

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ステラーラ皮下注45mgシリンジ
[一般名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 1 月 21 日

[審議結果]

平成 22 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。
なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

また、承認条件を以下のように改めることとされた。

新	<p>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none">1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、<u>感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</u>
旧	<p>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none">1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、<u>長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</u>

(下線部変更)

審査報告書

平成 22 年 11 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
[一 般 名] ウステキヌマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 1 月 21 日
[剤型・含量] 1 シリンジ (0.5mL) 中にウステキヌマブ (遺伝子組換え) として 45 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (I) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造] 下記、図 1 及び図 2 参照
分子式： H鎖 C₂₂₀₇H₃₄₁₀N₅₈₂O₆₇₁S₁₇
L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₇S₆
分子量： 148,079~149,690
化学名：
(日本名) ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12 及びインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。
ウステキヌマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。
ウステキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量 : 148,079~149,690) である。
(英 名) Ustekinumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against the p40 subunit of human interleukin-12 and interleukin-23.
Ustekinumab is produced in mouse myeloma (Sp2/0) cells.
Ustekinumab is a glycoprotein (molecular weight: 148,079-149,690) composed of 2 H-chain ($\gamma 1$ -chain) molecules consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chain (κ -chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

Heavy Chain

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT <u>TYWLGWVRQM PGKGLDWIGI MS PVDSDIRY</u>	60	
<u>22-96</u>		
<u>SPSFOGQVTM SVDKSITTAY LQWNSLKASD TAMYYCARRR PGOGYFDFWG QGTLVTVSSS</u>	120	
STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG		180
<u>146-202</u>		
LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK <u>SCDKTHTCPP</u> C PAPELLGGP	240	
LC HC HC N-Glycan		
SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNNAK TKPREEQYNS	300	
<u>263-323</u>		
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL	360	
TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVLD SDGSFFLYS KLTVDKSRWQ		420
<u>369-427</u>		
QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	449	

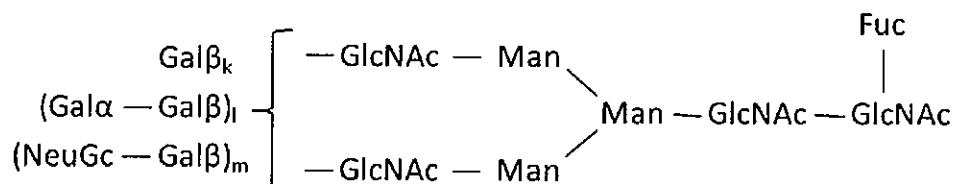
Light Chain

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC <u>RASOGIS SWILAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSILOSGVPS</u>	60	
<u>23-88</u>		
RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYC <u>OO YNIYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP</u>	120	
SDEQLKSGTA SVV <u>CLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT</u>		180
<u>134-194</u>		
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE <u>C</u>	214	
HC		

図 1. ウステキヌマブの重鎖及び軽鎖

ウステキヌマブの重鎖 (Heavy Chain) 及び軽鎖 (Light Chain) のアミノ酸配列を 1 文字表記で表した。

下線部：相補性決定部， H 鎖 K449 : 部分プロセシング



$$k, l, m = 0, 1, 2; \quad k + l + m = 0, 1, 2$$

図 2. 糖鎖構造

審査結果

平成 22 年 11 月 10 日

[販 売 名]	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
[一 般 名]	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 1 月 21 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

なお、本剤では感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤の投与に際しては、患者の症状等を十分に観察した上で、リスク・ベネフィットを慎重に判断すること、患者に対しても本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、投与後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。また、製造販売後には全投与症例を対象に重篤な感染症等を重点的に検討する製造販売後調査を実施し、さらに感染症、悪性腫瘍等についてより長期的な検討が可能な調査を実施する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬
---------	---------------------------------

[用法・用量]	通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。 ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することができる。
---------	--

[承認条件]	(1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 (2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
--------	--

審査報告（1）

平成 22 年 10 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
[一 般 名]	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 1 月 21 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (0.5mL) 中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 45 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	中等症から重症の尋常性乾癬 中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬
[申請時用法・用量]	通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。 ただし、体重が 100kg を越える患者には 1 回 90mg を投与することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるウステキヌマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」又は「ウステキヌマブ」）は、米国セントコア社（現 Centocor Ortho Biotech Inc.）で開発されたヒトインターロイキン (IL)-12/23 p40 に対するヒト免疫グロブリン G (IgG) 1 κ モノクローナル抗体 (mAb) である。

尋常性乾癬は浸潤性紅斑性局面や不規則な形の紅斑性局面を形成することを特徴とし、寛解と再燃を繰り返す免疫介在性の炎症性角化症である。また、関節症性乾癬は乾癬の皮疹と炎症性関節炎が合併した、リウマトイド因子陰性の疾患である。一般に、軽症（病変部位の体表面積 (BSA) が 10% 以下）から中等症（BSA が 10 から 30%）の患者に対しては、副腎皮質ステロイド、ビタミン D₃ 誘導体の外用剤及びこれらの併用療法、中等症から重症の患者に対しては光線療法及びシクロスボリン、エトレチナート等による全身療法が行われる。また、抗 TNF-α 製剤であるインフリキシマブ及びアダリムマブがこれらの既存治療で効果不十分な場合の治療薬としていずれも 2010 年 1 月に承認されている。

本疾患の発症には T 細胞が重要な役割を果たしており、病態の中心的な役割を担っていると考えられている。本薬は T 細胞の分化に関与するヒト IL-12 及び IL-23 共通のサブユニット IL-12/23 p40 に高い親和性で結合し、T 細胞の機能を抑制する新しい作用機序を有することから、乾癬の治療薬として開発が進められた。

海外においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は20■年より開始され、2008年12月に「中等度から重症の局面型乾癬」の適応で、カナダで承認されたのを始めとして、2010年9月現在、乾癬に係る適応で52ヶ国で承認されている。

本剤の本邦における乾癬に対する臨床開発は、20■年■月より開始され、今般、国内臨床試験の成績等から有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される、449個のアミノ酸残基からなる重鎖（γI鎖、 $C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$ 、分子量：49,377.29）2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖（κ鎖、 $C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$ 、分子量：23,449.76）2分子で構成される糖たん白質（分子量：148,079～149,690）である。各重鎖の定常領域にN型糖鎖結合部位（Asn299）を1箇所ずつ有する。また、分子内に合計16本のジスルフィド結合を有する。

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

マウス抗体遺伝子を欠損させ、ヒト抗体遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（[REDACTED]社（現[REDACTED]社）製）を、ヒトIL-12で免疫し、その脾細胞をマウスマエローマ（[REDACTED]）細胞と融合したハイブリドーマA*細胞株が作製された。

A*細胞株のゲノムライブラリーが調製され、ヒトIL-12に対するIgG1の重鎖遺伝子及び軽鎖遺伝子が単離された。これらの重鎖遺伝子と軽鎖遺伝子を、それぞれ[REDACTED]に由来する発現ベクターに挿入し、重鎖発現ベクター[REDACTED]と軽鎖発現ベクター[REDACTED]が構築された。両発現ベクターを[REDACTED]により[REDACTED]し、[REDACTED]によりSp2/0細胞に導入し、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を含む培地で、IgG1の[REDACTED]が[REDACTED]であったクローン株が選択された。この株から、細胞の倍加時間、細胞生存率及びIgG1[REDACTED]を指標としたサブクローニングを経て、D*細胞株を得た。D*細胞株からマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。なお、D*細胞株を選択するまでの過程ではウシ血清が用いられたが、それ以降には動物由来原材料は用いられていない。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB及び医薬品製造のためにin vitro細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、表1に示す特性解析が実施された。

表1 セルバンク等における特性解析試験結果

試験項目	結果			
	MCB	WCB		CAL
	Lot: a*	Lot: b*	Lot: c*	Lot: d*
アイソザイム	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致
二重免疫拡散法	NT	ウステキヌマフ [REDACTED] 抗体 及び [REDACTED] に反応し、[REDACTED]、 [REDACTED] 及び [REDACTED] に反応 しない		NT
cDNA 塩基配列	cDNA 配列及び推定アミノ酸配列は参照配列と一致	NT	NT	MCB と一致
挿入 DNA パターンの解析	重鎖及び軽鎖ペクターの バンドパターンと一致	NT	NT	MCB と一致
遺伝子コピー数	重鎖コピー数: [REDACTED] 軽鎖コピー数: [REDACTED]	NT	NT	重鎖コピー数: [REDACTED] 軽鎖コピー数: [REDACTED]
転写産物の量 (MCB における [REDACTED] の [REDACTED] に 対する [REDACTED])	NT	NT	NT	重鎖: [REDACTED] % 軽鎖: [REDACTED] %

NT: 未実施

また、表2に示す純度試験が実施され、MCB、WCB 及び CAL には、実施された試験項目の範囲で、同種指向性組換えウイルス（以下、「ERV」）並びに A型及びC型レトロウイルス様粒子以外のウイルス性及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

表2 セルバンク等における純度試験結果

試験項目	判定 基準	結果			
		MCB	WCB		CAL
		Lot: a*	Lot: b*	Lot: c*	Lot: d*
無菌試験	陰性	陰性	陰性	陰性	NT
マイコプラズマ試験 (培養試験及び非培養試験)	陰性	陰性	陰性	陰性	NT
レトロウ イルス及 び他の内 在性ウ イルス試 験	ERV 試験 ^{a)}	報告値	陰性	陰性	陰性
	S ⁺ L ⁻ フォーカス 試験 ^{b)}	報告値	陰性	陰性	陰性
	XC ブラーグ試験 ^{c)}	報告値	陰性	陰性	陰性
	ERV 共培養試験 ^{d)}	報告値	ERV を検出	ERV を検出	ERV を検出
	ミンク細胞フォーカス試験 ^{e)}	報告値	陰性	陰性	陰性
	電子顕微鏡観察	報告値	A型及びC型 レトロウイルス様 粒子を認めた	A型及びC型 レトロウイルス様 粒子を認めた	A型及びC型 レトロウイルス様 粒子を認めた
	逆転写酵素活性	報告値	逆転写酵素活 性を認めた	逆転写酵素活 性を認めた	逆転写酵素活 性を認めた
非内在性 ウイルス 又は外 来性ウ イルス試 験	外來性ウイルス 試験 ^{f)}	陰性	陰性	陰性	陰性
	ウシウイルス試 験 ^{g)}	陰性	陰性	陰性	陰性
	ウシ血清以外の 成分に由来する ウシ外來性ウ イルス試験 ^{h)}	陰性	陰性	NT	NT
	不顕性ウイルス 試験 ⁱ⁾	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>in vivo</i> 試験	マウス胸腺ウ イルス試験	陰性	陰性	陰性	陰性
	マウス抗体産生試験 ^{j)}	陰性	陰性	陰性	陰性

*新薬承認情報提供時に置き換え

- NT : 未実施
- a) : *Mus dunni* 細胞を使用。
 - b) : MCL₁ S₁L₁ 細胞及び Mv1Lu ミンク細胞を使用。
 - c) : SC-1 細胞を使用。
 - d) : MRC-5 細胞、Vero 細胞、HeLa 細胞、Sp2/0 細胞 (MCB 及び WCB) 及び [REDACTED] 指標株 (MCB 及び CAL) を使用。
 - e) : ウシ鼻甲介細胞を使用し、ウシアデノウイルス 5 型、ウシパルボウイルス、ウシ下疳症ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス及びウシパラインフルエンザウイルス 3 型の免疫染色を実施。
 - f) : ウシ鼻甲介細胞及び Vero 細胞を使用。
 - g) : 成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種。
 - h) : ポリオーマウイルス、センダイウイルス、リンパ球性脈絡膜炎ウイルス、エクトロメリアウイルス、レオウイルス 3 型、K ウイルス、マウスマイニュートウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウスロタウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス、ハンタンウイルス、マウス胸腺ウイルス、マウスアデノウイルスを使用。WCB; e* 及び CAL ではマウスパルボウイルスも使用。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保存される。MCB については、複数の施設において保存される。

MCB の保存中の安定性については、新しい WCB を作成するための MCB の融解時又は前回の MCB 融解時から [REDACTED] 年後のいずれか早い時期に評価する。評価項目は、[REDACTED] の細胞生存率、[REDACTED] 日目の細胞生存率及び生細胞密度である。なお、現時点で MCB を [REDACTED] することは計画されていない。

WCB の保存中の安定性については、製造に際して細胞生存率を年 [REDACTED] 回 (製造に使用されなかつた時には [REDACTED] 年に 1 回) 評価する。WCB は定期的に調製する。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

	製造工程	工程内管理
Stage 1	前培養及び拡大培養 WCB の融解 培地 : [REDACTED] 培地 装置 : 培養フラスコ、培養バッグ及び [REDACTED] バイオリアクター	
Stage 2	[REDACTED] 培地 : [REDACTED] 培地 装置 : [REDACTED] 生産用バイオリアクター	バイオバーデン、マイコプラズマ及び <i>in vitro</i> 外来性ウイルス試験
Stage 3	[REDACTED] 担体 : [REDACTED] クロマトグラフィー樹脂	[REDACTED] 含量、バイオバーデン、エンドトキシン及び [REDACTED] 含量
Stage 4	[REDACTED] 溶出液の融解及びプール	
Stage 5	[REDACTED] /界面活性剤 (S/D) 処理 S/D 処理濃度 : [REDACTED] % ([REDACTED]) 及び [REDACTED] % ([w/v]) [REDACTED] : [REDACTED] ℃以上 [REDACTED] : [REDACTED] 分以上	[REDACTED] の [REDACTED]
Stage 6	[REDACTED] 担体 : [REDACTED] 陽イオン交換クロマトグラフィー樹脂	バイオバーデン及びエンドトキシン
Stage 7	[REDACTED] 担体 : [REDACTED] 陰イオン交換クロマトグラフィー樹脂	バイオバーデン及びエンドトキシン
Stage 8	[REDACTED] フィルター : [REDACTED]ろ過システム [REDACTED] : [REDACTED] % 以内	たん白質濃度、バイオバーデン及びエンドトキシン
Stage 9	[REDACTED] 濃縮及び [REDACTED] 膜の分画分子量 : [REDACTED] kD [REDACTED] : [REDACTED] 倍量以上	pH 及び [REDACTED]
Stage 10	[REDACTED] % [REDACTED] の [REDACTED] : [REDACTED] kg/L ウステキヌマブ FB	[REDACTED] % [REDACTED] の [REDACTED] 及びバイオバーデン

注 : 重要工程は囲い文字で示した。

実生産スケールの原薬[●]バッチにおいて、各工程のプロセスバリデーションが実施され、[●]バッチ中[●]バッチにおいて、Stage [●]の[●]日目の[●]で[●]となり、表皮ブドウ球菌による汚染が確認されたほかは、表3に示す項目の判定基準を満たすことが確認された。また、表皮ブドウ球菌の汚染については、汚染の原因を特定した上で、再発防止策が講じられた。

表3 プロセスバリデーションにおける各工程の評価項目

工程	評価項目
Stage 1	生細胞数、細胞生存率、[●]、バイオバーデン及び[●]
Stage 2	バイオバーデン、in vitro 外来性ウイルス試験及びマイコプラズマ試験（培養試験及び非培養試験）
Stage 3	[●]への[●]、pH[●]での[●]([●])、pH[●]での[●]、バイオバーデン、エンドトキシン、[●]含量、[●]含量及び[●]
Stage 4	バイオバーデン及びエンドトキシン
Stage 5	[●]と[●]の[●]、[●]及び[●]の[●]
Stage 6	バイオバーデン、エンドトキシン及び[●]
Stage 7	バイオバーデン、エンドトキシン及び[●]
Stage 8	たん白質の濃度、[●]、[●]、バイオバーデン、エンドトキシン及び[●]
Stage 9	[●]、pH、[●]及び[●]
Stage 10	[●] % [●]の[●]及び[●]

また、[●]L 生産用バイオリアクターでの生産培養約[●]日目（初期）、約[●]日目（中期）及び約[●]日目（後期）のバッチから製造された原薬について、ウステキヌマブの物理的化学的性質の解析（分子量、ペプチドマッピング、オリゴ糖マッピング、SDS-PAGE 及びキャピラリー等電点電気泳動法（以下、「cIEF」））及び生物活性（培養細胞法）が実施され、[●]での[●]が[●]の[●]に[●]を及ぼさないことが示された。

製造工程の不純物の除去能が検討され、目的物質由来不純物として凝集体が、製造工程由来不純物として宿主細胞由来不純物（宿主細胞由來たん白質（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（[●]、[●]、[●]、[●]（[●]、[●]及び[●]）、[●]、[●]、[●]、[●]及び[●]）及び精製工程由来不純物（残留 Protein A、[●]（以下、「[●]」）、[●]及び[●]）が、恒常的に除去されることが確認された。

また、Stage [●]及び[●]の[●]の[●]の[●]について、[●]の[●]、[●]、[●]（Stage [●]を[●]）、残留 Protein A（Stage [●]のみ）及び[●]について評価を行い、あらかじめ定めた判定基準に基づきそれぞれの樹脂の使用期限が設定された。

再加工については、Stage [●]での[●]においてたん白質濃度が[●]に達しなかった[●]バッチ及び[●]の[●]バッチを用いて検討され、再加工後の中間体及び再加工を経て製造された原薬の品質に影響がないことが確認された。

さらに、各製造工程の中間体の安定性評価が実施され、保存条件及び保存期間が定められた。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である Sp2/0 細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、ERV 並びに A 型及び C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス性及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった（「(1) 2) セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、プロセスバリデーションの過程で生産培養液[●]バッチ

のレトロウイルスの評価 (ERV 試験¹、S⁺L⁻フォーカス試験¹、XC プラーク試験¹、ミンク細胞フォーカス試験¹及び電子顕微鏡観察²) が実施され、ERV 及びレトロウイルス様粒子以外のレトロウイルス及び外来性ウイルスは検出されていない。なお、工程内管理試験により、生産培養終了後の培養液がマイコプラズマ及び外来性ウイルスに汚染されていないことが確認される。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 4 に示す関連ウイルス及び非特異的モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのウイルスも精製工程で十分に除去されることが示された。ERV に対する総ウイルスクリアランス指數から、精製工程は内在性レトロウイルスに対する十分なクリアランス能があると考察されている。

表 4 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 (\log_{10}) (括弧内は片側 95% 信頼区間)			
	ERV	ポリオウイルス I 型	レオウイルス III 型	仮性狂犬病ウイルス
Stage 3 : [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)
Stage 5 : S/D 処理	[REDACTED] (■)	NT	NT	[REDACTED] (■)
Stage 7 : 階イオン交換クロマトグラフィー	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (●)	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)
Stage 8 : ウィルス除去ろ過	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)	[REDACTED] (■)
総ウイルスクリアランス指數	>19.4(1.0)	≥6.6(0.7)	≥10.5(0.9)	≥14.6(0.8)

NT : 未実施

5) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

本薬の開発過程において、頑健性を確保した製造工程を確立し、適切な製造スケールで十分な量の製剤を供給するために、製造方法の変更が行われた。主な変更点を表 5 に示す。

表 5 製法変更における主な変更点

製造方法	製法 A	製法 B	製法 C	製法 D
使用目的	非臨床試験 海外第Ⅰ相臨床試験	海外第Ⅱ相臨床試験 乾癬	関節症性乾癬 多発性硬化症	海外第Ⅲ相臨床試験 国内 JPN-01 試験 国内 JPN-02 試験 市販予定製剤
細胞株 ^a	B*	同左	D*	同左
■及び生産培養で用いた培地	ウシ由来原材料含有培地	同左	■培地	同左
生産培養	■	■L	■L	■L
クロマトグラフィー樹脂	■	■	同左	同左
イオン交換クロマトグラフィー樹脂	■樹脂	■樹脂	■樹脂	同左
ウイルス除去膜	virus retentive filter	virus retentive filter	同左	同左
■処理及びウステキヌマブ■の調製に用いる	動物由来	同左	植物由来	同左
剤型	凍結乾燥製剤	同左	同左	液剤

a: B 細胞株及び D 細胞株は、同一のマウスミエローマ細胞株に由来する。

製法 A から製法 B では、生産培養 ■、クロマトグラフィー樹脂、ウイルス除去膜 (■の ■に変更) 等が変更された。製法 A 原薬と製法 B 原薬を用いて、以下の項目について同等性／同質性評価が行われ、両原薬は、同等／同質であることが示された。

¹ 生産培養約 ■ 日目又は約 ■ 日目の試料で評価が実施された。

² 生産培養約 ■ 日目、約 ■ 日目及び約 ■ 日目の試料で評価が実施された。ただし、評価対象の ■ パッチ中 ■ パッチについては、生産培養約 ■ 日目の試料に代えて ■ 日目の試料が使用された。

SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SE-HPLC」）、電荷不均一性（等電点電気泳動（以下、「IEF」）及びイオン交換クロマトグラフィー（以下、「IE-HPLC」））、生物活性（培養細胞法）及び製造工程由来不純物（バイオバーデン、エンドトキシン、残留 Protein A 及びウシ IgG）

製法 C では、細胞株、培地等が変更された。製法 A と製法 C で製造された原薬及び製剤を用いて、以下の項目について同等性／同質性評価が行われた。

ペプチドマッピング、N 末端アミノ酸配列、円偏光二色性スペクトル（遠紫外及び近紫外）、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法（以下、「MALDI-TOF/MS」）、エレクトロスプレーイオン化質量分析法（以下、「ESI-MS」）、オリゴ糖マッピング、SDS-PAGE、SE-HPLC、電荷不均一性（IEF 及び IE-HPLC）、生物活性（培養細胞法）及び製造工程由来不純物（HCP、宿主細胞由来 DNA 及び残留 Protein A）、分解物プロファイル及び分解速度 MALDI-TOF/MS、オリゴ糖マッピング、電荷不均一性（IEF 及び IE-HPLC）において、[REDACTED] [REDACTED] の [REDACTED] に由来する差異が認められたが、生物活性（培養試験法）はあらかじめ設定された評価基準を満たした。その他の試験項目における結果は同様であった。さらに、カニクイザルを用いた非臨床試験において、両製剤の薬物動態パラメータに違いが認められなかった（薬物動態試験の項参照）ことも踏まえ、両原薬及び両製剤は、同等／同質であることが示された。

製法 C から製法 D への変更にあたっては、生産培養 [REDACTED] 及び製剤の [REDACTED] が変更された。製法 C 製剤と製法 D 製剤を用いて、以下の項目について同等性／同質性評価が行われ、両製剤は、同等／同質であることが示された。

ペプチドマッピング、N 末端アミノ酸配列、円偏光二色性スペクトル（遠紫外及び近紫外）、示差走査熱量測定法、沈降係数、ESI-MS、オリゴ糖マッピング、SDS-PAGE、SE-HPLC、電荷不均一性（IEF 及び IE-HPLC）、生物活性（培養細胞法）、分解物プロファイル及び分解速度、目的物質由来不純物（凝集体及び切断体）並びに製造工程由来不純物（HCP、宿主細胞由来 DNA 及び残留 Protein A）

（2）原薬

1) 構造・組成

特性解析として、以下の試験が実施された。

① 一次構造

- エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及びペプチドマッピングにより、ウステキヌマブのアミノ酸配列は cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- LC/エレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析（ESI-QTOF MS）により、重鎖 C 末端 Lys 残基の不均一性が認められたが、IgG1 に通常認められる不均一性であると判断されている。

② 高次構造

- 非還元条件下でのペプチドマッピングの結果、鎖内ジスルフィド結合がそれぞれの軽鎖に 2

組ずつ、それぞれの重鎖に 4 組ずつ、鎖外ジスルフィド結合（ヒンジ部分の 2 組の重鎖-重鎖結合、重鎖-軽鎖の対ごとに 1 組の重鎖-軽鎖結合）が 4 組存在することが確認された。また、エルマン法による遊離スルフヒドリル解析より、遊離スルフヒドリル基は全 Cys 残基の [REDACTED] % であり、一般的な IgG1 と同様にほとんどすべての Cys 残基がジスルフィド結合を形成していることが確認された。

- ・遠紫外円偏光二色性分光法により、[REDACTED] nm に [REDACTED] の楕円率、[REDACTED] nm に [REDACTED] の楕円率のバンドを示し、IgG に特徴的な [REDACTED] の二次構造が認められた。
- ・近紫外円偏光二色性分光法により、[REDACTED] nm 及び [REDACTED] nm に [REDACTED] の楕円率、[REDACTED] nm 及び [REDACTED] nm に [REDACTED] の楕円率のバンドを示した。
- ・超遠心沈降速度法により、沈降係数を測定したところ、IgG に特徴的な値であることが示された。
- ・超遠心沈降平衡法により求めたウステキヌマブのみかけの分子量は約 [REDACTED] であり、質量分析より求めたウステキヌマブの種々の糖鎖結合型の分子量約 148,000～150,000 と近似していたことから、分子が溶液中で単量体であることが示された。
- ・示差走査熱量測定により、ウステキヌマブは熱に安定な立体配座を持つ、折りたたみ構造を有することが示された。

③ 糖鎖構造

- ・ペプチドマッピングによるフラグメント解析により、重鎖 Asn299 への糖鎖の付加が確認された。
- ・中性単糖類の組成分析により、ウステキヌマブの糖鎖構造は、ガラクトースが不均一な、二分岐性のフコシル化 N-グリカンのコア構造であることが示唆された。また、ガラクトサミンは検出されず、O-結合型糖鎖は存在しないことが示された。
- ・オリゴ糖マッピング及びエキソグリコシダーゼ連続消化法により、二分岐性でフコシル化コア構造を示し、ガラクトース及びシアル酸が不均一である [REDACTED] 種類の糖鎖構造が確認された。また、全糖鎖構造のうち、中性オリゴ糖 (G0F: [REDACTED] %、G1F: [REDACTED] %、G2F: [REDACTED] %) は [REDACTED] % でありシアル化オリゴ糖は、[REDACTED] % であることが確認された。
- ・シアル酸組成分析の結果、N-グリコリルノイラミン酸（以下、「NGNA」）が [REDACTED] %、N-アセチルノイラミン酸（以下、「NANA」）が [REDACTED] % であった。

④ アイソフォーム

- ・マススペクトルでは、N 型糖鎖構造の不均一性及び重鎖 C 末端 Lys の有無に起因する不均一性のため、複数のピークが確認された。重鎖 C 末端 Lys を除去したマススペクトルからは、N 型糖鎖の不均一性に由来するピークのみが確認された。
- ・重鎖 C 末端 Lys を除去した後、IEF 及び cIEF を行った結果、いずれの試験においても pI [REDACTED] ～ [REDACTED] の範囲に [REDACTED] つのアイソフォームが確認され、IE-HPLC 及びペプチドマッピングさらに解析を行ったところ、[REDACTED] から [REDACTED] 個のシアル酸を含むオリゴ糖を持つアイソフォーム及び中性的オリゴ糖からなるアイソフォームであることが確認された。
- ・ B* 細胞株由来ウステキヌマブが投与された患者の血液検体に対するマススペクトルにより、[REDACTED] つの主要なアイソフォームが確認された。これら各アイソフォームの血清からの経

