医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

Kyowa KIRIN

ルミセフ®皮下注210mgシリンジの適正使用ガイド

2024年3月版

＜適応疾患＞詳細は電子化された添付文書の効能又は効果、用法及び用量参照
2016年　7月：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：強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
2023年　8月：掌蹠膿疱症

協和キリン株式会社

はじめに
（適正使用に関するお願い）

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及び掌蹠膿疱症の病態には、インターロイキン（IL）-17ファミリーサイトカインが関与していると考えられています。IL-17ファミリーサイトカインであるIL-17A、IL-17F、IL-17A／F、IL-25（別名IL-17E）及びIL-17CはIL-17受容体Aに結合して細胞内にシグナルを伝達します。

ルミセフ®皮下注210mgシリンジ（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-17A、IL-17F、IL-17A／F及びIL-17CのIL-17受容体Aを介した生物活性を阻害することで、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及び掌蹠膿疱症の臨床症状を改善することが期待されます。

本剤は、本邦において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」、2023年8月に「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」を適応症として製造販売承認を取得しました。なお、海外においては、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※されています（2023年8月現在）。

本冊子では、本剤の適正使用の推進と患者の安全確保のために、対象患者の選択、投与法、本剤投与開始前から投与開始後の注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しました。

本剤投与に際しては、最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

※適応症の範囲は各国により異なります。

監修：

中川 秀己 先生
東京慈恵会医科大学　名誉教授

小林 茂人 先生
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院
内科（リウマチ・膠原病）　特任教授

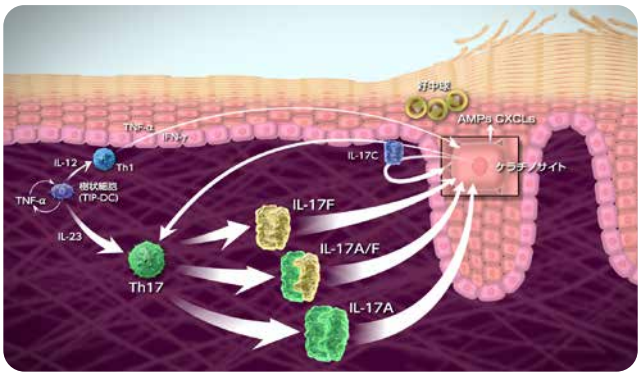
大久保 ゆかり 先生
東京医科大学　皮膚科学分野　教授

各適応症の病態とルミセフ®の作用機序

各適応症の病態

●乾癬

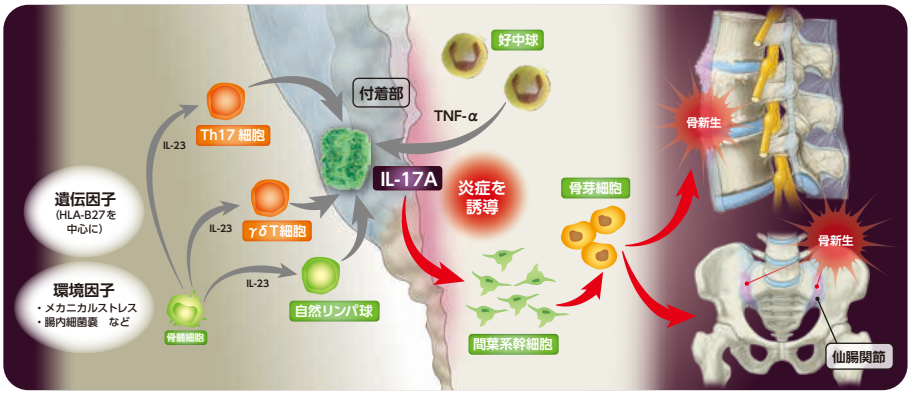
IL-17シグナル伝達経路は乾癬の病態形成と増悪に重要な役割をしており、角化細胞（ケラチノサイト）や炎症性サイトカイン産生細胞を活性化し、慢性的な炎症を誘導します。



- 物理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 細胞の分化を誘導します。
- 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）の産生を誘導します。
- 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 の産生を誘導します。
- 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します。
- 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・骨破壊を引き起こします。

●強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

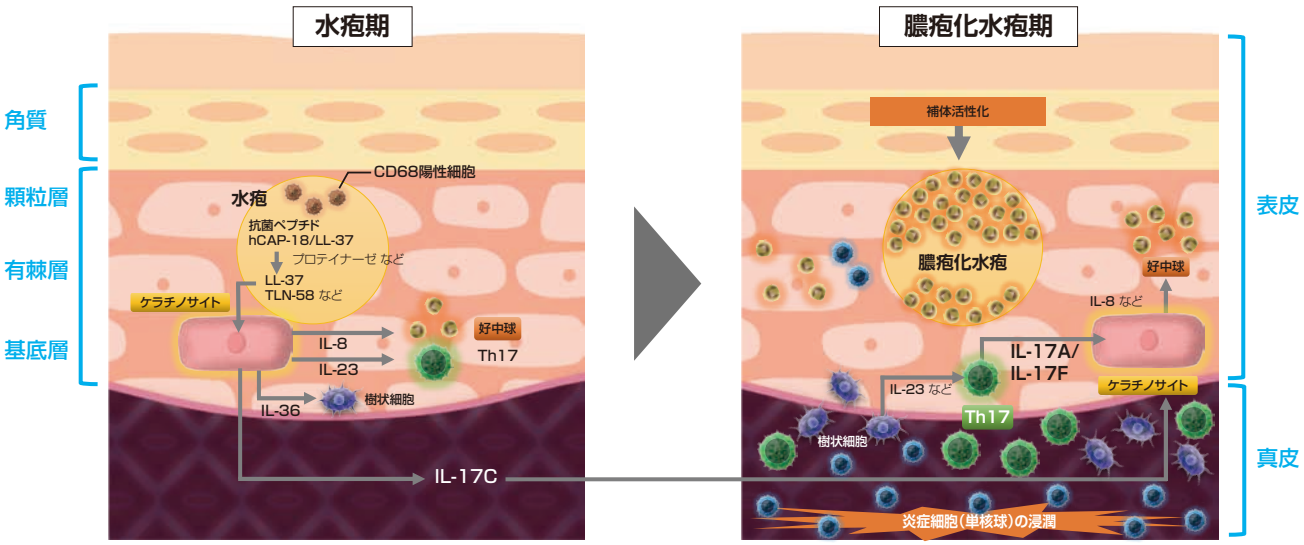
強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎では、炎症が骨化異常を惹起しており、IL-17 シグナル伝達経路はその炎症を誘導し、骨新生へと進展する腱・靭帯付着部炎の発症・増悪に関与します。



- 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ます。
- 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します。

●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ます。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ます。



- 水疱発生機序は明らかになっていませんが、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、好中球等を誘導します [1)]。
- 樹状細胞は IL-23 等を誘導し、Th17 細胞を活性化させ[1)]、IL-17A/IL-17F 等の炎症性サイトカインの産生を促します[2)]。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します[2)]。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ます[1), 2)]。

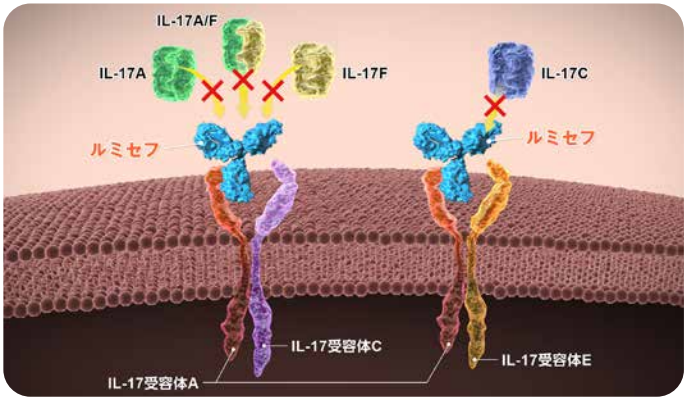
以上のメカニズムにより、好中球が水疱内に集積して膿疱が形成されると共に、真皮を含む膿疱周囲へ炎症細胞が浸潤すると考えられます。

1）Murakami M, et al.: J Dermatol Sci. 98(1): 13-19, 2020.
2）村上正基 監修 , メディカルレビュー社 編 : PPP フロンティア.: Vol.2, 4-5 , 2017.
文献 1), 2）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）

ルミセフ®の作用機序

ルミセフ®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します。



- 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ます。
- 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ます。
- ルミセフ®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します。

※ルミセフ®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」です。

CONTENTS

1. 本剤投与フローチャート …… 8

2. 投与にあたって …… 9
- 投与前にご確認いただきたいこと …… 9
- 投与患者の選択 …… 9
- インフォームド・コンセントの実施 …… 16
- 投与前の問診・検査 …… 17
- ルミセフ®の投与 …… 21
- 患者への注意事項の説明　副作用のモニタリング及び発現時の対策 …… 25

3. 起こり得る副作用とその対策 …… 30
- 注意すべき副作用 …… 30
- 重大な副作用 …… 32
- その他の注意すべき事象 …… 38
- 掌蹠膿疱症において留意すべき副作用 …… 41

4. 安全性 …… 44
- 副作用一覧 …… 44

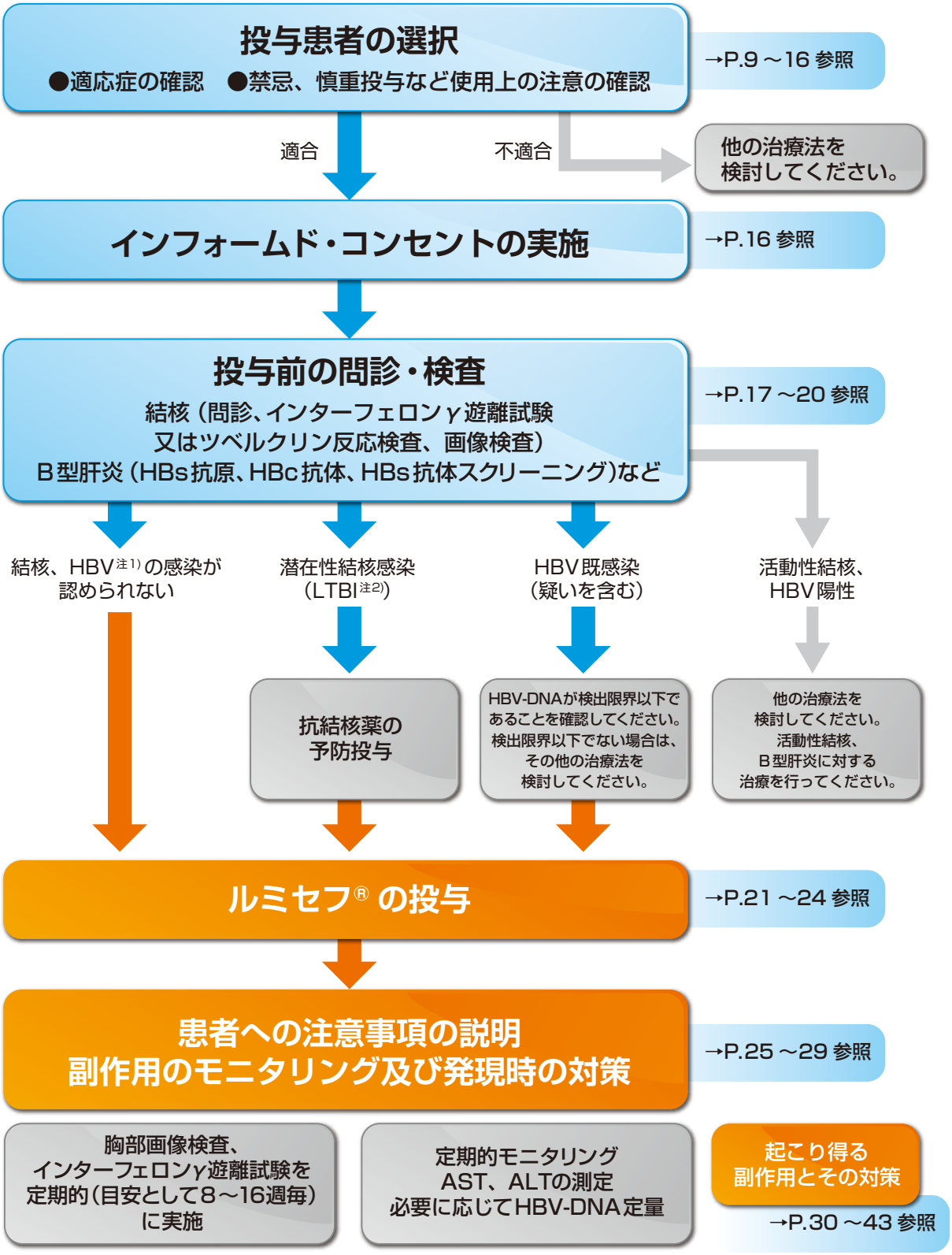
5. 臨床成績 …… 60
- 国内第Ⅱ相：二重盲検比較試験（4827-002 試験） …… 60
- 国内第Ⅲ相：長期投与試験（4827-004 試験） …… 60
- 海外第Ⅲ相：二重盲検比較試験（20120104 試験） …… 60
- 国際共同第Ⅲ相：二重盲検比較試験（4827-006 試験） …… 61
- 国内第Ⅲ相：二重盲検比較試験（4827-009 試験） …… 61

6. Q&A …… 62

7. 参考文献 …… 65

8. 問い合わせ先 …… 66

1 本剤投与フローチャート



注1）HBV：hepatitis B virus（B型肝炎ウイルス）
注2）LTBI：Latent Tuberculosis Infection（潜在性結核感染）

2 投与にあたって

投与前にご確認いただきたいこと

本剤は IL-17 の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクに注意する必要があります。また、活動性結核や重篤な感染症を有する患者には、結核及び感染症の症状を悪化させる可能性があるため投与しないでください。

●警告

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。[D.I. の 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。[D.I. の 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。[D.I. の 5.1-5.3 参照]

投与患者の選択

●適応となる患者

4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意
＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10% 以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
＜強直性脊椎炎＞
5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]
＜ X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞
5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]
＜掌蹠膿疱症＞
5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

生物学的製剤の対象患者 ＜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。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関節症性乾癬については、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、状況に応じて、関節破壊の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。

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

【脊椎関節炎診療の手引き（2020 年版）】

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への生物学的製剤使用における ASAS-EULAR の推奨 [1)]

●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 ≧ 2.1 または BASDAI ≧ 4
●リウマチ専門医の肯定的な意見

