KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
HFF	Human foreskin fibroblast（ヒト包皮線維芽細胞）
IL	Interleukin（インターロイキン）
MESF	Molecules of Equivalent Soluble Fluorescence
rhIL-17A	Recombinant human IL-17A
SC	Subcutaneous（皮下）

用語の定義

用語	定義
140 mg PFS	KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 1 mL 充填した PFS
210 mg PFS	KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 1.5 mL 充填した PFS
70 mg PFS	KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 0.5 mL 充填した PFS
AMG-M204 PE	KHK4827 と非競合的に IL-17R に結合するモノクローナル抗体を Phycoerythrin 標識した抗体
AMG-827 PE	KHK4827 を Phycoerythrin 標識した抗体
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
CD4 PerCP	Peridinin chlorophyll protein 標識抗 CD4 抗体
CD45 APC	Allophycocyanin 標識抗 CD45 抗体
C_{max}	最高血清中濃度
EC_{50}	50%効果濃度
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
IL-17R	IL-17 受容体
IL-17 受容体占有率	KHK4827 が結合している細胞表面上の IL-17R の割合
PFS	充填済みシリンジ（プレフィルドシリンジ）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 付録 13

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 KHK4827 の原薬及び製剤

KHK4827 はチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、ヒトインターロイキン（IL）-17RA に選択的に結合する。

本申請の臨床試験には、[redacted]で初期に開発された工程（製造方法 1）によって製造された KHK4827 の原薬を[redacted]製剤（[redacted]製剤）と承認後の製造販売を見据えて変更した工程（製造方法 2）によって製造された原薬をシリンジに充填した製剤を使用した（表 2.7.1.1.1-1）。なお、製造方法 1 及び製造方法 2 の原薬間の同等性／同質性が確認されている（2.3.S.2.6）。

KHK4827 の原薬製造工程の開発過程の詳細を 2.3.S.2.6 に、臨床試験に使用した製剤のロット番号を 2.3.P.2.3 にそれぞれ記載した。

表2.7.1.1.1-1 KHK4827 の製剤の概要

製剤の名称（充填量）	原薬の製造方法（濃度）	使用した臨床試験
[redacted]製剤（[redacted]mL）	製造方法 1（70 mg/mL）	20060279、20090062、20090403
70 mg PFS 製剤（0.5 mL）	製造方法 2（140 mg/mL）	20090403、20101227、20110184、20120337[a]、20130307、20120102、20120103、20120104、4827-001[a]、4827-002、4827-003、4827-004、4827-005
140 mg PFS 製剤（1.0 mL）		
210 mg PFS 製剤（1.5 mL）		20130307

a: 140 mg PFS 製剤のみを使用した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

KHK4827 の 210 mg PFS 製剤 1 本、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を使用して、それぞれ KHK4827 210 mg を腹部へ単回皮下（SC）投与したときの生物学的同等性を 20130307 試験で検討した（表 2.7.1.1.2-1）。

KHK4827 の絶対的バイオアベイラビリティは母集団薬物動態解析により検討した（2.7.2.3.2.2）。

表2.7.1.1.2-1　KHK4827 の生物薬剤学を検討した臨床試験

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20130307 第 I 相 海外	生物学的同等性 安全性	2剤2期クロスオーバー	健康成人	KHK4827：210 mg SC 210 mg PFS 製剤、並びに 70 及び 140 mg PFS 製剤	145 名	2 回	完了 完全な報告書	5.3.1.2-1

2.7.1.1.3 生体試料分析法及び分析法バリデーションの概観

本申請に関する臨床試験におけるヒト血清中 KHK4827 濃度、抗 KHK4827 結合抗体、抗 KHK4827 中和抗体及び白血球表面上の IL-17 受容体占有率の分析法に関する概観を表 2.7.1.1.3-1に示した。

血清中 KHK4827 濃度測定法は [redacted] が開発し、バリデーションを実施した。その後 [redacted] 及び [redacted] に移管され、それぞれの測定施設でバリデーションを実施した。また、[redacted] と [redacted] の間で施設間クロスバリデーションを実施した。

抗 KHK4827 結合抗体測定法は [redacted] が開発し、バリデーションを実施した。その後、[redacted] に移管され、[redacted] との間で施設間クロスバリデーションを実施した。

抗 KHK4827 中和抗体測定法は [redacted] が開発し、バリデーションを実施した。その後、[redacted] に移管され、[redacted] との間で施設間クロスバリデーションを実施した。

IL-17 受容体占有率測定法は [redacted] が開発し、[redacted] 及び [redacted] に移管され、それぞれの測定施設でバリデーションを実施した。

表2.7.1.1.3-1 血清中 KHK4827 濃度、抗 KHK4827 結合抗体、抗 KHK4827 中和抗体及び IL-17 受容体占有率分析法の概観

測定対象	分析法	測定施設 (試験番号)	試験報告書の 添付場所	適用試験
血清中 KHK4827 濃度	ELISA	[redacted]	5.3.1.4-1	20060279
		[redacted]	5.3.1.4-2	20090062 20090403 20101227 20120337 20130307 4827-001 4827-002 4827-003 4827-004 4827-005
		[redacted]	5.3.1.4-3	20110184 20120102 20120103 20120104
抗 KHK4827 結合抗体	電気化学発光測定法	[redacted]	5.3.1.4-4	20060279
		[redacted]	5.3.1.4-5	20090062
		[redacted]	5.3.1.4-5	20090403 20101227 20110184 20120102 20120103 20120104 20120337 20130307 4827-001 4827-002 4827-003 4827-004 4827-005
抗 KHK4827 中和抗体	Cell-based bioassay	[redacted]	5.3.1.4-6	20060279 20090062 20090403 20101227
		[redacted]	5.3.1.4-6	20090403 20101227 20120102 20120103 20120104 4827-003 4827-004
IL-17 受容体占有率	フローサイトメトリー	[redacted]	5.3.1.4-7	20060279
		[redacted]	5.3.1.4-8	4827-001

2.7.1.1.3.1 血清中 KHK4827 濃度測定

ヒト血清中 KHK4827 の定量は、ELISA を用いて実施した。検量線試料、ブランク血清、QC 試料及び臨床検体をマイクロプレートに固相化した捕捉抗体（mouse anti-AMG 827 antibody）と反応させた。洗浄後、各ウェルに二次抗体（mouse anti-AMG 827 HRP antibody）を添加した。更に洗浄後、3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジンと過酸化水素を含む基質溶液を各ウェルに添加

した。比色反応を停止させ、450 nm 及び 650 nm の吸光度を測定した。検量線試料の吸光度を用いて、4 パラメータ式に回帰した検量線より臨床検体の血清中 KHK4827 濃度を算出した。

血清中の KHK4827 の安定性は−20℃ で 297 日、−70℃ で 559 日までの凍結保存安定性が確認されている（5.3.1.4-1）。

本分析法のバリデーション結果の概要を表 2.7.1.1.3.1-1に示した。

表2.7.1.1.3.1-1　血清中 KHK4827 の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]
試験報告書の添付場所 （試験番号）	5.3.1.4-1 ([redacted])	5.3.1.4-2 ([redacted])	5.3.1.4-3 ([redacted])
Assay Range (ng/mL)	50.0~2000	50.0~2000	50.0~2000
Inter-Assay (150, 400, 1500 ng/mL) Accuracy (%Bias) Precision (%CV) Total Error (%)	 −3~−1 3~5 4~8	 0~2 9~13 10~13	 3.1~7.0 1.9~3.0 6.045~8.946

2.7.1.1.3.2　抗 KHK4827 結合抗体の測定

抗 KHK4827 結合抗体の測定は電気化学発光測定法を用いて実施した。

スクリーニング試験では、臨床検体を酢酸処理後、ビオチン標識 KHK4827 及びルテニウム標識 KHK4827 を添加し反応させた。ストレプトアビジン又はアビジンを固相化したマイクロプレートに上記の試料を添加し反応させた。洗浄後、電気化学発光検出器でシグナルを測定した。スクリーニング試験で陽性が疑われた場合に、特異性試験で大過剰の KHK4827 存在下の系でシグナルを測定した。シグナルの阻害が認められた場合、抗 KHK4827 結合抗体陽性と判定した。

本分析法のバリデーション結果の概要を表 2.7.1.1.3.2-1に示した。

表2.7.1.1.3.2-1　抗 KHK4827 結合抗体の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設	[redacted]	[redacted]及び[redacted]
試験報告書の添付場所 （試験番号）	5.3.1.4-4 ([redacted])	5.3.1.4-5 ([redacted])
Lower Limit of Reliable Detection[a]	5 ng/mL	15 ng/mL
Drug Tolerance[a]	20 µg/mL まで（5 ng/mL の抗 KHK4827 抗体を検出） 250 µg/mL まで（500 ng/mL の抗 KHK4827 抗体を検出）	100 µg/mL まで（15 ng/mL の抗 KHK4827 抗体を検出） 500 µg/mL まで（500 ng/mL の抗 KHK4827 抗体を検出）
Inter-Assay Precision[a]	5 ng/mL：6% 50 ng/mL：10%	15 ng/mL：9% 80 ng/mL：12%
Intra-Assay Precision[a]	5 ng/mL：8% 50 ng/mL：13%	15 ng/mL：3% 80 ng/mL：4%

a: 測定対象物質として Rabbit anti-KHK4827 polyclonal antibody を用いた。

2.7.1.1.3.3　抗 KHK4827 中和抗体の測定

抗 KHK4827 中和抗体の測定は以下の原理による cell-based bioassay を用いて実施した。

IL-17 刺激によるヒト包皮線維芽細胞（HFF 細胞）からの IL-8 の分泌は、KHK4827 の IL-17R に対するアンタゴニスト作用により、KHK4827 存在下で阻害される。これに対して、KHK4827 に対する中和抗体は KHK4827 のアンタゴニスト作用を中和し、IL-8 の分泌阻害を減弱させる。

スクリーニング試験では、臨床検体に KHK4827 を添加し、HFF 細胞とともに反応させたのち、recombinant human IL-17A（rhIL-17A）を添加し、更に HFF 細胞とともに反応させた。各試料の上清及び標準溶液を、anti-human CXCL8/IL-8 antibody を固相化したマイクロプレートに添加し、反応させた。洗浄後、ビオチン標識 anti-human IL-8 antibody を添加し、反応させた。更に洗浄後、ユーロピウム標識ストレプトアビジンを添加し、反応させた。洗浄後に、蛍光増強試薬を添加し、反応後に 615 nm の時間分解蛍光を測定した。特異性試験では、上記の反応系から KHK4827 及び rhIL-17A を添加しない系で HFF 細胞と反応させ、IL-8 の分泌阻害に対する減弱作用が、IL-17R に対するアンタゴニスト作用の中和によることを確認する。

スクリーニング試験で陽性が疑われた場合、特異性試験の結果を確認し、IL-8 分泌阻害の減弱作用に対する特異性が確認された場合に中和抗体陽性と判定した。

本分析法のバリデーション結果の概要を表 2.7.1.1.3.3-1に示した。

表2.7.1.1.3.3-1　抗 KHK4827 中和抗体の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設	[redacted]
試験報告書の添付場所 （試験番号）	5.3.1.4-6 （[redacted]）
Lower Limit of Reliable Detection[a]	2.5 µg/mL
Drug Tolerance[a]	1.25 µg/mL まで（2.5 µg/mL の抗 KHK4827 抗体を検出）
Assay Sensitivity[a]	500 ng/mL
Assay Precision (EC_{50})[a]	15.4%

a: 測定対象物質として Rabbit anti-KHK4827 polyclonal antibody を用いた。

2.7.1.1.3.4　IL-17 受容体占有率の測定

ヒト末梢血中の白血球表面上の IL-17R と抗 IL-17R 蛍光標識抗体の結合を、顆粒球、リンパ球及び単球の細胞分画別にフローサイトメトリーにより測定することで、KHK4827 の IL-17 受容体占有率を算出した。

末梢血を CD45 APC、CD4 PerCP 及び抗 IL-17R 蛍光標識抗体（AMG-827 PE、AMG-M204 PE 又はコントロール抗体）とともにインキュベートし、溶血処理後、フローサイトメトリーにて IL-17R と各抗体の結合を測定した。同時に、Quantum R-PE MESF Kits を用いて検量線を作成し、フローサイトメトリーの channel 値を Molecules of Equivalent Soluble Fluorescence（MESF）値に変換した。

KHK4827 と競合的に IL-17R に結合する AMG-827 PE の添加により得られた MESF 値が、白血球表面上で KHK4827 が結合していない IL-17R の相対的な数に相当する。一方、KHK4827 と非競合的に IL-17R に結合する AMG-M204 PE の添加により得られた MESF 値が、白血球表面上のすべての IL-17R の相対的な数に相当する。

20060279 及び 4827-001 試験では、各抗体添加により得られた MESF 値を用いて、以下の式より白血球表面上の IL-17 受容体占有率を算出した。

$$\text{IL-17受容体占有率（\%）} = \{1 - \frac{P_D + f_D(P_D - P_{ID})}{P_R}\} \times 100$$

P_D = AMG-827 PE MESF $_{\text{投与後}}$／AMG-827 PE MESF $_{\text{投与前平均値}}$

P_{ID} = コントロール抗体 MESF $_{\text{投与後}}$／コントロール抗体 MESF $_{\text{投与前平均値}}$

P_R = AMG-M204 PE MESF $_{\text{投与後}}$／AMG-M204 PE MESF $_{\text{投与前平均値}}$

f_D = コントロール抗体 MESF 投与前平均値／AMG-827 PE MESF 投与前平均値

本分析法のバリデーションは、各細胞分画に対する抗 IL-17R 蛍光標識抗体の MESF 値を対象に実施した。結果の概要を表 2.7.1.1.3.4-1に示した。

表2.7.1.1.3.4-1　IL-17 受容体占有率の分析法のバリデーション結果の概要（MESF 値）

測定施設	[redacted]	[redacted]
試験報告書の添付場所 （試験番号）	5.3.1.4-7 ([redacted])	5.3.1.4-8 ([redacted])
Intra-Assay Precision (%CV)		
AMG-827 MESF（顆粒球）	0.0~4.1	0.4~4.8
AMG-827 MESF（リンパ球）	2.0~4.1	0.6~5.1
AMG-827 MESF（単球）	2.0~8.9	0.3~5.0
AMG-M204 MESF（顆粒球）	2.0~8.4	0.4~2.0
AMG- M204 MESF（リンパ球）	2.0~7.5	1.3~3.3
AMG- M204 MESF（単球）	0.0~7.3	0.9~4.3
コントロール抗体 MESF（顆粒球）	5.5~20.8	1.7~8.7
コントロール抗体 MESF（リンパ球）	2.0~13.1	1.0~10.1
コントロール抗体 MESF（単球）	5.4~12.5	1.2~8.7

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

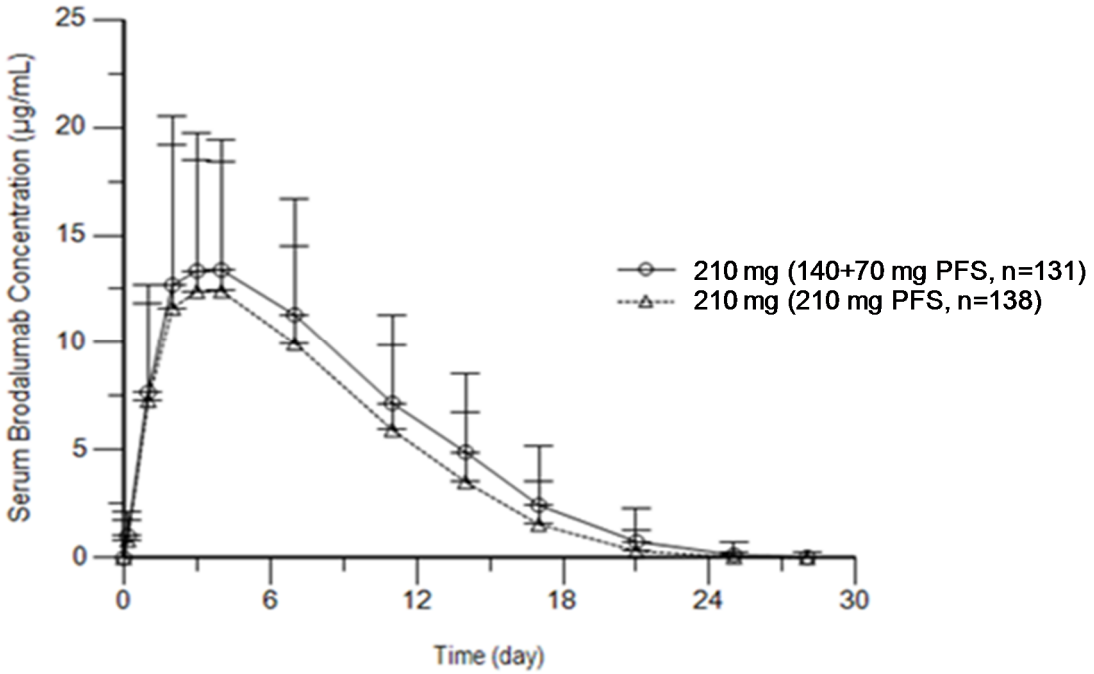
2.7.1.2.1　20130307 試験（海外）（5.3.1.2-1）

健康成人男女を対象に、210 mg PFS 製剤 1 本、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を使用して、それぞれ KHK4827 210 mg を腹部へ単回 SC 投与したときの 2 剤 2 期クロスオーバー試験を実施し、充填量の異なる製剤で同一用量を投与したときの生物学的同等性を確認した。

血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.1.2.1-1に、薬物動態パラメータ及びその分散分析結果を表 2.7.1.2.1-1に示した。140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を投与したときに対する、210 mg PFS 製剤 1 本を投与したときの、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.98（0.91~1.05）及び 0.89（0.82~0.98）であり、210 mg PFS 製剤を使用して 210 mg を投与したときと 140 及び 70 mg PFS 製剤を併せて使用して 210 mg を投与したときの生物学的同等性が確認された。

図2.7.1.2.1-1 KHK4827 210 mg を SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（210 mg PFS 製剤 1 本の投与、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本の投与）

Linear plot (Mean+SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.

