

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤
ブロダルマブ（遺伝子組換え）製剤

ルミセフ[®]皮下注 210mg シリンジ
LUMICEF[®] Subcutaneous Injection 210mg Syringe

剤形	注射剤（シリンジ入り）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 [※] 注）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(1.5mL)中 ブロダルマブ（遺伝子組換え） 210mg 含有
一般名	和名：ブロダルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Brodalumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年7月4日 薬価基準収載年月日：2016年8月31日 発売年月日：2016年9月30日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2024年3月改訂の電子添文（第6版）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	
6. RMPの概要	3	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	4	
2. 一般名	4	
3. 構造式又は示性式	4	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名（命名法）又は本質	4	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	5	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	6	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法，定量法	6	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	7	
2. 製剤の組成	7	
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	
4. 力価	7	
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	
9. 溶出性	8	
10. 容器・包装	8	
11. 別途提供される資材類	9	
12. その他	9	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	10	
2. 効能又は効果に関連する注意	10	
3. 用法及び用量	11	
4. 用法及び用量に関連する注意	12	
5. 臨床成績	13	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	52	
2. 薬理作用	52	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移	59	
2. 薬物速度論的パラメータ	63	
3. 母集団（ポピュレーション）解析	64	
4. 吸収	64	
5. 分布	65	
6. 代謝	65	
7. 排泄	66	
8. トランスポーターに関する情報	66	
9. 透析等による除去率	66	
10. 特定の背景を有する患者	66	
11. その他	68	
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	69	
2. 禁忌内容とその理由	70	
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	70	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70	
5. 重要な基本的注意とその理由	70	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72	
7. 相互作用	74	
8. 副作用	74	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	99	
10. 過量投与	99	

11. 適用上の注意	100
12. その他の注意	100

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	104
2. 毒性試験	105

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	109
2. 有効期間	109
3. 包装状態での貯法	109
4. 取扱い上の注意	109
5. 患者向け資材	109
6. 同一成分・同効薬	109
7. 国際誕生年月日	109
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	110
9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	110
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	110
11. 再審査期間	110
12. 投薬期間制限に関する情報	110
13. 各種コード	110
14. 保険給付上の注意	111

X I. 文献

1. 引用文献	112
2. その他の参考文献	114

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	115
2. 海外における臨床支援情報	117

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	119
2. その他の関連資料	119

略号一覧

略号	略していない用語
AS	Ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎)
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society (国際脊椎関節炎評価学会)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (AS 疾患活動性指標)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (AS 機能指標)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
Ig	Immunoglobulin (免疫グロブリン)
IL	Interleukin (インターロイキン)
IV	Intravenous (静脈内)
mITT	Modified intention-to-treat
mRNA	Messenger RNA (メッセンジャー RNA)
PPPASI	Palmoplantar Pustulosis Area Severity Index
PPP-SI	Palmoplantar Pustulosis Severity Index
RO	Receptor occupancy percent (IL-17 受容体占有率)
SC	Subcutaneous (皮下)

用語の定義

用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology (アメリカリウマチ学会) が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR 20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
ANCOVA	共分散分析
ASAS20	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位 (0~10 スケールの場合) 以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能 (BASFI) ④脊椎のこわばり (BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値)
ASAS40	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位 (0~10 スケールの場合) 以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能 (BASFI) ④脊椎のこわばり (BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値)
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点 (t) までの血清 (血漿) 中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	次回投与までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清 (血漿) 中濃度-時間曲線下面積
Biacore	表面プラズモン共鳴シグナルによる生体分子相互作用測定機器
BSA	体表面積に占める病変部位の割合 (%)
CD45RB ^{hi} T 細胞	白血球共通抗原である膜結合型チロシンフォスファターゼの B エキソン依存型アイソフォームが高発現の T 細胞

用語	定義
C_{max}	最高血清中濃度
CRP	C 反応性蛋白
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能断片領域
K14/mIL-1F6 遺伝子改変マウス	ケラチン (K) 14 プロモーター下でマウス IL-1F6 (IL-1 リガンドファミリーのメンバー、別名 IL-36 α) を過剰発現するマウス
Mdr1a 遺伝子	多剤耐性遺伝子 1a のことであり、Mdr1a 遺伝子欠損マウスは <i>Helicobacter bilis</i> の感染により大腸炎を呈する
PASI	乾癬面積及び重篤度指標 (Psoriasis area and severity index)
PASI スコア改善率	PASI スコアのベースラインからの改善率
PASI 50/75/90 反応	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 50%、75%、90%以上減少すること
PASI 100	PASI スコアがベースラインから 100%減少すること
PGA	医師による全般改善度評価 (Physician' s Global Assessment)
sPGA	医師による静的全体評価 (static Physician global assessment) 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤、落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価
Q2W	2 週に 1 回投与
Q4W	4 週に 1 回投与
Q8W	8 週に 1 回投与
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔 (Fridericia 法で補正された QTcF、Bazett 法で補正された QTcB)
Th17 細胞	ヘルパー T 細胞の一つであり、IL-17A、IL-17F 等を産生する細胞
t_{max}	最高血清中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の病態にはインターロイキン (IL) -17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体 (IL-17A/F)、IL-25 (別名 IL-17E) 及び IL-17C が関与していると考えられている^{1~8)}。これらは IL-17 受容体 A に結合して細胞内にシグナルを伝達する。

ルミセフ® [一般名：プロダルマブ (遺伝子組換え)；以下本剤] は、ヒト IL-17 受容体 A に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、ヒト IL-17 受容体 A に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25 (別名 IL-17E) の IL-17 受容体 A を介した生物活性を阻害する薬剤として、国内臨床開発が 2011 年から開始され、2016 年 7 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」、2020 年 11 月に「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に対して承認された。

掌蹠膿疱症は、手掌あるいは足蹠に無菌性膿疱を繰り返し生じる難治性皮膚疾患である。掌蹠膿疱症患者では、健康成人に比べて、末梢血単核細胞中における IL-17 を産生する Th17 細胞の割合の増加及び血清中 IL-17 濃度の上昇^{9, 10)}、並びに病変部皮膚における IL-17 陽性細胞の集積及び IL-17A、IL-17C、IL-17F、IL-23 等の IL-17 関連サイトカインの mRNA の発現亢進が認められている^{10~13)}。こうしたことから、掌蹠膿疱症の病態形成及び病態進展には、IL-17 シグナル経路の活性化が関与することが示唆される。

本剤は IL-17 経路を遮断することで掌蹠膿疱症の有効な治療薬となることが期待されたことから、国内の臨床開発が進められ、2023 年 8 月に「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」に対する承認を新たに取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は世界初のヒト IL-17 受容体 A に選択的に結合する遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及び IL-17C の IL-17 受容体 A への結合を阻害する薬剤である。

(「II.3. 構造式又は示性式」「VI.2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照)

2. 初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する薬剤である。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

3. 本剤は尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者に対し、投与開始後 12 週時点及び 52 週時点の PASI スコア改善率、PASI 50/75/90/100 反応割合が評価された^{注1)}。

(「V.5.(4).1) ■第II相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (国内-002 試験)」

「V.5.(4).2) ■第III相長期投与試験 (国内-003 試験)」の項参照)

4. 本剤は乾癬性関節炎患者に対する ACR20 達成割合、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する全般改善度が評価された^{注2)}。

(「V.5.(4).1) ■第II相プラセボ対照二重盲検比較長期投与試験 (海外-1227 試験)」

「V.5.(4).1) <参考>第III相長期投与試験 (国内-004 試験)」

「V.5.(4).2) ■第III相長期投与試験 (国内-003 試験)」の項参照)

5. 本剤は体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者に対し、投与開始後16週時点のASAS40達成割合が評価された。

（「V.5.(4).1 ■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（国際-006試験）」の項参照）

6. 本剤は掌蹠膿疱症患者に対し、投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量が評価された。

（「V.5.(4).1 ■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験（国内-009試験）」の項参照）

7. クロウン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クロウン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

クロウン病患者を対象とした海外臨床試験において、クロウン病の悪化に関連する事象が報告されている。

（「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

8. 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。

- ・ 重大な副作用：重篤な感染症（0.9%）、好中球数減少（0.7%）、重篤な過敏症（0.02%）
- ・ その他の副作用（5%以上）：上気道感染

（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

注1) 国内-002試験は国内承認外の用量の70mg及び140mg、国内-003試験は国内承認外の用量の140mgの症例が含まれる。

注2) 国内-003試験及び国内-004試験は国内承認外の用量の140mg、海外-1227試験は国内承認外の用量の140mg及び280mgの症例が含まれる。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	（「I.6.RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資料 適正使用ガイド （「XⅢ.備考」の項参照） ・ 患者向け資料 ルミセフ®による治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック （「XⅢ.備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について（平成29年8月31日保医発0831第1号） （「X.14.保険給付上の注意」の項参照）

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6.RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月日：2024年3月1日

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
好中球数減少 重篤な感染症 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 重篤な過敏症	悪性腫瘍 免疫原性 炎症性腸疾患 自殺／自傷行為に関連する事象 間質性肺炎	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要	適正使用に関する納入前の確実な情報提供
特定使用成績調査（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名 :

ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ

(2) 洋名 :

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe

(3) 名称の由来 :

光り輝く健康な肌への願いを込めて、“luminous”（光り輝く）をもとに命名した。

2.一般名

(1) 和名（命名法）:

ブロダルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）:

Brodalumab (Genetical Recombination) (JAN)
brodalumab(r-INN)

(3) ステム（s t e m）:

ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3.構造式又は示性式

ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma 2$ 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質である。

4.分子式及び分子量

分子式：タンパク質部分、4 本鎖： $C_{6360}H_{9810}N_{1706}O_{1996}S_{52}$

重鎖： $C_{2160}H_{3338}N_{576}O_{665}S_{20}$

軽鎖： $C_{1020}H_{1585}N_{277}O_{333}S_6$

分子量：約 147,000

5.化学名（命名法）又は本質

該当しない

6.慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：KHK4827

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液

(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：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

pH：4.5～5.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁴⁾

安定性のまとめ

試験	温度	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	-30℃	ポリカーボネート製容器	60 箇月	規格内
加速試験	5℃	ポリカーボネート製容器	0.5、1、3、6 箇月	規格内
苛酷試験	25℃	ポリカーボネート製容器	0.25、0.5、1、3 箇月	・ 3 箇月時点で類縁物質の増加を認め規格外となった ・ 1 箇月までは規格内

(社内資料)

a) 試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：ELISA

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤（シリンジ入り）

(2) 製剤の外観及び性状：

無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：4.5～5.1

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

容量	1 シリンジ 1.5mL	
有効成分	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	210mg
添加剤	L-グルタミン酸	6.5mg
	L-プロリン	36mg
	ポリソルベート 20	0.15mg

本剤の有効成分ブロダルマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5.混入する可能性のある夾雑物

重合体、切断体 等

6.製剤の各種条件下における安定性¹⁵⁾

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	5℃	/	充填済みシリンジ	36 箇月	規格内
加速試験	25℃	/	充填済みシリンジ	0.25、0.5、1、3、6 箇月	・ 6 箇月時点で類縁物質の増加を認め規格外となった ・ 3 箇月までは規格内
苛酷試験	40℃	/	充填済みシリンジ	3 日、0.25、0.5、1、3 箇月	・ 1 箇月以降で類縁物質の増加を認め規格外となった ・ 0.5 箇月までは規格内
光安定性試験	5℃	b)	充填済みシリンジ	c)	曝光後では類縁物質の増加を認め規格外であった
			充填済みシリンジ/ 二次包装 (遮光)		規格内

(社内資料)

a) 試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量等

b) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

c) 総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²

7.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9.溶出性

該当しない

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

1.5mL [1 シリンジ、注射針：27 ゲージ]

(3) 予備容量 :

該当しない

(4) 容器の材質 :

針 : ステンレス鋼

シリンジ : 硬質ガラス、ブチルゴム、ポリプロピレン

ブリスター : 台紙/ポリエチレンテレフタレート(PET)、金属 成形シート/PET

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

〈掌蹠膿疱症〉

5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

〔解説〕

5.1 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会制定の「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（2019年版）」では、生物製剤の対象患者を以下のよう

に規定していることから設定した。
尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮すべきである。したがって、尋常性乾癬におけるその適応患者とは、シクロスポリンやエトレチナート、メトトレキサート、アプレミラストなどの内服療法、PUVAやナローバンドUVBなどの紫外線療法において、

- (i) 満足のいく治療効果が得られない患者、
- (ii) 副作用が実際に発現しており、十分な用量の内服または照射ができない患者、
- (iii) 治療は有用であるが、減量や中止により容易に再燃を繰り返すため減量中止が困難で、長期にわたる蓄積性副作用が強く懸念される患者、
- (iv) 治療禁忌となるような合併症などの存在により、治療が困難な患者、

などが該当する。いっぽう、進行性の関節破壊をきたす乾癬性関節炎については、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑制することが重要であり、関節破壊進展抑制のエビデンスを有する強力な治療の導入を、早期から考慮することが推奨される。

〔VIII.1.〕の項参照]

<追記：2024年3月改訂時>

「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和5年12月22日付、医薬薬審発1222第5号、医薬安発1222第2号）に基づき、改訂した。

（参考 医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて）

<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T231225I0020.pdf>

5.2、5.3

脊椎関節炎診療の手引き（2020年版）では、生物製剤の対象患者を以下のように規定していることから設定した。

（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者への生物学的製剤使用におけるASAS-EULARの推奨）

- リウマチ専門医による体軸性脊椎関節炎の診断
- CRP上昇および／またはMRIあるいはX線画像による仙腸関節炎の確認*
- 標準治療で効果不十分：

全患者

- ・NSAIDsを4週間以上投与しても効果不十分な場合

末梢性の症状が主症状の患者

- ・グルココルチコイドの局所注射が適切で、1回のグルココルチコイドの局所注射を行ってみても効果不十分な場合
- ・通常はサラゾスルファピリジンの治療を試みるも効果不十分な場合

- 高疾患活動性：ASDAS \geq 2.1またはBASDAI \geq 4

- リウマチ専門医の肯定的な意見

*TNF阻害薬およびIL-17阻害薬を使用するためには、X線学的仙腸関節炎の存在が必須である。

〔VIII.1.〕の項参照]

5.4 国内-009試験の組入れ基準では「手掌又は足蹠の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上」を対象に設定していたことから設定した。

3.用法及び用量

(1)用法及び用量の解説：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠：

臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。（「V.5.(4)検証的試験」の項参照）

4.用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

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

<尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

<強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

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

<掌蹠膿疱症>

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

[解説]

<効能共通>

7.1 国内外臨床試験において、本剤と他の生物製剤の併用、及び他の生物製剤からの切り替えは実施していないことから、安全性及び有効性は確立していないため設定した。

<尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

7.2 海外臨床試験において、本剤を投与された患者の多くで投与開始から12週までに効果が認められたことから、投与開始後12週の時点で本剤の治療計画の継続について判断することが適切と考え、設定した。

<追記：2024年3月改訂時>

「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和5年12月22日付、医薬薬審発1222第5号、医薬安発1222第2号）に基づき、改訂した。

（参考 医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて）

<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T231225I0020.pdf>

<強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

7.3 国際共同臨床試験において、本剤を投与された患者の多くで投与開始から16週までに効果が認められたことから、投与開始後16週の時点で本剤の治療計画の継続について判断することが適切と考え設定した。

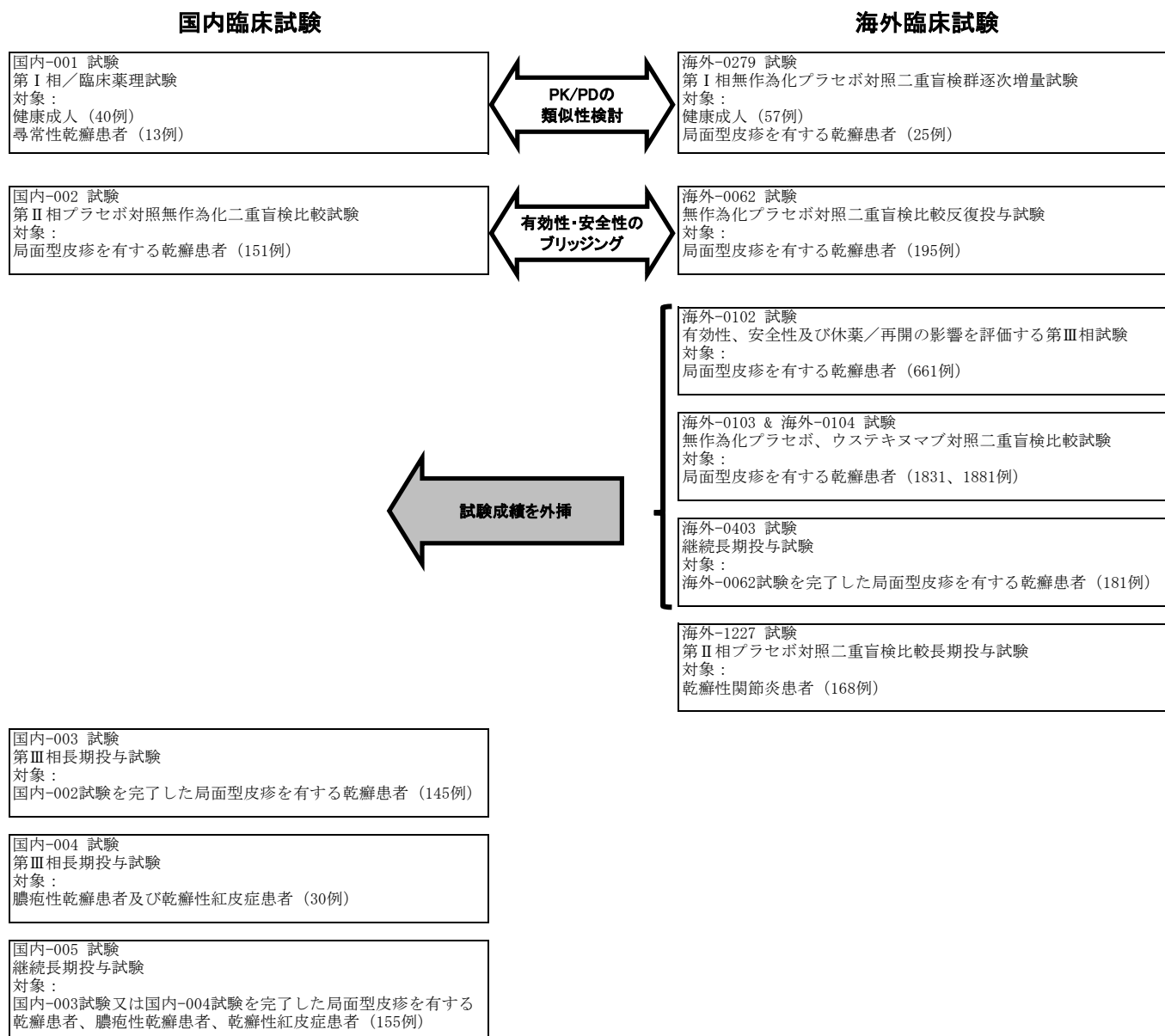
<掌蹠膿疱症>

7.4 国内-009試験において、本剤を投与された患者の多くで投与開始から24週までに効果が認められたことから、投与開始後24週の時点で本剤の治療計画の継続について判断することが適切と考え設定した。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

■臨床データパッケージの概略（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）



■臨床試験一覧（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：評価資料）

実施地域	試験番号 種類	試験デザイン	症例数	試験概要
海外	海外-0307 試験 第 I 相	2 剤 2 期クロス オーバー	145 例	健康成人を対象とした、プレフィル ドシリンジ SC 投与時（1.5mL vs. 1mL+0.5mL）の生物学的同等性の 検討
	海外-0337 試験 第 I 相	1 剤 2 期投与	26 例	健康成人を対象とした薬物動態パラ メータの個体内変動の検討
国内	国内-001 試験 第 I 相	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 プラセボ：10 例 プロダルマブ：30 例 70~420mg SC 各 6 例 210mg IV 6 例 尋常性乾癬患者 プロダルマブ：13 例 140mg SC 6 例 350mg SC 7 例	健康成人及び乾癬患者を対象とし た、単回（SC 又は IV）投与時の安 全性、忍容性、薬物動態の検討、及 び探索的な薬力学及び有効性の検討
海外	海外-0279 試験 第 I 相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	健康成人 プラセボ：14 例 プロダルマブ：43 例 70~420mg SC 各 6 例 21mg IV 3 例 210mg IV 4 例 700mg IV 6 例 局面型皮疹を有する乾 癬患者 プラセボ：5 例 プロダルマブ：20 例 140mg SC 4 例 350mg SC 8 例 700mg IV 8 例	健康成人及び尋常性乾癬患者を対象 とした、単回（SC 又は IV）投与時 の安全性、忍容性、薬物動態の検 討、及び探索的な薬力学の検討
	海外-0184 試験 第 I 相	非盲検	第 1 集団（ミダゾラム 併用群）：21 例 第 2 集団（プロダルマ ブ単独群）：10 例	尋常性乾癬患者を対象とした、プロ ダルマブとミダゾラムの相互作用及 びプロダルマブ単回投与時の薬物動 態の検討
国内	国内-002 試験 第 II 相 ブリッジング 試験	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	プラセボ：38 例 プロダルマブ：113 例 70mg Q2W 39 例 140mg Q2W 37 例 210mg Q2W 37 例	局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常 性乾癬、乾癬性関節炎）を対象とし た、有効性、安全性及び薬物動態の 検討
海外	海外-0062 試験 第 II 相 ブリッジング対 象試験	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	プラセボ：37 例 プロダルマブ：158 例 70mg Q2W 38 例 140mg Q2W 39 例 210mg Q2W 40 例 280mg Q4W 41 例	局面型皮疹を有する乾癬患者を対象 とした、安全性、忍容性及び有効性 の検討
	海外-0102 試験 第 III 相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 休薬／再投与	プラセボ：220 例 プロダルマブ：441 例 140mg Q2W 219 例 210mg Q2W 222 例	局面型皮疹を有する乾癬患者を対象 とした、有効性、安全性及び休薬/ 再開の影響の検討

実施地域	試験番号種類	試験デザイン	症例数	試験概要
海外	海外-0103 試験 第Ⅲ相	無作為化 二重盲検 プラセボ・ウス テキスマブ対照 並行群間比較 頻度変更	プラセボ：309 例 ウステキスマブ：300 例 プロダルマブ：1219 例 140mg Q2W 607 例 210mg Q2W 612 例	局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、プロダルマブの有効性及び安全性をプラセボ及びウステキスマブと比較した検討
	海外-0104 試験 第Ⅲ相	無作為化 二重盲検 プラセボ・ウス テキスマブ対照 並行群間比較 頻度変更	プラセボ：313 例 ウステキスマブ：313 例 プロダルマブ：1248 例 140mg Q2W 626 例 210mg Q2W 622 例	局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、プロダルマブの有効性及び安全性をプラセボ及びウステキスマブと比較した検討
	海外-1227 試験 第Ⅱ相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 長期投与	プラセボ：55 例 プロダルマブ：112 例	乾癬性関節炎患者を対象とした、反復投与時の安全性、忍容性及び有効性の検討
国内	国内-003 試験 第Ⅲ相	非盲検 長期投与	プロダルマブ：145 例 140mg Q2W 73 例 210mg Q2W 72 例	国内-002 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、長期投与における安全性及び有効性の検討
海外	海外-0403 試験 第Ⅱ相	非盲検 長期投与	181 例	海外-0062 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、長期投与における安全性及び有効性の検討
国内	国内-004 試験 第Ⅲ相	非盲検 長期投与	膿疱性乾癬患者：12 例 乾癬性紅皮症患者：18 例	膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした、長期投与における有効性及び安全性の検討
	国内-005 試験 第Ⅲ相	非盲検 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者：129 例 膿疱性乾癬患者：10 例 乾癬性紅皮症患者：16 例	国内-003 試験、国内-004 試験をそれぞれ完了した患者を対象とした、プロダルマブの投与間隔を2週に1回投与（Q2W）より延長して長期投与した際の安全性及び有効性の検討

■臨床試験一覧（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：参考資料）

実施地域	試験番号種類	試験デザイン	症例数	試験概要
海外	海外-0106 試験 第Ⅰ相	無作為化 4 剤 4 期クロス オーバー 非盲検	80 例	健康成人を対象とした、オートインジェクターを用いて皮下投与した際の安全性、忍容性、受容度及び性能に関する検討
	海外-0203 試験 第Ⅱ相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	プラセボ：76 例 プロダルマブ：226 例 140mg Q2W 74 例 210mg Q2W 76 例 280mg Q4W 76 例	コントロール不良の喘息患者を対象とした安全性及び有効性の検討
	海外-0264 試験 第Ⅰ/Ⅱ相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	プラセボ：10 例 プロダルマブ：30 例 (各 6 例)	関節リウマチ患者を対象とした、反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性の検討

実施地域	試験番号種類	試験デザイン	症例数	試験概要
海外	海外-0061 試験 第Ⅱ相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	プラセボ：63 例 プロダルマブ：189 例 (各 63 例)	メトトレキサートでは効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、反復投与時の安全性、忍容性及び有効性の検討
	海外-0402 試験 第Ⅱ相	非盲検 長期投与	プロダルマブ：211 例 (210mg Q2W)	関節リウマチ患者を対象とした、長期投与試験による反復投与時の安全性及び有効性の検討
	海外-0072 試験 第Ⅱ相	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	プラセボ：32 例 プロダルマブ：96 例 210mg Q4W 31 例 350mg Q4W 32 例 700mg Q4W 33 例	クローン病患者を対象とした、単回投与時の安全性、忍容性及び有効性の検討
	海外-0008 試験 第Ⅱ相	非盲検 長期投与	プロダルマブ：67 例 (350mg Q4W)	クローン病患者を対象とした、安全性及び有効性の長期投与評価

■臨床試験一覧（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：評価資料）

実施地域	試験番号種類	試験デザイン	症例数	試験概要
日本・韓国・台湾	国際-006 試験 第Ⅲ相	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検継続投与	プラセボ：79 例 (日本人：15 例) ・強直性脊椎炎患者：62 例 ・X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者：16 例 ・いずれにも分類されない患者：1 例 プロダルマブ：80 例 (日本人：15 例) ・強直性脊椎炎患者：63 例 ・X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者：17 例	体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした、有効性及び安全性の検討

■臨床試験一覧（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：参考資料）

実施地域	試験番号種類	試験デザイン	症例数	試験概要
海外	海外-1227 試験 第Ⅱ相	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	プラセボ：55例 プロダルマブ：112例	乾癬性関節炎患者を対象とした、反復投与時の安全性及び有効性の検討
	海外-0406 試験 第Ⅲ相	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	プラセボ：159例 プロダルマブ：316例	乾癬性関節炎患者を対象とした、反復投与時の有効性、安全性及び骨破壊進行に対する効果の検討
	海外-0144 試験 第Ⅲ相	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	プラセボ：161例 プロダルマブ：323例	乾癬性関節炎患者を対象とした、有効性及び安全性の検討

■臨床試験一覧（掌蹠膿疱症：評価資料）

実施地域	試験番号種類	試験デザイン	症例数	試験概要
国内	国内-009 試験 第Ⅲ相	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検比較 非盲検継続投与	プラセボ：63例 ^a プロダルマブ：63例	掌蹠膿疱症患者を対象とした、有効性及び安全性の検討

a：mITT、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団（すべて同一集団）として62例

(2) 臨床薬理試験：

1) 第 I 相／臨床薬理試験（国内-001 試験）^{16, 17)}

健康成人男性及び中等度～重度の乾癬患者を対象に、本剤もしくはプラセボを単回皮下又は単回静脈内投与した。健康成人では、本剤もしくはプラセボを単回皮下投与又は単回静脈内投与した〔各本剤皮下投与群〔70、140、210、420mg〕各 6 例、本剤静脈内投与群〔210mg〕6 例、プラセボ群^{注)} 10 例〕。また、乾癬患者では、本剤を単回皮下投与した〔140mg 投与群 6 例、350mg 投与群 7 例〕。

注) プラセボは単回皮下投与もしくは単回静脈内投与

【安全性】

本剤もしくはプラセボが投与されたいずれの患者でも、臨床的に問題となる副作用は発現しなかった。重篤な副作用は認められなかった。本剤を投与されたすべての患者で、抗プロダルマブ抗体は陰性であった。

【薬力学】

健康成人、乾癬患者に本剤を投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率 (RO) を検討した結果、いずれの投与群でも、初回測定時点 (静脈内投与：Day1 (0.5 時間)、皮下投与：Day3) での RO の平均値は 86.0～94.7%であった。また、本剤投与後の初回測定時点以降は、投与量に依存して RO が高値を示す期間が延長した。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

2) 第 I 相無作為化プラセボ対照二重盲検群逐次増量試験 (海外-0279 試験)¹⁸⁾

健康成人及び中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に本剤を単回皮下又は静脈内投与した。

健康成人群では本剤を 43 例 (7、21、70、210、420mg 皮下投与及び 700mg 静脈内投与：各 6 例、21mg 静脈内投与：3 例、210mg 静脈内投与：4 例)、プラセボ^{注)} を 14 例にそれぞれ単回投与した。また、乾癬患者群では本剤を 20 例 (140mg 皮下投与：4 例、350mg 皮下投与及び 700mg 静脈内投与：各 8 例)、プラセボ^{注)} を 5 例にそれぞれ単回投与した。

注) プラセボは単回皮下投与もしくは単回静脈内投与

【安全性】

発現した副作用の重症度はいずれも有害事象共通用語規準 (CTCAE) の Grade1 又は 2 であり、重篤な副作用及び治験の中止に至った副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に問題となるような変動は認められなかった。更に、抗プロダルマブ結合抗体が散見されたものの抗プロダルマブ中和抗体は認められなかった。

