

# 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2013に準拠して作成 [一部2018 (2019年更新版) に準拠]

ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

# トレムフィア<sup>®</sup>

皮下注100mg シリンジ

Tremfya<sup>®</sup> Subcutaneous Injection

グセルクマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品\*

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

剤 形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品* *注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ1.0mL 中グセルクマブ(遺伝子組換え) 100mg 含有
一般名	和名：グセルクマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名：Guselkumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 製造販売一部変更承認年月日：2018年11月21日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年5月22日
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：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日及び会社休日を除く) 医薬品情報サイト： <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a> 大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 フリーダイヤル 0120-20-4527 受付時間：9：00～17：30 (土・日・祝日・会社休日を除く) URL： <a href="https://www.taiho.co.jp/">https://www.taiho.co.jp/</a>

本IFは2020年9月改訂(第2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。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す)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る。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能又は効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
VII. 薬物動態に関する項目	37
1. 血中濃度の推移・測定法	37
2. 薬物速度論的パラメータ	43
3. 吸収	45
4. 分布	45
5. 代謝	45
6. 排泄	46

7. トランスポーターに関する情報	46
8. 透析等による除去率	46
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	47
1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
7. 相互作用	50
8. 副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
10. 過量投与	53
11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	54
IX. 非臨床試験に関する項目	55
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	55
X. 管理的事項に関する項目	58
1. 規制区分	58
2. 有効期間又は使用期限	58
3. 貯法・保存条件	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	58
5. 承認条件等	58
6. 包装	58
7. 容器の材質	58
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 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	59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59
XI. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61
XII. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備考	65
その他の関連資料	65

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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

乾癬<sup>注1)</sup>患者を対象とした本剤の開発として、海外第I相試験(CNTO1959PSO1001試験)、国内第I相試験(CNTO1959PSO1002試験)及び海外第II相試験(CNTO1959PSO2001試験)を実施した。これらの結果を踏まえて実施した国内第III相試験(CNTO1959PSO3004試験)において、日本人の局面型皮疹を有する乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)<sup>注1)</sup>における有効性及び安全性が確認された。また、活動性関節症性乾癬<sup>注1)</sup>患者を対象とした海外第II相試験(CNTO1959PSA2001試験)、膿疱性乾癬<sup>注1)</sup>患者及び乾癬性紅皮症<sup>注1)</sup>患者を対象とした国内第III相試験(CNTO1959PSO3005試験)においても、本剤の有効性及び安全性が確認された。

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

さらに、日本人掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第II相試験(CNTO1959PPP2001試験)及び国内第III相試験(CNTO1959PPP3001試験)において本剤の有効性及び安全性が確認され、2018年11月に「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」が効能又は効果として追加承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. IL-23p19を特異的に阻害する、本邦初のヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤である(*in vitro*)。(P.1、30～31)
2. 既存治療で効果不十分な右記疾患:尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症の5つの効能又は効果を有する。(P.7)
3. 既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症に対して効能又は効果を有する、本邦初の生物学的製剤である。(P.7)
4. 初回、4週後、以降8週間隔で投与する皮下注製剤である。(P.7)
5. 尋常性乾癬<sup>注1)</sup>及び関節症性乾癬<sup>注1)</sup>の皮膚・頭皮・爪症状の改善がみられた。(P.21～24)
6. 活動性関節症性乾癬<sup>注1)</sup>におけるACR 20改善率<sup>※1)</sup>は100例中58例(58.0%)であった(海外データ、24週時)。(P.12)  
※1:ACR基準評価(米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準)がベースラインから20%以上改善した患者の割合
7. 膿疱性乾癬<sup>注1)</sup>における奏効<sup>※2)</sup>を示した患者数は9例中7例であった。また、乾癬性紅皮症<sup>注1)</sup>では11例中10例(90.9%)であった(50mg投与<sup>注2)</sup>、16週時)。(P.12)  
※2:CGIスコア「著明改善、中等度改善又は軽度改善」
8. 掌蹠膿疱症<sup>注1)</sup>患者における掌蹠病変面積の縮小及び重症度(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index; PPPASI)の改善がみられた(16週時)。(P.12～13)
9. 重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症が報告されている。  
その他の副作用(頻度不明を除く)として注射部位反応(5%以上)、気道感染(5%未満)、白癬感染(5%未満)、関節痛(5%未満)が報告されている。

注1)本剤の承認されている効能又は効果は下記の通りである。

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

注2)本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

トレムフィア<sup>®</sup>皮下注100mgシリンジ

#### (2)洋名

Tremfya<sup>®</sup> Subcutaneous Injection

#### (3)名称の由来

「triumph」打ち勝つ、成功の喜び

病気に打ち勝ち、患者さんへ成功の喜びを届けたい意

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法) グセルクマブ(遺伝子組換え)(JAN)

#### (2)洋名(命名法) Guselkumab(Genetical Recombination)(JAN)、guselkumab(INN)

#### (3)ステム ヒト型モノクローナル抗体:-umab

### 3. 構造式又は示性式

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

主な糖鎖の推定構造:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:H鎖 C<sub>2207</sub>H<sub>3394</sub>N<sub>574</sub>O<sub>669</sub>S<sub>16</sub>

L鎖 C<sub>1000</sub>H<sub>1557</sub>N<sub>267</sub>O<sub>329</sub>S<sub>5</sub>

分子量:約146,000

### 5. 化学名(命名法)

日本名:

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

英名:

Guselkumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-23.

Guselkumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Guselkumab is a glycoprotein(molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: CNTO1959

7. CAS登録番号

1350289-85-8



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明な液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH: 5.4～6.1

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

#### 3. 有効成分の確認試験法

ドットプロット法、ペプチドマップ法

#### 4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(波長280nmにおけるタンパク質量を測定)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

区別:注射剤(シリンジ)

規格:1シリンジ1.0mL中

グセルクマブ(遺伝子組換え)100mg含有

性状:無色～淡黄色の澄明な液

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH:5.4～6.1

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1シリンジ1.0mL中にグセルクマブ(遺伝子組換え)100mg含有

#### (2) 添加物

1シリンジ1.0mL中に下記を含有

精製白糖 79mg

L-ヒスチジン 0.6mg

L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.5mg

ポリソルベート80 0.5mg

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当資料なし

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

本剤はプレフィルドシリンジ製剤で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。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

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

試験項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ドットブロット法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(波長280nmにおけるタンパク質量を測定)

## 11. 力価

生物活性

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. 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

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

(解説)

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。

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

〈掌蹠膿疱症〉

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

(解説)

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

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

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

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、主に日本人の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3004試験)の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤100mgを初回及びその4週後に投与し、以降8週間隔で皮下投与しました。なお、血清中グセルクマブ濃度と有効性の関係から、主要評価時点の16週に高い有効性を得るためには、16週 of 血清中グセルクマブ濃度を高いレベルに到達させることが重要であると考えられたことから、初回投与4週後に本剤を負荷投与しました。本剤100mgを推奨用量とする設定根拠を以下に示します。

- ・CNTO1959PSO3004試験の主要評価項目(16週 of PASI 90反応率及びIGAスコア「病変なし(0)又は軽微(1)」反応率)及び重要な副次評価項目[16週 of PASI 75反応率及び皮膚疾患特異的QOL尺度(DLQI)スコアのベースラインからの変化量]では、本剤50mg群及び100mg群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められましたが(すべて $p < 0.001$ )、いずれも用量間に明らかな差は認められませんでした。
- ・皮膚症状の完全な寛解を示す最も厳格な有効性評価基準であるPASI 100では、本剤100mg群が50mg群に比較して、投与の継続に伴い、高い反応率を示し、52週まで効果の持続性は良好でした。52週 of PASI 100反応率は、50mg群で38.5%、100mg群で47.6%を示し、100mg群の反応率は50mg群と比較して高い値を示しました。

- ・治療抵抗性を示すことが多い頭皮の病変について、医師による16週の頭皮の全般的評価(ss-IGA)スコア「0又は1」反応率は、プラセボ群10.5%に対し、本剤50mg群で74.1%、本剤100mg群で82.8%であり、本剤群の方が有意に高い値を示しました。また、本剤50mg群と比較して、本剤100mg群の方が16週のss-IGAスコア「0又は1」反応率は高い値を示しました。28週以降52週までのss-IGAスコア「0又は1」反応率に用量間で明らかな差は認められませんでした。  
なお、頭皮の病変のより厳格な有効性評価指標であるss-IGAスコア「0」反応率では、本剤100mg群が本剤50mg群と比較して52週まで一貫して高い反応率を示しました。52週のss-IGAスコア「0」反応率は、本剤50mg群で67.2%、本剤100mg群で77.6%でした。
- ・52週まで6ヵ月間PASI 90及びPASI 100反応が持続した被験者は、本剤50mg群でそれぞれ60.0%及び23.3%、本剤100mg群でそれぞれ67.7%及び32.3%でした。有効性を持続した被験者の割合はPASI 90及びPASI 100反応のいずれも、本剤50mg群よりも本剤100mg群の方が高い値を示しました。
- ・DLQIによる患者報告アウトカムにおいても、本剤50mg群及び100mg群で16週までプラセボ群と比較して、有意な改善が認められ、52週まで効果が持続しました。
- ・本剤50mg群と本剤100mg群の安全性は、両投与群でおおむね同様であり、用量による明らかな影響は認められませんでした。
- ・近年の生物製剤をはじめとする有効な乾癬治療薬の出現により、良好な安全性プロファイルを有し、なおかつPASI 90さらにはPASI 100、また、IGAスコア0又は1の寛解又は寛解に近い高い有効性を示す薬剤が今日求められています。また、高い有効性の維持はDLQIなどの患者報告アウトカムの改善と関連することが報告されており、乾癬の治療目標が皮膚症状の完全寛解の達成及びその長期維持になりつつあります。これらを踏まえると、本剤50mg及び100mgのうち、100mgが適切だと判断しました。

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

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

- ・PPP3001試験の主要評価項目(16週のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量)は、プラセボ群-7.58、本剤100mg群-15.28、200mg群-11.69でした。本剤100mg群及び200mg群のいずれでも、プラセボ群と比較して有意に大きな改善が認められました。また、本試験は本剤100mg投与と200mg投与の用量間の統計学的な比較を意図した試験デザインではありませんが、本剤200mg群と比較して100mg群でより改善が認められました。
- ・重要な副次評価項目(16週のPPPASI 50反応率及び16週のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量)では、本剤200mg群での16週のPPPASI 50反応率を除き、本剤100mg群及び200mg群のいずれでもプラセボ群と比較して有意に大きな改善が認められました。16週のPPPASI 50反応率は、プラセボ群34.0%、本剤100mg群57.4%、200mg群36.5%(以下同順)、PPSI合計スコアのベースラインからの変化量は、-2.0、-4.0、-3.1であり、本剤100mg群で200mg群よりも大きな改善が認められました。
- ・主要評価項目及び重要な副次評価項目において、52週までの有効性は、本剤100mg群及び200mg群で維持されていました。
- ・16週の医師による掌蹠皮疹の全般的評価(PGA)「0又は1」反応率は、いずれの本剤群でもプラセボ群との統計学的な有意差は認められませんでした。ただし、16週のPGAスコア「0又は1」反応率はプラセボ群5.7%、本剤100mg群7.4%、200mg群1.9%(以下同順)、16週のPGAスコア「0～2」反応率は20.8%、46.3%、26.9%であり、いずれの反応率も本剤100mg群でやや高い傾向がみられました。52週では、PGAスコア「0又は1」反応率は本剤100mg群31.5%、200mg群25.0%(以下同順)、PGAスコア「0～2」反応率は72.2%、76.9%でした。
- ・患者報告アウトカムの評価結果では、16週の皮膚疾患特異的QOL尺度(DLQI)スコア、EuroQOL visual analogue scale(EQ VAS)スコア及びEuroQOL 5項目質問票(EQ-5D)スコアのベースラインからの変化量は、それぞれプラセボ群と比較していずれの本剤群でも有意に大きく改善し、本剤100mg群と200mg群で同程度のQOL改善が認められました。