上記のすべてを満たす場合に生物学的製剤の使用が推奨される。

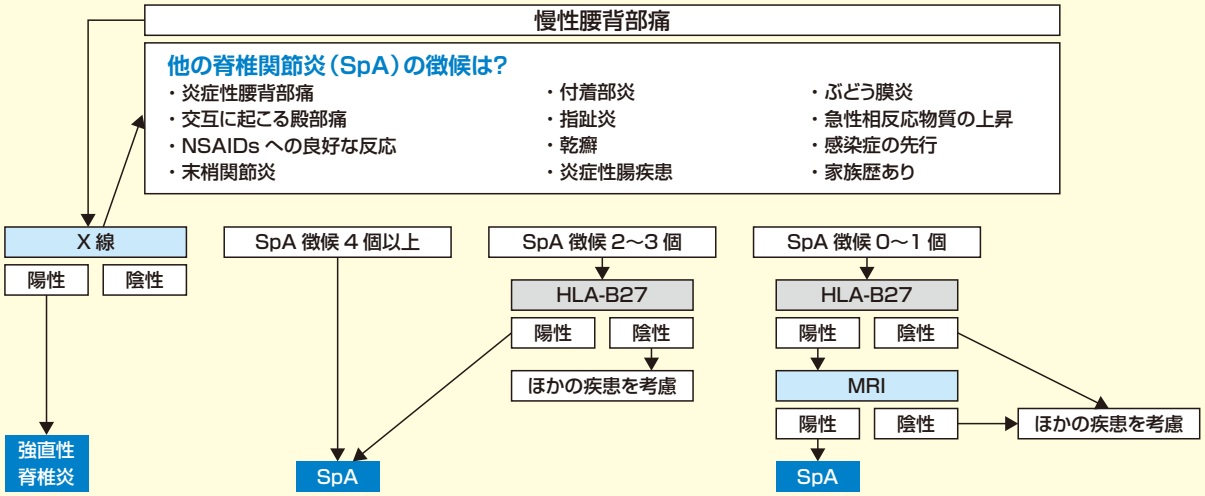
*TNF阻害薬およびIL-17阻害薬を使用するためには、X線学的仙腸関節炎の存在が必須である。

1）Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Ann Rheum Dis. van der Heijde D, et al.: 76(6), 978-991, 2017.
日本脊椎関節炎学会，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班 編：脊椎関節炎診療の手引き 2020, p56（診断と治療社）

※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診断にあたっては診療の手引き[1]を参考にし、適切に行ってください。

【脊椎関節炎診療の手引き（2020 年版）】

＜参考＞体軸性脊椎関節炎の診断用の Berlin アルゴリズム（ASAS 改訂版）[2]



＜参考＞わが国における nr-axSpA の診断ガイダンス（厚生労働科学研究班*による）

1）45 歳未満で発症し 3 か月以上の腰背部痛があり、炎症性腰背部痛のいずれかの基準（＊1）[3),4),5)]に合致する。
2）以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
　乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO 症候群（掌蹠膿疱症性骨関節炎）、びまん性特発性骨増殖症、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。
3）改訂 New York 基準の仙腸関節 X 線の grade 判定（＊2）[6)]で「両側の 2 度以上あるいは片側の 3 度以上」の基準を満たさない。
4）a）仙腸関節の MRI 所見陽性（＊3）[7)]。
　または
　b）HLA-B27 保有かつ他疾患に起因せずに基準値を超える CRP 値の増加に加え、関節炎、踵の付着部炎、ぶどう膜炎、指趾炎、NSAIDs 反応性良好、SpA の家族歴のうち 1 つ以上の所見を認める。
上記 1）〜4）のすべてを満たす場合に、nr-axSpA と診断してよい。

＊：厚生労働科学研究助成費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班
日本脊椎関節炎学会, 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班 編：脊椎関節炎診療の手引き 2020, p44（診断と治療社）

＊1：炎症性腰背部痛の基準

Calin A, et al.[3]	Rudwaleit M, et al.[4]	IBP 専門医（ASAS）[5]
・発症時の年齢＜ 40 歳 ・背部痛の持続時間＞ 30 分 ・潜在性発症 ・朝のこわばり ・運動により改善する	・朝のこわばり＞ 30 分 ・運動により改善し、安静では改善しない ・疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する ・交互に生じる殿部痛	・発症時の年齢＜ 40 歳 ・潜在性発症 ・運動により改善する ・安静では改善しない ・夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5 項目中 4 項目に合致すれば IBP （感度 95%、特異度 75%）	4 項目中 2 項目に合致すれば IBP （感度 70.3%、特異度 81.2%）	5 項目中 4 項目に合致すれば IBP （感度 79.6%、特異度 72.4%）

＊2：仙腸関節 X 線画像の grade 判定基準（1966）[6]

grade 0　正常
grade 1　疑わしい変化
grade 2　軽度の異常：関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや骨化領域
grade 3　明らかな異常：以下の 1 つまたは複数の項目を含む中等度または進行した仙腸関節炎
　骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直
grade 4　重度の異常：完全な強直

＊3：仙腸関節の MRI 所見陽性の定義[7]

1）STIR 画像や T2 強調像で骨髄浮腫の所見、または T1 強調像で骨髄のガドリニウム造影効果
2）明白かつ典型的解剖学的部位（軟骨下骨）における炎症所見
3）脊椎関節炎を強く示唆する所見（通常は連続する複数スライスにおける骨髄浮腫、1 スライスのみにおける複数のシグナルはまれ）

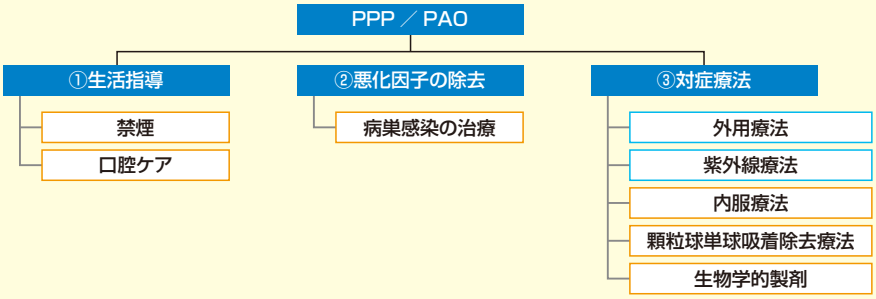
1）日本脊椎関節炎学会、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班 編：脊椎関節炎診療の手引き 2020.（診断と治療社）
2）Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Ann Rheum Dis. van der Berg R, et al.: 72(10), 1646-1653, 2013.
3）Calin A, et al.: JAMA. 237(24): 2613-2614, 1977.
4）Rudwaleit M, et al.: Arthritis Rheum. 54(2): 569-578, 2006,©2006, American College of Rheumatology.
5）Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Ann Rheum Dis. Sieper J, et al.: 68(6), 784-788, 2009.
6）Reprinted from International Congress Series, 148, Bennett PH, et al.: Population studies of the rheumatic diseases; proceedings of the third international symposium, New York, June 5th-10th, 1966, 456-457, 1966, with permission from Elsevier.
7）Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Ann Rheum Dis. Lambert RGW, et al.: 75(11), 1958-1963, 2016.

※掌蹠膿疱症（palmoplantar pustulosis あるいは pustulosis palmo-plantaris；以下 PPP）の診断にあたっては診療の手引き[1]を参考にし、適切に行ってください。
【掌蹠膿疱症診療の手引き 2022】
PPP の治療において、生物学的製剤は「対症療法」に位置づけられています[2]。

掌蹠膿疱症の治療アルゴリズム（一部改変）

PPP の症例では病巣感染*、喫煙などが発症に関与しており、これら悪化因子を検索し、該当するものがあればそれらを除去する治療が優先される。
禁煙を達成し病巣を効果的に除去できた例では、病巣治療終了後 1 ～ 2 年で治癒が期待できるからである。そのため、局所療法（外用療法、光線療法）、全身療法（内服療法、生物学的製剤、顆粒球吸着療法）は対症療法として位置づけられる（図）。

図　PPP/PAO の治療概要[2]
黄色枠は骨関節炎症状も対象



＊病巣感染とは
身体のどこかに限局した感染病巣があり、それ自身は無症状か軽微であるか、または間歇的に症状を繰り返すに過ぎないが、その慢性炎症が原因となって遠隔臓器に反応性の器質的あるいは機能的障害をもたらす病像をいう[1]。
原発巣として、歯性感染病巣の合併率は 47%[4]・※1、66%[5]、87%[6]・※2 などの報告があり、最も多い原発巣である。病巣扁桃の合併率は 16%[6]・※3、22%[5]、30%[4]・※3 と報告されている[3]。

※ 1：歯科疾患（う歯、根尖病巣）、※ 2：歯科感染症（歯周炎、根尖性歯周炎、う歯 など）、※ 3：扁桃炎

1) 照井 正 他：日皮会誌，132(9), 2055-2113, 2022. ©日本皮膚科学会 2022
2) 大久保ゆかり，メディカルレビュー社 編：PPP フロンティア.: Vol.1, 18-22, 2016.
3) 大久保ゆかり：炎症と免疫，30(5), 424-429, 2022.
4) 藤城 幹山 他：日皮会誌，125(9), 1775-1782, 2015.
5) 小林里実：皮膚科の臨床，60, 1539-1544, 2018.
6) Kouno M et al: J Dermatol, 44(6), 695-698, 2017.

掌蹠膿疱症におけるルミセフ®の対象患者
掌蹠膿疱症における本剤の投与は、原則として以下のすべてを満たす患者への使用を考慮する。他の治療法で治療効果が得られない場合に、リスク･ベネフィットを考慮して慎重に本剤の投与を検討すること。
①病巣感染の確認が確実に実施され、その治療が優先的に行われていること（必要に応じて抜歯等も含まれる）
②禁煙指導が行われていること
③外用療法、光線療法、内服療法（エトレチナートなど）等の対症療法を実施した上で効果不十分であること
④他の生物学的製剤による対症療法を実施した上で効果不十分、あるいは他の生物学的製剤の使用を優先的に検討したこと

掌蹠膿疱症に対して本剤を使用する場合には、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。

日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会「掌蹠膿疱症におけるブロダルマブ使用上の注意」もご確認ください。

●適応とならない患者

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。］ ［D.I. の 9.1.1 参照］	本剤は IL-17 の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染症を増悪させる可能性があります。 重篤な感染症を有する患者には投与しないでください。
2.2 活動性結核の患者 ［症状を悪化させるおそれがある。］ ［D.I. の 8.2 参照］	本剤は IL-17 の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、結核を増悪させる可能性があります。活動性結核の患者には投与しないでください。
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の投与により過敏症を引き起こす可能性があるため、投与しないでください。

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、以下の患者が生物学的製剤の「治療禁忌」とされています。以下の2.～3.に該当する患者に本剤を投与する際は十分注意してください。（1.は、本剤の禁忌に設定されています）

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

治療禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有する患者
2. NYHA 分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全を有する患者（TNF 阻害薬のみ）
3. 脱髄疾患（多発性硬化症など）およびその既往歴のある患者（TNF 阻害薬のみ）

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

●特定の背景を有する患者に対する注意

次の背景がある患者に投与する場合には、注意事項を参照の上、慎重に投与してください。

合併症・既往歴等のある患者	
感染症の患者[注)] 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。］	本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があります。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してください。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してください。
結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 ［結核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。］	本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。 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、本剤を投与してください。 • 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 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してください。 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、本剤を投与しないでください。

注）重篤な感染症の患者は禁忌となります（禁忌の項参照）。

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。]**	本剤との間に明らかな因果関係は認められませんが、自殺念慮、自殺企図等が報告されています。自殺念慮、自殺企図等が報告された患者の多くは、うつ病、自殺念慮、自殺企図の既往を有していたため、そのような患者に本剤を投与する場合には経過を十分に観察してください。 → P.38 参照
活動期のクローン病の患者 **[症状を悪化させるおそれがある。]**	クローン病の悪化に注意してください。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してください。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行ってください。 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ます。
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してください。
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してください。 動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められています。
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ません。
高齢者	感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください。一般に高齢者では生理機能が低下しています。

＜活動期のクローン病の患者における増悪の報告＞
クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20090072 試験）において、クローン病の悪化に関連する事象が本剤投与群で 25.0%（24/96 例）に発現しました。また、クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20100008 試験）において、38.8%(26/67 例）でクローン病の悪化に関連する事象の発現を認めました。クローン病に対する有効性は認められず、クローン病の増悪に関する安全性上の懸念から臨床試験は中止となりました。

●その他注意が必要な患者

生ワクチン接種を希望する患者	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［BCG、麻疹、風疹、麻疹･風疹混合（MR）、水痘／帯状疱疹、おたふくかぜ　等］は行わないでください（肺炎球菌、インフルエンザ等の不活化ワクチンの接種は可能です）。
他の生物製剤を使用している患者	本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないため、併用を避けてください。また、他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察してください。
免疫抑制剤を投与中の患者、光線療法を行っている患者	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ません。

●患者選択チェックリスト

本剤の使用に際しては、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かどうかを検討してください。さらに本剤による治療の適応患者であるか、以下の項目を確認し、該当しない場合には他の治療法を検討してください。

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

<table>
<tr><th colspan="3">チェック項目</th><th>適応</th></tr>
<tr><td colspan="3">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</td><td>□はい</td></tr>
<tr><td rowspan="2">尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</td><td>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</td><td rowspan="2">いずれかを満たす</td><td rowspan="5">□はい</td></tr>
<tr><td>難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎</td><td colspan="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</td></tr>
<tr><td>X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</td><td colspan="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及び炎症の客観的徴候が認められる場合</td></tr>
<tr><td>掌蹠膿疱症</td><td colspan="2">中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者</td></tr>
</table>

禁忌

<table>
<tr><th>チェック項目</th><th>適応</th><th colspan="2">投与禁忌</th></tr>
<tr><td>重篤な感染症の患者</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td><td rowspan="3">ルミセフ® の投与は禁忌です。
他の治療法を検討してください。</td></tr>
<tr><td>活動性結核の患者</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td></tr>
<tr><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td></tr>
</table>

なお、本剤の禁忌ではありませんが、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、以下の患者も本剤の「治療禁忌」とされています。

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

治療禁忌

2. NYHA 分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全を有する患者（TNF 阻害薬のみ）
3. 脱髄疾患（多発性硬化症など）およびその既往歴のある患者（TNF 阻害薬のみ）

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

慎重に投与すべき患者

<table>
<tr><th>チェック項目</th><th>適応</th><th colspan="2"></th></tr>
<tr><td>感染症の患者[注)]又は感染症が疑われる患者</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td><td>感染症を増悪させるおそれがあります。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してください。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td><td>結核を活動化させる可能性があります。結核の発現に十分に注意し、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してください。</td></tr>
<tr><td>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

⇒以下についても確認してください。</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td><td rowspan="3">因果関係は不明ですが、自殺念慮、自殺企図が報告されています。経過を十分に観察してください。自殺念慮、自殺企図等の可能性について患者に十分に説明し、関連する症状が認められた場合は直ちに連絡するよう患者に指導してください。また、定期的に通院して、関連する症状の治療をきちんと受けているかどうかを確認してください。</td></tr>
<tr><td>精神疾患での通院歴のある患者</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td></tr>
<tr><td>精神疾患の治療薬の服用歴のある患者</td><td>□いいえ</td><td>□はい</td></tr>
</table>