【薬力学】

すべての健康成人及び乾癬患者で本剤投与後の初回採血時点 (Day3、5 又は 8) に RO は最大となった。健康成人 (21、210、700mg 静脈内投与及び 70、210、420mg 皮下投与) 及び乾癬患者 (700mg 静脈内投与及び 140、350mg 皮下投与) では、

本剤投与後の初回測定時点で RO の平均値は 90%超であった。本剤の用量に相関して、RO は長期間高値を維持した。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

<参考> ¹⁹⁾

本剤は国内の申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

本剤は IL-17RA に対するモノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャンネルには作用しないと考えられる。また、第 I 相臨床試験（海外-0279 試験）において、QTcF と血清中プロダルマブ濃度（0.05～300µg/mL）の関連性は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

■ 第Ⅱ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

(国内-002 試験〔ブリッジング試験〕)²⁰⁾

試験デザイン

無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

対象

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎）

主な登録基準

- ・ 6 ヶ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者
- ・ 光線療法若しくは全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、又はこれらの療法の対象と判断される患者
- ・ 事前検査時及び本登録時の BSA が 10%以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者

主な除外基準

- ・ 乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬物由来の乾癬（β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者
- ・ 事前検査時に、治験薬の乾癬に対する評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚状態を有する患者（例：湿疹）
- ・ 治験期間中に外科的治療を予定している患者

試験方法

患者をプラセボ群又は本剤群に無作為に割付け、プラセボ又は本剤（70、140、210mg）を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与した。

主要評価項目

- ・ 12 週における PASI スコア改善率

主な副次評価項目

- ・ 12 週における PASI 50/75/90/100 反応割合
- ・ 12 週における BSA 変化量
- ・ 12 週における ACR 20 達成割合（事前検査時に乾癬性関節炎と診断された患者のみ）

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

プラセボ群：38（38）例、本剤群：70mg 群 39（39）例、140mg 群 37（37）例、210mg 群 37（37）例

結果

● 主要評価項目

- ・ 12 週における PASI スコア改善率

12 週における PASI スコア改善率^{注1)} は、プラセボ群では 9.43±45.44%（平均値±標準偏差、以下同様）であり 70、140、210mg 群でそれぞれ、37.68±46.81%、82.23±28.14%、96.76±7.38% であった。いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して有意に高かった（ $p < 0.001$; Williams' test）。また、本剤群とプラセボ群に対する平均値との差（95%信頼区間^{注2)}、以下同様）は 70、140、210mg 群でそれぞれ、28.25%（12.05～44.45%）、72.80%（56.39～

89.22%)、87.34% (70.92~103.75%) であり、本剤の投与量依存的に高値を示した。

注 1) 12 週における PASI スコアが欠測の場合は、本登録時の値で補完 (Baseline Value Carried Forward : BVCF) し、12 週における PASI スコア改善率は 0 として取り扱った。

注 2) 分散分析により算出。

(表「投与 12 週後の PASI スコア改善率及び PASI 75/90/100 反応割合」も参照)

● **主な副次評価項目**

・ **12 週における PASI 50/75/90/100 反応割合**

12 週における PASI 50/75/90/100 反応は、プラセボ群でそれぞれ 38 例中 7 例 (18.4%)、3 例 (7.9%)、1 例 (2.6%)、0 例 (0%) に認められ、70 mg 群でそれぞれ 39 例中 14 例 (35.9%)、10 例 (25.6%)、6 例 (15.4%)、1 例 (2.6%)、140mg 群でそれぞれ 37 例中 31 例 (83.8%)、29 例 (78.4%)、24 例 (64.9%)、13 例 (35.1%)、210mg 群でそれぞれ 37 例中 37 例 (100%)、35 例 (94.6%)、34 例 (91.9%)、22 例 (59.5%) に認められた。12 週における PASI 50/75/90/100 反応割合は、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して高く、本剤の投与量に依存して各反応割合は上昇した。

投与 12 週後の PASI スコア改善率及び PASI 75/90/100 反応割合

	プラセボ 38 例	70mg 39 例	140mg 37 例	210mg 37 例
PASI スコア改善率 (%) #				
平均値 ± 標準偏差	9.4 ± 45.4	37.7 ± 46.8	82.2 ± 28.1	96.8 ± 7.4
プラセボとの差 (95%信頼区間)	—	28.3 (12.1, 44.5)	72.8 (56.4, 89.2)	87.3 (70.9, 103.8)
P 値	—	<.001	<.001	<.001
PASI 75 反応##	7.9% (3/38 例)	25.6% (10/39 例)	78.4% (29/37 例)	94.6% (35/37 例)
PASI 90 反応##	2.6% (1/38 例)	15.4% (6/39 例)	64.9% (24/37 例)	91.9% (34/37 例)
PASI 100 反応##	0% (0/38 例)	2.6% (1/39 例)	35.1% (13/37 例)	59.5% (22/37 例)

#欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P 値は Williams' test で算出。

##脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

・ **12 週における BSA 変化量**

12 週における本登録時からの BSA の変化量は、プラセボ群で 0.21±14.71% であり、70、140、210mg 群で、それぞれ 10.54±20.59%、30.73±20.37%、39.01±23.50% であった。12 週における BSA 変化量は、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して高く、投与量に依存して高値を示した。

・ 12 週における ACR 20 達成割合（乾癬性関節炎患者のみ）

最大の解析対象集団のうち事前検査時に乾癬性関節炎と診断された患者^{注4)}（プラセボ群 5 例、70mg 群 5 例、140mg 群 5 例、210mg 群 4 例）を対象とした 12 週における ACR 20 は、プラセボ群では認められなかったが、70、140、210mg 群で、それぞれ 1 例（20.0%）、2 例（40.0%）、4 例（100%）に認められた。

注4) 本登録時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の患者は除く。

● **安全性**

副作用は、プラセボ群で 38 例中 7 例（18.4%）、本剤群全体で 113 例中 39 例（34.5%）に発現した。本剤の投与群別では、70mg 群で 39 例中 11 例（28.2%）、140mg 群で 37 例中 13 例（35.1%）、210mg 群で 37 例中 15 例（40.5%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「悪寒」、「鼻咽頭炎」、「足部白癬」、「気管支炎」、「気管支肺炎」、「膀胱炎」、「手足口病」、「細菌性肺炎」、「口腔ヘルペス」、「感覚鈍麻」が各 1 例（2.6%）に発現したが、複数の患者に発現した事象は認められなかった。本剤群で「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「血中ビリルビン増加」、「錯感覚」、「皮脂欠乏症」が各 2 例（1.8%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 例（0.9%）に発現した。

重篤な副作用は、プラセボ群では認められなかったが、本剤群全体では 3 例（2.7%）（70mg 群 2 例（5.1%）、210mg 群 1 例（2.7%））に発現した。事象別では、70mg 群で「乾癬」及び「心筋梗塞」が各 1 例（2.6%）、210mg 群で「穿孔性虫垂炎」が 1 例（2.7%）に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■ **無作為化プラセボ対照二重盲検比較反復投与試験**

（海外-0062 試験【ブリッジング対象試験】）（外国人）²¹⁾

試験デザイン

無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

対象

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者

主な登録基準

- ・ 6 ヶ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者
- ・ 光線療法若しくは全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、又はこれらの療法の対象と判断された患者
- ・ 事前検査時及びベースライン（初回投与前）時に BSA が 10%以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者

主な除外基準

- ・ 乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬剤性乾癬又は薬剤性乾癬増悪と診断された患者
- ・ 事前検査時に、試験薬の乾癬に対する評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚状態（湿疹、滴状乾癬等）を有する患者
- ・ 治験期間中に外科的治療を予定している患者

試験方法

患者を以下のいずれかの群に割付け、プラセボ又は本剤を皮下投与した。

- ・70、140、210mg 群：それぞれ本剤 70、140、210mg を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与した。
- ・280mg 群：本剤 280mg を初回、4 週及び 8 週、プラセボを初回、2、6 週及び 10 週に皮下投与した。
- ・プラセボ群：プラセボを 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与した。

主要評価項目

- ・12 週におけるベースラインからの PASI スコア改善率

主な副次評価項目

- ・12 週における PASI 75 反応割合及び PASI 50/90/100 反応割合

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

プラセボ群：38（37）例

本剤群：70mg 群 39（38）例、140mg 群 39（39）例、210mg 群 40（40）例、280mg 群 42（41）例

結果

●主要評価項目

- ・12 週におけるベースラインからの PASI スコア改善率

12 週における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 16.0±27.0%（平均値±標準偏差、以下同様）であった。各本剤群では、70mg 群で 45.0±41.7%であったが、140、210、280mg 群ではそれぞれ 85.9±22.5%、86.3±27.6%、76.0±32.7%と高値であった。また、中央値は 70mg 群では 53.7%であったが、その他の本剤群ではいずれも 90%を超えており、210mg 群では 100%であった。各本剤群とプラセボ群との比較では、いずれにおいても統計学的有意差（ $p<0.0001^a$ ）が認められた。なお、本剤群間の比較では 70mg 群と他の投与群の間にはいずれも統計学的有意差（ $p<0.0001^a$ ）が認められたが、他の本剤群の間では有意差は認められなかった。

なお、各本剤群で 16 週においても効果が持続していたものの、12 週と比較して効果は減弱した。

●主な副次評価項目

- ・12 週における PASI 75 反応割合及び PASI 50/90/100 反応割合

12 週において、プラセボ群では PASI 75 反応患者は認められず PASI 75 反応割合は 0%であった。各本剤群の PASI 75 反応割合は、70mg 群で 33.3%であったが、140、210、280mg 群ではそれぞれ 76.9%、82.5%、66.7%と高値であった。各本剤群とプラセボ群との比較では、いずれも $p<0.0001^a$ であった。各本剤群の PASI 50 及び 90 反応割合についても、70mg 群と比較して 140、210、280mg 群で高値であった。PASI 100 反応割合は、210mg 群で 62.5%と、他の本剤群（10.3～38.5%）と比較して高かった。

なお、各本剤群で 16 週においても効果が持続していたものの、12 週と比較して効果は減弱した。

a)解析手法は p51 参照

●安全性

副作用は、70、140、210、280mg 群でそれぞれ 38 例中 10 例 (26.3%)、39 例中 12 例 (30.8%)、40 例中 15 例 (37.5%)、41 例中 10 例 (24.4%)、全体では 158 例中 47 例 (29.7%) に、プラセボ群で 37 例中 7 例 (18.9%) に発現した。本剤群全体において、事象別には「注射部位紅斑」が最も多く 9 例 (5.7%) に発現した。次いで、「注射部位疼痛」が 6 例 (3.8%)、「疲労」及び「上気道感染」が各 5 例 (3.2%)、「悪心」が 4 例 (2.5%)、「注射部位硬結」、「注射部位腫脹」、「せつ」及び「頭痛」が各 3 例 (1.9%) に発現した。これらの多く発現した事象のうち、「注射部位紅斑」は 210 及び 280mg 群での発現割合がそれぞれ 7.5% 及び 9.8% と、他の投与量 (2.6%) より高かった。

重篤な副作用は、プラセボ群では認められなかったが、210mg 群で「好中球減少症」が 1 例 (2.5%) に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】:

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■有効性、安全性及び休薬／再開の影響を評価する第Ⅲ相試験

（海外-0102 試験）（外国人）²²⁾

試験デザイン

無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、休薬/再投与

対象

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者

主な登録基準

- ・ 6 ヶ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者
- ・ 事前検査時及び投薬開始時に、BSA が 10% 以上、PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上の患者
- ・ 結核の既往がない患者

主な除外基準

- ・ 事前検査時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬又は薬剤性乾癬と診断された患者、若しくは治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者
- ・ 事前検査時から 52 週までに外科的手術が予定されている患者
- ・ 活動的な感染症を有する患者又は以下に該当する患者
 - i) 投薬開始前 28 日以内に抗生剤・抗菌剤の全身投与が必要な活動性感染症に罹患した患者
 - ii) 投薬開始前 8 週間以内に入院又は抗生剤・抗菌剤の静脈治療を要する重大な感染症に罹患した患者
 - iii) 治験責任医師等が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症に罹患した患者

試験方法

本試験では導入期（0 [初回] ～12 週）、休薬/再投与期（12～52 週）を設定した注）。

・導入期

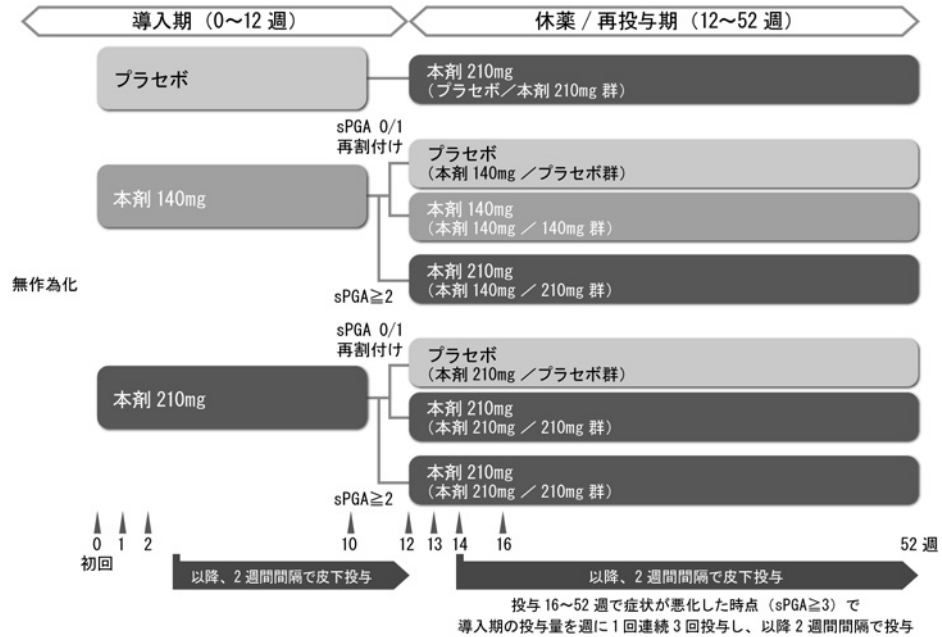
プラセボ、本剤 140mg、210mg を初回、1 及び 2 週、以降 2 週間間隔で 12 週間皮下投与

・休薬/再投与期

プラセボ、本剤 140mg、210mg を 12、13 及び 14 週、以降 2 週間間隔で 52 週間皮下投与

※盲検性を維持するため、13 週は導入期にプラセボが投与された患者には本剤 210mg、本剤が投与された患者にはプラセボを投与した。

※16 週以降に疾患が再発した場合（sPGA \geq 3）は、再投与として、導入期の本剤投与量を週に 1 回連続 3 回投与し、それ以降は 2 週に 1 回投与とした。なお、再投与を行ったにも関わらず効果が不十分な患者（sPGA \geq 3 を 1 回確認又は sPGA \geq 2 が 4 週間以上継続）はレスキュー投与として、本剤 210mg を 2 週に 1 回皮下投与した。



注)本試験では長期投与期（52 週～最大 264 週）も設定されているが、申請では 52 週でデータカットオフした成績をまとめているため、長期投与期の結果については記載していない。

主要評価項目

- ・ 12 週における PASI 75 反応割合
- ・ 12 週における sPGA 0/1 割合

主な副次評価項目

- ・ 12 週における PASI 100 反応割合
- ・ 12 週における sPGA 0 割合
- ・ 52 週における sPGA 0/1 割合

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

661(661)例

結果

●主要評価項目

・12週における PASI 75 反応割合

12週における PASI 75 反応割合は、本剤 210mg 群で 222 例中 185 例 (83.3%)、140mg 群で 219 例中 132 例 (60.3%) であり、いずれもプラセボ群の 220 例中 6 例 (2.7%) と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^a$)。

・12週における sPGA 0/1 割合

12週における sPGA 0/1 の割合は、本剤 210mg 群で 222 例中 168 例 (75.7%)、140mg 群で 219 例中 118 例 (53.9%) であり、いずれもプラセボ群の 220 例中 3 例 (1.4%) と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^a$)。

●主な副次評価項目

・12週における PASI 100 反応割合

12週における PASI 100 反応割合は、本剤 210mg 群で 222 例中 93 例 (41.9%)、140mg 群で 219 例中 51 例 (23.3%) であり、いずれもプラセボ群の 220 例中 1 例 (0.5%) と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^a$)。

・12週における sPGA 0 割合

12週における sPGA 0 の割合は、210mg 群で 222 例中 93 例 (41.9%)、140mg 群で 219 例中 51 例 (23.3%) であり、いずれもプラセボ群の 220 例中 1 例 (0.5%) と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^a$)。

・52週における sPGA 0/1 割合

導入期に 210mg 群に無作為割り付けされた患者のうち、休薬/再投与期にプラセボ群に再割り付けされ、それ以降本剤を投与されなかった患者では、52週に sPGA 0/1 を示す患者は存在しなかった。一方、休薬/再投与期に 210mg 群に再割り付けされた患者の 52週における sPGA 0/1 割合は、83 例中 69 例 (83.1%) であった。

また、導入期に 140mg 群に無作為割り付けされた患者のうち、休薬/再投与期にプラセボ群に再割り付けされた患者の 52週における sPGA 0/1 割合は、59 例中 3 例 (5.1%) であった。これに対し、休薬/再投与期に 140mg 群に再割り付けされた患者の 52週における sPGA 0/1 割合は、57 例中 40 例 (70.2%) であった。

a)解析手法は p51 参照

●安全性

導入期では、本剤 210mg 群、140mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 222 例中 40 例 (18.0%)、219 例中 44 例 (20.1%)、220 例中 24 例 (10.9%) に副作用が発現した。事象別では、本剤群で「鼻咽頭炎」及び「上気道炎」が各 10 例 (2.3%) に発現した。

52週までに発現した副作用の発現率は、本剤群で 90.7/100 人年であった。52週までに発現した主な副作用は導入期と同様であり、本剤群で「鼻咽頭炎」が 7.0/100 人年、「上気道炎」が 6.4/100 人年であった。52週までに認められた臨床検査値異常は、「好中球減少症」が 2 件 (1 件は導入期 140mg で休薬期 210mg 投与された群、1 件は導入期及び休薬期に 210mg 投与された群)、「好中球数減少」が 2 件 (2 件とも導入期及び休薬期に 210mg 投与された群) であり、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。

導入期に発現した重篤な副作用として、本剤 140mg 群で「発熱」が 1 例 (0.5%)、210mg 群で「蜂巣炎」が 1 例 (0.5%) に発現したが、プラセボ群では重篤な副作用は認められなかった。また、52 週までに発現した重篤な副作用の発現率は、本剤群で 2.1/100 人年であった。

なお、52 週までに死亡に至った副作用は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■無作為化プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験

（海外-0103 試験）（外国人）^{23, 24)}

試験デザイン

無作為化、二重盲検、プラセボ・ウステキヌマブ対照、並行群間比較、頻度変更対象

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者

主な登録基準・除外基準

海外-0102 試験に準じる

試験方法

本試験では、導入期（0 [初回] ～12 週）、維持期（12～52 週）を設定した^{注)}。

・**導入期**

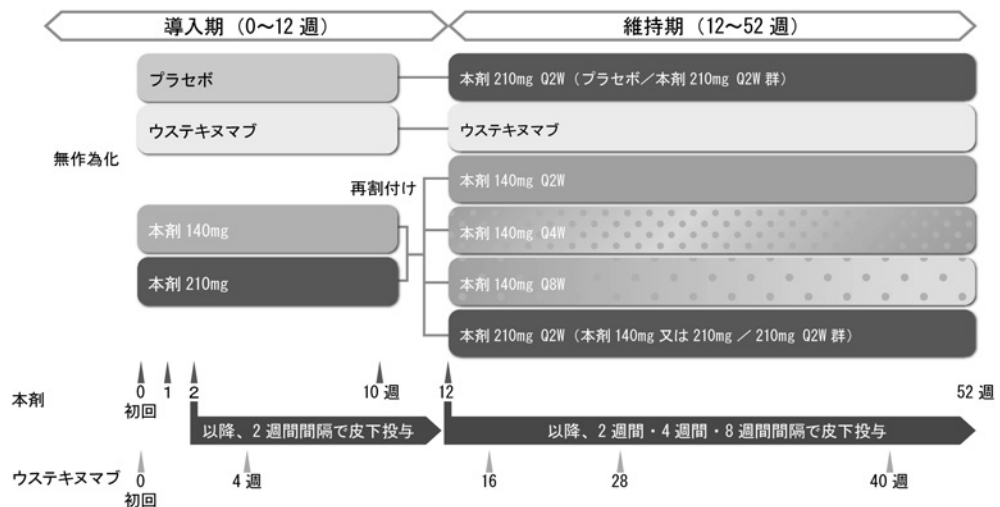
プラセボ、本剤 140mg、210mg を初回、1 及び 2 週、以降 2 週間間隔で 12 週間皮下投与又はウステキヌマブ（投与量：体重 100kg 以下は 45mg、100kg 超は 90mg、以下同様）を初回及び 4 週に皮下投与

※本試験はダブルダミー法で行った。

・**維持期**

本剤 140mg を 2 週、4 週又は 8 週間間隔で 52 週まで皮下投与、本剤 210mg を 2 週間間隔で 52 週まで皮下投与、又はウステキヌマブを 16 週、28 週及び 40 週に皮下投与。

※投与 12 週に再割り付けされた患者及びウステキヌマブ群に割り付けられた患者のうち、投与 16 週以降に効果が不十分な患者（sPGA \geq 3 を 1 回確認又は sPGA \geq 2 が 4 週間以上継続）はレスキュー投与期に移行した。投与 16 週では、レスキュー投与期以降条件を満たしたすべての患者に本剤 210mg を 2 週間間隔で皮下投与した。投与 16 週以降、投与 52 週までの期間にレスキュー移行条件を満たした患者には、本剤群の患者には本剤 210mg を 2 週間間隔で皮下投与し、ウステキヌマブ群の患者にはウステキヌマブ投与を継続した。



注)本試験では長期投与期 (52 週～最大 264 週) も設定されているが、申請では 52 週でデータカットオフした成績をまとめているため、長期投与期の結果については記載していない。

主要評価項目

i) プラセボ群との比較

- ・ 12 週における PASI 75 反応割合
- ・ 12 週における sPGA 0/1 割合

ii) ウステキヌマブ群との比較

- ・ 12 週における PASI 100 反応割合

主な副次評価項目

i) プラセボ群との比較

- ・ 12 週における PASI 100 反応割合
- ・ 12 週における sPGA 0 割合

ii) ウステキヌマブ群との比較

- ・ 12 週における 140mg 群の PASI 100 反応割合
- ・ 12 週における 210mg 群及び Weight-Based 群^{注)} の PASI 75 反応割合

注) 140mg 群で体重 100kg 以下の患者及び 210mg 群で体重 100kg 超の患者群

維持期評価項目

- ・ 52 週における sPGA 0/1 割合

症例数 (最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

1831(1828)例

結果

●主要評価項目

i) プラセボ群との比較

- ・ 12 週における PASI 75 反応割合

12 週における PASI 75 反応割合はプラセボ群で 309 例中 25 例 (8.1%)、本剤 140mg 群で 610 例中 406 例 (66.6%)、210mg 群で 612 例中 528 例 (86.3%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a)}$ 。

・ 12 週における sPGA 0/1 割合

12 週における sPGA 0/1 の割合はプラセボ群で 309 例中 12 例 (3.9%)、140mg 群で 610 例中 354 例 (58.0%)、210mg 群で 612 例中 481 例 (78.6%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a)}$)。

ii) ウステキヌマブ群との比較

・ 12 週における PASI 100 反応割合

12 週における PASI 100 反応割合は、ウステキヌマブ群で 300 例中 65 例 (21.7%)、本剤 210mg 群で 612 例中 272 例 (44.4%) Weight-Based 群で 610 例中 205 例 (33.6%) であり、各本剤群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a)}$)。

● 主な副次評価項目

i) プラセボ群との比較

・ 12 週における PASI 100 反応割合

12 週における PASI 100 反応割合は、プラセボ群で 309 例中 2 例 (0.6%)、本剤 140mg 群で 610 例中 157 例 (25.7%)、210mg 群で 612 例中 272 例 (44.4%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a)}$)。

・ 12 週における sPGA 0 割合

12 週における sPGA 0 の割合は、プラセボ群で 309 例中 2 例 (0.6%)、本剤 140mg 群で 610 例中 157 例 (25.7%)、210mg 群で 612 例中 274 例 (44.8%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a)}$)。

ii) ウステキヌマブ群との比較

・ 12 週における 140mg 群の PASI 100 反応割合

12 週における PASI 100 反応割合は、ウステキヌマブ群で 300 例中 65 例 (21.7%)、本剤 140mg 群で 610 例中 157 例 (25.7%) であった ($p = 0.078^{a)}$)。

・ 12 週における 210mg 群及び Weight-Based 群の PASI 75 反応割合

12 週における PASI 75 反応割合は、ウステキヌマブ群で 300 例中 210 例 (70.0%)、本剤 210mg 群で 612 例中 528 例 (86.3%)、Weight-Based 群で 610 例中 470 例 (77.0%) であった。これらの比較は、あらかじめ規定されていた検定順序に従うことになるため、12 週における PASI 100 反応のウステキヌマブ群と本剤 140mg 群の比較と同様、差は認められなかった ($p = 0.078^{a}$)。なお、nominal p-value は 210mg 群及び Weight-Based 群でそれぞれ $p < 0.001^{a}$ 及び $p = 0.026^{a}$ であった。

● 維持期評価項目

・ 52 週における sPGA 0/1 割合

52 週における sPGA 0/1 割合は、210mgQ2W 群で 334 例中 209 例 (62.6%)、140mgQ2W 群で 337 例中 144 例 (42.7%)、140mgQ4W 群で 335 例中 30 例 (9.0%)、140mgQ8W 群で 168 例中 8 例 (4.8%) であった。210mgQ2W 群では、140mgQ2W 群、140mgQ4W 群、140mgQ8W 群のいずれとの比較においても有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a}$)。また、140mgQ2W 群では、140mgQ4W 群及び 140mgQ8W 群との比較において有意に高い割合を示した ($p < 0.001^{a}$)。

a) 解析手法は p51 参照

●安全性

導入期での副作用は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140mg 群、210mg 群（以下同順）で、それぞれ 309 例中 41 例（13.3%）、300 例中 48 例（16.0%）、607 例中 124 例（20.4%）、612 例中 142 例（23.2%）に発現した。52 週までの副作用の発現率は、本剤群で 88.4/100 人年であった。

導入期での重篤な副作用はプラセボ群の 1 例（0.3%）、140mg 群の 2 例（0.3%）、210mg 群の 1 例（0.2%）で発現し、本剤群では、140mg 群で「蜂巣炎」「不安定狭心症」、210mg 群で「蜂巣炎」が各 1 例（0.2%）に認められた。また、本剤群で 52 週までに発現した重篤な副作用の発現率は 1.3/100 人年であった。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■無作為化プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験

（海外-0104 試験）（外国人）^{24, 25)}

試験デザイン及び試験方法

海外-0103 試験に準じる

対象

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者

主な登録基準・除外基準

海外-0102 試験に準じる

主要評価項目

i) プラセボ群との比較

- ・ 12 週における PASI 75 反応割合
- ・ 12 週における sPGA 0/1 割合

ii) ウステキヌマブ群との比較

- ・ 12 週における PASI 100 反応割合

主な副次評価項目

i) プラセボ群との比較

- ・ 12 週における PASI 100 反応割合及び sPGA 0 割合

ii) ウステキヌマブ群との比較

- ・ 12 週における 140mg 群の PASI 100 反応割合
- ・ 12 週における 210mg 群及び Weight-Based 群^{注)} の PASI 75 反応割合

注) 140mg 群で体重 100kg 以下の患者及び 210mg 群で体重 100kg 超の患者群

維持期評価項目

- ・ 52 週における sPGA 0/1 割合

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

1881(1874)例

結果

●主要評価項目

i) プラセボ群との比較

・12週における PASI 75 反応割合

12週における PASI 75 反応割合は、プラセボ群で 315 例中 19 例 (6.0%)、本剤 140mg 群で 629 例中 435 例 (69.2%)、210mg 群で 624 例中 531 例 (85.1%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^{a)}$)。 (表「投与 12 週後の PASI 75/100 反応割合」も参照)

・12週における sPGA 0/1 割合

12週における sPGA 0/1 の割合はプラセボ群で 315 例中 13 例 (4.1%)、本剤 140mg 群で 629 例中 377 例 (59.9%)、210mg 群で 624 例中 497 例 (79.6%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^{a)}$)。

ii) ウステキヌマブ群との比較

・12週における PASI 100 反応割合

12週における PASI 100 反応割合は、ウステキヌマブ群で 313 例中 58 例 (18.5%)、210mg 群で 624 例中 229 例 (36.7%)、Weight-Based 群で 628 例中 191 例 (30.4%) であり、各本剤群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^{a)}$)。

(表「投与 12 週後の PASI 75/100 反応割合」も参照)

●主な副次評価項目

i) プラセボ群との比較

・12週における PASI 100 反応割合及び sPGA 0 割合

12週における PASI 100 反応割合及び sPGA 0 の割合は、いずれもプラセボ群で 315 例中 1 例 (0.3%)、140mg 群で 629 例中 170 例 (27.0%)、210mg 群で 624 例中 229 例 (36.7%) であり、各本剤群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した ($p<0.001^{a)}$)。

(表「投与 12 週後の PASI 75/100 反応割合」も参照)

ii) ウステキヌマブ群との比較

・12週における 140mg 群の PASI 100 反応割合

12週における PASI 100 反応割合は、ウステキヌマブ群で 313 例中 58 例 (18.5%)、140mg 群で 629 例中 170 例 (27.0%) であり、140mg 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した ($p=0.007^{a)}$)。