表2.7.1.2.1-1 KHK4827 210 mg を SC 投与したときの薬物動態パラメータ（210 mg PFS 製剤 1 本の投与、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本の投与）

Parameter (unit)	210 mg PFS (N = 124)		140+70 mg PFS (N = 124)		Geometric Mean Ratio 210 mg PFS/140+70 mg PFS	
	n	Mean[a]	n	Mean[a]	Mean[b]	90% CI[b]
$AUC_{0-\infty}$ (µg·d/mL)	112	119.70	112	132.34	0.90	0.83~0.98
AUC_{0-t} (µg·d/mL)	124	110.89	124	124.01	0.89	0.82~0.98
C_{max} (µg/mL)	124	12.52	124	12.81	0.98	0.91~1.05

N: Number of subjects in the PK parameter analysis set.
n: Number of subjects used to calculate the mean of each parameter.
CI = confidence interval
a: Mean = Geometric Least Squares Mean from the SAS PROC MIXED procedure
b: The geometric mean ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 原薬の製造方法の変更による薬物動態への影響（5.3.3.3-1）

健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（20060279（2.7.2.2.1.2）及び 20130307 試験）の結果を用いて、原薬の製造方法が異なる製剤間の薬物動態の類似性を検討した。20060279 試験では[redacted]製剤、20130307 試験では PFS 製剤（210 mg PFS 製剤 1 本、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本）をそれぞれ使用し KHK4827 210 mg を SC 投与したときの結果を用いた。

両試験において、KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.1.3.1-1に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.1.3.1-1に示した。

両試験の血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータに大きな差異はなかった。

また、製造方法 1 と製造方法 2 の原薬間の同等性／同質性が確認されており（2.3.S.2.6）、更に母集団薬物動態解析では、原薬の製造方法の違いは KHK4827 の薬物動態に影響を与えないことが示された（2.7.2.3.2.2）。

以上より、製造方法 1 から製造方法 2 への変更による KHK4827 の薬物動態への影響はほとんどないと判断した。

図2.7.1.3.1-1　原薬の製造方法が異なる製剤を用いて KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（20060279 及び 20130307 試験）

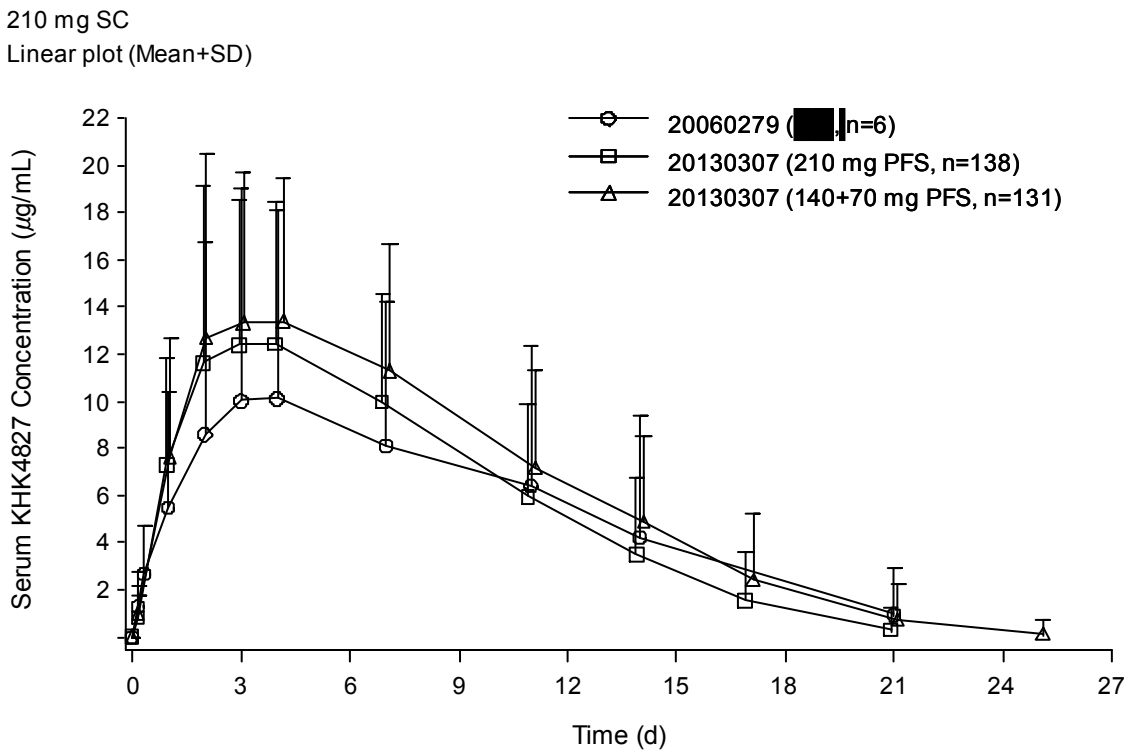


表2.7.1.3.1-1　原薬の製造方法が異なる製剤を用いて KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose (Formulation)	Study	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
210 mg ([redacted])	20060279	6	4.0 (3.0,4.0)	10.6±8.93	116±114
210 mg (210 mg PFS)	20130307	138	3.0 (1.0,11)	13.8±7.85	125±69.0
210 mg (140+70 mg PFS)	20130307	131	3.9 (1.0,11)	14.8±7.70	149±81.5

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2.7.1.3.2　210 mg PFS 製剤を日本人に投与したときの薬物動態の外挿性（5.3.3.3-1）

国内臨床試験では、70 mg PFS 製剤及び 140 mg PFS 製剤の使用経験はあるが、210 mg PFS 製剤の使用経験はない。そこで、健康成人を対象とした国内外の第 I 相臨床試験（国内：4827-001 試験（2.7.2.2.1.1）、海外：20130307 試験）の結果を用いて、210 mg PFS 製剤を日本人に投与したときの薬物動態の外挿性を検討した。4827-001 試験では 140 mg PFS 製剤 1.5 本、20130307 試験では 210 mg PFS 製剤 1 本をそれぞれ使用し KHK4827 210 mg を SC 投与したときの結果を用

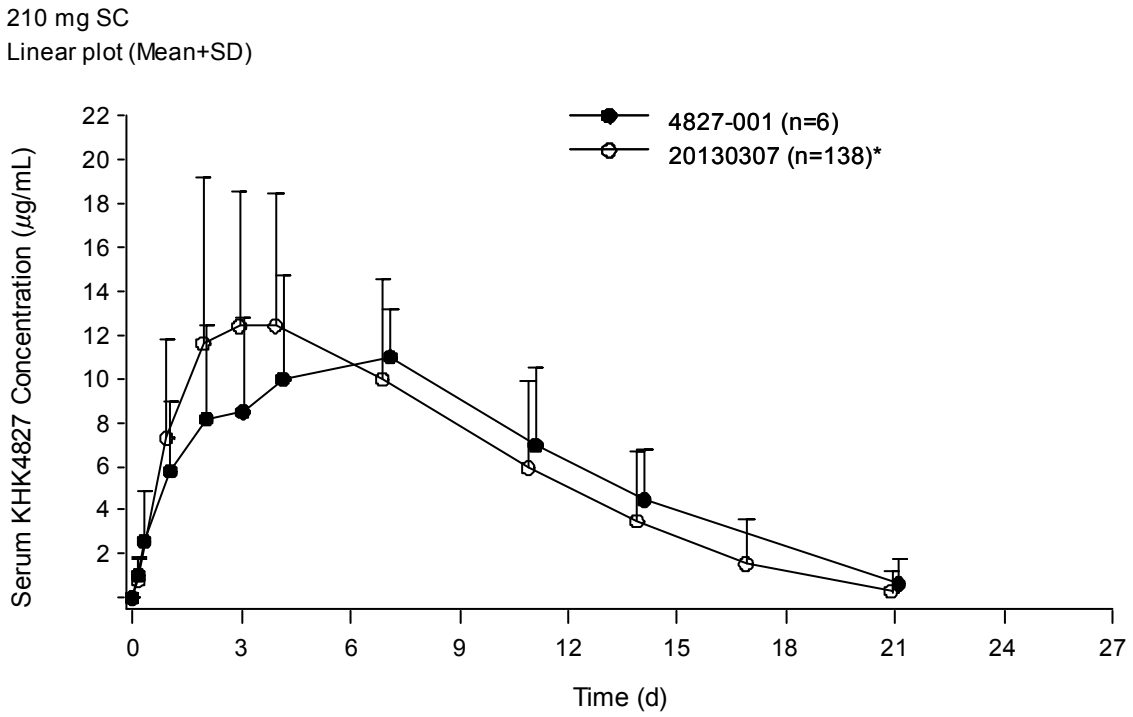
いた。なお、4827-001 試験では、140 mg PFS 製剤 1 本を投与するとともに、140 mg PFS 製剤中の半量の薬液（0.5 mL）を市販のシリンジを用いて投与した。

両試験において、KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.1.3.2-1に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.1.3.2-1に示した。

両試験の血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータに大きな差異はなかった。また、外国人の健康成人に 210 mg PFS 製剤 1 本、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を使用して、それぞれ 210 mg を腹部へ単回 SC 投与したときの生物学的同等性が確認されている（2.7.1.2.1）。

以上より、210 mg PFS 製剤 1 本で日本人に 210 mg を SC 投与した場合、外国人と同様の薬物動態を示すと考えられた。

図2.7.1.3.2-1　KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したとき血清中 KHK4827 濃度推移（4827-001 及び 20130307 試験）



*KHK4827 210 mg was administrated using 210 mg PFS.

表2.7.1.3.2-1　KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ（4827-001 及び 20130307 試験）

Dose (Formulation)	Study	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
210 mg (140+70 mg PFS)	4827-001	6	4.00 (4.00,7.00)	10.0±4.7	119±58
210 mg (210 mg PFS)	20130307	138	3.0 (1.0,11)	13.8±7.85	125±69.0

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2.7.1.4　付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
IL	Interleukin（インターロイキン）
IV	Intravenous（静脈内）
OFV	Objective function value（目的関数値）
SC	Subcutaneous（皮下）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	次回投与までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積
CL	全身クリアランス
C_{max}	最高血清（血漿）中濃度
C_{ss}	定常状態の平均血清中濃度
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
eGFR	推定糸球体濾過量
F	生物学的利用率
IC_{50}	50%阻害濃度
IC_{90}	90%阻害濃度
IL-17R	IL-17 受容体
IL-17RA	IL-17 受容体 A
IL-17 受容体占有率	KHK4827 が結合している細胞表面上の IL-17R の割合
I_{max}	最大阻害効果
k_a	吸収速度定数
K_{deg}	局面型皮疹の除去速度定数
K_{syn}	局面型皮疹の形成速度定数
K_m	ミカエリス・メンテン定数
PASI スコア	乾癬面積及び重篤度指標（Psoriasis area and severity index） 乾癬の症状の程度を表すスコア
PASI スコア改善率	PASI スコアのベースラインからの改善率
PASI 100	PASI スコアがベースラインから 100%減少すること
Q	コンパートメント間のクリアランス
Q2W	Every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Every 4 weeks（4 週に 1 回）
Q8W	Every 8 weeks（8 週に 1 回）
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔
sPGA	医師による静的全体評価（static Physician global assessment） 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤、落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価
t_{max}	最高血清中（血漿中）濃度到達時間
V_1	中央コンパートメントの分布容積
V_2	末梢コンパートメントの分布容積
V_{max}	最大消失速度
V_{ss}	定常状態における分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 健康成人を対象とした臨床薬理試験 9
2.7.2.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床薬理試験 13
2.7.2.2.3 外因性要因を検討した臨床薬理試験 17
2.7.2.2.4 第 II/III 相臨床試験 18
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 薬物動態の線形性 25
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析 26
2.7.2.3.3 薬物動態及び薬力学に関する国内外の類似性 34
2.7.2.3.4 異なる対象被験者間での薬物動態の類似性（5.3.3.3-1） 41
2.7.2.3.5 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 42
2.7.2.3.6 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 43
2.7.2.3.7 KHK4827 の曝露と有効性の関係（5.3.3.3-1） 44
2.7.2.4 特別な試験 45
2.7.2.4.1 免疫原性 45
2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔に対する影響 45
2.7.2.5 付録 45

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本承認申請においては、ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本承認申請に用いた国内外の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1に、薬物動態を検討した国内外の第 II/III 相臨床試験の一覧を表 2.7.2.1.2-2にそれぞれ示した。

表2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20120337 第 I 相 海外	安全性 薬物動態	1 剤 2 期投与	健康成人	KHK4827：140 mg SC	26 名	2 回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-2
4827-001 第 I 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 尋常性乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：70、140、210、420 mg SC、210 mg IV 尋常性乾癬患者 KHK4827：140、350 mg SC	健康成人 プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名） 尋常性乾癬患者 KHK4827：13 名 140 mg SC 6 名 350 mg SC 7 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
20060279 第 I 相 海外	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	健康成人 局面型皮疹を有する乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：7、21、70、210、420 mg SC、21、210、700 mg IV 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ KHK4827：140、350 mg SC、700 mg IV	健康成人 プラセボ：14 名 KHK4827：43 名 （3~6 名） 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ：5 名 KHK4827：20 名 140 mg SC 4 名 350 mg SC 8 名 700 mg IV 8 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-2
20110184 第 I 相 海外	薬物相互作用 薬物動態 安全性	非盲検	局面型皮疹を有する乾癬患者	コホート 1（薬物相互作用） KHK4827：210 mg SC ミダゾラム 2 mg（Day 1、9 に各 1 回） コホート 2（薬物動態） KHK4827：140 mg SC	コホート 1：21 名 コホート 2：10 名	単回 （コホート 1：Day 2、コホート 2：Day 1）	完了 完全な報告書	5.3.3.4-1

表2.7.2.1.2-2　薬物動態を検討した国内外の第 II/III 相臨床試験の一覧

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
4827-002 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：38 名 KHK4827：113 名 70 mg Q2W 39 名 140 mg Q2W 37 名 210 mg Q2W 37 名	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20090062 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC、280 mg Q4W SC	プラセボ：37 名 KHK4827：158 名 70 mg Q2W 38 名 140 mg Q2W 39 名 210 mg Q2W 40 名 280 mg Q4W 41 名	70、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 280 mg 4 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 4、8）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-2
20120102 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 休薬／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期、休薬／再投与期、 長期投与期 プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：220 名 KHK4827：441 名 140 mg Q2W 219 名 210 mg Q2W 222 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 休薬／再投与期 2 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 3 月 12 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-3

表2.7.2.1.2-2　薬物動態を検討した国内外の第 II/III 相臨床試験の一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20120103 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検 並行群間比較 頻度変更／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827 : 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827 : 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：309 名 ウステキヌマブ : 300 名 KHK4827：1219 名 140 mg Q2W 607 名 210 mg Q2W 612 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 9 月 22 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-4
20120104 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検 並行群間比較 頻度変更／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827 : 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827 : 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：313 名 ウステキヌマブ : 313 名 KHK4827：1248 名 140 mg Q2W 626 名 210 mg Q2W 622 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 8 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-5

表2.7.2.1.2-2　薬物動態を検討した国内外の第 II/III 相臨床試験の一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827：140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 以降：210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 長期投与期 2 週に 1 回最大 252 週間 （Week 12～最大 264）	実施中 （2014 年 7 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-6、 5.3.5.1-7、 5.3.5.1-8
4827-003 第 III 相 国内	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	4827-002 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：140、210 mg Q2W SC	145 名 140 mg Q2W 73 名 210 mg Q2W 72 名	2 週に 1 回 52 週間 （Week 1 に追加投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
20090403 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	20090062 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：210 mg Q2W SC Amendment 2 以降 140 mg Q2W SC（体重 100 kg 以下） 210 mg Q2W SC（体重 100 kg 超） Amendment 3 以降 140 mg Q2W SC で効果不十分の場合、210 mg Q2W SC に増量可能	181 名	2 週に 1 回最大 264 週間 （Week 1 に追加投与）	実施中 （2014 年 6 月 16 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-2、 5.3.5.2-3
4827-004 第 III 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 長期投与	膿疱性乾癬患者 乾癬性紅皮症患者	140 mg Q2W SC 210 mg Q2W SC に増量可能	膿疱性乾癬患者 12 名 乾癬性紅皮症患者 18 名	2 週に 1 回 52 週間 （Week 1 に追加投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-4

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.1.1 4827-001 試験（健康成人コホート）（国内）（5.3.3.2-1）

健康成人男性を対象として、KHK4827 210 mg を単回静脈内（IV）投与並びに 70、140、210 及び 420 mg を単回皮下（SC）投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。

1）薬物動態

KHK4827 210 mg を単回 IV 並びに 70、140、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.1.1-1に示した。また、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.1-1に示した。

KHK4827 を単回 SC 投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴い上昇した。また、KHK4827 は高濃度では緩徐に、低濃度では速やかに消失する非線形性の体内動態を示した。

KHK4827 を単回 SC 投与したときの t_{max} の中央値は 1~7 日であり、C_{max} 及び AUC_{0-t} は 70~420 mg の用量範囲で用量比以上に増加した。

図2.7.2.2.1.1-1 KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

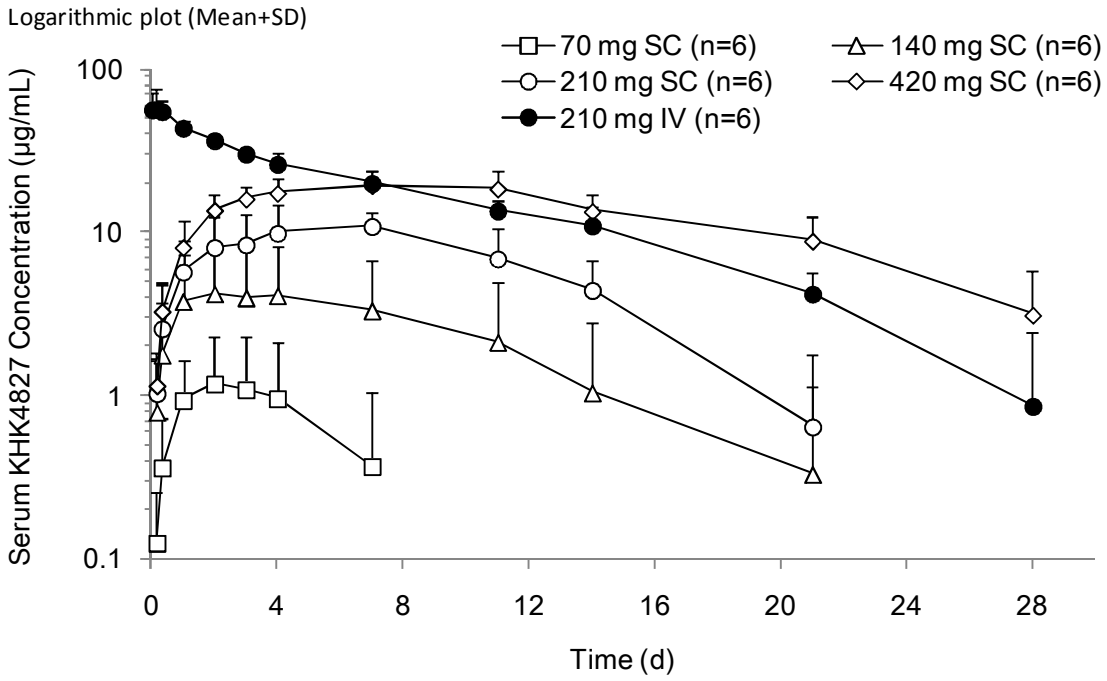


表2.7.2.2.1.1-1　KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Route	Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
IV	210 mg	6	4.08 (0.48, 7.92)[a]	64.3±10.2	396±57
SC	70 mg	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
	140 mg	6	2.00 (1.00, 4.00)[b]	4.48±3.99	53.2±47.6[b]
	210 mg	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0±4.7	119±58
	420 mg	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6±5.2	349±80

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: The unit is hours.
b: n=5

2）薬力学

KHK4827 210 mg を単回 IV 並びに 70、140、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上のインターロイキン（IL）-17 受容体占有率の平均値を表 2.7.2.2.1.1-2に示した。

KHK4827 を単回 SC 投与したとき、IL-17 受容体占有率は投与 3 日目におおむねピークに達し、投与量の増加に伴って受容体が占有されている期間が延長した。また、KHK4827 210 mg を単回 IV 投与したとき、IL-17 受容体占有率は投与後 0.5 時間に 98.33%を示した。

表2.7.2.2.1.1-2　KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値

		IL-17 Receptor Occupancy (%)							
Dose/Route	n	Day −1	Day 1 (Predose)	Day 1 (0.5 h)	Day 3	Day 8	Day 15	Day 29	Day 64
70 mg SC	6	−0.38	0.36	−	86.38	75.78	36.55	−	3.60
140 mg SC	6	0.91	−0.99	−	86.03	80.05	82.93	11.22	−0.93
210 mg SC	6	−0.45	0.38	−	93.09	94.67	92.16	14.75	3.13
210 mg IV	6	2.89	−2.70	98.33	95.25	93.89	93.92	60.85	1.40
420 mg SC	6	−2.03	2.22	−	94.39	95.39	95.42	89.65	3.20

－: Not available

2.7.2.2.1.2　20060279 試験（Part A）（海外）（5.3.3.2-2）

健康成人男性を対象として、KHK4827 21、210 及び 700 mg を単回 IV 投与、並びに 7、21、70、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。

1）薬物動態

KHK4827 21、210 及び 700 mg を単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.1.2-1に示し、21、70、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.1.2-2に示した。また、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.2-1に示した。

KHK4827 を投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴い上昇した。また、KHK4827 は高濃度では緩徐に、低濃度では速やかに消失する非線形性の体内動態を示した。