注）重篤な感染症の患者は禁忌となります（禁忌の項参照）。

慎重に投与すべき患者

チェック項目	適応		
活動期のクローン病の患者	□いいえ	□はい	クローン病の症状を悪化させるおそれがあります。クローン病の症状が増悪した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導してください。
高齢者	□いいえ	□はい	高齢者は一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察してください。

注意が必要な患者

チェック項目	適応	重要な注意事項	
生ワクチン接種を希望する患者	□いいえ	□はい	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、生ワクチンの接種は行わないでください。
他の生物製剤を使用している患者	□いいえ	□はい	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ません。併用を避けてください。
妊婦、産婦、授乳婦	□いいえ	□はい	妊娠中、授乳中の投与に関する安全性は確立していません。妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみの投与としてください。本剤投与中は授乳を避けさせてください。
小児等	□いいえ	□はい	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。
免疫抑制剤を投与中の患者 光線療法を行っている患者	□いいえ	□はい	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ません。

インフォームド・コンセントの実施

本剤の治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤ではないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。本剤を使用している間に、患者が副作用を疑う症状を自覚した場合や、その他の異変に気付いた場合には、すぐに担当医に連絡するよう注意事項の説明を行ってください。

患者本人又は家族に、本剤について理解していただくために患者用冊子を用意しています。
患者本人又は家族への説明の際にご活用ください。

患者用冊子の紹介

投与前の問診・検査

●投与前に行う確認事項

本剤の投与に際し、適正使用の推進のために、P.18「治療開始前チェックリスト」を参考にしながら、患者の状態を確認してください。また、本剤の投与前に次の項目について確認してください。

問診：合併症、既往歴、治療歴など、十分な問診を行ってください。 → P.18「治療開始前チェックリスト」参照

検査：結核を含む感染症の有無を確認するために、下記の検査を行ってください。

① 結核 → P.19「生物学的製剤治療時の結核予防対策」参照

- 結核既往歴の問診（家族の発症も含む）
- 結核感染の有無を調べる検査
  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
- 結核が発病しているかどうかを調べる検査
  胸部画像検査：胸部 X 線検査（必須）、CT 検査

▶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	→結核の診療経験がある医師に相談してください。
▶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	→原則として抗結核薬を予防投与した上で、本剤を投与してください。
▶結核の活動性が確認された場合	→結核の治療を優先し、本剤を投与しないでください。

② B 型肝炎ウイルス → P.20「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」参照

- HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体

③ C 型肝炎ウイルス

- HCV 抗体

上記以外にも、必要に応じてその他の感染症や悪性腫瘍等に関する検査を実施してください。

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

8. 悪性腫瘍が存在する患者、悪性腫瘍の既往歴あるいは治療歴を有する患者、前癌病変を有する患者（抜粋）

- 悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変（皮膚以外にも食道、子宮頸部、大腸など）を有する患者については、リスク・ベネフィットを慎重に検討するとともに、生物学的製剤治療中は新たな悪性腫瘍の発生に十分注意する。

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

●掌蹠膿疱症に対して本剤投与前に行う確認事項

掌蹠膿疱症では、病巣感染が掌蹠膿疱症の発症や悪化に関わる要因の１つとされています。**投与前に感染症の原病巣の有無（歯性病巣、副鼻腔炎など）を必ず確認し、全身療法の前に原病巣の治療を優先してください。**

日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会「掌蹠膿疱症におけるブロダルマブ使用上の注意」もご確認ください。

→ P.12「掌蹠膿疱症の治療アルゴリズム」参照

掌蹠膿疱症患者 125 例を対象とした国内臨床試験において、本剤投与後に有害事象の発現、被験者の申し出*、原疾患の悪化等により 37.6%（47/125 例）が中止しました。その点にも留意した上で本剤の使用を検討ください。

＊効果不十分や有害事象などを理由とした被験者本人からの中止希望

治療開始前チェックリスト

生物学的製剤治療開始前チェックリスト[1)]

患者番号　　患者名　　年齢　　性別

インフォームド・コンセント　（□は必須項目）

- □ パンフレット説明・同意　　年　　月　　日
- □ 上記説明者名（　　）
- □ 治療開始日　　年　　月　　日
- □ 緊急連絡先 1 ＿＿＿＿＿＿＿＿
- □ 緊急連絡先 2 ＿＿＿＿＿＿＿＿

治療前検査項目

血液 / 尿検査

- □ WBC（　　/μL）
- □ リンパ球（　　/μL）
- □ CRP（　　mg/dL）
- □ 血中β - Dグルカン（　　pg/mL）
- □ KL - 6（　　U/mL）
- □ 抗核抗体*1（　　）
- □ 尿一般（　　）

感染症検査

- □ HBs抗原（陰性・陽性）
- □ HBs抗体（陰性・陽性）
- □ HBc抗体（陰性・陽性）
- □ HBV - DNA定量（20 IU/mL 未満・20 IU/mL 以上）（上記抗体陽性の場合）
- □ HCV抗体（陰性・陽性）
- □ HIV抗体（陰性・陽性）
- □ HTLV - I抗体（陰性・陽性）

結核検査

- □ツベルクリン反応*2
  - 注射部位（　　）注射日（　/　）判定日（　/　）
- □判定（陰性・陽性・強陽性）
  - 発赤（　　×　　mm）
  - 硬結（無・有）
  - 水疱（無・有）
  - 二重発赤（無・有）
  - 壊死（無・有）
- □ IGRA（クオンティフェロン検査 /T-SPOT 検査）*2（　　）

画像検査

- □胸部X線*3（　　）
- □胸部CT*3（　　）

問診事項

- □ 本剤（およびタンパク製剤）等に過敏症の既往（無・有）
- □ 脱髄疾患の既往（家族歴）（無・有）
- □ アレルギー歴（　　）（無・有）
- □ 感染症（　　）（無・有）
- □ 悪性腫瘍（　　）（無・有）
- □ 糖尿病（無・有）
- □ うっ血性心不全（無・有）
- □ 間質性肺炎（無・有）
- □ 活動性結核（無・有）
- □ 結核患者（家族・職場）との接触歴（無・有）
- □ 結核感染歴（無・有）
- □ 結核治療歴（無・有）
- □ それ以外の呼吸器疾患（　　）（無・有）
- □ 妊娠（無・有）
- □ ワクチン接種（　　）（無・有）
- □ 紫外線治療歴（　　J /cm^2）（　　回）（　　年）（無・有）
- □ シクロスポリン治療歴（　　mg/ 日　　年）（無・有）

＊1 抗核抗体検査は TNF 阻害薬使用時に行う。
＊2 どちらか一方を必須とするが、IGRA（クオンティフェロン検査 /T-SPOT 検査）を優先する。
＊3 どちらか一方を必須とする。

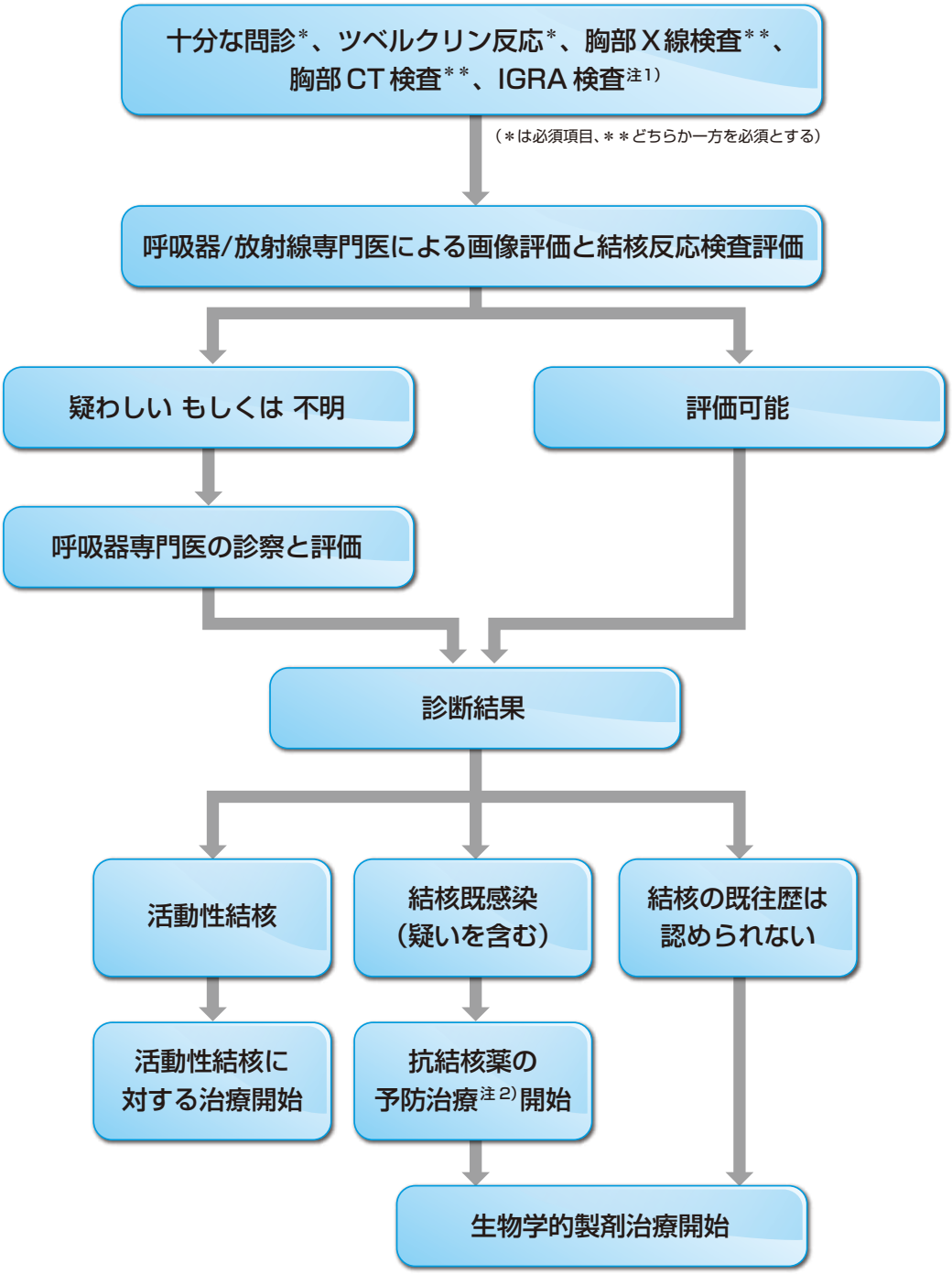
1）佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

掌蹠膿疱症患者への本剤治療開始前の追加チェックリスト

問診事項

- □ 病巣感染（無・有）
- □ 喫煙（無・有）

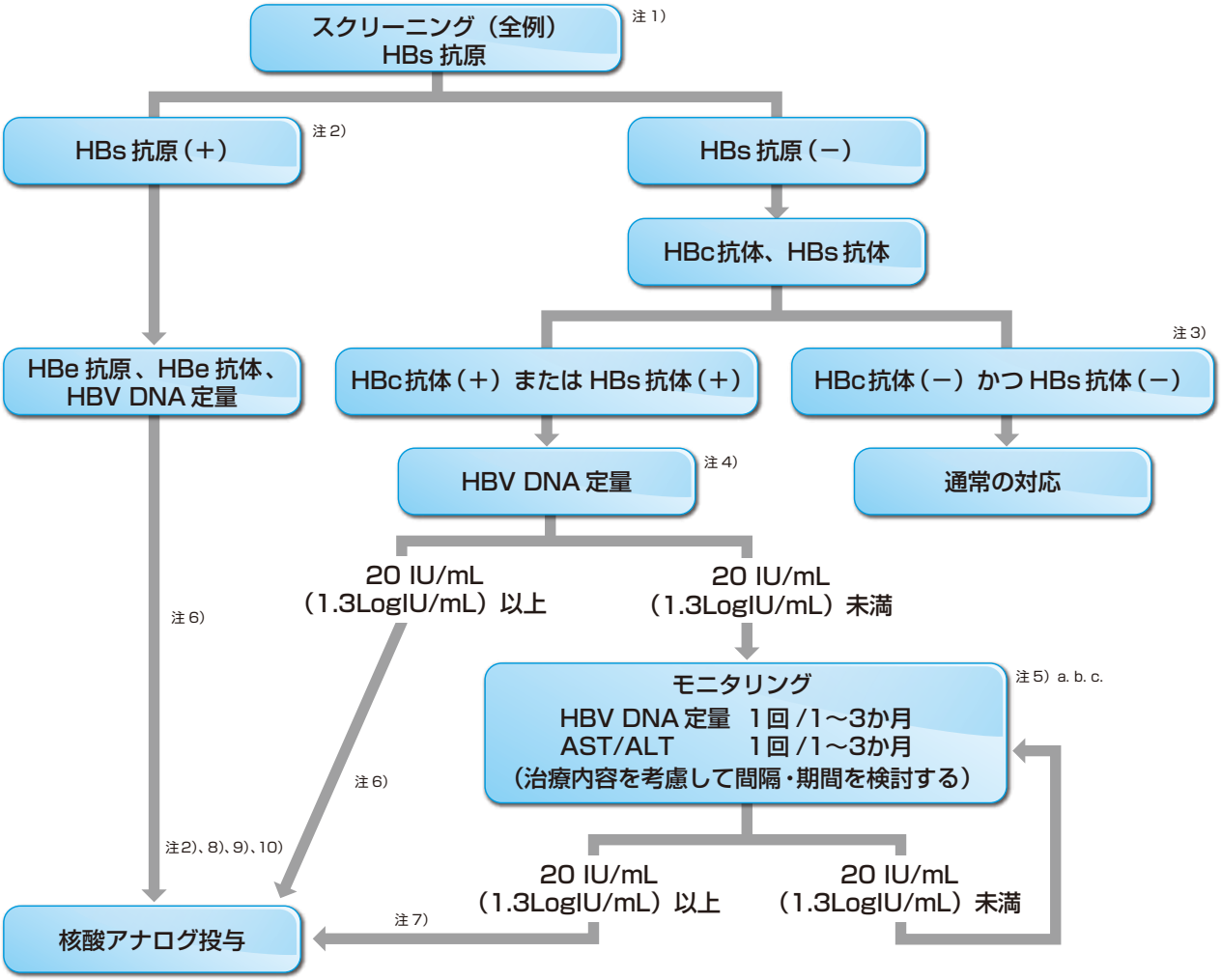
生物学的製剤治療時の結核予防対策



注 1）IGRA（Interferon-Gamma releasing assay）：IFN-γ遊離試験
注 2）生物学的製剤開始に先立つ３週間、抗結核薬（INH 等）の内服を行い、以後も計 6～9 ヵ月間並行して継続

渡辺　彰：リウマチ科 37：356, 2007 より引用改変

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1）免疫抑制･化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性）例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2）HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3）初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4）既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5）

a. リツキシマブ・オビヌツズマブ（±ステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1 ～ 3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度 HBs 抗原測定（感度 0.005 IU/mL）あるいは高感度 HB コア関連抗原測定（感度 2.1log U/mL）で代用することは可能である。