・本剤100mg群と本剤200mg群の安全性は、おおむね同様であり、用量による明らかな違いは認められませんでした。また、PPP3001試験で血清中グセルクマブ濃度と有効性(PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量及びPPPASI 50反応率)の関係を検討した結果、明確な曝露-応答関係は認められませんでした。特に、血清中グセルクマブ濃度が定常状態に達すると考えられる20週の評価において、本剤100mg群と200mg群を併合してPPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量の四分位値に基づいて4つの集団に区分したとき、変化量がより大きかった3つの集団[PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量:第3四分位値以下( $\leq -9.10$ )の集団]間で血清中グセルクマブ濃度に差は認められませんでした。また、これら3つの集団の血清中グセルクマブ濃度の中央値は、本剤100mg群での20週の血清中グセルクマブ濃度の四分位範囲内でした。一方、変化量が最も小さかった集団[PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量:第3四分位値超( $> -9.10$ )の集団]では、血清中グセルクマブ濃度の四分位範囲は他の集団よりも広く、最も大きなばらつきを示しました。52週の評価でも同様に、PPPASIスコア変化量が最も小さかった集団( $> -13.80$ )の血清中グセルクマブ濃度のばらつきは、他の集団よりも若干大きかったものの、4つの集団間で血清中グセルクマブ濃度(中央値)に大きな違いは認められませんでした。さらに、20週及び52週における血清中グセルクマブ濃度の四分位値で区分したいずれの集団でもPPPASI 50反応率は同様でした。(「V.5.(4)用量反応探索試験」の項参照)

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈効能共通〉

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

##### 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

##### 〈掌蹠膿疱症〉

7.3 本剤の治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

##### (解説)

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

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に関しまして

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

掌蹠膿疱症に関しまして

本剤の掌蹠膿疱症に対する治療反応は通常投与開始から概ね24週以内に得られると考えられるため、治療反応を得られない場合にこの期間を超えた治療の継続に注意し、投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。本剤の投与継続の判断時期はPPPASI 25反応率に基づいて定めております。現在のところ、掌蹠膿疱症の効果判定の目安として広く認められた指標はないものの、公表文献で治療反応 mild improvement の指標として定義されていることから、PPP3001試験で主要な評価指標としたPPPASI 合計スコアを用いて、PPPASI 25反応率を本剤の効果の有無を評価する判断基準として用いました。PPP3001試験において、PPPASI 25反応率の推移は24週までに概ねプラトーに達し、PPPASI 25反応率は24週以降も90%以上と高く維持したことから、概ね24週までに多くの被験者で本剤の効果が認められるものと考えられます。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

《尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

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

《掌蹠膿疱症》

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
CNTO1959PPP2001 試験 <sup>11,12)</sup>	国内 第Ⅱ相	掌蹠膿疱症 患者49例	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 目的：有効性、安全性及び忍容性の評価
CNTO1959PPP3001 試験 <sup>13,43)</sup>	国内 第Ⅲ相	掌蹠膿疱症 患者159例	○	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 目的：有効性、安全性及び忍容性の評価

○：評価資料

## (2)臨床効果

国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PSO3004試験)<sup>7,8)</sup>:中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(関節症性乾癬を含む)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(PASI<sup>注1)</sup>スコアが12以上、IGA<sup>注2)</sup>スコアが3以上、かつ局面型皮疹がBSA<sup>注3)</sup>の10%以上)192例を対象に、プラセボ、本剤50mg又は100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。

投与16週後及び52週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合(以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100)、IGAスコア「0」、「0又は1」を達成した患者の割合(以下、それぞれIGA 0、IGA 0/1)は表の通りであった。投与16週後のPASI 90及びIGA 0/1は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの正確検定)。また、CASPAR<sup>注4)</sup>に基づいて関節症性乾癬と診断され、ACR基準評価<sup>注5)</sup>がベースラインから20%以上改善した患者の割合(以下、ACR 20)は、16週後でプラセボ群0%(0/10例)、100mg群30.0%(3/10例)、52週後で100mg群20.0%(2/10例)であった。

注1) Psoriasis Area and Severity Index

注2) Investigator's Global Assessment

注3) Body Surface Area

注4) Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

注5) 米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準  
(試験概要については、「V. 5. (5)検証的試験」参照)

### 投与16、52週後のPASI及びIGA

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
PASI 75	6.3% (4/64例)	84.1% <sup>†</sup> (53/63例)	90.5% (57/63例)
PASI 90	0% (0/64例)	69.8%* (44/63例)	77.8% (49/63例)
PASI 100	0% (0/64例)	27.0% <sup>†</sup> (17/63例)	47.6% (30/63例)
IGA 0/1	7.8% (5/64例)	88.9%* (56/63例)	90.5% (57/63例)
IGA 0	0% (0/64例)	44.4% <sup>†</sup> (28/63例)	58.7% (37/63例)

\*: p<0.001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

†: p<0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、Fisherの正確検定

### 本剤に対する抗体産生

本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められた。

注意)本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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



### 国内第Ⅲ相非盲検試験(CNTO1959PSO3005試験)<sup>9,10</sup>:膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例を対象に、本剤50mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与し、20週以降に効果不十分と判定された場合に100mgへの増量を可能とした。投与16週後に本剤による治療が奏効(CGI<sup>注</sup>)スコア「1,2又は3」した患者の割合(以下、奏効率)は、膿疱性乾癬患者77.8%(7/9例)、乾癬性紅皮症患者90.9%(10/11例)であった。投与52週後の奏効率は膿疱性乾癬患者100%(8/8例)、乾癬性紅皮症患者100%(10/10例)であった。

注) Clinical Global Impression

(試験概要については、「V. 5. (5) 4)患者・病態別試験」参照)

### 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者はいなかった。

### 海外第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PSA2001試験)<sup>5,6</sup>:活動性関節症性乾癬

活動性関節症性乾癬患者[関節症性乾癬の分類基準(CASPAR<sup>注</sup>)に合致し、関節圧痛数及び関節腫脹数がそれぞれ3つ以上かつC反応性タンパク(CRP)が0.3mg/dL以上]149例を対象に、本剤100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与24週後のACR 20は、本剤100mg群58.0%(58/100例)であり、プラセボ群18.4%(9/49例)と比較して高い割合を示した。

注) Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

(試験概要については、「V. 5. (4) 探索的試験」参照)

### 本剤に対する抗体産生

56週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は4.7%(6/128例)であった。また、抗グセルクマブ抗体陽性患者の中で、中和能が認められた患者はいなかった。

### 国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PPP3001試験)<sup>13,43</sup>:掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症患者(PPPASI<sup>注1</sup>)合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上)159例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤100又は200mg<sup>注2</sup>を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(以下、PPPASIスコア変化量)、PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合(以下、PPPASI 50)、PPSI<sup>注3</sup>合計スコアのベースラインからの変化量(以下、PPSIスコア変化量)は表の通りであった。16週後のPPPASIスコア評価において、本剤投与群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。本剤100mg群でのPPPASI 50は、16週後に57.4%(31/54例)、52週後に83.3%(45/54例)であった。

注1) Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index

注2) 本剤の承認用量は1回100mgである

注3) Palmoplantar Pustulosis Severity Index

(試験概要については、「V. 5. (5) 検証的試験」参照)

## 投与16 週後の PPPASI 及び PPSI

	プラセボ群 (n = 53)	本剤100mg群 (n = 54)
PPPASIスコア変化量 [平均値 (SD)]	-7.79 (10.596)	-15.08 (11.252) *
PPPASI 50*	34.0% (18/53例)	57.4% (31/54例)
PPSIスコア変化量 [平均値 (SD)]	-2.0 (2.41)	-3.9 (2.94)

\* : p < 0.001、[対プラセボ群、mixed-model for repeated measures (MMRM)]

※欠測値は、治療無効となった場合は無反応例として扱う。それ以外はLOCF法を用いて補完する。

### 本剤に対する抗体産生

本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。

### 悪性腫瘍〔国内二重盲検比較試験 (CNTO1959PSO3004試験)、海外臨床試験 (CNTO1959PSO3001試験、CNTO1959PSO3002試験)、国内臨床試験 (CNTO1959PPP3001試験)〕

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験 (CNTO1959PSO3004試験) の結果、本剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (CNTO1959PSO3001及びCNTO1959PSO3002試験) の48週までの併合解析の結果(本剤投与例数1367例、1019人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100人年(3/1367例)であった。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった[標準化発生比:0.68(95%信頼区間:0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年(6/1367例)であった。

また、掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験 (CNTO1959PPP3001試験) の52週までの結果(本剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

### (3)臨床薬理試験: 忍容性試験

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

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

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

(4) 探索的試験

《尋常性乾癬》

海外第Ⅱ相プラセボ及び実薬対照比較試験(CNTO1959PSO2001試験)<sup>3, 4)</sup>

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

投与16、40週後のPGA 0/1

	アダリムマブ群	本剤				
		5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群
PGA 0/1 (16週)	58.1% (25/43例)	34.1% (14/41例)	61.0% (25/41例)	78.6% (33/42例)	85.7% (36/42例)	83.3% (35/42例)
アダリムマブ群との群間差 (95%CI)	—	-24.0 (-44.0, -4.0)	2.8 (-17.9, 23.5)	20.4 (1.5, 39.3)	27.7 (9.8, 45.6)	25.4 (7.2, 43.6)
PGA 0/1 (40週)	48.6% (18/37例)	35.3% (12/34例)	59.5% (22/37例)	71.1% (27/38例)	76.9% (30/39例)	81.1% (30/37例)
アダリムマブ群との群間差 (95%CI)	—	-15.4 (-37.7, 6.9)	10.8 (-10.7, 32.4)	22.7 (1.8, 43.6)	28.7 (8.5, 49.0)	32.9 (13.0, 52.8)

有効性評価

投与16週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n=42)	本剤				
		5mg群 (n=39)	15mg群 (n=41)	50mg群 (n=40)	100mg群 (n=40)	200mg群 (n=39)
変化量	-2.3 (6.80)	-6.2* (5.24)	-10.3*** (5.49)	-11.1*** (7.38)	-10.8*** (7.34)	-11.4*** (6.83)

平均値 (SD)

\*: p=0.008、\*\*\*: p<0.001、対プラセボ群、体重を共変量とした分散分析

関連性がある有害事象の発現率と主な有害事象 (16週まで)

	プラセボ群	本剤					アダリムマブ群
		5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	
発現率	11.9% (5/42例)	12.2% (5/41例)	7.3% (3/41例)	16.7% (7/42例)	7.1% (3/42例)	19.5% (8/41例)	20.9% (9/43例)
鼻咽頭炎	0.0% (0/42例)	2.4% (1/41例)	4.9% (2/41例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/42例)	0.0% (0/41例)	0.0% (0/43例)
上気道感染	0.0% (0/42例)	2.4% (1/41例)	0.0% (0/41例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/42例)	2.4% (1/41例)	2.3% (1/43例)
疲労	0.0% (0/42例)	0.0% (0/41例)	2.4% (1/41例)	4.8% (2/42例)	0.0% (0/42例)	0.0% (0/41例)	0.0% (0/43例)

安全性評価

関連性がある有害事象の発現率と主な有害事象 (52週まで)

	プラセボ→100mg群	本剤					アダリムマブ群
		5mg群	15mg群	50mg群	100mg群	200mg群	
発現率	15.4% (6/39例)	19.5% (8/41例)	14.6% (6/41例)	19.0% (8/42例)	9.5% (4/42例)	24.4% (10/41例)	23.3% (10/43例)
鼻咽頭炎	2.6% (1/39例)	2.4% (1/41例)	4.9% (2/41例)	2.4% (1/42例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/41例)	2.3% (1/43例)
上気道感染	0.0% (0/39例)	7.3% (3/41例)	0.0% (0/41例)	2.4% (1/42例)	0.0% (0/42例)	4.9% (2/41例)	7.0% (3/43例)

52週までの本剤と関連性がある重篤な有害事象は、5mg群 (心筋梗塞)、50mg群 (肺膿瘍) 及び100mg群 (脳血管発作) の各1例に発現し、このうち5mg群の1例が死亡に至った。

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

《関節症性乾癬》

海外第Ⅱa相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PSA2001試験)<sup>5,6)</sup>

