尿路感染	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	5 (0.3%)
Herpes simplex infection	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
膀胱炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
毛包炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (0.2%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.1%)
膿疱	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (0.1%)
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
四肢膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
カンピロバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシル感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
結膜炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
憩室炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
耳感染	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
女性性器感染	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
喉頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
咽喉頭炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
下気道感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脾炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔真菌感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
真菌性外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
皮膚感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
細菌性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
ガードネフ菌性陰炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
外陰陰真菌感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

副作用の種類	CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 1試験】 (12~152週まで)		CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 2試験】 (12~48週まで)		CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 3試験】 (12~48週まで)		CNT01959 CRD3003試験*2 (12~48週まで)	CNT01959CRD3004試験*3 【GRAVITI試験】 (48週まで)		トレムフィア* 投与全体*4
	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	
臨床検査	4 (6.7%)	9 (7.6%)	5 (3.4%)	6 (4.1%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0	0	5 (4.3%)	59 (3.3%)
トランスアミンナーゼ上昇	2 (3.3%)	6 (5.1%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	22 (1.2%)
白血球数減少	2 (3.3%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	4 (3.5%)	14 (0.8%)
リンパ球数減少	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.9%)	9 (0.5%)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.7%)	6 (0.3%)
血小板数減少	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	4 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
白血球数増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
好中球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
好中球百分率増加	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (0.1%)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中リン減少	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
体温上昇	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血小板数増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
胃腸障害	2 (3.3%)	7 (5.9%)	3 (2.0%)	5 (3.4%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0	2 (1.7%)	4 (3.5%)	53 (3.0%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14 (0.8%)
腹痛	0	2 (1.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	10 (0.6%)
悪心	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	6 (0.3%)
クローン病	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	4 (0.2%)
上腹部痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
便秘	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (0.2%)
下痢	0	2 (1.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
齧歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
鼓腸	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
回腸狭窄	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	2 (0.1%)
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
嘔吐	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
肛門その痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
消化不良	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
排便回数増加	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
イレウス	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
小腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3%)	8 (6.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	48 (2.7%)
そう痒症	0	1 (0.8%)	0	0	2 (1.4%)	0	1 (2.9%)	0	3 (2.6%)	11 (0.6%)
発疹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	5 (0.3%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	5 (0.3%)
脱毛症	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	4 (0.2%)
湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	4 (0.2%)
紅斑	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	4 (0.2%)
ざ瘡	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
掌蹠膿疱症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
乾癬	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
皮膚病変	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
円形脱毛症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
臭汗症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
接触皮膚炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
斑	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
寝汗	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

副作用の種類	CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 1試験】 (12~152週まで)		CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 2試験】 (12~48週まで)		CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 3試験】 (12~48週まで)		CNT01959 CRD3003試験*2 (12~48週まで)	CNT01959CRD3004試験*3 【GRAVITI試験】 (48週まで)		トレムフィア* 投与全体*4
	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	トレムフィア* 100mg (Q8W)	トレムフィア* 200mg (Q4W)	
丘疹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
批癬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚局面	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
尋常性白斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.7%)	3 (2.5%)	4 (2.7%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (2.9%)	0	1 (0.9%)	32 (1.8%)
白血球減少症	1 (1.7%)	2 (1.7%)	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	11 (0.6%)
リンパ球減少症	0	0	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	10 (0.6%)
好中球減少症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (2.9%)	0	0	7 (0.4%)
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (0.2%)
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
リンパ節症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
小球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
単球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	7 (5.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	1 (0.9%)	3 (2.6%)	24 (1.3%)
頭痛	0	3 (2.5%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	1 (0.9%)	3 (2.6%)	16 (0.9%)
片頭痛	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
灼熱感	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
味覚障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3%)	2 (1.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	1 (0.9%)	0	22 (1.2%)
関節痛	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	12 (0.7%)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
筋肉痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
四肢腫痛	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脊椎痛	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	2 (1.7%)	13 (0.7%)
咳嗽	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	4 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.2%)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.1%)
発声障害	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.1%)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
副鼻腔の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	2 (1.7%)	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	0	9 (0.5%)
不眠症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
不安	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
抑うつ症状	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	7 (0.4%)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血液量減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
過体重	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
心臓障害	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.3%)
不整脈	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
心拡大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
左室肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
頻脈性不整脈	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびびりブを含む)	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	5 (0.3%)
腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)

副作用の種類	CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 1試験】 (12~152週まで)		CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 2試験】 (12~48週まで)		CNT01959CRD3001試験*1 【GALAXI 3試験】 (12~48週まで)		CNT01959 CRD3003試験*2 (12~48週まで)	CNT01959CRD3004試験*3 【GRAVITI試験】 (48週まで)		トレムファイア® 投与全体*4
	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	トレムファイア® 100mg (Q8W)	トレムファイア® 200mg (Q4W)	
基底細胞癌	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
消化管粘膜下腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血管障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	2 (1.7%)	5 (0.3%)
高血圧	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (0.2%)
ほてり	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.1%)
眼障害	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
霰粒腫	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ドライアイ	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	4 (0.2%)
急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
肝細胞融解	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
中毒性肝炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
回転性めまい	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
処置による頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
シリンジの問題	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
腎および尿路障害	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
多尿	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
陰漬瘍	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 26.1

※1 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (CNT01959CRD3001試験)

※2 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959CRD3003試験)

※3 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959CRD3004試験)

※4 CNT01959PSO3004試験、CNT01959PSO3005試験、CNT01959PPP3001試験、CNT01959UCO3001試験、CNT01959CRD3001試験、CNT01959CRD3003試験、CNT01959CRD3004試験の併合解析

《点滴静注製剤》

副作用の種類	CNTO1959 UCO3001試験*1 寛解導入試験1 (12週まで)	CNTO1959 UCO3001試験*1 寛解導入試験2 (12週まで)	CNTO1959 UCO3001試験*1 寛解導入試験1 及び2 (12週まで)	CNTO1959 CRD3001試験*2 【GALAXI 1試験】 (12週まで)	CNTO1959 CRD3001試験*2 【GALAXI 2試験】 (12週まで)	CNTO1959 CRD3001試験*2 【GALAXI 3試験】 (12週まで)	CNTO1959 CRD3003試験*3 (12週まで)	トレムフィア*群 併合解析*4
	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	
感染症および寄生虫症	3 (2.8%)	15 (3.4%)	18 (3.3%)	1 (1.4%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	0	32 (2.6%)
気道感染	1 (0.9%)	4 (0.9%)	5 (0.9%)	1 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	12 (1.0%)
毛包炎	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
Herpes simplex infection	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)
麦粒腫	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)
四肢膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
よう	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシル感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
下気道感染	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
爪囲炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
鼻炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
菌感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
尿路感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	3 (2.8%)	12 (2.7%)	15 (2.7%)	0	6 (2.0%)	9 (3.0%)	0	30 (2.4%)
白血球数減少	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	9 (0.7%)
好中球数減少	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	6 (0.5%)
トランスアミンナーゼ上昇	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	6 (0.5%)
好中球数増加	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (0.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	3 (0.2%)
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中クロール増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中クレアチン増加	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中ナトリウム増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
好中球百分率増加	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血小板数増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
SARS-CoV-2検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
体重増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9%)	16 (3.6%)	17 (3.1%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	1 (2.6%)	30 (2.4%)
発疹	1 (0.9%)	6 (1.4%)	7 (1.3%)	0	0	2 (0.7%)	0	9 (0.7%)
そり痒症	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.4%)
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
皮膚乾燥	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)
湿疹	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
脱毛症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (0.1%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
多汗症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
乾癬	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚灼熱感	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚硬結	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚刺激	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	3 (2.8%)	7 (1.6%)	10 (1.8%)	1 (1.4%)	9 (3.0%)	7 (2.3%)	0	27 (2.2%)
悪心	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	7 (0.6%)
腹痛	3 (2.8%)	0	3 (0.5%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	6 (0.5%)
下痢	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
潰瘍性大腸炎	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
便秘	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
大腸狭窄	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
嘔吐	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)

