KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

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
CRP	C-reactive protein（C反応性蛋白）
CI	Confidence interval（信頼区間）
EOS	End of study（最終評価時点）
ESR	Erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降率）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IV	Intravenous（静脈内）
MTX	Methotrexate（メトトレキサート）
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド性消炎鎮痛剤）
PRO	Patient-reported outcome（患者報告アウトカム）
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）
SC	Subcutaneous（皮下）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

用語の定義

用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR 20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
ANCOVA	共分散分析
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
BSA	体表面積に占める病変部位の割合（%）
BVCF	ベースライン時の値で補完（Baseline Value Carried Forward）
CASPAR	関節症性乾癬の分類基準（Classification Criteria for Psoriatic Arthritis）
CDAI	臨床疾患活動性指数
Complete clearance	PASI 100 又は sPGA 0 を達成している状態
Composite clearance	PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成している状態
CTCAE v4.0-JCOG	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（2011 年 4 月 25 日版）
DAS28	28 関節疾患活動性スコア
DLQI	皮膚科関連 QOL 評価指標（Dermatology life quality index）
EQ-5D	EuroQol Group が開発した QOL 質問票（EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire©）
FAS	最大の解析対象集団
HADS	不安と抑うつに関する質問票（Hospital anxiety and depression scale）
HAQ	健康評価質問票（Health assessment questionnaire）
HBc 抗体	B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBs 抗体	B 型肝炎ウイルス表面抗体
HBV-DNA	B 型肝炎ウイルス DNA
HCV 抗体	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV 抗原・抗体	ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体
HTLV-1 抗体	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体
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

用語	定義
IL-17R	IL-17 受容体
IL-17RA	IL-17A 受容体
LOCF	事後検査を除く最終の評価可能な値で補完（Last Observation Carried Forward）
NAPSI	爪乾癬重症度指標（Nail psoriasis severity index）
NRI	達成しなかった被験者として補完（Non-Responder Imputation）
PASI	乾癬面積及び重篤度指標（Psoriasis area and severity index）
PASI スコア改善率	PASI スコアのベースラインからの改善率
PASI 50/75/90 反応	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 50%、75%、90%以上減少すること
PASI 100	PASI スコアがベースラインから 100%減少すること
PD	薬力学
PDI	乾癬特異的 QOL 評価指標（Psoriasis disability index）
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
sPGA success	sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」
PK	薬物動態
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSI	乾癬特有の徴候及び症状に関する評価指標（Psoriasis symptom inventory）
PSSI	頭皮乾癬重症度指標（Psoriasis scalp severity index）
PUVA 療法	Psoralen ultraviolet A（プーバ）療法
QOL	生活の質
SF-36	健康関連 QOL 評価指標（MOS 36-Item short-form health survey）
SF-36v2	健康関連 QOL 評価指標（MOS 36-Item short-form health survey version 2）
SSA	乾癬に対する頭皮乾癬の割合（%）（Scalp surface area）
UVA 療法	Ultraviolet A 療法
UVB 療法	Ultraviolet B 療法
VAS	視覚的評価スケール（Visual Analog Scale）
WLQ	労働生産性に関する質問票（Work limitations questionnaire）
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 試験デザイン 10
2.7.3.1.1.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 10
2.7.3.1.1.1.1 用量設定試験（ブリッジング） 10
2.7.3.1.1.1.2 第 III 相二重盲検比較試験 11
2.7.3.1.1.1.3 長期投与試験 14
2.7.3.1.1.2 関節症性乾癬 16
2.7.3.1.1.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 17
2.7.3.1.2 有効性評価項目 18
2.7.3.1.2.1 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性評価 18
2.7.3.1.2.1.1 用量設定試験（ブリッジング） 18
2.7.3.1.2.1.2 第 III 相二重盲検比較試験 18
2.7.3.1.2.1.3 長期投与試験 20
2.7.3.1.2.2 関節症性乾癬の関節症状に対する有効性評価 20
2.7.3.1.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性評価 21
2.7.3.1.2.4 評価項目 22
2.7.3.1.3 有効性解析方法 30
2.7.3.1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法 30
2.7.3.1.3.1.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 30
2.7.3.1.3.1.2 関節症性乾癬 34
2.7.3.1.3.1.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 35
2.7.3.1.3.2 併合解析（海外第 III 相臨床試験） 36
2.7.3.1.3.3 国内追加解析 40
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 42
2.7.3.2.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 42
2.7.3.2.1.1 用量設定試験（ブリッジング） 42
2.7.3.2.1.2 第 III 相二重盲検比較試験 45
2.7.3.2.1.3 長期投与試験 55
2.7.3.2.2 関節症性乾癬 59
2.7.3.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 61
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 64
2.7.3.3.1 試験対象集団 77
2.7.3.3.1.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 77
2.7.3.3.1.1.1 第 III 相二重盲検比較試験 77
2.7.3.3.1.1.2 長期投与試験 92

2.7.3.3.1.2 関節症性乾癬 99
2.7.3.3.1.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 108
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較 112
2.7.3.3.2.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 112
2.7.3.3.2.1.1 導入期における試験成績（Day 1~Week 12） 112
2.7.3.3.2.1.2 休薬／再投与期における試験成績（Week 12~52；20120102 試験）（5.3.5.1-3） 136
2.7.3.3.2.1.3 維持期における試験成績（Week 12~52；20120103 試験、20120104 試験） 139
2.7.3.3.2.1.4 一定用量投与群における Week 52 の試験成績（20120103 試験、20120104 試験） 149
2.7.3.3.2.1.5 Complete clearance（局面型皮疹の完全消失）の臨床的意義（5.3.5.3-4） ... 155
2.7.3.3.2.1.6 長期投与時の有効性（Week 0~52；4827-003 試験、Week 0~192；20090403 試験） 157
2.7.3.3.2.2 関節症性乾癬 168
2.7.3.3.2.2.1 二重盲検比較期における試験成績（Day 1~Week 12） 168
2.7.3.3.2.2.2 長期投与期における試験成績（Week 12~108） 171
2.7.3.3.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 176
2.7.3.3.2.3.1 臨床的評価項目 176
2.7.3.3.2.3.2 PRO 評価項目 187
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 189
2.7.3.3.3.1 ブリッジング試験及びブリッジング対象試験との比較 189
2.7.3.3.3.2 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 190
2.7.3.3.3.2.1 導入期におけるプラセボとの比較 190
2.7.3.3.3.2.2 導入期におけるウステキヌマブとの比較 199
2.7.3.3.3.2.3 維持期における KHK4827 投与群間の比較 208
2.7.3.3.3.2.4 長期投与期における部分集団解析 209
2.7.3.3.3.2.5 体重別解析 209
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 218
2.7.3.4.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 218
2.7.3.4.2 関節症性乾癬 220
2.7.3.4.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 221
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 223
2.7.3.5.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 223
2.7.3.5.2 関節症性乾癬 225
2.7.3.5.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 226
2.7.3.6 付録 227

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

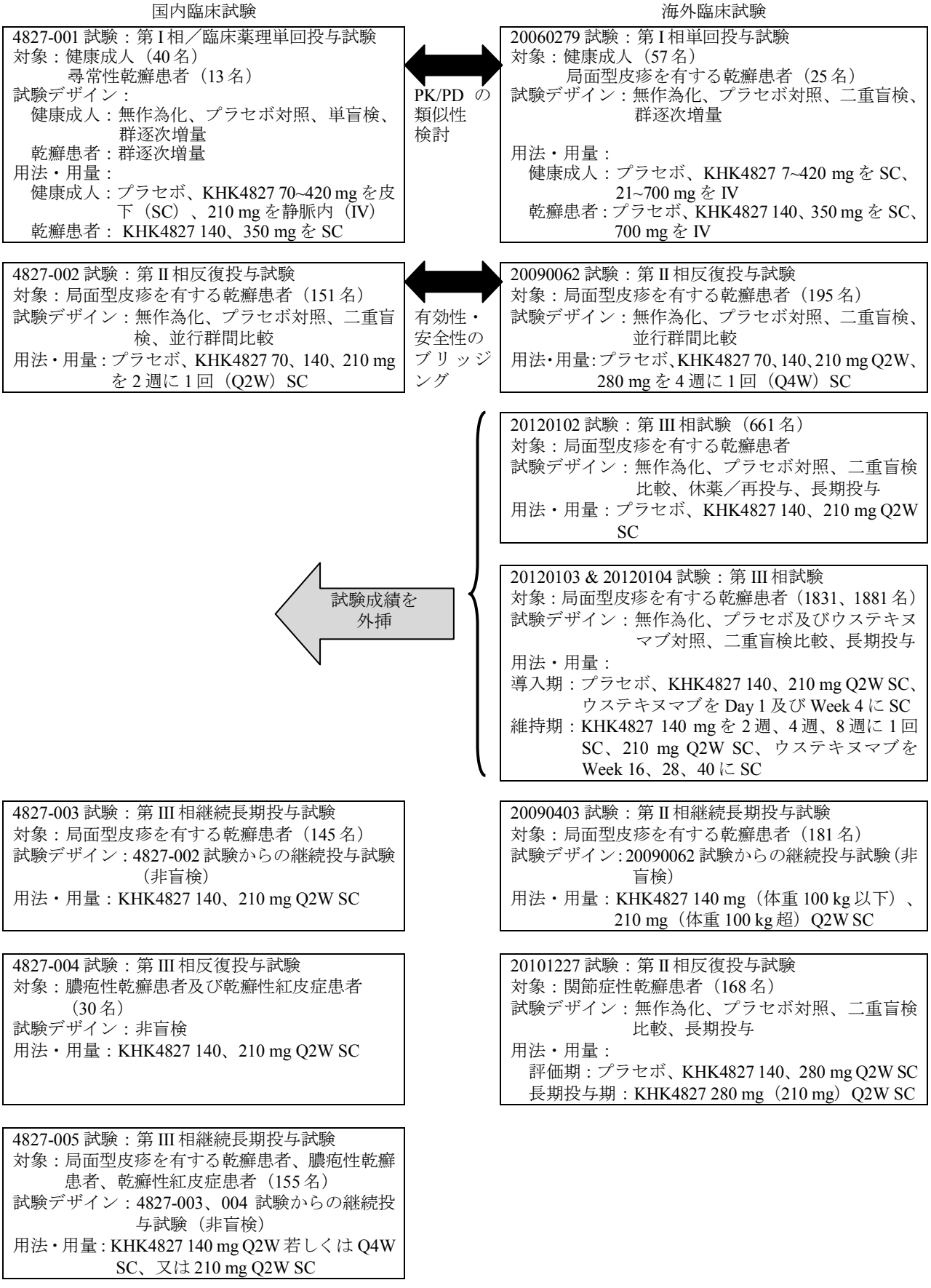
KHK4827 は米国 Amgen Inc.が創製したヒトインターロイキン-17RA（IL-17RA）に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 モノクローナル抗体であり、ヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17RA を介したシグナルを阻害することにより、自己免疫疾患や炎症性疾患に起因する臨床症状を抑制する新規のメカニズムを有する薬剤である。海外では 2006 年に臨床試験が開始され、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験の主要評価がすべて終了している。KHK4827 の治療対象とした局面型皮疹を有する乾癬には、皮膚症状として局面型皮疹を有する最も一般的な尋常性乾癬と、一部に皮膚症状に加えて関節症状を有する関節症性乾癬が含まれる。

KHK4827 の国内臨床開発は、2011 年より日本人の健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相臨床試験（4827-001 試験）を開始した。4827-001 試験及び海外で実施された第 I 相単回投与試験（20060279 試験）成績を比較検討した結果、PK/PD の類似性が確認できた（2.7.2）ことから、ブリッジング戦略を利用し、海外データを利用して承認申請を行うことについて、医薬品医療機器総合機構（機構）と医薬品後期第 II 相試験開始前相談（#P[redacted]）（1.13.2-1）を実施した。機構の助言を踏まえ、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）をブリッジング試験と位置づけて実施し、ブリッジング対象試験である海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）成績と比較した。その結果、ブリッジング成立要件を満たしていると判断したことから、国内臨床試験成績に加えて海外第 III 相臨床試験成績（局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 3 試験（20120102 試験、20120103 試験及び 20120104 試験））を主要な有効性・安全性の評価資料として臨床データパッケージを構築した。また、患者数が少ないため検証的試験の実施が難しい膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の適応取得を目的として、非盲検非対照の長期投与試験を実施し、有効性及び安全性を検討した。更に、関節症性乾癬の関節症状に対する有効性評価については、4827-002 試験において可能な限り多くの関節症性乾癬患者を組み入れる計画としたが、登録症例数に限りがあったため併せて関節症性乾癬を対象とした海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）成績を評価資料に含めた。

これらの経緯から、KHK4827 の有効性評価のために本邦で実施した試験は、局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者を対象とした第 II 相二重盲検比較試験（4827-002 試験）並びに第 III 相継続長期投与試験（4827-003 試験）、膿疱性乾癬（汎発型）患者（以下、膿疱性乾癬患者）及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第 III 相長期投与試験（4827-004 試験）である。更に、4827-003 試験又は 4827-004 試験を完了した被験者を対象とした継続投与試験である 4827-005 試験を実施中であり、安全性評価では当該試験の各被験者の Week 28 までの成績を評価資料とした。以上の試験に加えて、安全性評価の参考資料には喘息、関節リウマチ、クローン病を対象に海外で実施した臨床試験成績を含めた。

KHK4827 の効能・効果として「局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」を取得するための有効性及び安全性評価に関する臨床データパッケージを図 2.7.3.1-1に示した。

図2.7.3.1-1 有効性及び安全性評価に関する臨床データパッケージ



以下に、KHK4827 の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する有効性は、ブリッジング試験として実施した国内 4827-002 試験及びブリッジング対象試験である海外 20090062 試験の 2 試験、第 III 相二重盲検比較試験としてプラセボ又はプラセボとウステキヌマブを対照に実施した海外 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。また、長期投与時の有効性は、国内 4827-003 試験及び海外 4 試験（20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験の 2 試験、並びに海外 20101227 試験で評価した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内で実施した 4827-004 試験の 1 試験で評価した。

なお、国内 4827-003 試験及び 4827-004 試験ではそれぞれ規定された週以降に自己投与を可とした。本申請では、4827-003 試験成績から、KHK4827 の自己投与の有効性を評価した。

表2.7.3.1-1　KHK4827 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 国内外 （資料番号）	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間
局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬・関節症性乾癬）患者を対象とした試験					
■用量設定試験					
4827-002 第 II 相 国内 （5.3.5.1-1）	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）
20090062 第 II 相 海外 （5.3.5.1-2）	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）
■プラセボ対照比較試験及び長期投与試験（第 II 相臨床試験含む）					
20120102 第 III 相 海外 （5.3.5.1-3）	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）

表2.7.3.1-1 KHK4827 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外 （資料番号）	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間
■プラセボ対照比較試験及び長期投与試験（第 II 相臨床試験含む）（続き）					
20120103 第 III 相 海外 （5.3.5.1-4）	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）
20120104 第 III 相 海外 （5.3.5.1-5）	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）
4827-003 第 III 相 国内 （5.3.5.2-1）	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）
20090403 第 II 相 海外 （5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）	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 360 週間 （Week 1 に追加投与）
関節症性乾癬患者を対象とした試験					
■プラセボ対照比較試験及び長期投与試験					
20101227 第 II 相 海外 （5.3.5.1-6、5.3.5.1-7、5.3.5.1-8）	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）
膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症患者を対象とした試験					
■非盲検長期投与試験					
4827-004 第 III 相 国内 （5.3.5.2-4）	非盲検 長期投与	膿疱性乾癬患者 乾癬性紅皮症患者	KHK4827：140 mg Q2W SC 140 mg Q2W SC で効果不十分の場合、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）

2.7.3.1.1 試験デザイン

各試験の試験デザインの要約を以下に記載した。詳細は 2.7.6 及び 5.3.5 に添付した各 CSR のとおりである。

2.7.3.1.1.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する有効性は、ブリッジング試験として実施した国内 4827-002 試験及びブリッジング対象試験である海外 20090062 試験の 2 試験、第 III 相二重盲検比較試験としてプラセボ又はプラセボとウステキヌマブを対照に実施した海外 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。また、長期投与時の有効性は、国内 4827-003 試験及び海外 4 試験（20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。

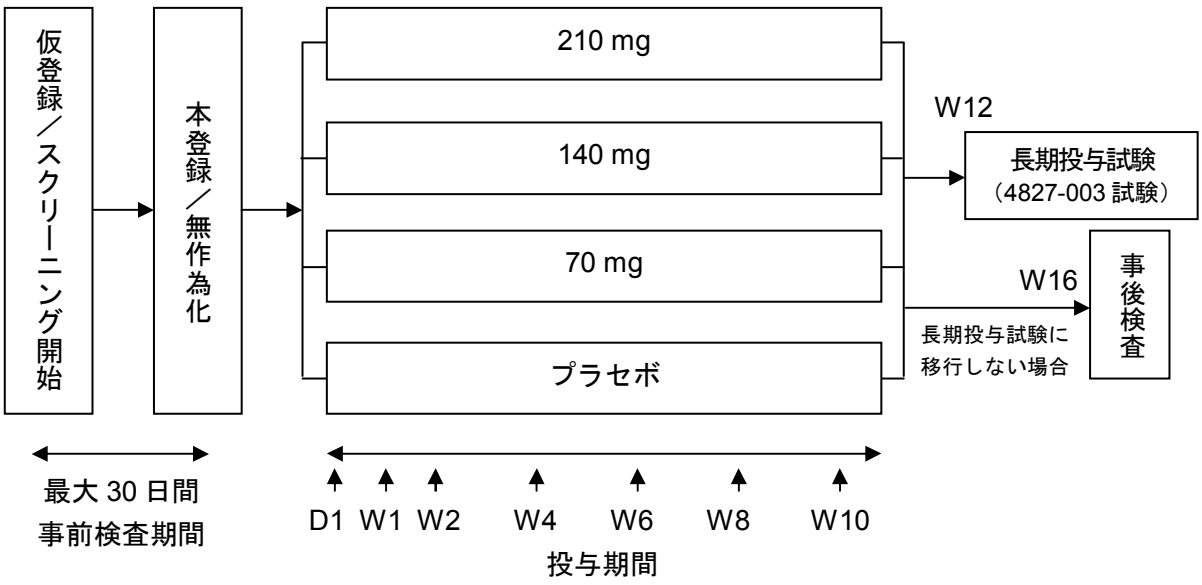
2.7.3.1.1.1.1 用量設定試験（ブリッジング）

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（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験として実施し、KHK4827 70、140、210 mg を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与（70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W）したときの有効性及び安全性を検討した。併せて、薬物動態を検討した。本治験では事前検査で適格性が確認された被験者を本登録し、関節症性乾癬の診断の有無、薬物動態採血の同意の有無、生物学的製剤投与歴の有無、治験実施医療機関を割付け因子として、動的割付けを実施した。過去に生物学的製剤の使用経験がある被験者数は目標被験者数の 50%以下とした。Week 12 を完了した被験者のみ、継続して長期投与試験（4827-003 試験）への移行を可能とした。長期投与試験へ移行する場合は Week 12 で本治験完了とし、長期投与試験へ移行しない被験者は Week 16 に事後検査を実施した。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.1.1-1に示した。

図2.7.3.1.1.1.1-1 試験デザイン（4827-002 試験）

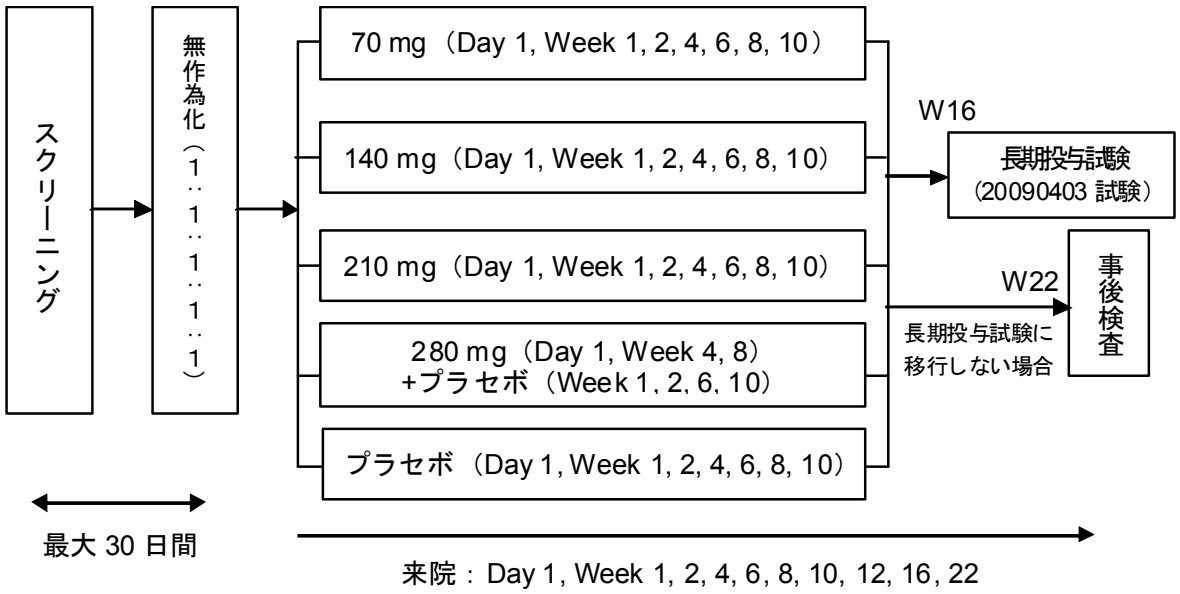


2）20090062 試験（海外：ブリッジング対象試験）（5.3.5.1-2）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験として実施し、KHK4827 70、140、210 mg を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与（70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W）したとき、又は 280 mg を Day 1、Week 4、8 に SC 投与（280 mg Q4W）したときの安全性、忍容性、有効性を検討した。併せて薬物動態を検討した。本治験では、薬物動態採血の同意の有無、BMI 35 kg/m^2 以上又は未満の被験者数の偏りを考慮した層別割付けを実施した。過去に生物学的製剤の使用経験がある被験者数は目標被験者数の 50%以下とした。治験薬を Week 10 まで SC 投与した後、Week 12、16 及び 22 にフォローアップ検査を実施した。なお、継続して長期投与試験（20090403 試験）へ移行する被験者では Week 16、移行しない被験者では Week 22 の検査を最終検査とした。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.1.1-2に示した。

図2.7.3.1.1.1.1-2　試験デザイン（20090062 試験）



2.7.3.1.1.1.2　第 III 相二重盲検比較試験

1）20120102 試験（5.3.5.1-3）（海外）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験として、プラセボ対照、二重盲検、群間比較、休薬／再投与試験を実施し、KHK4827 の有効性及び安全性をプラセボと比較した。本治験では、それぞれ二重盲検で実施する治験薬投与開始から Week 12 までの導入期及び Week 12~52 までの休薬／再投与期、並びに非盲検で実施する Week 52 から最大 Week 264 までの長期投与期を設定した。

導入期（Day 1~Week 12）では、被験者を無作為に KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、プラセボ群に 1：1：1 の比で割り付けた。割付けにおける層別因子は、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴及び地域とした。割付け後、各被験者にプラセボ又は KHK4827 を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 にそれぞれ SC 投与した。

休薬／再投与期（Week 12~Week 52）では、導入期に KHK4827 群に割り付けられ Week 12 に症状が改善した被験者（sPGA 0/1 の被験者）を、Week 12 において再度無作為にプラセボ又は

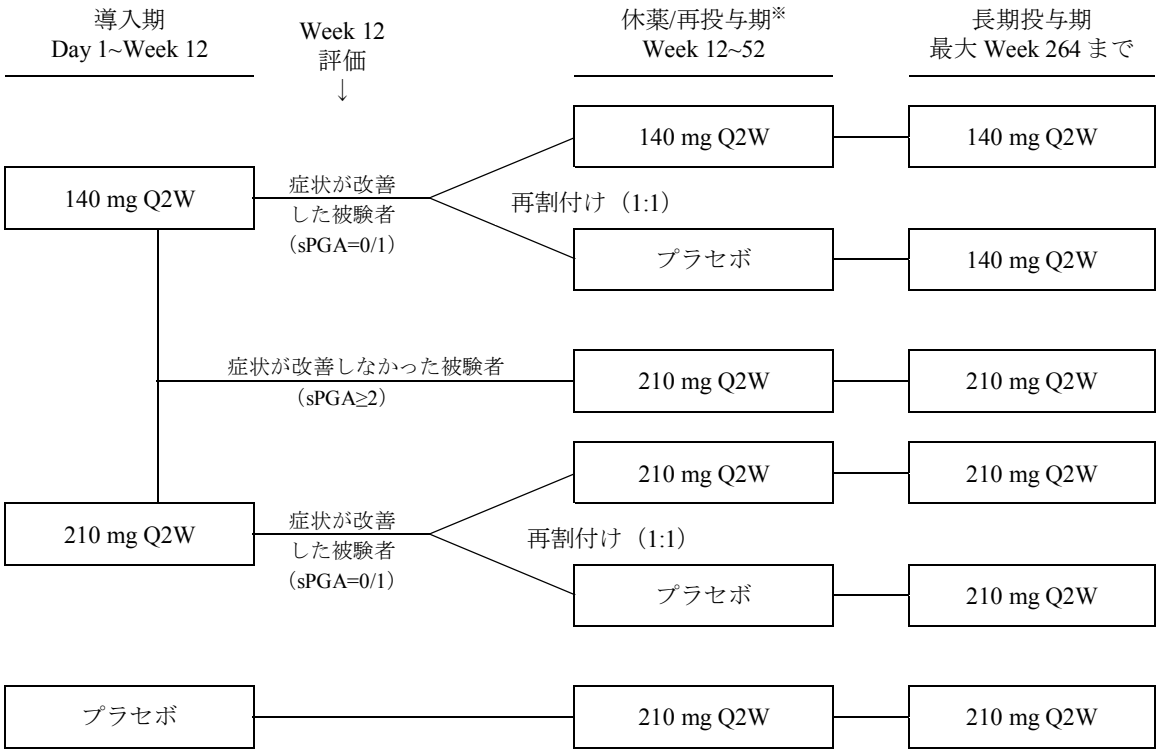
導入期と同じ用量の KHK4827 に 1 : 1 の比で割り付け、それぞれ治験薬を Week 12、13 及び 14、それ以降は 2 週に 1 回、Week 52 まで SC 投与した。なお、盲検性を維持するため、Week 13 は導入期にプラセボが投与された被験者には KHK4827 210 mg を、KHK4827 が投与された被験者にはプラセボを投与した。導入期にプラセボ群に無作為割付けされた被験者、又は導入期に KHK4827 群に無作為割付けされたが Week 12 の有効性評価の結果 sPGA≥2 となり、再無作為割付けの対象とならなかった被験者には、Week 12 より KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。Week 12 の観察・検査を実施できなかった被験者は、それ以降治験薬を投与しなかった。Week 16 以降 Week 52 までは、「疾患の再発」（sPGA≥3）が生じない限り、Week 12 の時点で再無作為割付けされた治療を継続した（再投与期）。疾患が再発した場合は、再投与として、導入期の KHK4827 投与量を週に 1 回連続 3 回投与し、それ以降は 2 週に 1 回投与とした。なお、再投与を行ったにも関わらず効果が不十分な被験者（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）はレスキュー投与として、KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した（レスキュー投与期）。

更に、長期投与期（Week 52～最大 Week 264）では、導入期に KHK4827 140 mg Q2W 群に割り付けられた被験者には KHK4827 140 mg を 2 週に 1 回、導入期に KHK4827 210 mg Q2W 群又はプラセボ群に割り付けられた被験者には KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回として投与を継続することとした。

本申請では、Week 52 でデータカットオフした成績をまとめた（データカットオフ日：2014 年 3 月 12 日）。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.1.2-1に示した。

図2.7.3.1.1.1.2-1　試験デザイン（20120102 試験）



※Week 16~52 で症状が悪化した時点（sPGA≥3）で、導入期の KHK4827 投与量を週に 1 回連続 3 回投与し、それ以降は 2 週に 1 回投与する。

2）20120103 試験（5.3.5.1-4）及び 20120104 試験（5.3.5.1-5）（海外）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験として、同一デザインのプラセボ、ウステキヌマブ対照、二重盲検、群間比較試験を 2 試験（20120103 試験及び 20120104 試験）実施し、KHK4827 の有効性及び安全性をプラセボ及びウステキヌマブと比較した。当該 2 試験では、それぞれ二重盲検で実施する治験薬投与開始から Week 12 までの導入期及び Week 12~52 までの維持期、並びに非盲検で実施する Week 52 から最大 Week 264 までの長期投与期を設定した。

導入期（Day 1~Week 12）では、被験者を無作為に KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群に 2：2：1：1 の比で割り付けた。割付けにおける層別因子は、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴及び地域とした。割付け後、各被験者にプラセボ又は KHK4827 を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、ウステキヌマブ（投与量：体重 100 kg 以下は 45 mg、100 kg 超は 90 mg、以下同様）を Day 1 及び Week 4 にそれぞれ SC 投与した。なお、本治験はダブルダミー法で行ったため、KHK4827 群にはウステキヌマブプラセボ、ウステキヌマブ群には KHK4827 プラセボも投与し、プラセボ群では両プラセボを投与した。

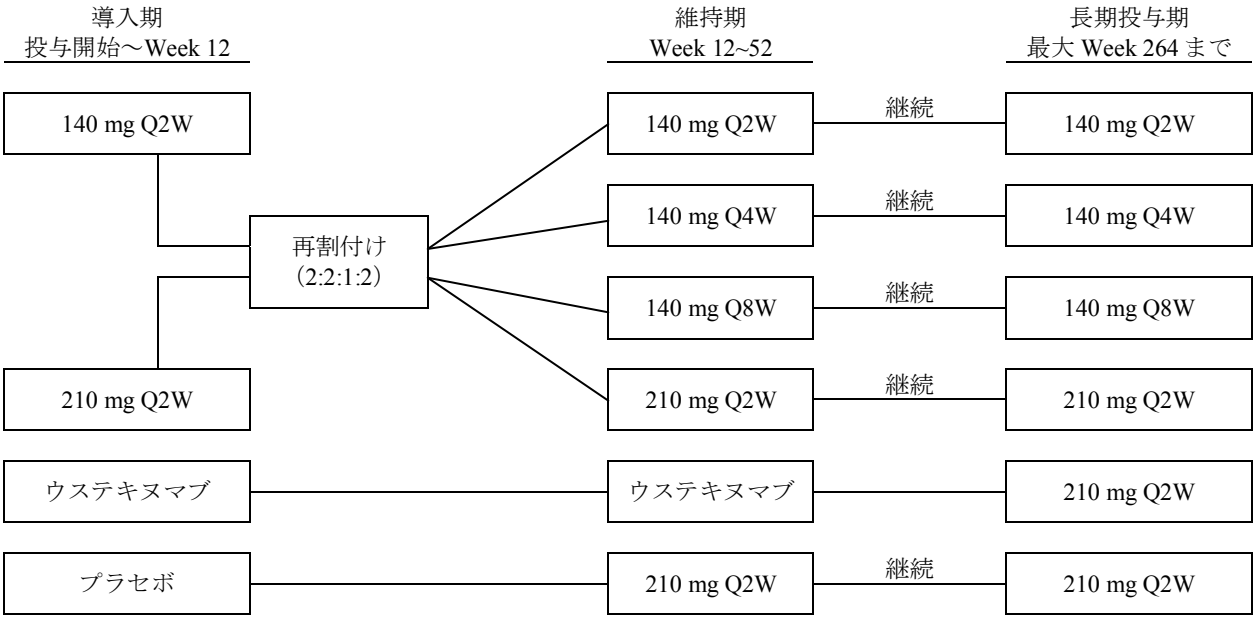
維持期（Week 12~52）では導入期に KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者を、Week 12 において再度無作為に KHK4827 140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群、210 mg Q2W 群に 2：2：1：2 の比で割り付け、Week 52 まで SC 投与した。導入期にウステキヌマブ群に割り付けられた被験者には、Week 16、28、40 にウステキヌマブを SC 投与した。導入期にプラセボ群に割り付けられた被験者には、Week 12 以降は Week 52 まで KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。再割付けの際の層別因子は、Week 12 の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、導入期の投与群及び Week 12 の sPGA スコア（sPGA 0、sPGA 1 以上）とした。Week 12 に再割付けされた被験者及びウステキヌマブ群に割り付けられた被験者のうち、Week 16 以降に効果が不十分な被験者（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）はレスキュー投与期に移行した。Week 16 では、レスキュー投与期移行条件を満たしたすべての被験者に KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。Week 16 より後、Week 52 までの期間にレスキュー投与期移行条件を満たした被験者には、KHK4827 群の被験者には KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、ウステキヌマブ群の被験者にはウステキヌマブ投与を継続した。

更に、長期投与期（Week 52～最大 Week 264）では、導入期にウステキヌマブ群に割り付けられた被験者には KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、他の被験者では維持期の投与方法で投与を継続することとした。Week 52 以降にレスキュー投与期移行条件を満たした被験者には、KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。

本申請では、維持期までの Week 52 でデータカットオフした成績をまとめた（データカットオフ日：20120103 試験　2014 年 9 月 22 日、20120104 試験　2014 年 8 月 30 日）。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.1.2-2に示した。

図2.7.3.1.1.1.2-2　試験デザイン（20120103 試験及び 20120104 試験）



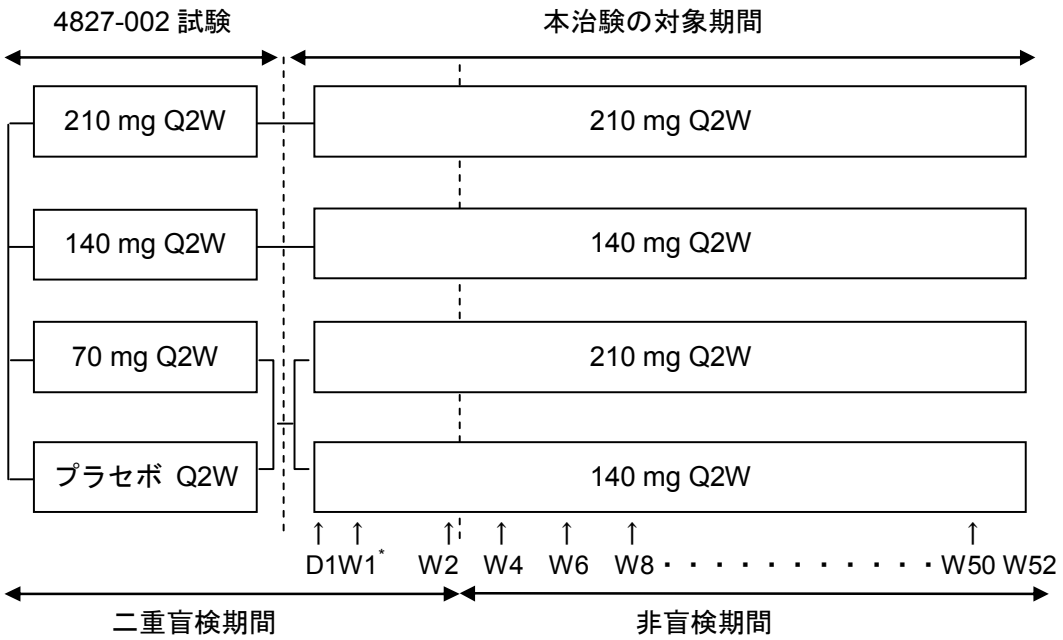
2.7.3.1.1.1.3　長期投与試験

1）4827-003 試験（5.3.5.2-1）（国内）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験として、4827-002 試験を完了した乾癬患者を対象に KHK4827 を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。本治験では、KHK4827 140 又は 210 mg を Week 50 まで 2 週に 1 回 SC 投与した。4827-002 試験で KHK4827 140 mg Q2W 群又は 210 mg Q2W 群であった被験者は、引き続き同じ投与量を投与した。4827-002 試験でプラセボ群又は KHK4827 70 mg Q2W 群であった被験者は、KHK4827 140 mg Q2W 群又は 210 mg Q2W 群に無作為に割り付けた。なお、4827-002 試験の盲検性を確保するため、Day 1、Week 1 及び Week 2 は二重盲検下で、Week 4 以降は非盲検下で 2 週に 1 回 SC 投与した。また、自己投与を希望する被験者に対しては、Week 12 以降、治験責任医師等の指導の下、施設内（院内）で自己投与することを許容した。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.1.3-1に示した。

図2.7.3.1.1.1.3-1　試験デザイン（4827-003 試験）



*) Week 1 に追加投与を行った（4827-002 試験で 140 mg 群又は 210 mg 群であった被験者はプラセボを投与した）。

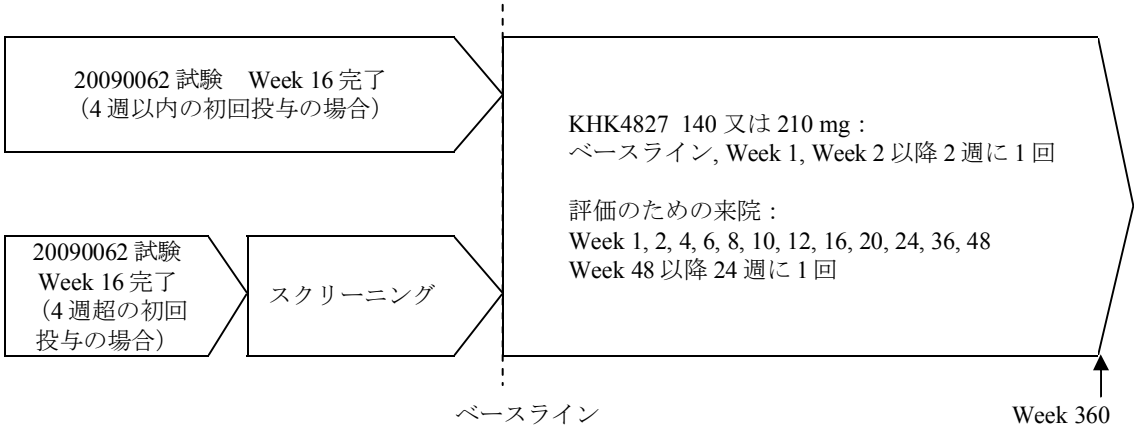
2）20090403 試験（5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）（海外）

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験として、20090062 試験を完了した乾癬患者を対象に KHK4827 を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。本治験では、KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回、最大 Week 264 まで SC 投与する計画としていたが、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 で効果が不十分と判断された被験者では、210 mg への増量を可とした。更に、安全性、有効性データを追加するために、最大 Week 360 まで治験期間を約 2 年間延長した。

本申請では、2014 年 6 月 16 日にデータカットオフした成績をまとめた。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.1.3-2に示した。

図2.7.3.1.1.1.3-2　試験デザイン（20090403 試験）



2.7.3.1.1.2 関節症性乾癬

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験、並びに海外 20101227 試験で評価した。なお、関節症性乾癬患者も組入れ対象としていた 4827-004 試験では、関節症性乾癬と診断された被験者が 1 名いたものの、ベースライン時の症状が評価項目（ACR 20）の算出要件を満たさなかったため、その後の関節症状の評価対象とならなかった（2.7.6.15）。したがって、関節症状に対する有効性評価には 4827-004 試験の組入れ患者は含めなかった。

1）4827-002 試験（国内）（5.3.5.1-1）

2.7.3.1.1.1.1 1）に記載した。

2）4827-003 試験（国内）（5.3.5.2-1）

2.7.3.1.1.1.3 1）に記載した。

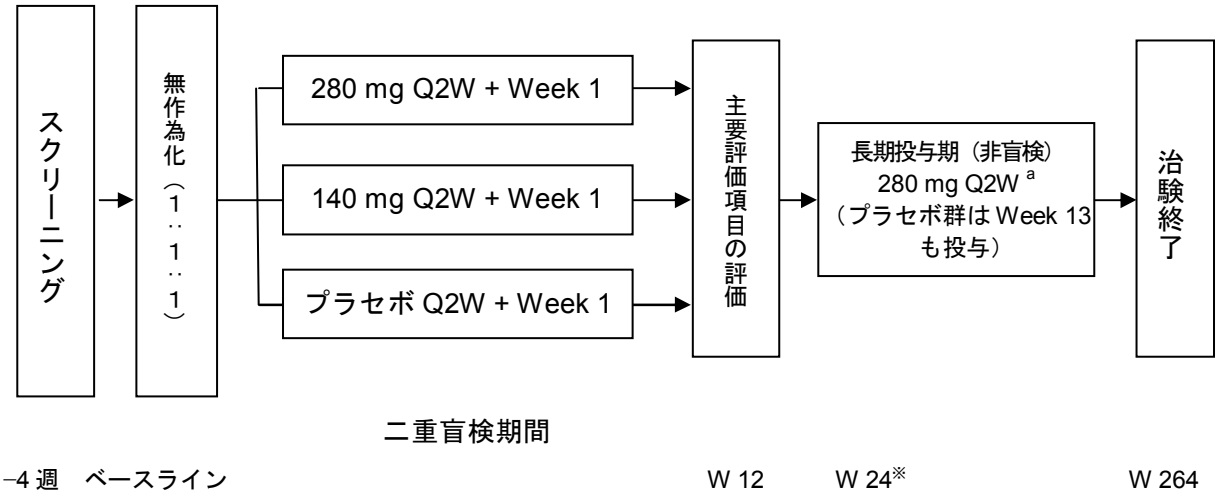
3）20101227 試験（海外）（5.3.5.1-6、5.3.5.1-7、5.3.5.1-8）

関節症性乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、KHK4827 の有効性及び安全性をプラセボと比較した。更に、長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。本治験では、Week 12 までを評価期（二重盲検比較期）とし、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験として実施した。二重盲検比較期では、プラセボ、KHK4827 140 又は 280 mg を 2 週に 1 回及び Week 1 に SC 投与した。無作為割付けの際には、体重及び生物学的製剤による使用歴を層別因子とした。また、すべての被験者の二重盲検比較期を完了するまで（Week 12 又は早期中止の来院日のいずれか早い日）、割り付けられた投与群の盲検性は維持した。Week 12 以降 Week 264 までを長期投与期として、KHK4827 280 mg を 2 週に 1 回 SC 投与していたが、Week 24 までの成績をまとめた時点（2013 年 5 月）で投与量を 210 mg に変更した。

本申請では、2014 年 7 月 18 日にデータカットオフした成績をまとめた。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.2-1に示した。

図2.7.3.1.1.2-1 試験デザイン（20101227 試験）



[a] プロトコール Amendment 1（2013 年 5 月 16 日改訂）以降は 210 mg Q2W。※自己投与は Week 24 以降に開始。

2.7.3.1.1.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

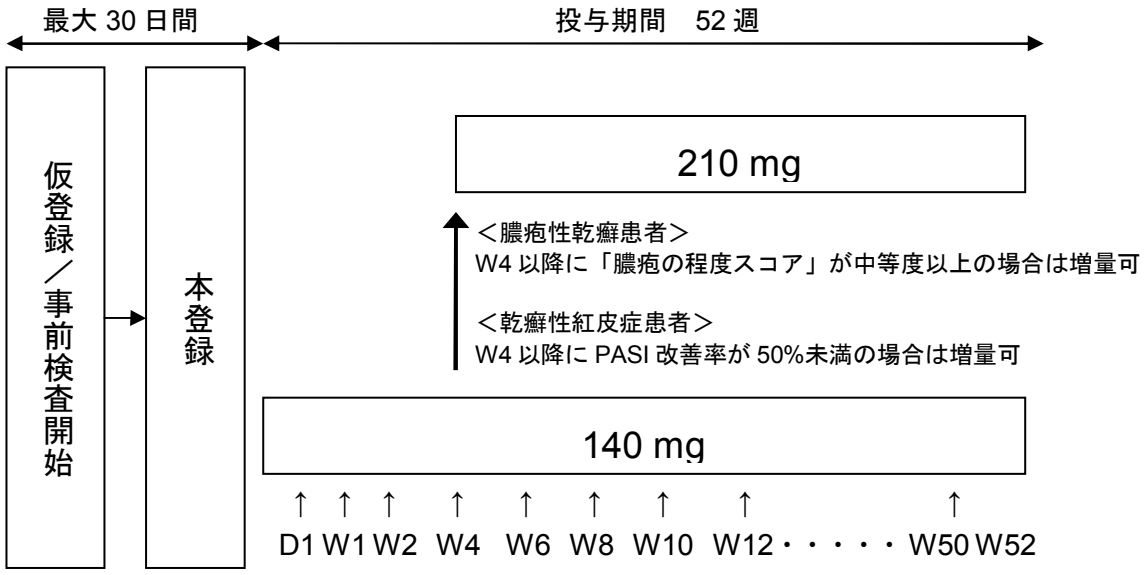
膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内で実施した 4827-004 試験で評価した。

1）4827-004 試験（5.3.5.2-4）（国内）

膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者を対象として、非盲検で、KHK4827 140 mg を Day 1、Week 1、Week 2~50 に 2 週に 1 回 SC 投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、Week 4 以降、増量基準に合致した被験者では 210 mg への増量を可とした。増量基準は、膿疱性乾癬患者では「膿疱の程度スコア」が中等度以上の場合、乾癬性紅皮症患者では PASI 改善率が 50%未満の場合とした。なお、自己投与を希望する被験者に対しては、Week 28 以降、治験責任医師等の指導の下、施設内（院内）で自己投与することを許容した。

本治験の試験デザインを図 2.7.3.1.1.3-1に示した。

図2.7.3.1.1.3-1 試験デザイン（4827-004 試験）



2.7.3.1.2 有効性評価項目

KHK4827 の有効性の評価に用いた臨床試験における、各試験での主な有効性評価項目について、以下に示した。各試験で用いた有効性評価項目の要約については2.7.3.1.2.4に記載した。

2.7.3.1.2.1 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性評価

2.7.3.1.2.1.1 用量設定試験（ブリッジング）

局面型皮疹を有する乾癬を対象疾患として実施した第 II 相用量設定試験における主な有効性評価項目を表 2.7.3.1.2.1.1-1に示した。国内 4827-002 試験は海外 20090062 試験をブリッジング対象としたブリッジング試験であることから、20090062 試験と同様に Week 12 の PASI スコア改善率を主要有効性評価項目とした。

表2.7.3.1.2.1.1-1 第 II 相用量設定試験の有効性評価項目

		国内	海外
有効性評価項目	評価時点	4827-002	20090062
PASI スコア改善率	Week 12	◎	◎
PASI 75 反応割合	Week 12	○	○
PASI 50/90/100 反応割合	Week 12	○	○
sPGA 0/1	Week 12	○	○
sPGA 0	Week 12	○	○
BSA 変化量	Week 12	○	○
Patient-reported outcomes（PROs）			
PSI		—	○
SF-36		○	○
DLQI		○	○
PDI		○	—
NAPSI スコア		○	—
PSSI スコア		○	—

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、BSA：body surface area、
PSI：psoriasis symptoms inventory、SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey、
DLQI：dermatology life quality index、PDI：psoriasis disability index、NAPSI：nail psoriasis severity index、
PSSI：psoriasis scalp severity index

2.7.3.1.2.1.2 第 III 相二重盲検比較試験

局面型皮疹を有する乾癬を対象疾患として実施した第 III 相二重盲検比較試験における主な有効性評価項目を表 2.7.3.1.2.1.2-1に示した。いずれの試験でも、プラセボ群との比較では Week 12 における PASI 75 反応割合及び Week 12 における sPGA success（sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」）を主要評価項目とした。更に、20120103 試験及び 20120104 試験では、ウステキヌマブ群との比較において、210 mg Q2W 群の PASI 100 反応割合及び Weight-Based 群（140 mg Q2W 群で体重が 100 kg 以下であった被験者及び 210 mg Q2W 群で体重が 100 kg 超であった被験者、以下同様）の PASI 100 反応割合を主要評価項目とした。

表2.7.3.1.2.1.2-1 第 III 相二重盲検比較試験の有効性評価項目

有効性評価項目	評価時点	海外		
		20120102	20120103	20120104
導入期（対プラセボ）				
PASI 75 反応割合	Week 12	◎	◎	◎
sPGA success[a]	Week 12	◎	◎	◎
sPGA success[a] までの期間	Week 12	○	○	○
sPGA 0	Week 12	○	○	○
PASI 100 反応割合	Week 12	○	○	○
PASI 75/90/100 反応までの期間	Week 12	○	○	○
PSI responder[b]	Week 12	○	○	○
導入期（対ウステキヌマブ）				
210 mg 群の PASI 100 反応割合	Week 12	—	◎	◎
Weight-Based 群[c] の PASI 100 反応割合	Week 12	—	◎	◎
140 mg 群の PASI 100 反応割合	Week 12	—	○	○
210 mg 群の PASI 75 反応割合	Week 12	—	○	○
Weight-Based 群[c] の PASI 75 反応割合	Week 12	—	○	○
休薬・再投与期（20120102 試験のみ）				
sPGA 0	Week 52	○	—	—
PASI 75/90/100 反応割合	Week 52	○	—	—
PASI スコア改善率	Week 12~52	○	—	—
休薬期にプラセボ群に無作為割付けされ、KHK4827 を再投与された被験者における PASI 75/90/100 反応までの期間	—	○	—	—
休薬期にプラセボ群に無作為割付けされ、KHK4827 を再投与された被験者における sPGA 0/1 までの期間	—	○	—	—
維持期				
sPGA success[a]（プラセボとの比較）	Week 52	○	—	—
sPGA success[a]（投与群間の比較）	Week 52	—	○	○
sPGA 0	Week 52	—	○	○
Week 12 に sPGA success[a] であった被験者における Week 52 の sPGA success[a]	—	—	○	○
PASI 100 反応割合	Week 52	○	○	○
PASI 90 反応割合	Week 52	○	—	—
PASI 75 反応割合	Week 52	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment
a：sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」を sPGA success と定義した。
b：すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下を PSI responder と定義した。
c：140 mg Q2W 群で体重が 100 kg 以下であった被験者及び 210 mg Q2W 群で体重が 100 kg 超であった被験者を Weight-Based 群とした。

表2.7.3.1.2.1.2-1　第 III 相二重盲検比較試験の有効性評価項目（続き）

有効性評価項目	評価時点	海外		
		20120102	20120103	20120104
Patient-reported outcomes（PROs）				
DLQI	各評価時点	○	○	○
EQ-5D	各評価時点	○	—	—
SF-36v2	各評価時点	○	—	—
HADS	各評価時点	○	—	—
PSI	各評価時点	○	○	○
WLQ	各評価時点	—	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
DLQI：dermatology life quality index、EQ-5D：EuroQol 5-dimension Health Questionnaire©、
SF-36v2：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey version 2、HADS：Hospital anxiety and depression scale、
PSI：psoriasis symptoms inventory、WLQ：work limitations questionnaire

2.7.3.1.2.1.3　長期投与試験

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象疾患として実施した長期投与試験における有効性評価項目を表 2.7.3.1.2.1.3-1に示した。

表2.7.3.1.2.1.3-1　長期投与試験の有効性評価項目

有効性評価項目	国内	海外
	4827-003	20090403
PASI スコア改善率	○	○
PASI 50/75/90/100 反応割合	○	○
sPGA 0/1	○	○
sPGA 0	○	○
BSA 変化量	○	○
Patient-reported outcomes（PROs）		
SF-36	○	○
DLQI	○	○
PDI	○	—
NAPSI スコア	○	—
PSSI スコア	○	—

PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、BSA：body surface area、
SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey、DLQI：dermatology life quality index、
PDI：psoriasis disability index、NAPSI：nail psoriasis severity index、PSSI：psoriasis scalp severity index

2.7.3.1.2.2　関節症性乾癬の関節症状に対する有効性評価

海外 20101227 試験及び国内 3 試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験）で、いずれも関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）で 3 点以上の関節症性乾癬と診断された被験者を対象に、American College of Rheumatology（ACR）反応を指標として関節症状を評価した。関節症性乾癬に対する有効性を検討する目的で計画された 20101227 試験は、関節症状に対する選択基準として CASPAR 分類のほか、「圧痛関節 3 ヵ所以上及び腫脹関節 3 ヵ所以上」、「6 ヵ月以上関節症性乾癬の診断を受けている患者」を設け、それらの基準を満たした患者を対象とした。なお、関節症性乾癬患者も組入れ対象としていた 4827-004 試験では、関節症性乾癬と診断された被験者が 1 名いたものの、ベースライン時の症状からその後の関節症状の評価対象とならなかった（2.7.6.15）。

関節症性乾癬の関節症状に関する主な有効性評価項目を表 2.7.3.1.2.2-1に示した。

表2.7.3.1.2.2-1　関節症状に関する有効性評価項目

有効性評価項目	評価時点	国内			海外
		4827-002	4827-003	4827-004	20101227
ACR 20	Week 12	○	—	—	◎
ACR 50/70	Week 12	○	—	—	○
ACR 各評価項目	Week 12	○	—	—	○
CDAI スコア	Week 12	—	—	—	○
DAS28	Week 12	—	—	—	○
指趾炎の有無	Week 12	—	—	—	○
Leeds 腱付着部炎指数	Week 12	—	—	—	○
ACR 20/50/70	各評価時点	—	○	○	○
強直性脊椎炎疾患活動性指標（BASDAI）	各評価時点	—	—	—	○
PSI	各評価時点	—	—	—	○
SF-36	各評価時点	○	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
CDAI：Clinical Disease Activity Index、DAS28：Disease Activity Score with a 28 joint count、
BASDAI：Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index、PSI：psoriasis symptoms inventory、
SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey

2.7.3.1.2.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性評価

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象として実施した国内 4827-004 試験における有効性評価項目を表 2.7.3.1.2.3-1に示した。

本治験の対象疾患である膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症は全身性炎症反応症候群であり、皮膚症状のみでなく多様な症状及び合併症が存在することから、有効性の主要評価項目はいずれの疾患でも全般改善度とした。全般改善度は、単に皮膚症状や関節症状等、本治験で規定した乾癬所見のみでなく、全身症状を考慮し、有効性評価を行う治験責任医師等が主観的に評価するものとした。

表2.7.3.1.2.3-1　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関する有効性評価項目

有効性評価項目	4827-004	
	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
全般改善度	◎	◎
PASI スコア改善率	○	○
sPGA 0/1	—	○
sPGA 0	—	○
BSA 変化量	—	○
膿疱の程度スコア	○	—
NAPSI スコア	○	○
PSSI スコア	○	○
SF-36	○	○
DLQI	○	○
PDI	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、BSA：body surface area、
NAPSI：nail psoriasis severity index、PSSI：psoriasis scalp severity index、
SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey、DLQI：dermatology life quality index、
PDI：psoriasis disability index

2.7.3.1.2.4 評価項目

「2.7.3 臨床的有効性」を構成する主な有効性評価項目について、以下に示した。特に断りのない限り、国内及び海外試験で同じ評価方法を用いた。各試験で用いた有効性評価項目の詳細については、各試験の CSR 及び 2.7.6 に示した。

1）Psoriasis area and severity index（PASI）

乾癬症状の重症度の評価として、PASI スコアを用いた。

PASI スコア（0~72）は、被験者の全身を 4 つのエリア（頭部、上肢、体幹、下肢）に分け、各エリアについて 3 症状（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑／落屑）の重症度（0~4）及び各エリアの皮膚症状の病巣範囲（0~6）を評価して算出される。PASI スコアが高いほど、乾癬が重症及び／又は広範囲であることを示している。以下に示す評価シートを用いて PASI スコアを算出した。