KHK4827 を単回 IV 投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} は 21~700 mg の用量範囲で用量比以上に増加した。また、単回 SC 投与したときの t_{max} の中央値は 2~7 日であり、C_{max} 及び AUC_{0-t} は 70~420 mg の用量範囲で用量比以上に増加した。

図2.7.2.2.1.2-1 KHK4827 を単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

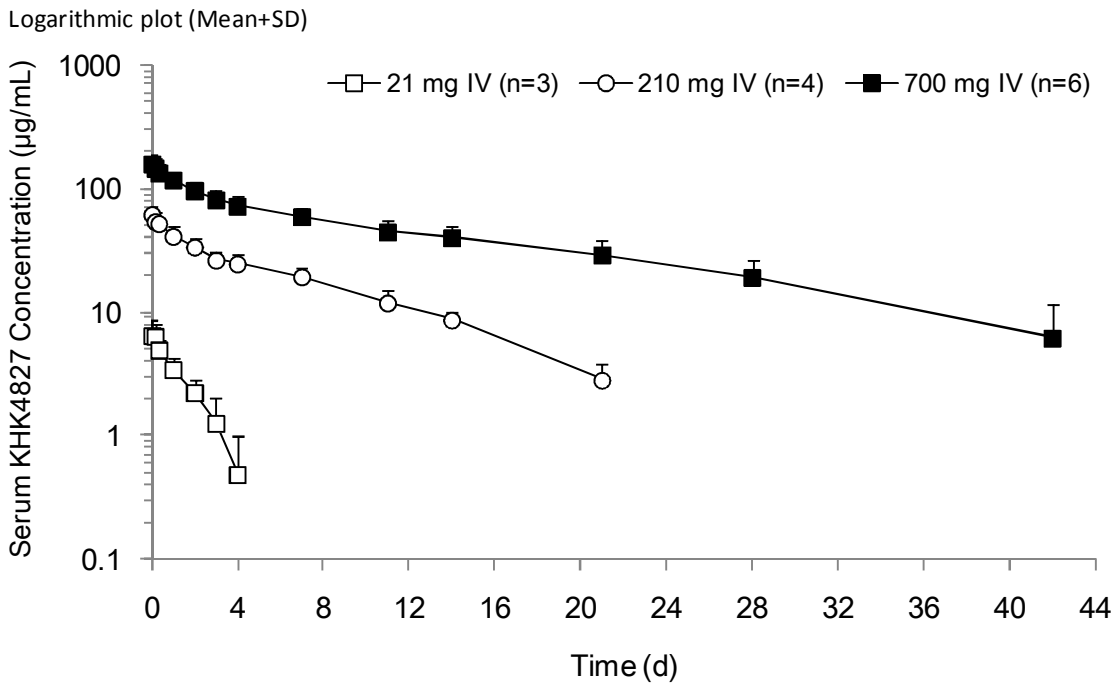


図2.7.2.2.1.2-2 KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

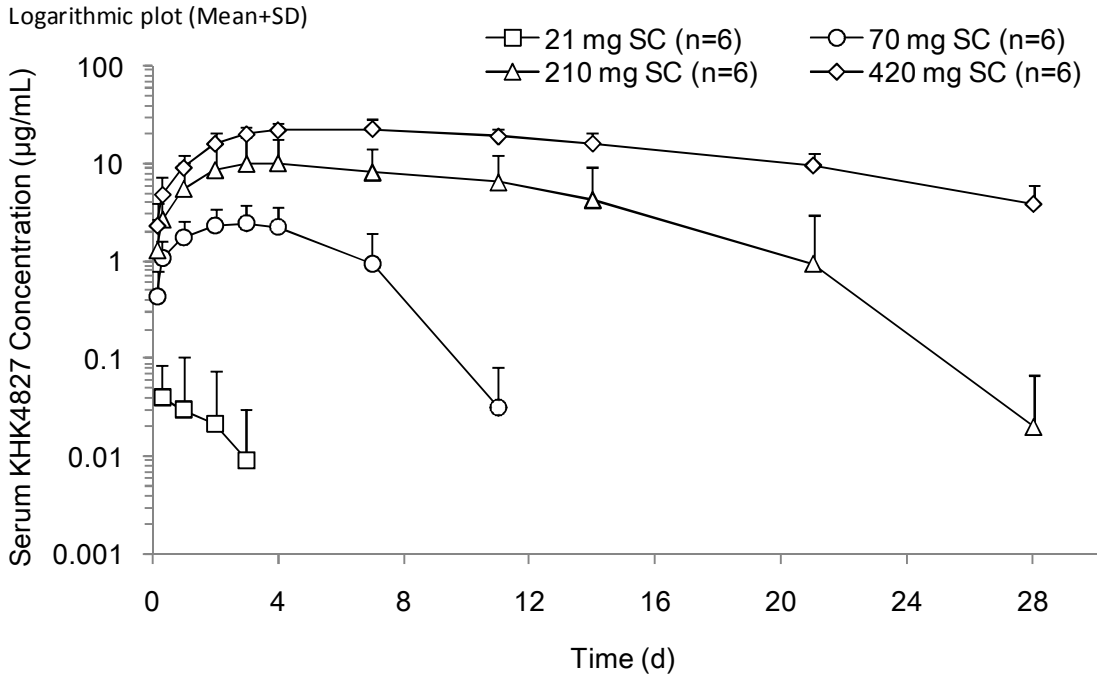


表2.7.2.2.1.2-1 KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Route	Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
IV	21 mg	3	0.63 (0.63, 4.0)[a]	6.67±2.11	9.92±3.29
	210 mg	3	0.65 (0.63, 0.65)[a]	63.9±12.6	345±60.1
	700 mg	6	0.67 (0.67, 0.75)[a]	159±29.5	1500±369
SC	70 mg	6	2.0 (2.0, 4.0)	2.54±1.37	13.0±8.87
	210 mg	6	4.0 (3.0, 4.0)	10.6±8.93	116±114
	420 mg	6	7.0 (4.0, 7,0)	23.6±5.37	390±106

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: The unit is hours.

2）薬力学

KHK4827 21、210 及び 700 mg を単回 IV 投与、並びに 7、21、70、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値を表 2.7.2.2.1.2-2に示した。

KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したとき、IL-17 受容体占有率は投与 3~5 日目にはおおむねピークに達しており、投与量の増加に伴って受容体が占有されている期間が延長した。

表2.7.2.2.1.2-2 KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値

		IL-17 Receptor Occupancy (%)								
Dose/Route	n	Day −1	Day 1 (Predose)	Day 3	Day 5	Day 8	Day 15	Day 29	Day 43	Day 64
7 mg SC	6	2.40	−2.37	48.67	40.94	24.83	−	17.17	9.84	−
21 mg SC	6	−6.56	5.38	80.01	65.03	41.34	−	6.59	7.59	−
21 mg IV	3	3.46	−5.98	93.03	63.27	−0.26	−	−18.03	−11.51	−
70 mg SC	6	−8.93	5.71	94.55	92.74	88.61	−	−4.43	9.36	−
210 mg SC	6	5.54	−7.64	−	95.54	96.14	−	31.80	−	−5.64
210 mg IV	4	−1.27	−0.45	−	97.50	−	95.92	66.56	−	−13.08
420 mg SC	6	−0.58	0.58	−	97.81	−	96.25	91.14	−	10.07
700 mg IV	6	−7.31	4.33	−	98.36	−	97.96	96.17	91.92	−5.05

－: Not available

2.7.2.2.1.3 20120337 試験（海外）（5.3.3.1-2）

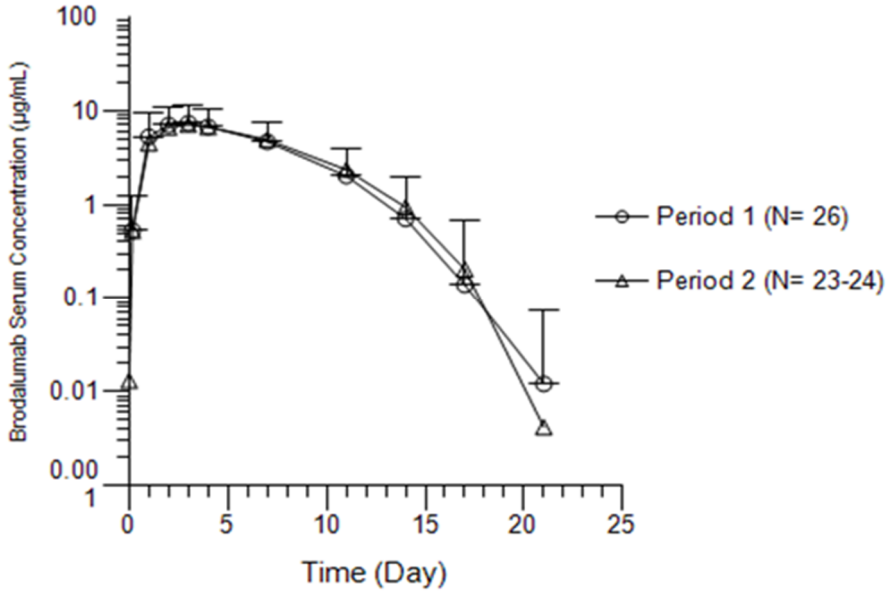
健康成人男女を対象に、ウォッシュアウト期間を設けて KHK4827 140 mg を 2 回投与（第 I 期：Day 1~21、第 II 期：Day 22~42）したときの薬物動態パラメータの個体内変動を評価した。

第 I 期及び第 II 期の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.1.3-1に示し、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.3-1に示した。

t_{max} の中央値は両時期ともに 3 日であり、C_{max} 及び AUC_{0-t} は両時期で同様であった。投与時期及び被験者を因子とした分散分析により推定した C_{max} の個体間及び個体内変動はそれぞれ 87.8%及び 46.6%であった。また、AUC_{0-t} の個体間及び個体内変動はそれぞれ 108.9%及び 56.3%であった。

図2.7.2.2.1.3-1　KHK4827 140 mg を SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

Logarithmic plot (Mean+SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.

表2.7.2.2.1.3-1　KHK4827 140 mg を SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Period	n	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·d/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·d/mL)
1	26	3.0 (1.0, 4.0)	7.80±4.51	57.9±38.3	69.5±38.1[b]
2	24	3.0 (2.0, 4.0)	7.45±4.32	56.8±36.1[a]	67.4±35.4[c]

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: n=23, b: n=20, c: n=19

2.7.2.2.2　局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　4827-001 試験（乾癬患者コホート）（国内）（5.3.3.2-1）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、KHK4827 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。

1）薬物動態

KHK4827 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.2.1-1に示した。また、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.1-1に示した。

KHK4827 を投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴い上昇した。

KHK4827 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量比以上に増加した。

図2.7.2.2.2.1-1　KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

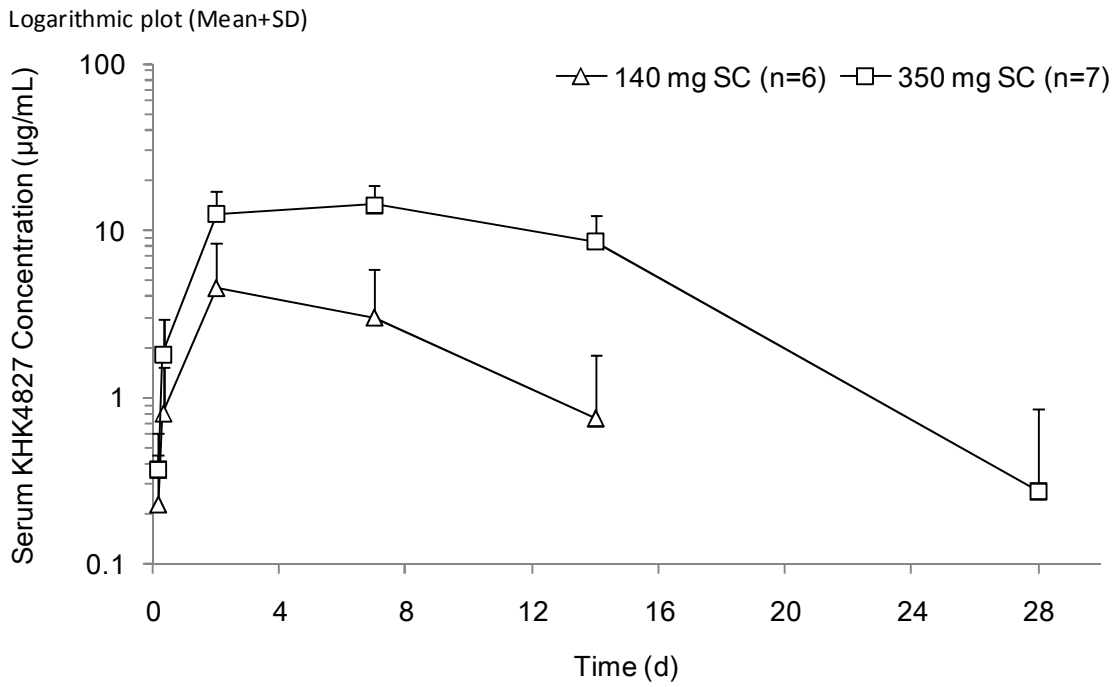


表2.7.2.2.2.1-1　KHK4827 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

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

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2）薬力学

KHK4827 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値を表 2.7.2.2.2.1-2に示した。

KHK4827 を単回 SC 投与したとき、IL-17 受容体占有率は投与 3 日目にはおおむねピークに達しており、投与量の増加に伴って受容体が占有されている期間が延長した。

表2.7.2.2.2.1-2　KHK4827 を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値

		IL-17 Receptor Occupancy (%)						
Dose	n	Day −3～−1	Day 1 (Predose)	Day 3	Day 8	Day 15	Day 29	Day 64
140 mg	6	−0.20	0.24	86.76[a]	85.20	70.89	9.69	−6.02
350 mg	7	−0.09	0.03	94.67	96.37	94.05	54.43	4.68[b]

a: n=5, b: n=6

2.7.2.2.2.2　20060279 試験（Part B）（海外）（5.3.3.2-2）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、KHK4827 700 mg を単回 IV 投与並びに 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。

1）薬物動態

KHK4827 700 mg を単回 IV 投与並びに 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-1に示した。また、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.2-1 に示した。

KHK4827 を単回 SC 投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴い上昇した。KHK4827 を単回 SC 投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量比以上に増加した。KHK4827 700 mg を IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータは、Part A の健康成人（2.7.2.2.1.2）とおおむね同様であった。

図2.7.2.2.2.2-1　KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

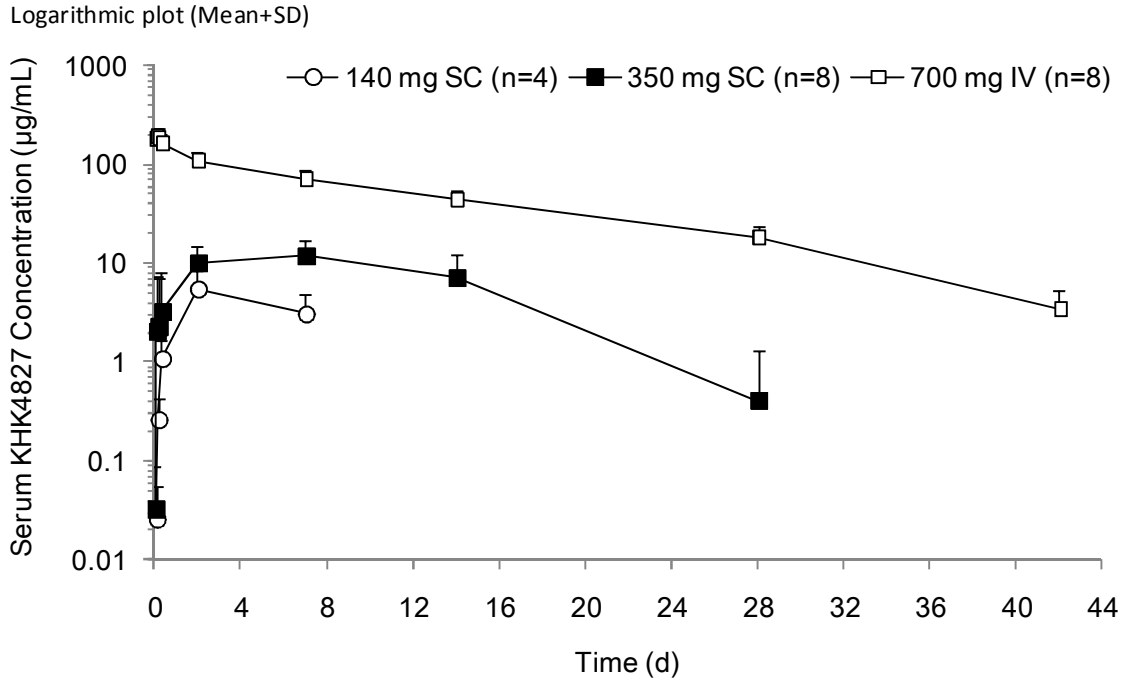


表2.7.2.2.2.2-1　KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Route	Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·d/mL)
IV	700 mg	8	2.0 (0.68, 4.9)[a]	198±39.6	1660±352
SC	140 mg	4	2.0 (1.8, 2.2)	5.47±3.00	26.3±14.5
	350 mg	8	7.0 (1.9, 7.0)	12.3±5.75	151±104

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: The unit is hours.

2）薬力学

KHK4827 700 mg を単回 IV 投与並びに 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値を表 2.7.2.2.2.2-2に示した。

KHK4827 140 及び 350 mg を単回 SC 並びに 700 mg を単回 IV 投与したとき、IL-17 受容体占有率は投与 8 日目でそれぞれ 97.16%、98.04%及び 99.56%であった。投与量の増加に伴って受容体が占有されている期間が延長した。

表2.7.2.2.2.2-2　KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率の平均値

		IL-17 Receptor Occupancy (%)							
Dose/Route	n	Day −1	Day 1 (Predose)	Day 8	Day 15	Day 29	Day 43	Day 64	Day 85
140 mg SC	4	−11.69	3.44	97.16	81.69	−0.45	−12.46	−6.32	3.65
350 mg SC	8	−1.47	−2.75	98.04	95.66	69.70	16.33	−9.02	−24.94
700 mg IV	8	−5.37	2.87	99.56	97.11	96.72	82.04	−3.06	−8.55

2.7.2.2.2.3　20110184 試験（海外）（5.3.3.4-1）

KHK4827 の IL-17RA 阻害作用が CYP の活性に与える影響を検討するため、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 の薬物動態及び KHK4827 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態へ与える影響を評価した。コホート 1 では、Day 1 及び Day 9 にミダゾラムを 2 mg 単回経口投与し、Day 2 に KHK4827 210 mg を単回 SC 投与した。コホート 2 では、Day 1 に KHK4827 140 mg を単回 SC 投与した。KHK4827 の薬物動態をコホート 1 及び 2 で評価し、ミダゾラムの薬物動態へ与える影響をコホート 1 で評価（2.7.2.2.3.1）した。

1）薬物動態

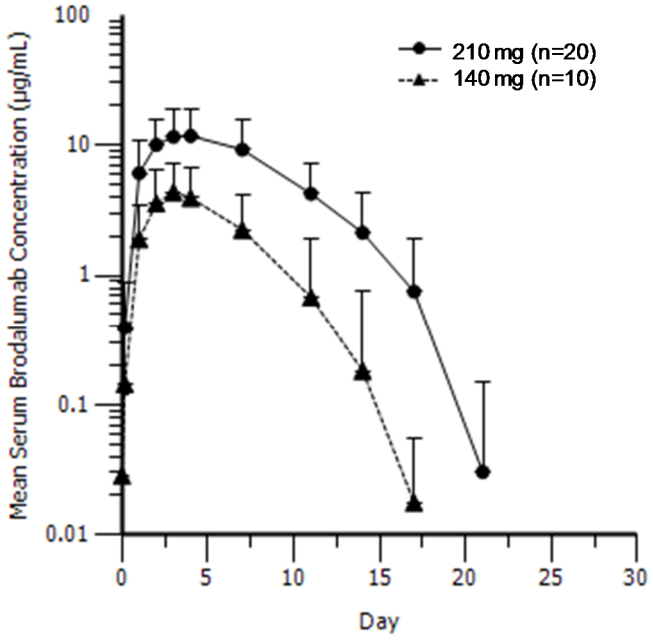
コホート 1 及び 2 の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-1に示した。また、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.3-1に示した。

KHK4827 を単回 SC 投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴い上昇した。また、いずれの用量においても KHK4827 は高濃度では緩徐に、低濃度では速やかに消失する非線形性の体内動態を示した。

KHK4827 140 及び 210 mg 投与後の t_{max} はいずれも 3 日であった。C_{max} はそれぞれ 4.79±2.84 及び 13.4±7.29 µg/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 27.8±20.5 及び 111±64.4 µg·d/mL であった。

図2.7.2.2.2.3-1　KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

Logarithmic plot (Mean+SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.