注 6）免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/mL（1.3LogIU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20 IU/mL 未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性（低値陽性）あるいは高感度 HB コア関連抗原陽性の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8）核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9）下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT(GPT) が正常化していること（ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く）。(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4) HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10）核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL（1.3LogIU/mL）以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）」2022 年 6 月 , P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html（2023 年 11 月参照）

ルミセフ®の投与

本剤投与の際には、皮下注射に伴う有害事象の発現を最小限に抑えるため、下記の事項を確認してください。

●投与当日の確認事項

チェック項目	適応
感染症が疑われる症状（発熱、咳、鼻水、倦怠感など）がないことを確認しましたか？	□はい
患者の家族など同居者に伝染性の疾患に罹患している方がいないことを確認しましたか？	□はい
イソニアジド等を投与している場合、肝機能に問題がないことを確認しましたか？	□はい

●ルミセフ®の用法・用量

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

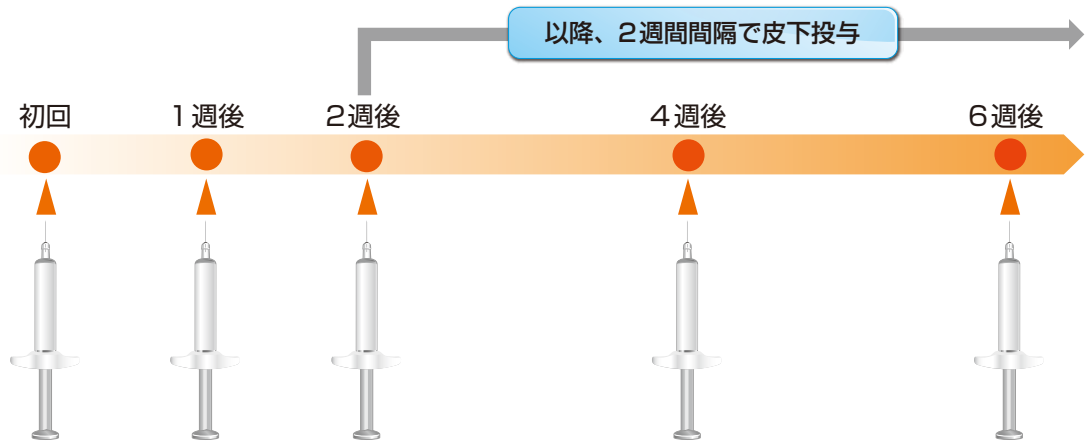
＜強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞

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。

●投与スケジュール



●ルミセフ® の投与に際しての注意点

＜投与に際しての確認事項＞

- 光と凍結を避け、冷蔵庫（チルド室を除く）など（2～8℃）で保存してください。
- ご使用の前に包装に表示されている使用期限を必ず確認してください。

＜取扱い上の注意＞

- 光曝露を避けるため、シリンジを外箱に入れて保存してください。また､外箱開封後も光を遮って保存してください。
- ブリスター包装開封後は直ちに使用してください。

＜適用上の注意＞

- 本剤は皮下投与でのみ使用してください。
- 投与前にシリンジを冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておいてください。
- 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でください。
- 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でください。
- 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部のいずれかが望ましいです。同じ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てください。
- 本剤は、 1回使用の製剤であるため、再使用しないでください。

＜本剤を自己投与させる場合＞

本剤を自己投与させる場合は、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行ってください。

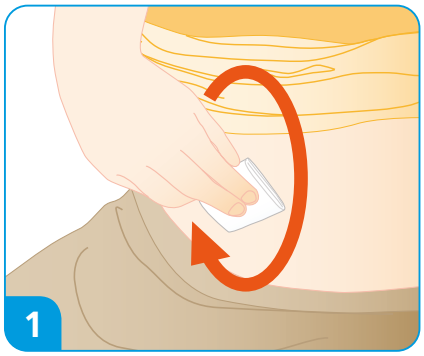
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に十分な教育訓練を実施したのちに、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施してください。
- 掌蹠膿疱症においては、**病巣感染の顕在化等の発現を注意深く観察する必要があ**ることから、**投与開始から約４ヵ月間*は、少なくとも1ヵ月に１回程度の診察が望ましいです。**また、投与中に何らかの症状が新たに出現した場合には速やかに主治医に連絡し、診察を受けるように患者に説明してください。

  ＊掌蹠膿疱症を対象とした国内臨床試験（4827-009 試験）において、感染症は Day112 までの発現割合が高く、また留意すべき副作用である壊疽性膿皮症について４例中３例が投与開始後４ヵ月までに発現している。
- 日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会「掌蹠膿疱症におけるブロダルマブ使用上の注意」もご確認ください。
- 適用後に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ってください。
- 患者に使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないよう注意を促してください。
- 安全な廃棄方法について指導を徹底してください。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）を廃棄する容器を渡してください。

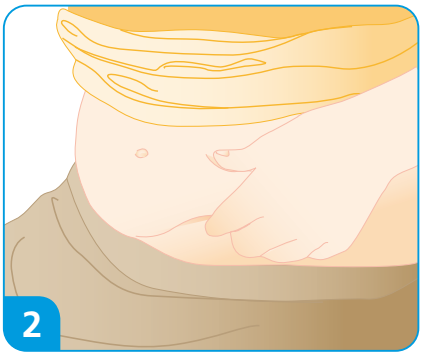
●シリンジ（注射器）の構造及び名称

注意：▶シリンジ（注射器）をブリスター（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。

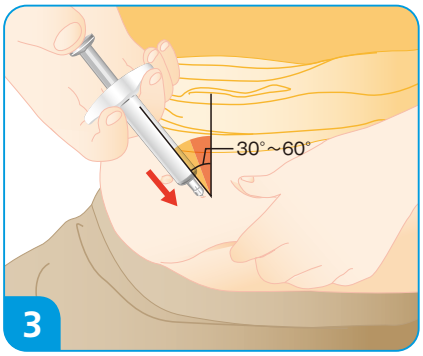
●投与方法＜補助具を使用しないとき＞



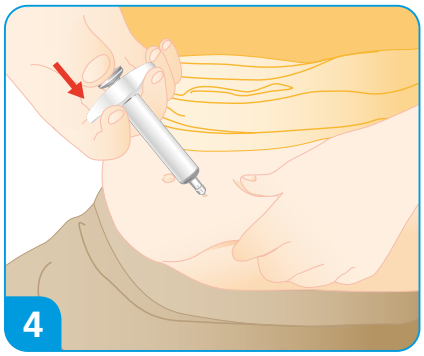
注射する部位を決めたら、その部位を円を描くようにアルコール綿で拭き、注射する部分の皮膚を消毒してください。



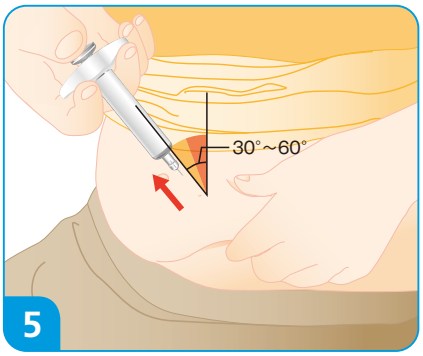
消毒した部分の周囲の皮膚を軽くつまんでください。



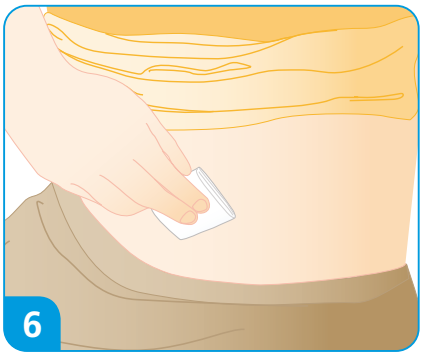
シリンジ（注射器）の針を皮膚に対して斜め（30度から60度くらい）にして、針が全部見えなくなるまで、皮膚にさしてください。



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。



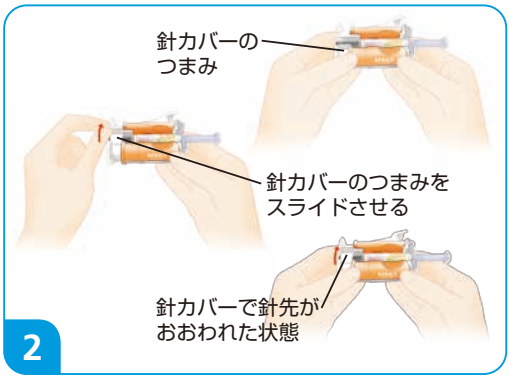
シリンジ（注射器）の中の液体が空になったら、注射をさした時と同じ角度で針を抜いてください。



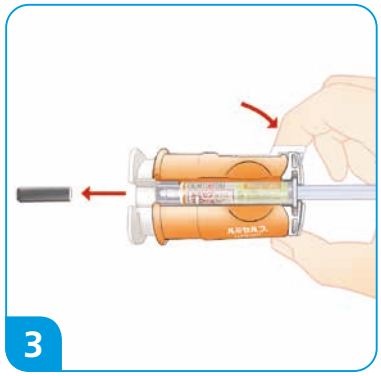
針を抜いた後、アルコール綿で静かに10秒程度押さえます。アルコール綿を外して血が出ていない事を確認したら注射は終わりです。注射した部位をもむとはれることがあるので、もまないように注意してください。

●投与方法＜補助具を使用するとき＞

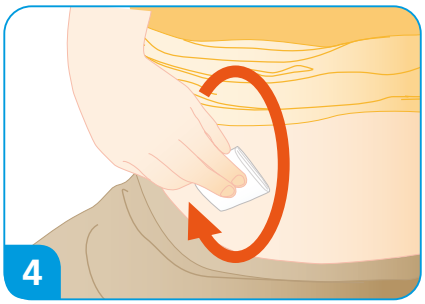
シリンジ（注射器）は、針キャップをつけたまま、イラストの向きに補助具に押し込みます。



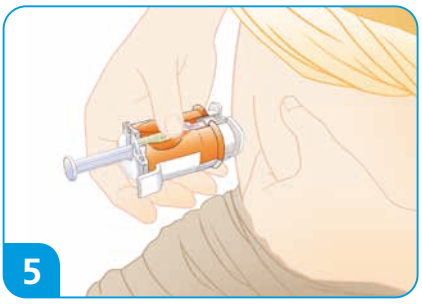
針先を針カバーでおおってください。針カバーでおおうことにより針先が見えなくなります。針カバーを使用しない場合でも問題なく投与いただけます。



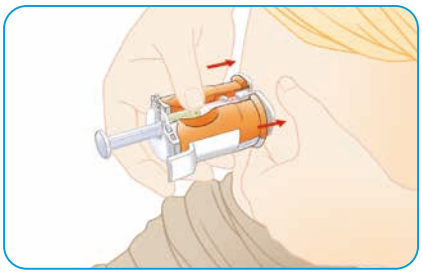
ピストン（押子）ストッパー（外筒の“つば”）側の白いレバーを押すとロックがかかり、針キャップがはずれます。



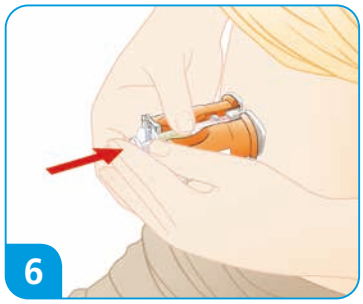
注射する部位を決めたら、その部位を円を描くようにアルコール綿でふき、注射する部分の皮膚を消毒してください。



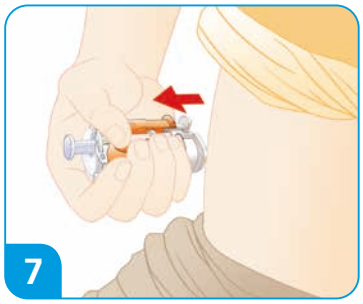
片手で消毒した部分の周囲の皮膚を軽くつまみ、もう一方の手でシリンジ（注射器）が見える面を上にして補助具をしっかり持ってください。



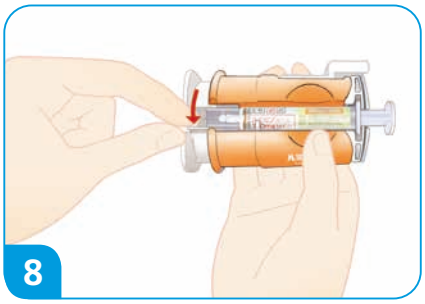
皮膚と垂直に補助具を押しあて、補助具の針側の白い部分が縮んで見えなくなるまで押し込み、皮膚に密着させて、針をさします。



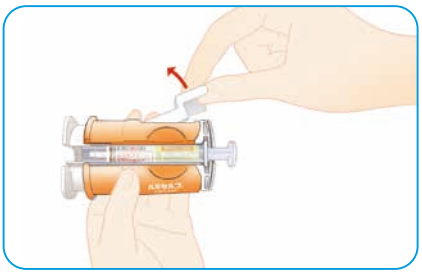
補助具を押しあてたまま、皮膚をつまんでいた手を離します。手でゆっくりと時間をかけて（目安として 10 ～ 15 秒くらいの時間をかけて）ピストン（押子）を押してください。手の大きい方は、片手で注射することも可能です。



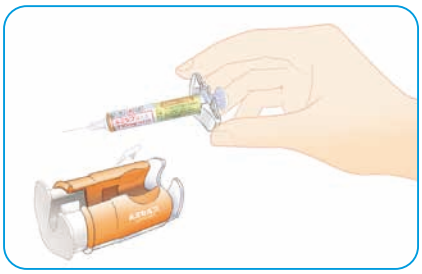
注入を終えたら、そのまま補助具を体から離します。
針を抜いた後、アルコール綿で静かに 10 秒程度押さえます。アルコール綿を外して血が出ていない事を確認したら注射は終わりです。
注射した部位をもむとはれることがあるので、もまないように注意してください。



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。

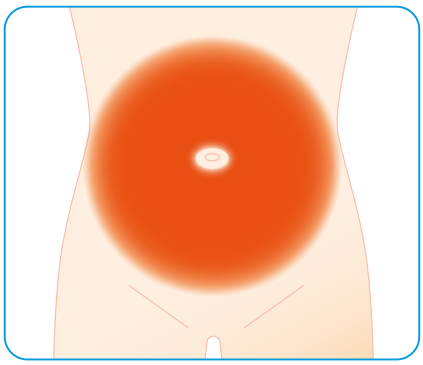


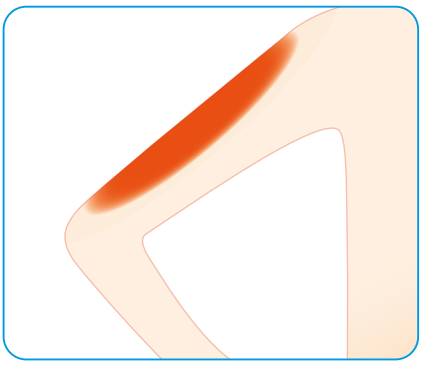
白いレバーを外側に引くとロックが解除され、シリンジ（注射器）を補助具からはずすことができます。