・12週における 210mg 群及び Weight-Based 群の PASI 75 反応割合

12週における PASI 75 反応割合は、ウステキヌマブ群で 313 例中 217 例 (69.3%)、210mg 群で 624 例中 531 例 (85.1%)、Weight-Based 群で 628 例中 484 例 (77.1%) であり、各本剤群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した ($p=0.007^{a)}$)。

投与 12 週後の PASI 75/100 反応割合

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 75 反応	6.0% (19/315 例)	69.3% (217/313 例)	85.1% (531/624 例)
95%信頼区間	(3.7, 9.3)	(63.9, 74.4)	(82.1, 87.8)
プラセボとの差 (95% 信頼区間)、P 値 [#]	—	—	79.1% (74.4, 83.4)、<.001
ウステキヌマブとの差 (95% 信頼区間)、P 値 [#]	—	—	15.8% (9.0, 22.4)、0.007
PASI 100 反応	0.3% (1/315 例)	18.5% (58/313 例)	36.7% (229/624 例)
95%信頼区間	(0.0, 1.8)	(14.4, 23.3)	(32.9, 40.6)
プラセボとの差 (95% 信頼区間)、P 値 [#]	—	—	36.4% (32.9, 40.6)、<.001
ウステキヌマブとの差 (95% 信頼区間)、P 値 [#]	—	—	18.2% (11.4, 24.8)、<.001

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

[#]P 値はベースライン時の体重（100kg 以下、100kg 超）、生物製剤の使用歴、地域及びベースライン時の PASI スコア（中央値以下、中央値超）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出。プラセボ群及びウステキヌマブ群との比較について主要評価項目及び主な副次評価項目の多重性を調整。

●維持期評価項目

・52 週における sPGA 0/1 割合

52 週における sPGA 0/1 割合は、210mgQ2W 群で 342 例中 208 例（60.8%）、140mgQ2W 群で 343 例中 154 例（44.9%）、140mgQ4W 群で 341 例中 53 例（15.5%）、140mgQ8W 群で 174 例中 10 例（5.7%）であった。210mgQ2W 群では、140mgQ2W 群、140mgQ4W 群、140mgQ8W 群のいずれとの比較においても有意に高い割合を示した（ $p < 0.001^a$ ）。また、140mgQ2W 群では、140mgQ4W 群及び 140mgQ8W 群との比較において有意に高い割合を示した（ $p < 0.001^a$ ）。

a)解析手法は p51 参照

●安全性

導入期での副作用は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140mg、210mg 群（以下同順）でそれぞれ 313 例中 39 例（12.5%）、313 例中 48 例（15.3%）、626 例中 97 例（15.5%）及び 622 例中 124 例（19.9%）に発現し、210mg 群で発現した主な副作用は上気道感染 14 例（2.3%）及び関節痛 12 例（1.9%）であった。また、52 週までの副作用の発現率は、本剤群で 87.3/100 人年であった。

導入期での重篤な副作用は、140mg 群の 2 例（0.3%）、210mg 群の 1 例（0.2%）で発現し、その内訳は、140mg 群で「虫垂炎」「丘疹性皮膚疹」、210mg 群で「クリプトコッカス性髄膜炎」が各 1 例（0.2%）であった。また、本剤群で 52 週までに発現した重篤な副作用の発現率は 1.6/100 人年であった。

死亡に至った副作用は、導入期及び 52 週までは認められなかったが、その後データカットオフまでに「貪食細胞性組織球症」が 1 例に発現した。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■ 第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較長期投与試験

（海外-1227 試験）（外国人）²⁶⁾

試験デザイン

無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、長期投与

対象

乾癬性関節炎患者

主な登録基準

- ・ 6 ヶ月以上乾癬性関節炎の診断を受けている患者 [乾癬性関節炎の分類基準 (CASPAR) による]
- ・ 関節圧痛 3 ヶ所以上及び関節腫脹 3 ヶ所以上を有する患者
- ・ 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) (必要時の使用を含む) を投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者

主な除外基準

- ・ 投与前の状態に対し、ベースラインから 12 週目の評価までに外科的治療が計画されている患者
- ・ 以下に示す活動性感染症又は感染症の既往を有する患者
 - i) 治験薬初回投与前 28 日以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与を要する活動性感染症
 - ii) 治験薬初回投与前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の静脈内投与を要する重大な感染症
 - iii) 治験責任医師が治験に参加することによって悪化する恐れがあると考えられる再発、慢性又は他の活動性感染症
- ・ 乾癬性関節炎以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ライム病、痛風等）を有する患者

試験方法

12 週までを評価期とし、本剤 140、280mg 又はプラセボを 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 12 週間皮下投与した。12 週以降 264 週までを長期投与期として、本剤 280mg を 2 週に 1 回皮下投与したが、24 週までの成績をまとめた時点で投与量を 210mg に変更した^{注)}。

注) 2014 年 7 月 18 日までのデータ

主要評価項目

- ・ 12 週における ACR 20 達成割合

主な副次評価項目

- ・ 12 週における ACR 50/70 達成割合

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

プラセボ群：55（55）例、本剤群：113（112）例

結果

●主要評価項目

・12週におけるACR 20達成割合

12週におけるACR 20達成割合は、140mg群で57例中21例（36.8%）、280mg群で56例中22例（39.3%）であり、プラセボ群の55例中10例（18.2%）と比較していずれも高値であり、本剤群とプラセボ群との差はそれぞれ18.7%（ $p=0.0314^{a)}$ ）及び21.1%（ $p=0.0156^{a)}$ ）であった。また、280mg群と140mg群のACR 20達成割合の差は2.4%（ $p=0.8017^{a)}$ ）であった。

●主な副次評価項目

・12週におけるACR 50/70達成割合

12週におけるACR 50達成割合は、プラセボ群の55例中2例（3.6%）と比較して本剤群では140mg群で57例中8例（14.0%）（ $p=0.0506^{a)}$ ）、280mg群で56例中8例（14.3%）（ $p=0.0469^{a)}$ ）と高値であった。12週におけるACR 70達成割合は、プラセボ群の55例中0例（0%）と比較して本剤群では140mg群で57例中3例（5.3%）（ $p=0.0852^{a)}$ ）、280mg群で56例中3例（5.4%）（ $p=0.0809^{a)}$ ）と少数であり、プラセボ群との差は認められなかった。

a)解析手法はp51参照

●安全性

評価期に発現した副作用は、140mg群で56例中17例（30.4%）、280mg群で56例中16例（28.6%）、プラセボ群で55例中10例（18.2%）に発現した。事象別では、本剤群全体で「上気道感染」が最も多く7例（6.3%）に発現し、次いで「疲労」が5例（4.5%）に発現した。プラセボ群では「頭痛」及び「注射部位紅斑」が最も多く各3例（5.5%）に発現した。また、長期投与期では、108週までに全体で156例中81例（51.9%）に副作用が発現した。

評価期における重篤な副作用として、280mg群で「蜂巣炎」が1例（1.8%）に発現した。また、長期投与期における重篤な副作用は108週までに7例（4.5%）に発現し、事象別では「蜂巣炎」、「インフルエンザ」、「腎盂腎炎」、「レンサ球菌性化膿性関節炎」、「スフィンゴモナス・パウシモビリス感染」、「乳癌」、「浸潤性乳管癌」が各1例（0.6%）に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（国際-006 試験）²⁷⁾

試験デザイン

多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、非盲検継続投与対象

体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者
主な登録基準

- ・発症時の年齢が45歳未満で、慢性背部痛が3ヵ月以上持続する患者のうち、Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) の体軸性脊椎関節炎分類基準（クローン病を除く）を満たす患者

強直性脊椎炎患者：X線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3~4 の仙腸関節炎所見を認め（X線画像は同意取得時前6ヵ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影）かつ ASAS の体軸性脊椎関節炎分類基準における脊椎関節炎（SpA）の臨床徴候（クローン病を除く）を1つ以上有する

又は

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者：X線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3~4 の仙腸関節炎所見を認めない（X線画像は同意取得時前6ヵ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影）かつ

以下のいずれか一つを満たす

- ・MRI 上、仙腸関節に Spondyloarthritis Research Consortium of Canada レベル 2 以上の炎症を認め（中央検査機関による読影）かつ ASAS の体軸性脊椎関節炎分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を1つ以上有する
- ・ヒト白血球抗原 B27（HLA-B27）陽性*かつ ASAS の体軸性脊椎関節炎分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を2つ以上有する（ただし、1つは CRP 上昇*（CRP > 基準範囲上限（ULN））を必須とする）

*：過去の検査結果又はスクリーニング時

※：体軸性脊椎関節炎による CRP 上昇（中央検査機関での測定）と判断される場合に限る

- ・スクリーニング時及び本登録時の Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) スコアが4以上の患者
- ・スクリーニング時及び本登録時の脊椎痛スコア（BASDAI question #2）が4以上の患者
- ・本登録前に背部痛に対して非ステロイド性抗炎症薬（経口 NSAIDs）を用いた十分な治療（3ヵ月以上）を受けたことがあるが、治療効果が不十分であった患者（ただし、経口 NSAIDs に対し、禁忌又は忍容性不良の場合は本基準を満たさなくても登録を可とする）

主な除外基準

- ・脊椎の完全強直（融合）が認められる患者
- ・本剤の評価に影響を及ぼす可能性のある体軸性脊椎関節炎以外の炎症性疾患（反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う SpA、SAPHO 症候群（掌蹠膿疱症性骨関節炎）、線維筋痛症、強直性脊椎骨増殖症、硬化性腸骨骨炎、変形性脊椎症、変形性仙腸関節症等）を有する患者
- ・クローン病の既往を有する患者

試験方法

本試験は、二重盲検期（投与開始～16 週）、非盲検継続投与期（16～68 週）を設定した。

・二重盲検期

本剤 210mg（本剤群）又はプラセボ（プラセボ群）を初回、1 及び 2 週、以降 2 週間隔で 16 週まで皮下投与した。

・非盲検継続投与期

本剤 210mg を 66 週まで皮下投与した。ただし、17 週については、盲検性維持のため、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた患者は、盲検下で本剤 210mg の追加投与を受けた。一方、二重盲検期に本剤群に割り付けられた患者は盲検下でプラセボの追加投与を受けた。

主要評価項目

- ・体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者における 16 週の ASAS40 達成

主な副次評価項目

- ・体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者における 16 週の ASAS20 達成
- ・強直性脊椎炎患者における 16 週の ASAS40 達成
- ・X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における 16 週の ASAS40 達成
- ・体軸性脊椎関節炎患者における 16 週の強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS-CRP）

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

本剤群：80（80）例、プラセボ群※：79（79）例

※：中央測定機関で強直性脊椎炎又は X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった 1 例を含む。

結果

●主要評価項目

- ・体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者における 16 週の ASAS40 達成

16 週における ASAS40 達成割合

16 週における ASAS40 を達成した患者割合（ASAS40 達成割合）は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した。

投与 16 週後の ASAS40 達成割合

	プラセボ群	本剤群
ASAS40 達成	24.1% (19/79 例)	43.8% (35/80 例)
95%信頼区間	(15.1%, 35.0%)	(32.7%, 55.3%)
プラセボとの差	—	19.7%
P 値 [#]	—	0.018

評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

＃P 値はベースライン時の CRP レベル（基準範囲上限以上、基準範囲上限未満）、地域（日本、韓国、台湾）及び疾患（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出。

本剤群の ASAS40 達成は 2 週より認められ、二重盲検期（16 週間）を通じて、ASAS40 達成割合はすべての評価時点で本剤群がプラセボ群より高かった。

継続投与期における ASAS40 達成割合

本剤群の投与 68 週後^{注)}の ASAS40 達成割合は 56.3% (45/80 例) であり、長期投与でも高い達成割合が維持された。

注) 評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

●主な副次評価項目

- ・ 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者における 16 週の ASAS20 達成

16 週における ASAS20 達成割合

16 週における^{注)} ASAS20 を達成した患者割合（ASAS20 達成割合）は、本剤群で 67.5% (80 例中 54 例 [95%信頼区間：56.1～77.6%])、プラセボ群で 41.8% (79 例中 33 例 [95%信頼区間：30.8～53.4%]) で、本剤群とプラセボ群との割合の差は 25.7%であった。

本剤群の ASAS20 達成割合は、二重盲検期（16 週間）を通じてプラセボ群より高かった。

注) 評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

継続投与期における ASAS20 達成割合

プラセボ群では ASAS20 達成割合は 16 週での 47.8% (69 例中 33 例) から上昇し、20 週では 60.3% (68 例中 41 例)、32 週では 64.1% (64 例中 41 例)、68 週では 78.7% (61 例中 48 例) であった。また、本剤群における 68 週の ASAS20 達成割合は、16 週での 70.1% (77 例中 54 例) から 78.1% (73 例中 57 例) に上昇した。いずれの投与群でも 68 週まで高い ASAS20 達成割合が維持された。

- ・ 強直性脊椎炎患者における 16 週の ASAS40 達成

16 週における ASAS40 達成割合

16 週における^{注)} ASAS40 達成割合は、本剤群で 46.0% (63 例中 29 例 [95%信頼区間：33.4～59.1%])、プラセボ群で 25.8% (62 例中 16 例 [95%信頼区間：15.5～38.5%]) で、本剤群とプラセボ群との差は 20.2%であった。本剤群の ASAS40 達成割合は、二重盲検期（16 週間）を通じてプラセボ群より高かった。

継続投与期における ASAS40 達成割合

本剤群の投与 68 週後^{注)}の ASAS40 達成割合は 57.1% (36/63 例) であった。

注) 評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

・ X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における 16 週の ASAS40 達成 16 週における ASAS40 達成割合

16 週における^{注)} ASAS40 達成割合は、本剤群 35.3% (17 例中 6 例 [95%信頼区間 : 14.2~61.7%])、プラセボ群 18.8% (16 例中 3 例 [95%信頼区間 : 4.0~45.6%]) で、本剤群とプラセボ群との差は 16.5% であった。本剤群の ASAS40 達成割合は、二重盲検期 (16 週間) を通じてプラセボ群より高かった。

継続投与期における ASAS40 達成割合

本剤群の投与 68 週後^{注)}の ASAS40 達成割合は 52.9% (9/17 例) であった。

注) 評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

・ 体軸性脊椎関節炎患者における 16 週の ASDAS-CRP

16 週における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

Baseline Observation Carried Forward (BOCF) を用いた 16 週における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、本剤群 (80 例) が -1.127 (95%信頼区間 : -1.322~-0.931)、プラセボ群 (79 例) が -0.672 (95%信頼区間 : -0.872~-0.473) であった。本剤群とプラセボ群との最小二乗平均における差は -0.454 (95%信頼区間 : -0.689~-0.219) であった。

継続投与期における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

68 週における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均、BOCF なし) は、本剤群 (73 例) で -1.528 (95%信頼区間 : -1.737~-1.319)、プラセボ群 (61 例) で -1.586 (95%信頼区間 : -1.815~-1.357) であった。

●安全性

二重盲検期 (16 週まで) では、副作用はプラセボ群で 79 例中 20 例 (25.3%)、本剤群で 80 例中 26 例 (32.5%) に発現した。事象別では、本剤群で「上咽頭炎」が最も多く 6 例 (7.5%) に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3 例 (3.8%) に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」及び「上気道感染」が各 4 例 (5.1%) に発現した。

試験期間全体 (68 週まで) では、本剤投与患者^{*}における副作用は 148 例中 96 例 (64.9%) に発現した。主な副作用として、「上咽頭炎」が 21 例 (14.2%)、「上気道感染」が 12 例 (8.1%)、「口腔内潰瘍形成」が 6 例 (4.1%) に発現した。

二重盲検期に発現した重篤な副作用として、本剤群で「耳帯状疱疹」が 1 例 (1.3%) に発現したが、プラセボ群では重篤な副作用は認められなかった。また試験期間全体では、重篤な副作用として「耳帯状疱疹」、「急性心筋梗塞」、「蜂巣炎」、「虫垂炎」、「憩室炎」が各 1 例 (0.7%) に発現した。

なお、本試験で死亡に至った副作用は認められなかった。

※ : 投与 16 週以降、プラセボから本剤の投与に移行した患者を含む。

■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験（国内-009 試験）²⁸⁾

試験デザイン

ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較、非盲検継続

対象

掌蹠膿疱症患者

主な登録基準

- ・同意取得時に掌蹠膿疱症と診断された時点から 24 週以上経過しており、以下の 3 つの基準を満たす患者（骨関節病変の合併の有無は問わない）
 - 手掌足蹠に膿疱がある
 - 水疱から膿疱に転じる
 - 同部位に病変を繰り返し生じる
- ・事前検査時及び本登録時のいずれの時点でも PPPASI 合計スコアが 12 以上、かつ手掌又は足蹠の膿疱・小水疱の PPPASI 重症度スコアが 2 以上である患者
- ・同意取得以前に以下のいずれか、又はその組合せの治療を実施してなお効果不十分な患者
 - 副腎皮質ステロイド外用薬
 - ビタミン D3 外用薬
 - 光線療法
 - エトレチナート

主な除外基準

- ・局所型の乾癬、膿疱性乾癬、薬剤誘発性の掌蹠膿疱症、汗疱のいずれかと診断された患者
- ・スクリーニング期に PPPASI 合計スコアが 4 以上改善した患者
- ・以下のいずれかの合併症を有する患者
 - 1 型糖尿病
 - コントロール不良な 2 型糖尿病（HbA1c 8.5% 超）
 - うっ血性心不全（New York Heart Association 機能分類で Class II～IV）
 - 治験薬初回投与前 12 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症又は脳卒中を発症した患者
 - コントロール不良な高血圧（事前検査にて収縮期血圧 150mmHg 超又は拡張期血圧 90mmHg 超）
 - 高度の慢性肺疾患
 - 掌蹠膿疱症以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病
 - 多発性硬化症又は他の脱髄性疾患
 - 活動性の悪性腫瘍を有する患者又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の発症若しくは治療歴を有する患者（切除又は外科的に治癒した子宮頸部上皮癌、皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌又は乳管癌を除く）
 - クロウン病（既往も含む）

試験方法

本試験は、二重盲検比較期（投与開始～16 週）、非盲検継続投与期（16～68 週）を設定した。

- ・ 二重盲検比較期

本剤 210mg（本剤群）又はプラセボ（プラセボ群）を初回、1 及び 2 週、以降 2 週間隔で 14 週まで皮下投与した。

・非盲検継続投与期

本剤 210mg を 16、17 及び 18 週、以降 2 週間隔で 66 週まで皮下投与した。ただし、二重盲検比較期の盲検性を維持するため、17 週のみ盲検下で、二重盲検比較期に本剤群であった患者にはプラセボを投与し、プラセボ群であった患者には本剤を投与した。

主要評価項目

- ・ 16 週における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量

主な副次評価項目

- ・ 16 週における PPP-SI 合計スコアのベースラインからの変化量
- ・ 16 週における PPPASI 50 達成
- ・ 16 週における PPPASI 75 達成
- ・ 16 週における PGA 0/1 達成
- ・ 各評価時点における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率

症例数（mITT*、括弧内は安全性解析対象集団）

本剤群：63（63）例、プラセボ群：62（62）例

※：ランダム化された患者のうち、以下に該当する患者を除外した集団。

- ・ 治験薬の投与を一度も受けていない患者。なお、治験薬が投与されたものの同意に関する逸脱があったプラセボ群の 1 例が除外されている。

結果

●主要評価項目

- ・ 16 週における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 16 週後の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に PPPASI 合計スコアが低下し、掌蹠膿疱症の皮膚病変を改善することが示された。

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	本剤群
ベースライン	26.63±11.382	27.40±11.242
投与 16 週時	18.94±11.009 (62 例)	13.54±9.668 (50 例)
ベースラインからの変化量 (95%信頼区間)	8.45 (5.76, 11.13)	13.73 (10.91, 16.56)
プラセボとの差 (95%信頼区間)	—	5.29 (1.64, 8.94)
P 値#	—	0.0049

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値

評価欠測の場合、補完は行わず観察された値を用いた。

#P 値は、mixed model for repeated measures を用いて算出。投与群を説明変数、評価時点、本登録時の PPPASI 合計スコア、掌蹠膿疱症性骨関節炎の評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。

●主な副次評価項目

・16週における PPP-SI 合計スコアのベースラインからの変化量

16週における PPP-SI 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群（50例）が 3.7（95%信頼区間：3.1～4.4）、プラセボ群（62例）が 1.9（95%信頼区間：1.3～2.5）で、本剤群とプラセボ群との PPP-SI 合計スコアの変化量の差は 1.8（95%信頼区間：1.0～2.7）であった（ $p < 0.0001^{\#}$ ）。

#P値は、mixed model for repeated measures を用いて算出。投与群を説明変数、評価時点、本登録時の PPP-SI 合計スコア、掌蹠膿疱症性骨関節炎の評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。

・16週における PPPASI 50 達成

16週における^{注)} PPPASI 50 達成割合は、本剤群が 42.9%（63例中 27例〔95%信頼区間：30.5%～56.0%〕）、プラセボ群が 24.2%（62例中 15例〔95%信頼区間：14.2%～36.7%〕）で、本剤群とプラセボ群との PPPASI 50 達成割合の差は 18.7%（95%信頼区間：1.6%～34.7%）であった。

注) 評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

・16週における PPPASI 75 達成

16週における^{注)} PPPASI 75 達成割合は、本剤群が 28.6%（63例中 18例〔95%信頼区間：17.9%～41.3%〕）、プラセボ群が 8.1%（62例中 5例〔95%信頼区間：2.7%～17.8%〕）で、本剤群とプラセボ群との PPPASI 75 達成割合の差は 20.5%（95%信頼区間：6.4%～34.3%）であった。

注) 評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

・16週における PGA 0/1 達成

BOCF を用いた 16週における PGA 0/1 達成割合は、本剤群が 25.4%（63例中 16例〔95%信頼区間：15.3%～37.9%〕）、プラセボ群が 9.7%（62例中 6例〔95%信頼区間：3.6%～19.9%〕）で、本剤群とプラセボ群との PGA 0/1 達成割合の差は 15.7%（95%信頼区間：2.0%～29.7%）であった。

・各評価時点における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率

本剤群の PPPASI 合計スコアの低下（改善）は、2週の早期から認められ、PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、二重盲検比較期（16週まで）のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。16週では PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率は、本剤群（50例）でそれぞれ 14.22 ± 12.843 及び $47.35 \pm 42.294\%$ 、プラセボ群（62例）でそれぞれ 7.69 ± 11.157 及び $25.99 \pm 33.668\%$ であった。

すべての患者に本剤が投与された 16週以降の非盲検継続投与期では、両投与群の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率は同様に推移し、16週以降、PPPASI 合計スコアは更に低下した。40週では PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率は、本剤群（39例）でそれぞれ 19.98 ± 13.434 及び $66.37 \pm 40.124\%$ 、プラセボ群（48例）でそれぞれ 20.34 ± 13.312 及び $71.07 \pm 30.481\%$ 、68週では本剤群（35例）でそれぞれ 23.83 ± 12.277 及び $80.45 \pm 25.835\%$ 、プラセボ群（43例）でそれぞれ 22.37 ± 13.085 及び $81.49 \pm 20.797\%$ であった。

●安全性

二重盲検比較期（16 週まで）では、副作用は本剤群で 63 例中 30 例（47.6%）、プラセボ群で 62 例中 8 例（12.9%）に発現した。プラセボ群では複数例に発現した事象は認められなかった。本剤群では、「外耳炎」が最も多く 8 例（12.7%）に発現した。その他、複数例に発現した副作用は、「湿疹」が 5 例（7.9%）、「毛包炎」が 4 例（6.3%）、「口腔カンジダ症」及び「歯周炎」が各 3 例（4.8%）、「口唇炎」、「倦怠感」、「蜂巣炎」、「結膜炎」、「膿痂疹」、「扁桃炎」、「膿疱性骨関節炎」、「味覚不全」、「味覚障害」、「脱毛症」が各 2 例（3.2%）であった。

試験期間全体（68 週まで）では、本剤投与患者（投与 16 週以降、プラセボから本剤の投与に移行した患者を含む）における副作用は 125 例中 68 例（54.4%）に発現した。主な副作用は「毛包炎」、「外耳炎」が各 15 例（12.0%）、「湿疹」、「口腔カンジダ症」が各 8 例（6.4%）であった。

二重盲検期に発現した重篤な副作用として、本剤群で「肺炎」が 1 例（1.6%）に発現したが、プラセボ群では重篤な副作用は認められなかった。

また試験期間全体では、本剤投与患者では重篤な副作用として「蜂巣炎」、「肺炎」、「乾癬様皮膚炎」が各 1 例（0.8%）に発現した。

なお、本試験で死亡に至った副作用は認められなかった。

<参考> Ⅲ相長期投与試験（国内-004 試験）²⁹⁾

試験デザイン

非盲検、長期投与

対象

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者

主な登録基準

- ・膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインの診断基準を満たした患者又は乾癬性紅皮症と診断された患者
- ・光線療法又は全身性乾癬療法を1回以上受けた患者、若しくはこれらの療法の対象と判断される患者

主な除外基準

- ・乾癬性紅皮症と診断された患者のうち本登録時のBSAが80%に満たない患者
- ・滴状乾癬、薬物由来の乾癬性紅皮症（β遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者

試験方法

本剤140mgを0（初回）、1及び2週、以降2週間隔で52週間皮下投与。自己投与を希望する患者に対しては、28週以降、治験責任医師等の指導の下、施設内で自己投与することを許容した。

※4週目以降、増量基準に合致した患者では210mgへの増量を可とした。増量基準は、膿疱性乾癬患者では「膿疱の程度スコア」が中等度以上の場合、乾癬性紅皮症患者ではPASI改善率が50%未満の場合とした。

主要評価項目

- ・全般改善度

主な副次評価項目

- ・PASIスコア改善率

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

膿疱性乾癬患者12（12）例、乾癬性紅皮症患者18（18）例

結果

●主要評価項目

- ・全般改善度

本剤投与開始前と比較した全般改善度は、全体では2週で「改善」が30例中26例（86.7%）に認められ、6週で初めて「寛解」が30例中2例（6.7%）に認められた。6週以降52週までの各評価時点で、継続して90%以上の患者で「改善」以上の全般改善度が得られた。最終評価時点（52週又は中止時、以下同様）では、「改善」以上が29例（96.7%）であり、「寛解」が19例（63.3%）及び「改善」が10例（33.3%）であった。その他、「悪化」が1例（3.3%）であった。疾患別では、膿疱性乾癬患者について、28週で「悪化」と判断され中止された1例を除く11例で、10週までに「改善」以上の全般改善度が得られた。最終評価時点は、12例中、「寛解」が7例（58.3%）、「改善」が4例（33.3%）、「悪化」が1例（8.3%）であった。乾癬性紅皮症患者では、2週で18例中17例（94.4%）が「改善」であり、4週以降52週までの各評価時点では、すべての患者が「改

善」以上であった。最終評価時点では、18 例中、「寛解」が 12 例（66.7%）、「改善」が 6 例（33.3%）であった。

●主な副次評価項目

・PASI スコア改善率

各評価時点の PASI スコア改善率は、全体では経時的に上昇し、52 週（完了患者 26 例）では $94.28 \pm 15.94\%$ 、最終評価時点では $87.45 \pm 36.43\%$ であった。疾患別では、膿疱性乾癬患者について、52 週（完了患者 10 例）では $92.70 \pm 18.75\%$ 、最終評価時点は $78.52 \pm 54.20\%$ であった。乾癬性紅皮症患者では、52 週（完了患者 16 例）では $95.28 \pm 14.48\%$ 、最終評価時点では $93.41 \pm 16.40\%$ であった。また、増量基準に合致し、4 週以降に 140mg から 210mg に増量した患者は 8 例（膿疱性乾癬患者 3 例、乾癬性紅皮症患者 5 例）認められた。すべての患者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、52 週の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

●安全性

副作用は、30 例中 16 例（53.3%）に発現した。疾患別では、膿疱性乾癬患者で 12 例中 8 例（66.7%）、乾癬性紅皮症患者で 18 例中 8 例（44.4%）に発現した。事象別では、全体で「鼻咽頭炎」が最も多く、5 例（16.7%）に発現した。次いで、「毛包炎」及び「蕁麻疹」が各 2 例（6.7%）に発現した。その他の事象はいずれも 1 例（3.3%）に発現した。疾患別で複数例に発現した事象は、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても「鼻咽頭炎」で、それぞれ 12 例中 2 例（16.7%）及び 18 例中 3 例（16.7%）に発現した。なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

