

日本標準商品分類番号	皮下注製剤	873999
	点滴静注製剤	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-12/23p40モノクローナル抗体製剤	薬価基準収載
ステララ[®] 皮下注 45mg シリンジ 点滴静注 130mg	
Stelara[®] Subcutaneous Injection / Intravenous Infusion ウステキヌマブ(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	ステララ [®] 皮下注45mgシリンジ：注射剤(プレフィルドシリンジ) ステララ [®] 点滴静注130mg：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	ステララ [®] 皮下注：1シリンジ0.5mL中ウステキヌマブ(遺伝子組換え)45mg含有 ステララ [®] 点滴静注：1バイアル26mL中ウステキヌマブ(遺伝子組換え)130mg含有		
一般名	和名：ウステキヌマブ(遺伝子組換え)[JAN] 洋名：Ustekinumab(Genetical Recombination)[JAN]		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日
	皮下注	2011年1月21日	2011年3月11日
	点滴静注	2017年3月30日	2017年5月24日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 販売元：田辺三菱製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	<乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ> ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 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： https://www.janssenpro.jp <クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ> 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-753-280 受付時間：9：00～17：30 (土・日・祝日及び会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ： https://medical.mt-pharma.co.jp		

本IFは2021年10月改訂(第3版)の添付文書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。

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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4

II . 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6

III . 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV . 製剤に関する項目

《皮下注製剤》

1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

《点滴静注製剤》

1. 剤形	11
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	12
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	12
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
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	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V . 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	19
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	48
2. 薬理作用	48
VII . 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	50
2. 薬物速度論的パラメータ	61
3. 母集団(ポピュレーション)解析	61
4. 吸収	62
5. 分布	62
6. 代謝	63
7. 排泄	63
8. トランスポーターに関する情報	63
9. 透析等による除去率	63
10. 特定の背景を有する患者	64
11. その他	64
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	65
2. 禁忌内容とその理由	66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	67
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	67
5. 重要な基本的注意とその理由	67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69
7. 相互作用	71
8. 副作用	72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	87
10. 過量投与	87
11. 適用上の注意	87
12. その他の注意	88
IX . 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	91
2. 毒性試験	91
X . 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	93
2. 有効期間	93
3. 包装状態での貯法	93
4. 取扱い上の注意	93
5. 患者向け資材	93
6. 同一成分・同効薬	93
7. 国際誕生年月日	93
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	94
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	94

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
11. 再審査期間	95
12. 投薬期間制限に関する情報	95
13. 各種コード	95
14. 保険給付上の注意	95
XI. 文献	
1. 引用文献	96
2. その他の参考文献	97
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	98
2. 海外における臨床支援情報	107
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	109
2. その他の関連資料	109

略語表

略語	略語内容
ACCEPT	C0743T12試験: Active Comparator (CNTO1275/Enbrel) Psoriasis Trial
5-ASA	5-アミノサリチル酸(5-aminosalicylate acid)
AZA	アザチオプリン(azathioprine)
BQL	定量下限未満(below quantification limit)
CD	クローン病(Crohn's Disease)
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDC	補体依存性細胞傷害(complement dependent cytotoxicity)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying antirheumatic drug)
ECG	心電図(electrocardiogram)
Fab	抗体の抗原結合性フラグメント(antigen binding fragment of an antibody)
Fc	結晶可能フラグメント(crystallizable fragment)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
INN	医薬品国際一般名称(International Nonproprietary Name)
KLH	スカシ貝ヘモシアニン(keyhole limpet hemocyanin)
6-MP	6-メルカプトプリン(6-mercaptopurine)
MTX	メトトレキサート(methotrexate)
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDI	Psoriasis Disability Index
PGA	医師包括的評価(Physician's Global Assessment)
PHOENIX	中等度から重度の局面型皮疹を有する乾癬患者の治療におけるCNTO1275の有効性と安全性を検討する第Ⅲ相多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験(長期継続投与試験を含む)(A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluation the efficacy and safety of CNTO1275 in the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis followed by long-term extension)
PsA	関節症性乾癬(psoriatic arthritis)
PUVA	ソラレン+ultraviolet A(psoralen+ultraviolet A)
RPLS	可逆性後白質脳症症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)
TNF	腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor)
TTX	破傷風トキソイド(tetanus toxoid)
UC	潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)
VAS	Visual Analog Scale

I.概要に関する項目

1. 開発の経緯

ウステキヌマブは、米国セントコア社(現Janssen Biotech, Inc.)で開発されたヒトIL-12/23p40(IL-12及びIL-23が共有するp40ユニット)に対するヒト免疫グロブリンG(IgG)1κモノクローナル抗体です。ウステキヌマブはIL-12及びIL-23に共通のサブユニットIL-12/23p40に高い親和性で結合し、IL-12及びIL-23が免疫細胞表面の受容体複合体に結合するのを阻止して生物活性を中和するという新しい作用機序を有する薬剤です。

<乾癬>

乾癬では、IL-12やIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞といった免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達及びサイトカイン分泌が重要な役割を担っています。したがって、免疫担当細胞の細胞応答を中和することにより、乾癬患者の表皮肥厚などの症状改善が可能となります。

海外で実施した中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)患者を対象とした臨床試験で、ウステキヌマブによる乾癬の皮膚症状及びQOLの改善が認められ、カナダで2008年12月に承認されて以来、欧州では2009年1月、米国では2009年9月に承認されています。

本邦でも、日本人の中等症から重症の局面型乾癬患者を対象とした臨床試験においてウステキヌマブ皮下注剤の有効性・安全性が確認され、2011年1月に既存治療で効果不十分な疾患「尋常性乾癬及び関節症性乾癬」を効能・効果として承認されました。8年間の再審査期間を経て2020年8月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないと再審査結果を得ました。

<クローン病>

日本も参加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第Ⅲ相国際共同試験3試験で、ウステキヌマブ静脈内投与による導入療法及び皮下投与による維持療法における有効性・安全性が確認され、2017年3月にウステキヌマブ点滴静注剤が「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」を効能・効果として承認されました。また、同時にウステキヌマブ皮下注剤では「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」が効能・効果として追加承認されました。

<潰瘍性大腸炎>

日本も参加した中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験2試験(導入試験及び維持試験)で、ウステキヌマブ静脈内投与による導入療法及び皮下投与による維持療法における有効性・安全性が確認され、2020年3月にウステキヌマブ点滴静注剤が「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・効果として追加承認されました。また、同時にウステキヌマブ皮下注剤が「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)」を効能・効果として追加承認されました。

2. 製品の治療学的特性

1. 本邦初のヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤です。(「VI.2.薬理作用」の項参照)

2. 乾癬*¹

・尋常性乾癬、関節症性乾癬患者に対する臨床試験において、皮膚症状の改善が認められました。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

・初回及びその4週後に投与し、以降12週間隔でステラーラ®皮下注剤を投与します。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

3. クローン病*^{2,3}

治療の初回にステラーラ®点滴静注剤を単回投与し、初回投与の8週後にステラーラ®皮下注剤を投与します。以降12週間隔(効果が減弱した場合には、8週間隔に短縮できる)でステラーラ®皮下注剤を投与します。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

<ステラーラ®点滴静注剤>

・患者の体重に基づき投与量を決定します。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

- ・1剤以上の抗TNF薬治療で効果不十分又は忍容性のないクローン病^{*3}に対する臨床試験において、投与6週目で33.3%(体重別用量群)にClinical responseが得られました。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)
- ・ステロイド又は免疫調節薬で効果不十分又は忍容性のないクローン病^{*3}に対する臨床試験において、投与6週目で55.5%(体重別用量群)にClinical responseが得られました。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

<ステラーラ®皮下注製剤>

- ・ステラーラ®皮下注製剤による維持療法開始後44週目(ステラーラ®点滴静注製剤投与開始から52週目)に、8週間隔投与群で53.5%、12週間隔投与群で48.8%にClinical remissionが得られました。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

4. 潰瘍性大腸炎^{*4,5}

治療の初回にステラーラ®点滴静注製剤を単回投与し、初回投与の8週後にステラーラ®皮下注製剤を投与します。以降12週間隔(効果が減弱した場合には、8週間隔に短縮できる)でステラーラ®皮下注製剤を投与します。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

<ステラーラ®点滴静注製剤>

- ・患者の体重に基づき投与量を決定します。(「V.3.用法及び用量」の項参照)
- ・既存治療又は生物学的製剤(抗TNF薬、ベドリズマブ)で効果不十分又は忍容性がない潰瘍性大腸炎^{*5}に対する臨床試験において、投与8週目で15.5%(体重別用量群)にClinical remissionが得られました。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

<ステラーラ®皮下注製剤>

- ・ステラーラ®皮下注製剤による維持療法開始後44週目(ステラーラ®点滴静注製剤投与開始から52週目)に、8週間隔投与群で43.8%、12週間隔投与群で38.4%にClinical remissionが得られました。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

*1:承認されている効能又は効果(皮下注製剤)

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬

*2:承認されている効能又は効果(皮下注製剤)

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

*3:承認されている効能又は効果(点滴静注製剤)

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

*4:承認されている効能又は効果(皮下注製剤)

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

*5:承認されている効能又は効果(点滴静注製剤)

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

5. 副作用

《皮下注製剤》

重大な副作用として、アナフィラキシー、重篤な感染症、結核、間質性肺炎が報告されています。
なお、主な副作用として、鼻咽頭炎、上気道感染、頭痛、浮動性めまい、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、発疹、そう痒症、関節痛、注射部位反応、疲労が報告されています。(「VIII.8.副作用」の項参照)

《点滴静注製剤》

重大な副作用として、アナフィラキシー、重篤な感染症、結核、間質性肺炎が報告されています。
なお、主な副作用として、鼻咽頭炎、頭痛、悪心、そう痒症、疲労が報告されています。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、 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」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている 資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資材：ステララ®による治療について (「XIII. 備考」の項参照)
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	(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

《皮下注製剤》

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」の項参照)

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

《点滴静注製剤》

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」の項参照)

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】
重篤な過敏反応 重篤な感染症 結核 間質性肺炎	悪性腫瘍 心血管系事象 膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における中等症から重症の活動期のクローン病への有効性		

↓ 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及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査(クローン病) 特定使用成績調査(潰瘍性大腸炎)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査(クローン病)

↓ 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
添付文書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
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 患者向け資材(ステララー®による治療について)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

(令和3年9月時点)

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/> (2021年9月14日アクセス)

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名：ステラーラ®皮下注45mgシリンジ
ステラーラ®点滴静注130mg
- (2) 洋名：Stelara Subcutaneous Injection
Stelara Intravenous Infusion
- (3) 名称の由来：ラテン語で星を意味するStellaより命名

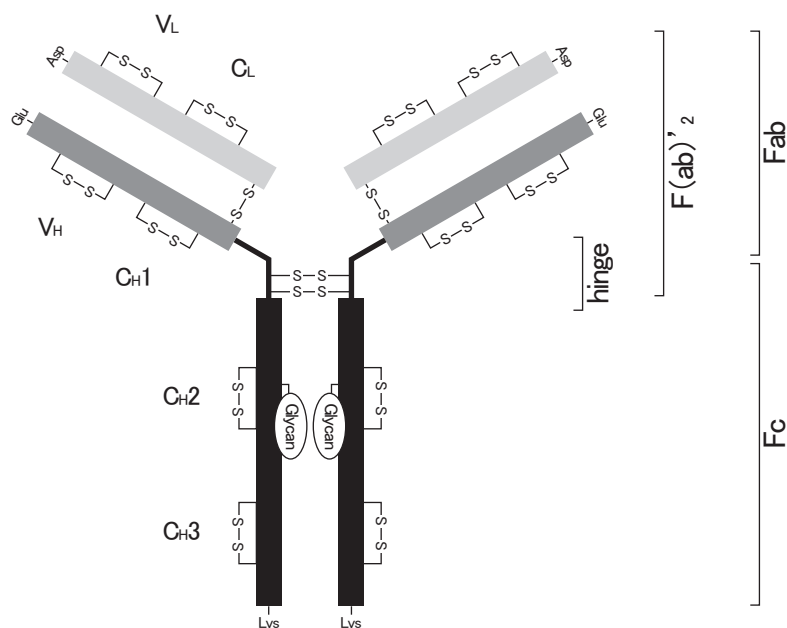
2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：ウステキヌマブ(遺伝子組換え)(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Ustekinumab(Genetical Recombination)(JAN)、ustekinumab(INN)
- (3) ステム：モノクローナル抗体(ヒト型)：-mab(-umab)

3. 構造式又は示性式

ウステキヌマブは449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖、 $C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$ 、分子量：49,377.29)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖、 $C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$ 、分子量：23,449.76)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：148,079～149,690)である。各H鎖の定常領域にN型糖鎖結合部位(Asn299)を1箇所ずつ有する。また、分子内に合計16本のジスルフィド結合を有する。

[ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の構造模式図]



4. 分子式及び分子量

分子式：H鎖 $C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$
L鎖 $C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$
分子量：148,079～149,690

5. 化学名(命名法)又は本質

本質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ウステキヌマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：148,079～149,690)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：CNT01275

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～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(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 : 5.7～6.3

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

ペプチドマップ法、ドットプロット法

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濃度を測定)

IV.製剤に関する項目

《皮下注製剤》

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ステンレス製の針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きプレフィードシリンジ製剤(コンビネーション製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

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

(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(培養細胞法)

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件/保存期間	包装形態/表示量	試験結果
長期保存試験	2~8℃/36ヵ月	プレフィルドシリンジ/45mg製剤	規格内
光安定性試験	総照度：120万lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ²	プレフィルドシリンジ/45mg製剤	純度の低下、泳動パターンの変化及び生物活性の低下が認められた。

試験項目：性状、pH、純度試験、電荷不均一性、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、ピストンの移動抵抗(長期保存試験のみ)、生物活性、含量

保存条件/保存期間	包装形態/表示量	試験結果
28~32℃/1ヵ月	プレフィルドシリンジ/45mg製剤	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、電荷不均一性、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、ピストンの移動抵抗、生物活性、含量

一旦、28~32℃で保存した場合は冷蔵庫(2~8℃)に戻さないこと。

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

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

(2) 包装

0.5mL[1シリンジ]

(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：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：ブチルゴム（乾燥天然ゴム含有）

<針刺し防止装置>

針カバー、ボディー、プランジャーロット：ポリカーボネート

スプリング：ステンレス鋼

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

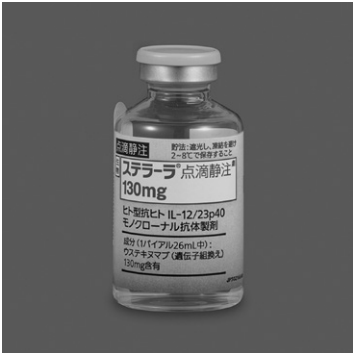
《点滴静注製剤》

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ガラス製バイアルに薬液を充填・施栓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	無色透明のガラスバイアルに充填され、ゴム栓及びフリップオフシール付アルミキャップで密栓されている。 
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：5.7～6.3

浸透圧比：約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

バイアル内に特殊な気体は含まない。

また、バイアル内は無菌であり、常圧である。

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	ステララ®点滴静注130mg
有効成分	(1バイアル26mL中) ウステキヌマブ(遺伝子組換え) 130mg 含有
添加剤	精製白糖 2210mg、L-ヒスチジン 20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、ポリソルベート80 10.4mg、L-メチオニン 10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.52mg

(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(培養細胞法)

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件/保存期間	包装形態/表示量	試験結果
長期保存試験	2~8℃/36ヵ月	バイアル/130mg製剤	規格内
苛酷試験	40℃/75%RH/3ヵ月	バイアル/130mg製剤	純度試験、電荷不均一性、生物活性に経時的な変化が認められ、3ヵ月時点で規格値以下となった。
光安定性試験	総照度：120万lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ²	バイアル/130mg製剤	純度試験及び電荷不均一性に変化が認められたが、規格の範囲内であった。
		バイアル・紙箱/130mg製剤	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、電荷不均一性、エンドトキシン(長期保存試験のみ)、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、生物活性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解方法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性は下表の通りである。

生理食塩液で0.52mg/mL又は2.2mg/mLに希釈した場合の安定性

輸液容器	PE製ボトル	PP製バッグ	PVC製バッグ	PO製バッグ	PE製バッグ
結果	規格内				

試験項目：性状、pH、純度試験、半透明物質、不溶性微粒子、含量

保存期間：8時間

生理食塩液で0.52mg/mL又は2.2mg/mLに希釈後、模擬点滴した場合の安定性

輸液容器	PE製ボトル	PP製バッグ	PVC製バッグ	PO製バッグ	PE製バッグ
輸液セット	PBD製	PU製	PE製	PVC製	PVC製
結果	規格内				

試験項目：性状、pH、純度試験、半透明物質、不溶性微粒子、生物活性、含量

保存期間：9時間

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

26mL[1バイアル]

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

アルミシール：アルミキャップ

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》

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

《点滴静注製剤》

- 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

2. 効能又は効果に関連する注意

《皮下注製剤》

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。[1.4参照]

- ・紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

《点滴静注製剤》

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

(解説)

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

効能又は効果の「既存治療で効果不十分な下記疾患」を明確にするために、注意喚起を設定した。本剤は、紫外線療法又は既存の全身療法(生物製剤を除く)が効果不十分あるいは、忍容不良のためこれらの治療が施行できない、皮疹が体表面積の10%以上に存在する中等症から重症の乾癬患者に対して投与すること。また、関節症性乾癬に対しては、難治性の皮疹及び関節症状を有する患者に対して投与すること。

クローン病

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、注意喚起を設定した。過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。なお、抗腫瘍壊死因子(TNF)薬の前治療あり/なしに関わらず、いずれの対象患者においても安全性及び有効性が確認された。

潰瘍性大腸炎

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、注意喚起を設定した。過去の治療に

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を行うこと。なお、生物学的製剤治療無効歴のあり/なしに関わらず、いずれの対象患者においても安全性及び有効性が確認された。

3. 用法及び用量

《皮下注製剤》

(1)用法及び用量の解説

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

クローン病/潰瘍性大腸炎

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

海外で実施した用量反応性試験(T04試験)及び第Ⅲ相試験の結果を参考に国内臨床試験では初期用法・用量は本剤が皮下投与後緩やかに全身循環に到達し、その後緩やかな消失を示すという薬物動態特性から、それぞれ45mg及び90mgを4週間隔で2回投与することとした。また、12週の投与間隔は、多くの患者において有効性の維持が可能な投与頻度を考慮し、設定した。

上記用量設定にて実施した国内臨床試験において、12週目のPASI75反応割合は、本剤45mg群及び90mg群でそれぞれ59.4%及び67.7%とプラセボ群の6.5%に比べて有意に高く(各 $p < 0.0001$ 、Fisherの正確検定)、この高い効果は64週目まで持続した。また、QOLに対しても、本剤投与によりプラセボと比較して有意な改善がみられ、高い改善効果は64週目まで持続した。この結果は海外臨床試験と同様の結果であった。

本剤45mg群及び90mg群の比較においては、JPN-02試験では投与28週目以降、90mg投与では45mg投与と比較して約10%多くの患者でPASI75反応が得られ、PASI90反応を得た患者は64週目を除くすべての評価時点で45mg群よりも90mg群の方が多く認められた。また、安全性プロファイルは45mg投与及び90mg投与間でおおむね同様であった。

また、臨床効果(PASIの改善)は、ウステキヌマブの血清中濃度に関連があると考えられた。PASIにより測定した臨床効果が高い乾癬患者は、臨床効果が低い乾癬患者よりもウステキヌマブの血清中濃度の中央値が高く、全般的にみて、PASIの75%改善が得られた患者の割合は、ウステキヌマブの血清中濃度の上昇に伴って増加した。28週目にPASIの75%改善が得られた患者の割合は、ウステキヌマブの28週目の血清中トラフ濃度の上昇に伴って増加した。

クローン病

維持試験

主要評価項目である44週目のClinical remission rateは、ウステキヌマブ皮下投与用製剤90mg/8週間隔投与群で53.5%、90mg/12週間隔投与群で48.8%であったが明確な差は認められなかった。また、CRD3003試験において効果減弱の基準に該当した患者の用量調節後のデータも含めた解析では、44週目のClinical remission rateは、90mg/12週間隔投与群で58.1%(75/129例)及び90mg/8週間隔投与群で60.2%(77/128例)であり、90mgを12週間隔で投与し、効果が減弱した患者では投与間隔を8週に短縮することで、始めから8週間隔で皮下投与した患者と同程度のClinical remission rateに達した。

潰瘍性大腸炎

維持試験

UCO3001試験の主要な有効性の解析対象集団において、主要評価項目である維持試験44週目のClinical remission rateは、ウステキヌマブ皮下投与用製剤90mg/8週間隔投与群で43.8%、90mg/12週間隔投与群で38.4%であり、いずれもプラセボ群との間に有意差が認められた。

《点滴静注製剤》

(1) 用法及び用量の解説

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

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

クローン病

導入試験

ウステキヌマブ点滴静注製剤130mg群と体重換算による6mg/kg群の有効性が検証され、8週目のClinical remission rateは130mg群よりも6mg/kg群の方が高い傾向が認められた。また、安全性については130mg群と6mg/kg群で問題となる差異は認められなかった。

潰瘍性大腸炎

導入試験

ウステキヌマブ点滴静注製剤130mg群と体重換算による6mg/kg群の有効性が検証され、8週目にClinical remission及び内視鏡的治癒が認められた患者の割合は、130mg群及び6mg/kg群で同様であった。8週目にClinical responseが認められた患者の割合は、130mg群と比較して6mg/kg群で高かった。また、安全性については130mg群と6mg/kg群で問題となる差異は認められなかった。

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の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＜尋常性乾癬及び関節症性乾癬＞

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

＜クローン病/潰瘍性大腸炎＞

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

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

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

（解説）

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

7.2 本剤による治療反応は通常投与開始から28週以内に得られると考えられることから、治療反応が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、本剤の増量及び投与継続の可否等治療計画の再検討を行うこと。また、増量により治療効果が認められない場合には、高用量による投与が漫然と継続されないよう、効果を確認し、投与継続の可否を検討すること。

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

7.4、7.5

効果減弱時の投与間隔短縮について

クローン病

維持試験(CRD3003試験)では、効果が減弱した場合、ウステキヌマブ皮下投与用製剤90mg/12週間隔投与群では90mgの投与間隔を12週から8週に短縮するとされていた。CRD3003試験の主要な解析対象集団のうち、90mg/12週間隔投与群で効果減弱の基準に該当し8週間隔投与に変更されたのは22.5%(29/129例)であった。29例のうち、投与間隔短縮16週後に再度Clinical responseに至った患者の割合は55.2%(16/29例)、寛解に至った患者の割合は41.4%(12/29例)であった。また、29例における投与間隔短縮時点と比較した16週後のCDAIの変化量(平均値±標準偏差)は -124.5 ± 98.4 であった。以上から、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与によりClinical responseに至り、その後、効果が減弱した場合には、ウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与間隔を12週間から8週間に短縮することで一定の改善効果があることが示唆された。また、投与間隔短縮時の安全性は、90mg/12週間隔投与群と90mg/8週間隔投与群の有害事象の発現状況に問題となる違いは認められなかった。

潰瘍性大腸炎

UCO3001維持試験の継続投与期では、維持期の再ランダム化集団から移行したウステキヌマブ皮下投与用製剤90mg/12週間隔投与群のうち、疾患活動性が悪化した場合、56週目以降に90mgの12週間隔から8週間隔投与への変更が可能とされた。維持期開始から96週目までの継続投与期の試験成績において、90mg/12週間隔投与群のうち28.4%(40/141例)が8週間隔投与に変更された。投与間隔を短縮した40例のうち、投与間隔変更後の有効性が92週目までに評価可能であった患者のPartial Mayoスコア寛解割合は、投与間隔変更前の55.0%(11/20例)から、投与間隔変更後16週以降は70.0%(14/20例)に上昇した。投与間隔変更後16週までに治療効果が認められず、治験薬の投与を中止した症例は1例であり疾患活動性が悪化した場合には投与間隔を12週間から8週間に短縮することで、疾患活動性がコントロールできる可能性が示唆された。また、安全性について投与間隔短縮後に大きな問題となる傾向は認められなかった。

投与継続の判断時期について

ウステキヌマブ点滴静注製剤の初回投与後、ウステキヌマブ皮下投与用製剤の2回目投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、投与継続の必要性を検討すること。また、ウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与間隔を8週間隔に短縮した場合は、短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があるため、投与継続の必要性を検討すること。

クローン病

導入試験(CRD3001試験、CRD3002試験)において、ウステキヌマブ点滴静注製剤の初回静脈内投与8週後にClinical responseが得られなかった患者467例が、CRD3003試験の0週目にウステキヌマブ皮下投与用製剤90mgの皮下投与を受けた。これらの患者のうち50.5%(236/467例)でウステキヌマブ皮下投与用製剤90mgの皮下投与8週間後にClinical responseが得られた。このうち、ウステキヌマブ皮下投与用製剤90mgの皮下投与を8週間隔で継続した患者で44週目に寛解であった患者の割合は50.2%(126/251例)であった。また、CRD3003試験中に効果減弱の基準^{注)}に該当した場合、ウステキヌマブ皮下投与用製剤90mg/12週間隔投与群では投与間隔が12週から8週に短縮されたが、用量調節16週間後に疾患活動性に改善がみられないと治験担当医師が判断した場合は治験薬の投与を中止する規定であった。

注) CDAIスコアがベースライン(CRD3001試験又はCRD3002試験の8週目)から100以上増加、かつ220以上(responseの消失)

潰瘍性大腸炎

UCO3001導入試験においてウステキヌマブ点滴静注製剤の初回静脈内投与8週後にClinical responseが得られなかった患者233例が、UCO3001維持試験の0週目にウステキヌマブ皮下投与用製剤90mgの皮下投与を受けた。これらの患者のうち59.7%(139/233例)でウステキヌマブ皮下投与用製剤90mgの皮下投与8週間後にClinical responseが得られた。ウステキヌマブ皮下投与用製剤90mgの皮下投与を8週間隔で継続した患者で維持試験44週目までClinical responseを維持した患者の割合は62.4%(98/157例)であった。