副作用の種類	CNTO1959 UCO3001試験*1 寛解導入試験1 (12週まで)	CNTO1959 UCO3001試験*1 寛解導入試験2 (12週まで)	CNTO1959 UCO3001試験*1 寛解導入試験1 及び2 (12週まで)	CNTO1959 CRD3001試験*2 【GALAXI 1試験】 (12週まで)	CNTO1959 CRD3001試験*2 【GALAXI 2試験】 (12週まで)	CNTO1959 CRD3001試験*2 【GALAXI 3試験】 (12週まで)	CNTO1959 CRD3003試験*3 (12週まで)	トレムフィア*群 併合解析*4
	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	トレムフィア* 200mg (Q4W)群	
アフト性潰瘍	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
排便困難	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
消化不良	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.1%)
鼓腸	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
排便回数増加	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
胃腸管痙	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
口唇乾燥	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
神経系障害	2 (1.9%)	10 (2.3%)	12 (2.2%)	2 (2.7%)	3 (1.0%)	9 (3.0%)	0	26 (2.1%)
頭痛	2 (1.9%)	5 (1.1%)	7 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	0	18 (1.4%)
浮動性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
体位性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
失神	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
味覚不全	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
記憶障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
神経痛	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9%)	6 (1.4%)	8 (1.5%)	3 (4.1%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (2.6%)	21 (1.7%)
発熱	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (1.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (2.6%)	7 (0.6%)
疲労	1 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	5 (0.4%)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
無力症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
悪寒	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
歩行障害	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
高体温症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
倦怠感	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
粘膜の炎症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
末梢腫脹	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.9%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	15 (1.2%)
リンパ球減少症	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	1 (1.4%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0	7 (0.6%)
白血球減少症	0	0	0	1 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	5 (0.4%)
好中球減少症	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
貧血	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ球増加症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
血小板減少症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	6 (1.4%)	6 (1.1%)	0	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	15 (1.2%)
関節痛	0	4 (0.9%)	4 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	7 (0.6%)
筋痙攣	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	0	3 (0.2%)
四肢痛	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
背部痛	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
肩胛部痛	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
筋肉痛	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	2 (1.9%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	7 (0.6%)
咳嗽	2 (1.9%)	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.2%)
喘息	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
鼻閉	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
血管障害	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (0.3%)
ほてり	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
潮紅	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
高血圧	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
不眠症	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.2%)
肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
肝損傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
注入に伴う反応	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
心臓障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
回転性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)

副作用の種類	CNT01959 UCO3001試験*1 寛解導入試験1 (12週まで)	CNT01959 UCO3001試験*1 寛解導入試験2 (12週まで)	CNT01959 UCO3001試験*1 寛解導入試験1 及び2 (12週まで)	CNT01959 CRD3001試験*2 【GALAXI 1試験】 (12週まで)	CNT01959 CRD3001試験*2 【GALAXI 2試験】 (12週まで)	CNT01959 CRD3001試験*2 【GALAXI 3試験】 (12週まで)	CNT01959 CRD3003試験*3 (12週まで)	トレムフィア®群 併合解析*4
	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	トレムフィア® 200mg (Q4W)群	
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
頻発月経	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 26.1

※1 中等症から重症(modified Mayoスコア4～9)の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第II b/ III相臨床試験 (CNT01959UCO3001試験)

※2 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第II / III相臨床試験 (CNT01959CRD3001試験)

※3 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国内第III相臨床試験 (CNT01959CRD3003試験)

※4 CNT01959UCO3001試験、CNT01959CRD3001試験、CNT01959CRD3003試験の併合解析

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

<参考>

健康成人に対する987mg(10mg/kg)又は1200mg(100mg/kg)までの単回静脈内投与及び乾癬患者に対する300mgまでの単回皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

(解説)

健康成人に対する987mg(10mg/kg)又は1200mg(100mg/kg)までの単回静脈内投与及び乾癬患者に対する300mgまでの単回皮下投与で用量制限毒性は認められておりません。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行ってください。

11. 適用上の注意

≪皮下注製剤≫

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。

(解説)

投与時の不快感軽減のため、投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻してください。

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て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。

(解説)

14.2.1 注射部位反応防止の一つの方法として、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でください。

14.2.2 注射部位反応防止のため、同一箇所への注射を繰り返すことは避けてください。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないでください。

《点滴静注製剤》

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌的に希釈調製を行うこと。本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。

14.1.2 調製前に本剤を目視で確認すること。本剤は無色～淡黄色の澄明な溶液であり、半透明の微粒子を含むことがある。大きい粒子や変色又は濁りが認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 日局生理食塩液250mL点滴バッグから20mLを抜き取り、廃棄する。本剤20mLをバイアルから抜き取り、日局生理食塩液250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。

14.1.4 調製後、室温で保管する場合は30℃、10時間を超えないこと。

14.1.5 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に希釈液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後10時間以内に投与を完了すること。

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

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.6 未使用残液については適切に廃棄すること。

(解説)

14.1 薬剤調製時の注意

日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取り、必要なバイアルごとに本剤20mLを250mL点滴バッグに加えて、穏やかに混合し、総液量を250mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与前に本剤の希釈液を目視で確認し、不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。本剤の希釈液を1時間以上かけて投与し、調製後は10時間以内に投与完了すること(本剤調製後の安定性試験の結果に基づく)。本剤は無菌・ピロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ 0.2 μ m)を用いて投与すること。また、他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。本剤のバイアルは1回使い切りで、未使用残液については適切に廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

《皮下注製剤》

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Ⅱ b / Ⅲ試験(CNTO1959UCO3001)では523例中61例(11.7%)が寛解維持試験の44週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で11例(11/523例、2.1%)に中和抗体が認められた。

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Ⅱ b / 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。

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]

(解説)

15.1.1 乾癬患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3004試験)において、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ました。また、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3005試験)においては本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められませんでした。

掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PPP3001試験)において、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りました。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした、国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相臨床試験(CNTO1959UCO3001試験)では本剤を投与した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り、そのうち11例(11/523例、2.1%)に中和抗体が認められました。

クローン病患者を対象とした、国際共同第Ⅱ /Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3001試験)ではグセルクマブ製剤を投与した634例中30例(4.7%)が投与開始後48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、そのうち2例(2/634例、0.3%)に中和抗体が認められました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3004試験)では本剤を投与した273例中24例(8.8%)が投与開始後48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、そのうち3例(3/273例、1.1%)に中和抗体が認められました。国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3003試験)ではグセルクマブ製剤を投与した37例中1例(2.7%)が投与開始後48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となりましたが、中和抗体は認められませんでした。

15.1.2 臨床試験では、治験期間中は有効性評価に影響する可能性のある全身療法(メトトレキサート、シクロスポリン等)又は光線療法との併用は禁止されておりました。そのため、本剤を免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性又は有効性は確立しておりません。

15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験(CNTO1959PSO3004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)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は認められませんでした。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験(CNTO1959PSO3001及びCNTO1959PSO3002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)であり、一般人口で予測される発現率と同様でした[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)でした。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験(CNTO1959PPP3001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)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められませんでした。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相臨床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)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められませんでした。

クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅱ /Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3001試験)の48週までの結果(グセルクマブ製剤投与例数780例)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)及び非黒色腫皮膚癌の発現率は、いずれも0.15/100人年(1/780例)でした。国際共同第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3004試験)の48週までの結果(本剤投与例数274例)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現は認められませんでした。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.43/100人年(1/274例)でした。国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3003試験)の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)の発現は認められませんでした。

《点滴静注製剤》

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 (CNT01959PSO3004) では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した180例中13例 (7.2%) が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例 (1/180例、0.6%) に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3005) ではグセルクマブ皮下投与用製剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PPP3001) では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した156例中4例 (2.6%) が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。

局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例 (6.0%) が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例 (7/1734例、0.4%) に中和抗体が認められた。

潰瘍性大腸炎患者における国際共同第Ⅱ b/Ⅲ試験 (CNT01959UCO3001) 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。

クローン病における国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験 (CNT01959CRD3001) 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 (CNT01959CRD3004) 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 (CNT01959CRD3003) 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 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、グセルクマブ皮下投与用製剤投与群180例 (161人年) において、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、0.62/100人年 (1/180例) であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果 (グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数1367例、1019人年) において、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、0.29/100人年 (3/1367例) であった。併合解析での悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった [標準化発生比: 0.68 (95%信頼区間: 0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年 (6/1367例) であった。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果 (グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数157例、135人年) において、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、0.74/100人年 (1/157例) であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相試験における寛解導入試験の12週までの結果 (グセルクマブ点滴静注製剤投与例数548例) において、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現割合は、0.2% (1/548例) であった。非黒色腫皮膚癌の発現割合は、0.4% (2/548例) であった。

クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験における導入期12週 (グセルクマブ点滴静注製剤投与) までに、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]

(解説)

15.1.1 乾癬患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3004試験)において、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められました。また、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3005試験)においては本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められませんでした。

掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PPP3001試験)において、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となりました。潰瘍性大腸炎患者を対象とした、国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相臨床試験(CNTO1959UCO3001試験)では、グセルクマブ皮下投与用製剤を投与した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り、そのうち11例(11/523例、2.1%)に中和抗体が認められました。

クローン病患者を対象とした、国際共同第Ⅱ /Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3001試験)では、グセルクマブ製剤を投与した634例中30例(4.7%)が投与開始後48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、そのうち2例(2/634例、0.3%)に中和抗体が認められました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959CRD3004試験)ではグセルクマブ皮下投与用製剤を投与した273例中24例(8.8%)が投与開始後48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、そのうち3例(3/273例、1.1%)に中和抗体が認められました。国内第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3003試験)ではグセルクマブ製剤を投与した37例中1例(2.7%)が投与開始後48週までに抗グセルクマブ抗体陽性となりましたが、中和抗体は認められませんでした。

15.1.2 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験(CNTO1959PSO3004試験)の結果、グセルクマブ皮下投与用製剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は認められませんでした。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験(CNTO1959PSO3001及びCNTO1959PSO3002試験)の48週までの併合解析の結果(グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数1367例、1019人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100人年(3/1367例)であり、一般人口で予測される発現率と同様でした[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)でした。

また、掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験(CNTO1959PPP3001試験)の52週までの結果(グセルクマブ皮下投与用製剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められませんでした。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ b/Ⅲ相臨床試験における寛解導入試験の12週までの結果(本剤投与例数548例)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現割合は0.2%(1/548例)、非黒色腫皮膚癌の発現割合は0.4%(2/548例)でした。

クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3001試験)及び国内第Ⅲ相試験(CNTO1959CRD3003試験)における投与開始後12週(本剤投与)までに、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を含む)は認められませんでした。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験^{38, 39)}

試験項目	動物種 性別 匹/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
心血管系 (単回投与)	カニクイザル 雄 2/群 雌 1/群	静脈内	0 (溶媒)、10、50	無毒性量：50mg/kg 50mg/kg投与約6～12時間後に、心拍数及び体温に軽度の低下、QT間隔の延長が認められた。
心血管系 呼吸系 中枢神経系 (反復投与)	第1期 カニクイザル 雄雌 各3/群	静脈内 (1回/週) 5週間投与 又は 皮下 (1回/週) 5週間投与	0 (溶媒、静脈内投与のみ)、 10 (皮下投与のみ)、50	無毒性量：50mg/kg グセルクマブ投与による影響は認められなかった。
	第2期 カニクイザル 雄雌 各5/群	皮下 (1回/週) 24週間投与	0 (溶媒)、10、50	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考:カニクイザル>³⁹⁾

5及び24週間反復投与毒性試験の初回投与時の結果を用いて、概略の致死量を推定したところ、50mg/kg超であった。

(2) 反復投与毒性試験³⁹⁾

動物種 性別 匹/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル 雄雌 各3/群	静脈内 (1回/週) 又は 皮下 (1回/週) 5週間	0 (溶媒)、 10 (皮下投与のみ)、 50	50	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例はなかった。 グセルクマブ投与による影響は認められなかった。
カニクイザル 雄雌 各3/群	皮下 (1回/週) 24週間	0 (溶媒)、10、50	50	

グセルクマブ投与は、血液学的検査、スカシ貝ヘモシアニン(keyhole limpet hemocyanin; KLH)に対するT細胞依存性抗体反応、リンパ組織の病理組織学的検査、T及びB細胞の分布並びに免疫フェノタイピングに影響を及ぼさず、免疫毒性は示さなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(モルモット)⁴⁰⁾

既に妊娠している雌[1回目の妊娠(G1)]を雄と同居させて自然分娩させ、後分娩発情で交尾・妊娠したとみなし[2回目の妊娠0日(G2D0)]、G2における着床及び胚・胎児の生存状況を評価した。

雌受胎能試験では、推定妊娠雌動物にグセルクマブを0(溶媒)、25及び100mg/kgの用量で週2回、G1D44(交尾予定の約3週間前)～G2D7(着床日)に皮下投与した結果、雌の受胎能及び初期胚発生にグセルクマブの影響はみられなかった。

雄受胎能試験では、雄モルモットにグセルクマブを0(溶媒)、25及び100mg/kgの用量で週2回、7週間皮下投与し、無処置推定妊娠雌モルモット(G1)と同居させた。その結果、グセルクマブ投与群の雄に毒性はみられず、G2における交尾動物数及び妊娠動物数も対照群と同様であり、精子検査、精巣及び精巣上体の剖検所見及び病理組織学的所見に異常はみられなかった。

100mg/kg群の雄と交尾した雌に全胚吸収の増加がみられたため、この所見に再現性があるか否かを判定するため、雄モルモットにグセルクマブを0(溶媒)、0(溶媒、対照群を2群設定)及び100mg/kgの用量で週2回皮下投与した。その結果、雄生殖能評価項目(器官重量、精子運動性及び精子濃度)にグセルクマブに関連した影響は認められず、剖検及び病理組織学的評価(精巣上体及び精巣含む)にも異常は認められなかった。交尾動物数及び妊娠動物数、並びに卵巣及び子宮パラメータに異常は認められなかった。また、全胚吸収を示した雌動物はなく、再現性はみられなかった。

2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(カニクイザル)⁴⁰⁾

妊娠雌動物に妊娠20～22日(GD20～22)から分娩(GD160±10日)までグセルクマブを0(溶媒)、10及び50mg/kgの用量で週1回、合計約21回皮下投与した。全例を自然分娩させ、母動物を分娩後約6ヵ月間観察した。その結果、試験期間中、母動物には、一般状態、摂餌量、体重、血液学的検査、凝固能検査、血液生化学的検査及びフローサイトメトリーにグセルクマブ投与に関連する影響は認められなかった。