表2.7.2.2.2.3-1　KHK4827 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·d/mL)
140 mg	9	3.0 (1.0, 4.0)	4.79±2.84	27.8±20.5	40.5±25.3[a]
210 mg	19	3.0 (2.0, 4.0)	13.4±7.29	111±64.4	119±66.6[b]

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: n=4, b: n=18

2.7.2.2.3　外因性要因を検討した臨床薬理試験

2.7.2.2.3.1　20110184 試験（海外）（5.3.3.4-1）

試験の概要及び KHK4827 の薬物動態の結果は2.7.2.2.2.3に示した。

KHK4827 非併用時（Day 1）及び併用時（Day 9）の血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2.2.3.1-1 に示した。また、ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.3.1-1に示した。KHK4827 非併用時に対する併用時のミダゾラムの C_{max} の幾何平均値の比は 1.16（90%信頼区間：1.00~1.36、以下同様）、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は 1.24（1.12~1.38）であり、KHK4827 との併用投与でミダゾラムの血漿中曝露量が上昇することが示された。

図2.7.2.2.3.1-1　KHK4827 非併用時及び併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移

Linear plot (Mean+SD)

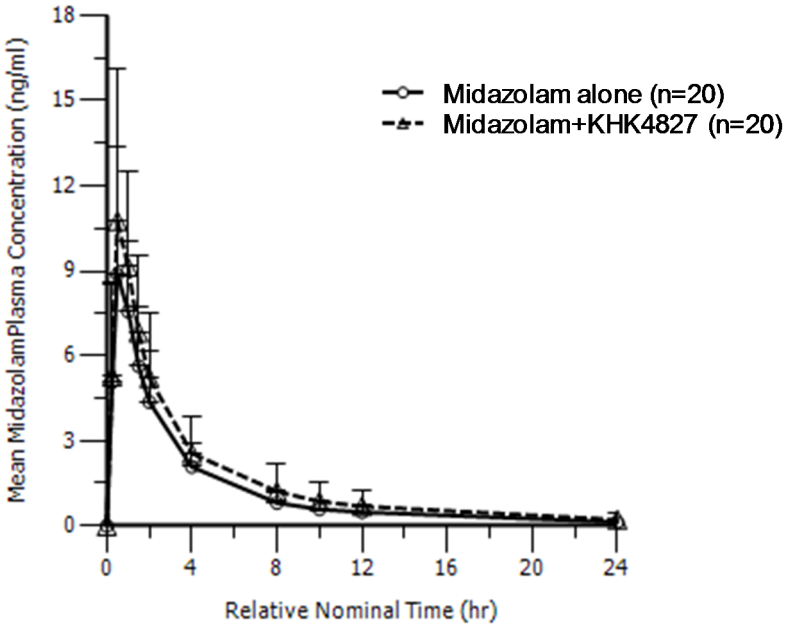


表2.7.2.2.3.1-1　ミダゾラムの薬物動態パラメータの比較

Parameter (unit)	Midazolam alone (N=20)		Midazolam+KHK4827 (N=20)		Geometric Mean Ratio of Midazolam+KHK4827/Midazolam alone	
	n	Mean[a]	n	Mean[a]	Estimate[b]	90% CI[b]
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	28.56	20	35.24	1.23	1.12~1.37
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	20	29.79	20	37.00	1.24	1.12~1.38
C_{max} (ng/mL)	20	9.24	20	10.75	1.16	1.00~1.36

N: Number of subjects in the PK parameter analysis set.
n: Number of subjects used to calculate the mean of each parameter.
CI: Confidence interval
a: Mean = Geometric mean from the SAS PROC MIXED procedure.
b: The ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.

2.7.2.2.4 第 II/III 相臨床試験

2.7.2.2.4.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした試験

2.7.2.2.4.1.1 4827-002 試験（国内：ブリッジング試験）（5.3.5.1-1）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、KHK4827 70、140 及び 210 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに Week 10 まで SC 投与したときの薬物動態を検討した。薬物動態採血は、初回投与前、Week 2、4 及び 8（いずれも投与前）、12 及び 16 とした。更に、一部の被験者では Week 1（投与前、投与後 44~100 時間）、Week 8（投与後 44~100 時間、160~176 時間）及び Week 10（投与前）においても薬物動態採血を実施し、Week 8~10 の薬物動態パラメータを算出した。

血清中 KHK4827 トラフ濃度を表 2.7.2.2.4.1.1-1に示し、Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.4.1.1-1に示し、Week 8~10 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.4.1.1-2に示した。

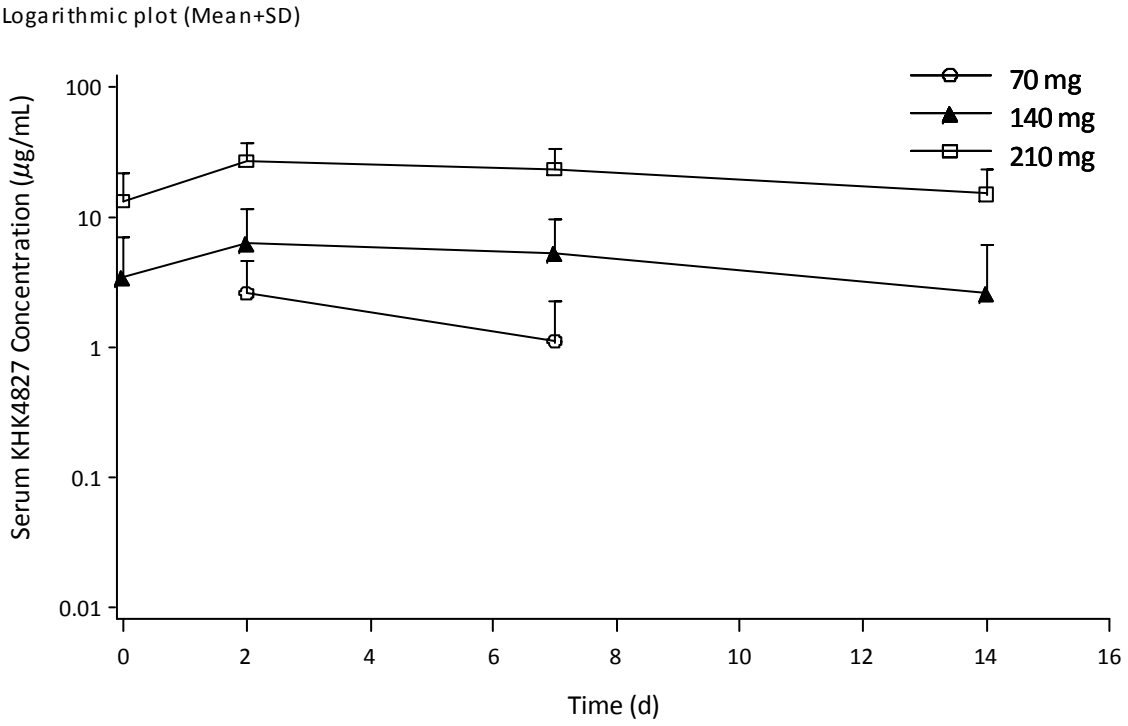
KHK4827 140 及び 210 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに反復投与したとき Week 8 以降の血清中 KHK4827 トラフ濃度はほぼ一定となり、定常状態に達していると考えられた。KHK4827 を反復 SC 投与したとき、Week 8~10 の平均血清中 KHK4827 濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 70~210 mg の用量範囲で用量比以上に増加した。

表2.7.2.2.4.1.1-1 血清中 KHK4827 トラフ濃度

Dose (mg)		Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
70	n	25	39	38	37	23	37
	Mean±SD	0.537±0.877	1.25±1.46	0.229±0.541	BLQ	BLQ	0.113±0.475
140	n	24	37	37	37	22	37
	Mean±SD	3.80±2.84	8.23±4.45	5.71±4.25	3.40±3.47	2.56±3.59	2.77±3.33
210	n	23	37	37	37	22	37
	Mean±SD	9.55±4.40	16.3±6.9	16.0±7.9	13.4±8.7	15.0±8.4	13.5±8.8

Unit: µg/mL
n: Number of subjects used to calculate statistics.
BLQ: Below the lower limit of quantification (<0.0500 µg/mL)

図2.7.2.2.4.1.1-1　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移



70 mg: n=16~37, 140 mg: n=18~37, 210 mg: n=13~37
Time (d) indicates elapsed days from Week 8 administration.

表2.7.2.2.4.1.1-2　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ

Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·d/mL)
70 mg	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34±1.71	14.3±12.9
140 mg	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97±3.60	56.1±49.6
210 mg	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3±11.1	319±136

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2.7.2.2.4.1.2　4827-003 試験（国内）（5.3.5.2-1）

4827-002 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、KHK4827 140 及び 210 mg を 2 週間ごとに Week 50 まで SC 投与したときの薬物動態を検討した。なお、4827-002 試験でプラセボの投与を受けた被験者は、Week 2 までは 1 週間ごとに KHK4827 を投与した。

Week 24 及び Week 48 における血清中 KHK4827 トラフ濃度は、140 mg 群でそれぞれ 2.41±3.60 及び 2.95±4.85 μg/mL であった。210 mg 群では、それぞれ 10.9±8.4 及び 15.3±11.3 μg/mL であった。

2.7.2.2.4.1.3　20090062 試験（海外：ブリッジング対象試験）（5.3.5.1-2）

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、KHK4827 70、140 及び 210 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに Week 10 まで SC 投与、並びに 280 mg を 4 週間ごとに Week 8 まで SC 投与したときの薬物動態を検討した。薬物動態採血は、初回投与前、Week 2、4、8（いずれも投与前）、12、16 及び 22 とした。更に、一部の被験者では Week 1（投与前、投与

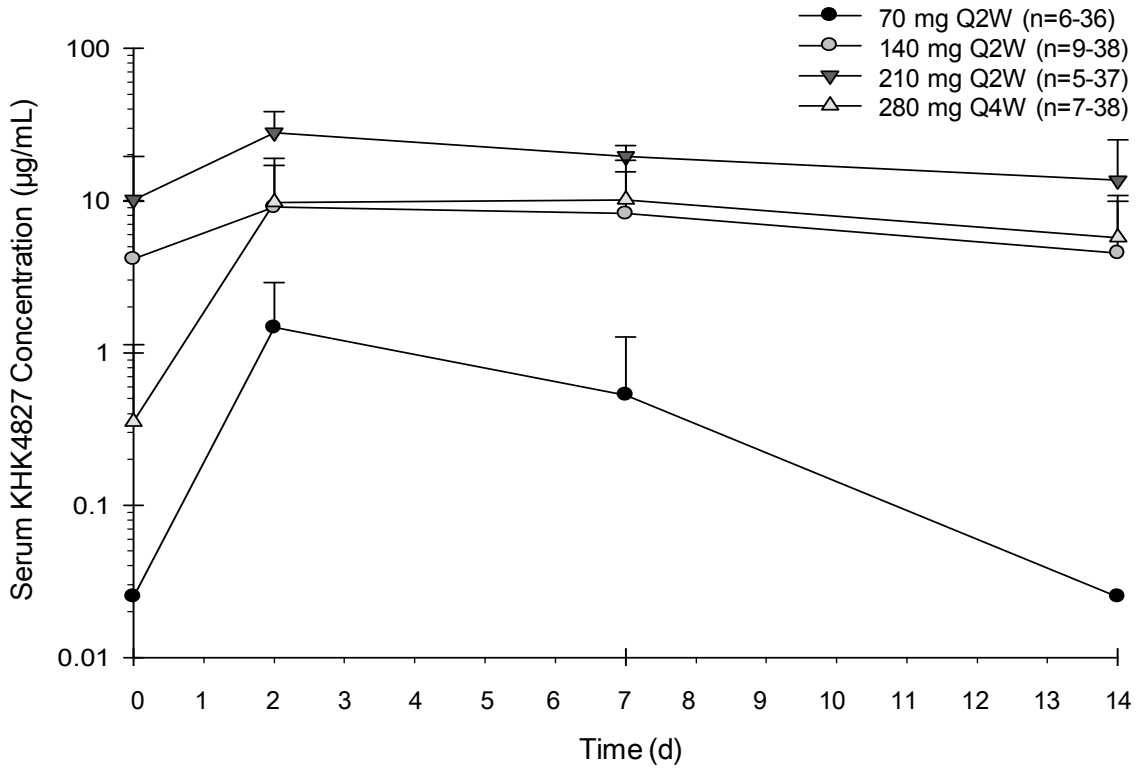
後 44~100 時間）、Week 8（投与後 44~100 時間、160~176 時間）及び Week 10（投与前）においても薬物動態採血を実施し、Week 8~10 の薬物動態パラメータを算出した。

Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.4.1.3-1に示し、Week 8~10 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.4.1.3-1に示した。

KHK4827 を反復 SC 投与したとき、Week 8~10 の平均血清中 KHK4827 濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 70~210 mg の用量範囲で用量比以上に増加した。また、KHK4827 140 mg を反復投与したときの Week 8、10 及び 12 の血清中 KHK4827 トラフ濃度はそれぞれ 3.42±5.20、4.52±5.42 及び 3.25±5.10 µg/mL、210 mg を反復投与したときでは 8.80±7.53、13.6±11.6 及び 7.76±8.70 µg/mL であった。

図2.7.2.2.4.1.3-1　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移

Logarithmic plot (Mean+SD)



Time (d) indicates elapsed days from Week 8 administration.

表2.7.2.2.4.1.3-1　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ

Treatment	n	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·d/mL)
70 mg Q2W	9	1.95 (0.00, 6.88)	1.33±1.41	9.45±11.1
140 mg Q2W	11	2.81 (1.94, 11.80)	9.55±7.47	87.7±86.0
210 mg Q2W	9	1.99 (0.00, 7.90)	23.3±13.6	237±186
280 mg Q4W	7	2.89 (1.94, 6.80)	11.4±9.02	119±102

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2.7.2.2.4.1.4　20090403 試験（海外）（5.3.5.2-3）

20090062 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として薬物動態を検討した。本治験では KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに最大 Week 264

まで SC 投与する計画であったが、試験途中で、体重 100 kg 超の被験者では 210 mg、100 kg 以下の被験者では 140 mg を投与することに変更した。その後、140 mg で効果が減弱した被験者では、210 mg への増量を可とした。

KHK4827 140 mg の反復 SC 投与を受けた被験者の Week 48、72、96、120、144、168 及び 192 における血清中 KHK4827 トラフ濃度はそれぞれ 9.16±7.33、3.57±5.22、3.31±5.52、2.60±4.03、2.78±4.11、3.84±4.35 及び 5.63±6.70 μg/mL であった。KHK4827 210 mg の反復 SC 投与を受けた被験者の Week 48、72、96、120、144、168 及び 192 における血清中 KHK4827 トラフ濃度はそれぞれ 9.40±7.32、3.90±4.65、3.65±4.53、3.21±4.05、3.85±4.62、4.02±4.38 及び 4.19±5.93 μg/mL であった。Week 48~192 の血清中 KHK4827 トラフ濃度のばらつきは大きいものの、両用量群の平均値はおおむね同じ範囲にあった。

2.7.2.2.4.1.5 20120102（海外）（5.3.5.1-3）、20120103（海外）（5.3.5.1-4）及び 20120104 試験（海外）（5.3.5.1-5）

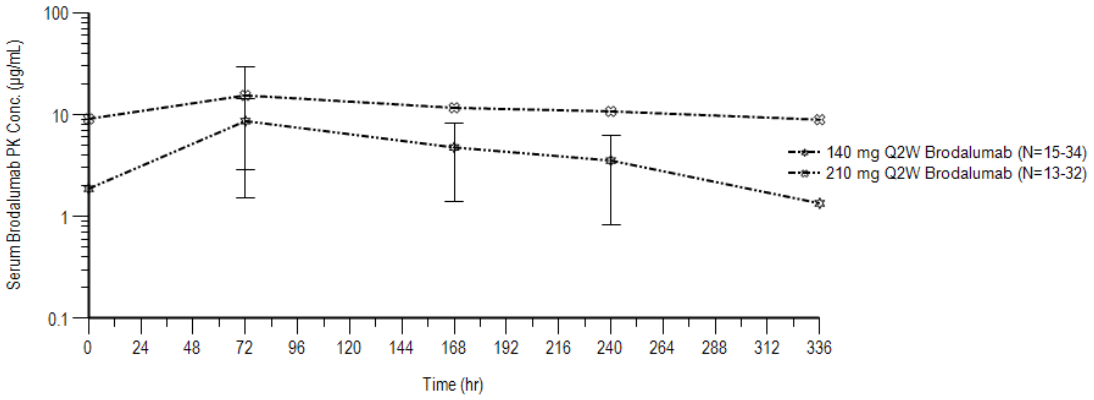
中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、KHK4827 140 及び 210 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに Week 10 まで SC 投与し、初回投与前、Week 1、2、4、6、10 及び 12（いずれも投与前）に薬物動態採血を行った。更に一部の被験者から Week 2（投与後 3 日）及び Week 10（投与後 3、7 及び 10 日）に薬物動態追加採血を実施し、Week 10~12 の薬物動態を検討した。

20120102、20120103 及び 20120104 試験における Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.4.1.5-1、図 2.7.2.2.4.1.5-2及び図 2.7.2.2.4.1.5-3にそれぞれ示し、Week 10~12 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.4.1.5-1、表 2.7.2.2.4.1.5-2及び表 2.7.2.2.4.1.5-3にそれぞれ示した。

KHK4827 140 及び 210 mg を反復 SC 投与したとき、Week 10~12 の平均血清中 KHK4827 濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比以上に増加した。

図2.7.2.2.4.1.5-1 Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移（20120102 試験）

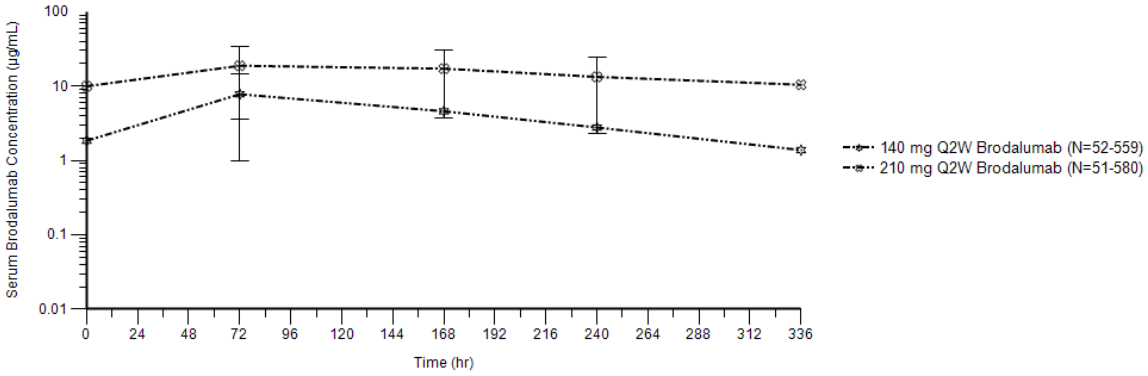
Logarithmic plot (Mean±SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.
Time (hr) indicates elapsed hours from Week 10 administration.