《点滴静注製剤》

- 7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

(解説)

- 7.1 クロウン病及び潰瘍性大腸炎に対する治療は、導入療法としてウステキヌマブ点滴静注製剤による初回投与を行った後に、ウステキヌマブ皮下投与用製剤による維持療法を行う。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないため、併用を避けること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜乾癬＞

＜国内＞

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与経路	主な試験目的
第Ⅰ相	JNS009-JPN-01 ¹⁾	日本人尋常性乾癬患者24例	◎	◎	◎	皮下	単回皮下投与時の安全性及び薬物動態の検討
第Ⅱ/Ⅲ相	JNS009-JPN-02 ^{2,3)}	日本人の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬)患者157例	◎	◎	◎	皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の検討

＜海外＞

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与経路	主な試験目的
第Ⅰ相	C0379T01 ⁴⁾	尋常性乾癬又は局面型皮疹を有する乾癬患者18例	◎	◎	◎	静注	単回静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価
第Ⅰ相	C0379T02 ⁵⁾	尋常性乾癬又は局面型皮疹を有する乾癬患者21例	◎	◎	◎	皮下	単回皮下投与時の安全性及び薬物動態の評価
第Ⅱ相	C0379T04 ⁶⁾	中等症から重症の局面型乾癬患者320例	◎	◎	◎	皮下	用量反応性の検討及び安全性の評価
第Ⅱ相	C0743T10 ⁷⁾	活動性関節症性乾癬患者146例	◎	◎	◎	皮下	有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	PHOENIX 1 C0743T08 ^{8~12)}	中等症から重症の局面型乾癬患者766例	◎	◎	◎	皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の検討
第Ⅲ相	PHOENIX 2 C0743T09 ^{11,13~16)}	中等症から重症の局面型乾癬患者1,230例	◎	◎	◎	皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の検討
第Ⅲ相	ACCEPT C0743T12 ^{17,18)}	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者903例	○	○	○	皮下	エタネルセプト対照による有効性及び安全性の検討

◎：評価資料 ○：参考資料

《クローン病》

＜国際共同＞

Phase	試験番号	実施地域	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与経路	主な試験目的
第Ⅲ相	CRD3001 ¹⁹⁾	アジア、ヨーロッパ、北米、南米、アフリカ、オセアニア	中等症から重症の活動期CD患者741例 (日本人患者56例を含む)	◎	◎	◎	静注	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	CRD3002 ²⁰⁾	アジア、ヨーロッパ、北米、南米、アフリカ、オセアニア	中等症から重症の活動期CD患者628例 (日本人患者26例を含む)	◎	◎	◎	静注	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	CRD3003 ²¹⁾	アジア、ヨーロッパ、北米、南米、アフリカ、オセアニア	中等症から重症の活動期CD患者397例 (日本人患者21例を含む)	◎	◎	◎	静注 又は皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価

◎：評価資料

《潰瘍性大腸炎》

＜国際共同＞

Phase	試験番号	実施地域	対象	有効性	安全性	薬物動態	投与経路	主な試験目的
第Ⅲ相	UCO3001 導入試験 ^{22,23)}	アジア、東欧、北米、西欧、イスラエル、オーストラリア、ニュージーランド	中等症から重症の活動期UC患者961例 (日本人患者107例を含む)	◎	◎	◎	静注 又は皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	UCO3001 維持試験 ^{23,24)}	アジア、東欧、北米、西欧、イスラエル、オーストラリア、ニュージーランド	中等症から重症の活動期UC患者523例 (日本人患者67例を含む)	◎	◎	◎	皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	CRD3001 ¹⁹⁾	アジア、ヨーロッパ、北米、南米、アフリカ、オセアニア	中等症から重症の活動期CD患者741例 (日本人患者56例を含む)	○	○	○	静注	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	CRD3002 ²⁰⁾	アジア、ヨーロッパ、北米、南米、アフリカ、オセアニア	中等症から重症の活動期CD患者628例 (日本人患者26例を含む)	○	○	○	静注	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価
第Ⅲ相	CRD3003 ²¹⁾	アジア、ヨーロッパ、北米、南米、アフリカ、オセアニア	中等症から重症の活動期CD患者397例 (日本人患者21例を含む)	○	○	○	静注 又は皮下	プラセボ対照による有効性及び安全性の評価

◎：評価資料 ○：参考資料

(2)臨床薬理試験

〈乾癬〉

<国内>

単回皮下投与試験(JNS009-JPN-01試験)¹⁾

日本人乾癬患者24例を対象に、ステラーラ®22.5、45、90mg単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的でプラセボを対照にして第I相試験を実施した。その結果、ステラーラ®を投与された全18例に少なくとも1件以上の有害事象が発現した。発現例数の多かった有害事象(ステラーラ®投与群において5例以上の発現)は、鼻咽頭炎(8/18例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(7/18例)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長(7/18例)、Bリンパ球数減少(6/18例)及び白血球数増加(5/18例)であり、いずれも軽度な事象であった。注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋)：

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋)：

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

<海外>

1)単回静注投与試験(C0379T01試験)⁴⁾

乾癬患者18例を対象に、ステラーラ®0.09～4.5mg/kg単回静注投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で第I相試験を実施した。その結果、全18例の患者に少なくとも1件以上の有害事象が発現した。比較的好くみられた有害事象は、Tリンパ球サブセット減少(10/18例)、頭痛(6/18例)、感冒症状(5/18例)及び生検切開部位痛(4/18例)であった。有害事象の多くが18例中1例又は2例の患者のみに発現した。用量に依存して発現割合が上昇する有害事象は認められなかった。

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋)：

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋)：

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

2)単回皮下投与試験(C0379T02試験)⁵⁾

乾癬患者21例(ステラーラ®投与群17例、プラセボ群4例)を対象に、ステラーラ®0.27～2.7mg/kg単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的でプラセボを対照にして第I相試験を実施した。その結果、ステラーラ®の全用量群で、重篤な有害事象は観察されず、最も多くみられた有害事象は、クレアチンホスホキナーゼの増加(6/17例)、上気道感染(4/17例)、及びリンパ球減少症(4/17例)であった。高用量群(1.35mg/kg群及び2.7mg/kg群)に多く発現し、用量に依存して発現割合が上昇する有害事象はみられず、すべてのステラーラ®投与群で同程度であった。プラセボ群の有害事象発現割合は、ステラーラ®投与群の有害事象発現割合と比較すると、ほぼ同程度又はやや低かった。

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋)：

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋)：

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

(3)用量反応探索試験

<海外>

単回・反復皮下投与試験(C0379T04試験)⁶⁾

試験デザイン	用量反応探索試験					
対象	中等症から重症の局面型乾癬患者320例					
主な登録基準	体表面積(Body Surface Area,BSA)10%以上の局面型乾癬を有し、PASIスコアが12以上の局面型乾癬					
主な除外基準	局面型以外の乾癬(滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等)の罹患患者、薬剤(β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等)起因の乾癬の発症患者又は既往患者、重篤な感染症を罹患中又は既往患者、など					
試験方法	第I相試験の結果及びPKモデリングを用いた解析結果から、初期曝露量をステラーラ®45mg単回投与、90mg単回投与、180mg(45mg/週×4回反復投与)、360mg(90mg/週×4回反復投与)に設定し、中等症から重症の局面型乾癬患者320例を対象に至適用量の検討を行った。					
主要評価項目	12週後のPASI75					
有効性評価	主要評価項目 ○PASI75(12週)					
		プラセボ群	45mg 単回投与群	90mg 単回投与群	45mg 反復投与群	90mg 反復投与群
	12週後の PASI75	1.6% (1/64例)	51.6%* (33/64例)	59.4%* (38/64例)	67.2%* (43/64例)	81.3%* (52/64例)
* : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ ² 検定						
安全性評価	副作用は、ステラーラ®45mg単回投与群63例中47例(74.6%)、ステラーラ®90mg単回投与群64例中44例(68.8%)、ステラーラ®45mg反復投与群63例中40例(63.5%)、ステラーラ®90mg反復投与群62例中30例(48.4%)、プラセボ→ステラーラ®90mg(20週以降)群49例中12例(24.5%)及びプラセボ群(20週まで)67例中31例(46.3%)であった。主な重篤な有害事象として、ステラーラ®45mg単回投与群では急性精神病、蜂巣炎、肋骨骨折がそれぞれ1例、ステラーラ®90mg単回投与群では心筋梗塞、腹部ヘルニア、冠動脈疾患がそれぞれ1例、ステラーラ®45mg反復投与群では脳血管発作、胸痛がそれぞれ1例、ステラーラ®90mg反復投与群では尿路感染、急性心筋梗塞/ウイルス感染、子宮平滑筋腫などがそれぞれ1例、プラセボ→ステラーラ®90mg(20週以降)群では肝酵素上昇が1例であった。					

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

<尋常性乾癬及び関節症性乾癬>

通常、成人にはウステキシマブ(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。

第Ⅱ相試験(C0743T10試験)⁷⁾

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照比較試験
対象	活動性の関節炎を有する関節症性乾癬患者146例
主な登録基準	腫脹関節と圧痛関節がそれぞれ3ヵ所以上あり、かつ次のうち1項目以上に該当する ・朝のこわばりが45分間以上持続する ・C反応性タンパク質(C-reactive protein, CRP)が1.5mg/dL以上
主な除外基準	関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、ライム病など他の炎症性疾患を有している患者、金製剤、ペニシラミンなどMTX以外のDMARDの投与を治験薬の初回投与前4週以内に受けた患者、など
試験方法	活動性関節炎を有する関節症性乾癬患者146例を無作為にステラーラ®投与群76例とプラセボ群70例に割り付け、ステラーラ®90mg又はプラセボを0、1、2、3週後に皮下投与し、投与12週後にACR20に達した患者の割合を算定した。
主要評価項目	12週後のACR20
副次評価項目	12週後のACR50、ACR70など
有効性評価	12週後のACR20は、ステラーラ®投与群42.1%(32/76例)、プラセボ群14.3%(10/70例)であった。
安全性評価	有害事象は、ステラーラ®投与群76例中46例(60.5%)、プラセボ群70例中44例(62.9%)であった。

ACR20：ACR反応基準に基づく20%改善を満たす患者の割合

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋)：

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋)：

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキスマブ(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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《乾癬》

<国内>

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JNS009-JPN-02試験)^{2, 3)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験			
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、関節症性乾癬）患者157例			
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る乾癬による局面型皮疹の病変を体表面積（Body Surface Area, BSA）の10%以上有し、PASIスコアが12以上の尋常性乾癬及び関節症性乾癬			
主な除外基準	局面型以外の乾癬（滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等）の罹患患者、β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等の投与により乾癬が発症あるいは悪化した患者、悪性腫瘍、感染症、線維症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など			
試験方法	無作為にステラール®45mg投与群（64例）、ステラール®90mg投与群（62例）及びプラセボ群（31例）に割り付けた。ステラール®投与群はステラール®45mg又は90mgを0、4週後に皮下投与し、以降12週毎に52週後まで皮下投与した。 プラセボ群はプラセボを0、4週後に皮下投与し、12週後にプラセボ→ステラール®45mg投与群（15例）及びプラセボ→ステラール®90mg投与群（16例）に割り付け、それぞれステラール®45mg又は90mgを12、16週後に皮下投与し、以降12週毎に52週後までステラール®45mg又は90mgを皮下投与した。28週後に評価を行い、無効例（PASI50未満）は投与を中止した。			
主要評価項目	12週後のPASI75			
副次評価項目	12週後のPGA、12週後のDLQIスコア変化量、SF-36、PDI合計得点変化量、NAPSIスコア改善率、関節症状の疼痛VAS変化量など			
解析計画	主要評価項目：Fisherの正確検定を用いてプラセボ群とステラール®投与群を比較する。Holmの方法により多重性を調整する。 副次評価項目：12週後のPGAが「0又は1」と判定された患者割合はFisherの正確検定、12週後のDLQIスコア変化量は2標本t検定を用いてプラセボ群とステラール®投与群を比較する。いずれもHolmの方法により多重性を調整する。			
有効性評価	主要評価項目 ○PASI75 [FAS] (12週)			
	投与量	プラセボ	45mg	90mg
	12週後のPASI75	6.5% (2/31例)	59.4% (38/64例)	67.7% (42/62例)
	p値*	—	<0.0001	<0.0001
	* 対プラセボ群、Fisherの正確検定 (Holmの方法を用いる)			
	副次評価項目 ○PGA [FAS] (12週)			
	投与量	プラセボ	45mg	90mg
	PGAが「0 (病変なし) 又は1 (軽微)」と判定された患者割合 (%)	9.7% (3/31例)	57.8% (37/64例)	69.4% (43/62例)
	p値*	—	<0.0001	<0.0001
	* 対プラセボ群、Fisherの正確検定 (Holmの方法を用いる)			
○DLQIスコア変化量 [FAS] (12週)				
投与量	プラセボ	45mg	90mg	
平均値 (標準偏差) (患者数)	-0.3 (5.25) (31例)	-8.0 (6.45) (62例)	-7.4 (6.52) (61例)	
p値*	—	<0.0001	<0.0001	
* 対プラセボ群、2標本t検定 (Holmの方法を用いる)				

第Ⅱ/Ⅲ相試験(JNS009-JPN-02試験)^{2,3)}(つづき)

有効性評価	○SF-36変化量(身体的要約得点及び精神的要約得点)[FAS](12週)			
	投与量	プラセボ	45mg	90mg
	身体的要約得点 平均値(標準偏差) (患者数)	-0.95(9.623) (31例)	7.76(14.536) (62例)	5.14(12.036) (61例)
	p値*	—	0.0033	0.0164
	精神的要約得点 平均値(標準偏差) (患者数)	2.03(6.753) (31例)	5.28(9.797) (62例)	5.77(10.450) (61例)
	p値*	—	0.1006	0.0742
	* 対プラセボ群、2標本t検定			
	○PDI合計得点変化量[FAS](12週)			
	投与量	プラセボ	45mg	90mg
	平均値(標準偏差) (患者数)	0.1(4.21) (31例)	-8.6(9.63) (62例)	-12.0(11.80) (61例)
	p値*	—	<0.0001	<0.0001
	* 対プラセボ群、2標本t検定			
	○NAPSIスコア改善率 [FAS](12週、28週)			
	投与量	プラセボ	45mg	90mg
	12週後の NAPSIスコア改善率 平均値(標準偏差) (患者数)	-2.9%(27.79) (17例**)	7.7%(95.14) (43例**)	10.0%(66.06) (40例**)
p値*	—	0.6541	0.4395	
投与量	プラセボ →45mg	プラセボ →90mg	45mg	90mg
28週後の NAPSIスコア改善率 平均値(標準偏差) (患者数)	34.9%(42.17) (9例**)	34.5%(44.21) (7例**)	52.0%(39.59) (44例**)	51.6%(49.97) (38例**)
* 対プラセボ群、2標本t検定 ** 0週に爪病変を有する患者のみ評価した				

第Ⅱ/Ⅲ相試験(JNS009-JPN-02試験)^{2,3)}(つづき)

有効性評価	○関節症状の疼痛VAS変化量[FAS](12週)			
	投与量	プラセボ	45mg	90mg
	VAS変化量 平均値(標準偏差) (患者数)	8.0(13.00) (3例*)	-38.5(28.93) (6例*)	-9.3(18.23) (13例*)
* 関節症状を有する患者のみ評価した				
安全性評価	12週後までの副作用はステラーラ®45mg投与群64例中35例(54.7%)、ステラーラ®90mg投与群62例中28例(45.2%)、プラセボ群32例中19例(59.4%)であった。主な副作用は、ステラーラ®45mg投与群で鼻咽頭炎9例(14.1%)、血中トリグリセリド増加4例(6.3%)、関節痛3例(4.7%)、ステラーラ®90mg投与群で鼻咽頭炎8例(12.9%)、乾癬、好酸球数増加がそれぞれ3例(4.8%)、プラセボ群で乾癬5例(15.6%)、鼻咽頭炎2例(6.3%)、血中トリグリセリド増加、好酸球数増加がそれぞれ1例(3.1%)であった。重篤な副作用はステラーラ®90mg投与群で肺炎、前立腺癌、乾癬がそれぞれ1例に認められた。			

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

PGA : 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の各徴候及び3徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価

DLQI : 皮膚疾患特異的なQOL尺度

SF-36 : 36-item Short-Form Health Survey

身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の8つの領域から評価する健康関連QOL評価尺度

PDI : 「日常生活」「仕事」「交際」「治療」に分類された15の評価項目から成る、乾癬特異的QOL評価法

NAPSI : 両手において最も爪乾癬の状態が悪い爪(評価爪)を4等分し、それぞれについて爪母乾癬及び爪床乾癬をスコア化し評価する、爪乾癬の評価方法

VAS : 患者自身が評価時の関節疼痛の程度を、左端(0mm)を「全く痛みはない」、右端(100mm)を「これ以上の痛みは考えられない、また死ぬほど痛い」とした100mmのVASを用いて評価

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

<海外>

第Ⅲ相試験(PHOENIX 1試験)^{8~12)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験	
対象	中等症から重症の局面型乾癬患者766例	
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る局面型乾癬の病変を体表面積 (Body Surface Area, BSA) の10%以上有し、PASIスコアが12以上の局面型乾癬 (乾癬性関節炎を併発する患者も登録可)	
主な除外基準	局面型以外の乾癬 (滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等) の罹患患者、薬剤 (β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等) 起因の乾癬の発症患者又は既往患者、悪性腫瘍、感染症、線維症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など	
試験方法	I プラセボ対照期間 (0~12週) 及びステララー*投与期間 (12~40週)	無作為にステララー*45mg投与群 (255例)、ステララー*90mg投与群 (256例) 及びプラセボ群 (255例) に割り付けた。 ステララー*投与群はステララー*45mg又は90mgを0、4、16、28週後に皮下投与した。 プラセボ群はプラセボを0及び4週後に皮下投与した後、プラセボ→ステララー*45mg投与群 (123例) と、プラセボ→ステララー*90mg投与群 (120例) に割り付け、それぞれを12、16、28週後に皮下投与した。 28週後に評価を行い、奏効例 (PASI75以上) は12週毎の投与を継続、部分奏効例 (PASI50以上75未満) は8週毎投与に変更、無効例 (PASI50未満) は投与を中止した。
	II ランダム化投与中断期間 (40~52週)	40週後に評価を行い、ステララー*45mg投与群及びステララー*90mg投与群のうち12週毎の投与での奏効例は、無作為にプラセボ群又は12週毎投与継続群に割り付けた。 プラセボ→ステララー*45mg投与群及びプラセボ→ステララー*90mg投与群のうち12週毎の投与での奏効例はプラセボ投与に変更した。 40週後で割り付けられたプラセボ投与群は、治療効果が消失 (40週後に観察されたPASIスコアのベースラインからの改善のうち、50%以上の消失) した時点で中断前と同用量のステララー*を再投与した (初回、4週後、以降12週毎)。 いずれの群でも12週毎の投与での部分奏効例及び無効例は8週毎に変更し、28週後より8週毎の投与の患者については8週毎を継続した。
	III 長期継続期間 (52~264週)	52週後に長期継続投与を開始し、最長264週後 (5年間) まで追跡することとした。 ステララー*の投与量及び投与間隔は52週後と同様とした。 40週後で割り付けられたプラセボ投与群は、治療効果が消失した時点で中断前と同用量のステララー*を再投与した (初回、4週後、以降12週毎)。
主要評価項目	12週後のPASI75	
副次評価項目	PASI75 (投与中断による影響、投与間隔による影響)、12週後のPGA、DLQIスコア変化量など	
解析計画	主要評価項目：プールした施設及び体重を調整したCochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定を用いてプラセボ群とステララー*投与群を比較する。Holmの方法により多重性を調整する。 副次評価項目：連続した効果のパラメータは、体重を二項共変量とするvan der Waerdenの正規スコア検定に基づく分散分析モデルを用いて比較する。Holmの方法により多重性を調整する。 体重100kgを超える症例における皮膚症状の改善、乾癬性関節炎の合併又は既往のある患者の局面型皮疹に対する効果をサブグループ解析する。	

第Ⅲ相試験 (PHOENIX 1試験)^{8~12)} (つづき)

<p>有効性評価</p>	<p>主要評価項目 ○PASI75 (12週後) 12週後のPASI75は、ステラーラ®45mg投与群67.1% (171/255例)、ステラーラ®90mg投与群66.4% (170/256例)であり、プラセボ群3.1% (8/255例)に比べて有意に高かった (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。</p> <p>主な副次評価項目 ○PASI75 (投与中断による影響) 40週後に割り付けられた投与継続群と投与中断群におけるPASI75の差は、44週後に現れ始め、64週後にはPASI75が投与継続群で85.5% (136/159例)、投与中断群で31.6% (50/158例)と、両群間に有意な差が認められた (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。76週後のPASI75は、投与継続群84.3% (134/159例)、投与中断群18.6% (29/156例)であった。 ○PASI75 (投与間隔による影響) 8週毎投与群の56週後のPASI75は、ステラーラ®45mg投与群で50.0% (16/32例)、ステラーラ®90mg投与群で46.9% (15/32例)であった。 ○PGA (12週後) 12週後においてPGAスコアが「0 (病変なし)」又は「1 (軽微)」と判定された患者割合は、ステラーラ®45mg投与群で60.4% (154/255例)、ステラーラ®90mg投与群で61.7% (158/256例)であり、プラセボ群の3.9% (10/255例)と比べて有意に高かった (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。 ○DLQIスコア変化量 (12週後) 12週後におけるベースラインからのDLQIスコア変化量 (平均値±標準偏差)は、ステラーラ®45mg投与群で-8.0±6.87、ステラーラ®90mg投与群で-8.7±6.47であり、プラセボ群の-0.6±5.97と比較して有意な改善を示した (p<0.001、Spearmanの順位相関係数)。</p>
<p>安全性評価</p>	<p>12週後までの副作用はステラーラ®45mg投与群255例中90例 (35.3%)、ステラーラ®90mg投与群255例中78例 (30.6%)、プラセボ群255例中69例 (27.1%)であった。主な副作用は、ステラーラ®45mg投与群で頭痛12例 (4.7%)、上気道感染11例 (4.3%)、鼻咽頭炎9例 (3.5%)、ステラーラ®90mg投与群で上気道感染12例 (4.7%)、頭痛11例 (4.3%)、鼻咽頭炎9例 (3.5%)、プラセボ群で上気道感染9例 (3.5%)、鼻咽頭炎8例 (3.1%)、関節痛6例 (2.4%)であった。重篤な副作用は、ステラーラ®45mg投与群で脳血管発作、高血圧がそれぞれ1例、ステラーラ®90mg投与群で播種性帯状疱疹、蜂巣炎、乾癬がそれぞれ1例であった。</p>

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

PGA : 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の各徴候及び3徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価

DLQI : 皮膚疾患特異的なQOL尺度

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果 (抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量 (抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキスマブ (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。

第Ⅲ相試験(PHOENIX 2試験)^{11,13~16)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験	
対象	中等症から重症の局面型乾癬患者1,230例	
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る局面型乾癬の病変を体表面積(Body Surface Area,BSA)の10%以上有し、PASIスコアが12以上の局面型乾癬(乾癬性関節炎を併発する患者も登録可)	
主な除外基準	局面型以外の乾癬(滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等)の罹患者、薬剤(β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等)起因の乾癬の発症患者又は既往患者、悪性腫瘍、感染症、線維症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など	
試験方法	I プラセボ対照期間(0~12週)及びステララー*投与期間(12~28週)	無作為にステララー*45mg投与群(409例)、ステララー*90mg投与群(411例)及びプラセボ群(410例)に割り付けた。ステララー*投与群はステララー*45mg又は90mgを0、4、16、28週後に皮下投与した。プラセボ群はプラセボを0及び4週後に皮下投与した後、プラセボ→ステララー*45mg投与群(205例)とプラセボ→ステララー*90mg投与群(205例)に割り付け、それぞれを12、16、28週後に皮下投与した。
	II 投与間隔調整期間(28~52週)	28週後に評価を行い、いずれの群においても奏効例(PASI75以上)は12週毎の投与を継続した。ステララー*投与群における部分奏効例(PASI50以上75未満)は無作為に8週毎の投与又は12週毎の投与に割り付けた。プラセボ→ステララー*45mg投与群及びプラセボ→ステララー*90mg投与群の部分奏効例は8週毎の投与に変更した。無効例(PASI50未満)は投与を中止した。
	III 長期継続期間(52~264週)	52週後に長期継続投与を開始し、最長264週後(5年間)まで追跡することとした。ステララー*の投与量及び投与間隔は52週後と同様とした。治験担当医の判断により、以下の3通りの変更は可能とした。 45mg 12週間隔投与から45mg 8週間隔投与への変更 45mg 8週間隔投与から90mg 8週間隔投与への変更 90mg 12週間隔投与から90mg 8週間隔投与への変更
主要評価項目	12週後のPASI75	
副次評価項目	52週後のPASI75、12週後のPGA、DLQIスコア変化量など	
解析計画	主要評価項目：プールした施設及び体重を調整したCochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定を用いてプラセボ群とステララー*投与群を比較する。Holmの方法により多重性を調整する。 副次評価項目：連続した効果のパラメータは、体重を二項共変量とするvan der Waerdenの正規スコア検定に基づく分散分析モデルを用いて比較する。Holmの方法により多重性を調整する。体重100kgを超える症例における皮膚症状の改善、乾癬性関節炎の合併又は既往のある患者の局面型皮疹に対する効果をサブグループ解析する。	

第Ⅲ相試験 (PHOENIX 2試験)^{11,13~16)} (つづき)