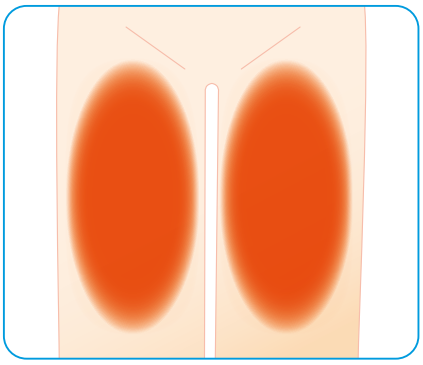


シリンジ（注射器）を取り出し、廃棄してください。シリンジ（注射器）は針キャップをつけずに廃棄ボックスに廃棄してください。

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、同じ箇所に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）の外側は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。

患者への注意事項の説明
副作用のモニタリング及び発現時の対策

●患者への注意事項の説明

本剤投与後に、「いつもと何か違う」と感じたら、速やかに担当医に連絡するよう指導してください。
特に次のような症状があらわれた場合には、次の受診日を待たずに、すぐに担当医に連絡するよう指導してください。

- ▶風邪のような症状（発熱、咳、鼻水、のどの痛み、頭痛、悪寒、嘔吐など）が続いている
- ▶皮膚の発疹（蕁麻疹など）又は痒み
- ▶息切れ、息苦しい
- ▶倦怠感（身体がだるい、疲れやすい）
- ▶動悸
- ▶不安になる、死にたいと感じるなどの症状
- ▶その他、気になる症状

予防接種について

以下の不活化ワクチンの接種については、本剤投与前に可能な限り行うよう指導してください。

- ▶流行前のインフルエンザワクチンの予防接種
- ▶高齢者、糖尿病など基礎疾患を持つ患者における肺炎球菌ワクチンの予防接種

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

13. 高齢者（抜粋）

●呼吸器感染予防のためにインフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、65 歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきである。

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

※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［BCG、麻疹、風疹、麻疹・風疹混合（MR）、水痘、おたふくかぜなど］の接種は行わないでください。

●副作用のモニタリング及び発現時の対策

感染症のモニタリング及び発現時の対策

本剤の臨床試験でウイルス、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、患者には、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指導してください。
また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行ってください。

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

1．感染症の患者または感染症が疑われる患者（抜粋）

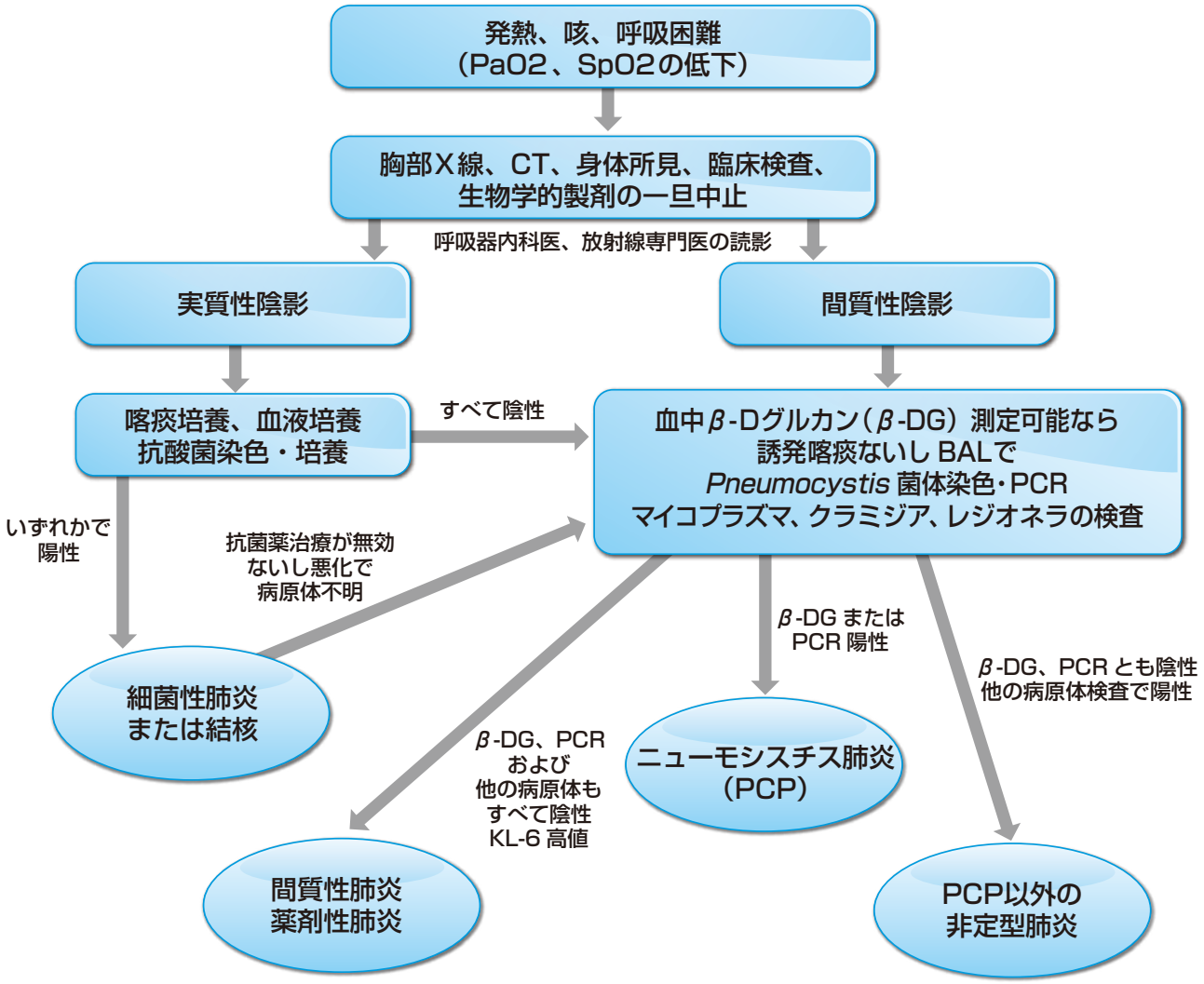
●生物学的製剤による治療中には細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査および処置を行う。発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎･結核･ニューモシスチス肺炎（PCP）などを想定した対処を行う（→ P.27 参照）。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイド全身治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合には、β -Dグルカンを含む検査値の推移に注意し、ST合剤などの積極的な予防投与も考慮する。

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

掌蹠膿疱症患者における感染症のモニタリング及び発現時の対策

本剤では重篤な感染症は重要な特定されたリスクであり、投与前の問診・検査にて確認できなかった非症候性の病巣感染が、本剤投与中に顕在化する可能性があります。そのため、本剤投与中も定期的に歯科健診を行うなど歯科口腔外科と連携し、口腔ケアを継続してください。本剤投与中も歯性病巣、副鼻腔炎、扁桃炎等に十分にご留意いただき、病巣感染の顕在化がみられた場合には、本剤の投与を中止し、**必ず病巣感染の治療を優先**して行ってください。
日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会「掌蹠膿疱症におけるブロダルマブ使用上の注意」もご確認ください。

生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用の手引き (2023 年 3 月 22 日改訂版) より引用、一部改変

結核のモニタリング及び発現時の対策

本剤は結核の再活性化を起こす可能性があるため、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な画像検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意してください。患者には、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指導してください。
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、本剤を投与しないでください。

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）】

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

2.結核の既感染者、あるいは胸部画像所見で陳旧性肺結核に合致する陰影（石灰化像、索状影、胸膜肥厚など）を有する患者、ツベルクリン反応陽性の患者（発赤長径が10mm以上を陽性と判定する）、インターフェロンγ遊離試験陽性の患者

- 生物学的製剤、中でもとくにTNF阻害薬は潜在性結核を再活性化させるおそれがあるので、結核感染リスクが高い患者では、生物学的製剤開始3週間前よりイソニアジド（INH）を内服で、原則として300mg/日（低体重者には5mg/kg/日）で通常6ヵ月間、糖尿病の合併や免疫抑制状態が想定される患者では9ヵ月間の予防投与（正式には「潜在性結核の治療」という）を行う。TNF阻害薬の市販後調査では、予防投与終了後に結核が顕在化した症例も報告されていることから、胸部X線やインターフェロンγ遊離試験（クオンティフェロンまたはTスポット）を定期的に（2～6ヵ月毎など）検査し、必要に応じて再治療を行う。
- 生物学的製剤による治療中には結核症状の発現に十分注意し、胸部画像検査を定期的に（胸部X線検査を6ヵ月毎など）、また必要に応じてインターフェロンγ遊離試験（クオンティフェロンまたはTスポット）を行う。感染機会があってからツベルクリン反応が陽転化するまで、また呼吸器症状が生じるまで8週間程度かかるといわれており、治療中における結核再活性化の評価にはインターフェロンγ遊離試験が鋭敏で有用である。
- 生物学的製剤の治療開始前にツベルクリン反応やインターフェロンγ遊離試験が陰性の患者においても、開始後に活動性結核が現れることがあるため、治療中は結核の発現に十分注意する。
- インフリキシマブおよびアダリムマブの市販後調査では、潜在性結核再活性化の約半数が、胸膜炎、粟粒結核、結核性リンパ節炎のような肺外結核であった。潜在性結核診療ガイドラインを参照のうえ、呼吸器内科医・放射線専門医・感染症専門医と速やかに連携することが望ましい。
- ウステキヌマブでは結核の発症が国内でも少数例報告されているものの、潜在性結核再活性化は認められていない。IL-17阻害薬やグセルクマブにおいても、使用経験はまだ浅いが、単剤の使用によって生じた結核発現症例の報告はない。
- なお、実際に結核が発症した際、播種性結核のように免疫再構築症候群が起こりやすいと想定される場合は、生物学的製剤中止の判断は慎重にすべきであり、呼吸器内科医に相談のうえ注意深く対応する。

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

治療開始後チェックリスト

生物学的製剤治療開始後チェックリスト[1)]

患者番号　　患者名　　年齢　　性別

治療開始後1ヵ月

- ☐ 胸部X線 (　　)
- ☐ 胸部 CT（必要時） (　　)
- ☐ 血中β - Dグルカン (　　pg/mL)
- ☐ CRP (　　mg/dL)
- ☐ WBC (　　/μL)
- ☐ 肝機能検査 (　　)
- ☐ 他の血液・尿一般検査 (　　)

（HBs または HBc 抗体検査陽性の場合）

- ☐ HBs 抗体価 (　　)
- ☐ HBV-DNA 定量 (　20 IU/mL 未満・20 IU/mL 以上　)

治療開始後 3ヵ月

- ☐ 胸部X線 (　　)
- ☐ 胸部 CT（必要時） (　　)
- ☐ 血中β - Dグルカン (　　pg/mL)
- ☐ CRP (　　mg/dL)
- ☐ WBC (　　/μL)
- ☐ 肝機能検査 (　　)
- ☐ 他の血液・尿一般検査 (　　)

（HBs または HBc 抗体検査陽性の場合）

- ☐ HBs 抗体価 (　　)
- ☐ HBV-DNA 定量 (　20 IU/mL 未満・20 IU/mL 以上　)

治療開始後 6ヵ月

- ☐ 胸部X線 (　　)
- ☐ 胸部 CT（必要時） (　　)
- ☐ 血中β - Dグルカン (　　pg/mL)
- ☐ 抗核抗体* (　　)
- ☐ CRP (　　mg/dL)
- ☐ WBC (　　/μL)
- ☐ 肝機能検査 (　　)
- ☐ 他の血液・尿一般検査 (　　)
- ☐ IGRA（クオンティフェロン検査 / T-SPOT 検査） (　　)

（HBs または HBc 抗体検査陽性の場合）

- ☐ HBs 抗体価 (　　)
- ☐ HBV-DNA 定量 (　20 IU/mL 未満・20 IU/mL 以上　)

治療開始後12ヵ月

- ☐ 胸部X線 (　　)
- ☐ 胸部 CT（必要時） (　　)
- ☐ 血中β - Dグルカン (　　pg/mL)
- ☐ 抗核抗体* (　　)
- ☐ CRP (　　mg/dL)
- ☐ WBC (　　/μL)
- ☐ 肝機能検査 (　　)
- ☐ 他の血液・尿一般検査 (　　)
- ☐ IGRA（クオンティフェロン検査 / T-SPOT 検査） (　　)

（HBs または HBc 抗体検査陽性の場合）

- ☐ HBs 抗体価 (　　)
- ☐ HBV-DNA 定量 (　20 IU/mL 未満・20 IU/mL 以上　)

以後は半年毎を目安に実施（HBs/HBc 抗体陽性の場合はより頻回に行うことが望ましい）。
＊抗核抗体検査は TNF 阻害薬使用時に行う。また、抗核抗体が陽性の場合には抗 dsDNA 抗体の測定も検討する。
関節症性乾癬にて MTX を併用する場合は，血液検査時に KL-6 も測定することが望ましい。
発熱・咳・息苦しさなどの症状の訴えがある場合には，そのつど呼吸器感染症や間質性肺炎を疑い，フローチャート（P.27）に従って診断・治療を実施する。

1）佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

3 起こり得る副作用とその対策

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉
●国内第Ⅱ相試験
副作用発現頻度は、プラセボ群で 18.4%（7/38 例）、70mg 群で 28.2%（11/39 例）、140mg 群で 35.1%（13/37 例）及び 210mg 群で 40.5%（15/37 例）でした。本剤投与群で発現した主な副作用は、鼻咽頭炎、咽頭炎、血中ビリルビン増加、錯感覚及び皮脂欠乏症各 1.8%（2/113 例）でした。
●海外第Ⅲ相試験
投与 12 週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で 12.5%（39/313 例）、ウステキヌマブ群で 15.3%（48/313 例）、210mg 群で 19.9%（124/622 例）でした。210mg 群で発現した主な副作用は、上気道感染 2.3%（14/622 例）及び関節痛 1.9%（12/622 例）でした。
〈乾癬性関節炎〉
●海外第Ⅱ相試験
副作用発現頻度は、プラセボ群で 18.2%（10/55 例）、140mg 群で 30.4%（17/56 例）、280mg 群で 28.6%（16/56 例）でした。本剤投与群で発現した主な副作用は、上気道感染 6.3%（7/112 例）及び疲労 4.5%（5/112 例）でした。
〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉
●国内第Ⅲ相試験
副作用発現頻度は 53.3%（16/30 例）でした。主な副作用は、鼻咽頭炎 16.7%（5/30 例）、毛包炎及び蕁麻疹 各 6.7%（2/30 例）でした。
〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
●国際共同第Ⅲ相試験
投与 16 週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で 25.3%（20/79 例）、本剤投与群で 32.5%（26/80 例）でした。本剤投与群で発現した主な副作用は、上咽頭炎 7.5%（6/80 例）、ALT 増加、AST 増加及び口腔内潰瘍形成が各 3.8%（3/80 例）でした。
〈掌蹠膿疱症〉
●国内第Ⅲ相試験
投与 16 週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で 12.9%（8/62 例）、本剤投与群で 47.6%（30/63 例）でした。本剤投与群で発現した主な副作用は、外耳炎 12.7%（8/63 例）、湿疹 7.9%（5/63 例）及び毛包炎 6.3%（4/63 例）でした。