目的	活動性関節症性乾癬患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	活動性関節症性乾癬患者149例 〔関節症性乾癬の診断には、関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）を適用〕
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも3以上</li> <li>・CRPが0.3mg/dL以上</li> <li>・現在又は過去に非生物製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬、経口コルチコステロイド、又は非ステロイド性抗炎症薬により効果不十分な患者</li> <li>・1つ以上の関節症性乾癬（psoriatic arthritis ; PsA）サブセット（遠位指節間関節の病変、リウマチ結節を伴わない多関節の関節炎、破壊性関節炎、非対称性末梢関節炎、又は末梢関節炎を伴う脊椎炎）及び活動性の尋常性乾癬（スクリーニング時及びベースライン時のいずれでも乾癬皮疹のBSAに占める割合が3%以上）が認められる患者</li> <li>・1種類の抗TNF<math>\alpha</math>阻害薬による治療歴がある患者は組入れ可能としたが、その組入れ被験者数は全被験者数の20%までとした</li> </ul>
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ウステキヌマブの投与歴がある患者</li> <li>・2種類以上のTNF<math>\alpha</math>阻害薬の投与歴がある患者</li> <li>・インフリキシマブ（もしくはそのバイオシミラー）、ゴリムマブ（静脈内）の投与を本剤の初回投与前12週以内に受けた患者</li> <li>・アダリムマブ（もしくはそのバイオシミラー）、ゴリムマブ（皮下）、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト（もしくはそのバイオシミラー）の投与を本剤の初回投与前8週以内に受けた患者</li> </ul>
投与方法	患者を以下の投与群に2：1（本剤100mg群：プラセボ群）の比で無作為に割り付け、44週まで皮下投与した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤100mg群（n=100）：本剤100mgを0、4、12週及びその後8週間隔</li> <li>・プラセボ群（n=49）：プラセボを0、4、12及び20週に投与した後、本剤100mgを24、28、36及び44週に投与</li> </ul> 16週に圧痛関節数及び腫脹関節数の改善がいずれもベースラインの5%未満であった場合、早期離脱として、16、20、32及び44週にウステキヌマブ45mg又は90mgによる非盲検治療に切り替えた。  MTX、経口コルチコステロイド（10mg/日以下のprednisone <sup>注1)</sup> 又は等価の経口コルチコステロイド薬）、及び非ステロイド性抗炎症薬の一定用量での併用は可能とし、ベースライン時にこれらの薬剤を併用していた場合は、24週まで同一用量で継続して併用することとした。  注1) prednisoneは国内未承認である。
主要評価項目	投与24週後のACR 20
副次評価項目	投与16週後のACR 20 投与24週後のACR 50 投与24週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量 投与24週後の付着部炎スコア/指炎スコアの改善率 投与24週後の付着部炎/指炎が認められた患者の割合 など

## 有効性評価

主要評価項目  
投与24週後のACR 20

	プラセボ群	本剤100mg群	群間差 (95%CI)
ACR 20	18.4% (9/49例)	58.0% (58/100例)	39.7*** (25.3, 54.1)

\*\*\*:  $p < 0.001$ 、対プラセボ群、TNF  $\alpha$  阻害薬の治療歴の有無を層別因子としたCMH検定  
群間差の95%CIはWald検定により算出

副次評価項目  
投与16週後のACR 20、24週後のACR 50

	プラセボ群	本剤100mg群	群間差 (95%CI)
ACR 20 (16週)	16.3% (8/49例)	60.0% (60/100例)	43.6††† (29.6, 57.6)
ACR 50 (24週)	10.2% (5/49例)	34.0% (34/100例)	23.8†† (11.3, 36.3)

††:  $p = 0.002$ 、†††:  $p < 0.001$ 、対プラセボ群、多重性調整なし、TNF  $\alpha$  阻害薬の治療歴の有無を層別因子としたCMH検定  
群間差の95%CIはWald検定により算出

## 投与24週後のHAQ-DIのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n=49)	本剤100mg群 (n=100)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)
変化量	-0.06 (0.530)	-0.42 (0.512)	-0.31*** (-0.471, -0.148)

平均値 (SD)

\*\*\*:  $p < 0.001$ 、対プラセボ群、MMRM法

## 投与24週後の付着部炎スコア/指炎スコアの改善率

	プラセボ群	本剤100mg群
付着部炎スコアの改善率	-33.33% (n=31)	-100%†† (n=76)
指炎スコアの改善率	-33.33% (n=23)	-100%††† (n=58)

中央値

††:  $p = 0.009$ 、†††:  $p < 0.001$ 、対プラセボ群、多重性調整なし、Wilcoxonの順位和検定

ベースライン時に付着部炎もしくは指炎が認められた患者で投与24週後にも付着部炎もしくは指炎が認められた患者の割合は、本剤100mg群ではそれぞれ43.4% (33/76例) 及び44.8% (26/58例) であり、プラセボ群の71.0% (22/31例) 及び82.6% (19/23例) に比べて低かった ( $p = 0.012$ 、 $p = 0.001$ 、多重性調整なし、CMH検定)。

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

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

〈ウステキヌマブ〉

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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。

〈メトトレキサート〉

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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

《掌蹠膿疱症》

国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験 (CNT01959PPP2001試験)<sup>11,12)</sup>

目的	掌蹠膿疱症患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。			
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験			
対象	既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症患者（掌蹠膿疱症性骨関節炎合併患者を含む）49例			
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす。 ・ステロイド製剤もしくはビタミンD <sub>3</sub> 誘導体制剤による外用療法、光線療法、エトレチナートによる全身療法のいずれか、又はその組み合わせの治療に対して効果不十分 ・手掌又は足底に活動性の病変を有し、かつPPSIスコアが7以上			
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触。 ・本剤の投与を受けたことのある患者 ・IL-6、IL-12、IL-17、もしくはIL-23を標的とした治療を初回投与前6ヵ月以内に受けた患者 ・TNF α阻害薬の投与を本剤の初回投与前3ヵ月以内あるいは5半減期以内に受けた患者 ・掌蹠膿疱症治療（光線療法及び全身的作用のある薬剤を含む）を本剤の初回投与前4週以内に受けた患者 ・局所性薬剤の投与を本剤の初回投与前2週以内に受けた患者			
投与方法	患者を2つの投与群に1：1の比で無作為に割り付け、本剤200mgもしくはプラセボを0及び4週に皮下投与した。			
主要評価項目	投与16週後のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量			
副次評価項目	重要な副次評価項目 投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量及び推移 投与16週後のPPPASI 50 など			
有効性評価	主要評価項目 投与16週後のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量			
		プラセボ群 (n=24)	本剤200mg群 (n=25)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)
	ベースライン値 [平均値 (SD)]	9.8 (1.50)	8.9 (1.72)	—
	変化量 [最小二乗平均値]	-1.8	-3.3	-1.5 (-2.9, -0.2) <sup>†</sup>
	<sup>†</sup> : p=0.030 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) 治療を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデル LOCF法を用いて欠測値を補完			
	重要な副次評価項目 投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量及び推移 本剤200mg群におけるPPPASI合計スコアは、24週を通じて減少した。			
	投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量			
	プラセボ群 (n=24)	本剤200mg群 (n=25)	最小二乗平均値の 群間差 (95% CI)	
	ベースライン値 [平均値 (SD)]	24.8 (12.75)	19.1 (10.33)	—
	変化量 [最小二乗平均値]	-5.5	-11.1	-5.65 (-9.80, -1.50) <sup>††</sup>
	<sup>††</sup> : p=0.009 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) 治療を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデル LOCF法を用いて欠測値を補完			



有効性評価	投与16週後のPPPASI 50			
		プラセボ群	本剤200mg群	群間差 (95%CI)
	PPPASI 50	20.8% (5/24例)	60.0% (15/25例)	39.2 (14.0, 64.3) <sup>††</sup>
	<sup>††</sup> : p=0.009 (vs.プラセボ群、多重性調整なし) Fisherの正確検定 LOCF法を用いて欠測値を補完			
安全性評価	関連性がある*有害事象の発現率と主な有害事象			
		プラセボ群	本剤200mg群	
	発現率	8.3% (2/24例)	28.0% (7/25例)	
	鼻咽頭炎	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	腎盂腎炎	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	鼻前庭炎	4.2% (1/24例)	0%	
	ほてり	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	胸膜炎	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	喀痰増加	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	悪心	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	蕁麻疹	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	注射部位紅斑	4.2% (1/24例)	8.0% (2/25例)	
	注射部位血腫	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	注射部位そう痒感	0% (0/24例)	4.0% (1/25例)	
	本剤と関連性がある重篤な有害事象は、本剤200mg群の1例（腎盂腎炎）に発現した。 死亡は報告されなかった。			
	※本剤又はプラセボとの因果関係が「可能性小、可能性大、及びほぼ確実」と評価された有害事象			

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

《尋常性乾癬及び関節症性乾癬》

国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNTO1959PSO3004試験)<sup>7,8)</sup>

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

主要評価項目  
「V. 5. (2) 臨床効果」参照

重要な副次評価項目  
投与16週後のPASI 75については「V. 5. (2) 臨床効果」参照

投与16週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n=64)	本剤100mg群 (n=63)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)
変化量	-0.8 (5.40)	-8.5 (6.95)	-7.8 (-9.4,-6.2) †††

平均値 (SD)

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

その他の副次評価項目  
○皮膚病変の評価  
「V. 5. (2) 臨床効果」参照

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

投与16、52週後のss-IGA 0/1反応率

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

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

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

投与16週後のNAPSIスコアのベースラインからの変化量

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

平均値 (SD)

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

投与16、52週後のNAPSIスコア改善率

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

平均値 (SD)

有効性評価

○患者報告アウトカム

投与16週後のSF-36スコアのベースラインからの変化量

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

平均値 (SD)

†††: p < 0.001、対プラセボ群、多重性調整なし、

投与 (本剤50mg、100mg及びプラセボ)を因子及びベースライン値を共変量とした共分散分析

○関節病変の評価 (サブグループ解析)

投与16、52週後のACR 20/50/70 (全関節症性乾癬患者)

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

有効性評価

投与16、52週後のACR 20/50/70 (活動性関節症性乾癬患者)

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

投与16、52週後の圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善率 (活動性関節症性乾癬患者)

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
圧痛関節数	(n=4) -33.3%	(n=3) 75.0%	(n=3) 60.0%
腫脹関節数	(n=4) 0.0%	(n=3) 100.0%	(n=3) 16.7%

中央値

投与16、52週後の疼痛評価 (VAS)のベースラインからの改善率 (活動性関節症性乾癬患者)

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤100mg群
疼痛評価	(n=4) -1.43%	(n=3) 93.55%	(n=3) 77.61%

中央値

安全性評価	関連性のある有害事象の発現率と主な有害事象（16週まで）				
		プラセボ群	本剤50mg群	本剤100mg群	
	発現率	17.2% (11/64例)	23.1% (15/65例)	6.3% (4/63例)	
	鼻咽頭炎	4.7% (3/64例)	6.2% (4/65例)	1.6% (1/63例)	
	咽頭炎	0.0% (0/64例)	3.1% (2/65例)	0.0% (0/63例)	
	関連性のある有害事象の発現率と主な有害事象〔52週（本剤移行群は16～52週）まで〕				
		本剤50mg 移行群	本剤100mg 移行群	本剤50mg群	本剤100mg群
	発現率	23.1% (6/26例)	38.5% (10/26例)	36.9% (24/65例)	25.4% (16/63例)
	鼻咽頭炎	11.5% (3/26例)	7.7% (2/26例)	16.9% (11/65例)	3.2% (2/63例)
	注射部位紅斑	0.0% (0/26例)	7.7% (2/26例)	1.5% (1/65例)	6.3% (4/63例)
注射部位硬結	0.0% (0/26例)	0.0% (0/26例)	4.6% (3/65例)	3.2% (2/63例)	
52週までの本剤に関連性がある重篤な有害事象はプラセボ群の2例（急性胆嚢炎、乾癬及びび類天疱瘡）、本剤50mg移行群の1例（うっ血性心不全）に発現した。 52週までに死亡は認められなかった。					

《掌蹠膿疱症》

国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(CNT01959PPP3001試験)<sup>13,43)</sup>

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

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

主要評価項目  
「V. 5. (2) 臨床効果」参照

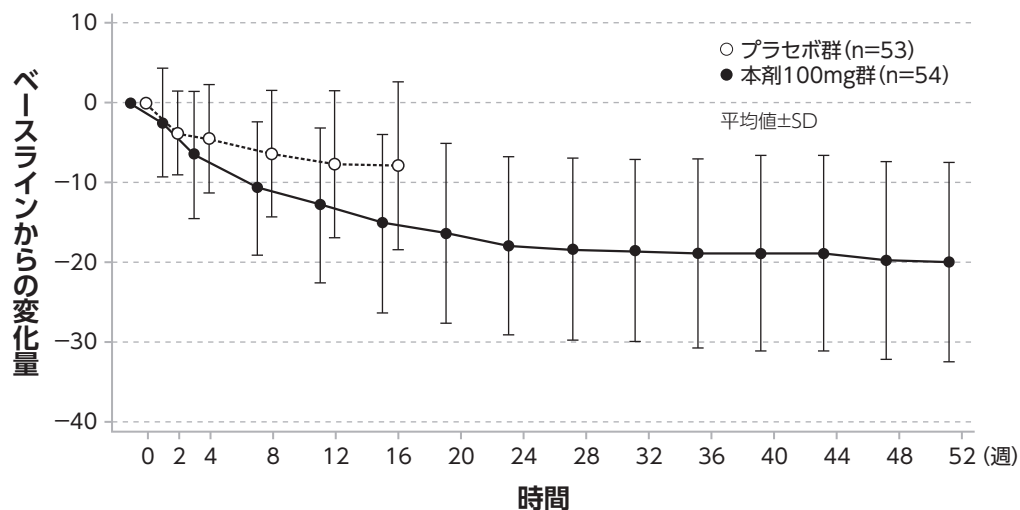
重要な副次評価項目  
「V. 5. (2) 臨床効果」参照

その他の副次評価項目

○皮膚病変の評価

PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移

プラセボ群及び本剤100mg群におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量の推移は、以下の通りであった。