3) 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

<参考:カニクイザル>⁴⁰⁾

妊娠雌動物にGD20～22から分娩(GD160±10日)までグセルクマブを0(溶媒)、10及び50mg/kgの用量で週1回、合計約21回皮下投与した。全例を自然分娩させ、出生児を分娩後約6ヵ月間観察した。その結果、試験期間中、出生児には、一般状態、摂餌量、体重、血液学的検査、凝固能検査、血液生化学的検査及びフローサイトメトリーにグセルクマブ投与に関連する影響は認められなかった。出生児に対する骨格X線画像、形態計測、神経行動学的検査、握力、眼科学的検査、心拍数及び出生後免疫学的評価(リンパ組織の病理組織学的検査及び末梢血リンパ球サブセット分析)において、グセルクマブ投与に関連する有害な影響は認められなかった。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

<参考:モルモット、カニクイザル>

モルモットの受胎能試験⁴⁰⁾(最高100mg/kg、週2回の皮下投与)及びカニクイザル反復投与毒性試験³⁹⁾(最高50mg/kg、週1回の静脈内又は皮下投与)では、本剤による局所刺激性を示す所見は認められなかった。

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験(モルモット、カニクイザル)

カニクイザルでは、単回静脈内/皮下投与毒性試験、5週間反復静脈内/皮下投与及び24週間反復皮下投与毒性試験³⁹⁾、皮下投与による拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(enhanced pre- and postnatal development study; ePPND)⁴⁰⁾において、酵素免疫測定法により抗薬物抗体(anti-drug antibody; ADA)を測定した。雌雄モルモットの受胎能試験⁴⁰⁾においても、電気化学発光免疫測定法によりADAを測定した。

その結果、グセルクマブを投与したカニクイザル90例のうち、2例(2.2%)のみにADAが検出された。ADA陽性はグセルクマブ50mg/kg単回静脈内投与後に1例、ePPND試験におけるグセルクマブ10mg/kgを週1回皮下投与した妊娠雌1例及びその出生児にみられた。

ADAの発現率は、グセルクマブを週2回皮下投与したモルモットの方が高く、妊娠雌及び非妊娠雌55/66例(83.3%)、雄23/93例(24.7%)がADA陽性であった。ADAは母動物に投与した胎児からも検出された[グセルクマブを投与した妊娠雌から採取した胎児6/32試料(18.8%)がADA陽性]。しかし、モルモットにおいてADA産生は曝露量にほとんど影響しなかった。

2) 組織交差反応性(Tissue Cross Reactivity、以下 TCR) (*in vitro*、*in vivo*)

正常ヒト及びカニクイザル組織にビオチン標識グセルクマブ(グセルクマブ-Bio)又は非標識グセルクマブ(2~50 µg/mL)を用いて*in vitro* TCR試験を実施した結果、心筋及び骨格筋の横紋筋細胞質にグセルクマブの結合がみられた⁴¹⁾。

in vitro TCR試験で観察されたグセルクマブの細胞質への結合は、*in vivo*試験では認められなかった。また、カニクイザルを用いた安全性薬理試験並びに5及び24週間反復投与毒性試験において、グセルクマブによる心血管系への有害な作用は認められなかった。

3) 溶血性及び血清適合性試験(*in vitro*)⁴²⁾

ヒト血清及び血液を用いた*in vitro*試験により評価した結果、グセルクマブは65mg/mLまで溶血性を示さず、血清との適合性を有した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:トレムフィア®皮下注100mgシリンジ:生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

トレムフィア®皮下注200mgシリンジ:生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

トレムフィア®皮下注200mgペン:生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

トレムフィア®点滴静注200mg: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

有効成分:グセルクマブ(遺伝子組換え)

2. 有効期間

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

有効期間:24ヵ月

3. 包装状態での貯法

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

2～8℃で保存すること

4. 取扱い上の注意

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

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。

5. 患者向け資材

くすりのしおり:有り

患者向医薬品ガイド:有り

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2017年7月13日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	承認年月	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トレムフィア®皮下注100mgシリンジ	2018年3月	23000AMX00446000	2018年5月	2018年5月
トレムフィア®皮下注200mgシリンジ	2025年3月	30700AMX00079000	2025年5月	2025年5月
トレムフィア®皮下注200mgペン	2025年3月	30700AMX00080000	2025年5月	2025年5月
トレムフィア®点滴静注200mg	2025年3月	30700AMX00078000	2025年5月	2025年5月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加承認年月

《皮下注製剤》

トレムフィア皮下注100mg シリンジ

2018年11月21日(効能又は効果)

効能又は効果

既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症

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

2025年3月27日(効能又は効果)

効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

2025年6月24日(効能又は効果)

効能又は効果

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)

《点滴静注製剤》

トレムフィア点滴静注200mg

2025年3月27日(効能又は効果)

効能又は効果

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

2025年6月24日(効能又は効果)

効能又は効果

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)

用法及び用量追加承認年月

《皮下注製剤》

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

2025年3月27日(用法及び用量)

用法及び用量

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、点滴静注製剤による導入療法終了8週後から、1回100mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了4週後以降に、1回200mgを4週間隔で皮下投与することもできる。

2025年6月24日(用法及び用量)

用法及び用量

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

乾癬・掌蹠膿疱症:8年間(2026年3月満了)

潰瘍性大腸炎:8年間(2033年3月満了)

クローン病:潰瘍性大腸炎の再審査期間の残余期間(2025年6月～2033年3月満了)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード (販売包装単位)
トレムフィア皮下注 100mgシリンジ	1993219010101	3999446G1021	622609201	 (01)14987672724690
トレムフィア皮下注 200mgシリンジ	1993417010101	3999446G2028	629934101	 (01)14987672724720
トレムフィア皮下注 200mgペン	1993424010101	3999446G3024	629934201	 (01)14987672723273
トレムフィア 点滴静注200mg	1993400010101	3999446A1029	629934001	 (01)14987672723280