注意すべき副作用

本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。本剤による治療を開始する前に必ず熟読いただき、適正使用をお願いいたします。
また、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても最新の添付文書を熟読の上、十分に注意してください。

●重大な副作用

重篤な感染症 → P.32 参照
●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ります。
●本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があります。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してください。
●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してください。

好中球数減少 → P.35 参照
●好中球数減少があらわれることがあります。
●観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

重篤な過敏症 → P.37 参照
●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ります。
●観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行ってください。

●その他の注意すべき事象

自殺／自傷行為に関連する事象

→ P.38 参照

●本剤との因果関係は明らかではありませんが、自殺念慮、自殺企図等が報告されています。

●自殺念慮、自殺企図等が報告された患者の多くはうつ病、自殺念慮、自殺企図の既往を有していたため、そのような患者に本剤を投与する場合には経過を十分に観察してください。

活動期のクローン病患者におけるクローン病の増悪

→ P.39 参照

●クローン病の悪化に注意してください。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してください。

●クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行ってください。

●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ます。

悪性腫瘍

→ P.39 参照

●乾癬患者を対象とした海外臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されています。

●本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。

安全性に関する補足情報

→ P.40 参照

●間質性肺炎

●掌蹠膿疱症において留意すべき副作用

主な副作用

→ P.41 参照

病巣感染の顕在化

→ P.41 参照

壊疽性膿皮症

→ P.42 参照

重大な副作用

●重篤な感染症

発現頻度

乾癬

●国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）
国内臨床試験において、重篤な感染症に関連する有害事象が 2.8%（5/177 例）に発現しました。
このうち本剤との関連性が否定できない有害事象は「蜂巣炎」1.1%（2/177 例）、「穿孔性虫垂炎」及び「感染」各 0.6%（1/177 例）でした。（承認時データの全期間）

副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
蜂巣炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
穿孔性虫垂炎	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

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
国内第Ⅱ相試験と国内第Ⅲ相試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）の集計。

●海外臨床試験（20090062 試験、20120102 試験、20120103 試験及び 20120104 試験）
海外臨床試験導入期（本剤投与開始日～ 12 週間）において、重篤な感染症が本剤投与群で 0.5%（14/3,066 例）に発現しました。本剤投与群の内訳は、210mg を 2 週に 1 回投与する群が 1,491 例、140mg を 2 週に 1 回投与する群が 1,496 例であり、両群とも重篤な感染症の発現率は 0.5% でした。

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

●国際共同臨床試験（4827-006 試験）
重篤な感染症に関連する有害事象が 5.4%（8/148 例）に発現しました。このうち本剤との関連性が否定できない有害事象は「虫垂炎」、「蜂巣炎」、「憩室炎」及び「耳帯状疱疹」各 0.7%（1/148 例）でした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

掌蹠膿疱症

●国内臨床試験（4827-009 試験）
重篤な感染症に関連する有害事象が 1.6%（2/125 例）に発現しました。内訳は「肺炎」、「蜂巣炎」が各 0.8%（1/125 例）であり、いずれも本剤との関連性が否定できない事象でした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

発現時期

乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験及び 4827-005 試験）、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験（4827-006 試験）及び掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験（4827-009 試験）における本剤との関連性が否定できない「重篤な感染症」の発現時期は以下のとおりでした。

乾癬

症例	性別	年齢	原疾患	副作用（報告事象名）	発現時期	投与の中止・変更	転帰
1	女性	30 代	尋常性乾癬	蜂巣炎（蜂巣炎）	本剤投与開始後 105 日（発現前の最終投与日から 6 日）	変更せず	回復
2	男性	40 代	尋常性乾癬	蜂巣炎（蜂窩織炎）	本剤投与開始後 355 日（発現前の最終投与日から15日）	Week38 のみ休薬	回復
3	男性	30 代	乾癬性関節炎	穿孔性虫垂炎（穿孔性虫垂炎）	本剤投与開始後 48 日（発現前の最終投与日から 3日）	Week8のみ休薬	回復
4	男性	30 代	尋常性乾癬	感染（重症感染症疑い）	本剤投与開始後 195 日（発現前の最終投与日から11 日）	改善するまで休薬	回復

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

症例	性別	年齢	原疾患	副作用（報告事象名）	発現時期	投与の中止・変更	転帰
1	男性	30 代	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	虫垂炎（Appendicitis）	本剤投与開始後 201 日（発現前の最終投与日から 5 日）	変更せず	回復
2	男性	30 代	強直性脊椎炎	蜂巣炎（Cellulitis、left foot）	本剤投与開始後 261 日（発現前の最終投与日から 8 日）	休薬	回復
3	男性	40 代	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	耳帯状疱疹（Right Ramsay Hunt syndrome）	本剤投与開始後 15 日（発現前の最終投与日から 1 日）	休薬	回復
4	女性	30 代	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	憩室炎（diverticulitis）	本剤投与開始後 211 日（発現前の最終投与日から 14 日）	休薬	回復

掌蹠膿疱症

症例	性別	年齢	原疾患	副作用（報告事象名）	発現時期	投与の中止・変更	転帰
1	女性	50 代	掌蹠膿疱症	肺炎（Pneumonia）	本剤投与開始後 76 日（発現前の最終投与日から 6 日）	中止	回復
2	女性	50 代	掌蹠膿疱症	蜂巣炎（Left leg Cellulitis）	本剤投与開始後 245 日（発現前の最終投与日から 14 日）	休薬	軽快

対処法

- **発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合**は、フローチャート（P.27）に従って診断を行い、**各感染症に応じた抗菌剤治療など適切な処置**を行ってください。
- 重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行ってください。
- 高齢者、肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイドを服用している患者など、**重篤な感染症を発症するリスクを有する患者には、ST 合剤などの積極的な予防投与を考慮**してください。
- 結核の疑いのある患者には、本剤投与前にあらかじめ結核に対する治療を行ってください。本剤投与開始３週間前より、イソニアジドを原則 300mg/日、通常は6ヵ月間、糖尿病の合併や免疫抑制状態が想定される場合は 9ヵ月間経口投与してください。
- **結核に対する治療については、呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医と連携**しながら行ってください。

投与前・投与中の注意事項

- 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、**生ワクチン接種は行わないでください。**
  他の生物製剤から変更する場合は**感染症の徴候について患者の状態を十分に観察**してください。

症例概略

以下に、乾癬患者を対象とした国内臨床試験で発現した代表的な感染症症例の症例概略を示します。

症例 1：国内第Ⅲ相長期投与試験（4827-003 試験）

有害事象	蜂巣炎
年齢、性別	女性、30 代
原疾患	尋常性乾癬
合併症	高コレステロール血症
有害事象発現までの期間	105 日（発現前の最終投与日から 6 日）
併用薬	オロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠、ロスバスタチンカルシウム錠、白色ワセリン、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセル、メキタジン錠、ジメチルイソプロピルアズレン軟膏、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、レバミピド錠、注射用セファゾリンナトリウム、セフニジルカプセル、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤
症状経過	Day1：　本剤の投与を開始した。 Day105：左膝蓋～下腿屈曲側にかけて腫脹と熱感を伴う痛みがあり受診、蜂巣炎の再燃と診断された。CRP0.57mg/dL、WBC14,270。セファゾリンナトリウム、メキタジンが投与された。またアズレンスルホン酸ナトリウムが処方された。 Day106：CRP1.46mg/dL、WBC13,190。発赤が続くため、加療目的入院となる。石鹸洗浄、アズレンスルホン酸ナトリウム投与、シリコンガーゼ等による処置が行われた。また、セファゾリンナトリウムの投与が開始された。 Day110：蜂巣炎の発赤及び腫脹は確認されなかったが、左膝部外側に軽度の熱感が残った。抗生剤の点滴により症状は軽快傾向であったため、抗生剤内服に変更された。処置として石鹸洗浄、アズレンスルホン酸ナトリウム投与等が行われた。 Day111：左膝部外側の熱感が消失した。血液検査の結果も良好であった。蜂巣炎は軽快と判断され、退院となった。 Day267：蜂巣炎の再燃がないため、回復と判断された。

	Day71	Day105	Day106	Day109	Day111	Day113	Day183	Day267
CRP (mg/dL)	0.26	0.57	1.46	0.19	0.10	0.19		
白血球数 (× 10^2)	101.5	142.7	131.9	75.6	79.2	93.0	74.3	84.0
好中球数 (%)	66.8	69.0	71.3	58.3	62.0	65.0	56.0	63.9

●好中球数減少

発現頻度

乾癬

●国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）

国内臨床試験において、好中球数減少に関連する有害事象は 2.3%（4/177 例）に発現しました。
有害事象として、「好中球減少症」1.1%（2/177 例）、「好中球数減少」0.6%（1/177 例）、「白血球数減少」0.6%（1/177 例）が報告されています。重症度は Grade1（< 基準範囲下限 -1,500 /mm^3）1 例、Grade2（<1,500-1,000 /mm^3）2 例及び Grade3（<1,000-500/mm^3）1 例でした。

Grade 1（< 基準範囲下限 -1,500 /mm^3）	1 例（0.6%）
Grade 2（<1,500-1,000 /mm^3）	2 例（1.1%）
Grade 3（<1,000-500/mm^3）	1 例（0.6%）

重症度の判定は、CTCAE v4.0-JCOG を用いた。

このうち本剤との関連性が否定できない「好中球減少症」は 1.1%（2/177 例）でした。（承認時データの全期間）

副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
好中球減少症	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
国内第Ⅱ相試験と国内第Ⅲ相試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）の集計。

●海外臨床試験（導入期）（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）

海外臨床試験導入期（本剤投与開始日～ 12 週間）において、好中球数減少に関連する有害事象は 0.8%（26/3,066 例）に発現しました。
有害事象として、「好中球減少症」0.6%（17/3,066 例）、「白血球減少症」0.2%（5/3,066 例）、「好中球数減少」0.2%（5/3,066 例）等が報告されています。

有害事象	本剤投与例数 3,066	
	n	%
好中球減少症	17	0.6
白血球減少症	5	0.2
好中球数減少	5	0.2

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
海外第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）の集計。

●海外臨床試験（全期間）（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）

海外臨床試験（承認時データの全期間）の併合解析（4,461 例）において、有害事象として 10.8% に好中球数減少（臨床検査値異常）が報告されています。

Grade 1（< 基準範囲下限 -1,500 /mm^3）	8.0%
Grade 2（<1,500-1,000 /mm^3）	2.3%
Grade 3（<1,000-500/mm^3）	0.4%
Grade 4（<500 /mm^3）	0.1%

重症度の判定は、CTCAE v4.0-JCOG を用いた。

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

●国際共同臨床試験（4827-006 試験）

好中球数減少に関連する有害事象が 2.0%（3/148 例）に発現しました。いずれも本剤との関連性が否定できない有害事象であり、その内訳は「白血球減少症」1.4%（2/148 例）、「好中球数減少」0.7%（1/148 例）でした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

掌蹠膿疱症

●国内臨床試験（4827-009 試験）

好中球数減少に関連する有害事象が 0.8%（1/125 例）に発現しました。内訳は「好中球数減少」「白血球数減少」が各 0.8%（1/125 例）であり、いずれも本剤との関連性は否定されています。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

発現時期

乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験及び 4827-005 試験）及び体軸性脊椎関節炎（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（4827-006 試験）における本剤との関連性が否定できない「好中球数減少」の発現時期は以下のとおりでした。なお、掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験（4827-009 試験）において本剤との関連性が否定できない好中球数減少は報告されておりません。

乾癬

症例	性別	年齢	原疾患	副作用	発現時期	投与の中止・変更	転帰
1	女性	60 代	尋常性乾癬	好中球減少症 Grade 2（非重篤）	本剤投与開始後 105日（16 週投与日）	変更せず	未回復
2	男性	60 代	尋常性乾癬	好中球減少症 Grade 1（非重篤）	本剤投与開始後 308日（44 週投与日）	変更せず	回復

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

症例	性別	年齢	原疾患	副作用	発現時期	投与の中止・変更	転帰
1	女性	50 代	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	好中球数減少 Grade 3（非重篤）	本剤投与開始後 168 日（発現前の最終投与日から 13 日）	休薬	軽快
2	男性	40 代	強直性脊椎炎	白血球減少症 Grade 1（非重篤）	本剤投与開始後 7 日（発現前の最終投与日から 7 日）	変更せず	軽快
3	男性	30 代	強直性脊椎炎	白血球減少症 Grade 1（非重篤）	本剤投与開始後 15 日（発現前の最終投与日から 8 日）	変更せず	軽快

対処法

- 著しい好中球数減少が認められた場合は、重篤な感染症が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、**突然の高熱、寒気、のどの痛み**などが認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 患者には、風邪のような症状に気づいた場合には担当医に連絡するよう指導してください。

●重篤な過敏症

発現頻度

乾癬

●国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）

国内臨床試験において、有害事象として重篤な過敏症（接触性皮膚炎）が 0.6%(1/177 例）に発現しました。

（承認時データの全期間）

有害事象	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
接触性皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
国内第Ⅱ相試験と国内第Ⅲ相試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）の集計。

●海外臨床試験（全期間）（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）

海外臨床試験（承認時データの全期間）の併合解析（4,461例）において、過敏症関連の重篤な有害事象として「血管浮腫」が 0.04%（2/4,461 例）、「発疹」、「皮膚炎」、「接触性皮膚炎」、「紅斑」、「蕁麻疹」、「急性呼吸不全」、「アナフィラキシー反応」及び「中毒性皮疹」が各 0.02%（1/4,461 例）に発現したと報告されています。

有害事象	本剤投与例数 4,461	
	n	%
血管浮腫	2	0.04
発疹	1	0.02
皮膚炎	1	0.02
接触性皮膚炎	1	0.02
紅斑	1	0.02
蕁麻疹	1	0.02
急性呼吸不全	1	0.02
アナフィラキシー反応	1	0.02
中毒性皮疹	1	0.02

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
海外第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）の集計。

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

●国際共同臨床試験（4827-006 試験）

過敏症関連の重篤な有害事象は発現しませんでした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

掌蹠膿疱症

●国内臨床試験（4827-009 試験）

重篤な過敏症の有害事象は発現しませんでした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

発現時期

乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）における本剤との関連性が否定できない「重篤な過敏症」の発現時期は以下のとおりでした。