時的な消失プロファイルは同様であった。

⑤ その他の物理的化学的性質

- 吸光係数は [] (mg/mL)⁻¹cm⁻¹ であった。

⑥ 生物学的性質

- 酵素免疫測定法 (EIA)、表面プラズモン共鳴法等により、ウステキヌマブはヒト IL-12 及びヒト IL-23 に特異的に結合することが示された。
- ウステキヌマブのヒト IL-12 及びヒト IL-23 に対する平衡定数は、それぞれ [] pmol/L 及び [] pmol/L であった。
- ウステキヌマブは、ヒト IL-12/23p40 と結合することにより、ヒト IL-12 及びヒト IL-23 との受容体（ヒト IL-12R β 1、ヒト IL-12R β 1/ β 2 複合体、ヒト IL-12R β 1/23R 複合体）との結合を阻害した。また、ウステキヌマブは、既に受容体に結合しているヒト IL-12 及びヒト IL-23 には結合せず、補体依存性細胞傷害 (CDC) を引き起こさなかった。（「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）
- ヒト H* 細胞を用いた *in vitro* 試験において、ウステキヌマブはヒト IL-12 により誘導される IFN- γ の産生を抑制することが示された。なお、5°C、[]°C、[]°C での [] ヶ月の保存安定試験より、[]°C 及び []°C 保存で時間経過とともに活性が低下することが示され、本試験が安定性試験における生物学的特性指標となることが示された。
- マウス [] 細胞を用いた *in vitro* 試験において、ウステキヌマブはカニクイザル IL-23 により誘導される IL-17A の産生を抑制することが示された。（「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）
- ウステキヌマブの Fc 領域と [] 受容体及び [] 受容体との結合性については、[] 結合試験における 50%効果濃度 (EC50) が約 [] ng/mL であり、[] 競合結合試験における 50%阻害濃度 (IC50) が [] ~ [] μ g/mL であった。

2) 目的物質関連物質

以下の理由により、糖鎖構造の異なるアイソフォーム、重鎖 C 末端 Lys の脱離体及び [] 鎮 Asn [] の脱アミド体は、目的物質関連物質に位置づけられた。

- 中性のオリゴ糖又はシアル酸が [] 以上付加したオリゴ糖が付加したアイソフォームについて、*in vitro* でヒト IL-12 に対する生物活性（培養細胞法）及び結合親和性を検討した結果、アイソフォーム間で生物活性及び結合親和性に差は認められず、いずれも目的物質関連物質であると考えた。
- 重鎖 C 末端 Lys は、血清及び血漿中の酵素によって速やかに除去される。このため、重鎖 C 末端 Lys の有無は、ウステキヌマブの生物活性、有効性及び安全性に影響しないと考えられることから、重鎖 C 末端 Lys の脱離体は目的物質関連物質であると考えた。
- 強制劣化により [] 鎮 Asn [] の脱アミド体を生成させた上で、強制劣化前後の生物活性（培養細胞法）を測定したところ、両者に差は認められなかつたことから、[] 鎮 Asn [] の脱アミド体は目的物質関連物質であると考えた。

3) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]）、[REDACTED]及び精製工程由来不純物（[REDACTED]、残留 Protein A、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]）が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常に十分に除去されることが確認されている（「(1) 3) 製造工程」の項参照）。

② 目的物質由来不純物

ヒンジ領域がフラグメント化された切断体及び主に二量体を含む凝集体が目的物質由来不純物とされた。なお、切断体については、[REDACTED]サイズ排除液体クロマトグラフィー（以下、「[REDACTED]-SE-HPLC」）の規格を設定することにより管理できる。凝集体については、不純物の除去能の検討の結果、製造工程で恒常に除去されることが確認されている（「(1) 3) 製造工程」の項参照）。

4) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験（二重免疫拡散法）、純度試験（キャビラリーSDS（以下、「cSDS」）及び[REDACTED]-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、バイオバーデン、エンドトキシン、含量及び生物活性（培養細胞法）が設定されている。

5) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された原薬を用いて、長期保存試験（[REDACTED]℃ [REDACTED]カ月、4 バッチ；[REDACTED]カ月、3 バッチ；[REDACTED]カ月、2 バッチ）及び[REDACTED]℃ ([REDACTED]カ月、4 バッチ）、中間的試験（[REDACTED]℃ [REDACTED]カ月、3 バッチ；[REDACTED]カ月、2 バッチ；[REDACTED]カ月、4 バッチ）及び加速試験（[REDACTED]℃ [REDACTED]カ月、9 バッチ））が実施された。いずれの試験でも保存容器は、ポリプロピレン製キャップ付きのポリカーボネート製ボトルとされた。

試験項目は、性状、pH、純度試験（SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び[REDACTED]-SE-HPLC）、電荷不均一性（IEF 及び cIEF）、含量及び生物活性（培養細胞法）であった。なお、長期保存試験（[REDACTED]℃ [REDACTED]カ月、4 バッチ）のみ、cSDS、[REDACTED]-SE-HPLC 及び cIEF が実施されていない。

長期保存試験では、[REDACTED]℃保存された[REDACTED]バッチにおいて、[REDACTED]カ月保存時の生物活性が一時的に高値を示したことを除き、[REDACTED]℃及び[REDACTED]℃のいずれの温度で保存した場合も、安定性試験の実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。中間的試験（[REDACTED]℃）では、[REDACTED]バッチにおいて、[REDACTED]カ月保存時の生物活性が低値を示したが、[REDACTED]カ月保存時以後に経時的な変化を認めなかつた。その他の試験項目においては、経時的な変化は認められなかつた。

上記の安定性試験成績に基づき、原薬を[REDACTED]℃以下で保存する時、有効期間は[REDACTED]カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤（ステラーラ皮下注 45mg シリンジ。以下、「本剤」）は、有効成分であるウステキヌマブを1シリンジ(0.5mL)あたり45mg含有する注射剤であり、[REDACTED]としてL-ヒスチジンが0.5mg、[REDACTED]として精製白糖が38mg、[REDACTED]としてポリソルベート80が0.02mg添加されている。本剤は、ステンレス製の針付きガラス製シリンジに充てんされた製剤であり、ウステキヌマブを確実に45mg投与できるような薬液量が充てんされている。また、シリンジには、投与後の針刺し事故を防止する装置（UltraSafe Passive Delivery System）（以下、「安全装置」）が装着されている。なお、二次包装は紙箱である。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

	製造工程	工程内管理
第1工程	原薬の融解	
第2工程	混合 ¹⁾	バイオバーデン及びエンドトキシン
第3工程	[REDACTED] ろ過 装置：孔径 [REDACTED] μm のフィルター	バイオバーデン及びエンドトキシン
第4工程	ろ過滅菌 装置 [REDACTED] の孔径 [REDACTED] μm のフィルター	フィルターの完全性
第5工程	充てん ²⁾	無菌性、[REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED]
第6工程	組立て	
第7工程	二次包装	
第8工程	試験、保管	

1): 第2工程の混合器への投入開始は、第1工程の融解開始から [REDACTED] 時間以内とする。

2): 第1工程で融解した原薬を第2工程で混合器に入れ始めてから [REDACTED] 時間以内に充てんを開始する。

また、充てんは [REDACTED] 時間以内に終了する。

プロセスバリデーションについては、各工程における室温での作業時間を様々に変えた [REDACTED] バッチについて、第 [REDACTED] 工程における pH 及び [REDACTED]、第 [REDACTED] 工程 [REDACTED] の cSDS、[REDACTED]-SE-HPLC、電荷不均一性、ペプチドマッピング、バイオバーデン、エンドトキシン及び無菌性、第 [REDACTED] 工程における [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] 並びに第 [REDACTED] 工程 [REDACTED] の cSDS、[REDACTED]-SE-HPLC、電荷不均一性及びペプチドマッピングが評価された。いずれの項目についても設定された管理値を満たすこと、又は本剤の品質に影響を及ぼさないことが確認され、恒常的な品質の製剤を製造できることが示された。また、同様のプレフィルドシリンジ（安全装置を含む）を使用する他製剤 [REDACTED] バッチにおいて、組立て工程を経て装着された安全装置に不具合は認められなかった。なお、第 [REDACTED] 工程が重要工程に設定されている。

3) 製造工程の開発の経緯

海外第I相臨床試験及び海外第II相臨床試験では、静脈内投与用の液剤又は皮下投与用の凍結乾燥製剤が用いられた。また、海外第III相臨床試験及び国内第I相試験では、製剤処方が変更された皮下投与用の液剤が用いられた。さらに、国内第II/III相試験では、皮下投与用の液剤をシリンジに充てんした製剤（プレフィルドシリンジ製剤）が用いられた。なお、市販予定製剤は、プレフィルドシリンジ製剤に安全装置が取り付けられたものである。

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、pH、浸透圧、確認試験（二重免疫拡散法）、純度試験（濁度、SDS-PAGE 及び [REDACTED]-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、採取容量、

不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、含量、生物活性（培養細胞法）及びピストンの移動抵抗が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験、加速試験、苛酷試験、光安定性試験及びサイクル試験が実施された。試験項目を表6に示す。

表6 製剤の安定性試験項目

	試験条件	試験項目
長期保存試験	2~8°C (24カ月、5バッチ)	性状、pH、純度試験（濁度、SDS-PAGE 及び ■-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、含量、生物活性（培養細胞法）及びピストンの移動抵抗並びに参考試験（cSDS、SE-HPLC、IEF、■への■及び■からの■）
加速試験	25°C (■カ月、5バッチ)	性状、pH、純度試験（濁度、SDS-PAGE 及び ■-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、含量、生物活性（培養細胞法）及びピストンの移動抵抗並びに参考試験（cSDS、SE-HPLC、IEF 及び ■（■への■及び■からの■））
苛酷試験	■°C (■カ月、5バッチ)	性状、pH、純度試験（濁度、SDS-PAGE 及び ■-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、含量及び生物活性（培養細胞法）並びに参考試験（cSDS、SE-HPLC 及び IEF）
光安定性試験	■°C、積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 、1バッチ ¹⁾	性状、pH、純度試験（濁度、SDS-PAGE、SE-HPLC 及び ■-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、採取容量、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、含量、生物活性（培養細胞法）及びピストンの移動抵抗並びに参考試験（cSDS 及び IEF）
サイクル試験	条件1 ²⁾ 及び条件2 ³⁾ 、各2バッチ	性状、pH、純度試験（濁度、SDS-PAGE、SE-HPLC 及び ■-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、採取容量、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、含量、生物活性（培養細胞法）及びピストンの移動抵抗並びに参考試験（cSDS 及び IEF）

1) 包装形態は、①一次包装のみ（ガラスシリンジ）、②二次包装品（紙箱）、③二次包装品+アルミホイルの3種類を試験に用いた。

2) ■°Cで■日以上保存→■°Cで■日以上保存→■°Cで■日以上保存→■°Cで■日以上保存を1サイクルとし、これを1サイクル繰り返す。各サイクル終了後の安定性を評価するとともに、1サイクル終了後に■°Cで■日保存した後、■の条件下（■~■°C）で■カ月保存した製剤の安定性を評価した。

3) ■~■°Cで■カ月保存後、■と■のサイクルを■回繰り返した製剤の安定性を評価した。

長期保存試験では、いずれの試験項目でも、試験期間を通じて試験成績の大きな変化は認められなかった。しかし、並行して実施された ■mg 製剤（申請製剤ではない）の長期保存試験では、■バッチ中■バッチにおいて■カ月目に■の■な増加が認められた。

加速試験では、SDS-PAGE 及び ■-SE-HPLC における純度の経時的な低下、cIEF のピークパターンの経時的な変化並びにピストンの移動抵抗の経時的な増大が認められたが、その他の試験項目においては、試験期間を通じて試験成績の大きな変化は認められなかった。

苛酷試験では、SDS-PAGE、■-SE-HPLC 及び cSDS のピークパターンについて、加速試験と同様の変化が認められたことに加え、生物活性の経時的な低下が認められた。その他の試験項目においては、試験期間を通じて大きな変化は認められなかった。

光安定性試験では、二次包装品及び二次包装品+アルミホイルに比べ、一次包装のみの製剤では、■-SE-HPLC 及び cSDS における純度の低下、IEF における泳動パターンの変化並びに生物活性の低下が認められた。また、二次包装品+アルミホイルに比べて、二次包装品では、IEFにおいて試験開始時と比較して泳動パターンに変化が認められたが、より高感度の試験方法である cIEF ではピークパターンの変化は認められず、それ以外の測定項目でも変化は認められなかった。

サイクル試験では、本剤の輸送時、保存時及び使用時における管理温度からの短期的な逸脱の影響を評価した。サイクル試験1では、■サイクル後での生物活性の若干の低下が認められたが、

その他の試験項目においては、試験期間を通じて試験成績の大きな変化は認められなかつた。サイクル試験 2 では、試験期間を通じて試験成績の大きな変化は認められなかつた。

上記の安定性試験成績に基づき、本剤を遮光下で 2~8°Cで保存する時、有効期間は 18 カ月とされた。

(4) 標準物質

一次標準物質は、原薬を融解し、精製白糖を ■%、L-ヒスチジンを ■mmol/L 及びポリソルベート 80 を ■%含む pH ■の緩衝液で、■mL 中にたん白質■mg を含むよう希釈して調製され、■℃以下で保存される。一次標準物質の有効期間は、初回試験後 ■年間であるが、■再評価(年 ■回)により品質の低下が認められない場合は有効期間を延長できる。■再評価において品質の低下が認められた場合は、常用標準物質の一部を分取し、これを一次標準物質として、次の一次標準物質又は常用標準物質を設定する。一次標準物質の規格及び試験方法として、原薬の規格及び試験方法(性状、pH、確認試験(二重免疫拡散法)、純度試験(cSDS 及び ■-SE-HPLC)、電荷不均一性(cIEF)、バイオバーデン、エンドトキシン、含量及び生物活性(培養細胞法))に加え、超遠心分析、ペプチドマッピング、オリゴ糖マッピング及び分子量が設定されている。

常用標準物質の調製方法、保存条件並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同一であるが、■に用いる■は■とは■とする。常用標準物質の有効期間は初回試験後 ■年であり、■再評価(年 ■回)により品質の低下が認められないことを確認する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 非ヒト型糖鎖構造の安全性について

ウステキヌマブには、非ヒト型シアル酸である NGNA を含むシアル化オリゴ糖(全糖鎖の ■%)及び非ヒト型糖鎖である Gal α 1-3Gal を含むオリゴ糖が付加されていることから、機構は、これらの非ヒト型糖鎖構造を有するウステキヌマブを投与することによる安全性への影響がないか説明を求めた。

申請者は、ウステキヌマブの糖鎖は、Fc 領域の CH2 ドメインの 2 つのペプチド骨格で挟まれた空洞の中に位置しており、他の分子が容易に入り込めないように立体的に遮蔽されているため、抗原性及び免疫原性を示さないと考えられる(Dalziel M, McFarlane I, Axford JS., *Glycoconj J.* 1999; 16: 801-7)ことを説明した。また、国内外の 2,000 名を超える患者での臨床使用経験から、初回及び反復投与後にアレルギーに関連する重篤な有害事象は認められておらず、本剤に対する抗体の発現率は低く、本剤に結合した NGNA 及び Gal α 1-3Gal を有するオリゴ糖構造が抗原性及び免疫原性を示す可能性は低いことが示唆されていることを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 汚染の防止策について

プロセスバリデーションの際に、1 バッチで生産培養工程 ■日に表皮ブドウ球菌による汚染が認められたことから、機構は、汚染の原因及び汚染防止策について説明を求めた。

申請者は、バイオリアクターとバイオリアクターに培地を補給する容器の連結操作が不適切であったため、培地の漏れが発生したことが汚染の原因と考えられ、汚染防止策として、従業員に対し連結操作の再教育を実施したことを説明した。なお、2007年以降に製造を開始した実生産9バッチについて、同様の汚染は確認されなかったことを併せて説明した。

機構は、これまでの製造実績を踏まえ、今後の製造においても同様の汚染が発生する可能性は低いと判断し、以上の回答を了承した。

(3) 原薬の規格及び試験方法について

機構は、原薬の規格及び試験方法に、電荷の変化を伴わない構造変化を検出し、ウステキヌマップの翻訳後修飾等による不均一性を含めた構造の恒常性を直接に確認するための試験を設定することを求めた。

申請者は、ウステキヌマップの構造の不均一性を含めた恒常性を担保するため、原薬の規格及び試験方法に、ペプチドマップを設定すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

(4) シリンジに装着された安全装置について

機構は、本剤の使用時にシリンジに装着された安全装置の誤作動が発生する可能性がないか説明を求めた。

海外において、本剤の誤作動に起因する有害事象の報告は現時点ではなく、最も起こりやすい誤作動としては、シリンジ内の薬液が完全に投与されなかつことによる安全装置の不作動が想定されるが、これにより患者や医療関係者に有害事象を引き起こすことではないと考える旨を回答した。また、医療関係者に対する安全装置の使用方法の手引きとなるように、添付文書にイラストを用いた説明文を追加することを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、IL-12 及び IL-23 に対する結合、IL-12 及び IL-23 の各受容体への結合阻害、IL-12 及び IL-23 の生理活性抑制、並びに、動物種間結合能及び中和活性が検討された。また、参考資料としてマウス乾癬モデルを用いた試験成績が提出された。副次的薬理試験として、喘息への影響及びヒト正常組織に対する交差反応性が検討された。安全性薬理試験は実施されていないが、ICH ガイドラインに準拠し、カニクイザルを用いた 26 週間及び 4 週間反復投与毒性試験成績に基づいて、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。薬理作用の検討にはウシ胎児血清を含む培地で培養された細胞株 **B*** 由来の本薬が用いられたが、一部の試験においては細胞株 **C*** 由来及び無血清培地で培養された細胞株 **D*** 由来の本薬が用いられた。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

*新薬承認情報提供時に置き換え

1) ヒト IL-12 及び IL-23 に対する結合 (4.2.1.1.1)

① IL-12、IL-23 及び IL-12/23p40 に対する結合

ヒト IL-12、IL-23 又は IL-12/23p40 ($\square\mu\text{g/mL}$) に対する本薬の結合性を ELISA により検討したところ、本薬は IL-12、IL-23 及び IL-12/23p40 に同程度に結合した。

② IL-12/23p40 類似たん白に対する結合

IL-12、IL-12/23p40 及び IL-6、並びに IL-12/23p40 と構造的に類似している IL-6 受容体 (IL-6sR) 及び毛様体神経栄養因子受容体 (CNTFR)、さらに IL-12/23p40 と機能的に類似している IL-11 受容体に抗体の結晶可能フラグメント (Fc) を結合させた複合たん白 (IL-11R/Fc) に対する本薬の結合性がドットプロット法により検討された。本薬は IL-12 及び IL-12/23p40 に結合したのに対し、IL-6、IL-6sR、CNTFR 及び IL-11R/Fc には結合しなかった。

③ 結晶構造解析

本薬の抗原結合性フラグメント (Fab) と、糖鎖を除去した IL-12 を反応させて形成した IL-12/Fab 複合たん白の X 線結晶構造解析より、本薬の可変領域フラグメント (Fv) の結合エピトープは IL-12/23p40 を構成する 3 つのドメイン (D1～D3) のうち D1 にあること、及び本薬の結合エピトープは IL-12p35 (IL-12 は IL-12/23p40 及び IL-12p35 サブユニットから構成されている) から離れていることが示された。なお申請者は、IL-12p35 及び IL-23p19 (IL-23 は IL-12/23p40 及び IL-23p19 サブユニットから構成されている) の構造は類似しているとされている (Beyer BM et al., *J Mol Biol* 382: 942-55, 2008) ことから、IL-23 でも、本薬は IL-12/23p40 の D1 のエピトープに結合し、D1 は IL-23p19 から離れた位置に存在すると予測される旨を説明している。

④ 結合エピトープの解析

IL-12/23p40 の D1 にアミノ酸残基の変異を導入した変異たん白を用いて、本薬との結合に関与するアミノ酸残基が結合エピトープ解析により検討された。部位特異的変異導入により本薬の結合量が低下したことから、本薬への結合に関する IL-12/23p40 のアミノ酸残基は M23、L40、S43、E45、E59 及び D62 であることが示された。

⑤ 結合親和性の解析

表面プラズモン共鳴解析により、本薬の IL-12 及び IL-23 に対する平衡定数 (K_D) はそれぞれ、 $\square \pm \square$ 及び $\square \pm \square \text{ pmol/L}$ ($\square \pm \square$ 及び $\square \pm \square \mu\text{g/mL}$) であることが示された。

⑥ 化学量論的解析

本薬の IL-12 及び IL-23 に対する結合比が等温滴定熱量測定により検討された。ヒト IL-12 及び IL-23 は本薬に対して、それぞれ 2 : 0.94 及び 2 : 0.92 の比で結合したことから、いずれもリガンド対抗体比 2 : 1 で結合すると推定された。

2) ヒト IL-12 及び IL-23 の各受容体への結合阻害 (4.2.1.1.2)

① IL-12 受容体 β-1 (IL-12Rβ1) に対する結合阻害作用

ヒト IL-12 又は IL-23 (各 $\square\text{ ng/mL}$) と本薬 ($\square \sim \square \text{ ng/mL}$) を反応させ、IL-12Rβ1/Fc 複合た

ん白 (IL-12R β 1/Fc) に添加したところ、本薬は IL-12 及び IL-23 の IL-12R β 1/Fc への結合を同程度に抑制した。

② IL-12R β 1/ β 2 及び IL-12R β 1/23R 受容体複合体に対する結合阻害作用

ヒト IL-12 又は IL-23 に、本薬又は本薬とエピトープが異なり中和活性を有さない抗 IL-12/23p40 mAb (C8.3) を反応させ、IL-12 応答性細胞株 (H*) 又は IL-23 応答性細胞株 (NKL) に添加したところ、本薬は、IL-12 の H* 細胞への結合及び IL-23 の NKL 細胞への結合を阻害したが、中和活性を有さない IL-12/23p40 mAb は IL-12 及び IL-23 の細胞への結合を阻害しなかった。

以上より申請者は、本薬は、細胞膜上に発現している受容体複合体への IL-12 及び IL-23 の結合を阻害することが示されたと説明している。

③ 受容体に結合している IL-12 及び IL-23 に対する結合能

ヒト IL-12 又は IL-23 を、H* 細胞又は NKL 細胞に反応させ、本薬又は中和活性を有さない抗 IL-12/23p40 mAb (G*) を添加したところ、G* は細胞表面上で検出されたのに対し、本薬は細胞表面上で検出されなかった。

以上より申請者は、本薬は既に細胞表面の受容体複合体と結合している IL-12 及び IL-23 には結合しないと推定している。

④ CDC 活性に対する作用

フィトヘマグルチニン (PHA) により活性化したヒト末梢血リンパ球 (PBL) に、ヒト IL-12 及び本薬 [] μ g/mL を添加し、補体処理したところ、PHA 活性化 PBL に対する CDC 活性の誘導は認められなかった。

3) IL-12 誘導 Th1 細胞応答及び IL-23 誘導 Th17 細胞応答に対する抑制作用 (4.2.1.1.3)

① 細胞内シグナル伝達に及ぼす作用

IL-12 刺激による細胞内シグナル伝達に対する本薬の作用がフローサイトメトリーにより検討された。本薬 ([] ~ [] 又は [] ~ [] μ g/mL) とヒト IL-12 又は IL-23 (各 [] ng/mL) を反応させ、NKL 細胞に添加したところ、本薬は IL-12 によるシグナル伝達兼転写活性化因子 STAT4 及び STAT6 のリン酸化、並びに IL-23 による STAT3 のリン酸化を抑制した。

② 細胞表面マーカーの発現に及ぼす作用

IL-12 刺激による細胞表面マーカーの発現に対する本薬の作用がフローサイトメトリーにより検討された。ヒト IL-12 ([] ng/mL) を、PHA で活性化したヒト末梢血単核球に反応させ、本薬 (B* 由来) [] μ g/mL を添加したところ、本薬は、IL-12 刺激による IL-12 受容体 β -2 (IL-12R β 2) 及び 皮膚リンパ球抗原 (CLA) の発現増加を抑制した。

③ サイトカインの産生に及ぼす作用

IL-12 刺激によるサイトカイン産生に対する本薬の作用が ELISA により検討された。本薬 (C* 由来) 又は本薬の Fab ([] ~ [] nmol/L) とヒト IL-12 ([] ng/mL) を反応させ、PHA で活性化したヒト T 細胞芽球に添加したところ、本薬及び本薬の Fab は IFN- γ mRNA の産生を抑

制した。

IL-23 刺激によるサイトカイン産生に対する本薬の作用が ELISA により検討された。本薬(■ ng/mL ~ ■ μg/mL) 及びヒト IL-23 (■ 又は ■ ng/mL) をマウス■細胞に添加したところ、本薬は IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の産生を抑制した。また、本薬(■ ~ ■ ng/mL) 及びヒト IL-23 (■ ng/mL) を NKL 細胞に添加し、IL-2 及び抗 IFN-γ 抗体存在下で培養したところ、本薬は IL-10 の産生を抑制した。

4) 動物種間結合能及び中和活性 (4.2.1.1.4)

① 各種動物由来 IL-12 及び IL-23 に対する中和活性

各種動物における IL-12 及び IL-23 に対する本薬の中和活性が ELISA 及び RT-PCR により検討された。ヒト、チンパンジー、ヒヒ、カニクイザル、マーモセット、アカゲザル、イヌ、ウサギ、ラット及びマウスの末梢血単核細胞中又は脾細胞中の付着性細胞から調製したサイトカインを含んだ培養上清及び段階希釈した本薬を各種動物の PHA 活性化 T 細胞に添加したときの、IL-12 誘導性の IFN-γ mRNA 及びたん白、並びに IL-23 誘導性の IL-17A たん白の発現が中和活性の指標とされた。IL-12 に対する本薬の中和活性は、ヒト、チンパンジー、ヒヒ、カニクイザル、マーモセット及びアカゲザルで認められたが、イヌ及びウサギではわずかであり、ラット及びマウスでは全く認められなかった。また、IL-23 に対する本薬の中和活性は、ヒト、チンパンジー、ヒヒ、カニクイザル及びアカゲザルで認められたが、イヌでは部分的であり、ラット及びマウスでは全く認められなかった。

② 遺伝子組換えカニクイザル IL-12 及び IL-23 に対する結合能及び中和活性

遺伝子組換えカニクイザル IL-12 又は IL-23 に本薬を添加したところ、カニクイザルの IL-12 及び IL-23 に対する本薬の結合能はヒトの場合と同程度であった。また、本薬は、カニクイザル IL-12 (■ ng/mL) により誘導された H* 細胞の IFN-γ 産生及び遺伝子組換えカニクイザル IL-23 (■ ng/mL) により誘導されたマウス■細胞の IL-17A の産生を ■ μg/mL 以上の濃度でほぼ完全に抑制した。

細胞株 C* 及び D* 由来の本薬について、遺伝子組換えカニクイザル IL-12 に対する中和活性を比較したところ、両細胞株由来の本薬は、カニクイザル IL-12 (■ ng/mL) により誘導された H* 細胞の IFN-γ 産生を同程度に抑制した。