各被験者の PASI 評価は、原則として治験期間を通じて同一の評価者が行うこととし、国内外いずれも治験依頼者が提供する研修資材を用いて教育を受けた者が評価した。

＜PASI スコア評価シート＞

	A	B	C	D	E_0	E	F	G	H
部位	重症度（①）			total 重症度（A+B+C）	病巣範囲（%）	病巣範囲の点数（②）	複合重症度（D×E）	係数	計（F×G）
	紅斑	浸潤/肥厚	鱗屑/落屑						
頭部								0.10	
上肢								0.20	
体幹								0.30	
下肢								0.40	
								PASI＝（4 部位（H）の合計）	

① 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度
② 0：0%、1：<10%、2：10~<30%、3：30~<50%、4：50~<70%、5：70~<90%、6：90~100%

PASI スコア改善率

PASI スコアの改善率は、下記の計算式で算出した。

各評価時点の PASI スコア改善率（%）

＝（ベースラインスコア−各評価時点におけるスコア）÷ベースラインスコア × 100

PASI 反応

PASI 反応は以下のように定義した。

PASI 50 反応：PASI スコアがベースラインから 50%以上減少すること
PASI 75 反応：PASI スコアがベースラインから 75%以上減少すること
PASI 90 反応：PASI スコアがベースラインから 90%以上減少すること
PASI 100 反応：PASI スコアがベースラインから 100%減少した場合（PASI スコア 0）

乾癬の治療においては、2010 年以降、抗ヒト腫瘍壊死因子（TNF）α モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ（レミケード®）、アダリムマブ（ヒュミラ®）が、2011 年には抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤であるウステキヌマブ（ステラーラ®）といった生物学的製剤が承認され、既存治療で効果不十分な乾癬患者の治療薬として使用されるようになった（山西, 2004; 朝比奈, 2007; Krueger et al, 2007）。乾癬の治療薬として承認されている薬剤及び効能・効果に一部差異はあるものの、各国のガイドラインで定められた治療方針はほぼ同一であり、本邦における上記生物学的製剤の承認及び使用マニュアルの浸透により、基本的な治療方針は 3 極でほぼ同じである。

これらの生物学的製剤の尋常性乾癬における評価には、PASI 75 反応が用いられてきたことから、KHK4827 の評価においても国内外の第 III 相臨床試験では PASI 75 反応を主要な評価項目とした。一方で、乾癬患者の治療満足度については、医師評価と患者評価の間に大きな乖離があることが知られており、乾癬患者は皮膚科医の認識以上に治療に満足していないことが示されている（飯塚, 2006; 中川 et al, 2005）。そのような背景からも、近年では生活の質（QOL）と相関するとされる PASI 90 反応以上の改善が求められている（Torii et al, 2012）。これらのことより、2.7.3 では PASI 90 反応及び PASI 100 反応を臨床的に重要な位置づけの評価項目として評価した。特に PASI 100 反応については、乾癬症状の完全な消失を示す指標であり、海外第 III 相臨床試験における重要な評価項目として設定した。

2）Static physician's global assessment（sPGA）

乾癬の皮膚病変全体に関する評価として、sPGA を用いた。

各被験者の sPGA 評価は、原則として、治験期間を通じて PASI 評価者と同じ評価者が行った。また、治験依頼者が提供する研修資材を用いて教育を受けた者が評価した。

【国内試験及び海外 20090062 試験、20090403 試験】

皮膚病変全体について浸潤／肥厚、紅斑、鱗屑／落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの平均値に基づいて、評価者が包括的に評価し、sPGA スコア（0~5）を算出した。「sPGA success」は、「sPGA スコアが 0（解消）又は 1（ほぼ解消）」と定義した。なお、各徴候のスコアの平均値に基づいて算出しているため、sPGA スコアが「0」であっても、必ずしも乾癬徴候の完全な解消を示すものではない。

＜各徴候の重症度スコア＞

浸潤／肥厚	紅斑	鱗屑／落屑
0 = プラーク隆起なし	0 = 紅斑なし	0 = 鱗屑の徴候なし；
1 = 微小（約 0.5 mm）	1 = かすかな紅斑	1 = 微小；病変の 5%未満に時として細かい鱗屑
2 = 軽度（約 1 mm）	2 = 淡い赤に着色	2 = 軽度；主に細かい鱗屑
3 = 中等度（約 1.5 mm）	3 = 中等度の赤に着色	3 = 中等度；主に粗い鱗屑
4 = 著明（約 2 mm）	4 = 鮮赤色に着色	4 = 著明；主に厚くはがれやすい鱗屑
5 = 重度（≥2.5 mm）	5 = くすんだ深い赤に着色	5 = 重度；主に非常に厚くしっかり張り付いている鱗屑

【海外 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験】

皮膚病変全体について浸潤／肥厚、紅斑、鱗屑／落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの重症度に基づいて、評価者が包括的に評価し、sPGA スコア（0~5）を評価した。「sPGA success」は、「sPGA スコアが 0（解消）又は 1（ほぼ解消）」と定義した。また、海外第 III 相臨床試験では、各徴候のスコアがすべて「0」の場合に sPGA スコア「0」と定義した。したがって、sPGA スコアが「0」の場合、乾癬徴候の完全な解消を示している。

3）Body surface area（BSA）

体表面積に占める乾癬病変部位の割合を BSA として数値化（0~100%）して評価した。

各被験者の BSA は、原則として、治験期間を通じて PASI 評価者と同じ評価者が行った。また、治験依頼者が提供する研修資材を用いて教育を受けた者が評価した。

4）Nail psoriasis severity index score（NAPSI スコア）

爪乾癬の評価尺度として、NAPSI スコアを用いた。本評価は、ベースライン時に爪症状を有する被験者に対して行った。

評価者は、爪を 4 等分し、それぞれについて爪母乾癬及び爪床乾癬の有無を評価した。具体的には、以下の爪乾癬の 8 種類の臨床的特徴について、各特徴が存在する 1/4 部分の数（0~4）に基づきスコアをつけ、各爪についての NAPSI スコア（0~32）を算出した。

- 陥凹
- 爪甲白斑
- 爪半月の赤い斑点
- 爪甲の崩壊
- 油滴状（サーモンパッチ）色素異常
- 爪甲剥離
- 爪床角質増殖
- 線状出血斑点

ベースライン時に各爪のスコアをつけ、最高点数を有する爪（最も状態の悪い爪）を特定した。複数の爪で、最高点数のスコアがついた場合にはそのうちの 1 つを選択し、その標的爪のみを追跡調査した。ベースラインでの最も状態の悪い爪が最小の NAPSI スコア 6 であった被験者については、その標的爪を試験の残り期間を通じて追跡調査した。

各被験者の NAPSI 評価は、原則として、治験期間を通じて PASI 評価者と同じ評価者が行った。また、治験依頼者が提供する研修資材を用いて教育を受けた者が評価した。

5）Psoriasis scalp severity index score（PSSI スコア）及び Scalp surface area（SSA）

頭皮症状の評価尺度として PSSI スコアを用いた。PSSI スコアは PASI スコアを頭皮の評価のために改変したものであり、以下に示す評価シートを用いた。PSSI 評価は、ベースライン時に頭皮症状を有する被験者に対して行った。

評価者は、頭皮の紅斑、浸潤、鱗屑の皮膚所見、病巣範囲を評価し、PSSI スコア（0~72）を算出した。また、20120102 試験では SSA を評価した。SSA は、被験者の乾癬に対する頭皮乾癬の割合（0~100%）を評価者が評価した。20120102 試験では、ベースライン時に PSSI スコア 15 以上及び SSA30%以上であった被験者に対して評価した。

各被験者の PSSI 評価は、原則として、治験期間を通じて PASI 評価者と同じ評価者が行った。また、治験依頼者が提供する研修資材を用いて教育を受けた者が評価した。

＜PSSI スコア評価シート＞

	A	B	C	D	E	
部位	重症度			total 重症度 (A+B+C)	病巣範囲 a) (1 つに○)	Total PSSI スコア 0.0~72.0 (D×E)
	紅斑 (1 つに○)	浸潤/肥厚 (1 つに○)	鱗屑/落屑 (1 つに○)			
頭皮	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6	

a）0：0%、1：<10%、2：10~<30%、3：30~<50%、4：50~<70%、5：70~<90%、6：90~100%

＜頭皮における各徴候の重症度スコア＞

紅斑	浸潤／肥厚	鱗屑／落屑
0＝なし 1＝ピンク - 薄い赤 2＝濃い目のピンク - 赤 3＝赤 - 濃い赤 4＝非常に濃い赤	0＝なし 1＝軽度（触るとはっきり分かる） 2＝中等度（触診により明白。縁が丸まっているか傾斜している） 3＝高度（病斑は盛り上がり、縁は硬く尖っている） 4＝極めて高度（病斑は高く盛り上がり、縁は非常に硬く鋭い）	0＝なし 1＝主に細かい鱗屑。一部病斑を部分的に被覆。 2＝粗く薄い鱗屑。ほとんどの病斑を部分的に被覆。 3＝粗く厚みのある鱗屑。ほとんどすべての病斑を被覆。荒い。 4＝非常に厚い鱗屑。すべての病斑を被覆。非常に荒い。

6）関節症状に関する評価項目（関節症性乾癬患者のみ実施）

（1）American College of Rheumatology（ACR）コアセット

関節症性乾癬の関節症状に対する評価は、アメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準である ACR コアセットを用いた。国内試験では、ACR コアセットは、事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者に対して行い、原則として、治験期間を通じて同一の評価者が行うこととした。なお、ACR 評価者は、リウマチ専門医又はリウマチ専門医の教育を受けた皮膚科医とした。

各被験者の ACR コアセットは ACR 各評価項目である関節評価、VAS 疼痛評価、VAS に基づく被験者及び担当医による全般評価、HAQ 及び C 反応性蛋白（CRP）を含めた。

- 関節評価（疼痛及び腫脹関節）

  疼痛及び腫脹関節は、自発痛及び関節の圧迫等によって誘導される疼痛（圧痛）で評価した。圧痛関節数は 68 関節、腫脹関節数は 66 関節を評価した。20101227 試験では、本評価は独立した関節評価者が実施し、関節の評価以外に被験者と治験に対して一切関わらない者とした。したがって、関節評価者は過去の関節の評価を含め被験者の医療記録や eCRF を閲覧できないこととした。

- 疼痛評価

  VAS により関節痛の重症度を被験者が評価した。横軸に縦線を記入して「その日」に感じている痛みがどの程度なのかを示すよう被験者に指示した。横軸の長さは 100 mm であり、左端の「0」が「無痛」、右端の「100」が「想像できる最悪の痛み」を示したものである。治験協力者は、左端から被験者が示した印までの長さを測定した。

- 被験者及び医師による疾患活動性の全般的評価

  【国内試験】

  被験者及び医師による関節炎の全般的評価は VAS を用いた。被験者及び医師は、互いに独立して全般的評価を行った。

  【海外試験】

  リッカートスケール法を用いた。「0」（活動性なし）から「10」（想像できる最も高い活動性）までを表すリッカート尺度の横線の目盛り 0~10 のいずれかに丸印を記入し評価した。被験者及び医師は、互いに独立して全般的評価を行った。なお、独立した関節評価者は、疾患の全般的評価を実施してはならないこととした。

- HAQ

  健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）を用いて、被験者の身体機能又は機能障害を被験者が評価した。HAQ-DI は、8 つの機能領域（着衣、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他）の動作を行う際の困難の程度を問うものである。各機能領域の反応を 0（なんの困難もなくできる）から 3（まったくできない）の間で評価した。なお、国内試験では日本語版（J-HAQ-DI）を用いた。

ACR 20/50/70

ACR 20/50/70 は、ACR 改善基準に基づいて導出した。以下に示す ACR コアセットのうち、1 及び 2、並びに 3~7 の 5 項目のうち 3 項目で、いずれもベースラインから 20%以上の改善がみ

られた場合に ACR 20 と判定した。同様に、50%及び 70%以上の改善がみられた場合に、それぞれ ACR 50 及び 70 と判定した。

ACR コアセット

1. 圧痛関節数
2. 腫脹関節数
3. 患者による疼痛度の評価
4. 患者による疾患活動性の全般的評価
5. 医師による疾患活動性の全般的評価
6. 患者による身体機能の評価（HAQ-DI）
7. 赤血球沈降率（ESR）（海外試験のみ）又は CRP

（2）Clinical Disease Activity Index（CDAI）

臨床疾患活動性スコアとして、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者及び医師の全般評価（身体機能評価）を合計して評価した。

CDAI＝圧痛関節数＋腫脹関節数＋患者による全般的評価（10 cm の VAS）＋医師による全般的評価（10 cm の VAS）

（3）Disease Activity Score with a 28 joint count（DAS28）

28 関節を用いた疾患活動性スコアとして、圧痛関節数、腫脹関節数、ESR 又は CRP、被験者の全般評価を指数化し、以下の算出式を用いて評価した。

- DAS-ESR

  $DAS28 = 0.56\times\sqrt{TJC} + 0.28\times\sqrt{SJC} + 0.70 \ln ESR（mm/h） + 0.014\times GH（mm\ VAS）$

- DAS-CRP 値

  $DAS28\text{-}CRP = 0.56\times\sqrt{TJC} + 0.28\times\sqrt{SJC} + 0.36\times\ln（CRP（mm/L）+1）+ 0.014\times GH（mm\ VAS）+ 0.96$

TJC：圧痛関節数、SJC：腫脹関節数、GH：全般評価（VAS of 100 mm）

（4）指趾炎

指趾炎は、20 指（手指及び足指）について「あり」又は「なし」で評価した。

（5）Leeds 腱付着部炎

腱付着部炎は、Leeds 腱付着部炎指数を用いて評価した。

7）膿疱の程度スコア（膿疱性乾癬患者のみ実施）

膿疱の程度は、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインの診断基準（岩月 et al, 2010）に用いられているスコア（下表）を用いて、皮膚症状（紅皮面積（全体）、膿疱を伴う紅斑面積及び浮腫の面積）及び全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）を評価した。それぞれの程度を評価し、合計したスコア（0~17）を算出した。

＜膿疱の程度評価スコア＞

A　皮膚症状の評価	紅斑、膿疱、浮腫（0~9）		
B　全身症状・検査所見の評価	発熱、白血球数、血清 CRP、血清アルブミン（0~8）		
○重症度分類	軽症	中等症	重症
（点数の合計）	（0~6）	（7~10）	（11~17）

A　皮膚症状の評価	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積（全体）*	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0
*体表面積に対する%（高度：75 以上、中等度：25 以上 75 未満、軽度 25 未満） **体表面積に対する%（高度：50 以上、中等度：10 以上 50 未満、軽度 10 未満）				
B　全身症状・検査所見の評価スコア	2	1	0	
発熱（℃）	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満	
白血球数（/μL）	15000 以上	10000 以上 15000 未満	10000 未満	
CRP（mg/dL）	7.0 以上	0.3 以上 7.0 未満	0.3 未満	
血清アルブミン（g/dL）	3.0 未満	3.0 以上 3.8 未満	3.8 以上	

8）全般改善度（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者のみ実施）

全般改善度はベースライン時からの各評価日の PASI スコアや乾癬所見の推移から、治験責任医師等が 1：寛解、2：改善、3：不変、4：悪化の 4 段階で評価した。乾癬所見には、乾癬性の関節炎を併発する場合には関節症状、爪症状や頭皮症状を併発する場合にはそれらの症状、膿疱性乾癬の場合には膿疱の程度スコアも含めて評価した。

【膿疱性乾癬】

膿疱性乾癬患者における全般改善度は、膿疱の程度スコア、PASI スコア、PSSI スコア（対象者のみ）、NAPSI スコア（対象者のみ）及び ACR 基準評価（対象者のみ）を踏まえて総合的に評価した。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者における全般改善度は、PASI スコア、BSA、sPGA、PSSI スコア（対象者のみ）、NAPSI スコア（対象者のみ）及び ACR 基準評価（対象者のみ）を踏まえて総合的に評価した。

全般改善度評価に関わる各評価項目の評価に際して、表 2.7.3.1.2.4-1に示した有効性評価項目のうち、膿疱の程度スコアを除く各項目について、各治験実施医療機関の治験責任医師及び治験分担医師（以下、評価医師）を対象に、全施設共通のトレーニング資材を用い、評価の均一化を目的としたトレーニングを治験開始前に実施した。また、膿疱の程度スコアについては、前項 7）のとおり膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（岩月 et al, 2010）に基づき判定された。このように、4 段階の全般改善度評価そのものの具体的な判定基準は設定しなかったが、各評価医師が実施する評価の均一化を図った。更に、各被験者におけるすべての有効性評価は、原則として治験期間を通じて同一の評価医師が行うことと治験実施計画書に規定した。なお、これらの皮疹、頭皮症状及び爪症状等に関する評価は、乾癬に精通した皮膚科医が行っており、関節症状の評価（ACR 基準評価）はリウマチ専門医又はリウマチ専門医の教育を受けた同一の皮膚科医が実施することとした。

表2.7.3.1.2.4-1　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関する有効性評価項目（全般改善度を除く）

	乾癬性紅皮症	膿疱性乾癬
有効性評価項目	PASI スコア*	
	BSA*	−
	sPGA*	−
	−	膿疱の程度スコア
	PSSI スコア*（対象者のみ）	
	NAPSI スコア*（対象者のみ）	
	ACR 基準評価*（対象者のみ）	
	写真**	

* 治験開始前にトレーニング資材を用いてトレーニングを実施
**写真撮影に関する手順書に基づき実施

9）主な患者報告アウトカム（PRO 評価項目）

【国内試験及び海外 20090062 試験、20090403 試験、20101227 試験】

各 PRO 評価は、PASI スコア及び医師による皮膚病変の全般評価等を実施する前に、評価シートを用いて被験者自身が評価した。

【海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）】

各試験で用いた評価項目について、来院時の観察・検査より前に、被験者自身が評価した。治験実施施設に eDiary 及び ePRO タブレットを提供した。

（1）Psoriasis Symptom Inventory（PSI）

【海外 20090062 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験】

PSI により毎日の乾癬症状を被験者が eDiary に記録した。この評価尺度は、文献レビュー、詳細な医師の意見聴取、乾癬患者フォーカスグループ等の情報に基づき [redacted] により作成された、乾癬専用の患者報告アウトカム尺度である。PSI は、乾癬に関する 8 項目からなる。被験者が過去 24 時間の症状の重症度を、「まったくなし」（0 点）から「極めて重度」（4 点）の間で評価した。総スコアは 0~32 で、スコアの高い方が症状の重症度が高いことを示している。

治験スタッフは、事前検査時に eDiary の正しい使用方法を被験者にトレーニングした。被験者は、1 日 1 回、eDiary を用いて夕方の規定の時間内に PSI を評価した。なお、早期中止来院時のみ、夕方より早い時間に記録してもよいこととした。

PSI responder

PSI スコア「0」は評価時の最高のスコアで、前回来院から規定した来院週までの間、被験者の各日評価で少しも重症ではなかったことを示している。PSI 評価では、PSI スコアのすべての項目が 1 点以下で総スコア 8 点以下の場合に、「PSI responder」と定義した。

（2）Medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey（SF-36）

【国内試験及び海外 20090062 試験、20090403 試験、20101227 試験】

SF-36（Ware and Sherbourne, 1992）により、前月 1 ヵ月について以下の 8 つの健康状態を評価した。

1）健康問題による身体活動の制限
2）身体的又は精神的な問題による社会活動の制限
3）身体的健康問題による日常役割機能の制限
4）体の痛み

5）全般的な心の健康（心理的苦痛及び幸福）
6）精神的な問題による日常役割機能の制限
7）活力（活力及び疲労）
8）全体的健康感

【海外 20120102 試験】

SF-36v2 は SF-36 の改良版である。SF-36v2 により、SF-36 と同じ 8 つの健康関連 QOL を評価した。

（3）Dermatology life quality index（DLQI）

DLQI は、皮膚疾患専用の尺度である（Finlay and Khan, 1994）。10 項目の質問からなり、「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」に分類される。選択肢は「非常に」= 3 点、「かなり」= 2 点、「少し」= 1 点、「全くない」= 0 点、「あてはまらない」= 0 点にスコア化される。下位尺度得点は該当する質問項目のスコアの合計で定義され、すべての質問項目のスコアの合計が DLQI 合計スコア（Total Score）となる。DLQI 合計スコアは 0~30 で、スコアが高い方が QOL に及ぼす影響が大きいことを示している。DLQI により、最近 7 日間の皮膚症状が QOL に及ぼす影響を評価した。国内試験では日本語版 DLQI（福原 et al, 2004）を用いて評価した。

DLQI responder

DLQI での臨床的に意味のある変化は、ベースラインから 5 点の改善とされている。DLQI 評価では、ベースラインから 5 点以上改善した場合、「DLQI responder」と定義した。また、DLQI の合計スコアが「0 又は 1」の場合、乾癬の症状が被験者の生活に少しも影響していないことを示している。

（4）Work limitations questionnaire（WLQ）

WLQ は、「時間管理」「身体活動」「精神－対人関係」「仕事の成果」からなる 4 領域を検討する 25 項目のアンケートである。WLQ の想起期間は 2 週間である。WLQ には、アンケートとは別に、欠勤による生産性の低下率を測定する 4 つの質問からなる Time Loss モジュールが含まれている。

（5）Psoriasis disability index（PDI）

PDI は、乾癬特異的な健康関連 QOL の尺度である（Lewis and Finlay, 2005）。15 項目の質問からなり、「日常活動」「仕事・学業」「人間関係」「余暇」「治療」に分類される。選択肢は「非常にある」= 3 点、「ある」= 2 点、「少しある」= 1 点、「まったくない」= 0 点にスコア化される。下位尺度得点は該当する質問項目のスコアの合計で定義され、すべての質問項目のスコアの合計が PDI 合計スコア（Total Score）となる。PDI 合計スコアは 0~45 で、スコアが高い方が QOL に及ぼす影響が大きいことを示している。日本語版 PDI（Nakagawa and Hasegawa, 2005）を用いて、最近 1 ヵ月間の乾癬症状が QOL に及ぼす影響を評価した。

（6）EuroQol 5-dimension Health Questionnaire©（EQ-5D）

EQ-5D は健康転帰に関する一般的な選択式尺度として使用するために EuroQol Group により開発された標準化スケールであり、様々な健康状態及び治療に適用でき、多くの言語で利用できる。EQ-5D のアンケートでは、プロファイル型尺度である健康状態及び VAS を用いた全体的

健康評価という 2 種類の基本的情報を収集する。健康状態には、「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」が含まれる。これらを合わせ、妥当性確認済みの値セットから得られる係数を適用することにより、単一の加重指数スコアを得ることができる。VAS は、回答者が健康状態を評価するために使用できる、温度計様の線形尺度であり、0 が想像しうる最悪の健康状態を表し、100 が最良の健康状態を表す。EQ-5D により、患者の健康状態に関する QOL を評価した。

（7）Hospital anxiety and depression scale（HADS）

HADS は被験者のパニック、恐怖、安心、楽しさ及びその他の気分を評価する 14 項目の質問票である（Herrmann, 1997）。この尺度は、不安を反映する 7 項目及び抑うつを反映する 7 項目から構成される。患者は、4 点（0~3）の回答カテゴリーで各項目に回答することができるため、不安に対するスコアは 0~21、抑うつに対するスコアは 0~21 である。

2.7.3.1.3 有効性解析方法

2.7.3.1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法

2.7.3.1.3.1.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

1）用量設定試験（ブリッジング）

（1）解析対象集団

4827-002 試験及び 20090062 試験ともに、有効性の主たる解析対象は FAS とした。

4827-002 試験（ブリッジング試験）

- FAS：治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団
  投与群は割り付けられた群に従った。
- PPS：FAS のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団
  - 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
  - 有効性の評価に影響を与えうる選択基準を満たさない又は除外基準に抵触する被験者
  - 有効性の評価に影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱被験者

20090062 試験（ブリッジング対象試験）

- FAS：治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団
  投与群は割り付けられた群に従った。
- PRO 解析対象集団：FAS のうち、以下に該当する被験者からなる集団
  - ベースライン評価を完了し、少なくとも 1 回のベースライン後の PRO 評価を実施した被験者

（2）評価項目

4827-002 試験及び 20090062 試験ともに、原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

【主要評価項目：Week 12 における PASI スコア改善率】

4827-002 試験

Week 12 における PASI スコア改善率について投与群別に基本統計量を算出した。投与群を因子とした分散分析により、投与群ごとの平均値とその 95%信頼区間（CI）を算出した。また、KHK4827 70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群のそれぞれについて、プラセボ群に対する平均値の差とその 95%CI を算出した。主たる解析として、投与群間に単調増加を仮定し、Williams 検定を用いて、どの用量以上の投与群でプラセボ群に比し有意差があるのかを検討した（片側有意水準 0.025）。

20090062 試験

Week 12 における PASI スコア改善率について、ベースライン時の BMI 及び PASI を共変量とし、順序制約のある推論のもとで、多重検定手順を用いた ANCOVA による傾向検定を主要解析として実施した。

統計的検定はすべて片側有意水準 0.025 とした。

【副次評価項目・探索的評価項目】

4827-002 試験

Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応、sPGA、ACR 20 について、それぞれ被験者数及び割合を投与群別に算出した。Week 12 における BSA 変化量について、投与群別に基本統計量を算出した。

20090062 試験

副次及び探索的評価項目を要約し、p 値を算出した。α はすべて主要評価項目の主要解析に消費されたため、p 値は記述統計量として解釈した。

（3）欠測値の取扱い

4827-002 試験及び 20090062 試験ともに、主要評価項目である PASI スコア改善率を含む連続量の欠測値には、ベースライン値を代入（BVCF）した。すなわち、Week 12 における PASI スコア改善率及び Week 12 における BSA 変化量はいずれも 0 として取り扱った。また、二値変数の欠測値は、ノンレスポンダーとして代入する方法（NRI）で解析した。感度分析は、最終観察値を代入（LOCF）したデータに基づいて実施した。4827-002 試験での探索的評価項目においては、欠測値に対する補完は原則として行わなかった。

2）第 III 相二重盲検比較試験

（1）解析対象集団

海外第 III 相臨床試験では、Week 12 までの有効性評価項目（主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目）のすべてを FAS で解析した。また、被験者の解析は、実際に投与された薬剤にかかわらず、無作為割付けされた投与群で実施した。

20120102 試験

- FAS：治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団
  投与群は、割り付けられた各投与群に従った。
- 有効性解析集団
  – 導入期：FAS を対象とした（割り付けられたすべての被験者からなる集団）。

– 休薬期（再割付け被験者）：FAS のうち、Week 12 で再割付けされた被験者のみからなる集団。投与群は、再割付け時の各投与群に従った。
– 休薬期（非再割付け被験者）：FAS のうち、導入期において最初にプラセボ群に割り付けられた被験者又は再割付けに不適格な被験者で、計画どおり Week 12 の評価が実施された被験者からなる集団。投与群は、導入期の各投与群に従った。
– 再投与期：FAS のうち、Week 12 に再割付けされた後、Week 16 以降に疾患が再発した被験者からなる集団で、Week 52 以前の疾患再発後に少なくとも 1 回治験薬を再投与されたすべての被験者を含む。投与群は、再割付け時の各投与群に従った。
– レスキュー期（Week 52 以前）：FAS のうち、疾患再発及び再投与後にレスキュー投与を必要とする被験者からなる集団で、Week 12 に再割付けされ、Week 52 以前に少なくとも 1 回のレスキュー投与を受けたすべての被験者を含む。投与群は、再割付け時の各投与群に従った。

20120103 試験及び 20120104 試験

- FAS：治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団
  投与群は、割り付けられた各投与群に従った。
- 有効性解析集団
  – 導入期：FAS を対象とした（割り付けられたすべての被験者からなる集団）。
  – 維持期（再割付け被験者）：Week 12 で再割付けされた被験者のみからなる集団。投与群は、再割付け時の各投与群に従った。あわせて、最初に割り付けられた投与群と再割付け時の投与群を組み合わせた群での解析も実施した。
  – 維持期（非再割付け被験者）：FAS のうち、最初にプラセボ群、ウステキヌマブ群に割り付けられ、計画どおり Week 12 の評価を実施した被験者からなる集団。投与群は、最初に割り付けられた投与群と再割付け時の投与群を組み合わせた群で解析を実施した。
  – 維持期：維持期における再割付け被験者の解析対象集団及び非再割付け被験者の解析対象集団を含む集団。
  – Week 52 以前のレスキュー投与期：最初にプラセボ群に割り付けられた被験者を除き、Week 52 以前に sPGA 反応が不十分であったためにレスキュー投与を少なくとも 1 回行ったすべての被験者からなる集団。投与群は、レスキュー投与期の群と維持期の投与群とを組み合わせた群で解析を実施した。
  – Week 52 以前のレスキュー投与期（再割付け被験者）：再割付け被験者で、Week 52 以前に sPGA 反応が不十分であったためにレスキュー投与を少なくとも 1 回行ったすべての被験者からなる集団。投与群は、レスキュー投与期の群と導入期及び維持期の投与群とを組み合わせた群で解析を実施した。

（2）評価項目

解析方法は、有効性評価項目が連続量か二値変数かに基づいた。解析方法及び解析モデルに含まれる対応する共変量は各試験の 2.7.6 又は各試験 CSR に添付した解析計画書（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5）に示した。

主要評価項目、主な副次評価項目、維持期の評価項目について、逐次検定手順に基づいて補正した p 値を構成し、名義上の両側有意水準 0.05 と比較することで検定した。その他の副次評価項目及び探索的評価項目に関する p 値は多重性を考慮した調整はしなかった。

20120102 試験

主要評価項目である Week 12 における sPGA 0/1 及び PASI 75 の 210 mg Q2W 群とプラセボ群との比較は、両側有意水準 0.05 で同時に検定した。両主要評価項目における 210 mg Q2W 群の帰無仮説が棄却された場合は、主要評価項目における 140 mg Q2W 群とプラセボ群との比較を両側有意水準 0.05 で同時に検定した。主要評価項目のいずれかで仮説が棄却されない場合は、その後の主な副次評価項目の検定は実施しないこととした。

20120103 試験及び 20120104 試験

試験あたりの第 1 種の過誤の確率を両側 0.05 に維持するために、Week 12 における主要評価項目及び主な副次評価項目について、プラセボ群との比較は両側有意水準 0.01、ウステキヌマブ群との比較は両側有意水準 0.04 で、並列型及び逐次検定手順を用いて検討した。プラセボ群及びウステキヌマブ群とのいずれの一連の検定においても、まずは主要評価項目の検定を実施し、主要評価項目のいずれかで帰無仮説が棄却されなかった場合、その群においてはその後の主な副次評価項目に関する検定を実施しないこととした。すべての主要評価項目で帰無仮説が棄却された場合は、プラセボとの比較は両側 0.01、ウステキヌマブとの比較は両側 0.04 の有意水準で、主な副次評価項目の検定を実施した。

維持期の評価項目（Week 52 における sPGA 0/1）については、Week 12 における主要評価項目及び副次評価項目とは独立して、両側 0.05 の有意水準で、以下の順序に従って逐次検定した。

- 210 mg Q2W vs 140 mg Q8W
- 140 mg Q2W vs 140 mg Q8W
- 210 mg Q2W vs 140 mg Q4W
- 140 mg Q2W vs 140 mg Q4W
- 210 mg Q2W vs 140 mg Q2W

（3）欠測値の取扱い

Week 12 までの解析

二値変数の欠測値は NRI、連続量の欠測値は多重代入法を用いて補完した。また、感度分析として実測値のみ及び LOCF を用いた解析を実施した。

Week 12~ 52 までの解析

導入期でプラセボが投与され、維持期で KHK4827 210 mg Q2W の投与を受けた被験者では、欠測値を補完しなかった。他の群の被験者では、Week 12~52 までの解析で、二値変数の欠測値は NRI、順序変数は最悪値、連続量は LOCF により補完した。また、感度分析として、主要な二値変数について LOCF を用いた解析、及びすべての評価項目について実測値のみの解析を実施した。

その他

維持期の評価項目（Week 52 における sPGA success）の検定では、Week 52 までの反応が不十分（sPGA 3 以上の場合又は 4 週間以上 sPGA 2 が継続する場合）であった被験者は、NRI として分類した。投与群変更後の NRI を含む感度分析では、Week 12 に KHK4827 210 mg Q2W に再割付けされ、Week 16 又は Week 16 以降 Week 52 までに反応が不十分であった被験者、又はウステキヌマブに割り付けられ Week 16 以降 Week 52 までにレスキューに適格であった被験者では、投与の変更がないため、結果的に生じる NRI としての分類はなかった。

各試験で用いた有効性評価項目の欠測値の取扱いの詳細については、各試験の 2.7.6 又は各試験 CSR に添付した解析計画書（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5）に示した。

3）長期投与試験

（1）解析対象集団

4827-003 試験

- FAS：登録被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団
  - 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
  - 治験薬投与後に評価可能な有効性データが存在しない被験者

20090403 試験

- FAS：少なくとも 1 回は治験薬が投与された被験者からなる集団

（2）評価項目

4827-003 試験及び 20090403 試験ともに、原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。また、いずれの試験も継続投与試験であり、4827-003 試験では 4827-002 試験の治験薬投与開始時、20090403 試験では 20090062 試験の治験薬投与開始時を主たるベースラインとして解析した。

4827-003 試験

PASI スコア改善率について、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。PASI 50/75/90/100 反応、sPGA について、それぞれ被験者数及び割合を投与群別、評価時点別に算出した。また、BSA 変化量について、投与群別、評価時点別に基本統計量を算出した。

20090403 試験

PASI 50/75/90/100、PASI スコア改善率、BSA 及び sPGA について経時的に評価した。実測値の基本統計量は投与群及び来院ごとに示した。

（3）欠測値の取扱い

欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理は行わなかった。

2.7.3.1.3.1.2　関節症性乾癬

（1）解析対象集団

20101227 試験の有効性の主たる解析対象は FAS とした。

20101227 試験

- FAS：治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団
  投与群は割り付けられた各投与群に従った。
- PRO 解析対象集団：FAS のうち、以下に該当する被験者の集団
  - ベースライン評価を完了し、少なくとも 1 回のベースライン後の PRO 評価を実施した被験者

4827-002 試験及び 4827-003 試験

いずれも、FAS のうち 4827-002 試験の事前検査時に CASPAR 分類にて関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）を対象とした。

（2）評価項目

4827-002 試験、4827-003 試験、20101227 試験では、原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。また、20101227 試験では連続量について 95%CI も算出した。4827-003 試験は 4827-002 試験の継続投与試験であり、4827-002 試験の治験薬投与開始時をベースラインとして解析した。

【主要評価項目：Week 12 における ACR 20】

20101227 試験

ACR 20 は、体重のベースライン値（≤100 kg、>100 kg）及び生物学的製剤の先行使用歴（有／無）により層別し、CMH 検定を用いて高用量投与群及びプラセボ群の間で検定を実施した。逐次検定法により、一連の検定による第 1 種過誤の確率を両側 0.05 に維持した。

4827-002 試験及び 4827-003 試験

4827-002 試験：Week 12 における ACR 20/50/70 の達成被験者数及び割合を投与群別に算出した。

4827-003 試験：ACR 20/50/70 の達成被験者数及び割合を投与群、評価時点別に算出した。

【副次評価項目・探索的評価項目】

20101227 試験

連続量については層別変数及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用い、正規分布に従わない連続量についてはクエイド検定を用いた。層別化 CMH 検定を用いてカテゴリカルデータを解析した。

副次及び探索的評価項目に関する p 値は多重性を考慮した調整は実施しなかった。

Week 12 以降の非盲検継続投与試験については、実測値を用いて有効性の評価項目を要約した。

（3）欠測値の取扱い

二値変数の欠測値は NRI、連続量の欠測値は LOCF により補完した。感度分析は、連続量については BVCF、二値変数については LOCF を用いて実施した。

2.7.3.1.3.1.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

4827-004 試験

（1）解析対象集団

- FAS：登録被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団
  - 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
  - 治験薬投与後に評価可能な有効性データが存在しない被験者

（2）評価項目

【主要評価項目】

全般改善度

各評価時点の全般改善度について、被験者数及び割合を算出した。加えて、「改善」以上の被験者数及び割合も算出した。原疾患別に同様の集計を実施した。

【副次評価項目】

PASI スコア改善率（共通）

PASI スコア改善率について、評価時点別に基本統計量を算出した。原疾患別に同様の集計を実施した。

膿疱の程度スコア（膿疱性乾癬患者）

各評価時点の膿疱の程度スコアについて、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（岩月 et al, 2010）に基づく重症度分類、評価時点別に被験者数及び割合を算出した。

sPGA（乾癬性紅皮症患者）

各評価時点の sPGA が「0 又は 1」であった被験者数及び割合を評価時点別に算出した。

BSA 変化量（乾癬性紅皮症患者）

BSA 変化量について評価時点別に基本統計量を算出した。

（3）欠測値の取扱い

欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理は行わなかった。

2.7.3.1.3.2　併合解析（海外第 III 相臨床試験）

本申請では、海外で実施した第 III 相臨床試験の 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験を併合した解析を主要な結果として用いた。本項では、併合解析のための併合データ、評価項目、解析方法の概要について示す。局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬）の有効性評価のための併合解析に関する詳細な計画については、併合解析の統計解析計画書を 5.3.5.3-2 に添付した。

併合解析は、海外第 III 相臨床試験の 3 試験の試験結果の異質性の評価が可能となること、個々の試験の結果を支持する重要な比較結果が得られることから実施することとした。これには、ウステキヌマブとの比較（20120103 試験及び 20120104 試験のみ）、KHK4827 140 mg Q2W と 210 mg Q2W との比較、主要なサブグループでの KHK4827 の効果の比較が含まれる。20120103 試験及び 20120104 試験の併合データでは、KHK4827 の効果の持続、レスキュー投与の効果、長期投与の有効性に関する更なるエビデンスが得られると考えられた。これらの 3 試験の異質性を評価するため、各試験で規定したすべての主要評価項目及び主な副次評価項目を併合解析の一部として解析することとした。

海外第 III 相臨床試験 3 試験における有効性データ及び有効性の併合評価の主たる目的を達成するために、以下のとおり併合した。

- 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験：
  Week 12 までの有効性データを、KHK4827 の導入期（12 週間）の評価に用いた。
- 20120103 試験、20120104 試験：

ベースラインからデータカットオフ日までの有効性データ（Week 52 まで及び Week 52 以降のデータ）を、KHK4827 の効果の持続、レスキュー投与の効果、長期投与の有効性に関する評価に用いた。

1）併合解析における統計学的手法

有効性の併合解析のための有効性評価項目を表 2.7.3.1.3.2-1に示した。いずれも臨床的に重要な評価項目であり、各試験で評価された項目と同様である。しかし、併合解析では、多重性を考慮した補正は行わず、逐次検定は実施しなかった。

併合解析における評価項目は、個々の試験での定義と同様とした。併合解析では評価項目として新たに「Composite clearance」を設けた。「Composite clearance」とは、被験者の状態が PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成している場合と定義した。

解析方法は、有効性評価項目が連続量か二値変数かに基づいた。表 2.7.3.1.3.2-1の内容を含め詳細については併合解析の統計解析計画書に示した（5.3.5.3-2）。

表2.7.3.1.3.2-1　有効性の併合解析における解析手法（臨床的及び PRO 評価項目）

評価項目	解析及び対応する共変量 [a]
導入期（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験） プラセボとの比較、KHK4827 の投与群間の比較	
Week 12 における PASI 75	PASI スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）を共変量とした CMH 検定
Week 12 における sPGA success	sPGA のベースライン値（sPGA=3、4、5）を共変量とした CMH 検定
Week 12 における PASI 100	PASI 75 と同様
Week 12 における sPGA of 0	sPGA success と同様
Week 12 における Composite clearance	PASI スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）、sPGA のベースライン値（sPGA=3、4、5）それぞれを共変量とした CMH 検定（異なるモデル）
Week 12 における PSI responder	PSI 合計スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）を共変量とした CMH 検定
導入期（20120103 試験及び 20120104 試験） ウステキヌマブとの比較	
Week 12 における PASI 100 Week 12 における sPGA of 0 Week 12 における Composite clearance Week 12 における PASI 75 Week 12 における sPGA success	上記のプラセボ比較での解析と同様
維持期（20120103 試験及び 20120104 試験） KHK4827 投与群間の比較	
Week 52 における sPGA success	導入期に無作為割付けされた投与群、Week 12 の体重（≤100 kg、>100 kg）、Week 12 の sPGA（0、≥1）及び試験を層別因子とした CMH 検定
Week 52（20120103 試験及び 20120104 試験） 維持用量間の比較 [b]	
Week 52 における PASI 100	体重のベースライン値（≤100 kg、>100 kg）、生物学的製剤の使用歴（有、無）、地域及び試験を層別因子、PASI スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）を共変量とした CMH 検定
Week 52 における PASI 75	PASI 100 と同様

a：本解析では、ベースラインの体重、前治療としての生物学的製剤の使用、地域、アウトカム指標における二値のベースライン（連続変数においては≤中央値、>中央値、sPGA 関連評価項目においてはベースライン sPGA が 3、4 又は 5 の場合、カテゴリカル変数として補正）、及び試験を層別因子とした。

b: 本解析に含まれる対象は、初回に 140 mg Q2W に割り付けられ Week 12 に 140 mg Q2W に再割付けされた被験者、初回に 210 mg Q2W に割り付けられ Week 12 に 210 mg Q2W に再割付けされた被験者、ベースライン時にウステキヌマブに割り付けられて Week 12 に維持期に移行したすべての被験者とした。したがって、Week 12 より前に中止した被験者は含まない。

併合解析で用いた解析対象集団の定義を表 2.7.3.1.3.2-2に示した。

表2.7.3.1.3.2-2 有効性の併合解析における解析対象集団

解析対象集団	定義	試験
FAS	最初に治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団。被験者の解析は、無作為割付けされた投与群で実施した。	20120102 20120103 20120104
導入期プラセボ比較解析対象集団	最初に治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団。KHK4827 とプラセボとの比較、KHK4827 の投与群間での比較を実施した。	20120102 20120103 20120104
導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団	最初に治験薬を割り付けられたすべての被験者からなる集団。KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較を実施した。	20120103 20120104
維持期解析対象集団	Week 12 に KHK4827 に再割付けされた被験者及び Week 12 の評価のある初回にウステキヌマブに割り付けられた被験者からなる集団。再割付け KHK4827 の投与群間での比較を実施。	20120103 20120104
再割付け KHK4827 被験者	Week 12 に KHK4827 に再割付けされた被験者からなる集団。再割付け KHK4827 の投与群間での比較を実施。	
非再割付け群解析対象集団 – KHK4827 群に移行したプラセボ群の被験者	初回にプラセボ群に割り付けられ、Week 12 に KHK4827 投与に移行した被験者からなる集団。	20120102 20120103 20120104
レスキュー投与解析対象集団 – Week 52 までのレスキュー	Week 52 より前に sPGA 不応によりレスキュー投与が必要であった被験者からなる集団。	20120103 20120104
Week 1 から Week 52 までの解析対象集団 – 維持用量群	初回に 140 mg Q2W 群に割り付けられ Week 12 でも 140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者、初回に 210 mg Q2W 群に割り付けられ Week 12 でも 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者、ベースライン時にウステキヌマブに割り付けられ Week 12 に維持期に移行したすべての被験者とした。したがって、Week 12 より前に中止した被験者は含まない。 KHK4827 とウステキヌマブとの比較、及び KHK4827 投与群間の比較を実施。	20120103 20120104
長期投与期	Week 52 以降に評価を実施したすべての被験者からなる集団。	20120103 20120104
全身投与不応又は禁忌解析対象集団	メトトレキサート（MTX）、シクロスポリン、PUVA の治療の中で、いずれか 1 つでも禁忌、耐性や不応であったすべての被験者からなる集団。	20120102 20120103 20120104

2）欠測値の取扱い

Week 12 までのすべての解析における欠測値について、二値変数は NRI、連続量は多重代入法により補完した。感度分析では実測値のみ及び LOCF を用いた。

併合データでは、各試験と同様の補完方法を用いた。Week 12 以降、導入期にプラセボを投与された被験者及び維持期に KHK4827 210 mg Q2W であった被験者の解析では、補完処理は行わなかった。その他の被験者の解析では、Week 12 以降 Week 52 までの欠測値について二値変数は NRI、連続量は LOCF により補完した。なお、レスキュー投与及び長期投与期での解析では補完処理は行わず、実測値を用いた。

3）追加解析

有効性及び安全性の併合データで 2 つの追加解析を事前に計画した。これらの追加解析は、「Complete clearance の臨床的意義」及び「weight-based dosing analysis（体重別投与の解析）」として、詳細を併合解析の統計解析計画書に示した（5.3.5.3-4、5.3.5.3-5）。本追加解析の目的は以下である。

【Complete clearance の臨床的意義】

1） Week 12 と Week 52 において、PASI の complete clearance（PASI 100 と定義）の達成及び clearance ではない PASI 反応（PASI 75 反応以上 PASI 100 反応未満）の達成について、乾癬症状の重症度、QOL、残存病変とそれぞれ比較する。

2） Week 12 と Week 52 において、sPGA 0 と定義する sPGA での complete clearance の達成、sPGA 0/1 と定義する sPGA success の達成について、乾癬症状の重症度、QOL、残存病変とそれぞれ比較する。

【体重別投与の解析】

1） KHK4827 の効果に体重がどれだけ影響するかを確認する。

2） 体重の影響がある場合、薬物動態学的解析及び有効性解析に基づき、KHK4827 140 mg Q2W と 210 mg Q2W とを区別するための最適な体重を特定する。

3） 最適な体重が特定された場合、その体重を用いて、体重別に各投与群の有効性及び安全性の結果を纏める。

4）有効性の併合解析での主要な評価項目における Sensitivity meta-analysis

主要な評価項目について、逆分散法を用いた固定効果モデルによる併合データでの Sensitivity meta-analysis を事前に計画した。主要な評価項目には、Week 12 における PASI 反応、sPGA 反応、PSI responder 及び PSI 合計スコア 0、並びに Week 52 における sPGA success 及び PASI 100 を含めた。逆分散法を用いた固定効果モデルでは、各試験の推定値はその分散の逆数で重み付けされる。詳細については、併合解析の統計解析計画書に示した（5.3.5.3-2）。

5）部分集団解析

各試験においても部分集団解析を実施しているが、本併合解析データを用いることにより注目すべき部分集団における KHK4827 の効果を評価するためのより高い検出力が得られることから、併合解析データでの部分集団解析を実施することとした。併合データでの部分集団解析の対象とした評価項目を表 2.7.3.1.3.2-3に示した。

表2.7.3.1.3.2-3 部分集団解析の対象とした評価項目

有効性評価項目	プラセボ比較	ウステキヌマブ比較	KHK4827 用量群間比較
導入期			
Week 12 における PASI 75	○	○	—
Week 12 における sPGA success	○	○	—
Week 12 における PASI 100	○	○	—
Week 12 における sPGA 0	○	○	—
Week 12 における Composite clearance	○	○	—
Week 12 における PSI responder	○	—	—
維持期 [a]			
Week 52 における sPGA success	—	—	○
Week 52 における PASI 100	—	—	○
Week 52 における sPGA 0	—	—	○
Week 52 における Composite clearance	—	—	○
Week 52 における PASI 90	—	—	○
Week 52 における PASI 75	—	—	○

a：維持期の評価項目のうち「Week 52 における sPGA success」以外の評価項目については、ベースラインの体重別（100 kg 以下、100 kg 超）部分集団解析のみの対象とした。

これらの評価項目について、以下の部分集団で検討した。

- 人口統計（ベースライン時）
  - 体重（≤100 kg、>100 kg）
  - 地域（カナダ、欧州（オーストラリアを含む）、米国）
  - 性別（男性、女性）
  - 年齢（<65 歳、≥65 歳）
  - 人種（白人、非白人（海外第 III 相臨床試験の 3 試験では白人が大多数であったため、他の人種を纏めて「非白人」とした））
- 疾患背景（ベースライン時）
  - PASI スコア（≤中央値、>中央値）
  - 関節症性乾癬歴（有、無）
  - 罹病期間（≤中央値、>中央値）
  - Week 12 における sPGA success responder（有、無）
- 併用及び前治療
  - 全身療法又は光線療法歴（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の使用経験（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の不応（有、無）
  - 全身製剤の不応又は全身製剤の禁忌（有、無）
  - 乾癬に対する局所療法の併用（有、無）
  - 局所療法の併用（有、無）
- 抗 KHK4827 抗体（陽性、陰性）

2.7.3.1.3.3 国内追加解析

2.7.3 臨床的有効性に用いた国内の臨床試験の主要な評価項目の結果は、各試験で実施した解析結果により示した。更に、それらの結果に加えて、海外第 III 相臨床試験で検討された項目（2.7.3.1.3.2 3）及び 5）等）を考慮し、以下の追加解析を実施した。また、自己投与に関する有効性評価についても検討した。

1）新たに追加した評価項目

【Composite clearance】

4827-002 試験及び 4827-003 試験について検討した。

被験者の状態が同時に PASI 100 及び sPGA 0 である場合を「Composite clearance」と定義し、投与群別に各評価時点での被験者数及び割合を算出した。欠測値は 4827-002 試験の Week 12 では NRI、4827-003 試験の Week 52 では LOCF を用いて補完した。

【DLQI】

「DLQI 0」、「DLQI 0 又は 1」、「DLQI のベースラインから 5 点以上の改善（DLQI responder）」ついて評価した。

- 4827-002 試験、4827-003 試験
  投与群別に各評価時点での被験者数及び割合を算出した。欠測値は 4827-002 試験の Week 12 では NRI、4827-003 試験の Week 52 では LOCF を用いて補完した。
- 4827-004 試験

疾患別（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）に、各評価時点での被験者数及び割合を算出した。Week 52 の欠測値は LOCF を用いて補完した。

2）体重に基づく投与量の検討

海外第 III 相臨床試験で検討された事項（2.7.3.1.3.2 3））と同様の解析を 4827-002 試験及び 4827-003 試験を対象に計画した。検討した評価項目は PASI スコア改善率（%）、PASI 75/90/100、sPGA success、sPGA 0 で、いずれも 4827-002 試験では Week 12、4827-003 試験では Week 52 の評価を対象とした。欠測値は PASI スコア改善率は LOCF、その他の評価項目は 4827-002 試験の Week 12 は NRI、4827-003 試験の Week 52 は LOCF を用いて補完した。最も低い体重区分を 60 kg 以下、最も高い体重区分を 100 kg 超とした 10 kg ごとの 6 区分、及び海外併合データの解析で用いられた 70 kg 以下又は 70 kg 超の 2 区分で、各評価項目についてそれぞれ検討した。また、薬物動態の評価項目（血清中 KHK4827 の曝露）についても検討した。

3）部分集団解析

部分集団解析の評価項目は、各試験で検討した PASI スコア改善率（%）に加えて、PASI 75/90/100、sPGA success、sPGA 0 を検討した。欠測値は 4827-002 試験の Week 12 では NRI、4827-003 試験の Week 52 では LOCF を用いて補完した。

4827-002 試験及び 4827-003 試験について、以下の部分集団について検討した。

- 人口統計（ベースライン時）
  - 体重（≤60 kg、>60~70 kg、>70~80 kg、>80~90 kg、>90~100 kg、>100 kg の 6 区分並びに ≤70 kg、>70 kg）
  - 性別（男性、女性）
  - 年齢（<65 歳、≥65 歳）
- 疾患背景（ベースライン時）
  - PASI スコア（≤中央値、>中央値）
  - 関節症性乾癬歴（有、無）
  - 罹病期間（≤中央値、>中央値）
- 併用及び前治療
  - 全身療法又は光線療法歴（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の使用経験（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の不応（有、無）
  - 全身製剤の不応（有、無）

4）自己投与に関する有効性評価

4827-003 試験で自己投与された被験者を対象として、自己投与開始時の評価をベースラインとして、自己投与開始後の各時点の PASI 75/90/100 反応割合を算出した。なお、自己投与開始時に PASI スコアを測定していない被験者については、その直前の評価時点の PASI 75/90/100 反応を自己投与開始時の評価とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

KHK4827 の有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1に示した。また、適応疾患ごとの各臨床試験結果の要約を、以下に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

2.7.3.2.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

2.7.3.2.1.1 用量設定試験（ブリッジング）

1）4827-002 試験（5.3.5.1-1）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 172 名すべてが仮登録され、登録不適格と判定された 21 名を除く 151 名がプラセボ群（38 名）、KHK4827 70 mg Q2W 群（39 名）、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群（各 37 名）に無作為に割り付けられた。本登録されたすべての被験者で治験薬投与が開始された。治験薬投与開始後にプラセボ群 4 名（10.5%）及び 70 mg Q2W 群 2 名（5.1%）の合計 6 名（4.0%）が中止したため、プラセボ群 34 名（89.5%）、70 mg Q2W 群 37 名（94.9%）、140 mg Q2W 群 37 名（100.0%）、210 mg Q2W 群 37 名（100.0%）の合計 145 名（96.0%）が Week 12 を完了し、長期投与試験に移行した。

治験薬が投与された被験者 151 名（プラセボ群 38 名、KHK4827 群 113 名）すべてを FAS 及び PPS に採用した。

【有効性】

主要評価項目

Week 12 における PASI スコア改善率

Week 12 における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 9.43±45.44%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ、37.68±46.81%、82.23±28.14%、96.76±7.38%であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して PASI スコア改善率が有意（$p<0.001$）に高かった。また、KHK4827 群とプラセボ群の平均値の差（95%CI、以下同様）は 70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ、28.25%（12.05~44.45%）、72.80%（56.39~89.22%）、87.34%（70.92~103.75%）であり、KHK4827 の投与量依存的に高値を示した。

副次評価項目

Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応

Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応は、プラセボ群でそれぞれ 38 名中 7 名（18.4%）、3 名（7.9%）、1 名（2.6%）、0 名（0%）に認められ、70 mg Q2W 群でそれぞれ 39 名中 14 名（35.9%）、10 名（25.6%）、6 名（15.4%）、1 名（2.6%）、140 mg Q2W 群でそれぞれ 37 名中 31 名（83.8%）、29 名（78.4%）、24 名（64.9%）、13 名（35.1%）、210 mg Q2W 群でそれぞれ 37 名中 37 名（100%）、35 名（94.6%）、34 名（91.9%）、22 名（59.5%）に認められた。

Week 12 における sPGA

Week 12 における sPGA 0/1 及び sPGA 0 であった被験者数及びその割合は、プラセボ群でそれぞれ 38 名中 2 名（5.3%）及び 0 名（0%）であった。70 mg Q2W 群でそれぞれ 39 名中 10 名（25.6%）及び 1 名（2.6%）、140 mg Q2W 群でそれぞれ 37 名中 29 名（78.4%）及び 16 名（43.2%）、210 mg Q2W 群でそれぞれ 37 名中 35 名（94.6%）及び 26 名（70.3%）であった。

Week 12 における BSA 変化量

Week 12 におけるベースライン時からの BSA の変化量は、プラセボ群で 0.21±14.71%であり、70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ 10.54±20.59%、30.73±20.37%、39.01±23.50%であった。

Week 12 における ACR 20（事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ）

事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）（プラセボ群 5 名、70 mg Q2W 群 5 名、140 mg Q2W 群 5 名、210 mg Q2W 群 4 名）を対象に、Week 12 における ACR 20 を検討した。ACR 20 はプラセボ群では認められなかったが、70、140、210 mg Q2W 群で、それぞれ 1 名（20.0%）、2 名（40.0%）、4 名（100%）に認められた。