症例	性別	年齢	原疾患	副作用 重症度（重篤性）	発現時期	投与の中止・変更	転帰
1	女性	30 代	尋常性乾癬	接触性皮膚炎 重篤	本剤投与開始後 423日 （発現前の最終投与日から3日）	投与中止	回復

対処法

- 本剤投与後に経過を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 患者には、**「蕁麻疹」、「皮膚のかゆみ」、「のどのかゆみ」、「息苦しさ」、「動悸」**など、「いつもと何か違う」と感じたらすぐに担当医に連絡するよう指導してください。

その他の注意すべき事象

●自殺／自傷行為に関連する事象

本剤との間に明らかな因果関係は認められていないものの、自殺念慮、自殺企図等が報告されています。
国内臨床試験では、自殺に至った患者の報告はありませんが、海外臨床試験において自殺／自傷行為に関連する事象が報告されています。

発現頻度

乾癬

●国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）
国内臨床試験において、自殺／自傷行為に関連する有害事象として「自殺企図」が 0.6%（1/177 例）で報告されています。（承認時全データ）

●海外臨床試験（全期間）（20090062、20090403、20120102、20120103、20120104 及び 20101227 試験）
海外臨床試験において、本剤が投与された0.3%（16/4,625 例）に自殺／自傷行為に関連する有害事象が認められ、0.06%（3 例）が自殺に至ったことが報告されています。ただし、多くの被験者は精神障害等の自殺／自傷行為のリスク因子を有していました。また、自殺の危険性やうつ病に関する評価を実施したところ、本剤投与による悪化は認められませんでした。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、0.5%（1/211 例）が自殺に至ったことが報告されています。（承認時データ）

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外です。

●海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）
海外臨床試験（本剤投与開始日～ 52 週間）において、自殺／自傷行為に関する有害事象はウステキヌマブ群で 2 例、本剤投与群で 7 例に発現し、観察期間で調整した発現率はウステキヌマブ群で 0.40/100 人年、本剤投与群で 0.20/100 人年でした。

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

●国際共同臨床試験（4827-006 試験）
自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しませんでした※。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

※本試験への登録時に自殺念慮又は何らかの自殺行動が過去又は現在に認められる患者、重度のうつ病を有する患者、精神疾患、アルコール及び／又は薬物乱用の既往又は現病を有する患者は除外されています。

掌蹠膿疱症

●国内臨床試験（4827-009 試験）
自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しませんでした※。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

※本試験への登録時に自殺念慮又は何らかの自殺行動が過去又は現在に認められる患者、重度のうつ病を有する患者、精神疾患、アルコール及び／又は薬物乱用の既往又は現病を有する患者は除外されています。

対処法

- 自殺念慮、自殺企図等が報告された患者の多くは、うつ病、自殺念慮、自殺企図の既往を有していたため、そのような患者に本剤を投与する場合には経過を十分に観察してください。
- 自殺念慮、自殺企図等の可能性について患者に十分に説明し、関連する症状が認められた場合は直ちに担当医に連絡するよう患者に指導してください。

●活動期のクローン病患者におけるクローン病の増悪

クローン病患者注)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ます。活動期のクローン病の患者へ本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、クローン病の悪化に注意してください。クローン病が悪化した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導するとともに、適切な処置を行ってください。

発現頻度

●海外臨床試験（20090072 試験）
クローン病患者注)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有害事象が 25%（24/96 例）に発現しました。クローン病の増悪に関する安全性上の懸念から、本臨床試験は中止されました。

●海外臨床試験（20100008 試験）
クローン病患者注)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有害事象が 38.8%（26/67 例）に発現しました。クローン病の増悪に関する安全性上の懸念から、本臨床試験は中止されました。

注）クローン病患者への投与は、本邦では承認外です。

対処法

- 活動期のクローン病の患者へ本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、クローン病の悪化に注意してください。
- クローン病が悪化した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導するとともに、適切な処置を行ってください。

●悪性腫瘍

臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。

発現頻度

乾癬

●海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103及び20120104試験）
海外臨床試験（承認時データの全期間）の併合解析で、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、膵腺癌等でした。 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した（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

●国際共同臨床試験（4827-006 試験）
悪性腫瘍関連事象は発現しませんでした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

掌蹠膿疱症

●国内臨床試験（4827-009 試験）
悪性腫瘍の有害事象は発現しませんでした。（承認事項一部変更申請時データの全期間）

対処法

- 本剤投与後に経過を十分に観察してください。
- 悪性腫瘍が発現した場合には、適切な処置を行ってください。

●安全性に関する補足情報

間質性肺炎

類薬において「間質性肺炎」が重大な副作用として注意喚起されています。本剤との因果関係は明確にはなっていませんが、市販後の自発報告において本剤投与後に「間質性肺炎」が報告されています。

発現頻度

乾癬患者を対象とした国内臨床試験、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験及び掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験において、間質性肺炎は発現しませんでした。乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、因果関係が否定された有害事象として「肺臓炎」が 0.04%（2/4,461 例）に報告されています。

対処法

- 咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施してください。
- 間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

→ P.27「生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」参照

掌蹠膿疱症において留意すべき副作用

●主な副作用

発現頻度

掌蹠膿疱症を対象とした国内臨床試験（4827-009 試験）における副作用発現頻度、主な副作用を以下に示します。

●二重盲検期
（本剤投与開始日～ 16 週間）

副作用発現頻度

	本剤投与群	プラセボ群
評価対象症例数（例）	63	62
発現例数（%）	30（47.6%）	8（12.9%）

本剤投与群で発現した主な副作用

副作用	本剤投与群 n=63	
	n	%
外耳炎	8	12.7
湿疹	5	7.9
毛包炎	4	6.3

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

●承認事項一部変更申請時データの全期間
（本剤投与開始日～ 68 週間）

副作用発現頻度

	本剤投与群※
評価対象症例数（例）	125
発現例数（%）	68(54.4%)

本剤投与群※で発現した主な副作用

副作用	本剤投与群※ n=125	
	n	%
毛包炎	15	12.0
外耳炎	15	12.0
湿疹	8	6.4
口腔カンジダ症	8	6.4

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。
※投与 16 週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む。

●病巣感染の顕在化

発現頻度

国内臨床試験（4827-009 試験）において、本剤投与群で発現した病巣感染顕在化の可能性が高い副作用を以下に示します（いずれも非重篤）。プラセボ群において、病巣感染顕在化の可能性が高い副作用の発現はありませんでした。

●二重盲検期
（本剤投与開始日～ 16 週間）

本剤投与群で発現した病巣感染顕在化の可能性が高い副作用

副作用	本剤投与群 n=63	
	n	%
歯周炎	3	4.8
扁桃炎	2	3.2
慢性扁桃炎	1	1.6
中耳炎	1	1.6
歯周病	1	1.6

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

●承認事項一部変更申請時データの全期間
（本剤投与開始日～ 68 週間）

本剤投与群※で発現した病巣感染顕在化の可能性が高い副作用

副作用	本剤投与群※ n=125	
	n	%
歯周炎	5	4.0
中耳炎	3	2.4
扁桃炎	2	1.6
慢性扁桃炎	1	0.8
歯肉炎	1	0.8
歯周病	1	0.8
副鼻腔炎	1	0.8
慢性中耳炎	1	0.8

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。
※投与 16 週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む。

症例概要

上記病巣感染顕在化の可能性が高い副作用のうち、本剤の投与中止あるいは休薬に至った主な症例（2 例）の概要を示します。

症例	性別	年齢	既往歴	合併症	副作用（報告事象名）	重篤性	発現時期	投与の中止・変更（理由）
1*	女性	50 代	掌蹠膿疱症性骨関節炎、膀胱炎、副鼻腔炎	掌蹠膿疱症性骨関節炎、バセドウ病、花粉症、アレルギー性鼻炎、貧血、高血圧、頸椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板ヘルニア	根尖性歯周炎（Apical periodontitis）	非重篤（Grade 2）	本剤投与開始から 50 日目（発現前の最終投与日から 7 日後）	中止（根尖性歯周炎及び膿皮症のため中止）
2	女性	30 代	掌蹠膿疱症性骨関節炎、齲歯	掌蹠膿疱症性骨関節炎、アレルギー性鼻炎、ALP 高値、γ-GTP 高値	歯肉炎（Gingivitis）	非重篤（Grade 2）	本剤投与開始から 289 日目（発現前の最終投与日から 8 日後）	休薬（歯肉炎及び口内炎のため休薬）

＊壊疽性膿皮症の症例概要のうち、症例 4（p.43）と同一症例

●壊疽性膿皮症

発現頻度

国内臨床試験（4827-009 試験）において、本剤投与群に発現した壊疽性膿皮症を以下に示します。
二重盲検期には壊疽性膿皮症の発現はありませんでしたが、承認事項一部変更申請時データの全期間では計 2 例、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「壊疽性膿皮症」が発現しています（症例概要に記載）。

●承認事項一部変更申請時データの全期間（本剤投与開始日～ 68 週間）

副作用	本剤投与群※ n=125	
	n	%
壊疽性膿皮症	2*	1.6

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。
※投与 16 週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む。
＊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「壊疽性膿皮症」が発現

症例概要

紅斑や毛包炎様の症状など出現後、壊疽性膿皮症と診断された報告もあります。皮膚の状態を注意深く観察してください。本剤投与継続中に初回投与から約 1 年経過後に発現した報告や本剤投与終了後に重篤化した報告もあり、本剤投与開始後長期的に注意深い観察が必要です。

症例	性別	年齢	既往歴	合併症	副作用（報告事象名）	重篤性注）	発現時期	投与の中止・変更	転帰・転帰確認時期注）
1	女性	50 代	アテローム、結節性紅斑	白内障、高脂血症、腰痛	壊疽性膿皮症（pyoderma gangrenosum）	重篤（入院）※事象発現から 218 日後に入院	本剤投与開始から 114 日目（発現前の最終投与日と同日）	中止	事象発現から 531 日後に軽快
2	女性	60 代	掌蹠膿疱症性骨関節炎	掌蹠膿疱症性骨関節炎、アレルギー性鼻炎、脂質異常症、2 型糖尿病	壊疽性膿皮症（pyoderma gangrenosum）	非重篤（Grade 2）	本剤投与開始から 61 日目（発現前の最終投与日から 4 日後）	中止	事象発現から 213 日後に回復

注）最終観察期間終了後の情報を含む

症例	性別	年齢	既往歴	合併症	副作用（報告事象名）	重篤性注)	発現時期	投与の中止・変更	転帰・転帰確認時期注)
3	女性	50 代	特発性器質化肺炎、齲歯	掌蹠膿疱症性骨関節炎、圧迫骨折（L3、S1）、骨関節症（両膝）、骨粗鬆症、金属アレルギー、薬物アレルギー、花粉症、GGTP 高値、傍腎盂嚢胞、子宮筋腫	毛包炎（Folliculitis）※最終観察期間終了後に**壊疽性膿皮症**に事象名変更	非重篤（Grade 2）	本剤投与開始から 345 日目（発現前の最終投与日から 1 日後）	投与完了（事象発現後、本剤 1回投与）	事象発現から 539 日後に回復
4*	女性	50 代	掌蹠膿疱症性骨関節炎、膀胱炎、副鼻腔炎	掌蹠膿疱症性骨関節炎、バセドウ病、花粉症、アレルギー性鼻炎、貧血、高血圧、頸椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板ヘルニア	膿皮症（pyoderma (sculp, lower legs, back)）※最終観察期間終了後に**壊疽性膿皮症**に事象名変更	非重篤（Grade 2）	本剤投与開始から 82 日目（発現前の最終投与日から 11 日後）	中止	事象発現から 87 日後に回復

＊病巣感染の顕在化の可能性が高い症例 1（p.42）と同一症例
注）最終観察期間終了後の情報を含む

対処法

- 投与前の確認（P.12, 17）及び投与中のモニタリング（P.26）を確実に行ってください。
- **掌蹠膿疱症患者では、**病巣感染に留意し、**病巣感染の顕在化がみられた場合には病巣感染の治療を優先**して行ってください。
- **掌蹠膿疱症を対象とした臨床試験において、壊疽性膿皮症が発現しています。**紅斑や毛包炎様の症状など出現後、壊疽性膿皮症と診断された報告もあります。皮膚の状態を注意深く観察してください。本剤投与継続中に初回投与から約 1 年経過後に発現した報告や本剤投与終了後に重篤化した報告もあり、本剤投与開始後長期的に注意深い観察が必要です。壊疽性膿皮症が発現した場合には休薬または中止など適切な処置を行ってください。
- **掌蹠膿疱症を対象とした臨床試験において、外耳炎が多く発現しています。**本剤投与前より病巣感染（慢性扁桃炎、歯性病巣、副鼻腔炎など）の有無の診断をかねて、耳鼻咽喉科との連携を推奨します。投与中に外耳への刺激（自身での過剰な耳掃除*、イヤホンの長時間使用等）を控えること、耳鼻咽喉科での耳掃除も検討するよう患者に伝えることを推奨します。プール利用時にも外耳炎をきたしやすいので注意するよう伝えてください。症状の発現に留意し、抗菌薬等による適切な処置を行ってください。
- 掌蹠膿疱症を対象とした臨床試験において、口腔カンジダ症を認めており、口腔内を清潔に保つよう（歯磨き、洗口液等）患者に伝えてください。
- 日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会「掌蹠膿疱症におけるブロダルマブ使用上の注意」もご確認ください。

＊参考情報
日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会
快聴で人生を楽しく　耳垢をほっておくと、認知症のリスクを高める !?
https://www.jibika.or.jp/owned/hwel/news/012/（2024 年 1 月参照）
子供のみみ・はな・のどの病気　耳垢
https://www.jibika.or.jp/modules/disease_kids/index.php?content_id=2（2024 年 1 月参照）

4 安全性

副作用一覧

●乾癬患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用

	尋常性乾癬 乾癬性関節炎	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症	合計
評価対象症例数（例）	147	12	18	177
発現例数（%）	99（67.3）	9（75.0）	8（44.4）	116（65.5）

副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	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
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

副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚および皮下組織障害	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
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

副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
一般・全身障害および投与部位の状態	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、胸郭および縦隔障害	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
筋骨格系および結合組織障害	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
頚部痛	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
代謝および栄養障害	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

副作用	尋常性乾癬 乾癬性関節炎 n = 147		膿疱性乾癬 n = 12		乾癬性紅皮症 n = 18		合計 n = 177	
	n	%	n	%	n	%	n	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	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
血液およびリンパ系障害	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
正色素性正球性貧血	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
腎および尿路障害	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	1.1
ＩｇＡ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
生殖系および乳房障害	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
外陰腟そう痒症	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

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験（4827-002, 4827-003, 4827-004 及び 4827-005 試験）の集計。

●乾癬患者を対象とした海外臨床試験で認められた副作用

評価対象症例数（例）	4,625
発現例数（%）	1,595（34.5）

副作用	n	%
感染症および寄生虫症	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
外陰部腟カンジダ症	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
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