有効性評価	<p>主要評価項目 ○PASI75 (12週後) 12週後のPASI75は、ステラーラ®45mg投与群66.7% (273/409例)、ステラーラ®90mg投与群75.7% (311/411例)であり、プラセボ群3.7% (15/410例) に比べて有意に高かった (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。</p> <p>主な副次評価項目 ○PASI75 (52週後) 部分奏効例における52週後のPASI75は、ステラーラ®45mg投与群では8週毎投与で34.9% (15/43例)、12週毎投与で31.3% (15/48例)であり、ステラーラ®90mg投与群では8週毎投与で68.8% (22/32例)、12週毎投与で33.3% (11/33例)であった。</p> <p>○PGA (12週後) 12週後においてPGAスコアが「0(病変なし)」又は「1(軽微)」と判定された患者割合は、ステラーラ®45mg投与群で68.0% (278/409例)、ステラーラ®90mg投与群で73.5% (302/411例)であり、プラセボ群の4.9% (20/410例)と比べて有意に高かった (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。</p> <p>○DLQIスコア変化量 (12週後) 12週後におけるベースラインからのDLQIスコア変化量 (平均値±標準偏差) は、ステラーラ®45mg投与群で-9.3±7.12、ステラーラ®90mg投与群で-10.0±6.67であり、プラセボ群の-0.5±5.66と比較して有意な改善を示した (p<0.001、Spearmanの順位相関係数)。</p>
安全性評価	<p>12週後までの副作用はステラーラ®45mg投与群409例中141例 (34.5%)、ステラーラ®90mg投与群411例中135例 (32.8%)、プラセボ群410例中121例 (29.5%)であった。主な副作用は、ステラーラ®45mg投与群で頭痛19例 (4.6%)、鼻咽頭炎15例 (3.7%)、関節痛12例 (2.9%)、ステラーラ®90mg投与群で鼻咽頭炎、頭痛がそれぞれ13例 (3.2%)、下痢、疲労がそれぞれ10例 (2.4%)、プラセボ群で鼻咽頭炎18例 (4.4%)、頭痛12例 (2.9%)、上気道感染、下痢、疲労がそれぞれ8例 (2.0%)であった。重篤な副作用はステラーラ®45mg投与群で指炎、坐骨神経痛、鎖骨骨折がそれぞれ1例、ステラーラ®90mg投与群でうつ血性心筋症、蜂巣炎、高血圧/動悸/心室性期外収縮/回転性めまいがそれぞれ1例であった。</p>

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

PGA : 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の各徴候及び3徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価

DLQI : 皮膚疾患特異的なQOL尺度

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果 (抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量 (抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

第Ⅲ相試験(ACCEPT試験)^{17,18)}(参考)

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者903例
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る局面型乾癬の病変を体表面積(Body Surface Area,BSA)の10%以上有し、PASIスコアが12以上の局面型乾癬
主な除外基準	局面型以外の乾癬(滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等)の罹患患者、薬剤(β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等)起因の乾癬の発症患者又は既往患者、悪性腫瘍、感染症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など
試験方法	無作為にステララーラ®45mg投与群(209例)、ステララーラ®90mg投与群(347例)及びエタネルセプト50mg投与群(347例)に割り付けた。 ステララーラ®投与群はステララーラ®45mg又は90mgを0週、4週後に皮下投与した。エタネルセプト投与群は50mgを週2回、12週後まで皮下投与した。12週時点で評価を行い、治療反応例(医師の包括的な乾癬病変の評価が軽度以下)には両群とも治療を中断し、再燃時及びその4週後にステララーラ®を皮下投与した。ただし、再投与は44週後までとした。12週時点での無効例には、ステララーラ®投与群は16週後、エタネルセプト50mg投与群では16週後と20週後にステララーラ®を皮下投与した。
主要評価項目	12週後のPASI75
解析計画	連続変数は記述統計量(平均値、中央値、標準偏差、四分位範囲、最大値、最小値)を、離散変数は頻度及び割合を用いてデータを要約する。
有効性評価	12週後のPASI75は、ステララーラ®45mg投与群67.5%(141/209例)、ステララーラ®90mg投与群73.8%(256/347例)であり、エタネルセプト50mg投与群56.8%(197/347例)であった。
安全性評価	12週後までの副作用はステララーラ®45mg投与群209例中102例(48.8%)、ステララーラ®90mg投与群347例中167例(48.1%)、エタネルセプト50mg投与群347例中197例(56.8%)であった。主な副作用は、ステララーラ®45mg投与群では頭痛9.6%(20/209例)、鼻咽頭炎6.7%(14/209例)、上気道感染5.3%(11/209例)、ステララーラ®90mg投与群では頭痛9.8%(34/347例)、鼻咽頭炎6.9%(24/347例)、エタネルセプト50mg投与群では頭痛8.1%(28/347例)、鼻咽頭炎7.2%(25/347例)、注射部位腫脹7.2%(25/347例)であった。16週後までの重篤な有害事象はステララーラ®45mg投与群6例(膵炎、高血圧、虚血、貧血、胸痛、乳癌、精神病的障害各1例)、ステララーラ®90mg投与群7例(胃炎、腸閉塞、出血性消化性潰瘍、口蓋垂炎、虫垂炎、胃腸感染、ブドウ球菌性肺炎、皮下組織膿瘍、尿路性敗血症、脱水、糖尿病、狭心症、心筋梗塞、急性腎不全各1例)、エタネルセプト50mg投与群8例(膵炎、上腹部痛、炎症性腸疾患、細菌性髄膜炎、上室性頻脈、腎結石症、半月板障害、肩回旋筋腱板症候群各1例)であった。死亡例はステララーラ®45mg投与群1例(銃で撃たれた傷)、ステララーラ®90mg投与群1例(多臓器不全)、エタネルセプト50mg投与群1例(交通事故)に認められた。

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキスマブ(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。

本邦でのエタネルセプトの効能又は効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」及び「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」です。

《クローン病》

＜国際共同＞

国際共同第Ⅲ相試験 (CRD3001試験)¹⁹⁾

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験			
対象	1剤以上の抗TNF薬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CD患者741例 (日本人患者56例を含む)			
主な登録基準	CDAIが220ポイント以上450ポイント以下と定義される中等症から重症の活動期CDに3ヵ月間以上罹患しており、CD治療で承認された用量のインフリキシマブ、アダリムマブ又はcertolizumab pegol (本邦ではCDの適応なし)を過去に投与されたが、一次無効であったか、初期に効果を示したもののその後効果が消失した患者、もしくはこれらの薬剤に対して忍容性がなかった、18歳以上の患者			
主な除外基準	症候性の狭窄、短腸症候群、外科的手術を必要とする症候を合併した患者、膿瘍の患者 (あるいは疑われる患者)、試験開始6ヵ月以内に腸切除術又は3ヵ月以内に腸腔内手術の施行患者、など			
試験方法	プラセボ群、ステラーラ®6mg/kg (体重別用量) 群及び130mg群のいずれかに1 : 1 : 1の比で無作為に割り付け、0週目に単回静脈内投与した。			
主要評価項目	6週目にClinical responseが得られた患者の割合			
副次評価項目	8週目にClinical remissionが得られた患者の割合、8週目にClinical responseが得られた患者の割合、6週目に70-point responseが得られた患者の割合、3週目に70-point responseが得られた患者の割合など			
解析計画	<p>固定順序法により、体重別用量群 (高用量群)、固定用量群 (低用量群) 及び主要評価項目、主な副次評価項目の順で階層的に検定する。主要評価項目について、プラセボ群に対しステラーラ®の高用量群で有意差が認められた場合に試験目的が達せられたと判断する。また、主要評価項目については、日本人集団及び抗TNF薬に対する反応性別のサブグループ解析を実施する。</p> <p>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。二値変数の評価項目は治療無効及び欠測となった場合は、無反応例として扱う。</p> <p>※CD治療のための併用薬に変更があった場合、又はCD関連の手術 (膿瘍ドレーン、串線の置換術は除く)を受けた場合は治療無効とみなす。</p>			
有効性評価	主要評価項目			
	投与量	プラセボ	130mg***	体重別用量 (6mg/kg) **
	Clinical response rate (6週目)	21.5% (53/247例)	34.3%* (84/245例)	33.3%* (83/249例)
* : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定				
** : ステラーラ®の体重別用量群: 体重55kg以下=ステラーラ®260mg、体重55kgを超える85kg以下=ステラーラ®390mg、体重85kgを超える=ステラーラ®520mg				
*** : 国内未承認用量				

国際共同第Ⅲ相試験(CRD3001試験)¹⁹⁾(つづき)

有効性評価	副次評価項目				p値* [Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定 (両側有意水準0.05)]
	主な副次評価項目	ステラーラ® 6mg/kg (体重別用量)群 (n=249)	ステラーラ® 130mg群 (n=245)	プラセボ群 (n=247)	
有効性評価	8週目にClinical remission が得られた患者の割合	20.9%	15.9%	7.3%	p<0.001
					p=0.003
	8週目にClinical response が得られた患者の割合	37.3%	33.5%	20.2%	p<0.001
					p=0.001
	6週目に70-point response が得られた患者の割合	43.4%	46.1%	30.4%	p=0.003
p<0.001					
3週目に70-point response が得られた患者の割合	40.2%	38.4%	27.1%	p=0.002	
				p=0.009	
※上段：ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群 vs プラセボ群、下段：ステラーラ®130mg群 vs プラセボ群					
安全性評価	投与8週目までの安全性評価対象症例768例のうち、ステラーラ®群では27.0%(139/514例)に、プラセボ群では26.4%(67/254例)に副作用が認められた。主な副作用は、ステラーラ®群では頭痛3.1%(16/514例)、悪心、嘔吐がそれぞれ1.6%(8/514例)、プラセボ群では悪心3.5%(9/254例)、疲労2.8%(7/254例)、頭痛及び腹痛がそれぞれ2.4%(6/254例)であった。重篤な副作用は、ステラーラ®群では腸管膿瘍0.4%(2/514例)、リステリア菌性髄膜炎、結腸瘻、多発性骨髄腫、胆管炎がそれぞれ0.2%(1/514例)であった。本試験において死亡に至った副作用を発現した患者は認められなかった。				

Clinical response：CDAIスコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の患者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、Clinical responseが得られたとみなした)

Clinical remission：CDAIスコア<150ポイント

70-point response：CDAIスコアのベースラインからの70ポイント以上の減少

注意)点滴静注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りです。

用法及び用量：

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

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

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

国際共同第Ⅲ相試験(CRD3002試験)²⁰⁾

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験																
対象	ステロイド又は免疫調節薬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CD患者628例(日本人患者26例を含む)																
主な登録基準	CDAIが220ポイント以上450ポイント以下と定義される中等症から重症の活動期CDに3ヵ月間以上罹患しており、加えて1)CRP濃度が3.0mg/L超、2)スクリーニング時の便中カルプロテクチン濃度が250mg/kg超、3)ベースライン前3ヵ月以内の内視鏡検査で活動性CDの徴候のいずれかが認められる、抗TNF薬治療歴を有する場合は効果不十分又は忍容性がないことが示されていない、18歳以上の患者																
主な除外基準	症候性の狭窄、短腸症候群、外科的手術を必要とする症候を合併した患者、膿瘍の患者(あるいは疑われる患者)、試験開始6ヵ月以内に腸切除術又は3ヵ月以内に腸腔内手術の施行患者、など																
試験方法	プラセボ群、ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群及び130mg群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付け、0週目に単回静脈内投与した。																
主要評価項目	6週目にClinical responseが得られた患者の割合																
副次評価項目	8週目にClinical remissionが得られた患者の割合、8週目にClinical responseが得られた患者の割合、6週目に70-point responseが得られた患者の割合、3週目に70-point responseが得られた患者の割合など																
解析計画	固定順序法により、体重別用量群(高用量群)、固定用量群(低用量群)及び主要評価項目、主な副次評価項目の順で階層的に検定する。主要評価項目について、プラセボ群に対しステラーラ®の高用量群で有意差が認められた場合に試験目的が達せられたと判断する。また、主要評価項目については、日本人集団及び既存治療別のサブグループ解析を実施する。 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。二値変数の評価項目は治療無効及び欠測となった場合は、無反応例として扱う。 ※CD治療のための併用薬に変更があった場合、又はCD関連の手術(膿瘍ドレーン、串線の置換術は除く)を受けた場合は治療無効とみなす。																
有効性評価	<table border="1"> <tr> <td>主要評価項目</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>投与量</td> <td>プラセボ</td> <td>130mg***</td> <td>体重別用量(6mg/kg)**</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Clinical response rate(6週目)</td> <td>28.7% (60/209例)</td> <td>51.7%* (108/209例)</td> <td>55.5%* (116/209例)</td> </tr> </table> <p>* : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定 ** : ステラーラ®の体重別用量群: 体重55kg以下=ステラーラ®260mg、体重55kgを超える85kg以下=ステラーラ®390mg、体重85kgを超える=ステラーラ®520mg *** : 国内未承認用量</p>			主要評価項目					投与量	プラセボ	130mg***	体重別用量(6mg/kg)**		Clinical response rate(6週目)	28.7% (60/209例)	51.7%* (108/209例)	55.5%* (116/209例)
主要評価項目																	
	投与量	プラセボ	130mg***	体重別用量(6mg/kg)**													
	Clinical response rate(6週目)	28.7% (60/209例)	51.7%* (108/209例)	55.5%* (116/209例)													

国際共同第Ⅲ相試験(CRD3002試験)²⁰⁾(つづき)

有効性評価	副次評価項目				p値* [Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定 (両側有意水準0.05)]
	主な副次評価項目	ステラーラ® 6mg/kg (体重別用量)群 (n=209)	ステラーラ® 130mg群 (n=209)	プラセボ群 (n=209)	
有効性評価	8週目にClinical remission が得られた患者の割合	40.2%	30.6%	19.6%	p<0.001
					p=0.009
	8週目にClinical response が得られた患者の割合	57.9%	47.4%	32.1%	p<0.001
					p<0.001
	6週目に70-point response が得られた患者の割合	64.6%	58.9%	38.8%	p<0.001
p<0.001					
3週目に70-point response が得られた患者の割合	50.7%	49.3%	31.6%	p<0.001	
				p<0.001	
※上段：ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群 vs プラセボ群、下段：ステラーラ®130mg群 vs プラセボ群					
安全性評価	投与8週目までの安全性評価対象症例639例のうち、ステラーラ®群では12.6%(54/427例)に、プラセボ群では17.5%(37/212例)に副作用が認められた。ステラーラ®群の主な副作用は、頭痛3.0%(13/427例)、悪心1.4%(6/427例)、上気道感染1.2%(5/427例)などであった。重篤な副作用は、下痢、肛門膿瘍がそれぞれ0.2%(1/427例)であった。本試験において死亡に至った副作用を発現した患者は認められなかった。				

Clinical response：CDAIスコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の患者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、Clinical responseが得られたとみなした)

Clinical remission：CDAIスコア<150ポイント

70-point response：CDAIスコアのベースラインからの70ポイント以上の減少

注意)点滴静注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りです。

用法及び用量：

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

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

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

国際共同第Ⅲ相試験(CRD3003試験)²¹⁾

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験														
対象	中等症から重症の活動期CD患者1,271例〔主要な対象集団(ランダム化された患者)397例〔日本人患者21例を含む〕、その他の対象集団(ランダム化されなかった患者)884例〕														
主な登録基準	導入試験(CRD3001試験、CRD3002試験)の0週目にステララー®を投与され、8週目にCDAIスコアの評価を完了した患者(CRD3001試験：抗TNF薬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CD患者、CRD3002試験：ステロイド又は免疫調節薬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CD患者)														
主な除外基準	併用薬を変更(CRD3001試験又はCRD3002試験の0週から、プレドニゾンを5mg/日以上増量、経口ブデソニドを投与開始あるいは増量など)した患者、プロトコールの禁止薬剤〔免疫調節薬(MTX、6-MP、AZAを除く)、生物学的製剤(抗TNF薬、ナタリズマブ、アバタセプトなどを除く)など〕を投与された患者、CRD3001試験又はCRD3002試験の0週からCDに対する外科的治療の施行された患者、など														
試験方法	<p>主要な対象集団：</p> <p>無作為にステララー®90mg、12週間隔投与群(129例)、ステララー®90mg、8週間隔投与群(127例)、プラセボ群(131例)に割り付けた。</p> <p>ステララー®90mg、12週間隔投与群は、ステララー®90mgを12週間隔で、ステララー®90mg、8週間隔投与群は、ステララー®90mgを8週間隔で皮下投与した。プラセボ群は、プラセボを皮下投与した。</p>														
主要評価項目	44週目にClinical remissionが得られた患者の割合														
副次評価項目	44週目にClinical responseが得られた患者の割合、ベースライン時にClinical remissionが得られていた患者のうち44週目にClinical remissionが得られた患者の割合、44週目にCorticosteroid-free remissionが得られた患者の割合、抗TNF薬に効果不十分であった患者の部分集団において44週目にClinical remissionが得られた患者の割合など														
解析計画	<p>固定順序法により、主要評価項目、主な副次評価項目の順で階層的に検定する。主要評価項目について、プラセボ群に対しステララー®90mg、8週間隔投与群で有意差が認められた場合に試験目的が達せられたと判断する。また、主要評価項目については、日本人集団、抗TNF薬に効果不十分であった患者、ベースライン時にClinical remissionが得られていた患者によるサブグループ解析を実施する。</p> <p>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。二値変数の評価項目は治療無効及び欠測となった場合は、無反応例として扱う。</p> <p>※下記となった場合、治療無効とみなす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CD治療のための併用薬の変更 ・CD関連の手術(膿瘍ドレーン、串線の置換術は除く) ・効果不十分又はCD増悪による治験薬の投与中止 ・8週目から32週目の反応消失〔CDAIスコアが0週目(CRD3001試験又はCRD3002試験の8週目)から100ポイント以上増加し、かつ220ポイント以上となった場合〕 														
有効性評価	<table border="1"> <tr> <td>主要評価項目</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>プラセボ</td> <td>90mg、8週間隔投与</td> <td>90mg、12週間隔投与</td> </tr> <tr> <td>Clinical remission rate(44週目)</td> <td>35.9%(47/131例)</td> <td>53.5%*(68/127例)</td> <td>48.8%** (63/129例)</td> </tr> </table> <p>* : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定 ** : p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定</p>			主要評価項目				投与量	プラセボ	90mg、8週間隔投与	90mg、12週間隔投与	Clinical remission rate(44週目)	35.9%(47/131例)	53.5%*(68/127例)	48.8%** (63/129例)
主要評価項目															
投与量	プラセボ	90mg、8週間隔投与	90mg、12週間隔投与												
Clinical remission rate(44週目)	35.9%(47/131例)	53.5%*(68/127例)	48.8%** (63/129例)												

国際共同第Ⅲ相試験(CRD3003試験)²¹⁾(つづき)

<p>有効性評価</p>	<p>副次評価項目</p> <p>○44週目にClinical responseが得られた患者の割合 投与44週目においてClinical responseが得られた患者の割合は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群58.1%、8週間隔投与群59.1%であり、プラセボ群44.3%に比べ有意に高かった(それぞれp=0.033、p=0.022 : Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。</p> <p>○ベースライン時にClinical remissionが得られていた患者のうち44週目にClinical remissionが得られた患者の割合 ベースライン時にClinical remissionが得られていた患者のうち、投与44週目においてClinical remissionが得られた患者の割合は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群56.4%、8週間隔投与群66.7%であり、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群はプラセボ群45.6%に比べ有意に高かった(p=0.007 : Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。</p> <p>○44週目にCorticosteroid-free remissionが得られた患者の割合 投与44週目においてCorticosteroid-free remissionが得られた患者の割合は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群42.6%、8週間隔投与群47.2%であり、プラセボ群29.8%に比べ有意に高かった(それぞれp=0.035、p=0.004 : Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定)。</p> <p>○抗TNF薬に効果不十分であった患者の部分集団において44週目にClinical remissionが得られた患者の割合 抗TNF薬に効果不十分であった患者の部分集団において、投与44週目にClinical remissionが得られた患者の割合は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群38.6%、8週間隔投与群41.8%、プラセボ群26.2%であった。</p>
<p>安全性評価</p>	<p>安全性評価対象症例396例のうち、投与44週目又は用量調節の実施時点までの有害事象は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群では132例中106例(80.3%)、8週間隔投与群では131例中107例(81.7%)、プラセボ群では133例中111例(83.5%)に認められた。</p> <p>主な有害事象は、ステラーラ®群では関節痛15.2%(40/263例)、クローン病12.2%(32/263例)、頭痛11.8%(31/263例)、プラセボ群では上気道感染15.8%(21/133例)、関節痛、クローン病がそれぞれ14.3%(19/133例)、腹痛12.0%(16/133例)であった。主な重篤な有害事象は、ステラーラ®群ではクローン病3.4%(9/263例)、大腸狭窄、小腸閉塞、虫垂炎がそれぞれ0.8%(2/263例)であった。本試験において死亡に至った有害事象を発現した患者は認められなかった。</p>

Clinical remission : CDAIスコア<150ポイント

Clinical response : CDAIスコアがCRD3001試験又はCRD3002試験の0週目から100ポイント以上の減少
注意)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す。

用法及び用量(抜粋) :

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋) :

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

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

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

《潰瘍性大腸炎》

＜国際共同＞

国際共同第Ⅲ相試験(UCO3001導入試験)^{22,23)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験														
対象	中等症から重症の活動期UC患者961例(日本人患者107例を含む)														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時(0週)のMayoスコアが6以上12以下 ・内視鏡検査サブスコア(中央判定)が2以上 ・次のいずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・生物学的製剤[抗TNF薬又はベドリズマブ(遺伝子組換え)]の投与歴があり、無効、効果不十分、効果消失又は不可容 ・経口又は静注ステロイド、AZA、6-MPのいずれかで無効、効果不十分又は不可容 														
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時又はベースライン時に、以下5項目のうち4項目以上を認める ・6回/日以上肉眼的血便を伴う下痢 ・局所性重症傾向又は腹壁反跳痛 ・持続性の発熱(37.5℃以上) ・頻脈(90回/分超) ・貧血(ヘモグロビン8.5g/dL未満) 														
試験方法	プラセボ群、ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群及び130mg群に無作為に割り付け、0週目に単回静脈内投与した。														
主要評価項目	投与8週目にClinical remissionが得られた患者の割合														
副次評価項目	投与8週目に内視鏡的治癒が得られた患者の割合、投与8週目にClinical responseが得られた患者の割合、投与8週目のIBDQ総スコアのベースラインからの変化量、投与8週目に粘膜治癒(内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成)が認められた患者の割合など														
解析計画	<p>Hochbergのステップアップ法による多重検定を用いて、主要評価項目における全体の第一種の過誤を両側0.05に調整する。主要評価項目で有意差が認められた各用量について、階層的手順を用いて、残りの副次評価項目の第一種の過誤が両側0.05になるように多重性を調整する。多重性を調整した副次評価項目は、その上の階層の全評価項目及びその評価項目が肯定的な結果である場合にのみ有意であるとみなされる。1つの評価項目が有意でない場合、それ以下の階層の検定はすべて有意でないものとする。</p> <p>二値変数の評価項目では、評価前に治療無効*となった場合及びデータ不十分の場合は評価項目を達成しなかったものとする。連続変数の評価項目では、評価前に治療無効となった場合はそれ以降の値にベースライン時の値を用いて補完し、データ不十分の場合はLOCF法を用いて補完する。組織学的治癒では、評価時の生検試料が評価不能の患者(検体採取又は病理組織標本作製中の過誤などの技術的な問題により評価できなかった場合)は解析から除外する(内視鏡的治癒のみで粘膜治癒に達している場合を除く)。治療無効となった場合はデータがあるか欠測かを問わず、解析上は治療無効として扱う。</p> <p>※下記となった場合、治療無効とみなす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結腸切除術又は造瘻術の実施 ・治験実施計画書で禁止されている併用薬の変更 														
有効性評価	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">主要評価項目</th> </tr> <tr> <th>投与量</th> <th>プラセボ</th> <th>130mg***</th> <th>体重別用量(6mg/kg)**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clinical remission rate(8週目)</td> <td>5.3% (17/319例)</td> <td>15.6%* (50/320例)</td> <td>15.5%* (50/322例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定 ** : ステラーラ®の体重別用量群: 体重55kg以下=ステラーラ®260mg、体重55kgを超える85kg以下=ステラーラ®390mg、体重85kgを超える=ステラーラ®520mg *** : 国内未承認用量</p>			主要評価項目				投与量	プラセボ	130mg***	体重別用量(6mg/kg)**	Clinical remission rate(8週目)	5.3% (17/319例)	15.6%* (50/320例)	15.5%* (50/322例)
主要評価項目															
投与量	プラセボ	130mg***	体重別用量(6mg/kg)**												
Clinical remission rate(8週目)	5.3% (17/319例)	15.6%* (50/320例)	15.5%* (50/322例)												

国際共同第Ⅲ相試験(UCO3001導入試験)^{22,23)}(つづき)

有効性評価	副次評価項目			
	主な副次評価項目	ステラーラ® 6mg/kg (体重別用量)群 (n=322)	ステラーラ® 130mg群 (n=320)	プラセボ群 (n=319)
	投与8週目に内視鏡的治癒が得られた患者の割合	27.0%*	26.3%*	13.8%
	投与8週目にClinical responseが得られた患者の割合	61.8%*	51.3%*	31.3%
	投与8週目のIBDQ総スコアのベースラインからの変化量(中央値)	31.0**	31.5**	10.0
投与8週目に粘膜治癒が認められた患者の割合	18.4%*	20.3%*	8.9%	

* : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定
** : p<0.001、対プラセボ群、van der Waerdenノーマルスコアに対する共分散分析

安全性評価	<p>治験薬を投与された960例を解析対象集団とした(1例は無作為に割り付けされたが、治験薬を投与されなかった)。 投与8週目までに副作用が認められた患者の割合は、ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群13.8%(44/320例)、ステラーラ®130mg群11.2%(36/321例)、プラセボ群11.6%(37/319例)であった。2例以上に認められた主な内訳は、ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群では上咽頭炎1.6%(5/320例)、疲労1.3%(4/320例)、腹痛、鼓腸、頭痛、そう痒症、発疹、ざ瘡、発熱、リンパ球減少症、回転性めまいが各0.9%(3/320例)、ステラーラ®130mg群では頭痛2.2%(7/321例)、そう痒症1.6%(5/321例)、悪心及び疲労が各0.9%(3/321例)、プラセボ群では頭痛1.3%(4/319例)、悪心及び発熱が各0.9%(3/319例)であった。 投与8週目までに重篤な副作用が認められた患者の割合は、ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群0.3%(1/320例)、ステラーラ®130mg群0.6%(2/321例)、プラセボ群0.9%(3/319例)であった。内訳は、ステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群では血性下痢及び腹痛が各0.3%(1/320例)、ステラーラ®130mg群では潰瘍性大腸炎及び自己免疫性溶血性貧血が各0.3%(1/321例)、プラセボ群では肛門膿瘍、壊疽性膿皮症、アナフィラキシー反応が各0.3%(1/319例)であった。 投与8週目までに死亡に至った患者はステラーラ®6mg/kg(体重別用量)群で食道静脈瘤出血の1例に認められ、重篤な有害事象として報告されたが、ステラーラ®との関連性はなしと判断された。</p>
-------	---