図2.7.2.2.4.1.5-2 Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移（20120103 試験）

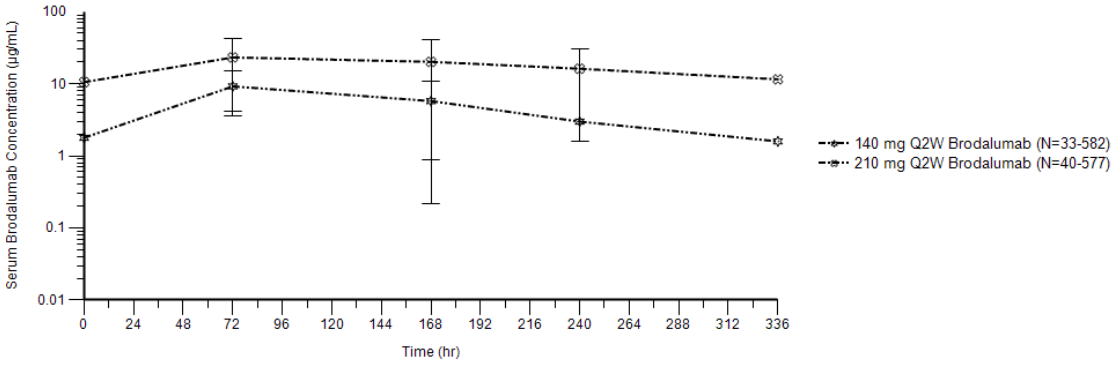
Logarithmic plot (Mean±SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.
Time (hr) indicates elapsed hours from Week 10 administration.

図2.7.2.2.4.1.5-3 Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移（20120104 試験）

Logarithmic plot (Mean±SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.
Time (hr) indicates elapsed hours from Week 10 administration.

表2.7.2.2.4.1.5-1 Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ（20120102 試験）

Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·d/mL)
140 mg	33	3.0 (0.0, 9.9)	7.64±5.36	75.5±52.2[a]
210 mg	32	3.0 (1.9, 14)	18.8±18.7	243±234 [a]

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: n=22

表2.7.2.2.4.1.5-2 Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ（20120103 試験）

Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·d/mL)
140 mg	90	3.0 (1.8, 14)[a]	7.22±6.54	81.4±77.4[b]
210 mg	91	3.9 (1.7, 14)	20.6±14.6	227±167[c]

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: n=87, b: n=45, c: n=63

表2.7.2.2.4.1.5-3　Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ（20120104 試験）

Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·d/mL)
140 mg	72	3.0 (0.0, 8.9)[a]	8.03±5.55	86.4±69.0[b]
210 mg	71	3.9 (1.7, 14)	22.1±19.1	221±204[c]

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: n=70, b: n=40, c: n=51

2.7.2.2.4.2　関節症性乾癬患者を対象とした試験

2.7.2.2.4.2.1　20101227 試験（海外）（5.3.5.1-6）

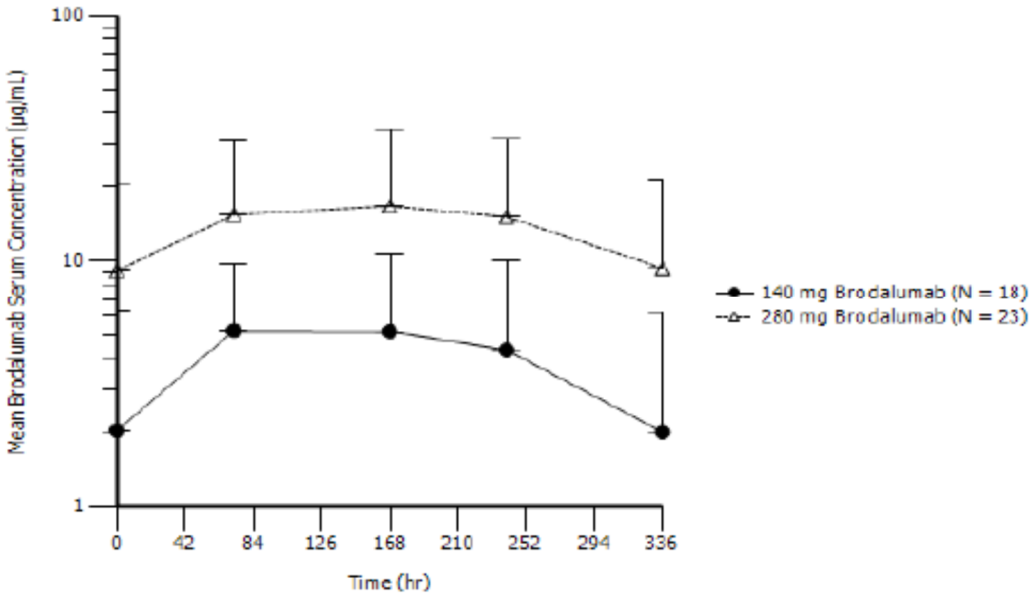
関節症性乾癬患者を対象に、KHK4827 140 及び 280 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに Week 12 まで SC 投与し、初回投与前、Week 1、2、4、6、10 及び 12（いずれも投与前）に薬物動態採血を行った。更に一部の被験者から Week 2（投与後 3 日）及び Week 10（投与後 3、7 及び 10 日）に薬物動態追加採血を実施し、Week 10~12 の薬物動態を検討した。

Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.4.2.1-1に示し、Week 10~12 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.4.2.1-1に示した。

KHK4827 140 及び 280 mg を反復 SC 投与したとき、Week 10~12 の平均血清中 KHK4827 濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比以上に増加した。

図2.7.2.2.4.2.1-1　Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移

Logarithmic plot (Mean+SD)



Brodalumab is the same as KHK4827.
Time (hr) indicates elapsed hours from Week 10 administration.

表2.7.2.2.4.2.1-1　Week 10~12 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ

Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·d/mL)
140 mg	14	3.0 (2.0, 7.9)	7.44±5.39	71.2±72.6
280 mg	21	5.0 (0.0, 7.9)	18.5±17.8	214±229

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2.7.2.2.4.3　膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした試験

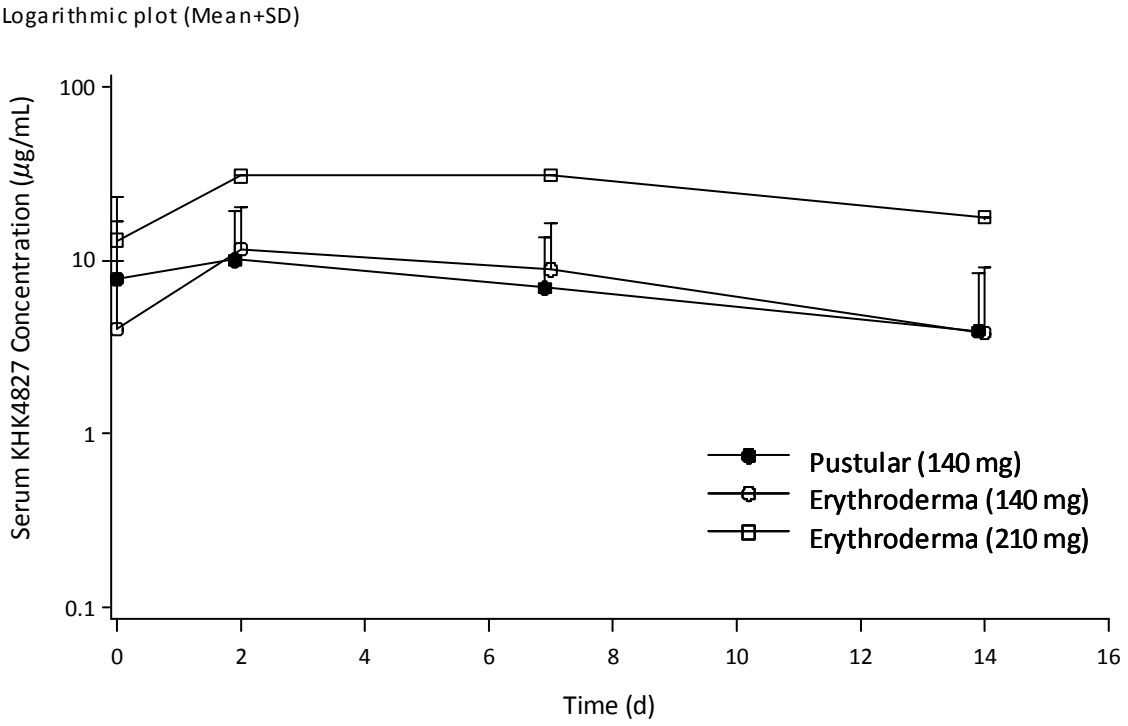
2.7.2.2.4.3.1　4827-004 試験（国内）（5.3.5.2-4）

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に KHK4827 140 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに Week 50 まで SC 投与したときの薬物動態を検討した。なお、増量基準に合致した被験者では Week 4 より 210 mg への増量も可能とした。薬物動態採血は、初回投与前、Week 2、4、8、12、24 及び 48（いずれも投与前）とした。更に、一部の被験者では Week 1（投与前、投与後 44~100 時間）、Week 8（投与後 44~100 時間、160~176 時間）及び Week 10（投与前）においても薬物動態採血を実施し、Week 8~10 の薬物動態パラメータを算出した。

Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.2.2.4.3.1-1に示し、Week 8~10 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.4.3.1-1に示した。

KHK4827 140 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに SC 投与したときの Week 8、10、12、24 及び 48 の血清中 KHK4827 トラフ濃度はそれぞれ 5.77±7.45、3.85±4.94、5.73±8.52、6.08±6.01 及び 6.67±7.86 μg/mL とほぼ一定となり定常状態に到達した。Week 8~10 における血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータは、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者で顕著な差異はなかった。

図2.7.2.2.4.3.1-1　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移



Pustular (140 mg): n=4-11, Erythroderma (140 mg): n=4-13, Erythroderma (210 mg): n=1-2
Time (d) indicates elapsed days from Week 8 administration.

表2.7.2.2.4.3.1-1　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ

Disease	Dose	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
Total	140 mg	8	2.49 (1.91, 6.91)	10.9±8.3	109±94
	210 mg	1	6.90	31.3	364
Pustular	140 mg	4	2.97 (2.03, 3.13)	10.1±9.1	92.0±89.9
Erythroderma	140 mg	4	1.99 (1.91, 6.91)	11.8±8.6	125±108
	210 mg	1	6.90	31.3	364

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態の線形性

外国人健康成人に KHK4827 21、210 及び 700 mg を単回 IV 投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量比以上に上昇した（2.7.2.2.1.2）。日本人及び外国人健康成人に KHK4827 70、140、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したとき、並びに日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140 及び 350 mg を単回 SC 投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} も用量比以上に上昇した（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.2.1及び2.7.2.2.2.2）。

以上より、KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの薬物動態はそれぞれ 21~700 mg 及び 70~420 mg の用量範囲において非線形性を示した。

KHK4827 は IL-17RA に対する遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、その消失は標的依存的な消失と細網内皮系による消失から成ると考えられる。前者は抗体と標的タンパク質の特異的な結合によって生じる高親和性低容量の消失過程であり、後者は免疫グロ

ブリンに共通する低親和性高容量の消失過程である（Dirks and Meibohm, 2010）。KHK4827 が低濃度のときは標的依存的な速い消失の寄与が高く、高濃度のときは細網内皮系による遅い消失の寄与が高くなることにより、非線形体内動態を示したと考えられる。

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析

KHK4827 の薬物動態及び薬物動態に及ぼす民族差の影響を評価するために、国内外臨床試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3.2.1）。また、KHK4827 の薬物動態及び薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因を検討するため、海外臨床試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3.2.2）。更に、KHK4827 の曝露と反応の経時的な関係を評価するために、海外臨床試験のデータを併合して薬物動態／薬力学解析を実施した（2.7.2.3.2.3）。

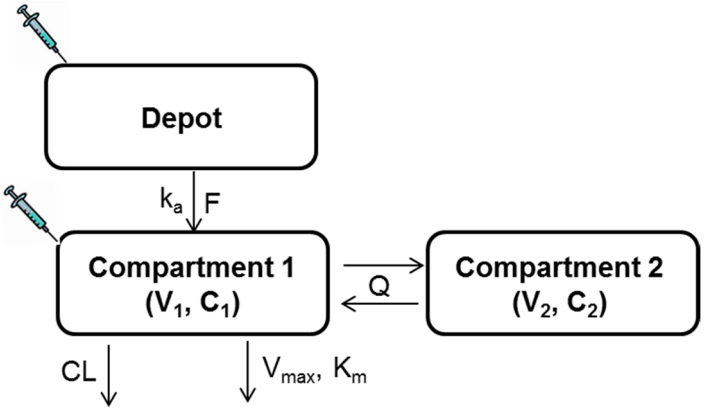
2.7.2.3.2.1 日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）

KHK4827 の国内臨床試験（4827-001 及び 4827-002 試験）及び海外臨床試験（20060279 及び 20090062 試験）データを併合し、母集団薬物動態解析による KHK4827 の薬物動態に関する民族差の影響を検討した。

解析に用いた被験者数は 340 名（国内臨床試験：147 名、海外臨床試験：193 名）であり、採血時点数は 2703 時点であった。

構造モデルは、1 次吸収過程、線形及び非線形の並行する消失を伴う 2 コンパートメントモデル（図 2.7.2.3.2.1-1）を用いた。推定する薬物動態パラメータは、CL、V_1、V_{max}、k_a、V_2 及び Q とした。F は 0.576、K_m は 0.02 μg/mL で固定した（Endres et al, 2014）。個体間変動は対数正規分布に従うと仮定し、CL、V_1、V_{max} 及び k_a の個体間変動の間に共分散を仮定した。V_2 及び Q の個体間変動はそれぞれ 35%及び 15%に固定した。個体内誤差モデルには混合誤差モデルを用いた。更に、国内外の臨床試験の結果及び Endres らの報告から、体重が KHK4827 の薬物動態に影響することが示されたため、薬物動態パラメータ（CL、V_1、V_{max}、V_2 及び Q）に対する体重の影響をあらかじめ固定効果として組み込んだモデルを基本モデルとした。体重は解析対象集団の中央値（76.25 kg）で除したべき乗モデル（Parameter = $\theta_1 \times (\text{Weight}/76.25)^{\theta 2}$）として組み入れ、CL と Q に対する体重の影響、V_1 と V_2 に対する体重の影響はそれぞれ等しいと仮定した。

図2.7.2.3.2.1-1　薬物動態解析の構造モデル



CL = linear clearance; V_{max} = maximal rate of saturable elimination; K_m = concentration at which the saturable elimination pathway is at half of maximal rate; V_1 = volume of distribution for the central compartment; V_2 = volume of distribution for the peripheral compartment; Q = intercompartmental clearance between central and peripheral compartment; k_a = first-order absorption rate constant; F = absolute bioavailability

KHK4827 の薬物動態に関する民族差を評価するため、基本モデルの CL、V_1 及び V_{max} に日本人要因の組入れを検討した。また、併せて健康成人と局面型皮疹を有する乾癬患者の薬物動態の差異の有無を評価するため、基本モデルの CL 及び V_{max} に健康成人要因の組入れを検討した。各パラメータに対して共変量を 1 つずつ組入れた際の各モデルの Objective function value（OFV）の変化量（基本モデルの OFV−共変量を組み込んだモデルの OFV）はいずれも統計的に有意（$p<0.05$）ではなく、KHK4827 の薬物動態は体重を固定効果として組入れた最終モデルで説明できることが示された。最終モデルのパラメータの推定値を用いて日本人及び外国人の定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ をシミュレーションし、民族差を評価した（2.7.2.3.3）。

最終モデルの推定値を表 2.7.2.3.2.1-1に示した。V_{ss}（V_1+V_2）は約 6.52 L であり、血漿以外への分布は限定的であることが示された。また、CL は 0.262 L/d、k_a は 0.268 d^{-1} と推定された。推定されたこれらの薬物動態パラメータは、他のモノクローナル抗体の母集団薬物動態解析の結果と同様であった（Dirks and Meibohm, 2010）。V_{max} は 4.62 mg/d と推定された。

CL 及び Q、V_1 及び V_2、並びに V_{max} に体重を組入れたときのべき乗モデルの指数項（θ_2）の推定値はそれぞれ 0.452、0.647 及び 1.01 であり、体重はいずれの薬物動態パラメータに対しても影響を与えることが示された。

表2.7.2.3.2.1-1　最終モデルのパラメータ推定値

Parameters	Units	Estimate (95%CI)		BSV %CV (95%CI)	
CL	(L/d)	0.262	(0.236, 0.288)	43.7	(33.9, 51.7)
V_1	(L)	4.09	(3.87, 4.31)	29.6	(21.5, 35.9)
V_{max}	(mg/d)	4.62	(4.40, 4.84)	29.3	(21.2, 35.5)
k_a	(d^{-1})	0.268	(0.240, 0.296)	59.3	(51.0, 66.7)
V_2	(L)	2.43	(2.22, 2.64)	35.0	(fixed)
Q	(L/d)	1.03	(0.864, 1.20)	15.0	(fixed)
$\sigma_{additive}$	(μg/mL)	0.613	(0.549, 0.677)	—	
$\sigma_{proportional}$	(%)	13.1	(12.0, 14.2)	—	
Power of weight on CL and Q		0.452	(0.176, 0.728)	—	
Power of weight on V_1 and V_2		0.647	(0.497, 0.797)	—	
Power of weight on V_{max}		1.01	(0.861, 1.16)	—	

CI: Confidence interval
BSV: Between-subject variability
95% CI for fixed effect and random effect parameters was calculated by estimate ±1.96×SE where SE was determined by NONMEM covariance step.
-: Not available
Effect of body weight (BW) on CL and Q: $CL = 0.262\times(BW/76.25)^{0.452}$, $Q = 1.03\times(BW/76.25)^{0.452}$
Effect of body weight (BW) on V_{max}: $V_{max} = 4.62\times(BW/76.25)^{1.01}$
Effect of body weight (BW) on V_1 and V_2: $V_1 = 4.09\times(BW/76.25)^{0.647}$, $V_2 = 2.43\times(BW/76.25)^{0.647}$

2.7.2.3.2.2　外国人を対象とした母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2）

KHK4827 の海外 7 試験（第 I 相 3 試験（20110106、20060279 及び 20110184 試験）、第 II 相 1 試験（20090062 試験）、第 III 相 3 試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験））のデータを併合し、KHK4827 の母集団薬物動態を評価した。

解析に用いた被験者数は 3821 名であり、25407 時点の血清中 KHK4827 濃度データを解析に用いた。

構造モデルには、1 次吸収過程、線形及び非線形の並行する消失を伴う 2 コンパートメントモデル（図 2.7.2.3.2.1-1）を用いた。個体間変動は対数正規分布に従うと仮定した。個体内誤差モデルには混合誤差モデルを用いた。推定する薬物動態パラメータは、CL、V_1、V_{max}、K_m、k_a、F、V_2及び Q とした。初めに第 I 相及び第 II 相臨床試験のデータを使用してパラメータを推定した。その後、第 III 相臨床試験のデータを併合してパラメータの推定値を更新した。

KHK4827 の薬物動態に影響を与える可能性がある内因性要因として、人口統計学的要因（性別、年齢、人種及び体重）、腎機能障害の重症度カテゴリー、疾患カテゴリー（健康成人／尋常性乾癬患者／関節症性乾癬患者）、ベースライン PASI スコア、抗 KHK4827 抗体の存在、外因性要因として原薬の製造方法が候補として挙げられた。各要因におけるカテゴリー別の被験者数、それぞれの要因間の相関関係、及び血清中 KHK4827 トラフ濃度と各要因間の関係等を考慮し、母集団薬物動態解析で評価する共変量を体重、疾患カテゴリー、ベースライン PASI スコア及び原薬の製造方法に絞った。これらの共変量を対象に変数増加法（$p<0.01$）及びそれに引き続く変数減少法（$p<0.001$）を実施した。体重は KHK4827 のクリアランス（CL、V_{max}及び Q）及び分布容積（V_1及び V_2）のパラメータに対する有意な共変量であった。また、ベースライン PASI スコアは V_{max}に対する有意な共変量であった。疾患カテゴリー及び原薬の製造方法の違いは薬物動態パラメータに影響を与えなかった。