Week 12 における NAPSI スコア（ベースライン時に爪症状を有する被験者のみ）

ベースライン時に爪症状を有する被験者で実施した NAPSI スコアについて、Week 12 における NAPSI スコアの変化率は、プラセボ群で−9.6±86.2%、70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ−9.1±38.1%、−44.9±41.1%、−47.6±35.2%であった。140 及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して顕著な低下（改善）が認められた。

Week 12 における PSSI スコア（ベースライン時に頭皮症状を有する被験者のみ）

ベースライン時に頭皮症状を有する被験者で実施した PSSI スコアについて、Week 12 における PSSI スコア変化率はプラセボ群で−12.6±63.0%、70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ−38.3±50.3%、−73.8±41.2%、−94.5±14.8%であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して低下（改善）し、変化率は投与量依存的に上昇した。

主な患者報告アウトカム（QOL 評価）

SF-36、DLQI、PDI を指標に各被験者の QOL を評価した。DLQI について、ベースラインから 5 点以上低下（改善）又は合計スコアが 0 点になった被験者の割合は、プラセボ群、70、210 mg Q2W 群では経時的に上昇し、Week 12 にはそれぞれ 32.4%、45.9%、83.8%であった。また 140 mg Q2W 群では Week 4 から Week 12 にかけて 80%前後で推移した。

SF-36、DLQI、PDI のいずれの指標でも、140 及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して QOL の改善が認められた。

2）20090062 試験（5.3.5.1-2）

【被験者の内訳】

本治験では、プラセボ群 38 名、KHK4827 群 160 名（70 mg Q2W 群 39 名、140 mg Q2W 群 39 名、210 mg Q2W 群 40 名、280 mg Q4W 群 42 名）の合計 198 名が割り付けられ、プラセボ群 37 名、KHK4827 群 158 名（70 mg Q2W 群 38 名、140 mg Q2W 群 39 名、210 mg Q2W 群 40 名、280 mg Q4W 群 41 名）の合計 195 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 4 名、KHK4827 群 4 名（210 mg Q2W 群 3 名、280 mg Q4W 群 1 名）で治験薬投与が中止され、治験薬投与中止被験者を含めてプラセボ群 6 名、KHK4827 群 8 名（70 mg Q2W 群 2 名、140 mg Q2W 群 1 名、210 mg Q2W 群 3 名、280 mg Q4W 2 名）で治験が中止されたため、プラセボ群 32 名、KHK4827 群 152 名（70 mg Q2W 群 37 名、140 mg Q2W 群 38 名、210 mg Q2W 群 37 名、280 mg Q4W 群 40 名）が治験を完了した。

なお、プラセボ群 33 名、KHK4827 群 147 名（70 mg Q2W 群 36 名、140 mg Q2W 群 36 名、210 mg Q2W 群 35 名、280 mg Q4W 群 40 名）が、継続長期投与試験に移行した。

本治験では、割り付けられた 198 名すべての被験者を対象に有効性を検討した。

【有効性】

主要評価項目

Week 12 における PASI スコア改善率

Week 12 における PASI スコア改善率について、プラセボ群では 16.0±27.0%であった。各 KHK4827 群では、70 mg Q2W 群で 45.0±41.7%であったが、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群ではそれぞれ 85.9±22.5%、86.3±27.6%、76.0±32.7%と高値であった。また、中央値は 70 mg Q2W 群では 53.7%であったが、その他の KHK4827 群ではいずれも 90%を超えており、210 mg Q2W 群では 100%であった。各 KHK4827 群とプラセボ群との比較では、いずれにおいても統計学的有意差（$p<0.0001$）が認められた。なお、KHK4827 群間の比較では 70 mg Q2W 群と他の投与群の間にはいずれも統計学的有意差（$p<0.0001$）が認められたが、他の KHK4827 群の間では有意差は認められなかった。

副次評価項目

Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応

Week 12 において、プラセボ群では PASI 75 反応被験者は認められず PASI 75 反応割合は 0%であった。各 KHK4827 群の PASI 75 反応割合は、70 mg Q2W 群で 33.3%であったが、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群ではそれぞれ 76.9%、82.5%、66.7%と高値であった。

各 KHK4827 群の PASI 50 及び 90 反応割合についても、70 mg Q2W 群と比較して 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群で高値であった。PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W 群で 62.5%と、他の KHK4827 群（10.3~38.5%）と比較して高かった。

Week 12 における sPGA

Week 12 において、プラセボ群の sPGA 0/1 及び sPGA 0 割合は、それぞれ 2.6%及び 0%であった。各 KHK4827 群における sPGA 0/1 割合は、70 mg Q2W 群で 25.6%であったが、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群ではそれぞれ 84.6%、80.0%、69.0%と高値であった。そのうち、sPGA 0 割合は、210 mg Q2W 群で 62.5%と、他の KHK4827 群（10.3~41.0%）と比較して高かった。

Week 12 における BSA 変化量

Week 12 における BSA の変化量について、プラセボ群では 0.9±9.7%であった。各 KHK4827 群では、70 mg Q2W 群で 9.2±11.2%であったが、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群ではそれぞれ 21.1±16.9%、22.1±15.0%、16.1±11.4%と高値であった。

主な患者報告アウトカム（QOL 評価）

PSI では、かゆみ、発赤、落屑、灼熱感、刺痛感、亀裂、剥離及び疼痛の 8 項目について調査した。調査時に過去 7 日間の症状を考慮したスコア、過去 24 時間の症状を考慮したスコアのいずれについても、各 KHK4827 群では同様の改善が認められた。特に、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では、すべての項目について Week 2 より改善を認め、Week 12 まで持続した。また、すべての項目のスコアの合計についても同様に、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では Week 2~12 において改善が認められた。

SF-36 に関して、Mental Component Score は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の被験者で Week 4~12 まで改善が認められた。Physical Component Score についても同様にいずれの群も Week 4~12 に改善が認められた。140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では、Week 8 及び 12 において Mental Component Score 及び Physical Component Score のベースラインからの変化量は、いずれも全般的な改善を示した。

DLQI に関して、各 KHK4827 群で Week 4~12 において合計スコアが低下し、改善が認められた。ベースラインからスコアが 5 ポイント低下した場合又はスコア「0」となった場合を DLQI response と定義したときに、Week 12 における DLQI response を認めた被験者の割合は、プラセボ群、70 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 59.0%、82.1%、85.0%であった。140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群では、Week 4~12 においておおむね 70%以上の被験者に DLQI response が認められた。

2.7.3.2.1.2 第 III 相二重盲検比較試験

1）20120102 試験（5.3.5.1-3）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を取得し、適格性が確認された 661 名をプラセボ群 220 名、KHK4827 140 mg Q2W 群 219 名、210 mg Q2W 群 222 名に無作為に割り付け、治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、導入期までででプラセボ群 12 名、140 mg Q2W 群 11 名、210 mg Q2W 群 10 名の合計 33 名が治験薬投与を中止した。このうち、プラセボ群 3 名、140 mg Q2W 群 3 名、210 mg Q2W 群 2 名は有害事象による中止であった。

プラセボ群 209 名、140 mg Q2W 群 212 名、210 mg Q2W 群 212 名の合計 633 名が導入期を完了し、そのうちそれぞれ 208 名、208 名、212 名の合計 628 名が休薬／再投与期に移行した。プラセボ群の 208 名には 210 mg が 2 週に 1 回 SC 投与された。140 mg Q2W 群 208 名のうち sPGA が 0 又は 1 であった 116 名が 140 mg Q2W 群 57 名及びプラセボ群 59 名に再割付けされて治験薬が投与され、sPGA が 2 以上であった 92 名には 210 mg が 2 週に 1 回 SC 投与された。210 mg Q2W 群 212 名のうち sPGA が 0 又は 1 であった 167 名が 210 mg Q2W 群 83 名及びプラセボ群 84 名に再割付けされて治験薬が投与され、sPGA が 2 以上であった 45 名には 210 mg が 2 週に 1 回 SC 投与された。

治験開始以降、Week 52 までに 103 名が治験を中止した。

本治験では、治験薬を割り付けられた被験者 661 名すべてを FAS とした。また、各有効性解析対象集団の被験者数は、導入期解析対象集団 661 名、休薬期解析対象集団 628 名（再割付け対象集団 283 名、非再割付け対象集団 345 名）、再投与期対象集団 149 名、Week 52 までのレスキュー投与解析対象集団 36 名であった。

【有効性】

主要評価項目

主要評価項目である Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の解析結果を投与群ごとに表 2.7.3.2.1.2-1に示した。

Week 12 における PASI 75 反応

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合はプラセボ群で 220 名中 6 名（2.7%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 132 名（60.3%）、210 mg Q2W 群で 222 名中 185 名（83.3%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における sPGA 0/1

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合はプラセボ群で 220 名中 3 名（1.4%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 118 名（53.9%）、210 mg Q2W 群で 222 名中 168 名（75.7%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.2.1.2-1 Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95%CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95%CI of %	Adjusted p-value
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs placebo	185/222 (83.3)	(77.8, 88.0)	6/220 (2.7)	(1.0, 5.8)	<.001
140 mg vs placebo	132/219 (60.3)	(53.5, 66.8)	6/220 (2.7)	(1.0, 5.8)	<.001
sPGA 0/1 at Week 12					
210 mg vs placebo	168/222 (75.7)	(69.5, 81.2)	3/220 (1.4)	(0.3, 3.9)	<.001
140 mg vs placebo	118/219 (53.9)	(47.0, 60.6)	3/220 (1.4)	(0.3, 3.9)	<.001

P-values for week 12 endpoints are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) tests adjusting for baseline body weight (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, and baseline value of the endpoint.
Adjusted p-values are obtained by applying a sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value with a nominal significance level 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

主な副次評価項目

副次評価項目である Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder、Week 52 における sPGA 0/1 の解析結果を投与群ごとに表 2.7.3.2.1.2-2に示した。

Week 12 における PASI 100 反応及び sPGA 0

Week 12 における PASI 100 反応及び sPGA 0 の被験者数及び割合はいずれもプラセボ群で 220 名中 1 名（0.5%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 51 名（23.3%）、210 mg Q2W 群で 222 名中 93 名（41.9%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 52 における sPGA 0/1

Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 140 mg Q2W 群で 57 名中 40 名（70.2%）、対応するプラセボ群で 59 名中 3 名（5.1%）であり、210 mg Q2W 群で 83 名中 69 名（83.1%）、対応するプラセボ群で 84 名中 0 名（0%）であった。各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における PSI responder

Week 12 における PSI responder の被験者数及び割合はプラセボ群で 220 名中 9 名（4.1%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 116 名（53.0%）、210 mg Q2W 群で 222 名中 135 名（60.8%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.2.1.2-2 Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder、Week 52 における sPGA 0/1（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95%CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95%CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs placebo	93/222 (41.9)	(35.3, 48.7)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
140 mg vs placebo	51/219 (23.3)	(17.9, 29.5)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
sPGA of 0 at Week 12					
210 mg vs placebo	93/222 (41.9)	(35.3, 48.7)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
140 mg vs placebo	51/219 (23.3)	(17.9, 29.5)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
sPGA 0/1 at Week 52					
210 mg vs placebo	69/83 (83.1)	(73.3, 90.5)	0/84 (0.0)	(0.0, 4.3)	<.001
140 mg vs placebo	40/57 (70.2)	(56.6, 81.6)	3/59 (5.1)	(1.1, 14.1)	<.001
PSI responder at Week 12					
210 mg vs placebo	135/222 (60.8)	(54.1, 67.3)	9/220 (4.1)	(1.9, 7.6)	<.001
140 mg vs placebo	116/219 (53.0)	(46.1, 59.7)	9/220 (4.1)	(1.9, 7.6)	<.001

P-values for week 12 endpoints are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) tests adjusting for baseline body weight (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, and baseline value of the endpoint.
Adjusted p-values are obtained by applying a sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value with a nominal significance level 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.
For sPGA 0/1 at week 52, subjects who experience return of disease through week 52 are imputed as non-responders at the time of qualification for retreatment.

Week 12 における HADS

抑うつスケールについて、Week 12 における HADS の抑うつに関するスコアは、210 mg Q2W 群で 3.4±3.4、140 mg Q2W 群で 3.5±3.6、プラセボ群で 5.5±4.4 であり、各 KHK4827 群とプラセボ群の評価の差は 210 mg Q2W で−2.1、140 mg Q2W 群で−1.9 で、いずれもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。HADS 抑うつスコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

不安スケールについて、Week 12 における HADS の不安に関するスコアは、210 mg Q2W 群で 4.9±3.7、140 mg Q2W 群で 5.0±3.9、プラセボ群で 6.2±4.4 であり、各 KHK482 群とプラセボ群の評価の差は 210 mg Q2W で−1.5、140 mg Q2W 群で−1.3 で、いずれもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。HADS 不安スコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

有効性の結論

いずれの主要評価項目及び副次評価項目についても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群は高い反応割合を示した。すべての主要評価項目及び副次評価項目について、いずれの KHK4827 投与群でもプラセボ群と比較して有意に高い反応割合を示した（p<0.001）。

また、いずれの主要評価項目及び副次評価項目についても、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高い反応割合を示した。

2）20120103 試験（5.3.5.1-4）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を取得し、適格性が確認された 1831 名をプラセボ群 309 名、ウステキヌマブ群 300 名、KHK4827 140 mg Q2W 群 610 名、210 mg Q2W 群 612 名に無作為に割り付け、それぞれ 309 名、300 名、607 名、612 名に治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、導入期までででプラセボ群 12 名、ウステキヌマブ群 10 名、140 mg Q2W 群 24 名、210 mg Q2W 群 19 名の合計 65 名が治験薬投与を中止した。このうち、ウステキヌマブ群 2 名、140 mg Q2W 群 3 名、210 mg Q2W 群 4 名は有害事象による中止であった。

プラセボ群 300 名、ウステキヌマブ群 291 名、140 mg Q2W 群 588 名、210 mg Q2W 群 597 名の合計 1776 名が導入期を完了し、このうちプラセボ群 297 名を 210 mg Q2W 群に、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の合計 1174 名を 140 mg Q2W 群 337 名、140 mg Q4W 群 335 名、140 mg Q8W 群 168 名、210 mg Q2W 群 334 名に再割付けして、維持期の治験薬投与を開始した。なお、ウステキヌマブの投与を継続した 289 名のうち 55 名では Week 16 時点で症状が悪化したため、KHK4827 210 mg の 2 週に 1 回 SC 投与を開始した。

本治験開始以降、Week 52 までに 245 名が治験薬投与を中止した。

本治験では、治験薬を割り付けられた被験者 1831 名すべてを FAS とした。また、各有効性解析対象集団の被験者数は、維持期解析対象集団 1760 名、維持期（再割付け）解析対象集団 1174 名、維持期（非再割付け）解析対象集団 586 名、Week 52 までのレスキュー投与解析対象集団 833 名、Week 52 までのレスキュー投与（再割付け）解析対象集団 700 名であった。

【有効性】

主要評価項目

本治験における有効性の主要評価項目は、1）140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 75 反応割合及び sPGA 0/1 の割合のプラセボ群との比較、2）210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群の Week 12 における PASI 100 反応割合のウステキヌマブ群との比較、とした。

（1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-3に示した。

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 25 名（8.1%）、140 mg Q2W 群で 610 名中 406 名（66.6%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 528 名（86.3%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 12 名（3.9%）、140 mg Q2W 群で 610 名中 354 名（58.0%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 481 名（78.6%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

以上のように、いずれの主要評価項目とも、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合を示したことから、プラセボ群に対する優越性が検証できた。また、140 mg Q2W 群と比較して、210 mg Q2W 群で高い有効性を示すことが確認できた。

表2.7.3.2.1.2-3　Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1

	KHK4827		Placebo		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs placebo	528/612 (86.3)	(83.3, 88.9)	25/309 (8.1)	(5.3, 11.7)	<.001
140 mg vs placebo	406/610 (66.6)	(62.7, 70.3)	25/309 (8.1)	(5.3, 11.7)	<.001
sPGA 0/1 at Week 12					
210 mg vs placebo	481/612 (78.6)	(75.1, 81.8)	12/309 (3.9)	(2.0, 6.7)	<.001
140 mg vs placebo	354/610 (58.0)	(54.0, 62.0)	12/309 (3.9)	(2.0, 6.7)	<.001

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

（2）ウステキヌマブ群との比較

ウステキヌマブ群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群ごとに、Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-4に示した。

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 300 名中 65 名（21.7%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 272 名（44.4%）、Weight-Based 群で 610 名中 205 名（33.6%）であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

以上のように、210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群でウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示したことから、ウステキヌマブ群に対する優越性が検証できた。

表2.7.3.2.1.2-4 Week 12 における PASI 100 反応

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95%CI of %	Ustekinumab n/N (%)	Ustekinumab 95%CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	272/612 (44.4)	(40.5, 48.5)	65/300 (21.7)	(17.1, 26.8)	<.001
Weight-Based vs Ustekinumab	205/610 (33.6)	(29.9, 37.5)	65/300 (21.7)	(17.1, 26.8)	<.001

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

主な副次評価項目

本治験における有効性の副次評価項目は 1）140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合、sPGA 0 の割合、PSI responder の割合のプラセボ群との比較、2）Week 12 における 140 mg Q2W 群の PASI 100 反応割合、210 mg Q2W 群の PASI 75 反応割合、Weight-Based 群の PASI 75 反応割合のウステキヌマブ群との比較、とした。

（1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder の被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-5に示した。

Week 12 における PASI 100 反応の被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 2 名（0.6%）、140 mg Q2W 群で 610 名中 157 名（25.7%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 272 名（44.4%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における sPGA 0 の被験者数及び割合は、プラセボ群で 309 名中 2 名（0.6%）、140 mg Q2W 群で 610 名中 157 名（25.7%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 274 名（44.8%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における PSI responder の被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 21 名（6.8%）、140 mg Q2W 群で 610 名中 314 名（51.5%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 414 名（67.6%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

以上のように、いずれの副次評価項目とも、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した。また、140 mg Q2W 群と比較して、210 mg Q2W 群で高い有効性を示すことが確認できた。

表2.7.3.2.1.2-5 Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95%CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95%CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs placebo	272/612 (44.4)	(40.5, 48.5)	2/309 (0.6)	(0.1, 2.3)	<.001
140 mg vs placebo	157/610 (25.7)	(22.3, 29.4)	2/309 (0.6)	(0.1, 2.3)	<.001
sPGA 0 at Week 12					
210 mg vs placebo	274/612 (44.8)	(40.8, 48.8)	2/309 (0.6)	(0.1, 2.3)	<.001
140 mg vs placebo	157/610 (25.7)	(22.3, 29.4)	2/309 (0.6)	(0.1, 2.3)	<.001
PSI responder at Week 12					
210 mg vs placebo	414/612 (67.6)	(63.8, 71.3)	21/309 (6.8)	(4.3, 10.2)	<.001
140 mg vs placebo	314/610 (51.5)	(47.4, 55.5)	21/309 (6.8)	(4.3, 10.2)	<.001

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

（2）ウステキヌマブ群との比較

Week 12 における 140 mg Q2W 群の PASI 100 反応、210 mg Q2W 群の PASI 75 反応、Weight-Based 群の PASI 75 反応、ウステキヌマブ群の PASI 75 反応及び PASI 100 反応の被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-6に示した。

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 300 名中 65 名（21.7%）、140 mg Q2W 群で 610 名中 157 名（25.7%）であり、差は認められなかった（p=0.078）。

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 300 名中 210 名（70.0%）、210 mg Q2W 群で 612 名中 528 名（86.3%）、Weight-Based 群で 610 名中 470 名（77.0%）であった。これらの比較は、あらかじめ規定されていた検定順序に従うことになるため、Week 12 における PASI 100 反応のウステキヌマブ群と 140 mg Q2W 群の比較と同様、差は認められなかった（p=0.078）。なお、PASI 75 反応を指標にした 210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の比較及び Weight-Based 群とウステキヌマブ群の比較における nominal p-value は、それぞれ<0.001 及び 0.026 であった。

表2.7.3.2.1.2-6　Week 12 における PASI 100 反応及び PASI 75 反応

	KHK4827		Ustekinumab		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
PASI 100 at Week 12					
140 mg vs Ustekinumab	157/610 (25.7)	(22.3, 29.4)	65/300 (21.7)	(17.1, 26.8)	0.078
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	528/612 (86.3)	(83.3, 88.9)	210/300 (70.0)	(64.5, 75.1)	0.078
Weight-Based vs Ustekinumab	470/610 (77.0)	(73.5, 80.3)	210/300 (70.0)	(64.5, 75.1)	0.078

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

（3）維持期

維持期の KHK4827 投与群ごとに Week 52 における sPGA 0/1 の割合を比較した（表 2.7.3.2.1.2-7）。

Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 210 mg Q2W 群で 334 名中 209 名（62.6%）、140 mg Q2W 群で 337 名中 144 名（42.7%）、140 mg Q4W 群で 335 名中 30 名（9.0%）、140 mg Q8W 群で 168 名中 8 名（4.8%）であった。210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれとの比較においても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群との比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.2.1.2-7　Week 52 における PGA 0/1

	KHK4827 Group 1		KHK4827 Group 2		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
Group 1 vs Group 2					
210 mg Q2W vs 140 mg Q8W	209/334 (62.6)	(57.1, 67.8)	8/168 (4.8)	(2.1, 9.2)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q8W	144/337 (42.7)	(37.4, 48.2)	8/168 (4.8)	(2.1, 9.2)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q4W	209/334 (62.6)	(57.1, 67.8)	30/335 (9.0)	(6.1, 12.5)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q4W	144/337 (42.7)	(37.4, 48.2)	30/335 (9.0)	(6.1, 12.5)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q2W	209/334 (62.6)	(57.1, 67.8)	144/337 (42.7)	(37.4, 48.2)	<.001

Adjusted p-value is obtained by applying the sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value at significance level 0.05.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 are imputed as non-responders at week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase.

有効性の結論

導入期の評価では、いずれの主要評価項目についても、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群は高い反応割合を示し、いずれの KHK4827 投与群でもプラセボ群又はウステキヌマブ群と比較して有意に高い反応割合を示した。また、いずれの主要評価項目についても、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高い反応割合を示した。副次評価項目について、いずれの KHK4827 投与群でもプラセボ群と比較して有意に高い反応割合を示したが、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群との比較では Week 12 における PASI 100 反応割合に差は認められなかった（p=0.078）。このことから、あらかじめ規定されていた検定順序に従って、Week 12 における PASI 75 反応割合に関する 210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群とウステキヌマブ群の比較でも、Week 12 における PASI 100 反応割合のウステキヌマブ群と 140 mg Q2W 群の比較と同様、差は認められなかった（p=0.078）。なお、nominal p-value はそれぞれ<0.001 及び 0.026 であった。

維持期の評価では、Week 52 における sPGA 0/1 の比較において、140 mg Q2W 群は 140 mg Q4W 及び Q8W 群より有意に高い割合を示し、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群より有意に高い割合を示した。

以上のことから、KHK4827 140 mg 及び 210 mg のプラセボ及びウステキヌマブに対する優越性が検証でき、体重 100 kg 以下の被験者への 140 mg 投与及び体重 100 kg 超の被験者への 210 mg 投与のウステキヌマブに対する優越性が検証できた。更に、52 週間投与した際の比較において、KHK4827 の至適投与方法は Q2W であること、210 mg は 140 mg より有意に高い効果を示すことが確認できた。

3）20120104 試験（5.3.5.1-5）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を取得し、適格性が確認された 1881 名をプラセボ群 315 名、ウステキヌマブ群 313 名、KHK4827 140 mg Q2W 群 629 名、210 mg Q2W 群 624 名に無作為に割り付け、それぞれ 313 名、313 名、626 名、622 名に治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、導入期までにプラセボ群 13 名、ウステキヌマブ群 12 名、140 mg Q2W 群 23 名、210 mg Q2W 群 20 名の合計 68 名が治験薬投与を中止した。このうち、プラセボ群 2 名、140 mg Q2W 群 4 名、210 mg Q2W 群 7 名は有害事象による中止であった。

プラセボ群 301 名、ウステキヌマブ群 303 名、140 mg Q2W 群 604 名、210 mg Q2W 群 608 名の合計 1816 名が導入期を完了し、このうちプラセボ群 298 名を 210 mg Q2W 群に、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の合計 1200 名を 140 mg Q2W 群 343 名、140 mg Q4W 群 341 名、140 mg Q8W 群 174 名、210 mg Q2W 群 342 名に再割付けして、維持期を開始した。なお、ウステキヌマブの投与を継続した被験者のうち 69 名では Week 16 時点で症状が悪化したため、KHK4827 210 mg Q2W での投与を開始した。

本治験開始以降、Week 52 までに 230 名が治験薬投与を中止した。

本治験では、治験薬を割り付けられた被験者 1881 名すべてを FAS とした。また、各有効性解析対象集団の被験者数は、維持期解析対象集団 1799 名、維持期（再割付け）解析対象集団 1200 名、維持期（非再割付け）解析対象集団 599 名、Week 52 までの sPGA 不応後のレスキュー投与解析対象集団 827 名、Week 52 までの sPGA 不応後のレスキュー投与（再割付け）解析対象集団 687 名であった。

【有効性】

主要評価項目

本治験における有効性の主要評価項目は、1）140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 75 反応割合及び sPGA 0/1 の割合のプラセボ群との比較、2）210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群の Week 12 における PASI 100 反応割合のウステキヌマブ群との比較、とした。

（1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-8に示した。

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合はプラセボ群で 315 名中 19 名（6.0%）、140 mg Q2W 群で 629 名中 435 名（69.2%）、210 mg Q2W 群で 624 名中 531 名（85.1%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合はプラセボ群で 315 名中 13 名（4.1%）、140 mg Q2W 群で 629 名中 377 名（59.9%）、210 mg Q2W 群で 624 名中 497 名（79.6%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

以上のように、いずれの主要評価項目とも、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合を示したことから、プラセボ群に対する優越性が検証できた。また、140 mg Q2W 群と比較して、210 mg Q2W 群で高い有効性を示すことが確認できた。

表2.7.3.2.1.2-8　Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1

	KHK4827		Placebo		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs placebo	531/624 (85.1)	(82.1, 87.8)	19/315 (6.0)	(3.7, 9.3)	<.001
140 mg vs placebo	435/629 (69.2)	(65.4, 72.7)	19/315 (6.0)	(3.7, 9.3)	<.001
sPGA 0/1 at Week 12					
210 mg vs placebo	497/624 (79.6)	(76.3, 82.7)	13/315 (4.1)	(2.2, 7.0)	<.001
140 mg vs placebo	377/629 (59.9)	(56.0, 63.8)	13/315 (4.1)	(2.2, 7.0)	<.001

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

（2）ウステキヌマブ群との比較

ウステキヌマブ群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群ごとに、Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-9に示した。

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 313 名中 58 名（18.5%）、210 mg Q2W 群で 624 名中 229 名（36.7%）、Weight-Based 群で 628 名中 191 名（30.4%）であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

以上のように、210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群でウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示したことから、ウステキヌマブ群に対する優越性が検証できた。

表2.7.3.2.1.2-9 Week 12 における PASI 100 反応

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95%CI of %	Ustekinumab n/N (%)	Ustekinumab 95%CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	229/624 (36.7)	(32.9, 40.6)	58/313 (18.5)	(14.4, 23.3)	<.001
Weight-Based vs Ustekinumab	191/628 (30.4)	(26.8, 34.2)	58/313 (18.5)	(14.4, 23.3)	<.001

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

主な副次評価項目

本治験における有効性の副次評価項目は 1）140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合、sPGA 0 の割合、PSI responder の割合のプラセボ群との比較、2）Week 12 における 140 mg Q2W 群の PASI 100 反応割合、210 mg Q2W 群の PASI 75 反応割合、Weight-Based 群の PASI 75 反応割合のウステキヌマブ群との比較、とした。

（1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder の被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-10に示した。

Week 12 における PASI 100 反応及び sPGA 0 の被験者数及び割合はいずれもプラセボ群で 315 名中 1 名（0.3%）、140 mg Q2W 群で 629 名中 170 名（27.0%）、210 mg Q2W 群で 624 名中 229 名（36.7%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

Week 12 における PSI responder の被験者数及び割合はプラセボ群で 315 名中 20 名（6.3%）、140 mg Q2W 群で 629 名中 336 名（53.4%）、210 mg Q2W 群で 624 名中 382 名（61.2%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

以上のように、いずれの副次評価項目とも、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した。また、140 mg Q2W 群と比較して、210 mg Q2W 群で高い有効性を示すことが確認できた。

表2.7.3.2.1.2-10 Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95%CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95%CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs placebo	229/624 (36.7)	(32.9, 40.6)	1/315 (0.3)	(0.0, 1.8)	<.001
140 mg vs placebo	170/629 (27.0)	(23.6, 30.7)	1/315 (0.3)	(0.0, 1.8)	<.001
sPGA 0 at Week 12					
210 mg vs placebo	229/624 (36.7)	(32.9, 40.6)	1/315 (0.3)	(0.0, 1.8)	<.001
140 mg vs placebo	170/629 (27.0)	(23.6, 30.7)	1/315 (0.3)	(0.0, 1.8)	<.001
PSI responder at Week 12					
210 mg vs placebo	382/624 (61.2)	(57.3, 65.1)	20/315 (6.3)	(3.9, 9.6)	<.001
140 mg vs placebo	336/629 (53.4)	(49.4, 57.4)	20/315 (6.3)	(3.9, 9.6)	<.001

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

（2）ウステキヌマブ群との比較

Week 12 における 140 mg Q2W 群の PASI 100 反応、210 mg Q2W 群の PASI 75 反応、Weight-Based 群の PASI 75 反応、ウステキヌマブ群の PASI 75 反応及び PASI 100 反応の被験者数及び割合を表 2.7.3.2.1.2-11に示した。

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 313 名中 58 名（18.5%）、140 mg Q2W 群で 629 名中 170 名（27.0%）であり、140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p=0.007）。

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 313 名中 217 名（69.3%）、210 mg Q2W 群で 624 名中 531 名（85.1%）、Weight-Based 群で 628 名中 484 名（77.1%）であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p=0.007）。

以上のように、210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群でウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した。

表2.7.3.2.1.2-11　Week 12 における PASI 100 反応及び PASI 75 反応

	KHK4827		Ustekinumab		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
PASI 100 at Week 12					
140 mg vs Ustekinumab	170/629 (27.0)	(23.6, 30.7)	58/313 (18.5)	(14.4, 23.3)	0.007
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	531/624 (85.1)	(82.1, 87.8)	217/313 (69.3)	(63.9, 74.4)	0.007
Weight-Based vs Ustekinumab	484/628 (77.1)	(73.6, 80.3)	217/313 (69.3)	(63.9, 74.4)	0.007

Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05.
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

（3）維持期

維持期の KHK4827 投与群ごとに Week 52 における sPGA 0/1 の割合を比較した（表2.7.3.2.1.2-12）。

Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 210 mg Q2W 群で 342 名中 208 名（60.8%）、140 mg Q2W 群で 343 名中 154 名（44.9%）、140 mg Q4W 群で 341 名中 53 名（15.5%）、140 mg Q8W 群で 174 名中 10 名（5.7%）であった。210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれとの比較においても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群との比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.2.1.2-12　Week 52 における PGA 0/1

	KHK4827 Group 1		KHK4827 Group 2		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
Group 1 vs Group 2					
210 mg Q2W vs 140 mg Q8W	208/342 (60.8)	(55.4, 66.0)	10/174 (5.7)	(2.8, 10.3)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q8W	154/343 (44.9)	(39.6, 50.3)	10/174 (5.7)	(2.8, 10.3)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q4W	208/342 (60.8)	(55.4, 66.0)	53/341 (15.5)	(11.9, 19.8)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q4W	154/343 (44.9)	(39.6, 50.3)	53/341 (15.5)	(11.9, 19.8)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q2W	208/342 (60.8)	(55.4, 66.0)	154/343 (44.9)	(39.6, 50.3)	<.001

Adjusted p-value is obtained by applying the sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value at significance level 0.05.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 are imputed as non-responders at week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase.

有効性の結論

導入期の評価では、いずれの主要評価項目及び副次評価項目についても、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群は高い反応割合を示した。すべての主要評価項目及び副次評価項目について、いずれの KHK4827 投与群でもプラセボ群又はウステキヌマブ群と比較して有意

に高い反応割合を示した。また、いずれの主要評価項目及び副次評価項目についても、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高い反応割合を示した。

維持期の評価では、140 mg Q2W 群は、それぞれ Q4W 又は Q8W 群より有意に高い割合を示し、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群より有意に高い割合を示した。

以上のことから、KHK4827 140 mg 及び 210 mg のプラセボ及びウステキヌマブに対する優越性が検証でき、体重 100 kg 以下の被験者への 140 mg 投与及び体重 100 kg 超の被験者への 210 mg 投与のウステキヌマブに対する優越性が検証できた。更に、52 週間投与した際の比較において、KHK4827 の至適投与方法は Q2W であること、210 mg は 140 mg より有意に高い効果を示すことが確認できた。

2.7.3.2.1.3 長期投与試験

1）4827-003 試験（5.3.5.2-1）

【被験者の内訳】

4827-002 試験の Week 12 の規定検査が終了した 145 名（プラセボ群 34 名、KHK4827 70 mg Q2W 群 37 名、140 mg Q2W 群 37 名、210 mg Q2W 群 37 名）すべての被験者から本治験参加の同意を取得し、適格性を確認した上で登録した。このうち、4827-002 試験におけるプラセボ群の 18 名、70 mg Q2W 群の 18 名、140 mg Q2W 群の 37 名（それぞれ、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、140 mg/140 mg）に KHK4827 140 mg の投与を開始した。また、4827-002 試験におけるプラセボ群の 16 名、70 mg Q2W 群の 19 名、210 mg Q2W 群の 37 名（それぞれ、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg、210 mg/210 mg）に KHK4827 210 mg の投与を開始した。これらの治験薬が投与された 140 mg Q2W 群 73 名及び 210 mg Q2W 群 72 名を FAS に採用した。

治験薬投与開始後、140 mg Q2W 群で 9 名（12.3%）、210 mg Q2W 群で 3 名（4.2%）が治験を中止し、それぞれ 64 名（87.7%）及び 69 名（95.8%）が治験を完了した。

【有効性】

PASI スコア改善率

各評価時点の 4827-002 試験のベースラインからの PASI スコア改善率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇した後、高値を維持し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ 91.05±19.72%及び 83.83±28.34%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 93.97±20.64%及び 93.07±21.92%であった。投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、プラセボ/210 mg 及び 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であった。

PASI 50/75/90/100 反応

各評価時点の PASI 50/75/90/100 は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇した後、高値を維持し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ 95.3%/87.5%/81.3%/50.0% 及び 86.3%/78.1%/71.2%/43.8%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 97.1%/95.7%/88.4%/56.5%及び 95.8%/94.4%/87.5%/55.6%であった。投与群別では、いずれもプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。

sPGA

各評価時点の sPGA 0 及び 0/1 の割合は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇した後、高値を維持し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ 57.8%/79.7%及び 50.7%/69.9%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 59.4%/92.8%及び 59.7%/91.7%であった。投与群別では、いずれもプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点では sPGA 0 及び 0/1 の割合はプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であった。しかし、sPGA 0 の割合はプラセボ/210 mg では 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg と比較して低値で推移した。

BSA 変化量

各評価時点の 4827-002 試験のベースラインからの BSA の変化量は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇した後、高値を維持し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ 34.72±19.34%及び 32.64±19.86%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 38.84±24.07%及び 38.04±24.50%であった。投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であったが、プラセボ/210 mg では 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg と比較して低値で推移した。

ACR 20（4827-002 試験の事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ）

Week 0 に ACR 20 を達成した被験者数は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 8 名中 2 名（25.0%）及び 8 名中 5 名（62.5%）であり、Week 52 及び最終評価時点では、140 mg Q2W 群でそれぞれ 5 名中 3 名（60.0%）及び 8 名中 3 名（37.5%）、210 mg Q2W 群ではいずれの時点においても 8 名中 6 名（75.0%）であった。

NAPSI スコア（4827-002 試験のベースライン時に爪症状を有する被験者のみ）

各評価時点の 4827-002 試験のベースラインからの NAPSI スコアの変化率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇（改善）し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ−73.7±40.4%及び−61.2±59.4%、210 mg Q2W 群でそれぞれ−88.1±26.6%及び−88.0±26.3%であった。投与群別の NAPSI スコアの変化率は、いずれも経時的に上昇（改善）し、Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であった。

PSSI スコア（4827-002 試験のベースライン時に頭皮症状を有する被験者のみ）

各評価時点の 4827-002 試験のベースラインからの PSSI スコアの変化率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇（改善）し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ−84.6±28.4%及び−75.0±43.0%、210 mg Q2W 群でそれぞれ−82.6±76.6%及び−80.8±77.4%であった。投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇（改善）した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、プラセボ/210 mg 及び 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であった。

QOL 評価（SF-36、DLQI、PDI）

各評価時点の SF-36 の Physical Component Summary Score 及び Mental Component Summary Score の変化量は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大（改善）し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ 6.49±13.92/7.98±10.79 及び 5.82±13.59/6.79±10.94、210 mg Q2W 群でそれぞれ 6.41±15.38/4.07±9.28 及び 6.40±15.13/3.56±9.43 であった。

各評価時点の DLQI スコアの変化量は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大（改善）し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ−9.3±7.2 及び−8.3±7.6、210 mg Q2W 群でそれぞれ−8.1±6.8 及び−7.9±6.8 であった。また、DLQI スコアがベースラインから 5 点以上低下（改善）又は合計スコアが 0 点になった被験者の割合は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に上昇し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ 81.3%及び 75.3%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 82.6%及び 81.9%であった。

各評価時点の PDI スコアの変化量は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大（改善）し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ−12.2±10.3 及び−10.9±11.6、210 mg Q2W 群でそれぞれ−11.8±9.6 及び−11.4±9.6 であった。

有効性の結論

皮膚症状の評価（PASI スコア、sPGA、BSA）において、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では PASI スコア改善率、PASI 50/75/90/100、sPGA 0 及び 0/1 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の比較では、210 mg Q2W 群がより高値で推移した。更に、Week 52 及び最終評価時点の比較において、140 mg Q2W 群では両者に差が認められたが、210 mg Q2W 群ではほとんど差が認められなかった。その他、NAPSI スコア変化率、PSSI スコア変化率、SF-36 スコア変化量、DLQI スコア変化量、PDI スコア変化量に関しても 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で経時的に増大（改善）した。

2）20090403 試験（5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）

治験開始（2010 年 4 月 13 日）から 2014 年 6 月 16 日までのカットオフデータにおける中間解析を実施した。登録された 181 名中 141 名が Week 168 を終了し、2014 年 6 月 16 日時点で 135 名が治験継続中である。

【被験者の内訳】

本治験では 181 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。投与群の内訳は、20090062 試験における投与群でプラセボ群が 33 名、KHK4827 投与群が計 148 名（70 mg Q2W 群 36 名、140 mg Q2W 群 37 名、210 mg Q2W 群 35 名、280 mg Q4W 群 40 名）であった。

2014 年 6 月 16 日のデータカットオフ時点では、181 名中 135 名（74.6%）が治験を継続中であり、46 名（25.4%）が治験を中止した。中止理由は、有害事象が 14 名（7.7%）と最も多く、次いで同意撤回が 13 名（7.2%）であった。

治験実施計画書改訂（Amendment 2）により、体重 100 kg 以下であった 118 名（65.2%）は KHK4827 210 mg Q2W から 140 mg Q2W に減量した。また、治験実施計画書改訂（Amendment 3）により、140 mg Q2W で効果不十分であった 30 名（16.6%）は 210 mg Q2W に増量した。本治験では治験薬が投与された被験者 181 名すべてを FAS に採用した。

【有効性】

本治験を継続しているすべての被験者の Week 168 までの結果について以下に示した。

主要評価項目及び副次評価項目

KHK4827 を 1 回でも投与したすべての被験者を対象として、来院ごとの各有効性評価項目の結果を表 2.7.3.2.1.3-1に示した。

Week 2 と比較して Week 12 での改善は、すべての有効性評価項目で同様の経過を示し、Week 12~168 までほぼ安定していた。各有効性評価項目において、Week 168 までの期間で効果が持続し、Week 168 における PASI 75/90/100 反応は、それぞれ 90%以上、80%以上、50%以上であった。Week 96 及び Week 120 との間に認めたわずかな効果の減弱は、治験実施計画書の変更による 100 kg 以下の被験者の投与量減量が影響した可能性が考えられた。なお、100 kg 超の被験者よりも、100 kg 以下の被験者（すべての投与量変更を含む）で sPGA 0/1 の割合が高かった。

表2.7.3.2.1.3-1　来院ごとの有効性評価（FAS）

	Week 2 N1 = 173	Week 12 N1 = 175	Week 24 N1 = 168	Week 48 N1 = 165	Week 96 N1 = 153	Week 120 N1 = 148	Week 168 N1 = 141	Week 192 N1 = 132
sPGA 0/1 (Responder n [%])	109 (63.0)	158 (90.3)	149 (88.7)	140 (84.8)	116 (75.8)	107 (72.3)	113 (80.1)	110 (83.3)
sPGA 0 (Responder n [%])	38 (22.0)	110 (62.9)	111 (66.1)	103 (62.4)	80 (52.3)	75 (50.7)	85 (60.3)	88 (66.7)
PASI 50 (Responder n [%])	151 (87.3)	173 (98.9)	166 (98.8)	163 (98.8)	147 (96.1)	144 (97.3)	136 (96.5)	128 (97.0)
PASI 75 (Responder n [%])	118 (68.2)	167 (95.4)	159 (94.6)	154 (93.3)	137 (89.5)	127 (85.8)	131 (92.9)	123 (93.2)
PASI 90 (Responder n [%])	66 (38.2)	149 (85.1)	146 (86.9)	137 (83.0)	120 (78.4)	104 (70.3)	113 (80.1)	112 (84.8)
PASI 100 (Responder n [%])	37 (21.4)	110 (62.9)	110 (65.5)	102 (61.8)	81 (52.9)	75 (50.7)	84 (59.6)	86 (65.2)
Mean PASI % improvement	78.7	95.4	95.7	94.6	91.7	90.4	93.7	94.0
Mean BSA % improvement	69.8	94.5	95.4	95.5	92.4	91.7	93.4	93.7

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week; % = n/N1 * 100;
sPGA = static Physician's Global Assessment; sPGA 0 = clear; sPGA 0/1 = clear/almost clear;
PASI 75/90/100 = proportion of subjects with a 75%/90%/100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI);
BSA % improvement = percent improvement in body surface area involvement.

主な患者報告アウトカム（QOL 評価）

DLQI

DLQI 合計スコアの平均値は、20090403 試験のベースラインと比較して低下し、改善が認められた。ベースラインからスコアが 5 点以上低下（改善）又はスコア「0」となった場合を DLQI response としたときに、DLQI response を認めた被験者の割合は、ベースライン～Week 12 まで増加した。Week 168 では 90%を超える被験者に DLQI response が認められ、スコア「0」であった被験者が 60%を超えた。また、DLQI の結果は、210 mg Q2W の投与を継続した被験者と 140 mg Q2W に減量した被験者とで同様であった。

SF-36

SF-36 の Mental Component Score 及び Physical Component Score の平均値は、20090403 試験のベースラインよりも Week 12 で若干高かった。また、Week 12~168 までその効果は維持された。

2.7.3.2.2 関節症性乾癬

1）20101227 試験（5.3.5.1-6、5.3.5.1-7、5.3.5.1-8）

治験開始（2011 年 10 月 17 日）から 2014 年 7 月 18 日までのカットオフデータにおける中間解析を実施した。Week 12 までの二重盲検比較期の結果及び長期投与期としての Week 108 までの結果を以下に示した。

【被験者の内訳】

本治験ではプラセボ群 55 名、KHK4827 群 113 名（140 mg Q2W 群 57 名、280 mg Q2W 群 56 名）の合計 168 名が無作為に割り付けられた。このうち、140 mg Q2W 群の 1 名を除くプラセボ群 55 名、KHK4827 群 112 名（140 mg Q2W 群、280 mg Q2W 群各 56 名）の合計 167 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 3 名（5.5%）、KHK4827 群 7 名（6.2%）の合計 10 名(6.0%)が治験薬投与を中止したため、プラセボ群 52 名(94.5%)、KHK4827 群 105 名(92.9%)（140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 52 名）の合計 157 名（93.5%）の被験者が Week 12 の二重盲検比較期の治験薬投与を完了した。

中止理由は、KHK4827 群の 4 名（3.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.6%）が有害事象の発現、KHK4827 群の 2 名 (1.8%) 及びプラセボ群の 1 名 (1.8%) が同意撤回、KHK4827 群の 1 名 (0.9%) が治験責任医師等の判断であった。

二重盲検比較期の治験薬投与を終了した 157 名中 156 名が長期投与期に移行し、治験薬を投与した。そのうち、Week 108 までに 47 名（30.1%）が治験を中止し、49 名（31.4%）が治験薬投与を中止した。

本治験では、治験薬を割り付けられた被験者 168 名すべてを FAS とした。

【有効性】

＜二重盲検比較期＞

主要評価項目

Week 12 における ACR 20

Week 12 の ACR 20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 36.8%（21 名/57 名）、280 mg Q2W 群で 39.3%（22 名/56 名）と、プラセボ群の 18.2%（10 名/55 名）と比較していずれも高値であり、KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 18.7%（p=0.0314）及び 21.1%（p=0.0156）であった。また、280 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群の ACR 20 達成割合の差は 2.4%（p=0.8017）であった。

副次評価項目

Week 12 における ACR 50/70

Week 12 における ACR 50 達成割合は、プラセボ群の 3.6%（2 名/55 名）と比較して、KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 14.0%（8 名/57 名、p=0.0506）、280 mg Q2W 群で 14.3%（8 名/56 名、p=0.0469）と高値であった。Week 12 における ACR 70 達成割合は、プラセボ群の 0%（0 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 5.3%（3 名/57 名、p=0.0852）、280 mg Q2W 群で 5.4%（3 名/56 名、p=0.0809）と少数であり、プラセボ群との差は認められなかった。

Week 12 における ACR 構成項目

ACR の個々の構成項目は、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP、ESR とした。

Week 12 における ACR 構成項目について、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性全般の評価は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して改善した。被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP、ESR については、KHK4827 各投与群をプラセボ群と比較したとき、280 mg Q2W 群の CRP（p=0.0204）を除き、いずれの投与群も差は認められなかった（p>0.05）。

Week 12 における CRP のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群が 0%であったのに対して 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はそれぞれ−1.04%（p=0.3415）及び−24.57%（p=0.0204）であった。Week 12 における各被験者の CRP のベースライン値から 20%以上低下した被験者の割合は、プラセボ群、140 mg Q2W 群、280 mg Q2W 群（以下同順）で、それぞれ 21.8%、37.5%、51.9%、50%以上低下した被験者の割合はそれぞれ 3.6%、21.4%、29.6%、70%以上の低下を示した被験者の割合はそれぞれ 1.8%、14.3%、13.0%であった。

Week 12 における CDAI

Week 12 における CDAI スコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 21.34（2.34）及び−10.62（1.63）、280 mg Q2W 群で 20.68（1.75）及び−11.29（1.25）であり、いずれもプラセボ群の 27.96（1.96）及び−4.00（1.39）と比較して差（p<0.05）が認められた。

Week 12 における DAS28

DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.48（0.24）及び−1.08（0.19）、280 mg Q2W 群で 4.49（0.18）及び−1.07（0.13）であり、いずれもプラセボ群の 5.20（0.20）及び−0.36（0.17）と比較して差（p<0.05）が認められた。

＜維持期＞

Week 24 における ACR 20/50/70

ACR 20 達成割合は、プラセボ/280 mg Q2W 群、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 19.2%、39.6%、44.0%）から Week 24（それぞれ 43.5%、51.1%、64.4%）に上昇した。ACR 50 達成割合でも同様に、プラセボ/280 mg Q2W 群、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 3.8%、15.1%、15.7%）から Week 24（それぞれ 19.6%、32.7%、33.3%）に上昇した。ACR 70 達成割合では、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 5.7%、5.9%）から Week 24（それぞれ 14.3%、8.9%）に上昇した。プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 12 及び Week 24 ともに 0%（0 名）であった。

Week 24 における ACR 構成項目

各 ACR 構成項目におけるベースラインからの変化率は、280 mg/280 mg Q2W 群の腫脹関節数及び ESR、プラセボ/280 mg Q2W 群及び 280 mg/280 mg Q2W 群の CRP を除いて、Week 12 から Week 24 までの期間、すべての投与群で改善を維持した。

Week 24 における CDAI

Week 24 の CDAI スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で改善を示した。140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群ではいずれも Week 12 から Week 24 までスコア改善が維持され、プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 24 に改善した。

Week 24 における DAS28（ESR）及び DAS28（CRP）

Week 24 の DAS28 スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で改善を示した。140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群ではいずれも Week 12 から Week 24 までスコア改善が維持され、プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 24 に改善した。

その他の評価

指趾炎、Leeds 腱付着部炎、BASDAI スコア、患者報告アウトカムの PSI 及び SF-36 についても Week 24 ですべての投与群で改善を示した。

＜長期投与期（Week 24~Week 108）＞

Week 24 から Week 108 における ACR 20/50/70

Week 108 における ACR20/50/70 達成割合は、それぞれ 55.2%、31.2%、13.8%であった。

Week 24 から Week 108 における ACR 構成項目

Week 108 における ACR の個々の構成項目である圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率は、それぞれ−50.7%（57.0%）（平均値（標準偏差）、以下同様）、−37.1%（102.4%）、−33.9%（51.7%）、−59.8%（31.6%）、−28.4%（71.5%）、−19.52%（64.26%）であった。また、CRP 及び ESR のベースラインからの変化率は、それぞれ−11.62%（中央値、以下同様）及び−20.0%であった。

Week 24 から Week 108 における CDAI

Week 108 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 15.89%（12.92%）及び−15.31%（13.10%）であった。

Week 24 から Week 108 における DAS28

Week 108 における DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 3.84%（1.56%）及び−1.62%（1.50%）であった。

長期投与期の有効性（ACR20/50/70 達成割合、ACR 構成項目、CDAI、DAS28）は、Week 24~108 まで維持されていた。

2）4827-002 試験（国内）（5.3.5.1-1）

2.7.3.1.2.1.1　1）に記載した。

3）4827-003 試験（国内）（5.3.5.2-1）

2.7.3.1.2.1.3　1）に記載した。

2.7.3.2.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

1）4827-004 試験（5.3.5.2-4）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た被験者は 32 名で、除外基準に抵触した 2 名を除く 30 名が登録された。疾患の内訳は、膿疱性乾癬患者が 12 名、乾癬性紅皮症患者が 18 名であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬投与後に膿疱性乾癬患者 12 名中 2 名（17%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 2 名（11%）の計 4 名（13%）が治験を中止した。中止時期は、乾癬性紅皮症患者の 2 名が Week 16 及び Week 21、

膿疱性乾癬患者の 2 名が Week 28 及び Week 37 であった。その他の被験者は Week 52 まで治験を継続し、膿疱性乾癬患者 12 名中 10 名（83%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 16 名（89%）の計 26 名（87%）が治験を完了した。

本治験に登録され、治験薬が投与された被験者 30 名（膿疱性乾癬患者 12 名、乾癬性紅皮症患者 18 名）すべてを FAS に採用した。

【有効性】

主要評価項目

全般改善度

全般改善度は、全体では Week 2 で「改善」が 30 名中 26 名（86.7%）に認められ、Week 6 で初めて「寛解」が 30 名中 2 名（6.7%）に認められた。Week 6 以降 Week 52 までの各評価時点で、継続して 90%以上の被験者で「改善」以上の全般改善度が得られた。最終評価時点（Week 52 又は中止時、以下同様）では、「改善」以上が 29 名（96.7%）であり、「寛解」が 19 名（63.3%）及び「改善」が 10 名（33.3%）であった。その他、「悪化」が 1 名（3.3%）であった。

疾患別では、膿疱性乾癬患者について、Week 28 で「悪化」と判断され中止された 1 名を除く 11 名で、Week 10 までに「改善」以上の全般改善度が得られた。最終評価時点は、12 名中、「寛解」が 7 名（58.3%）、「改善」が 4 名（33.3%）、「悪化」が 1 名（8.3%）であった。乾癬性紅皮症患者では、Week 2 で 18 名中 17 名（94.4%）が「改善」であり、Week 4 以降 Week 52 までの各評価時点では、すべての被験者が「改善」以上であった。最終評価時点では、18 名中、「寛解」が 12 名（66.7%）、「改善」が 6 名（33.3%）であった。

副次評価項目

PASI スコア改善率

各評価時点の PASI スコア改善率は、全体では Week 2 で 48.97±30.58%、Week 10 以降は 75%以上、Week 36 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 26 名）では 94.28±15.94%、最終評価時点では 87.45±36.43%であった。疾患別では、膿疱性乾癬患者について、Week 2 で 50.38±36.19%、Week 36 で 85%以上となり、Week 44 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 10 名）では 92.70±18.75%、最終評価時点は 78.52±54.20%であった。乾癬性紅皮症患者では、Week 2 で 48.03±27.30%、Week 6 以降は 75%以上、Week 20 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 16 名）では 95.28±14.48%、最終評価時点では 93.41±16.40%であり、中止した 2 名の中止時点を加えても大きく変わることはなかった。また、増量基準に合致し、Week 4 以降に 140 mg から 210 mg に増量した被験者は 8 名（膿疱性乾癬患者 3 名、乾癬性紅皮症患者 5 名）認められた。すべての被験者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

PASI 50/75/90/100 反応

PASI 50/75 は Week 2 から認められ、Week 2 の反応割合はそれぞれ 56.7%及び 26.7%であった。また、PASI 90/100 は Week 4 から認められ、Week 4 の反応割合はそれぞれ 24.1%及び 3.4%であった。最終評価時点での PASI 50/75/90/100 反応割合は、それぞれ 90.0%、86.7%、86.7%、60.0%であった。疾患別では、最終評価時点の PASI 50/75/90/100 反応割合は、膿疱性乾癬患者でそれぞれ 83.3%、83.3%、83.3%、58.3%、乾癬性紅皮症患者でそれぞれ 94.4%、88.9%、88.9%、61.1%であった。

ACR 20（事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ）

関節症性乾癬と診断された被験者を対象にした ACR 20 について、1 名が該当したが、ベースライン時に治験薬投与開始後の ACR 20 が判定可能な要件を満たさなかったため、評価を実施しなかった。

膿疱の程度スコア（膿疱性乾癬患者のみ）

膿疱性乾癬患者を対象に評価した膿疱の程度スコア（0~17）について、ベースライン時の膿疱の程度スコアは 12 名中 10 名が 0~6 の「軽症」、2 名が「中等症」であった。ベースライン時にスコア 0 及び 1 であった被験者は認められなかったが、KHK4827 投与開始後、Week 2 でスコア 1 が 4 名（33.3%）に、Week 6 にスコア 0 が初めて 2 名（16.7%）に認められた。スコア 0 の割合は Week 6~24 では 8~33%、Week 28 以降は 40~60%で推移した。最終評価時点では、スコア 0 が 12 名中 6 名（50.0%）、スコア 1 が 5 名（41.7%）、スコア 5 が 1 名（8.3%）であった。

sPGA（乾癬性紅皮症患者のみ）

乾癬性紅皮症患者を対象に評価した sPGA について、ベースライン時では sPGA 0 の被験者は認められず、sPGA 1 が 18 名中 1 名（5.6%）、sPGA 2 が 5 名（27.8%）、sPGA 3 及び sPGA 4 が各 3 名（16.7%）、sPGA 5 が 6 名（33.3%）であった。最終評価時点では、sPGA 0 が 12 名（66.7%）、sPGA 1 が 4 名（22.2%）、sPGA 2 及び sPGA 3 が各 1 名（5.6%）であった。sPGA 0 又は 1 の割合は、KHK4827 投与開始後に経時的に上昇し、Week 16 以降は 80%超で推移した。Week 52 では 93.8%、最終評価時点では 88.9%であった。