Clinical remission : Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えない

内視鏡的治癒(粘膜の内視鏡像の改善) : Mayo内視鏡検査サブスコアが0又は1になった場合

Clinical response : Mayoスコアがベースラインから30%以上かつ3ポイント以上減少するとともに、Mayo直腸出血サブスコアが1ポイント以上減少する、もしくは0又は1になった場合

粘膜治癒 : 組織学的治癒及び内視鏡的治癒のいずれも得られた場合

注意)点滴静注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りです。

用法及び用量 :

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

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋) :

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

国際共同第Ⅲ相試験(UCO3001維持試験)^{23,24)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ランダム化治療中止試験										
対象	中等症から重症の活動期UC患者783例〔主要な対象集団(再ランダム化された患者)523例〔日本人患者67例を含む〕、その他の対象集団(再ランダム化されなかった患者)260例〕										
主な登録基準	既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節薬)又は生物学的製剤(抗TNF薬及び/又はベドリズマブ)で効果不十分又は忍容性がなく、導入試験(UCO3001)でClinical responseが得られた中等症から重症の活動期UC患者										
主な除外基準	導入試験(UCO3001)においてClinical responseが得られなかった患者、導入試験(UCO3001)中にUC治療薬を開始又は増量した患者										
試験方法	<p>主要な対象集団: 無作為にプラセボ群(175例)、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群(172例)、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群(176例)に割り付けた。 プラセボ群は、プラセボを皮下投与した。ステラーラ®90mg、12週間隔投与群は、ステラーラ®90mgを12週間隔で、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群は、ステラーラ®90mgを8週間隔で皮下投与した。</p>										
主要評価項目	維持試験44週目にClinical remissionが得られた患者の割合										
副次評価項目	維持試験44週目までClinical responseが維持された患者の割合、維持試験44週目に内視鏡的治癒が得られた患者の割合、維持試験44週目にコルチコステロイドfree remissionが得られた患者の割合、維持試験ベースライン時にClinical remissionが得られた患者における維持試験44週目までClinical remissionが維持された患者の割合など										
解析計画	<p>階層的検定手順を用いて、主要評価項目及び4つの主な副次評価項目全体で、第一種の過誤が両側0.05になるように調整する。高用量群(90mg、8週間隔)の主要評価項目では、$p < 0.05$である場合に有意であるとみなす。低用量群(90mg、12週間隔)の主要評価項目では、高用量群及び低用量群のいずれも$p < 0.05$である場合に有意とする。</p> <p>主要評価項目が達成された用量について、主な副次評価項目をその用量群内で階層的手順を用いて検定する。主な副次評価項目は、当該用量群の上の階層と現在の階層の評価項目で両側0.05の有意水準が達成された場合にのみ有意であるとする。1つの評価項目が有意でない場合、その用量の階層内のそれ以下のすべての検定は有意でないものとする。</p> <p>二値変数の評価項目では、評価前に治療無効*となった場合及びデータ不十分の場合は評価項目を達成しなかったものとする。連続変数の評価項目では、評価前に治療無効となった場合はそれ以降の値にベースライン時の値を用いて補完し、データ不十分の場合はLOCF法を用いて補完する。組織学的治癒では、評価時の生検試料が評価不能の患者(検体採取又は病理組織標本作製中の過誤などの技術的な問題により評価できなかった場合)は解析から除外する(内視鏡的治癒のみで粘膜治癒に達している場合を除く)。治療無効となった場合はデータがあるか欠測かを問わず、解析上は治療無効として扱う。Clinical response/remissionは維持試験44週目及びその他の内視鏡スコア測定時に測定するが、いずれかの時点でClinical response/remissionが得られなかった場合、維持試験44週目までClinical response/remissionが維持されなかったものとする。</p> <p>※下記となった場合、治療無効とみなす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・造瘻術又は結腸切除術(部分的又は全体)の実施 ・治療効果が認められない、又はUC悪化の有害事象による治験薬投与の中止 ・Clinical response消失に対する救済薬の使用(ベースライン時の用量を超えた場合) ・UC治療薬において禁止されている変更を行った場合 										
有効性評価	<p>主要評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>プラセボ</th> <th>90mg、8週間隔投与</th> <th>90mg、12週間隔投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clinical remission rate(44週目)</td> <td>24.0% (42/175例)</td> <td>43.8%* (77/176例)</td> <td>38.4%** (66/172例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : $p < 0.001$、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定 ** : $p < 0.01$、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelのχ^2検定</p>			投与量	プラセボ	90mg、8週間隔投与	90mg、12週間隔投与	Clinical remission rate(44週目)	24.0% (42/175例)	43.8%* (77/176例)	38.4%** (66/172例)
投与量	プラセボ	90mg、8週間隔投与	90mg、12週間隔投与								
Clinical remission rate(44週目)	24.0% (42/175例)	43.8%* (77/176例)	38.4%** (66/172例)								

国際共同第Ⅲ相試験(UCO3001維持試験)^{23,24)}(つづき)

有効性評価	副次評価項目			
	主な副次評価項目	ステラーラ®90mg、 12週間隔投与群 (n=172)	ステラーラ®90mg、 8週間隔投与群 (n=176)	プラセボ群 (n=175)
	維持試験44週目までClinical responseが維持された患者の割合	68.0%*	71.0%*	44.6%
	維持試験44週目に内視鏡的治癒が得られた患者の割合	43.6%**	51.1%*	28.6%
	維持試験44週目にコルチコステロイドfree remissionが得られた患者の割合	37.8%**	42.0%*	23.4%
	維持試験ベースライン時にClinical remissionが得られた患者における維持試験44週目までClinical remissionが維持された患者の割合	65.0%***	57.9%	37.8%
* : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定 ** : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定 *** : p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定				
安全性評価	維持試験で再ランダム化され、治験薬が投与された523例のうち、維持試験44週目までに副作用が認められた患者の割合は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群17.4%(30/172例)、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群26.1%(46/176例)、プラセボ群28.6%(50/175例)であった。2例以上に認められた主な内訳は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群では潰瘍性大腸炎2.9%(5/172例)、上咽頭炎、疲労、関節痛、頭痛が各1.7%(3/172例)、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群では上咽頭炎4.5%(8/176例)、上気道感染及び発疹が各2.8%(5/176例)、プラセボ群では潰瘍性大腸炎6.3%(11/175例)、発疹2.9%(5/175例)、関節痛、上気道感染、帯状疱疹、リンパ球減少症が各2.3%(4/175例)であった。 維持試験44週目までに重篤な有害事象が認められた患者の割合は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群7.6%(13/172例)、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群8.5%(15/176例)、プラセボ群9.7%(17/175例)であった。2例以上に認められた内訳は、ステラーラ®90mg、12週間隔投与群ではサイトメガロウイルス性大腸炎及び貧血が各1.2%(2/172例)、ステラーラ®90mg、8週間隔投与群では潰瘍性大腸炎及び自然流産が各1.1%(2/176例)、プラセボ群では潰瘍性大腸炎4.6%(8/175例)であった。 維持試験44週目までに死亡に至った患者は、維持試験で再ランダム化されなかったステラーラ®90mg、8週間隔投与群*の1例に認められた。多結節性甲状腺腫(非重篤、ステラーラ®との関連性なし)の甲状腺手術中に発現した急性呼吸不全(重篤、ステラーラ®との関連性なし)であった。 ※ステラーラ®静脈内投与8週目でClinical responseは得られず、ステラーラ®90mg皮下投与の追加により、16週目にClinical responseが得られた患者			

Clinical remission : Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えない

Clinical response : Mayoスコアがベースラインから30%以上かつ3ポイント以上減少するとともに、Mayo直腸出血サブスコアが1ポイント以上減少する、もしくは0又は1になった場合

内視鏡的治癒(粘膜の内視鏡像の改善) : Mayo内視鏡検査サブスコアが0又は1になった場合

コルチコステロイドfree remission : 維持試験終了時にClinical remissionが得られ、コルチコステロイドが完全に不要となったか(維持試験ベースラインでコルチコステロイドを併用している患者)、コルチコステロイドの併用を開始しなかった場合(維持試験ベースラインで投与されていない患者)

注意)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す。

用法及び用量(抜粋)：

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

- 7.3 ウステキヌマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。(導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。)
- 7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

2) 安全性試験

《乾癬》

〈国内〉

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JNS009-JPN-02試験)^{2, 3)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
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、関節症性乾癬)患者157例
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る乾癬による局面型皮疹の病変を体表面積(Body Surface Area, BSA)の10%以上有し、PASIスコアが12以上の尋常性乾癬及び関節症性乾癬
主な除外基準	局面型以外の乾癬(滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等)の罹患患者、β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等の投与により乾癬が発症あるいは悪化した患者、悪性腫瘍、感染症、線維症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など
試験方法	「V.5.臨床成績 (4) 検証的試験 第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照
主要評価項目	12週後のPASI75
副次評価項目	PASIスコアの推移
有効性評価	<p>ステララー*投与により改善されたPASI75は64週後までほぼ一定の値で推移した。</p> <p>[長期投与時(64週後まで)のPASI 75]</p> <p>● ステララー*45mg投与群 ▲ ステララー*90mg投与群 ○ プラセボ+ステララー*45mg投与群 △ プラセボ+ステララー*90mg投与群 ■ プラセボ群</p> <p>皮下投与 皮下投与 皮下投与 皮下投与 皮下投与</p> <p>ステララー*45mg投与群(n) (64)(64)(64) (63) (64) (64) (64) (64) (64) (64) (61) (61) (61) (60) (59) (60) (60) (60) (60) (60) ステララー*90mg投与群(n) (62)(62)(62) (62) (62) (59) (59) (59) (59) (59) (55) (56) (56) (56) (57) (56) (56) (56) (56) (56) プラセボ+ステララー*45mg投与群(n) (31)(31)(30) (30) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) プラセボ+ステララー*90mg投与群(n) (31)(31)(30) (30) (16) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (15) (14) (14) (14) (14) (14) (14)</p> <p>*: プラセボ群のみステララー*皮下投与</p>
安全性評価	72週後までのステララー*投与群における副作用は154例中136例(88.3%)であった。主な副作用は鼻咽頭炎67例(43.5%)、血中トリグリセリド増加21例(13.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加20例(13.0%)であった。主な重篤な副作用として、腰部脊柱管狭窄症、咽頭炎、結腸ポリープ、蜂巣炎、乾癬、肺炎、前立腺癌、脳出血、白内障がそれぞれ1例であった。なお、本試験において死亡例は認められなかった。

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

<海外>

第Ⅲ相試験 (PHOENIX 1試験)^{10~12)} 長期継続期間

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	中等症から重症の局面型乾癬患者766例
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る局面型乾癬の病変を体表面積 (Body Surface Area, BSA) の10%以上有し、PASIスコアが12以上の局面型乾癬 (乾癬性関節炎を併発する患者も登録可)
主な除外基準	局面型以外の乾癬 (滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等) の罹患患者、薬剤 (β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等) 起因の乾癬の発症患者又は既往患者、悪性腫瘍、感染症、線維症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など
試験方法	「V.5.臨床成績 (4) 検証的試験 第Ⅲ相試験 (PHOENIX 1試験)」の項参照
主要評価項目	12週後のPASI75
副次評価項目	PASIスコアの推移
有効性評価	ステラーラ®45mg投与群及び90mg投与群のPASI75は、76週後でそれぞれ62.2% (178/286例) 及び75.3% (189/251例)、3年後でそれぞれ64.1% (205/320例) 及び75.6% (223/295例) であった。5年 (244週) 後では、それぞれ63.4%及び72.0%であった。
安全性評価	5年後までに有害事象を発現した割合 (件/100patient-years) は、ステラーラ®45mg投与群220.92、ステラーラ®90mg投与群209.05であった。また、重篤な有害事象を発現した割合 (件/100patient-years) は、ステラーラ®45mg投与群5.26、ステラーラ®90mg投与群5.43であった。

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

注意) 皮下注剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果 (抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量 (抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

第Ⅲ相試験(PHOENIX 2試験)^{11,15,16)}長期継続期間

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	中等症から重症の局面型乾癬患者1,230例
主な登録基準	光線療法又は全身療法の対象となり得る局面型乾癬の病変を体表面積 (Body Surface Area, BSA) の10%以上有し、PASIスコアが12以上の局面型乾癬 (乾癬性関節炎を併発する患者も登録可)
主な除外基準	局面型以外の乾癬 (滴状乾癬、紅皮症性乾癬、膿疱性乾癬等) の罹患患者、薬剤 (β-遮断薬、Ca拮抗薬、リチウム等) 起因の乾癬の発症患者又は既往患者、悪性腫瘍、感染症、線維症の徴候がある患者又は結核感染の既往患者、など
試験方法	「V.5.臨床成績 (4) 検証的試験 第Ⅲ相試験 (PHOENIX 2試験)」の項参照
主要評価項目	12週後のPASI75
副次評価項目	PASIスコアの推移
有効性評価	52週後のPASI75は、ステララーラ®45mg投与群72.3% (417/577例)、ステララーラ®90mg投与群80.0% (460/575例) であり、100週後のPASI75はそれぞれ75.9% (415/547例)、79.9% (438/548例) であった。5年 (244週) 後のPASI75はそれぞれ76.5%、78.6%であった。
安全性評価	5年後までに有害事象を発現した割合 (件/100patient-years) は、ステララーラ®45mg投与群222、ステララーラ®90mg投与群195であった。また、重篤な有害事象を発現した割合 (件/100patient-years) は、ステララーラ®45mg投与群7.99、ステララーラ®90mg投与群6.87であった。

PASI75 : PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果 (抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量 (抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

(5) 患者・病態別試験

実施していない

(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

クローン病患者を対象とした特定使用成績調査

調査の目的	ステララーラ®点滴静注130mgの長期使用実態下(52週間)における安全性及び有効性を調査する。なお、悪性腫瘍の発現状況については、本剤の投与開始から3年後までの追跡調査を行う。
調査対象、例数	クローン病患者 300例
調査期間	2017年5月から2022年12月まで(予定)

潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査

調査の目的	潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤の長期使用実態下(52週間)における安全性及び有効性を検討する。
調査対象、例数	潰瘍性大腸炎患者 300例(予定)
調査期間	本調査開始より3年4ヵ月(予定)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした特定使用成績調査

調査の目的	ステララーラ®皮下注45mgシリンジの長期使用実態下(52週間)における安全性及び有効性を調査することを目的とした。なお、悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況については最長3年間の追跡調査を行った。
調査対象	既存治療で効果不十分である尋常性乾癬又は関節症性乾癬を有する患者で、本剤の販売開始後から平成25年4月までに本剤投与を受けた患者すべてを対象とした。
調査例数	安全性解析対象1,670例※、有効性解析対象1,432例※
実施期間	平成23年3月～平成29年9月

※ 本剤の投与開始日より52週間の調査票に関する症例数。

<安全性>

安全性解析対象1,670例のうち、293例に449件の副作用が認められ、副作用発現割合は17.5%(293/1,670例)であった。

特定使用成績調査における主な副作用(5件以上)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合(%))	
感染症および寄生虫症	128	(7.7)
蜂巣炎	13	(0.8)
毛包炎	6	(0.4)
帯状疱疹	8	(0.5)
上咽頭炎	32	(1.9)
肺炎	5	(0.3)
足部白癬	7	(0.4)
上気道感染	9	(0.5)
感染性皮膚嚢腫	6	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	(1.5)
間質性肺疾患	6	(0.4)
上気道の炎症	9	(0.5)
肝胆道系障害	40	(2.4)
肝機能異常	26	(1.6)
肝障害	11	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	34	(2.0)
ざ瘡	5	(0.3)
乾癬	5	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	12	(0.7)
関節痛	8	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(1.1)
発熱	7	(0.4)
臨床検査	47	(2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(0.4)

MedDRA/J version 21.1

悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況については、本剤の投与状況に関わらず、投与開始から最長3年間の追跡調査を行った。

追跡調査期間も含めたとき、悪性腫瘍の副作用発現割合は2.6%(44/1,670例)であり、発現した46件の内訳は胃癌6件、結腸癌5件、肺の悪性新生物4件等であった。本剤投与開始からの経過とともに発現が増える傾向は認められなかった。

追跡調査期間も含めたとき、重篤な感染症の副作用発現割合は3.2%(53/1,670例)であり、発現した62件の内訳は蜂巣炎及び肺炎各11件、胃腸炎及び腎盂腎炎各3件等であった。本剤投与後初期に比較的発現が多い傾向であった。

<有効性>

本剤投与開始前からのPASIスコアの減少が75%以上の症例を有効症例として集計解析した結果、投与52週までの最終評価時点における有効症例の割合(有効率)は54.7%(783/1,432例)であった。

	全体	45mg 継続投与例	90mg 継続投与例	増量例 (45→90mg)	減量例 (90→45mg)	増減あり例
有効率 ^{a)}	54.7 (783/1,432)	63.0 (606/962)	0 (0/2)	37.0 (160/432)	50.0 (2/4)	46.9 (15/32)

% (例数)

a) 投与4、16、28、40、52 週後のうち、最後にPASI が評価された時点での有効率

(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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

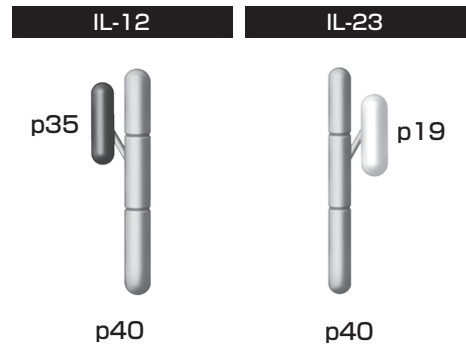
乾癬は正常の約30倍にも及ぶ表皮細胞の異常増殖亢進を特徴とする疾患であり、その病態にはT細胞が重要な役割を担っていると考えられている。

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がTh17の活性化を促す²⁵⁾とされている。

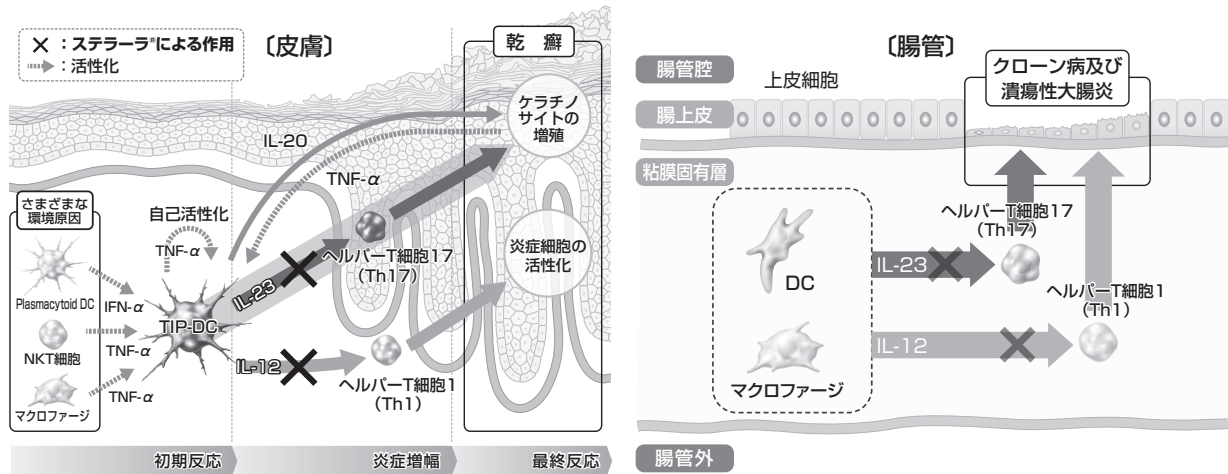
また、クローン病と潰瘍性大腸炎の炎症メカニズムは類似し、発症にはいずれもIL-12/23経路が関与している²⁶⁾。クローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者では腸の抗原提示細胞によるIL-12及びIL-23の分泌が増加しており^{27,28)}、IL-12及びIL-23はTNFの産生を促進し、クローン病及び潰瘍性大腸炎に大きく関与していると考えられている。

ヒトのIL-12及びIL-23には共通構成タンパクのp40が存在するが、ウステキヌマブはこのIL-12/23p40に特異的かつ高い親和性で結合する。

ウステキヌマブを投与するとIL-12及びIL-23に強く結合して各受容体への結合を阻害するため、CD4陽性ナイーブT細胞からTh1への分化及びTh17の分化活性化が抑制される。この結果、Th1及びTh17の生理活性が抑制され、症状を改善すると考えられている。



[ステララ®のヒトIL-12及びIL-23に対する作用機序]



DC : 樹状細胞、NKT細胞 : ナチュラルキラーT細胞、TIP-DC : TNF-α/iNOS産生樹状細胞

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトIL-12、IL-23に対する結合特性 (*in vitro*)²⁹⁾

1. ヒトIL-12、IL-23、IL-12/23p40に対する結合

各種濃度のウステキヌマブのヒトIL-12、IL-23及びIL-12/23p40に対する結合性を検討したところ、ウステキヌマブはヒトIL-12、IL-23及びIL-12/23p40に同等の結合性を示した。

2. ヒトIL-12/23p40に対する特異的結合

ウステキヌマブとの結合について、IL-12、IL-12/23p40及びIL-6ならびにIL-12/23p40と構造的又は機能的な類似が認められるタンパクを用いて検討したところ、IL-12及びIL-12/23p40との結合は確認されたが、その他のタンパクとの結合は認められなかった。

2) ヒトIL-12及びIL-23受容体結合に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁹⁾

1. ヒトIL-12、IL-23受容体結合に対する阻害作用

IL-12及びIL-23の共通受容体であるIL-12R β 1 (IL-12及びIL-23のIL-12/23p40部分と結合)を用いて、ウステキヌマブの受容体結合阻害作用を検討した。ウステキヌマブはIL-12及びIL-23とIL-12R β 1の結合を濃度依存的に抑制し、その阻害作用はIL-12及びIL-23に対して同程度であった。

2. ヒトIL-12及びIL-23受容体複合体との結合阻害作用

IL-12はIL-12R β 1/ β 2受容体複合体と、IL-23はIL-12R β 1/23R受容体複合体と結合して、それぞれシグナルを伝達している。そこで、細胞膜上に受容体複合体 (IL-12R β 1/ β 2又はIL-12R β 1/23R)を発現している細胞を用い、ウステキヌマブの受容体結合阻害作用を検討した。ウステキヌマブは細胞膜上に発現している受容体複合体とIL-12及びIL-23の結合を阻害した。

3. 既に受容体に結合しているヒトIL-12、IL-23との結合能

細胞表面の受容体複合体に既に結合しているIL-12及びIL-23に対するウステキヌマブの結合能を検討したところ、結合しないことが示唆された。

3) ヒトIL-12を介した補体依存性細胞傷害活性への影響 (*in vitro*)²⁹⁾

ウステキヌマブは、細胞表面の受容体複合体と結合したIL-12を介した補体依存性細胞傷害 (CDC : complement dependent cytotoxicity) 活性を惹起しなかったことから、ウステキヌマブのFc領域は作用発現に関与しないことが示唆された。

4) ヒトIL-12及びIL-23の生理活性抑制 (*in vitro*)²⁹⁾

ウステキヌマブは、IL-12によって誘導されるTh1の代表的な細胞応答であるインターフェロン- γ (IFN- γ) の産生を抑制した。ウステキヌマブのFab領域のみの抑制作用と同様であったことから、ウステキヌマブのFc領域が抑制作用に関与していないことが示唆された。また、ウステキヌマブは、IL-23によって誘導されるTh17の細胞応答であるIL-17A、IL-17F及びIL-22の産生も抑制した。ウステキヌマブはIL-12及びIL-23に結合して、これらが誘導するTh1及びTh17の細胞応答を抑制すると考えられた。

5) マウス乾癬モデルにおける検討 (マウス)²⁹⁾

ウステキヌマブはマウスIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、マウス乾癬モデル及び抗マウスIL-12/23p40抗体を用いてIL-12/23p40が乾癬治療の標的分子となり得るかを検討した。陰性対照抗体投与群では乾癬様症状が発現したが、抗マウスIL-12/23p40抗体投与群では乾癬様症状の発症は認められなかった。病理組織の比較では、抗マウスIL-12/23p40抗体の投与マウスでは、陰性対照抗体の投与マウスに比べて上皮肥厚の抑制、基底部突起の減少及び炎症性細胞の皮膚浸潤の抑制が認められた。これらの結果により、IL-12/23p40は乾癬治療の標的分子になることが示唆された。