2) 安全性試験：

■第Ⅲ相長期投与試験（国内-003 試験）^{30, 31)}

試験デザイン

非盲検、長期投与

対象

国内-002 試験^{注)}を完了した患者

注) 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎）

主な登録基準・除外基準

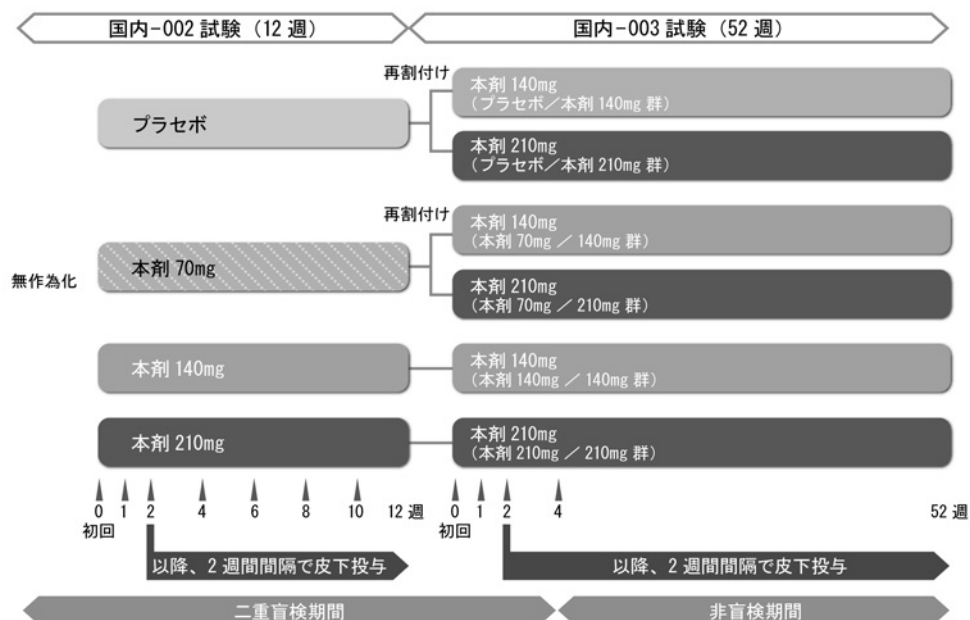
国内-002 試験からの継続

試験方法

国内-002 試験で 140mg 又は 210mg 群であった患者は、引き続き同じ投与量を投与し、プラセボ群又は 70mg 群であった患者は、140mg 群又は 210mg 群に無作為に割り付けた。国内-002 試験の盲検性を確保するため、0 [初回]、1^{注)} 及び 2 週は二重盲検下で、4 週以降は非盲検下で 2 週間間隔で 52 週間皮下投与し

た。自己投与を希望する患者に対しては、12週以降、治験責任医師等の指導の下、施設内で自己投与することを許容した。

注) 国内-002試験で本剤140mg群又は210mg群であった患者はプラセボを投与した。



主な評価項目

- 安全性
- 有効性
 - ・PASI スコア改善率
 - ・PASI 50/75/90/100 反応割合
 - ・ACR 20 達成割合 (国内-002 試験の事前検査時に乾癬性関節炎と診断された患者のみ)

症例数 (最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

140mg 群 : 73 (73) 例、210mg 群 : 72 (72) 例

結果

●安全性

副作用は140mg群で73例中42例(57.5%)、210mg群で72例中40例(55.6%)に発現した。

事象別では、140mg群で「鼻咽頭炎」が最も多く9例(12.3%)に発現し、次いで「関節痛」、「皮膚乳頭腫」、「湿疹」が各3例(4.1%)、「咽頭炎」、「蜂巣炎」、「インフルエンザ」、「上気道の炎症」、「そう痒症」が各2例(2.7%)に発現した。210mg群では「口腔カンジダ症」が最も多く6例(8.3%)に発現し、次いで「上気道の炎症」が5例(6.9%)、「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「毛包炎」が各4例(5.6%)、「蜂巣炎」及び「皮膚乳頭腫」が各3例(4.2%)、「口唇炎」、「歯周炎」、「湿疹」、「異汗性湿疹」が各2例(2.8%)に発現した。

重篤な副作用は、140mg 群で「蜂巣炎」、「乾癬」^{注)} が各 1 例、210mg 群で「蜂巣炎」、「感染」が各 1 例に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

注) 国内-002 試験より継続していた。

●有効性

・PASI スコア改善率

各評価時点の国内-002 試験のベースライン（本剤投与開始時）からの PASI スコア改善率は、140mg 群及び 210mg 群のいずれにおいても経時的に上昇した後、高値を維持し、52 週及び最終評価時点では 140mg 群でそれぞれ 91.05±19.72% 及び 83.83±28.34%、210mg 群でそれぞれ 93.97±20.64% 及び 93.07±21.92% であった。

投与群別では、プラセボ/140mg、70mg/140mg、プラセボ/210mg、70mg/210mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140mg/140mg 及び 210mg/210mg では 0 週の高値をその後も維持した。

・PASI 50/75/90/100 反応割合

各評価時点の PASI50/75/90/100 は、140mg 群及び 210mg 群のいずれにおいても経時的に上昇した後、高値を維持し、52 週及び最終評価時点では 140mg 群でそれぞれ 95.3% / 87.5% / 81.3% / 50.0% 及び 86.3% / 78.1% / 71.2% / 43.8%、210mg 群でそれぞれ 97.1% / 95.7% / 88.4% / 56.5% 及び 95.8% / 94.4% / 87.5% / 55.6% であった。

投与群別では、プラセボ/140mg、70mg/140mg、プラセボ/210mg、70mg/210mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140mg/140mg 及び 210mg/210mg では 0 週の高値をその後も維持した。

・ACR 20 達成割合（乾癬性関節炎患者のみ）

0 週の ACR 20 達成割合は、140mg 群及び 210mg 群でそれぞれ 8 例中 2 例（25.0%）及び 8 例中 5 例（62.5%）であり、52 週及び最終評価時点では、140mg 群でそれぞれ 5 例中 3 例（60.0%）及び 8 例中 3 例（37.5%）、210mg 群ではいずれの時点においても 8 例中 6 例（75.0%）であった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■継続長期投与試験（海外-0403 試験）（外国人）³²⁾

試験デザイン

非盲検、長期投与

対象

海外-0062 試験を完了した中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者

主な登録基準・除外基準

海外-0062 試験からの継続

試験方法

本剤は、ベースライン（初回投与時）、1週、2週及びそれ以降2週に1回皮下投与した（投与期間は360週又は試験中止/終了の判断まで）^{注)}。初期計画ではすべての被験者で210mgを投与したが、その後の計画変更で、体重100kg超の患者では210mg、100kg以下の患者では140mgを投与した。また、140mgで効果が不十分と判断された患者では、210mgへの増量を可とした。

注) 2014年6月16日までのデータ

主な評価項目

- 安全性
- 有効性

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

181（181）例

結果

●安全性

181例中53例（29.3%）に副作用が発現した。最も多く発現した副作用として、「上気道感染」が9例（5.0%）に認められた。

重篤な副作用は6例（3.3%）に7件発現した。事象別では、「急性腎盂腎炎」及び「腎盂腎炎」が1例2件、「敗血症性ショック」、「心筋梗塞」、「ウイルス性髄膜炎」、「腸閉塞」、「狭心症」が各1例1件であった。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

●有効性

2週と比較しての12週での改善は、すべての有効性評価項目^{注)}で同様の経過を示し、12～168週までほぼ安定していた。各有効性評価項目において、168週まで期間をとおして効果が持続し、168週におけるPASI 75/90/100反応割合は、それぞれ90%以上、80%以上、50%以上であった。

注) 有効性評価項目：sPGA 0及びsPGA 0/1、PASI改善率、PASI 50/75/90/100反応割合、BSA変化量

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■継続長期投与試験（国内-005試験）³³⁾

試験デザイン

非盲検、長期投与

対象

国内-003試験^{注1)}、国内-004試験^{注2)}をそれぞれ完了した患者

注1) 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎）

注2) 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者

主な登録基準・除外基準

国内-003試験、国内-004試験からの継続

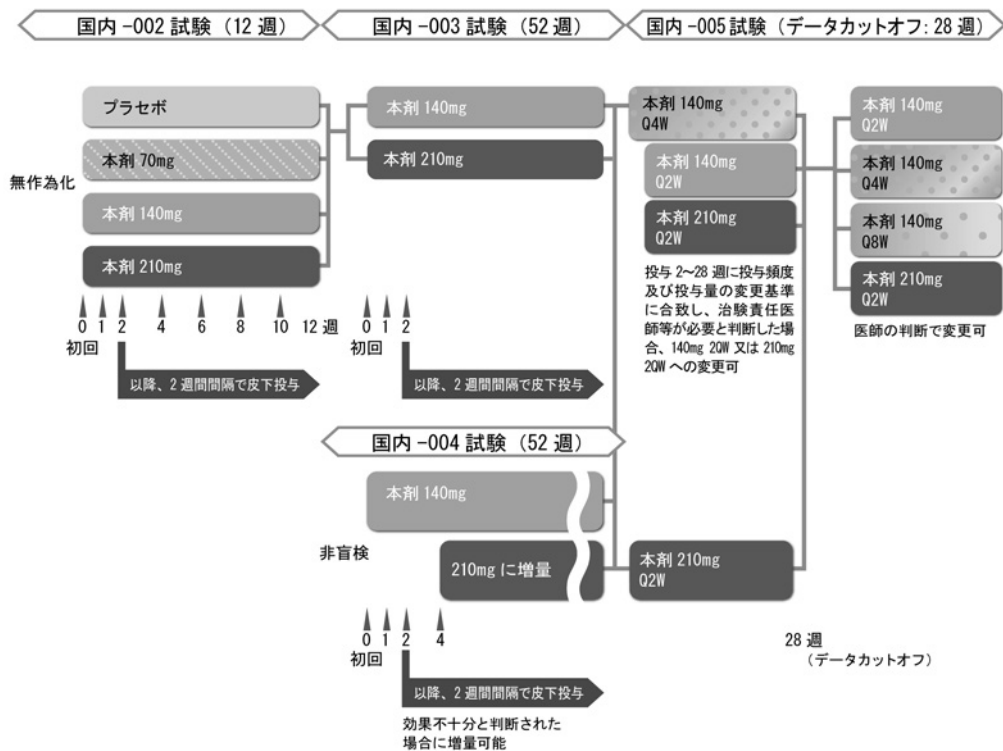
試験方法

本剤 140mg を 4 週間間隔で皮下投与した。なお、自己投与を希望する患者に対しては、初回投与時から自己投与することを許容した。

※投与 2~28 週に投与頻度及び投与量の変更の基準に合致し、治験責任医師等が必要と判断した場合、140mg を 2 週間間隔又は 210mg を 2 週間間隔への変更を可とした。

※国内-004 試験で本剤 210mg が皮下投与された患者には、本剤 210mg を 2 週間間隔で皮下投与することを可とした。

※28 週以降は、140mg を 2 週間隔、4 週間隔、8 週間隔、210mg を 2 週間隔への変更を可とした。



主な評価項目

- 安全性
- 有効性
 - ・PASI スコア改善率

症例数 (最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

140mg Q4W 群 : 148(148)例、210mg Q2W 群 : 7(7)例

結果

●安全性

副作用は 155 例中 49 例 (31.6%) に発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 7 例 (4.5%) に発現した。また、複数例に発現した事象として、「毛包炎」及び「上気道の炎症」が各 3 例 (1.9%)、「肝機能異常」、「足部白癬」、「歯周炎」、「関節痛」、「湿疹」、「皮膚亀裂」が各 2 例 (1.3%) に発現した。なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

●有効性

・PASI スコア改善率

各評価時点のベースライン^{注)}からの PASI スコア改善率は、全体では 0 週で 92.66±19.73% (平均値±標準偏差、以下同様) であり、12 週で 83.13±24.48% に若干低下したが、28 週では 90.39±16.33% に上昇した。最終評価時点は 89.54±19.47% であった。

投与群別では、140mg Q4W (維持) 群 51 例の PASI スコア改善率は 0 週で 98.59±3.30% であり、24 週まで 90% 以上で推移した。28 週及び最終評価時点ではそれぞれ 89.81±14.29% 及び 89.84±14.15% であった。140mg Q4W (変更) 群 97 例では、0 週で 89.27±24.22% であり、12 週で 74.85±27.65% に低下したが、投与頻度及び投与量を変更した患者の増加に伴い 16 週以降経時的に上昇し、28 週及び最終評価時点ではそれぞれ 90.55±17.35% 及び 89.16±21.99% であった。210mg Q2W 群 7 例では、0 週で 96.51±3.98% であり、その後も改善率は高値で推移し、28 週及び最終評価時点ではいずれも 92.44±17.77% であった。

注) 国内-003 試験から移行した患者では国内-002 試験の投薬開始前、国内-004 試験から移行した患者では国内-004 試験の投薬開始時とした。

【本剤の承認された用法及び用量】:

通常、成人にはプロダルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

(5) 患者・病態別試験:

該当資料なし

(6) 治療的使用:

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

■特定使用成績調査 (尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

【安全性検討事項】

好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、自殺/自傷行為に関連する事象

【目的】

使用実態下での (1) 未知の副作用の検出 (2) 副作用発生状況の把握 (3) 安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握 (4) 重点調査事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認する。

【実施計画】

- ・実施期間 : 調査期間は 2016 年 10 月から 7 年
- ・目標症例数 : 600 例 (安全性解析対象症例として)
- ・実施方法 : 中央登録方式にて実施する。本調査の実施に協力が得られた医療機関において、調査の対象となる患者を当該医療機関との契約症例数に達するまで全例を登録する。

■特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

【安全性検討事項】

好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象

【目的】

本調査は、強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象に、本剤の使用実態下での長期投与時の安全性（副作用・感染症発現状況、安全性検討事項、安全性に影響を及ぼす要因等）について検討することを主な目的とする。また、有効性の情報を収集することを副次的な目的とする。

【実施計画】

- ・実施期間：調査期間は新効能又は効果承認時から3.5年
- ・目標症例数：20例（安全性解析対象症例として）
- ・実施方法：本調査の実施に協力が得られた医療機関において、調査の対象となる患者の全例を登録する。（中央登録方式）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

該当資料なし

■各試験の解析手法

試験名	解析手法
海外-0062 試験	<p>主要評価項目である 12 週の PASI スコア改善率は、投与群を要因、ベースライン時の BMI と PASI スコアを共変量とし、多重性を調整した ANCOVA を実施した。すべての検定において有意水準は片側 2.5%とした。副次評価項目については、BMI 及びベースライン PASI で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を行い、参考までに p 値を算出した。</p>
海外-0102 試験	<p>主要評価項目及び主な副次評価項目の p 値は多重性を調整し、その他の副次評価項目の p 値は、多重性を調整しない名目値とした。12 週の sPGA 0/1 割合、PASI 75 及び 100 の二値変数については、ベースライン体重、生物学的製剤使用有無、地域及び各ベースライン値で調整した CMH 検定を用いた。</p>
海外-0103 試験 海外-0104 試験	<p>12 週の主要評価項目及び主な副次評価項目について、プラセボとの比較は両側 1%、ウステキヌマブとの比較は両側 4%の有意水準で検討した。他の副次評価項目の p 値は、多重性を調整しない名目値とした。維持期評価項目については、12 週の評価とは独立して、両側 5%の有意水準で検定した。12 週の二値変数については、ベースライン体重、生物学的製剤使用経験、地域及び投与前値で調整した CMH 検定を用いた。52 週では、12 週における体重及び sPGA スコア、導入期の投与群で調整した CMH 検定を実施した。</p>
海外-1227 試験	<p>主要評価項目は、多重性を調整し、ベースライン体重及び生物学的製剤使用歴により層別した CMH 検定を行った。二値変数の副次評価項目も同様に CMH 検定で解析し、多重性を調整しない名目 p 値を算出した。</p>

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

2023年7月現在、国内では本剤と作用機序が同種で、かつ同じ効能又は効果を持つ薬剤（抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤）は市販されていない。

<参考>

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤：セクキヌマブ（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤：イキセキズマブ（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体製剤：ビメキズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

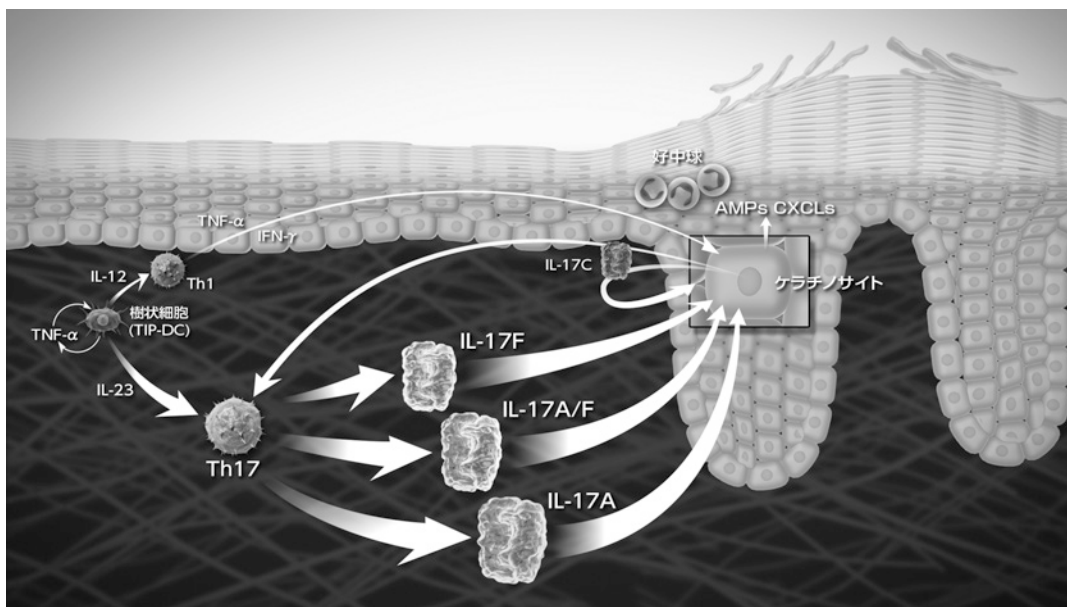
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 各適応症の病態

■ 乾癬

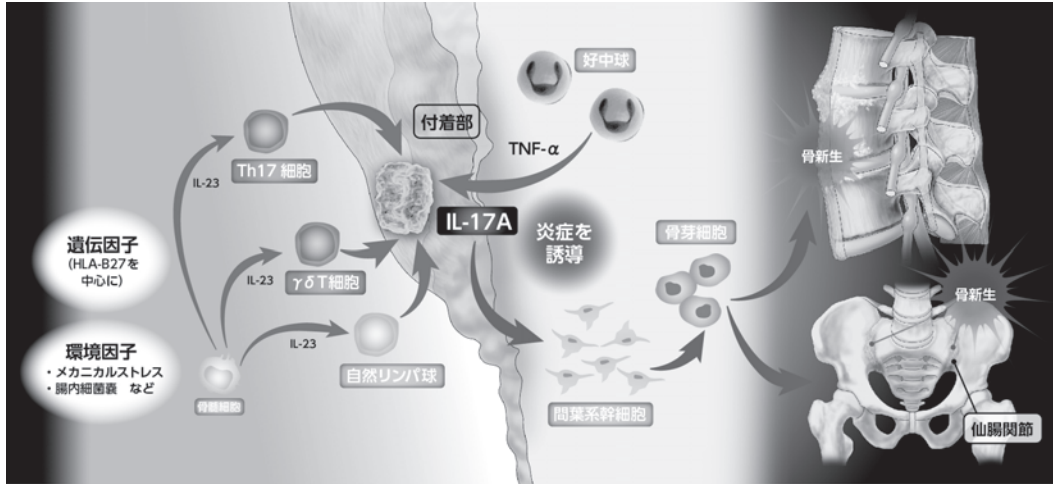
IL-17シグナル伝達経路は乾癬の病態形成と増悪に重要な役割をしており、角化細胞（ケラチノサイト）や炎症性サイトカイン産生細胞を活性化し、慢性的な炎症を誘導する。



- ・物理的的刺激や感染などをきっかけに、樹状細胞からIL-23が分泌され、Th17細胞の分化を誘導する。
- ・Th17細胞から産生されたIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fは、皮膚病変部のケラチノサイトからの炎症性サイトカイン、ケモカイン（CXCLs）、抗菌ペプチド（AMPs）の産生を誘導する。
- ・ケラチノサイトから産生されたIL-17Cは、ケラチノサイトに作用してIL-17AやIL-17Fに類似した活性を示し、Th17細胞に作用してIL-17AやIL-17Fの産生を誘導する。
- ・ケラチノサイトから産生された抗菌ペプチドや炎症性サイトカイン、ケモカインは、ケラチノサイトの増殖・分化異常、好中球の増殖・成熟・細胞遊走など、乾癬の病態形成と維持に関与する。
- ・IL-17A、IL-17Fは乾癬性関節炎における関節炎病変部において滑膜炎を惹起し、また破骨細胞による骨吸収を惹起することにより、関節部の炎症や軟骨・骨破壊を引き起こす。

■強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

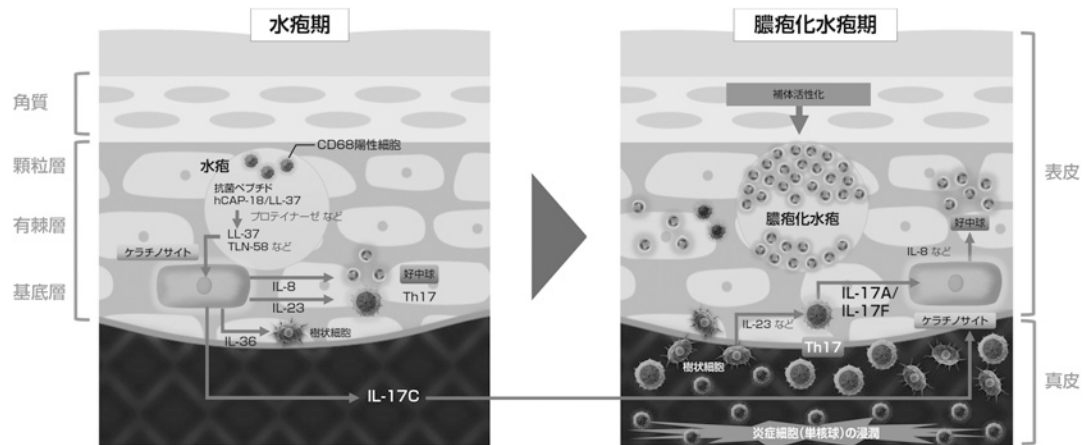
強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎では、炎症が骨化異常を惹起しており、IL-17 シグナル伝達経路はその炎症を誘導し、骨新生へと進展する腱・靭帯付着部炎の発症・増悪に関与する。



- ・ヒト白血球抗原 B27 (HLA-B27) などの遺伝的要因やメカニカルストレスなど様々な要因が関与し、IL-17A を含む炎症性サイトカインの産生が誘導される。
- ・腱や靭帯の付着部において産生された IL-17A は炎症を慢性化し強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の病態形成と維持に関与する。

■掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症では、表皮内水疱への好中球等の集積により膿疱が形成される。IL-17 シグナル伝達経路の異常亢進は炎症や好中球遊走を誘導し、病態の形成に寄与すると考えられる。



- ・水疱発生機序は明らかになっていないが、表皮内汗管付近に形成された水疱内液中に含まれる抗菌ペプチド由来の LL37/TLN-58 などが角化細胞（ケラチノサイト）に作用して、IL-17C、IL-23、IL-8、IL-36 等のサイトカインの産生に関与し、表皮に樹状細胞や Th17 細胞、好中球等を誘導する³⁴⁾。
- ・樹状細胞は IL-23 等を誘導し、Th17 細胞を活性化させ³⁴⁾、IL-17A/IL-17F 等の炎症性サイトカインの産生を促す³⁵⁾。IL-17C/IL-17A/IL-17F は、周囲のケラチノサイト等に作用し、さらに IL-8 等のケモカインを増加させ、好中球の遊走や炎症を誘導する³⁵⁾。また、角層において、好中球遊走

に関わる補体成分が確認されており、補体の活性化が水疱内へのさらなる好中球動員に寄与していると考えられる^{34, 35)}。

以上のメカニズムにより、好中球が水疱内に集積して膿疱が形成されると共に、真皮を含む膿疱周囲へ炎症細胞が浸潤すると考えられる。

34) Murakami M, et al. : J Dermatol Sci. 2020; 98: 13-19 (PMID: 32201085)

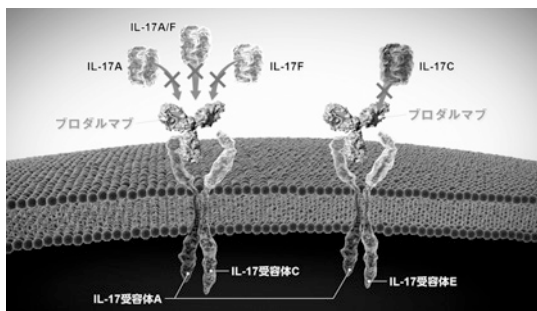
35) 村上正基 監修, メディカルレビュー社 編: PPP フロンティア. 2017; Vol.2: 4-5

文献 34), 35) を参考に作図

監修: 大久保ゆかり先生 (東京医科大学 皮膚科学分野 教授) 村上 正基 先生 (愛媛大学大学院医学系研究科 皮膚科学 特任教授)

2) 本剤の作用機序

本剤は、IL-17 受容体 A に選択的に結合し、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及び IL-17C の IL-17 受容体を介した作用を阻害することにより、乾癬、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び掌蹠膿疱症の症状を改善する。



- IL-17 受容体 A は IL-17 受容体 C と共に IL-17A、IL-17F、IL-17A/F の受容体を形成している。
- IL-17 受容体 A は IL-17 受容体 E と共に IL-17C の受容体を形成している。
- 本剤は IL-17 受容体 A に選択的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及び IL-17C の IL-17 受容体 A への結合を阻害し、受容体を介した作用を阻害する。

※本剤の効能又は効果は「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症」である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) IL-17 受容体 A 阻害作用 (*in vitro*)³⁶⁾

- Biacore を用いてヒト IL-17 受容体 A 細胞外ドメインペプチドに対する結合親和性を検討した結果、解離定数 (K_D) は 239pmol/L であり、ブロダルマブのヒト IL-17 受容体 A に対する高い結合親和性が示された。
- ヒト包皮線維芽細胞を用いてヒト IL-17A とヒト IL-17 受容体 A の結合に対するブロダルマブの競合阻害作用を検討した結果、ブロダルマブ及び非標識ヒト IL-17A は ^{125}I 標識ヒト IL-17A のヒト包皮線維芽細胞への結合を濃度依存的に阻害し、阻害定数 (K_i) はそれぞれ 157pmol/L 及び 1601pmol/L であった。ブロダルマブはヒト IL-17A と競合的にヒト IL-17 受容体 A に結合し、ブロダルマブのヒト IL-17 受容体 A に対する結合活性はヒト IL-17A に比べて約 10 倍強いことが示された。
- フローサイトメーターを用いてヒト末梢血細胞に対するブロダルマブの特異的結合を検討した結果、リンパ球、単球及び顆粒球に対する特異的結合が認められ、ヒト IL-17A と同様の結合選択性を示した。
- ヒト皮膚線維芽細胞を用いてヒト IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体の生物活性に対するブロダルマブの阻害作用を検討した結果、IL-17A、IL-17F

又は IL-17A/F ヘテロ二量体の刺激によりヒト皮膚線維芽細胞から産生される成長関連がん遺伝子 α 量は、ブロダルマブの濃度依存的に低下した。また、ヒト包皮線維芽細胞及びヒト肺線維芽細胞を用いた検討でもヒト IL-17A 刺激依存的な成長関連がん遺伝子 α 産生量は、ブロダルマブの濃度依存的に低下した。ブロダルマブは各種ヒト線維芽細胞において、ヒト IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体の生物活性を阻害することが示された。

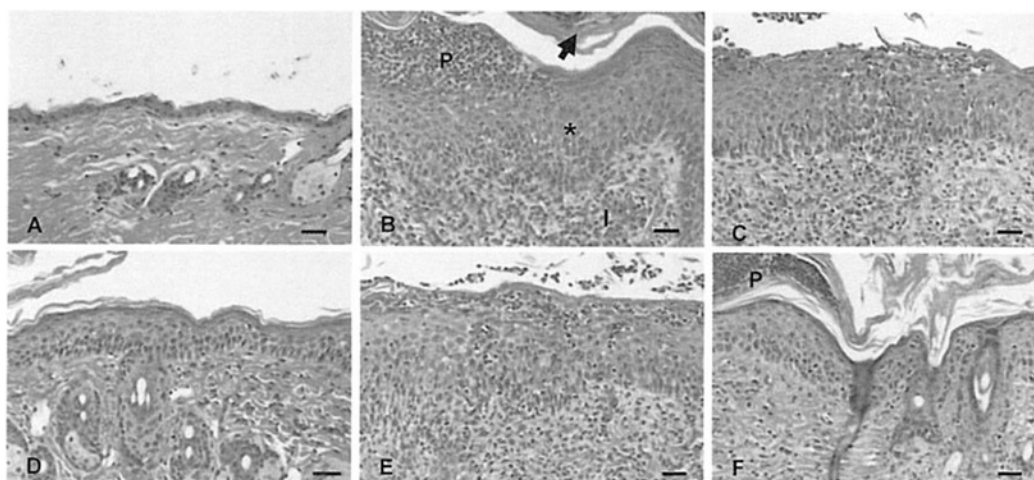
- ・ヒト表皮角化細胞を用いてヒト IL-17C の生物活性に対するブロダルマブの阻害作用を検討した結果、ヒト IL-17C 刺激によりヒト表皮角化細胞で誘導されるデフェンシン $\beta 4$ メッセンジャー RNA (mRNA) 発現量が約 40%低下し、ブロダルマブはヒト IL-17C の生物活性を部分的に阻害することが示された。
- ・ヒト末梢血単核細胞を用いて、ヒト IL-25 の生物活性に対するブロダルマブの阻害作用を検討した結果、IL-25 刺激によりヒト末梢血単核細胞から産生される IL-5 量がブロダルマブの濃度依存的に低下し、ブロダルマブはヒト IL-25 の生物活性を阻害することが示された。

2) 乾癬モデルに対する作用 (マウス)³⁶⁾

ブロダルマブはマウス IL-17 受容体 A に結合しないため、ブロダルマブのサロゲート抗体として抗マウス IL-17 受容体 A 抗体を使用した。

乾癬の病態モデル動物として、K14/mIL-1F6 遺伝子改変マウスに 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートを塗布することで乾癬様の皮膚炎を惹起したマウス乾癬モデルを使用した。乾癬発症マウスでは、病変部の皮膚病理所見として表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離が認められたが、抗マウス IL-17 受容体 A 抗体はこれらの乾癬様の皮膚病理所見を改善した。また、乾癬発症マウスでは皮膚組織中の各種炎症性ケモカイン及びサイトカインの mRNA 発現量も上昇していたが、抗マウス IL-17 受容体 A 抗体の投与により低下した。