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:CNTO1959PSO1002試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4)(承認時評価資料) (J901169)
- 2) Nemoto, O., et al.: Br. J. Dermatol., 178:689, 2018 (J108721)
- 3) 社内資料:グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO2001試験) (J901170)
- 4) Gordon, K. B., et al.: N. Engl. J. Med., 373:136, 2015(承認時評価資料) (J108711)
- 5) 社内資料:CNTO1959PSA2001試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6)(承認時評価資料) (J901171)
- 6) Deodhar, A., et al.: Lancet., 391:2213, 2018 (J109290)
- 7) 社内資料:CNTO1959PSO3004試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7)(承認時評価資料) (J901172)
- 8) Ohtsuki, M., et al.: J. Dermatol., 45:1053, 2018 (J109727)
- 9) 社内資料:CNTO1959PSO3005試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.11)(承認時評価資料) (J901173)
- 10) Sano, S., et al.: J. Dermatol., 45:529, 2018 (J109049)
- 11) 社内資料:グセルクマブの掌蹠膿疱症患者に対する臨床成績(CNTO1959PPP2001試験)
(承認時評価資料) (J901205)
- 12) Terui, T., et al.: JAMA Dermatol., 154:309, 2018 (J108917)
- 13) 社内資料:CNTO1959PPP3001試験(2018年11月21日承認)(承認時評価資料) (J901206)
- 14) Ivanov, I. I., et al.: Cell., 126:1121, 2006 (J085717)
- 15) Hagforsen, E., et al.: Br. J. Dermatol., 163:572, 2010 (J109815)
- 16) Kim, D. Y., et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 27:1559, 2013 (J109816)
- 17) Murakami, M., et al.: Exp. Dermatol., 20:845, 2011 (J109820)
- 18) Bissonnette, R., et al.: PLoS. One., 11:e0155215, 2016 (J109817)
- 19) Torii, K., et al.: Arch. Dermatol. Res., 303:441, 2011 (J109818)
- 20) Torii, K., et al.: Exp. Dermatol., 20:371, 2011 (J109819)
- 21) 村上正基.: Visual Dermatology., 11:1059, 2012 (J109822)
- 22) 高原幹ほか.: Visual Dermatology., 11:1042, 2012 (J109821)
- 23) Floss, D. M., et al.: Cytokine Growth Factor Rev., 26:569, 2015 (J108713)
- 24) Parham, C., et al.: J. Immunol., 168:5699, 2002 (J108712)
- 25) 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) (J901174)
- 26) 社内資料:グセルクマブ非臨床試験-薬理試験 (J901175)
- 27) 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) (J901176)
- 28) 社内資料:併用薬のグセルクマブに対する影響 (J901177)
- 29) 社内資料:CNTO1959PSO1003試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.14) (J901178)
- 30) 社内資料:グセルクマブの外国人乾癬患者を対象とした臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (J901179)
- 31) 社内資料:グセルクマブの日本人患者を対象とした臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (J901180)
- 32) 社内資料:グセルクマブの日本人掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験成績に基づく
母集団薬物動態解析 (J901207)
- 33) 社内資料:グセルクマブの消失(代謝・排泄) (J901182)
- 34) 社内資料:CNTO1959NAP1001試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2) (J901181)
- 35) 社内資料:グセルクマブの胎児移行及び乳汁中排泄 (J901183)
- 36) Tabrizi, M. A., et al.: Drug Discov. Today, 11: 81, 2006 (J083472)
- 37) 社内資料:グセルクマブの代謝 (J901184)
- 38) 社内資料:グセルクマブの安全性薬理試験 (J901185)
- 39) 社内資料:グセルクマブの反復投与毒性試験 (J901186)
- 40) 社内資料:グセルクマブの生殖発生毒性試験 (J901187)
- 41) 社内資料:グセルクマブの組織交差反応性(*in vitro* TCR試験) (J901188)

42) 社内資料:グセルクマブの血清適合性及び溶血性 (J901189)

43) Terui, T., et al.: JAMA Dermatol., 155:1153, 2019 (J111689)

44) Regueiro M., et al.: Adv Ther., 40: 474, 2023 (J114241)

45) Ordás I., et al.: Lancet., 380: 1606, 2012 (J106967)

46) Caron B., et al.: Clin Gastroenterol Hepatol., 21: 1403, 2023 (J114242)

47) Willert RP., Lawrance IC.: World J Gastroenterol., 14: 2544, 2008 (J114243)

48) Kornbluth A., et al.:Am J Gastroenterol., 105(3): 501, 2010 (J106963)

49) 久松理一. 炎症性腸疾患 診断と治療の最前線., 61(8):1523-1537. 2019 (J114244)

50) Ouyang W., Immunity., 28: 454, 2008 (J108913)

51) Tato CM., O’Shea JJ. Nature., 441: 166, 2006 (J108914)

52) Duerr RH., et al.: Science., 314(5804): 1461, 2006 (J093960)

53) Xu WD., et al.: Sci Rep.5: 18584, 2015 (J114245)

54) Peng LL., et al.: Oncotarget., 8(3): 4849, 2017 (J114246)

55) Kim SW., et al.: Gut., 60(11): 1527, 2011 (J114247)

56) 社内資料:CNTO1959UCO3001試験、寛解導入試験1(2025年3月27日承認)(承認時評価資料) (J901611)

57) Peyrin-Biroulet, L., et al.: Gastroenterology., 165(6): 1443, 2023 (J114237)

58) 社内資料:CNTO1959UCO3001試験、寛解導入試験2(2025年3月27日承認)(承認時評価資料) (J901612)

59) Rubin, DT., et al.: Lancet., 405(10472): 33, 2025 (J114238)

60) 社内資料:CNTO1959UCO3001試験、寛解維持試験(2025年3月27日承認)(承認時評価資料) (J901613)

61) Parigi, T.L., et al.:J Crohns Colitis., 16: ii64, 2022 (J114248)

62) Chapuy, L., et al.: Mucosal. Immunol., 12: 703, 2019 (J114249)

63) Chapuy, L., et al.:J. Crohns. Colitis., 14: 79, 2020 (J114250)

64) 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) (J901616)

65) 社内資料:グセルクマブ臨床薬理試験(2025年3月27日承認)(承認時評価資料) (J901614)

66) 社内資料:グセルクマブ臨床薬理試験 体重別血中濃度(2025年3月27日承認)
(承認時評価資料) (J901615)

67) 社内資料:トレムフィア®の安定性 (J9X0899)

68) 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和6年度改訂版 (J114292)

69) 社内資料:CNTO1959CRD3001試験、GALAXI 1(2025年6月24日承認)(承認時評価資料) (J901668)

70) 社内資料:CNTO1959CRD3001試験、GALAXI 2(2025年6月24日承認)(承認時評価資料) (J901669)

71) 社内資料:CNTO1959CRD3001試験、GALAXI 3(2025年6月24日承認)(承認時評価資料) (J901670)

72) 社内資料:CNTO1959CRD3004試(2025年6月24日承認)(承認時評価資料) (J901671)

73) 社内資料:CNTO1959CRD3003試験(2025年6月24日承認)(承認時評価資料) (J901672)

74) 社内資料:臨床薬理試験(2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2) (J901673)

75) 社内資料:臨床薬理試験 体重別血中濃度(2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3) (J901674)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

グセルクマブは2017年7月に米国で尋常性乾癬の適応で承認された後、同年11月にカナダ及び欧州で承認され、2025年1月現在、90以上の国や地域で承認されている。また、乾癬性関節炎及び掌蹠膿疱症に対して、それぞれ70以上の国と地域及び8か国で承認されている。さらに潰瘍性大腸炎及びクローン病が米国ではそれぞれ2024年9月及び2025年3月に、欧州ではいずれも2025年5月に承認された。

本邦における効能又は効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

≪皮下注製剤≫

トレムフィア®皮下注100mg シリンジ

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

トレムフィア®皮下注100mg シリンジ

トレムフィア®皮下注200mg シリンジ

トレムフィア®皮下注200mg ペン

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

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

≪点滴静注製剤≫

トレムフィア®点滴静注200mg

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

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

米国における承認状況(2025年6月1日現在)

会社名	Janssen Biotech, Inc.
販売名	TREMFYA® (guselkumab) injection, for subcutaneous or intravenous use
剤形・規格	<p><u>Subcutaneous Injection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Injection: 100 mg/mL in a single-dose One-Press patient-controlled injector. Injection: 100 mg/mL in a single-dose prefilled pen (TREMFYA PEN). Injection: 200 mg/2 mL in a single-dose prefilled pen (TREMFYA PEN). Injection: 100 mg/mL in a single-dose prefilled syringe. Injection: 200 mg/2 mL (100 mg/mL) in a single-dose prefilled syringe. <p><u>Intravenous Infusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Injection: 200 mg/20 mL (10 mg/mL) solution in a single-dose vial.
承認年月	2017年7月
効能又は効果	<p>Plaque Psoriasis TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy.</p> <p>Psoriatic Arthritis TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.</p> <p>Ulcerative Colitis TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis.</p> <p>Crohn's Disease TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease.</p>