(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

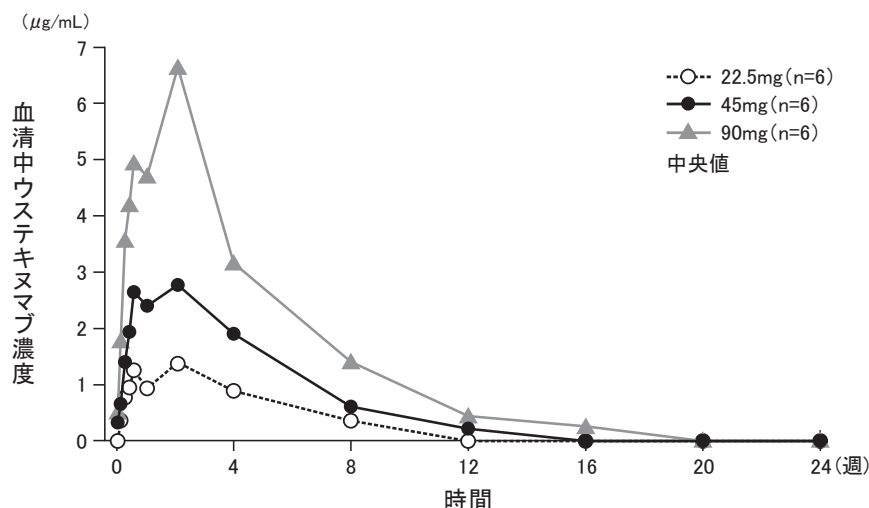
1) 単回投与¹⁾

《皮下注製剤》

1. 乾癬

乾癬患者にウステキヌマブ22.5mg、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後(中央値)に最高濃度に達した後、20.52～23.27日(中央値)の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブ濃度の C_{max} 及び AUC_{∞} は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。

[単回皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



薬物動態パラメータ

	ウステキヌマブ投与量		
	22.5mg (n=6)	45mg (n=6)	90mg (n=6)
C_{max} (μ g/mL)	1.44 (1.21～1.70)	2.77 (2.63～3.38)	9.58 (7.23～10.20)
T_{max} (日)	6.99 (4.76～12.24)	10.48 (4.73～14.00)	10.49 (6.98～13.99)
$T_{1/2}$ (日)	22.70 (19.6～27.5)	23.27 (19.1～27.5)	20.52 (19.7～24.4)
AUC_{∞} (μ g・日/mL)	61.3 (49.2～75.8)	109.4 (96.9～171.9)	242.7 (195.7～272.3)

中央値(四分位範囲)

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

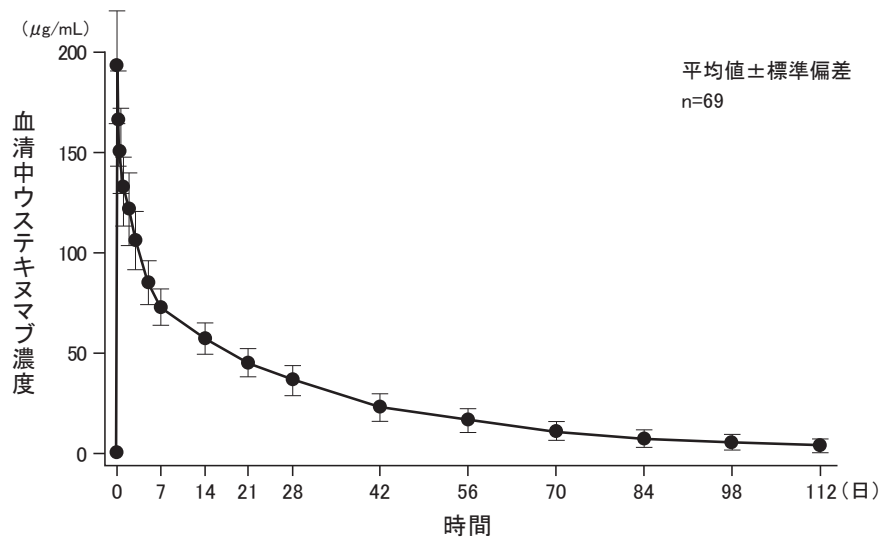
ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

《点滴静注製剤》

1. 健康成人(外国人データ)³⁰⁾

健康成人にウステキヌマブ6mg/kgを単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。

[単回静脈内投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



薬物動態パラメータ

AUC _∞ (μg・日/mL)	3132.4* (690.2)
T _{1/2} (日)	24.7* (6.2)

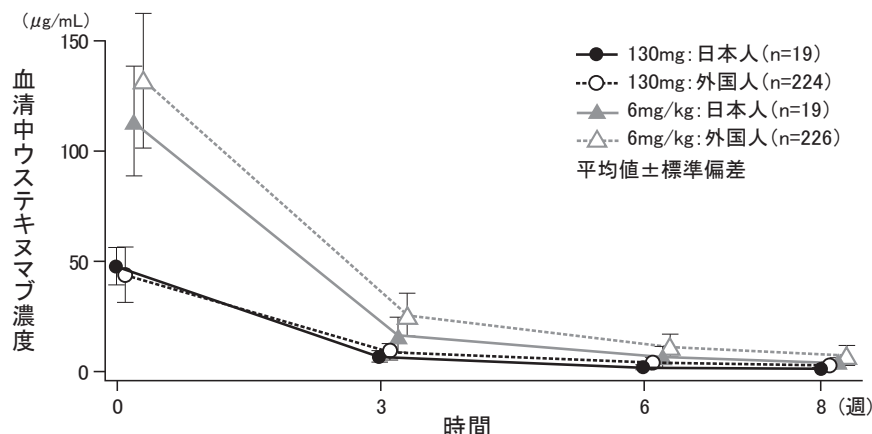
平均値(標準偏差)、69例(*68例)

2. クローン病

○抗TNF薬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(日本人及び外国人データ)¹⁹⁾

ウステキヌマブ6mg/kg(体重別用量)及び130mgを単回静脈内投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し、0週目の投与1時間後における血清中ウステキヌマブ濃度(中央値)はウステキヌマブ6mg/kg(体重別用量)群では129.1 μ g/mL、130mg群では43.6 μ g/mLであった。また、8週目の血清中ウステキヌマブ濃度(中央値)は、それぞれ6.4 μ g/mL、2.1 μ g/mLであった。

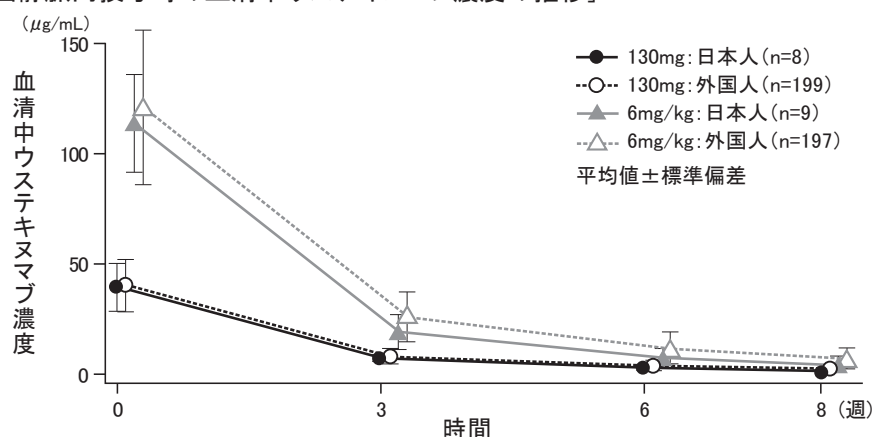
[単回静脈内投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



○ステロイド又は免疫調節薬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(日本人及び外国人データ)²⁰⁾

ウステキヌマブ6mg/kg(体重別用量)及び130mgを単回静脈内投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し、0週目の投与1時間後における血清中ウステキヌマブ濃度(中央値)はウステキヌマブ6mg/kg(体重別用量)群では124.4 μ g/mL、130mg群では39.8 μ g/mLであった。また、8週目の血清中ウステキヌマブ濃度(中央値)は、それぞれ6.3 μ g/mL、2.0 μ g/mLであった。

[単回静脈内投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



注意) 点滴静注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りです。

用法及び用量：

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

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

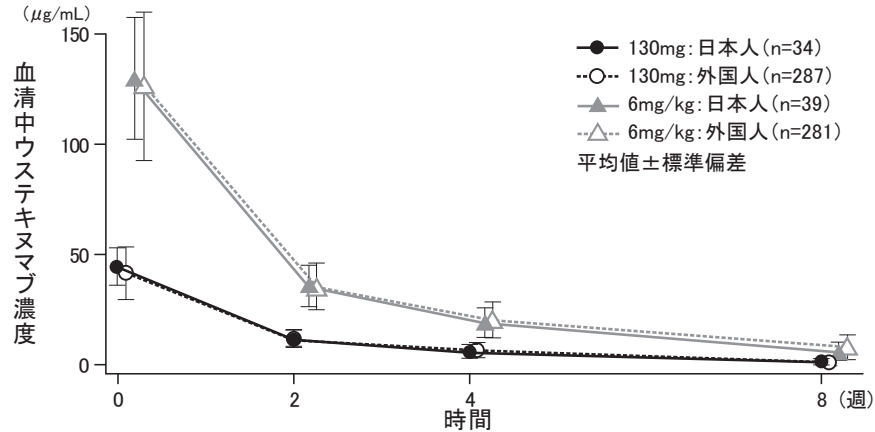
用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

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

3. 潰瘍性大腸炎(日本人及び外国人データ)²²⁾

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者にウステキヌマブ6mg/kg(体重別用量)及び130mgを単回静脈内投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し、0週目の投与1時間後における血清中ウステキヌマブ濃度(平均値±標準偏差)は、ウステキヌマブ6mg/kg(体重別用量)群では129.9±27.4 μ g/mL及び126.3±33.3 μ g/mL、130mg群では45.5±8.5 μ g/mL及び42.3±11.7 μ g/mLであった。また、8週目の血清中ウステキヌマブ濃度(平均値±標準偏差)は、6mg/kg群では7.4±4.0 μ g/mL及び9.1±5.5 μ g/mL、130mg/kg群では2.7±1.5 μ g/mL及び2.7±1.8 μ g/mLであった。

[単回静脈内投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



注意) 点滴静注製剤の承認されている用法及び用量は下記の通りです。

用法及び用量：

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

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

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

2) 反復投与²⁾

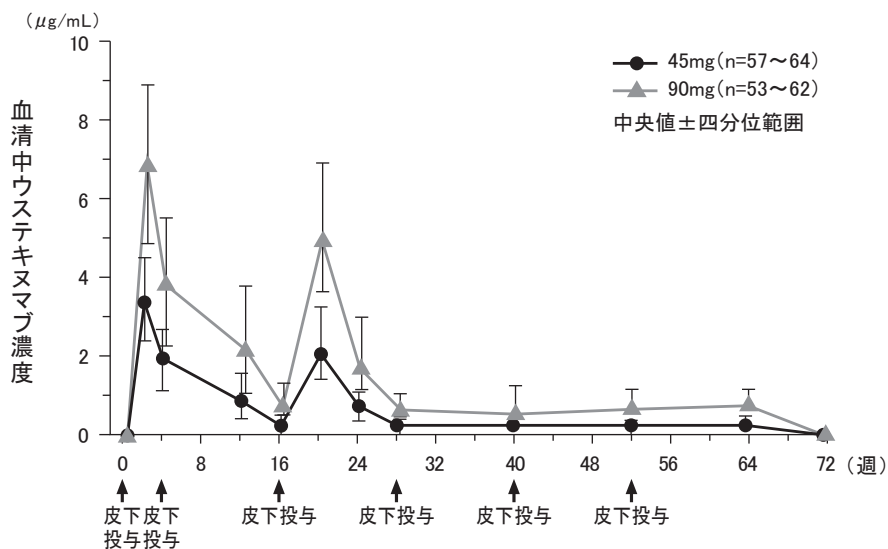
《皮下注製剤》

1. 乾癬

乾癬患者に0, 4週及びその後12週毎に52週後までウステキヌマブ45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与28週後までに定常状態に達した。

ウステキヌマブ45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、用量にほぼ比例して上昇した。

〔反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移〕



血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

測定週	ウステキヌマブ投与量	
	45mg	90mg
投与16週後	0.25 (BQL~0.55) (n=61)	0.74 (0.29~1.35) (n=57)
投与28週後	0.25 (BQL~0.49) (n=63)	0.65 (0.27~1.07) (n=57)
投与40週後	0.28 (BQL~0.51) (n=58)	0.55 (0.31~1.29) (n=54)
投与52週後	0.29 (BQL~0.56) (n=58)	0.67 (0.39~1.19) (n=53)
投与64週後	0.31 (0.20~0.51) (n=58)	0.76 (0.43~1.18) (n=53)

中央値(四分位範囲)
BQL : < 0.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

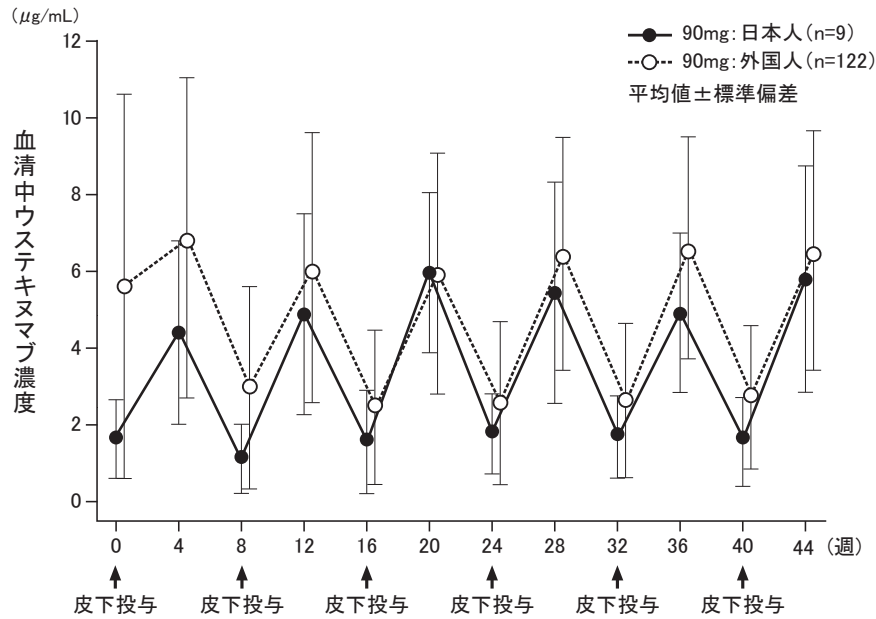
ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

2. クローン病(日本人及び外国人データ)²¹⁾

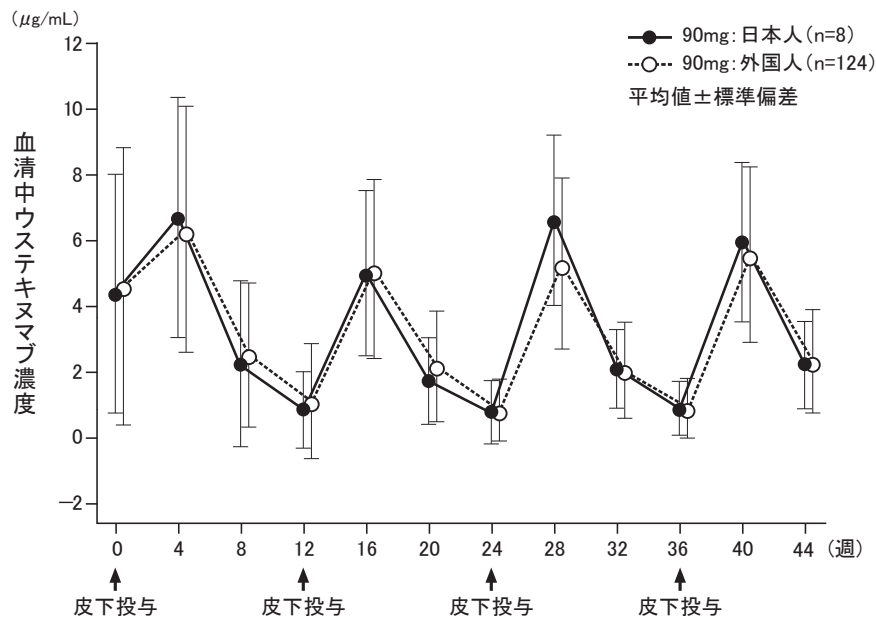
日本人及び外国人のクローン病患者に、ウステキヌマブの点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎にウステキヌマブ90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者にウステキヌマブ90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02~2.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=7~9) 及び1.98~2.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=74~115)であった。日本人及び外国人のクローン病患者にウステキヌマブ90mg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

[反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]

[8週間隔]



[12週間隔]



注意)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す。

用法及び用量(抜粋)：

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

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

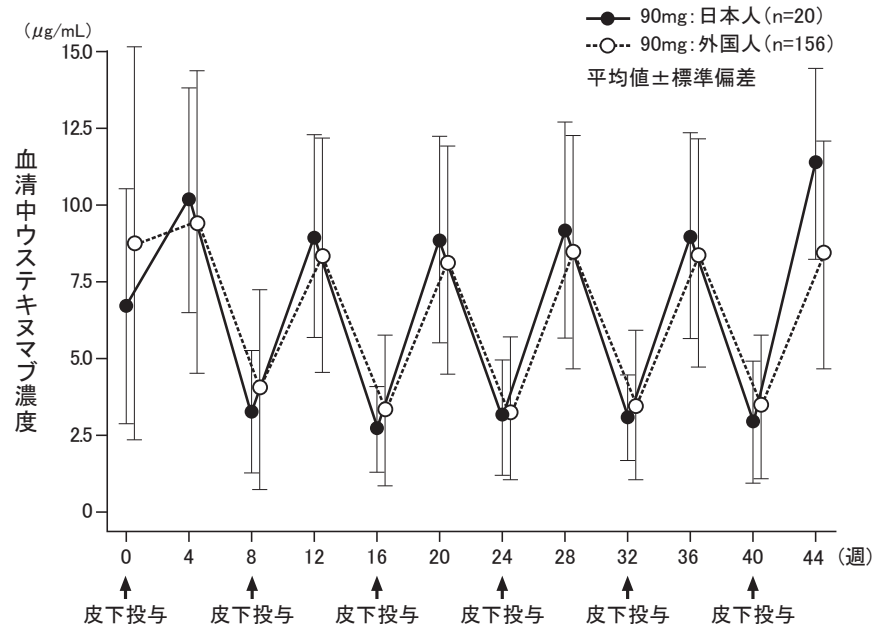
7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

3. 潰瘍性大腸炎(日本人及び外国人データ)²⁴⁾

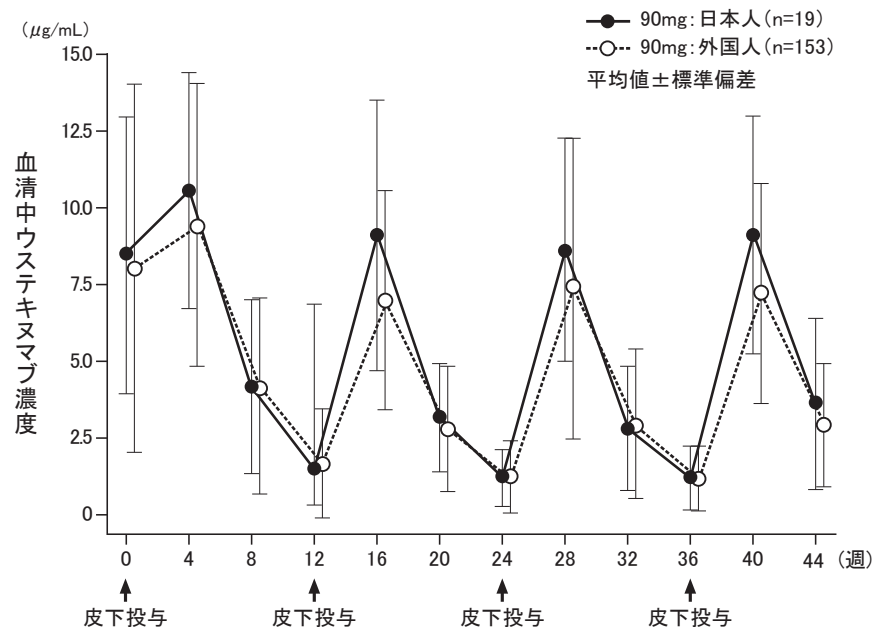
日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、ウステキヌマブの点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎にウステキヌマブ90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者にウステキヌマブ90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ2.46～2.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=17～18) 及び2.69～3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=131～148)であった。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者にウス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

[反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]

[8週間隔]



[12週間隔]



注意)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す。

用法及び用量(抜粋)：

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

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

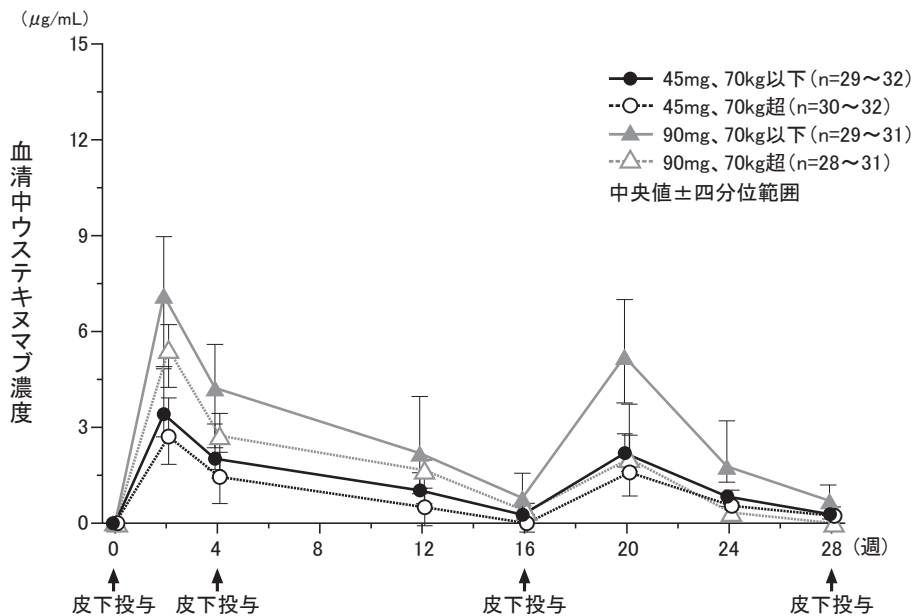
7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

3) 体重の影響

《国内データ》²⁾

乾癬患者にウステキヌマブ45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、体重70kgを超える患者の血清中ウステキヌマブ濃度は、体重70kg以下の患者の血清中ウステキヌマブ濃度と比較して、低値を示した。

[体重別にみた反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値 (µg/mL)

体重	測定週	ウステキヌマブ投与量	
		45mg	90mg
70kg以下	投与16週後	0.38 (0.19~0.59) (n=31)	0.84 (0.39~1.79) (n=29)
	投与28週後	0.36 (0.23~0.52) (n=31)	0.83 (0.38~1.62) (n=29)
70kg超	投与16週後	BQL (BQL~0.38) (n=30)	0.56 (0.21~1.06) (n=28)
	投与28週後	0.09 (BQL~0.42) (n=32)	0.46 (0.19~0.86) (n=28)

中央値 (四分位範囲)
BQL : <0.17µg/mL

注意) 皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果 (抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量 (抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

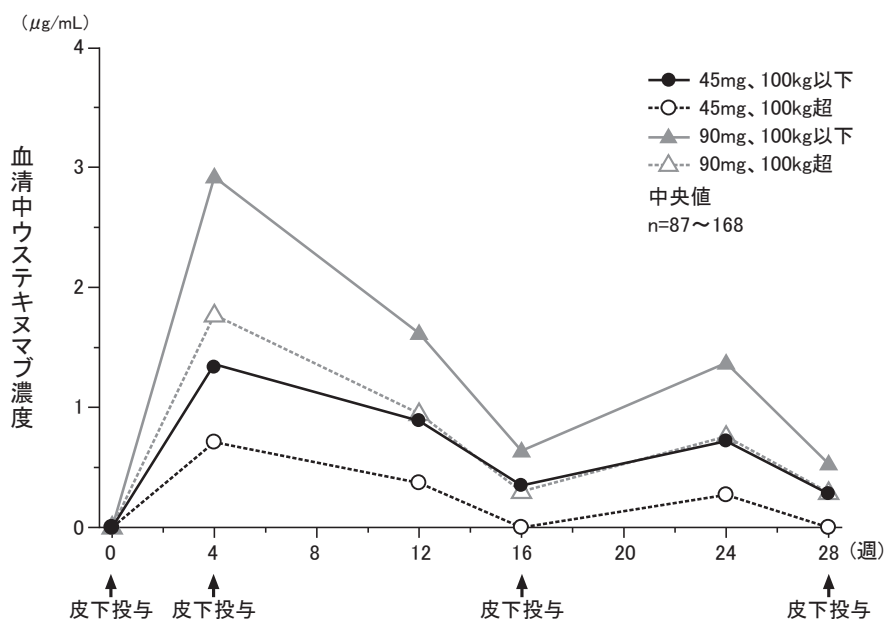
通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

《外国人データ》³¹⁾

乾癬患者にウステキヌマブ45mg又は90mgを0,4及び16週後に反復皮下投与したとき、体重別(体重100kg以下、100kg超)の血清中ウステキヌマブ濃度は以下の通りであった。

[体重別にみた反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値 (µg/mL)

体重	測定週	ウステキヌマブ投与量	
		45mg	90mg
100kg以下	投与16週後	0.35 (0.00~0.61) (n=166)	0.64 (0.29~1.15) (n=155)
	投与28週後	0.28 (0.00~0.56) (n=159)	0.53 (0.24~1.03) (n=148)
100kg超	投与16週後	0.00 (0.00~0.31) (n=85)	0.30 (0.00~0.60) (n=90)
	投与28週後	0.00 (0.00~0.22) (n=83)	0.29 (0.00~0.55) (n=88)

中央値(四分位範囲)

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

ただし、ウステキヌマブは静脈内投与又は皮下投与するため、食事摂取による影響はないと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

乾癬患者18例にウステキヌマブを単回静脈内投与(0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg)したときの血清中ウステキヌマブ濃度から、ノンコンパートメントモデル解析により薬物速度論パラメータを算出した³²⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス(外国人データ)

《乾癬》³²⁾

乾癬患者にウステキヌマブを単回静脈内投与(0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg)したときの血清中ウステキヌマブの全身クリアランスは、1.81～2.34mL/min/kg(中央値)であった。

(5) 分布容積(外国人データ)

《乾癬》³³⁾

乾癬患者にウステキヌマブを単回静脈内投与(0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg)したとき、血清中ウステキヌマブの V_{d_z} (最終相における分布容積)は56.6～83.2mL/kg(中央値)であり、血液容積と同程度であったことから、ウステキヌ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ことが示された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