最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.2.2-1に示した。また、第 III 相臨床試験の血清中 KHK4827 濃度の実測値と最終モデルからの予測値を重ね合わせた図を図 2.7.2.3.2.2-1に示した。

V_{ss}（V_1+V_2）は約 7.24 L であり、血漿以外への分布は限定的であることが示された。また、CL は 0.211 L/d、F は 54.7%と推定された。k_a は 0.33 d^{-1} であり、t_{max} は約 3 日であると推定された。推定されたこれらの薬物動態パラメータは、他のモノクローナル抗体の母集団薬物動態解析の結果と同様であった（Dirks and Meibohm, 2010）。

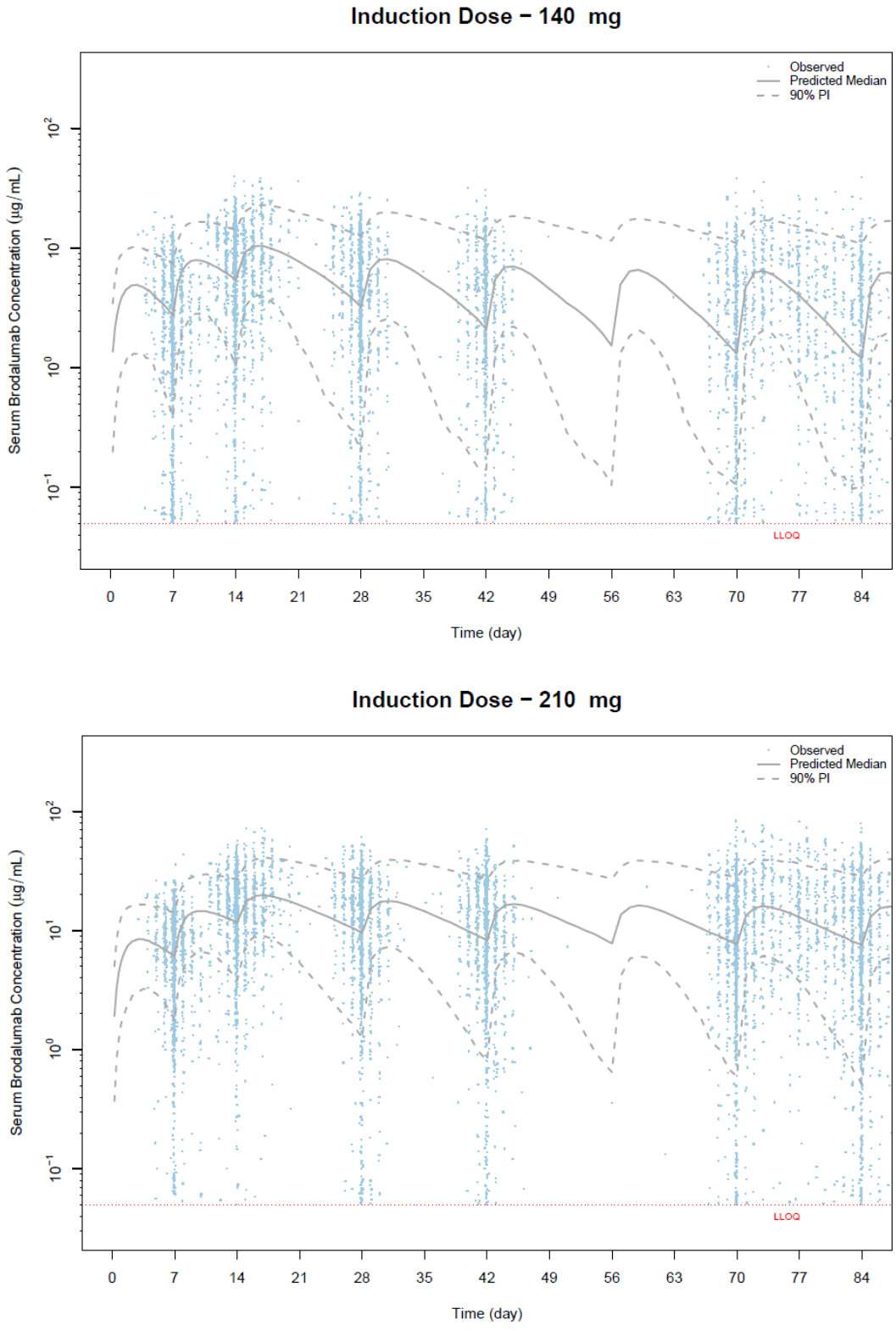
体重及びベースライン PASI スコアが定常状態の KHK4827 の曝露（$AUC_{0-\tau}$）の予測値に与える影響を検討した（図 2.7.2.3.2.2-2）。体重 80 kg 及びベースライン PASI スコア 17 の乾癬患者と比較して、ベースライン PASI スコアが 12 及び 25 の被験者の $AUC_{0-\tau}$ に与える影響は±20%以内であった。一方、体重が 60 kg の被験者では体重 80 kg 及びベースライン PASI スコア 17 の乾癬患者より $AUC_{0-\tau}$ が 1.5 倍以上となり、体重が 130 kg の被験者の $AUC_{0-\tau}$ は基準とした乾癬患者の $AUC_{0-\tau}$ の 50%未満となることが示された。なお、140 mg 群と比較して 210 mg 群では、体重及びベースライン PASI スコアが定常状態の KHK4827 の曝露（$AUC_{0-\tau}$）の予測値に与える影響は小さかった。

表2.7.2.3.2.2-1　最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	Units
k_a	0.330	0.433	d^{-1}
CL	0.211	0.863	L/d
V_1	4.01	0.436	L
$V_{max, healthy}$	4.60	2.02	mg/d
$V_{max, patients}$	4.82	1.57	mg/d
K_m	0.0223	Fixed	µg/mL
F	0.547	Fixed	—
Q	1.13	1.56	L/day
V_2	3.23	0.347	L
Power of weight (kg) on V_1 and V_2	0.784	0.316	—
Power of weight (kg) on V_{max}	0.573	0.195	—
Power of weight (kg) on CL and Q	0.903	0.162	—
Power of baseline PASI score on V_{max}	0.0866	0.0689	—
Interindividual Variability			
ω_{ka}	52.4	12.3	CV%
ω_{CL}	49.1	5.73	CV%
ω_{V1}	13.3	17.6	CV%
ω_{Vmax}	18.9	41.9	CV%
ω_{V2}	135	10.4	CV%
Residual Error			
$\sigma_{proportional, phase\ 1\ and\ 2}$	10.5	26.2	CV%
$\sigma_{additive, phase\ 1\ and\ 2}$	0.726	34.7	SD
$\sigma_{proportional, phase\ 3}$	25.9	7.85	CV%
$\sigma_{additive, phase\ 3}$	1.37	6.77	SD

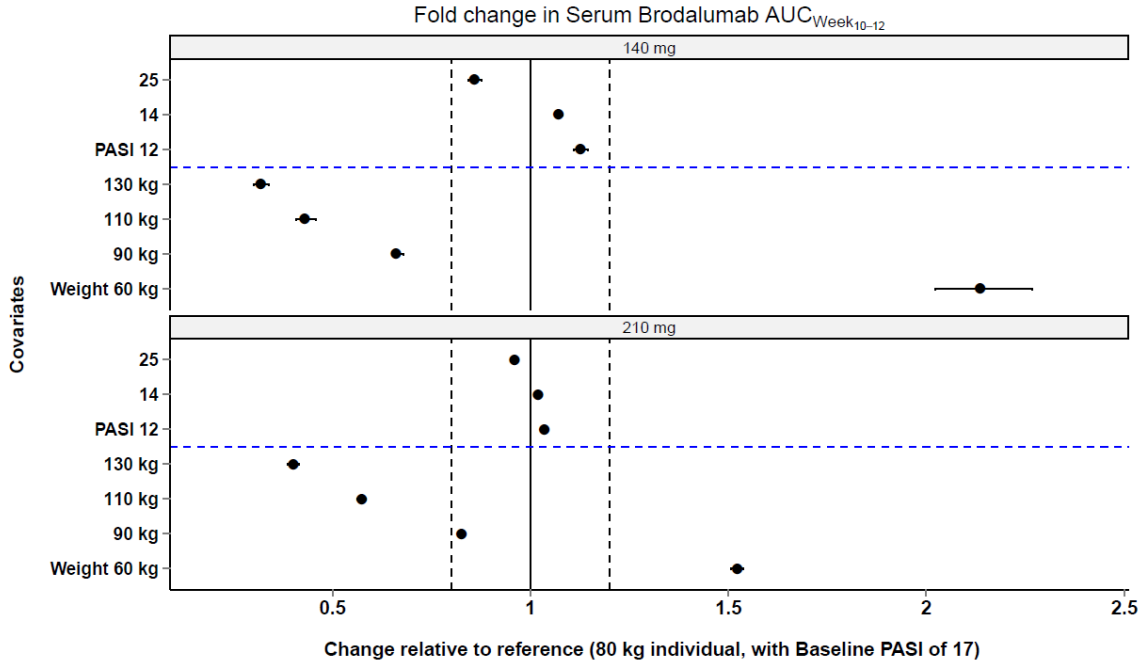
Effect of body weight (BW) on CL: $CL = 0.211 \times (BW/80)^{0.903}$
Effect of body weight (BW) on Q: $Q = 1.13 \times (BW/80)^{0.903}$
Effect of body weight (BW) on $V_{max, healthy}$: $V_{max} = 4.60 \times (BW/80)^{0.573}$
Effect of body weight (BW) and PASI on $V_{max, patients}$: $V_{max} = 4.82 \times (BW/80)^{0.573} \times (PASI/17.4)^{0.0866}$
Effect of body weight (BW) on V_1: $V_1 = 4.01 \times (BW/80)^{0.784}$
Effect of body weight (BW) on V_2: $V_2 = 3.23 \times (BW/80)^{0.784}$
RSE: Relative Standard Error

図2.7.2.3.2.2-1　第III相臨床試験の血清中KHK4827濃度の実測値と最終モデルから予測された血清中 KHK4827 濃度推移（中央値及び 90%予測区間）



Brodalumab is the same as KHK4827.

図2.7.2.3.2.2-2　体重及びベースライン PASI スコアが AUC_{0-T} に与える影響



Brodalumab is the same as KHK4827.
$AUC_{Week\ 10\text{-}12}$ is equal to $AUC_{0\text{-}\tau}$.

2.7.2.3.2.3　外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした薬物動態／薬力学解析（5.3.3.5-3）

1）モデリング

KHK4827 の海外 4 試験（第 I 相臨床試験（20060279 試験）、第 II 相臨床試験（20090062 試験）、第 III 相臨床試験（20120102 及び 20120104 試験））の 2350 名の被験者から得られたデータを用いて薬物動態／薬力学モデルを構築し、血清中 KHK4827 濃度と PASI スコア及び sPGA 反応の経時的な関係を評価した。第 III 相臨床試験（20120103 試験）の 1473 名の被験者データは外部モデルバリデーションに用いた。

薬力学モデルには、シグナルコンパートメントからのシグナルが局面型皮疹を除去する間接反応モデル（Sharma and Jusko, 1996）（図 2.7.2.3.2.3-1）を用いた。本モデルでは KHK4827 投与前に病態は定常状態に達しており、K_{syn} 及び K_{deg} がベースライン PASI スコアを制御すると仮定した。また、連続データである PASI スコアとカテゴリーデータである sPGA スコアを同時にモデル化するため、カテゴリーデータをモデル化する手法である latent variable approach（Hutmacher et al, 2008）をもとに、カテゴリーデータより情報量の多い連続データである PASI スコアを組み入れた。

外国人を対象とした母集団薬物動態解析（2.7.2.3.2.2）で影響が認められた体重及びベースライン PASI スコアについて、本モデルでも影響を検討した。

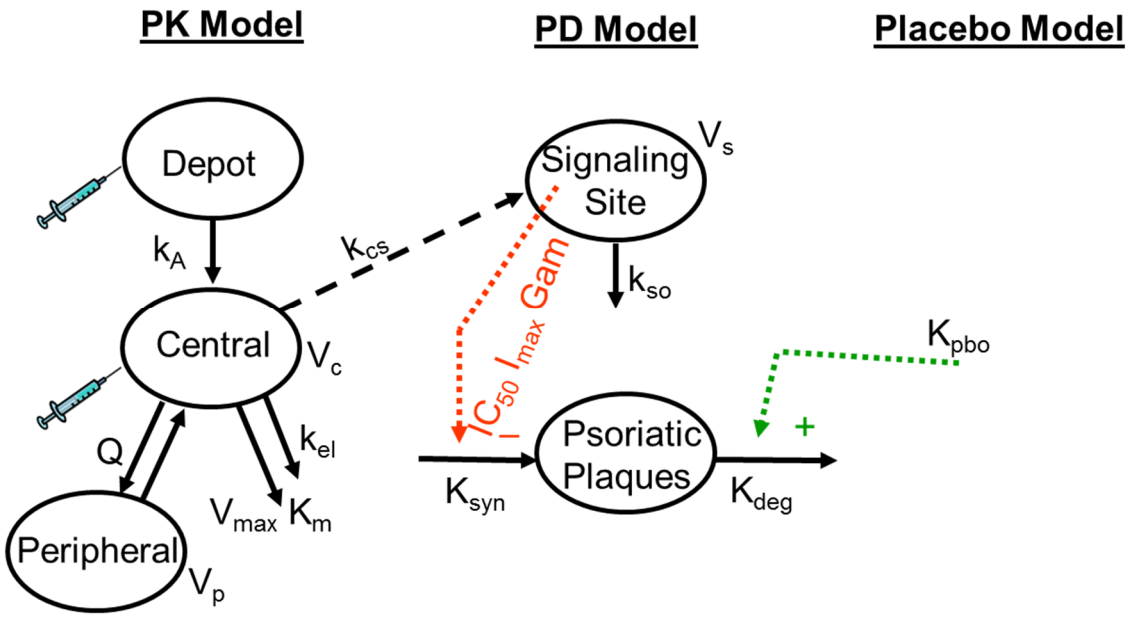
各パラメータの推定値を表 2.7.2.3.2.3-1に示した。各臨床試験の被験者の選択基準の違いを反映させるため、ベースライン PASI スコアは臨床試験の相に応じてモデル化した。なお、I_{max} は PASI スコア改善率の最大値が 100%であるため、1 に固定した。

パラメータを推定した結果、K_{syn} に対する IC_{50} 及び IC_{90} はそれぞれ 0.58 及び 1.51 μg/mL と算出された。KHK4827 210 mg を 2 週間ごとに投与した場合、約 90%の被験者は血清中トラフ濃度

が IC_{90} を上回るが、140 mg を 2 週間ごとに投与した場合では、50%以上の被験者で血清中トラフ濃度が IC_{90} を下回ると予測された（図 2.7.2.3.2.2-1）。

K_{deg} 及び IC_{50} に対する有意な共変量として体重が選択され、体重が重い被験者では K_{deg} が減少し、IC_{50} が上昇すると予測された。また、IC_{50} に対する有意な共変量としてベースライン PASI スコアが選択され、ベースライン PASI スコアが高い被験者では IC_{50} が上昇すると予測された。

図2.7.2.3.2.3-1　薬物動態／薬力学解析の構造モデル



PK = pharmacokinetic; PD = pharmacodynamic; SC = subcutaneous; k_A = first-order absorption rate constant; k_{cs} = First order input rate from central to signaling compartment; k_{so} = First order elimination rate from signaling compartment; V_s = signaling site volume; V_c = volume of distribution for the central compartment; k_{el} = CL/V_c ; CL = linear clearance; Q = intercompartmental clearance between central and peripheral compartments; V_p = volume of distribution for the peripheral compartment; V_{max} = maximal rate of saturable elimination; K_m = concentration of half-maximal rate of saturable elimination; I_{max} = maximum inhibition; IC_{50} = signaling level at half-maximal inhibition; GAM = Hill steepness constant; K_{syn} = zero-order formation rate; K_{deg} = first-order removal rate constant; K_{pbo} = placebo effect rate constant

表2.7.2.3.2.3-1 薬物動態／薬力学モデル解析の推定値

Parameter	Units	Final Estimate	%SE	BSV %CV (%SE)
Ph3 PASI BL	PASI	17.9	1.4	35.7 (5.2)
Ph2 PASI BL	PASI	17.2	2.4	
Ph1a PASI BL	PASI	13.1	4.2	
K_{deg}	1/d	0.0989	18	95.5 (8.0)
k_{so}	1/d	0.0494	115	159 (6.6)
IC_{50}	µg/mL	0.58	64	132 (8.9)
I_{max}		1	Fixed	—
Gam (hill slope)		2.29	37	—
K_{pbo}		0.0321	41	—
TBW exp on K_{deg}		−0.501	33	—
TBW exp on IC_{50}		0.723	64	—
BL.PASI exp on IC_{50}		0.27	232	—
sPGA0 Cut Point		−4.99	8.5	106 (18)
sPGA 0/1 Cut Point (relative to sPGA0 Cut)		3.34	9.1	
Additive Error (SD)	PASI	2.42	2.6	—

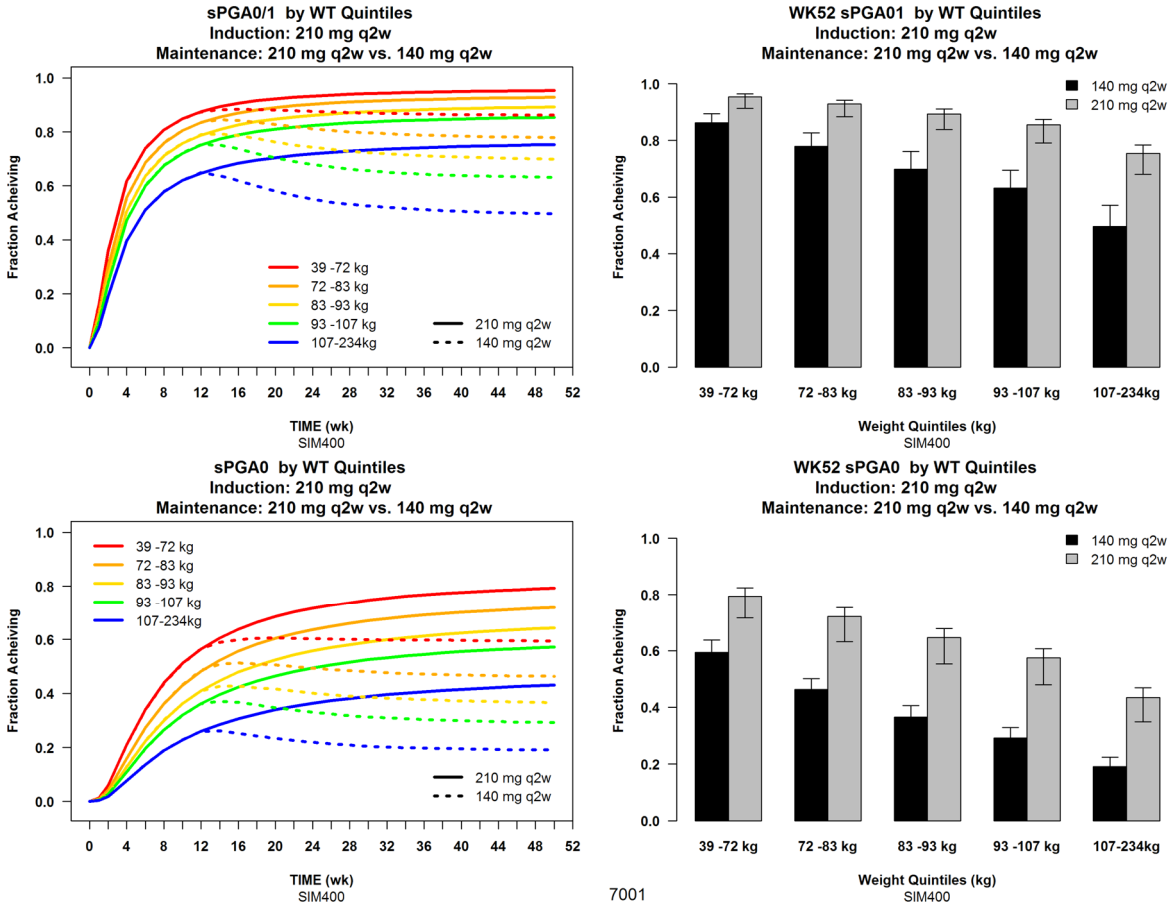
SE = standard error; BSV = between-subject variability; CV% = coefficient of variation; Ph = phase; BL = baseline; PASI = psoriasis area and severity index; K_{deg} = removal rate constant; K_{so} = first order elimination rate from signaling compartment; IC_{50} = half-maximal inhibition; I_{max} = maximum inhibition; Gam = hill steepness constant; K_{pbo} = placebo effect rate constant; TBW = total body weight; sPGA = static physician global assessment; SD = standard deviation