用法及び用量	<p>Plaque Psoriasis TREMFYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dosage is 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter.</p> <p>Psoriatic Arthritis TREMFYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dosage is 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter. TREMFYA may be administered alone or in combination with a conventional disease-modifying antirheumatic drug (e.g., methotrexate).</p> <p>Ulcerative Colitis <u>Induction:</u> The recommended induction dosage of TREMFYA is 200 mg administered by intravenous infusion over at least one hour at Week 0, Week 4, and Week 8. <u>Maintenance:</u> The recommended maintenance dosage of TREMFYA is: • 100 mg administered by subcutaneous injection at Week 16, and every 8 weeks thereafter, or • 200 mg administered by subcutaneous injection at Week 12, and every 4 weeks thereafter. Use the lowest effective recommended dosage to maintain therapeutic response.</p> <p>Crohn's Disease <u>Induction:</u> The recommended induction dosage of TREMFYA is: • 200 mg administered by intravenous infusion over at least one hour at Week 0, Week 4, and Week 8 or • 400 mg administered by subcutaneous injection (given as two consecutive injections of 200 mg each) at Week 0, Week 4, and Week 8. <u>Maintenance:</u> The recommended maintenance dosage of TREMFYA is: • 100 mg administered by subcutaneous injection at Week 16, and every 8 weeks thereafter, or • 200 mg administered by subcutaneous injection at Week 12, and every 4 weeks thereafter. Use the lowest effective recommended dosage to maintain therapeutic response.</p>
--------	--

欧州における承認状況(2025年6月1日現在)

会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen Tremfya 200 mg solution for injection in pre-filled syringe Tremfya 200 mg solution for injection in pre-filled pen Tremfya 200 mg concentrate for solution for infusion
剤形	注射液 本剤は無色～淡黄色の澄明な液である。
承認年月	2017年11月
効能又は効果	Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen <u>Plaque psoriasis</u> Tremfya is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. <u>Psoriatic arthritis</u> Tremfya, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy.

<p>効能又は効果</p>	<p>Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen Tremfya 200 mg solution for injection in pre-filled syringe Tremfya 200 mg solution for injection in pre-filled pen Tremfya 200 mg concentrate for solution for infusion</p> <p><u>Ulcerative colitis</u> Tremfya is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy, or a biologic treatment.</p> <p><u>Crohn's disease</u> Tremfya is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which it is indicated.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Plaque psoriasis</u> The recommended dose is 100 mg by subcutaneous injection at Weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks (q8w). Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment.</p> <p><u>Psoriatic arthritis</u> The recommended dose is 100 mg by subcutaneous injection at Weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks. For patients at high risk for joint damage according to clinical judgement, a dose of 100 mg every 4 weeks (q4w) may be considered. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment.</p> <p><u>Ulcerative colitis</u> The recommended induction dose is 200 mg administered by intravenous infusion at Week 0, Week 4 and Week 8. After completion of the induction dose regimen, the recommended maintenance dose starting at Week 16 is 100 mg administered by subcutaneous injection every 8 weeks (q8w). Alternatively, for patients who do not show adequate therapeutic benefit to induction treatment according to clinical judgement, a maintenance dose of 200 mg administered by subcutaneous injection starting at Week 12 and every 4 weeks (q4w) thereafter, may be considered. Immunomodulators and/or corticosteroids may be continued during treatment with guselkumab. In patients who have responded to treatment with guselkumab, corticosteroids may be reduced or discontinued in accordance with standard of care. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no evidence of therapeutic benefit after 24 weeks of treatment.</p> <p><u>Crohn's disease</u> Either of the following two induction dose regimens are recommended: • 200 mg administered by intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8. or • 400 mg administered by subcutaneous injection (given as two consecutive injections of 200 mg each) at Week 0, Week 4 and Week 8. After completion of the induction dose regimen, the recommended maintenance dose starting at Week 16 is 100 mg administered by subcutaneous injection every 8 weeks (q8w). Alternatively, for patients who do not show adequate therapeutic benefit to induction treatment according to clinical judgement, a maintenance dose regimen of 200 mg administered by subcutaneous injection starting at Week 12 and every 4 weeks (q4w) thereafter, may be considered. Immunomodulators and/or corticosteroids may be continued during treatment with guselkumab. In patients who have responded to treatment with guselkumab, corticosteroids may be reduced or discontinued in accordance with standard of care. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no evidence of therapeutic benefit after 24 weeks of treatment.</p> <p><u>Missed dose</u> If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, dosing should be resumed at the regular scheduled time.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly</u> No dose adjustment is required. There is limited information in patients aged ≥ 65 years and very limited information in patients aged ≥ 75 years.</p>

用法及び用量	<p><i>Renal or hepatic impairment</i> Tremfya has not been studied in these patient populations. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies, and no dose adjustments are considered necessary. For further information on elimination of guselkumab.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Tremfya in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.</p> <p>subcutaneous administration <u>Method of administration</u> Subcutaneous use only. Sites for injection include the abdomen, thigh and back of the upper arm. Tremfya should not be injected into areas where the skin is tender, bruised, red, hard, thick or scaly. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may inject Tremfya if a physician determines that this is appropriate. However, the physician should ensure appropriate medical follow-up of patients. Patients should be instructed to inject the full amount of solution according to the 'Instructions for use' provided in the carton.</p> <p>intravenous preparation <u>Method of administration</u> Tremfya 200 mg concentrate for solution for infusion is for intravenous use only. It should be administered over a period of at least one hour. Each vial is for single use only.</p>
--------	---

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2025年6月1日アクセス)

米国 : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761061>

欧州 : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya#product-info>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する情報

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りで、米国の添付文書及び欧州の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) の記載とは異なる。

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。本剤はカン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。

	記載内容
米国の添付文書 (2025年3月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from literature, post-marketing reports, and ongoing pregnancy registry with TREMFYA use in pregnant women are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>In a combined embryofetal development and pre- and post-natal development study, no adverse developmental effects were observed in infants born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of guselkumab during organogenesis through parturition at doses up to 18 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 16 times the exposure (AUC) to the 400 mg dose given subcutaneously. Neonatal deaths in monkeys were observed at 4 to 18 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 4 to 16 times the exposure (AUC) to the 400 mg dose given subcutaneously (<i>see Data</i>). The clinical significance of these nonclinical findings is unknown.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated Maternal and Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In a combined embryofetal development and pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of guselkumab from the beginning of organogenesis to parturition at a dose (50 mg/kg) resulting in exposures (AUC) 18 times the exposure in humans administered 200 mg intravenously and 16 times the human exposure at 400 mg given subcutaneously. Neonatal deaths occurred in the offspring of one control monkey, three monkeys administered guselkumab at 10 mg/kg/week (4 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously or 400 mg given subcutaneously) and three monkeys administered guselkumab at 50 mg/kg/week (18 times the exposure (AUC) in humans administered 200 mg intravenously and 16 times the exposure (AUC) following a 400 mg subcutaneous dose). The clinical significance of these findings is unknown. No guselkumab-related effects on functional or immunological development were observed in the infants from birth through 6 months of age.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of guselkumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Guselkumab was not detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys. Endogenous maternal IgG and monoclonal antibodies are transferred into human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and the extent of systemic exposure in the breastfed infant to guselkumab are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TREMFYA and any potential adverse effects on the breastfed infant from TREMFYA or from the underlying maternal condition.</p>

欧州の添付文書
(2025年5月)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

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

Pregnancy

There are limited data from the use of guselkumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Tremfya during pregnancy.