BSA 変化量（乾癬性紅皮症患者のみ）

乾癬性紅皮症患者を対象に評価した BSA 変化量について、乾癬性紅皮症患者におけるベースライン時の BSA は 87.94%であり、ベースライン時からの BSA 変化量（改善度）は、KHK4827 投与開始後に徐々に増加し、Week 20 以降は 80%前後で推移した。Week 52 では 86.44%、最終評価時点では 84.61%であった。

NAPSI スコア（ベースライン時に爪症状を有する被験者のみ）

ベースライン時に爪症状を有する被験者 17 名（膿疱性乾癬患者 4 名、乾癬性紅皮症患者 13 名）を対象に評価した NAPSI スコアについて、最終評価時点の NAPSI スコアの変化率は、全体では−80.7%、膿疱性乾癬患者では−67.5%、乾癬性紅皮症患者では−84.7%であり、ベースライン時と比較して各評価時点での NAPSI スコアは顕著に低下した。

PSSI スコア（ベースライン時に頭皮症状を有する被験者のみ）

ベースライン時に頭皮症状を有する被験者 27 名（膿疱性乾癬患者 9 名、乾癬性紅皮症患者 18 名）を対象に評価した PSSI スコアについて、最終評価時点の PSSI スコアの変化率は、全体では−90.9%、膿疱性乾癬患者では−82.1%、乾癬性紅皮症患者では−95.3%であり、ベースライン時と比較して各評価時点での PSSI スコアは顕著に低下した。

QOL 評価（SF-36、DLQI、PDI）

SF-36、DLQI、PDI を指標に、各被験者の QOL を評価したところ、いずれの項目でも各評価時点で QOL の改善が認められた。疾患別でも同様の結果であった。

有効性の結論

主要評価項目に設定した全般改善度では、最終評価時点で「改善」以上が 96.7%、そのうち「寛解」は 63.3%で、Week 52 までの KHK4827 投与における症状の改善効果が認められた。副次評価項目に設定したいずれの項目でも、KHK4827 投与開始後、早期に症状の改善が認められ、治験期間を通じて症状の改善した状態が維持された。疾患別でも同様の結果であった。また、治験期間中の QOL の改善が認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、KHK4827 の効能・効果及び用法・用量を検討するため、局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象として実施した 9 試験の結果を適応症別に示した。適応症別の結果に先立ち、海外臨床データの外挿性の評価について、以下に記載した。また、本申請では ICH E5 ガイドラインに基づくブリッジングデータパッケージとして、国内及び海外の臨床試験成績を併せて臨床データパッケージを構成した。ブリッジング戦略に基づき実施した国内 4827-002 試験（ブリッジング試験）及び海外 20090062 試験（ブリッジング対象試験）について、2 試験の結果の比較及び部分集団における比較をそれぞれ 2.7.3.3 3）及び2.7.3.3.3.1に記載した。

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する有効性は、ブリッジング試験として実施した国内 4827-002 試験及びブリッジング対象試験である海外 20090062 試験の 2 試験、第 III 相二重盲検比較試験としてプラセボ又はプラセボとウステキヌマブを対照に実施した海外 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）、長期投与時の有効性は、国内 4827-003 試験、海外 20090403 試験及び海外第 III 相臨床試験（3 試験）で評価した（2.7.3.3.2.1、2.7.3.3.3）。海外で実施した第 III 相臨床試験については、併合解析を実施し、主要な結果として示した。

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験の 2 試験、並びに海外 20101227 試験で評価した（2.7.3.3.2.2）。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内で実施した 4827-004 試験の 1 試験で評価した（2.7.3.3.2.3）。

海外臨床データの外挿可能性の評価

海外臨床データの外挿可能性を評価するため、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の類似性を検討し、以下に記載した。

1）内因性民族的要因について

乾癬は、遺伝的素因に環境的要因が加わって発症する慢性難治性皮膚疾患であり、欧米での罹患率が約 2%に対し、国内の罹患率は 0.1~0.2%との報告がある（Kawada et al, 2003; Takahashi et al, 2011）。一方、病態に関しては、Th1 及び Th17 細胞の異常亢進による T 細胞の持続的な活性化、TNFα、インターフェロン γ、IL-17 及び IL-23 等の炎症性サイトカイン分泌亢進、それらの受容体の活性化等が強く関与しているとの見解は国内外で一致している（Menter et al, 2011; 飯塚, 2009）。

KHK4827 は IL-17 受容体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なる。前者は抗体と受容体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る。一方、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。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、KHK4827 は非線形の薬物動態を示すと考えられる。

（1）薬物動態の線形性と類似性

本邦で実施した第 I 相／臨床薬理試験（4827-001 試験）と海外で実施された第 I 相単回投与試験（20060279 試験）において、KHK4827 を 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（2.7.2.3.1）。

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 相試験（国内：4827-001 試験、海外：20060279 試験及び 20120337 試験）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。更に、母集団薬物動態解析で体重を固定効果として組み入れたモデルを構築し、日本人と外国人それぞれの体重分布を考慮したシミュレーションによりそれぞれの定常状態の曝露を推定したところ、そのばらつきの範囲は日本人と外国人で類似していた（2.7.2.3.3）。以上より、KHK4827 の薬物動態は国内外で類似していると判断した。

KHK4827 による IL-17 受容体占有率推移を日本人と外国人で比較した結果、各用量群の受容体占有率の推移は日本人と外国人で同様であった（2.7.2.3.3）。以上より、KHK4827 の薬力学は日本人と外国人の間で大きな差異はないと判断した。

これらのことより、KHK4827 の薬物動態は非線形性を示したが、日本人と外国人の血清中 KHK4827 濃度推移、薬物動態パラメータ及び IL-17 受容体占有率推移に大きな差は認められず、薬物動態及び薬力学の観点から、KHK4827 は内因性民族的要因による影響を受けにくいと考える。

（2）有効性及び用量反応性並びに安全性に対する影響

ブリッジング試験（4827-002 試験）とブリッジング対象試験（20090062 試験）の試験結果を比較（2.7.3.3 3）、2.7.3.3.3.1）し、内因性民族的要因の影響について検討した。

4827-002 試験と 20090062 試験の有効性の比較において、4827-002 試験では 20090062 試験と同様に、Week 12 における PASI スコア改善率を指標とした、プラセボ群に対する各 KHK4827 群の有効性が検証された。更に、4827-002 試験と 20090062 試験における用量反応関係が類似していることが示された。このことから、両試験における有効性の類似性が確認された。

4827-002 試験と 20090062 試験の安全性の比較において、4827-002 試験と 20090062 試験における有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった。また、事象別の比較においても、4827-002 試験と 20090062 試験で発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった。このことから、両試験における安全性プロファイルの類似性が確認された。

以上のように、ブリッジングとして実施した試験間の比較において、有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことから、本剤は内因性民族的要因による影響は受けにくいと考える。

（3）吸収、代謝及び薬物代謝酵素の遺伝子多型

KHK4827 は遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で SC 投与されることから、一般的な IgG 型モノクローナル抗体と同様、薬物代謝酵素の遺伝子多型、生活習慣（喫煙、飲酒、食事等）による民族差の影響は受けにくいと考えられた。

（4）相互作用

KHK4827 は一般的な IgG 型モノクローナル抗体と同様、薬物代謝酵素による肝代謝又は腎排泄は関与しないと考えられ、そのため肝機能障害や腎機能障害等の影響も受けないと考えられた。他剤併用に関しては、ステロイド外用剤、ビタミン D_3 製剤、保湿剤、レチノイド、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）、疾患修飾性抗リウマチ薬等との併用が予想される。また、国内外臨床試験では一部の限定した部位（頭皮、腋窩、鼠径部等）のみ、局所ステロイド剤の併用を可としていた。KHK4827 とこれらの薬剤との併用による直接的な影響は確認していないが、薬物-疾病間と同様に、薬物代謝酵素に関連した薬物間の相互作用は受けにくいと考えられる。なお、中等症～重症の乾癬患者を対象に、KHK4827 とミダゾラムの薬物相互作用検討試験（20110184 試験）を実施した結果、KHK4827 の併用投与によりミダゾラムの曝露が 24%上昇することが示された。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。

（5）不適切な使用

KHK4827 は使用する際には、まず医療機関で投与される。その後自己投与を希望する際には、医療機関のスタッフが投与方法等の教育を実施し、適切に自己投与が可能であると判断された患者のみが自己投与を行う予定であることから、不適切な使用のリスクは低いと考える。

2）外因性民族的要因について

乾癬は症状及び発現部位から臨床的に、尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、滴状乾癬及び膿疱性乾癬の 5 種類に分類され、尋常性乾癬が患者の約 90%を占める（飯塚, 2006; 小澤, 2006）。米国皮膚科学会の乾癬治療のコンセンサスステートメント（Callen et al, 2003）、欧州における乾癬治療に関するガイドライン（Pathirana et al, 2009）によると米国における乾癬の病型は、おおむね日本の病型と同様に分類されており、尋常性乾癬が、米国、欧州でも最も多く乾癬の 8~9 割を占めている。

乾癬の治療効果や治療方針決定の指標として、皮疹面積（BSA）や PASI が使用されているのに加え、患者の QOL に対する指標（DLQI）の重要性も認められている点でも国内外で相違はない（Pathirana et al, 2009; Menter et al, 2011; 飯塚, 2008）。

乾癬の治療には、局所療法、光線療法及び全身療法があり、一般的に軽症や限局的な病変には副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 製剤等の外用剤及びこれらの併用で治療されている。軽症から中等症の患者でこれらの外用剤治療で効果が認められない場合、病変が広範にわたるため外用剤治療が困難な場合はソラレンと紫外線 UVA を併用した光化学療法（PUVA）、ナローバンド UVB 療法等の光線療法で治療されている。更に、中等症～重症の患者では、免疫抑制薬、レチノイド等の全身療法で治療されている。なお、欧米では MTX の内服療法が乾癬治療に対して承認されているが、本邦では承認されていない。

これらの全身療法で十分な効果が得られない患者や既存治療抵抗性の難治性皮疹を有する患者では、抗ヒト TNFα モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ（レミケード®）、アダリムマブ（ヒュミラ®）及び抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤であるウステキヌマブ（ステラーラ®）等の生物学的製剤の使用が推奨されている（山西, 2004; 朝比奈, 2007; Krueger et al, 2007）。これら生物学的製剤の使用に関する「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル」（大槻 et al, 2011）が日本皮膚科学会生物製剤検討委員会により制定されている。当該指針では、生物学的製剤の治療対象は、「紫外線療法を含む既存の全身療法で

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、または既存治療抵抗性の難治性皮疹もしくは関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者」とされている。

海外では、2009 年に欧州（Pathirana et al, 2009）、2011 年に米国（Menter et al, 2011）のそれぞれで乾癬治療に関するガイドラインが制定された。国内外で、乾癬の治療薬として承認されている薬剤が異なるため、使用できる薬剤が若干異なるが、基本的な治療方針は 3 極でほぼ同じである。

以上のように、国内外の疾患の定義、医療習慣及び治療方法等の外因性民族的要因にほとんど差異はないと考えている。

3）ブリッジング試験及びブリッジング対象試験との比較

ブリッジング戦略に基づき実施した 4827-002 試験（ブリッジング試験）及び 20090062 試験（ブリッジング対象試験）について、ブリッジング成立要件を、「4827-002 試験により、①Week 12 における PASI スコア改善率について、プラセボ群に対する KHK4827 群の有効性を検証した上で、20090062 試験成績とあわせて図示し、用量反応関係が視覚的に類似していること、②安全性プロファイルが 4827-002 試験と 20090062 試験で大きく異ならないこと、この 2 つの条件が確認できるとき“ブリッジングが成立した”と判断する。」と設定した。両試験の結果をもとに、ブリッジング成立要件を満たすかどうかを検討した。

（1）試験対象集団の比較

■選択基準及び除外基準

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象疾患として実施した第 II 相用量設定試験における主な選択基準を表 2.7.3.3-1に示した。4827-002 試験は海外 20090062 試験をブリッジング対象としたブリッジング試験であることから、20090062 試験と同様の選択基準を設けた。

表2.7.3.3-1　主な選択基準

項目	国内：4827-002 試験	海外：20090062 試験
年齢	20 歳以上 70 歳以下	18 歳以上 70 歳以下
6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者	○	○
光線療法若しくは全身性乾癬療法を 1 回以上受けた、又はこれらの療法の対象と判断される患者	○	○
BSA が 10%以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者	○	○
妊娠可能な女性患者では、治験薬投与開始前 28 日以内の血清妊娠検査結果が陰性であり、ベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性であった者	○	○
感染症検査	・HBs 抗原・抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体がすべて陰性の患者 ・HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を定量し、HBV-DNA が検出感度未満の患者	HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体がすべて陰性の患者

表2.7.3.3-1 主な選択基準（続き）

項目	国内：4827-002 試験	海外：20090062 試験
結核検査	事前検査時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当する患者 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められない ・クォンティフェロン検査若しくは又は T-SPOT 検査それらの再検査が陽性の場合、治験薬投与開始前 3 週より抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している	治験薬投与開始前 30 日以内のツベルクリン反応が陰性の患者（ツベルクリン反応は、検査後 48~72 時間に 5 mm 以上の硬結が認められた場合に陽性と判定した。ただし、ツベルクリン反応が陽性（硬結：14 mm 以下）の患者のうち、BCG 接種歴があり、過去 1 年以内のクォンティフェロン検査が陰性であり、結核ワークシートで症状が認められず、胸部レントゲンが陰性の場合は登録可能とした。）

除外基準についても被験者の安全に配慮し、2 試験でほぼ共通した基準を設けた。主な除外基準を表 2.7.3.3-2に示した。

表2.7.3.3-2 主な除外基準

乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬物由来の乾癬（β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者
事前検査時に治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある湿疹等の乾癬以外の皮膚疾患を有する患者
治験薬投与開始前 14 日以内に下記のいずれかの療法を実施した患者 ・UVB 療法 ・タクロリムス等のカルシニューリン阻害薬による外用薬治療 ・ビタミン A 製剤、活性型ビタミン D_3 製剤又は活性型ビタミン D_3 アナログ製剤等による外用薬治療 ・weak から strong に分類されるステロイド外用薬治療（ただし、頭皮、腋窩、鼠径に対しての使用は除く）
治験薬投与開始前 28 日以内に下記のいずれかの療法を実施した患者 ・乾癬に対する全身療法（ビタミン A 製剤、カルシニューリン阻害薬、MTX、ステロイド剤等） ・UVA 療法 ・PUVA 療法 ・レチノイドの経口投与 [a] ・strongest 又は very strong に分類されるステロイド外用薬治療 ・アントラリン [a] ・タール療法 [b]
治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に下記のいずれかの薬剤を投与された患者 ・アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アレファセプト [a]、セルトリズマブ [a] ・生ワクチン
治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に抗 IL-12/IL-23 抗体製剤（ウステキヌマブ、ABT-874 等）を投与された患者 [a]
治験薬投与開始前 6 ヵ月以内にウステキヌマブを投与された患者 [b]
過去にウステキヌマブを投与された患者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者
過去に抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者
エファリズマブ又はリツキシマブの投与経験がある患者 [a]

a：20090062 試験のみ
b：4827-002 試験のみ

■被験者の内訳

4827-002 試験及び 20090062 試験における被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-3及び表 2.7.3.3-4に示した。4827-002 試験では、プラセボ群 38 名、KHK4827 70 mg Q2W 群 39 名、140 mg Q2W 群 37 名、210 mg Q2W 群 37 名が無作為に割り付けられ、すべての被験者に治験薬が投与された。一方、20090062 試験ではプラセボ群 38 名、KHK4827 70 mg Q2W 群 39 名、140 mg Q2W 群 39 名、

210 mg Q2W 群 40 名が無作為に割り付けられ、それぞれ 37 名、38 名、39 名、40 名に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後、4827-002 試験ではプラセボ群 4 名（10.5%）及び 70 mg Q2W 群 2 名（5.1%）が治験を中止したため、プラセボ群 34 名（89.5%）、70 mg Q2W 群 37 名（94.9%）、140 mg Q2W 群 37 名（100%）、210 mg Q2W 群 37 名（100%）が Week 12 を完了した。また、20090062 試験ではプラセボ群 6 名（15.8%）、70 mg Q2W 群 2 名（5.1%）、140 mg Q2W 群 1 名（2.6%）、210 mg Q2W 群 3 名（7.5%）が治験を中止したため、それぞれプラセボ群 32 名（84.2%）、70 mg Q2W 群 37 名（94.9%）、140 mg Q2W 群 38 名（97.4%）、210 mg Q2W 群 37 名（92.5%）が治験を完了した。

表2.7.3.3-3 被験者の内訳（4827-002 試験）

Number of subjects（%）

			KHK4827			
	Total	Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	Total
Consented	172					
Ineligible/Dropout	21					
Randomized	151	38	39	37	37	113
Discontinued prior to Study Drug	0	0	0	0	0	0
Received Study Drug	151 (100.0)	38 (100.0)	39 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	113 (100.0)
Discontinued	6 (4.0)	4 (10.5)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
Reason:						
Patient request	2	1	1	0	0	1
An unacceptable AE	2	1	1	0	0	1
Other	2	2	0	0	0	0
Discontinued by Visit:						
Day 1 ~ Week 12	6	4	2	0	0	2
Week 13 ~ Week 16	0	0	0	0	0	0
Completed	145 (96.0)	34 (89.5)	37 (94.9)	37 (100.0)	37 (100.0)	111 (98.2)
Completed by Visit:						
Week 12	145	34	37	37	37	111
Enrolled into 4827-003	145	34	37	37	37	111
Week 16	0	0	0	0	0	0

Percentage is based on the number of subjects who were randomized

表2.7.3.3-4 被験者の内訳（20090062 試験）

Number of subjects（%）

	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
Subjects randomized	38	39	39	40	42	160
Subjects who received investigational product	37（97.4）	38（97.4）	39（100.0）	40（100.0）	41（97.6）	158（98.8）
Subjects who completed investigational product	33（86.8）	38（97.4）	39（100.0）	37（92.5）	40（95.2）	154（96.3）
Subjects who discontinued investigational product	4（10.5）	0（0）	0（0）	3（7.5）	1（2.4）	4（2.5）
Subjects who completed study	32（84.2）	37（94.9）	38（97.4）	37（92.5）	40（95.2）	152（95.0）
Subjects who completed week 16 of study evaluation	35（92.1）	38（97.4）	38（97.4）	37（92.5）	40（95.2）	153（95.6）
Subjects who did not roll over to the extension study	2（5.3）	2（5.1）	2（5.1）	2（5.0）	0（0）	6（3.8）
Subjects who rolled over to the extension study	33（86.8）	36（92.3）	36（92.3）	35（87.5）	40（95.2）	147（91.9）
before Week 22	25（65.8）	32（82.1）	29（74.4）	31（77.5）	34（81.0）	126（78.8）
at or after Week 22	8（21.1）	4（10.3）	7（17.9）	4（10.0）	6（14.3）	21（13.1）
Subjects who completed week 22 of study evaluation	4（10.5）	3（7.7）	7（17.9）	4（10.0）	4（9.5）	18（11.3）
Subjects who discontinued study	6（15.8）	2（5.1）	1（2.6）	3（7.5）	2（4.8）	8（5.0）
Subjects who discontinued study before week 16	3（7.9）	1（2.6）	1（2.6）	3（7.5）	2（4.8）	7（4.4）
Ineligibility determined	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
Protocol deviation	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
Adverse event	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
Full consent withdrawn	2（5.3）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
Administrative decision	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
Subjects who discontinued study at or after week 16	3（7.9）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
Protocol deviation	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Full consent withdrawn	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Administrative decision	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）

Completing the study defined as completing16 weeks of study evaluations if enrolling into extension study prior to week 22, or completing 22 weeks of study evaluations
Completing week 16 is defined as completing the study, or completing PASI (the core efficacy measurement) on or after day 99 if not completing the study
Completing week 22 is defined as completing the study and completing PASI measurement on or after day 134
Number of subjects screened: 285

■人口統計学的及び他の基準値の特性

4827-002試験及び20090062試験で各群に割り付けられた被験者における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-5に示した。

性別は、4827-002試験及び20090062試験の順（以下同様）に、女性が12.8~28.9%及び28.2~43.6%、男性が71.1~87.2%及び56.4~71.8%であり、4827-002試験で男性比率が高い傾向にあった。年齢は43.4~46.6歳（平均値、以下同様）及び41.8~44.0歳と同様であったが、65歳以上の割合が7.7~10.8%及び2.5~7.9%と4827-002試験で高い傾向にあった。身長（中央値）、体重（中央値）、BMI（平均値）はそれぞれ166.3~168.9 cm、71.5~75.0 kg、26.02~27.54 kg/m^2、及び170.0~176.3 cm、86.7~93.2 kg、29.30~30.82 kg/m^2であり、いずれも20090062試験で高く、体重100 kg超の被験者割合が2.6~15.4%及び18.4~35.9%と20090062試験で高かった。関節症性乾癬と診断された被験者は24名（15.9%）及び38名（24.4%）であり、20090062試験で多かった。

疾患に関して、乾癬の罹患期間は13.3~16.9年及び17.1~20.7年と、20090062試験で長い傾向にあった。前治療に関して、生物学的製剤の使用歴ありの被験者の割合は7.9~13.5%及び25.6~40.0%と20090062試験で高かった。非生物学的製剤での全身療法又は光線療法の使用歴あ

りの被験者の割合は、74.4~89.5%及び 66.7~79.5%と 2 試験で同様であった。PASI スコアは 24.0~28.5 及び 18.8~20.6、BSA は 37.8~43.7%及び 23.5~25.0%と、いずれも 4827-002 試験で高い傾向にあった。なお、sPGA スコアの分布に顕著な違いは認められなかった。

以上のように、4827-002 試験と 20090062 試験の被験者背景の比較において、男女比、体重、身長、乾癬の罹患期間、生物学的製剤の使用歴、PASI スコア、BSA に若干の差が認められたが、いずれも大きな差ではなく、試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

表2.7.3.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-002 試験及び 20090062 試験）

		4827-002				20090062			
			KHK4827				KHK4827		
		Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W
		N = 38	N = 39	N = 37	N = 37	N = 38	N = 39	N = 39	N = 40
Sex	Female	11 (28.9)	5 (12.8)	7 (18.9)	8 (21.6)	16 (42.1)	17 (43.6)	11 (28.2)	15 (37.5)
	Male	27 (71.1)	34 (87.2)	30 (81.1)	29 (78.4)	22 (57.9)	22 (56.4)	28 (71.8)	25 (62.5)
Age (yrs)	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	46.6	43.4	46.4	46.4	41.8	42.1	44.0	42.1
	SD	10.8	11.8	13.2	11.8	14.4	11.1	11.7	12.2
	Min	31	23	24	24	23	25	21	23
	Median	43.0	41.0	45.0	45.0	37.5	42.0	45.0	41.0
	Max	70	69	69	68	69	70	65	65
	< 65	34 (89.5)	36 (92.3)	33 (89.2)	34 (91.9)	35 (92.1)	38 (97.4)	38 (97.4)	39 (97.5)
	>= 65	4 (10.5)	3 (7.7)	4 (10.8)	3 (8.1)	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)
Height (cm)	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	166.17	168.08	167.28	166.06	172.11	171.04	172.74	174.23
	SD	7.51	6.94	8.47	9.34	7.29	9.14	11.58	10.15
	Min	146.2	150.4	151.0	144.2	155.0	155.0	147.0	147.5
	Median	166.30	168.00	168.00	168.90	171.73	170.00	172.72	176.25
	Max	179.8	181.3	182.2	180.5	189.0	187.0	204.0	191.0
Weight (kg)	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	72.16	78.15	73.61	72.59	86.89	88.82	92.40	90.36
	SD	15.16	21.09	15.19	15.90	20.58	21.99	23.67	20.36
	Min	44.5	47.3	45.8	38.6	46.0	48.8	45.0	54.8
	Median	72.70	75.00	72.00	71.50	86.69	88.18	93.18	87.45
	Max	102.5	144.3	118.0	120.0	144.8	147.7	144.1	144.0
	<= 75	21 (55.3)	20 (51.3)	21 (56.8)	24 (64.9)	11 (28.9)	13 (33.3)	8 (20.5)	11 (27.5)
	> 75 - 90	11 (28.9)	8 (20.5)	11 (29.7)	9 (24.3)	13 (34.2)	8 (20.5)	8 (20.5)	11 (27.5)
	> 90 - 100	5 (13.2)	5 (12.8)	3 (8.1)	3 (8.1)	7 (18.4)	5 (12.8)	9 (23.1)	5 (12.5)
	> 100	1 (2.6)	6 (15.4)	2 (5.4)	1 (2.7)	7 (18.4)	13 (33.3)	14 (35.9)	13 (32.5)
BMI (kg/m^2)	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	26.02	27.54	26.26	26.34	29.30	30.27	30.82	29.81
	SD	4.68	6.83	4.84	5.63	6.75	7.13	7.02	6.64
	Min	17.8	18.1	17.9	15.7	17.5	20.0	17.6	20.5
	Median	26.00	26.70	25.70	24.80	28.22	28.83	29.96	28.14
	Max	38.4	49.9	41.8	40.6	48.0	50.8	49.0	42.6
	< 25	15 (39.5)	12 (30.8)	17 (45.9)	19 (51.4)	9 (23.7)	11 (28.2)	6 (15.4)	11 (27.5)
	25 - < 30	16 (42.1)	17 (43.6)	14 (37.8)	10 (27.0)	16 (42.1)	10 (25.6)	14 (35.9)	15 (37.5)
	30 - 35	6 (15.8)	5 (12.8)	4 (10.8)	5 (13.5)	5 (13.2)	10 (25.6)	10 (25.6)	5 (12.5)
	> 35	1 (2.6)	5 (12.8)	2 (5.4)	3 (8.1)	8 (21.1)	8 (20.5)	9 (23.1)	9 (22.5)
Psoriatic arthritis	Yes	7 (18.4)	6 (15.4)	6 (16.2)	5 (13.5)	7 (18.4)	8 (20.5)	11 (28.2)	12 (30.0)
	No	31 (81.6)	33 (84.6)	31 (83.8)	32 (86.5)	31 (81.6)	31 (79.5)	28 (71.8)	28 (70.0)
Psoriasis duration (yrs)	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	16.86	13.32	14.52	14.97	18.28	20.71	19.21	17.07
	SD	11.38	7.71	9.48	10.98	11.51	11.78	9.69	10.13
	Min	1.3	2.1	0.8	1.4	1.7	0.8	1.8	2.0
	Median	15.90	13.00	14.20	12.00	15.00	20.00	17.00	15.00
	Max	52.2	31.1	32.1	43.3	51.0	43.0	37.0	37.0

N: Number of subjects in the FAS
The percentage is shown in the parenthesis.
BMI (kg/m^2) = Weight (kg) / (Height (m))^2

表2.7.3.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-002 試験及び 20090062 試験）（続き）

		4827-002				20090062			
			KHK4827				KHK4827		
		Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W
		N = 38	N = 39	N = 37	N = 37	N = 38	N = 39	N = 39	N = 40
Prior biologics	Yes	3 (7.9)	5 (12.8)	3 (8.1)	5 (13.5)	12 (31.6)	13 (33.3)	10 (25.6)	16 (40.0)
	No	35 (92.1)	34 (87.2)	34 (91.9)	32 (86.5)	26 (68.4)	26 (66.7)	29 (74.4)	24 (60.0)
Prior systemic or phototherapy	Yes	34 (89.5)	29 (74.4)	30 (81.1)	28 (75.7)	32 (84.2)	33 (84.6)	29 (74.4)	35 (87.5)
	No	4 (10.5)	10 (25.6)	7 (18.9)	9 (24.3)	6 (15.8)	6 (15.4)	10 (25.6)	5 (12.5)
Prior systemic (non biologic) or phototherapy	Yes	34 (89.5)	29 (74.4)	30 (81.1)	28 (75.7)	28 (73.7)	31 (79.5)	26 (66.7)	29 (72.5)
	No	4 (10.5)	10 (25.6)	7 (18.9)	9 (24.3)	10 (26.3)	8 (20.5)	13 (33.3)	11 (27.5)
Baseline PASI Score	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	23.97	27.58	28.53	27.98	18.94	18.76	19.41	20.57
	SD	8.90	11.61	10.77	14.35	5.94	5.70	8.02	7.77
	Min	12.0	12.2	13.8	12.5	12.0	12.2	12.0	12.0
	Median	22.35	26.40	25.80	26.00	17.20	17.40	17.10	19.10
	Max	55.5	58.8	55.0	69.2	38.6	37.2	54.2	46.8
Baseline sPGA Score	2	5 (13.2)	1 (2.6)	2 (5.4)	4 (10.8)	0	2 (5.1)	4 (10.3)	2 (5.0)
	3	19 (50.0)	18 (46.2)	18 (48.6)	17 (45.9)	27 (71.1)	22 (56.4)	19 (48.7)	19 (47.5)
	4	14 (36.8)	18 (46.2)	15 (40.5)	15 (40.5)	8 (21.1)	14 (35.9)	14 (35.9)	16 (40.0)
	5	0	2 (5.1)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (5.3)	0	2 (5.1)	3 (7.5)
Baseline BSA	n	38	39	37	37	38	39	39	40
	Mean	37.8	39.7	42.7	43.7	23.5	24.1	24.9	25.0
	SD	21.5	21.2	21.2	26.0	12.8	12.8	16.9	15.5
	Min	12	10	12	10	10	10	10	10
	Median	30.0	35.0	40.0	36.0	20.0	21.0	20.0	21.4
	Max	81	95	83	95	60	70	88	77

N: Number of subjects in the FAS
The percentage is shown in the parenthesis.
sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

（2）有効性の類似性

■主要評価項目の比較

4827-002 試験及び 20090062 試験では、いずれも主要評価項目は Week 12 の PASI スコア改善率とした。Week 12 における PASI スコア改善率について投与群別に基本統計量を算出し、表 2.7.3.3-6に示した。また、PASI スコア改善率の平均値を 95%CI とともに図 2.7.3.3-1に示した。

4827-002 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 9.43±45.44%（平均値±標準偏差、以下同様）、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、37.68±46.81%、82.23±28.14%、96.76±7.38%であり、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高かった（p<0.001）（2.7.6.7）。

20090062 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 15.98±26.96%であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、45.05±41.73%、85.93±22.46%、86.29±27.62%であった。

また、PASI スコア改善率の平均値を 95%CI とともに図示したところ、プラセボ群、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群のいずれにおいても、Week 12 における PASI スコア改善率の平均値に試験間で顕著な差は認められず、95%CI は重なっていた。

以上のように、4827-002 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率を指標とした、プラセボ群に対する各 KHK4827 群の有効性が検証された。更に、4827-002 試験と 20090062 試験における用量反応関係が類似していることが示された。これらの結果から、ブリッジング試験で

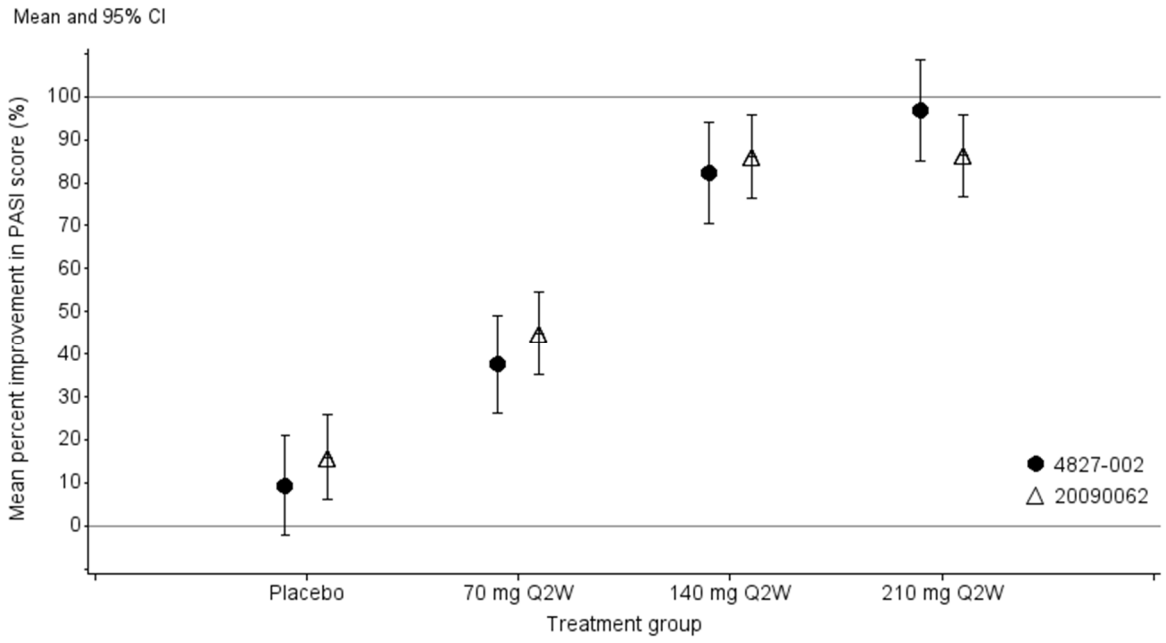
ある 4827-002 試験の有効性はブリッジング対象試験である 20090062 試験と類似していることが示された。

表2.7.3.3-6 Week 12 における PASI スコア改善率（BVCF）（4827-002 試験、20090062 試験）

	4827-002				20090062			
		KHK4827				KHK4827		
	Placebo N = 38	70 mg Q2W N = 39	140 mg Q2W N = 37	210 mg Q2W N = 37	Placebo N = 38	70 mg Q2W N = 39	140 mg Q2W N = 39	210 mg Q2W N = 40
Percent PASI Improvement（%）								
n	38	39	37	37	38	39	39	40
Mean	9.43	37.68	82.23	96.76	15.98	45.05	85.93	86.29
SD	45.44	46.81	28.14	7.38	26.96	41.73	22.46	27.62
Min	-146.6	-126.1	3.3	65.3	-43.8	-65.3	12.4	0.0
Median	10.60	36.30	95.90	100.00	11.80	53.70	96.30	100.00
Max	90.1	100.0	100.0	100.0	70.4	100.0	100.0	100.0
95%CI	(-2.10, 20.96)	(26.30, 49.06)	(70.54, 93.91)	(85.08, 108.45)	(6.18, 25.77)	(35.38, 54.71)	(76.26, 95.59)	(76.74, 95.84)

N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at Week 12, after imputation
95%CI (Confidence Interval) is based on an ANOVA model.
Baseline value carried forward (BVCF) is used to impute missing data.

図2.7.3.3-1 Week 12 における PASI スコア改善率（BVCF）（Mean and 95%CI）（4827-002 試験、20090062 試験）



95%CI (Confidence Interval) is based on an ANOVA model.
Baseline value carried forward (BVCF) is used to impute missing data.

■主要評価項目に関する部分集団解析

PASI スコア改善率について、4827-002 試験及び 20090062 試験ごとに、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析した（5.3.5.3-8 Table 5.3.5.3.3.3-002）。

両試験ともに、いずれの部分集団においても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して高い PASI スコア改善率を示した。

性別、年齢、身長、乾癬に対する全身療法又は光線療法の治療歴の有無に関しては、両試験ともにKHK4827の有効性に影響は認められなかった。

体重はKHK4827の有効性への影響が認められた。4827-002試験では、体重100 kg以下の被験者（体重75 kg以下、75 kg超から90 kg以下、90 kg超100 kg以下の3区分）では、70 mg Q2W群、140 mg Q2W群、210 mg Q2W群でのPASIスコア改善率がそれぞれ20.94~55.67%、75.97~88.43%、94.34~99.53%であったのに対し、100 kg超の被験者ではそれぞれ−3.38%、58.35%、65.30%と低かった。同様に、20090062試験でも、体重100 kg以下の被験者では、PASIスコア改善率がそれぞれ39.66~84.75%、94.96~99.86%、76.68~99.12%であったのに対し、100 kg超の被験者ではそれぞれ6.97%、65.85%、78.92%であった。また、BMIについてKHK4827の有効性への影響が両試験で同様に認められた。いずれの試験でも、70 mg Q2W群では30 kg/m^{2}以上の被験者で、140 mg Q2W群及び210 mg Q2W群では35 kg/m^{2}超の被験者でPASIスコア改善率が低くなる傾向が認められた。

関節症状の有無では、4827-002試験の210 mg Q2W群では影響は認められなかったが、70 mg Q2W群及び140 mg Q2W群では、関節症状ありの被験者のPASIスコア改善率はそれぞれ−3.27%及び61.57%、関節症状なしの被験者は45.12%及び86.23%であり、関節症状ありの被験者でPASIスコア改善率が低かった。一方、20090062試験ではいずれの群も影響は認められなかった。

生物学的製剤の使用歴は、両試験ともに70 mg Q2W群で使用歴ありの被験者でPASIスコア改善率が若干低かったものの、140 mg Q2W群及び210 mg Q2W群では影響は認められなかった。

その他、両試験ともに70 mg Q2W群で、ベースライン時のPASIスコアが中央値（20.4）超の被験者及びベースライン時のBSAが中央値（25）超の被験者でのPASIスコア改善率が若干低かったものの、140 mg Q2W群及び210 mg Q2W群では影響は認められなかった。

先に述べたとおり、4827-002試験と20090062試験の被験者背景の比較では、男女比、体重、身長、乾癬の罹患期間、生物学的製剤の使用歴、PASIスコア、BSAに若干の差が認められた（2.7.3.3 3）（1））。部分集団解析で検討した結果から、体重については100 kg超の被験者でKHK4827の有効性が低くなる傾向が認められた。今回、体重100 kg超の被験者の割合は4827-002試験に比べて20090062試験で高かったものの、試験全体に影響するほどの差異ではなく、主要評価項目としたPASIスコア改善率は2試験で同様の結果が得られた。

■その他の主な評価項目

<u>Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応</u>

4827-002試験では、Week 12におけるPASI 50/75/90/100反応割合は、プラセボ群でそれぞれ18.4%、7.9%、2.6%、0%であった。70 mg Q2W群では、それぞれ35.9%、25.6%、15.4%、2.6%、140 mg Q2W群ではそれぞれ83.8%、78.4%、64.9%、35.1%、210 mg Q2W群ではそれぞれ100%、94.6%、91.9%、59.5%であった。Week 12におけるPASI 50/75/90/100反応割合は、いずれのKHK4827群においてもプラセボ群と比較して高く、KHK4827の投与量に依存して各反応割合は上昇した（2.7.6.7）。

20090062試験では、Week 12において、プラセボ群ではPASI 50反応割合は15.8%、PASI 75/90/100反応割合は0%であった。PASI 75反応割合は、70 mg Q2W群で33.3%であったが、140 mg Q2W群、210 mg Q2W群ではそれぞれ76.9%、82.5%と高値であった。各KHK4827群のPASI 50及び90反応割合についても、70 mg Q2W群と比較して140 mg Q2W群、210 mg Q2W

群で高値であった。PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W 群で 62.5%と、他の KHK4827 群（10.3~38.5%）と比較して高かった（2.7.6.8）。

2 試験ともに、PASI 反応割合はいずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して高く、210 mg Q2W 群での PASI 50/75/90/100 反応割合が最も高かった。

Week 12 における sPGA

4827-002 試験では、Week 12 における sPGA 0/1 及び sPGA 0 の割合は、プラセボ群でそれぞれ 5.3%及び 0%、70 mg Q2W 群でそれぞれ 25.6%及び 2.6%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 78.4%及び 43.2%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 94.6%及び 70.3%であった。sPGA 0/1 及び sPGA 0 の割合は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して高く、KHK4827 の投与量に依存して高値を示した（2.7.6.7）。

20090062 試験では、Week 12 における sPGA 0/1 及び sPGA 0 の割合は、プラセボ群でそれぞれ 2.6%及び 0%、70 mg Q2W 群でそれぞれ 25.6%及び 10.3%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 84.6%及び 41.0%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 80.0%及び 62.5%であった。sPGA 0 の割合は、他の KHK4827 群と比較して 210 mg Q2W 群で高かった（2.7.6.8）。

2 試験ともに、sPGA 0/1 及び sPGA 0 の割合はいずれの KHK4827 群でもプラセボ群に比較して高く、sPGA 0 の割合は 210 mg Q2W 群で最も高かった。

Week 12 における BSA 変化量

4827-002 試験では、Week 12 におけるベースライン時からの BSA の変化量は、プラセボ群で 0.21±14.71%であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 10.54±20.59%、30.73±20.37%、39.01±23.50%であった。Week 12 における BSA 変化量は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して高く、投与量に依存して高値を示した（2.7.6.7）。

20090062 試験では、Week 12 における BSA の変化量について、プラセボ群では 0.9±9.7%であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 9.2±11.2%、21.1±16.9%、22.1±15.0%であった（2.7.6.8）。

2 試験ともに、BSA の変化量はいずれの KHK4827 群でもプラセボ群に比較して高く、70 mg Q2W 群よりも 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で高かった。

SF-36

4827-002 試験では、Week 4 から Week 12 における SF-36 の Physical Component Summary の変化量は、プラセボ群で−0.95±8.80~1.42±8.33 であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 1.81±15.30~3.09±10.92、3.69±12.09~4.36±14.06、4.92±13.64~8.09±16.58 であった。Week 4 から Week 12 における SF-36 の Mental Component Summary の変化量は、プラセボ群で−2.11±8.21~−1.05±9.55 であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 1.85±6.66~2.44±5.74、7.02±11.44~8.94±10.10、2.75±6.35~5.00±6.85 であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して SF-36 のサマリースコアは改善を示した。

20090062 試験では、SF-36 に関して、Mental Component Score は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群の被験者で Week 4~12 まで改善が認められた。Physical Component Score についても同様にいずれの群でも Week 4~12 に改善が認められた。Week 4 から Week 12 における SF-36 の Physical Component Summary の変化量は、プラセボ群で 1.1±4.1~1.9±5.0 であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 1.1±8.2~2.0±8.5、2.4±9.3~4.2±6.8、1.7±8.4~4.4±8.0 であった。Week 4 から Week 12 における SF-36 の Mental Component Summary の変化量は、プラ

セボ群で 0.2±7.5~1.7±12.2 であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 3.0±8.7~3.4±9.5、3.9±8.8~5.8±9.9、2.9±10.4~5.1±11.9 であった。Mental Component Score 及び Physical Component Score の変化量では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で Week 8 又は Week 12 において一般的な改善が認められた。

DLQI

4827-002 試験では、各評価時点の DLQI 合計スコアについて、いずれの投与群でも DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値に経時的な変動は認められず、プラセボ群では −2.0~−1.2、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ−3.1~−2.1、−8.9~−8.4、−9.0~−7.9 で推移した。ベースラインから 5 点以上低下（改善）又は合計スコアが 0 点になった場合を DLQI response としたときに、DLQI response を認めた被験者の割合は、プラセボ群、70 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群では経時的に上昇し、Week 12 にはそれぞれ 32.4%、45.9%、83.8%であった。また 140 mg Q2W 群では DLQI response を認めた被験者の割合は、Week 4 から Week 12 にかけて 80%前後で推移した。

20090062 試験では、DLQI に関して、各 KHK4827 群で Week 4~12 において合計スコアが低下し、改善が認められた。また、Week 12 における DLQI response を認めた被験者の割合は、プラセボ群、70 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 59.0%、82.1%、85.0%であった。140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では、Week 4~12 においておおむね 70%以上の被験者に DLQI response が認められた。

（3）安全性の類似性

4827-002 試験と 20090062 試験の安全性の比較の詳細は、2.7.4.2.1 に記載した。

4827-002 試験と 20090062 試験における有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった。また、事象別の比較においても、4827-002 試験と 20090062 試験で発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった。このことから、両試験における安全性プロファイルの類似性が確認された。

（4）薬物動態

4827-002 試験と 20090062 試験の薬物動態の比較の詳細は、2.7.2.3.3 に記載した。

4827-002 試験と 20090062 試験において、KHK4827 を 2 週間ごとに反復 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は類似していた。このことから、両試験における KHK4827 の薬物動態の類似性が確認された。

（5）結論

4827-002 試験及び 20090062 試験の試験結果より、4827-002 試験においてプラセボ群に対する KHK4827 群の有効性が検証されたこと、かつ 2 試験の有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことから、ブリッジングが成立したと判断した。

上述したように、KHK4827 は内因性及び外因性民族的要因による影響は受けにくいと考えられること、並びにブリッジング戦略で実施したブリッジング試験とブリッジング対象試験の有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことからブリッジングが成立したと判断でき、海外臨床データを日本人に外挿し、国内申請における臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

2.7.3.3.1.1.1 第 III 相二重盲検比較試験

1）選択基準及び除外基準

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象疾患として実施した第 III 相二重盲検比較試験の 3 試験では、共通した選択基準を用いた。主な選択基準を表 2.7.3.3.1.1.1-1に示した。

表2.7.3.3.1.1.1-1 主な選択基準（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験共通）

年齢が 18 歳以上 75 歳以下
6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（治験責任医師が形態学的な変化又は重大な再燃がないと判断した患者）
治験責任医師が生物学的製剤の対象であると判断した患者
事前検査時及びベースライン時に、BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上の患者
妊娠可能な女性患者では、事前検査時の血清妊娠検査結果が陰性であり、ベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性であった者
結核の既往がない患者
事前検査時にツベルクリン反応又はクォンティフェロン検査が陰性である患者。ただし、ツベルクリン反応陽性患者のうち、BCG 接種歴がある又はクォンティフェロン検査が陰性の場合は登録可能とした。また、BCG 接種歴がないツベルクリン反応陽性患者、クォンティフェロン陽性又は不確定の患者のうち、結核ワークシートで症状が認められず、十分な予防法を完了し、直近の予防処置後に結核患者と接触しておらず、治験薬投与前 3 ヵ月以内に実施した胸部レントゲン検査が陰性の場合は登録可能とした。

除外基準についても被験者の安全に配慮し、3 試験でほぼ共通した基準を設けた。主な除外基準を表 2.7.3.3.1.1.1-2に示した。

表2.7.3.3.1.1.1-2 主な除外基準（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験共通）

事前検査時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬若しくは薬剤性乾癬と診断された患者、又は治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者
活動性の感染症を有する患者又は以下に該当する患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に抗生物質の全身投与が必要な活動性感染症に罹患した患者 ・ 治験薬投与開始前 8 週間以内に入院又は抗生物質の IV 投与を要する重大な感染症に罹患した患者 ・ 治験責任医師が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症に罹患した患者
治験責任医師が、臨床的に重大であり、コントロール不良と判断した全身疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）の合併症を有する患者
クローン病の既往歴を有する患者
B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往歴を有する患者
治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が認められた患者
以下の外用剤の治療を受けた患者 ・治験薬投与開始前 28 日以内に Class I 又は II のステロイド剤又はアントラリン／ジトラノール ・治験薬投与開始前 14 日以内に他の外用剤（顔面、腋窩及び鼠径部で許可されている Class III 以下の弱いステロイド剤、無刺激性の皮膚軟化剤（α 又は β ヒドロキシ酸を含まないもの）及びステロイドを含まないシャンプーを除く）
治験薬投与開始前 28 日以内に、UVA 療法（ソラレンの併用を問わない）、UVB 療法、エキシマレーザー、経口レチノイド、MTX、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤の全身投与、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、フマル酸エステル、経口又は非経口（筋肉内又は関節内投与を含む）ステロイド剤（ただし、推奨用量内のステロイド剤の耳、鼻、眼内又は吸入投与は許可）、乾癬に対する他の非生物学的製剤の全身療法のいずれかを使用した患者
治験薬投与開始前 28 日以内に、生ワクチンを投与された患者
抗 IL-17 生物学的製剤の投与経験がある患者、治験薬投与開始前 12 週間以内に他の免疫系に影響を及ぼす治験薬又は市販薬を投与された患者
他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は治験終了後 30 日経過していない患者、他の治験薬を投与されている患者

2）被験者の内訳

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、3 試験併合の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1.1-3 に示した。

導入期において、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、3 試験併合の順（以下、同様）に、それぞれ 661 名、1831 名、1881 名、4373 名が無作為割付けされた。そのうち、治験薬投与が開始されたのは、それぞれ 661 名（100%）、1828 名（99.8%）、1874 名（99.6%）、4363 名（99.8%）であり、導入期を完了した被験者は、それぞれ 633 名（95.8%）、1776 名（97.0%）、1816 名（96.5%）、4225 名（96.6%）であった。

20120102 試験では、導入期を完了した 633 名のうち、628 名が休薬／再投与期に移行し、そのうち 283 名が再度無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。休薬／再投与期で再割付けの対象とならなかった残りの 345 名のうち、344 名に 210 mg が 2 週に 1 回 SC 投与された。休薬／再投与期を完了した被験者は、再割付けされた被験者で 127 名（44.9%）、再割付けされずに 210 mg を投与した被験者では 288 名（83.5%）であった。

維持期において、20120103 試験、20120104 試験、2 試験併合の順（以下、同様）に、それぞれ 1758 名（99.9%）、1791 名（99.6%）、2955 名（99.7%）に治験薬が投与され、それぞれ 852 名（48.4%）、906 名（50.4%）、1209 名（40.8%）が維持期を完了した。各試験で Week 52 までに効果不十分により約半数の被験者がレスキュー投与期に移行しており、2 試験併合で 1660 名（56.0%）がレスキュー投与期に移行した。なお、Week 52 までにレスキュー投与に移行した被験者の割合が高かった投与群は、140 mg Q8W 群及び 140 mg Q4W 群で、それぞれ 88.6%及び

83.0%であった。一方、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、ウステキヌマブ群はそれぞれ 47.4%、29.7%、46.3%であった（5.3.5.3-2 Table 14-1.1.2）。

治験薬投与後に中止した被験者では、導入期（3 試験）及び維持期（20120103 試験及び 20120104 試験）では「同意撤回」による中止が最も多く、それぞれの期全体で 1.2%及び 1.1%であった。

表2.7.3.3.1.1.1-3　被験者の内訳（海外第 III 相臨床試験及び 3 試験併合）

Category	Study 20120102	Study 20120103	Study 20120104	All phase 3 studies
Induction Phase, n (%)				
Randomized, n	661	1831	1881	4373
Received investigational product	661 (100.0)	1828 (99.8)	1874 (99.6)	4363 (99.8)
Completed phase	633 (95.8)	1776 (97.0)	1816 (96.5)	4225 (96.6)
Discontinued phase	33 (5.0)[a]	55 (3.0)	65 (3.5)	148 (3.4)[a]
Full consent withdrawn	10 (1.5)	21 (1.1)	22 (1.2)	51 (1.2)
Adverse event	8 (1.2)	9 (0.5)	9 (0.5)	26 (0.6)
Lost to follow-up	3 (0.5)	8 (0.4)	14 (0.7)	24 (0.5)
Withdrawal and Retreatment Phase, n (%)				
Rerandomized, n	283			
Received investigational product	283 (100.0)			
Completed withdrawal and retreatment phase	127 (44.9)			
Entered retreatment phase[b]	149 (52.7)			
Discontinued phase	7 (2.5)			
Adverse event	2 (0.7)			
Lost to follow-up	2 (0.7)			
Non-rerandomized subjects, n	345			
Received investigational product	344 (99.7)			
Completed phase	288 (83.5)			
Discontinued phase	55 (15.9)			
Requirement for alternative therapy	16 (4.6)			
Full consent withdrawn	11 (3.2)			
Other	10 (2.9)			
Maintenance				
Enrolled, n		1760	1799	2964[d]
Received investigational product		1758 (99.9)	1791 (99.6)	2955 (99.7)
Completed maintenance phase		852 (48.4)	906 (50.4)	1209 (40.8)
Entered rescue phase through week 52[c]		833 (47.3)	827 (46.0)	1660 (56.0)
Discontinued maintenance phase		73 (4.1)	61 (3.4)	90 (3.0)
Full consent withdrawn		21 (1.2)	22 (1.2)	33 (1.1)
Adverse event		15 (0.9)	12 (0.7)	19 (0.6)
Lost to follow-up		9 (0.5)	10 (0.6)	15 (0.5)
Long-term Extension (continued study after week 52)				
Enrolled, n	558	1601	1656	3815

sPGA = static Physician's Global Assessment; Q2W = every 2 weeks

Note: Only most common reasons for discontinuation of study phase are summarized.

a: Five subjects in Study 20120102 were counted with both the completed and discontinued subjects during induction phase because they discontinued the study at their week 12 visit; these 5 subjects were only counted as completers in the all phase 3 total.

b: Subjects could qualify for retreatment with their induction dose with a single sPGA of ≥ 3 at or after week 16; Subjects could qualify for rescue treatment after at least 12 weeks of retreatment with inadequate response (defined as persistent sPGAs of 2 over at least a 4-week period or a single sPGA ≥ 3).

c: Subjects with inadequate response (defined as a single sPGA of ≥ 3 or persistent sPGA values of 2 over at least a 4-week period) qualified for rescue treatment with KHK4827 210 mg Q2W at or after week 16.

d: Does not include the 595 placebo subjects who rolled over to KHK4827.