投与52週後のPPPASI 50

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

有効性評価

投与16、52週後のPPPASI 75

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

††: p=0.008 (vs.プラセボ群、多重性調整なし)

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

欠測値は、治療無効となった場合は無反応例として扱う。それ以外はLOCF法を用いて補完する。

投与16、52週後のPPSI 50/75/90/100

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

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

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

欠測値は、治療無効となった場合は無反応例として扱う。それ以外はLOCF法を用いて補完する。

有効性評価	○患者報告アウトカム 投与16週後のDLQI スコアのベースラインからの変化量																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=53)</th> <th>本剤100mg群 (n=54)</th> <th>最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量</td> <td>-2.0 (0.51)</td> <td>-4.6 (0.51)</td> <td>-2.6 (-4.04, -1.19)†††</td> </tr> </tbody> </table> <p>最小二乗平均値 (SE) †††: p &lt; 0.001 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) 投与群 (本剤100mg、200mg又はプラセボ)、喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙)、評価時点 (16週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時のDLQIスコアを共変量としたMMRM法</p> <p>投与16週後のEQ-5D (VAS/5項目法) スコアのベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=53)</th> <th>本剤100mg群 (n=54)</th> <th>最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D VASスコア 変化量</td> <td>1.5 (2.17)</td> <td>7.7 (2.11)</td> <td>6.2 (0.18, 12.15)†</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D 5項目法スコア 変化量</td> <td>0.0563 (0.01855)</td> <td>0.1228 (0.01824)</td> <td>0.0665 (0.01495, 0.11802)†</td> </tr> </tbody> </table> <p>最小二乗平均値 (SE) †: p &lt; 0.05 (vs. プラセボ群、多重性調整なし) 投与群 (本剤100mg、200mg又はプラセボ)、喫煙の有無 (喫煙又は非喫煙)、評価時点 (16週) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時のスコア (EQ-5D VASスコア又はEQ-5D 5項目スコア) を共変量としたMMRM法</p>		プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)	変化量	-2.0 (0.51)	-4.6 (0.51)	-2.6 (-4.04, -1.19)†††		プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)	EQ-5D VASスコア 変化量	1.5 (2.17)	7.7 (2.11)	6.2 (0.18, 12.15)†	EQ-5D 5項目法スコア 変化量	0.0563 (0.01855)	0.1228 (0.01824)	0.0665 (0.01495, 0.11802)†																				
	プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)																																						
変化量	-2.0 (0.51)	-4.6 (0.51)	-2.6 (-4.04, -1.19)†††																																						
	プラセボ群 (n=53)	本剤100mg群 (n=54)	最小二乗平均値の 群間差 (95%CI)																																						
EQ-5D VASスコア 変化量	1.5 (2.17)	7.7 (2.11)	6.2 (0.18, 12.15)†																																						
EQ-5D 5項目法スコア 変化量	0.0563 (0.01855)	0.1228 (0.01824)	0.0665 (0.01495, 0.11802)†																																						
安全性評価	関連性がある*有害事象の発現率と主な有害事象 (16週まで)																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤100mg群</th> <th>本剤200mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現率</td> <td>20.8% (11/53例)</td> <td>18.5% (10/54例)</td> <td>15.4% (8/52例)</td> </tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>0% (0/53例)</td> <td>3.7% (2/54例)</td> <td>7.7% (4/52例)</td> </tr> <tr> <td>蕁麻疹</td> <td>0% (0/53例)</td> <td>1.9% (1/54例)</td> <td>3.8% (2/52例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>関連性がある*有害事象の発現率と主な有害事象 [52週 (本剤移行群は16~52週) まで]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤100mg移行群</th> <th>本剤200mg移行群</th> <th>本剤100mg群</th> <th>本剤200mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現率</td> <td>24.0% (6/25例)</td> <td>30.8% (8/26例)</td> <td>35.2% (19/54例)</td> <td>36.5% (19/52例)</td> </tr> <tr> <td>注射部位 紅斑</td> <td>8.0% (2/25例)</td> <td>19.2% (5/26例)</td> <td>7.4% (4/54例)</td> <td>19.2% (10/52例)</td> </tr> <tr> <td>注射部位 そう痒感</td> <td>4.0% (1/25例)</td> <td>11.5% (3/26例)</td> <td>1.9% (1/54例)</td> <td>9.6% (5/52例)</td> </tr> <tr> <td>注射部位 腫脹</td> <td>0.0% (0/25例)</td> <td>7.7% (2/26例)</td> <td>3.7% (2/54例)</td> <td>5.8% (3/52例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>52週までに本剤と関連性がある重篤な有害事象は認められなかった。 52週までに死亡は認められなかった。</p> <p>※ 本剤又はプラセボとの因果関係が「可能性小、可能性大、及びほぼ確実」と評価された有害事象</p>		プラセボ群	本剤100mg群	本剤200mg群	発現率	20.8% (11/53例)	18.5% (10/54例)	15.4% (8/52例)	注射部位紅斑	0% (0/53例)	3.7% (2/54例)	7.7% (4/52例)	蕁麻疹	0% (0/53例)	1.9% (1/54例)	3.8% (2/52例)		本剤100mg移行群	本剤200mg移行群	本剤100mg群	本剤200mg群	発現率	24.0% (6/25例)	30.8% (8/26例)	35.2% (19/54例)	36.5% (19/52例)	注射部位 紅斑	8.0% (2/25例)	19.2% (5/26例)	7.4% (4/54例)	19.2% (10/52例)	注射部位 そう痒感	4.0% (1/25例)	11.5% (3/26例)	1.9% (1/54例)	9.6% (5/52例)	注射部位 腫脹	0.0% (0/25例)	7.7% (2/26例)	3.7% (2/54例)
	プラセボ群	本剤100mg群	本剤200mg群																																						
発現率	20.8% (11/53例)	18.5% (10/54例)	15.4% (8/52例)																																						
注射部位紅斑	0% (0/53例)	3.7% (2/54例)	7.7% (4/52例)																																						
蕁麻疹	0% (0/53例)	1.9% (1/54例)	3.8% (2/52例)																																						
	本剤100mg移行群	本剤200mg移行群	本剤100mg群	本剤200mg群																																					
発現率	24.0% (6/25例)	30.8% (8/26例)	35.2% (19/54例)	36.5% (19/52例)																																					
注射部位 紅斑	8.0% (2/25例)	19.2% (5/26例)	7.4% (4/54例)	19.2% (10/52例)																																					
注射部位 そう痒感	4.0% (1/25例)	11.5% (3/26例)	1.9% (1/54例)	9.6% (5/52例)																																					
注射部位 腫脹	0.0% (0/25例)	7.7% (2/26例)	3.7% (2/54例)	5.8% (3/52例)																																					

### 3) 安全性試験

該当資料なし

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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



#### 4) 患者・病態別試験

##### 《膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症》

##### 国内第Ⅲ相非盲検試験 (CNT01959PSO3005試験)<sup>9, 10)</sup>

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

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

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ウステキヌマブ

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>14~24)</sup>

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

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

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

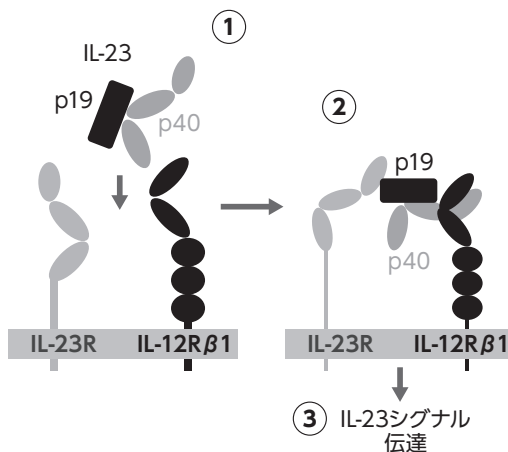
グセルクマブは、IL-23に高い特異性及び親和性で結合することにより、IL-23を介した生物学的作用を抑制するヒト型免疫グロブリンG1 $\lambda$ (IgG1 $\lambda$ )モノクローナル抗体である。

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

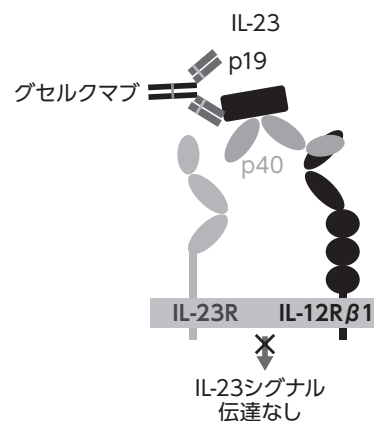
グセルクマブは、IL-23のp19サブユニットに結合することにより、IL-23-IL-23R複合体の形成を阻害し、受容体鎖による細胞内シグナル伝達を抑制する<sup>23)</sup>(図B)。

#### IL-23とIL-23R複合体及びグセルクマブの作用機序

図A IL-23のシグナル伝達



図B IL-23のシグナル伝達に対するグセルクマブの作用機序



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

- ① 最初に、IL-23のIL-23p40サブユニットがIL-12R $\beta$ 1鎖に結合し、IL-23と受容体複合体間で結合相互作用が起こる<sup>23, 24)</sup>。
- ② 次にIL-23のIL-23p19サブユニットがIL-23受容体(IL-23R)鎖に結合すると、IL-12R $\beta$ 1鎖とIL-23R鎖のヘテロ二量体が形成される<sup>23, 24)</sup>。

- ③ 受容体のヘテロ二量体化後、ヤヌスキナーゼ (Janus kinase; JAK)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase; MAPK) 及びホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (phosphatidylinositol 3-kinase; PI3K) などのシグナル伝達経路が活性化される<sup>23)</sup>。

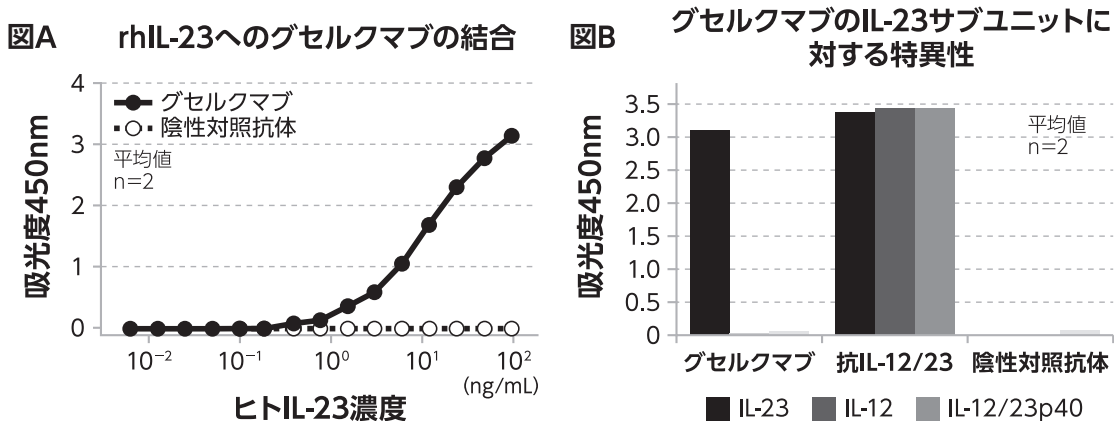
図B グセルクマブはFab領域とFc領域を有する。グセルクマブはヒトIL-23のp19サブユニットに結合してIL-23Rへの結合を阻害し、IL-23が伝達するシグナルを抑制する。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) グセルクマブのヒトIL-23への結合 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