③ マウス IL-12 及び IL-23 に対する抗マウス IL-12/23p40 抗体及び本薬の中和活性

本薬又は抗マウス IL-12/23p40 抗体及び遺伝子組換えマウス IL-12 又は IL-23 (■ ng/mL) をマウス■細胞に添加したところ、抗マウス IL-12/23p40 抗体は、■ μg/mL 以上の濃度でマウス IL-12 (■ ng/mL) による IFN-γ の産生をほぼ完全に抑制し、■ μg/mL でマウス IL-23 (■ ng/mL) による IL-17A の産生を抑制したのに対して、本薬はマウス IL-12 及び IL-23 に対して ■ μg/mL でも中和活性を示さなかった。

5) マウス乾癬モデルに対する作用 (参考資料 4.2.1.1.5)

重症免疫不全 (SCID) マウス (各群 10 例) に、BALB/cBy マウスの脾細胞より単離した CD4⁺CD45RB^{hi}CD25⁺細胞を腹腔内投与して乾癬様症状を発現させ、細胞移入後 7 及び 35 日目に抗

マウス IL-12/23p40 抗体 0.5 mg を腹腔内投与したところ、陰性対照抗体投与群と比較して、平均病態重症度スコアの有意な減少、有棘層肥厚の抑制、基底層への突起の減少、炎症性細胞浸潤の抑制が認められ、また、皮膚組織における IL-23p19、IL-1 α 、IL-6、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の mRNA の有意な発現抑制、IFN- γ 、TNF- α 及び IL-12p35 の mRNA の発現抑制傾向が認められた。

(2) 副次的薬理試験

1) カニクイザル喘息モデルに及ぼす影響（予備試験）（4.2.1.2.2）

カニクイザル喘息モデルを用いて、本薬の IL-12 抑制作用による喘息の増悪に対する影響が検討された。*Ascaris suum* 抗原の吸入曝露により気管支収縮反応が認められたカニクイザル（各群 2 例）に、抗原曝露から 3 週間後に本薬（9 又は 45 mg/kg）を静脈内投与し、その 1 時間後に抗原曝露したところ、本薬投与前の初回抗原曝露による変動値と比べて、肺抵抗、動的コンプライアンス及び気管支肺胞洗浄液（BALF）中の細胞組成の変化は認められなかった。本薬 45 mg/kg 投与群の 1 例に、本薬投与後 4 週目に 2 回目の本薬 45mg/kg 投与及び抗原曝露を行ったところ、気管支収縮反応及び BALF 中の好酸球数の増加が認められた。

2) カニクイザル喘息モデルに及ぼす影響（確認試験）（4.2.1.2.3）

Ascaris suum 抗原曝露により気管支収縮反応が認められたカニクイザル（各群 4 例）に対し、予備試験と同様の方法により、2 回の本薬 45 mg/kg 投与及び抗原曝露を行ったところ、1 回目及び 2 回目のいずれにおいても本薬投与及び抗原曝露後の気管支収縮反応及び BALF 中の好酸球数の変動は本薬投与前の初回抗原曝露による変動と同程度であった。

3) ヒト正常組織に対する交差反応性（4.2.1.2.4）

ヒト正常組織凍結標本³を用いて、本薬のヒト正常組織への交差反応性を免疫組織染色法により検討したところ、検討したすべてのヒト正常組織に対して本薬の反応性は認められなかった。

＜審査の概略＞

機構は、乾癬と IL-12 及び IL-23 との関連性に係る最新の知見、並びに本薬の非臨床及び臨床試験成績から得られたデータ等を整理し、乾癬治療における本薬の作用機序について詳細に考察するよう求めた。

申請者は、① 乾癬の発症には、IL-12 及び IL-23 による Th1 及び Th17 細胞の活性化が重要な役割を果たしていると考えられていること (Nestle FO, Conrad C. *J Invest Dermatol* 123: xiv-xv, 2004, Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. *Trends Immunol* 25: 295-305, 2004, Nickoloff BJ. *Nat Med* 13: 242-4, 2007) 、② IL-12 は、CD4 $^{+}$ naïve T 細胞から Th1 細胞への分化の誘導及びナチュラルキラー (NK) 細胞の活性化、Th1 及び NK 細胞からの IFN- γ などのサイトカイン産生、並びに炎症部位の皮膚リンパ球抗原の発現を促して疾患部位の皮膚に T 細胞を集積させて上皮細胞の増殖を惹起することにより、乾癬の病態を増悪させるとされていること (Torti DC, Feldman SR. *J Am Acad Dermatol* 57: 1059-68, 2007) 、③ IL-23 の刺激によって Th17 細胞から產生される IL-17 及び IL-22 などのサイトカインは、表皮肥厚などの乾癬の病変を誘導すると考えられていること (Torti DC, Feldman SR. *J Am*

³ 「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Products for Human Use (FDA/CBER)」に推奨される組織を全て含む。

Acad Dermatol 57: 1059-68, 2007、*Zheng Y et al. Nature* 445: 648-51, 2007)、④ 乾癬患者の皮膚病変及び血清においてIL-12及びIL-23の遺伝子及びたん白発現レベルが増加していることが報告されており (Torti DC, Feldman SR. *J Am Acad Dermatol* 57: 1059-68, 2007、Roussaki-Schulze AV et al., *Int J Clin Pharmacol Res* xxv: 169-73, 2005、Chan JR et al. *J Exp Med* 203: 2577-87, 2006)、シクロスボリソ、光線療法であるナローバンドUVB及び抗TNF療法などの乾癬治療は、IL-12及びIL-23のレベルを調節することが明らかとなっていること (Torti DC, Feldman SR. *J Am Acad Dermatol* 57: 1059-68, 2007) ⑤ IL-12/23p40をコードするIL-12B遺伝子及びIL-23受容体遺伝子の多型は、乾癬のリスク遺伝子として同定されていること (Cargill M et al. *Am J Hum Genet* 80: 273-90, 2007) 等から、IL-12及びIL-23は乾癬の病態に極めて重要な役割を果たしていると考えられる旨を説明した。

また申請者は、海外 C0379T01 試験では、本剤を投与された患者の疾患部位において活性化 Th1 細胞が産生するサイトカインの mRNA の発現が抑制されていること (Toichi E et al., *J Immunol* 177: 4917-26, 2006) から、*in vivo* でも Th1 及び Th17 細胞の活性化が抑制されるものと推察され、本剤は患部及び所属リンパ節において IL-12 及び IL-23 による Th1 及び Th17 細胞の活性化を *in vitro* と同様に抑制し、乾癬の病態に関わるサイトカイン、ケモカイン及び接着分子などの発現抑制を介して治療効果を示すものと考察されると説明した。

機構は、提出された資料及び回答等より、IL-12/23p40 を介した本薬の薬理作用は示されており、乾癬に対する効果は期待できるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

カニクイザルを用いて本薬の皮下又は静脈内投与時の薬物動態が検討された。血清中及び乳汁中本薬濃度は、それぞれヒト IL-12 を吸着させたプレートを用いた酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA 法) 及び本薬の可変領域に対するモノクローナル抗体を用いた電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法) (定量下限 : 0.09~0.17 µg/mL <ELISA 法>、0.09 µg/mL <ECLIA 法>) により測定された。抗ウステキヌマブ抗体の測定には ELISA 法が用いられた。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1~2)

雄性カニクイザルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。同用量の本薬を単回皮下及び静脈内投与した試験の AUC_∞ の比較から、皮下投与時の本薬のバイオアベイラビリティは 90%以上と推定された。

表 7 カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _∞ (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	Vd _z (mL/kg)
0.9	s.c.	3	8.16 ± 1.69	3 (3-7)	131.18 ± 86.00	4.71 ± 4.67	-	-
0.9	i.v.	3	25.57 ± 5.80	-	138.24 ± 27.02	7.58 ± 1.68	6.7 ± 1.5	70.1 ± 19.0
9	i.v.	3	436.50 ± 48.36	-	2452.50 ± 396.54	12.10 ± 1.33	3.7 ± 0.6	60.4 ± 13.2

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)。C_{max} : 最高血清中濃度、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、AUC_∞ : 血清中濃度曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、Vd_z : 最終相における分布容積

2) 反復投与試験 (4.2.3.6.1、4.2.3.5.1.1、4.2.3.2.1)

雌雄カニクイザル（雌雄各 2 例）に本薬 45 mg/kg を週 2 回、3 週間反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度のトラフ値は投与ごとに上昇した。初回投与後の C_{max} は $349.29 \pm 32.51 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、最終（6 回）投与後の C_{max} は $2460.02 \pm 649.57 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、最終投与後 16.31 ± 6.62 day の $t_{1/2}$ で消失した。

雄性カニクイザル（各群 6 例）に本薬 22.5 及び 45mg/kg を週 2 回、13 週間反復皮下投与したとき、初回投与後の C_{max} はそれぞれ 262.57 ± 57.37 及び $387.72 \pm 111.96 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、最終（26 回）投与後の C_{max} はそれぞれ 2598.54 ± 702.50 及び $3781.85 \pm 1322.19 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、最終投与後 $19.88 \sim 21.93$ day（中央値）の $t_{1/2}$ で消失した。最終投与後 0 時間から 91 日までの AUC はそれぞれ 65174.02 ± 34807.11 及び $86668.58 \pm 37837.40 \mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ であった。

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 8 例）に本薬 22.5 及び 45mg/kg を週 2 回、26 週間反復皮下投与したとき、初回投与後の C_{max} はそれぞれ 370.11 ± 197.51 及び $672.64 \pm 366.79 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与後 0 時間から 3 日までの AUC ($AUC_{3\text{day}}$) は 765.25 ± 436.75 及び $1424.23 \pm 700.72 \mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 、最終（52 回）投与後の C_{max} は 1419.13 ± 493.65 及び $2347.08 \pm 660.48 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{3\text{day}}$ は 3660.79 ± 1060.79 及び $6185.90 \pm 1500.47 \mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ であり、最終投与後 13.27 ± 4.30 及び 11.60 ± 1.95 day の $t_{1/2}$ で消失した。血清中本薬濃度のトラフ値は投与開始 71 日目以降同様の値を示したことから、投与 13 週目までに定常状態に達することが確認された。

本薬の単回皮下投与及び反復皮下投与試験の初回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} は、用量にほぼ比例して増加した。

なお申請者は、単回投与時と比較して反復投与時で $t_{1/2}$ の延長が認められたことについて、単回投与時に認められた消失の加速は抗ウステキヌマブ抗体発現によるものと推察され、単回投与時と反復投与時で $t_{1/2}$ に本質的な差ではなく、単回投与時から予測できないような反復投与時の蓄積の可能性はないと考えられることを説明している。

3) 同等性／同質性評価試験 (4.2.2.2.3～4)

開発過程において本薬は 2 種類の異なる產生細胞株（B* 及び D*）及び製剤（液剤及び凍結乾燥製剤）が使用されたため、本薬の薬物動態プロファイルにおける產生細胞株及び剤型間差の有無を検討する目的でサルを用いた単回投与試験が実施された。

雄性カニクイザル（各群 12 例）に B* 由来及び D* 由来の本薬 9 mg/kg を単回皮下投与したとき、両投与群の C_{max} （それぞれ 98.08 ± 22.59 及び $82.17 \pm 13.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び AUC_{∞} （それぞれ 2377.71 ± 718.07 及び $2226.15 \pm 688.33 \mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ ）は同程度であり、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL/F、 Vd_z/F 及び MRT も同程度であった。

雄性カニクイザル（各群 15 例）に凍結乾燥製剤及び液剤の本薬 4.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、両投与群の C_{max} （それぞれ 49.12 ± 24.25 及び $45.30 \pm 19.74 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び AUC_{∞} （それぞれ 764.90 ± 233.99 及び $792.16 \pm 195.94 \mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ ）は同程度であり、 $t_{1/2}$ 、CL 及び Vd_z も同程度であった。

(2) 分布

本薬は完全ヒト IgG モノクローナル抗体であり、一般に生体高分子医薬品の細胞内への取り込みは大きくなく、本薬の分布容積、標的たん白質、ヒト正常組織への交差反応性等からも組織移

行性は低いと考えられるとの理由から、本薬の分布試験は実施されなかった。なお、非標識体を用いた胎児移行を検討する試験が実施された。

1) 胎児移行 (4.2.3.5.2.1~2)

妊娠カニクイザル（各群 12 例）に本薬 22.5 及び 45mg/kg を、妊娠 20～51 日に週 2 回皮下投与したとき、妊娠 100～102 日目における母動物血清中本薬濃度はそれぞれ 45.24 ± 37.30 及び $55.65 \pm 16.63 \mu\text{g/mL}$ 、胎児血清中本薬濃度はそれぞれ 16.56 ± 12.32 及び $21.56 \pm 10.22 \mu\text{g/mL}$ であった。

妊娠カニクイザル（各群 12 例）に本薬 9 及び 45mg/kg を、妊娠 20～48 日に週 1 回静脈内投与したとき、妊娠 100 日目における母動物血清中本薬濃度はそれぞれ 19.13 ± 9.47 及び $54.47 \pm 31.13 \mu\text{g/mL}$ 、胎児血清中本薬濃度はそれぞれ 8.39 ± 4.29 及び $19.14 \pm 10.64 \mu\text{g/mL}$ であった。

(3) 代謝及び排泄

本薬は完全ヒト IgG モノクローナル抗体であるため、ヒトでは内在性 IgG 抗体と同様の経路でペプチドやアミノ酸に分解され、排泄又は生体内で再利用されるものと考えられるとの理由から、本薬の代謝及び排泄経路に関する検討は実施されなかった。なお、本薬の乳汁移行を検討する試験が実施された。

1) 乳汁移行 (4.2.3.5.3.1)

妊娠カニクイザル（各群 20 例）に本薬 22.5 及び 45mg/kg を、妊娠 20 日から授乳 33 日まで週 2 回皮下投与したとき、授乳 14 日目（投与後 2 日目）における乳汁中本薬濃度はそれぞれ 1.43 ± 0.45 及び $3.12 \pm 1.66 \mu\text{g/mL}$ 、授乳 28 日目（投与後 2 日目）における乳汁中本薬濃度はそれぞれ 1.64 ± 0.48 及び $3.18 \pm 1.71 \mu\text{g/mL}$ であった。

<審査の概略>

機構は、IL-12 及び IL-23 とチトクロム p450 (CYP) の発現との関係について説明するよう求めた。

申請者は、現時点において IL-12/23 が CYP 発現量に影響を及ぼすとの報告はないものの、IL-6 や IL-1 β といった一部のサイトカインは種々の CYP の発現量を低下させることが報告されており (Abdel-Razzak Z et al., *Mol Pharmacol*, 44: 707-15, 1993) 、IL-12/23 と CYP との関連についても否定はできないこと、また、本薬と CYP を介した代謝を受ける薬剤との相互作用に係るデータも得られていないことから、現在、CYP 発現量に対する IL-12/23 の影響について *in vitro* 試験を実施中であると説明した。

機構は、乾癬治療時には本剤とシクロスボリン等の CYP の基質となる薬剤が併用されることも想定されるため、上記の検討を早急に実施し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。なお、本薬の安全性薬理及び免疫毒性は毒性試験に組み込んで評価されている。また、毒性

試験で用いた動物では抗ウステキヌマブ抗体は検出されず、いずれの試験においても投与期間中の本薬曝露量は維持されていたことが確認されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.2.2.1～2 及び 4.2.3.2.1）

単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた単回皮下投与及び静脈内投与による薬物動態試験（4.2.2.2.1～2）並びに 26 週間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.1）の初回投与時の結果に基づいて単回投与時の毒性評価が行われた。薬物動態試験では高用量の 9mg/kg まで、26 週間反復皮下投与毒性試験の初回投与後の観察では高用量の 45mg/kg まで死亡は認められず、一般状態、体重又は摂餌量に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、カニクイザルにおける 26 週間皮下投与毒性試験及び 4 週間静脈内投与毒性試験が実施された。26 週間皮下投与毒性試験において高用量投与群で細菌性腸炎に起因すると考えられる下痢、体重減少及び白血球の増加などが認められ、本薬投与との関連を否定できないと考えられている。カニクイザルにおける 26 週間皮下投与毒性試験の無毒性量（45mg/kg）における曝露量（最終回投与時の AUC_{72h} 及び C_{max} ）は、海外第Ⅱ相試験（C0379T04 試験）において、臨床最大用量 90mg/回を単回又は週 1 回、4 週間皮下投与したヒトでの曝露量（単回投与時の AUC_{∞} 及び 4 回目投与時の C_{max} ）と比較して、 AUC で約 22 倍、 C_{max} で約 116 倍とされている⁴。

1) カニクイザルにおける 26 週間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.1）

カニクイザルに本薬 0（生理食塩液）、22.5 及び 45mg/kg が、週 2 回、13 及び 26 週間皮下投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析（CD2⁺、CD3⁻、CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD14⁺、CD16⁺、CD20⁺及び CD45⁺）及びスカシ貝ヘモシアニン（KLH）のフロイント不完全アジュバントを試験 14 及び 30 日に筋肉内投与し、抗 KLH 抗体反応測定も実施された。22.5mg/kg 投与群の 1/16 例で心室性期外収縮が認められたが、自然発生の所見であり、本薬投与の影響ではないと判断されている。45mg/kg 投与群の 1/16 例で、試験 26 週に細菌性腸炎に起因すると考えられる下痢、体重減少及び白血球の増加、骨髓性細胞の過形成及び回腸の急性炎症が認められた。本所見については、本薬の IL-12 及び IL-23 の抑制作用との関連性を否定することができないものの、当該動物において免疫毒性を示唆する所見が認められておらず、他の投与群及び他の毒性試験において本薬の免疫抑制作用が示唆されていないことから、偶発的に発生した可能性があると判断されている。免疫学的検査では、本薬投与群において、末梢血リンパ球サブセット解析で CD45⁺、CD16⁺及び CD2⁺の割合に変化が認められたが、軽度な変化であることから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。抗 KLH 抗体反応測定では、45mg/kg 投与群の雄性で抗 KLH 抗体値の減少傾向が認められたが、雄性のみの変化であること及び抗 KLH 抗体反応には個体間差があることから、毒性学的に意義のある変化ではないとされている。無毒

⁴ 日本人乾癬患者に申請用法・用量で本薬を投与した際の AUC 及び C_{max} は算出されていない。カニクイザルにおける 26 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量（45mg/kg）の最終回投与日（166 日）のトラフ濃度と、日本人乾癬患者に臨床最大用量 90mg/回を 0 週、4 週、以降 12 週間隔で投与（JPN-02 試験）したときの 64 週目におけるヒトでのトラフ濃度比は最大値との比較で 531 倍、中央値との比較で 2125 倍とされている。

性量は 45mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系、中枢神経系及び呼吸器系への影響は認められなかつたと判断されている。

2) カニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、9 及び 45mg/kg が、週 1 回、4 週間静脈内投与された。45mg/kg 投与群の 1/10 例で心室性期外収縮が認められ、また試験 28 日 (4 回目投与後 6 日) に対照群に比してリンパ球比率の減少並びに好中球数及び好中球比率の増加が認められた。心室性期外収縮については、自然発生の所見であり、本薬投与の影響ではないと判断されている。リンパ球及び好中球などの変化に関しては、投与前値と比較して顕著なリンパ球比率の減少及び好中球比率の増加が認められたのは 1/10 例のみであり、その他の動物では投与前値と変化がほとんど認められなかつたこと、試験 9 日及び 58 日におけるリンパ球及び好中球に影響は認められていないこと、さらに雄性では影響が認められていないことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。その他の評価項目について、免疫毒性の評価も含めて、本薬投与に関連した影響は認められなかつた。本試験の無毒性量は 45mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系、中枢神経系及び呼吸器系への影響は認められなかつたと判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念が低いと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬はがん原性試験に汎用されるマウス及びラットの IL-12 及び IL-23 に対して中和活性が認められないこと、並びに本薬の類似抗体である抗マウス IL-12/23p40 抗体 (CNTO 3913) はマウスの IL-12 及び IL-23 に対して中和活性を示すものの、CNTO 3913 を用いたがん原性試験から得られる情報には限界があると考えられることから、本薬及び類似抗体を用いたがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の皮下投与による試験として、カニクイザルにおける雄性授胎能試験、類似抗体 CNTO 3913 を用いたマウスにおける雌性受胎能試験、カニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験及びカニクイザルにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、静脈内投与によるカニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されず、雌雄受胎能、分娩及び胚・胎児発生及び出生児の発達への影響も示されなかつた。なお、カニクイザルにおいて胎盤通過性 (4.2.3.5.2.1) 及び乳汁移行性 (4.2.3.5.3.1) が示されている (「(ii) 薬物動態試験成績の概要」(2) 1) 及び (3) 1) 参照)。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

男性不妊症では生殖能が正常である男性と比較して精漿中 IL-12 濃度の減少が認められ、IL-12 濃度と精子数及び形態学的に正常な精子の割合には有意な相関があることが示唆されている (Naz

RK et al., *J Androl.* 19:302-307,1998) ことから、カニクイザルを用いた雄性授胎能試験が実施された。

① カニクイザルにおける雄性授胎能試験 (4.2.3.5.1.1)

雄性カニクイザルに、本薬 0 (生理食塩液)、22.5 及び 45mg/kg が週 2 回、13 週間（交配前 9 週間及び交配期間 4 週間）、皮下投与された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、精子検査、交尾行動観察、血清中テストステロン及びインヒビン B 濃度測定が実施され、本薬投与に関連した影響は認められなかった。また、本薬に対する抗体は検出されなかった。無毒性量は一般毒性及び生殖能について 45mg/kg と判断されている。

② マウスにおける CNTO 3913 を用いた雌性受胎能試験 (4.2.3.5.1.2)

雌性マウスに CNTO 3913(抗マウス IL-12/23p40 抗体)0(リン酸緩衝生理食塩液)、5 及び 50mg/kg が、また陰性対照として CNTO 3913 に対するアイソタイプ対応対照モノクローナル抗体 (CNTO 1322) 50mg/kg が、週 2 回、交配前 15 日から妊娠 7 日まで皮下投与された。妊娠 13 日に帝王切開して、雌性受胎能に関する評価が実施された。CNTO 3913 の 50mg/kg 投与群で母動物 1/25 例に全胚死亡が認められたが、CNTO 3913 の 50mg/kg 投与群における平均死亡胚数 (0.3) は溶媒対照群 (0.8) 及び陰性対照群 (0.7) と比較して低いことから、CNTO 3913 投与に関連した影響とは判断されていない。無毒性量は一般毒性及び生殖能について 50mg/kg と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① カニクイザルにおける皮下投与試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、22.5 及び 45mg/kg が、妊娠 20 日から 51 日まで、週 2 回皮下投与された。母動物及び胎児の血清中ホルモン濃度測定も実施され、また免疫学的検査として、母動物及び胎児の末梢血リンパ球サブセット解析及び胎児のリンパ組織の免疫組織化学的検査も実施された。対照群で流産 1/12 例、22.5mg/kg 投与群で流産 3/12 例及び胚・胎児死亡 2/12 例、45mg/kg 投与群で胚・胎児死亡 2/12 例が認められた。22.5mg/kg 投与群の流産又は胚・胎児死亡の発現率 (5/12 例、41.7%) は試験実施施設における背景データ (平均 8.2%、最大 20%) を上回ったが、45mg/kg 投与群の発現率 (2/12 例、16.7%) は背景データの範囲内であり、用量依存的でないこと、本薬の曝露量が高い個体と流産又は胚・胎児死亡が認められた個体は必ずしも一致せず、個体毎の曝露量と流産又は胚・胎児死亡との間に相関性が認められないこと及び本薬の静脈内投与によるカニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2) では、本薬投与群の流産又は胚・胎児死亡の発現率が背景データの範囲内であることから、本薬投与に関連する影響とは判断されていない。本薬投与群において、対照群と比較して血清中ホルモン濃度 (プロゲステロン、 17β -エストラジオール及びプロラクチン) に統計学的有意差が認められたが、試験実施施設における背景データの範囲内あるいは一過性の変動であること、並びに血清中ホルモン濃度の変動と流産又は胚・胎児死亡との関連性は認められず、妊娠の維持への影響は示されなかつたことなどから、本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。

胎児については、口蓋ヒダの非対称が 22.5mg/kg 投与群で 1/7 例、45mg/kg 投与群で 1/10 例認められたが、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1) では認められていないこと、口蓋の形態学的变化は成熟カニクイザルに一般的に認められる所見であること、機

能障害に関連しないことなどから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。母動物及び胎児の血清中に本薬に対する抗体は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胚・胎児に対して 45mg/kg と判断されている。

② カニクイザルにおける静脈内投与試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、9 及び 45mg/kg が、妊娠 20 日から 48 日まで、週 1 回、静脈内投与された。免疫学的検査として、母動物及び胎児の末梢血リンパ球サブセット解析及び胎児のリンパ組織の免疫組織化学的検査も実施された。9mg/kg 及び 45mg/kg 投与群において、それぞれ 1/12 例に流産が認められたが、対照群においても流産 1/12 例及び胚・胎児死亡 1/12 例が認められたこと、試験実施施設の背景データ（平均 8.2%、最大 20%）の範囲内であることなどから、本薬投与による影響とは判断されていない。

胎児については、9mg/kg 投与群において、口蓋ヒダの非対称が 1/11 例認められたが、45mg/kg 投与群では認められておらず用量依存的な変化ではないこと、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）では認められていないこと、口蓋の形態学的変化は成熟カニクイザルに一般的に認められる所見であること、機能障害に関連しないことなどから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。母動物及び胎児の血清中に本薬に対する抗体は検出されなかった。無毒性量は母動物及び胚・胎児に対して 45mg/kg と判断されている。

3) カニクイザルにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、22.5 及び 45mg/kg が、妊娠 20 日から分娩後 33 日まで、週 2 回、皮下投与された。出生児については、免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析及び免疫能の発達検査（抗 KLH 及び破傷風トキソイド抗体測定）も実施された。22.5mg/kg 投与群において流産が 3/20 例、死産が 2/20 例及び胎児死亡が 1/20 例、45mg/kg 投与群において流産が 3/20 例、死産が 1/20 例及び胎児死亡が 1/20 例認められたが、対照群においても流産 2/20 例及び死産 3/20 例が認められており、対照群と本薬投与群において発生頻度に差が認められないことから、本薬投与に関連する影響とは判断されていない。なお、死産児については剖検の結果、肉眼的異常は認められなかった。出生児については、22.5mg/kg 投与群の 1/16 例で出生後 6 日に死亡が認められ、当該動物は低体重、削瘦、胸腺小型であり、消化管に内容物がほとんど認められなかつたが、45mg/kg 投与群では死亡例は認められなかつたこと及び新生児死亡に関する試験実施施設の背景データ（3.7%）の範囲内であることから、本薬の投与に関連する影響とは判断されていない。45mg/kg 投与群の 1/16 例で側臥位及び母動物による指先端の咬傷が認められ出生後 1 日に切迫屠殺されたが、対照群においても 1/18 例で母動物による尾部先端の咬傷が出生後 17 日に認められていることなどから本薬投与の影響とは判断されていない。その他、出生児に関しては免疫学的検査も含めて、本薬投与に関連した影響は認められなかつた。なお、本薬投与群において、出生児及び授乳中の母動物の乳汁中に本薬が検出された。母動物及び出生児の血清中に本薬に対する抗体は検出されなかつた。無毒性量は、母動物及び出生児に対して 45mg/kg と判断されている。