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、3 試験併合の投与期及び治投与群別の被験者の内訳を図 2.7.3.3.1.1.1-1に示した。

3 試験併合の 4373 名のうち、導入期での割付けはプラセボ群が 844 名、ウステキヌマブ群（20120103 試験及び 20120104 試験のみ、以下同様）が 613 名、KHK4827 140 mg Q2W 群が 1458 名、KHK4827 210 mg Q2W 群が 1458 名であった。維持期では、KHK4827 210 mg Q2W 群が 803

名（3 試験で割付け対象外であった被験者）、ウステキヌマブ群が 590 名、20120103 試験及び 20120104 試験での再割付け群として、140 mg Q8W 群が 342 名、140 mg Q4W 群が 676 名、140 mg Q2W 群が 680 名、210 mg Q2W 群が 676 名の計 2374 名が KHK4827 群に割り付けられ、2366 名に KHK4827 が投与された（表 2.7.3.3.1.1.1-4）。そのうち、導入期及び維持期にいずれも 140 mg Q2W で投与された群（140 mg Q2W/140 mg Q2W 群）は 337 名（14.2%）、同様にいずれも 210 mg Q2W で投与された群（210 mg Q2W/210 mg Q2W 群）は 339 名（14.3%）であった。

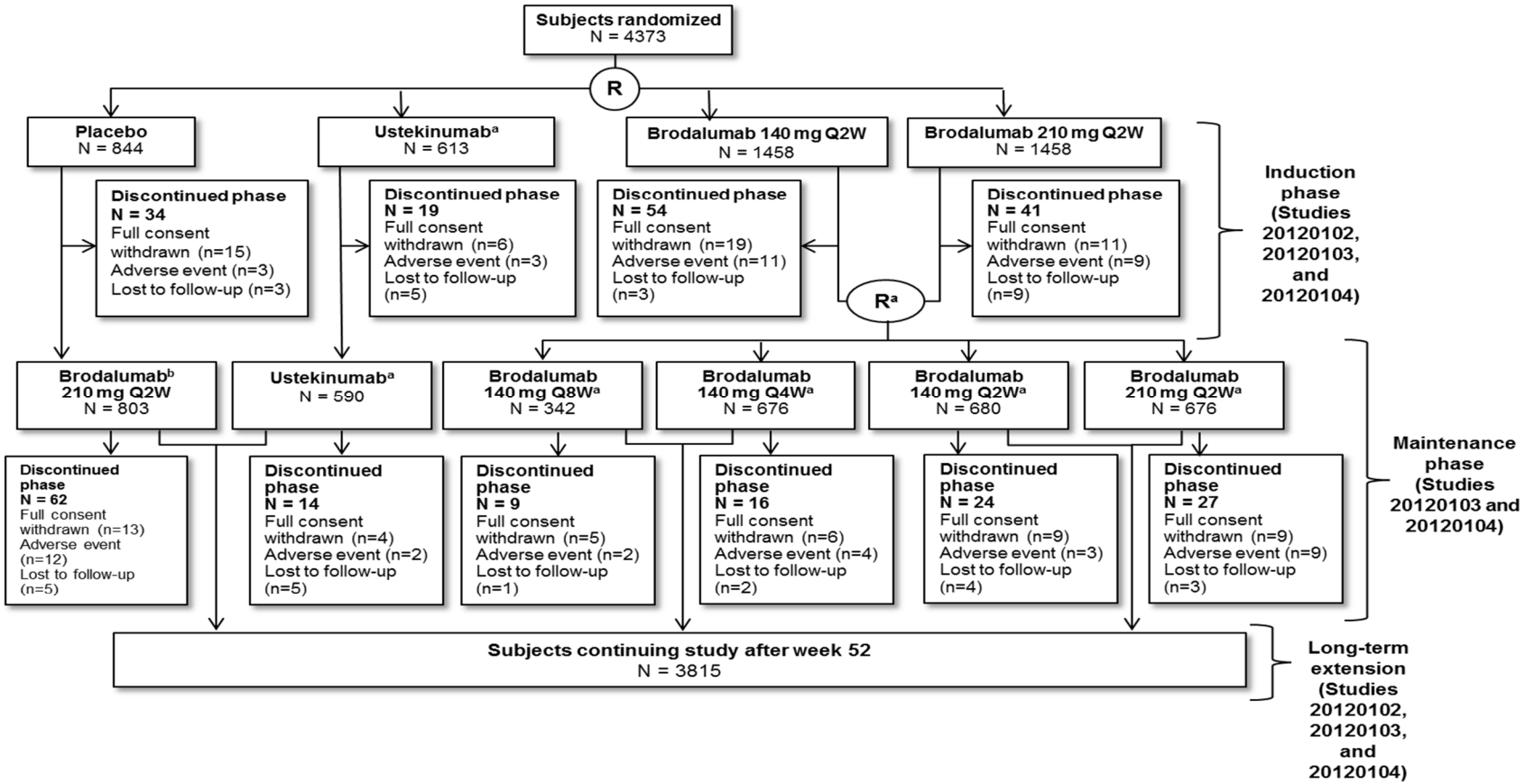
20120103 試験及び 20120104 試験での再割付け群のうち、効果不十分でレスキュー投与期に移行し KHK4827 が投与された被験者は 1343 名であった（表 2.7.3.3.1.1.1-5）。

維持期の 3 試験併合で、導入期の割付けでプラセボ群とされた 803 名は再割付けせずに 210 mg Q2W 群に移行し、そのうち 801 名に KHK4827 が 210 mg Q2W で投与された（表 2.7.3.3.1.1.1-6）。

Week 52 以降の長期投与期に移行した被験者は、3 試験併合で 3815 名であった。

また、Week 52 までにレスキュー投与に移行した被験者の割合が高かった投与群は、140 mg Q8W 群及び 140 mg Q4W 群で、それぞれ 88.6%及び 83.0%であった。一方、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、ウステキヌマブ群はそれぞれ 47.4%、29.7%、46.3%であった。

図2.7.3.3.1.1.1-1　治療期及び治療群別の被験者の内訳（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）



Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; R = randomization; Brodalumab = KHK4827
Note: Only most common reasons for discontinuation of study phase are summarized; other reasons for discontinuation are provided in 5.3.5.3-2 Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2.
[a] Studies 20120103 and 20120104 only.
[b] Non-rerandomized subjects who rolled over to brodalumab in Studies 20120102, 20120103, and 20120104.

表2.7.3.3.1.1.1-4 維持期の再割付け群における被験者の内訳 - 20120103 試験及び 20120104 試験（維持期解析対象集団：再割割付け KHK4827 投与被験者）

	KHK4827 140 mg Q2W/				KHK4827 210 mg Q2W/			
	140 mg Q8W (N = 169) n (%)	140 mg Q4W (N = 337) n (%)	140 mg Q2W (N = 339) n (%)	210 mg Q2W (N = 337) n (%)	140 mg Q8W (N = 173) n (%)	140 mg Q4W (N = 339) n (%)	140 mg Q2W (N = 341) n (%)	210 mg Q2W (N = 339) n (%)
Received investigational product	168 (99.4)	336 (99.7)	337 (99.4)	336 (99.7)	173 (100.0)	338 (99.7)	339 (99.4)	339 (100.0)
Completed maintenance phase	18 (10.7)	57 (16.9)	151 (44.5)	212 (62.9)	11 (6.4)	42 (12.4)	182 (53.4)	236 (69.6)
Entered rescue phase	146 (86.4)	271 (80.4)	173 (51.0)	110 (32.6)	157 (90.8)	290 (85.5)	149 (43.7)	91 (26.8)
Discontinued maintenance phase	5 (3.0)	9 (2.7)	14 (4.1)	15 (4.5)	4 (2.3)	7 (2.1)	10 (2.9)	12 (3.5)
Adverse event	2 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.5)
Full consent withdrawn	1 (0.6)	5 (1.5)	5 (1.5)	6 (1.8)	4 (2.3)	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (0.9)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.3)
Administrative decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requirement for alternative therapy	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects rerandomized; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; % = n/N*100

Completing the maintenance phase is defined as having a study assessment on or after study day 351 without entering rescue phase.

Discontinuation during current phase is defined as entering the phase and termination from study during that phase.

Treatment groups are defined as planned treatment for induction/maintenance phases.

表2.7.3.3.1.1.1-5 Week 52 までのレスキュー投与期における被験者の内訳 - 20120103 試験及び 20120104 試験（レスキュー投与期解析対象集団 – Week 52 までのレスキュー）

	Non-Rerandomized		Rerandomized					
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 149) n (%)	Ustekinumab / 210 mg Q2W (N = 124) n (%)	140 mg Q8W / 210 mg Q2W (N = 303) n (%)	140 mg Q4W / 210 mg Q2W (N = 561) n (%)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 322) n (%)	210 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 201) n (%)	All (N = 1387) n (%)	Total (N = 1660) n (%)
Received investigational product	138 (92.6)	124 (100.0)	295 (97.4)	540 (96.3)	313 (97.2)	195 (97.0)	1343 (96.8)	1605 (96.7)
Completed rescue phase	143 (96.0)	112 (90.3)	276 (91.1)	516 (92.0)	281 (87.3)	167 (83.1)	1240 (89.4)	1495 (90.1)
Discontinued during rescue phase	6 (4.0)	12 (9.7)	26 (8.6)	41 (7.3)	40 (12.4)	32 (15.9)	139 (10.0)	157 (9.5)
Full consent withdrawn	1 (0.7)	5 (4.0)	12 (4.0)	21 (3.7)	20 (6.2)	9 (4.5)	62 (4.5)	68 (4.1)
Requirement for alternative therapy	1 (0.7)	3 (2.4)	5 (1.7)	4 (0.7)	6 (1.9)	7 (3.5)	22 (1.6)	26 (1.6)
Other	1 (0.7)	3 (2.4)	4 (1.3)	4 (0.7)	5 (1.6)	3 (1.5)	16 (1.2)	20 (1.2)
Adverse event	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.3)	4 (0.7)	5 (1.6)	5 (2.5)	18 (1.3)	19 (1.1)
Administrative decision	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	6 (0.4)	8 (0.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.3)	5 (2.5)	9 (0.6)	9 (0.5)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.2)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Noncompliance	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects who entered rescue phase; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; % = n/N *100
Completing the rescue phase is defined as entering rescue phase and completing a study assessment on or after study day 351.
Discontinuation during current phase is defined as entering the phase and termination from study during that phase.
Treatment groups are defined as planned treatment for maintenance/rescue phases.

表2.7.3.3.1.1.1-6 非再割付け群における被験者の内訳 - 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（非再割付け群解析対象集団：KHK482 群に移行したプラセボ群の被験者）

	Study 20120102	Studies 20120103 and 20120104			Total
	Placebo / KHK4827 210 mg Q2W (N = 208) n (%)	Study 20120103 Placebo / KHK4827 210 mg Q2W (N = 297) n (%)	Study 20120104 Placebo / KHK4827 210 mg Q2W (N = 298) n (%)	Studies Combined Placebo / KHK4827 210 mg Q2W (N = 595) n (%)	Placebo / KHK4827 210 mg Q2W (N = 803) n (%)
Received investigational product	207 (99.5)	297 (100.0)	297 (99.7)	594 (99.8)	801 (99.8)
Completed phase	187 (89.9)	274 (92.3)	275 (92.3)	549 (92.3)	736 (91.7)
Discontinued during phase	18 (8.7)	22 (7.4)	22 (7.4)	44 (7.4)	62 (7.7)
Full consent withdrawn	3 (1.4)	4 (1.3)	6 (2.0)	10 (1.7)	13 (1.6)
Adverse event	4 (1.9)	3 (1.0)	5 (1.7)	8 (1.3)	12 (1.5)
Other	3 (1.4)	2 (0.7)	5 (1.7)	7 (1.2)	10 (1.2)
Requirement for alternative therapy	4 (1.9)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	8 (1.0)
Administrative decision	1 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.6)
Lost to follow-up	1 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.6)
Death	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.4)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.4)
Ineligibility determined	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)
Noncompliance	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects who were initially randomized to placebo in induction phase and entered withdrawal phase in Study 20120102 or maintenance phase in Studies 20120103 and 20120104; Q2W = every 2 weeks; % = n/N*100

Completing phase is defined as having a study assessment on or after study day 351. Discontinuation during withdrawal phase in Study 20120102 or maintenance phase in Studies 20120103 and 20120104 is defined as termination from study prior to the week 52 dose of investigational product.

Treatment group is defined as planned treatment for the induction / withdrawal phases in Study 20120102 or induction / maintenance phases in Studies 20120103 and 20120104.

3）人口統計学的及び他の基準値の特性

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.3.3.1.1.1-7及び表 2.7.3.3.1.1.1-8に示した。主な人口統計学的及び他の基準値の特性は、3 試験でほぼ共通していた。各試験各投与群での性別では男性が 66~74%と多く、乾癬の罹病期間の平均値は 17.0~20.7 年であった。中等症から重症の乾癬患者を対象とした試験に一般的な被験者の特徴及び疾患特性を有し、各投与群間でも大きな差異はなかった。

併合解析における導入期の人口統計学的及び他の基準値の特性について、KHK4827 群とプラセボ群との比較（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）を付録表 2.7.3.6-1及び表 2.7.3.6-2に、KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較（20120103 試験及び 20120104 試験）を付録表 2.7.3.6-4及び表 2.7.3.6-5に示した。併合解析における群間での比較結果は、各試験間の比較結果と一貫していた。

20120103 試験及び 20120104 試験の維持期に移行した被験者について、Week 12 における人口統計学的及び他の基準値の特性は、各試験のベースラインでの結果と同様であった（5.3.5.1-4、5.3.5.1-5）。また、併合解析でも、維持期（20120103 試験及び 20120104 試験）に移行した被験者の Week 12 における人口統計学的及び他の基準値の特性は各試験のベースラインでの結果と同様であった（5.3.5.3-2 Table14-2.1.2、Table14-2.2.2、Table14-2.1.3、Table14-2.2.3）。維持期に移行した被験者を対象とした Week 12 における疾患特性は、各投与群間で大きな差異はなかった（5.3.5.3-2 Table14-2.2.4、Table14-2.2.5）。

なお、20120102 試験では、維持期への移行時に sPGA 0 又は 1 の被験者のみ再割付けを実施したことから、20120103 試験及び 20120104 試験との維持期の併合解析には含めていない。20120102 試験での休薬期を評価した被験者での Week 12 における人口統計学的及び他の基準値の特性は、ベースラインでの結果と同様であった（5.3.5.1-3）。

表2.7.3.3.1.1.1-7 人口統計学的特性 - 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（FAS）

	Study 20120102			Study 20120103				Study 20120104			
	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	Placebo (N = 309)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 610)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612)	Ustekinumab (N = 300)	Placebo (N = 315)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 629)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 624)	Ustekinumab (N = 313)
Sex - n (%)											
Male	161 (73.2)	162 (74.0)	161 (72.5)	219 (70.9)	413 (67.7)	421 (68.8)	205 (68.3)	208 (66.0)	437 (69.5)	431 (69.1)	212 (67.7)
Female	59 (26.8)	57 (26.0)	61 (27.5)	90 (29.1)	197 (32.3)	191 (31.2)	95 (31.7)	107 (34.0)	192 (30.5)	193 (30.9)	101 (32.3)
Race - n (%)											
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.3)
Asian	8 (3.6)	10 (4.6)	8 (3.6)	12 (3.9)	25 (4.1)	19 (3.1)	12 (4.0)	9 (2.9)	27 (4.3)	20 (3.2)	12 (3.8)
Black	6 (2.7)	8 (3.7)	6 (2.7)	14 (4.5)	13 (2.1)	19 (3.1)	7 (2.3)	6 (1.9)	22 (3.5)	17 (2.7)	13 (4.2)
Multiple	NAV	NAV	NAV	1 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.7)	5 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.3)
White	202 (91.8)	196 (89.5)	203 (91.4)	273 (88.3)	557 (91.3)	551 (90.0)	271 (90.3)	294 (93.3)	569 (90.5)	565 (90.5)	280 (89.5)
Other	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	7 (2.3)	8 (1.3)	10 (1.6)	6 (2.0)	5 (1.6)	4 (0.6)	14 (2.2)	6 (1.9)
Age (years), n	220	219	222	309	610	612	300	315	629	624	313
Mean	46.9	45.8	46.3	43.7	44.8	44.5	45.4	44.2	44.6	45.2	44.8
SD	13.2	13.4	12.2	12.9	12.8	12.7	13.0	12.5	13.0	13.3	13.1
Min, Max	20, 86	19, 75	20, 75	18, 76	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75	18, 74
Age group – n (%)											
< 65 years	202 (91.8)	199 (90.9)	206 (92.8)	289 (93.5)	572 (93.8)	585 (95.6)	279 (93.0)	300 (95.2)	589 (93.6)	578 (92.6)	292 (93.3)
≥ 65 years	18 (8.2)	20 (9.1)	16 (7.2)	20 (6.5)	38 (6.2)	27 (4.4)	21 (7.0)	15 (4.8)	40 (6.4)	46 (7.4)	21 (6.7)

N = number of subjects randomized; Min, Max = minimum, maximum; NAV = not available; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; % = n/N * 100

表2.7.3.3.1.1.1-8 他の基準値の特性 - 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（FAS）

	Study 20120102			Study 20120103				Study 20120104			
	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	Placebo (N = 309)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 610)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612)	Ustekinumab (N = 300)	Placebo (N = 315)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 629)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 624)	Ustekinumab (N = 313)
Weight (kg)											
n	220	219	222	309	610	612	300	315	629	624	313
Mean (SD)	90.4 (20.1)	90.6 (21.5)	91.4 (23.4)	91.5 (23.4)	91.9 (22.3)	91.2 (22.9)	91.3 (23.7)	88.7 (21.9)	88.9 (20.8)	90.1 (23.2)	90.2 (22.0)
Weight group – n (%)											
≤ 100 kg	159 (72.3)	156 (71.2)	156 (70.3)	216 (69.9)	426 (69.8)	428 (69.9)	214 (71.3)	233 (74.0)	462 (73.4)	458 (73.4)	227 (72.5)
> 100 kg	61 (27.7)	63 (28.8)	66 (29.7)	93 (30.1)	184 (30.2)	184 (30.1)	86 (28.7)	82 (26.0)	167 (26.6)	166 (26.6)	86 (27.5)
BMI (kg/m^2)											
n	219	218	222	309	610	612	298	314	628	624	312
Mean (SD)	30.3 (6.6)	30.5 (6.9)	31.0 (7.7)	30.5 (7.0)	30.8 (7.4)	30.5 (7.2)	30.6 (7.1)	29.9 (6.7)	29.9 (6.7)	30.3 (7.3)	30.4 (6.8)
Psoriatic arthritis - n (%)											
No	157 (71.4)	159 (72.6)	164 (73.9)	258 (83.5)	485 (79.5)	498 (81.4)	250 (83.3)	256 (81.3)	495 (78.7)	497 (79.6)	249 (79.6)
Yes	63 (28.6)	60 (27.4)	58 (26.1)	51 (16.5)	125 (20.5)	114 (18.6)	50 (16.7)	59 (18.7)	134 (21.3)	127 (20.4)	64 (20.4)
Disease duration of psoriasis (years)											
n	220	219	222	309	610	612	300	315	629	623	313
Mean (SD)	20.7 (12.1)	19.4 (12.5)	20.4 (13.2)	17.6 (12.3)	18.8 (11.9)	18.7 (12.1)	19.1 (12.7)	17.9 (11.7)	17.0 (11.6)	18.1 (12.4)	18.0 (11.7)
PASI											
n	220	219	222	309	610	612	300	315	629	624	313
Mean (SD)	19.7 (7.7)	20.0 (7.4)	19.4 (6.6)	20.4 (8.2)	20.5 (8.2)	20.3 (8.3)	20.0 (8.4)	20.1 (8.7)	20.1 (8.5)	20.4 (8.3)	20.1 (8.4)

Page 1 of 2

BMI = body mass index; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of subjects randomized; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N * 100

表2.7.3.3.1.1.1-8 他の基準値の特性 - 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（FAS）（続き）

	Study 20120102			Study 20120103				Study 20120104			
	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	Placebo (N = 309)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 610)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612)	Ustekinumab (N = 300)	Placebo (N = 315)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 629)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 624)	Ustekinumab (N = 313)
Psoriasis BSA involvement (%)											
n	220	219	222	309	610	612	300	315	629	624	313
Mean (SD)	26.9 (17.1)	27.4 (17.1)	25.1 (15.3)	27.9 (17.0)	27.1 (17.4)	26.0 (16.3)	27.0 (19.3)	27.7 (17.4)	28.6 (18.4)	28.3 (17.7)	28.1 (17.6)
sPGA - n (%)											
0 (clear) 1 or 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	114 (51.8)	129 (58.9)	121 (54.5)	167 (54.0)	358 (58.7)	316 (51.6)	153 (51.0)	192 (61.0)	412 (65.5)	373 (59.8)	192 (61.3)
4	91 (41.4)	80 (36.5)	87 (39.2)	120 (38.8)	217 (35.6)	254 (41.5)	132 (44.0)	113 (35.9)	192 (30.5)	226 (36.2)	103 (32.9)
5 (very severe)	15 (6.8)	10 (4.6)	14 (6.3)	22 (7.1)	35 (5.7)	42 (6.9)	15 (5.0)	10 (3.2)	25 (4.0)	25 (4.0)	18 (5.8)
NAPSI											
n	59	66	62	101	196	204	83	101	205	206	100
Mean (SD)	9.5 (3.8)	9.3 (4.0)	9.2 (4.0)	9.5 (3.4)	9.4 (3.6)	9.5 (4.1)	10.0 (4.0)	9.5 (3.2)	9.9 (4.1)	9.6 (3.9)	9.8 (3.2)
PSI total score weekly average											
n	211	210	209	289	572	577	283	290	575	582	295
Mean (SD)	19.0 (6.7)	19.7 (7.3)	18.9 (6.7)	18.6 (7.1)	18.9 (7.0)	18.6 (6.8)	18.9 (7.0)	19.0 (6.7)	18.1 (7.1)	18.7 (7.2)	18.7 (6.8)
DLQI											
n	217	216	221	297	602	596	292	300	602	601	305
Mean (SD)	13.9 (6.8)	14.3 (7.5)	14.2 (7.3)	15.0 (7.1)	14.5 (6.9)	14.7 (7.1)	15.1 (7.2)	14.2 (6.6)	14.5 (7.5)	14.5 (7.2)	14.6 (7.4)

Page 2 of 2

BMI = body mass index; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of subjects randomized; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N * 100

4）乾癬に対する前治療歴

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験における乾癬に対する前治療歴の要約を表 2.7.3.3.1.1.1-9に示した。

乾癬に対する前治療歴のある被験者割合は、3 試験の各試験各投与群別で 88.1~96.0%であった。そのうち、全身療法又は光線療法歴のある被験者割合は 65.4~82.7%であった。生物学的製剤の使用歴では、使用したことのある被験者割合は、20120102 試験で 45.2~47.3%、他の 2 試験では 24.0~29.3%であり、20120102 試験で使用歴ありの割合が高かった。また、生物学的製剤不応の被験者割合についても、20120102 試験で 16.9~19.8%、他の 2 試験では 2.9~13.9%と 20120102 試験で高かった。

併合解析での乾癬に対する前治療歴の要約について、導入期プラセボ比較対象集団及び導入期ウステキヌマブ比較対象集団を対象に、それぞれ付録表 2.7.3.6-3及び表 2.7.3.6-6に示した。併合解析での結果は各試験での結果と一致しており、KHK4827 群とプラセボ群、KHK4827 群とウステキヌマブ群との間で差異は認められなかった。

導入期プラセボ比較対象集団の 3386 名（90.1%）及び導入期ウステキヌマブ比較対象集団の 555 名（90.5%）が、試験参加前に 1 つ以上の乾癬治療を受けていた。3 試験併合では、全身療法又は光線療法を未実施の被験者は 26.3%であった。前治療としては局所療法（79.9%）、全身療法又は光線療法（73.7%）が多く施行されていた。非生物学的製剤の使用歴では、MTX が 28.0%と最も多く、次いで、経口レチノイドが 12.7%、シクロスポリンが 11.1%であった（5.3.5.3-2 Table14-2.3）。生物学的製剤の使用歴のある被験者は、3 試験併合では 1144 名（30.4%）で、そのうち 480 名が生物学的製剤不応であった。生物学的製剤の使用歴では、TNF 製剤が 25.6%と最も多く、TNF 製剤の中ではエタネルセプト（18.0%）及びアダリムマブ（12.0%）が多く使用されていた（5.3.5.3-2 Table14-2.3）。

表2.7.3.3.1.1.1-9 乾癬に対する前治療歴の要約 - 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（FAS）

Category Subcategory	Study 20120102			Study 20120103				Study 20120104			
	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	Placebo (N = 309)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 610)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612)	Ustekinumab (N = 300)	Placebo (N = 315)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 629)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 624)	Ustekinumab (N = 313)
Had prior psoriasis therapy	205 (93.2)	205 (93.6)	206 (92.8)	293 (94.8)	579 (94.9)	578 (94.4)	288 (96.0)	281 (89.2)	567 (90.1)	550 (88.1)	281 (89.8)
Had prior systemic therapy or phototherapy	182 (82.7)	173 (79.0)	179 (80.6)	230 (74.4)	471 (77.2)	469 (76.6)	225 (75.0)	206 (65.4)	439 (69.8)	422 (67.6)	220 (70.3)
Had prior systemic therapy	164 (74.5)	143 (65.3)	155 (69.8)	182 (58.9)	375 (61.5)	378 (61.8)	187 (62.3)	162 (51.4)	334 (53.1)	332 (53.2)	168 (53.7)
Had prior biologic therapy	101 (45.9)	99 (45.2)	105 (47.3)	90 (29.1)	179 (29.3)	177 (28.9)	84 (28.0)	76 (24.1)	160 (25.4)	157 (25.2)	75 (24.0)
Anti-TNF biologics	71 (32.3)	76 (34.7)	82 (36.9)	81 (26.2)	149 (24.4)	156 (25.5)	81 (27.0)	69 (21.9)	136 (21.6)	140 (22.4)	59 (18.8)
Abatacept	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Alefacept	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.3)	7 (1.1)	5 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)	6 (1.0)	0 (0.0)
Briakinumab	14 (6.4)	7 (3.2)	12 (5.4)	7 (2.3)	18 (3.0)	16 (2.6)	5 (1.7)	5 (1.6)	12 (1.9)	7 (1.1)	5 (1.6)
Efalizumab	7 (3.2)	10 (4.6)	14 (6.3)	8 (2.6)	14 (2.3)	11 (1.8)	3 (1.0)	4 (1.3)	9 (1.4)	12 (1.9)	3 (1.0)
Fezakinumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Monoclonal antibodies	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Siplizumab	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ustekinumab	37 (16.8)	38 (17.4)	40 (18.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.6)
Investigational drug	12 (5.5)	15 (6.8)	17 (7.7)	5 (1.6)	18 (3.0)	7 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.6)	17 (2.7)	15 (2.4)	12 (3.8)
Had prior failure of biologic for psoriasis	41 (18.6)	37 (16.9)	44 (19.8)	40 (12.9)	77 (12.6)	85 (13.9)	40 (13.3)	24 (7.6)	67 (10.7)	65 (10.4)	22 (7.0)

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; N = number of subjects randomized; PUVA = psoralen + ultraviolet A; Q2W = every 2 weeks; UVA = ultraviolet A; UVB = ultraviolet B; % = n/N * 100
Note: The subcategories within each category are not mutually exclusive. Subjects are only counted once within each subcategory.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

表2.7.3.3.1.1.1-9 乾癬に対する前治療歴の要約 - 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（FAS）（続き）

Category Subcategory	Study 20120102			Study 20120103				Study 20120104			
	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	Placebo (N = 309)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 610)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612)	Ustekinumab (N = 300)	Placebo (N = 315)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 629)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 624)	Ustekinumab (N = 313)
Had prior phototherapy use	119 (54.1)	113 (51.6)	112 (50.5)	160 (51.8)	314 (51.5)	318 (52.0)	151 (50.3)	118 (37.5)	264 (42.0)	252 (40.4)	137 (43.8)
PUVA	54 (24.5)	47 (21.5)	54 (24.3)	66 (21.4)	130 (21.3)	126 (20.6)	60 (20.0)	53 (16.8)	101 (16.1)	107 (17.1)	51 (16.3)
UVA	11 (5.0)	12 (5.5)	11 (5.0)	15 (4.9)	35 (5.7)	36 (5.9)	15 (5.0)	12 (3.8)	24 (3.8)	25 (4.0)	11 (3.5)
UVB	86 (39.1)	71 (32.4)	76 (34.2)	114 (36.9)	214 (35.1)	227 (37.1)	98 (32.7)	75 (23.8)	172 (27.3)	165 (26.4)	95 (30.4)
Unknown	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
Had prior topical use (any)	175 (79.5)	176 (80.4)	173 (77.9)	263 (85.1)	515 (84.4)	496 (81.0)	258 (86.0)	236 (74.9)	492 (78.2)	477 (76.4)	239 (76.4)
Had prior topical use (steroids)	150 (68.2)	141 (64.4)	145 (65.3)	214 (69.3)	454 (74.4)	421 (68.8)	222 (74.0)	199 (63.2)	407 (64.7)	415 (66.5)	200 (63.9)
Prior topical use (non-steroids)											
Vitamin D analogs	63 (28.6)	72 (32.9)	51 (23.0)	67 (21.7)	137 (22.5)	133 (21.7)	70 (23.3)	51 (16.2)	111 (17.6)	126 (20.2)	70 (22.4)
Anthralin	34 (15.5)	35 (16.0)	38 (17.1)	42 (13.6)	106 (17.4)	108 (17.6)	47 (15.7)	37 (11.7)	81 (12.9)	79 (12.7)	39 (12.5)
Tar compounds	14 (6.4)	11 (5.0)	17 (7.7)	33 (10.7)	80 (13.1)	70 (11.4)	46 (15.3)	31 (9.8)	73 (11.6)	73 (11.7)	36 (11.5)
Calcineurin inhibitors	6 (2.7)	7 (3.2)	12 (5.4)	12 (3.9)	28 (4.6)	36 (5.9)	17 (5.7)	12 (3.8)	23 (3.7)	35 (5.6)	13 (4.2)
Prior topical use (vitamin D analogs and topical steroids)	63 (28.6)	57 (26.0)	64 (28.8)	69 (22.3)	144 (23.6)	139 (22.7)	63 (21.0)	65 (20.6)	141 (22.4)	136 (21.8)	65 (20.8)

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; N = number of subjects randomized; PUVA = psoralen + ultraviolet A; Q2W = every 2 weeks; UVA = ultraviolet A; UVB = ultraviolet B; % = n/N * 100
Note: The subcategories within each category are not mutually exclusive. Subjects are only counted once within each subcategory.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

2.7.3.3.1.1.2 長期投与試験

1）選択基準及び除外基準

4827-003 試験及び 20090403 試験ともに、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とし、それぞれ 4827-002 試験及び 20090062 試験を完了した乾癬患者を対象とした。

選択基準では、4827-003 試験は 4827-002 試験の Week 12 を完了した被験者、20090403 試験は 20090062 試験の Week 16 を完了した被験者を対象とする基準を設けた。

除外基準では、20090403 試験は 20090062 試験の Week 16 の来院から 20090403 試験の初回投与日までの期間別にいくつかの除外基準（臨床検査値等）を設けた。また、20090062 試験で治験薬に関連する重篤な有害事象が認められた被験者を除外した。一方、4827-003 試験では、4827-002 試験の Week 12 を完了した後すぐに 4827-003 試験に移行し、初回の治験薬投与を実施するデザインであったことから、試験間の移行期間別による基準は特に設けていない。

4827-003 試験及び 20090403 試験の選択基準及び除外基準の詳細は、それぞれ 2.7.6.13 及び 2.7.6.14 に示した。

2）被験者の内訳

（1）4827-003 試験

4827-003 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1.2-1に示した。

4827-003 試験では、4827-002 試験の Week 12 の規定検査が終了した 145 名から本治験参加の同意を取得し、適格性を確認した上で登録した。

4827-002 試験でプラセボ群であった 38 名のうち 4 名が治験を中止したため､34 名が 4827-003 試験に移行し、そのうち 18 名を 140 mg Q2W 群、16 名を 210 mg Q2W 群（それぞれ、プラセボ/140 mg、プラセボ/210 mg）に割り付けた。4827-002 試験で 70 mg Q2W 群であった 39 名のうち 2 名が治験を中止したため、37 名が 4827-003 試験に移行し、そのうち 18 名を 140 mg Q2W 群、19 名を 210 mg Q2W 群（それぞれ、70 mg/140 mg、70 mg/210 mg）に割り付けた。4827-002 試験で 140 mg Q2W 群又は 210 mg Q2W 群であった各 37 名すべてが 4827-003 試験に移行し、投与が継続された（それぞれ、140 mg/140 mg、210 mg/210 mg）。以上のように、4827-003 試験では 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群にそれぞれ 73 名及び 72 名が割り付けられ、4827-002 試験及び 4827-003 試験で KHK4827 が最大で 64 週間 SC 投与された（表 2.7.3.3.1.1.2-2）。

治験薬投与開始後、140 mg Q2W 群で 9 名（12.3%）、210 mg Q2W 群で 3 名（4.2%）が治験を中止し、それぞれ 64 名（87.7%）及び 69 名（95.8%）が治験を完了した。中止理由の内訳は、140 mg Q2W 群で被験者の申し出が 2 名、治験実施計画書からの逸脱が 1 名、治験責任医師等の判断が 6 名（原疾患の悪化及び効果不十分が各 3 名）であり､210 mg Q2W 群で被験者の申し出、治験実施計画書からの逸脱、治験責任医師等の判断（薬疹発現のため評価困難）が各 1 名であった。

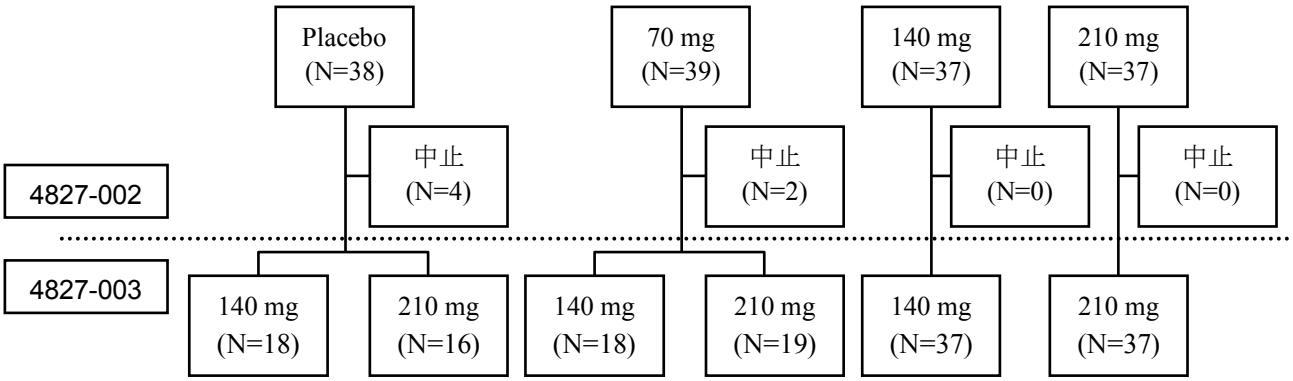
表2.7.3.3.1.1.2-1 被験者の内訳（4827-003 試験）

Number of subjects（%）

	Total	Placebo/ 140 mg	70 mg/ 140 mg	140 mg/ 140 mg	Placebo/ 210 mg	70 mg/ 210 mg	210 mg/ 210 mg	140 mg Total	210 mg Total
Consented	145								
Ineligible/Dropout	0								
Enrolled (Randomized)	145	18	18	37	16	19	37	73	72
Discontinued Prior to Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Received Study Drug	145 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	37 (100.0)	16 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	73 (100.0)	72 (100.0)
Discontinued	12 (8.3)	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (13.5)	1 (6.3)	1 (5.3)	1 (2.7)	9 (12.3)	3 (4.2)
Reason for Discontinuation									
Patient request	3	0	1	1	0	1	0	2	1
Protocol deviation	2	0	1	0	1	0	0	1	1
Other	7	1	1	4	0	0	1	6	1
Discontinuation by Study Period									
Day 1 - Week 12	5	1	0	4	0	0	0	5	0
Week 13 - Week 24	1	0	1	0	0	0	0	1	0
Week 25 - Week 36	3	0	1	0	0	1	1	1	2
Week 37 - Week 52	3	0	1	1	1	0	0	2	1
Completed	133 (91.7)	17 (94.4)	15 (83.3)	32 (86.5)	15 (93.8)	18 (94.7)	36 (97.3)	64 (87.7)	69 (95.8)
Completion by Study Period									
Week 12	140	17	18	33	16	19	37	68	72
Week 24	139	17	17	33	16	19	37	67	72
Week 36	136	17	16	33	16	18	36	66	70
Week 52	133	17	15	32	15	18	36	64	69

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
Percentages are based on the number of subjects who were enrolled.

表2.7.3.3.1.1.2-2 4827-002 試験及び 4827-003 試験の被験者の内訳



（2）20090403 試験

20090403 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1.2-3に示した。

20090403 試験では 20090062 試験の Week 16 を完了した被験者のうち 181 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。投与群の内訳は、20090062 試験における投与群でプラセボ群が 33 名、KHK4827 投与群が計 148 名（70 mg Q2W 群 36 名、140 mg Q2W 群 37 名、210 mg Q2W 群 35 名、280 mg Q4W 群 40 名）であった。

2014 年 6 月 16 日のデータカットオフ時点では、181 名中 135 名（74.6%）が治験を継続中であり、46 名（25.4%）が治験を中止した。中止理由は、有害事象が 14 名（7.7%）と最も多く、次いで同意撤回が 13 名（7.2%）であった。

治験実施計画書改訂（Amendment 2）により、体重 100 kg 以下であった 118 名（65.2%）が KHK4827 210 mg から 140 mg に減量した。また、治験実施計画書改訂（Amendment 3）により、減量された 140 mg で効果不十分であった 30 名（16.6%）が 210 mg に増量した。

表2.7.3.3.1.1.2-3　被験者の内訳（20090403 試験）

Number of subjects（%）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
Subjects who never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received IP	33 (100.0)	36 (100.0)	37 (100.0)	35 (100.0)	40 (100.0)	181 (100.0)
Subjects who completed IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued IP	13 (39.4)	7 (19.4)	9 (24.3)	11 (31.4)	11 (27.5)	51 (28.2)
Ineligibility Determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	6 (18.2)	2 (5.6)	3 (8.1)	5 (14.3)	3 (7.5)	19 (10.5)
Full Consent Withdrawn	2 (6.1)	3 (8.3)	3 (8.1)	3 (8.6)	3 (7.5)	14 (7.7)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Lost To Follow-Up	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Partial Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
Other	3 (9.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	3 (7.5)	11 (6.1)
Subjects who completed study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who are continuing study	21 (63.6)	30 (83.3)	29 (78.4)	26 (74.3)	29 (72.5)	135 (74.6)
Subjects who discontinued study	12 (36.4)	6 (16.7)	8 (21.6)	9 (25.7)	11 (27.5)	46 (25.4)
Ineligibility Determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	4 (12.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	4 (11.4)	3 (7.5)	14 (7.7)
Full Consent Withdrawn	2 (6.1)	3 (8.3)	3 (8.1)	2 (5.7)	3 (7.5)	13 (7.2)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative Decision	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
Lost To Follow-Up	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
Other	3 (9.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	3 (7.5)	11 (6.1)

IP = Investigational product
Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062".
Data cutoff date: 16JUN2014

3）人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）4827-003 試験

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.1.2-4に示した。

性別は KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群（以下同様）で、女性がそれぞれ 17 名（23.3%）及び 12 名（16.7%）、男性がそれぞれ 56 名（76.7%）及び 60 名（83.3%）であった。年齢は、それぞれ 45.3±11.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 45.6±11.8 歳であり、65 歳以上の被験者はそれぞれ 6 名（8.2%）及び 6 名（8.3%）であった。身長はそれぞれ 167.0±7.7 cm 及び 166.7±8.5 cm、体重はそれぞれ 75.7±18.1 kg 及び 72.8±16.2 kg であり、75 kg 以下がそれぞれ 38 名（52.1%）及び 45 名（62.5%）、75 kg 超 90 kg 以下がそれぞれ 21 名（28.8%）及び 16 名（22.2%）、90 kg 超 100 kg 以下がそれぞれ 9 名（12.3%）及び 6 名（8.3%）、100 kg 超がそ

れぞれ 5 名（6.8%）及び 5 名（6.9%）であった。BMI はそれぞれ 27.1±6.0 kg/m^2 及び 26.1±5.1 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満がそれぞれ 27 名（37.0%）及び 33 名（45.8%）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満がそれぞれ 31 名（42.5%）及び 24 名（33.3%）、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満がそれぞれ 8 名（11.0%）及び 10 名（13.9%）、35 kg/m^2 以上がそれぞれ 7 名（9.6%）及び 5 名（6.9%）であった。

関節症性乾癬と診断された被験者は、それぞれ 10 名（13.7%）及び 11 名（15.3%）であった。生物学的製剤の使用歴のある被験者はそれぞれ 6 名（8.2%）及び 10 名（13.9%）、原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）がある被験者はそれぞれ 58 名（79.5%）及び 58 名（80.6%）であった。尋常性乾癬の罹患期間はそれぞれ 14.34±9.35 年及び 15.19±9.77 年、関節症性乾癬の罹病期間はそれぞれ 3.71±4.60 年及び 4.15±4.43 年であった。

ベースライン時の PASI スコアはそれぞれ 27.85±11.28 及び 26.44±12.20、ベースライン時の BSA はそれぞれ 41.33±22.06%及び 41.27±23.32%であり、ベースライン時の sPGA スコアが 0（解消）又は 1（ほぼ解消）（sPGA 0/1）の被験者はいなかった。

表2.7.3.3.1.1.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-003 試験）

	Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Sex								
Female	6 (33.3%)	4 (22.2%)	7 (18.9%)	3 (18.8%)	1 (5.3%)	8 (21.6%)	17 (23.3%)	12 (16.7%)
Male	12 (66.7%)	14 (77.8%)	30 (81.1%)	13 (81.3%)	18 (94.7%)	29 (78.4%)	56 (76.7%)	60 (83.3%)
Age (years)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	45.6	42.6	46.4	46.9	42.9	46.4	45.3	45.6
SD	9.7	10.7	13.2	11.8	12.2	11.8	11.8	11.8
Min	31	23	24	32	24	24	23	24
Median	43.0	42.0	45.0	43.0	40.0	45.0	43.0	42.5
Max	65	67	69	68	69	68	69	69
< 65	17 (94.4%)	17 (94.4%)	33 (89.2%)	14 (87.5%)	18 (94.7%)	34 (91.9%)	67 (91.8%)	66 (91.7%)
65 =<	1 (5.6%)	1 (5.6%)	4 (10.8%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	3 (8.1%)	6 (8.2%)	6 (8.3%)
Height (cm)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	166.72	166.53	167.28	165.63	168.86	166.06	166.96	166.70
SD	6.45	7.69	8.47	9.08	6.04	9.34	7.73	8.52
Min	151.0	150.4	151.0	146.2	159.1	144.2	150.4	144.2
Median	169.00	167.35	168.00	166.25	168.00	168.90	168.00	168.35
Max	175.8	181.3	182.2	179.8	181.2	180.5	182.2	181.2
Weight (kg)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	74.20	81.44	73.61	71.53	74.12	72.59	75.69	72.76
SD	15.42	24.76	15.19	15.54	17.84	15.90	18.09	16.15
Min	45.5	47.3	45.8	44.5	50.0	38.6	45.5	38.6
Median	76.00	76.00	72.00	69.53	73.50	71.50	74.00	71.33
Max	97.0	144.3	118.0	102.5	108.0	120.0	144.3	120.0
=< 75	8 (44.4%)	9 (50.0%)	21 (56.8%)	10 (62.5%)	11 (57.9%)	24 (64.9%)	38 (52.1%)	45 (62.5%)
75 < and =< 90	7 (38.9%)	3 (16.7%)	11 (29.7%)	3 (18.8%)	4 (21.1%)	9 (24.3%)	21 (28.8%)	16 (22.2%)
90 < and =< 100	3 (16.7%)	3 (16.7%)	3 (8.1%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	3 (8.1%)	9 (12.3%)	6 (8.3%)
100 <	0	3 (16.7%)	2 (5.4%)	1 (6.3%)	3 (15.8%)	1 (2.7%)	5 (6.8%)	5 (6.9%)

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who were enrolled

表2.7.3.3.1.1.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-003 試験）（続き）

	Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
BMI (kg/m^2)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	26.70	29.21	26.26	25.84	25.86	26.34	27.09	26.10
SD	5.51	8.15	4.84	3.77	5.33	5.63	6.01	5.13
Min	17.8	18.1	17.9	19.8	18.6	15.7	17.8	15.7
Median	26.80	27.60	25.70	25.85	25.90	24.80	26.70	25.55
Max	38.4	49.9	41.8	33.4	36.8	40.6	49.9	40.6
< 25	6 (33.3%)	4 (22.2%)	17 (45.9%)	6 (37.5%)	8 (42.1%)	19 (51.4%)	27 (37.0%)	33 (45.8%)
25 =< and < 30	8 (44.4%)	9 (50.0%)	14 (37.8%)	7 (43.8%)	7 (36.8%)	10 (27.0%)	31 (42.5%)	24 (33.3%)
30 =< and < 35	3 (16.7%)	1 (5.6%)	4 (10.8%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	5 (13.5%)	8 (11.0%)	10 (13.9%)
35 =<	1 (5.6%)	4 (22.2%)	2 (5.4%)	0	2 (10.5%)	3 (8.1%)	7 (9.6%)	5 (6.9%)
Psoriatic Arthritis								
Yes	2 (11.1%)	2 (11.1%)	6 (16.2%)	3 (18.8%)	3 (15.8%)	5 (13.5%)	10 (13.7%)	11 (15.3%)
No	16 (88.9%)	16 (88.9%)	31 (83.8%)	13 (81.3%)	16 (84.2%)	32 (86.5%)	63 (86.3%)	61 (84.7%)
Prior Biologics								
Yes	0	3 (16.7%)	3 (8.1%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	5 (13.5%)	6 (8.2%)	10 (13.9%)
No	18 (100.0%)	15 (83.3%)	34 (91.9%)	13 (81.3%)	17 (89.5%)	32 (86.5%)	67 (91.8%)	62 (86.1%)
Prior Systemic or Photo Therapies								
Yes	17 (94.4%)	11 (61.1%)	30 (81.1%)	13 (81.3%)	17 (89.5%)	28 (75.7%)	58 (79.5%)	58 (80.6%)
No	1 (5.6%)	7 (38.9%)	7 (18.9%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	9 (24.3%)	15 (20.5%)	14 (19.4%)
Disease Duration of Psoriasis (years)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	17.51	10.77	14.52	14.61	16.13	14.97	14.34	15.19
SD	10.37	6.97	9.48	9.53	7.66	10.98	9.35	9.77
Min	2.4	2.1	0.8	1.3	2.5	1.4	0.8	1.3
Median	15.90	8.30	14.20	13.60	15.90	12.00	13.10	13.05
Max	36.2	24.1	32.1	32.1	31.1	43.3	36.2	43.3
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)								
n	2	2	6	3	3	5	10	11
Mean	2.20	8.85	2.50	3.13	4.03	4.82	3.71	4.15
SD	2.83	0.49	4.81	5.25	3.87	5.15	4.60	4.43
Min	0.2	8.5	0.0	0.1	0.4	0.1	0.0	0.1
Median	2.20	8.85	0.45	0.10	3.60	2.90	1.40	2.90
Max	4.2	9.2	12.2	9.2	8.1	13.0	12.2	13.0
PASI Score								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	25.62	28.68	28.53	22.63	26.64	27.98	27.85	26.44
SD	10.20	13.49	10.77	7.78	10.36	14.35	11.28	12.20
Min	13.6	13.3	13.8	12.0	12.2	12.5	13.3	12.0
Median	23.60	26.10	25.80	21.95	26.50	26.00	25.80	23.60
Max	55.5	58.8	55.0	35.3	53.5	69.2	58.8	69.2
sPGA Score								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3 (16.7%)	0	2 (5.4%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	4 (10.8%)	5 (6.8%)	7 (9.7%)
3	10 (55.6%)	8 (44.4%)	18 (48.6%)	8 (50.0%)	10 (52.6%)	17 (45.9%)	36 (49.3%)	35 (48.6%)
4	5 (27.8%)	9 (50.0%)	15 (40.5%)	6 (37.5%)	7 (36.8%)	15 (40.5%)	29 (39.7%)	28 (38.9%)
5	0	1 (5.6%)	2 (5.4%)	0	1 (5.3%)	1 (2.7%)	3 (4.1%)	2 (2.8%)
Psoriasis BSA Involvement (%)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	40.50	39.41	42.68	35.92	41.05	43.70	41.33	41.27
SD	24.01	22.81	21.24	19.66	20.88	25.98	22.06	23.32
Min	12.0	10.0	12.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0
Median	30.00	33.40	40.00	32.00	36.00	36.00	40.00	35.50
Max	80.0	95.0	83.0	81.0	90.0	95.0	95.0	95.0

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who were enrolled
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2
sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

（2）20090403 試験

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.1.2-5に示した。

20090403 試験では、181 名中 117 名（64.6%）が男性で、64 名（35.4%）が女性であった。人種別では 162 名（89.5%）が白人であった。年齢は 43.1±12.2 歳であった。体重は 20090062 試験ベースラインで 90.8±22.2 kg、45.0~147.7 kg（最小~最大）であった。なお、20090403 試験ベースラインでは、53 名（29.3%）が 100 kg を超えていた。BMI は 20090062 試験ベースラインで 30.47±6.89 kg/m^2 であった。

20090062 試験ベースラインで、45 名（24.9%）が関節症性乾癬患者であった。また、乾癬罹患期間は 18.9±11.2 年であった。8 名（4.4%）が 20090062 試験ベースラインでの sPGA スコアが「5」であった。

表2.7.3.3.1.1.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（20090403 試験）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
Sex - n (%)						
Female	13 (39.4)	16 (44.4)	11 (29.7)	13 (37.1)	11 (27.5)	64 (35.4)
Male	20 (60.6)	20 (55.6)	26 (70.3)	22 (62.9)	29 (72.5)	117 (64.6)
Race- n (%)						
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
Asian	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (7.5)	5 (2.8)
White or Caucasian	29 (87.9)	33 (91.7)	35 (94.6)	31 (88.6)	34 (85.0)	162 (89.5)
Black or African American	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
Hispanic or Latino	2 (6.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	6 (3.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Age (years) at 20090403 study baseline						
Mean	43.5	42.4	43.9	42.4	43.2	43.1
SD	14.8	10.9	11.6	12.1	12.1	12.2
Median	39.0	42.5	45.0	41.0	42.5	42.0
Q1, Q3	30.0, 56.0	33.0, 49.5	35.0, 53.0	32.0, 51.0	32.5, 53.0	33.0, 53.0
Min, Max	24, 69	26, 70	22, 65	23, 65	23, 66	22, 70
Age Group - n (%)						
< 65	30 (90.9)	35 (97.2)	36 (97.3)	34 (97.1)	38 (95.0)	173 (95.6)
65 =<	3 (9.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (5.0)	8 (4.4)
Weight (kg) at 20090062 study baseline						
Mean	87.31	88.62	91.97	92.51	92.91	90.77
SD	21.91	22.42	24.18	20.82	22.25	22.23
Median	87.27	87.27	93.18	92.73	89.50	89.00
Q1, Q3	71.50, 97.80	71.50, 102.85	77.00, 103.50	74.00, 104.00	78.55, 105.05	74.00, 103.00
Min, Max	46.0, 144.8	48.8, 147.7	45.0, 144.1	54.8, 144.0	56.4, 143.6	45.0, 147.7
Weight Group - n (%) at 20090403 study baseline						
=< 100	27 (81.8)	25 (69.4)	25 (67.6)	22 (62.9)	29 (72.5)	128 (70.7)
100 <	6 (18.2)	11 (30.6)	12 (32.4)	13 (37.1)	11 (27.5)	53 (29.3)
BMI (kg/m^2) at 20090062 study baseline						
Mean	29.30	30.30	30.82	30.46	31.29	30.47
SD	7.09	7.40	7.21	6.70	6.26	6.89
Median	28.11	28.83	29.63	28.46	30.56	29.21
Q1, Q3	25.07, 32.93	24.89, 33.80	27.24, 34.21	25.28, 37.74	27.09, 34.89	25.38, 34.21
Min, Max	17.5, 48.0	20.0, 50.8	17.6, 49.0	20.5, 42.6	21.6, 44.7	17.5, 50.8
BMI Category - n (%) at 20090403 study baseline						
=< 35	27 (81.8)	28 (77.8)	30 (81.1)	26 (74.3)	30 (75.0)	141 (77.9)
35 <	6 (18.2)	8 (22.2)	7 (18.9)	9 (25.7)	10 (25.0)	40 (22.1)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
Number of subjects (%)
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.3.3.1.1.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（20090403 試験）（続き）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
Psoriatic Arthritis - n (%) at 20090062 study baseline						
No	26 (78.8)	29 (80.6)	26 (70.3)	23 (65.7)	32 (80.0)	136 (75.1)
Yes	7 (21.2)	7 (19.4)	11 (29.7)	12 (34.3)	8 (20.0)	45 (24.9)
Disease Duration of Psoriasis (years) at 20090062 study baseline						
Mean	18.5	20.4	19.3	16.8	19.5	18.9
SD	11.4	11.6	9.9	10.1	12.6	11.2
Median	15.0	19.6	17.0	14.0	18.1	17.0
Q1, Q3	11.1, 25.0	11.0, 29.5	12.0, 30.0	8.0, 25.0	11.0, 23.9	10.0, 26.0
Min, Max	2, 51	1, 43	2, 37	2, 37	1, 52	1, 52
PASI Score at 20090062 study baseline						
Mean	19.16	19.02	19.33	20.40	17.91	19.13
SD	6.04	5.76	8.04	7.64	5.61	6.66
Median	17.50	17.65	17.10	19.00	16.50	17.50
Q1, Q3	14.80, 23.10	14.75, 20.60	15.20, 20.30	14.60, 25.10	13.80, 19.30	14.70, 21.40
Min, Max	12.1, 38.6	12.2, 37.2	12.0, 54.2	12.0, 46.8	12.1, 38.1	12.0, 54.2
Psoriasis BSA Involvement (%) at 20090062 study baseline						
Mean	23.65	24.53	24.56	25.44	21.64	23.91
SD	13.34	12.95	16.69	15.80	11.24	14.01
Median	20.00	21.50	20.00	22.00	18.00	20.00
Q1, Q3	13.50, 30.00	15.50, 30.00	15.00, 25.00	12.00, 33.50	15.00, 27.00	14.00, 30.00
Min, Max	10.5, 60.0	10.0, 70.0	10.0, 88.0	10.0, 76.5	10.0, 68.5	10.0, 88.0
Psoriasis BSA Involvement (%) at 20090403 study baseline						
Mean	21.38	17.00	8.05	8.25	8.57	12.46
SD	12.37	17.86	12.60	14.99	8.28	14.44
Median	18.00	12.50	4.55	2.60	7.00	9.00
Q1, Q3	13.00, 25.00	4.25, 19.50	1.25, 10.00	0.40, 10.00	3.00, 10.80	2.30, 16.30
Min, Max	1.4, 53.0	0.0, 66.0	0.0, 73.0	0.0, 60.0	0.0, 34.0	0.0, 73.0
sPGA - n (%) at 20090062 study baseline						
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 (clear)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	2 (5.6)	4 (10.8)	2 (5.7)	0 (0.0)	8 (4.4)
3	23 (69.7)	20 (55.6)	18 (48.6)	16 (45.7)	26 (65.0)	103 (56.9)
4	8 (24.2)	14 (38.9)	13 (35.1)	14 (40.0)	13 (32.5)	62 (34.3)
5 (Severe)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (8.6)	1 (2.5)	8 (4.4)
sPGA - n (%) at 20090403 study baseline						
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
0 (clear)	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	8 (22.9)	1 (2.5)	14 (7.7)
1	2 (6.1)	5 (13.9)	16 (43.2)	11 (31.4)	9 (22.5)	43 (23.8)
2	5 (15.2)	7 (19.4)	8 (21.6)	6 (17.1)	13 (32.5)	39 (21.5)
3	15 (45.5)	11 (30.6)	4 (10.8)	4 (11.4)	8 (20.0)	42 (23.2)
4	10 (30.3)	11 (30.6)	4 (10.8)	6 (17.1)	7 (17.5)	38 (21.0)
5 (Severe)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
Number of subjects (%)

2.7.3.3.1.2 関節症性乾癬

1）選択基準及び除外基準

4827-002 試験では、局面型皮疹を有する乾癬を対象として被験者を組み入れた。関節症状の評価は、CASPAR 分類で 3 点以上の関節症性乾癬と診断された被験者を対象とした。4827-003 試験は 4827-002 試験の Week 12 を完了した被験者が組み入れられた。4827-002 試験及び 4827-003 試験の主な選択基準・除外基準は、それぞれ2.7.3.3 3）（1）及び2.7.3.3.1.1.2に記載した。なお、4827-004 試験においても関節症性乾癬患者を組入れ対象としていたが、有効性評価の対象となる被験者がいなかった（2.7.6.15）。

20101227 試験は、関節症性乾癬を対象として実施した第 II 相臨床試験であり、選択基準及び主な除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3.1.2-1及び表 2.7.3.3.1.2-2に示した。なお、表中には 4827-002 試験における基準の有無について示した。

表2.7.3.3.1.2-1 選択基準

20101227 試験		（参考）4827-002 試験
年齢	18 歳以上 75 歳以下	20 歳以上 70 歳以下
6 ヵ月以上関節症性乾癬の診断を受けている患者［関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）による］		規定なし
圧痛関節 3 ヵ所以上及び腫脹関節 3 ヵ所以上を有する患者		規定なし
NSAID（必要時の使用を含む）を投与されている患者では、治験薬投与開始前 4 週間以上用量を変更せずに使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれていること		規定なし
MTX 又はレフルノミドを投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに MTX（25 mg/週以下）又はレフルノミド（20 mg/日未満）を使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれ、3 ヵ月以上投与されている患者		MTX は治験薬投与開始 28 日前から治験終了時まで使用禁止。
経口ステロイド剤を投与されている患者では、治験薬投与開始前 4 週間以上用量を変更せずに（プレドニゾロン当量で 10 mg/日未満）使用しており、本治験開始後 24 週間に渡り用量を変更しないことが見込まれていること		経口ステロイド剤は治験薬投与開始 28 日前から治験終了時まで使用禁止。
結核検査	治験薬投与開始前 4 週間以内の結核検査が陰性で、以下のいずれかの基準に該当する患者 ・ツベルクリン反応（PPD 検査）が陰性（接種後 48~72 時間の硬結 <5 mm）の患者 ・クォンティフェロン検査が陰性の患者 PPD 検査が陽性の患者又はクォンティフェロン検査が陽性若しくは不確定の患者は、以下のすべてを満たした場合に登録可能とする。 ・活動性結核の既往がない又は結核ワークシートで症状が認められない場合 ・（標準的治療による）適切な予防歴が記録されている場合 ・治験薬初回投与前 3 ヵ月以内の胸部 X 線検査で、活動性結核が認められない場合	規定あり

表2.7.3.3.1.2-2　主な除外基準

投与前の状態に対し、ベースラインから 12 週目の評価までに外科的治療が計画されている患者
以下に示す活動性感染症又は感染症の既往を有する患者 ・治験薬初回投与前 28 日以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与を要する活動性感染症 ・治験薬初回投与前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の IV 投与を要する重大な感染症 ・治験責任医師が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症
関節性症乾癬以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ライム病、痛風等）を有する患者
治験責任医師が治験に参加することによって悪化する恐れがあると考えるすべての合併症又はコントロール不良で臨床的に重大な全身性疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）を有する患者
B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往を有する患者
治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が認められた患者
治験薬投与開始後 28 日以内に下記のいずれかの薬剤を投与された患者 ・スルファサラジン ・ヒドロキシクロロキン ・カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス等）の全身投与 ・アザチオプリン ・筋肉内又は関節内投与を含む、非経口ステロイド剤 ・生ワクチン
下記のいずれかに該当する患者 ・治験薬投与開始前 2 ヵ月以内に抗 TNF 療法を使用した患者 ・治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に乾癬及び／又は関節症性乾癬に対する抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤又は他の治験中若しくは市販の生物学的製剤（ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ等）を投与された患者 ・リツキシマブを投与された患者 ・過去に抗 IL-17 生物学的製剤（KHK4827 を含む）を投与された患者

2）被験者の内訳

（1）20101227 試験

20101227 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-3に示した。

本治験ではプラセボ群 55 名、KHK4827 群 113 名（140 mg Q2W 群 57 名、280 mg Q2W 群 56 名）の合計 168 名が割り付けられた。このうち、140 mg Q2W 群の 1 名を除くプラセボ群 55 名、KHK4827 群 112 名（140 mg、280 mg Q2W 群各 56 名）の合計 167 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 3 名（5.5%）、KHK4827 群 7 名（6.2%）の合計 10 名（6.0%）が治験薬投与を中止したため、プラセボ群 52 名（94.5%）、KHK4827 群 105 名（92.9%）（140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 52 名）の合計 157 名（93.5%）の被験者が Week 12 の二重盲検比較期の治験薬投与を完了した。

中止理由は、KHK4827 群の 4 名（3.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.6%）が有害事象の発現、KHK4827 群の 2 名（1.8%）及びプラセボ群の 1 名（1.8%）が同意撤回、KHK4827 群の 1 名（0.9%）が治験責任医師等の判断であった。

二重盲検比較期の治験薬投与を終了した 157 名中 156 名が長期投与期に移行し、治験薬を投与した。そのうち、Week 108 までに 47 名（30.1%）が治験を中止し、49 名（31.4%）が治験薬投与を中止した。

表2.7.3.3.1.2-3　被験者の内訳（20101227 試験）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 57) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 113) n (%)	Total (N=168)[a] (N=156)[b] n (%)
Subjects who never received IP	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Subjects who received IP	55 (100.0)	56 (98.2)	56 (100.0)	112 (99.1)	167 (99.4)
Subjects who completed IP in DB phase	52 (94.5)	53 (93.0)	52 (92.9)	105 (92.9)	157 (93.5)
Subjects who discontinued IP in DB phase	3 (5.5)	3 (5.3)	4 (7.1)	7 (6.2)	10 (6.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	2 (3.6)	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (3.5)	6 (3.6)
Full consent withdrawn	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	3 (1.8)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued Study prior to or at week 108 in open-label extension phase					47 (30.1)
Subjects who discontinued IP prior to or at week 108 in open-label extension phase					49 (31.4)

IP = Investigational product, DB = Double-blind
a：二重盲検比較期
b：長期投与期

（2）4827-002 試験及び 4827-003 試験

4827-002 試験及び 4827-003 試験における関節症性乾癬の被験者の内訳をそれぞれ表2.7.3.3.1.2-4及び表 2.7.3.3.1.2-5に示した。

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象とした 4827-002 試験では、関節症性乾癬と診断された被験者は計 24 名で、その内訳はプラセボ群が 7 名、70 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群が各 6 名、210 mg Q2W 群が 5 名であった。治験薬投与開始後、プラセボ群 2 名（28.6%）、KHK4827 群 1 名（5.9%）の合計 3 名（12.5%）が治験を中止したため、4827-002 試験を Week 12 で完了して 4827-003 試験に移行した被験者は 21 名であり、140 mg Q2W 群が 10 名、210 mg Q2W 群が 11 名であった。4827-003 試験で治験薬を投与された 21 名のうち、140 mg Q2W 群 4 名（40.4%）が治験を中止したが、210 mg Q2W 群では 11 名すべての被験者が治験を完了した。なお、関節症状の評価対象は関節症性乾癬と診断された被験者のうち、ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 以外の被験者とした。評価対象とした被験者の内訳は、4827-002 試験でプラセボ群、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群が各 5 名及び 210 mg Q2W 群が 4 名であり、4827-003 試験で 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群が各 8 名であった。

表2.7.3.3.1.2-4 被験者の内訳（4827-002 試験における関節症性乾癬の被験者）

			KHK4827			
	Total	Placebo	70 mg	140 mg	210 mg	Total
Randomized	24 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	17 (100.0%)
Discontinued prior to Study Drug	0	0	0	0	0	0
Received Study Drug	24 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	17 (100.0%)
Discontinued	3 (12.5%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
Reason:						
Patient request	2	1	1	0	0	1
Other	1	1	0	0	0	0
Discontinued by Visit:						
Day 1 - Week 12	3	2	1	0	0	1
Week 13 - Week 16	0	0	0	0	0	0
Completed	21 (87.5%)	5 (71.4%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	16 (94.1%)
Completed by Visit:						
Week 12	21	5	5	6	5	16
Enrolled into 4827-003	21	5	5	6	5	16
Week 16	0	0	0	0	0	0

Percentage are based on the number of subjects who were randomized.