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

#### グセルクマブのヒトIL-23に対する結合特異性



#### [方法]

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

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

### 2) ヒトIL-23への結合部位 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

競合試験において、ヒトIL-23のp19アミノ酸配列のI<sub>74</sub>-K<sub>83</sub>領域近傍に結合することが明らかとなっている2種類の抗体CNTO4088及び5040<sup>Q/EV</sup>はグセルクマブとIL-23への結合を競合することから、グセルクマブとCNTO4088及び5040<sup>Q/EV</sup>がヒトp19に結合する領域はp19サブユニット内のI<sub>74</sub>-K<sub>83</sub>付近であると考えられた。

部位特異的にアミノ酸変異を導入したヒトIL-23p19タンパクを用い、グセルクマブとヒトIL-23p19との結合に関するヒトIL-23p19のアミノ酸残基を検討した。グセルクマブとの結合には、IL-23p19サブユニット内に存在する不連続なアミノ酸残基 (H<sub>75</sub>、I<sub>79</sub>、E<sub>82</sub>、K<sub>83</sub>、G<sub>86</sub>及びT<sub>91</sub>) が重要であることが確認された。

### 3) IL-23に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

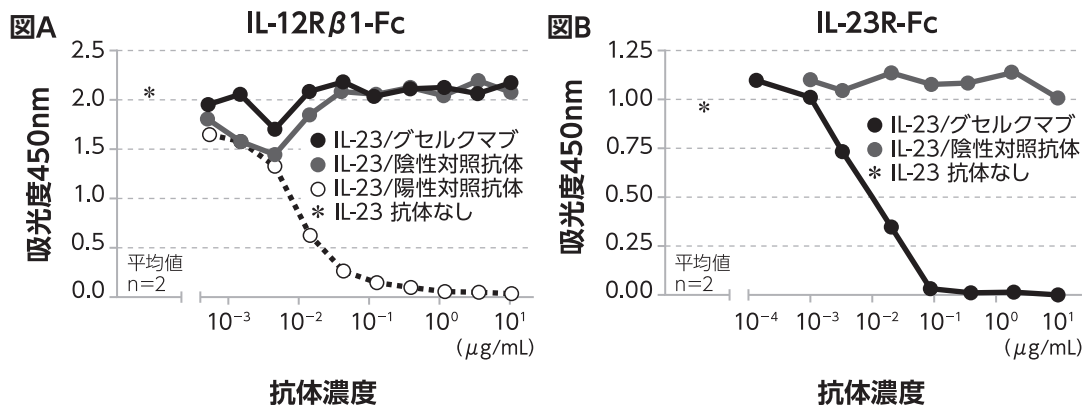
グセルクマブのIL-23に対する結合親和性を、ヒト及びカニクイザルIL-23を用いて結合平衡除外法により測定した。グセルクマブのヒト及びカニクイザルIL-23に対する解離定数KDは、それぞれ3.3及び1.9pmol/Lであった。

#### 4) IL-23の各受容体への結合阻害 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

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

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

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



#### [方法]

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

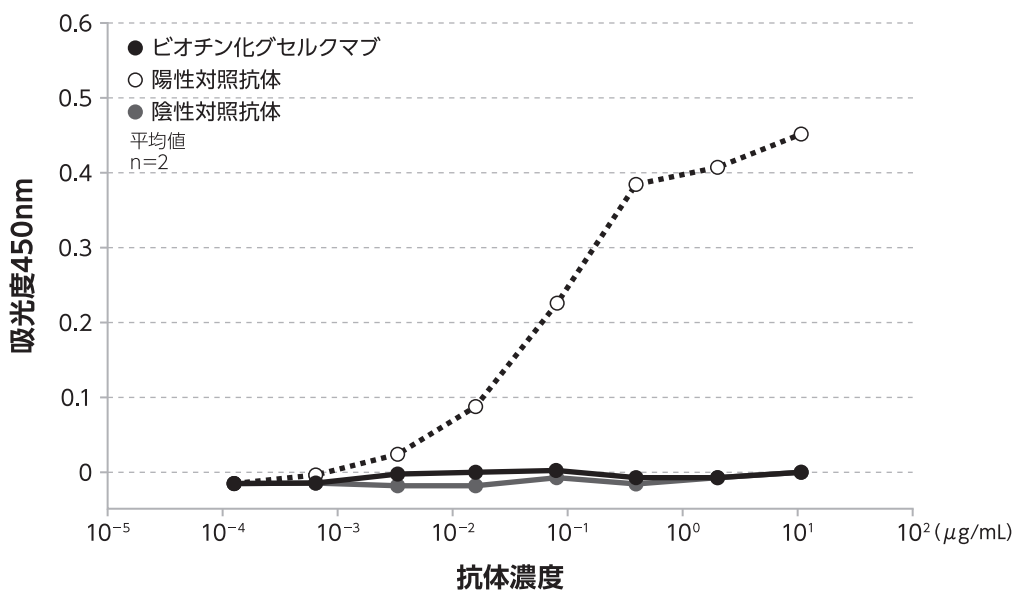
#### 5) 受容体に結合しているIL-23への結合能 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

受容体に結合したIL-23へのグセルクマブの結合を検討した。

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

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

#### IL-23Rに結合した天然型IL-23に対するグセルクマブの結合



#### [方法]

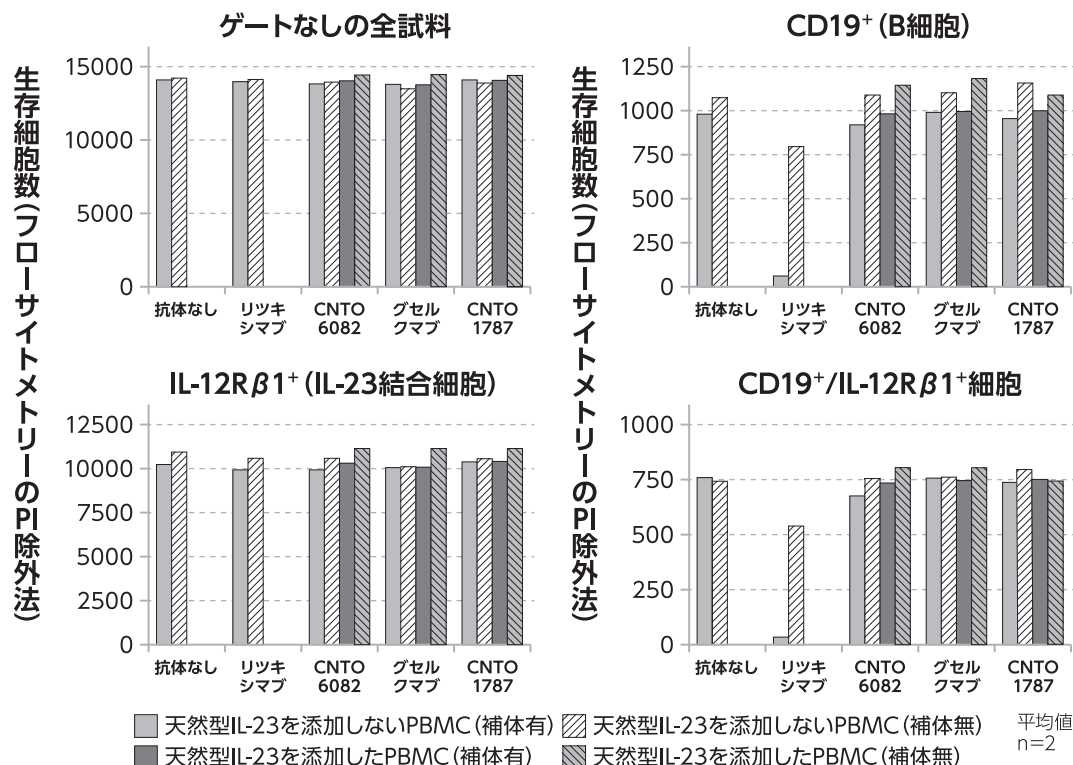
IL-23R-Fcキメラタンパクを固相化したプレートに、培養上清に含まれる天然型IL-23を結合させた。ビオチン化グセルクマブ、IL-23p19に結合するが中和作用を有さないモノクローナル抗体(陽性対照抗体)、陰性対照抗体を添加し、streptavidin-HRPを用いて検出した。

## 6) 補体依存性細胞傷害活性 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

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

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

### 活性化PBMCに対するグセルクマブのCDC活性



### [方法]

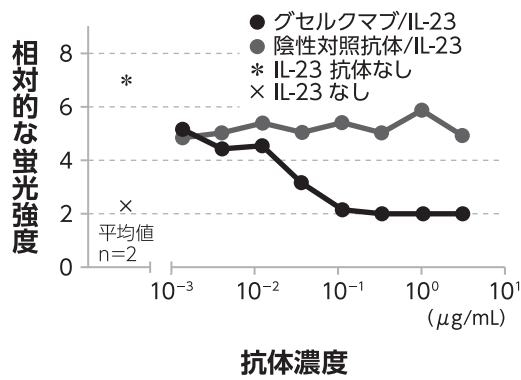
ヒトPBMCを天然型IL-23含有の培養上清で処理し、グセルクマブ、中和作用のない抗IL-23p19モノクローナル抗体 (陽性対照抗体)、陰性対照抗体又はリツキシマブを添加し、ヒト血清を補体源として補体処理した。補体処理後、PBMCをCD19-FITC、IL-12R β 1-APCモノクローナル抗体及びヨウ化プロピジウム (propidium iodide; PI) で染色しフローサイトメトリーで測定した。

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

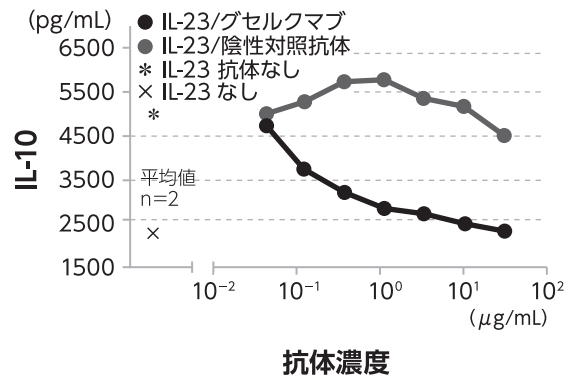
NK細胞由来細胞株を用い、ヒトIL-23の活性がグセルクマブにより抑制されることを、細胞内タンパク質のリン酸化抑制及びサイトカイン産生抑制を指標に確認した。グセルクマブは、NKL細胞において、IL-23刺激による細胞内STAT3のリン酸化及びIL-10産生を抑制した。

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

図A 細胞内のリン酸化STAT3 (pSTAT3)の検出



図B IL-10産生



[方法]

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

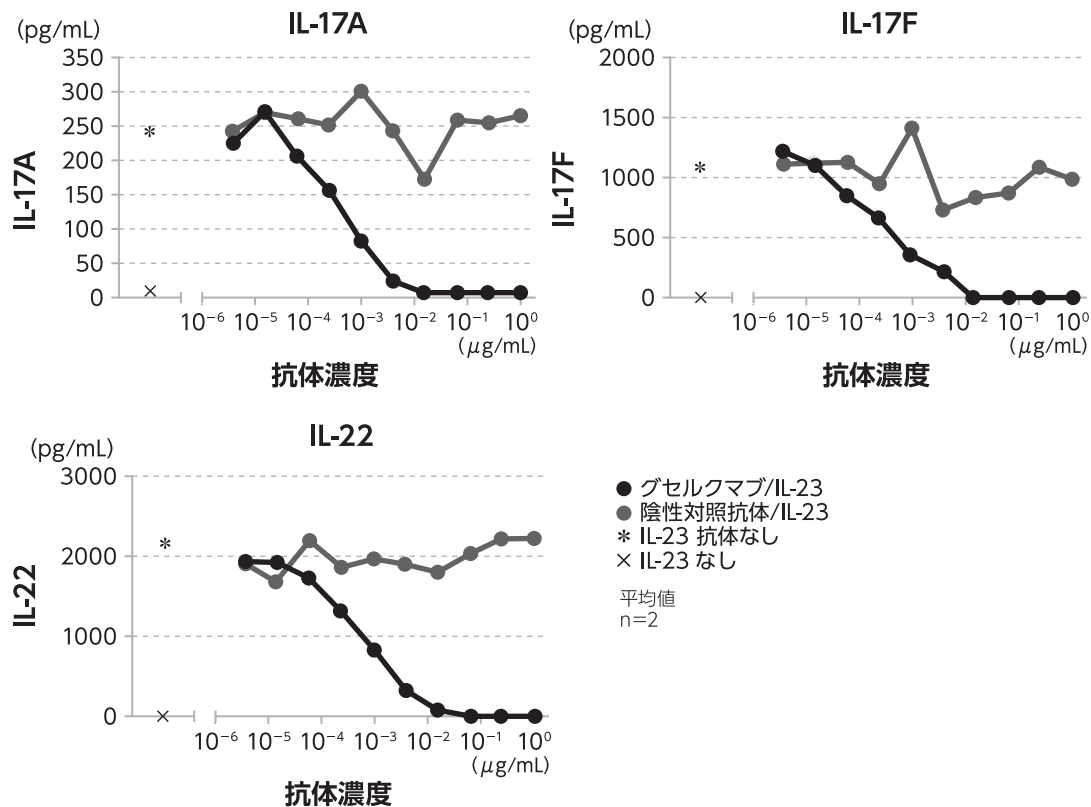
図B rhIL-23をグセルクマブ又は陰性対照抗体と反応させ、IL-2及び抗IFN  $\gamma$ モノクローナル抗体存在下でNKL細胞に添加した。培養後、細胞上清のIL-10をELISAにより測定した。