(6) カニクイザルにおける局所刺激性試験（4.2.3.6.1）

カニクイザルに、本薬 0 (溶媒 : ■■%ショ糖、■■%mol/L リン酸ナトリウム、■■%ポリソルベート 80) 及び 45mg/kg が、または陽性対照として静注用免疫グロブリン (IGIV) 3mg/kg が、週 2 回、3 週間皮下投与された。本薬投与群及び溶媒対照群において、投与部位に軽微から軽度の浮腫が認められたが、投与後 48 時間以内に消失し、病理組織学的所見は認められなかった。本薬を皮下投与した際の局所における忍容性は良好であると判断されている。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、本薬投与による発がん及び悪性腫瘍増悪のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1) では腫瘍及び前がん病変は認められず、本薬投与による悪性腫瘍発現リスクは示唆されていないが、本薬の標的分子である IL-12/23p40 について、実験動物で IL-12 の抗腫瘍作用が示唆されており (Brunda MJ *et al.*, *J Exp Med.* 178:1223-1230, 1993, Lee JC *et al.*, *Cancer Res.* 62:747-755, 2002) 、ノックアウト動物及び抗 IL-12/23p40 抗体を用いた試験で悪性腫瘍増悪が示唆されている (Langowski JL *et al.*, *Nature*.442:461-465, 2006) こと、並びに光発がん性のリスクについては、IL-12/23p40 ノックアウトマウスにおいて、紫外線照射による皮膚腫瘍の増悪を示唆する報告がある (Maeda A *et al.*, *Cancer Res.* 66:2962-2969, 2006) こと、また、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤及び免疫抑制剤については、臨床においてリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性を否定できていないことを踏まえると、本薬についても悪性腫瘍の発現リスクを否定できないと考える旨を説明した。

(2) 免疫抑制のリスクについて

機構は、カニクイザルにおける 26 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1) において、45mg/kg 投与群の 1/16 例に認められた細菌性腸炎に起因すると判断されている所見について、本薬の免疫抑制作用との関連性、及びヒトにおける本薬投与による感染症のリスクを説明するよう求めた。

申請者は、当該動物では炎症反応は認められたが、リンパ組織の免疫組織化学的検査及び末梢血リンパ球サブセット解析に免疫毒性を示唆する所見は認められず、KLH に対する T 細胞依存性抗体反応にも影響が認められなかつたことから、免疫機能に影響はみられず、易感染性は示唆されなかつたと考えていることを説明した。さらに、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.3) 及び生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.2.1~2) では、免疫毒性学的評価の結果、本薬による免疫抑制は認められず、自然発生的な下痢は対照群や馴化期間中のカニクイザルにおいてもしばしば観察される所見である (Trib GW *et al.*, *Lab Anim.*, 17:65-69, 1983) ことも踏まえると、本所見は偶発的に発現した可能性が考えられ、本薬投与との関連を否定することはできないものの、本薬の免疫抑制作用との関連性は極めて低いものと考える旨説明した。

また申請者は、ヒトにおける IL-12/23p40、IL-12R β 1、IFN- γ 受容体 1 及び 2、STAT1 及び NEMO (NF- κ B essential modulator) などの Th1 及び Th17 細胞の活性化に関する因子を欠損した症例では、抗酸菌の初感染及びサルモネラ菌の再発性感染について易感染性が報告されている (Novelli F *et al.*, *Cytokine Growth Factor Rev.* 15:367-377, 2004, Fieschi C *et al.*, *J Exp Med.* 197:527-535, 2003, Fieschi C, Casanova JL, *Eur J Immunol.* 33:1461-1464, 2003, Filipe-Santos O *et al.*, *Semin Immunol.* 18:347-361, 2006) ものの、それ以外の感染症に関する報告は少ないとから、本薬投与時には比較的多くの微生物に対して感染防御能が保持されるものと推察されるが、国内外の臨床試験にお

いて重篤な感染症が認められている（「4（ii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）ことから、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤と同様に、本薬投与による感染症の発現リスクを否定できないと考える旨を説明した。

（3）心臓への影響について

機構は、カニクイザル 26 週間及び 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.3）において認められた心室性期外収縮について、本薬投与との関連性を説明するよう求めた。

申請者は、正常カニクイザルの心電図に関しては、5/62 匹（8%）に心室性期外収縮が認められるとの報告がある（Medcallum GE et al., *Am J Vet Res.* 54:327-332, 1993）こと、またカニクイザルの毒性試験における心電図測定に関する報告（Detweiler DK, *Electrocardiography in toxicology studies.* In: Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ editors. *Comprehensive toxicology*, UK: Elsevier Science; 1997, p95-115）によると、カニクイザル（n=4822）の不整脈及び伝導異常の出現率は 2.43%（心室性期外収縮 1.24%、右脚ブロック 1.12%）であり、当該毒性試験で認められた心室性期外収縮の発現頻度は、これらのデータと比較して著しく高いものではなかったことを説明した。さらに、当該毒性試験では、病理学的検査において心臓組織に毒性所見は認められていないこと、また、ヒト正常組織に対する交差反応性試験（4.2.1.2.4）では心筋組織への本薬の結合は観察されておらず、本薬は心臓に対する抗体又は補体依存性細胞傷害を誘導しないと考えられることからも、当該毒性試験で認められた心室性期外収縮については本薬投与による影響ではないと考える旨を説明した。

機構は、毒性学的観点からは、以上の回答を概ね了承するものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人乾癬患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（5.3.3.2.1）及び第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.2-1）、外国人乾癬患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（5.3.3.2.2、5.3.3.2.3）、第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.1.1）及び第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.3-1～3、5.3.5.1.4-1～3）、母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1～2）、民族差についての検討（5.3.3.3.1）等が提出された。また、参考資料として、外国人乾癬患者を対象とした血清中本薬濃度と有効性との相関解析（5.3.5.3.1）等が提出された。血清中本薬濃度はヒト IL-12 を吸着させたプレートを用いた ELISA 法（定量下限：0.08 μg/mL）又は本薬の可変領域に対するモノクローナル抗体を用いた ECLIA 法（定量下限：16.88 ng/mL）により測定された。抗ウステキヌマブ抗体は酵素免疫測定法（EIA 法）により測定され、中和抗体はヒト IL-12 刺激による NK 細胞の IFN-γ 産生により測定された。なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

（1）乾癬患者における薬物動態

＜国内臨床試験＞

1) 単回皮下投与試験 (5.3.3.2.1 : JNS009-JPN-01 試験<2006年2月～2007年3月>)

日本人尋常性乾癬患者 (24例、 64.89 ± 9.90 kg) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、本剤 22.5、45 及び 90mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。 C_{max} は 90mg 投与群で用量比を超える増加を示す傾向が認められたものの、22.5 mg 投与群と 45 mg 投与群との間では用量に比例した増加を示した。AUC_∞ は用量比に従って増加し、 $t_{1/2}$ は用量によらずほぼ一定であった。

表 8 日本人尋常性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

投与量	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V_d/F (L)
22.5 mg	1.412 ± 0.380	49.93 ± 11.04	70.59 ± 32.29	6.99 (4.0-27.0)	53.48 ± 79.19	364.49 ± 126.50	18.84 ± 17.04
45 mg	3.034 ± 0.636	105.30 ± 34.95	139.87 ± 80.14	10.48 (4.0-14.00)	39.07 ± 41.88	451.29 ± 195.23	18.23 ± 6.82
90 mg	8.507 ± 2.397	222.80 ± 72.67	242.97 ± 78.45	10.49 (4.0-14.00)	24.38 ± 8.30	385.15 ± 170.79	14.41 ± 11.54

平均値 \pm 標準偏差、 t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

2) 反復皮下投与試験 (5.3.5.1.2-1～2 : JNS009-JPN-02 試験<2008年3月～2010年3月>)

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者 (158例、 71.95 ± 14.00 kg) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 45 及び 90 mg を 0、4 週目、以後 12 週間隔で反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度は投与 4 週目から 64 週目までの各測定時点で用量にほぼ比例し、血清中本薬濃度のトラフ値 (中央値)⁵ は投与 16 週目でそれぞれ 0.25 及び $0.74 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、28 週目で 0.25 及び $0.65 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、40 週目で 0.28 及び $0.55 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、52 週目で 0.29 及び $0.67 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、64 週目で 0.31 及び $0.76 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与 28 週目には血清中本薬濃度は定常状態に達していると考えられた。

<海外臨床試験>

3) 単回静脈内投与試験 (5.3.3.2.2 : C0379T01 試験<2001年4月～2002年8月>)

外国人尋常性乾癬患者 (18例、 92.98 ± 23.71 kg) を対象とした非盲検用量漸増試験において、本剤 0.09、0.27、0.9 及び 4.5mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。静脈内投与終了直後に C_{max} に達した後、投与 16 週目まで 2 相性の消失を示した。検討された用量範囲において C_{max} 及び AUC_∞ は用量比例性を示し、CL 及び Vd_z は用量によらず一定であった。 Vd_z は血液容積とほぼ同程度であった。

表 9 外国人尋常性乾癬患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL ($\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$)	Vd_z (mL/kg)
0.09 mg/kg	2.7 ± 0.5	48.2 ± 8.0	27.0 ± 7.5	1.90 ± 0.28	74.5 ± 24.1
0.27 mg/kg	8.9 ± 1.6	127.6 ± 14.3	18.5 ± 3.6	2.14 ± 0.26	56.1 ± 6.5
0.9 mg/kg	25.5 ± 7.2	434.7 ± 133.3	25.9 ± 3.7	2.22 ± 0.63	82.1 ± 23.6
4.5 mg/kg	136.8 ± 17.2	2346.8 ± 359.0	23.7 ± 5.7	1.96 ± 0.34	66.2 ± 15.4

平均値 \pm 標準偏差

4) 単回皮下投与試験 (5.3.3.2.3 : C0379T02 試験<2002年6月～2003年5月>)

外国人尋常性乾癬患者 (21例、 96.4 ± 14.0 kg) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 0.27、0.675、1.35 及び 2.7 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。検討された用量範囲において C_{max} 及び AUC_∞ は用量にほぼ比例して増加した。 $t_{1/2}$ は低用量群では十分な評価は困難であったものの、用量に依存して若干

⁵ 0、4 週目、以後 12 週間隔で反復皮下投与した症例の投与後 64 週目までの成績 (45 mg 投与群 : 58～64 例、90 mg 投与群 : 53～62 例、プラセボ投与群は含まれない)。

増加した。静脈内投与時（T01 試験）と皮下投与時（T02 試験）の AUC_∞より算出した絶対的バイオアベイラビリティは約 57.2%であった。

表 10 外国人尋常性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

投与量	C _{max} (μg/mL)	AUC _∞ (μg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	F* (%)	CL/F (mL/day/kg)	Vz/F (mL/kg)
0.27 mg/kg	3.08 ± 1.70	90.8 ± 35.8	14.2 (7.1-15.1)	14.9 ± 4.6	67.9 ± 26.6	3.43 ± 1.65	72.8 ± 34.2
0.675 mg/kg	5.22 ± 2.58	169.7 ± 39.4	14.0 (4.0-14.3)	17.3 ± 2.5	49.3 ± 11.1	4.20 ± 0.95	106.1 ± 34.9
1.35 mg/kg	7.21 ± 2.39	323.1 ± 86.7	10.7 (7.0-14.2)	21.2 ± 3.6	47.9 ± 12.6	4.34 ± 0.95	131.1 ± 29.2
2.7 mg/kg	14.10 ± 2.82	832.3 ± 390.0	14.0 (7.1-14.1)	28.6 ± 9.3	61.4 ± 28.8	4.17 ± 2.75	144.4 ± 33.7

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）。*: 静脈内投与時（T01 試験）及び皮下投与時（T02 試験）の AUC_∞の比より算出

5) 単回又は反復皮下投与試験（5.3.5.1.1 : C0379T04 試験<2003年6月～2005年3月>）

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者（320 例、93.0±22.7 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 45 及び 90 mg を単回又は 1 週毎に 4 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった（薬物動態解析対象集団 110 例）。本剤を 1 週毎に 4 回反復投与したときの t_{1/2} は、本剤を単回皮下投与したときと同程度であった。

表 11 外国人尋常性乾癬患者に本剤を単回又は 1 週毎に 4 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (μg/mL)	AUC _∞ (μg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)
単回	45 mg	2.7 ± 1.2	196.7 ± 298.2	13.5 (1.9-58.2)
	90 mg	6.1 ± 3.6	274.9 ± 206.5	7.0 (2.9-27.1)
反復	45 mg	13.6 ± 5.7	-	3.0 (0.9-35.0)
	90 mg	22.9 ± 13.1	-	3.0 (0.9-14.0)

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

6) 反復皮下投与試験（5.3.5.1.3-1～3 : C0743T08 試験<2005年12月～継続中（2009年3月カットオフ）>）

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者（766 例、93.88±23.69 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 45 及び 90mg を 0、4 週目、以後 12 週間隔で反復皮下投与したとき、投与 4 週目から 28 週目の各測定時点で、血清中本薬濃度は用量にほぼ比例し、血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）⁶は 45 及び 90mg 投与群で、投与 16 週目でそれぞれ 0.25 及び 0.49 μg/mL、投与 28 週目で 0.21 及び 0.47 μg/mL、52 週目で 0.26 及び 0.58 μg/mL、88 週目で 0.50 及び 0.89 μg/mL、112 週目で 0.49 及び 0.88 μg/mL、148 週目で 0.44 及び 1.08 μg/mL であった。

7) 反復皮下投与試験（5.3.5.1.4-1～3 : C0743T09 試験<2006年3月～継続中（2008年8月カットオフ）>）

局面型皮疹を有する外国人乾癬患者（1230 例、90.99±21.28 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 45 及び 90 mg を 0、4 週目、以後 12 週間隔で反復皮下投与したとき、血清中本薬濃度は用量に比例し、血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）⁷は 45 及び 90 mg 投与群で、投与 16 週目でそれぞれ 0.37 及び 0.65 μg/mL、投与 28 週目で 0.34 及び 0.56 μg/mL、40 週目で 0.36 及び 0.64 μg/mL、52 週目で 0.40 及び 0.68 μg/mL であり、投与 28 週目には

⁶ 投与後 28 週目までの成績は、0、4 週目、以後 12 週間隔で反復皮下投与した症例の成績（45 mg 投与群：242～253 例、90 mg 投与群：236～253 例、プラセボ投与群は含まれない）。52 週目以降の成績は、40 週目で 12 週間間隔投与に組入れられた症例の成績（45 mg 投与群：52～75 例、90 mg 投与群：59～84 例）なお、88 週目以降の成績については、ECLIA-BV 法から ECLIA-MSD 法に測定法を変更したため高値を示したと説明されている。

⁷ 0、4 週目、以後 12 週間隔で反復皮下投与した症例の成績（45 mg 投与群：243～249 例、90 mg 投与群：279～285 例）。プラセボ投与群、28 週時点での PASI75 未満又は 8 週間隔投与に変更した症例は含まれない。

血清中本薬濃度は定常状態に達したと考えられた。また、投与 28 週目以降、本剤 45 mg 及び 90 mg を 8 週間隔で反復皮下投与したとき、投与 52 週目の血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）は、12 週間隔で投与した場合と比較してそれぞれ 3.4 倍及び 2.5 倍高値を示した。投与 52 週目以降の長期投与期間にバイアル製剤（LIV 製剤）からプレフィルドシリソジ製剤（PFS 製剤）に切り替えており、本剤 45 mg 及び 90 mg を 12 週間隔で投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）⁸は LIV 製剤を使用した投与 40 週目でそれぞれ 0.38 及び 0.68 µg/mL、52 週目で 0.40 及び 0.72 µg/mL、PFS 製剤を使用した投与 88 週目でそれぞれ 0.42 及び 0.73 µg/mL であり、製剤間で同程度であった。

（2）母集団薬物動態解析

1) 外国人乾癬患者を対象とした臨床試験成績を用いた母集団薬物動態（PPK）解析（5.3.3.5.1）

外国人乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（T08 及び T09 試験）より得られた計 1937 例 9938 測定点の血清中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル（NONMEM）により PPK 解析が実施された。1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルを基本モデルとして構築された最終モデルより、本剤の CL/F 及び Vd/F はそれぞれ 0.465 L/day 及び 15.7 L と推定された。CL/F 及び Vd/F に対する変動要因が検討された結果、CL/F に対して統計学的に有意（P < 0.005）な共変量として、体重、糖尿病合併、抗ウステキヌマブ抗体陽性、アルブミン、クレアチニンクリアランス、性別及びアルカリホスファターゼが選択され、Vd/F に対して統計学的に有意な共変量として、体重、人種差及び糖尿病合併が選択された。これらの共変量のうち、体重、糖尿病合併及び抗ウステキヌマブ抗体陽性については被験者間変動が 20%以上を示した。

最終モデルより推定された体重 100 kg 超の被験者の CL/F 及び Vd/F（それぞれ 0.68 L/day 及び 19.5 L<中央値>）は、体重 100 kg 以下の被験者（それぞれ 0.44 L/day 及び 14.2 L<中央値>）と比較してそれぞれ約 55%及び約 37%高値を示し、定常状態時の血清中本薬濃度のトラフ値の推定値は、体重 100 kg 超の被験者では体重 100 kg 以下の被験者と比較して約 30%低値を示した。

また、最終モデルより推定された糖尿病合併被験者の CL/F 及び Vd/F は非合併被験者と比較してそれぞれ約 28.7%及び約 13.2%高値を示し、血清中本薬濃度のトラフ値及び AUC_∞の推定値は非合併者と比較して約 20%低値を示した。さらに体重 100 kg 超の糖尿病合併被験者の血清中本薬濃度のトラフ値及び AUC_∞は、体重 100 kg 以下の非合併被験者と比較して、約 40~50%低値を示した。

抗ウステキヌマブ抗体陽性の割合が約 5%と低かったものの、最終モデルより推定された抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者の CL/F は、陰性（判定保留含む）被験者と比較して 35.5%高値を示した。

なお、最終モデルより推定された女性の CL/F は男性と比較して 5.9%高値を示し、白人以外の被験者の Vd/F は白人と比較して 11.1%高値を示した。腎機能（クレアチニンクリアランス）及び肝機能（アルブミン及びアルカリフォスファターゼ）についても、検討された範囲は限られているものの、本剤の薬物動態に対する影響は小さいと考えられた。また、PPK 解析において被験者が使用していた併用薬のうち使用頻度が高かった 28 剤について CL/F に対する影響が検討され、いずれの薬剤でも有意な影響は認められなかった。

⁸ 投与 28、40 週目で PASI75 を満たし、12 週間隔投与を継続し、投与 52 週目以降の長期投与期間に PFS 製剤に変更した症例の成績（45 mg 投与群：206~211 例、90 mg 投与群：260~272 例）。なお、0、4 週目にプラセボを投与した症例を含む。

(3) 日本人及び外国人における本剤の薬物動態の比較 (5.3.3.3.1、5.3.3.5.2)

国内 JPN-01 試験及び海外 T04 試験において本剤の単回皮下投与時の薬物動態が比較され、日本人乾癬患者の C_{max} 及び AUC_{∞} の中央値は外国人の値と比較して 1.07~1.81 倍高値を示し、日本人乾癬患者（体重中央値：66.20 kg）よりも外国人乾癬患者（体重中央値：89.0 kg）は体重が 1.34 倍重かったことから、日本人と外国人の薬物動態の差の原因として体重の影響の可能性があると考察されている。国内 JPN-02 試験と海外 T08 及び T09 試験において反復皮下投与時の薬物動態についても比較され、投与 28 週目の日本人の血清中本薬濃度のトラフ値（中央値）は 45 mg 投与群及び 90 mg 投与群でそれぞれ 0.25 μ g/mL 及び 0.65 μ g/mL であり、外国人での値（0.21~0.26 及び 0.47~0.49 μ g/mL）と比較して、それぞれ 0.96~1.19 倍及び 1.33~1.38 倍高値を示し、体重 70 kg 以下及び 70 kg 超、100 kg 以下及び 100 kg 超に層別して血清中本薬濃度を比較した結果から、この原因についても体重の違いによるものと考察されている。

さらに、外国人乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（T08 及び T09 試験）の PPK 解析により得られた最終モデルの各共変量に、国内 JPN-02 試験における被験者背景を入力し、日本人乾癬患者の血清中本薬濃度推移を推定したところ、投与 2 及び 20 週目において、推定値の 90% 幅を超える実測値が認められたものの、推定値と実測値がほぼ一致したことから、日本人と外国人の薬物動態の差は体重の交絡作用によるものと説明されている。

(4) 乾癬患者における血清中本薬濃度と有効性との相関 (5.3.5.1.2-1、5.3.5.3.1)

国内 JPN-02 試験において本剤 45 mg 又は 90 mg を反復皮下投与したときの、投与 28 週目における血清中本薬（トラフ）濃度別の Psoriasis Area and Severity Index⁹ (PASI) 50、75 及び 90 反応を達成した被験者の割合（それぞれ PASI50、PASI75 及び PASI90 反応割合）は図 1 のとおりであり、PASI75 及び PASI90 反応割合は、血清中本薬濃度の上昇に伴い増加した。海外 T08 及び T09 試験においても同様の傾向が認められた。また、JPN-02、T08 及び T09 の各試験で、投与 28 週目の奏効例、部分奏効例及び無効例（PASI スコアのベースラインからの改善率がそれぞれ 75% 以上、50% 以上 75% 未満及び 50% 未満の被験者）の部分集団別の血清中本薬（トラフ）濃度（中央値）は奏効例、部分奏効例、無効例の順に高かった。

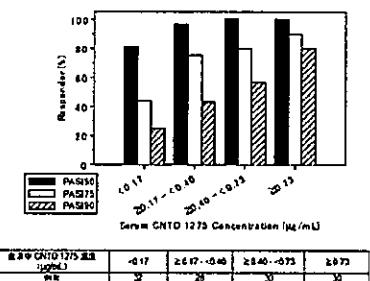


図 1 血清中本薬濃度別の PASI50、75 及び 90 反応割合；28 週目 (JPN-02 試験)

＜審査の概略＞

(1) 薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) プロファイルの人種差について

機構は、外国人に比べ日本人で血清中本薬濃度が高かった原因について、外国人と比較して日本人で体重が低かったことによるものと説明されているが、日本人では外国人に比べてトラフ濃

⁹身体を頭部、体幹、上肢、下肢に 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を 5 段階で評価しスコア化した後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じて総和したスコア（最大値 72.0）。

度が高い一方で、PASI75 反応割合については日本人で低い傾向がみられていることを踏まえ、薬物動態（PK）/薬力学（PD）プロファイルの人種差について考察するよう求めた。

申請者は、日本人乾癬患者（JPN-02 試験）のベースライン時の BSA に対する乾癬病変割合並びに PASI スコアが外国人乾癬患者（T08 及び T09 試験）と比較して高値であったことから、ベースラインの乾癬の重症度が薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性があると考え、T08 及び T09 試験のデータを用いた PPK 解析及び PPK/PD 解析において、重症度に関連するベースライン時の PASI スコア、PGA スコア及び DLQI スコア並びに罹患年数を共変量候補として検討したところ、いずれも統計学的に有意な共変量ではなかったこと、また、JPN-02 試験並びに T08 及び T09 試験において、PASI 反応割合に対するベースライン時の乾癬の重症度及び罹患年数の影響を部分集団解析により検討した場合にも、これらの因子と有効性との間に明確な相関は認められなかつたこと、さらにその他の患者背景因子についても有効性への影響は示唆されなかつたことを説明した。

機構は、国内外患者での PK/PD プロファイルの差異の原因は明らかでないものの、皮膚症状に対する本剤の有効性は全般に高く、当該差異の臨床的意義は大きくないと判断した。

（2）糖尿病合併患者の薬物動態及び臨床効果について

機構は、海外 T08 及び T09 試験において、糖尿病合併例では非合併例に比べてトラフ濃度及び有効性が低い傾向が認められ、PPK 解析において CL/F 及び Vd/F に対する共変量として体重とともに糖尿病合併が選択されていることから、その原因について考察するとともに、糖尿病合併患者において用量調節の必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、T08 及び T09 試験の PPK 解析により構築された最終モデルから推定した血清中本薬濃度のトラフ値は、体重が同一の被験者の場合、糖尿病合併被験者では糖尿病非合併被験者と比較して約 20% 低値を示したこと、T08 及び T09 試験の統合データにおいて、体重 100 kg 以下及び 100 kg 超のサブグループごとの PASI75 反応割合は、ともに糖尿病合併被験者の方が糖尿病非合併被験者よりも若干低値を示したことから、糖尿病合併患者における血清中本薬濃度及び有効性の低下は体重のみによるものではなく、糖尿病自体も影響を及ぼしていると考えられ、この原因として、糖尿病患者では血管透過性や薬物のリンパへの移行性が変化している可能性が考えられるなどを説明した。一方で、糖尿病の重症度の影響を検討するため、T08 及び T09 試験におけるベースライン時の HbA1c と血清中本薬濃度のトラフ値及び PASI スコア改善率との関連性を検討したところ、いずれも統計学的に有意な負の相関が認められたものの弱い相関であったことから、糖尿病合併に特化した用量調節の必要はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、臨床試験の被験者において HbA1c 高値の症例は限られていることから、糖尿病合併患者における有効性については、糖尿病の重症度等の影響も含め、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

（3）抗ウステキヌマブ抗体について

申請者は、抗ウステキヌマブ抗体の発現状況、薬物動態及び有効性との関係等について、以下のように説明している。

国内 JPN-02 試験、海外 T04、T08 及び T09 試験における抗ウステキヌマブ抗体陽性率はそれぞれ 6.5%（10/153 例）<投与 72 週目まで>、4.1%（12/293 例）<投与 52 週目まで>、5.1%（38/746 例）<投与 76 週目まで>及び 5.3%（64/1202 例）<投与 88 週目まで>であり、日本人と外国人の乾

癬患者の間で差は認められなかった。国内 JPN-02 試験における抗ウステキヌマブ抗体陽性率は、45 mg 投与群（9.4%、6/64 例）の方が 90 mg 投与群（3.3%、2/61 例）よりも高値を示す傾向が認められ、この傾向は外国人乾癬患者においても同様であった。T08 及び T09 試験における抗ウステキヌマブ抗体陽性率を体重 100 kg 以下及び 100 kg 超で層別したところ、体重 100 kg 以下の被験者（3.6%、48/1341 例）では、体重 100 kg 超の被験者（9.1%、55/606 例）よりも低値を示した。抗ウステキヌマブ抗体の発現は、JPN-02 試験ではほぼ投与 28 週まで、T08 及び T09 試験ではほぼ投与 52 週までに認められ、休薬後本剤を再投与した被験者のうち抗ウステキヌマブ抗体を発現した被験者の割合は 4.4%（13/297 例）であり、試験全体での割合と同程度であった。