表2.7.3.3.1.2-5 被験者の内訳（4827-003 試験における関節症性乾癬の被験者）

	Total		140 mg Total		210 mg Total	
Consented	21					
Ineligible/Dropout	0					
Enrolled (Randomized)	21	(100.0%)	10	(100.0%)	11	(100.0%)
Discontinued Prior to Study Drug	0		0		0	
Received Study Drug	21	(100.0%)	10	(100.0%)	11	(100.0%)
Discontinued	4	(19.0%)	4	(40.0%)	0	(0.0%)
Reason for Discontinuation						
Patient request	1		1		0	
Other	3		3		0	
Discontinuation by Study Period						
Day 1 - Week 12	2		2		0	
Week 13 - Week 24	1		1		0	
Week 25 - Week 36	0		0		0	
Week 37 - Week 52	1		1		0	
Completed	17	(81.0%)	6	(60.0%)	11	(100.0%)
Completion by Study Period						
Week 12	19		8		11	
Week 24	18		7		11	
Week 36	18		7		11	
Week 52	17		6		11	

Percentages are based on the number of subjects who were enrolled.

3）人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）20101227 試験

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性（二重盲検比較期）を表 2.7.3.3.1.2-6に示した。

KHK4827 群では 113 名中女性 77 名（68.1%）及び男性 36 名（31.9%）、プラセボ群では 55 名中女性 30 名（54.5%）及び男性 25 名（45.5%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 106 名（93.8%）及びプラセボ群で 51 名（92.7%）であった。なお、アジア人は KHK4827 群に 3 名（2.7%）であった。各群の年齢は同様であり、KHK4827 群、プラセボ群の順（以下同様）に、それぞれ 51.8±10.8 歳及び 53.1±13.0 歳であった。KHK4827 群の 14 名（12.4%）及びプラセボ群の 9 名（16.4%）が 65 歳以上であった。体重はそれぞれ 91.0±21.9 kg 及び 89.6±19.6 kg、身長はそれぞれ 166.0±9.7 cm 及び 170.0±10.7 cm、BMI はそれぞれ

33.0±7.4 kg/m^2 及び 31.0±6.3 kg/m^2 であり、各群で年齢、体重、身長及び BMI に大きな相違は認められなかった。

表2.7.3.3.1.2-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（20101227 試験；二重盲検比較期）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg 2QW (N = 57) n (%)	KHK4827 280 mg 2QW (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 113) n (%)	Total (N = 168) n (%)
Sex - n (%)					
Male	25 (45.5)	20 (35.1)	16 (28.6)	36 (31.9)	61 (36.3)
Female	30 (54.5)	37 (64.9)	40 (71.4)	77 (68.1)	107 (63.7)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic or Latino	5 (9.1)	2 (3.5)	3 (5.4)	5 (4.4)	10 (6.0)
Not Hispanic or Latino	50 (90.9)	55 (96.5)	53 (94.6)	108 (95.6)	158 (94.0)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
Asian	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	3 (1.8)
Black (or African American)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
White	51 (92.7)	54 (94.7)	52 (92.9)	106 (93.8)	157 (93.5)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Age (years)					
n	55	57	56	113	168
Mean	53.1	52.8	50.8	51.8	52.2
SD	13.0	9.5	12.0	10.8	11.6
Median	54.0	52.0	51.0	52.0	53.0
Q1, Q3	47.0, 63.0	48.0, 61.0	42.0, 60.0	46.0, 60.0	46.0, 61.0
Min, Max	22, 74	23, 69	22, 74	22, 74	22, 74
Age Group - n (%)					
< 65 years	46 (83.6)	51 (89.5)	48 (85.7)	99 (87.6)	145 (86.3)
>= 65 years	9 (16.4)	6 (10.5)	8 (14.3)	14 (12.4)	23 (13.7)
Weight (kg)					
n	55	57	56	113	168
Mean	89.6	91.2	90.8	91.0	90.6
SD	19.6	21.9	22.1	21.9	21.1
Median	89.6	88.1	88.2	88.1	88.9
Q1, Q3	76.1, 101.4	75.2, 104.0	74.6, 104.7	74.9, 104.0	75.1, 102.3
Min, Max	54, 149	55, 153	46, 143	46, 153	46, 153
Height (cm)					
n	55	56	56	112	167
Mean	170.0	167.2	164.9	166.0	167.4
SD	10.7	10.1	9.2	9.7	10.2
Median	167.7	166.8	163.3	165.3	167.2
Q1, Q3	160.7, 177.0	160.0, 173.9	157.6, 172.1	159.0, 172.7	160.0, 175.3
Min, Max	150, 203	150, 196	145, 189	145, 196	145, 203
BMI (kg/m^2)					
n	55	56	56	112	167
Mean	31.0	32.6	33.4	33.0	32.3
SD	6.3	7.0	7.8	7.4	7.1
Median	31.0	32.2	31.8	32.0	31.7
Q1, Q3	25.9, 34.1	27.5, 37.8	26.7, 40.5	26.9, 38.3	26.8, 36.5
Min, Max	20, 49	21, 49	22, 49	21, 49	20, 49

（2）4827-002 試験及び 4827-003 試験

4827-002 試験で関節症性乾癬と診断された 24 名について、人口統計学的及び基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2-7に示した。このうち、4827-003 試験へ移行した 21 名について、表 2.7.3.3.1.2-8に示した。

4827-002 試験では、KHK4827 群で 17 名中女性 2 名（11.8%）及び男性 15 名（88.2%）、プラセボ群で 7 名中女性 2 名（28.6%）及び男性 5 名（71.4%）と、いずれも男性が多かった。年齢では、65 歳以上はプラセボ群の 1 名（14.3%）のみで、KHK4827 群、プラセボ群の順（以下同様）に、それぞれ 40.4±9.6 歳及び 46.7±13.0 歳であった。身長（中央値）、体重（中央値）、BMI

（平均値）はそれぞれ 169.0 cm、75.1 kg、27.3 kg/m^2、及び 168.6 cm、59.4 kg、22.4 kg/m^2 であり、体重及び BMI は若干 KHK4827 群で高値であった。

疾患に関して、乾癬及び関節症性乾癬の平均罹患期間はそれぞれ 16.8 年、4.2 年、及び 19.5 年、4.8 年と、プラセボ群で若干長い傾向にあった。PASI スコアはそれぞれ 30.43 及び 22.99、BSA は 48.88%及び 25.31%と、いずれも KHK4827 群で高い傾向にあった。なお、sPGA スコアの分布に顕著な違いは認められなかったものの、KHK4827 群のみに sPGA 5 が 2 名（11.8%）含まれていた。前治療に関して、生物学的製剤の使用歴並びに非生物学的製剤での全身療法又は光線療法の治療歴ありの被験者の割合は、KHK4827 群、プラセボ群で同様であった。

表2.7.3.3.1.2-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-002 試験における関節症性乾癬の被験者）

			KHK4827			
		Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	Total
		N = 7	N = 6	N = 6	N = 5	N = 17
Sex	Female	2 (28.6)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (11.8)
	Male	5 (71.4)	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	15 (88.2)
Age (years)	n	7	6	6	5	17
	Mean	46.7	39.0	40.8	41.4	40.4
	SD	13.0	9.5	9.0	12.2	9.6
	Min	31	28	29	26	26
	Median	42.0	38.0	38.5	39.0	39.0
	Max	70	56	55	58	58
	< 65	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	17 (100.0)
	65 =<	1 (14.3)	0	0	0	0
Height (cm)	n	7	6	6	5	17
	Mean	165.94	169.62	169.38	165.16	168.22
	SD	10.33	2.63	7.95	7.90	6.46
	Min	149.0	166.5	156.9	157.0	156.9
	Median	168.60	169.10	169.50	167.00	169.00
	Max	175.8	174.0	181.8	175.2	181.8
Weight (kg)	n	7	6	6	5	17
	Mean	62.11	86.00	75.31	69.32	77.32
	SD	13.19	17.75	10.89	19.05	16.61
	Min	44.5	63.0	58.9	38.6	38.6
	Median	59.40	84.55	74.87	73.80	75.10
	Max	83.2	105.9	91.0	85.6	105.9
	=< 75	6 (85.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	8 (47.1)
	75 < and =< 90	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (40.0)	5 (29.4)
	90 < and =< 100	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.8)
	100 <	0	2 (33.3)	0	0	2 (11.8)
BMI (kg/m2)	n	7	6	6	5	17
	Mean	22.41	29.95	26.20	25.36	27.28
	SD	3.30	6.41	3.19	7.06	5.72
	Min	17.8	20.8	23.9	15.7	15.7
	Median	21.40	29.60	25.20	24.00	26.10
	Max	27.3	36.8	32.4	34.6	36.8
	< 25	5 (71.4)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (60.0)	7 (41.2)
	25 =< and < 30	2 (28.6)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (20.0)	5 (29.4)
	30 =< and < 35	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	3 (17.6)
	35 =<	0	2 (33.3)	0	0	2 (11.8)
Additional PK Consented	Yes	6 (85.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	10 (58.8)
	No	1 (14.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	7 (41.2)

N: Number of subjects who were randomized
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.3.3.1.2-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-002 試験における関節症性乾癬の被験者）（続き）

			KHK4827			
		Placebo	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	Total
		N = 7	N = 6	N = 6	N = 5	N = 17
Prior Biologics	Yes	1 (14.3)	1 (16.7)	0	1 (20.0)	2 (11.8)
	No	6 (85.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (80.0)	15 (88.2)
Prior Systemic or Photo Therapies	Yes	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	16 (94.1)
	No	1 (14.3)	0	0	1 (20.0)	1 (5.9)
Disease Duration of Psoriasis (years)	n	7	6	6	5	17
	Mean	19.53	12.82	22.38	14.98	16.83
	SD	16.95	7.13	7.76	13.77	10.04
	Min	5.2	3.1	12.0	6.2	3.1
	Median	15.20	12.60	24.20	10.10	14.20
	Max	52.2	21.3	30.2	39.1	39.1
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)	n	7	6	6	5	17
	Mean	4.83	5.48	2.50	4.82	4.24
	SD	7.04	3.60	4.81	5.15	4.44
	Min	0.1	0.4	0.0	0.1	0.0
	Median	1.10	5.85	0.45	2.90	2.90
	Max	18.9	9.2	12.2	13.0	13.0
PASI Score	n	7	6	6	5	17
	Mean	22.99	28.95	32.67	29.52	30.43
	SD	9.06	14.16	16.57	12.51	13.81
	Min	12.8	13.6	13.8	18.6	13.6
	Median	20.20	27.70	30.35	23.10	24.10
	Max	33.6	53.0	55.0	47.2	55.0
sPGA Score	2	1 (14.3)	0	0	1 (20.0)	1 (5.9)
	3	3 (42.9)	3 (50.0)	0	3 (60.0)	6 (35.3)
	4	3 (42.9)	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (20.0)	8 (47.1)
	5	0	0	2 (33.3)	0	2 (11.8)
Psoriasis BSA Involvement (%)	n	7	6	6	5	17
	Mean	25.31	44.17	46.83	57.00	48.88
	SD	12.63	26.63	27.69	24.14	25.25
	Min	15.0	23.0	18.0	20.0	18.0
	Median	20.00	35.50	45.50	55.00	50.00
	Max	50.0	95.0	83.0	85.0	95.0

N: Number of subjects who were randomized
sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

4827-003 試験では、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群（以下同様）で、女性がそれぞれ 10 名中 1 名（10.0%）及び 11 名中 2 名（18.2%）、男性がそれぞれ 9 名（90.0%）及び 9 名（81.8%）であった。年齢は、それぞれ 39.7±10.0 歳及び 42.3±9.7 歳であり、いずれの群の被験者もすべて 65 歳未満であった。身長（中央値）、体重（中央値）、BMI（平均値）はそれぞれ 169.9 cm、75.3 kg、26.5 kg/m^2、及び 167.0 cm、65.0 kg、25.2 kg/m^2 であり、体重は若干 140 mg Q2W 群で高値であった。

疾患に関して、乾癬及び関節症性乾癬の罹患期間はそれぞれ 18.5 年、3.7 年、及び 15.2 年、4.2 年と、140 mg Q2W 群で若干長い傾向にあった。PASI スコアはそれぞれ 32.95 及び 24.22、BSA は 46.60%及び 41.29%と、いずれも 140 mg Q2W 群で高い傾向にあった。sPGA スコアの分布では、sPGA 4 及び 5 が 140 mg Q2W 群で 7 名（70.0%）及び 2 名（20.0%）であったの対し、210 mg Q2W 群では sPGA 4 が 1 名（9.1%）のみで、他はすべて sPGA3 以下であった。前治療に関して、生物学的製剤の使用歴では使用歴ありが 210 mg Q2W 群では 3 名（27.3%）であったが、140 mg Q2W 群では使用歴ありの被験者はいなかった。また、非生物学的製剤での全身療法又は光線療法の治療歴なしの被験者が 210 mg Q2W 群のみに 2 名（18.2%）認められた。

表2.7.3.3.1.2-8 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-003 試験における関節症性乾癬の被験者）

		140 mg Q2W Total N = 10	210 mg Q2W Total N = 11
Sex	Female	1 (10.0)	2 (18.2)
	Male	9 (90.0)	9 (81.8)
Age (years)	n	10	11
	Mean	39.7	42.3
	SD	10.0	9.7
	Min	28	26
	Median	37.0	41.0
	Max	56	58
	< 65	10 (100.0)	11 (100.0)
Height (cm)	n	10	11
	Mean	170.50	164.67
	SD	6.45	8.00
	Min	156.9	149.0
	Median	169.85	167.00
	Max	181.8	175.2
Weight (kg)	n	10	11
	Mean	76.99	68.74
	SD	14.82	18.63
	Min	55.0	38.6
	Median	75.30	65.00
	Max	105.9	104.0
	=< 75	5 (50.0)	7 (63.6)
	75 < and =< 90	3 (30.0)	3 (27.3)
	90 < and =< 100	1 (10.0)	0
	100 <	1 (10.0)	1 (9.1)
BMI (kg/m^2)	n	10	11
	Mean	26.52	25.22
	SD	5.10	6.35
	Min	17.8	15.7
	Median	25.85	24.00
	Max	36.8	36.8
	< 25	4 (40.0)	6 (54.5)
	25 =< and < 30	4 (40.0)	3 (27.3)
	30 =< and < 35	1 (10.0)	1 (9.1)
	35 =<	1 (10.0)	1 (9.1)
Prior Biologics	Yes	0	3 (27.3)
	No	10 (100.0)	8 (72.7)
Prior Systemic or Photo Therapies	Yes	10 (100.0)	9 (81.8)
	No	0	2 (18.2)
Disease Duration of Psoriasis (years)	n	10	11
	Mean	18.50	15.17
	SD	8.29	11.26
	Min	7.2	5.2
	Median	17.20	10.10
	Max	30.2	39.1
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)	n	10	11
	Mean	3.71	4.15
	SD	4.60	4.43
	Min	0.0	0.1
	Median	1.40	2.90
	Max	12.2	13.0

N: Number of subjects who were randomized
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.3.3.1.2-8 人口統計学的及び他の基準値の特性（4827-003 試験における関節症性乾癬の被験者）（続き）

		140 mg Q2W Total N = 10	210 mg Q2W Total N = 11
PASI Score	n	10	11
	Mean	32.95	24.22
	SD	15.46	10.88
	Min	13.6	12.8
	Median	33.45	20.60
	Max	55.0	47.2
sPGA Score	2	1 (10.0)	1 (9.1)
	3	0	9 (81.8)
	4	7 (70.0)	1 (9.1)
	5	2 (20.0)	0
Psoriasis BSA Involvement (%)	n	10	11
	Mean	46.60	41.29
	SD	29.07	23.27
	Min	18.0	15.0
	Median	40.00	36.00
	Max	95.0	85.0

N: Number of subjects who were randomized
sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

2.7.3.3.1.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

1）選択基準及び除外基準

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象として実施した 4827-004 試験における選択基準及び主な除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3.1.3-1及び表 2.7.3.3.1.3-2に示した。

表2.7.3.3.1.3-1 選択基準

年齢 18 歳以上
膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（岩月 et al, 2010）の診断基準を満たした患者又は乾癬性紅皮症と診断された患者
光線療法又は全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、若しくはこれらの療法の対象と判断される患者
妊娠可能な女性患者では、治験薬投与開始 28 日以内の血清妊娠検査結果が陰性であり、ベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性であった者
感染症検査 ・HBs 抗原・抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体がすべて陰性の患者 ・HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を定量し、HBV-DNA が検出感度未満の患者
事前検査時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当する患者 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められない ・クォンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査又はそれらの再検査が陽性の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、かつ治験薬投与開始前 3 週より抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している

表2.7.3.3.1.3-2 主な除外基準

乾癬性紅皮症と診断された患者のうちベースライン時の BSA が 80%に満たない患者
滴状乾癬、薬物由来の乾癬性紅皮症（β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者
事前検査時に、治験薬の乾癬に対する評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚状態を有する患者（例：湿疹）
治験期間中に外科的治療を予定している患者
以下に示す活動性感染症又は感染症歴を有する患者 ・仮登録日の 30 日前から治験薬投与開始時までに CTCAE v4.0-JCOG Grade 2 以上の限局性の疾患を含む活動性感染症に罹患した患者 ・仮登録日前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する重大な感染症に罹患した患者 ・仮登録日前 12 ヵ月以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する感染症に 3 回以上罹患した患者
重大な合併症（1 型糖尿病、コントロール不良な 2 型糖尿病、うっ血性心不全、1 年以内の心筋梗塞又は不安定狭心症、コントロール不良な高血圧、乾癬以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病等）を有する患者
治験薬投与開始前に下記のいずれかの療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 14 日以内に UVB 療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 28 日以内に UVA 療法又は PUVA 療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 1 週間以内にエタネルセプトを投与された患者又は顆粒球吸着療法を受けた患者 ・治験薬投与開始前 2 週間以内にアダリムマブを投与された患者 ・治験薬投与開始前 8 週間以内にインフリキシマブを投与された患者 ・治験薬投与開始前 12 週間以内にウステキヌマブを投与された患者
過去にウステキヌマブ又は抗 IL-23 生物学的製剤を投与された患者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者
治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に生ワクチン（BCG、ポリオ、麻疹、風疹等）を投与された患者
治験薬投与開始前 4 ヵ月以内（生物学的製剤（抗体等）は治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）に新有効成分含有医薬品又は医療機器の臨床試験若しくはそれに準ずる試験に参加し、治験薬を投与された患者
過去に抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者

2）被験者の内訳

4827-004 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.3-3に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た被験者は 32 名で、除外基準に抵触した 2 名を除く 30 名が登録された。疾患の内訳は、膿疱性乾癬患者が 12 名、乾癬性紅皮症患者が 18 名であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬投与後に膿疱性乾癬患者 12 名中 2 名（17%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 2 名（11%）の計 4 名（13%）が治験を中止した。中止理由は、2 名が有害事象の発現（各疾患 1 名）、乾癬性紅皮症患者 1 名が妊娠の判明、膿疱性乾癬患者 1 名が治験責任医師等の判断（膿疱性乾癬の悪化による）であった。中止時期は、乾癬性紅皮症患者の 2 名が Week 16 及び Week 21、膿疱性乾癬患者の 2 名が Week 28 及び Week 37 であった。その他の被験者は Week 52 まで治験を継続し、膿疱性乾癬患者 12 名中 10 名（83%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 16 名（89%）の計 26 名（87%）が治験を完了した。

表2.7.3.3.1.3-3 被験者の内訳

	Total		Pustular		Erythroderma	
Consented	32					
Ineligible/Dropout	2					
Reason for Dropout						
Exclusion Criterion 5[a]	1					
Exclusion Criterion 23[b]	1					
Enrolled	30		12		18	
Discontinued Prior to Study Drug	0		0		0	
Received Study Drug	30	(100.0%)	12	(100.0%)	18	(100.0%)
Discontinued	4	(13.3%)	2	(16.7%)	2	(11.1%)
Reason for Discontinuation						
An unacceptable AE	2		1		1	
Pregnancy	1		0		1	
Other	1		1		0	
Discontinuation by Study Period						
Day 1 - Week 12	0		0		0	
Week 13 - Week 24	2		0		2	
Week 25 - Week 36	1		1		0	
Week 37 - Week 52	1		1		0	
Completed	26	(86.7%)	10	(83.3%)	16	(88.9%)
Completion by Study Period						
Week 12	30		12		18	
Week 24	28		12		16	
Week 36	27		11		16	
Week 52	26		10		16	

Percentages are based on the number of subjects who were enrolled.

a: Subject had any active CTCAE grade 2 or higher infection (including localized infections) within 30 days prior to screening, at screening, or during screening period prior to first investigational product dose.

b: The investigator or subinvestigator decides that the subject should be withdrawn from the study.

3）人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-4に示した。

性別は、女性が 13 名（43%）及び男性が 17 名（57%）であった。膿疱性乾癬患者 12 名では、女性及び男性がそれぞれ 9 名（75%）及び 3 名（25%）で女性が多く、乾癬性紅皮症患者 18 名では、それぞれ 4 名（22%）及び 14 名（78%）で男性が多かった。年齢は、47.7±14.5 歳（平均

値±標準偏差、以下同様）であり、65 歳未満が 27 名（90%）、65 歳以上は 3 名（10%）のみであった。身長は 163.1±9.9 cm であった。体重は 62.9±14.3 kg であり、75 kg 以下が 25 名（83%）、75 kg 超 90 kg 以下が 3 名（10%）、90 kg 超 100 kg 以下が 2 名（7%）で多くが 75 kg 以下であった。BMI は 23.6±5.1 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満が 22 名（73%）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 5 名（17%）、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満が 1 名（3%）、35 kg/m^2 以上が 2 名（7%）であった。

関節症性乾癬と診断された被験者は、1 名（3%）のみであった。生物学的製剤の使用歴のある被験者は 8 名（27%）、原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）がある被験者は 28 名（93%）であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の罹病期間は、それぞれ 6.56±7.20 年及び 6.37±10.12 年であった。また、膿疱性乾癬患者では、尋常性乾癬の先行又は併発が「あり」及び「なし」の被験者は、それぞれ 7 名及び 4 名で、「不明」が 1 名であった。

ベースライン時の PASI スコアは 27.66±16.32 であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者別では、それぞれ 15.01±12.08 及び 36.10±13.11 であった。

表2.7.3.3.1.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

		Total N = 30	Pustular N = 12	Erythroderma N = 18
Sex				
	Female	13 (43.3%)	9 (75.0%)	4 (22.2%)
	Male	17 (56.7%)	3 (25.0%)	14 (77.8%)
Age (years)				
	n	30	12	18
	Mean	47.7	43.1	50.8
	SD	14.5	16.8	12.2
	Min	19	19	27
	Median	45.0	39.0	54.5
	Max	76	76	74
	< 65	27 (90.0%)	10 (83.3%)	17 (94.4%)
	65 =<	3 (10.0%)	2 (16.7%)	1 (5.6%)
Height (cm)				
	n	30	12	18
	Mean	163.07	160.74	164.62
	SD	9.87	11.21	8.86
	Min	138.5	138.5	144.6
	Median	166.35	164.05	167.85
	Max	177.3	177.3	174.0
Weight (kg)				
	n	30	12	18
	Mean	62.88	58.57	65.75
	SD	14.33	16.69	12.16
	Min	34.6	34.6	50.0
	Median	64.25	55.00	65.25
	Max	95.5	95.5	92.6
	=< 75	25 (83.3%)	10 (83.3%)	15 (83.3%)
	75 < and =< 90	3 (10.0%)	1 (8.3%)	2 (11.1%)
	90 < and =< 100	2 (6.7%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)

N: Number of subjects in the FAS.

表2.7.3.3.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

		Total N = 30	Pustular N = 12	Erythroderma N = 18
BMI (kg/m^2)				
	n	30	12	18
	Mean	23.62	22.54	24.33
	SD	5.11	5.46	4.89
	Min	15.3	15.3	17.8
	Median	22.75	22.25	23.40
	Max	39.8	35.3	39.8
	< 25	22 (73.3%)	9 (75.0%)	13 (72.2%)
	25 =< and < 30	5 (16.7%)	2 (16.7%)	3 (16.7%)
	30 =< and < 35	1 (3.3%)	0	1 (5.6%)
	35 =<	2 (6.7%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)
Psoriatic Arthritis				
	Yes	1 (3.3%)	0	1 (5.6%)
	No	29 (96.7%)	12 (100.0%)	17 (94.4%)
Prior Biologics				
	Yes	8 (26.7%)	6 (50.0%)	2 (11.1%)
	No	22 (73.3%)	6 (50.0%)	16 (88.9%)
Prior Systemic or Photo Therapies				
	Yes	28 (93.3%)	11 (91.7%)	17 (94.4%)
	No	2 (6.7%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)				
	n	1		1
	Mean	38.20		38.20
	SD			
	Min	38.2		38.2
	Median	38.20		38.20
	Max	38.2		38.2
Disease Duration of Pustular (years)				
	n	12	12	
	Mean	6.56	6.56	
	SD	7.20	7.20	
	Min	0.1	0.1	
	Median	3.30	3.30	
	Max	22.9	22.9	
Disease Duration of Erythroderma (years)				
	n	18		18
	Mean	6.37		6.37
	SD	10.12		10.12
	Min	0.0		0.0
	Median	1.25		1.25
	Max	38.2		38.2
PASI Score				
	n	30	12	18
	Mean	27.66	15.01	36.10
	SD	16.32	12.08	13.11
	Min	1.2	1.2	14.2
	Median	25.20	12.20	39.80
	Max	58.5	42.9	58.5

N: Number of subjects in the FAS.
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

2.7.3.3.2.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する KHK4827 の有効性は海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で検証することとした。まず、各試験の結果を併記し、その後に併合解析結果を示した。

2.7.3.3.2.1.1 導入期における試験成績（Day 1~Week 12）

2.7.3.3.2.1.1.1 臨床的評価項目

1）PASI

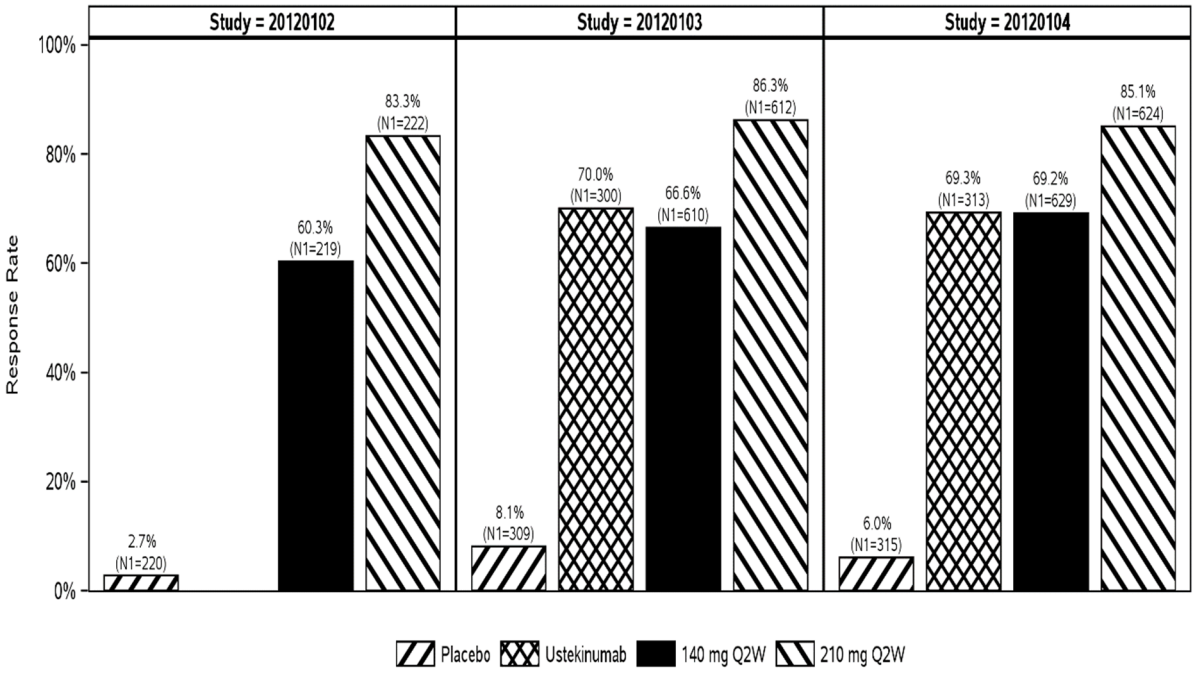
20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、PASI 90 反応割合をそれぞれ図 2.7.3.3.2.1.1.1-1、図 2.7.3.3.2.1.1.1-2、図 2.7.3.3.2.1.1.1-3 に示した。いずれの試験でも、主要評価項目を 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群との Week 12 における PASI 75 反応割合の比較とし、主な副次評価項目を Week 12 における PASI 100 反応の比較とした。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 83.3%、86.3%、85.1%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 60.3%、66.6%、69.2%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群と比較して有意に高値を示した（$p<0.001$）。

同様に、Week 12 における PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 41.9%、44.4%、36.7%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 23.3%、25.7%、27.0%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群と比較して有意に高値を示した（$p<0.001$）。

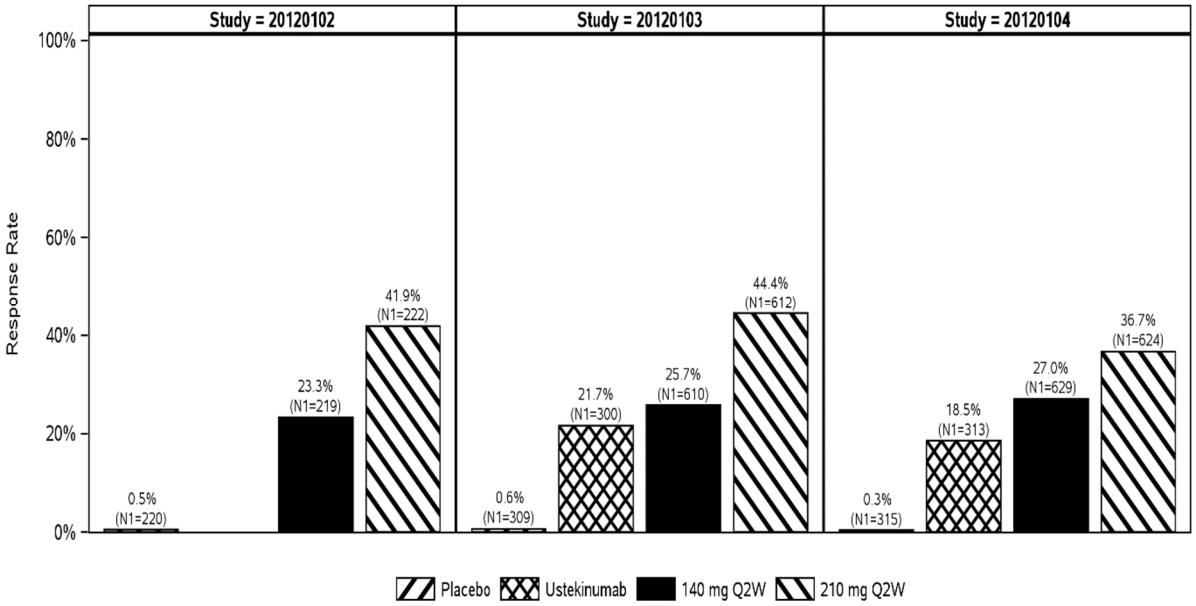
また、Week 12 における PASI 90 反応割合も、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W ではプラセボ群と比較して顕著に高値を示した。

図2.7.3.3.2.1.1.1-1 Week 12 における PASI 75 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



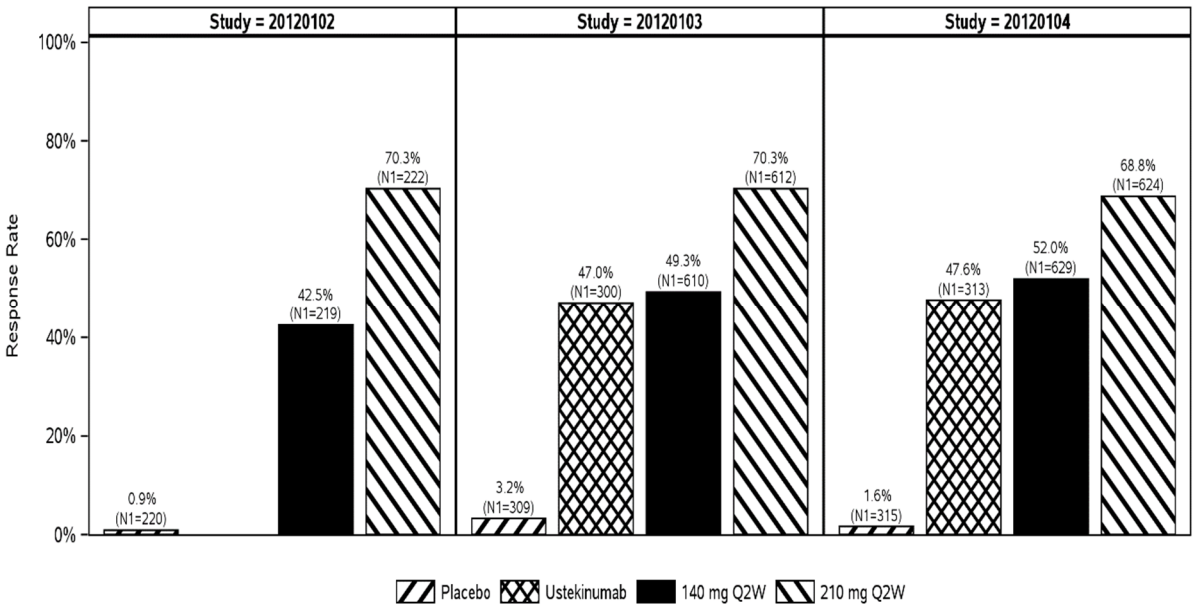
N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.2.1.1.1-2 Week 12 における PASI 100 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.2.1.1.1-3 Week 12 における PASI 90 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とプラセボ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.1-1に示した。

併合解析では、Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 91.0%、85.3%、69.6%、40.7%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 78.1%、66.7%、49.5%、25.9%、プラセボ群でそれぞれ 14.3%、5.9%、2.0%、0.5%であった。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して高い PASI 50/75/90/100 反応割合を示し（$p<0.001$）、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高い PASI 75/90/100 反応割合を示した（$p<0.001$）。

表2.7.3.3.2.1.1.1-1 Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo	KHK4827	
	(N = 844)	140 mg Q2W (N = 1458)	210 mg Q2W (N = 1458)
PASI 50			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	121 (14.3)	1138 (78.1)	1327 (91.0)
95%CI of %	(12.0, 16.9)	(75.8, 80.2)	(89.4, 92.4)
p-value vs placebo		<.001	<.001
PASI 75			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	50 (5.9)	973 (66.7)	1244 (85.3)
95%CI of %	(4.4, 7.7)	(64.3, 69.2)	(83.4, 87.1)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
PASI 90			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	17 (2.0)	721 (49.5)	1015 (69.6)
95%CI of %	(1.2, 3.2)	(46.9, 52.1)	(67.2, 72.0)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
PASI 100			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	4 (0.5)	378 (25.9)	594 (40.7)
95%CI of %	(0.1, 1.2)	(23.7, 28.3)	(38.2, 43.3)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
Median (95%CI) time (in weeks) to PASI response in the initial 12-week phase			
PASI 50	NE (NE, NE)	3.71 (2.43, 4.00)	2.14 (NE, NE)
PASI 75	NE (NE, NE)	6.00 (4.71, 6.14)	4.14 (NE, NE)
PASI 90	NE (NE, NE)	9.71 (8.14, 10.14)	6.43 (6.29, 7.86)
PASI 100	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	12.43 (12.14, 12.43)

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; NE = not estimable; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; % = n/N *100

P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline PASI score (≤median, > median), and is nominal without multiplicity adjustment.

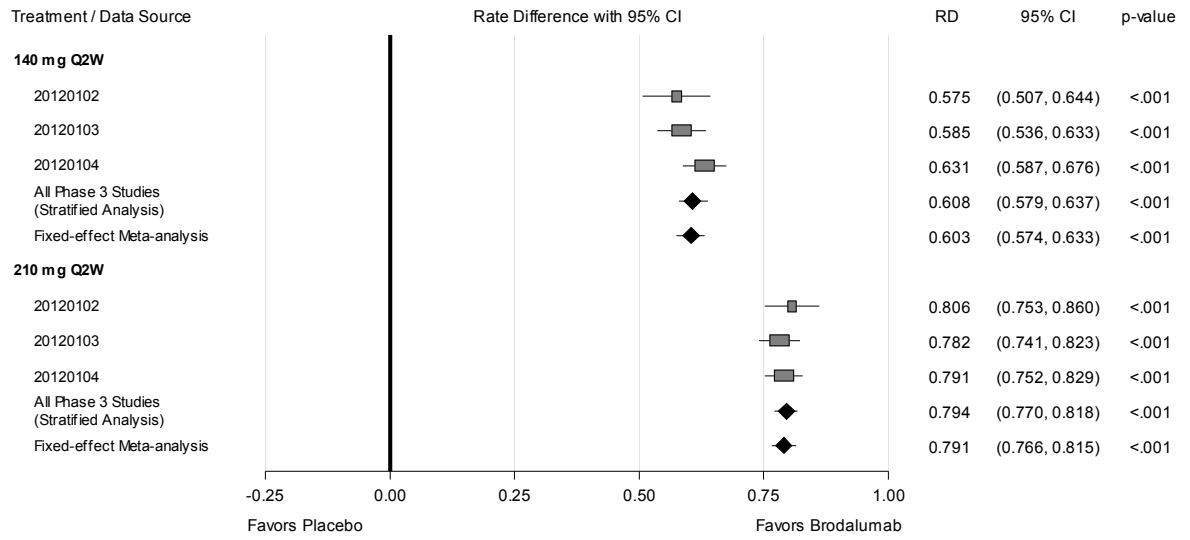
Time to response was calculated as the number of days from first dose of investigational product to assessment day of first response, divided by 7.

Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

各試験の結果及び併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 12 の PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合のフォレストプロットをそれぞれ図 2.7.3.3.2.1.1.1-4及び図 2.7.3.3.2.1.1.1-5に示した。

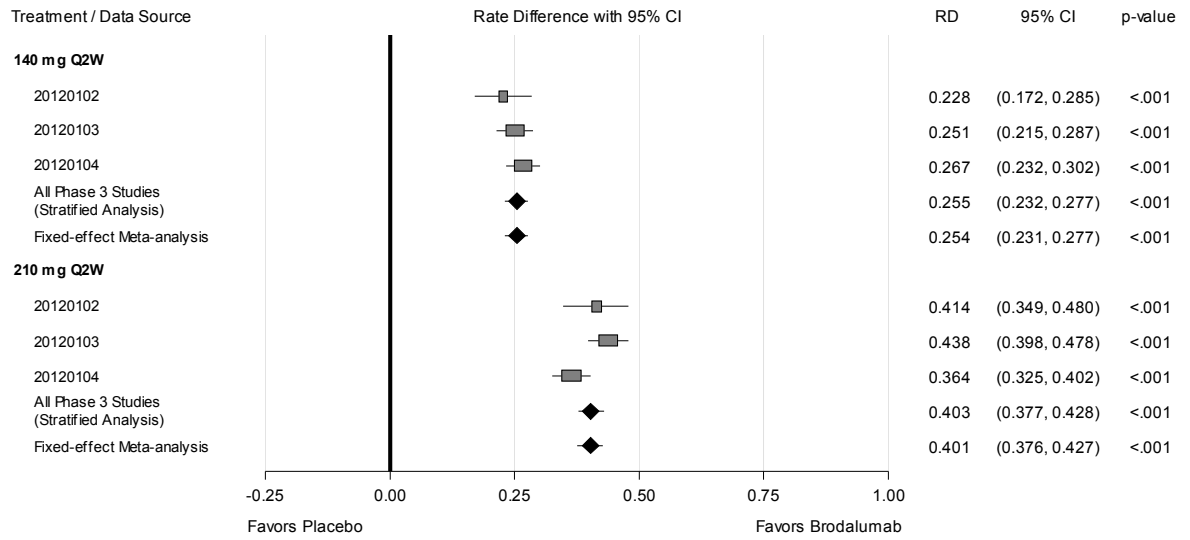
PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合のいずれについても、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.7.3.3.2.1.1.1-4 Week 12 における PASI 75 反応割合のフォレストプロット（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）



CI = confidence interval; Control = placebo; RD = rate difference; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight; NRI was used to impute missing data.

図2.7.3.3.2.1.1.1-5 Week 12 における PASI 100 反応割合のフォレストプロット（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）



CI = confidence interval; Control = placebo; RD = rate difference; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight; NRI was used to impute missing data.

20120103 試験及び 20120104 試験では、各 KHK4827 群とウステキヌマブ群の PASI 75/90/100 反応割合を比較した（図 2.7.3.3.2.1.1.1-1、図 2.7.3.3.2.1.1.1-3、図 2.7.3.3.2.1.1.1-2）。いずれの試験でも、主要評価項目を 210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較とした。また、主な副次評価項目を 210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12

における PASI 75 反応割合の比較、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較とした。

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W 群で 44.4%及び 36.7%、ウステキヌマブ群で 21.7%及び 18.5%であり、いずれの試験においても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

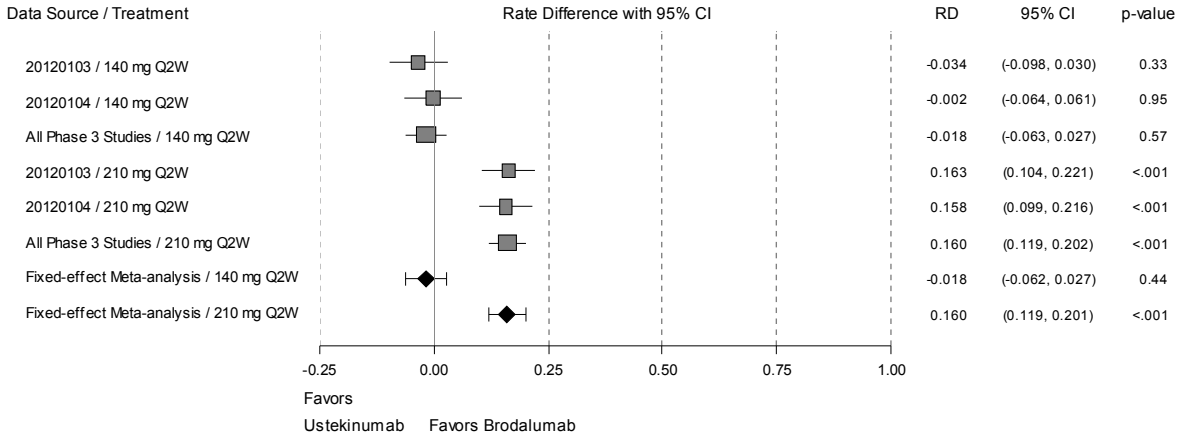
ただし、20120103 試験及び 20120104 試験の 140 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合は、25.7%及び 27.0%であり、ウステキヌマブ群との比較において、20120103 試験では差は認められなかった（p=0.078）（5.3.5.1-4）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.007）（5.3.5.1-5）。なお、いずれの試験においても、Week 12 における PASI 75 反応割合及び PASI 90 反応割合は 140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群で差は認められなかった。

20120103 試験、20120104 試験、併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 12 の PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合のフォレストプロットをそれぞれ図 2.7.3.3.2.1.1.1-6及び図 2.7.3.3.2.1.1.1-7に示した。

PASI 75 反応割合については、各試験と併合解析結果で一貫性が認められた。しかし、PASI 100 反応割合については各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められなかった。上述したように、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較において、20120103 試験では差は認められなかった（p=0.078）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示し（p=0.007）、両試験の併合解析においても 140 mg Q2W 群で高値を示した（p=0.001）。このような結果の違いは、試験間でベースライン時の体重及び生物学的製剤使用歴／不応歴が異なることによるものと考えている。すなわち、20120103 試験では 20120104 試験と比較して 100 kg 以上の被験者及び生物学的製剤使用歴／不応歴を有する被験者の割合が高かった。部分集団解析においては、140 mg Q2W 群の PASI 100 に対して体重及び生物学的製剤使用歴／不応歴が最も顕著に影響を及ぼすことが明らかとなった。なお、ウステキヌマブは体重により投与量を変更することから、体重の影響が少なかったと考えられる。いずれの試験においても、PASI 100 反応割合は 140 mg Q2W 群でウステキヌマブ群より高値を示したことから、KHK4827 のウステキヌマブに対する優越性が示唆された。

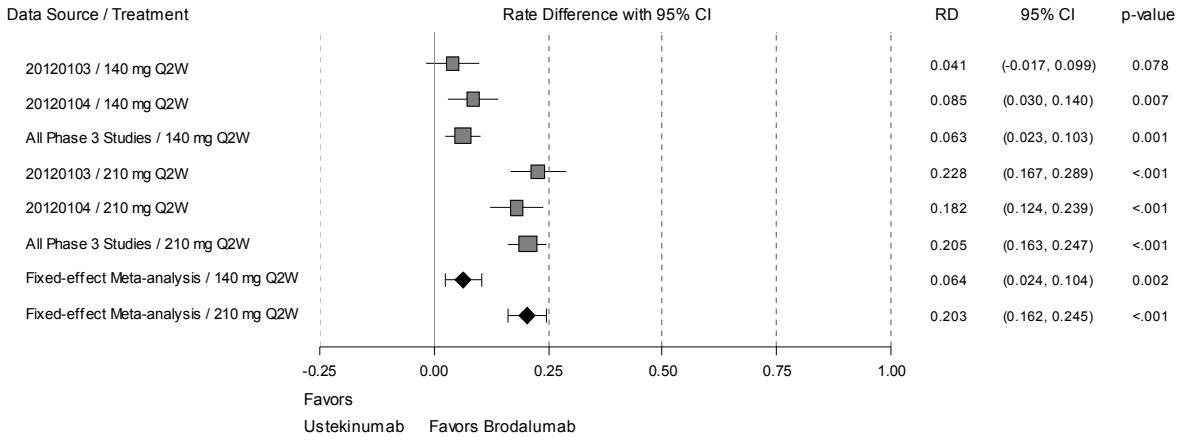
20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合は、210 mg Q2W 群で 85.1%、ウステキヌマブ群で 69.3%であり、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p=0.007）。また、20120103 試験では 210 mg Q2W 群で 86.3%、ウステキヌマブ群で 70.0%であったが、210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の比較はあらかじめ規定されていた検定順序に従うことになるため、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較と同様、差は認められなかった（adjusted p=0.078）。しかし、nominal p<0.001 であり、210 mg Q2W 群で高値を示した。更に、20120103 試験及び 20120104 試験の併合解析では、Week 12 における PASI 75 反応割合は 210 mg Q2W 群で 85.7%、ウステキヌマブ群で 69.7%であり、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高値を示した（p<0.001）。

図2.7.3.3.2.1.1.1-6 Week 12 における PASI 75 反応割合のフォレストプロット（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析 ; 導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）



CI = confidence interval; Control = placebo; RD = rate difference; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight; NRI was used to impute missing data.

図2.7.3.3.2.1.1.1-7 Week 12 における PASI 100 反応割合のフォレストプロット（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析 ; 導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）



CI = confidence interval; Control = placebo; RD = rate difference; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight; NRI was used to impute missing data.