《乾癬》^{25,29)}

乾癬患者から得られたウステキヌマブ45mg又は90mgを反復皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度データ9,938点を収集し、一次吸収過程を有する1-コンパートメントモデルを用いて非線形混合効果モデルにより解析した。

《クローン病》^{19～21,34)}

クローン病患者から得られたウステキヌマブ静脈内投与後又は皮下投与後の血清中ウステキヌマブ濃度データ14,125点を収集し、一次吸収過程を有する2-コンパートメントモデルを用いて非線形混合効果モデルにより解析した。

《潰瘍性大腸炎》^{22,24)}

潰瘍性大腸炎患者から得られたウステキヌマブ静脈内投与後又は皮下投与後の血清中ウステキヌマブ濃度データ9,014点を収集し、一次吸収過程及び一次消失過程付き線形2-コンパートメントモデルを用いて非線形混合効果モデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

《乾癬》^{25,29)}

乾癬患者を対象としたC0743T08試験、C0743T09試験より得られた1,937例について母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態パラメータ(推定値)は、吸収速度定数(K_a)が0.354(1/day)、みかけのクリアランス(CL/F)が0.465(L/day)、みかけの分布容積(V_d/F)が15.7(L)であった。最終モデルで統計学的に有意であり、かつ患者間変動が20%以上を示した共変量は、体重、糖尿病合併、抗ウステキヌマブ抗体陽性であった。

《クローン病》

クローン病患者に血清中ウステキヌマブ濃度が同一方法により測定されたC0743T26試験³⁴⁾、CRD3001試験¹⁹⁾、CRD3002試験²⁰⁾及びCRD3003試験²¹⁾より得られた1,693例について母集団薬物動態解析を実施した。性別については男性が736例、女性が958例、人種については白人が1,475例、黒人が52例、アジア人が106例、その他の人種が40例、不明が21例、抗TNF薬治療無効経験についてはある患者が1,010例、ない患者が684例であった。統計学的に有意な共変量は、体重、抗TNF薬治療無効経験の有無、抗ウステキヌマブ抗体陽性の有無、性別、人種(アジア人又は非アジア人)、血清アルブミン及びCRPであった。検討された範囲内では、これらの共変量がウステキヌマブの母集団薬物動態パラメータに及ぼす影響はほぼ±20%内であり、ウステキヌマブの薬物動態のばらつきの範囲内であった。算出された最終モデルによる母集団薬物動態パラメータ(推定値)は、吸収速度定数(K_a)が0.181(1/day)、全身クリアランス(CL)が0.191(L/day)、定常状態における分布容積(V_{ss})が4.62(L)であった。

《潰瘍性大腸炎》

潰瘍性大腸炎患者を対象としたUCO3001導入試験²²⁾及び維持試験²⁴⁾において少なくとも1回ウステキヌマブを投与した計823例について母集団薬物動態解析を実施した。性別については男性が499例、女性が324例、人種については白人が620例、黒人が8例、アジア人が127例、その他の人種が68例、生物学的製剤無効歴についてはある患者が431例、ない患者が392例であった。共変量は、体重、性別、血清アルブミン及び抗ウステキヌマブ抗体陽性の有無であった。算出された最終モデルによる母集団薬物動態パラメータ(推定値)は、吸収速度定数(K_a)が0.142(1/day)、全身クリアランス(CL)が0.186(L/day)、定常状態における分布容積(V_{ss})が4.44(L)であった。

4. 吸収

《乾癬》³⁵⁾

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

《クローン病》^{19~21,34)}

母集団薬物動態解析モデルから推定したウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは78.3%であった。

《潰瘍性大腸炎》^{22,24)}

母集団薬物動態解析モデルから推定したウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは87.2%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)

妊娠カニクイザルにおいてウステキヌマブを反復皮下投与(0、22.5又は45mg/kgを妊娠20~51日目まで週2回)又は反復静脈内投与(0、9又は45mg/kgを妊娠20~48日目まで週1回)して、それぞれ妊娠100~102日目及び100日目に母動物及び胎児の血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。胎児血清中のウステキヌマブ濃度は、皮下投与22.5及び45mg/kg群でそれぞれ16.56及び21.56 μ g/mL、静脈内投与9及び45mg/kg群でそれぞれ8.39及び19.14 μ g/mLであり、いずれの投与方法においても胎児血清中にウステキヌマブが検出され、ウステキヌマブは胎児に移行することが確認された³⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

妊娠～授乳期のカニクイザルにウステキヌマブを反復皮下投与(0、22.5又は45mg/kgを妊娠20日～分娩後33日目まで週2回)して、分娩後14及び28日目(いずれも投与2日後)の乳汁中ウステキヌマブ濃度を測定した。22.5及び45mg/kg投与群の乳汁中ウステキヌマブ濃度は、分娩後14日目ではそれぞれ1.43及び3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、分娩後28日目ではそれぞれ1.64及び3.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ウステキヌマブは乳汁に移行することが確認された³⁶⁾。

(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

該当資料なし

(参考) 分布容積(外国人データ)³³⁾

乾癬患者にウステキヌマブを単回静脈内投与(0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg)したとき、血清中ウステキヌマブの V_d (最終相における分布容積)は56.6～83.2mL/kg(中央値)であり、血液容積と同程度であったことから、ウステキヌ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ことが示された。

(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

ウステキヌマブはヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン³⁷⁾と同様の経路でペプチドやアミノ酸に分解されるものと推察される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

(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

ウステキヌマブはヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン³⁷⁾と同様の経路で排泄されるものと推察される。

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

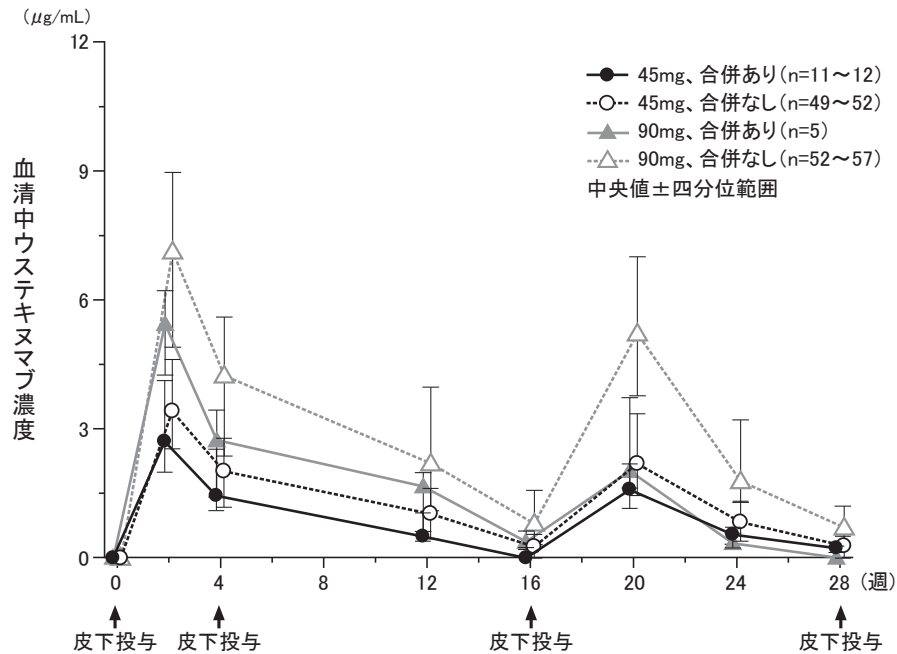
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

糖尿病合併の有無の影響²⁾

乾癬患者にウステキヌマブ45mg又は90mgを0,4及び16週後に反復皮下投与したとき、糖尿病を合併している患者と合併していない患者の血清中ウステキヌマブ濃度は以下の通りであった。

[糖尿病合併の有無別にみた反復皮下投与時の血清中ウステキヌマブ濃度の推移]



血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値 (µg/mL)

糖尿病	測定週	ウステキヌマブ投与量	
		45mg	90mg
合併あり	投与16週後	BQL (BQL~0.26) (n=11)	0.38 (0.20~0.63) (n=5)
	投与28週後	0.24 (0.13~0.29) (n=12)	BQL (BQL~BQL) (n=5)
合併なし	投与16週後	0.26 (BQL~0.56) (n=50)	0.79 (0.31~1.57) (n=52)
	投与28週後	0.28 (BQL~0.52) (n=51)	0.70 (0.29~1.21) (n=52)

中央値(四分位範囲)

BQL : <0.17µg/mL

注意)皮下注製剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

効能又は効果(抜粋) :

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

用法及び用量(抜粋) :

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

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

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

1.2 重篤な感染症

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

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

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

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

(解説)

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、免疫抑制作用により感染のリスクを増大させたり、また結核の既感染者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、これらの情報を患者に十分に説明し、理解したことを確認し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与により感染症、悪性腫瘍や重篤なアレルギー反応等が発現する可能性があることから、本剤は、本剤のリスクを熟知した専門医の下で使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意喚起すること。

1.2 本剤において、ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されている。本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、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ることを患者に説明すること。感染を示唆する徴候又は症状が生じた場合には、主治医に連絡するよう患者に指導すること。重篤な感染症が生じた場合には、注意深いモニタリングを行い、感染が消失するまで本剤を投与しないこと。

1.3 本剤は、結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師が治療に対して十分な連携下で使用すること。

1.4 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者では、本剤は紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られない場合に、使用すること。(「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」参照)

クローン病患者では、過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。(「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」参照)

潰瘍性大腸炎患者では、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を行うこと。(「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」参照)

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

《点滴静注製剤》

1. 警告

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

1.2 重篤な感染症

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

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

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

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

(解説)

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、免疫抑制作用により感染のリスクを増大させたり、また結核の既感染者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、これらの情報を患者に十分に説明し、理解したことを確認し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与により感染症、悪性腫瘍や重篤なアレルギー反応等が発現する可能性があることから、本剤は、本剤のリスクを熟知した専門医の下で使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意喚起すること。

1.2 本剤において、ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されている。本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、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ることを患者に説明すること。感染を示唆する徴候又は症状が生じた場合には、主治医に連絡するように患者に指導すること。重篤な感染症が生じた場合には、注意深いモニタリングを行い、感染が消失するまで本剤を投与しないこと。

1.3 本剤は、結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師が治療に対して十分な連携下で使用すること。

1.4 クロウン病患者では、過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。(「V.2. 効能又は効果に関連する注意」参照)

潰瘍性大腸炎患者では、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を行うこと。(「V.2. 効能又は効果に関連する注意」参照)

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

2. 禁忌内容とその理由

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

[1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 本剤は、IL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染症のリスクを増大させる可能性がある。重篤な感染症の患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.2 本剤は、IL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、結核を増悪させる可能性がある。活動性結核の患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.3 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の投与によりアレルギー反応を引き起こす可能性があるため、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

「V.治療に関する項目」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

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

- 8.1 本剤の免疫抑制作用により、既存の感染症を悪化、顕在化させるおそれがある。そのため、本剤の投与においては感染症の発現や増悪に十分注意すること。
発熱、倦怠感などの感染症の徴候や症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導すること。また、重篤な感染症が発現した場合は、投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。感染症が消失するまでは投与を控えること。
- 8.2 結核の既往歴のある患者に対するリスクは明らかではないが、本剤は結核菌を含む細胞内細菌への防御免疫反応を阻害する可能性がある。
本剤の投与に先立ち、以下の方法等により、結核感染の有無を確認すること。
-結核に対する十分な問診
-胸部X線検査、インターフェロン- γ 遊離試験、ツベルクリン反応検査、必要に応じ胸部CT検査等
活動性結核の患者には本剤を投与しないこと。
- 8.4 本剤は免疫抑制作用を有することから、本剤による治療中に生ワクチンを接種した場合には、生ワクチンによる二次感染の可能性を否定できない。したがって、本剤による治療中は生ワクチンの接種は避けること。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

《皮下注製剤》

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

(解説)

8.3 本剤の免疫抑制作用により、皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍発現の可能性がある。本剤と悪性腫瘍発現との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。

《点滴静注製剤》

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

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

(解説)

8.3 本剤の免疫抑制作用により、皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍発現の可能性がある。本剤と悪性腫瘍発現との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。

8.6 クロウン病を対象としたCRD3001試験、CRD3002試験及び潰瘍性大腸炎を対象としたUCO3001試験では、プラセボ群に比べてウステキヌマブ点滴静注製剤群で静脈内投与後のInfusion Reactionが多く発現する傾向は認められなかった。また、アナフィラキシー関連の有害事象について、ウステキヌマブ点滴静注製剤群ではCRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験及びUCO3001試験において重篤な事象は認められなかった。しかし、ウステキヌマブ点滴静注製剤の静脈内投与時にはInfusion Reactionやアナフィラキシーが発現する可能性があることから、ウステキヌマブ点滴静注製剤はInfusion Reaction及びアナフィラキシー等に対する迅速な対処が可能な施設において投与し、投与開始後は患者の状態を十分に観察すること。

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

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

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

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

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

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

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

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

(解説)

9.1.1 本剤の免疫抑制作用により、既存の感染症を悪化、顕在化させるおそれがある。臨床的に重要な活動性感染を有する患者に本剤を投与しないこと。感染症(重篤な感染症を除く)の患者、感染症が疑われる患者又は再発性の感染症の既往歴のある患者に対しては、十分に注意し、慎重に投与を行うこと。

9.1.2 本剤の免疫抑制作用により、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るため、これらの患者に対しては、本剤投与中は結核の徴候及び症状を注意深く観察しながら、慎重に投与を行うこと。結核の既感染者には、本剤投与前に結核に対する治療を行うこと。結核の既往歴を有する患者において、過去に適切な治療を受けたことが確認できない場合には、抗結核薬による治療を検討すること。

下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬の投与を行うこと。

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者・・・(注)過去に肺結核にかかった痕が残っているもしくは既感染が推定される陰影を有する場合
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者・・・(注)過去の結核に対する適切な治療が確認できない場合
- ・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

本剤投与中及び投与後には、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど、発熱、咳、呼吸困難、寝汗等の結核の徴候及び症状に注意し、結核の症状が疑われる場合には、結核の診療経験のある医師に相談すること。また、患者に対しても結核の症状が疑われる場合には、速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。

9.1.3 本剤は免疫抑制作用を有することから、悪性腫瘍発現の可能性がある。悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていないことから、本剤を悪性腫瘍の既往歴のある患者又は悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者に対しては、本剤使用について十分に検討し、慎重に投与を行うこと。

9.1.4 本剤の潜在的な免疫調節機能により、アレルゲン免疫療法(減感作療法)を受けている患者においては、本剤投与がアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性が考えられる。したがって、これらの潜在的リスクに対し注意喚起を設定している。

《皮下注製剤》

9.1.5 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含む。

(解説)

9.1.5 プレフィルドシリンジの針カバーには乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)が含まれている。ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合には、アレルギー反応を起こす可能性があるため、注意すること。

(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

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

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)

動物実験(カニクイザル)では、乾癬患者への投与を予定している最高用量の約45倍に相当する用量を投与しても、催奇形性、先天異常及び発生の遅れを示す所見は認められなかった。しかし、動物を用いた生殖発生試験の結果からヒトの反応を常に予測できるものではなく、妊婦に投与した場合に本剤が胎児に有害な影響を及ぼすかどうか、あるいは生殖能に影響を及ぼすかどうかは不明である。したがって、妊婦への本剤の投与は、リスクベネフィットを検討し、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行うこと。

(6)授乳婦

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

本剤は、カニクイザルを用いて検討した結果、乳汁への移行が報告されている。母乳を介する摂取後に本剤が全身吸収されるかどうかは不明である。多くの薬物及び免疫グロブリンがヒト乳汁中に分泌されること、及び乳児に本剤による有害な影響が生じる可能性があるため、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。

(7)小児等

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

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)

海外臨床試験において、高齢者(65歳以上)では非高齢者と比較して、安全性に違いは認められなかった。しかしながら、一般に高齢者では、生理機能(免疫機能等)が低下していることにより、副作用が発現しやすくなることが考えられる。患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

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

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

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

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症(1%未満*) (1~5%未満**)

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

11.1.3 結核(頻度不明)

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

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

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

* : 点滴静注製剤、** : 皮下注製剤

(解説)

11.1.1 アナフィラキシー

海外市販後において、アナフィラキシーの可能性のある事象や血管浮腫等の重篤なアレルギー反応が報告されている。

治療中はアナフィラキシーの可能性のある症状等に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の投与により過敏症を引き起こす可能性があるため、投与しないこと。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の承認時までの乾癬を対象とした国内臨床試験においては、アナフィラキシー反応が疑われる事象や血管浮腫等の重篤なアレルギー反応の報告は認められなかった。なお、計2,266例を対象とした複数の海外臨床試験においては、発疹及び蕁麻疹が2%以下の頻度で認められた。クローン病を対象とした第Ⅲ相国際共同試験及び潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅲ相国際共同試験においては、本剤に対するアナフィラキシー反応は認められなかった。

11.1.2 重篤な感染症

本剤において、ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症が報告されている。本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫抑制作用により感染症発現のリスクがあるため、本剤投与中の患者には、感染の症状に十分注意し、感染が回復するまで本剤の投与は避けること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の承認時までの乾癬を対象とした国内臨床試験では、本剤との因果関係を否定することができない重篤な感染症として、肺炎、蜂巣炎、咽頭炎が各1例報告された。また、クローン病を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、本剤との因果関係を否定することができない重篤な感染症として、日本人集団では、敗血症(1例)が報告された。潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、本剤との因果関係を否定することができない重篤な感染症として、小腸炎(1例)が報告された。

なお、海外臨床試験においては、乾癬患者の対照試験における感染症及び重篤な感染症の発現率は、本剤を投与した患者もプラセボを投与した患者も同様であった。乾癬患者の臨床試験におけるプラセボ対照期間中の感染症の発現率は、本剤を投与した患者が1.39患者-年、プラセボを投与した患者が1.21患者-年であった。重篤な感染症の発現率は、本剤を投与した患者が0.01患者-年(407患者-年の追跡調査中に重篤な感染症が5件発現)、プラセボを投与した患者が0.02患者-年であった(177患者-年の追跡調査)

査中に重篤な感染症が3件発現)。乾癬患者を対象とする臨床試験の対照及び非対照部分で本剤を投与した患者における感染症の発現率は1.24患者-年であり、重篤な感染症の発現率は0.01患者-年であった(2,251患者-年の追跡調査中に重篤な感染症が24件発現)。報告された重篤な感染症は、蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、ウイルス感染、胃腸炎、肺炎及び尿路感染であった。

11.1.3 結核

本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、結核の発現又は再活性化が起こる可能性がある。本剤の投与に先立って、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は観察を十分に行い、結核が疑われる症状が認められた場合には、結核の診療経験を有する医師に相談する等適切な処置を行うこと。また、感染が回復するまで、本剤の投与は避けること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の承認時までの国内臨床試験においては、結核の報告は認められなかった。なお、海外臨床試験においては、イソニアジドを併用投与した潜伏結核患者に結核の発症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Ⅲ相試験では、有害事象として活動性の原発性結核(推定)(presumed active primary TB)が1件報告された。本事象は、導入療法としてウステキヌマブ点滴静注製剤130mgを静脈内投与後、CRD3003試験の維持療法でプラセボを投与された1例で、本剤最終投与から10ヵ月後に認められた。日本人集団における報告はなかった。潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、結核は認められなかった。

11.1.4 間質性肺炎

国内市販後の集積状況を考慮し、重大な副作用に間質性肺炎を記載し注意喚起することとした。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

代表的な症例の概略を以下に示す。

■ 症例概要

患者		1日投与量	経過及び処置	
性・年齢	使用理由 (合併症) <既往歴>			
男・70代	乾癬 (なし) <なし>	ステラール®45mg 皮下注	副作用名：間質性肺炎	
			投与開始日	乾癬に対し本剤45mgを皮下投与。
			投与開始 32週後 (最終投与日)	乾癬に対し本剤45mgを皮下投与。
			最終投与 52日後 (発現日)	皮膚科の定期受診。1週間ほど前から全身倦怠感と咳嗽の自覚症状の訴えあり。
			最終投与 53日後	呼吸器内科を受診。 胸部CT検査所見：右肺中葉底部、下葉外側、上葉にすりガラス影あり。肺野に淡い粒状影を広い範囲に認める。 本剤による薬剤性肺炎が疑われた。 ベンプロペリンリン酸塩を処方。
			最終投与 61日後	咳嗽の改善なく、倦怠感も強いため受診し入院。 デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物(頓用)投与開始。 ステロイドパルス療法、人工呼吸器、酸素投与等の処置はなし。
			最終投与 63日後	喀痰塗抹(グラム染色)及び培養(+感受性試験)にて菌は検出されず。サイトメガロウイルス関連検査(PCR又は血液抗原抗体反応)は陰性。
			最終投与 67日後	経気管支鏡肺生検実施所見：一部の肺胞内腔には胞体内にコレステリン間隙を有する異物型巨細胞あり。有意な線維化や間質内への炎症細胞浸潤はなし。気管支肺胞洗浄液検査実施。 細胞数：5.5×10 ⁶ 、リンパ球：49.1%、好中球：0.3%、好酸球：7.0%、好塩基球：1.7%、マクロファージ：41.8% エピソード、画像所見、気管支鏡検査結果より本剤による薬剤性肺炎と判断。 ニューモシスチス関連検査(PCR)：陰性。
			最終投与 80日後	胸部CT検査にて改善を認める。 自覚症状もやや改善。
			最終投与 87日後	帰宅誘発試験施行したが変化なし。
			最終投与 94日後	抗Sm抗体(<10.0U/mL)：(-) 抗Scl-70抗体(<10.0U/mL)：(-) 抗DNA抗体(0~6IU/mL)：4IU/mL 抗セントロメア抗体(0~10U/mL)：<2.0U/mL ARSAb(-)：(-)
			最終投与 95日後	退院。外来にてフォローとなった。 転帰：軽快。

臨床検査値

検査	投与開始 14週前	最終投与 61日後	最終投与 84日後	最終投与 88日後	最終投与 94日後	最終投与 116日後
WBC (/mm ³)	6,500	3,700	—	—	3,600	—
CRP(mg/dL)	0.10	0.08	—	—	8.9	—
KL-6(U/mL)	—	1,223	1,281	—	—	1,018
SP-A(ng/mL)	—	—	37.9	—	—	—
SP-D(ng/mL)	—	—	420	—	—	—
PaO ₂ (Torr)	—	80.5	—	82.7	—	—

併用薬：なし

患者		1日投与量 投与回数	経過及び処置		
性・年齢	使用理由 (合併症) <既往歴>				
女・60代	乾癬 (なし) <なし>	ステラール®45mg 皮下注 3回	副作用名：間質性肺炎		
			投与開始日	乾癬に対し本剤45mgを皮下投与。	
			投与開始 31日後	乾癬に対し本剤45mgを皮下投与。	
			投与開始 108日後 (最終投与日)	乾癬に対し本剤45mgを皮下投与。	
			最終投与 84日後 (発現日)	本剤投与予定で来院。胸部X線検査にて間質性肺炎の疑いあり。本剤投与中止。 胸部CT検査により、本剤の投与開始前より肺の徴候/症状の悪化を確認。呼吸器内科の診察を受け、経過観察。 間質性肺炎に伴う臨床症状の有無：なし。 胸部X線所見：両側性(主な病変の部位：下葉)のすりガラス陰影。 胸部CT検査所見：限局性のすりガラス陰影。 ステロイドパルス療法：未実施。 人工呼吸器：未実施。 酸素投与：未実施。	
			最終投与 112日後	胸部X線にてすりガラス陰影の改善がみられた。	
			最終投与 140日後	胸部CT検査にて、間質性肺炎は治癒と判断。	
臨床検査値					
検査	投与開始 6週前	投与開始 31日後	最終投与 42日後	最終投与 84日後	最終投与 112日後
WBC (/mm ³)	6,100	4,000	4,200	4,700	5,000
好中球 (%)	—	54.9	—	57.6	52.9
CRP (mg/dL)	0.203	0.173	0.234	0.192	0.151
LDH (IU/L)	203	190	198	238	231
KL-6 (U/mL)	—	392	—	413	—
SP-D (ng/mL)	—	—	—	161	—
併用薬：エビナスチン塩酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル、ヘパリン類似物質、白色ワセリン、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル					

(2) その他の副作用

≪皮下注製剤≫

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

≪点滴静注製剤≫

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

◆副作用頻度一覧表等

臨床試験	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
調査症例数	172	1224	825	2221
副作用発現症例数	154	419	204	777
副作用発現症例率(%)	89.5	34.2	24.7	35.0