### 8) Th17サイトカインの産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>26, 27)</sup>

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

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

#### Th17サイトカイン産生に対するグセルクマブの作用



#### [方法]

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

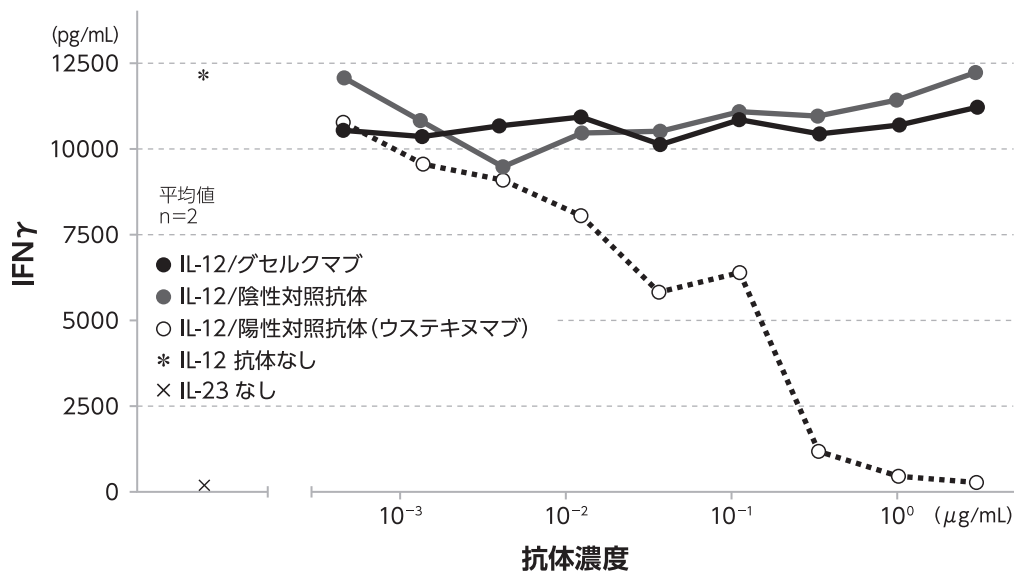


### 9) IL-12刺激によるIFN $\gamma$ 産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

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

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

#### rhIL-12刺激によるIFN $\gamma$ 産生に対するグセルクマブの作用



#### [方法]

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

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

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

これらの*in vitro*試験において、グセルクマブのIC<sub>50</sub>値は、ウステキヌマブのIC<sub>50</sub>値の1/2~1/14であり、グセルクマブはウステキヌマブと同等以上のIL-23活性の抑制作用を示した。

### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

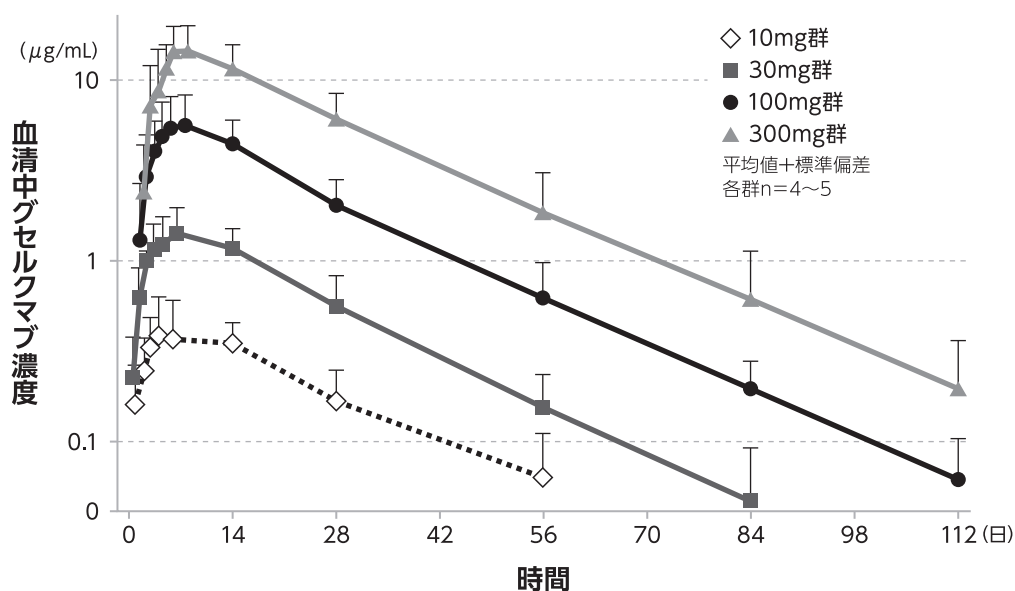
「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>1,2)</sup>

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤10mg、30mg、100mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約4～6日後に最高血清中濃度に達し、約16～18日の消失半減期で低下した。

#### 血清中グセルクマブ濃度推移(単回皮下投与時)



#### 薬物動態パラメータ(単回皮下投与時)

用量	10mg群 (n=5)	30mg群 (n=5)	100mg群 (n=5)	300mg群 (n=5)
$C_{max}$ (µg/mL)	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
$t_{max}$ (day)	4.02 (2.97, 13.99)	5.93 (3.07, 6.23)	6.02 (3.88, 13.88)	6.03 (3.98, 13.89)
$AUC_{\infty}$ (µg·day/mL)	14.02 (7.77) <sup>a</sup>	40.81 (15.83)	159.94 (65.23)	427.07 (156.69) <sup>b</sup>
$t_{1/2}$ (day)	16.38 (6.77) <sup>a</sup>	15.96 (5.24)	17.56 (3.13)	15.56 (3.03) <sup>b</sup>

平均値(SD)

$t_{max}$ : 中央値 (範囲)

a: 3例

b: 4例

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

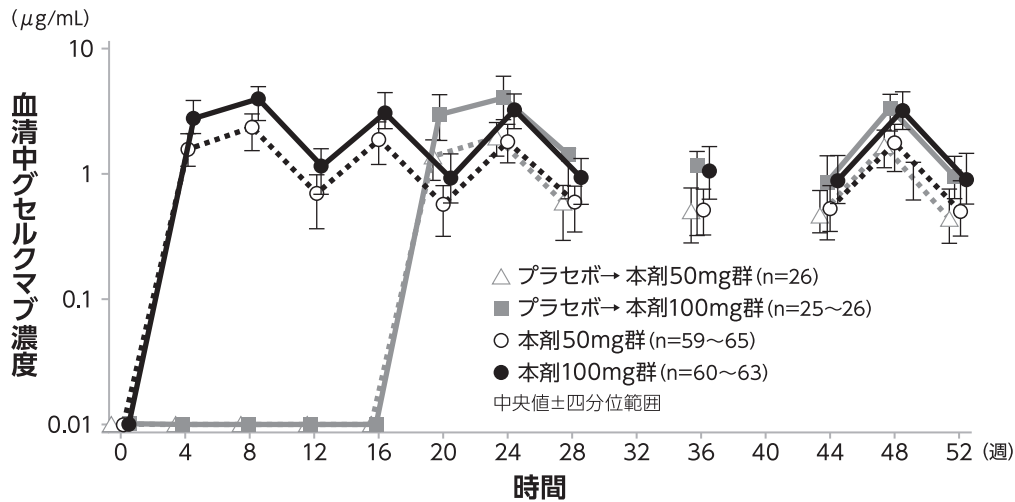
## 2) 反復投与<sup>7, 9, 13)</sup>

《尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》<sup>7, 9)</sup>

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者<sup>7)</sup>又は日本人膿疱性乾癬患者及び日本人乾癬性紅皮症患者<sup>9)</sup>に本剤50mg又は100mgを0, 4週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

### 血清中グセルクマブ濃度推移

[局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬)患者、反復皮下投与時]<sup>7)</sup>



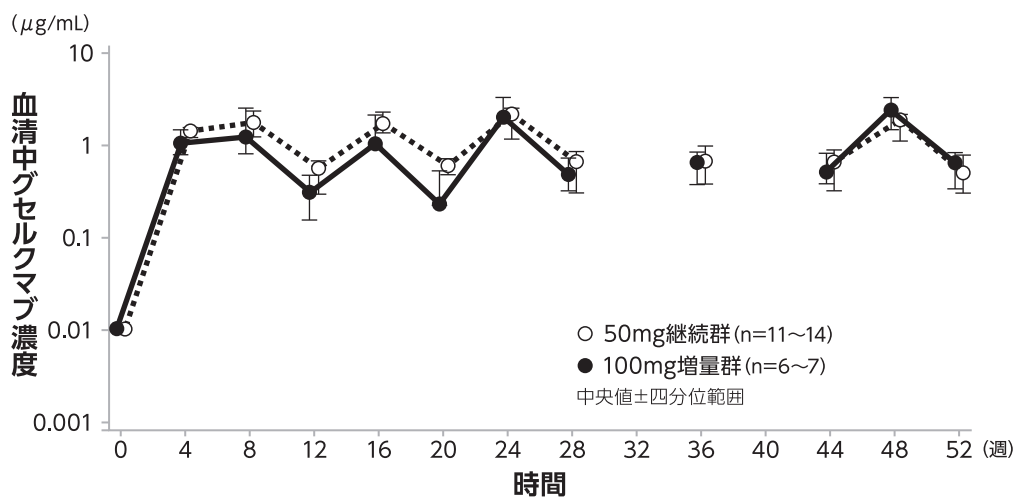
[対象] 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬)患者180例

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

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

### 血清中グセルクマブ濃度推移

(膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者、反復皮下投与時)<sup>9)</sup>



[対象] 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者21例

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

- ・20週まで: 本剤50mgを0, 4及び12週に皮下投与。
- ・20週以降52週まで: 50mg継続群は本剤50mgを8週間隔で皮下投与。

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

52週の血清中グセルクマブのトラフ濃度(反復皮下投与時)

用量	局发型皮疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者	
	50mg 群 (n=60)	100mg 群 (n=61)	50mg 継続群 (n=12)	100mg 増量 <sup>a</sup> 群 (n=6)
血清中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.60 (0.37)	1.13 (0.71)	0.53 (0.29)	0.79 (0.62)

平均値(SD)

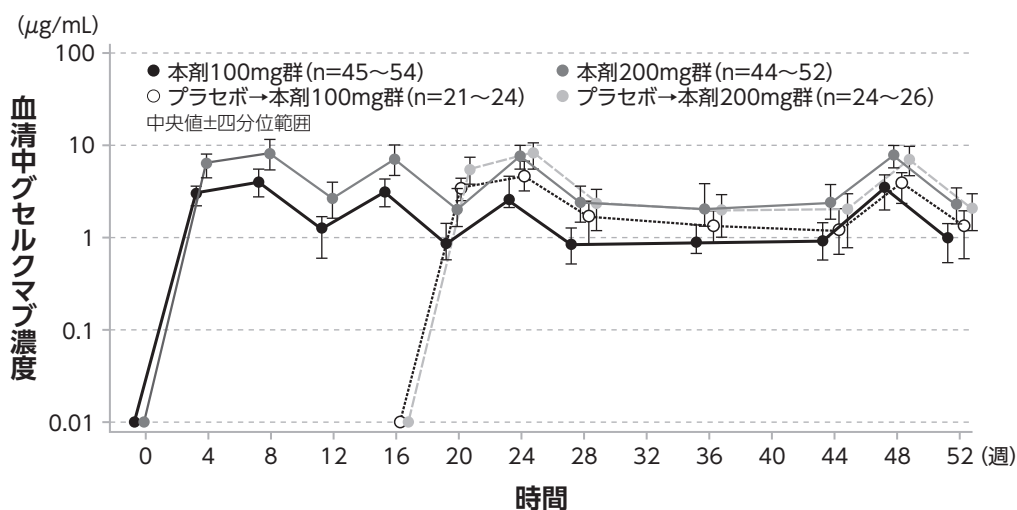
a: 本剤50mgを0, 4週及びその後8週間隔で反復皮下投与し、20週から本剤100mgを8週間隔で反復皮下投与した。