Breast-feeding

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

Fertility

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

各臨床試験における有効性の評価指標

【局面型皮疹を有する乾癬に対する主な評価方法】

●皮膚病変の評価	
医師による全般的評価 (Investigator's Global Assessment ; IGA)	皮疹全体の浸潤・肥厚 (I)、紅斑 (E)、及び鱗屑 (S)を「病変なし (0)」、「軽微 (1)」、「軽度 (2)」、「中等度 (3)」又は「重度 (4)」で評価し、これら3徴候のスコアの全平均値 [(I+E+S) / 3]を四捨五入した整数値をIGAスコアとした。
乾癬の面積及び重症度指標 (Psoriasis Area and Severity Index ; PASI)	全身を4部位 (頭部、体幹、上肢及び下肢)に分割し、各部位の紅斑、浸潤・肥厚、及び鱗屑それぞれについて「なし (0)」、「軽度 (1)」、「中等度 (2)」、「高度 (3)」又は「きわめて高度 (4)」で評点した。 また、各部位の体表面積 (body surface area ; BSA)に占める乾癬病変の割合を「病変なし (0)」、「1～9%の病変あり (1)」、「10～29%の病変あり (2)」、「30～49%の病変あり (3)」、「50～69%の病変あり (4)」、「70～89%の病変あり (5)」又は「90～100%の病変あり (6)」の7段階で評点した。合計スコアは0～72。
●頭皮及び爪病変の評価	
医師による頭皮の全般的評価 (Scalp Specific Investigator's Global Assessment ; ss-IGA)	皮疹の紅斑、肥厚及び鱗屑の臨床的徴候を評価し、「病変なし (0)」、「軽微な病変 (1)」、「軽度の病変 (2)」、「中等度の病変 (3)」又は「高度の病変 (4)」に評点した。3徴候の合計スコアは0～12。
爪乾癬の面積及び重症度指標 (Nail Psoriasis Severity Index ; NAPSI)	最も重症度の高い爪を対象とし、四分割して爪母乾癬 (点状陥凹、爪甲白濁、半月の紅色点及び爪板の崩壊)及び爪床乾癬 (爪甲剥離、線状出血、油滴変色及び爪床角質増殖)を「病変なし (0)」、「爪の1/4に存在 (1)」、「爪の2/4に存在 (2)」、「爪の3/4に存在 (3)」又は「爪の全体に存在 (4)」で評点した。合計スコアは0～8。
●患者報告アウトカム	
皮膚疾患特異的QOL尺度 (Dermatology Life Quality Index ; DLQI)	疾患が患者のQOLに与える影響を評価するために設計された皮膚疾患特異的QOL評価基準。 10項目 (症状・感情/日常活動/レジャー/人間関係各2項目、仕事・学校/治療各1項目)で構成。高得点ほどQOLが障害され、1以下であれば疾患がQOLに及ぼす影響がないことを示す。合計スコアは0～30。
SF-36 (健康調査36項目質問票) (36-Item Short Form Health Survey Questionnaire;SF-36)	SF-36健康調査質問票は、8項目 [身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、心の健康、日常役割機能 (精神)、社会生活機能、活力、全体的健康感]で構成。項目ごとに0～100点に換算し、高得点ほど健康状態がよいことを示す。また、別のアルゴリズムにより身体的側面 (physical component summary ; PCS) 及び精神的側面 (mental component summary ; MCS) の2つのスコアが算出され、これらのスコアも高得点ほど健康状態がよいことを示す。 福原俊一、鈴鴨よしみ：SF-36v2™日本語版マニュアル、特定非営利活動法人健康医療評価研究機構、京都、2004

【乾癬性関節炎に対する主な評価方法】

●関節炎の評価	
ACR (American College of Rheumatology ; 米国リウマチ学会) 改善基準	<p>ACR20%改善は以下のように定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腫脹関節数 (66 関節) 及び圧痛関節数 (68 関節) のベースラインから 20%以上の改善かつ 2. 以下の5項目のうち3項目がベースラインから20%以上改善 <ul style="list-style-type: none"> ・被験者による疼痛の評価 [視覚的アナログスケール (VAS)] ・被験者による疾患活動性の全般評価 (VAS) ・医師による疾患活動性の全般評価 (VAS) ・健康評価質問票-機能障害指数 (HAQ-DI) で測定される被験者による身体機能の評価 ・C反応性タンパク (CRP) <p>ACR50%改善、ACR70%改善は、ベースラインからそれぞれ50%以上、70%以上改善した場合としている点を除き、同様に定義した。</p>
健康評価質問票-機能障害指数 (Health Assessment Questionnaire -Disability Index ; HAQ-DI)	<p>20項目の質問からなる評価基準。被験者が8領域 (身支度及び身だしなみ、起立、食事、歩行、衛生、手のとどく範囲、握力及び活動) の作業を行う際の難易度を評価し、低スコアであるほど良好な機能を示す。各領域の反応は「困難なし (0)」から「活動困難 (3)」で評点した。</p> <p>Fries, J.F., et al. : Arthritis.Rheum., 23. 137, 1980</p>
付着部炎	<p>付着部炎は、左右の腱・靭帯付着部 (肘外側上顆、大腿骨内側顆、アキレス腱付着部) をそれぞれ「圧痛なし (0)」又は「圧痛あり (1)」で評点した。6箇所すべてを評価できない場合は、合計スコアを評価した箇所の数で割って6をかけた。</p>
指炎	<p>指炎の存在と重症度は手足を評価し、「指炎なし (0)」、「軽度の指炎 (1)」、「中等度の指炎 (2)」又は「重度の指炎 (3)」の4段階で評点した。</p>

【膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する主な評価方法】

●皮膚病変の評価	
臨床上の医師の印象 (Clinical Global Impression ; CGI)	<p>CGIを「著明改善 (1)」、「中等度改善 (2)」、「軽度改善 (3)」、「不変 (4)」又は「悪化 (5)」の5段階で評価し、CGIスコア「1」、「2」又は「3」を達成した場合を治療奏効と定義した。</p>
(膿疱性乾癬被験者のみ) 日本皮膚科学会 (Japanese Dermatological Association ; JDA) 重症度指標	<p>重症度の判定はJDA重症度判定基準を用いた。皮膚症状の3項目 [紅斑の面積 (全体)、膿疱を伴う紅斑の面積、浮腫の面積] を0~3で、全身症状・検査所見の4項目 [発熱、白血球数、血清CRP、血清アルブミン] を0~2で評点し、JDA重症度指標スコアを算出した。JDA重症度指標スコアは0 (最良) ~17 (最悪)。</p> <p>照井正ほか：日皮会誌., 125, 2211, 2015</p>
(乾癬性紅皮症被験者のみ) 体表面積 (body surface area ; BSA) に占める病変面積指標	<p>BSAに占める病変面積の割合を算出した。</p>