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
感染症および寄生虫症	97(56.4)	185(15.1)	63(7.6)	345(15.5)
上咽頭炎	76(44.2)	31(2.5)	20(2.4)	127(5.7)
上気道感染	5(2.9)	44(3.6)	12(1.5)	61(2.7)
単純ヘルペス	4(2.3)	14(1.1)	1(0.1)	19(0.9)
インフルエンザ	7(4.1)	7(0.6)	4(0.5)	18(0.8)
外陰腔真菌感染	1(0.6)	12(1.0)	3(0.4)	16(0.7)
尿路感染	0	14(1.1)	2(0.2)	16(0.7)
副鼻腔炎	0	12(1.0)	2(0.2)	14(0.6)
気管支炎	1(0.6)	8(0.7)	4(0.5)	13(0.6)
結膜炎	7(4.1)	3(0.2)	0	10(0.5)
毛包炎	8(4.7)	2(0.2)	0	10(0.5)
帯状疱疹	1(0.6)	4(0.3)	4(0.5)	9(0.4)
膀胱炎	3(1.7)	5(0.4)	1(0.1)	9(0.4)
耳感染	0	6(0.5)	1(0.1)	7(0.3)
ウイルス感染	0	4(0.3)	2(0.2)	6(0.3)
下気道感染	0	4(0.3)	2(0.2)	6(0.3)
皮膚真菌感染	0	5(0.4)	1(0.1)	6(0.3)
肛門膿瘍	1(0.6)	4(0.3)	1(0.1)	6(0.3)
足部白癬	4(2.3)	1(0.1)	0	5(0.2)
皮下組織膿瘍	0	4(0.3)	1(0.1)	5(0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	4(0.3)	0	4(0.2)
口腔カンジダ症	1(0.6)	3(0.2)	0	4(0.2)
扁桃炎	2(1.2)	2(0.2)	0	4(0.2)
ウイルス性気道感染	0	1(0.1)	2(0.2)	3(0.1)
胃腸炎	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
急性副鼻腔炎	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
歯膿瘍	0	3(0.2)	0	3(0.1)
肺炎	1(0.6)	1(0.1)	1(0.1)	3(0.1)
麦粒腫	1(0.6)	2(0.2)	0	3(0.1)
蜂巣炎	1(0.6)	2(0.2)	0	3(0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	2(0.2)	0	2(0.1)
クロストリジウム・デフィシル感染	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
感染性皮膚嚢腫	2(1.2)	0	0	2(0.1)
歯感染	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
歯周炎	2(1.2)	0	0	2(0.1)
大腸菌性尿路感染	0	2(0.2)	0	2(0.1)
腸管膿瘍	0	2(0.2)	0	2(0.1)
爪囲炎	1(0.6)	1(0.1)	0	2(0.1)
伝染性軟属腫	1(0.6)	0	1(0.1)	2(0.1)
白癬感染	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
尿道部膿瘍	0	2(0.2)	0	2(0.1)
せつ	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
ウイルス性気管支炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
ウイルス性結膜炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
ウイルス性耳感染	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
ウイルス性消化管感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
バルトリン腺炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
ヘリコバクター感染	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
レジオネラ菌性肺炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
医療機器関連感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
陰部ヘルペス	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
外陰部炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
外耳炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
感染	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
感染性腸炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
汗腺膿瘍	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
眼帯状疱疹	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
気道感染	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
菌血症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
股部白癬	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
細菌性気道感染	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
細菌性結膜炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
細菌性尿路感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
歯肉炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
痔瘻感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
耳下腺炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
術後創感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
食道カンジダ症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
腎盂腎炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
水痘	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
中耳炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
直腸周囲膿瘍	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
伝染性単核症肝炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膿痂疹	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膿疱性皮疹	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膿瘍	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
敗血症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
泌尿生殖器真菌感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚カンジダ	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
皮膚感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚細菌感染	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
腹部感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
腹部膿瘍	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
迷路炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
肛門カンジダ症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
腔感染	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚および皮下組織障害	40(23.3)	108(8.8)	48(5.8)	196(8.8)
発疹	2(1.2)	33(2.7)	17(2.1)	52(2.3)
そう痒症	4(2.3)	15(1.2)	11(1.3)	30(1.4)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
ざ瘡	4(2.3)	10(0.8)	6(0.7)	20(0.9)
湿疹	10(5.8)	5(0.4)	1(0.1)	16(0.7)
脱毛症	1(0.6)	10(0.8)	5(0.6)	16(0.7)
乾癬	8(4.7)	5(0.4)	1(0.1)	14(0.6)
蕁麻疹	5(2.9)	6(0.5)	3(0.4)	14(0.6)
紅斑	0	4(0.3)	2(0.2)	6(0.3)
皮膚乾燥	1(0.6)	2(0.2)	3(0.4)	6(0.3)
乾皮症	5(2.9)	0	0	5(0.2)
寝汗	0	3(0.2)	2(0.2)	5(0.2)
多汗症	0	4(0.3)	0	4(0.2)
皮膚病変	0	4(0.3)	0	4(0.2)
異汗性湿疹	2(1.2)	1(0.1)	0	3(0.1)
皮膚炎	0	3(0.2)	0	3(0.1)
乾癬様皮膚炎	0	2(0.2)	0	2(0.1)
汗疹	2(1.2)	0	0	2(0.1)
顔面腫脹	1(0.6)	1(0.1)	0	2(0.1)
機械性蕁麻疹	1(0.6)	1(0.1)	0	2(0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
過角化	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
過敏性血管炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
壊疽性膿皮症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
汗腺炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
後天性リポジストロフィー	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
光線過敏性反応	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
口囲皮膚炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
紫斑	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
酒さ	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
水疱	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
爪の障害	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
爪破損	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
日光皮膚炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
斑状出血	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚局面	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚障害	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚色素減少	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
皮膚潰瘍	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚剥脱	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚浮腫	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
皮膚変色	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
嵌入爪	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
扁平苔癬	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
胃腸障害	33(19.2)	105(8.6)	44(5.3)	182(8.2)
悪心	1(0.6)	30(2.5)	10(1.2)	41(1.8)
腹痛	4(2.3)	24(2.0)	7(0.8)	35(1.6)
嘔吐	1(0.6)	17(1.4)	3(0.4)	21(0.9)
クローン病	0	13(1.1)	0	13(0.6)
下痢	5(2.9)	6(0.5)	2(0.2)	13(0.6)
潰瘍性大腸炎	0	0	12(1.5)	12(0.5)
便秘	0	8(0.7)	4(0.5)	12(0.5)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
齲歯	7(4.1)	0	0	7(0.3)
胃炎	3(1.7)	2(0.2)	1(0.1)	6(0.3)
鼓腸	0	2(0.2)	4(0.5)	6(0.3)
アフタ性潰瘍	0	5(0.4)	0	5(0.2)
胃食道逆流性疾患	2(1.2)	2(0.2)	0	4(0.2)
口の錯感覚	0	4(0.3)	0	4(0.2)
口腔内潰瘍形成	0	2(0.2)	2(0.2)	4(0.2)
消化不良	0	2(0.2)	2(0.2)	4(0.2)
腹部膨満	0	3(0.2)	1(0.1)	4(0.2)
下腹部痛	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
血便排泄	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
口内乾燥	0	3(0.2)	0	3(0.1)
歯周病	3(1.7)	0	0	3(0.1)
痔核	2(1.2)	1(0.1)	0	3(0.1)
大腸ポリープ	1(0.6)	0	2(0.2)	3(0.1)
腸炎	3(1.7)	0	0	3(0.1)
排便回数増加	0	1(0.1)	2(0.2)	3(0.1)
腹部不快感	3(1.7)	0	0	3(0.1)
血性下痢	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
口内炎	0	2(0.2)	0	2(0.1)
痔瘻	0	2(0.2)	0	2(0.1)
レッチング	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
胃ポリープ	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
胃酸過多	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
胃腸管瘻	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
胃腸出血	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
過敏性腸症候群	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
虚血性大腸炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
結腸瘻	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
口の感覚鈍麻	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
口腔内痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
歯の障害	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
歯痛	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
痔出血	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
小腸閉塞	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
舌痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
舌不快感	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
大腸狭窄	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
腸管皮膚瘻	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
直腸出血	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
嚥下障害	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膵脂肪変性	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13(7.6)	104(8.5)	41(5.0)	158(7.1)
注射部位反応	2(1.2)	31(2.5)	10(1.2)	43(1.9)
疲労	2(1.2)	25(2.0)	11(1.3)	38(1.7)
発熱	4(2.3)	16(1.3)	6(0.7)	26(1.2)
無力症	0	12(1.0)	5(0.6)	17(0.8)
インフルエンザ様疾患	0	3(0.2)	5(0.6)	8(0.4)
胸部不快感	1(0.6)	4(0.3)	2(0.2)	7(0.3)
末梢性浮腫	2(1.2)	4(0.3)	1(0.1)	7(0.3)
注射部位蕁麻疹	1(0.6)	3(0.2)	1(0.1)	5(0.2)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
注射部位内出血	1(0.6)	2(0.2)	1(0.1)	4(0.2)
末梢腫脹	0	4(0.3)	0	4(0.2)
悪寒	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
異常感	1(0.6)	2(0.2)	0	3(0.1)
疼痛	0	2(0.2)	0	2(0.1)
異物感	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
顔面痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
胸痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
治癒不良	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
全身健康状態低下	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
注射部位炎症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
注射部位小水疱	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
注射部位神経損傷	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
注射部位知覚異常	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
注入部位紅斑	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
適用部位紫斑	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
熱感	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
非心臓性胸痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
冷感	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
臨床検査	105(61.0)	28(2.3)	20(2.4)	153(6.9)
肝機能検査異常	31(18.0)	10(0.8)	7(0.8)	48(2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	24(14.0)	0	0	24(1.1)
血中トリグリセリド増加	23(13.4)	0	0	23(1.0)
白血球数増加	12(7.0)	2(0.2)	0	14(0.6)
リンパ球数減少	7(4.1)	3(0.2)	2(0.2)	12(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	10(5.8)	0	0	10(0.5)
好酸球数増加	10(5.8)	0	0	10(0.5)
血中リン減少	6(3.5)	1(0.1)	2(0.2)	9(0.4)
血中コレステロール増加	8(4.7)	0	0	8(0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7(4.1)	0	0	7(0.3)
好塩基球数増加	7(4.1)	0	0	7(0.3)
白血球数減少	3(1.7)	0	4(0.5)	7(0.3)
Bリンパ球数減少	6(3.5)	0	0	6(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	6(3.5)	0	0	6(0.3)
C-反応性蛋白増加	5(2.9)	0	0	5(0.2)
アミラーゼ増加	5(2.9)	0	0	5(0.2)
血中尿酸増加	5(2.9)	0	0	5(0.2)
心拍数増加	3(1.7)	2(0.2)	0	5(0.2)
赤血球数増加	5(2.9)	0	0	5(0.2)
ナチュラルキラー細胞数減少	4(2.3)	0	0	4(0.2)
プロトロンビン時間延長	4(2.3)	0	0	4(0.2)
体重増加	2(1.2)	2(0.2)	0	4(0.2)
ヘマトクリット増加	3(1.7)	0	0	3(0.1)
ヘモグロビン増加	3(1.7)	0	0	3(0.1)
リンパ球百分率減少	3(1.7)	0	0	3(0.1)
血小板数増加	2(1.2)	0	1(0.1)	3(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.7)	0	0	3(0.1)
血中クレアチニン増加	2(1.2)	1(0.1)	0	3(0.1)
血中リン増加	3(1.7)	0	0	3(0.1)
血中尿素増加	3(1.7)	0	0	3(0.1)
体温上昇	0	3(0.2)	0	3(0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
尿中蛋白陽性	3(1.7)	0	0	3(0.1)
ヘモグロビン減少	0	2(0.2)	0	2(0.1)
リンパ球形態異常	1(0.6)	0	1(0.1)	2(0.1)
血中トリグリセリド減少	2(1.2)	0	0	2(0.1)
好酸球百分率増加	2(1.2)	0	0	2(0.1)
好中球数減少	0	0	2(0.2)	2(0.1)
好中球百分率増加	2(1.2)	0	0	2(0.1)
体重減少	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
単球百分率増加	2(1.2)	0	0	2(0.1)
尿中血陽性	2(1.2)	0	0	2(0.1)
CD4/CD8比増加	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
CD4リンパ球減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
CD8リンパ球増加	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
クロストリジウム検査陽性	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
フィブリンDダイマー増加	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
ペプシノーゲン1減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血圧低下	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血中アルブミン減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血中アルブミン増加	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血中カリウム減少	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
血中クレアチニン減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血中クレアチン増加	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
血中コレステロール減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血中ブドウ糖増加	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血中尿素減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
好中球数増加	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
好中球百分率減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
心拍数減少	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
総蛋白増加	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
便潜血陽性	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
神経系障害	18(10.5)	87(7.1)	27(3.3)	132(5.9)
頭痛	9(5.2)	61(5.0)	19(2.3)	89(4.0)
浮動性めまい	2(1.2)	17(1.4)	4(0.5)	23(1.0)
錯感覚	1(0.6)	3(0.2)	2(0.2)	6(0.3)
感覚鈍麻	2(1.2)	3(0.2)	0	5(0.2)
片頭痛	0	5(0.4)	0	5(0.2)
味覚異常	0	5(0.4)	0	5(0.2)
嗜眠	0	5(0.4)	0	5(0.2)
失神寸前の状態	0	2(0.2)	0	2(0.1)
振戦	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
神経痛	2(1.2)	0	0	2(0.1)
脳梗塞	2(1.2)	0	0	2(0.1)
労作性めまい	0	2(0.2)	0	2(0.1)
異常感覚	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
傾眠	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
坐骨神経痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
失神	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
脱髄	0	1(0.1)	0	1(<0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
単麻痺	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
頭部不快感	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
脳出血	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
平衡障害	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	27(15.7)	51(4.2)	27(3.3)	105(4.7)
関節痛	8(4.7)	23(1.9)	15(1.8)	46(2.1)
筋肉痛	1(0.6)	10(0.8)	4(0.5)	15(0.7)
四肢痛	2(1.2)	7(0.6)	0	9(0.4)
背部痛	4(2.3)	3(0.2)	2(0.2)	9(0.4)
筋骨格硬直	3(1.7)	1(0.1)	1(0.1)	5(0.2)
筋骨格痛	2(1.2)	2(0.2)	1(0.1)	5(0.2)
筋痙縮	1(0.6)	1(0.1)	2(0.2)	4(0.2)
関節腫脹	0	1(0.1)	2(0.2)	3(0.1)
関節炎	0	2(0.2)	0	2(0.1)
筋骨格系胸痛	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
筋力低下	0	2(0.2)	0	2(0.1)
腰部脊柱管狭窄症	2(1.2)	0	0	2(0.1)
椎間板突出	2(1.2)	0	0	2(0.1)
滑液包炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
乾癬性関節症	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
関節リウマチ	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
関節周囲炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
筋骨格不快感	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
筋攣縮	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
指変形	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
脊椎痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
多発性関節炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
変形性関節症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
瘻孔	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
兪径部痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
呼吸器、胸部および縦隔障害	25(14.5)	39(3.2)	10(1.2)	74(3.3)
喉頭痛	4(2.3)	15(1.2)	4(0.5)	23(1.0)
咳嗽	4(2.3)	11(0.9)	3(0.4)	18(0.8)
アレルギー性鼻炎	13(7.6)	0	0	13(0.6)
鼻閉	0	5(0.4)	0	5(0.2)
副鼻腔うっ血	0	3(0.2)	1(0.1)	4(0.2)
呼吸困難	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
鼻出血	1(0.6)	2(0.2)	0	3(0.1)
上気道咳症候群	0	2(0.2)	0	2(0.1)
鼻漏	1(0.6)	1(0.1)	0	2(0.1)
喘息	2(1.2)	0	0	2(0.1)
咽喉絞扼感	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
咽喉刺激感	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
咽頭紅斑	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
咽頭浮腫	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
血管運動性鼻炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
呼吸障害	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
口腔咽頭不快感	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
湿性咳嗽	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
鼻粘膜障害	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
副鼻腔痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
副鼻腔不快感	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
扁桃肥大	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
血液およびリンパ系障害	2(1.2)	13(1.1)	22(2.7)	37(1.7)
白血球減少症	0	2(0.2)	10(1.2)	12(0.5)
リンパ球減少症	0	3(0.2)	8(1.0)	11(0.5)
好中球減少症	0	0	6(0.7)	6(0.3)
貧血	0	3(0.2)	2(0.2)	5(0.2)
リンパ節症	1(0.6)	2(0.2)	0	3(0.1)
白血球増加症	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
リンパ球増加症	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
リンパ節炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
リンパ節痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
好中球増加症	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
血管障害	10(5.8)	19(1.6)	7(0.8)	36(1.6)
高血圧	9(5.2)	3(0.2)	2(0.2)	14(0.6)
ほてり	0	5(0.4)	2(0.2)	7(0.3)
潮紅	0	6(0.5)	1(0.1)	7(0.3)
低血圧	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
血腫	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
血栓性静脈炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
充血	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
深部静脈血栓症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
動脈硬化症	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
末梢冷感	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
眼障害	7(4.1)	15(1.2)	1(0.1)	23(1.0)
霧視	0	4(0.3)	0	4(0.2)
眼乾燥	0	2(0.2)	0	2(0.1)
眼瞼紅斑	1(0.6)	1(0.1)	0	2(0.1)
視力障害	0	2(0.2)	0	2(0.1)
ぶどう膜炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
遠視	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
眼そう痒症	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
眼刺激	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
眼脂	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
眼部腫脹	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
眼瞼浮腫	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
眼瞼痙攣	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
斜視	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
点状角膜炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
瞳孔不同	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
虹彩炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
白内障	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
複視	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
乱視	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
流涙増加	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
緑内障	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
老視	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
瞼板腺炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
羞明	0	1(0.1)	0	1(<0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
代謝および栄養障害	6(3.5)	5(0.4)	8(1.0)	19(0.9)
食欲減退	0	4(0.3)	1(0.1)	5(0.2)
高脂血症	4(2.3)	0	0	4(0.2)
低リン酸血症	0	0	3(0.4)	3(0.1)
低カリウム血症	0	0	2(0.2)	2(0.1)
高カリウム血症	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
高蛋白質血症	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
体液貯留	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
痛風	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
糖尿病	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
心臓障害	9(5.2)	6(0.5)	3(0.4)	18(0.8)
心室性期外収縮	4(2.3)	0	0	4(0.2)
動悸	0	2(0.2)	1(0.1)	3(0.1)
頻脈	0	3(0.2)	0	3(0.1)
心膜炎	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
洞性徐脈	2(1.2)	0	0	2(0.1)
不整脈	1(0.6)	0	1(0.1)	2(0.1)
左室肥大	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
上室性期外収縮	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
精神障害	3(1.7)	12(1.0)	3(0.4)	18(0.8)
うつ病	0	5(0.4)	0	5(0.2)
不眠症	2(1.2)	2(0.2)	1(0.1)	5(0.2)
ストレス	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
リビドー亢進	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
易刺激性	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
幻覚	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
攻撃性	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
睡眠障害	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
不安	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
抑うつ気分	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
落ち着きのなさ	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
耳および迷路障害	4(2.3)	8(0.7)	4(0.5)	16(0.7)
回転性めまい	1(0.6)	4(0.3)	4(0.5)	9(0.4)
耳鳴	2(1.2)	2(0.2)	0	4(0.2)
鼓膜穿孔	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
耳そう痒症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
耳漏	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
生殖系および乳房障害	5(2.9)	6(0.5)	1(0.1)	12(0.5)
月経困難症	1(0.6)	1(0.1)	0	2(0.1)
月経障害	1(0.6)	0	1(0.1)	2(0.1)
会陰痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
希発月経	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
月経過多	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
後天性陰嚢水腫	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
子宮頸部上皮異形成	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
女性化乳房	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
前立腺炎	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
乳房痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膣出血	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膣排気音	0	1(0.1)	0	1(<0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数[発現率(%)]			
	乾癬 (国内臨床試験) ^{※1}	クローン病 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※2}	潰瘍性大腸炎 (国際共同試験) (導入及び維持試験) ^{※3}	合計
傷害、中毒および処置合併症	4(2.3)	4(0.3)	3(0.4)	11(0.5)
挫傷	0	0	2(0.2)	2(0.1)
注入に伴う反応	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
眼の擦過傷	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
処置によるめまい	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
処置による頭痛	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
節足動物刺傷	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
創合併症	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
肉離れ	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
皮膚擦過傷	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6(3.5)	3(0.2)	1(0.1)	10(0.5)
皮膚乳頭腫	3(1.7)	1(0.1)	0	4(0.2)
肛門性器疣贅	1(0.6)	0	1(0.1)	2(0.1)
カルチノイド腫瘍	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
肝臓血管腫	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
形質細胞性骨髄腫	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
小腸腺癌	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
前立腺癌	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
腎および尿路障害	5(2.9)	2(0.2)	2(0.2)	9(0.4)
尿路結石	3(1.7)	0	0	3(0.1)
血尿	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
腎萎縮	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
多尿	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
蛋白尿	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
排尿困難	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
頻尿	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
膀胱炎様症状	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
肝胆道系障害	4(2.3)	2(0.2)	1(0.1)	7(0.3)
脂肪肝	2(1.2)	0	0	2(0.1)
アルコール性肝疾患	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
肝細胞損傷	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
肝障害	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
胆管炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
胆石症	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
胆嚢ポリープ	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
内分泌障害	2(1.2)	2(0.2)	0	4(0.2)
クッシング様症状	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
バセドウ病	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
甲状腺炎	0	1(0.1)	0	1(<0.1)
甲状腺腫	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
製品の問題	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
医療機器破損	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
皮膚奇形	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
自然流産	0	0	1(0.1)	1(<0.1)
免疫系障害	1(0.6)	0	0	1(<0.1)
動物アレルギー	1(0.6)	0	0	1(<0.1)

※1 JPN-01試験、JPN-02試験

※2 CRD3001試験、CRD3002試験、CRD3003試験

※3 UCO3001試験

MedDRA version 21.0
(潰瘍性大腸炎の承認時)

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

設定されていない

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。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

(解説)

注射部位反応の報告があるため、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位の注射は避けること。

《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 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。

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

(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26mL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8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》

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした本剤の国際共同臨床試験(ウステキヌマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 15.1.2 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。
- 15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 15.1.4 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
- 15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の症例が報告されている。
- 15.1.6 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年(1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年(1例/434人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年(4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年(2例/433人年)であった。また、対照及び非対照期間において、6709名(11561人年)に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年(62例/11561人年)で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比:0.93[95%信頼区間:0.71、1.20]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年(56例/11545人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

(解説)

- 15.1.1 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象とした国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした国際共同臨床試験(ウステキヌマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 15.1.2 尋常性乾癬を対象とした国内臨床試験においては、153例中10例が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。投与28週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となった被験者は9例であった。抗ウステキヌマブ抗体の発現の有無による部分集団別のPASI50、PASI75及びPASI90反応割合を検討した結果、抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者のうち、プラセボ→90mg群の1例を除く8例は28週目にPASI50反応を達成したが、PASI75反応を達成した被験者は45mg群、90mg群及びプラセボ→90mg群でそれぞれ2/6例(33.3%)、1/2例(50.0%)及び0/1例(0.0%)であり抗ウステキヌマブ抗体陰性被験者(それぞれ72.4%、71.9%及び64.3%)と比較して低い傾向がみられた。

同様に、PASI90反応割合についても、抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者の方が低値を示した。28週目以降72週目までに新たに抗ウステキヌマブ抗体陽性となったのはプラセボ→90mg群の1例のみであり、抗ウステキヌマブ抗体の発現の有無による部分集団別の64週目のPASI50、PASI75及びPASI90反応割合は、28週目とほぼ同様だった。

以上より、抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者では陰性被験者に比べて皮膚病変に対する効果が低下する傾向が認められたが、多くの抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者でPASI50反応が、一部の陽性被験者では奏効であるPASI75反応が得られていた。

なお、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においては、本剤を投与した患者の5.2～12.4%に抗ウステキヌマブ抗体の出現（一般に低力価）が認められている。抗体の出現と注射部位反応との間に明らかな関連性は認められなかった。抗ウステキヌマブ抗体陽性の患者では有効性が低下する傾向がみられたが、抗体陽性は臨床効果を妨げるものではない。

クローン病を対象とした国際共同臨床試験において、ウステキヌマブ点滴静注製剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により3%未満の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体陽性かつ本剤投与に関連した有害事象を発現した患者は認められなかった。

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同臨床試験において、ウステキヌマブ点滴静注製剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により4.6% (23/505例) の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。維持試験で再ランダム化された患者のうち、抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は90mg、12週間隔投与群 (3.5%、6/172例) と90mg、8週間隔投与群 (3.4%、6/176例) で同様であったが、プラセボ群では高かった (9.1%、16/175例)。抗ウステキヌマブ抗体の発現は有効性に影響しないと考えられたが、抗ウステキヌマブ抗体陽性の患者数が少ないため留意が必要である。

15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験の結果、体重が同一の場合、糖尿病合併被験者では非合併被験者と比較して、血清中の本剤濃度のトラフ値は約20%低値を示した。また、体重100kg以下及び100kg超のサブグループごとのPASI75反応割合は、ともに糖尿病合併被験者の方が非合併被験者より若干低値を示した。

15.1.4 本剤と免疫抑制剤又は光線療法との併用については、国内外の乾癬を対象とした臨床試験を行っておらず、安全性及び有効性は確立していないため、注意喚起を設定した。

15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外臨床試験において、本剤が投与された3,523例のうち、1例にRPLSを発現した症例が報告された。RPLSが疑われる場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

(参考)

RPLSは神経障害であり、脱髄疾患や感染により引き起こされるものではない。RPLSは、頭痛、痙攣、意識障害、視覚障害を主徴とする。子癇前症、子癇、急性高血圧症、細胞毒性薬や免疫抑制剤の使用に関連しておこる可能性があり、なかには致死的な症例の報告もある。

15.1.6 臨床試験での悪性腫瘍の発現頻度は、乾癬（尋常性乾癬と関節症性乾癬）ではプラセボ投与群3/1,112例 (0.92例/100人年) 及び本剤投与群38/4,135例 (1.12例/100人年)、クローン病ではプラセボ投与群2/943例 (0.58例/100人年) 及び本剤投与群7/1,749例 (0.63例/100人年)、潰瘍性大腸炎ではプラセボ投与群1/446例 (0.40例/100人年)、本剤投与群では7/825例 (1.12例/100人年) であった。乾癬（尋常性乾癬と関節症性乾癬）、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者いずれかの疾患において、悪性腫瘍の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

《点滴静注製剤》

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験(本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 15.1.2 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。
- 15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の症例が報告されている。
- 15.1.5 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年(1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年(1例/434人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年(4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年(2例/433人年)であった。また、対照及び非対照期間において、6709名(11561人年)にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年(62例/11561人年)で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比:0.93[95%信頼区間:0.71、1.20]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年(56例/11545人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

(解説)

- 15.1.1～15.1.3 「Ⅷ.12.その他の注意」の項(皮下注製剤の解説 15.1.1～15.1.3)を参照。
15.1.4 「Ⅷ.12.その他の注意」の項(皮下注製剤の解説 15.1.5)を参照。
15.1.5 「Ⅷ.12.その他の注意」の項(皮下注製剤の解説 15.1.6)を参照。

(2) 非臨床試験に基づく情報

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている³⁸⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている³⁹⁾。

(解説)