20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.1-2に示した。

併合解析では、Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 85.7%、69.5%、40.5%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 67.9%、50.7%、26.4%、ウステキヌマブ群でそれぞれ 69.7%、47.3%、20.1%であった。210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高い PASI 75/90/100 反応割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高い PASI 100 反応割合を示した（p=0.001）。

表2.7.3.3.2.1.1.1-2 Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合（NRI）（20120103 試験及び 20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）

	Ustekinumab (N = 613)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 1239)	210 mg Q2W (N = 1236)
PASI 75			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	427 (69.7)	841 (67.9)	1059 (85.7)
95%CI of %	(65.8, 73.3)	(65.2, 70.5)	(83.6, 87.6)
p-value vs ustekinumab		0.57	<.001
PASI 90			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	290 (47.3)	628 (50.7)	859 (69.5)
95%CI of %	(43.3, 51.3)	(47.9, 53.5)	(66.8, 72.1)
p-value vs ustekinumab		0.12	<.001
PASI 100			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	123 (20.1)	327 (26.4)	501 (40.5)
95%CI of %	(17.0, 23.5)	(24.0, 28.9)	(37.8, 43.3)
p-value vs ustekinumab		0.001	<.001
Median (95%CI) time (in weeks) to PASI response in the initial 12-week phase			
PASI 50	5.86 (4.29, 6.00)	3.71 (2.43, 4.00)	2.14 (NE, NE)
PASI 75	8.14 (8.14, 8.29)	5.86 (4.43, 6.14)	4.14 (NE, NE)
PASI 90	12.14 (12.14, 12.29)	8.43 (8.14, 10.14)	6.43 (6.29, 8.00)
PASI 100	NE (12.57, NE)	NE (NE, NE)	12.43 (12.14, NE)

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects randomized; NE = not estimable; N1 = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; % = n/N1 *100.
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline PASI score (≤median, > median), and is nominal without multiplicity adjustment.
NRI was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験における PASI 75 反応割合の推移をそれぞれ図 2.7.3.3.2.1.1.1-8、図 2.7.3.3.2.1.1.1-9、図 2.7.3.3.2.1.1.1-10に示した。

いずれの試験においても 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、Week 2 より PASI 75 反応被験者が認められた。PASI 75 反応割合は Week 2 には 20%前後であり、その後経時的に上昇した。ウステキヌマブ群でも、Week 2 より PASI 75 反応被験者が認められたが、PASI 75 反応割合は Week 2 には 5%前後であった。その後、PASI 75 反応割合は経時的に上昇したが、KHK4827 群と比較して低値で推移した。いずれの試験においても PASI 75 反応割合は、210 mg Q2W 群で最も高値で推移した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験における PASI 50/75/90/100 反応達成期間の中央値を表 2.7.3.3.2.1.1.1-3に示した。また、各試験における PASI 75 反応達成被験者割合の推移（Kaplan Meier 法）をそれぞれ付録の図 2.7.3.6-1、図 2.7.3.6-2、図 2.7.3.6-3に示した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験における PASI 75 反応達成期間の中央値は、210 mg Q2W 群ではいずれの試験でも 4.14 週間、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 6.14 週間、6.00 週間、5.86 週間、20120103 試験及び 20120104 試験のウステキヌマブ群ではいずれも 8.14 週間であった。PASI 75 反応達成期間の中央値は、210 mg Q2W 群ではいずれの試験においても、140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して短期間であった。その他、PASI 50/90/100 反応達成期間の中央値に関しても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して短期間であった。

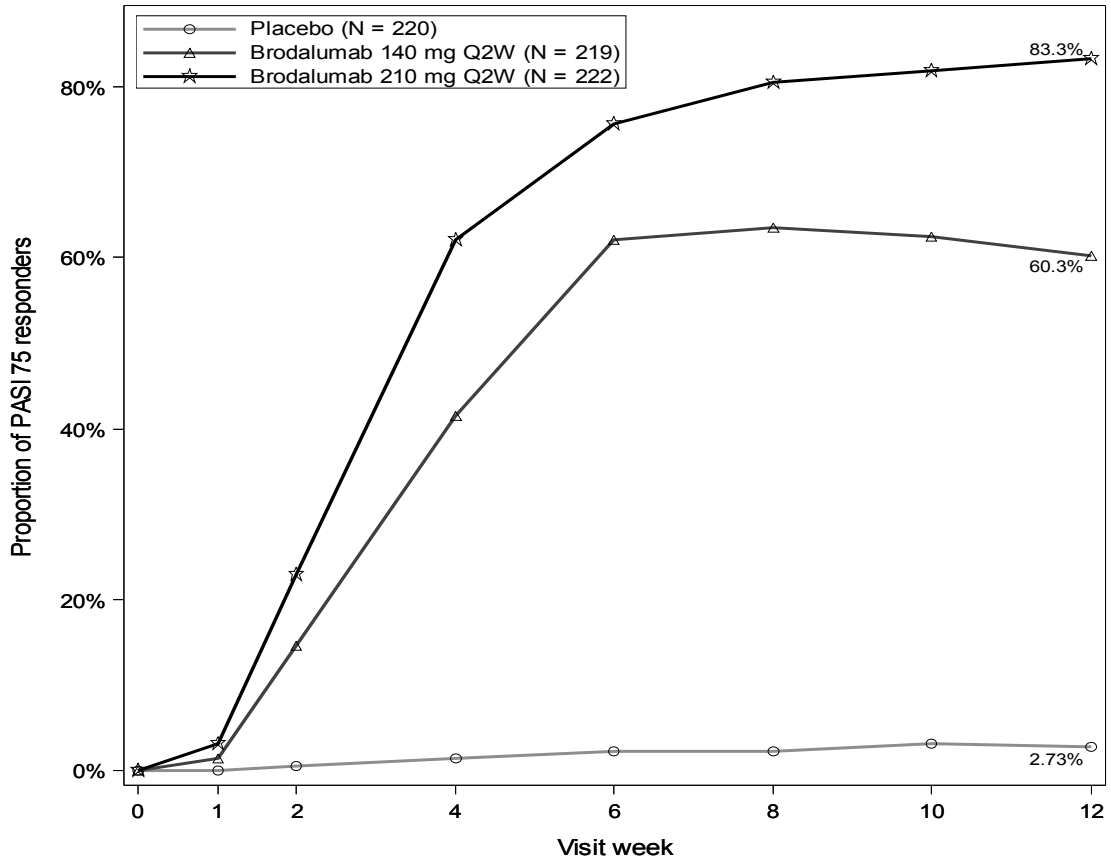
KHK4827 群とプラセボ群との比較において、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験成績の併合による PASI 50/75/90/100 反応達成期間の中央値を表 2.7.3.3.2.1.1.1-1に示した。

210 mg Q2W 群における PASI 75 反応達成期間の中央値は 4.14 週間であり、140 mg Q2W 群の 6.00 週間と比較して短期間であった。その他、PASI 50/90/100 反応達成期間の中央値に関しても、個々の試験結果と同様に、併合解析でも 210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して短期間であった。

KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較において、20120103 試験、20120104 試験成績の併合による PASI 75/90/100 反応達成期間の中央値を表 2.7.3.3.2.1.1.1-2に示した。

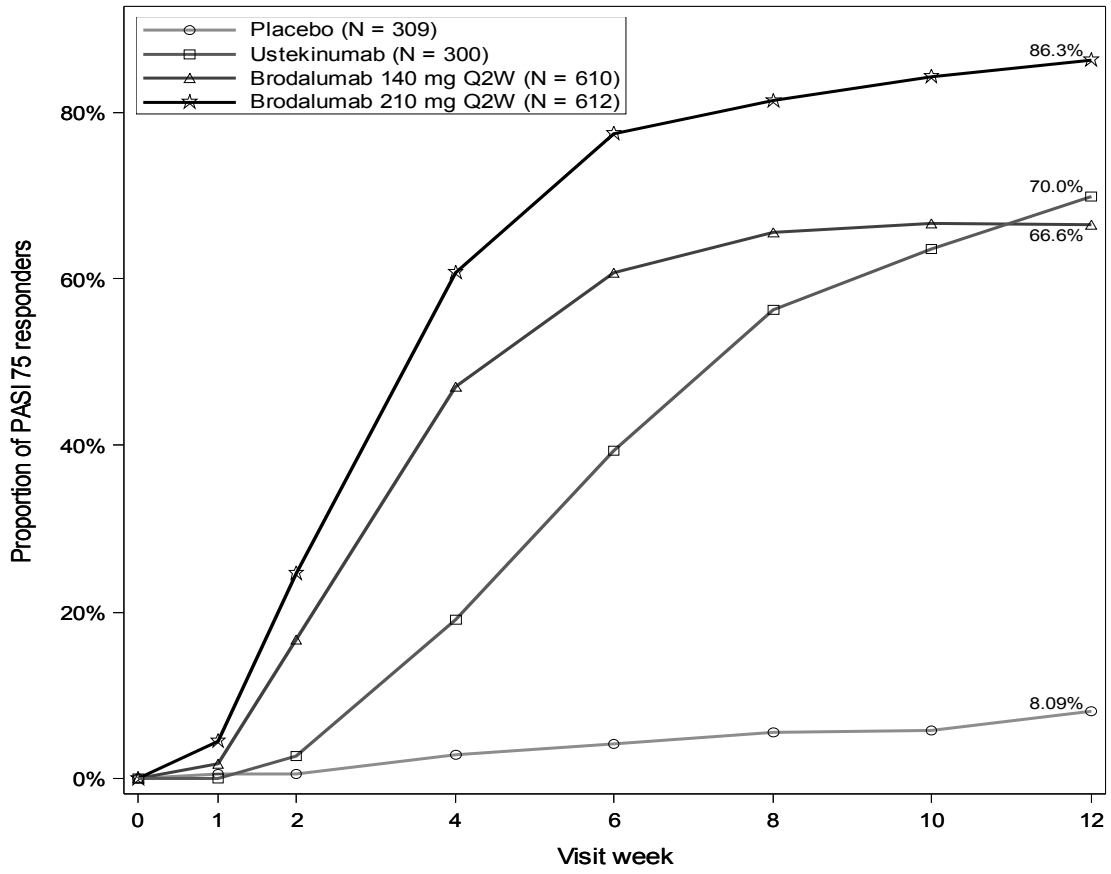
210 mg Q2W 群における PASI 75 反応達成期間の中央値は 4.14 週間であり、140 mg Q2W 群の 5.86 週間、ウステキヌマブ群の 8.14 週間と比較して短期間であった。その他、PASI 90/100 反応達成期間の中央値に関しても、個々の試験結果と同様に、併合解析でも 210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して短期間であった。

図2.7.3.3.2.1.1.1-8　PASI 75 反応割合の推移（NRI）（20120102 試験；FAS）



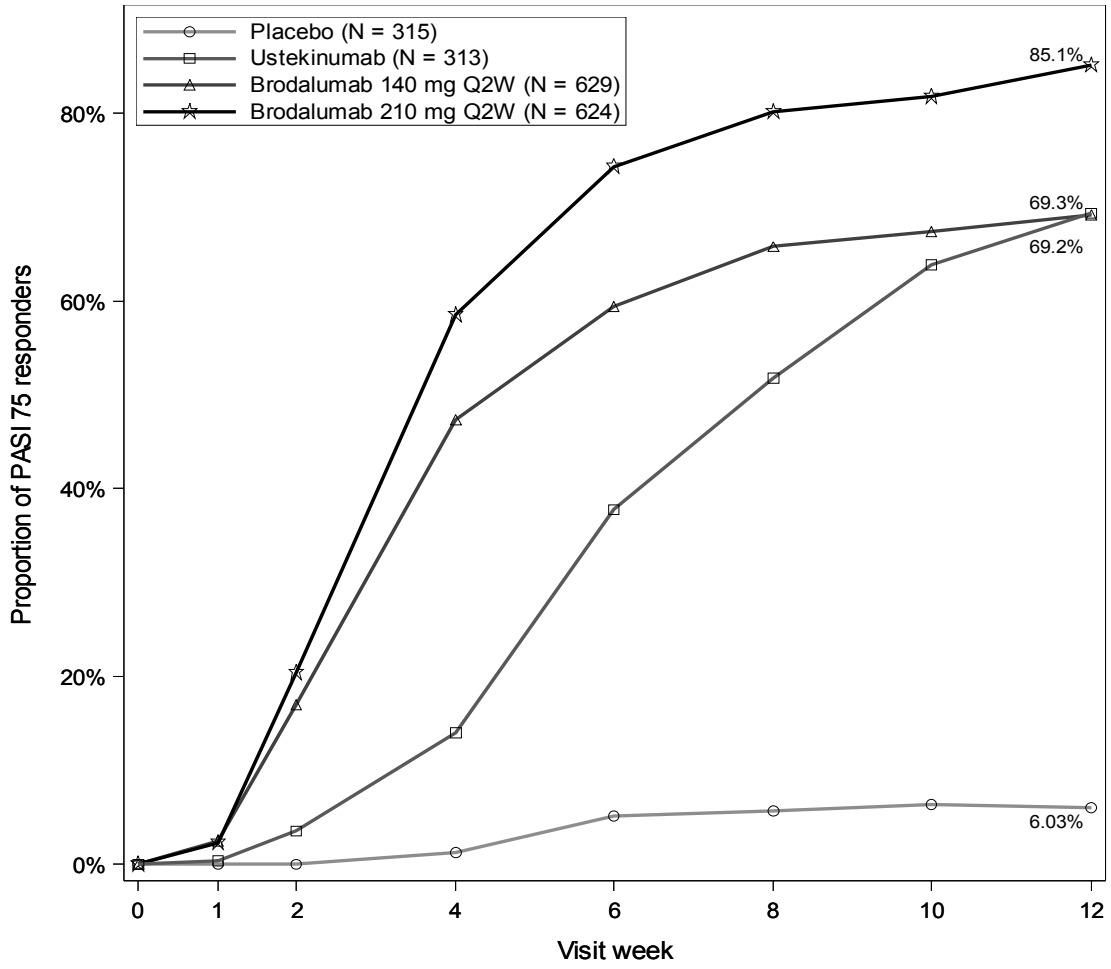
NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.2.1.1.1-9 PASI 75 反応割合の推移（NRI）（20120103 試験；FAS）



NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.2.1.1.1-10 PASI 75 反応割合の推移（NRI）（20120104 試験；FAS）



NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

表2.7.3.3.2.1.1.1-3 PASI 50/75/90/100 反応達成期間（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；FAS）

	Study 20120102			Study 20120103				Study 20120104			
	Placebo (N = 220)	140 mg Q2W (N = 219)	210 mg Q2W (N = 222)	Placebo (N = 309)	140 mg Q2W (N = 610)	210 mg Q2W (N = 612)	Ustekinumab (N = 300)	Placebo (N = 315)	140 mg Q2W (N = 629)	210 mg Q2W (N = 624)	Ustekinumab (N = 313)
Median (95%CI) Time (Weeks) to PASI Response in the Initial 12 week Phase[a]											
PASI 50	NR	NR	NR	NE (12.43, NE)	3.71 (2.43, 4.00)	2.14 (2.14, 2.29)	4.43 (4.29, 6.00)	NE (NE, NE)	3.14 (2.29, 4.00)	2.14 (2.14, 2.29)	6.14 (4.29, 6.14)
PASI 75	NE (NE, NE)	6.14 (4.57, 6.14)	4.14 (4.14, 4.29)	NE (12.57, NE)	6.00 (4.43, 6.14)	4.14 (NE, NE)	8.14 (8.00, 8.29)	NE (NE, NE)	5.86 (4.43, 6.14)	4.14 (4.14, 4.29)	8.14 (8.14, 9.86)
PASI 90	NE (NE, NE)	10.14 (8.14, 12.14)	6.29 (6.14, 8.14)	NE (NE, NE)	9.86 (8.14, 10.14)	6.29 (6.14, 7.14)	12.14 (12.00, 12.43)	NE (NE, NE)	8.29 (8.14, 10.14)	7.86 (6.29, 8.14)	12.14 (12.14, 12.29)
PASI 100	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	12.14 (10.14, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	12.14 (11.86, 12.43)	NE (12.57, NE)	NE (NE, NE)	NE (12.57, NE)	NE (12.43, NE)	NE (NE, NE)

CI = confidence interval; N = Number of subjects randomized; NE = not estimable; NR = not reported; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks

a: Time to response was calculated as the number of days from first dose of investigational product to assessment day of first response, divided by 7.

Non-responder imputation was used to impute missing data. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

2）sPGA

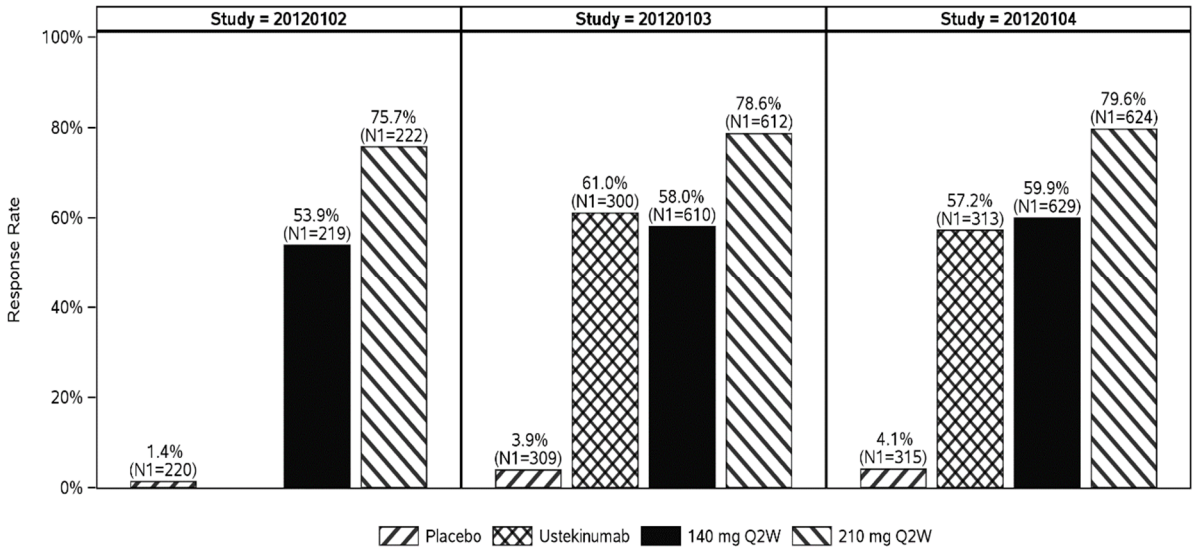
sPGA success（sPGA 0 又は 1）、sPGA 0、Composite clearance（PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成）の割合を算出した。いずれの試験でも、主要評価項目を 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群の Week 12 における sPGA success の割合の比較とし、主な副次評価項目を Week 12 における sPGA 0 の比較とした。

各試験の Week 12 における sPGA success の割合を図 2.7.3.3.2.1.1.1-11に示した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 75.7%、78.6%、79.6%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 53.9%、58.0%、59.9%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群（それぞれ 1.4%、3.9%、4.1%）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。Week 12 における sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W 群で 41.9%、44.8%、36.7%、140 mg Q2W 群で 23.3%、25.7%、27.0%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群（0.5%、0.6%、0.3%）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

20120103 試験及び 20120104 試験では、KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較を行った。各試験の Week 12 における sPGA success の割合は、ウステキヌマブ群で 61.0%及び 57.2%であり、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）が、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群では差は認められなかった（p=0.49、p=0.44）。Week 12 における sPGA 0 の割合の比較においても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の比較では 20120103 試験では差は認められなかった（p=0.17）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.004）。

図2.7.3.3.2.1.1.1-11 Week 12 における sPGA success の割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation; NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とプラセボ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.1-4に示した。

併合解析では、Week 12 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W 群で 78.6%及び 40.9%、140 mg Q2W 群で 58.2%及び 25.9%、プラセボ群で 3.3%及び 0.5%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

また、Week 12 における Composite clearance の割合は 210 mg Q2W 群で 40.7%、140 mg Q2W 群で 25.9%、プラセボ群で 0.5%であり、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.1.1-4 Week 12 における sPGA 評価項目の要約（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo	KHK4827	
	(N = 844)	140 mg Q2W (N = 1458)	210 mg Q2W (N = 1458)
sPGA success			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	28 (3.3)	849 (58.2)	1146 (78.6)
95%CI of %	(2.2, 4.8)	(55.7, 60.8)	(76.4, 80.7)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
sPGA of 0			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	4 (0.5)	378 (25.9)	596 (40.9)
95%CI of %	(0.1, 1.2)	(23.7, 28.3)	(38.3, 43.5)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
Composite clearance			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	4 (0.5)	378 (25.9)	594 (40.7)
95%CI of %	(0.1, 1.2)	(23.7, 28.3)	(38.2, 43.3)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N *100

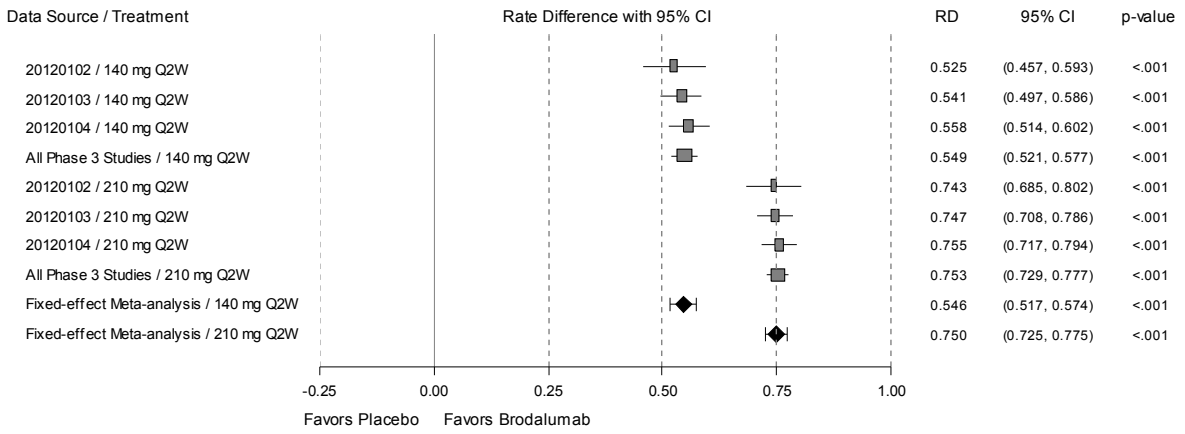
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline value (≤median, > median for PSI, and sPGA of 3, 4, or 5), and is nominal without multiplicity adjustment.

Non-responder imputation was used to impute missing data. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

各試験の結果及び併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 12 の sPGA success の割合のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.1.1.1-12に示した。

Week 12 の sPGA success の割合に、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.7.3.3.2.1.1.1-12 Week 12 における sPGA success の割合のフォレストプロット（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）



Box width indicates relative sample size weight
RD = rate difference; CI = confidence interval; Brodalumab = KHK4827

20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.1-5に示した。

併合解析では、Week 12 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W 群で 79.1%及び 40.7%、140 mg Q2W 群で 59.0%及び 26.4%、ウステキヌマブ群で 59.1%及び 20.1%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。一方、140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い sPGA 0 の割合を示したが（p=0.003）、sPGA success の割合に差は認められなかった（p=0.95）。なお、sPGA success 達成期間の中央値は、210 mg Q2W 群で 5.43 週間、140 mg Q2W 群で 6.14 週間、ウステキヌマブ群で 10.14 週間であった。

また、Week 12 における Composite clearance の割合は 210 mg Q2W 群で 40.5%、140 mg Q2W 群で 26.4%、ウステキヌマブ群で 20.1%であり、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001 及び p=0.001）。

表2.7.3.3.2.1.1.1-5 Week 12 における sPGA 評価項目の要約（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）

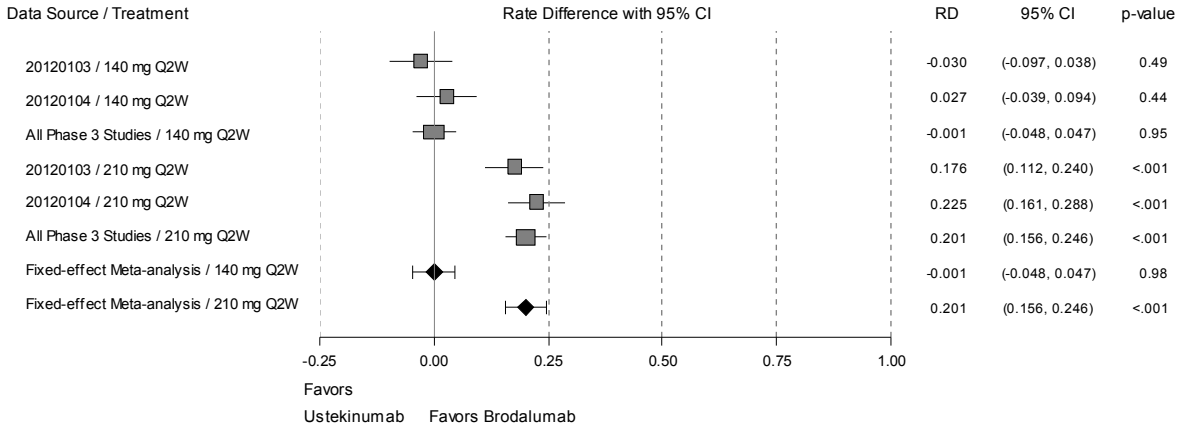
	Ustekinumab	KHK4827	
	(N = 613)	140 mg Q2W (N = 1239)	210 mg Q2W (N = 1236)
sPGA success			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	362 (59.1)	731 (59.0)	978 (79.1)
95%CI of %	(55.0, 63.0)	(56.2, 61.8)	(76.8, 81.4)
p-value vs ustekinumab		0.95	<.001
sPGA of 0			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	123 (20.1)	327 (26.4)	503 (40.7)
95%CI of %	(17.0, 23.5)	(24.0, 28.9)	(37.9, 43.5)
p-value vs ustekinumab		0.003	<.001
Median (95%CI) Time to sPGA success and sPGA of 0 response in the initial 12-week phase			
sPGA success	10.14 (9.71, 10.14)	6.14 (NE, NE)	5.43 (4.43, 6.00)
sPGA of 0	NE (12.57, NE)	NE (NE, NE)	12.43 (12.14, 12.57)
Composite clearance			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	123 (20.1)	327 (26.4)	501 (40.5)
95%CI of %	(17.0, 23.5)	(24.0, 28.9)	(37.8, 43.3)
p-value vs ustekinumab		0.001	<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects randomized; NE = not estimable; N1 = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N1 *100.
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline PASI score (≤median, > median), sPGA score (3, 4, or 5), and is nominal without multiplicity adjustment.
Time to response was calculated as the number of days from first dose of investigational product to assessment day of first response, divided by 7.
NRI was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

各試験の結果及び併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 12 の sPGA success の割合のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.1.1.1-13に示した。

Week 12 の sPGA success の割合に、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.7.3.3.2.1.1.1-13 Week 12 における sPGA success の割合のフォレストプロット（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）



CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; RD = rate difference; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight

3）NAPSI

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、爪症状を有する被験者を対象に NAPSI 評価を実施した。いずれの試験においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い NAPSI スコアの改善が認められた（p<0.001）。各試験結果の要約を以下に示す。

- 20120102 試験（5.3.5.1-3）：Week 12 における NAPSI スコアのベースラインからの改善（平均値（95% CI））は、210 mg Q2W 群で 4.6（3.7~5.5）、140 mg Q2W 群で 3.6（2.5~4.6）であり、いずれもプラセボ群の 0.6（−0.2~1.3）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。NAPSI スコアのベースラインからの改善の 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群の差（幾何平均値（95% CI））は、それぞれ 4.3（3.1~5.5）及び 3.0（1.8~4.2）であった。
- 20120103 試験（5.3.5.1-4）：Week 12 における NAPSI スコアのベースラインからの改善（平均値（95% CI））は、210 mg Q2W 群で 4.3（3.8~4.8）、140 mg Q2W 群で 3.3（2.8~3.8）であり、いずれもプラセボ群の 1.3（0.6~2.0）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。NAPSI スコアのベースラインからの改善の 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群の差（幾何平均値（95% CI））は、それぞれ 3.0（2.2~3.8）及び 2.0（1.1~2.8）であった。
- 20120104 試験（5.3.5.1-5）：Week 12 における NAPSI スコアのベースラインからの改善（平均値（95% CI））は、210 mg Q2W 群で 4.4（3.8~5.0）、140 mg Q2W 群で 3.9（3.3~4.5）であり、いずれもプラセボ群の 1.2（0.6~1.8）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。NAPSI スコアのベースラインからの改善の 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群の差（幾何平均値（95% CI））は、それぞれ 3.1（2.2~4.0）及び 2.5（1.6~3.4）であった。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とプラセボ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.1-6に示した。

個々の試験結果と同様に、併合解析でも 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い NAPSI スコアの改善が認められた（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.1.1-6 Week 12 における NAPSI スコアの要約（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo (N = 261)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 466)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 472)
NAPSI score at week 12			
NAPSI score at week 12 (after multiple imputations)			
N1	261	466	472
Mean (SE)	8.5 (0.3)	6.0 (0.2)	5.2 (0.2)
Treatment difference (after multiple imputations) vs placebo			
LS mean		-2.5	-3.3
SE		0.3	0.3
(95%CI)		(-3.0, -2.0)	(-3.8, -2.8)
p-value vs placebo		<.001	<.001
NAPSI improvement from baseline at week 12			
Improvement from baseline in NAPSI at week 12 (after multiple imputations)			
N1	261	466	472
Mean (SE)	1.1 (0.2)	3.6 (0.2)	4.4 (0.2)
Treatment difference (after multiple imputations) vs placebo			
LS mean		2.5	3.3
SE		0.3	0.3
(95%CI)		(2.0, 3.0)	(2.8, 3.8)
p-value vs placebo		<.001	<.001

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; MI = multiple imputation; N = Number of subjects randomized with baseline NAPSI score ≥6; N1 = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; SE = standard error
P-values are based on an ANCOVA model adjusting for total body weight at baseline (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and baseline NAPSI score, and is nominal without multiplicity adjustment.
Multiple Imputation (MI) was used to impute missing data with 3 imputed datasets.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

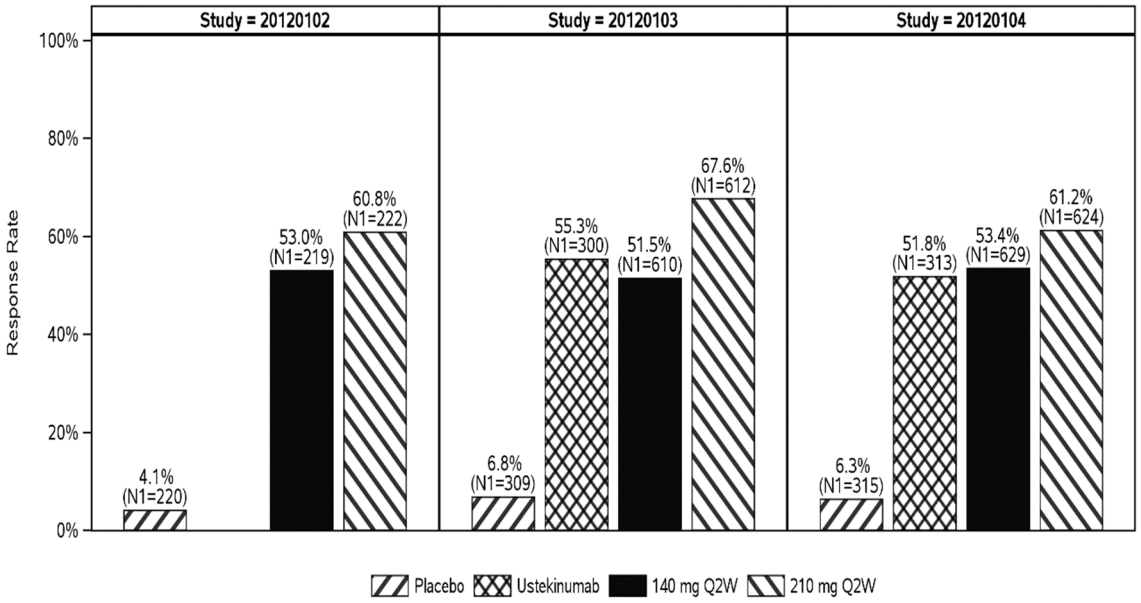
2.7.3.3.2.1.1.2 PRO 評価項目

1）PSI

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の主な副次評価項目である Week 12 における PSI responder（すべての項目のスコアが 1 以下で、合計スコアが 8 以下）の割合を図 2.7.3.3.2.1.1.2-1に示した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PSI responder の割合は、210 mg Q2W 群で 60.8%、67.6%、61.2%、140 mg Q2W 群で 53.0%、51.5%、53.4%であった。いずれの試験においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群（4.1%、6.8%、6.3%）と比較して有意に高値を示し（p<0.001）、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある PRO 及び乾癬症状の改善が認められた。

図2.7.3.3.2.1.1.2-1 Week 12 における PSI responder の割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation; NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とプラセボ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.2-1に示した。

併合解析では、Week 12 における PSI responder の割合は、210 mg Q2W 群で 63.9%、140 mg Q2W 群で 52.5%、プラセボ群で 5.9%であり、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

また、Week 12 における PSI 合計スコア 0 の被験者の割合は 210 mg Q2W 群で 22.5%、140 mg Q2W 群で 16.5%、プラセボ群で 0.4%であり、Week 12 にベースラインから PSI 合計スコアが 50%以上改善した被験者の割合は 210 mg Q2W 群で 79.1%、140 mg Q2W 群で 66.2%、プラセボ群で 11.5%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.1.2-1 Week 12 における PSI 評価（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo	KHK4827	
	(N = 844)	140 mg Q2W (N = 1458)	210 mg Q2W (N = 1458)
PSI responder (total score ≤ 8, with no item scores > 1)			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	50 (5.9)	766 (52.5)	931 (63.9)
95%CI of %	(4.4, 7.7)	(49.9, 55.1)	(61.3, 66.3)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
PSI total score of 0			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	3 (0.4)	240 (16.5)	328 (22.5)
95%CI of %	(0.1, 1.0)	(14.6, 18.5)	(20.4, 24.7)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
50% or greater improvement from baseline in PSI total score			
N1	789	1354	1366
Responder - n (%)	91 (11.5)	896 (66.2)	1080 (79.1)
95%CI of %	(9.4, 14.0)	(63.6, 68.7)	(76.8, 81.2)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
Median (95%CI) time to PSI responder definition and PSI total score of 0			
PSI responder	NE (NE, NE)	5.00 (4.71, 5.00)	4.00 (NE, NE)
PSI score of 0	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

CI = confidence interval; n = Number of responders; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of randomized subjects with a valid measurement value at the specified week, after imputation; NE = not estimable; PRO = Patient-reported outcomes: PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; % = n/N1 *100

P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline value (≤ median, > median), and is nominal without multiplicity adjustment.

Time to Psoriasis Symptom Inventory responder definition is calculated as the number of days from first dose of investigational product to assessment day of first Psoriasis Symptom Inventory responder definition, divided by 7.

NRI was used to impute missing data. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.2-2に示した。

併合解析では、Week 12 における PSI responder 及び PSI 合計スコア 0 の被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 64.4%及び 22.7%、140 mg Q2W 群で 52.5%及び 16.3%、ウステキヌマブ群で 53.5%及び 13.4%であり、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示したが（p<0.001）、140 mg Q2W 群では差は認められなかった。

表2.7.3.3.2.1.1.2-2 Week 12 における PSI 評価（NRI）（20120103 試験及び 20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）

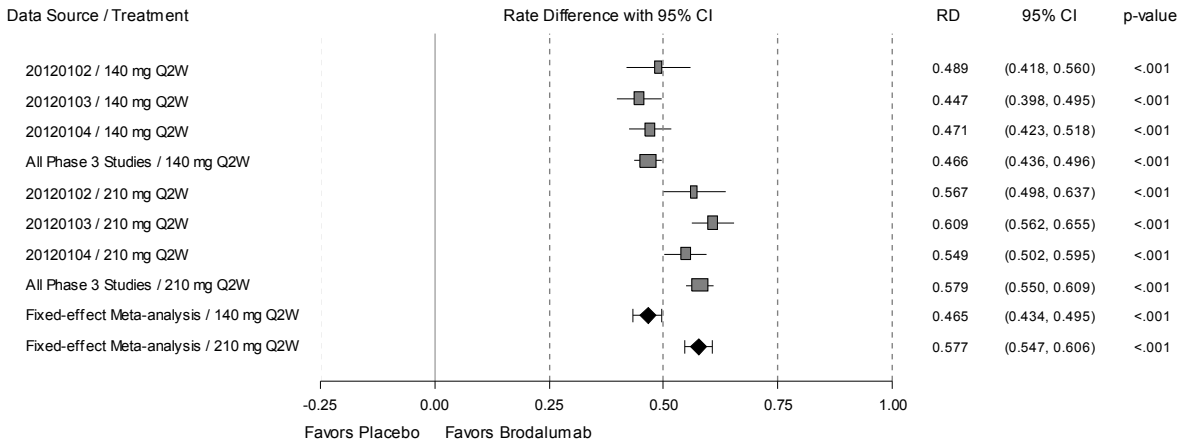
	Ustekinumab (N = 613)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 1239)	210 mg Q2W (N = 1236)
PSI responder (total score ≤ 8, with no item scores > 1)			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	328 (53.5)	650 (52.5)	796 (64.4)
95%CI of %		(-5.9, 3.8)	(6.1, 15.7)
p-value vs ustekinumab		0.68	<.001
PSI total score of 0			
N1	613	1239	1236
Responder - n (%)	82 (13.4)	202 (16.3)	280 (22.7)
95%CI of %	(10.8, 16.3)	(14.3, 18.5)	(20.3, 25.1)
p-value vs ustekinumab		0.14	<.001

CI = confidence interval; n = Number of responders; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; PRO = Patient-reported outcomes; PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; vs = versus; % = n/N1 *100
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline PASI score (≤ median, > median), and is nominal without multiplicity adjustment.
Time to response was calculated as the number of days from first dose of investigational product to assessment day of first response, divided by 7.
NRI was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

各試験の結果及び併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 12 の PSI responder の割合のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.1.1.2-2及び図 2.7.3.3.2.1.1.2-3に示した。

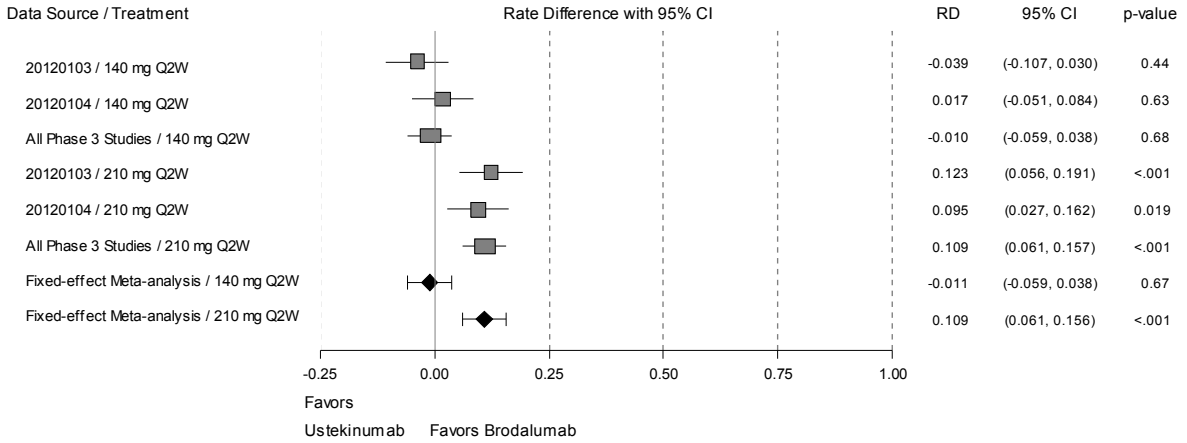
Week 12 の PSI responder の割合について、各 KHK4827 群とプラセボ群及びウステキヌマブ群の比較では、いずれも各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.7.3.3.2.1.1.2-2 Week 12 における PSI responder の割合のフォレストプロット（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）



CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; RD = rate difference; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight

図2.7.3.3.2.1.1.2-3 Week 12 における PSI responder の割合のフォレストプロット（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）



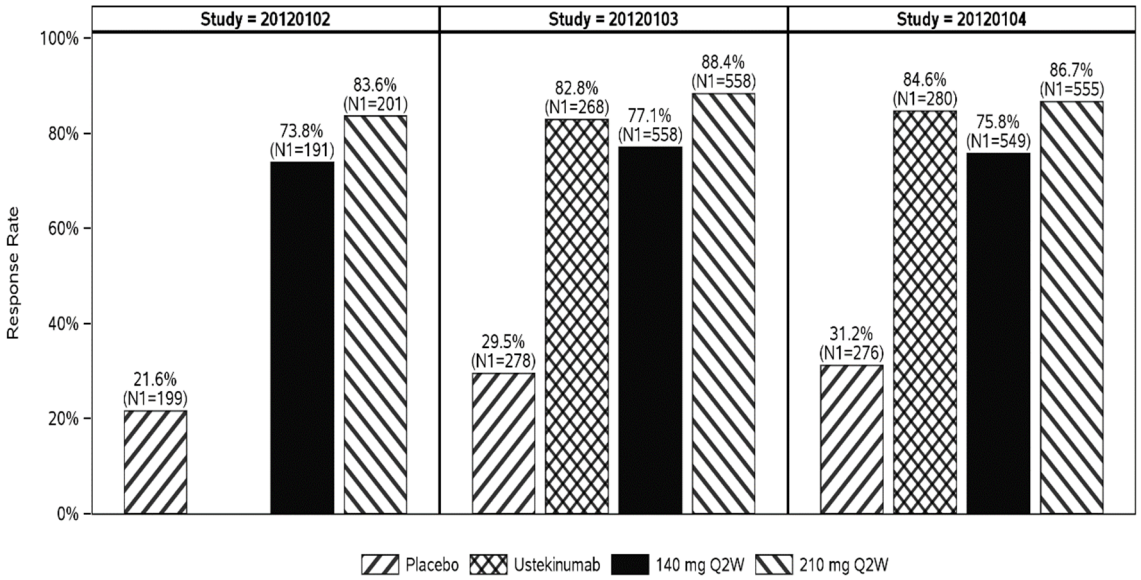
CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; RD = rate difference; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight

2）DLQI

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における DLQI の合計スコアがベースラインから 5 点以上改善した被験者（DLQI responder）の割合及び Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合をそれぞれ図 2.7.3.3.2.1.1.2-4及び図 2.7.3.3.2.1.1.2-5に示した。

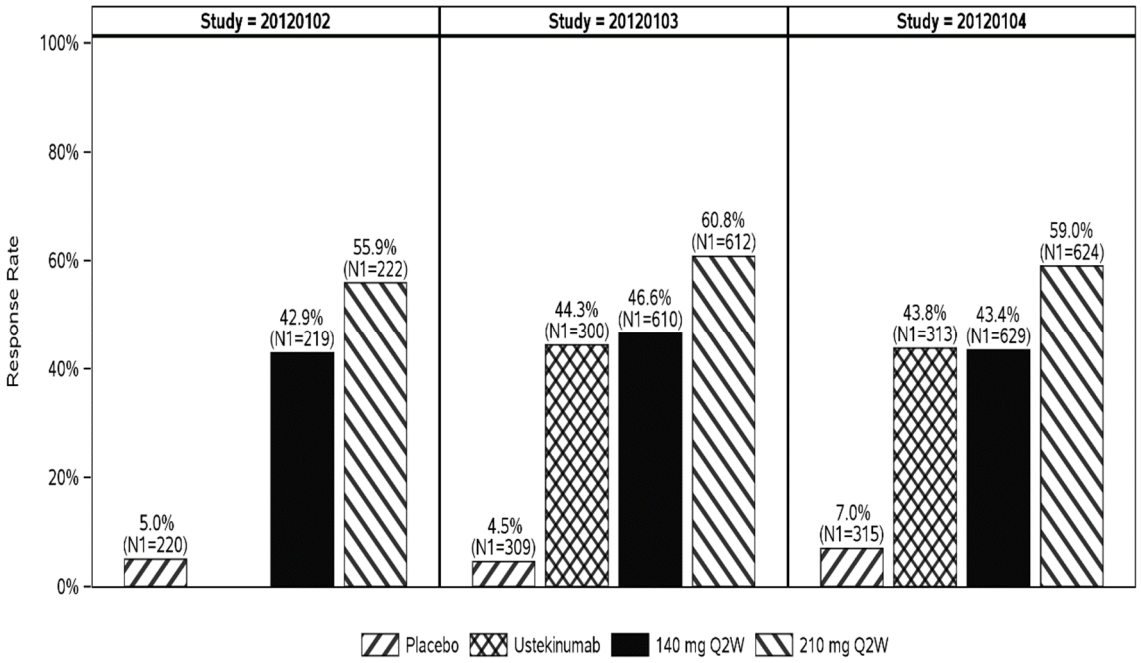
いずれの試験においても、Week 12 における DLQI responder の割合及び Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、いずれも 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。また、210 mg Q2W 群では、ウステキヌマブ群と比較して高値を示した。

図2.7.3.3.2.1.1.2-4 Week 12 における DLQI responder の割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects rerandomized, had a baseline DLQI ≥ 5 and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.2.1.1.2-5 Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合解析し、KHK4827 群とプラセボ群との比較結果を表 2.7.3.3.2.1.1.2-3に示した。

併合解析では、Week 12 における DLQI responder の割合は、210 mg Q2W 群で 86.9%、140 mg Q2W 群で 76.0%、プラセボ群で 28.0%であり、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

また、Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 59.3%及び 38.1%、140 mg Q2W 群で 44.7%及び 27.4%、プラセボ群で 5.6%及び 2.3%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.1.2-3 Week 12 における DLQI 評価の要約（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo	KHK4827	
	(N = 844)	140 mg Q2W (N = 1458)	210 mg Q2W (N = 1458)
DLQI responder (≥ 5 point improvement from baseline)			
N1	753	1298	1314
Responder - n (%)	211 (28.0)	987 (76.0)	1142 (86.9)
95%CI of %	(24.8, 31.4)	(73.6, 78.3)	(85.0, 88.7)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
DLQI score of 0 or 1			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	47 (5.6)	651 (44.7)	864 (59.3)
95%CI of %	(4.1, 7.3)	(42.1, 47.2)	(56.7, 61.8)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
DLQI score of 0			
N1	844	1458	1458
Responder - n (%)	19 (2.3)	399 (27.4)	555 (38.1)
95%CI of %	(1.4, 3.5)	(25.1, 29.7)	(35.6, 40.6)
p-value vs placebo		<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001

CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; n = Number of responders; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of randomized subjects with a valid measurement value at the specified week, after imputation; PRO = Patient-reported outcomes; Q2W = every 2 weeks; % = n/N1 *100

P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline DLQI score (≤ median, > median), and is nominal without multiplicity adjustment.

Non-responder imputation was used to impute missing data. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

3）HADS

【抑うつスケール】

全被験者のベースライン時の HADS の抑うつに関するスコアは 5.3±4.1 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における HADS の抑うつに関するスコアは、210 mg Q2W 群で 3.4±3.4、140 mg Q2W 群で 3.5±3.6、プラセボ群で 5.5±4.4 であった。各 KHK4827 群とプラセボ群の評価の差は、210 mg Q2W で−2.1、140 mg Q2W 群で−1.9 であり、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して HADS 抑うつスコアの有意な改善が認められた（p<0.001）。HADS 抑うつスコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

【不安スケール】

全被験者のベースライン時の HADS の不安に関するスコアは 6.6±4.1 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における HADS の不安に関するスコアは、210 mg Q2W 群で 4.9±3.7、140 mg Q2W 群で 5.0±3.9、プラセボ群で 6.2±4.4 であった。各 KHK482 群とプラセボ群の評価の差は、210 mg Q2W で−1.5、140 mg Q2W 群で−1.3 であり、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して HADS 不安スコアの有意な改善が認められた（p<0.001）。HADS 不安スコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

2.7.3.3.2.1.2 休薬／再投与期における試験成績（Week 12~52；20120102 試験）（5.3.5.1-3）

2.7.3.3.2.1.2.1 臨床的評価項目

1）sPGA success

Week 12 の来院時に、導入期に KHK4827 投与群に割り付けられ Week 12 時点で sPGA success となった被験者を、プラセボ（KHK4827 休薬）又は導入期と同用量の KHK4827 継続投与に 1 : 1 の比で再度無作為割付けした。これらの被験者を対象に、KHK4827 を休薬した際の sPGA success の割合の推移を検討することにより、KHK4827 の効果の持続を検討した。

Week 52 における sPGA success の割合を表 2.7.3.3.2.1.2.1-1に示し、休薬／再投与期における sPGA success の割合の推移を図 2.7.3.3.2.1.2.1-1に示した。

導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、プラセボ群に再割付けされ、KHK4827 の投与を休薬した被験者（210 mg Q2W/プラセボ群）では、sPGA success 割合は経時的に低下し、Week 16 に約 65%、Week 20 に約 20%であり、Week 44 以降は 0%であった。210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者（210 mg Q2W/210 mg Q2W 群）では、sPGA success 割合は高値を維持し、Week 52 では 83.1%であった。同様に、導入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、プラセボ群に再割付けされ、KHK4827 の投与を休薬した被験者（140 mg Q2W/プラセボ群）においても sPGA success 割合は経時的に低下し、Week 16 に約 40%、Week 20 に約 20%であり、Week 52 では 5.1%であった。140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者（140 mg Q2W/140 mg Q2W 群）では、sPGA success 割合は高値を維持し、Week 52 では 70.2%であった。

Week 16 以降 Week 52 までに sPGA≥3 に増悪した被験者では、導入期の KHK4827 投与量を再投与することとした（導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合は 210 mg Q2W）。210 mg Q2W 再投与群及び 140 mg Q2W 再投与群における再投与開始後の sPGA success の割合の推移を図 2.7.3.3.2.1.2.1-2に示した。

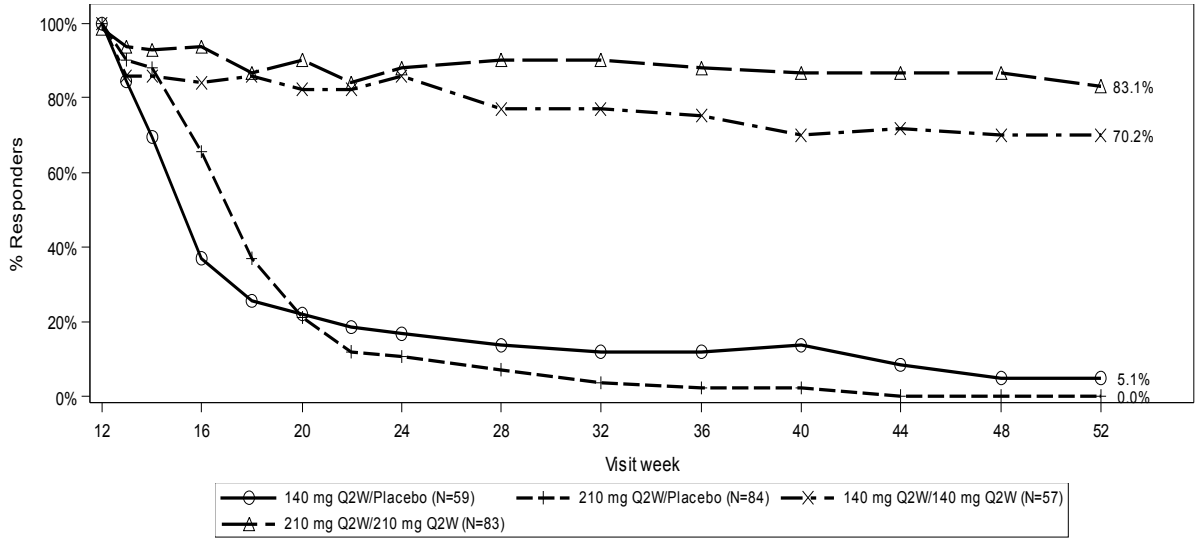
210 mg Q2W 再投与群及び 140 mg Q2W 再投与群では、sPGA success の割合は再投与開始後に急激に上昇し、2 週後に約 30%前後、4 週後に約 70%となり、12 週後にはそれぞれ 80.0%及び 72.7%であり、24 週後にはそれぞれ 96.9%及び 84.2%であった。

表2.7.3.3.2.1.2.1-1 Week 52 における sPGA success の割合（NRI）（20120102 試験 ; FAS）

	KHK4827		Placebo		Adjusted
	n/N (%)	95%CI of %	n/N (%)	95%CI of %	p-value
sPGA success at week 52 in rerandomized subjects					
210 mg vs placebo	69/83 (83.1)	(73.3, 90.5)	0/84 (0.0)	(0.0, 4.3)	<.001
140 mg vs placebo	40/57 (70.2)	(56.6, 81.6)	3/59 (5.1)	(1.1, 14.1)	<.001

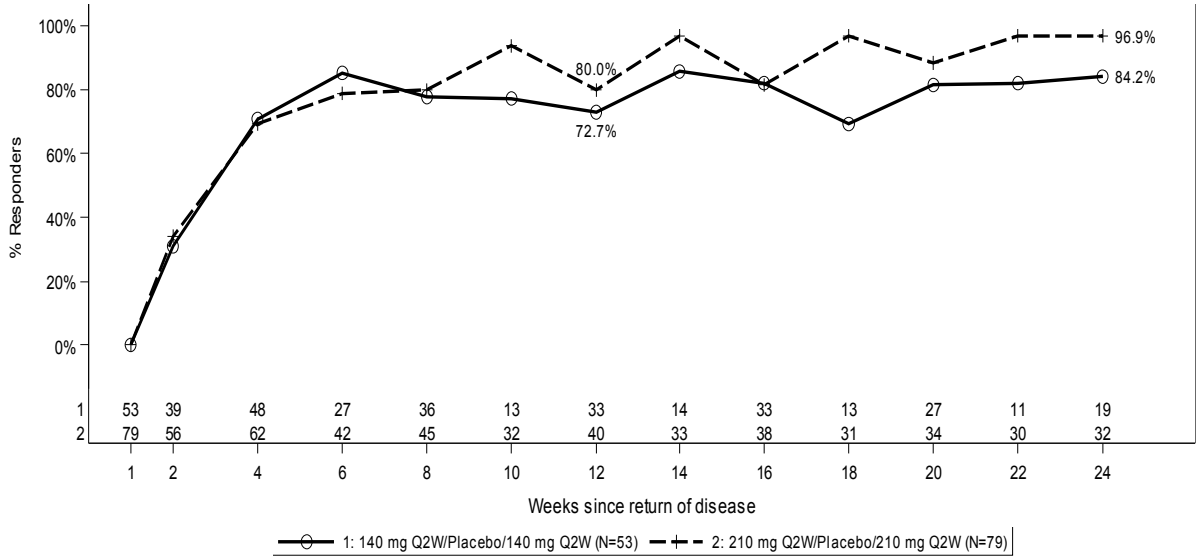
CI = confidence interval; n= Number of responders; N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week~after imputation, sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N * 100
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
For sPGA success at week 52, subjects who experience return of disease through week 52 were imputed as non-responders at the time of qualification.

図2.7.3.3.2.1.2.1-1 休薬／再投与期における sPGA success の割合の推移（NRI）（20120102 試験；FAS）



Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Subjects who rerandomized into withdrawal phase are included. Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Subjects who had return of disease are also imputed as non-responders for subsequent visits through week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction / withdrawal phases.

図2.7.3.3.2.1.2.1-2 休薬／再投与期における 210 mg Q2W 再投与群及び 140 mg Q2W 再投与群における再投与開始後の sPGA success の割合の推移（NRI）（20120102 試験；FAS）



Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Subjects who rerandomized to placebo in retreatment phase are included.
Return of disease is defined as a sPGA ≥ 3 at or after week 16 through week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction / withdrawal / retreatment phases.