BSV reported as percent coefficient of variation (%CV); SE determined by NONMEM covariance step. For parameters originally modeled in log space or modeled as variance but reported as standard deviation (SD) or %CV, the delta method (delta method function in R) was used to transform the SEs

2）シミュレーション

体重グループ別に KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに Week 10 まで SC 投与し（導入期）、Week 12 以降は 210 mg を継続又は 140 mg に切り替えて 2 週間ごとに Week 52 まで SC 投与（維持期）したときの経時的な sPGA 0/1 及び sPGA 0 達成率、並びに Week 52 における sPGA 反応の予測値をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3.2.3-2に示した。140 mg に切り替えた被験者は、210 mg を継続した被験者と比較して明らかに有効性が低くなり、体重が重いほど有効性の低下の程度は大きかった。一方、導入期及び維持期ともに 210 mg を 2 週に 1 回投与することで体重に関わらず高い有効性が認められることが示された。

図2.7.2.3.2.3-2　体重グループ別の sPGA 反応の予測推移並びに Week 52 における sPGA 反応の予測値及び 90%信頼区間



sPGA = static physicians global assessment; WT = weight; sPGA0/1 = static physicians global assessment of 0 or 1; Q2W = every 2 weeks

2.7.2.3.3　薬物動態及び薬力学に関する国内外の類似性

1）薬物動態（5.3.3.3-1、5.3.3.5-1）

健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内外の第 I 相臨床試験（国内：4827-001 試験、海外：20060279 及び 20120337 試験）の結果を用いて、KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの民族差を検討した。健康成人に KHK4827 210 mg を単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.3.3-1及び表 2.7.2.3.3-1に示し、KHK4827 70、140、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.3.3-2及び表 2.7.2.3.3-2に示した。更に、局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140、350 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.3.3-3及び表 2.7.2.3.3-3に示した。投与経路や投与量に関わらず、KHK4827 単回投与時の血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータはいずれも日本人と外国人で類似していた。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内外の第 II 相臨床試験（国内：4827-002 試験、海外：20090062 試験）の結果を用いて、KHK4827 を反復 SC 投与したときの民族差を検討した。局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 70、140 及び 210 mg を 2 週までは 1 週間隔、それ以降は 2 週間隔で 8 週まで反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメ

ータをそれぞれ図 2.7.2.3.3-4及び表 2.7.2.3.3-4に示した。投与量に関わらず、KHK4827 反復 SC 投与後の血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータはいずれも日本人と外国人で類似していた。

このように健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者において、日本人と外国人で薬物動態の類似性が確認された一方、国内外の第 II 相臨床試験（国内：4827-002 試験、海外：20090062 試験）では、日本人と外国人ともに C_{ss} は体重が重い被験者ほど低くなる傾向にあった（図 2.7.2.3.3-5）。このことは、同じ用量を投与した場合、外国人よりも平均体重が軽い日本人集団において KHK4827 の血清中曝露が高く分布する可能性を示唆している。

そのため、母集団薬物動態解析でも民族差を検討した。体重を固定効果として組入れた基本モデルに対し、CL、V_1、V_{max} の各パラメータに日本人要因を組入れた結果、いずれのパラメータへも有意な影響は認められなかった（2.7.2.3.2.1）。したがって、体重以外の民族的な要因はないと考えられた。そこで、日本人と外国人の体重の違いがそれぞれの曝露に与える影響を検討するため、KHK4827 70、140 及び 210 mg を 2 週までは 1 週間隔、それ以降は 2 週間隔で 10 週まで反復 SC 投与したときの日本人及び外国人各 1000 名における定常状態（10~12 週）の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ をシミュレーションした。日本人の C_{max} は 70、140 及び 210 mg 群でそれぞれ 1.69（中央値、以下同様）、7.76 及び 19.0 μg/mL、外国人の C_{max} はそれぞれ 1.15、5.25 及び 14.3 μg/mL であった。日本人の $AUC_{0-\tau}$ は 70、140 及び 210 mg 群でそれぞれ 8.03、75.5 及び 215 μg·d/mL、外国人の $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 4.31、40.4 及び 157 μg·d/mL であった。定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の中央値は日本人の方が外国人よりもやや高いものの、そのばらつきの範囲は日本人と外国人で類似していた（図 2.7.2.3.3-6）。

以上より、KHK4827 の薬物動態は日本人と外国人で類似していると判断した。

図2.7.2.3.3-1 日本人及び外国人健康成人に KHK4827 を単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

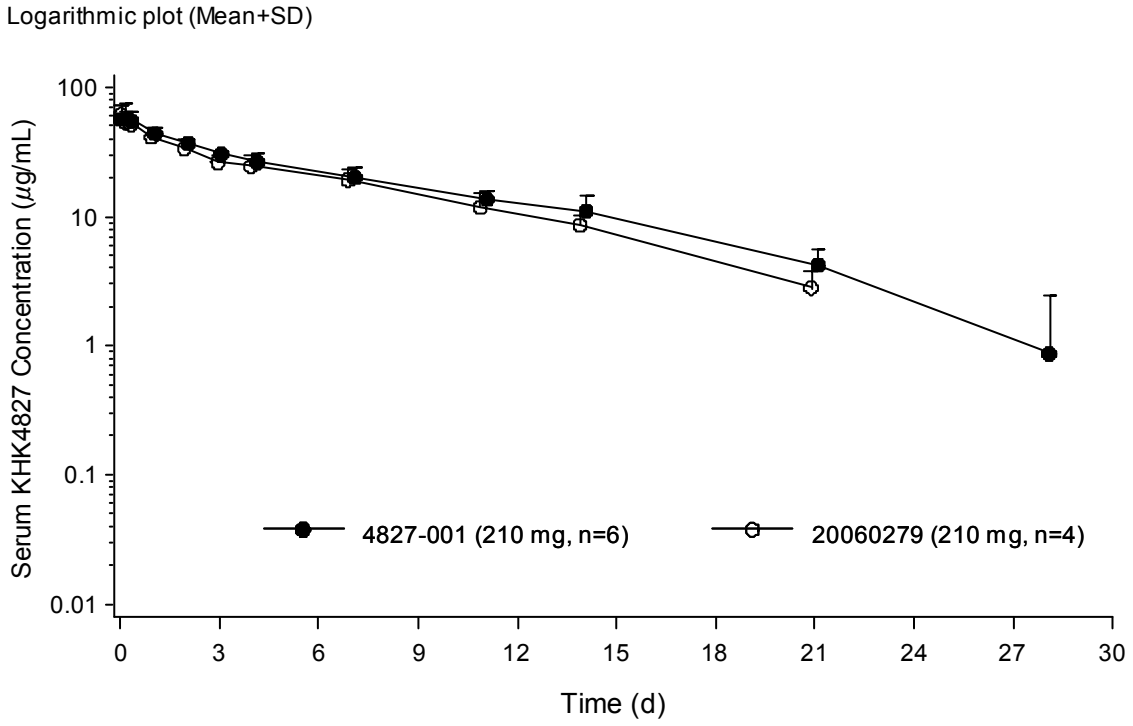


表2.7.2.3.3-1 日本人及び外国人健康成人に KHK4827 を単回 IV 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose	Study	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
210 mg	4827-001	6	64.3±10.2	396±57
	20060279	3	63.9±12.6	345±60.1

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.

図2.7.2.3.3-2 日本人及び外国人健康成人に KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

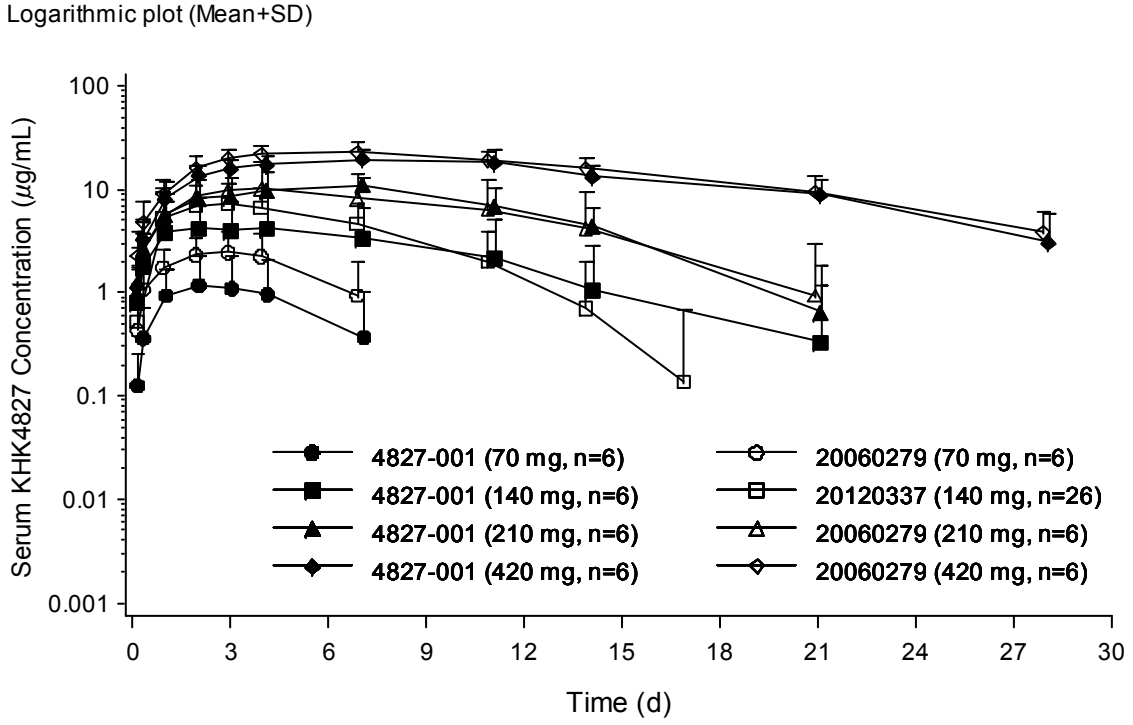


表2.7.2.3.3-2 日本人及び外国人健康成人に KHK4827 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose	Study	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
70 mg	4827-001	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
	20060279	6	2.0 (2.0, 4.0)	2.54±1.37	13.0±8.87
140 mg	4827-001	6	2.00 (1.00, 4.00)[a]	4.48±3.99	53.2±47.6[a]
	20120337	26	3.0 (1.0, 4.0)	7.80±4.51	57.9±38.3
210 mg	4827-001	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0±4.7	119±58
	20060279	6	4.0 (3.0, 4.0)	10.6±8.93	116±114
420 mg	4827-001	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6±5.2	349±80
	20060279	6	7.0 (4.0, 7,0)	23.6±5.37	390±106

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.
a: n=5

図2.7.2.3.3-3 日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

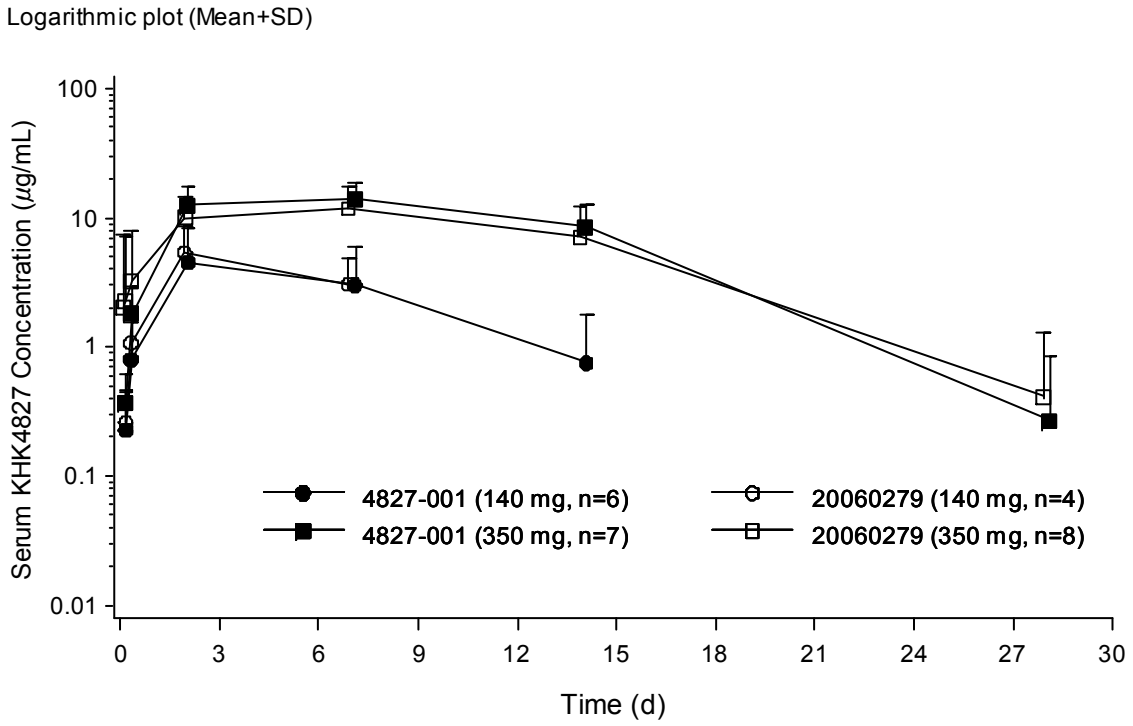
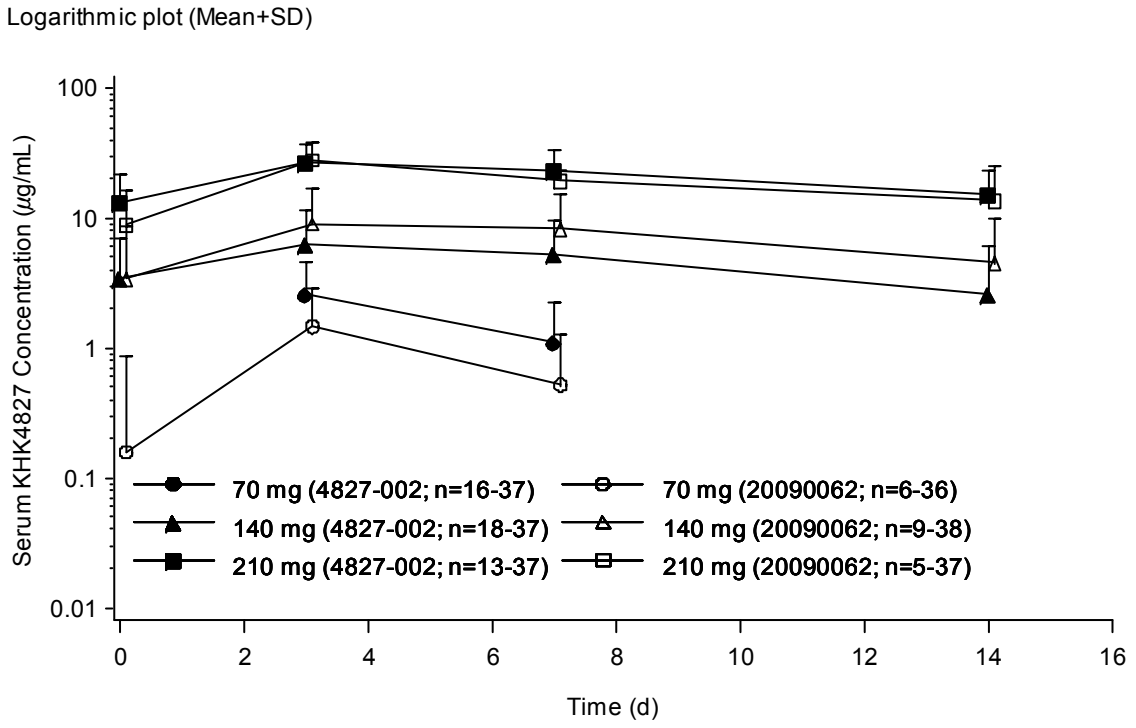


表2.7.2.3.3-3 日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose	Study	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)
140 mg	4827-001	6	2.01 (2.00, 6.98)	4.52±3.78	35.2±35.0
	20060279	4	2.0 (1.8, 2.2)	5.47±3.00	26.3±14.5
350 mg	4827-001	7	7.00 (1.96, 7.00)	14.5±4.6	194±90
	20060279	8	7.0 (1.9, 7.0)	12.3±5.75	151±104

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

図2.7.2.3.3-4 日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移



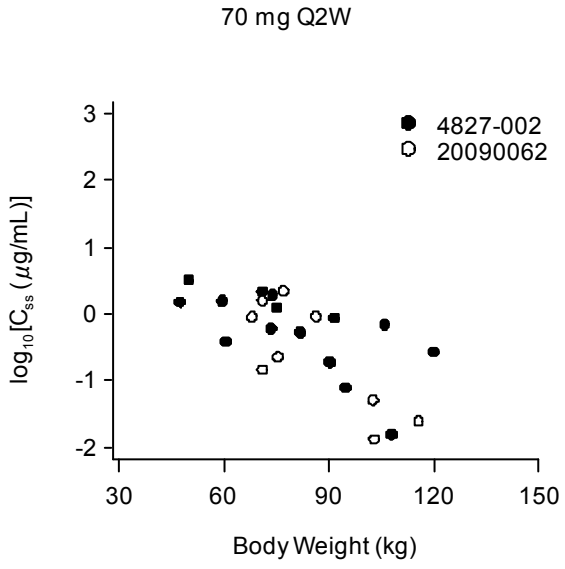
Time (d) indicates elapsed days from Week 8 administration.

表2.7.2.3.3-4 日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

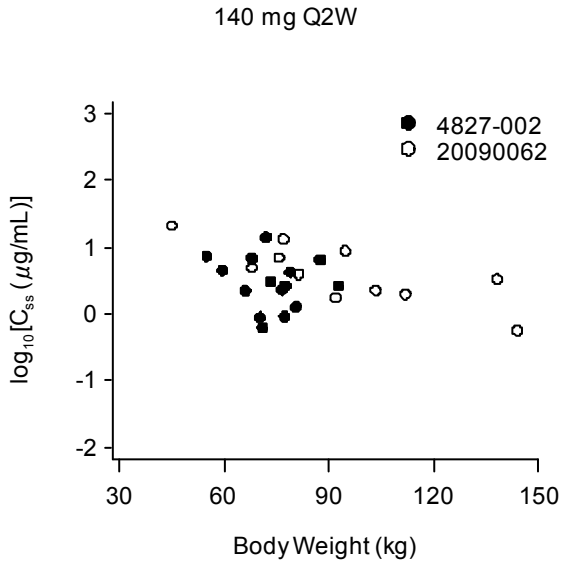
Dose	Study	n	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・d/mL)
70 mg	4827-002	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34 ± 1.71	14.3 ± 12.9
	20090062	9	1.95 (0.00, 6.88)	1.33 ± 1.41	9.45 ± 11.1
140 mg	4827-002	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97 ± 3.60	56.1 ± 49.6
	20090062	11	2.81 (1.94, 11.80)	9.55 ± 7.47	87.7 ± 86.0
210 mg	4827-002	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3 ± 11.1	319 ± 136
	20090062	9	1.99 (0.00, 7.90)	23.3 ± 13.6	237 ± 186

n: Number of subjects used to calculate statistics for each parameter.
t_{max} is shown as median (min, max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean±SD.