【掌蹠膿疱症に対する主な評価方法】

●皮膚病変の評価	
掌蹠膿疱症の面積及び重症度指標 (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index ; PPPASI)	<p>手掌及び足底を右手掌、左手掌、右足底、及び左足底の4領域に分け、それぞれの領域は手掌及び足底の総体表面積の20%、20%、30%、及び30%を占めていることとする。各領域で認められた掌蹠膿疱症病変の面積を「病変なし(0)」、「10%未満の病変あり(1)」、「10%以上30%未満の病変あり(2)」、「30%以上50%未満の病変あり(3)」、「50%以上70%未満の病変あり(4)」、「70%以上90%未満の病変あり(5)」、「90%以上の病変あり(6)」で評価し、かつ掌蹠膿疱症の3症状(紅斑、膿疱・小水疱、及び落屑・鱗屑)を領域別にそれぞれ「なし(0)」、「軽度(1)」、「中等度(2)」、「高度(3)」、「極めて高度(4)」で評価した。</p> <p>合計スコアは0～72で、スコアが高いほど疾患の程度が重症であることを示す。</p>
掌蹠膿疱症の重症度指標 (Palmoplantar Pustulosis Severity Index ; PPSI)	<p>両手掌又は両足底のうち、スクリーニング時の病変がより重度であると判断されたどちらか一方を評価部位として選択する。スクリーニング時以降のすべての来院時では、選択した評価部位に認められた掌蹠膿疱症の3症状(紅斑、膿疱・小水疱、及び落屑・鱗屑)ごとに最重度の皮疹の状態を「なし(0)」、「軽微(1)」、「軽度(2)」、「中等度(3)」、「高度(4)」で評価した。</p> <p>合計スコアは0～12で、スコアが高いほど疾患の程度が重症であることを示す。</p>
●患者報告アウトカム	
EuroQOL 5 項目質問票 (EuroQOL Five Dimensions Questionnaire ; EQ-5D)	<p>EQ-5Dは、患者自身がQOLを評価する評価尺度であり、EQ-5D 5項目法及びEQ visual analogue scale (EQ VAS)の2種類で構成される。</p> <p>EQ-5D 5項目法では、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、及び不安/ふさぎ込みの5項目について、それぞれ5段階(問題はない、少し問題がある、中程度の問題がある、かなり問題がある、できない)で評価する。これら5項目の評価結果から単一の要約EQ-5D効用値を換算し、値が大きいほど健康状態が良好であることを示す。</p> <p>EQ VASは両端をそれぞれ「想像できる最も良い健康状態(スコア100)」と「想像できる最も悪い健康状態(スコア0)」とした直線状の評価スケールであり、患者が自身の健康状態として該当すると考えられるスコアを記入する。</p>

【潰瘍性大腸炎に対する主な評価方法】

●潰瘍性大腸炎の徴候・症状の評価とコルチコステロイドの使用	
Mayoスコア及び modified Mayoスコア	Mayoスコアは、排便回数、直腸出血、医師による全般評価及び内視鏡検査の所見の4項目で構成され、それぞれのサブスコアは0～3であり、合計スコアの範囲は0～12である。 modified Mayoスコアは、医師による全般評価を含まないMayoスコアであり、合計スコアの範囲は0～9である。 <small>Schroeder KW., et al.: N Engl J Med 317: 1625, 1987</small>
臨床的寛解 (Clinical Remission)	Mayoスコアのうち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と定義した。
臨床的改善 (Clinical Response)	modified Mayoスコアが寛解導入試験のベースラインから30%以上かつ2点以上減少し、直腸出血サブスコアがベースラインから1点以上減少するか、0又は1になった場合と定義した。
症候的寛解 (Symptomatic Remission)	Mayoスコアのうち排便回数サブスコアが0又は1で寛解導入試験のベースラインから増加していない、及び直腸出血サブスコアが0と定義した。
臨床的寛解 (Clinical Remission)の維持	寛解維持試験のベースライン時点での臨床的寛解達成例における44週時点の臨床的寛解と定義した。
臨床的改善 (Clinical Response)の維持	寛解維持試験のベースライン時点での臨床的改善達成例における44週時点の臨床的改善と定義した。
コルチコステロイドフリー	評価時点の少なくとも8週前から経口コルチコステロイドの併用が不要になった場合と定義した。
●粘膜組織の改善評価	
内視鏡的治癒 [Endoscopic healing (improvement)]	Mayoスコアのうち内視鏡サブスコアが0又は1で内視鏡検査で脆弱化が認められないと定義した。
組織学的治癒 [Histologic healing (improvement)] 及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒 [Histologic-endoscopic mucosal healing (improvement)]	組織学的治癒は、好中球の浸潤が陰窩の5%未満で、陰窩組織の破壊はなく、Geboes grading systemによるびらん、潰瘍又は肉芽組織が認められない場合とした。 内視鏡的・組織学的粘膜治癒は、上記に定義した内視鏡的治癒と組織学的治癒の達成と定義した。 <small>Geboes, K., et al.: Gut., 47: 404, 2000</small>
内視鏡的正常化 [Endoscopic normalization (remission)]	内視鏡サブスコアが0と定義した。
●患者報告アウトカム	
IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)	IBDQは、IBD患者を対象とした自己申告式の質問票で、腸症状（軟便、腹痛など）、全身症状（疲労、睡眠パターンの変化など）、社会機能（出勤、社会的な行事をキャンセルする必要性など）、感情（怒り、抑うつ、易怒性など）の4分類（計32項目）のスコアで疾患特異的なHRQoLを評価する。各項目はリッカート尺度で評価され、スコアの範囲は32～224であり、スコアが高いほどアウトカムは良好であり、合計スコアが170点以上の場合、臨床的意義のある改善とされている。 IBDQ remission は、IBDQ合計スコアが170以上と定義した。 <small>Irvine, EJ., et al.: Gastroenterology., 106: 287, 1994 Irvine, EJ.: Inflamm Bowel Dis., 14: 554, 2008</small>
Fatigue response	PROMIS Fatigue Short Form 7aにおいて、寛解導入試験のベースラインから7ポイント以上の改善と定義した。 PROMIS Fatigue Short Form 7aは、過去7日間の疲労に関連する症状（疲労、消耗、精神的疲労、活力の欠如）、日常活動への影響（仕事、セルフケア、運動制限）を5段階のリッカート尺度で評価する7項目の尺度であり、スコアが高いほど疲労が強いことを示す。 <small>Feagan, BG., et al.: J Patient Rep Outcomes., 7: 115, 2023</small>

【クローン病に対する主な評価方法】

●クローン病の徴候・症状の評価とコルチコステロイドの使用	
CDAI及び臨床的改善 (Clinical Response)	CDAI (Crohn's Disease Activity Index)スコアは、クローン病の臨床的な疾患活動性評価指標として汎用されている指標で、過去1週間の水様便又は泥状便の回数、過去1週間の腹痛スコア、過去1週間の全般的な健康状態、腸管外合併症の数、下痢に対するロペラミド又はオピオイドの使用、腹部腫瘍、ヘマトクリット値及び体重の8項目のそれぞれのスコアに係数を乗じて算出し、合計スコアが150以下の場合には非活動性に該当し、151～219はmild、220～450はmoderate、451以上がsevereと判定される。 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木) 班：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集：令和2年 臨床的改善はCDAIスコアがベースラインから100以上低下又はCDAIスコアが150未満と定義した。
臨床的寛解 (Clinical Remission)	CDAIスコアが150未満と定義した。
48週時での 90日間のコルチコステロイドフリー 臨床的寛解 (Clinical Remission)	48週時でのCDAIスコアが150未満かつ48週以前の少なくとも90日間のコルチコステロイド不使用と定義した。
●内視鏡的評価	
SES-CD及び内視鏡的改善 (Endoscopic Response)	SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)スコアは、内視鏡検査による回腸、右結腸、横行結腸、左結腸、直腸の潰瘍の有無及び大きさ、潰瘍部の表面積、病変部の表面積並びに狭窄の有無の値 (それぞれのスコアは0～3) の合計を計算する。 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木) 班：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集：令和2年 内視鏡的改善は、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以下と定義した。
内視鏡的寛解 (Endoscopic Remission)	SES-CDスコア4以下でベースラインから少なくとも2ポイント低下かつ個々のサブコンポーネントにおいて1を超えるサブスコアがないと定義した。
完全寛解 (Deep Remission)	臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の達成と定義した。
●患者報告アウトカム	
Fatigue response	PROMIS Fatigue short form 7aにおいて、ベースラインから7ポイント以上の改善と定義した。 PROMIS Fatigue Short Form 7aは、過去7日間の疲労に関連する症状 (疲労、消耗、精神的疲労、活力の欠如)、日常活動への影響 (仕事、セルフケア、運動制限)を5段階のリッカート尺度で評価する7項目の尺度であり、スコアが高いほど疲労が強いことを示す。 Feagan, BG., et al.: J Patient Rep Outcomes. 7: 115, 2023.

