

ヒト型抗ヒトIL-23p19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*

グセルクマブ(遺伝子組換え)製剤

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ

Tremfya® Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00446000
販売開始	2018年5月

* 1. 警告

(効能共通)

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

1.2 重篤な感染症

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

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、8.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トレムフィア皮下注100mgシリンジ
有効成分	(1シリンジ1.0mL中) グセルクマブ(遺伝子組換え)100mg含有
添加剤	精製白糖79mg、L-ヒスチジン0.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.5mg、ポリソルベート80 0.5mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.4～6.1
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

* 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、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尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

(掌蹠膿疱症)

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはグセルクマブ(遺伝子組換え)として、1回100mgを初回、4週後、以降8週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 本剤の治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(掌蹠膿疱症)

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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、1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

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

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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（頻度不明）

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

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

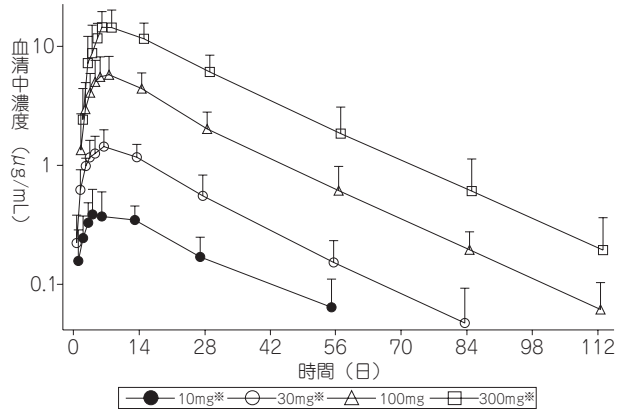
15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例（161人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100人年（1/180例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果（本剤投与例数1367例、1019人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100人年（3/1367例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった〔標準化発生比：0.68（95%信頼区間：0.14，2.00）〕。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年（6/1367例）であった。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果（本剤投与例数157例、135人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100人年（1/157例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。[1.1、8.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者に本剤10^{*}、30^{*}、100又は300mg^{*}を単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約4～6日後に最高血清中濃度に達し、約16～18日の消失半減期で低下した。¹⁾



局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移（平均値+SD、各群4～5例）

局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（平均値（SD））

用量	10mg [*] (5例)	30mg [*] (5例)	100mg (5例)	300mg [*] (5例)
C _{max} (µg/mL)	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
t _{max} (day)	4.02 (2.97 ; 13.99)	5.93 (3.07 ; 6.23)	6.02 (3.88 ; 13.88)	6.03 (3.98 ; 13.89)
AUC _∞ (µg·day/mL)	14.0 (7.8) ^a	40.8 (15.8)	159.9 (65.2)	427.1 (156.7) ^b
t _{1/2} (day)	16.4 (6.8) ^a	16.0 (5.2)	17.6 (3.1)	15.6 (3.0) ^b

t_{max}：中央値（範囲）

a：3例

b：4例

※本剤の承認用量は1回100mgである。

16.1.2 反復投与

局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者²⁾、日本人膿疱性乾癬患者³⁾又は乾癬性紅皮症患者³⁾及び日本人掌蹠膿疱症患者⁴⁾に本剤50mg^{*}、100mg又は200mg^{*}を0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった。

日本人乾癬患者又は掌蹠膿疱症患者における投与52週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度（平均値（SD））

	局面型皮膚疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者		掌蹠膿疱症患者	
	50mg [*] (60例)	100mg (61例)	50mg [*] (12例)	100mg [*] (6例)	100mg (45例)	200mg [*] (44例)
血清中濃度 [µg/mL]	0.60 (0.37)	1.13 (0.71)	0.53 (0.29)	0.79 (0.62)	1.08 (0.74)	2.76 (1.96)

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

※本剤の承認用量は1回100mgである。

16.2 吸収

外国人健康成人に、本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは49%であった⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム [CYP3A4基質]、ワルファリン [CYP2C9基質]、オメプラゾール [CYP2C19基質]、デキストロメトर्फアン [CYP2D6基質] 及びカフェイン [CYP1A2基質] を本剤200mg^{*}単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。⁶⁾
※本剤の承認用量は1回100mgである。

17. 臨床成績

* 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

17.1.1 国内二重盲検比較試験 [局面型皮疹を有する乾癬患者 (乾癬性関節炎患者を含む)]