《掌蹠膿疱症》<sup>13)</sup>

日本人掌蹠膿疱症患者に本剤100mg又は200mgを0, 4週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移及び血清中トラフ濃度を示す。

血清中グセルクマブ濃度推移

(掌蹠膿疱症患者、反復皮下投与時)<sup>13)</sup>



52週の血清中グセルクマブのトラフ濃度(反復皮下投与時)

用量	掌蹠膿疱症患者	
	100mg 群 (n=45)	200mg 群 (n=44)
血清中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.08 (0.74)	2.76 (1.96)

平均値(SD)

[対象] 掌蹠膿疱症患者 (PPPASI 合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上) 157例

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

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

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

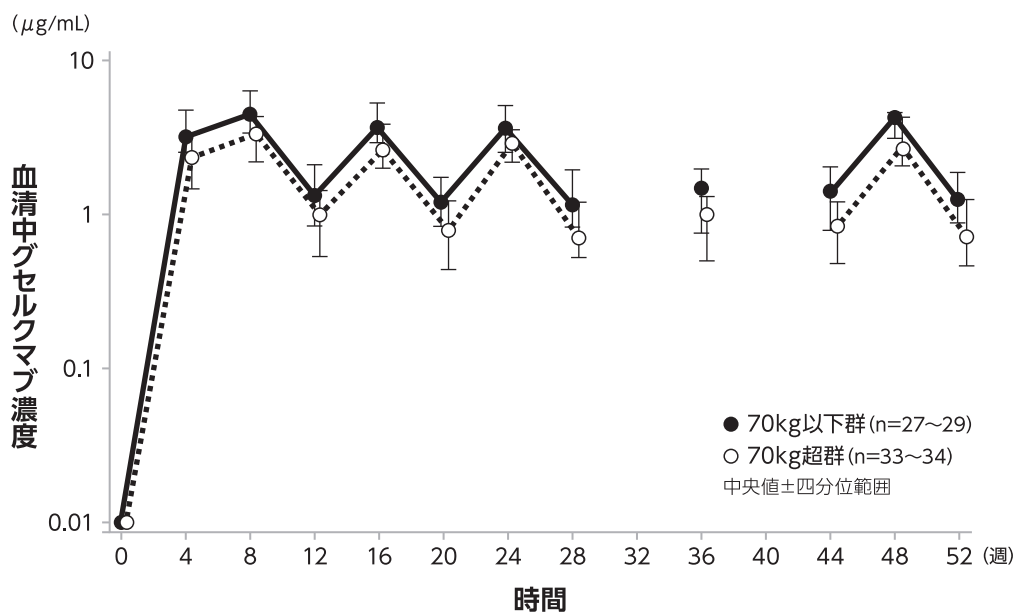
### 3) 体重の影響<sup>7,13)</sup>

《尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

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

#### 体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移

[局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬)患者、反復皮下投与時]<sup>7)</sup>



[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63例

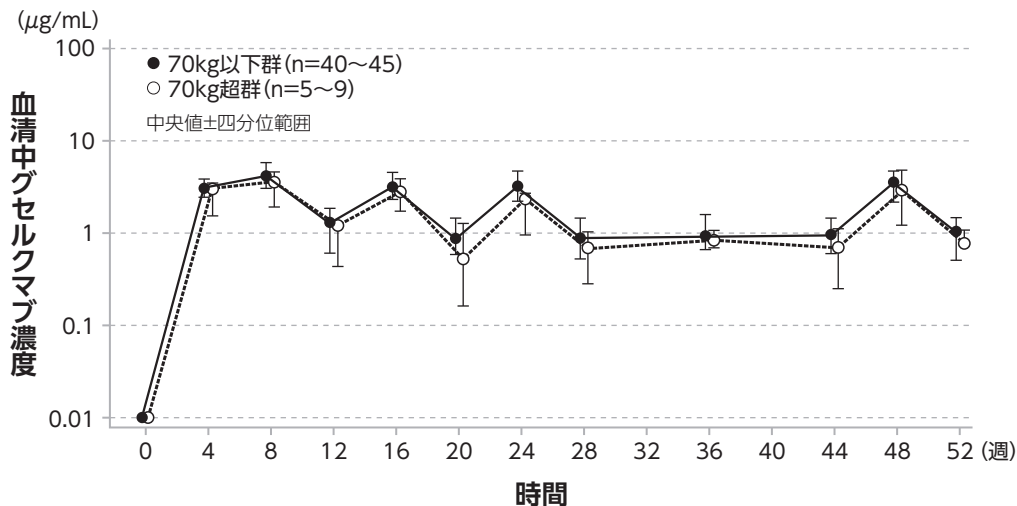
[方法] 日本人乾癬患者にグセルクマブ100mgを0、4、12週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度に対する体重の影響を検討するため、体重70kg超及び70kg以下の部分集団で比較した。

### 《掌蹠膿疱症》<sup>13)</sup>

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

#### 体重別にみた血清中グセルクマブ濃度推移

(掌蹠膿疱症患者、反復皮下投与時)<sup>13)</sup>



[対象] 掌蹠膿疱症患者 (PPPASI 合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上) 54例

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

#### (4) 中毒域

該当資料なし

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

## (5) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響

該当資料なし

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

### 2) 併用薬の影響(外国人データ)

グセルクマブに対する併用薬の影響<sup>28)</sup>

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

併用薬に対するグセルクマブの影響<sup>29)</sup>

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、各CYP分子種のプローブ基質[ミダゾラム(CYP3A4基質)、S-ワルファリン(CYP2C9基質)、オメプラゾール(CYP2C19基質)、デキストロメトルフアン(CYP2D6基質)及びカフェイン(CYP1A2基質)]を本剤200mg単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。

### グセルクマブ投与前後の各CYP分子種のプローブ基質の曝露量の変化

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

a: 比較対照のデータを有する患者を評価の対象とした。

対象: 中等度から重度の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者16例

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

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因(外国人データ)<sup>30)</sup>

外国人乾癬患者の第Ⅱ相試験(CNTO1959PSO2001試験)の40週までのデータ(2,003ポイント/238例)、第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3001試験及びCNTO1959PSO3002試験)のそれぞれ44週(3,962ポイント/492例)及び48週(7,049ポイント/724例)までのデータを用いて(合計13,014ポイント)、PPK解析を実施した。その結果、PPKパラメータの変動の10%以上を説明しうる因子のうち、体重のみが臨床的意義の可能性のある共変量と評価された。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1)解析方法

#### 《尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

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

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

#### 《掌蹠膿疱症》

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

### (2)吸収速度定数

#### 《尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症》

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

### (3)バイオアベイラビリティ(外国人データ)<sup>33)</sup>

外国人健康成人に、本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約49%であった。

#### [方法]

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

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

### (4)消失速度定数

該当資料なし

### (5)クリアランス

#### 《尋常性乾癬》

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

#### 《掌蹠膿疱症》

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

(外国人データ)

外国人健康成人にグセルクマブ0.03~10mg/kgを単回静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)(平均値)は3.6~6.0mL/day/kgであった<sup>34)</sup>。



(6) 分布容積

《尋常性乾癬》

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

《掌蹠膿疱症》

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

(外国人データ)

外国人健康成人にグセルクマブ0.03~10mg/kgを単回静脈内投与したときの最終相の分布容積(Vdz) (平均値) は98~123mL/kgであった<sup>34)</sup>。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

注意) 本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考:モルモット、カニクイザル＞<sup>35)</sup>

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

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考:カニクイザル＞<sup>35)</sup>

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

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性(外国人データ)<sup>34)</sup>

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

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

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

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当しない

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

#### (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比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII. 5. (1)代謝部位及び代謝経路」参照

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

#### 1. 警告

##### 〈効能共通〉

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3参照]

##### 1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

##### 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

##### 〈掌蹠膿疱症〉

1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

#### （解説）

- 1.1 本剤はIL-23の作用を選択的に抑制し、免疫系への影響により感染症のリスクを増大させる可能性があり、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性があります。また、本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍が報告されています。本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用してください。また、治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。
- 1.2 臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されています。本剤投与の際は十分な観察を行い、感染症の発現及び重篤化の際には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導してください。
- 1.3 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に適用されます。そのため、本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案してください。
- 1.4 効能又は効果の記載の通り、本剤は既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症に適用されます。そのため、本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案してください。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

#### （解説）

- 2.1 本剤の免疫抑制作用により重篤な感染症が悪化する可能性があります。重篤な感染症の患者には本剤を投与しないようお願いします。
- 2.2 本剤の免疫抑制作用により結核の症状が悪化する可能性があります。活動性結核の患者には本剤を投与しないようお願いします。

2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないようお願いいたします。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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

「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

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

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

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

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

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3参照]

#### (解説)

8.1 本剤の免疫抑制作用により、感染のリスクを増大させる可能性があります。本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意してください。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導してください。

8.2 本剤の免疫抑制作用により、結核の症状が悪化する可能性があります。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。

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

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

8.5 本剤との因果関係は明確ではありませんが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤は免疫抑制作用を有することから、悪性腫瘍の発現頻度を上昇させる可能性があるため、悪性腫瘍の発現には注意してください。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

##### 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

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

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

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

(解説)

9.1.1 本剤の免疫抑制作用により感染症が悪化するおそれがあります。感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者に対しては慎重に投与してください。

9.1.2 本剤の免疫抑制作用により結核を活動化させるおそれがあります。胸部X線(レントゲン)検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意し、結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者に対しては慎重に投与してください。

結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。添付文書の記載に従い、該当患者に対しては本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。なお、CNT01959PSO3004試験では活動性結核患者及びその既往を有する患者は除外され、潜伏結核患者は組入れ可とされたが潜伏結核に対する適切な治療が行われていました。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

(解説)

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

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

(解説)

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明です。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

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

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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

(解説)

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重篤な感染症(頻度不明)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

##### 11.1.2 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹、発疹等)等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

- 11.1.1 重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行ってください。重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないでください。乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3004試験)では、16週までに重篤な感染症は2例[本剤100mg群:細菌性前立腺炎1例(治験薬との因果関係:多分なし)、プラセボ群:急性胆嚢炎1例]で認められ、16週以降52週までに重篤な感染症は報告されませんでした。掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PPP3001試験)では、52週までに重篤な感染症は報告されませんでした。
- 11.1.2 モノクローナル抗体治療により、治療薬に対する抗体が発現することがあり、抗体が発現した患者では、過敏反応が発現しやすくなる可能性があります。アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹、発疹等)等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PSO3004試験)及び、掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験(CNTO1959PPP3001試験)では、52週までにアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められませんでした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、白癬感染	胃腸炎、単純ヘルペス
神経系障害			頭痛
胃腸障害			下痢
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応		
臨床検査			好中球数減少、トランスアミナーゼ上昇



◆副作用頻度一覧表等

臨床試験	CNT01959PSO3004試験※1、 CNT01959PSO3005試験※2 の併合解析 (100mg投与群)	CNT01959PPP3001試験※3 (100mg投与群)	CNT01959PSO3004試験※1、 CNT01959PSO3005試験※2、 CNT01959PPP3001試験※3 の併合解析 (100mg投与群)
調査症例数	96	79	175
副作用発現症例数	26	25	51
副作用発現症例率 (%)	27.1	31.6	29.1