また、T02、T04 及び T08 試験において抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者 51 例中 50 例で中和抗体活性が評価され、50 例中 29 例（58.0%）において本薬の薬理活性に対する中和能を有する中和抗体の発現が認められた。一部の抗ウステキヌマブ抗体において中和能が認められなかつたのは、抗体価が低く、中和能を検出できなかつた可能性が考えられた。

日本人及び外国人の乾癬患者に本剤を反復皮下投与したとき、抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者の方が、陰性被験者よりも、血清中本薬濃度（中央値）が低値を示す傾向が認められた。

国内 JPN-02 試験において、抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者グループの投与 28 週目の PASI75 及び PASI90 反応割合は、陰性被験者グループと比較して低値を示す傾向が認められ、海外試験においても同様の傾向が認められた。しかしながら、多くの抗体陽性被験者において PASI50 反応が認められ、一部の被験者においては PASI75 反応が得られていることから、抗ウステキヌマブ抗体の発現は臨床効果には大きく影響しないと考察されている。

機構は、以上の検討を踏まえると、現時点において抗ウステキヌマブ抗体の発現に伴う臨床上の大きな問題は示唆されていないと考えるが、中和抗体活性と有効性及び薬物動態との関係については十分な検討がなされておらず、抗体陽性例のうち中和抗体活性を示した症例の割合は比較的高い（50%以上）傾向がみられていることも踏まえると、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者における抗体並びに中和抗体活性等については、さらに検討を行う必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、日本人乾癬患者を対象とした第 I 相試験（JNS009-JPN-01 試験<5.3.3.2.1>）及び第 II/III 相試験（JNS009-JPN-02 試験<5.3.5.1.2-1~2>）、また、外国人乾癬患者を対象とした第 I 相単回静脈内投与試験（C0379T01 試験<5.3.3.2.2>）、第 I 相単回皮下投与試験（C0379T02 試験<5.3.3.2.3>）、第 II 相試験（C0379T04 試験（<5.3.5.1.1>）、第 II 相試験（C0743T10 試験<5.3.5.4.1>）、第 III 相試験（C0743T08 試験（<5.3.5.1.3-1~3>）及び第 III 相試験（C0743T09 試験<5.3.5.1.4-1~3>）の成績が提出された。

（1）日本人患者を対象とした試験

1) 第 I 相試験（5.3.3.2.1: JNS009-JPN-01<2006 年 2 月～2007 年 3 月>）

尋常性乾癬患者（目標症例数 24 例<本剤 22.5mg 群、45mg 群、90mg 群、プラセボ群各 6 例>）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態に関しては「（i）臨床薬理試験」の項参照）。

用法・用量は、STEP1 では本剤 22.5 mg (6 例) 又はプラセボ (2 例) 、STEP2 では本剤 45 mg (6 例) 又はプラセボ (2 例) 、STEP3 では本剤 90 mg (6 例) 又はプラセボ (2 例) を単回皮下投与することとされ、安全性を確認後に次 STEP に移行することとされた。評価期間は投与後 24 週間とされた。

総投与症例数 24 例全例が FAS (Full Analysis Set) とされ、安全性解析対象とされ、原疾患悪化に伴いレスキュー薬を使用したプラセボ群 1 例を除く 23 例 (本剤 22.5mg 群 6 例、45mg 群 6 例、90mg 群 6 例、プラセボ群 5 例) が PPS (Per Protocol Set) とされ有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の評価項目の 1 つである投与 12 週目の Psoriasis Area and Severity Index¹⁰ (PASI) 75 反応割合¹¹は、本剤 22.5mg 群 33.3% (2/6 例) 、45mg 群 100% (6/6 例) 、90mg 群 75% (3/4 例) 、プラセボ群では 0% であり、本剤群はプラセボ群に比べて高い改善を示した。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、全例 (24/24 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象、有害事象による投与中止例は認められなかった。

副作用¹²は、全例 (24/24 例) に認められ、本剤群において 2 例以上発現が認められた事象は、鼻咽頭炎 [22.5 mg 群 33.3% (2/6 例) 、45 mg 群 16.7% (1/6 例) 、90 mg 群 33.3% (2/6 例) 及びプラセボ群 0% (0/6 例)] 、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 [22.5 mg 群 50.0% (3/6 例) 、45 mg 群 33.3% (2/6 例) 、90 mg 群 33.3% (2/6 例) 及びプラセボ群 0% (0/6 例)] 、B リンパ球数減少 [22.5 mg 群 33.3% (2/6 例) 、45 mg 群 50.0% (3/6 例) 、90 mg 群 16.7% (1/6 例) 及びプラセボ群 66.7% (4/6 例)] であった。

2) 第 II/III 相試験 (5.3.5.1.2-1~2: JNS009-JPN-02 試験<2008 年 3 月～2010 年 3 月>)

中等症から重症¹³の局面型皮疹を有する日本人乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者（目標症例数 150 例<実葉群各群 60 例、プラセボ群 30 例>）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 45 mg、90 mg 又はプラセボを表 12 のとおり皮下投与することとされた。有効性の評価期間は 64 週間、安全性の評価期間は 72 週間とされた。

なお、国内外の薬物動態について国内 JPN-01 試験と海外 T04 試験とを比較した結果、同一体重範囲においては日本人と外国人の薬物動態は類似していると考えられたこと（「(i) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、JPN-01 試験において本剤 45mg 又は 90mg 投与を受けた 9/10 例が PASI75 反応を達成したことから、本試験における用法・用量は、海外第 III 相試験 (T08 及び T09 試験) と同様に設定することとされた。

¹⁰ 身体を頭部、上肢、体幹、下肢に 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の症状を 5 段階で評価しスコア化した後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じて総和したスコア（最大値 72.0）。

¹¹ ベースラインに対して PASI スコアが 75% 以上減少した症例の割合。

¹² 有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（治験薬との因果関係が「関連なし」以外と評価された場合）。

¹³ 局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の 10% 以上、かつ PASI スコアが 12 以上。

表 12 各群の本剤投与スケジュール

	0 週	4 週	12 週	16 週	28 週以降 52 週まで 12 週おき
45mg 群	45mg	45mg	プラセボ	45mg	45mg
90mg 群	90mg	90mg	プラセボ	90mg	90mg
プラセボ→45mg 群	プラセボ	プラセボ	45mg	45mg	45mg
プラセボ→90mg 群	プラセボ	プラセボ	90mg	90mg	90mg

総投与症例数 158 例（45 mg 群 64 例、90 mg 群 62 例、プラセボ群 32 例）全例が、安全性解析対象とされ、有効性データ収集前に緊急用治験薬割り付けコードが開封された 1 例を除く 157 例（45 mg 群 64 例、90 mg 群 62 例、プラセボ→45mg 群 15 例、プラセボ→90mg 群 16 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週目の PASI75 反応割合は表 13 のとおり 45mg 群 59.4%（38/64 例）、90mg 群 67.7%（42/62 例）及びプラセボ群 6.5%（2/31 例）であり、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較し有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ <Fisher の正確検定>、Holm の方法を用いる）。また、副次評価項目である PASI50 反応割合及び PASI90 反応割合は表 13 のとおりであった。

表 13 投与 12 週における PASI 反応割合

	プラセボ群	45 mg 群	90mg 群
PASI50 反応割合	12.9 (4/31)	82.8 (53/64)	83.9 (52/62)
PASI75 反応割合	6.5 (2/31)	59.4 (38/64)	67.7 (42/62)
PASI90 反応割合	3.2 (1/31)	32.8 (21/64)	43.5 (27/62)

% (例数)

また、157 例中 22 例は関節症状を有する患者であり、当該症例における投与 12 週目の PASI75 反応割合は、45 mg 群 83.3%（5/6 例）、90 群 46.2%（6/13 例）、プラセボ群 0%（0/3 例）であった。

0 から 12 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群 65.6%（42/64 例）85 件、90mg 群 59.7%（37/62 例）80 件及びプラセボ群 65.6%（21/32 例）38 件に認められた。死亡例は認められなかつた。重篤な有害事象は、90 mg 群 4.8%（3/62 例）4 件（肺炎、前立腺癌、乾癬/骨壊死各 1 例）及びプラセボ群 6.3%（2/32 例）3 件（うつ血性心不全、乾癬/剥脱性皮膚炎各 1 例）に認められ、90mg 群の肺炎、前立腺癌、乾癬、プラセボ群のうつ血性心不全は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、90mg 群 6.5%（4/62 例）4 件（乾癬 2 例、肺炎及び前立腺癌各 1 例）及びプラセボ群 6.3%（2/32 例）3 件（乾癬 1 例、乾癬/剥脱性皮膚炎 1 例）に認められ、90mg 群の肺炎、前立腺癌及び乾癬 2 例は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

副作用は 45 mg 群 54.7%（35/64 例）59 件、90mg 群 45.2%（28/62 例）53 件、プラセボ群 59.4%（19/32 例）30 件に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は表 14 のとおりであった。

0 から 72 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）¹⁴は、45mg 群 96.9%（62/64 例）447 件、90mg 群 98.4%（61/62 例）417 件、プラセボ→45mg 群 93.3%（14/15 例）89 件及びプラセボ→90mg 群 100%（13/13 例）69 件に認められた。死亡例は認められなかつた。重篤な有害事象は、45 mg 群 7.8%（5/64 例）7 件、90 mg 群 9.7%（6/62 例）9 件、プラセボ→45 mg 群 6.7%（1/15 例）

¹⁴ 本剤投与への切り替え以降 12 から 72 週目。

1件、及びプラセボ→90 mg 群 7.7% (1/13例) 1件であった。12週以降に発現が認められたのは、45mg 群（転倒・転落、蜂巣炎、子宮頸部癌第0期、白内障、咽頭炎/結腸ポリープ/糖尿病各1例）、90mg 群（人工骨頭関節脱臼、転倒・転落、脳出血、白内障各1例）、プラセボ→45mg 群（腰部脊柱管狭窄症1例）及びプラセボ→90mg 群（心電図異常1例）であり、45 mg 群の咽頭炎、結腸ポリープ及び蜂巣炎、90 mg 群の脳出血及び白内障、及びプラセボ→45 mg 群の腰部脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は 90mg 群の脳出血 1 例が軽快後遺症有りとされた以外は回復又は軽快であった。

12週以降に投与中止に至った有害事象は、45mg 群 1.6% (1/64例) 1 件（子宮頸部癌第0期）、90mg 群 1.6% (1/62例) 1 件（脳出血）、及びプラセボ→90 mg 群 7.7% (1/13例) 1 件（脂肪肝）であった。なお、脂肪肝により中止した1例は12週以降の中止であったが、脂肪肝は12週までのプラセボ投与期間に発現した事象であった。

副作用は 45 mg 群 87.5% (56/64 例) 304 件、90mg 群 87.1% (54/62 例) 300 件、プラセボ→45mg 群 93.3% (14/15 例) 74 件及びプラセボ→90mg 群 92.3% (12/13 例) 42 件に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は表 15 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用 (12 週まで)

基本語	プラセボ群	45mg 群	90mg 群
鼻咽頭炎	2 (6.3)	9 (14.1)	8 (12.9)
毛包炎	0	1 (1.6)	2 (3.2)
乾癬	5 (15.6)	1 (1.6)	3 (4.8)
湿疹	0	1 (1.6)	2 (3.2)
関節痛	0	3 (4.7)	0
血中トリグリセリド増加	1 (3.1)	4 (6.3)	0
好酸球数増加	1 (3.1)	2 (3.1)	3 (4.8)
好塩基球数増加	0	2 (3.1)	2 (3.2)
血中尿酸増加	0	1 (1.6)	2 (3.2)
リンパ球数減少	0	2 (3.1)	0
例数 (%)			

表 15 いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用 (72 週まで)

基本語	プラセボ→ 45mg 群	プラセボ→ 90mg 群	45mg 群	90mg 群
鼻咽頭炎	7 (46.7)	7 (53.8)	27 (42.2)	26 (41.9)
インフルエンザ	0	0	2 (3.1)	5 (8.1)
毛包炎	2 (13.3)	0	2 (3.1)	4 (6.5)
膀胱炎	0	0	2 (3.1)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	3 (4.8)
季節性アレルギー	1 (6.7)	0	2 (3.1)	5 (8.1)
高脂血症	1 (6.7)	0	3 (4.7)	0
頭痛	0	1 (7.7)	5 (7.8)	1 (1.6)
結膜炎	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)
心室性期外収縮	0	0	2 (3.1)	2 (3.2)
高血圧	0	0	2 (3.1)	4 (6.5)
アレルギー性鼻炎	1 (6.7)	0	1 (1.6)	4 (6.5)
口腔咽頭痛	0	1 (7.7)	0	2 (3.2)
齶歯	0	0	3 (4.7)	3 (4.8)
下痢	0	1 (7.7)	4 (6.3)	0
歯周病	1 (6.7)	0	0	2 (3.2)
腸炎	0	0	2 (3.1)	0
肝機能異常	0	0	3 (4.7)	3 (4.8)
湿疹	1 (6.7)	0	2 (3.1)	3 (4.8)
乾癬	0	0	3 (4.7)	4 (6.5)
尋麻疹	1 (6.7)	1 (7.7)	1 (1.6)	2 (3.2)

表15(続き) いずれかの群で2例以上に発現した副作用(72週まで)

副作用	0	1(7.7)	0	3(4.8)
乾皮症	1(6.7)	0	2(3.1)	2(3.2)
紅色汗疹	0	0	2(3.1)	0
そう痒症	0	0	2(3.1)	0
背部痛	1(6.7)	0	1(1.6)	2(3.2)
関節痛	0	1(7.7)	6(9.4)	1(1.6)
四肢痛	0	0	2(3.1)	0
発熱	1(6.7)	1(7.7)	2(3.1)	0
血中トリグリセリド増加	2(13.3)	1(7.7)	10(15.6)	8(12.9)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	2(13.3)	2(15.4)	7(10.9)	9(14.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(13.3)	2(15.4)	4(6.3)	6(9.7)
好酸球数増加	0	0	4(6.3)	6(9.7)
白血球数増加	0	1(7.7)	4(6.3)	4(6.5)
血中尿酸脱水素酵素増加	1(6.7)	0	5(7.8)	3(4.8)
リンパ球数減少	1(6.7)	0	5(7.8)	1(1.6)
好塩基球数増加	0	0	3(4.7)	4(6.5)
尿中ブドウ糖陽性	1(6.7)	0	2(3.1)	3(4.8)
血中コレステロール増加	1(6.7)	0	3(4.7)	0
血中アミラーゼ増加	0	1(7.7)	1(1.6)	2(3.2)
血中ビリルビン増加	0	1(7.7)	2(3.1)	1(1.6)
C-反応性蛋白増加	1(6.7)	0	1(1.6)	3(4.8)
尿中蛋白陽性	0	0	0	3(4.8)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2(3.2)
血中尿酸增加	0	0	1(1.6)	2(3.2)
肝機能検査異常	0	0	0	3(4.8)
赤血球数増加	1(6.7)	0	0	2(3.2)
白血球数減少	0	0	2(3.1)	1(1.6)
血中リン減少	1(6.7)	0	0	2(3.2)
血中リン増加	0	0	2(3.1)	0
血中尿素增加	0	0	0	2(3.2)
尿中血陽性	0	0	0	2(3.2)
体重増加	0	0	2(3.1)	0

例数(%)

以上より申請者は、本剤投与による有効性が確認され、用量間の有効性について検討したところ、PASI 75 反応割合は、12 週目では 90 mg 群の方が 45 mg 群に比べて 8.3% 高かったが、PASI 50 反応割合は 45 mg 群及び 90 mg 群でほぼ一致しており、いずれの用量でも臨床的に意義のある皮膚病変の改善がほとんどの患者で得られる可能性が示唆されたことなどから、本剤の臨床推奨用量としては 45mg が妥当と判断したこと、一方、海外試験では 90mg 群における体重 100kg 超の被験者の本薬の血清中トラフ濃度及び PASI75 反応割合は 100kg 以下の被験者と比べ低下する傾向にあることが示されていることなども踏まえ、体重が 100kg を超える患者には 90mg を投与することができるとすることが適切と判断した旨を説明している。

(2) 外国人患者を対象とした試験

1) 単回静脈内投与試験 (5.3.3.2.2: C0379T01<2001年4月～2002年8月>)

中等症から重症の尋常性乾癬患者（目標症例数 23 例 <0.09 及び 0.27mg/kg 群各 4 例、0.9、4.5 及び 18 mg/kg 群各 5 例>）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態に関しては「(i) 臨床薬理試験」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.09、0.27、0.90、4.5 及び 18 mg/kg¹⁵を静脈内に 2 時間以上かけて単回投与することとされ、低用量群より開始し、安全性確認後に次用量群に移行することとされた。評

¹⁵ 本試験は、本剤用量 0.1、0.3、1.0、5.0 及び 20 mg/kg として実施されたが、臨床試験終了後に抗体濃度の算出に用いる吸光度係数が $1.40 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{cm}^{-1}$ から $1.54 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{cm}^{-1}$ に補正されたことに伴い、本剤濃度が修正された。

価期間は投与後 16 週間とされた。

総投与症例 18 例¹⁶ (0.09 及び 0.27mg/kg 群各 4 例、0.9 及び 4.5mg/kg 群各 5 例) 全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性の評価項目の 1 つである PASI スコアのベースラインからの改善率 (平均値±標準偏差) は、投与 12 週では、0.09、0.27、0.9 及び 4.5mg/kg 群の順で、それぞれ 68.5±25.1、54.3±49.1、73.6±20.0 及び 97.1±4.9%、投与 16 週ではそれぞれ 58.1±32.5、50.0±45.0、80.4±18.9 及び 94.9±7.2% であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、全症例 (18/18 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、4.5mg/kg 群で 1 例 (椎間板ヘルニア) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は 0.9mg/kg 群の 2 例及び 4.5mg/kg 群の 1 例を除くすべての症例に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた副作用は、リンパ球数減少 (0.09mg/kg 群 3 例、0.27mg/kg 群 3 例、0.9 mg/kg 群 2 例、4.5mg/kg 群 2 例) 及び頭痛 (0.09mg/kg 群 1 例、0.27mg/kg 群 3 例、0.9 mg/kg 群 1 例、4.5mg/kg 群 1 例) であった。

2) 単回皮下投与試験 (5.3.3.2.3: C0379T02<2002 年 6 月～2003 年 5 月>)

中等症から重症の尋常性乾癬患者 (目標症例数 20 例<本剤 0.27、0.675、1.35、2.7 mg/kg 及びプラセボ群各 4 例>) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態に関しては「(i) 臨床薬理試験」の項参照)。

用法・用量は、コホート 1 では本剤 0.27mg/kg (4 例) 又はプラセボ (1 例)、コホート 2 では本剤 0.675mg/kg (4 例) 又はプラセボ (1 例)、コホート 3 では本剤 1.35mg/kg (4 例) 又はプラセボ (1 例)、コホート 4 では本剤 2.7mg/kg (4 例) 又はプラセボ (1 例)¹⁷を単回皮下投与することとされ、安全性を確認後に次用量コホートに移行することとされた。評価期間は投与後 24 週間とされた。

総投与症例 21 例 (0.27mg/kg 群 5 例、0.675、1.35、2.7mg/kg 群及びプラセボ各 4 例) 全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性の評価項目の 1 つである PASI スコアのベースラインからの改善率 (平均値±標準偏差) は、投与 12 週目では 0.27、0.675、1.35、2.7mg/kg 及びプラセボ群の順で、それぞれ 53.1±26.0、76.7±13.3、57.3±11.3、85.4±8.0 及び 43.4±27.4% であり、投与 24 週目ではそれぞれ 25.1±32.8、33.2±45.1、44.9±27.5、76.5±10.2 及び -5.0±52.6% であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、0.27mg/kg 群 100% (5/5 例)、0.675mg/kg 群 75% (3/4 例)、1.35mg/kg 群 75% (3/4 例)、2.7mg/kg 群 100% (4/4 例)、プラセボ群 100% (4/4 例) に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、0.27mg/kg 群 100% (5/5 例)、0.675 mg/kg 群 75% (3/4 例)、1.35 mg/kg 群 50% (2/4 例)、2.7 mg/kg 群 100% (4/4 例)、プラセボ群 75% (3/4 例) に認められ、いずれかの群で 2 例

¹⁶ 18mg/kg 群は、治験実施計画書の改訂により検討されなかった。

¹⁷ 本試験は、本剤用量 0.3、0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg として実施されたが、臨床試験終了後に抗体濃度の算出に用いる吸光度係数が 1.40 (mg/mL)⁻¹cm⁻¹ から 1.54 (mg/mL)⁻¹cm⁻¹ に補正されたことに伴い、本剤濃度が修正された。

以上認められた副作用は、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（0.27mg群3例、0.675mg/kg群1例、1.35mg/kg群0例、2.7mg/kg群1例、プラセボ群1例）であった。

3) 第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: C0379T04<2003年6月～2005年3月>）

中等症から重症の局面型乾癬患者（目標症例数300例<各群60例>）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、表16のとおり、本剤45mg、90mg¹⁸又はプラセボを皮下投与することとされた。安全性及び有効性評価期間はそれぞれ投与後32週間及び投与後36週間とされた。

なお、T01試験では0.27mg/kg群の2/4例がPASI75反応を達成したこと、本剤皮下投与時のバイオアベイラビリティ（約62.5%）及び乾癬患者の体重（平均値約95kg）を考慮し、本試験の最低用量は、皮下投与の固定用量として45mgとすることとされた。また、T01及びT02試験においてAUC_∞が450 μg·day/mL超又はC_{max}が27 μg/mL超であった被験者でPASI75反応に達していたことから、当該AUC_∞及びC_{max}に及ぶ用量範囲となるよう、両試験結果を用いたコンパートメントモデル解析により、45mg（単回）に加え、90mg（単回）、180mg（45mg/週×4回反復）及び360mg（90mg/週×4回反復）を設定することとされた。

表16 各群の本剤投与スケジュール

	0週目	1、2、3週目	16週目	20週目
45mg 単回投与群	本剤45mg	プラセボ	本剤45mg又はプラセボ*	プラセボ
90mg 単回投与群	本剤90mg	プラセボ	本剤90mg又はプラセボ*	プラセボ
45mg 反復投与群	本剤45mg	本剤45mg	本剤45mg又はプラセボ*	プラセボ
90mg 反復投与群	本剤90mg	本剤90mg	本剤90mg又はプラセボ*	プラセボ
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	本剤90mg

a：相対PGA（医師総合評価）が3以上の被験者では本剤を、3未満の被験者ではプラセボを投与することとされた。

割付症例320例（各群64例）が有効性解析対象とされ、治験薬が投与されなかつた2例（45mg単回群及び90mg単回群各1例）を除き、割付前に誤ってプラセボ投与を受けた1例を加えた319例が安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与12週目のPASI75反応割合は、45mg単回投与群51.6%（33/64例）、90mg単回投与群59.4%（38/64例）、45mg反復投与群67.2%（43/64例）、90mg反復投与群81.3%（52/64例）、プラセボ群1.6%（1/64例）であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高い改善を示した（p<0.001 Chochran-Mantel-Haenzelのχ²検定法による対比較）。

0から36週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg単回投与群95.2%（60/63例）、90mg単回投与群87.5%（56/64例）、45mg反復投与群87.3%（55/63例）、90mg反復投与群72.6%（45/62例）、プラセボ→90mg（20週以降）群51.0%（25/49例）及びプラセボ群（20週まで）71.6%（48/67例）に認められた。死亡例は認められなかつた。重篤な有害事象は、45mg単回投与群4.8%（3/63例）（急性精神病、蜂巣炎、肋骨骨折各1例）、90mg単回投与群4.7%（3/64例）（心筋梗塞、腹部ヘルニア、冠動脈疾患各1例）、45mg反復投与群3.2%（2/63例）（脳血管発作、胸痛各1例）、90mg反復投与群8.1%（5/62例）（尿路感染、急性心筋梗塞/ウイルス感染、子宮平滑筋腫、肺炎/うつ血性心不全、急性精神病/多物質依存各1例）、プラセボ→90mg（20

¹⁸ 本試験は、本剤用量50及び100mgとして実施されたが、臨床試験終了後に抗体濃度の算出に用いる吸光度係数が1.40(mg/mL)⁻¹cm⁻¹から1.54(mg/mL)⁻¹cm⁻¹に補正されたことに伴い、本剤濃度が修正された。

週以降) 群 2.0% (1/49 例) (肝酵素上昇) 及びプラセボ群 1.5% (1/67 例) (乾癬) に認められ、蜂巣炎、心筋梗塞、冠動脈疾患、脳血管発作、尿路感染、急性心筋梗塞、ウイルス感染、肺炎、うつ血性心不全及び肝酵素上昇は治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は、冠動脈疾患、うつ血性心不全、急性精神病及び多物質依存が未回復であったが、その他は回復した。投与中止に至った有害事象は 45mg 単回投与群 14.3% (9/63 例)、90mg 単回投与群 1.6% (1/64 例)、45mg 反復投与群 1.6% (1/63 例)、90mg 反復投与群 1.6% (1/62 例)、プラセボ群 3.0% (2/67 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は乾癬であった (45mg 単回投与群 2 例、プラセボ群 2 例)。

副作用は、45mg 単回投与群 74.6% (47/63 例)、90mg 単回投与群 68.8% (44/64 例)、45mg 反復投与群 63.5% (40/63 例)、90mg 反復投与群 48.4% (30/62 例)、プラセボ→90mg (20 週以降) 群 24.5% (12/49 例) 及びプラセボ群 (20 週まで) 46.3% (31/67 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用

基本語	プラセボ (0~20 週)	プラセボ→ 90mg (20 週以 降)	45mg 単回投与 群	90mg 単回投与 群	45mg 反復投与 群	90mg 反復投与 群
鼻咽頭炎	5 (7.5)	0	5 (7.9)	7 (10.9)	3 (4.8)	5 (8.1)
上気道感染	4 (6.0)	0	7 (11.1)	5 (7.8)	6 (9.5)	3 (4.8)
尿路感染	0	0	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.3)	3 (4.8)
関節痛	0	2 (4.1)	5 (7.9)	3 (4.7)	0	3 (4.8)
筋肉痛	0	0	4 (6.3)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
関節炎	4 (6.0)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
そう痒症	1 (1.5)	0	7 (11.1)	3 (4.7)	1 (1.6)	2 (3.2)
頭痛	8 (11.9)	0	12 (19.0)	9 (14.1)	0	10 (16.1)
下痢	0	0	2 (3.2)	0	4 (6.3)	1 (1.6)
悪心	2 (3.0)	0	1 (1.6)	3 (4.7)	2 (3.2)	4 (6.5)
例数 (%)						

4) 第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.4.1: C0743T10<2005 年 12 月～2007 年 9 月>)

活動性の関節炎を有する関節症性乾癬患者 (目標症例数 140 例<各群 70 例>) を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、Group I (本剤→プラセボ群) では 0、1、2、3 週に本剤 90mg¹⁹を皮下投与後、12 及び 16 週にプラセボを皮下投与することとされ、Group II (プラセボ→本剤群) では 0、1、2、3 週にプラセボを皮下投与後、12 及び 16 週に本剤 90mg¹⁹を皮下投与することとされた。有効性及び安全性評価期間は投与後 36 週間とされた。