マウス乾癬モデルの乾癬様皮膚の病理組織像

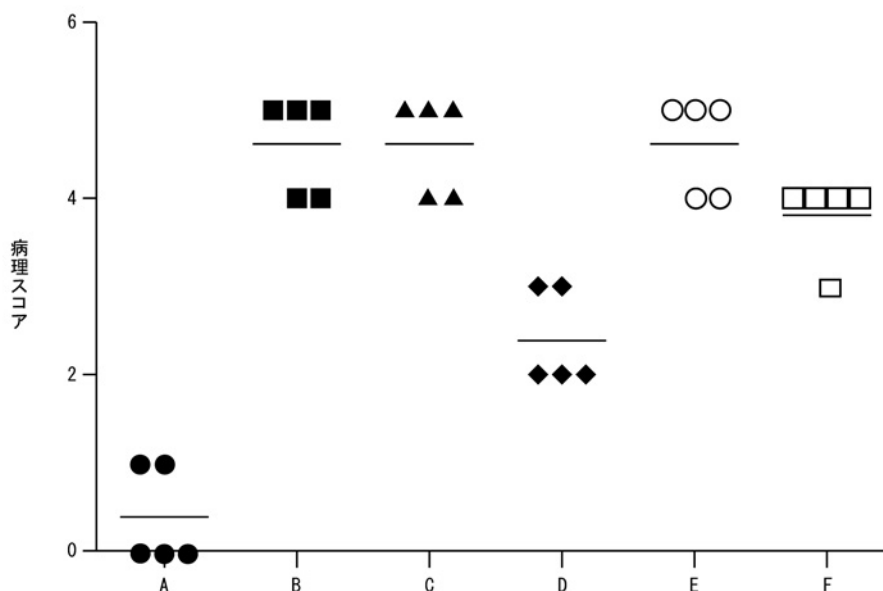


ヘマトキシリン・エオジン染色した皮膚の病理組織像。棒目盛は 50 μm

*: 表皮過形成、P: 表皮層内好中性膿疱、→: 角化異常による表皮剥離、I: 真皮への炎症性細胞浸潤

A: 乾癬非発症マウス、B: 乾癬発症マウス、C: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与、
D: 乾癬発症マウス・抗マウス IL-17 受容体 A 抗体投与、E: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与、
F: 乾癬発症マウス・抗マウス IL-17A 抗体投与

マウス乾癬モデルの皮膚病理スコア



各点は個体ごとの皮膚の病理スコア、各線は平均値

A: 乾癬非発症マウス、B: 乾癬発症マウス、C: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与、
D: 乾癬発症マウス・抗マウス IL-17 受容体 A 抗体投与、E: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与、
F: 乾癬発症マウス・抗マウス IL-17A 抗体投与

試験方法:

マウス乾癬モデルに抗マウス IL-17 受容体 A 抗体、抗マウス IL-17A 抗体、又はそれぞれの陰性対照抗体 (マウス IgG 又はラット IgG) を-1 日目及び 3 日目に 500μg/匹ずつ腹腔内投与した。6 日目に病理組織像を用いて、表皮過形成、錯角化、表皮肥厚及び病床膿瘍の形成を指標とした皮膚の病理スコアを測定するとともに、皮膚組織中の各種炎症性ケモカイン及びサイトカインの mRNA 発現量を定量した。

皮膚の病理スコア:

個体ごとに、0: 症状なし、1: 軽微の表皮過形成、2: 軽度の錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍、3: 中程度の錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍、4: 重度の錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍、5: 重篤な錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍 (1 個体の最大スコア: 5) で評価

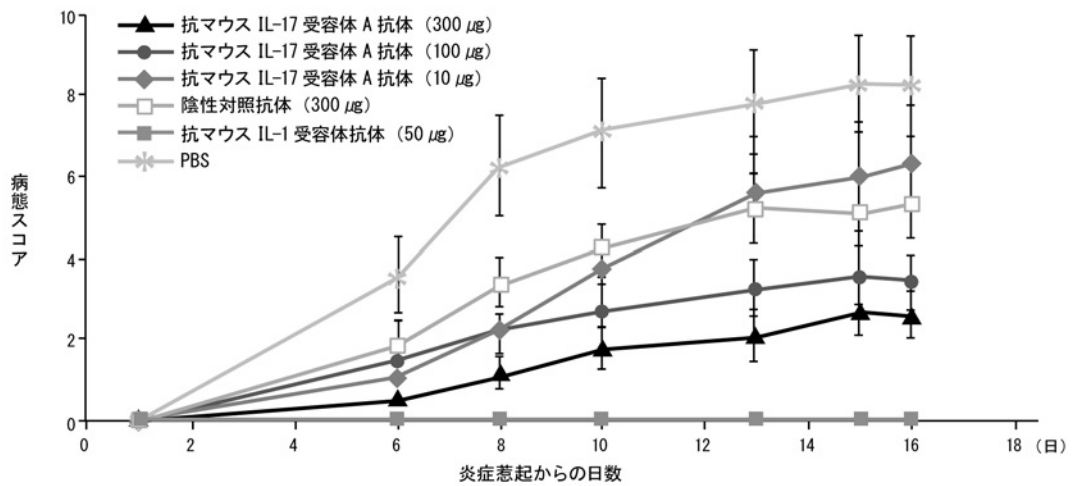
3) 乾癬患者病変部での検討³⁷⁾

本剤は乾癬患者の病変部皮膚における IL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B 及び IL-23A mRNA の発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性 T 細胞の集積を抑制した (海外データ)

4) 関節炎モデルに対する作用 (マウス)³⁶⁾

コラーゲン誘発関節炎 (CIA) モデルマウスを用いて、抗マウス IL-17 受容体 A 抗体の関節炎に対する作用を評価した。関節炎の惹起により関節炎の病態スコア (四肢の発赤及び腫脹) の上昇や骨破壊及び関節軟骨のびらんが認められたが、抗マウス IL-17 受容体 A 抗体の予防投与 (病態発症前から投与)、治療投与 (病態発症後から投与) のどちらにおいても、関節炎の病態が抑制された。

予防投与によるマウス炎症性関節炎モデルの病態進行抑制



各群の平均値±標準誤差 (各群 n = 15)

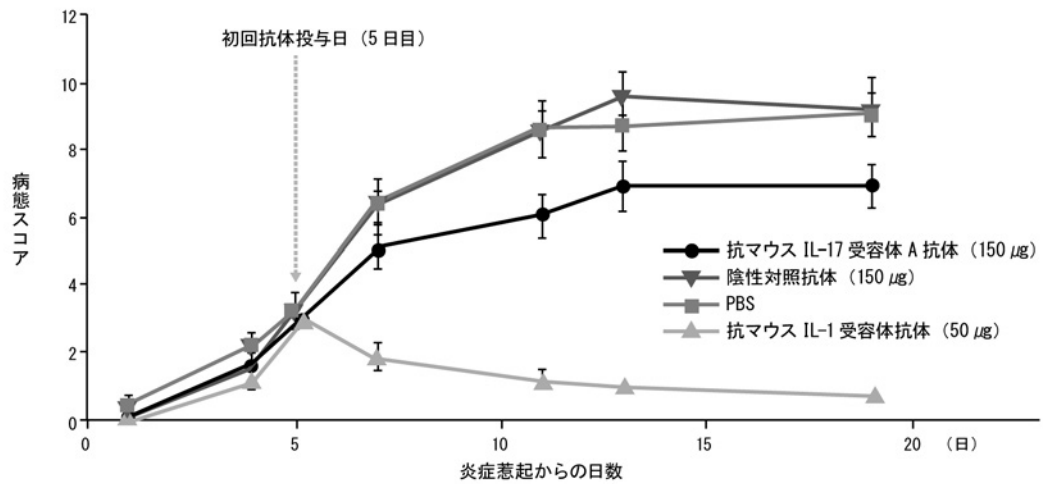
試験方法:

マウス炎症性関節炎モデルに抗マウス IL-17 受容体 A 抗体 (10、100 及び 300µg)、陽性対照抗体 (抗マウス IL-1 受容体抗体、50µg)、陰性対照抗体 (300µg) 又はリン酸緩衝食塩液 (PBS) を 0 日目から 15 日目まで週 3 回腹腔内投与した。1 日目から 16 日目までの間、関節炎症状として四肢の発赤及び腫脹を指標とした病態スコアを測定した。さらに、16 日目に血清を回収し、関節破壊に伴って産生される軟骨オリゴマー基質タンパク質の濃度を測定した。

病態スコア:

個体ごとに、四肢の関節炎症状を手足一本ごとに 0: 症状なし、1: 1~3 本の指の発赤や腫脹、2: 4 本以上の指の発赤や腫脹、又は軽微な足の発赤や腫脹、3: 軽微から中程度の発赤を伴った足の腫脹、4: 足全体の重度の発赤と腫脹 (1 個体の最大スコア: 16) で評価

治療投与によるマウス炎症性関節炎モデルの病態進行抑制



各群の平均値±標準誤差
 抗マウス IL-17 受容体 A 抗体 (n=20)、陰性対照抗体 (n=19)、
 PBS (n=17)、抗マウス IL-1 受容体 抗体 (n=17)

試験方法：
 マウス炎症性関節炎モデルに抗マウス IL-17 受容体 A 抗体 (150µg)、陽性対照抗体 (抗マウス IL-1 受容体抗体、50µg)、陰性対照抗体 (150µg) 又はリン酸緩衝食塩液 (PBS) を 5 日目～19 日目まで週 3 回腹腔内投与した。0 日目から 19 日目までの間、関節炎症状として四肢の発赤及び腫脹を指標とした病態スコアを測定した。

病態スコア：
 個体ごとに、四肢の関節炎症状を手足一本ごとに 0：症状なし、1：1～3 本の指の発赤や腫脹、2：4 本以上の指の発赤や腫脹、又は軽微な足の発赤や腫脹、3：軽微から中程度の発赤を伴った足の腫脹、4：足全体の重度の発赤と腫脹 (1 個体の最大スコア：16) で評価

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

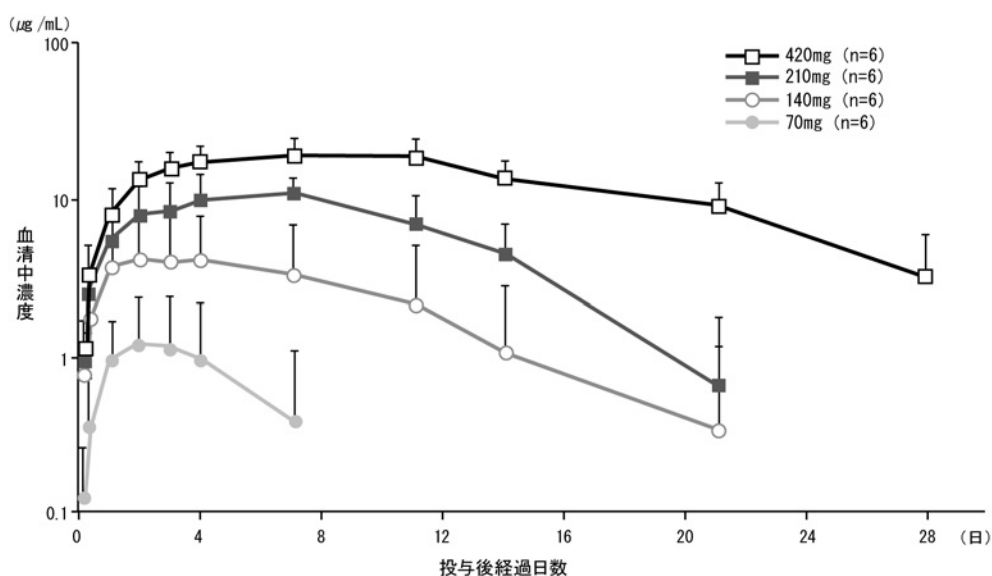
(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

■健康成人¹⁶⁾

健康成人に本剤 70、140、210 及び 420mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した。

血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)
70mg	6	1.00(1.00, 2.99)	1.30 ± 1.10	5.40 ± 6.24
140mg	6	2.00(1.00, 4.00)*	4.48 ± 3.99	53.2 ± 47.6*
210mg	6	4.00(4.00, 7.00)	10.0 ± 4.7	119 ± 58
420mg	6	7.00(4.00, 10.99)	21.6 ± 5.2	349 ± 80

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値、最大値))

* : 5 例

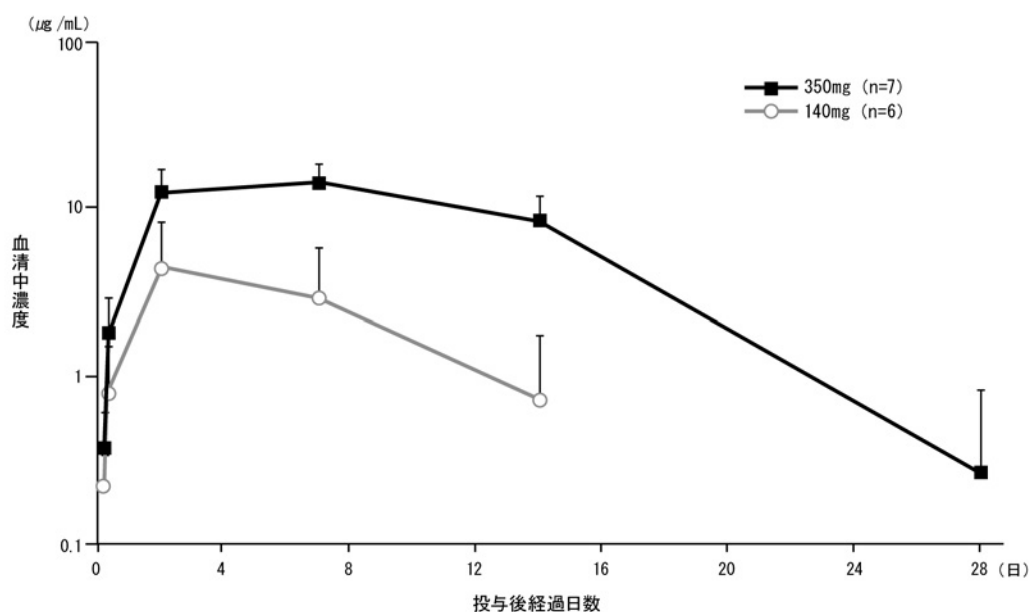
【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
 （「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■ 乾癬患者¹⁷⁾

中等度～重度の日本人乾癬患者に本剤 140 及び 350mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記の通りであった。

血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



中等度～重度の乾癬患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·day/mL)
140mg	6	2.01(2.00, 6.98)	4.52 ± 3.78	35.2 ± 35.0
350mg	7	7.00(1.96, 7.00)	14.5 ± 4.6	194 ± 90

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値、最大値))

【本剤の承認された用法及び用量】：

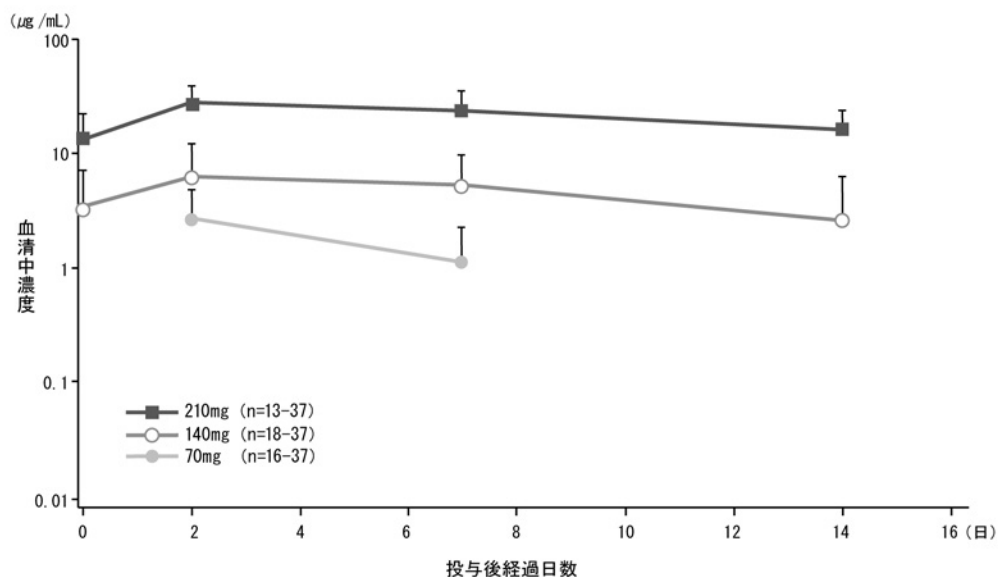
通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。
 （「V.3. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与

■ 局所皮疹を有する乾癬患者²⁰⁾

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、本剤 70、140 及び 210mg を初回投与後 2 週目までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに皮下投与したときの 8～10 週目の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

8～10週目の血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）



局所皮疹を有する乾癬患者に反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
70mg	15	2.93(1.96, 4.16)	2.34 ± 1.71	14.3 ± 12.9
140mg	15	3.22(1.84, 7.02)	5.97 ± 3.60	56.1 ± 49.6
210mg	11	2.90(1.90, 6.92)	27.3 ± 11.1	319 ± 136

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値、最大値))

【本剤の承認された用法及び用量】:

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

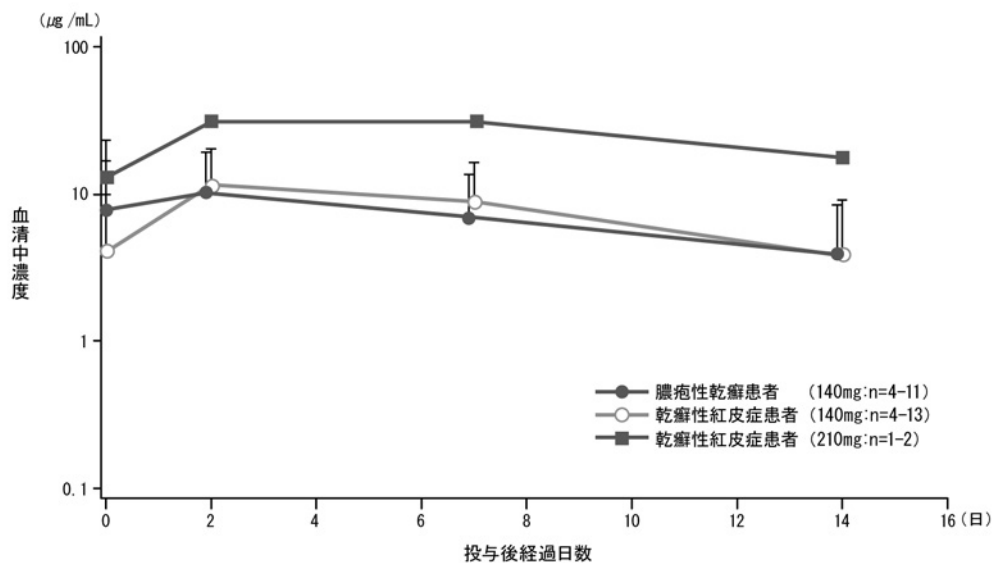
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■ 乾癬患者（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）³⁸⁾

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として、本剤 140mg^{注)} を初回投与後 2 週目までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに皮下投与したときの 8～10 週目の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは、下記のとおりであった。

注) 4 週目以降、増量基準に合致した患者では 210mg への増量を可とした。

8～10週目の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



乾癬患者（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）に反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

対象	投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)
膿疱性乾癬患者	140mg	4	2.97(2.03, 3.13)	10.1 ± 9.1	92.0 ± 89.9
乾癬性紅皮症患者	140mg	4	1.99(1.91, 6.91)	11.8 ± 8.6	125 ± 108
	210mg	1	6.90	31.3	364
全体	140mg	8	2.49(1.91, 6.91)	10.9 ± 8.3	109 ± 94
	210mg	1	6.90	31.3	364

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値、最大値))

【本剤の承認された用法及び用量】:

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
 （「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■体軸性脊椎関節炎患者³⁹⁾

日本人の体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

体軸性脊椎関節炎患者に反復皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)
210mg	3	6.95(2.84, 9.97)	26.0 ± 24.4	331 ± 312

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値、最大値))

■**掌蹠膿疱症患者** ⁴⁰⁾

日本人の掌蹠膿疱症患者を対象として、本剤 210mg を初回投与後 2 週目までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに皮下投与したときの 12~68 週目の血清中トラフ濃度は以下のとおりであった。

掌蹠膿疱症患者に反復皮下投与したときの 12~68 週目の血清中トラフ濃度

投与量	12 週	16 週	24 週	32 週	68 週
210mg	23.7±14.8 (48)	23.7±13.8 (45)	22.8±16.0 (40)	18.3±11.2 (36)	25.2±16.3 (26)

平均値±標準偏差 (例数)

(3) **中毒域** :

該当資料なし

(4) **食事・併用薬の影響** :

1) **食事の影響**

該当資料なし

2) **併用薬の影響 (外国人)** ⁴¹⁾

中等度~重度の乾癬患者において、本剤 (210mg 単回投与) との併用により、CYP3A4 の基質であるミダゾラム (2mg 単回投与) の C_{max} は 1.16 (90%信頼区間: 1.00~1.36、以下同様) 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.24 (1.12~1.38) 倍となった。

2.薬物速度論的パラメータ

(1) **解析方法** :

■**健康成人及び乾癬患者 (日本人及び外国人)** ⁴²⁾

日本人及び外国人の健康成人及び乾癬患者 340 例から得られた 2703 時点の血清中プロダルマブ濃度データを用い、1 次吸収過程及び線形と非線形の並行する消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルに基づく母集団薬物動態解析により推定した。

■**体軸性脊椎関節炎患者 (強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) (日本人及び外国人)** ⁴³⁾

日本人及び外国人の体軸性脊椎関節炎患者 144 例から得られた 1217 時点の血清中プロダルマブ濃度データを用い、1 次吸収過程並びに線形及び非線形の並行する消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルに基づく母集団薬物動態解析により推定した。

(2) **吸収速度定数** :

■**健康成人及び乾癬患者 (日本人及び外国人)** ⁴²⁾

0.268day⁻¹

■**体軸性脊椎関節炎患者 (強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) (日本人及び外国人)** ⁴³⁾

0.200day⁻¹

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(4) クリアランス :

■健康成人及び乾癬患者（日本人及び外国人）⁴²⁾

本剤の全身クリアランスは、線形及び非線形の並行する消失過程で説明される。線形の消失過程のクリアランス (CL) は、0.262L/day である。非線形消失過程における消失速度はミカエリスメンテン型で説明でき、 V_{max} 及び K_m 値はそれぞれ、4.62mg/day 及び 0.02 μ g/mL である。

■体軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）（日本人及び外国人）⁴³⁾

上記と同様の消失過程で説明され、CL、 V_{max} 及び K_m 値はそれぞれ 0.157L/day、5.63mg/day 及び 0.02 μ g/mL である。

(5) 分布容積 :

約 6.5~8.0L

（「VII.5. 分布」の項参照）

(6) その他 :

該当資料なし

3.母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 :

「VII.2.(1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因 :

■健康成人及び乾癬患者（日本人及び外国人）^{42, 44)}

日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析、及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、体重はプロダルマブのクリアランス及び分布容積に影響を与えることが示された。

■体軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）（日本人及び外国人）⁴³⁾

日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、体重はプロダルマブのクリアランス及び分布容積に、CRP はプロダルマブのクリアランスにそれぞれ影響を与えることが示された。

4.吸収

吸収部位：皮下組織

バイオアベイラビリティ⁴⁵⁾ :

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約 55%と見積もられた。

5.分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約 6.5～8.0L と見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる^{42, 43, 45)}。

<参考：カニクイザル>

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験で得られた血清中プロダルマブ濃度（母動物・出生児）、乳汁中プロダルマブ濃度の検討結果を参考として記載した（「VII.5.(2) 血液－胎盤関門通過性」「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照）。

(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：

<参考：カニクイザル>

カニクイザルを用いてプロダルマブを妊娠 20～22 日より妊娠終了まで週 1 回反復皮下投与（計 19～22 回）し、血清中プロダルマブ濃度（母動物、出生児）を検討した結果、出生児の血清中プロダルマブ濃度の母動物の血清中プロダルマブ濃度に対する比は、1.47～4.79（中央値）であり、母動物の血清中濃度と同等又はそれ以上の濃度が検出された。プロダルマブの乳汁移行率は非常に低いことから（「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照）、出生児の血清中で検出されたプロダルマブは胎盤を介して胎児期に移行したものと考えられた⁴⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性：

<参考：カニクイザル>

カニクイザルを用いてプロダルマブを妊娠 20～22 日より妊娠終了まで週 1 回反復皮下投与（計 19～22 回）し、乳汁中プロダルマブ濃度推移を検討した結果、血清から乳汁への移行率（乳汁中プロダルマブ濃度/血清中プロダルマブ濃度）は 0.0981%（中央値）であった⁴⁶⁾。

(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：

「VII.2.(5) 分布容積」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

6.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>

プロダルマブは内因性の抗体と同様の代謝経路により分解されると考えられる⁴⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率：

該当資料なし

7.排泄

該当資料なし

<参考>

ブロダルマブは内因性の抗体と同様にタンパク質分解過程を経て、短いペプチド鎖やアミノ酸に分解された後に、貯蔵、再利用、排泄されると考えられる。また、ブロダルマブの分子量（約147,000）から、直接腎排泄される可能性も低いと考えられる⁴⁶⁾。

8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9.透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

■体重の影響

〈乾癬患者（外国人）〉⁴⁷⁾

海外第Ⅲ相臨床試験（海外-0102、海外-0103及び海外-0104試験）の12週における血清中ブロダルマブ濃度のトラフ値は、体重の重い患者で低い傾向にあった。

〈体軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）（外国人含む）〉⁴⁸⁾

国際-006試験の16週における血清中ブロダルマブ濃度のトラフ値は、体重の重い患者で低い傾向にあった。

〈掌蹠膿疱症患者〉⁴⁹⁾

国内-009試験の16週における血清中ブロダルマブ濃度のトラフ値は、体重の重い患者で低い傾向にあった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3.用法及び用量」の項参照）

■年齢の影響

〈乾癬患者（外国人及び日本人）〉⁴⁷⁾

海外第Ⅲ相臨床試験（海外-0102、海外-0103 及び海外-0104 試験）の 12 週における血清中プロダルマブ濃度のトラフ値と年齢の間に明らかな関連は認められなかった。国内第Ⅱ相臨床試験（国内-002 試験）でも同様であった。

〈体軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）（外国人含む）〉⁴⁸⁾
国際-006 試験の 16 週における血清中プロダルマブ濃度のトラフ値と年齢の間に明らかな関連は認められなかった。

〈掌蹠膿疱症患者〉⁴⁹⁾

国内-009 試験の 16 週における血清中プロダルマブ濃度のトラフ値と年齢の間に明らかな関連は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■肝機能障害の影響⁴⁷⁾

プロダルマブはモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。そのため、肝機能の低下がプロダルマブのクリアランスに影響する可能性は低いと考えられる。

■腎機能障害の影響

〈乾癬患者（外国人）〉⁴⁷⁾

プロダルマブは分子量約 147,000 のモノクローナル抗体であることから、体内からの消失に対し腎臓は関与していないと推定される⁵⁰⁾。海外第Ⅲ相臨床試験（海外-0102、海外-0103 及び海外-0104 試験）の血清中プロダルマブ濃度のトラフ値は、腎機能が正常な患者と軽度～中等度の腎機能障害のある患者間で明らかな違いは認められなかった。

※腎機能障害の重症度を Modification of Diet in Renal Disease 式⁵¹⁾により算出した推定糸球体濾過量（eGFR）に基づき、正常（90mL/min/1.73m²以上）、軽度（60～89mL/min/1.73m²）及び中等度（30～59mL/min/1.73m²）に分類し、比較した⁵²⁾。

【本剤の承認された用法及び用量】：

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■CRP の影響

〈体軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）（外国人含む）〉⁴⁸⁾
国際-006 試験の 16 週における血清中プロダルマブ濃度のトラフ値は、CRP が高い患者で低い傾向にあった。

11.その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照]**
- 1.2 重篤な感染症**
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3 参照]**

〔解説〕

- 1.1 緊急時に十分に対応できる医療機関及び医師のもとで投与されるよう、また、作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できないこと、結核の既往歴を有する患者では本剤投与により結核を活動化させる可能性があること、悪性腫瘍の発現が報告されていることを患者に十分に説明し、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤のベネフィット・リスク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が開始される必要があるため設定した。
[「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」、「VIII.12.(1)」の項参照]
- 1.2 作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、本剤の国内外臨床試験において重篤な感染症が発現していることから、症状の発現・悪化に対する注意喚起が必要であるため設定した。
[「VIII.5.」、「VIII.8.(1)」の項参照]
- 1.3 本剤投与前に既存の全身療法の適用について勘案する必要があるため設定した。
- ・日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会制定の「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）」では、以下のように規定している。
(対象患者についての重要な注意事項)
尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮すべきである。
 - ・日本脊椎関節炎学会制定の「脊椎関節炎診療の手引き（2020年版）」では、以下のように規定している。

(強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性関節炎患者への生物学的製剤使用における ASAS-EULAR の推奨)
標準治療で効果不十分な場合
[「V.2.」の項参照]

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。] [9.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者
[症状を悪化させるおそれがある。] [8.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

- 2.1 作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、本剤の国内外臨床試験において重篤な感染症が発現していることから、症状の悪化に対する注意喚起が必要であるため設定した。
[「VIII.6.(1)」の項参照]
- 2.2 本剤投与により結核の症状が悪化する可能性があることから、活動性結核の患者に対する注意事項として設定した。
[「VIII.5.」の項参照]
- 2.3 薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項であり、本剤の成分（有効成分、添加物）に対し、過敏症がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を発現するおそれがあることから設定した。