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現率)		
	CNT01959PSO3004試験※1、 CNT01959PSO3005試験※2 の併合解析 (100mg投与群)	CNT01959PPP3001試験※3 (100mg投与群)	CNT01959PSO3004試験※1、 CNT01959PSO3005試験※2、 CNT01959PPP3001試験※3 の併合解析 (100mg投与群)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>8 (8.3%)</b>	<b>9 (11.4%)</b>	<b>17 (9.7%)</b>
注射部位紅斑	6 (6.3%)	6 (7.6%)	12 (6.9%)
注射部位そう痒感	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
注射部位硬結	2 (2.1%)	2 (2.5%)	4 (2.3%)
注射部位腫脹	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
倦怠感	2 (2.1%)	1 (1.3%)	3 (1.7%)
注射部位熱感	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>6 (6.3%)</b>	<b>8 (10.1%)</b>	<b>14 (8.0%)</b>
鼻咽頭炎	4 (4.2%)	2 (2.5%)	6 (3.4%)
足部白癬	0	4 (5.1%)	4 (2.3%)
麦粒腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
性器カンジダ症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
膈炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
真菌性外耳炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
中耳炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>3 (3.1%)</b>	<b>6 (7.6%)</b>	<b>9 (5.1%)</b>
蕁麻疹	1 (1.0%)	2 (2.5%)	3 (1.7%)
湿疹	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
膿疱性乾癬	0	2 (2.5%)	2 (1.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
乾癬	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
皮膚潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>胃腸障害</b>	<b>1 (1.0%)</b>	<b>2 (2.5%)</b>	<b>3 (1.7%)</b>
歯菌	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
非感染性歯肉炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>心臓障害</b>	<b>3 (3.1%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.7%)</b>
心室性期外収縮	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
心拡大	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
左室肥大	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
<b>臨床検査</b>	<b>3 (3.1%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.7%)</b>
心電図異常	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝酵素上昇	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血小板数減少	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>1 (0.6%)</b>
関節痛	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2 (2.1%)</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>3 (1.7%)</b>
糖尿病	1 (1.0%)	1 (1.3%)	2 (1.1%)
脂質異常症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>3 (3.1%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.7%)</b>
咳嗽	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
口腔咽頭痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
上気道の炎症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>1 (0.6%)</b>
好中球減少症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 (2.1%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.1%)</b>
肝機能異常	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーブを含む)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>1 (0.6%)</b>
皮膚乳頭腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>眼障害</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>1 (0.6%)</b>
緑内障	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>1 (0.6%)</b>
感音性難聴	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

※1、※2(承認時)

※3(効能追加承認時)

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

※2 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(CNT01959PSO3005試験)

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

<参考>

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

(解説)

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

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

(解説)

投与時の不快感軽減のため、投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻してください。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

14.2.2 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

14.2.1 注射部位反応防止の一つの方法として、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないでください。

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

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないでください。

## 12. その他の注意

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3004) では、本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PSO3005) では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (CNT01959PPP3001) では、本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例(6.0%)が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例(7/1734例、0.4%)に中和抗体が認められた。

15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

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

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果(本剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。[1.1、8.5参照]

#### (解説)

15.1.1 乾癬患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験(CNT01959PSO3004試験)において、本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められました。また、国内第Ⅲ相臨床試験(CNT01959PSO3005試験)においては本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められませんでした。

掌蹠膿疱症患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験(CNT01959PPP3001試験)において、本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となりました。

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

15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験(CNT01959PSO3004試験)の結果、本剤投与群180例(161人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100人年(1/180例)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は認められませんでした。

乾癬患者を対象とした海外臨床試験(CNT01959PSO3001及びCNT01959PSO3002試験)の48週までの併合解析の結果(本剤投与例数1367例、1019人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100人年(3/1367例)でした。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様でした[標準化発生比:0.68(95%信頼区間:0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年(6/1367例)でした。

また、掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験(CNT01959PPP3001試験)の52週までの結果(本剤投与例数157例、135人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.74/100人年(1/157例)でした。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められませんでした。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験(カニクイザル)<sup>38, 39)</sup>

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考:カニクイザル><sup>39)</sup>

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

(2) 反復投与毒性試験(カニクイザル)<sup>39)</sup>

動物種 性別 匹/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル 雄雌 各3/群	静脈内 (1回/週) 又は 皮下 (1回/週) 5週間	0 (溶媒)、 10 (皮下投与のみ)、 50	50	・死亡例はなかった。 ・グセルクマブ投与による影響は認められなかった。
カニクイザル 雄雌 各3/群	皮下 (1回/週) 24週間	0 (溶媒)、10、50	50	

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

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(モルモット)<sup>40)</sup>

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

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

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

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

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

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

#### 3) 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

##### <参考:カニクイザル><sup>40)</sup>

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

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 遺伝毒性試験

該当資料なし

##### 2) がん原性試験

該当資料なし

##### 3) 局所刺激性試験

該当資料なし

##### <参考: モルモット、カニクイザル>

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

##### 4) 抗原性試験(モルモット、カニクイザル)

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

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

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

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

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

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

##### 6) 溶血性及び血清適合性試験 (*in vitro*)<sup>42)</sup>

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

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

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

※注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分:グセルクマブ(遺伝子組換え)

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間:24ヵ月

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃で保存すること

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照すること

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照すること

くすりのしおり:有り

患者向医薬品ガイド:有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

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>

### 6. 包装

1.0mL[1シリンジ]

### 7. 容器の材質

<針付きシリンジ>

針付シリンジバレル:ガラス、ステンレス鋼

プランジャーストッパー:ゴム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:ウステキヌマブ、アダリムマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ、セクキヌマブ、インフリキシマブ、リサンキズマブなど

9. 国際誕生年月日

2017年7月13日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日:2018年3月23日

承認番号:23000AMX00446000

11. 薬価基準収載年月日

2018年5月22日

12. 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

2018年11月21日(効能又は効果追加)

効能効果

既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年間(2026年3月満了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
トレムフィア®皮下注100mg シリンジ	126092201	3999446G1021	622609201

17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料:CNTO1959PSO1002試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4)(承認時評価資料) (J901169)
- 2) Nemoto, O., et al.: Br. J. Dermatol., 178:689, 2018 (J108721)
- 3) 社内資料:グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO2001試験) (J901170)
- 4) Gordon, K. B., et al.: N. Engl. J. Med., 373:136, 2015(承認時評価資料) (J108711)
- 5) 社内資料:CNTO1959PSA2001試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6)(承認時評価資料) (J901171)
- 6) Deodhar, A., et al.: Lancet., 391:2213, 2018 (J109290)
- 7) 社内資料:CNTO1959PSO3004試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7)(承認時評価資料) (J901172)
- 8) Ohtsuki, M., et al.: J. Dermatol., 45:1053, 2018 (J109727)
- 9) 社内資料:CNTO1959PSO3005試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.11)(承認時評価資料) (J901173)
- 10) Sano, S., et al.: J. Dermatol., 45:529, 2018 (J109049)
- 11) 社内資料:グセルクマブの掌蹠膿疱症患者に対する臨床成績(CNTO1959PPP2001試験)  
(承認時評価資料) (J901205)
- 12) Terui, T., et al.: JAMA Dermatol., 154:309, 2018 (J108917)
- 13) 社内資料:CNTO1959PPP3001試験(2018年11月21日承認)(承認時評価資料) (J901206)
- 14) Ivanov, I. I., et al.: Cell., 126:1121, 2006 (J085717)
- 15) Hagforsen, E., et al.: Br. J. Dermatol., 163:572, 2010 (J109815)
- 16) Kim, D. Y., et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 27:1559, 2013 (J109816)
- 17) Murakami, M., et al.: Exp. Dermatol., 20:845, 2011 (J109820)
- 18) Bissonnette, R., et al.: PLoS. One., 11:e0155215, 2016 (J109817)
- 19) Torii, K., et al.: Arch. Dermatol. Res., 303:441, 2011 (J109818)
- 20) Torii, K., et al.: Exp. Dermatol., 20:371, 2011 (J109819)
- 21) 村上正基.: Visual Dermatology., 11:1059, 2012 (J109822)
- 22) 高原幹ほか.: Visual Dermatology., 11:1042, 2012 (J109821)
- 23) Floss, D. M., et al.: Cytokine Growth Factor Rev., 26:569, 2015 (J108713)
- 24) Parham, C., et al.: J. Immunol., 168:5699, 2002 (J108712)
- 25) 社内資料:グセルクマブのヒトIL-23への結合親和性(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2) (J901174)
- 26) 社内資料:グセルクマブ非臨床試験-薬理試験 (J901175)
- 27) 社内資料:ヒトIL-23の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能  
(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2) (J901176)
- 28) 社内資料:併用薬のグセルクマブに対する影響 (J901177)
- 29) 社内資料:CNTO1959PSO1003試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.14) (J901178)
- 30) 社内資料:グセルクマブの外国人乾癬患者を対象とした臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (J901179)
- 31) 社内資料:グセルクマブの日本人患者を対象とした臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (J901180)
- 32) 社内資料:グセルクマブの日本人掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験成績に基づく  
母集団薬物動態解析 (J901207)
- 33) 社内資料:CNTO1959NAP1001試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2) (J901181)
- 34) 社内資料:グセルクマブの消失(代謝・排泄) (J901182)
- 35) 社内資料:グセルクマブの胎児移行及び乳汁中排泄 (J901183)
- 36) Tabrizi, M. A., et al.: Drug Discov. Today, 11: 81, 2006 (J083472)
- 37) 社内資料:グセルクマブの代謝 (J901184)
- 38) 社内資料:グセルクマブの安全性薬理試験 (J901185)
- 39) 社内資料:グセルクマブの反復投与毒性試験 (J901186)
- 40) 社内資料:グセルクマブの生殖発生毒性試験 (J901187)
- 41) 社内資料:グセルクマブの組織交差反応性(*in vitro* TCR試験) (J901188)

- 42) 社内資料:グセルクマブの血清適合性及び溶血性  
43) Terui, T., et al.: JAMA Dermatol., 155:1153, 2019

(J901189)  
(J111689)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

グセルクマブは2017年7月に米国で尋常性乾癬の適応で承認された後、同年11月にカナダ及び欧州で承認され、2021年1月現在、81の国や地域で承認されている。

本邦における効能又は効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

#### 米国における承認状況(2021年10月現在)

会社名	Janssen Biotech, Inc.
販売名	TREMFYA® (guselkumab) injection' for subcutaneous use
剤形・規格	Injection : Single-dose 100 mg/mL prefilled syringe Single-dose 100 mg/mL One-Press patient-controlled injector
承認年月	2017年7月
効能又は効果	<b>Plaque Psoriasis</b> TREMFYA® is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. <b>Psoriatic Arthritis</b> TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.
用法及び用量	<b>Plaque Psoriasis</b> TREMFYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dose is 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter. <b>Psoriatic Arthritis</b> TREMFYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dose is 100 mg at Week 0, Week 4, and every 8 weeks thereafter. TREMFYA may be administered alone or in combination with a conventional disease-modifying antirheumatic drug (cDMARD) (e.g., methotrexate).

#### 欧州における承認状況(2021年10月現在)

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

用法及び用量	<p>Tremfya is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Tremfya is indicated.</p> <p><u>Posology</u> <i>Plaque psoriasis</i> The recommended dose of Tremfya is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment.</p> <p><i>Psoriatic arthritis</i> The recommended dose of Tremfya is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks. For patients at high risk for joint damage according to clinical judgement, a dose of 100 mg every 4 weeks may be considered. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment.</p> <p><u>Special Populations</u> <i>Elderly (≥ 65 years)</i> No dose adjustment is required. There is limited information in subjects aged ≥ 65 years and very limited information in subjects aged ≥ 75 years.</p> <p><i>Renal or hepatic impairment</i> Tremfya 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 Tremfya in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u> Subcutaneous use. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may inject Tremfya if a physician determines that this is appropriate. However, the physician should ensure appropriate medical follow-up of patients. Patients should be instructed to inject the full amount of Tremfya according to the ‘Instructions for use’ provided in the carton.</p>
--------	--

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10月1日アクセス)

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

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

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する情報

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

#### 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月現在)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on TREMFYA use in pregnant women to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, TREMFYA may be transmitted from the mother to the developing fetus. In a combined embryofetal development and pre- and post-natal development study, no adverse developmental effects were observed in infants born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of guselkumab during organogenesis through parturition at doses up to 30 times the maximum recommended human dose (MRHD). Neonatal deaths were observed at 6- to 30-times the MRHD. The clinical significance of these nonclinical findings is unknown.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of guselkumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Guselkumab was not detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys. Maternal IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TREMFYA and any potential adverse effects on the breastfed infant from TREMFYA or from the underlying maternal condition.</p>
欧州の添付文書 (2021年10月現在)	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment and for at least 12 weeks after treatment.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data from the use of guselkumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Tremfya in pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether guselkumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, and decrease to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant during this period cannot be excluded. A decision should be made whether to discontinue, or abstain from initiating treatment with Tremfya, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Tremfya therapy to the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>The effect of guselkumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.</p>

## XIII. 備考

### その他の関連資料

各臨床試験における有効性の評価指標

#### 【局面型皮疹を有する乾癬に対する主な評価方法】

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

【関節症性乾癬に対する主な評価方法】

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

【膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する主な評価方法】

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

【掌蹠膿疱症に対する主な評価方法】

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