総投与症例 146 例 (本剤→プラセボ群 76 例、プラセボ→本剤群 70 例) 全例が、安全性解析及び有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である 12 週目の ACR20 反応割合は、本剤群では 42.1% (32/76 例) であり、プラセボ群の 14.3% (10/70 例) と比べ有意に高かった ($p<0.001$)。

0 から 12 週目までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 60.5% (46/76 例) 107 件及びプラセボ群 62.9% (44/70 例) 89 件に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 0% (0/76 例) 0 件及びプラセボ群 4.3% (3/70 例) 3 件 (心筋梗塞、出血性胃潰瘍及

¹⁹ 本治験期間中に、本治験では使用されなかった他の治験薬で、バイアル中に微粒子状の物質が含まれていたことが判明した。本剤凍結乾燥製剤も、この治験薬と同じ時期に同じ場所で充填されたため、被験者の安全確保のための予防策として、投与前調製時にろ過処置を追加した。調製後の本剤容量は、ろ過処置により約 0.70 mL (本剤 63 mg に相当) となった。Group I の 76 例中 59 例は、4 回すべてろ過処置後の本剤 (63 mg) の投与を受け、残る 17 例中 3 例は 4 回のうちの一部でろ過処置後の本剤 (63 mg) の投与を受けた。また、Group II の 70 例では、12 週目に 57 例及び 16 週目に 55 例がろ過処置後の本剤 (63 mg) の投与を受けた。

び胸痛)に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰はすべて回復であつた。中止に至つた有害事象は、本剤群 1.3% (1/76 例) 1 件 (妊娠) 及びプラセボ群 5.7% (4/70 例) 4 件 (乾癬性関節症 2 件、胸痛及び乾癬各 1 件) に認められ、プラセボ群の胸痛及び乾癬性関節症各 1 件は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はプラセボ群の乾癬 1 件が未回復であつたが、その他の症例はいずれも回復であった。

0 から 36 週目までの有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤→プラセボ群 76.3% (58/76 例) 204 件及びプラセボ→本剤群²⁰ 63.2% (36/57 例) 90 件に認められた。死亡例は認められなかつた。12 週から 36 週に発現した重篤な有害事象は、本剤群 (プラセボから本剤に切り替えた被験者を含む) 7.9% (6/76 例) 10 件及びプラセボ→本剤群 (本剤投与を受けなかつた被験者) 1.8% (1/57 例) 1 件 (骨盤腔内腫瘍) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は出血性脳卒中 1 例を除きすべて回復であった。中止に至つた有害事象は、本剤群 3.9% (3/76 例) 3 件 (腹痛、基底細胞癌及び出血性脳卒中各 1 件) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されず、転帰は出血性脳卒中の 1 例を除き回復であった。

36 週目までの副作用は、本剤→プラセボ群 55.3% (42/76 例) 111 件及びプラセボ→本剤群 45.6% (26/57 例) 61 件に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は、表 18 のとおりであつた。

表 18 いずれかの群で 5%以上に発現した副作用

基本語	プラセボ群 (0~12 週)	プラセボ→本剤群 (12~36 週)	本剤群 (0~36 週)
上気道感染	4 (5.7)	5 (8.8)	7 (9.2)
鼻咽頭炎	3 (4.3)	3 (5.3)	6 (7.9)
インフルエンザ	4 (5.7)	1 (1.8)	1 (1.3)
下痢	1 (1.4)	1 (1.8)	4 (5.3)
悪心	0	3 (5.3)	2 (2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1 (1.8)	4 (5.3)
頭痛	3 (4.3)	1 (1.8)	4 (5.3)
例数 (%)			

5) 第III相臨床試験 (5.3.5.1.3: C0743T08<2005 年 12 月～継続中 (2009 年 3 月カットオフ) >)

中等症から重症の局面型乾癬患者 (目標症例数 750 例<各群 250 例>) を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施され、152 週時まで (2009 年 3 月) の中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 45 mg、90 mg 又はプラセボを図 2 のとおり皮下投与することとされた。52 週目からは長期継続期間とされ、52 週目と同じ用量及び投与間隔で投与を継続することとされた。40 週目にプラセボ投与に割り付けられた症例は、PASI スコア判定で治療効果消失を認めた場合に本剤の投与を 12 週間隔で再開することとされた。

なお、T04 試験において、12 週目の PASI 75 反応割合は、45 mg (単回) 群、90 mg (単回) 群、180 mg (45 mg/週 × 4 回反復) 群及び 360 mg (90 mg/週 × 4 回反復) 群で、それぞれ 51.6%、59.4%、67.2% 及び 81.3% であり、この範囲で用量を倍増するごとに PASI 75 反応割合が約 10%ずつ増加するという用量反応関係が認められたことから、海外第III相試験 (T08 及び T09 試験) における用量は、T04 試験で検討した用量の中間の曝露量である 90mg 及び 180mg に相当する「45mg 又は 90mg を 4 週間隔で 2 回皮下投与」を初期用法用量とすることとされた。また、T04 試験では投与

²⁰ 本剤投与への切替え以降 12 から 36 週目。

約 12 週後に有効性がピークに達したことから、初期用法用量後の投与間隔は 12 週と設定することとされた。

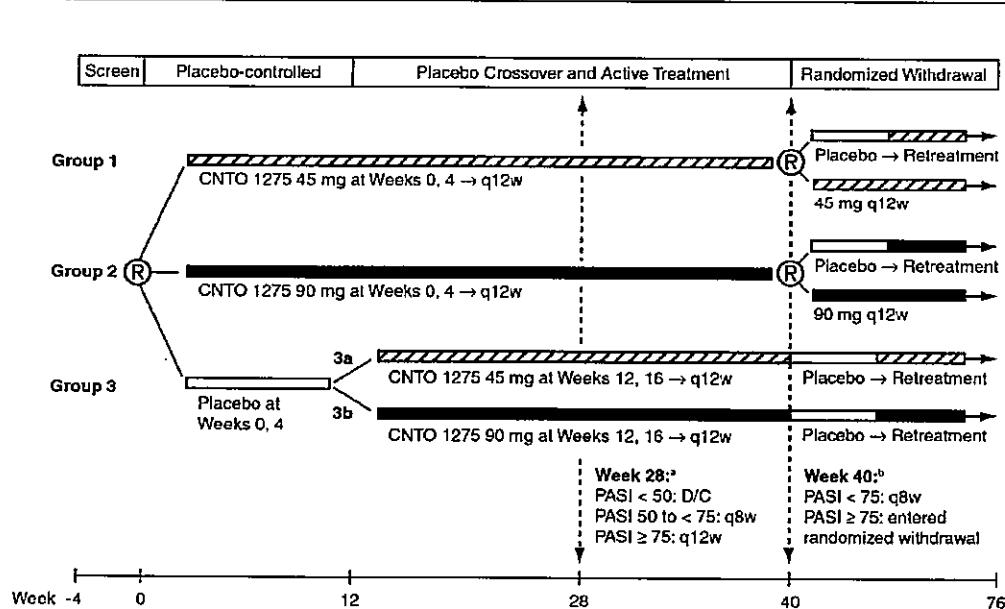


図 2 海外 T08 試験の治験デザイン及び投与スケジュール

Group 1 : 45mg 群、Group 2 : 90mg 群、Group 3 : プラセボ群、D/C : 中止、Ⓐ : ランダム化、q8w : 8 週間隔、q12w : 12 週間隔、CNTO 1275 : 本剤。

a : 投与 28 週目に、すべての Group の無効例は治験薬投与を中止し、部分奏効例は 8 週間隔投与を開始し、奏効例は 12 週間隔投与を継続した。

b : 投与 40 週目の奏効例のうち、Group 1 及び 2 で 12 週間隔投与を受けていた被験者はプラセボ投与への切替え又は本剤の 12 週間隔投与の継続（用量の変更なし）にランダム化割り付けされ、Group 3 の被験者はプラセボ投与へ切り替えた。治療効果消失が認められた場合、プラセボ投与を受けていた被験者は本剤の再投与を受けた（用量は 40 週目以前と同じ）。すべての Group で無効例及び部分奏効例は 8 週間隔投与を開始した。8 週間隔投与を受けていた被験者は 8 週間隔投与を継続した。

割付症例 766 例（45mg 群<図 2 Group 1>255 例、90mg 群<図 2 Group 2>256 例及びプラセボ群<図 2 Group 3a または b>255 例）が有効性の主たる解析対象とされ、治験薬が投与されなかった 1 例（90 mg 群）を除いた 765 例が安全性解析の対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週目の PASI75 反応割合（%）は、表 19 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定法による対比較）。また、副次評価項目である PASI50 反応割合及び PASI90 反応割合は表 19 のとおりであった。

表 19 投与 12 週における PASI 反応割合

	プラセボ群	45 mg 群	90mg 群
PASI50 反応割合	10.2 (26/255)	83.5 (213/255)	85.9 (220/256)
PASI75 反応割合	3.1 (8/255)	67.1 (171/255)	66.4 (170/256)
PASI90 反応割合	2.0 (5/255)	41.6 (106/255)	36.7 (94/256)

% (例数)

0 から 12 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群 57.6% (147/255 例) 302 件、90mg 群 51.4% (131/255 例) 269 件、プラセボ群 48.2% (123/255 例) 224 件に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、45 mg 群 2 例（脳血管発作、高血圧各 1 例）、90

mg 群 4 例（播種性帶状疱疹、蜂巣炎、冠動脈疾患、乾癬各 1 例）、プラセボ群 2 例（精神病性障害、肺炎各 1 例）に認められ、冠動脈疾患以外の事象は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰はいずれも回復した。投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 0.4% (1/255 例)（脳血管発作）、90 mg 群 1.6% (4/255 例)（播種性帶状疱疹、蜂巣炎、妊娠、消化不良各 1 例）、プラセボ群 2.4% (6/255 例)（乾癬、剥脱性皮膚炎各 2 例、精神病性障害、全身性皮疹各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は妊娠を除いて否定されなかつたが、転帰は妊娠を除き回復であった。

副作用は、45mg 投与群 35.3% (90/255 例) 163 件、90mg 投与群 30.6% (78/255 例) 162 件及び プラセボ群 27.1% (69/255 例) 125 件に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した副作用は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で 2% 以上に発現した副作用 (12 週まで)

基本語	プラセボ群	45mg 群	90mg 群
上気道感染	9 (3.5)	11 (4.3)	12 (4.7)
鼻咽頭炎	8 (3.1)	9 (3.5)	9 (3.5)
頭痛	5 (2.0)	12 (4.7)	11 (4.3)
浮動性めまい	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.2)
疲労	3 (1.2)	4 (1.6)	6 (2.4)
注射部位紅斑	2 (0.8)	0	7 (2.7)
関節痛	6 (2.4)	4 (1.6)	6 (2.4)
例数 (%)			

0 から 152 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群²¹ 92.1% (348/378 例) 2481 件、90mg 群²² 90.9% (341/375 例) 2400 件に認められた。死亡例はプラセボ→90mg 群で 2 例（呼吸不全/肺炎/慢性肝不全/大腸炎、自殺既遂）、90mg 群で 1 例（腸管穿孔）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、45mg 群 7.9% (30/378 例)、90mg 群 10.1% (38/375 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、冠動脈疾患 (90mg 群で 7 例)、前立腺癌 (45mg 群で 3 例)、蜂巣炎 (90mg 群で 2 例)、骨髄炎 (90mg 群で 2 例)、心筋梗塞 (90mg 群で 2 例)、脳血管発作 (45mg 群で 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は、0 から 152 週目までは、45mg 群 6.9% (26/378 例)、90mg 群 6.4% (24/375 例) に認められた。

副作用は、45mg 投与群 62.4% (236/378 例) 1116 件、90mg 投与群 62.9% (236/375 例) 1073 例に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した副作用は表 21 のとおりであった。

²¹ 152 週までに本剤 45mg 投与を受けた集団 (Group 1 及び Group 3a)。ただし、Group 3a は本剤投与へ切り替えた 12 週目以降。
²² 152 週までに本剤 90mg 投与を受けた集団 (Group 2 及び Group 3b)。ただし、Group 3b は本剤投与へ切り替えた 12 週目以降。

表 21 いずれかの群で 2%以上に発現した副作用（152 週まで）

基本語	45mg 投与群	90mg 投与群
鼻咽頭炎	35 (9.3)	45 (12.0)
上気道感染	69 (18.3)	64 (17.1)
副鼻腔炎	21 (5.6)	18 (4.8)
インフルエンザ	17 (4.5)	16 (4.3)
胃腸炎	19 (5.0)	14 (3.7)
気管支炎	16 (4.2)	15 (4.0)
咽頭炎	9 (2.4)	9 (2.4)
尿路感染	10 (2.6)	7 (1.9)
関節痛	27 (7.1)	19 (5.1)
乾癬性関節症	9 (2.4)	4 (1.1)
関節炎	9 (2.4)	6 (1.6)
背部痛	9 (2.4)	12 (3.2)
四肢痛	6 (1.6)	8 (2.1)
下痢	8 (2.1)	14 (3.7)
口腔咽頭痛	6 (1.6)	9 (2.4)
鼻閉	5 (1.3)	8 (2.1)
頭痛	29 (7.7)	22 (5.9)
浮動性めまい	11 (2.9)	11 (2.9)
注射部位紅斑	14 (3.7)	19 (5.1)
疲労	15 (4.0)	10 (2.7)
寝汗	9 (2.4)	7 (1.9)
咳嗽	12 (3.2)	11 (2.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.9)	8 (2.1)
不眠症	8 (2.1)	8 (2.1)
高血圧	17 (4.5)	16 (4.3)
例数 (%)		

6) 第III相試験（5.3.5.1.4: C0743T09 試験<2006年3月～継続中（2008年8月カットオフ）>）

中等症から重症の局面型乾癬患者（目標症例数 1200 例<各群 400 例>）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施され、100 週時まで（2008 年 8 月）の中間報告が提出された。

用法・用量は、本剤 45 mg、90 mg 又はプラセボを図 3 のとおり皮下投与することとされた。52 週目からは長期継続期間とされ、非盲検下で治験担当医師の判断に基づき各被験者の用法用量の調節を行った。投与期間は最大 264 週とされた。

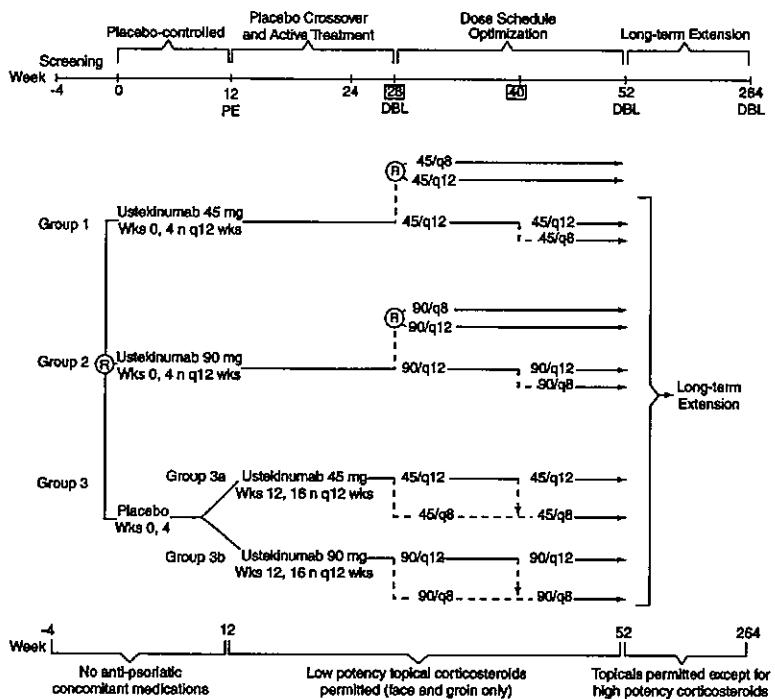


図 3 海外 T09 試験の治験デザイン及び投与スケジュール

Group 1 : 45mg 群、Group 2 : 90mg 群、Group 3 : プラセボ群、Ⓐ : ランダム化、PE : プライマリーエンドポイント、DBL : データベース固定、Ustekinumab : 本剤、Placebo : プラセボ、q8 : 8 週間隔、q12 : 12 週間隔。

28 週 : すべての Group において無効例に対し治験薬投与を中止した。Group 1 及び 2 の部分奏効例について 8 週間隔投与又は 12 週間隔投与にランダム化割り付けした。Group 3 の部分奏効例について 8 週間隔投与を開始した。

40 週 : すべての Group において、28 週目の奏効例が無効例又は部分奏効例となった場合、8 週間隔投与を開始した。

割付症例 1230 例 (45mg 群<図 3 Group 1>409 例、90mg 群<図 3 Group 2>411 例及びプラセボ群<図 3 Group 3a または b>各 205 例) が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週目の PASI75 反応割合 (%) は、表 22 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高かった ($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定法による対比較)。また、副次評価項目である PASI50 反応割合及び PASI90 反応割合は表 22 のとおりであった。

表 22 投与 12 週における PASI 反応割合

	プラセボ群	45 mg 群	90mg 群
PASI50 反応割合	10.0 (41/410)	83.6 (342/409)	89.3 (367/411)
PASI75 反応割合	3.7 (15/410)	66.7 (273/409)	75.7 (311/411)
PASI90 反応割合	0.7 (3/410)	42.3 (173/409)	50.9 (209/411)
% (例数)			

0 から 12 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群 53.1% (217/409 例) 402 件、90mg 群 48.7% (200/411 例) 408 件、プラセボ群 49.8% (204/410 例) 365 件に認められた。重篤な有害事象は、45 mg 群 2.0% (8/409 例)（椎間板突出 2 例、狭心症、腎結石症、漿液腫、指炎、坐骨神経痛、鎖骨骨折各 1 例）、90 mg 群 1.2% (5/411 例)（うつ血性心筋症、良性髄膜腫、蜂巣炎、アルコール離脱症候群、高血圧/動悸/心室性期外収縮/回転性めまい各 1 例）、プラセボ群 2.0% (8/410 例)（蜂巣炎 2 例、肝の悪性新生物/腹水、喘息、頸腕症候群、胸痛、乾癬性関節症、毛孔性紅色粒糠疹各 1 例）に認められ、45mg 群の椎間板突出 2 例、狭心症、腎結石症、漿液腫、90mg 群の良性髄膜腫、アルコール離脱症候群、プラセボ群の肝の悪性新生物/腹水、頸腕症候群、胸痛、

毛孔性紅色粬糠疹以外の事象は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は 90mg 群のうつ血性心筋症（死亡）、プラセボ群の肝の悪性新生物/腹水、乾癬性関節症（いずれも未回復）を除いて回復であった。投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 0.2% (1/409 例) 1 件（好中球減少症）、90 mg 群 1.5% (6/411 例) 10 件（肺炎、基底細胞癌、肝炎、良性腫膜腫、高血圧/動悸/心室性期外収縮/回転性めまい、アルコール乱用/アルコール離脱症候群各 1 例）及びプラセボ群 1.7% (7/410 例) 7 件（乾癬 2 例、膿疱性乾癬、蜂巣炎、妊娠、腹水、乾癬性関節症各 1 例）に認められ、プラセボ群の妊娠、腹水、90mg 群の基底細胞癌、良性腫膜腫、アルコール乱用/アルコール離脱症候群以外は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はプラセボ群の腹水、膿疱性乾癬、乾癬性関節症を除いて回復であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群 34.5% (141/409 例)、90mg 群 32.8% (135/411 例) 及びプラセボ群 29.5% (121/410 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上に認められた副作用は表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で 2% 以上に認められた副作用（12 週まで）

基本語	プラセボ群	45mg 投与群	90mg 投与群
鼻咽頭炎	18 (4.4)	15 (3.7)	13 (3.2)
上気道感染	8 (2.0)	10 (2.4)	7 (1.7)
下痢	8 (2.0)	7 (1.7)	10 (2.4)
頭痛	12 (2.9)	19 (4.6)	13 (3.2)
疲労	8 (2.0)	11 (2.7)	10 (2.4)
関節痛	5 (1.2)	12 (2.9)	8 (1.9)

例数 (%)

0 から 100 週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群²³ 90.4% (548/606 例) 2883 件、90mg²⁴ 群 90.4% (548/606 例) 2956 件に認められた。死亡例はプラセボ→45mg 群で 1 例（誤嚥）、プラセボ→90mg 群で 1 例（転移性腎癌）及び 90mg 群で 2 例（ショック、うつ血性心筋症）認められ、うつ血性心筋症を除き治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、45mg 群で 10.1% (61/606 例)、90mg 群で 9.2% (56/606 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上発現した事象は表 24 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は 45mg 群 2.5% (15/606 例)、90mg 群 2.6% (16/606 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、45mg 群 3.3% (20/606 例)、90mg 群 5.4% (33/606 例) に認められた。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、45mg 群 62.9% (381/606 例)、90mg 群 63.7% (386/606 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上に認められた副作用は表 25 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で 2 例以上発現した重篤な有害事象（100 週まで）

基本語	45mg 投与群	90mg 投与群
冠動脈疾患	4 (0.7)	1 (0.2)
不安定狭心症	2 (0.3)	2 (0.3)
心筋梗塞	2 (0.3)	1 (0.2)
前立腺癌	1 (0.2)	2 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.3)	1 (0.2)
憩室炎	1 (0.2)	2 (0.3)
腹痛	2 (0.3)	0
胸痛	2 (0.3)	6 (1.0)
腎結石症	3 (0.5)	1 (0.2)
腎盂痛	1 (0.2)	2 (0.3)
椎間板突出	4 (0.7)	0

例数 (%)

²³ 100 週までに本剤 45mg 投与を受けた集団（Group 1 及び Group 3a）。

²⁴ 100 週までに本剤 90mg 投与を受けた集団（Group 1 及び Group 3a）。

表25 いずれかの群で2%以上に認められた副作用(100週まで)

基本語	45mg 投与群	90mg 投与群
鼻咽頭炎	93 (15.3)	101 (16.7)
上気道感染	96 (15.8)	90 (14.9)
インフルエンザ	34 (5.6)	38 (6.3)
気管支炎	28 (4.6)	23 (3.8)
副鼻腔炎	20 (3.3)	27 (4.5)
胃腸炎	23 (3.8)	21 (3.5)
咽頭炎	7 (1.2)	12 (2.0)
尿路感染	9 (1.5)	13 (2.1)
口腔ヘルペス	13 (2.1)	7 (1.2)
背部痛	19 (3.1)	25 (4.1)
関節痛	33 (5.4)	36 (5.9)
筋肉痛	11 (1.8)	14 (2.3)
四肢痛	13 (2.1)	10 (1.7)
骨格筋痛	12 (2.0)	6 (1.0)
胸痛	4 (0.7)	17 (2.8)
下痢	25 (4.1)	23 (3.8)
そう痒症	11 (1.8)	16 (2.6)
寝汗	5 (0.8)	14 (2.3)
疲労	24 (4.0)	20 (3.3)
注射部位紅斑	22 (3.6)	25 (4.1)
頭痛	46 (7.6)	38 (6.3)
浮動性めまい	10 (1.7)	16 (2.6)
咳嗽	22 (3.6)	27 (4.5)
咽喉頭疼痛	14 (2.3)	20 (3.3)
高血圧	25 (4.1)	29 (4.8)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 尋常性乾癬、関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性について

機構は、尋常性乾癬、関節症性乾癬の局面型皮疹に対する本剤の有効性は提出された試験成績により示されていると判断する。

2) 関節症性乾癬の関節症状に対する有効性について

機構は、関節症性乾癬においては皮膚症状と同様に関節症状の治療も重要と考えられるのに対し、国内 JPN-02 試験では疼痛 VAS による評価が行われているのみであること、海外においても関節症状に対する本剤の有効性は検証されていないことから、本剤投与により関節症状に対しどの程度の有効性を期待し得るのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、国内 JPN-02 試験において、治験責任医師又は治験分担医師により 0 週目の評価時に関節症状を有すると確認された被験者 22 例（プラセボ群 3 例、45mg 群 6 例、90mg 群 13 例）について疼痛 VAS 値を評価した結果、投与 12 週目のベースラインからの変化量の中央値（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 1.0 (8.0 ± 13.00)、45mg 群-41.0 (-38.5 ± 28.93)、90mg 群-10.0 (-9.3 ± 18.23) であり、検討した被験者数は少ないものの、本剤投与により関節疼痛が軽減する傾向がみられていること、また、活動性関節炎を有する関節症性乾癬患者を対象に関節炎の症状及び徵候に対する本剤の有効性を検討した海外第 II 相臨床試験（T10 試験）において、主要評価項目として投与 12 週目の ACR20 反応割合を評価した結果、プラセボ群 14.3% (10/70 例) に比べ、本剤群 42.1% (32/76 例) で有意に高く ($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)、本剤の関節症状に対する有効性が示唆されており、この成績は、アグリムマブ及びインフリキシマブの活

活動性関節症性乾癬患者を対象とした海外第 II 相及び第 III 相試験成績と比べて大きな違いはないと考えられること（表 26）を説明した。

表 26 海外における本剤及び他の生物製剤の関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験における有効性の比較

試験の概要	本剤		インフリキシマブ		アダリムマブ						
薬剤名			第 II 相臨床試験 (IMPACT)	第 III 相臨床試験 (IMPACT2)	第 III 相臨床試験 (M02-518 試験)	第 III 相臨床試験 (M02-570 試験)					
主な投与方法	本剤 90 mg (63 mg)*又はプラセボを 0, 1, 2 及び 3 週目に皮下投与、その後クロスオーバーし、プラセボ又は本剤 90 mg (63mg)を 12 及び 16 週に皮下投与		インフリキシマブ 5mg/kg 又はプラセボを 0, 2, 6, 14 週に点滴投与	インフリキシマブ 5mg/kg 又はプラセボを 0, 2, 6, 14, 22 週に点滴投与	アダリムマブ 40mg 又はプラセボを隔週皮下投与	アダリムマブ 40mg 又はプラセボを隔週皮下投与					
主要評価項目	ACR 20 反応割合 (12 週)		ACR 20 反応割合 (16 週)	ACR 20 反応割合 (14 週)	ACR 20 反応割合 (12 週)	ACR 20 反応割合 (12 週)					
試験成績											
投与群	プラセボ	本剤 90mg (63mg)	プラセボ → 90 mg (63 mg)*	インフリキシマブ 5 mg/kg	プラセボ	インフリキシマブ 5 mg/kg	プラセボ	アダリムマブ 40 mg	プラセボ	アダリムマブ 40 mg	
被験者数	70	76	55	52	52	100	100	162	151	49	51
ACR 20 反応割合	14.3%	42.1%	50.9%	9.6%	65.4%	11.0%	58.0%	14%	58%	16%	39%
疼痛 VAS 値 (標準偏差)	-13.17 (62.141) ^b	21.38 (65.579) ^b	29.23 (49.817) ^b	-8.7 (7.8) ^b	53.7 (7.7) ^b	-11.8 (109.8) ^b	39.6 (56.1) ^b	-	-	0.2 (23.1) ^c	-15.4 (25.6) ^c

a : プラセボ群から 12 週目に本剤投与に切替えた被験者の 24 週時（本剤へクロスオーバー後 12 週目）の評価、b : 改善率の平均値(標準偏差)、c : 変化量の平均値(標準偏差)