3.効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5.重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うこと

により、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]

- 8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3 参照]
- 8.4 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

〔解説〕

- 8.1 本剤はヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体であり、IL-17 シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であることが示唆されている。以上より、作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、国内及び海外臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されていることから、注意喚起が必要であるため設定した。
[「VIII.1.」、「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.2 本剤投与により結核感染や結核再活性化のリスクがあるため、十分な問診と検査により結核感染の有無を確認する必要があることから設定した。また、本剤の投与中、投与後に結核の症状について患者の状態を注意深く観察する必要があるため設定した。
[「VIII.1.」、「VIII.2.」、「VIII.6.(1)」の項参照]
- 8.3 本剤の臨床試験において悪性腫瘍の発現を認めていること、本剤が免疫系へ作用すること及び類薬において悪性腫瘍の発現が報告されていることから、注意喚起が必要であるため設定した。
[「VIII.1.」、「VIII.12.(1)」の項参照]
- 8.4 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、設定した。
- 8.5 国内外臨床試験において、本剤と他の生物製剤の併用、及び他の生物製剤からの切り替えは実施していないことから、安全性及び有効性は確立していないため設定した。

8.6 本剤は皮下投与用の注射剤であり、慢性疾患である乾癬の治療および強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において長期での使用が想定されることから、一般的注意事項として設定した。

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、2.1、8.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

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

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

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

9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例（0.6%）に報告されている。乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者^註を対象とした海外臨床試験において、211例中1例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（初回承認時データ）

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

9.1.4 活動期のクローン病の患者

クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

〔解説〕

9.1.1 本剤はヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体であり、IL-17シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であることが示唆されている。以上

より、作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できず、国内及び海外臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されていることから、感染症の患者又は感染症が疑われる患者において本剤を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があるため設定した。

〔「VIII.1.」、「VIII.2.」、「VIII.5.」の項参照〕

9.1.2

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、本剤投与により結核を活動化させるおそれがあるため設定した。

〔「VIII.5.」の項参照〕

- (2) 本剤投与により結核感染や結核再活性化のリスクがあるため、十分な問診と検査により結核感染の有無を確認する必要があることから設定した。また、本剤の投与中、投与後に結核の症状について患者の状態を注意深く観察する必要があるため設定した。

〔「VIII.1.」、「VIII.5.」の項参照〕

- 9.1.3 乾癬における海外臨床試験において、本剤が投与された 4,625 例中 16 例 (0.3%) に自殺念慮及び行動が報告されており、これらの患者の多くがうつ病、自殺念慮又は自殺企図の既往を有していた。以上より、うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者に本剤を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があるため設定した。

なお、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の臨床試験においては、自殺念慮、自殺企図に関連する事象の発現は認められなかった。

- 9.1.4 クロウン病患者（本邦では承認外）を対象とした海外臨床試験において、クロウン病の悪化に関連する事象の発現が認められたため、活動期のクロウン病の患者に本剤を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があるため設定した。

- (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。

〔解説〕

妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は確立していないことから設定した。

(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。

動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。

〔解説〕

本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められたことから、児の安全性を考慮し設定した。

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

国内及び海外臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

〔解説〕

国内及び海外臨床試験において、高齢者における具体的な注意喚起が必要と考えられる有害事象は認めなかったが、医薬品の一般的な注意事項として設定した。

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 (0.9%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1 参照]

11.1.2 好中球数減少 (0.7%)

11.1.3 重篤な過敏症 (0.02%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

〔解説〕

11.1.1 乾癬における承認時までの国内及び海外臨床試験において重篤な感染症 38/4802 例 (0.8%) 報告されていること、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎炎における承認時までの国際共同治験において 4/148 例 (2.7%) 報告されていること、掌蹠膿疱症における承認時までの国内臨床試験において 2/125 例 (1.6%) 報告されており、これまでの適応症での承認時データにて合計 44/5075 例 (0.9%) 認められていること、以下の作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できないことから設定した。重篤な感染症の内訳は蜂巣炎 13 例、虫垂炎、憩室炎、肺炎及び尿路感染各 2 例、男性外性器蜂巣炎、毛巣嚢胞、ウイルス性髄膜炎、スフィンゴモナス・パウシモビリス感染、せつ、虫垂膿瘍、レンサ球菌性化膿性関節炎、ウイルス性扁桃炎、感染、鼠径部膿瘍、気管支炎、丹毒、急性腎盂腎炎、腎盂腎炎、乳房膿瘍、敗血症性ショック、腎感染、クリプトコッカス性髄膜炎、インフルエンザ、肛門膿瘍、穿孔性虫垂炎、コクシジオイデス症、創傷感染及び耳帯状疱疹各 1 例であった。

〔「VIII.1.」、 「VIII.5.」 の項参照〕

《作用機序》

IL-17A は、好中球動員や組織破壊に関与する炎症性サイトカイン、ケモカイン及びプロテアーゼの誘導作用等の多様な活性を有しており、IL-17 シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であることが示唆されている。また、本剤のカニクイザルを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験では、一部の動物で常在酵母又は常在細菌の過剰増殖に伴う軽度の皮膚炎及び菌糸体を伴う舌炎が認められた。このように、本剤投与により IL-17 のシグナル経路を遮断することによって感染症を引き起こす可能性が考えられる。

11.1.2 乾癬における承認時までの国内及び海外臨床試験において好中球数減少が 34/4802 例 (0.7%) 報告 (好中球数減少関連事象の内訳は、好中球減少症 25 例、好中球数減少 9 例) されていること、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認時までの国際共同治験において 1/148 例 (0.7%) (好中球数減少関連事象の内訳は、好中球数減少 1 例) 報告されていること、掌蹠膿疱症における承認時までの国内臨床試験において好中球数減少の副作用は認められていないものの、これまでの適応症での承認時データにて合計 35/5075 例 (0.7%) 認められていること、以下の作用機序から本剤が好中球数減少を引き起こす可能性は否定できないことから設定した。

《作用機序》

IL-17は自然免疫系細胞で発現し、IL-17の阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され、末梢血中の好中球数が減少する可能性がある。IL-17RA 遺伝子欠損マウスではIL-17Aが高値にもかかわらず好中球数が減少しており、これは主に非造血系細胞からの顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）産生抑制に起因すると考えられている⁵³⁾。また、各種接着因子遺伝子欠損マウスはIL-17A及びG-CSFが高値で好中球増加症を呈し、IL-17A又はG-CSFの阻害により好中球数が減少することが報告されている⁵⁴⁾。更に、IL-17シグナル経路を標的とする他剤の臨床試験で好中球数減少が報告されていることから、本剤投与により好中球数減少を引き起こす可能性が考えられる。

〈参考〉

重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）」（厚生労働省、平成19年6月）

- 11.1.3 乾癬における承認時までの国内及び海外臨床試験において重篤な過敏症が1/4802例（0.02%）報告（重篤な過敏症関連事象の内訳は、皮膚炎1例）されていること、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認時までの国際共同治験及び掌蹠膿疱症における国内臨床試験においては発現が見られていないが、これまでの適応症での承認時データにて合計1/5075例（0.02%）認められていること、本剤はモノクローナル抗体であり、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性は否定できないことから設定した。

〈参考〉

重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」（厚生労働省、平成20年3月（令和元年9月改訂））

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、気管支炎、ヘルペス感染、尿路感染、毛包炎、耳感染	蜂巣炎、真菌感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、扁桃炎、気道感染、带状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍
皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、皮膚乳頭腫、壊疽性膿皮症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器		悪心・嘔吐	下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球数減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安
その他		注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱、過敏症

【解説】

乾癬における承認時まで実施した国内臨床試験（177例）及び海外臨床試験（4,625例）、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認時まで実施した国内外臨床試験（148例）及び掌蹠膿疱症における承認時まで実施した国内臨床試験（125例）において発現した副作用に基づき記載した。「その他の副作用」に記載した副作用については、以下のとおり、類似の副作用を含めて発現頻度を算出した。「壊疽性膿皮症」については、掌蹠膿疱症を対象とした国内臨床試験において発現があったことから設定した。

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
上気道感染	上気道感染、ウイルス性上気道感染、細菌性上気道感染、真菌性上気道感染、慢性扁桃炎
鼻咽頭炎	上咽頭炎
カンジダ症	口腔カンジダ症、カンジダ感染、外陰部腔カンジダ症、皮膚カンジダ、食道カンジダ症、カンジダ性亀頭炎、性器カンジダ症、中咽頭カンジダ症
咽頭炎	咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、細菌性咽頭炎、咽喉頭炎、ウイルス性咽頭炎、咽頭の炎症、咽頭腫脹

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
副鼻腔炎	副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、ウイルス性副鼻腔炎
インフルエンザ	インフルエンザ、インフルエンザ様疾患
気管支炎	気管支炎、細菌性気管支炎、ウイルス性気管支炎、慢性気管支炎
ヘルペス感染	口腔ヘルペス、単純ヘルペス、陰部ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、ヘルペス性皮膚炎、眼部単純ヘルペス
尿路感染	尿路感染、細菌性尿路感染
毛包炎	毛包炎、眼瞼毛包炎
耳感染	外耳炎、耳感染、中耳炎、急性中耳炎、慢性中耳炎、細菌性中耳炎、細菌性耳感染
蜂巣炎	蜂巣炎、外耳蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎
真菌感染	真菌感染、皮膚真菌感染、口腔真菌感染、爪真菌症、真菌性食道炎、外陰陰真菌感染、コクシジオイデス症、クリプトコッカス性髄膜炎、癩風
鼻炎	鼻炎、アレルギー性鼻炎、ウイルス性鼻炎
結膜炎	結膜炎、細菌性結膜炎
白癬	足部白癬、体部白癬、股部白癬、白癬感染、顔面白癬
皮膚感染	皮膚感染、ブドウ球菌皮膚感染、皮膚細菌感染
扁桃炎	扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性扁桃炎
気道感染	気道感染、下気道感染、ウイルス性気道感染
帯状疱疹	帯状疱疹、眼帯状疱疹、耳帯状疱疹
肺炎	肺炎、細菌性肺炎、異型肺炎、ウイルス性肺炎
歯感染	歯感染、齲歯、歯髄炎
皮膚膿瘍	せつ、よう
そう痒症	そう痒症
発疹	蕁麻疹、湿疹、発疹、異汗性湿疹、丘疹性皮膚疹、間擦疹、丘疹、痒疹、斑状丘疹状皮膚疹、薬疹、皮脂欠乏性湿疹、斑状皮膚疹、麻疹様発疹、そう痒性皮膚疹、小水疱性皮膚疹、コリン性蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、機械性蕁麻疹
乾癬	乾癬、膿疱性乾癬、滴状乾癬、爪乾癬、リバウンド乾癬
皮膚炎	脂漏性皮膚炎、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アトピー性皮膚炎、手皮膚炎
脱毛症	脱毛症、円形脱毛症、全頭脱毛症
皮膚乾燥	皮膚乾燥、皮脂欠乏症、乾皮症
紅斑	紅斑、眼瞼紅斑
皮膚乳頭腫	皮膚乳頭腫
壊疽性膿皮症	壊疽性膿皮症
関節痛	関節痛
乾癬性関節炎	乾癬性関節症
四肢痛	四肢痛
筋肉痛	筋肉痛
関節炎	関節炎
背部痛	背部痛
悪心・嘔吐	悪心、嘔吐、噴出性嘔吐、処置による悪心
下痢	下痢、感染性下痢
胃腸炎	胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、小腸炎、好酸球性胃腸炎
腹痛	腹痛、上腹部痛、腹部圧痛、下腹部痛、側腹部痛

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
口腔内潰瘍	アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成
口唇炎	口角口唇炎、口唇炎
咳嗽	咳嗽、湿性咳嗽
口腔咽頭痛	口腔咽頭痛
肝機能検査値異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、肝機能検査異常、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇
白血球数減少	白血球減少症、白血球数減少
頭痛	頭痛、片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、群発頭痛、緊張性頭痛
めまい	浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、頭位性回転性めまい
うつ病	うつ病、抑うつ気分、希死念慮を有するうつ病
錯感覚	錯感覚
不眠	不眠症
不安	不安
注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位浮腫、注射部位蕁麻疹、投与部位反応、注射部位結節、適用部位疼痛、注射部位血腫、注射部位熱感、注射部位不快感、注射部位腫瘤、注射部位発疹、穿刺部位反応、適用部位皮膚炎、適用部位浮腫、注射部位漏出、注射部位刺激感、注射部位小水泡、投与部位疼痛、穿刺部位疼痛、投与部位紅斑、注射に伴う反応
倦怠感	疲労、無力症、倦怠感
高血圧	高血圧、本態性高血圧症
体重増加	体重増加
発熱	発熱
過敏症	過敏症

副作用発現状況一覧

乾癬における承認時までの国内及び海外の安全性評価対象試験における副作用発現状況は以下のとおりである。

国内臨床試験における副作用発現状況一覧（乾癬）

	発現状況			
	尋常性乾癬 乾癬性関節炎	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症	合計
安全性解析対象症例数（例）	147	12	18	177
副作用発現症例数（例）	99	9	8	116
副作用発現症例割合（％）	67.3	75.0	44.4	65.5

分類・副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎		膿疱性乾癬		乾癬性紅皮症		合計	
	発現症例数 （例）	発現割合 （％）	発現症例数 （例）	発現割合 （％）	発現症例数 （例）	発現割合 （％）	発現症例数 （例）	発現割合 （％）
感染症及び寄生虫症	61	41.5	7	58.3	4	22.2	72	40.7
鼻咽頭炎	16	10.9	2	16.7	3	16.7	21	11.9
毛包炎	9	6.1	1	8.3	1	5.6	11	6.2
口腔カンジダ症	7	4.8	1	8.3	0	0.0	8	4.5
咽頭炎	8	5.4	0	0.0	0	0.0	8	4.5
蜂巣炎	6	4.1	0	0.0	0	0.0	6	3.4
歯周炎	4	2.7	0	0.0	0	0.0	4	2.3
足部白癬	4	2.7	0	0.0	0	0.0	4	2.3
帯状疱疹	2	1.4	1	8.3	0	0.0	3	1.7
胃腸炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
インフルエンザ	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
外耳炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
爪囲炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
尿路感染	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
口腔ヘルペス	1	0.7	1	8.3	0	0.0	2	1.1
穿孔性虫垂炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
慢性副鼻腔炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
膀胱炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
涙嚢炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
麦粒腫	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
食道カンジダ症	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
耳下腺炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
歯髄炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮膚感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
ブドウ球菌性膿痂疹	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮下組織膿瘍	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
扁桃炎	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
上気道感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
創傷感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮膚カンジダ	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
眼瞼毛包炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6

分類・副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎		膿疱性乾癬		乾癬性紅皮症		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
細菌性肺炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
細菌性結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
気道感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
カンジダ感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮膚及び皮下組織 障害	26	17.7	3	25.0	3	16.7	32	18.1
湿疹	6	4.1	0	0.0	0	0.0	6	3.4
そう痒症	4	2.7	0	0.0	0	0.0	4	2.3
皮脂欠乏症	4	2.7	0	0.0	0	0.0	4	2.3
異汗性湿疹	3	2.0	0	0.0	0	0.0	3	1.7
脱毛症	1	0.7	1	8.3	0	0.0	2	1.1
脂漏性皮膚炎	1	0.7	1	8.3	0	0.0	2	1.1
皮膚亀裂	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
蕁麻疹	0	0.0	1	8.3	1	5.6	2	1.1
円形脱毛症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
全頭脱毛症	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
アトピー性皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
接触性皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
剥脱性皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
紅斑	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
寝汗	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
丘疹	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
乾癬	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮膚びらん	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
皮膚潰瘍	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
日光皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
乾皮症	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
胃腸障害	19	12.9	1	8.3	1	5.6	21	11.9
口唇炎	3	2.0	0	0.0	0	0.0	3	1.7
下痢	1	0.7	0	0.0	1	5.6	2	1.1
胃食道逆流性疾患	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
悪心	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
口の錯感覚	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
腹部不快感	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
腹部膨満	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
腹痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
上腹部痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
バレット食道	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
慢性胃炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
齲歯	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
舌炎	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
舌痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6

分類・副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎		膿疱性乾癬		乾癬性紅皮症		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
歯周病	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
口内炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
歯痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
嘔吐	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
排便痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
軟便	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
一般・全身障害及び 投与部位の状態	13	8.8	2	16.7	0	0.0	15	8.5
胸痛	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
注射部位内出血	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
倦怠感	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
発熱	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
投与部位反応	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
注射部位硬結	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
注射部位刺激感	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
注射部位疼痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
注射部位そう痒感	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
粘膜の炎症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
口渇	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
注射部位腫脹	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
呼吸器、胸郭及び縦 隔障害	10	6.8	1	8.3	2	11.1	13	7.3
上気道の炎症	8	5.4	1	8.3	0	0.0	9	5.1
口腔咽頭痛	1	0.7	0	0.0	1	5.6	2	1.1
咳嗽	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
鼻出血	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
鼻閉	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
臨床検査	9	6.1	0	0.0	3	16.7	12	6.8
尿中血陽性	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
血中ビリルビン増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
血圧上昇	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
好酸球数増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
白血球数減少	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
白血球数増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
胸部コンピュータ断 層撮影異常	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
肝酵素上昇	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
細胞マーカー増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6

分類・副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎		膿疱性乾癬		乾癬性紅皮症		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
筋骨格系及び結合組織障害	9	6.1	1	8.3	2	11.1	12	6.8
関節痛	5	3.4	0	0.0	0	0.0	5	2.8
背部痛	0	0.0	0	0.0	2	11.1	2	1.1
筋骨格痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
頸部痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
四肢痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
関節周囲炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
乾癬性関節症	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
肩回旋筋腱板症候群	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
シェーグレン症候群	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
代謝及び栄養障害	6	4.1	1	8.3	0	0.0	7	4.0
高尿酸血症	2	1.4	1	8.3	0	0.0	3	1.7
高脂血症	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
脂質異常症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
2型糖尿病	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	6	4.1	0	0.0	1	5.6	7	4.0
皮膚乳頭腫	6	4.1	0	0.0	0	0.0	6	3.4
化膿性肉芽腫	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
肝胆道系障害	5	3.4	0	0.0	1	5.6	6	3.4
肝機能異常	2	1.4	0	0.0	1	5.6	3	1.7
肝嚢胞	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
脂肪肝	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
高ビリルビン血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
胆嚢ポリープ	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
神経系障害	6	4.1	0	0.0	0	0.0	6	3.4
錯感覚	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
浮動性めまい	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
頭痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
味覚減退	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
下肢静止不能症候群	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
感覚運動障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
血液及びリンパ系障害	2	1.4	1	8.3	0	0.0	3	1.7
好中球減少症	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
正色素性正球形貧血	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
心臓障害	3	2.0	0	0.0	0	0.0	3	1.7
心室性期外収縮	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
心筋梗塞	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
腎及び尿路障害	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
I g A腎症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
腎嚢胞	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6

分類・副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎		膿疱性乾癬		乾癬性紅皮症		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
生殖系及び乳房障害	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
不正子宮出血	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
外陰腫そう痒症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
内分泌障害	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
亜急性甲状腺炎	0	0.0	1	8.3	0	0.0	1	0.6
眼障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
霧視	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
精神障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
不眠症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
血管障害	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6
ほてり	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	0.6

副作用については、MedDRA/J バージョン 17.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

海外臨床試験における副作用発現状況（乾癬）

	発現状況
安全性解析対象症例数（例）	4,625
副作用発現症例数（例）	1,595
副作用発現症例割合（%）	34.5

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
感染症及び寄生虫症	833	18.0
上気道感染	245	5.3
鼻咽頭炎	157	3.4
口腔カンジダ症	68	1.5
副鼻腔炎	61	1.3
気管支炎	60	1.3
尿路感染	50	1.1
咽頭炎	40	0.9
口腔ヘルペス	35	0.8
インフルエンザ	33	0.7
蜂巣炎	27	0.6
毛包炎	26	0.6
胃腸炎	23	0.5
鼻炎	20	0.4
結膜炎	19	0.4
耳感染	15	0.3
ウイルス性上気道感染	13	0.3
足部白癬	12	0.3
ウイルス感染	12	0.3
カンジダ感染	12	0.3
せつ	11	0.2
レンサ球菌性咽頭炎	11	0.2
皮膚感染	11	0.2
真菌感染	10	0.2
単純ヘルペス	10	0.2
帯状疱疹	10	0.2
肺炎	9	0.2
細菌性咽頭炎	9	0.2
麦粒腫	8	0.2
喉頭炎	8	0.2
扁桃炎	8	0.2
外陰部腔カンジダ症	8	0.2
口腔真菌感染	8	0.2
ウイルス性胃腸炎	7	0.2
気道感染	7	0.2
皮膚真菌感染	6	0.1
下気道感染	6	0.1
中耳炎	6	0.1
歯膿瘍	6	0.1

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
歯感染	6	0.1
細菌性尿路感染	6	0.1
ブドウ球菌皮膚感染	6	0.1
膿痂疹	5	0.1
外耳炎	5	0.1
爪囲炎	5	0.1
膿疱性皮疹	5	0.1
四肢膿瘍	5	0.1
細菌性上気道感染	5	0.1
細菌性結膜炎	5	0.1
体部白癬	4	0.1
憩室炎	4	0.1
眼感染	4	0.1
陰部ヘルペス	4	0.1
ヘルペスウイルス感染	4	0.1
皮下組織膿瘍	4	0.1
股部白癬	4	0.1
ウイルス性気道感染	4	0.1
急性扁桃炎	3	0.1
爪真菌症	3	0.1
急性中耳炎	3	0.1
真菌性食道炎	3	0.1
皮膚カンジダ	3	0.1
細菌性副鼻腔炎	3	0.1
外陰腔真菌感染	3	0.1
膀胱炎	2	0.0
丹毒	2	0.0
歯肉炎	2	0.0
感染	2	0.0
腎感染	2	0.0
限局性感染	2	0.0
歯髄炎	2	0.0
腎盂腎炎	2	0.0
水痘	2	0.0
鼠径部膿瘍	2	0.0
ブドウ球菌感染	2	0.0
白癬感染	2	0.0
肺感染	2	0.0
細菌性気管支炎	2	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
真菌性上気道感染	2	0.0
ウイルス性鼻炎	2	0.0
細菌性扁桃炎	2	0.0
膿瘍	1	0.0
口腔膿瘍	1	0.0
膿疱性ざ瘡	1	0.0
急性副鼻腔炎	1	0.0
虫垂炎	1	0.0
異型肺炎	1	0.0
細菌性疾患キャリアー	1	0.0
細菌性陰症	1	0.0
細菌尿	1	0.0
カンジダ性亀頭炎	1	0.0
感染性水疱	1	0.0
乳房膿瘍	1	0.0
慢性副鼻腔炎	1	0.0
コクシジオイデス症	1	0.0
感染性下痢	1	0.0
外耳蜂巣炎	1	0.0
細菌性眼感染	1	0.0
消化管感染	1	0.0
性器カンジダ症	1	0.0
感染性大腸炎	1	0.0
伝染性単核症	1	0.0
乳腺炎	1	0.0
クリプトコッカス性髄膜炎	1	0.0
ウイルス性髄膜炎	1	0.0
食道カンジダ症	1	0.0
膺炎	1	0.0
眼帯状疱疹	1	0.0
扁桃周囲膿瘍	1	0.0
百日咳	1	0.0
毛巣嚢胞	1	0.0
ウイルス性肺炎	1	0.0
術後創感染	1	0.0
急性腎盂腎炎	1	0.0
膿皮症	1	0.0
敗血症性ショック	1	0.0
ブドウ球菌性膿痂疹	1	0.0
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1	0.0
ウイルス性咽頭炎	1	0.0
ウイルス性扁桃炎	1	0.0
外陰部膿瘍	1	0.0
外陰部炎	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
創傷感染	1	0.0
肛門膿瘍	1	0.0
虫垂膿瘍	1	0.0
中咽頭カンジダ症	1	0.0
リンパ節感染	1	0.0
ウイルス性副鼻腔炎	1	0.0
歯肉膿瘍	1	0.0
皮膚細菌感染	1	0.0
ウイルス性気管支炎	1	0.0
頸部膿瘍	1	0.0
ヘリコバクター感染	1	0.0
癩風	1	0.0
眼瞼毛包炎	1	0.0
ブドウ球菌性創感染	1	0.0
細菌性肺炎	1	0.0
クラミジア感染	1	0.0
感染性心膜炎	1	0.0
ヘルペス性皮膚炎	1	0.0
男性外性器蜂巣炎	1	0.0
潜伏結核	1	0.0
細菌性中耳炎	1	0.0
細菌性爪床感染	1	0.0
粘膜感染	1	0.0
細菌性耳感染	1	0.0
処置後感染	1	0.0
レンサ球菌性化膿性関節炎	1	0.0
細菌性消化管感染	1	0.0
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	1	0.0
眼部単純ヘルペス	1	0.0
良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む）	32	0.7
皮膚乳頭腫	9	0.2
基底細胞癌	5	0.1
メラノサイト性母斑	2	0.0
肛門性器疣贅	2	0.0
前立腺癌	2	0.0
胆管腺癌	1	0.0
乳癌	1	0.0
腱鞘の巨細胞腫瘍	1	0.0
良性毛包腫瘍	1	0.0
神経線維腫	1	0.0
脂漏性角化症	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
遠隔転移を伴う小腸癌	1	0.0
皮膚有棘細胞癌	1	0.0
甲状腺新生物	1	0.0
子宮平滑筋腫	1	0.0
唾液腺腫	1	0.0
濾胞中心リンパ腫、濾胞グ レード1、2、3	1	0.0
浸潤性乳管癌	1	0.0
血液及びリンパ系障害	56	1.2
好中球減少症	23	0.5
貧血	8	0.2
白血球減少症	7	0.2
リンパ節症	7	0.2
リンパ球減少症	5	0.1
血小板減少症	5	0.1
好酸球増加症	3	0.1
好中球増加症	2	0.0
リンパ節炎	1	0.0
リンパ球増加症	1	0.0
汎血球減少症	1	0.0
リンパ組織過形成	1	0.0
免疫系障害	16	0.3
季節性アレルギー	9	0.2
過敏症	6	0.1
サルコイドーシス	1	0.0
内分泌障害	1	0.0
甲状腺機能低下症	1	0.0
代謝及び栄養障害	51	1.1
痛風	8	0.2
食欲減退	7	0.2
高尿酸血症	6	0.1
糖尿病	5	0.1
高コレステロール血症	5	0.1
高血糖	3	0.1
食欲亢進	3	0.1
低カリウム血症	2	0.0
低リン酸血症	2	0.0
空腹時血中ブドウ糖不良	2	0.0
高脂血症	2	0.0
2型糖尿病	2	0.0
脱水	1	0.0
体液貯留	1	0.0
耐糖能障害	1	0.0
低マグネシウム血症	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
ビタミンB ₁₂ 欠乏	1	0.0
精神障害	55	1.2
うつ病	18	0.4
不眠症	13	0.3
不安	11	0.2
抑うつ気分	7	0.2
自殺念慮	4	0.1
易刺激性	3	0.1
リビドー減退	3	0.1
異常な夢	1	0.0
激越	1	0.0
無感情	1	0.0
錯乱状態	1	0.0
希死念慮を有するうつ病	1	0.0
情動障害	1	0.0
触覚性幻覚	1	0.0
リビドー亢進	1	0.0
気分動揺	1	0.0
パニック発作	1	0.0
早漏	1	0.0
自殺企図	1	0.0
神経系障害	189	4.1
頭痛	99	2.1
浮動性めまい	19	0.4
錯感覚	15	0.3
片頭痛	11	0.2
味覚異常	7	0.2
坐骨神経痛	7	0.2
傾眠	6	0.1
灼熱感	4	0.1
感覚鈍麻	4	0.1
副鼻腔炎に伴う頭痛	4	0.1
神経痛	3	0.1
末梢性ニューロパチー	2	0.0
失神	2	0.0
第7脳神経麻痺	2	0.0
群発頭痛	2	0.0
味覚消失	1	0.0
健忘	1	0.0
失声症	1	0.0
痙攣	1	0.0
脱髄	1	0.0
体位性めまい	1	0.0
ジスキネジア	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
てんかん	1	0.0
知覚過敏	1	0.0
嗜眠	1	0.0
記憶障害	1	0.0
不随意性筋収縮	1	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	1	0.0
失神寸前の状態	1	0.0
緊張性頭痛	1	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.0
振戦	1	0.0
平衡障害	1	0.0
肋間神経痛	1	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.0
虚血性脳卒中	1	0.0
運動機能障害	1	0.0
味覚過敏	1	0.0
眼障害	38	0.8
眼乾燥	9	0.2
眼瞼炎	4	0.1
霧視	3	0.1
霰粒腫	2	0.0
眼瞼紅斑	2	0.0
眼刺激	2	0.0
視力低下	2	0.0
眼精疲労	1	0.0
結膜出血	1	0.0
眼瞼外反	1	0.0
上強膜炎	1	0.0
眼の炎症	1	0.0
緑内障	1	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.0
角膜炎	1	0.0
流涙増加	1	0.0
黄斑浮腫	1	0.0
瞼板腺炎	1	0.0
光視症	1	0.0
ぶどう膜炎	1	0.0
視力障害	1	0.0
眼そう痒症	1	0.0
眼部不快感	1	0.0
網脈絡膜症	1	0.0
前房狭隅角	1	0.0
耳及び迷路障害	15	0.3
回転性めまい	7	0.2