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (PASI^{注1)} スコアが12以上、IGA^{注2)} スコアが3以上、かつ局面型皮疹がBSA^{注3)} の10%以上) 192例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤50^{*}又は100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後及び52週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合 (以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100)、IGAスコア「0」、「0又は1」を達成した患者の割合 (以下、それぞれIGA 0、IGA 0/1) を下表に示す。16週後のPASI 90及びIGA 0/1は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。また、CASPAR^{注4)} に基づいて乾癬性関節炎と診断され、ACR基準評価^{注5)} がベースラインから20%以上改善した患者の割合 (以下、ACR 20) は、16週後でプラセボ群0% (0/10例)、100mg群30.0% (3/10例)、52週後で100mg群20.0% (2/10例) であった。²⁾

注1) Psoriasis Area and Severity Index

注2) Investigator's Global Assessment

注3) Body Surface Area

注4) Classification criteria for Psoriatic Arthritis

注5) 米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

※本剤の承認用量は1回100mgである。

投与16、52週後のPASI及びIGA

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

a: p<0.001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

副作用発現頻度 (100mg投与例) は、29.2% (26/89例) であった。主な副作用は、注射部位紅斑が6.7% (6例) と上気道感染4例 (4.5%) であった。

17.1.2 国内非盲検試験 (膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者)

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

注) Clinical Global Impression

※本剤の承認用量は1回100mgである。

副作用発現頻度は、9.5% (2/21例) であった。主な副作用は、白癬感染症1例 (4.8%) であった。

17.1.3 海外二重盲検比較試験 (活動性乾癬性関節炎患者)

活動性乾癬性関節炎患者 (CASPARに合致し、関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3つ以上かつC反応性たん白が0.3mg/dL以上) 149例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与24週後のACR 20は、本剤100mg群58.0% (58/100例) であり、プラセボ群18.4% (9/49例) と比較して高い割合を示した。⁷⁾

副作用発現頻度は、10.9% (14/129例) であった。主な副作用は、単純ヘルペス1例 (0.8%)、上気道感染1例 (0.8%)、下痢1例 (0.8%) であった。

(掌蹠膿疱症)

17.1.4 国内二重盲検比較試験

掌蹠膿疱症患者 (PPPASI^{注1)} 合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上) 159例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤100又は200mg^{*}を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量 (以

下、PPPASIスコア変化量)、PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合 (以下、PPPASI 50)、PPSI^{注2)} 合計スコアのベースラインからの変化量 (以下、PPSIスコア変化量) を下表に示す。16週後のPPPASIスコア評価において、本剤投与群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。本剤100mg群でのPPPASI 50は、16週後に57.4% (31/54例)、52週後に83.3% (45/54例) であった。⁴⁾

注1) Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index

注2) Palmoplantar Pustulosis Severity Index

※本剤の承認用量は1回100mgである。

投与16週後のPPPASI及びPPSI

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

a: p<0.001 (対プラセボ群、mixed-model for repeated measures)

副作用発現頻度 (100mg投与例) は、79例中25例 (31.6%) であった。主な副作用は、注射部位紅斑6例 (7.6%)、白癬感染4例 (5.1%)、上気道感染2例 (2.5%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験において、本剤はヒトインターロイキン (IL) -23を構成するp19サブユニットに、高い特異性及び親和性で結合し⁸⁾ IL-12Rβ1及びIL-23Rで構成されるIL-23受容体複合体へのIL-23の結合を阻害した⁹⁾。

18.2 薬理作用

In vitro 試験において、IL-23によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: グセルクマブ (遺伝子組換え)

[Guselkumab (Genetical Recombination)]

分子式: H鎖 C₂₂₀₇H₃₃₉₄N₅₇₄O₆₆₉S₁₆

L鎖 C₁₀₀₀H₁₅₅₇N₂₆₇O₃₂₉S₅

分子量: 約146,000

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

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

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

1.0mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 社内資料: CNT01959PSO1002試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料: CNT01959PSO3004試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7)
- 社内資料: CNT01959PSO3005試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料: CNT01959PPP3001試験 (2018年11月21日承認)
- 社内資料: CNT01959NAP1001試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料: CNT01959PSO1003試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.14)
- 社内資料: CNT01959PSA2001試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6)
- 社内資料: グセルクマブのヒトIL-23への結合親和性 (2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料: ヒトIL-23の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能 (2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2)

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

* * 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2