* 本治験期間中に、本治験では使用されなかった他の治験薬でバイアル中に微粒子状の物質が含まれていたことが判明した。本治験に用いた凍結乾燥製剤も、この治験薬と同じ時期に同じ場所で充填されたことから、被験者の安全確保のための予防策として、投与前調製時にろ過処置（孔径 0.22μm）を追加した。調製後の本剤の容量は、ろ過処置により約 0.70mL（本薬 63mg に相当）となった。

さらに申請者は、T10 試験及びアダリムマブ、インフリキシマブの海外試験において、ACR コアセットの 1 つとして測定された疼痛 VAS 値の変化を検討した結果、表 26 のとおり、いずれの試験においても主要評価項目であった ACR20 反応割合を指標とした関節症状の改善効果とともに、疼痛 VAS 値による関節疼痛の改善も同時に認められていることを説明し、以上を踏まえると、国内 JPN-02 試験では疼痛 VAS による評価が行われているのみであるものの、日本人関節症性乾癬患者においても、関節症状に対する本剤の有効性が期待できると考える旨を説明した。

なお申請者は、現在、海外において、活動性関節炎を有する関節症性乾癬患者を対象に関節炎の症状及び徵候の改善、並びに構造的損傷の進展防止に対する本剤（45mg 及び 90mg）の有効性を検証するための第III相試験を 2 試験実施中であることを併せて回答した。

機構は、国内 JPN-02 試験において、疼痛 VAS 値は、関節症性乾癬の診断にかかわらず、0 週目に関節症状を有していた被験者を対象に評価されていることから、関節症性乾癬と診断された被験者での結果についても説明するよう求めた。

申請者は、乾癬患者の関節症状については、通常は乾癬皮疹が先行して、数年が経過した後に関節症状が出現することが多く、国内の乾癬患者統計では初診時に関節症性乾癬と診断されるものは 1.0%にすぎないと報告があること（橋本喜夫、皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる、2004、215-9）、また、1999 年から 2002 年までの 4 年間の日本乾癬学会登録症例集計によると、初診時に関節症性乾癬と診断された患者は 2.0%であるが、関節症状を合併している患者は 7.6%

と報告されていることを踏まえ、国内 JPN-02 試験においては、関節症性乾癬の診断にかかわらず、治験責任医師又は治験分担医師により、関節症状を有すると確認された被験者を対象に疼痛 VAS 値を評価したことを説明した。その上で申請者は、JPN-02 試験に関節症性乾癬として組み入れられた被験者 14 例のうち、0 週時点で関節症状を有し疼痛 VAS が評価された 12 例（プラセボ群 1 例、45 mg 群 4 例、90 mg 群 7 例）における投与 12 週目の疼痛 VAS 値のベースラインからの改善率は、プラセボ群の 1 例では -2.8%、45 mg 群及び 90 mg 群の中央値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 53.00 (27.19±78.451) % 及び 41.67 (29.88±40.205) % であり、被験者数は少ないものの、関節症状を有した 22 例の結果と同様に、本剤投与による関節疼痛の改善が示唆されていると考える旨を説明した。

機構は、本邦における関節症性乾癬の患者数は少数であることから、関節症状に対する本剤の有効性を検証する国内臨床試験の実施が困難であったことは理解できるが、国内 JPN-02 試験においては関節症状についても一定の評価が可能となるよう考慮し、例えば、関節症性乾癬と診断された患者を対象として、各群にほぼ均等となるよう割り付けた上で関節症状の評価を行う、海外試験成績との比較も考慮して、ACR 反応割合等の評価も行う等の計画とすべきであったと考える。一方、海外第Ⅱ相試験の結果から、検証的試験ではないものの ACR 改善評価において本剤の関節症状に対する有効性が示唆されていることに加え、国内 JPN-02 試験において少数例の評価ではあるが疼痛 VAS 値の改善傾向が示されており、本剤及び既存の生物製剤の海外臨床試験から、ACR20 反応割合と疼痛 VAS 値の動向が類似していることが示唆されていることを踏まえれば、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対しても本剤の有効性は期待できるものとして大きな問題はないと考える。ただし、日本人関節症性乾癬患者におけるデータは非常に限られていることから、製造販売後調査において、関節症状が主体でリウマチ内科等で診察された症例については ACR コアセットや DAS による疾患活動性も評価するなどの配慮をした上で、可能な限り関節症状に係るデータを取得すべきであり、今後得られる予定の海外における構造的損傷の進展防止効果等の成績も含めて、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

（2）用法・用量について

1) 用法・用量について

① 通常用量について

国内 JPN-02 試験の結果、主要評価項目である投与 12 週目の PASI 75 反応割合は、90 mg 群 (67.7%) の方が 45 mg 群 (59.4%) に比べて高い傾向がみられたが、PASI 50 反応割合は 45 mg 群 (82.8%) 及び 90 mg 群 (83.9%) でほぼ一致しており、いずれの用量でも臨床的に意義のある皮膚病変の改善がほとんどの患者で得られる可能性が示唆されたことなどから、申請用法・用量における本剤の通常用量は 45mg とされている。

機構は、大部分の乾癬患者で臨床効果が期待できる用量として、本剤 45mg を通常用量に設定することに特段の問題ないと判断した。

② 90mg への增量について

海外 T08 及び T09 試験では、体重増加に伴って血清中本薬濃度が低下し、PASI75 反応割合も低下する傾向がみられ、体重 100kg 超の被験者では 45mg 群と 90mg 群間に有効性の差が認められた

こと、90mg 群の 100kg 超の被験者の PASI75 反応割合や本薬の血清中トラフ濃度等は 45mg 群の 100kg 以下の被験者と同程度であったことなどから、米国、EU 等諸外国における本剤の推奨用量は、100kg 以下の乾癬患者では 45mg、100kg 超の乾癬患者では 90mg とされている。国内 JPN-02 試験においても、体重増加に伴って血清中本薬濃度が低下し、PASI75 反応割合も低下する傾向がみられ、100 kg 超の被験者では血清中本薬濃度の低い傾向が示唆されたこと、また、日本人と外国人における本薬の薬物動態は体重が同一範囲の場合にはほぼ同様と考えられ、100 kg 超の被験者では海外試験と同様の用量反応関係が生じると推測されることから、本邦における申請用法・用量にも、「体重が 100 kg を超える患者には 90 mg を投与することができる」との增量規定が付されている。

しかしながら、機構は、国内試験に組み入れられた体重 100kg 超の被験者は 6 例のみであり、当該患者層への 90 mg 投与を支持するエビデンスは十分とは言えないこと、また、日本人では 100kg 超の患者はまれであることも考慮すると当該用量設定は適切ではないと考える。

一方で、国内 JPN-02 試験の 12 週目の 90mg 群における PASI75 反応割合及び PASI90 反応割合は、45mg 群に比べてそれぞれ 8.3% 及び 10.7% 高く、28 週以降も一貫して 10% 以上高値を示し、かつ両群の安全性には大きな相違はみられなかったこと、さらに、JPN-02 試験（28 週時点）では血清中本薬濃度のトラフ値が定量下限値（0.17 μg/mL）未満であった被験者が、45mg 群で 33.3%、90mg 群で 17.5% と、特に 45mg 群で比較的多く存在し、トラフ濃度が定量下限値未満であった被験者の PASI75 反応割合は 0.17 μg/mL 以上 0.40 μg/mL 未満の被験者に比べて約 30% 低かったこと（「4 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）を勘案すると、45mg 投与では体重が 100kg 超の場合に限らず血清中本薬濃度の不足に伴う効果不十分例の存在が一定例想定されることから、本邦における增量規定は、「1 回 45mg で効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる」とすることが適切と判断した。

ただし、本剤の不応例（ノンレスポンダー）等にも增量が試みられる可能性があることから、增量後の症状の推移を慎重に観察し、增量効果が認められないにもかかわらず、高用量による投与が漫然と継続されることはないと十分な注意喚起を行う必要があると考える。また、增量時の有効性及び安全性については、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。

2) 寛解時における本剤の休薬等の可能性について

機構は、本剤投与による寛解後の投与中止・休薬の可能性、又は休薬期間をおきながら要時に投与を行う間欠投与等の可能性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、海外 T08 試験において、①40 週目の奏効例（PASI スコア改善率が 75% 以上の被験者）を投与継続群又は投与中断群に再ランダム化し、PASI 75 反応消失までの期間を検討したところ、投与中断群の PASI 75 反応割合は、経時に低下し、52 週目（投与中断 12 週後）には 63% となり、52 週目には 70.3% の被験者で PGA スコアが 1 以上增加了こと、②さらに、40 週目の奏効例でプラセボ投与群（すなわち投与中断群）に再ランダム化された被験者を対象に、40 週目の PASI スコア改善率が 75% 以上 90% 未満（45 mg 群 32 例、90 mg 群 45 例）及び 90% 以上（45 mg 群 109 例、90 mg 群 134 例）別に投与中断後の PASI スコア改善率の推移について検討したところ、75% 以上 90% 未満の集団における PASI スコア改善率の平均値及び中央値は 48～52 週目には 75% を下回り、90% 以上の集団でも 60 週目には 75% よりも低下し、より高い PASI スコア改善率を示した被験者で長く PASI スコアが維持されるわけではないことが示唆されたことを説明

し、これらの結果を踏まえると、本剤は継続的に投与することが推奨されると考える旨を説明した。

機構は、本剤では重篤な副作用の発現リスクがあることを踏まえれば、その使用量は必要最小限に留めることが望ましいと考えること、長期にわたり寛解を維持した症例等による検討の余地もあると考えることから、今後、本剤の中止・休薬、要時間欠投与等に係るさらに詳細な検討がなされることが望ましいと考える。また、製造販売後においても、休薬・中止に至った症例、休薬後再投与された症例等の症状の推移等について調査し、情報を十分に集積していくことが重要であると考える。

(3) 効能・効果、臨床的位置づけ等について

1) 効能・効果について

機構は、本剤の検証試験では、前治療薬の使用の有無等に関して特段の規定は設けられておらず、本剤が局所療法抵抗性患者に対する第一選択（すなわち光線療法及びシクロスボリン、エトレチナートなどの既存の全身療法と同列の選択肢としての位置付け）として使用されることも想定して実施されているが、乾癬は一般に致死性の疾患ではないのに対し、本剤投与時には乾癬に対する既承認の生物製剤であるアダリムマブ及びインフリキシマブと同様に、致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現が懸念され、悪性腫瘍の発現リスクも含め長期投与時の安全性は十分に解明されていないことを考慮すると、本剤を光線療法及び既存の全身療法と同列の選択肢として位置付けることは適当ではなく、既承認の生物製剤と同様に、光線療法又は既存の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良のためこれらの治療が施行できない患者等に対する治療薬として位置付けるべきと考える。

なお、光線療法、シクロスボリン又はエトレチナートに対し効果不十分であったと考えられる症例における部分集団解析結果の提示を申請者に求めたところ、以下のように、これらの部分集団の有効性、安全性に全体集団と大きな乖離はないことが回答されている。

国内 JPN-02 試験では、前治療法の乾癬に対する効果についての確認は行わなかったものの、中等症から重症の乾癬患者を対象としていたことを踏まえると、これまでの治療により十分な効果が得られていない被験者が多数を占めていたと推察されることから、シクロスボリン、エトレチナート又は光線療法の治療経験の有無別で部分集団解析を実施した。その結果、有効性については、シクロスボリン、エトレチナート又は光線療法のいずれかの治療経験を有する被験者の PASI75 反応割合は、45 mg 群、90 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 59.6% (31/52 例) 、67.2% (39/58 例) 及び 0% (0/25 例) であり、この結果は全被験者における PASI 75 反応割合 (45 mg 群 : 59.4%、90 mg 群 : 67.7%、プラセボ群 : 6.5%) とほぼ同程度であった。また、シクロスボリン、エトレチナート、光線療法のそれぞれの治療経験の有無別による解析でも、被験者の少ない部分集団ではあるものの、いずれの部分集団においても、全被験者における結果と大きな違いはみられなかった。安全性については、シクロスボリン、エトレチナート、光線療法のそれぞれの治療経験の有無別で、全有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な感染症について検討したところ、各治療経験の有無にかかわらず、有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

さらに海外 T08 及び T09 試験では、前治療法の効果を確認していたことから、シクロスボリン、acitretin（経口レチノイド誘導体、本邦未承認）又は光線療法のいずれかの治療で効果不十分であった被験者における部分集団解析を実施したところ、投与 12 週目の PASI75 反応割合は 45 mg 群、90 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 66.8%（181/271 例）、70.1%（162/231 例）及び 2.2%（6/267 例）であり、この結果は全被験者における PASI 75 反応割合（45 mg 群：66.9%、90 mg 群：72.1%、プラセボ群：3.5%）とほぼ同程度であった。安全性についても、シクロスボリン、acitretin 又は光線療法のいずれかの治療で効果不十分であった被験者と全被験者で大きな相違は認められなかつた。

以上より、機構は、効能・効果を下記のように変更し、効能・効果に関する使用上の注意において、①既存の全身療法（紫外線療法を含む）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、②難治性の皮疹又は関節症状を有する患者を対象とする旨を記載すること、さらに当該適用対象が適確に診断、選択され、適正使用が遵守されるよう、本剤の使用を乾癬の診断及び治療に精通した医師等に限定することが適切と考える。

[効能・効果]	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬
---------	---------------------------------

また、本剤は乾癬の局面型皮疹等に対し高い有効性を示すことが確認されており、既存療法とは作用機序が異なることも踏まえれば、乾癬治療において今後重要な役割を担うものと考えられるが、それ故に安易に使用されることのないよう、リスク・ベネフィットに基づきその必要性が慎重に判断されること、患者自身も本剤のリスクを十分に理解し、適正使用を遵守した上で使用することが重要であると考える。

2) 既存の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

機構は、乾癬に対する既承認の生物製剤であるアダリムマブ及びインフリキシマブはいずれもヒト TNF- α の生物活性を中和する薬剤であるのに対し、本剤はヒト IL-12 及び IL-23 に結合し、その生物活性を中和する薬剤であり、新規の作用機序を有することから、既存の生物製剤と比較した本剤の位置づけについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤とアダリムマブ又はインフリキシマブの有効性を直接比較した試験は国内外ともにないこと、アダリムマブ及びインフリキシマブが国内で乾癬に対する効能・効果を取得したのは 2010 年 1 月であり、現時点では国内の乾癬患者における使用経験が限られていることから、本剤とこれら薬剤との位置づけを明確にすることは困難であるが、これら薬剤との比較を踏まえた本剤の特徴として、①国内で実施された臨床試験成績を比較すると、乾癬皮膚病変に対する本剤の効果はアダリムマブ又はインフリキシマブと同様に高いと考えられること（表 27）、②本剤の安全性プロファイルは、これまでに海外も含めて得られている安全性データベースから良好であることが示されており、現時点では抗 TNF 製剤に比べ特段に懸念すべき安全性上の問題はないと考えられること、③本疾患は慢性に経過し、しばしば長期治療が必要であるが、本剤は 12 週に 1 回の皮下注射により効果が持続し、アダリムマブ及びインフリキシマブに比べて投与頻度が低く、投与方法が簡便であることなどを説明した。さらに、本剤は新規の作用機序を有し、海外

第III相試験結果から、効果不十分のために他の生物製剤の投与を中止した経験を有する被験者集団においても本剤の有効性が示唆されていること、忍容性不良によって他の生物製剤の投与を中止した経験を有する被験者も含め、本剤投与による安全性上の懸念は示されていないこと（表28及び表29）を踏まえると、本剤により、アダリムマブ及びインフリキシマブに対して無効な患者や安全性上の問題で使用できない患者の治療選択肢を広げる可能性も期待されることを併せて説明した。

表27 本邦における本剤及び他の生物製剤の乾癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験における有効性の比較

一般名	本剤	アダリムマブ ^a	インフリキシマブ ^a
対象疾患の重症度	PASI 12 以上 BSA 10%以上	PASI 12 以上 BSA 10%以上	PASI 12 以上 BSA 10%以上
プラセボ対照期間の投与方法	45 mg, 90 mg 又はプラセボを 0, 4 週投与	40 mg, 80 mg 又はプラセボを 2 週ごとに投与 (80mg の負荷投与後, 40 mg を 2 週ごとに投与する群を含む)	5 mg/kg 又はプラセボを 0, 2 及び 6 週に静脈内投与
主要評価項目	12 週目の PASI 75 反応割合	16 週目の PASI 75 反応割合	10 週目の PASI 75 反応割合
申請又は承認用法用量における PASI 75 反応割合	プラセボ 45 mg 6.5% (2/31 例)	プラセボ 80mg 負荷 + 40 mg 59.4% (38/64 例)	プラセボ 5 mg/kg 4.3% (2/46 例) 62.8% (27/43 例) 0% (0/19 例) 68.6% (24/35 例)

a : 公開 CTD, 添付文書より引用

表28 他の生物製剤による治療歴を有する被験者の PASI 50, PASI 75 及び PASI 90 反応割合 (12 週目)

	T08 試験及び T09 試験を統合した成績		
	プラセボ	45 mg	90 mg
生物製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アレファセプト、エファリズマブ）の投与を効果不十分のため中止したことのある患者（例数）	104	81	106
PASI 90 反応割合	1 (1.0%)	32 (39.5%)	38 (35.8%)
PASI 75 反応割合	2 (1.9%)	47 (58.0%)	70 (66.0%)
PASI 50 反応割合	7 (6.7%)	63 (77.8%)	86 (81.1%)
例数 (%)			

表29 他の生物製剤が効果不十分又は忍容性不良の被験者の有害事象の概要 (12 週目まで) (T08 試験及び T09 試験統合)

投薬群	全体			生物製剤に対し効果不十分な患者			忍容性不良の患者		
	プラセボ	45 mg	90 mg	プラセボ	45 mg	90 mg	プラセボ	45 mg	90 mg
投与患者数	665	664	666	104	81	106	25	21	26
平均評価期間（週）	12.0	12.2	12.2	11.9	12.2	12.2	12.3	12.2	12.1
有害事象発現例	324 (48.7)	361 (54.4)	328 (49.2)	54 (51.9)	40 (49.4)	56 (52.8)	14 (56.0)	14 (66.7)	13 (50.0)
重篤な有害事象発現例	10 (1.5)	10 (1.5)	9 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	13 (2.0)	2 (0.3)	10 (1.5)	4 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な感染症発現例	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
例数 (%)									

機構は、乾癬皮膚病変に対する本剤の有効性がアダリムマブ及びインフリキシマブと同様に高いとする申請者の見解に異論はないが、乾癬治療における生物製剤間の位置づけを考える上では、関節症状に対する効果も重要であり、海外で得られる予定の関節破壊の進展防止効果等も踏まえて、本剤の位置づけをさらに検討する必要があると考える。また、安全性については、海外も含め本剤の使用経験は浅いため、今後、製造販売後調査等において十分に情報を集積した上で、本剤のリスクベネフィットバランス及びそれを踏まえた位置づけを明らかにしていく必要があると考える。また、本剤は新規の作用機序を有すること及び海外データを踏まえると、既存の生物製剤で十分な効果が得られない患者に対しても有用性が期待できると考えられるが、本邦では同様

のデータは得られていないことから、製造販売後調査等において検討し、医療現場に情報提供する必要があると考える。一方、本剤効果不十分例に対する他の生物製剤の有効性は現時点では海外においても検討されていないが、当該データも、生物製剤の位置づけ（使い分け）を明確にする上で重要なデータになると思われるため、今後の検討課題と考える。

3) 既存の全身療法との併用、他の生物製剤からの切り替え等について

機構は、難治例等に対しては、シクロスボリン、エトレチナートなどの全身療法又は光線療法と本剤が併用される可能性が想定されるが、これらの併用に係る十分なデータは得られておらず、特に、本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には、免疫抑制作用の増強により感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、また本剤と光線療法との併用時にも、皮膚がんのリスクが増大する可能性が否定できないと考えられることから、併用時には各治療法の安全性を熟慮した上で、リスク・ベネフィットが慎重に判断されるよう、添付文書等において、他の全身療法、光線療法との併用時の安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起することが適切と考える。

また、本剤と免疫状態を変容させる作用を有する他の生物製剤との併用について具体的なエビデンスはないが、関節リウマチ患者において他の生物製剤同士の併用で重篤な感染症の発現率が高まったとの報告があることから、本剤についても他の生物製剤との併用は避けることが望ましいと考える。同様に、他の生物製剤からの切り替え時にも、重篤な感染症等の発現に十分に注意する必要があり、これらについても添付文書等において注意喚起すべきであると考える。

さらに、製造販売後調査においても、全身療法又は光線療法との併用の実態（割合、患者背景、併用期間等）、併用時の安全性・有効性、並びに、他の生物製剤からの切り替えの実態（割合、患者背景、休薬期間等）、切り替え時の安全性・有効性等について慎重に検討し、適正使用に資するよう、得られた情報を適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

（4）安全性について

1) 安全性の概要

国内JPN-02試験の12週目までのプラセボ対照期間と72週目まで及び海外乾癬対象3試験（T04、T08及びT09試験）統合における12週目までのプラセボ対照期間と全報告期間における有害事象の発現状況については、それぞれ表30及び表31のように要約されている。

表 30 国内試験における有害事象発現状況

	JPN-02 試験			
	(12 週目まで)		(72 週目まで)	
	本剤		プラセボ (N=32)	実薬統合 (N=154)
	45mg (N=64)	90mg (N=62)		
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (4.8)	2 (6.3)	13 (8.4)
重篤な有害事象による中止	0	3 (4.8)	1 (3.1)	6 (3.9)
治験薬と関係のある重篤な有害事象	0	3 (4.8)	1 (3.1)	8 (5.2)
すべての有害事象	42 (65.6)	37 (59.7)	21 (65.6)	150 (97.4)
有害事象による中止	0	4 (6.5)	2 (6.3)	6 (3.9)
治験薬と関係のある有害事象	35 (54.7)	28 (45.2)	19 (59.4)	136 (88.3)
例数 (%)				

表31 海外乾癬対象3試験統合における有害事象発現状況

	T04,T08 および T09 試験			
	12週目まで			全報告期間*
	本剤			実薬統合 (N=2266)
	45mg (N=790)	90mg (N=792)	実薬統合 (N=1582)	
死亡	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
重篤な有害事象	13 (1.6)	11 (1.4)	24 (1.5)	10 (1.4)
すべての有害事象	455 (57.6)	409 (51.6)	864 (54.6)	369 (50.4)
有害事象による中止	9 (1.1)	11 (1.4)	20 (1.3)	14 (1.9)
例数 (%)				57 (2.5)

a : 本表においては、T04試験は36週、T08試験は52週まで、T09試験は28週までのデータを統合した。

国内JPN-02試験において、12週目までのプラセボ対照期間における有害事象発現率は、プラセボ群、45mg群、90mg群間で大きな相違はなく、72週目までの有害事象発現率も45mg群と90mg群の用量間でほぼ同様であった。プラセボ対照期間において本剤群で最も発現率が高かった器官別大分類（SOC）は、「臨床検査」（プラセボ群18.8%<6/32例>、45mg群29.7%<19/64例>、90mg群22.6%<14/62例>）、次いで「感染症および寄生虫症」（プラセボ群18.8%<6/32例>、45mg群20.3%<13/64例>、90mg群24.2%<15/62例>）であり、本剤群で比較的よく見られた有害事象（5%以上）は、鼻咽頭炎（プラセボ群9.4%<3/32例>、45mg群15.6%<10/64例>、90mg群16.1%<10/62例>）、血中トリグリセリド増加（プラセボ群3.1%<1/32例>、45mg群10.9%<7/64例>、90mg群0%<0/62例>）、好酸球数増加（プラセボ群3.1%<1/32例>、45mg群4.7%<3/64例>、90mg群6.5%<4/62例>）であった。72週目までの実薬統合群で発現率が最も高かったSOCは「感染症および寄生虫症」68.8%（106/154例）であった。死亡例は認められなかった。プラセボ対照期間における重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群6.3%（2/32例）、45mg群0%（0/64例）、90mg群4.8%（3/62例）で一定の傾向はみられず、72週目までを通して、本剤群で2例以上に認められた重篤な有害事象は白内障（45mg群、90mg群各1例）及び転倒/転落（45mg群、90mg群各1例）であった。

海外乾癬対象3試験統合の12週目までのプラセボ対照期間における有害事象発現率は、プラセボ群、45mg群、90mg群間で大きな相違はなく、全報告期間においても、45mg群と90mg群並びにプラセボ→45mg群とプラセボ→90mg群の用量間でほぼ同様であった。プラセボ対照期間において最も発現率が高かったSOCは各群ともに「感染症および寄生虫症」（プラセボ群22.8%<167/732例>、45mg群26.3%<208/790例>、90mg群24.9%<197/792例>）であり、本剤群で比較的よく見られた有害事象（5%以上）は、鼻咽頭炎（プラセボ群7.9%<58/732例>、45mg群8.4%<66/790例>、90mg群8.0%<63/792例>）、頭痛（プラセボ群4.5%<33/732例>、45mg群5.7%<45/790例>、90mg群5.9%<47/792例>）、上気道感染（プラセボ群4.4%<32/732例>、45mg群5.7%<45/790例>、90mg群5.2%<41/792例>）であった。全報告期間において発現した有害事象の種類及び発現率はプラセボ対照期間で認められたものと大きな相違はなく、用量間でもほぼ同様であった。死亡例は、T09試験で90mg群に割り付けられた1例でうつ血性心筋症が原因と考えられる心突然死が認められた。プラセボ対照期間における重篤な有害事象の発現率は各群でほぼ同様であり、本剤群で発現率が最も高かったSOCは「心臓障害」（プラセボ群0%<0/732例>、45mg群0.1%<1/790例>、90mg群0.5%<4/792例>）及び「感染症および寄生虫症」（プラセボ群0.4%<3/732例>、45mg群0%<0/790例>、90mg群0.5%<4/792例>）であった。全報告期間における重篤な有害事象の発現率も用量間で大きな相違はなく、実薬統合群で発現率が最も高かったSOCは、プラセボ対照期間と同様に「心臓障害」0.7%

(15/2266例) 及び「感染症および寄生虫症」0.7% (15/2266例) であった。

2) 重要な有害事象

申請者は、①本剤投与により理論的に発現する可能性のある事象として、感染症、悪性腫瘍、喘息、②原疾患である乾癬に関連して発現する可能性のある事象として、心血管系障害、乾癬、③抗体製剤として発現する可能性のある事象としてアレルギー及び注射部位反応について、以下のように説明している。また、これらの事象に関する機構の照会事項と申請者の回答についても以下に併せて記載した。なお、本項における海外乾癬対象 3 試験統合における全報告期間の有害事象は、上記 1) 安全性の概要と同様に、T04 試験は 36 週、T08 試験は 52 週まで、T09 試験は 28 週までのデータに基づいている。