本剤は、げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性の評価を行えない。げっ歯類のモデルにおいて、抗IL-12/23p40抗体を用いた試験では、悪性腫瘍増悪が示唆されている³⁸⁾。また、IL-12/23p40ノックアウトマウスを用いた試験では、紫外線照射による皮膚腫瘍の発生時期の早まりや発生頻度の増加が報告されている³⁹⁾。

IX. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁶⁾

ウステキヌマブの安全性薬理作用について、カニクイザルを用いたウステキヌマブの26週間反復皮下投与試験と4週間反復静脈内投与試験で検討した。26週間反復皮下投与試験ではカニクイザル(雌雄、各n=8)にウステキヌマブ(0、22.5及び45mg/kg)を週2回皮下投与した。4週間反復静脈内投与試験ではカニクイザル(雌雄、各n=5)にウステキヌマブ(0、9及び45mg/kg)を週1回、静脈内投与した。その結果、中枢神経系(行動観察及び直腸温)、心血管系(心拍数、血圧及びECG)及び呼吸器系(呼吸数)に対する影響は認められなかった。

(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(カニクイザル)³⁶⁾

カニクイザルに単回皮下投与(0.9mg/kg)及び単回静脈内投与(0.9及び9mg/kg)した結果、高用量の9mg/kgまで死亡例は認められず、一般状態及び体重にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。また、カニクイザルを用いた26週間反復皮下投与試験における初回投与(0、22.5及び45mg/kg)後の観察でも、高用量の45mg/kgまで死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 26週間反復皮下投与(カニクイザル)³⁶⁾

カニクイザルにウステキヌマブ(0、22.5及び45mg/kg)を週2回、26週間反復皮下投与した結果、忍容性は良好で、ウステキヌマブ投与に関連した死亡例は認められなかった。45mg/kg投与群の16例中1例に細菌性腸炎起因の下痢などの所見が26週後に認められたのみで、一般状態にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。また、体重、摂餌量、直腸温、呼吸数、心拍数、血圧、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。器官重量、剖検及び病理組織学的検査においても、ウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

2) 4週間反復静脈内投与(カニクイザル)³⁶⁾

カニクイザルにウステキヌマブ(0、9及び45mg/kg)を週1回、4週間反復静脈内投与した結果、忍容性は良好で、ウステキヌマブ投与に関連した死亡例は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、直腸温、呼吸数、心拍数、毛細血管再充満時間、血圧、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、凝固系検査及び血液生化学的検査にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。器官重量、剖検及び病理組織学的検査においても、ウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

ウステキヌマブはバイオテクノロジー応用医薬品のためICH S6に従って実施しなかった。

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(ICH S6)では、一般合成医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオ医薬品に対しては適切なものでなく必要とされないとしている。

(4) がん原性試験

げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている³⁸⁾。さらに、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている³⁹⁾。

また、ウステキヌマブはバイオテクノロジー応用医薬品であるが、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(ICH S6)では、「バイオ医薬品においては、標準的ながん原性試験は一般的に不適當である」としている。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雄性授胎能試験(カニクイザル)³⁶⁾

交配経験のある雄性カニクイザルにウステキヌマブ(0、22.5及び45mg/kg)を週2回、13週間(交配前9週間及び交配期間4週間)皮下投与した結果、一般状態、体重、摂餌量、精子検査、交尾行動、血清中テストステロン及び血清中インヒビンB濃度にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験(カニクイザル)³⁶⁾

妊娠カニクイザルの器官形成期にウステキヌマブを週2回皮下投与(0、22.5及び45mg/kg)又は週1回静脈内投与(0、9及び45mg/kg)し、妊娠約100日に帝王切開して催奇形性及び胚・胎児発生に及ぼす影響について評価した。その結果、いずれの試験においてもウステキヌマブ投与に関連した母体毒性及び流産は認められず、また、胎児に催奇形性及び発達遅延は認められなかった。トキシコキネティクスの測定では、帝王切開時の胎児の血清中にウステキヌマブが検出されたことから、ウステキヌマブの胎盤通過が認められた。

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(カニクイザル)³⁶⁾

妊娠カニクイザルに妊娠20日～分娩後33日まで、ウステキヌマブ(0、22.5及び45mg/kg)を週2回皮下投与した。出生児では、出生時から出生後180日まで観察した。母動物では、ウステキヌマブ投与に関連した母体毒性、流産及び死産は認められず、妊娠期間、分娩及び哺育への影響はみられなかった。出生児では、機能的発達、形態学的発達及び免疫能発達にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験(カニクイザル)³⁶⁾

カニクイザルにウステキヌマブ(0、45mg/kg)を週2回、3週間皮下投与した結果、局所における忍容性は良好で、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査においてウステキヌマブ投与に関連した局所刺激性所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性(カニクイザル)³⁶⁾

カニクイザルの26週間反復皮下投与試験における免疫毒性学的評価では、抗KLH抗体反応、末梢血リンパ球サブセット解析ならびにリンパ組織のT細胞及びB細胞分布にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

また、カニクイザルの4週間反復静脈内投与試験における免疫毒性学的評価でも、T細胞マイトジェンに対するリンパ球増殖反応及び末梢血リンパ球サブセット解析にウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

さらに、カニクイザルの生殖発生毒性試験における免疫毒性学的評価においても、末梢血リンパ球サブセット解析、リンパ組織のT及びB細胞分布、抗KLH抗体反応又は抗TTX抗体反応の測定において、ウステキヌマブ投与に関連した影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤

ステラーラ®皮下注45mgシリンジ：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品※

ステラーラ®点滴静注130mg：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

(2) 有効成分

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)：生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

有効期間：36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. 患者向け資料

・患者向医薬品ガイド：あり

・くすりのしおり：あり

・その他の患者向け資料

説明冊子「ステラーラ®による乾癬治療について」

説明冊子「ステラーラ®によるクローン病治療について」

説明冊子「ステラーラ®による潰瘍性大腸炎治療について」

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999431> (2021年9月14日アクセス)

「I. 概要に関する項目」「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：インフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、ゴリムマブ、トファンチニブクエン酸塩、ベドリズマブ

7. 国際誕生年月日

2008年12月31日(カナダ)

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

《皮下注製剤》

承認年月日：2011年1月21日
承認番号：22300AMX00422000
薬価基準収載年月日：2011年3月11日
販売開始年月日：2011年3月14日

《点滴静注製剤》

承認年月日：2017年3月30日
承認番号：22900AMX00514000
薬価基準収載年月日：2017年5月24日
販売開始年月日：2017年5月24日

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

《皮下注製剤》

2017年3月30日（効能又は効果追加、用法及び用量変更追加）

効能又は効果

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

用法及び用量

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。

2020年3月25日（効能又は効果追加、用法及び用量変更追加）

効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

用法及び用量

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。

《点滴静注製剤》

2020年3月25日（効能又は効果追加、用法及び用量変更追加）

効能又は効果

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

用法及び用量

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

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

《皮下注製剤》

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

再審査結果公表年月日：2020年9月23日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

《皮下注製剤》

8年：2011年1月21日～2019年1月20日

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

6年：2017年3月30日～2023年3月29日

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

4年：2020年3月25日～2024年3月24日

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)

《点滴静注製剤》

6年：2017年3月30日～2023年3月29日

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

4年：2020年3月25日～2024年3月24日

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)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ステラール®皮下注45mgシリンジ	3999431G1025	3999431G1025	120465001	622046501
ステラール®点滴静注130mg	3999431A1022	3999431A1022	125547801	622554701

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：国内第Ⅰ相臨床試験成績(JNS009-JPN-01) (2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2)
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績(JNS009-JPN-02) (承認時評価資料)
(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7)
- 3) Igarashi, A., et al.: J. Dermatol., 39: 242, 2012 (PMID : 21955098) (承認時評価資料)
- 4) Kauffman, C.L., et al.: J. Invest. Dermatol., 123: 1037, 2004 (PMID : 15610511)
- 5) Gottlieb, A.B., et al.: Curr. Med. Res. Opin., 23: 1081, 2007 (PMID : 17519075)
- 6) Krueger, G.G., et al.: N. Engl. J. Med., 356: 580, 2007 (PMID : 17287478)
- 7) Gottlieb, A., et al.: Lancet., 373: 633, 2009 (PMID : 19217154) (承認時評価資料)
- 8) Leonardi, C.L., et al.: Lancet., 371: 1665, 2008 (PMID : 18486739) (承認時評価資料)
- 9) Lebwohl, M., et al.: Br. J. Dermatol., 162: 137, 2010 (PMID : 19903183) (承認時評価資料)
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績(PHOENIX 1)－長期継続期間(承認時評価資料)
(2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3)
- 11) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績(PHOENIX 1.2)－臨床有効性のまとめ(承認時評価資料)
(2011年1月21日承認、CTD2.7.3)
- 12) Kimball, A.B., et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 27: 1535, 2013 (PMID : 23279003)
- 13) Papp, K.A., et al.: Lancet., 371: 1675, 2008 (PMID : 18486740) (承認時評価資料)
- 14) Langley, R.G., et al.: J. Am. Acad. Dermatol., 63: 457, 2010 (PMID : 20462664) (承認時評価資料)
- 15) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績(PHOENIX 2)－長期継続期間(承認時評価資料)
(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.9)
- 16) Langley, R.G., et al.: Br. J. Dermatol., 172: 1371, 2015 (PMID : 25307931)
- 17) Griffiths, C.E.M., et al.: N. Engl. J. Med., 362: 118, 2010 (PMID : 20071701) (承認時評価資料)
- 18) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績(ACCEPT) (承認時評価資料) (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.10)
- 19) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3001) (承認時評価資料) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2)
- 20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3002) (承認時評価資料) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3)
- 21) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3003) (承認時評価資料) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4)
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(UCO3001 寛解導入試験) (承認時評価資料)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1)
- 23) Sands, B.E., et al.: N. Engl. J. Med., 381: 1201, 2019 (PMID : 31553833)
- 24) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(UCO3001 寛解維持試験) (承認時評価資料)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 25) Ivanov, I.I., et al.: Cell., 126: 1121, 2006 (PMID : 16990136)
- 26) Granlund, A.v., et al.: PLoS. One, 8: e56818, 2013
- 27) Monteleone, G., et al.: Gastroenterology., 112: 1169, 1997 (PMID : 9098000)
- 28) Liu, Z., et al.: J Leukoc Biol., 89: 597, 2011 (PMID : 21227898)
- 29) 社内資料：ウステキヌマブ非臨床試験－薬理試験(2011年1月21日承認、CTD2.6.2)
- 30) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(NAP1002) (承認時評価資料) (2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2)
- 31) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績(PHOENIX 1)
- 32) 社内資料：ウステキヌマブ臨床薬理試験－クリアランス(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.3)
- 33) 社内資料：ウステキヌマブ臨床薬理試験－分布(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.3)
- 34) 社内資料：海外第Ⅱb相臨床試験成績(C0743T26) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.6)
- 35) 社内資料：ウステキヌマブ臨床薬理試験－バイオアベイラビリティ(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.3)
- 36) 社内資料：ウステキヌマブ非臨床試験－毒性試験(2011年1月21日承認、CTD2.4.4)
- 37) Tabrizi, M.A., et al.: Drug. Discov. Today., 11: 81, 2006 (PMID : 16478695)
- 38) Langowski, J.L., et al.: Nature., 442: 461, 2006 (PMID : 16688182)
- 39) Maeda, A., et al.: Cancer. Res., 66: 2962, 2006 (PMID : 16540644)

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

本剤は乾癬に対して、2008年12月にカナダで承認されたのをはじめとして、2009年1月に欧州、2009年9月に米国で承認された後、2020年12月現在、89カ国で承認されている。また、クローン病に対して、2016年9月に米国で承認された後、潰瘍性大腸炎に対しては、2019年9月に欧州、2019年10月に米国で承認された。

本邦における効能又は効果、用法及び用量、剤形は下記の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

《皮下注製剤》

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

《点滴静注製剤》

- 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

用法及び用量

《皮下注製剤》

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

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

《点滴静注製剤》

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

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

剤形

皮下注製剤(0.5mL[1シリンジ])

点滴静注製剤(26mL[1バイアル])

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2021年9月14日アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761044>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>

米国における承認状況(2021年9月現在)

販売名	STELARA®								
許可年月日	2009年9月25日								
剤形・含量	<p>STELARA®(ウステキヌマブ)は無色から淡黄色の液体であり、少数の半透明又は白色の小粒子を含むことがある。</p> <p>皮下注</p> <ul style="list-style-type: none"> ・注射液: 45 mg/0.5 mL 又は 90 mg/mL (単回投与用プレフィルドシリンジに充填) ・注射液: 45 mg/0.5 mL (単回投与用ガラスバイアルに充填) <p>点滴静注</p> <ul style="list-style-type: none"> ・注射液: 130 mg/26 mL (5 mg/mL) (単回投与用ガラスバイアルに充填) 								
効能又は効果	<p>Psoriasis (Ps) STELARA® is indicated for the treatment of patients 6 years or older with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy.</p> <p>Psoriatic Arthritis (PsA) STELARA® is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. STELARA® can be used alone or in combination with methotrexate (MTX).</p> <p>Crohn's Disease (CD) STELARA® is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease.</p> <p>Ulcerative Colitis STELARA® is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis.</p>								
用法及び用量	<p>Psoriasis</p> <p><u>Subcutaneous Adult Dosage Regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ For patients weighing 100 kg or less, the recommended dose is 45 mg initially and 4 weeks later, followed by 45 mg every 12 weeks. ・ For patients weighing more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg initially and 4 weeks later, followed by 90 mg every 12 weeks. <p>In subjects weighing more than 100 kg, 45 mg was also shown to be efficacious. However, 90 mg resulted in greater efficacy in these subjects.</p> <p><u>Subcutaneous Pediatric Dosage Regimen</u></p> <p>Administer STELARA® subcutaneously at Weeks 0 and 4, then every 12 weeks thereafter. The recommended dose of STELARA® for pediatric patients (6-17 years old) based on body weight is shown below (Table 1).</p> <p>Table 1: Recommended Dose of STELARA® for Subcutaneous Injection in Pediatric Patients (6-17 years old) with Psoriasis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body Weight of Patient at the Time of Dosing</th> <th>Recommended Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>less than 60 kg</td> <td>0.75 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>60 kg to 100 kg</td> <td>45 mg</td> </tr> <tr> <td>more than 100 kg</td> <td>90 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>For pediatric patients weighing less than 60 kg, the administration volume for the recommended dose (0.75 mg/kg) is shown in Table 2; withdraw the appropriate volume from the single-dose vial.</p>	Body Weight of Patient at the Time of Dosing	Recommended Dose	less than 60 kg	0.75 mg/kg	60 kg to 100 kg	45 mg	more than 100 kg	90 mg
Body Weight of Patient at the Time of Dosing	Recommended Dose								
less than 60 kg	0.75 mg/kg								
60 kg to 100 kg	45 mg								
more than 100 kg	90 mg								

Table 2: Injection volumes of STELARA® 45 mg/0.5 mL single-dose vials for pediatric patients (6–17 years old) with psoriasis weighing less than 60 kg

Body Weight (kg) at the time of dosing	Dose (mg)	Volume of injection (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27	0.3
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36	0.4
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

用法及び用量

Psoriatic Arthritis

Subcutaneous Adult Dosage Regimen

- The recommended dose is 45 mg initially and 4 weeks later, followed by 45 mg every 12 weeks.
- For patients with co-existent moderate-to-severe plaque psoriasis weighing more than 100 kg, the recommended dose is 90 mg initially and 4 weeks later, followed by 90 mg every 12 weeks.

用法及び用量

Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

Intravenous Induction Adult Dosage Regimen

A single intravenous infusion dose of STELARA® using the weight-based dosage regimen specified in Table 3.

Table 3: Initial Intravenous Dosage of STELARA®

Body Weight of Patient at the time of dosing	Dose	Number of 130 mg/26 mL (5 mg/mL) STELARA® vials
55 kg or less	260 mg	2
more than 55 kg to 85 kg	390 mg	3
more than 85 kg	520 mg	4

Subcutaneous Maintenance Adult Dosage Regimen

The recommended maintenance dosage is a subcutaneous 90 mg dose administered 8 weeks after the initial intravenous dose, then every 8 weeks thereafter.

欧州における承認状況(2021年9月現在)

販売名	STELARA 130 mg 濃縮静注液 STELARA 45 mg 注射液 STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ
許可年月日	2009年1月16日
剤形・含量	<p>STELARA 130 mg 濃縮静注液 本剤は透明の無色～淡黄色の液である。 バイアルにウステキヌマブ 130 mg (26 mL) (5 mg/mL)を含む。</p> <p>STELARA 45 mg 注射液 STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ 本剤は、澄明～わずかに乳白色の、無色～淡黄色の液である。 STELARA 45 mg 注射液 バイアルにウステキヌマブ 45 mg (0.5 mL)を含む。 STELARA 45 mg 注射液プレフィルドシリンジ プレフィルドシリンジにウステキヌマブ 45 mg (0.5 mL)を含む。 STELARA 90 mg 注射液プレフィルドシリンジ プレフィルドシリンジにウステキヌマブ 90 mg (1 mL)を含む。</p>
効能又は効果	<p>STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion <u>Crohn's Disease</u> STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF α antagonist or have medical contraindications to such therapies.</p> <p><u>Ulcerative colitis</u> STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic or have medical contraindications to such therapies.</p> <p>STELARA 45 mg solution for injection STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe <u>Plaque psoriasis</u> STELARA is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate (MTX) or PUVA (psoralen and ultraviolet A).</p> <p><u>Paediatric plaque psoriasis</u> STELARA is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children and adolescent patients from the age of 6 years and older, who are inadequately controlled by, or are intolerant to, other systemic therapies or phototherapies.</p> <p><u>Psoriatic arthritis (PsA)</u> STELARA, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate.</p> <p><u>Crohn's Disease</u> STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF α antagonist or have medical contraindications to such therapies.</p> <p><u>Ulcerative colitis</u> STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic or have medical contraindications to such therapies.</p>

STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion

STELARA concentrate for solution for infusion is intended for use under the guidance and supervision of physicians experienced in the diagnosis and treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis. STELARA concentrate for solution for infusion should only be used for the intravenous induction dose.

PosologyCrohn's Disease and Ulcerative Colitis

STELARA treatment is to be initiated with a single intravenous dose based on body weight. The infusion solution is to be composed of the number of vials of STELARA 130 mg as specified in Table 1.

Table 1 Initial intravenous dosing of STELARA

Body weight of patient at the time of dosing	Recommended dose ^a	Number of 130 mg STELARA Vials
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Approximately 6 mg/kg

The first subcutaneous dose should be given at week 8 following the intravenous dose.

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is needed for elderly patients.

Renal and hepatic impairment

STELARA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population

The safety and efficacy of STELARA for the treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis in children less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

STELARA 130 mg is for intravenous use only. It should be administered over at least one hour.

STELARA 45 mg solution for injection**STELARA 45 mg solution for injection in pre-filled syringe****STELARA 90 mg solution for injection in pre-filled syringe**

STELARA is intended for use under the guidance and supervision of physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which STELARA is indicated.

PosologyPlaque psoriasis

The recommended posology of STELARA is an initial dose of 45 mg administered subcutaneously, followed by a 45 mg dose 4 weeks later, and then every 12 weeks thereafter.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response up to 28 weeks of treatment.

Patients with body weight > 100 kg

For patients with a body weight > 100 kg the initial dose is 90 mg administered subcutaneously, followed by a 90 mg dose 4 weeks later, and then every 12 weeks thereafter. In these patients, 45 mg was also shown to be efficacious. However, 90 mg resulted in greater efficacy.

Psoriatic arthritis (PsA)

The recommended posology of STELARA is an initial dose of 45 mg administered subcutaneously, followed by a 45 mg dose 4 weeks later, and then every 12 weeks thereafter. Alternatively, 90 mg may be used in patients with a body weight > 100 kg.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response up to 28 weeks of treatment.

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is needed for elderly patients.

Renal and hepatic impairment

STELARA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population

The safety and efficacy of STELARA in children with psoriasis less than 6 years of age or in children with psoriatic arthritis less than 18 years of age have not yet been established.

Paediatric plaque psoriasis (6 years and older)

The recommended dose of STELARA based on body weight is shown below (Tables 1 and 2). STELARA should be administered at Weeks 0 and 4, then every 12 weeks thereafter.

Table 1 Recommended dose of STELARA for paediatric psoriasis

Body weight at the time of dosing	Recommended Dose
< 60 kg	0.75 mg/kg
≥ 60–≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

用法及び用量

To calculate the volume of injection (mL) for patients < 60 kg, use the following formula: body weight (kg) x 0.0083 (mL/kg) or see Table 2. The calculated volume should be rounded to the nearest 0.01 mL and administered using a 1 mL graduated syringe. A 45 mg vial is available for paediatric patients who need to receive less than the full 45 mg dose.

Table 2 Injection volumes of STELARA for paediatric psoriasis patients < 60 kg

Body weight at time of dosing(kg)	Dose (mg)	Volume of injection (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27

	33	24.8	0.27
	34	25.5	0.28
	35	26.3	0.29
	36	27.0	0.30
	37	27.8	0.31
	38	28.5	0.32
	39	29.3	0.32
	40	30.0	0.33
	41	30.8	0.34
	42	31.5	0.35
	43	32.3	0.36
	44	33.0	0.37
	45	33.8	0.37
	46	34.5	0.38
	47	35.3	0.39
	48	36.0	0.40
	49	36.8	0.41
	50	37.5	0.42
	51	38.3	0.42
	52	39.0	0.43
	53	39.8	0.44
	54	40.5	0.45
	55	41.3	0.46
	56	42.0	0.46
	57	42.8	0.47
	58	43.5	0.48
	59	44.3	0.49

用法及び用量

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response up to 28 weeks of treatment.

Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

In the treatment regimen, the first dose of STELARA is administered intravenously.

The first subcutaneous administration of 90 mg STELARA should take place at week 8 after the intravenous dose. After this, dosing every 12 weeks is recommended.

Patients who have not shown adequate response at 8 weeks after the first subcutaneous dose, may receive a second subcutaneous dose at this time.

Patients who lose response on dosing every 12 weeks may benefit from an increase in dosing frequency to every 8 weeks.

Patients may subsequently be dosed every 8 weeks or every 12 weeks according to clinical judgment.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who show no evidence of therapeutic benefit 16 weeks after the IV induction dose or 16 weeks after switching to the 8-weekly maintenance dose.

Immunomodulators and/or corticosteroids may be continued during treatment with STELARA. In patients who have responded to treatment with STELARA, corticosteroids may be reduced or discontinued in accordance with standard of care.

In Crohn's disease or Ulcerative Colitis, if therapy is interrupted, resumption of treatment with subcutaneous dosing every 8 weeks is safe and effective.

<p>用法及び用量</p>	<p><i>Elderly (≥ 65 years)</i> No dose adjustment is needed for elderly patients.</p> <p><i>Renal and hepatic impairment</i> STELARA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of STELARA in treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis in children less than 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u> STELARA 45 mg vials or 45 mg and 90 mg pre-filled syringes are for subcutaneous injection only. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites.</p> <p>After proper training in subcutaneous injection technique, patients or their caregivers may inject STELARA if a physician determines that it is appropriate. However, the physician should ensure appropriate follow-up of patients. Patients or their caregivers should be instructed to inject the prescribed amount of STELARA according to the directions provided in the package leaflet. Comprehensive instructions for administration are given in the package leaflet.</p>
---------------	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報(米国の添付文書、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「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オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。

米国の添付文書(2021年9月現在)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited data on the use of STELARA® in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk. In animal reproductive and developmental toxicity studies, no adverse developmental effects were observed after administration of ustekinumab to pregnant monkeys at exposures greater than 100 times the human exposure at the maximum recommended human subcutaneous dose (MRHD).

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ustekinumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Ustekinumab was present in the milk of lactating monkeys administered ustekinumab. Due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk. Maternal IgG is known to be present in human milk. Published data suggest that the systemic exposure to a breastfed infant is expected to be low because ustekinumab is a large molecule and is degraded in the gastrointestinal tract. However, if ustekinumab is transferred into human milk the effects of local exposure in the gastrointestinal tract are unknown.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for STELARA® and any potential adverse effects on the breastfed child from STELARA® or from the underlying maternal condition.

オーストラリア分類 : The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy(2021年9月現在)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2)小児等への投与に関する情報(米国及び欧州の添付文書)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りで、米国及び欧州の添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

《皮下注製剤》《点滴静注製剤》

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月現在)	<p>The safety and effectiveness of STELARA® have been established in pediatric patients 6 to 17 years old with moderate to severe plaque psoriasis. Use of STELARA® in adolescents is supported by evidence from a multicenter, randomized, 60-week trial (Ps STUDY 3) that included a 12-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group portion, in 110 pediatric subjects 12 years and older.</p> <p>Use of STELARA® in children 6 to 11 years with moderate to severe plaque psoriasis is supported by evidence from an open-label, single-arm, efficacy, safety and pharmacokinetics study (Ps STUDY 4) in 44 subjects.</p> <p>The safety and effectiveness of STELARA® for pediatric patients less than 6 years of age with psoriasis have not been established.</p> <p>The safety and effectiveness of STELARA® have not been established in pediatric patients with psoriatic arthritis, Crohn's disease or ulcerative colitis.</p>
欧州の添付文書 (2021年9月現在)	<p>The safety and efficacy of STELARA in children with psoriasis less than 6 years of age or in children with psoriatic arthritis less than 18 years of age have not yet been established.</p> <p>The safety and efficacy of STELARA in treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis in children less than 18 years have not yet been established. No data are available.</p>

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

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：説明冊子「ステララ®による乾癬治療について」
説明冊子「ステララ®によるクローン病治療について」
説明冊子「ステララ®による潰瘍性大腸炎治療について」

最新の製品情報（添付文書、インタビューフォーム、製剤写真、患者向け資料等）は以下をご参照ください。

<乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎>

ヤンセンファーマ株式会社 医薬品情報サイト：<https://www.janssenpro.jp>

<クローン病・潰瘍性大腸炎>

田辺三菱製薬株式会社 医療関係者向けホームページ：<https://medical.mt-pharma.co.jp>