副作用	n	%
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
外陰腟真菌感染	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
鼡径部膿瘍	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
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
細菌性腟症	1	0.0
細菌尿	1	0.0

副作用	n	%
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
臍炎	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
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
頚部膿瘍	1	0.0
ヘリコバクター感染	1	0.0
癜風	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

副作用	n	%
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、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	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
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
血液およびリンパ系障害	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
代謝および栄養障害	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

副作用	n	%
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
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

副作用	n	%
ジスキネジア	1	0.0
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
耳および迷路障害	15	0.3
回転性めまい	7	0.2
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

副作用	n	%
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、胸郭および縦隔障害	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
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

副作用	n	%
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
齲歯	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
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
膵炎	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

副作用	n	%
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
皮膚および皮下組織障害	298	6.4
そう痒症	88	1.9
乾癬	40	0.9
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
皮膚腫瘤	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

副作用	n	%
リバウンド乾癬	2	0.0
冷汗	1	0.0
頭部粃糠疹	1	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.0
薬疹	1	0.0
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
筋骨格系および結合組織障害	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
鼡径部痛	2	0.0
頚部痛	2	0.0
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

副作用	n	%
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
腎および尿路障害	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
生殖系および乳房障害	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
腟出血	1	0.0
乳頭腫脹	1	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	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
一般・全身障害および投与部位の状態	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

副作用	n	%
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
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

副作用	n	%
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
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、中毒および処置合併症	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
外科および内科処置	1	0.0
抜歯	1	0.0

副作用名は MedDRA/J version 17.1 に準じた。
海外第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験（20090062、20090403、20120102、20120103、20120104 及び 20101227 試験）の集計

●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認められた副作用

	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
評価対象例数（例）	117	31	148
発現例数（%）	69（59.0）	27（87.1）	96（64.9）

分類・副作用名	強直性脊椎炎 n=117		X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 n=31		合計 n=148	
	n	%	n	%	n	%
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
臍炎	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
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）	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

分類・副作用名	強直性脊椎炎 n=117		X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 n=31		合計 n=148	
	n	%	n	%	n	%
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
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

分類・副作用名	強直性脊椎炎 n=117		X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 n=31		合計 n=148	
	n	%	n	%	n	%
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
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

副作用名は MedDRA/J version 22.0 に準じた。
国際共同臨床試験（4827-006 試験）の集計

●掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用

	掌蹠膿疱症
評価対象症例数（例）	125
発現例数（%）	68（54.4）

副作用	n	%
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
外陰部膣カンジダ症	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
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

副作用	n	%
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
壊疽性膿皮症	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
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

副作用	n	%
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
踵部脂肪体症候群	1	0.8

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。
国内第Ⅲ相試験（4827-009 試験）の集計。

5 臨床成績

国内第Ⅱ相：二重盲検比較試験（4827-002 試験）（尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者）[1)]

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注1)]スコアが12以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤70、140又は210mg[注2)]を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与した。

投与12週後のPASIスコア改善率の平均値は、プラセボ群では9.4%、70、140、210mg群ではそれぞれ37.7%、82.2%、96.8%（欠測値はベースライン値で補完）であり、本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高いPASIスコア改善率を示した。（$p<0.001$ vs. プラセボ群、Williams検定）

注1）Psoriasis Area and Severity Index　　注2）本剤の承認用量は1回210mgです。

国内第Ⅲ相：長期投与試験（4827-004 試験）（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者）[2)]

膿疱性乾癬患者12例及び乾癬性紅皮症患者18例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤140mg[注3)]を0、1及び2週、その後2週間隔で52週間皮下投与し、4週以降に効果不十分と判断された場合には210mgへの増量を可能とした。

膿疱性乾癬患者では、本剤投与開始前と比較した全般改善度は、11例で10週までに「寛解」又は「改善」が認められた。最終評価時（52週又は中止時）では「寛解」が58.3%、「改善」が33.3%、「悪化」が8.3%であった。乾癬性紅皮症患者では、全般改善度は、4週以降はすべての被験者が「改善」以上であり、最終評価時では「寛解」が66.7%、「改善」が33.3%であった。

注3）本剤の承認用量は1回210mgです。

海外第Ⅲ相：二重盲検比較試験（20120104 試験：AMAGINE-3）（局面型皮疹を有する乾癬患者）[3)]

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注4)]スコアが12以上）を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤210 mgを0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ（体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg）を0、4、16、28、40週に皮下投与した。

投与12週後のPASI 75/100[注5)]反応割合は、プラセボ群では6.0%及び0.3%、ウステキヌマブ群では69.3%及び18.5%、本剤投与群では85.1%及び36.7%であり、本剤投与群ではプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した。

注4）Psoriasis Area and Severity Index　　注5）PASIスコア75%/100%改善

国際共同第Ⅲ相：二重盲検比較試験（4827-006 試験）（体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者）[4)]

体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者 159 例[注 6)]（日本 30 例、韓国 44 例、台湾 85 例）を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤 210mg を 0、1、及び 2 週、その後 2 週間隔で 16 週間皮下投与した。16 週以降は本剤 210mg を 52 週間投与した。投与 16 週後の ASAS[注 7)] 40 達成割合はプラセボ群で 24.1%、本剤投与群では 43.8% であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した。（p=0.018 vs. プラセボ群、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）
また、本剤投与群の投与 68 週後の ASAS40 達成割合は 56.3%（45/80 例）であり、長期投与でも高い達成割合が維持された。
疾患別では、強直性脊椎炎患者における投与 16 週後[注 8)] の ASAS40 達成割合は、プラセボ群で 25.8%（16/62 例）（95% 信頼区間：15.5, 38.5）、本剤投与群で 46.0%（29/63 例）（95% 信頼区間：33.4, 59.1）と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は 20.2% であった。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与 16 週後の ASAS40 達成割合は、プラセボ群で 18.8%（3/16 例）（95% 信頼区間:4.0, 45.6）、本剤投与群で 35.3%（6/17 例）（95% 信頼区間：14.2, 61.7）と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は 16.5% であった。また、本剤投与群の投与 68 週後の ASAS40 達成割合は、強直性脊椎炎患者で 57.1%（36/63 例）、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者で 52.9%（9/17 例）であった。

注 6）中央測定機関で強直性脊椎炎又は X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった 1 例（プラセボ群）を含む
注 7）Assessment of SpondyloArthritis international Society
注 8）評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

国内第Ⅲ相：二重盲検比較試験（4827-009 試験）（掌蹠膿疱症患者）[5)]

掌蹠膿疱症患者[注 9)] 126 例[注 10)] を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤 210mg を 0、1 及び 2 週、その後 2 週間隔で 16 週間皮下投与した。16 週以降は本剤 210mg を 52 週間皮下投与した。投与 16 週後の PPPASI[注 11)] 合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に PPPASI 合計スコアが低下し、掌蹠膿疱症の皮膚病変を改善することが示された。

	プラセボ	本剤 210mg
ベースライン	26.63 ± 11.382（62 例）	27.40 ± 11.242（63 例）
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、MMRM[注 12)]を用いて算出。投与群を説明変数、評価時点、本登録時の PPPASI 合計スコア、掌蹠膿疱症性骨関節炎の評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。

また、本剤投与群の投与 68 週後の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量[注 13)] は 23.83 ± 12.277（35 例）であり、長期投与でも改善効果が維持された。

注 9）PPPASI 合計スコアが 12 以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱の PPPASI 重症度スコアが 2 以上
注 10）解析対象集団として 125 例
注 11）Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index
注 12）mixed model for repeated measures
注 13）平均値±標準偏差

6 Q&A

Q 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪について教えてください。

A

- クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20090072 試験）において、クローン病の悪化に関連する事象が本剤投与群で 25.0%（24/96 例）、プラセボ群で 6.3%（2/32 例）に発現しました。
- また、クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20100008 試験）において、38.8%（26 例）でクローン病の悪化に関連する事象の発現を認めました。クローン病に対する有効性は認められず、クローン病の増悪に関する安全性上の懸念から臨床試験は中止となりました。
- 作用機序から本剤がクローン病の増悪を引き起こす可能性は否定できないこと、また、活動性クローン病患者を対象とした臨床試験においてクローン病の増悪を認めていることから、重要な特定されたリスクに設定されています。
- なお、**「活動期のクローン病の患者」**は症状が悪化するおそれがあり、本剤の**「特定の背景を有する患者に関する注意」**に設定されています。

Q 中和抗体、結合抗体の産生についての報告はありますか？

A

- 局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において 1.7%（3/177例）、及び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（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、2.7%（122/4,461例）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めましたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていません。
- 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（4827-006 試験）において、0.7%（1/148 例）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めましたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていません。
- 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（4827-009 試験）において、0.8%（1/124 例）に抗ブロダルマブ抗体を認めましたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていません。
- 関節リウマチ患者[注]を対象とした海外臨床試験（20090402 試験）において、0.9%（2/211 例）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されています。

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外です。

Q 相互作用についての報告はありますか？

A

- （外国人データ）[6]
  CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの相互作用に関する試験の報告があります。
  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 倍、$AUC_{0-\infty}$ は 1.24 倍でした。
  本剤とミダゾラムの間には弱い薬物間相互作用が存在したものの、ミダゾラムの用量調整が必要となるほどの影響ではないと考えられます。

Q 自殺／自傷行為に関連する事象について教えてください。

A

- 乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象として「自殺企図」が 0.6%（1/177 例）に発現しました。

- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象が 0.4%（16/4,461 例）に発現しました。有害事象としては自殺既遂 2 例、自殺企図 3 例及び自殺念慮 9 例等でした。また、リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、自殺既遂が 0.5%（1/211 例）に発現しました。

- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象はウステキヌマブ群で2例（自殺企図1例及び自殺念慮 1 例）、本剤投与群で 7 例（自殺既遂、自殺企図、故意の自傷行為、企図的過量投与各 1 例及び自殺念慮 3 例）に発現しました。観察期間で調整した発現率はウステキヌマブ群で 0.40/100 人年、本剤投与群で 0.20/100人年でした。〔本剤投与開始日～ 52週間〕

- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、本剤投与群で認められた自殺既遂の発現率は 0.05/100人年（95%CI：0.01 ～ 0.16/100人年）でした。〔承認時全データ〕

- 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（4827-006 試験）において、本剤投与群、プラセボ群ともに自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しませんでした※。

- 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験（4827-009 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しませんでした※。

- 本剤と自殺念慮や行動の関連性について説明し得る作用機序は特定されておらず、自殺／自傷行為の発現と本剤投与との関連性を明確に示唆する情報は得られていません。しかし、観察期間や検討例数の違い等はあるものの、海外臨床試験において本剤群で認められた自殺既遂関連事象の発現率が他の乾癬治療薬の臨床試験で認められた自殺既遂関連事象の発現率より高い傾向にあったことから、事象の重篤性を鑑み、重要な潜在的リスクに設定されています。

※本試験への登録時に自殺念慮又は何らかの自殺行動が過去又は現在に認められる患者、重度のうつ病を有する患者、精神疾患、アルコール及び／又は薬物乱用の既往又は現病を有する患者は除外されています。

Q 手術時の休薬期間に目安はありますか？

A

●「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）」に以下の記載があります。

【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）】

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

16. 手術患者（抜粋・一部改変）

●生物学的製剤は手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性がある。米国のガイドラインでは、エキスパート・オピニオンとして低リスクの手術では治療継続可能としているが、中～高リスクの手術、低リスクでも呼吸器、消化管、尿生殖器系を侵襲する手術では、術前後の休薬を推奨している。術前は薬剤半減期の 3 ～ 4 倍の期間休薬し、術後は問題がなければ 1 ～ 2 週間で再開できるとしている。一方で、欧州のガイドラインでは、TNF 阻害薬では術前に薬剤半減期の 3 ～ 5 倍の期間の休薬を推奨しているものの、他の生物学的製剤では個々の症例に合わせて判断すべきとの見解を示している。ブロダルマブの半減期は、約 11 日である。手術後は創傷が治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再治療できる。

佐伯 秀久 他：日皮会誌，132(10), 2271-2296, 2022. ©日本皮膚科学会 2022

7 参考文献

＜主要文献＞

1) 承認時評価資料：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

2) 承認時評価資料：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

3) 承認時評価資料：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

4) 承認時評価資料：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）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

5) 承認時評価資料：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

6) 承認時評価資料：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

8 問い合わせ先

●本資料の請求先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口

〒100-0004　東京都千代田区大手町 1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間　9:00 ～ 17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意−医師等の処方箋により使用すること

ルミセフ® 皮下注 210mgシリンジ

ブロダルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号	873999		
承認番号	22800AMX00441		
薬価基準収載年月	2016年8月	貯法	2～8℃で保存
販売開始年月	2016年9月	有効期間	36箇月

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 活動性結核の患者
［症状を悪化させるおそれがある。］[8.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液
pH	4.5～5.1
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

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

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

〈掌蹠膿疱症〉
5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2、9.1.1、11.1.1 参照]
8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3 参照]
8.4 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。
8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.1 参照]
9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
（1）結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2 参照]
（2）結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2 参照]
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例（0.6%）に報告されている。乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中1例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（初回承認時データ）
注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。
9.1.4 活動期のクローン病の患者
クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（0.9%）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1 参照]
11.1.2 好中球数減少（0.7%）
11.1.3 重篤な過敏症（0.02%）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
感染症：上気道感染（5%以上）、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（いずれも1～5%未満）、蜂巣炎、真菌感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、扁桃炎、気道感染、帯状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍（いずれも1%未満）
皮膚：そう痒症、発疹、乾癬（いずれも1～5%未満）、皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、皮膚乳頭腫、壊疽性膿皮症（いずれも1%未満）
筋・骨格：関節痛（1～5%未満）、乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛（いずれも1%未満）
消化器：悪心・嘔吐（1～5%未満）、下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎（いずれも1%未満）
呼吸器：咳嗽、口腔咽頭痛（いずれも1%未満）
肝臓：肝機能検査値異常（1～5%未満）
血液：白血球数減少（1%未満）
精神神経系：頭痛（1～5%未満）、めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安（いずれも1%未満）
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（いずれも1～5%未満）、高血圧、体重増加、発熱、過敏症（いずれも1%未満）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
14.1.2 薬液中に浮遊物がないか目視で確認し、浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。
14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例（1.7%）、海外4,461例中122例（2.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中2例（0.9%）に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。また、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後148例中1例（0.7%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、124例中1例（0.8%）に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。
注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。
15.1.2 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例（5,574.01人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100人年（23/4,461例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比:0.91［95%信頼区間:0.58,1.37］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年（28/4,461例）であった。体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者148例（163.0人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された患者125例（106.8人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3 参照]

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1.5mL［1シリンジ、注射針:27ゲージ］

●詳細は電子添文をご参照ください。●電子添文の改訂にご留意ください。

2024年3月改訂（第6版）〈DC版〉の電子添文に基づき作成

製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

®登録商標

製造販売元　【文献請求先及び問合せ先】
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

LMC1085A24C
2024年3月作成