① 重篤な感染症

国内 JPN-02 試験で発現した重篤な感染症は、プラセボ対照期間では 90mg 群の肺炎 1 例、12 週以降 72 週目までは咽頭炎及び蜂巣炎の計 2 例であった。海外乾癬対象 3 試験統合の 12 週までのプラセボ対照期間及び全報告期間において発現した重篤な感染症はそれぞれ表 32 及び表 33 のとおりであり、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は蜂巣炎であった。

表 32 海外乾癬対象 3 試験で発現した重篤な感染症 (12 週までのプラセボ対照期間)

	本剤			
	45mg	90mg	実薬統合	プラセボ
投与被験者数	790	792	1582	732
平均観察期間 (週)	12.2	12.1	12.1	12.0
平均投与期間 (週)	4.0	4.0	4.0	4.0
重篤な感染症発現被験者数	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.3)	3 (0.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.3)	3 (0.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.3)
播種性帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
例数 (%)				

表 33 海外乾癬対象 3 試験で発現した重篤な感染症 (全報告期間)

	本剤			プラセボ
	45mg	90mg	実薬統合	
投与被験者数 ^a	1110	1156	2266	732
合計追跡期間人年	725	742	1467	182
重篤な感染症	6	9	15	3
100 人年あたりの発現件数	0.83	1.21	1.02	1.65
95% 信頼区間 ^b	(0.30, 1.80)	(0.55, 2.30)	(0.57, 1.69)	(0.57, 1.69)

a : プラセボから本剤に切り替えた被験者は、本剤に切り替えたあとは本剤群に含めた。

b : 正確法に基づく信頼区間

T08 試験において、90mg 群の 1 例に日和見感染症が疑われる播種性帯状疱疹の発現が認められた。また、上記の国内外試験において活動性結核の発現は認められなかつたが、これらのデータカットオフ以降に韓国及び台湾で実施中の乾癬を対象とした第Ⅲ相試験 (T25 試験) において、潜在性結核の再活性化と推察される症例が 1 例報告された。

国際誕生日である 2008 年 12 月 31 日から 2010 年 8 月 2 日までに収集された最新の海外市販後安全性データにおいては、重篤な感染症の報告は全体で 37 例であり、2010 年 6 月 30 日までの最新の PSUR において推測されている累積曝露患者数 18,380 人年を参考とした場合、その発現頻度は低いと考えられた。特殊な感染症、日和見感染等の報告はなく、結核が 2 例及び敗血症が 4 例報告されたが、報告率は低くそれぞれ 100 人年あたり 0.01 及び 0.02 であった。

以上より、これまでに本剤による感染症に対する明らかな影響は認められていないものの、本剤は選択的な免疫抑制作用を有し、感染症の発現や増悪のリスクを増大させる可能性があることから、添付文書において、【警告】の項に重篤な感染症の報告がある旨、潜在性結核感染を顕在化させる可能性がある旨等を、さらに【禁忌】、【使用上の注意】の項にも感染症及び結核に係る注意を記載し、十分な注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬が TNF- α の発現等に影響を及ぼす可能性、IL-12 及び IL-23 に関連する遺伝子のノックアウト動物での知見等を踏まえた上で、本剤が結核感染リスクを増大させる可能性について考察するよう求めた。

申請者は、乾癬患者を対象とした海外臨床試験における薬力学検討の結果、本剤投与により皮膚病変におけるTNF- α のmRNAが低下した（T01試験）がこれは炎症の回復に伴う変化と考えられること、また血清中においてはTNF- α レベルへの影響は認められなかった（T04試験）ことを説明した。一方、IL-12及びIL-23関連遺伝子のノックアウトマウス、並びにIL-12及びIL-23の中和抗体を用いたマウスの感染実験において、抗酸菌を含む病原体に対する感染防御機能の低下が示唆され、IL-12及びIL-23関連遺伝子欠損症のヒトでは抗酸菌の初感染に関する易感染性が報告されている（「3（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）が、臨床試験成績及び海外市販後安全性データを踏まえると、本剤の治療における結核の発現リスクは大きくなく、現状では潜在的リスクのままであると考えられ、上述の添付文書案に従い、患者の適切な選択、潜在性結核に対する予防や適切な治療を行うことなどにより、管理可能であると考える旨を説明した。

機構は、臨床試験及び海外市販後では少数例ではあるが結核の報告がみられること、また、IL-12 及び IL-23 関連遺伝子のノックアウトマウス、遺伝子欠損のヒトにおいて抗酸菌に対する防御反応の低下が示唆されていることも踏まえると、本剤投与による結核感染リスクは否定できず、申請者の案のとおり、添付文書等において十分な注意喚起を行う必要があると考える。さらに、本邦では欧米に比較し結核罹患率が高いことにも留意し、結核の発現傾向については常時注視していく必要があると考える。

また、結核のみならず重篤な感染症の発現は、本剤の安全性プロファイルのうち最も懸念される事象であり、関係学会と協力して乾癬の主な診療科である皮膚科と重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科との連携体制の手順を定め、副作用の予防・早期発見等が図れるよう徹底した対策を講じることが重要であると考える（「（5）製造販売後の安全対策について」の項参照）。

② 悪性腫瘍

国内 JPN-02 試験において発現した悪性腫瘍は、プラセボ対照期間では 90mg 群の前立腺癌 1 例、12 週以降 72 週目まででは子宮頸部癌第 0 期 1 例であった。

海外乾癬対象 3 試験統合の 12 週までのプラセボ対照期間では、プラセボ群、45mg 群及び 90mg 群に各 2 例の悪性腫瘍が認められ、追跡期間 100 人年あたりの発現例数は、それぞれ 1.13 例、0.99 例及び 0.98 例であった。プラセボ群及び 45mg 群の 2 例中 1 例、90mg 群の 2 例中 2 例が非黒色腫皮膚癌であり、非黒色腫皮膚癌の追跡期間 100 人年あたりの発現例数は、それぞれ 0.57 例、0.49 例及び 0.98 例であった。全報告期間においては、実薬統合群に 19 例の悪性腫瘍が認められ、実薬統合群における追跡期間 100 人年あたりの悪性腫瘍の発現例数は 1.30 例であった。19 例中 14 例が非黒色腫皮膚癌であり、追跡期間 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌の発現例数は 0.96 例であ

った。非黒色腫皮膚癌以外の 5 例は、前立腺癌 2 例、乳癌、腎癌及び甲状腺癌各 1 例で、一定の発現傾向は認められなかった。非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍について、全報告期間での実薬投与群における発現例数（5 例）と米国 National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースに基づく米国一般集団の予測値（7.05 例）を比較したところ、標準化発生比（悪性腫瘍を観察した被験者数/予測値）及びその 95%信頼区間は 0.71 [0.23,1.65] であり、両者間に大きな相違は認められなかった。非黒色腫皮膚癌について、本剤及び他の生物製剤の臨床試験における追跡期間 100 人年あたりの発現例数を比較したところ、表 34 のとおり、本剤の実薬統合群における発現例数は、他の生物製剤 3 剤とほぼ同様であった。

表 34 非黒色腫皮膚癌の他の生物製剤との比較

	本剤 ^a	インフリキシマブ ^b	Efalizumab ^c	エタネルセプト ^d
合計追跡期間人年 ^e	1463	1101	1784	1062
観察した被験者数	14	17	20	12
100 人年あたりの発現例数	0.96	1.54	1.12	1.13
95%信頼区間 ^f	(0.52, 1.61)	(0.90, 2.47)	(0.68, 1.73)	(0.58, 1.97)

a : 海外乾癬対象 3 試験のデータを示す。

b : 海外第 II 相及び第 III 相臨床試験データを示す (Centocor 社内資料)。

c : 本邦未承認。皮膚科用及び眼科用薬剤の FDA 諮問委員会 [2003 年 9 月 9 日 : RAPTIVA™ (efalizumab)] のデータを示す。

d : 乾癬の適応では本邦未承認。米国承認時の Enbrel (BLA 103795) のデータを示す。

e : 非黒色腫皮膚癌は、基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む。

f : 正確法に基づく信頼区間。

また、最新の海外市販後安全性データにおいて収集された悪性腫瘍は 8 例であり、前立腺癌（3 例）を除き、その他はいずれも 1 例のみ（未分化大細胞型リンパ腫/T 細胞及びヌル細胞型、乳癌、胆嚢癌、肺癌、腎癌）の報告であった。

以上より、これまでに本剤による悪性腫瘍に対する明らかな影響は認められていないものの、本剤は選択的な免疫抑制作用を有し、悪性腫瘍の発現リスクを増大させる可能性があることから、他の生物製剤と同様に、添付文書において、【警告】及び【使用上の注意】の項に悪性腫瘍に係る注意を記載する予定である。

機構は、現時点では、本剤と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかではないものの、他の生物製剤と同様、本剤投与により悪性腫瘍に対する宿主防御機構が影響を受ける可能性は否定できず、本剤と悪性腫瘍発現との関連性については、引き続き大規模かつ長期的な検討を行う必要があると考える。また、一般に乾癬患者は光線療法や、免疫抑制作用を持つ薬剤の使用の経験があり、特に非黒色腫皮膚癌を発現しやすいことから、製造販売後においても、乾癬患者における非黒色腫皮膚癌の発現状況、発現例の患者背景等の情報を集積し、本剤との関係を詳細に検討していく必要があると考える。

③ 喘息

本剤は Th1 細胞の分化を阻害するため、免疫応答が Th2 表現型に偏り、アトピー性疾患を悪化させる可能性が理論的に考えられることから、喘息に対する影響が検討された。

国内 JPN-02 試験では、喘息が 45mg 群 1 例（1.6%）及び 90mg 群 1 例（1.6%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの事象も軽度で、発現した被験者はいずれも既往歴又は合併症に気管支喘息を有していた。

海外乾癬対象 3 試験統合における喘息の発現率は、12 週までのプラセボ対照期間では、プラセボ群 0.1% (1/732 例) 、45mg 群 0% (0/790 例) 、90mg 群 0.5% (4/792 例) であり、全報告期間の実薬統合群では 0.5% (11/2266 例) であった。喘息に関する重篤な有害事象は本剤群では認められず、プラセボ群の 1 例では重篤な喘息悪化が認められた。喘息による投与中止例は認められなかった。T08 及び T09 試験に組み入れられた被験者では、季節性アレルギー又はアトピー性皮膚炎の既往/合併を有した被験者がそれぞれ 22.5% (450/1996 例) 及び 1.2% (23/1996 例) 含まれていたが (T04 試験では調査されていない) 、全報告期間の実薬投与群において季節性アレルギーの発現率は 0.5% (11/2266 例) であり、アトピー性皮膚炎は認められなかった。

以上より、本剤の投与が喘息又はその他のアトピー性疾患等の Th2 介在性疾患に対して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、現時点で得られている情報からは、Th2 介在性疾患に対する本剤投与の影響は大きくないとする申請者の見解に異論はないが、臨床試験では重篤な喘息患者は除外されており、アトピー性皮膚炎等を合併した症例への使用経験も少ないとから、製造販売後調査において本剤投与がこれら疾患に及ぼす影響についてさらに詳細に検討するとともに、本剤が Th2 介在性疾患を悪化させる理論的リスクを有することも含めて、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。

④ 心血管系障害

乾癬患者においては心筋梗塞や脳卒中などの血管閉塞性疾患の発症リスクが増加することが報告されており、その要因として、乾癬患者では高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙等の心血管リスク因子の保有率が高いと考えられている。また、乾癬そのものも心血管リスク因子であるとの報告もある。このため、乾癬患者の集団リスクとして、本剤の心血管系有害事象に対する影響が検討された。

国内 JPN-02 試験について、「心臓障害」及び「血管障害」に分類される事象を評価した結果、プラセボ対照期間における心臓障害の発現率は、プラセボ群 3.1% (1/32 例、うつ血性心不全) 、45mg 群 1.6% (1/64 例、上室性期外収縮) 、90mg 群 0% (0/62 例) であり、72 週目までの実薬統合群では 5.8% (9/154 例、上記以外に心室性期外収縮 5 例、上室性期外収縮、不整脈、左室肥大各 1 例) であった。また、プラセボ対照期間における血管障害の発現率は、プラセボ群 3.1% (1/32 例、高血圧) 、45mg 群 0% (0/64 例) 、90mg 群 1.6% (1/62 例、血栓症) であり、72 週目までの実薬統合群では 5.8% (9/154 例、上記以外に高血圧 7 例、動脈硬化症 1 例) であった。本剤群で認められた事象はいずれも軽度であった。

海外乾癬対象 3 試験統合におけるすべての心血管系有害事象の発現率は、12 週までのプラセボ対照期間では、プラセボ群 4.5% (33/732 例) 、45mg 群 3.8% (30/790 例) 、90mg 群 4.4% (35/792 例) であり、各群ともにほぼ同様であった。全報告期間では、45mg 群 9.2% (73/790 例) 、90mg 群 9.8% (78/792 例) 、プラセボ→45mg 群 6.3% (20/320 例) 、プラセボ→90mg 群 3.3% (12/364 例) であり、用量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

重篤な心血管系有害事象として、客観的な事象である「重篤な心筋梗塞」、「重篤な脳卒中」及び「心血管死」に特定して評価した結果、プラセボ対照期間において本剤群のみに 5 件 (45mg 群 2 件、90mg 群 3 件) 認められ、100 人年あたりの発現件数は、プラセボ群 0 件、45mg 群 0.98

件、90mg 群 1.47 件であった。全報告期間における 100 人年あたりの発現件数は、プラセボ群 0.55 件（心筋梗塞 1 例が治験薬中止後に観察期間中に発現したため、プラセボ対照期間には含めず、全報告期間として解析された。）、実薬統合群 0.61 件であった。また、重篤な心血管系有害事象を「重篤な虚血性イベント」として評価した場合には、プラセボ対照期間における 100 人年あたりの発現件数は、プラセボ群 0 件、45mg 群 1.48 件、90mg 群 1.47 件であり、全報告期間では、プラセボ群 0.55 件、実薬統合群 0.95 件であった。

以上より、本剤の投与による心血管系リスクの増加を示す明らかな傾向は認められていないと考えられた。

機構は、重篤な心血管疾患を合併する乾癬患者に対する本剤投与の妥当性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、海外 T08 及び T09 試験では心血管疾患有する患者でも病態が安定期にある場合には試験対象から除外しておらず、被験者の 5.6% がベースライン時に心筋梗塞、冠動脈バイパス、脳卒中、一過性虚血脳発作、又はアテローム動脈硬化性心血管疾患有していたが、これらの臨床試験において本剤投与による心血管系リスクの増加を示す明らかな傾向は認められていないことから、重篤な心血管疾患を合併していても適切に医療管理され、症状が安定している状況では、本剤の治療対象とすることに問題はないと考える旨を説明した。

機構は、IL-12 及び IL-23 関連遺伝子のノックアウト動物、遺伝子欠損のヒトにおいて、心血管系リスクの増加を示唆する知見は知られていないことなども確認した上で、現時点では重篤な場合も含め、心血管疾患有する患者への本剤投与を制限する必要はないと判断したが、臨床試験におけるこれら患者への投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において、本剤の心血管系に及ぼす影響を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

⑤ 乾癬

乾癬のリバウンド現象に対する本剤の影響を評価するため、乾癬関連の有害事象及び治療中止後の乾癬のリバウンド現象が検討された。

国内 JPN-02 試験において、プラセボ対照期間における乾癬関連有害事象の発現率は、プラセボ群 25.0% (8/32 例)、45mg 群 1.6% (1/64 例)、90mg 群 4.8% (3/62 例) と、プラセボ群に比べ本剤群で低かった。72 週目までの実薬統合群における発現率は 5.2% (8/154 例) であった。

海外乾癬対象 3 試験統合において、12 週までのプラセボ対照期間における乾癬関連有害事象の発現率は、プラセボ群 2.3% (17/732 例)、45mg 群 0.4% (3/790 例)、90mg 群 1.4% (11/792 例) と、プラセボ群に比べ本剤群で低かった。全報告期間の実薬統合群における発現率は 1.2% (27/2266 例) であった。

乾癬のリバウンドについては、本剤投与中止後も継続して評価を実施した T04 及び T08 試験において検討された。本剤の最終投与後 3 カ月以内に乾癬性紅皮症もしくは膿疱性乾癬の発現が新たに認められる又は PASI がベースライン値の 125% 以上に到達した場合をリバウンドと定義して評価した結果、T04 試験においては PASI 125% 以上の基準に該当した症例が 2 例認められ、T08 試験の投与中止群においては、最終投与から 40 週までの期間にリバウンド基準を満たした症例は認められなかった。

以上より、本剤の乾癬関連事象に対する影響及び投与中止後の乾癬のリバウンドについて、特に重要な所見は認められなかった。

機構は、抗 TNF 製剤では乾癬の増悪及び新規発現が報告され、添付文書で注意喚起されていることから、乾癬以外の疾患を対象とした本剤の臨床試験における乾癬の発現状況も示した上で、本剤においても抗 TNF 製剤と同様の注意喚起を行う必要はないか、説明するよう求めた。

申請者は、乾癬以外では、海外において多発性硬化症及びクローニン病を対象とした臨床試験が実施され、計 336 例の被験者が本剤の投与を受けているが、これらの臨床試験では重篤な乾癬の発現は認められず、クローニン病患者 1 例において非重篤な乾癬が認められたものの、乾癬の病歴を有する症例であり、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。以上のように、国内外臨床試験成績から本剤投与と乾癬の増悪及び新規発現との関連性は認められていないこと、また、抗 TNF 製剤による乾癬の増悪及び新規発現の発現機序は分子レベルでは解明されていないものの、本剤と抗 TNF 製剤とは作用する分子標的が異なることも踏まえると、本剤による当該リスクは抗 TNF 製剤と比べ低い可能性もあり、現時点では添付文書等での注意喚起の必要性はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では申請者の回答を了承するが、本剤の臨床試験は主に乾癬を対象に実施されており、乾癬患者においては乾癬の増悪及び新規発現に係る適切な評価は困難であると考えられることから、今後、他疾患に使用した際の影響等についてさらに情報を収集した上で、本剤投与によるリスクの有無を引き続き検討する必要があると考える。

⑥ 注射部位反応及びアレルギー反応

国内 JPN-02 試験において、注射部位反応はプラセボ投与部位で 0.6% (1/158 例)、本剤投与部位で 1.9% (3/154 例) に認められ、いずれも軽度であった。また、アナフィラキシー反応又は血清病反応は認められなかつたが、アレルギー反応が疑われる有害事象として湿疹が 7.1% (11/154 例)、蕁麻疹が 3.9% (6/154 例)、そう痒症が 1.9% (3/154 例)、注射部位蕁麻疹、発疹及び全身性そう痒症が各 0.6% (1/154 例) に認められた。実薬統合群における抗ウステキヌマブ抗体の発現率は 6.5% であり、抗体陽性であつたいずれの被験者にもアナフィラキシー反応が疑われる有害事象は発現せず、また、注射部位反応が発現した 3 例に抗体陽性反応は認められなかつた。

海外乾癬対象 3 試験統合において、注射部位反応の発現率はプラセボ投与部位 2.6% (60/2304 例)、本剤投与部位 3.1% (71/2266 例) と両者間で大きな相違は認められなかつた。また、アナフィラキシー反応又は血清病様反応が疑われる有害事象は認められなかつたが、アレルギー反応が疑われる有害事象として、発疹や蕁麻疹が認められ、いずれも発現率は 1%未満であった。実薬統合群における抗ウステキヌマブ抗体の発現率は 3.7% であり、抗体陽性であつたいずれの被験者にもアナフィラキシー反応が疑われる有害事象は発現しなかつた。また、海外第Ⅲ相試験 (T08 及び T09 試験) における注射部位反応の発現率は抗体陽性被験者で 7.0% (5/71 例)、抗体陰性被験者で 3.8% (71/1870 例) であり、抗ウステキヌマブ抗体の出現と注射部位反応の発現との間に関連性はないものと考えられた。

なお、最新の海外市販後安全性データにおいては、アナフィラキシー反応 1 例及び過敏症 4 例が収集されており、重篤なアレルギー反応を本剤投与に伴うリスクとして認識すべきと判断した

ことから、添付文書には副作用の項にアナフィラキシーの可能性のある事象や血管浮腫等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある旨を記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、本剤投与に伴う重篤なアレルギー反応に係る注意喚起については、現時点では妥当なものと考えるが、臨床試験時に比べ海外市販後には重篤なアレルギー反応の発現が増加傾向にあると見受けられることから、その発現傾向に引き続き留意し、注意喚起内容が妥当であるか適宜検討を行う必要があると考える。また、本剤投与時には、アナフィラキシー等に対する迅速な対処が可能となるよう薬物治療及び緊急処置を実施できる体制を整備した上で、患者の状態を十分に観察することが重要と考える。

以上その他、機構は、類薬である抗 TNF 製剤による重要な副作用とされている自己免疫疾患、脱随性疾患、間質性肺炎、血液障害、肝障害等についても、臨床試験成績及び最新の海外市販後安全性データ等に基づき検討し、現時点では本剤投与によるこれらの有害事象の発現リスクは示唆されておらず、特段の注意喚起等の必要はないものと判断した。しかしながら、本剤の投与経験は抗 TNF 製剤と比べ非常に限られていること、抗 TNF 製剤によるこれらの有害事象の発現機序は明らかではなく、抗 TNF 製剤と本剤では免疫機能への影響や抗体製剤であることなどの共通点を有することを踏まえると、本剤においても同様の副作用が発現する可能性は否定できないと考えることから、製造販売後調査においてもこれらの事象の発現状況について慎重に検討する必要があると考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤では重篤な感染症、悪性腫瘍等の副作用が発現する可能性を否定できず、長期の安全性については未知の点も多いことを踏まえ、既存の生物製剤と同様に、医師及び患者全例を登録して実施する大規模使用成績調査、悪性腫瘍の発現等についても適切にフォローする長期特別調査を実施することが適切と考える。また、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

さらに機構は、乾癬の治療は主に皮膚科で行われるが、本剤の使用に際しては、安全対策上、感染症等の重篤な副作用の発現に対処し得る内科等との連携体制の確立が不可欠であることから、本剤を使用する医療施設の要件、内科等との具体的な連携方法等について、詳細に説明するよう求めた。

申請者は、本剤を使用する医療施設の要件を、乾癬の診断・治療に精通し、本剤のリスクを熟知した専門医の管理・監督・指導の下で使用可能な施設、また、結核のスクリーニング及び重篤な感染症を含む副作用の診断・治療について、自施設内もしくは連携医療施設と連携して対応することができる施設とし、連携医療施設の要件を、結核のスクリーニング及び重篤な感染症を含む副作用の診断・治療ができ、処方施設と連携して対応可能な施設（自施設で連携診療科がある総合病院は除く）とすることを説明した。さらに、施設間の連携方法については、①本剤を使用する医師に具体的な連携先や医師名を確認し、処方医のみならず連携先医師に対しても、本剤の

安全性プロファイルや副作用発現時の対応、本剤投与可否の判断等の重要性について説明すること、②処方医に対して、本剤投与後に何らかの異常が発現した場合には速やかに処方医に連絡する旨を患者に指導するよう説明し、感染症等の副作用が疑われる場合は速やかに連携先を受診させるよう依頼すること、③連携先での患者受診のための携帯用患者カードや処方医と連携先が共用でき、患者自身が健康状態を記録するような用紙（患者手帳等）を用意することなどを計画していることを説明した。

また、本剤の適正使用の推進及び安全対策の実施においては、関連学会等の協力も不可欠と考えることから、日本皮膚科学会に対して学会主導による本剤の使用指針の作成を要望する予定であることを併せて説明した。

機構は、申請者の回答は概ね妥当なものと考えるが、他科・他施設との連携を確實に実施していることを製造販売後調査において確認することが重要であると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1、5.3.5.1.2-1）に対してGCP実地調査が行われた。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書に規定された除外基準に抵触する被験者が組み入れられていた事例、治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の不備が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の有効性については示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規の作用機序を有する生物製剤であり、新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考える。「効能・効果」及び「用法・用量」の記載についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には、全症例を対象に使用成績調査を実施し、乾癬患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 22 年 11 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
[一般名]	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 1 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）効能・効果について

本剤の適応対象について、光線療法又は既存の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良のためにこれらの治療が施行できない患者に限定することが適切であるとの機構の判断は専門委員から支持された。機構は、効能・効果を下記のとおり変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において、①紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者、②難治性の皮疹又は関節症状を有する患者を対象とする旨を記載することが適切と考え、申請者に対応を求めたところ、申請者はこれを了解した。

[効能・効果]	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬
---------	---------------------------------

また、本剤の適応対象が的確に診断、選択され、適正使用が徹底されるよう、本剤の使用医師を乾癬の治療に精通した医師等に限定し、本剤の副作用に対処可能な内科医等と連携をとりながら使用する旨を添付文書に記載するよう求めたところ、申請者は添付文書の警告の項に、「乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師との連携のもと使用する」旨を記載し、十分な注意喚起を行うと回答した。

（2）用法・用量について

本剤の用法・用量に係る增量規定について、効果不十分な場合には本剤 90mg を投与することができると変更することが適切であるとの機構の判断は、専門委員からも支持された。機構は、用法・用量を下記のとおり変更し、用法・用量に関する使用上の注意において、增量を行っても効果が得られない場合は、漫然と投与を継続しない旨を記載することが適切と考え、申請者に対応を求めたところ、申請者はこれを了解した。

[用法・用量]	通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。 ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することができる。
---------	--

なお、本剤の投与は、4 週以降は 12 週間隔となり、大部分の患者において医療機関での投与が大きな負担にはならないと考えられるため、患者自身による自己投与は想定されていない。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、本剤については重篤な感染症等の副作用が発現することが考えられ、また乾癬への適用に際しては、皮膚科と内科等が密に連携をとりながら、患者の安全を確保する必要があることから、乾癬患者の安全性情報を早期に把握し、他科・他施設との連携による安全対策の実効性を確認できるよう、製造販売後に一定の症例数に達するまでは投与症例全例を対象とした使用成績調査を実施すること、さらに感染症、悪性腫瘍等の発現をフォローできる長期特定使用成績調査を実施すべきと判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、投与症例全例を対象に観察期間を 52 週間とする長期使用に関する特定使用成績を実施すると回答し、当該調査においては、①感染症、結核、悪性腫瘍の他、抗 TNF 製剤で知られているアレルギー、心臓障害、自己免疫疾患、汎血球減少、間質性肺炎、脱髓性疾患、肝障害等を重点調査項目とすること、②增量時の有効性及び安全性、他の生物製剤からの切り替え時の安全性、光線療法及び他の全身療法との併用実態、喘息等のアトピー性疾患や心血管系等への影響、糖尿病患者での有効性、関節症性乾癬患者においては DAS 28 を用いた疾患活動性評価等についても情報を収集すること、③1,500 例の情報を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは調査を継続すること等を説明した。また、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況については、最長 3 年間の追跡調査を行う旨を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬
---------	---------------------------------

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

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

[承認条件]

- (1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- (2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

以上