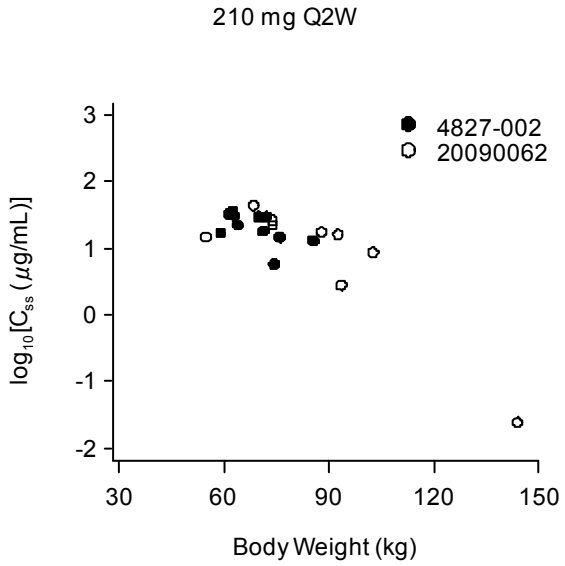
図2.7.2.3.3-5　日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの C_{ss} とベースライン体重の関係



Study 4827-002 (n=15), Study 20090062 (n=9)

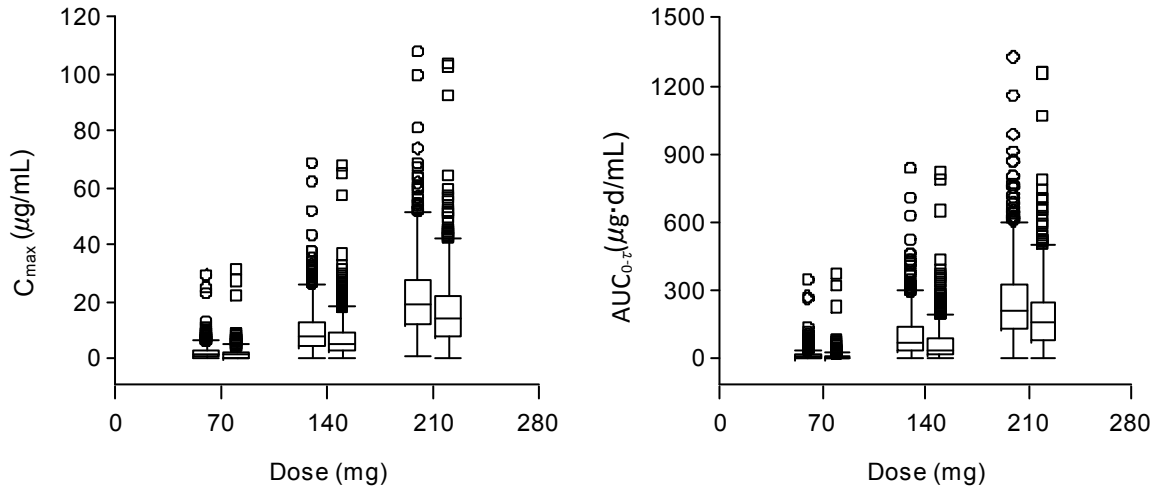


Study 4827-002 (n=15), Study 20090062 (n=11)



Study 4827-002 (n=11), Study 20090062 (n=9)

図2.7.2.3.3-6 日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの定常状態の血清中曝露の予測値の比較



Left: Japanese; Right: Non-Japanese　　Left: Japanese; Right: Non-Japanese

The top, middle and bottom of the boxes are the third quartile, median and the first quartile of data in each category. The whiskers are drawn to the nearest value not beyond a 1.5×(upper hinge−lower hinge). Points beyond the end of the whiskers (outliers) are drawn individually.
Body weight of 74.17±17.07 and 90.04±21.81 kg (Mean±SD) are assumed for Japanese and Non-Japanese, respectively.

2）薬力学

健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内外の第 I 相臨床試験（国内：4827-001 試験、海外：20060279 試験）の結果を用いて、KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの薬力学の民族差を検討した。

日本人及び外国人健康成人に KHK4827 210 mg を単回 IV 投与並びに 70、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率を表 2.7.2.3.3-5に示し、日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140、350 mg を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率を表 2.7.2.3.3-6に示した。

健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したとき、IL-17 受容体占有率は投与 3~8 日目にかけておおむねピークに達し、投与量の増加に伴って受容体が占有されている期間が延長した。また、IL-17 受容体占有率の推移は日本人と外国人で類似していた。

以上より、KHK4827 の薬力学に日本人と外国人の間で大きな差異はないと判断した。

表2.7.2.3.3-5 日本人及び外国人健康成人に KHK4827 を単回 IV 及び SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率

			IL-17 Receptor Occupancy (%)								
Dose/ Route	Study	n	Day −1	Day 1 (Predose)	Day 1 (0.5h)	Day 3	Day 5	Day 8	Day 15	Day 29	Day 64
70 mg SC	4827-001	6	−0.38	0.36	—	86.38	—	75.78	36.55	—	3.60
	20060279	6	−8.93	5.71	—	94.55	92.74	88.61	—	−4.43	9.36[a]
210 mg SC	4827-001	6	−0.45	0.38	—	93.09	—	94.67	92.16	14.75	3.13
	20060279	6	5.54	−7.64	—	—	95.54	96.14	—	31.80	−5.64
210 mg IV	4827-001	6	2.89	−2.70	98.33	95.25	—	93.89	93.92	60.85	1.40
	20060279	4	−1.27	−0.45	—	—	97.50	—	95.92	66.56	−13.08
420 mg SC	4827-001	6	−2.03	2.22	—	94.39	—	95.39	95.42	89.65	3.20
	20060279	6	−0.58	0.58	—	—	97.81	—	96.25	91.14	10.07

a: Day 43, － : Not available

表2.7.2.3.3-6　日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の IL-17 受容体占有率

			IL-17 Receptor Occupancy (%)							
Dose/ Route	Study	n	Day −3~−1	Day 1 (Predose)	Day 3	Day 8	Day 15	Day 29	Day 43	Day 64
140 mg SC	4827-001	6	−0.20	0.24	86.76	85.20	70.89	9.69	−	−6.02
	20060279	4	−11.69	3.44	−	97.16	81.69	−0.45	−12.46	−6.32
350 mg SC	4827-001	7	−0.09	0.03	94.67	96.37	94.05	54.43	−	4.68
	20060279	8	−1.47	−2.75	−	98.04	95.66	69.70	16.33	−9.02

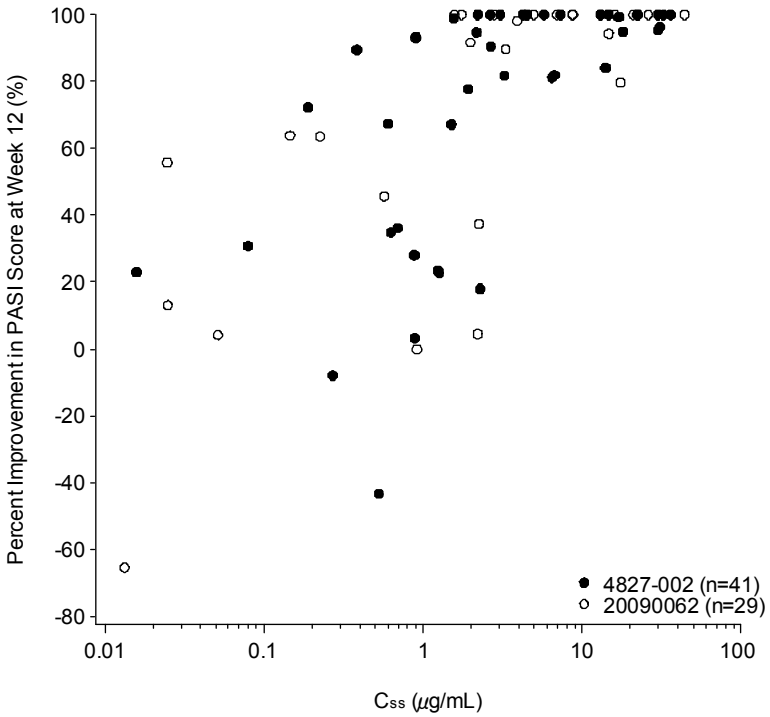
－ : Not available

3）薬物動態と有効性の関係（5.3.3.3-1）

国内外の第 II 相臨床試験（国内 : 4827-002、海外 : 20090062 試験）における 70、140 及び 210 mg 群の個々の被験者の C_{ss} と Week 12 の PASI スコア改善率の関係を図 2.7.2.3.3-7に示した。

濃度依存的に PASI スコア改善率の上昇傾向が認められ、日本人と外国人で C_{ss} と PASI スコア改善率の関係に大きな差異は認められなかった。このことから、KHK4827 の薬物動態と有効性の関係に日本人と外国人の間で大きな差異はないと判断した。

図2.7.2.3.3-7　日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの C_{ss} と Week 12 の PASI スコア改善率の関係



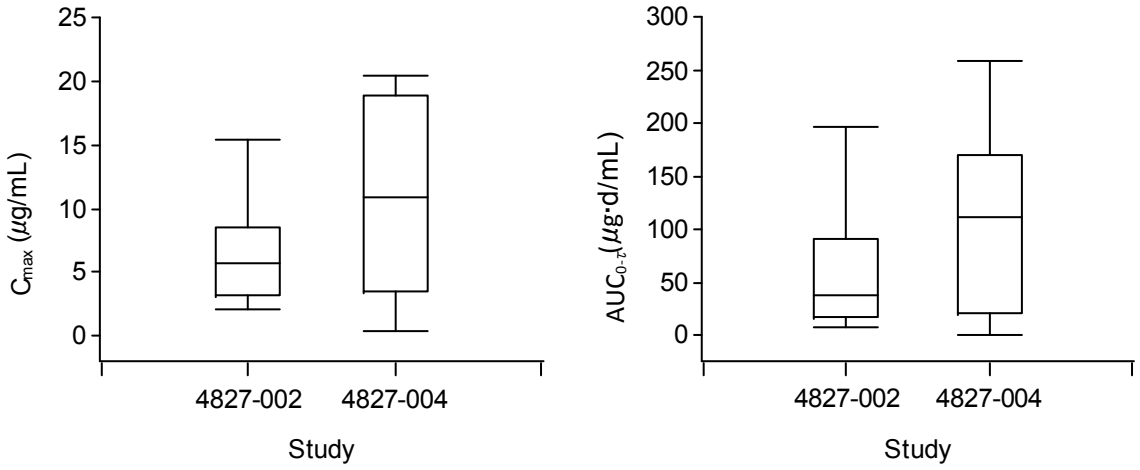
2.7.2.3.4　異なる対象被験者間での薬物動態の類似性（5.3.3.3-1）

4827-001 試験において、日本人の健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140 mg を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max} 及び AUC_{0-t}）は同様であり、薬物動態は類似していると考えられた。また、母集団薬物動態解析により、健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者の薬物動態に差異は認められなかった（2.7.2.3.2.1及び2.7.2.3.2.2）。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 4827-002 試験、並びに膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 4827-004 試験の結果を用いて、KHK4827 140 mg を 2 週までは 1 週間隔、それ以降は 2 週間隔で 8 週まで反復 SC 投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を比較したところ、その分布はおおむね同様であった（図 2.7.2.3.4-1）。したがって、局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の薬物動態に大きな差異はないと考えられた。

以上より、健康成人、局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の薬物動態に顕著な差異はないと考えられた。

図2.7.2.3.4-1　局面型皮疹を有する乾癬患者（4827-002 試験）と膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者（4827-004 試験）の血清中曝露の比較



4827-002 (Plaque psoriasis patients): n=15
4827-004 (Pustular and erythrodermic psoriasis patients): n=8

4827-002 (Plaque psoriasis patients): n=15
4827-004 (Pustular and erythrodermic psoriasis patients): n=8

The top, middle and bottom of the boxes are the third quartile, median and the first quartile of data in each category. The whiskers are drawn to the nearest value not beyond a 1.5×(upper hinge−lower hinge).

2.7.2.3.5　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

2.7.2.3.5.1　体重

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度とベースライン体重の関係をプロットしたところ、体重の重い被験者では血清中 KHK4827 トラフ濃度は低い傾向にあった（5.3.3.5-2 Figure 12-11）。また、母集団薬物動態解析により、体重は KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼす要因であることが示された（2.7.2.3.2.2）。国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）でも同様であった（2.7.2.3.3）。

2.7.2.3.5.2　年齢

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度と年齢の関係をプロットしたところ、血清中 KHK4827 トラフ濃度と年齢の間に明らかな関連は認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 12-13）。国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）でも同様であった（5.3.3.3-1 Figure 4-15）。

2.7.2.3.5.3　性別

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度を性別で比較したところ、男女間の血清中 KHK4827 トラフ濃度に明らか

な違いは認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 12-14）。国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）でも同様であった（5.3.3.3-1 Figure 4-15）。

2.7.2.3.5.4 人種

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度を人種（白人、アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ及びアラスカ原住民、ハワイ及び太平洋諸島の原住民並びにその他の人種）別で比較したところ、人種間の血清中 KHK4827 トラフ濃度に明らかな違いは認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 12-15）。

2.7.2.3.5.5 ベースライン PASI スコア

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の血清中 KHK4827 トラフ濃度とベースライン PASI スコアの関係をプロットしたところ、ベースライン PASI スコアが高い被験者では血清中 KHK4827 トラフ濃度は低い傾向にあった（5.3.3.5-2 Figure 12-12）。また、母集団薬物動態解析により、ベースライン PASI スコアが高いほど KHK4827 の血清中曝露が低くなり、その影響は 210 mg 群に比べ 140 mg 群で大きかった。しかし、その影響は非常に弱く、臨床的意義は低いと考えられた（2.7.2.3.2.2）。国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）でも同様であった（5.3.3.3-1 Figure 4-15）。

2.7.2.3.5.6 肝機能障害

KHK4827 はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。そのため、肝機能の低下が KHK4827 のクリアランスに影響する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.5.7 腎機能障害

KHK4827 は分子量約 144 kDa のモノクローナル抗体であることから、体内からの消失に対し腎臓は関与していないと推定される（Keizer et al, 2010）。

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の血清中 KHK4827 トラフ濃度を腎機能障害の重症度別に比較した。腎機能障害の重症度は Modification of Diet in Renal Disease 式（Lalonde and Wagner, 2009）により算出した eGFR に基づき、正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度（60~89 mL/min/1.73 m^2）及び中等度（30~59 mL/min/1.73 m^2）に分類した（FDA, 2010）。腎機能が正常な患者と軽度～中等度の腎機能障害のある患者の血清中 KHK4827 トラフ濃度に明らかな違いは認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 12-16）。

2.7.2.3.6 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

2.7.2.3.6.1 薬物相互作用

感染症、炎症又は癌により誘発される全身性の炎症誘発性サイトカインは、CYP 等の薬物代謝酵素により代謝を受ける低分子化合物のクリアランスに影響を与える場合がある（Haas et al, 2003; Lee et al, 2010）。一般に、炎症誘発性サイトカインが薬物代謝酵素の発現を抑制し、CYP の基質となる低分子化合物のクリアランスを低下させる（Morgan, 2009）。よって、炎症誘発性サイトカインを標的とする治療用タンパク質の投与により、間接的に薬物代謝酵素が影響を受ける可能性がある。

20110184 試験において、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した（2.7.2.2.3.1）。その結果、

KHK4827 の併用によりミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$が 24%上昇することが示されたが、臨床上大きな影響を与える上昇率ではないと考えられた。このように、KHK4827 とミダゾラムの間には弱い薬物間相互作用が存在するものの、ミダゾラムの用量調整が必要となるほどの影響ではないと考えられた。

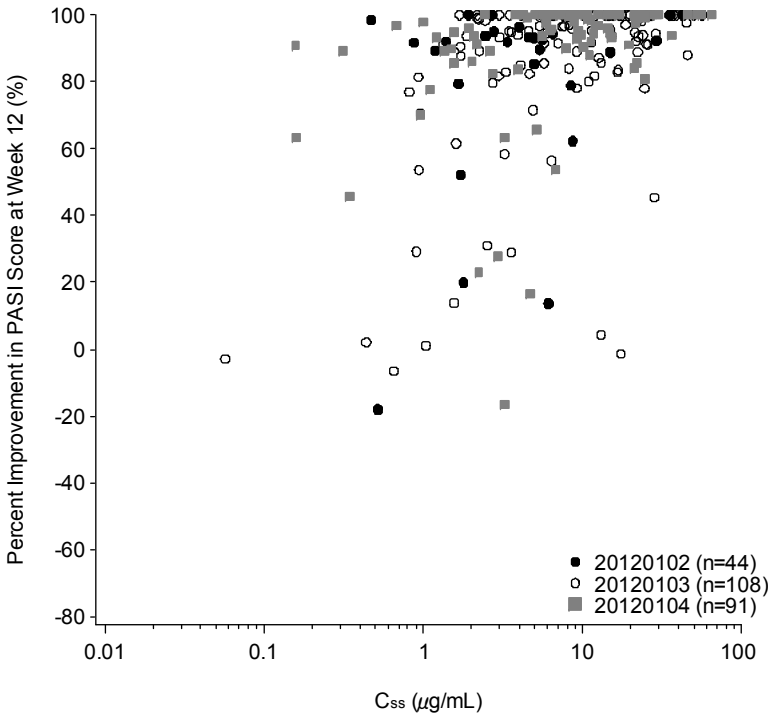
2.7.2.3.7 KHK4827 の曝露と有効性の関係（5.3.3.3-1）

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）における個々の被験者の C_{ss} と Week 12 の PASI スコア改善率の関係を図 2.7.2.3.7-1に示した。

C_{ss}が算出可能であった被験者 243 名のうち PASI スコア改善率が 50%以上 75%未満、75%以上 90%未満、90%以上 100%未満及び 100%であった被験者はそれぞれ 13 名、41 名、79 名及び 91 名であり、C_{ss}（中央値（最小値~最大値）、以下同様）はそれぞれ 3.22（0.159~8.71）、4.99（0.315~45.9）、7.50（0.158~44.9）及び 10.7（1.69~64.6） μg/mL であった。濃度依存的に PASI スコア改善率の上昇傾向が認められ、PASI 100 反応を示した被験者の C_{ss}は 1.69 μg/mL 以上であった。

また、国内外の第 II 相臨床試験（国内：4827-002、海外：20090062 試験）では、C_{ss}が算出可能であった 70 名のうち Week 12 の PASI スコア改善率が 50%以上 75%未満、75%以上 90%未満、90%以上 100%未満及び 100%であった被験者はそれぞれ 6 名、8 名、12 名及び 26 名であり、C_{ss}はそれぞれ 0.209（0.0249~1.51）、4.92（0.386~17.5）、3.30（0.900~30.9）及び 8.75（1.58~44.2）μg/mL であった。濃度依存的に PASI スコア改善率の上昇傾向が認められ、PASI 100 反応を示した被験者の C_{ss}は 1.58 μg/mL 以上であった。

図2.7.2.3.7-1 C_{ss} と Week 12 の PASI スコア改善率の関係（海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験））



2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 抗 KHK4827 抗体検査

すべての臨床試験において抗 KHK4827 結合抗体を測定し、抗 KHK4827 結合抗体の産生が確認された場合は抗 KHK4827 中和抗体の測定を実施した。

抗 KHK4827 結合抗体及び抗 KHK4827 中和抗体の測定法を 2.7.1.1.3 に記載し、臨床試験での測定結果を 2.7.4.4.4 に記載した。

2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔に対する影響

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

KHK4827 は IL-17RA に対するモノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられる。また、第 I 相臨床試験（20060279 試験）において、QTcF と血清中 KHK4827 濃度（0.05~300 µg/mL）の関連性は認められなかった。

以上より、KHK4827 は心電図への影響や QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

2.7.2.5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。