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
耳痛	4	0.1
耳鳴	2	0.0
耳介腫脹	1	0.0
耳の障害	1	0.0
聴力低下	1	0.0
心臓障害	22	0.5
動悸	7	0.2
狭心症	4	0.1
頻脈	4	0.1
不安定狭心症	2	0.0
第一度房室ブロック	2	0.0
不整脈	1	0.0
心房細動	1	0.0
徐脈	1	0.0
左脚ブロック	1	0.0
心筋梗塞	1	0.0
洞不全症候群	1	0.0
血管障害	43	0.9
高血圧	29	0.6
ほてり	3	0.1
潮紅	2	0.0
血腫	2	0.0
深部静脈血栓症	2	0.0
起立性低血圧	1	0.0
レイノー現象	1	0.0
血栓性静脈炎	1	0.0
表在性血栓性静脈炎	1	0.0
神経原性ショック	1	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	106	2.3
咳嗽	36	0.8
口腔咽頭痛	34	0.7
鼻閉	9	0.2
副鼻腔うっ血	6	0.1
呼吸困難	5	0.1
アレルギー性鼻炎	4	0.1
発声障害	3	0.1
鼻乾燥	3	0.1
咽喉乾燥	2	0.0
労作性呼吸困難	2	0.0
湿性咳嗽	2	0.0
鼻漏	2	0.0
喘息	1	0.0
慢性気管支炎	1	0.0
鼻出血	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
鼻の炎症	1	0.0
鼻潰瘍	1	0.0
咽頭浮腫	1	0.0
肺塞栓症	1	0.0
呼吸障害	1	0.0
喘鳴	1	0.0
気道うっ血	1	0.0
副鼻腔不快感	1	0.0
気管支分泌増加	1	0.0
咽頭の炎症	1	0.0
口腔咽頭プラーク	1	0.0
胃腸障害	205	4.4
悪心	43	0.9
下痢	38	0.8
腹痛	14	0.3
口内乾燥	11	0.2
嘔吐	11	0.2
上腹部痛	10	0.2
アフタ性口内炎	10	0.2
口唇炎	10	0.2
消化不良	10	0.2
口内炎	10	0.2
歯痛	7	0.2
便秘	6	0.1
放屁	5	0.1
胃食道逆流性疾患	5	0.1
齲蝕	4	0.1
腹部不快感	3	0.1
腹部膨満	3	0.1
胃炎	3	0.1
舌炎	3	0.1
口腔内潰瘍形成	3	0.1
食道炎	3	0.1
腹部圧痛	2	0.0
小腸炎	2	0.0
舌痛	2	0.0
口唇乾燥	2	0.0
嚥下痛	2	0.0
口腔内不快感	2	0.0
地図状舌	2	0.0
下腹部痛	1	0.0
腹部硬直	1	0.0
異常便	1	0.0
慢性胃炎	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
大腸炎	1	0.0
潰瘍性大腸炎	1	0.0
クローン病	1	0.0
血性下痢	1	0.0
嚥下障害	1	0.0
排便回数増加	1	0.0
好酸球性胃腸炎	1	0.0
胃腸障害	1	0.0
歯肉痛	1	0.0
腸閉塞	1	0.0
過敏性腸症候群	1	0.0
口唇痛	1	0.0
口腔扁平苔癬	1	0.0
口腔内痛	1	0.0
腭炎	1	0.0
ひだ舌	1	0.0
直腸炎	1	0.0
舌腫脹	1	0.0
舌苔	1	0.0
舌変色	1	0.0
舌潰瘍	1	0.0
噴出性嘔吐	1	0.0
口唇水疱	1	0.0
口腔粘膜萎縮	1	0.0
口唇びらん	1	0.0
口腔そう痒症	1	0.0
顕微鏡的大腸炎	1	0.0
口の感覚鈍麻	1	0.0
口腔障害	1	0.0
肛門そう痒症	1	0.0
肛門直腸不快感	1	0.0
舌そう痒症	1	0.0
肝胆道系障害	12	0.3
脂肪肝	2	0.0
肝炎	2	0.0
肝毒性	2	0.0
薬物性肝障害	2	0.0
慢性肝炎	1	0.0
肝機能異常	1	0.0
急性肝炎	1	0.0
肝脾腫大	1	0.0
皮膚及び皮下組織障害	298	6.4
そう痒症	88	1.9
乾癬	40	0.9

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
蕁麻疹	15	0.3
皮膚乾燥	14	0.3
脱毛症	13	0.3
紅斑	12	0.3
発疹	12	0.3
脂漏性皮膚炎	12	0.3
全身性そう痒症	11	0.2
ざ瘡	9	0.2
湿疹	9	0.2
膿疱性乾癬	9	0.2
皮膚炎	8	0.2
皮膚病変	7	0.2
アレルギー性皮膚炎	5	0.1
接触性皮膚炎	5	0.1
丘疹性皮疹	5	0.1
皮膚障害	5	0.1
ざ瘡様皮膚炎	4	0.1
間擦疹	4	0.1
日光角化症	3	0.1
異汗性湿疹	3	0.1
斑状出血	3	0.1
滴状乾癬	3	0.1
掌蹠角皮症	3	0.1
丘疹	3	0.1
全身性皮疹	3	0.1
皮膚腫瘍	3	0.1
血管浮腫	2	0.0
多汗症	2	0.0
過角化	2	0.0
乏汗症	2	0.0
青藍色状態	2	0.0
爪乾癬	2	0.0
痒疹	2	0.0
斑状丘疹状皮疹	2	0.0
皮膚変色	2	0.0
皮膚剥脱	2	0.0
皮膚亀裂	2	0.0
顔面腫脹	2	0.0
皮膚灼熱感	2	0.0
リバウンド乾癬	2	0.0
冷汗	1	0.0
頭部批糠疹	1	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.0
薬疹	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
皮脂欠乏性湿疹	1	0.0
扁平苔癬	1	0.0
神経皮膚炎	1	0.0
寝汗	1	0.0
脂肪織炎	1	0.0
点状出血	1	0.0
光線過敏性反応	1	0.0
斑状皮疹	1	0.0
麻疹様発疹	1	0.0
そう痒性皮疹	1	0.0
小水疱性皮疹	1	0.0
酒さ	1	0.0
痂皮	1	0.0
脂漏	1	0.0
皮膚色素脱失	1	0.0
皮膚不快感	1	0.0
皮膚びらん	1	0.0
皮膚脆弱性	1	0.0
皮膚色素過剰	1	0.0
コリン性蕁麻疹	1	0.0
丘疹状蕁麻疹	1	0.0
口周囲浮腫	1	0.0
手皮膚炎	1	0.0
機械性蕁麻疹	1	0.0
筋骨格系及び結合組織障害	234	5.1
関節痛	95	2.1
乾癬性関節症	29	0.6
四肢痛	27	0.6
筋肉痛	25	0.5
関節炎	17	0.4
背部痛	11	0.2
筋骨格痛	9	0.2
腱炎	9	0.2
筋痙縮	8	0.2
変形性関節症	6	0.1
筋骨格硬直	6	0.1
脊椎痛	4	0.1
関節腫脹	3	0.1
筋力低下	3	0.1
指炎	3	0.1
肋軟骨炎	2	0.0
痛風性関節炎	2	0.0
肩胛部痛	2	0.0
頸部痛	2	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
足底筋膜炎	2	0.0
腱鞘炎	2	0.0
強直性脊椎炎	1	0.0
滑液包炎	1	0.0
側腹部痛	1	0.0
筋攣縮	1	0.0
多発性関節炎	1	0.0
肩回旋筋腱板症候群	1	0.0
仙腸骨炎	1	0.0
滑液嚢腫	1	0.0
全身性エリテマトーデス	1	0.0
筋緊張	1	0.0
ループス様症候群	1	0.0
四肢不快感	1	0.0
椎間板障害	1	0.0
腎及び尿路障害	28	0.6
蛋白尿	10	0.2
血尿	7	0.2
白血球尿	5	0.1
排尿困難	2	0.0
頻尿	2	0.0
糖尿	1	0.0
腎結石症	1	0.0
腎仙痛	1	0.0
急性腎不全	1	0.0
腎臓痛	1	0.0
生殖系及び乳房障害	15	0.3
不規則月経	3	0.1
勃起不全	3	0.1
亀頭包皮炎	1	0.0
月経困難症	1	0.0
卵巣嚢胞	1	0.0
陰茎出血	1	0.0
性機能不全	1	0.0
子宮出血	1	0.0
子宮ポリープ	1	0.0
膣出血	1	0.0
乳頭腫脹	1	0.0
先天性、家族性及び遺伝性障害	3	0.1
白子症	1	0.0
ジルベール症候群	1	0.0
汗孔角化症	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	325	7.0
疲労	83	1.8
注射部位疼痛	44	1.0
注射部位紅斑	32	0.7
無力症	27	0.6
インフルエンザ様疾患	26	0.6
注射部位反応	25	0.5
注射部位内出血	21	0.5
発熱	21	0.5
注射部位そう痒感	12	0.3
末梢性浮腫	12	0.3
注射部位腫脹	12	0.3
末梢腫脹	11	0.2
注射部位出血	8	0.2
疼痛	6	0.1
注射部位硬結	5	0.1
注射部位浮腫	5	0.1
注射部位蕁麻疹	5	0.1
悪寒	4	0.1
注射部位結節	4	0.1
投与部位反応	3	0.1
適用部位疼痛	3	0.1
胸部不快感	3	0.1
胸痛	3	0.1
治癒不良	3	0.1
注射部位血腫	3	0.1
注射部位熱感	3	0.1
倦怠感	3	0.1
注射部位不快感	3	0.1
炎症	3	0.1
熱感	2	0.0
注射部位腫瘤	2	0.0
注射部位発疹	2	0.0
穿刺部位反応	2	0.0
非心臓性胸痛	2	0.0
適用部位皮膚炎	1	0.0
適用部位浮腫	1	0.0
嚢胞	1	0.0
活動性低下	1	0.0
冷感	1	0.0
高熱	1	0.0
注射部位漏出	1	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
注射部位小水疱	1	0.0
局所腫脹	1	0.0
浮腫	1	0.0
軟部組織の炎症	1	0.0
腫脹	1	0.0
口渇	1	0.0
乾燥症	1	0.0
投与部位疼痛	1	0.0
硬結	1	0.0
体温変動感	1	0.0
閉塞	1	0.0
穿刺部位疼痛	1	0.0
投与部位紅斑	1	0.0
臨床検査	159	3.4
体重増加	29	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21	0.5
肝酵素上昇	14	0.3
血中尿酸増加	10	0.2
トランスアミナーゼ上昇	10	0.2
好中球数減少	9	0.2
血中クレアチニン増加	7	0.2
血中ブドウ糖増加	7	0.2
好中球数増加	7	0.2
血圧上昇	5	0.1
白血球数減少	5	0.1
白血球数増加	5	0.1
血中尿素増加	3	0.1
C-反応性蛋白増加	3	0.1
好酸球数増加	3	0.1
肝機能検査異常	3	0.1
血小板数減少	3	0.1
白血球数異常	3	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0.1
血中ビリルビン増加	2	0.0
尿中血陽性	2	0.0
リンパ球数減少	2	0.0
リンパ球数増加	2	0.0
体重減少	2	0.0
尿中白血球陽性	2	0.0
尿中蛋白陽性	2	0.0
レンサ球菌検査陽性	2	0.0

分類・副作用	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
血中クロール増加	1	0.0
血中鉄減少	1	0.0
拡張期血圧上昇	1	0.0
血中ナトリウム増加	1	0.0
体温上昇	1	0.0
胸部X線異常	1	0.0
心電図異常	1	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.0
尿中ヘモグロビン陽性	1	0.0
心拍数増加	1	0.0
心拍数不整	1	0.0
眼圧上昇	1	0.0
単球数減少	1	0.0
単球数増加	1	0.0
前立腺特異性抗原増加	1	0.0
尿中赤血球陽性	1	0.0
血清フェリチン減少	1	0.0
尿中白血球	1	0.0
尿中ケトン体	1	0.0
好中球数異常	1	0.0
リンパ球形態異常	1	0.0
尿検査異常	1	0.0
結核菌群検査陽性	1	0.0
傷害、中毒及び処置合併症	15	0.3
挫傷	5	0.1
サンバーン	4	0.1
偶発的過量投与	1	0.0
肉離れ	1	0.0
四肢損傷	1	0.0
皮膚損傷	1	0.0
処置による悪心	1	0.0
注射に伴う反応	1	0.0
外科及び内科処置	1	0.0
抜歯	1	0.0

副作用については、MedDRA/J バージョン 17.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認時までの国内及び海外の安全性評価対象試験における副作用発現状況は以下のとおりである。

国際共同臨床試験における副作用発現状況一覧

	発現状況		
	強直性脊椎炎	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	合計
安全性解析対象症例数 (例)	117	31	148
副作用発現症例数 (例)	69	27	96
副作用発現症例割合 (%)	59.0	87.1	64.9

分類・副作用	強直性脊椎炎		X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	33	28.2	16	51.6	49	33.1
上咽頭炎	14	12.0	7	22.6	21	14.2
上気道感染	7	6.0	5	16.1	12	8.1
胃腸炎	4	3.4	1	3.2	5	3.4
インフルエンザ	3	2.6	2	6.5	5	3.4
咽頭炎	3	2.6	1	3.2	4	2.7
毛包炎	0	0.0	2	6.5	2	1.4
外耳炎	2	1.7	0	0.0	2	1.4
扁桃炎	0	0.0	2	6.5	2	1.4
虫垂炎	0	0.0	1	3.2	1	0.7
気管支炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
よう	0	0.0	1	3.2	1	0.7
蜂巣炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
慢性扁桃炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
憩室炎	0	0.0	1	3.2	1	0.7
精巣上体炎	0	0.0	1	3.2	1	0.7
せつ	1	0.9	0	0.0	1	0.7
歯肉炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
麦粒腫	1	0.9	0	0.0	1	0.7
感染	1	0.9	0	0.0	1	0.7
膺炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
口腔カンジダ症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
急性中耳炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
鼻炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
副鼻腔炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
足部白癬	1	0.9	0	0.0	1	0.7
気管炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
ウイルス性上気道感染	1	0.9	0	0.0	1	0.7
四肢膿瘍	1	0.9	0	0.0	1	0.7
耳帯状疱疹	0	0.0	1	3.2	1	0.7
顔面白癬	1	0.9	0	0.0	1	0.7

分類・副作用	強直性脊椎炎		X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリ プを含む）	2	1.7	0	0.0	2	1.4
脂肪腫	1	0.9	0	0.0	1	0.7
骨血管腫	1	0.9	0	0.0	1	0.7
血液およびリンパ系障害	3	2.6	1	3.2	4	2.7
白血球減少症	2	1.7	0	0.0	2	1.4
貧血	1	0.9	0	0.0	1	0.7
白血球増加症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
小球性貧血	0	0.0	1	3.2	1	0.7
免疫系障害	0	0.0	1	3.2	1	0.7
過敏症	0	0.0	1	3.2	1	0.7
内分泌障害	1	0.9	0	0.0	1	0.7
亜急性甲状腺炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
代謝および栄養障害	5	4.3	3	9.7	8	5.4
高尿酸血症	1	0.9	3	9.7	4	2.7
高血糖	1	0.9	0	0.0	1	0.7
高カリウム血症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
低血糖	1	0.9	0	0.0	1	0.7
低ナトリウム血症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
低リン酸血症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
精神障害	1	0.9	1	3.2	2	1.4
不眠症	1	0.9	1	3.2	2	1.4
神経系障害	4	3.4	1	3.2	5	3.4
頭痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
感覚鈍麻	1	0.9	0	0.0	1	0.7
片頭痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
神経痛	0	0.0	1	3.2	1	0.7
白質病変	1	0.9	0	0.0	1	0.7
眼障害	2	1.7	0	0.0	2	1.4
ぶどう膜炎	2	1.7	0	0.0	2	1.4
耳および迷路障害	2	1.7	0	0.0	2	1.4
耳鳴	1	0.9	0	0.0	1	0.7
頭位性回転性めまい	1	0.9	0	0.0	1	0.7
心臓障害	2	1.7	1	3.2	3	2.0
急性心筋梗塞	1	0.9	0	0.0	1	0.7
動悸	0	0.0	1	3.2	1	0.7
洞性徐脈	1	0.9	0	0.0	1	0.7
血管障害	3	2.6	0	0.0	3	2.0
高血圧	2	1.7	0	0.0	2	1.4
本態性高血圧症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	5.1	4	12.9	10	6.8
口腔咽頭痛	1	0.9	2	6.5	3	2.0
アレルギー性鼻炎	2	1.7	0	0.0	2	1.4

分類・副作用	強直性脊椎炎		X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
喘息	1	0.9	0	0.0	1	0.7
咳嗽	0	0.0	1	3.2	1	0.7
鼻出血	0	0.0	1	3.2	1	0.7
湿性咳嗽	1	0.9	0	0.0	1	0.7
鼻漏	1	0.9	0	0.0	1	0.7
胃腸障害	19	16.2	4	12.9	23	15.5
口腔内潰瘍形成	5	4.3	1	3.2	6	4.1
下痢	4	3.4	1	3.2	5	3.4
悪心	3	2.6	0	0.0	3	2.0
便秘	1	0.9	1	3.2	2	1.4
小腸炎	1	0.9	1	3.2	2	1.4
腹部不快感	1	0.9	0	0.0	1	0.7
上腹部痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
胃炎	0	0.0	1	3.2	1	0.7
胃食道逆流性疾患	1	0.9	0	0.0	1	0.7
過敏性腸症候群	1	0.9	0	0.0	1	0.7
歯痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
嘔吐	1	0.9	0	0.0	1	0.7
大腸ポリープ	1	0.9	0	0.0	1	0.7
機能性胃腸障害	1	0.9	0	0.0	1	0.7
肝胆道系障害	1	0.9	2	6.5	3	2.0
肝機能異常	1	0.9	2	6.5	3	2.0
脂肪肝	0	0.0	1	3.2	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	11	9.4	5	16.1	16	10.8
蕁麻疹	4	3.4	0	0.0	4	2.7
脱毛症	2	1.7	1	3.2	3	2.0
皮膚炎	2	1.7	0	0.0	2	1.4
そう痒症	1	0.9	1	3.2	2	1.4
脂漏性皮膚炎	1	0.9	1	3.2	2	1.4
扁平苔癬	0	0.0	1	3.2	1	0.7
爪ジストロフィー	0	0.0	1	3.2	1	0.7
乾癬	1	0.9	0	0.0	1	0.7
発疹	1	0.9	0	0.0	1	0.7
皮膚剥脱	0	0.0	1	3.2	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	11	9.4	1	3.2	12	8.1
関節炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
反応性関節炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
背部痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
筋肉痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
変形性関節症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
仙腸骨炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
シェーグレン症候群	1	0.9	0	0.0	1	0.7
滑膜炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7

分類・副作用	強直性脊椎炎		X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎		合計	
	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
全身性エリテマトーデス	1	0.9	0	0.0	1	0.7
椎間板突出	1	0.9	0	0.0	1	0.7
筋骨格硬直	0	0.0	1	3.2	1	0.7
軸性脊椎関節炎	1	0.9	0	0.0	1	0.7
腎および尿路障害	1	0.9	0	0.0	1	0.7
蛋白尿	1	0.9	0	0.0	1	0.7
生殖系および乳房障害	2	1.7	0	0.0	2	1.4
良性前立腺肥大症	1	0.9	0	0.0	1	0.7
卵巣嚢胞	1	0.9	0	0.0	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5	4.3	0	0.0	5	3.4
疲労	2	1.7	0	0.0	2	1.4
インフルエンザ様疾患	1	0.9	0	0.0	1	0.7
疼痛	1	0.9	0	0.0	1	0.7
発熱	1	0.9	0	0.0	1	0.7
臨床検査	7	6.0	4	12.9	11	7.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	3.4	1	3.2	5	3.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.4	1	3.2	5	3.4
血中アルカリホスファターゼ増加	3	2.6	0	0.0	3	2.0
肝機能検査異常	1	0.9	1	3.2	2	1.4
血中クレアチニン増加	0	0.0	1	3.2	1	0.7
C-反応性蛋白増加	1	0.9	0	0.0	1	0.7
尿中血陽性	1	0.9	0	0.0	1	0.7
好中球数減少	0	0.0	1	3.2	1	0.7
白血球数増加	1	0.9	0	0.0	1	0.7
尿中白血球陽性	1	0.9	0	0.0	1	0.7
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	3.2	1	0.7
肝酵素上昇	0	0.0	1	3.2	1	0.7

副作用については、MedDRA/J バージョン 22.0 基本語 (PT) を使用して集計した。

掌蹠膿疱症における承認時までの国内の安全性評価対象試験における副作用発現状況は以下のとおりである。

国内臨床試験における副作用発現状況一覧

	発現状況
安全性解析対象症例数（例）	125
副作用発現症例数（例）	68
副作用発現症例割合（％）	54.4

分類・副作用名	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	46	36.8
毛包炎	15	12.0
外耳炎	15	12.0
口腔カンジダ症	8	6.4
歯周炎	5	4.0
蜂巣炎	4	3.2
膀胱炎	3	2.4
帯状疱疹	3	2.4
中耳炎	3	2.4
咽頭炎	3	2.4
口腔ヘルペス	3	2.4
結膜炎	2	1.6
膿痂疹	2	1.6
肺炎	2	1.6
扁桃炎	2	1.6
慢性扁桃炎	1	0.8
丹毒	1	0.8
せつ	1	0.8
歯肉炎	1	0.8
麦粒腫	1	0.8
鼻膿瘍	1	0.8
上咽頭炎	1	0.8
食道カンジダ症	1	0.8
慢性中耳炎	1	0.8
膿皮症	1	0.8
鼻炎	1	0.8
副鼻腔炎	1	0.8
足部白癬	1	0.8
外陰部腔カンジダ症	1	0.8
創傷感染	1	0.8
爪感染	1	0.8
細菌性膀胱炎	1	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.8
皮膚乳頭腫	1	0.8
血液およびリンパ系障害	1	0.8
リンパ節症	1	0.8
内分泌障害	1	0.8

分類・副作用名	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
バセドウ病	1	0.8
代謝および栄養障害	2	1.6
食欲減退	2	1.6
精神障害	2	1.6
抑うつ気分	1	0.8
睡眠障害	1	0.8
神経系障害	5	4.0
味覚不全	2	1.6
味覚障害	2	1.6
末梢性ニューロパチー	1	0.8
眼障害	4	3.2
眼瞼炎	1	0.8
眼瞼紅斑	1	0.8
角膜炎	1	0.8
強膜炎	1	0.8
マイボーム腺機能不全	1	0.8
心臓障害	1	0.8
動悸	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.4
喘息	1	0.8
発声障害	1	0.8
口腔咽頭痛	1	0.8
胃腸障害	12	9.6
口内炎	3	2.4
口唇炎	2	1.6
舌炎	2	1.6
下痢	1	0.8
胃食道逆流性疾患	1	0.8
歯肉痛	1	0.8
舌痛	1	0.8
歯周病	1	0.8
口腔障害	1	0.8
肝胆道系障害	2	1.6
肝機能異常	2	1.6
皮膚および皮下組織障害	26	20.8
湿疹	8	6.4
掌蹠膿疱症	4	3.2
脱毛症	3	2.4
乾癬様皮膚炎	3	2.4
壞疽性膿皮症*	2	1.6
蕁麻疹	2	1.6
ざ瘡	1	0.8
アトピー性皮膚炎	1	0.8
皮膚乾燥	1	0.8

分類・副作用名	発現症例数 (例)	発現割合 (%)
紅斑	1	0.8
そう痒症	1	0.8
発疹	1	0.8
皮膚潰瘍	1	0.8
乾皮症	1	0.8
びまん性脱毛症	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	6	4.8
膿疱性骨関節炎	5	4.0
骨侵食	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	11	8.8
倦怠感	4	3.2
発熱	2	1.6
顔面腫脹	2	1.6
胸痛	1	0.8
顔面浮腫	1	0.8
全身性浮腫	1	0.8
注射部位疼痛	1	0.8
注射部位そう痒感	1	0.8
注射部位反応	1	0.8
末梢性浮腫	1	0.8
薬剤逆説反応	1	0.8
臨床検査	4	3.2
C-反応性蛋白増加	1	0.8
心電図QT延長	1	0.8
好中球数増加	1	0.8
白血球数増加	1	0.8
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	2	1.6
ワクチン接種合併症	1	0.8
腫部脂肪体症候群	1	0.8

*：最終観察期間終了後に報告された情報を含めると、計4例に発現副作用については、MedDRA/Jバージョン24.1基本語（PT）を使用して集計した。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 薬液中に浮遊物がないか目視で確認し、浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。
- 14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

〔解説〕

14.1

- 14.1.1 本剤の貯法は2～8℃に保存することから、本剤投与前には事前準備が必要であるため設定した。

14.1.2 <追記：2024年3月改訂時（自主改訂）>

長期安定性試験の結果から、本剤の製剤特性として、まれに容器の内側に潤滑剤として塗布されているシリコン由来の浮遊物が発生することが確認された。シリコンは生体適合性が高く、本剤の皮下投与により少量のシリコンが注入された場合も重大な健康被害は想定されないが、患者のリスク低減及び注意喚起の目的で、本項に追記することとした。

14.2

- 14.2.1 本剤は皮下投与用の注射剤であり、適応が慢性疾患であるため、治療において長期での使用が想定されることから、一般的注意事項として設定した。
- 14.2.2 皮下投与の一般的注意事項として設定した。
- 14.2.3 本剤は単回投与のプレフィルドシリンジであるため設定した。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例（1.7%）、海外4,461例中122例（2.7%）に抗プロダルマブ結合抗体を認めましたが、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者^注を対象とした海外臨床試験において、211例中2例（0.9%）に抗プロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。また、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後148例中1例（0.7%）に

抗プロダルマブ結合抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、124 例中 1 例 (0.8%) に抗プロダルマブ結合抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

注) 関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

15.1.2 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者 4,461 例 (5,574.01 人年) について、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様) の発現頻度は、0.4/100 人年 (23/4,461 例) であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった (標準化発生比 : 0.91 [95%信頼区間 : 0.58, 1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100 人年 (28/4,461 例) であった。体軸性脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者 148 例 (163.0 人年) について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された患者 125 例 (106.8 人年) について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3 参照]

〔解説〕

15.1.1 乾癬患者を対象とした国内臨床試験において 177 例中 3 例 (1.7%)、海外臨床試験において 4461 例中 122 例 (2.7%)、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国内外臨床試験において 148 例中 1 例 (0.7%) 及び掌蹠膿疱症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において 124 例中 1 例 (0.8%) に抗プロダルマブ結合抗体陽性を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体は陰性であった。

抗プロダルマブ結合抗体又は抗プロダルマブ中和抗体が陽性となった症例においては、抗体産生に関連すると考えられる特異的な有害事象は認められなかった。また、関節リウマチ患者 (本邦では承認外) を対象とした海外臨床試験において 211 例中 2 例 (0.9%) で抗プロダルマブ結合抗体が陽性となり、抗プロダルマブ中和抗体陽性が認められた。これらの症例では、いずれも治験期間中に陰性となったことが確認されている。このように、関節リウマチ患者において中和抗体の産生が報告されていること、乾癬患者、強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者において中和抗体の発現は認められなかったものの、結合抗体が認められていることから設定した。

15.1.2 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症の治療において、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いないことから設定した。

<追記 : 2024 年 3 月改訂時>

「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付、医薬薬審発 1222 第 5 号、医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、改訂した。

（参考 医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて）
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T231225I0020.pdf>

15.1.3 乾癬の海外臨床試験、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の国際共同臨床試験、掌蹠膿疱症の国内臨床試験の臨床成績に基づき記載した。

〔「VIII.1.」、 「VIII.5.」の項参照〕

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

その他

<参考：抗体検査の評価>

1. 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症⁵⁵⁾

■国内安全性評価試験

本剤が投与された177例のうち、本剤を投与後に抗プロダルマブ結合抗体が陽性になった患者は国内-003試験で2例（いずれも140mg群）、国内-004試験で1例（膿疱性乾癬患者群）の計3例であった。いずれの患者においても抗プロダルマブ中和抗体は陰性であり、抗プロダルマブ結合抗体発現と関連が示唆される有害事象の発現は認められなかった。

■海外安全性評価試験

本剤を投与された乾癬患者4461例中122例（2.7%）が抗プロダルマブ結合抗体陽性であった。そのうち、本剤を投与後に抗プロダルマブ結合抗体が陽性であった患者は107例（2.5%）、一時点のみに陽性反応を示した患者は58例（1.4%）であった。抗プロダルマブ結合抗体陽性の発現割合は各用量群で同様であり、本剤又はウステキヌマブを投与されたすべての患者で抗プロダルマブ中和抗体は陰性であった。

なお、その他の疾患である関節リウマチ患者を対象とした海外-0061試験及び海外-0061試験の継続投与試験である海外-0402試験において、本剤群の189例中5例で抗プロダルマブ結合抗体が陽性となり、そのうち2例で抗プロダルマブ中和抗体が陽性となった。これらはいずれも海外-0402試験移行後に陽性となったが、本治験期間中にいずれも陰性となった。

抗プロダルマブ結合抗体又は抗プロダルマブ中和抗体が陽性となった患者に、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象は発現しなかった。

2. 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際-006試験二重盲検期において、本剤群（80例）では本剤投与後に抗プロダルマブ抗体を認めなかった。プラセボ群では1.3%（1/79例）に抗プロダルマブ抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体は陰性であった。

投与開始～68週の間本剤を投与した症例で、0.7%（1/148例）に抗プロダルマブ抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体は陰性であり、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。

3. 掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内-009試験において、投与開始～68週の間本剤を投与した症例で、抗体測定結果が得られた症例のうち、0.8%（1/124例）に抗プロダルマブ抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体は陰性であり、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁶⁾：

雌雄のカニクイザルを用いた 1、3 及び 6 ヶ月間反復投与毒性試験^{註)}の中で、プロダルマブの主要な生理的機能（循環器系、呼吸器系、腎臓及び中枢神経系）に及ぼす影響を評価した。一般状態観察、心電図、心拍数、血圧、呼吸数及び体温の各検査項目において、プロダルマブの循環器系及び呼吸器系への影響を示唆する変化は認められなかった。血液生化学的検査における尿素窒素、クレアチニン及び電解質並びに尿検査の各検査項目において、プロダルマブの腎臓への影響を示唆する変化は認められなかった。一般状態観察及び体温測定において、プロダルマブの中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

注) 「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」の項参照

(3) その他の薬理試験³⁶⁾：

1) ヒト IL-17 受容体 B 及びヒト IL-17 受容体 C に対する結合活性（参考情報）

ヒト IL-17 受容体 A に対する選択性を確認するために、IL-17 受容体 A に最も相同性が高い IL-17 受容体ファミリーメンバーである IL-17 受容体 B 及び IL-17 受容体 C に対するプロダルマブの結合活性を評価したところ、プロダルマブはヒト IL-17 受容体 A には結合するがヒト IL-17 受容体 B 及びヒト IL-17 受容体 C には結合しなかった。

2) IL-17 受容体 A 活性化作用（参考情報）

プロダルマブのヒト IL-17 受容体 A への結合によるヒト IL-17 受容体 A 活性化作用を評価したところ、単独のプロダルマブ又はあらかじめ二次抗体で架橋したプロダルマブはヒト包皮線維芽細胞からの成長関連がん遺伝子 α 産生を誘導しなかった。また、二次抗体で架橋したプロダルマブは、IL-17A 刺激によるヒト包皮線維芽細胞からの成長関連がん遺伝子 α 産生を阻害した。

3) 炎症性腸疾患モデルマウスに対する作用（参考情報）

各種炎症性腸疾患モデルを用いて大腸炎に対する作用を評価したところ、抗マウス IL-17 受容体 A 抗体は各種炎症性腸疾患モデルマウスの大腸炎の病態を改善しない、又は病態を悪化させた。

2. 毒性試験^{56, 57)}

(1) 単回投与毒性試験：

単回投与毒性試験は実施していない。カニクイザルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験の初回投与時（最高用量：350mg/kg）において急性の毒性変化は認められなかった。

動物種 (性：例数)	投与経路及び投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ウサギ (雌：各7)	皮下：25、90、350	350を超える
カニクイザル (雄雌：各5)	皮下：25、90、350 静脈内：350	350を超える

(2) 反復投与毒性試験：

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、プロダルマブ投与の影響として認められた主な変化は、投与部位の反応と皮膚及び舌の炎症であった。

<投与部位の反応>

3ヵ月間反復皮下投与毒性試験の350mg/kg群において、一般状態観察で投与部位の腫脹及び痂皮、膿瘍が認められ、病理組織学的検査では軽度から重度の組織球性の炎症が確認された。上記変化は、休薬期間中に回復性を示したが、病変の重症度から毒性と判断した。一方、90mg/kg群の投与部位では、病理組織学的検査において軽微な組織球性の炎症が認められたのみであった。病変の程度が軽く、一般状態観察で異常が認められないことから毒性学的意義はないと判断した。6ヵ月間反復皮下投与毒性試験において、一般状態観察で投与部位の異常所見は認められなかった。病理組織学的検査では25mg/kg以上の投与群の雌と90mg/kg群の雄の投与部位で、媒体群と比較して慢性活動性炎症の発現頻度の増加及び程度の増悪（軽微から軽度）が認められたが、程度が軽く、いずれも休薬期間中に回復していることから毒性学的意義はないと判断した。また、投与期間の長期化に伴い投与部位の炎症の程度が重篤になることはないと考えられた。

<皮膚及び舌の炎症>

6ヵ月間反復皮下投与毒性試験の25mg/kg以上の投与群において皮膚の発赤、紅斑及びドライスキンが認められた。皮膚の病理組織学的検査では、25mg/kg以上の投与群で表皮肥厚（過角化）及び常在微生物（酵母及び細菌）の異常増殖やリンパ球浸潤を特徴とする表在性の皮膚炎が認められた。舌の病理組織学的検査では、10mg/kg以上の投与群でリンパ球、マクロファージや好中球の浸潤を伴う表在性の舌炎が認められ、25mg/kg以上の投与群では舌の角質層に菌糸体が認められた。宿主の微生物に対する免疫機能の調節にはIL-17受容体Aを介したシグナル伝達に関与していることから、皮膚及び舌における表在性の炎症反応はIL-17シグナル経路を介した宿主の免疫調節機能に対してプロダルマブが薬理作用を及ぼした結果と考えられた。3ヵ月間反復皮下投与毒性試験の投与期間終了時の剖検においてプロダルマブ投与群で低頻度に認められた皮膚病変（亜急性の炎症を伴った表皮肥厚：過角化）は、6ヵ月間反復皮下投与毒性

試験で認められた皮膚病変と特徴が類似しており、初期段階の変化である可能性が考えられた。上述の皮膚及び舌の表在性炎症は、いずれも程度が軽く限局した所見であり、休薬期間中に回復又は回復性を示したことから、毒性学的意義はないと判断した。

動物種 (性：例数)	投与期間、 頻度	休薬期間	投与経路及び投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/週)
カニクイザル (雄雌：各 5)	1 ヶ月間 1 回/週	13 週間	皮下：25、90、350 静脈内：350	350
カニクイザル (雄雌：各 6)	3 ヶ月間 1 回/週	17 週間	皮下：25、90、350	90
カニクイザル (雄雌：各 4~6)	6 ヶ月間 1 回/週	6 ヶ月間 (90mg/kg 群)	皮下：10、25、90	90

(3) 遺伝毒性試験：

プロダルマブは完全ヒト型 IgG2 抗体であることから、ICH-S6 (R1) ^注 に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

注：ICH ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」

(4) がん原性試験：

プロダルマブのがん原性試験は実施していない。カニクイザルを用いた 6 ヶ月間までの反復投与毒性試験において増殖性病変や前がん病変はみとめられておらず、IL-17 シグナル経路に関する公開情報の調査の結果、プロダルマブが直接又は間接的に発がん性、腫瘍形成及び増殖促進作用、転移促進作用を示す可能性は低いことが示唆されている。また、プロダルマブは免疫調節薬であり免疫抑制薬ではないこと、これまでに実施した臨床試験においてがん原性のリスクは認められていないことから、プロダルマブのがん原性リスクは低いと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験：

受胎能への影響は、性成熟したカニクイザル (4.7~7.6 歳齢) を用いた週 1 回 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験の中で評価した。雄性及び雌性生殖器 (器官重量及び病理組織学的検査)、並びに精子機能 (運動能、密度、形態) に対するプロダルマブの影響は認められなかった。

妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の毒性及び母体機能、胚・胎児及び出生児の発生、並びに出生後 6 ヶ月までの発達及び各種機能に対するプロダルマブの影響は認められず、無毒性量は 90 mg/kg/週と判断した。

<参考>

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験において、投与した個体の 95% で抗プロダルマブ結合抗体の産生が認められた。器官形成時期におけるプロダルマブの曝露低下や免疫複合体沈着を伴う腎障害が認められたため、ウサギはプロダルマブの生殖発生毒性の評価に適切な動物種ではないと判断した。

動物種 (性：例数)	投与期間、 頻度	投与経路及び投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/週)
雌雄生殖器及び精子機能に対する影響			
カニクイザル (雄雌：各 4～6)	6 ヶ月間 1 回/週	皮下：10、25、90	90
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験			
カニクイザル (妊娠雌：16～19)	妊娠第 20～22 日 より妊娠終了時まで 1 回/週 (計 19 ～22 回)	皮下：25、90	母動物の毒性：90 母動物の母体機能：90 胎児及び出生児の発達：90

(6) 局所刺激性試験：

市販製剤と同処方方のプロダルマブ 1mL をウサギに単回皮下投与し、投与部位に対する局所刺激性を評価した。投与部位において一過性の投与部位反応（浮腫及び紅斑）が認められたが、投与後 72 時間では回復傾向が認められた。また、投与 4 日後に採取した投与部位の病理組織学的検査において、局所刺激性を示唆する組織傷害は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性：

1) 組織交差反応性試験（ヒト、カニクイザル、ウサギ）

ビオチン標識プロダルマブを用いて、免疫組織化学染色法によりヒト、カニクイザル及びウサギの正常組織に対する組織交差反応性を評価した。

陽性細胞の種類や存在部位、染色の強度はいずれの種においても類似しており、以下の組織や細胞でビオチン標識プロダルマブの特異的な陽性反応が認められた。

- ・ 様々な組織中の常在性及び浸潤した単核細胞及び樹状細胞（形態学的にリンパ球、クッパー細胞を含むマクロファージ、組織球及び樹状細胞に一致した細胞）の細胞膜、細胞質及び細胞質内顆粒
- ・ 表皮又は粘膜上皮の基底膜
- ・ 毛包上皮細胞の細胞膜及び細胞質内顆粒
- ・ 筋組織の細胞質内フィラメント及び顆粒、並びに細胞質（細胞膜は陰性）

なお、細胞質内部は通常 *in vivo* ではプロダルマブが到達できない領域であり、細胞質や細胞質内顆粒及びフィラメントの免疫組織化学染色については、陽性反応の生物学的意義は低いと考えられた。また、プロダルマブに特異的な陽性反応が認められた部位は、既報の IL-17 受容体発現部位とおおむね一致していた。

2) 免疫原性試験（カニクイザル）

カニクイザルを用いた毒性試験及び薬物動態試験に組み込んで免疫原性の評価を実施した結果、一部のカニクイザルで抗プロダルマブ結合抗体及び抗プロダルマブ中和抗体の産生が認められたが、抗プロダルマブ抗体により全身的曝露量の低下が認められた個体はわずかであり、いずれの試験もプロダルマブの毒性評価に十分な曝露が得られた。

3) 免疫毒性試験（カニクイザル）

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査の結果から免疫毒性の懸念を示唆する変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた3及び6ヵ月間反復皮下投与毒性試験、並びに拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（出生児）の中でリンパ球サブセット解析及びT細胞依存性の抗体産生能の評価を実施したところ、いずれの毒性試験の最高用量^{注)}においてもブロダルマブ投与による免疫機能への影響は認められなかった。

注) 「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

4) 依存性試験

依存性のリスクは認められておらず、該当する試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

(「X.4. 取扱い上の注意」の項参照)

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

注) 「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照のこと

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

その他の患者向け資材：

- ・ルミセフ[®]による治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III.2. その他の関連資料」の項参照

- ・ルミセフ[®]による治療を受ける掌蹠膿疱症の方への安全性情報

「X III.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2016 年 7 月 4 日（日本）

8.製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルミセフ皮下注 210mg シリンジ	2016年7月4日	22800AMX00441000	2016年8月31日	2016年9月30日

9.効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	年月日	内容
効能又は効果	2020年11月27日	既存治療で効果不十分な下記疾患 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
効能又は効果	2023年8月23日	既存治療で効果不十分な下記疾患 掌蹠膿疱症

10.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

■尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

8年：2016年7月4日～2024年7月3日

■強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

4年：2020年11月27日～2024年11月26日

■掌蹠膿疱症

2023年8月23日～2024年7月3日

*：「尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」からの残余期間

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算コード
ルミセフ皮下注 210mg シリンジ	3999441G1029	3999441G1029	125102901	622510201

14.保険給付上の注意

- ①本製剤はプロダルマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ②本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（平成 29 年 8 月 31 日 保医発 0831 第 1 号）

X I. 文献

- | 1.引用文献 | 文献請求 No |
|---|-----------|
| 1) Zhang L, et al. : Clin Immunol. 2010; 135: 108-117 (PMID:20006553) | [027-400] |
| 2) Johansen C, et al. : Br J Dermatol. 2009; 160: 319-324 (PMID:19016708) | [027-380] |
| 3) Lowes MA, et al. : J Invest Dermatol. 2008; 128 : 1207-1211 (PMID: 18200064) | [027-368] |
| 4) Raychaudhuri SP, et al. : Mol Cell Biochem. 2012; 359: 419-429 (PMID: 21894442) | [027-419] |
| 5) Leipe J, et al. : Arthritis Rheum. 2010; 62: 2876-2885 (PMID:20583102) | [027-393] |
| 6) Yilmaz SB, et al. : Arch Dermatol Res. 2012; 304: 465-469 (PMID: 22426986) | [027-422] |
| 7) Moy AP, et al. : JAMA Dermatol. 2015; 151: 753-760 (PMID:25760640) | [030-527] |
| 8) Taams LS, et al. : Nat Rev Rheumatol. 2018; 14: 453-466 (PMID: 30006601) | [030-528] |
| 9) Torii K, et al. : Arch Dermatol Res. 2011; 303: 441-444 (PMID:21229362) | [031-618] |
| 10) Murakami M, et al. : Exp Dermatol. 2011; 20: 845-847 (PMID:21732985) | [031-619] |
| 11) Hagforsen E, et al. : Br J Dermatol. 2010; 163: 572-579 (PMID:20426778) | [031-626] |
| 12) Kim DY, et al. : J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 1559-1565 (PMID:23802874) | [031-627] |
| 13) Bissonnette R, et al. : J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28: 1298-1305 (PMID:24112799) | [027-437] |
| 14) 社内資料：原薬安定性（2016年7月4日承認、CTD2.3.S） | |
| 15) 社内資料：製剤安定性（2016年7月4日承認、CTD2.3.P） | |
| 16) Osamu N, et al. : J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-204 (PMID:24957501) | [027-295] |
| 17) 社内資料：健康成人及び乾癬患者を対象とした第I相/臨床薬理試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.4） | |
| 18) 社内資料：健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした第I相無作為化 プラセボ対照二重盲検群逐次増量試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.5） | |
| 19) 社内資料：QT/QTc間隔に対する影響（2016年7月4日承認、CTD2.7.2.4.2） | |
| 20) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第II相臨床試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.7） | |
| 21) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較反復投与試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.8） | |
| 22) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした有効性、安全性及び休薬/再開の影響を評価する第III相臨床試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9） | |
| 23) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした有効性、安全性をプラセボ及びウステキヌマブと比較する第III相臨床試験（AMAGINE-2）（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.10） | |

- 24) Lebowhl M, et al. : N Engl J Med. 2015; 373: 1318-1328 (PMID: 26422722) [027-447]
- 25) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.11）
- 26) 社内資料：乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.12）
- 27) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.6.1）
- 28) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験（2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 29) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.15）
- 30) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験 一局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした長期投与試験一（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.13）
- 31) 社内資料：臨床的有効性 一局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした長期投与試験（国内）一（2016年7月4日承認、CTD2.7.3.1.1.1.3-1）
- 32) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした安全性及び有効性の長期評価（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.14）
- 33) 社内資料：乾癬患者を対象とした継続長期投与試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.16）
- 34) Murakami M, et al. : J Dermatol Sci. 2020; 98: 13-19 (PMID: 32201085) [031-730]
- 35) 村上正基 監修, メディカルレビュー社 編: PPP フロンティア. 2017; Vol. 2: 4-5 [031-731]
- 36) 社内資料：非臨床薬理試験（2016年7月4日承認、CTD2.6.2）
- 37) Russell CB, et al. : J Immunol. 2014; 192: 3828-3836 (PMID:24646743) [027-286]
- 38) 社内資料：膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.2.2.4.3.1）
- 39) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較（2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.3）
- 40) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験（2023年8月23日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 41) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.6）
- 42) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討（2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.2）
- 43) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析（2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.2）
- 44) 社内資料：外国人を対象とした母集団薬物動態解析（2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.2.2）
- 45) Timmermann S, et al. : Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019; 125: 16-25 (PMID:30661290) [029-660]
- 46) 社内資料：非臨床薬物動態試験（2016年7月4日承認、CTD2.6.4）

- 47) 社内資料：薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.5）
- 48) 社内資料：薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（体軸性脊椎関節炎患者）（2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.5）
- 49) 社内資料：薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（掌蹠膿疱症患者）（2023年8月23日承認、CTD2.7.2.3.3）
- 50) Keizer RJ, et al. : Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 493-507 (PMID: 20608753) [027-538]
- 51) Lalonde RL, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2009; 86: 557-561 (PMID: 19776736) [027-539]
- 52) FDA Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function—Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, 2010 [030-165]
- 53) Smith E, et al. : J Immunol. 2008; 181: 1357-1364 (PMID:18606690) [027-375]
- 54) Forlow SB, et al. : Blood. 2001; 98: 3309-3314 (PMID:11719368) [027-537]
- 55) 社内資料：抗体検査の評価（2016年7月4日承認、CTD2.7.4.4.4）
- 56) 社内資料：非臨床試験の概括評価（2016年7月4日承認、CTD2.4）
- 57) 社内資料：非臨床毒性試験（2016年7月4日承認、CTD2.6.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブロダルマブ（遺伝子組換え）は、米国、欧州、カナダ、台湾、タイ、香港、マカオ、マレーシア、中国、アラブ首長国連邦及びブラジルにおいて承認※されている（2023年8月現在）。

※適応症の範囲は各国により異なる。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における承認状況	
<p>効能又は効果 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症</p> <p>効能又は効果に関連する注意 〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照] ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。 ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。</p> <p>〈強直性脊椎炎〉 5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]</p> <p>〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]</p> <p>〈掌蹠膿疱症〉 5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。</p>	
<p>用法及び用量 通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。</p> <p>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。</p> <p>〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>〈掌蹠膿疱症〉 7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p>	

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量等を示す。

米国での効能又は効果、用法及び用量等

米国添付文書（2020年4月）	
販売名	SILIQ® (brodalumab) injection

	米国添付文書（2020年4月）
剤形・含量	<p>3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</p> <p>Injection: 210 mg/1.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe. SILIQ is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution practically free from particles.</p>
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>SILIQ® is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy and have failed to respond or have lost response to other systemic therapies.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Dosage</p> <p>The recommended SILIQ dose is 210 mg administered by subcutaneous injection at Weeks 0, 1, and 2 followed by 210 mg every 2 weeks. If an adequate response has not been achieved after 12 to 16 weeks of treatment with SILIQ, consider discontinuing therapy. Continued treatment beyond 16 weeks in patients who have not achieved an adequate response is not likely to result in greater success.</p> <p>2.2 Tuberculosis Assessment Prior to Initiation of SILIQ</p> <p>Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SILIQ [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p>2.3 Important Administration Instructions</p> <p>Administer SILIQ subcutaneously. Each prefilled syringe is for single-dose only. Instruct patients to review the Medication Guide before use [see <i>Medication Guide</i>]. SILIQ is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare professional. Patients may self-inject SILIQ when deemed appropriate by a healthcare professional and after proper training in subcutaneous injection technique using the prefilled syringe. Advise patients who are self-administering to inject the full dose and to read the Instructions for Use before administration [see <i>Instructions for Use</i>]. Do not inject SILIQ into areas where the skin is tender, bruised, red, hard, thick, scaly, or affected by psoriasis.</p> <p>2.4 Preparation of SILIQ Prefilled Syringe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allow SILIQ prefilled syringe to reach room temperature (approximately 30 minutes) before injecting. Do not warm in any other way. Do not remove the gray needle cap on the prefilled syringe while allowing it to reach room temperature. • Visually inspect SILIQ for particles and discoloration prior to administration. SILIQ is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution practically free from particles. Do not use SILIQ if it is cloudy or discolored or if foreign matter is present. • Instruct patients to use the prefilled syringe and to inject the full amount (1.5 mL), which provides 210 mg of SILIQ, according to the directions provided in the Instructions for Use [see <i>Instructions for Use</i>].

米国添付文書（SILIQ™ (brodalumab) injection : 2020年4月）の詳細は下記を参照のこと
<https://pi.bauschhealth.com/globalassets/BHC/PI/SILIQ-PI.pdf>

欧州の SmPC（Kyntheum 210 mg solution for injection in pre-filled syringe : 2023年1月）の詳細は下記を参照のこと
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_en.pdf
（いずれも 2024年3月4日アクセス）

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年4月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no human data on SILIQ use in pregnant women to inform a drug associated risk. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, SILIQ may be transmitted from the mother to the developing fetus. In a combined embryofetal development and pre- and postnatal development study, no adverse developmental effects were observed in infants born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of brodalumab during organogenesis through parturition at doses up to 26 times the maximum recommended human dose (MRHD) [see <i>Data</i>].</p> <p>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><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>A combined embryofetal development and pre- and postnatal development study was conducted in cynomolgus monkeys administered brodalumab. No brodalumab-related effects on embryofetal toxicity or malformations, or on morphological, functional or immunological development were observed in infants from pregnant monkeys administered weekly subcutaneous doses of brodalumab up to 26 times the MRHD from the beginning of organogenesis to parturition (on a mg/kg basis of 90 mg/kg/week).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of brodalumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Brodalumab was detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SILIQ and any potential adverse effects on the breastfed infant from SILIQ or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

また、米国の添付文書の記載は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年4月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SILIQ have not been evaluated in pediatric patients.

XIII. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

●追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

・患者向け資料：ルミセフ®による治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/lumicef-subcutaneous-injection-210mg-syringe/index.html>

●その他の資料

・LUMICEF®体調管理手帳

・医療費サポートガイドブック

<https://medical.kyowakirin.co.jp/allergy/lumicef/008.html>

・ルミセフ®による治療を受ける掌蹠膿疱症の方への安全性情報

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/lumicef-subcutaneous-injection-210mg-syringe/index.html>

<参考>

●シリンジ（注射器）の構造及び名称



注意：▶シリンジ（注射器）をプリスター（包装）から取り出す際には、バレル（外筒）をつかんで取り出してください。ピストン（押子）はつかまないでください。
▶針キャップを抜く際には、針を刺さないよう、ゆっくり引き抜いてください。
▶投与後、針キャップを付け直さないでください。

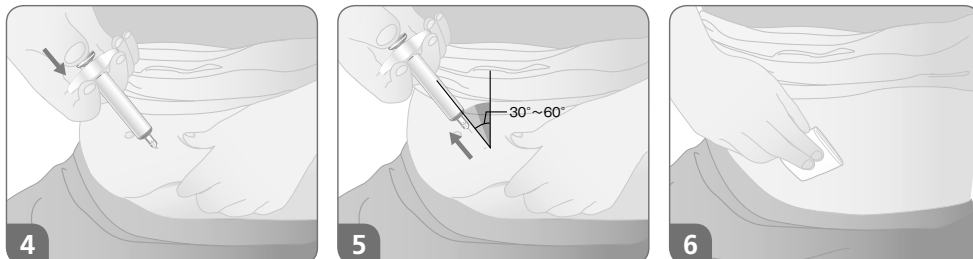
●投与方法<補助具を使用しないとき>



1 注射する部位を決めたら、その部位を円を描くようにアルコール綿で拭き、注射する部分の皮膚を消毒してください。

2 消毒した部分の周囲の皮膚を軽くつまんでください。

3 シリンジ（注射器）の針を皮膚に対して斜め（30度から60度くらい）にして、針が全部見えなくなるまで、皮膚にさしてください。

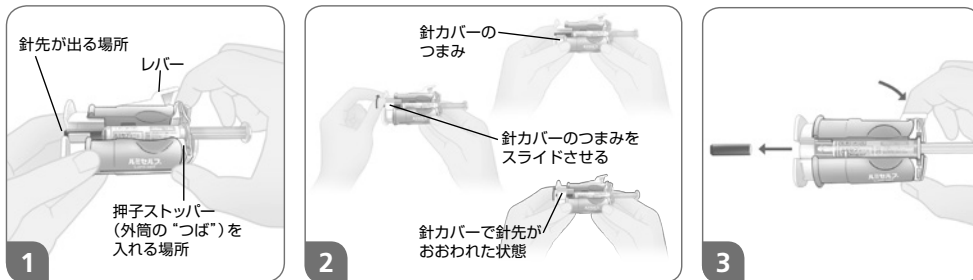


4 シリンジ（注射器）をしっかり持って、ゆっくりと時間をかけて（目安として10～15秒くらいの時間をかけて）ピストン（押子）を最後まで押し切ってください。

5 シリンジ（注射器）の中の液体が空になったら、注射をさせた時と同じ角度で針を抜いてください。

6 針を抜いた後、アルコール綿で静かに10秒程度押さえます。アルコール綿を外して血が出ていない事を確認したら注射は終わりです。注射した部位をもむとはれることがあるので、もまないように注意してください。

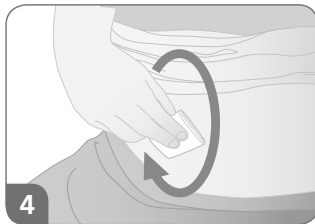
●投与方法<補助具を使用するとき>



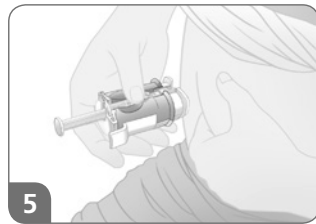
1 シリンジ（注射器）は、針キャップをつけたまま、イラストの向きに補助具に押し込みます。

2 針先を針カバーでおおってください。針カバーでおおうことにより針先が見えなくなります。針カバーを使用しない場合でも問題なく投与いただけます。

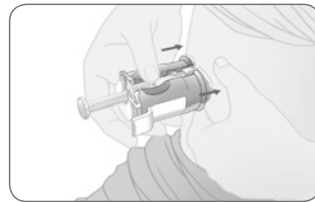
3 ピストン（押子）ストッパー（外筒の“つば”）側の白いレバーを押すとロックがかかり、針キャップがはずれます。



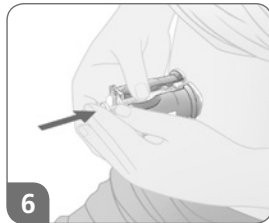
4 注射する部位を決めたら、その部位を円を描くようにアルコール綿でふき、注射する部分の皮膚を消毒してください。



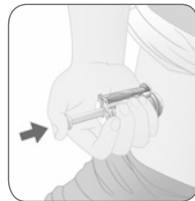
5 片手で消毒した部分の周囲の皮膚を軽くつまみ、もう一方の手でシリンジ（注射器）が見える面を上にして補助具をしっかり持ってください。



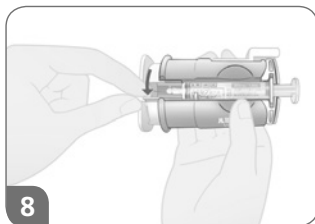
皮膚と垂直に補助具を押しあて、補助具の針側の白い部分が縮んで見えなくなるまで押し込み、皮膚に密着させて、針をさします。



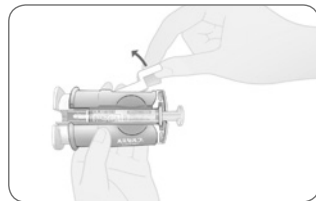
6 補助具を押しあてたまま、皮膚をつまんでいた手を離します。手でゆっくりと時間をかけて（目安として10～15秒くらいの時間をかけて）ピストン（押し）を押してください。手の大きい方は、片手で注射することも可能です。



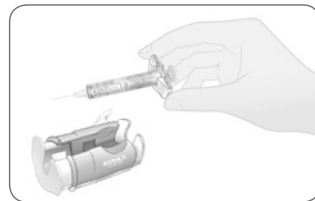
7 注入を終えたら、そのまま補助具を体から離します。針を抜いた後、アルコール綿で静かに10秒程度押さえます。アルコール綿を外して血が出ていない事を確認したら注射は終わりです。注射した部位をもむとれることがあるので、もまないように注意してください。



8 針カバーを元に戻して針が見える状態にして、シリンジをはずす準備をします。

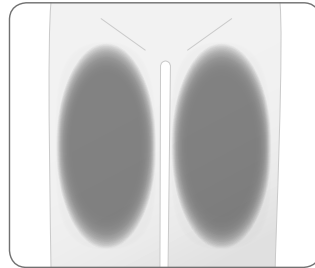
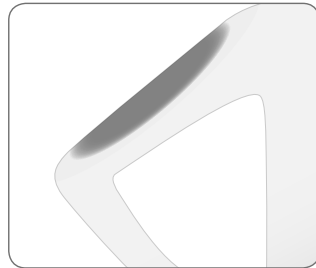
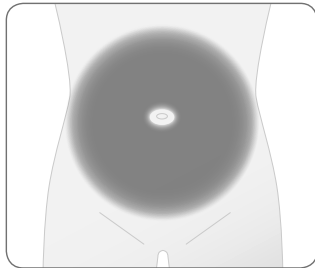


白いレバーを外側に引くとロックが解除され、シリンジ（注射器）を補助具からはずすことができます。



シリンジ（注射器）を取り出し、廃棄してください。シリンジ（注射器）は針キャップをつけずに廃棄ボックスに廃棄してください。

注射部位



※脂肪の多い箇所への投与が推奨されます。

ルミセフ[®]は、「腹部」「上腕部（二の腕）の外側」「大腿部（太もも）」のいずれかに注射します。ただし、同じ箇所を繰り返し注射せずに、注射するたびに少しずつずらしてください（前回注射した部位から3～5cm以上離れた部位に注射してください）。皮膚が敏感な部分、皮膚に傷、湿疹、赤味などがある部分、乾癬の皮疹がある部分（特に、盛り上がっている部位、痛みのある部位、赤くなっている部位、傷がある部位、硬くなっている部位）には注射しないでください。ルミセフ[®]は、1シリンジにつき1回のみ使用するお薬です。一度使用したシリンジ（注射器）は再度使用してはいけません。上腕部（二の腕）の外側にご家族の方が注射される場合はお選びいただけますが、ご自身で注射される場合は避けてください。

•患者説明用資料 自己投与に関しては、「自己注射ガイドブック」、「ルミセフ[®]による治療を受ける方へ」を併せてご参照ください。

協和キリン株式会社

LMC0001DCB24C