2）PASI

Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群でそれぞれ 90.4%、79.5%、67.5%、140 mg Q2W/140 mg Q2W 群で 82.5%、66.7%、43.9%であった。

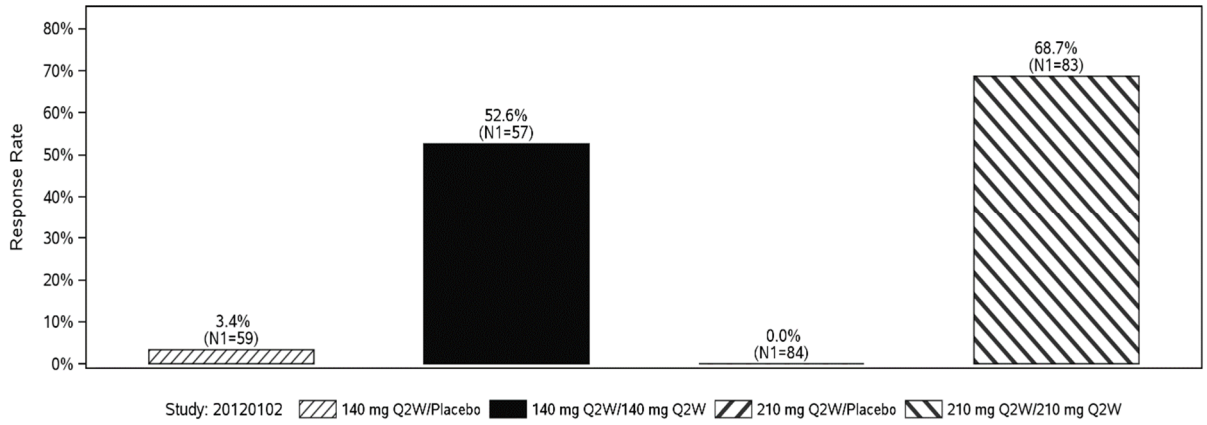
2.7.3.3.2.1.2.2 PRO 評価項目

1）PSI

Week 52 における PSI responder の割合を図 2.7.3.3.2.1.2.2-1に示した。

Week 52 における PSI responder の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W/140 mg Q2W 群で 68.7%及び 52.6%であり、それぞれ 210 mg Q2W/プラセボ群及び 140 mg Q2W/プラセボ群と比較していずれも有意に高値を示した（p<0.001）。

図2.7.3.3.2.1.2.2-1　Week 52 における PSI responder の割合（NRI）（20120102 試験 ; FAS）



N1 = Number of subjects rerandomized into withdrawal phase in Study 20120102, and had a valid measurement value at week 52, after imputation.
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data. Subjects who experience return of disease in Study 20120102, or at week 52 are also imputed as non-responders at week 52.
Psoriasis Symptom Inventory total score is summarized as the weekly average of ≥4 daily assessments in the week before the visit.
In Study 20120102, treatment groups are defined as planned treatment for the induction/withdrawal phases.

2）DLQI

Week 52 における DLQI responder の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 85.7%、140 mg Q2W/140 mg Q2W 群で 78.8%であった。また、Week 52 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 74.7%、140 mg Q2W/140 mg Q2W 群で 59.6%であった。

2.7.3.3.2.1.3　維持期における試験成績（Week 12~52；20120103 試験、20120104 試験）

2.7.3.3.2.1.3.1　臨床的評価項目

1）sPGA success

維持期の有効性を Week 52 における sPGA success を指標として検討した。Week 16 以降に効果が減弱（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）した被験者に対して KHK4827 210 mg Q2W 又はウステキヌマブをレスキュー投与し、これらの被験者を nonresponder とした。210 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群の被験者でも、効果が減弱した際には同様のレスキュー投与を行った。

20120103 試験及び 20120104 試験の主な副次評価項目を Week 52 における sPGA success の割合とした。20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における sPGA success の割合を表 2.7.3.3.2.1.3.1-1に示した。

20120103 試験では、Week 52 における sPGA success の割合は 210 mg Q2W 群で 62.6%、140 mg Q2W 群で 42.7%、140 mg Q4W 群で 9.0%、140 mg Q8W 群で 4.8%であった。20120104 試験では、Week 52 における sPGA success の割合は 210 mg Q2W 群で 60.8%、140 mg Q2W 群で 44.9%、140 mg Q4W 群で 15.5%、140 mg Q8W 群で 5.7%であった。いずれの試験とも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.3.1-1 Week 52 における sPGA success の割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験；維持期有効性解析対象集団）

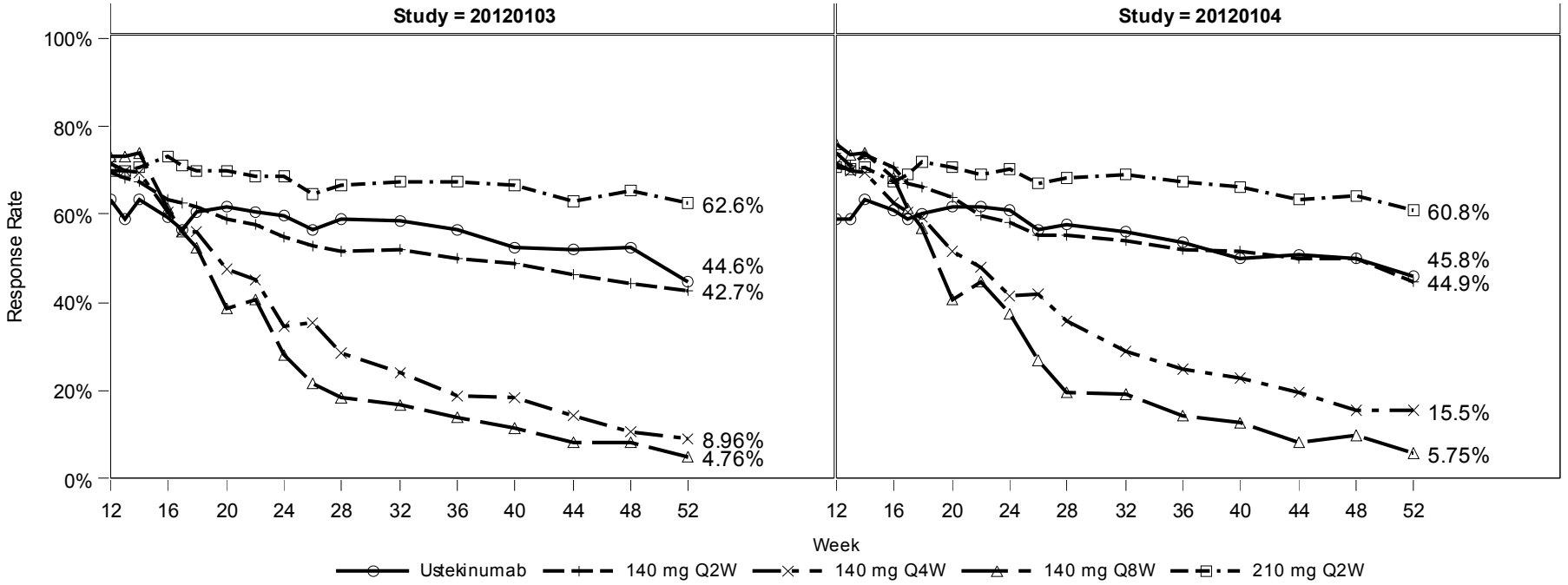
Comparison	KHK4827 Group 1 n/N (%)	KHK4827 Group 1 95%CI of %	KHK4827 Group 2 n/N (%)	KHK4827 Group 2 95%CI of %	Adjusted p-value
Group 1 vs Group 2					
20120103					
210 mg Q2W vs 140 mg Q8W	209/334 (62.6)	(57.1, 67.8)	8/168 (4.8)	(2.1, 9.2)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q8W	144/337 (42.7)	(37.4, 48.2)	8/168 (4.8)	(2.1, 9.2)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q4W	209/334 (62.6)	(57.1, 67.8)	30/335 (9.0)	(6.1, 12.5)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q4W	144/337 (42.7)	(37.4, 48.2)	30/335 (9.0)	(6.1, 12.5)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q2W	209/334 (62.6)	(57.1, 67.8)	144/337 (42.7)	(37.4, 48.2)	<.001
20120104					
210 mg Q2W vs 140 mg Q8W	208/342 (60.8)	(55.4, 66.0)	10/174 (5.7)	(2.8, 10.3)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q8W	154/343 (44.9)	(39.6, 50.3)	10/174 (5.7)	(2.8, 10.3)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q4W	208/342 (60.8)	(55.4, 66.0)	53/341 (15.5)	(11.9, 19.8)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q4W	154/343 (44.9)	(39.6, 50.3)	53/341 (15.5)	(11.9, 19.8)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q2W	208/342 (60.8)	(55.4, 66.0)	154/343 (44.9)	(39.6, 50.3)	<.001

Adjusted p-value is obtained by applying the sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value at significance level 0.05.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 are imputed as non-responders at week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase.

20120103 試験及び 20120104 試験における sPGA success の割合の推移を図 2.7.3.3.2.1.3.1-1に示した。

いずれの試験においても、sPGA success の割合は Week 16 以降、210 mg Q2W 群で最も高い割合を維持した。

図2.7.3.3.2.1.3.1-1 維持期における sPGA success 割合の推移（NRI）（20120103 試験、20120104 試験；維持期有効性解析対象集団）



NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Subjects who entered maintenance phase are included.
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 were imputed as non-responders at week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase.

20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合解析し、Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合をそれぞれ表 2.7.3.3.2.1.3.1-2及び表 2.7.3.3.2.1.3.1-3に示した。

併合解析では、Week 52 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W 群で 61.7%及び 48.2%、140 mg Q2W 群で 43.8%及び 30.6%、140 mg Q4W 群で 12.3%及び 5.8%、140 mg Q8W 群で 5.3%及び 2.0%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。sPGA success 及び sPGA 0 の割合とも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.3.1-2 Week 52 における sPGA success の割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q8W (N = 342)	140 mg Q4W (N = 676)	140 mg Q2W (N = 680)	210 mg Q2W (N = 676)
N1	590	342	676	680	676
Responder - n (%)	267 (45.3)	18 (5.3)	83 (12.3)	298 (43.8)	417 (61.7)
95%CI of %	(41.2, 49.4)	(3.1, 8.2)	(9.9, 15.0)	(40.1, 47.6)	(57.9, 65.4)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects entering maintenance phase; NRI = Non-responder Imputation; N1 = Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; vs = versus; % = n/N1 *100;
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥1), study, and treatment received in the induction phase (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction/maintenance phases for non-rerandomized subjects.

表2.7.3.3.2.1.3.1-3 Week 52 における sPGA 0 の割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

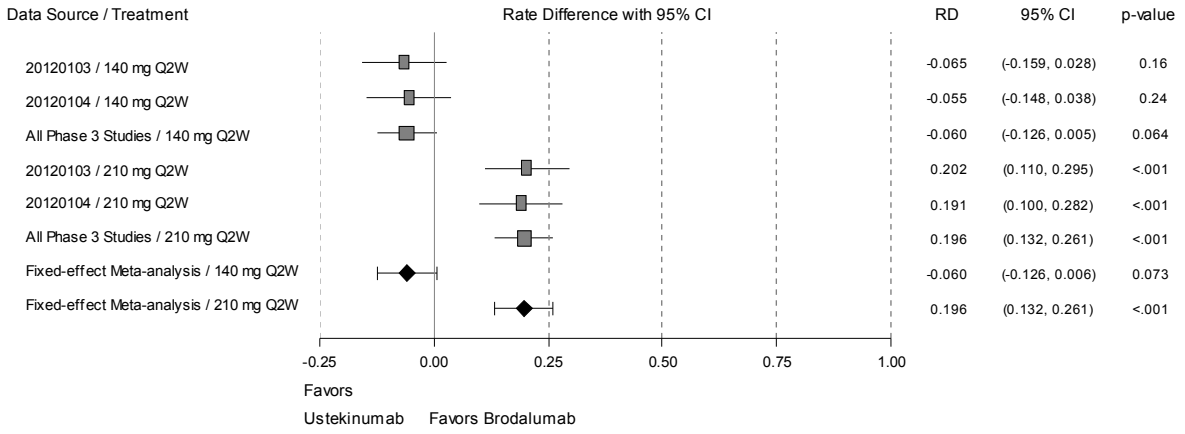
	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q8W (N = 342)	140 mg Q4W (N = 676)	140 mg Q2W (N = 680)	210 mg Q2W (N = 676)
N1	590	342	676	680	676
Responder - n (%)	166 (28.1)	7 (2.0)	39 (5.8)	208 (30.6)	326 (48.2)
95%CI of %	(24.5, 32.0)	(0.8, 4.2)	(4.1, 7.8)	(27.1, 34.2)	(44.4, 52.1)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects entering maintenance phase; NRI = Non-responder Imputation; N1 = Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; vs = versus; % = n/N1 *100;
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥1), study, and treatment received in the induction phase (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction/maintenance phases for non-rerandomized subjects.

各試験の結果及び併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 52 の sPGA success の割合のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.1.3.1-2に示した。

Week 52 の sPGA success の割合に、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.7.3.3.2.1.3.1-2 Week 52 における sPGA success の割合のフォレストプロット（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）



CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; RD = rate difference; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight

2）PASI

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合を表 2.7.3.3.2.1.3.1-4に示した。

いずれの試験においても、Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合は 210 mg Q2W 群で最も高く、次いで 140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群の順であった。いずれの試験とも、PASI 75/90/100 反応割合はいずれも 210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.3.1-4 Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験；維持期有効性解析対象集団）

	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q8W (N = 342)	140 mg Q4W (N = 676)	140 mg Q2W (N = 680)	210 mg Q2W (N = 676)
PASI 75 at week 52					
Study 20120103					
N1	289	168	335	337	334
Responder - n (%)	140 (48.4)	11 (6.5)	35 (10.4)	151 (44.8)	214 (64.1)
95%CI of %	(42.5, 54.4)	(3.3, 11.4)	(7.4, 14.2)	(39.4, 50.3)	(58.7, 69.2)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
Study 20120104					
N1	301	174	341	343	342
Responder - n (%)	144 (47.8)	14 (8.0)	63 (18.5)	162 (47.2)	208 (60.8)
95%CI of %	(42.1, 53.6)	(4.5, 13.1)	(14.5, 23.0)	(41.8, 52.7)	(55.4, 66.0)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
PASI 90 at week 52					
Study 20120103					
N1	289	168	335	337	334
Responder - n (%)	124 (42.9)	7 (4.2)	24 (7.2)	132 (39.2)	206 (61.7)
95%CI of %	(37.1, 48.8)	(1.7, 8.4)	(4.6, 10.5)	(33.9, 44.6)	(56.2, 66.9)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
Study 20120104					
N1	301	174	341	343	342
Responder - n (%)	128 (42.5)	7 (4.0)	46 (13.5)	149 (43.4)	202 (59.1)
95%CI of %	(36.9, 48.3)	(1.6, 8.1)	(10.0, 17.6)	(38.1, 48.9)	(53.6, 64.3)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
PASI 100 at week 52					
Study 20120103					
N1	289	168	335	337	334
Responder - n (%)	84 (29.1)	4 (2.4)	13 (3.9)	94 (27.9)	161 (48.2)
95%CI of %	(23.9, 34.7)	(0.7, 6.0)	(2.1, 6.5)	(23.2, 33.0)	(42.7, 53.7)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
Study 20120104					
N1	301	174	341	343	342
Responder - n (%)	82 (27.2)	3 (1.7)	26 (7.6)	114 (33.2)	166 (48.5)
95%CI of %	(22.3, 32.6)	(0.4, 5.0)	(5.0, 11.0)	(28.3, 38.5)	(43.1, 54.0)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects entering maintenance phase; NRI = non-responder imputation; N1 = Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index ; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; vs = versus; % = n/N * 100

P-value for comparison with each KHK4827 dose group is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤ 100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥ 1), and treatment received in the induction phase (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment. Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.

Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 were imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.

Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction / maintenance phases for non-rerandomized subjects.

20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合解析し、Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合を表 2.7.3.3.2.1.3.1-5に示した。

併合解析では、Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W 群で 62.4%、60.4%、48.4%、140 mg Q2W 群で 46.0%、41.3%、30.6%、140 mg Q4W 群で 14.5%、10.4%、5.8%、140 mg Q8W 群で 7.3%、4.1%、2.0%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.3.1-5 Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q8W (N = 342)	140 mg Q4W (N = 676)	140 mg Q2W (N = 680)	210 mg Q2W (N = 676)
PASI 75 at Week 52					
N1	590	342	676	680	676
Responder - n (%)	284 (48.1)	25 (7.3)	98 (14.5)	313 (46.0)	422 (62.4)
95%CI of %	(44.0, 52.3)	(4.8, 10.6)	(11.9, 17.4)	(42.2, 49.9)	(58.7, 66.1)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
PASI 90 at Week 52					
N1	590	342	676	680	676
Responder - n (%)	252 (42.7)	14 (4.1)	70 (10.4)	281 (41.3)	408 (60.4)
95%CI of %	(38.7, 46.8)	(2.3, 6.8)	(8.2, 12.9)	(37.6, 45.1)	(56.6, 64.1)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
PASI 100 at Week 52					
N1	590	342	676	680	676
Responder - n (%)	166 (28.1)	7 (2.0)	39 (5.8)	208 (30.6)	327 (48.4)
95%CI of %	(24.5, 32.0)	(0.8, 4.2)	(4.1, 7.8)	(27.1, 34.2)	(44.5, 52.2)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects entering maintenance phase; N1 = Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; NRI = Non-responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N1 *100

P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥1), study, and treatment received in the induction phase (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment

Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data

Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52

Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction/maintenance phases for non-rerandomized subjects

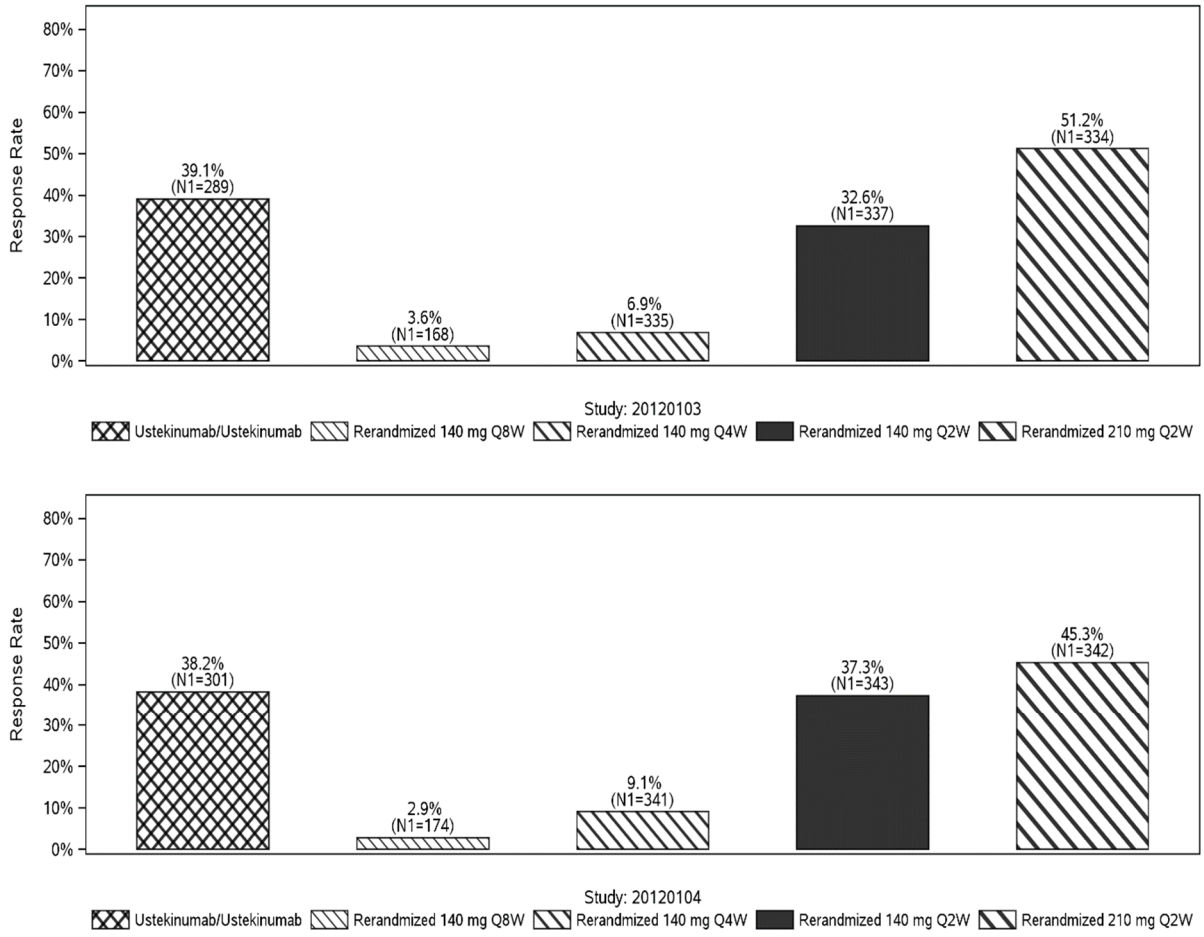
2.7.3.3.2.1.3.2 PRO 評価項目

1）PSI

維持期の有効性を Week 52 における PSI responder の割合を指標として検討した。Week 52 における PSI responder の割合を図 2.7.3.3.2.1.3.2-1に示した。

Week 52 における PSI responder の割合は、20120103 試験及び 20120104 試験ではそれぞれ 210 mg Q2W 群で 51.2%及び 45.3%、140 mg Q2W 群で 32.6%及び 37.3%、140 mg Q4W 群で 6.9%及び 9.1%、140 mg Q8W 群で 3.6%及び 2.9%であり、いずれの試験でも 210 mg Q2W 群で最も高値を示した。

図2.7.3.3.2.1.3.2-1 Week 52 における PSI responder の割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験；維持期有効性解析対象集団）



N1 = Number of subjects rerandomized into entering maintenance phase in Studies 20120103/20120104, and had a valid measurement value at week 52, after imputation.
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data. Subjects with an inadequate sPGA response in Studies 20120103/20120104 before or at week 52 are also imputed as non-responders at week 52.
Psoriasis Symptom Inventory total score is summarized as the weekly average of ≥ 4 daily assessments in the week before the visit.
In Study 20120102, treatment groups are defined as planned treatment for the induction/withdrawal phases.
In Studies 20120103 and 20120104, treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction/maintenance phases for non-rerandomized subjects.

2）DLQI

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合を表 2.7.3.3.2.1.3.2-1に示した。

Week 52 における DLQI responder の割合は、20120103 試験及び 20120104 試験ではそれぞれ 210 mg Q2W 群で 59.4%及び 59.3%、140 mg Q2W 群で 43.0%及び 44.4%、140 mg Q4W 群で 9.6%及び 15.8%、140 mg Q8W 群で 5.8%及び 7.6%であった。いずれの試験でも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を

示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

また、Week 52 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、20120103 試験及び 20120104 試験ではそれぞれ 210 mg Q2W 群で 53.6%及び 49.4%、140 mg Q2W 群で 36.8%及び 36.4%、140 mg Q4W 群で 7.5%及び 12.3%、140 mg Q8W 群で 3.6%及び 2.9%であった。いずれの試験でも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.3.2-1 Week 52 における DLQI 評価の要約（NRI）（20120103 試験、20120104 試験；維持期有効性解析対象集団）

	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab	140 mg Q8W	140 mg Q4W	140 mg Q2W	210 mg Q2W
DLQI Responders (≥ 5 Point Improvement)					
Study 20120103					
N1	258	155	303	316	298
Responder - n (%)	123 (47.7)	9 (5.8)	29 (9.6)	136 (43.0)	177 (59.4)
95%CI of %	(41.4, 54.0)	(2.7, 10.7)	(6.5, 13.5)	(37.5, 48.7)	(53.6, 65.0)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
Study 20120104					
N1	272	157	298	297	305
Responder - n (%)	133 (48.9)	12 (7.6)	47 (15.8)	132 (44.4)	181 (59.3)
95%CI of %	(42.8, 55.0)	(4.0, 13.0)	(11.8, 20.4)	(38.7, 50.3)	(53.6, 64.9)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
DLQI of 0 or 1					
Study 20120103					
N1	289	168	335	337	334
Responder - n (%)	116 (40.1)	6 (3.6)	25 (7.5)	124 (36.8)	179 (53.6)
95%CI of %	(34.4, 46.0)	(1.3, 7.6)	(4.9, 10.8)	(31.6, 42.2)	(48.1, 59.0)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001
Study 20120104					
N1	301	174	341	343	342
Responder - n (%)	118 (39.2)	5 (2.9)	42 (12.3)	125 (36.4)	169 (49.4)
95%CI of %	(33.7, 45.0)	(0.9, 6.6)	(9.0, 16.3)	(31.3, 41.8)	(44.0, 54.8)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; n = number of responders; N1= Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; vs = versus; % = n/N * 100

P-value for comparison with each KHK4827 dose group is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤ 100 kg, >100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥ 1), and induction phase treatment (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment.

Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.

Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 were imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.

Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction / maintenance phases for non-rerandomized subjects.

20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合解析し、Week 52 における DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.3.2.1.3.2-2及び表 2.7.3.3.2.1.3.2-3に示した。

併合解析では、Week 52 における DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 59.4%及び 51.5%、140 mg Q2W 群で 43.7%及び 36.6%、140 mg Q4W 群で 12.6%及び 9.9%、140 mg Q8W 群で 6.7%及び 3.2%であった。いずれについても、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.3.3.2.1.3.2-2 Week 52 における DLQI responder の割合（NRI）（20120103 試験及び 20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 530)	140 mg Q8W (N = 312)	140 mg Q4W (N = 601)	140 mg Q2W (N = 613)	210 mg Q2W (N = 603)
DLQI Responders (≥ 5 Point Improvement)					
N1	530	312	601	613	603
Responder - n (%)	256 (48.3)	21 (6.7)	76 (12.6)	268 (43.7)	358 (59.4)
95%CI of %	(44.0, 52.6)	(4.2, 10.1)	(10.1, 15.6)	(39.7, 47.8)	(55.3, 63.3)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = Number of subjects entering maintenance phase and had a baseline DLQI ≥ 5; NRI = Non-responder imputation; N1 = Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W= every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; vs = versus; % = n/N1 *100;
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥1), study, and treatment received in the induction phase (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52. Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction/maintenance phases for non-rerandomized subjects.

表2.7.3.3.2.1.3.2-3 Week 52 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合（NRI）（20120103 試験及び 20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

	Non-Rerandomized	Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q8W (N = 342)	140 mg Q4W (N = 676)	140 mg Q2W (N = 680)	210 mg Q2W (N = 676)
DLQI score of 0 or 1					
N1	590	342	676	680	676
Responder - n (%)	234 (39.7)	11 (3.2)	67 (9.9)	249 (36.6)	348 (51.5)
95%CI of %	(35.7, 43.7)	(1.6, 5.7)	(7.8, 12.4)	(33.0, 40.4)	(47.6, 55.3)
p-value vs 140 mg Q8W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W				<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W					<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = Number of subjects entering maintenance phase; NRI = Non-responder imputation; N1 = Number of subjects who entered maintenance phase and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W= every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; % = n/N1 *100;
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥1), study, and treatment received in the induction phase (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52. Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase for rerandomized subjects and induction/maintenance phases for non-rerandomized subjects.

2.7.3.3.2.1.4 一定用量投与群における Week 52 の試験成績（20120103 試験、20120104 試験）

2.7.3.3.2.1.4.1 臨床的評価項目

1）sPGA

前述したように 210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群と比較して高い有効性を示した。20120103 試験及び 20120104 試験の併合解析では、Week 52 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群で 61.7%、140 mg Q2W 群で 43.8%であり、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）（表 2.7.3.3.2.1.3.1-2）。導入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、維持期に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者では、Week 52 における sPGA success の割合は 58.5%であり、140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者の 39.2%と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）（表 2.7.3.3.2.1.4.1-1）。

表2.7.3.3.2.1.4.1-1 導入期の投与群別の Week 52 における sPGA success の割合（NRI）（20120103 試験及び 20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

	KHK4827 140 mg Q2W/				KHK4827 210 mg Q2W/			
	140 mg Q8W (N = 169)	140 mg Q4W (N = 337)	140 mg Q2W (N = 339)	210 mg Q2W (N = 337)	140 mg Q8W (N = 173)	140 mg Q4W (N = 339)	140 mg Q2W (N = 341)	210 mg Q2W (N = 339)
Week 52								
N1	169	337	339	337	173	339	341	339
Responder - n (%)	13 (7.7)	48 (14.2)	133 (39.2)	197 (58.5)	5 (2.9)	35 (10.3)	165 (48.4)	220 (64.9)
95%CI of %	(4.2, 12.8)	(10.7, 18.4)	(34.0, 44.7)	(53.0, 63.8)	(0.9, 6.6)	(7.3, 14.1)	(43.0, 53.8)	(59.6, 70.0)
p-value vs 140 mg Q8W			<.001	<.001			<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q4W			<.001	<.001			<.001	<.001
p-value vs 140 mg Q2W				<.001				<.001

CI = confidence interval; n = number of responders; N = Number of subjects rerandomized; NRI = non-responder imputation; N1 = Number of subjects who were rerandomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; vs = versus; % = n/N1 *100
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at week 12 (≤100 kg, > 100 kg), week 12 sPGA response (0, ≥1), study within the induction treatment groups (140 mg Q2W, 210 mg Q2W), and is nominal without multiplicity adjustment.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for induction/maintenance phases.

20120103 試験及び 20120104 試験で、Week 1~52 まで一定用量の KHK4827 が投与された投与群である 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群、Week 1~52 までウステキヌマブが投与された Ustekinumab/Ustekinumab 群における、Week 52 の sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合を併合解析し表 2.7.3.3.2.1.4.1-2に示した。

Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 64.9%及び 50.7%、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群で 39.2%及び 28.6%、Ustekinumab/Ustekinumab 群で 45.3%及び 28.1%であった。210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群及び Ustekinumab/Ustekinumab 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）が、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群と Ustekinumab/Ustekinumab 群との間に差は認められなかった。

このことから、KHK4827 の 210 mg Q2W の継続が最も高い有効性を示すことが示唆された。

表2.7.3.3.2.1.4.1-2 Week 52 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析）

	Non-Rerandomized	Rerandomized	
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q2W / 140 mg Q2W (N = 339)	210 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 339)
sPGA success at week 52			
N1	590	339	339
Responder - n (%)	267 (45.3)	133 (39.2)	220 (64.9)
95%CI of %	(41.2, 49.4)	(34.0, 44.7)	(59.6, 70.0)
p-value vs ustekinumab		0.064	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
sPGA of 0 at week 52			
N1	590	339	339
Responder - n (%)	166 (28.1)	97 (28.6)	172 (50.7)
95%CI of %	(24.5, 32.0)	(23.9, 33.7)	(45.3, 56.2)
p-value vs ustekinumab		0.94	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001

CI = confidence interval; n = Number of responders; N = Number of subjects included in this analysis set (subjects who initially randomized not to placebo and have entered maintenance phase); N1 = Number of subjects included in this analysis set and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; vs = versus; % = n/N1 *100
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline sPGA score (3, 4, or 5), and is nominal without multiplicity adjustment.
Non-responder Imputation was used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 were imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction/maintenance phases.

2）PASI

20120103 試験及び 20120104 試験の 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群、Ustekinumab/Ustekinumab 群における、Week 52 の PASI 75/90/100 反応割合を併合解析し、表 2.7.3.3.2.1.4.1-3に示した。また、20120103 試験及び 20120104 試験の 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群における PASI 75/90/100 反応割合の推移を試験別に図 2.7.3.3.2.1.4.1-1に示し、併合解析して図 2.7.3.3.2.1.4.1-2に示した。更に、各試験の結果及び併合解析結果の一貫性を確認する目的で、Week 52 の PASI 100 反応割合のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.1.4.1-3に示した。

Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 65.5%、63.1%、51.0%、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群で 41.9%、36.9%、28.6%、Ustekinumab/Ustekinumab 群で 48.1%、42.7%、28.1%であった。いずれについても、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群及び Ustekinumab/Ustekinumab 群のいずれと比較しても高い割合を示した（p<0.001）。一方、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群と Ustekinumab/Ustekinumab 群との比較では、PASI 75/90 反応割合は、Ustekinumab/Ustekinumab 群で高い割合を示した。

各試験及び併合解析結果のいずれにおいても、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では PASI 75/90/100 反応割合は投与開始直後より上昇し、Week 12~20 以降は一定の高い割合で推移した。

各試験及び併合解析結果のフォレストプロットより、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群における Week 52 の PASI 100 反応割合に、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

表2.7.3.3.2.1.4.1-3 Week 52 における PASI 75/90/100 割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析）

	Non-Rerandomized	Rerandomized KHK4827	
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q2W / 140 mg Q2W (N = 339)	210 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 339)
PASI 75 at week 52			
N1	590	339	339
Responder - n (%)	284 (48.1)	142 (41.9)	222 (65.5)
95%CI of %	(44.0, 52.3)	(36.6, 47.3)	(60.2, 70.5)
p-value vs ustekinumab		0.027	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
PASI 90 at week 52			
N1	590	339	339
Responder - n (%)	252 (42.7)	125 (36.9)	214 (63.1)
95%CI of %	(38.7, 46.8)	(31.7, 42.3)	(57.7, 68.3)
p-value vs ustekinumab		0.031	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001
PASI 100 at week 52			
N1	590	339	339
Responder - n (%)	166 (28.1)	97 (28.6)	173 (51.0)
95%CI of %	(24.5, 32.0)	(23.9, 33.7)	(45.6, 56.5)
p-value vs ustekinumab		0.84	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001

CI = confidence interval; n = number or responders; N = Number of subjects included in this analysis set (subjects who initially randomized not to placebo and have entered maintenance phase); NRI = Non-responder imputation; N1 = Number of subjects included in this analysis set and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N1 *100

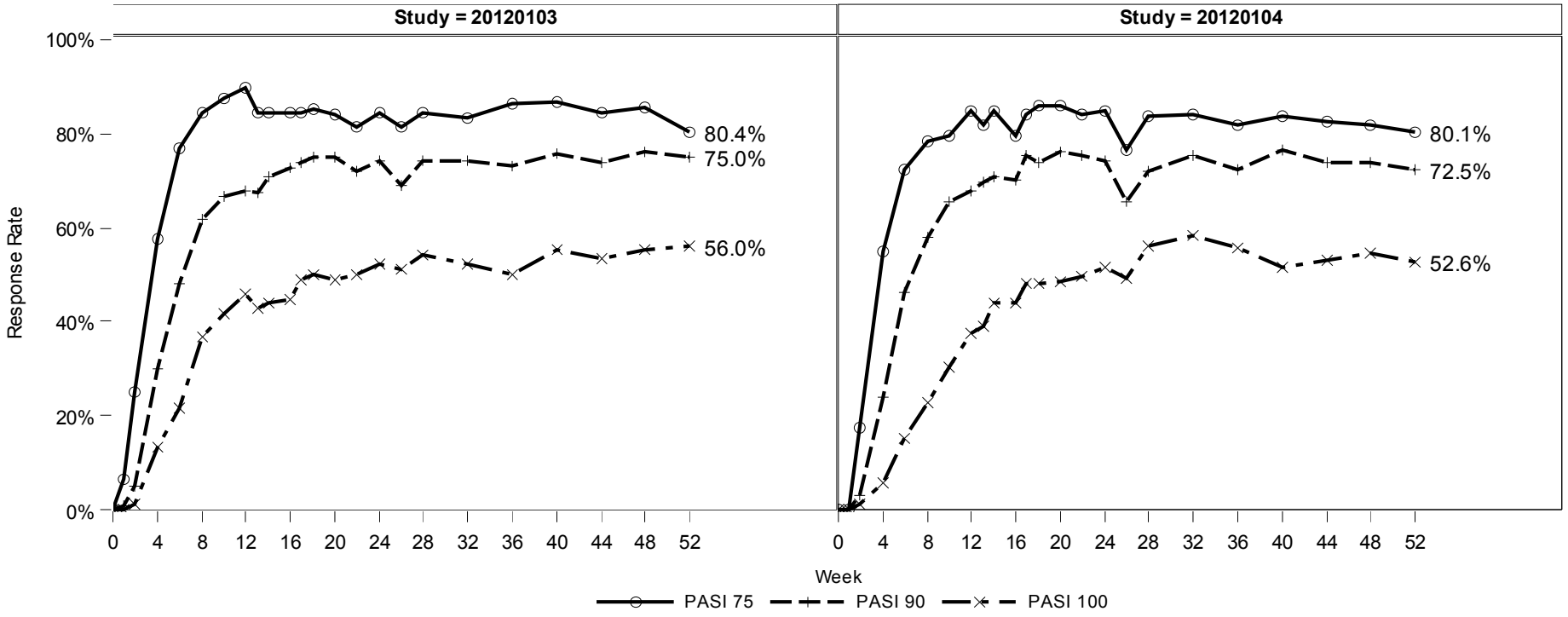
P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline PASI score (≤ median, > median), and is nominal without multiplicity adjustment.

Non-responder Imputation is used to impute missing data.

Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 are imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.

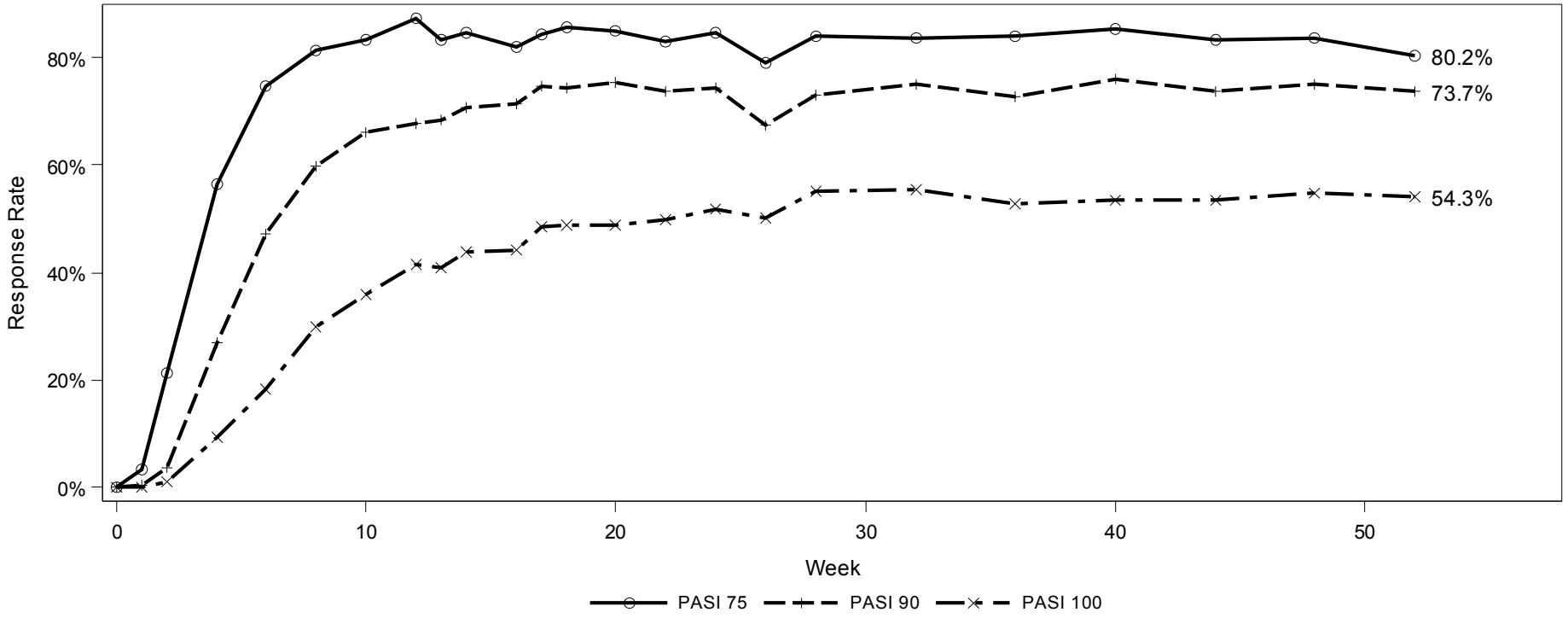
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction/maintenance phases.

図2.7.3.3.2.1.4.1-1　210 mg Q2W/210 mg Q2W 群における PASI 75/90/100 反応割合の推移（NRI）（20120103 試験、20120104 試験）



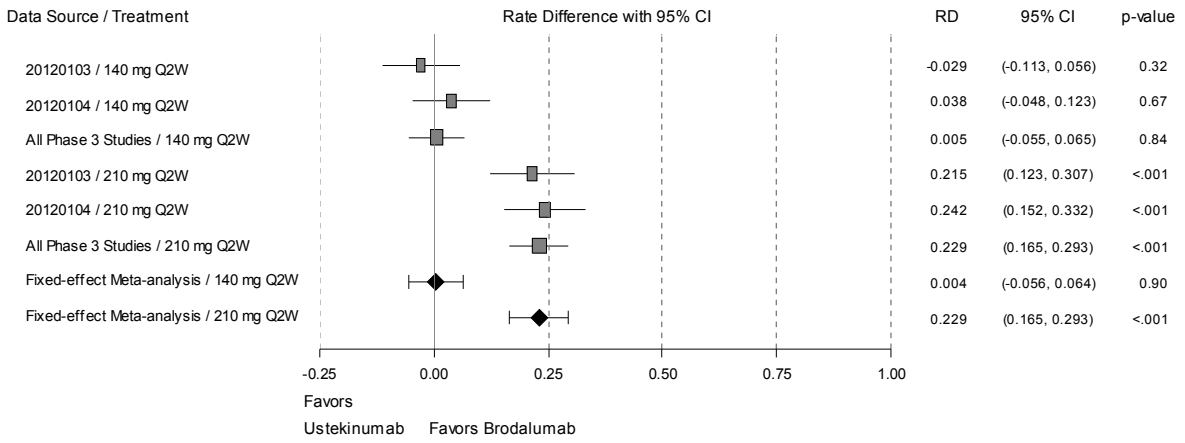
Subjects who randomized and re-randomized to KHK4827 210 mg Q2W are included.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.

図2.7.3.3.2.1.4.1-2　210 mg Q2W/210 mg Q2W 群における PASI 75/90/100 反応割合の推移（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析）



Subjects who randomized and re-randomized to KHK4827 210 mg Q2W are included.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.

図2.7.3.3.2.1.4.1-3 Week 52 における PASI 100 反応割合のフォレストプロット（NRI）
（20120103 試験、20120104 試験併合解析）



CI = confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; RD = rate difference; sPGA = static Physician's Global Assessment; Brodalumab = KHK4827
Box width indicates relative sample size weight.
Non-responder imputation was used to impute missing data.

2.7.3.3.2.1.4.2 PRO 評価項目

20120103 試験及び 20120104 試験の 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群、Ustekinumab/Ustekinumab 群における、Week 52 の PSI 合計スコア 0 の被験者の割合を併合解析し、表 2.7.3.3.2.1.4.2-1に示した。

Week 52 における PSI 合計スコア 0 の被験者の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 31.3%、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群で 21.5%、Ustekinumab/Ustekinumab 群で 18.5%であった。210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群及び Ustekinumab/Ustekinumab 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）が、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群と Ustekinumab/Ustekinumab 群との間に差は認められなかった。

なお、Week 52 における PSI responder の割合は 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 53.1%（95%CI：47.6~58.5）であった（5.3.5.3-2 Table 14e-4.8.13）。

表2.7.3.3.2.1.4.2-1 Week 52 における PSI 合計スコア 0 の被験者の割合（NRI）（20120103 試験、20120104 試験併合解析）

	Non-Rerandomized	Rerandomized KHK4827	
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 590)	140 mg Q2W / 140 mg Q2W (N = 339)	210 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 339)
PSI total score of 0 at week 52			
N1	590	339	339
Responder - n (%)	109 (18.5)	73 (21.5)	106 (31.3)
95%CI of %	(15.4, 21.8)	(17.3, 26.3)	(26.4, 36.5)
p-value vs ustekinumab		0.31	<.001
p-value vs 140 mg Q2W			<.001

CI = confidence interval; n = Number of responders; N = Number of subjects included in this analysis set (subjects who initially randomized not to placebo and have entered maintenance phase); N1 = Number of subjects included in this analysis set and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; NRI = non-responder imputation; PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; % = n/N1 *100

P-values are based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by total body weight at baseline (≤100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, study, and adjusting for baseline value (≤median, > median for PASI and PSI total, and 3,4, or 5 for sPGA), and is nominal without multiplicity adjustment. Non-responder Imputation was used to impute missing data.

Subjects in all treatment groups with an inadequate sPGA response at or before week 52 were imputed as non-responders for subsequent visits up to week 52.

Treatment groups are defined as planned treatment for the induction/maintenance phases.

2.7.3.3.2.1.5 Complete clearance（局面型皮疹の完全消失）の臨床的意義（5.3.5.3-4）

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合し、局面型皮疹の完全消失（PASI 100 反応又は sPGA 0）の臨床的意義について検討した。

1） 局面型皮疹が完全に消失した被験者（PASI 100 反応又は sPGA 0）では、完全に消失しなかった被験者（PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成、PASI 75 反応達成 PASI 90 反応未達成、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成、sPGA 1）と比較して、以下の結果が得られた。

- Week 12 及び 52 における PSI responder 及び PSI 合計スコア 0（乾癬症状が全く深刻ではない状態）の被験者の割合が有意に高値であった。
- Week 12 及び 52 における DLQI の合計スコアが 0（QOL に全く影響を及ぼさない状態）及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 の被験者の割合が有意に高値であった。
- Week 12 及び 52 における BSA 未反応被験者（BSA involvement≥6%）の割合及び平均 BSA が有意に低値であった。

2） PASI 100 反応達成被験者と PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成の間には臨床的に意味のある差が認められた。

- Week 12 における PSI 合計スコア 0 の被験者の割合は、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者で 16.1%、PASI 100 反応達成被験者では 44.5%であり、乾癬の徴候及び症状の重症度が全く深刻ではない被験者の割合が約 3 倍に上昇した。
- Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 の被験者の割合は、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者で 34.3%、PASI 100 反応達成被験者では 60.9%であり、乾癬であることが QOL に全く影響しない被験者の割合が約 2 倍に上昇した。

3） 導入期において、Week 12 までの評価時に一定の有効性が認められた被験者のうち、いずれの評価時においても局面型皮疹が完全に消失した被験者では、この期間中の 50%以上の日で症状が完全に消失した。一方、いずれの評価時においても PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者では、この期間中に症状が完全に消失した日数が 25%未満

であった。更に、いずれの評価時においても局面型皮疹が完全に消失した被験者では、局面型皮疹が完全に消失しなかった被験者と比較して、症状消失（PSI 合計スコア 0）被験者の割合が有意に高く、症状消失の期間が有意に長く、症状消失した日の割合が有意に高かった。

4） 以上の結果について、生物学的製剤使用歴の有無別、生物学的製剤不応歴の有無別、体重別、性別、全身療法不応又は禁忌の有無別、試験別、治験薬別で部分集団解析した場合でも、各部分集団で差は認められなかった。

5） PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者のように高い有効性が認められたものの局面型皮疹が完全に消失しなかった被験者では、臨床的に有意な疾患の残存が認められた。

- PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者では、BSA の平均値が 3.88（体全体で手のひら 4 個サイズの病変を有する）であった。一方、PASI 100 反応達成被験者では 0.06 であった。
- PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成が継続している被験者では、PSI の合計スコアの平均値が 3.5 であった。多く発現した徴候及び症状は発赤（66.2%）、そう痒（62.1%）、剥離（52.6%）、落屑（50.6%）であり、27.6%の被験者で疼痛が発現した。一方、PASI 100 反応達成被験者での Week 12 における PSI の合計スコアの平均値は 1.7 であった。多く発現した徴候及び症状は発赤（38.0%）、そう痒（35.5%）、剥離（23.8%）、落屑（19.3%）であり、疼痛が発現した被験者は 16.7%であった。
- PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者では、DLQI の合計スコアの平均値が 2.2 であった。DLQI の合計スコアが 2 以上の場合、QOL に影響を及ぼすとされている。PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者で最も影響があった項目は「症状・感情」であり、これらの被験者のうちでスコア 0 であったのは 39.6%であったが、PASI 100 反応達成被験者では 65.7%がスコア 0 であった。

以上より、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者において、局面型皮疹が完全に消失することは有効性及び PRO において臨床的意義のあることが示された。

具体的には、以下である。

- PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成、sPGA 1 と PASI 100 反応達成及び sPGA 0 の間には、患者報告徴候、疾患の重症度、患者の QOL において顕著な差が認められ、両者の間に臨床的に意味のある差が認められた。
- PASI 100 反応と sPGA 0 には 99.9%の相関が認められたことから、PASI 100 反応は局面型皮疹の完全消失の指標になることが示唆された。
- 局面型皮疹が完全に消失した被験者で安全性が確認された（2.7.4）。

なお、sPGA 0 と PASI 100 に高い相関が認められたことから、当該 2.7.3 では Composite clearance（PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成）には詳しく言及しなかった。

2.7.3.3.2.1.6 長期投与時の有効性（Week 0~52；4827-003 試験、Week 0~192；20090403 試験）

海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）に加えて、長期投与時の有効性として国内 4827-003 試験（4872-002 試験の継続試験）及び海外 20090403 試験（20090062 試験の継続試験）の結果を以下に示す。

2.7.3.3.2.1.6.1 臨床的評価項目

【4827-003 試験】

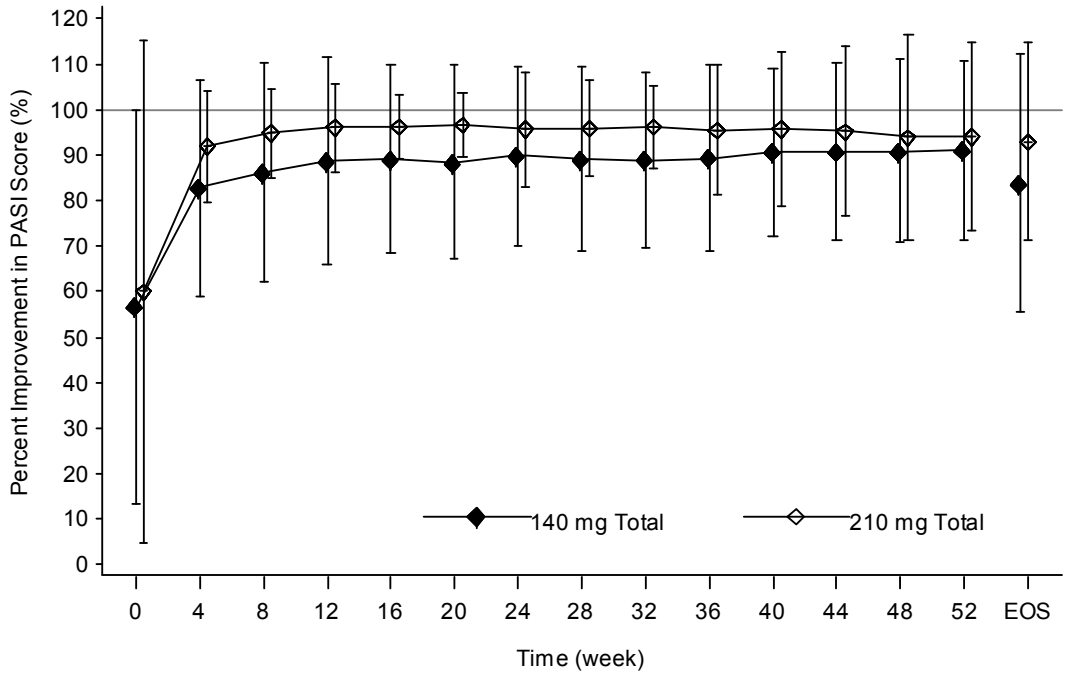
1）PASI

投与群ごとに、各評価時点のベースラインからの PASI スコア改善率の推移を図 2.7.3.3.2.1.6.1-1に示した。

各評価時点の 4827-002 試験のベースラインからの PASI スコア改善率は、140 mg total（140 mg Q2W 群、以下同様）では Week 0 で 56.61±43.40%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、Week 4 で 82.74±23.89%に上昇し、その後は 80%以上で推移し、Week 40 以降は 90%以上で推移した。Week 52 では 91.05±19.72%、最終評価時点では 83.83±28.34%であった。210 mg total（210 mg Q2W 群、以下同様）では Week 0 で 59.96±55.28%であり、Week 4 で 91.90±12.19%に上昇し、その後は 95%前後で推移した。Week 52 では 93.97±20.64%、最終評価時点では 93.07±21.92%であった。

また、4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群における Week 0 での高い改善率は Week 52 まで維持された（図 2.7.6.13.3.1-1）。

図2.7.3.3.2.1.6.1-1 各評価時点における PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

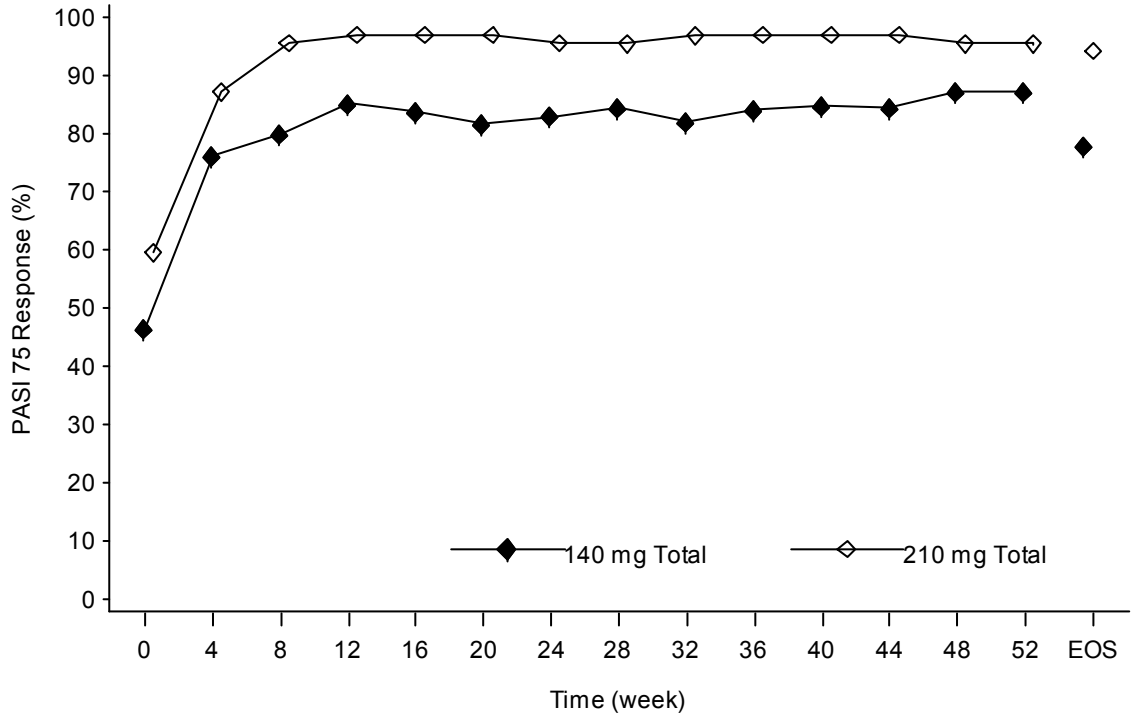
各評価時点の PASI 75、PASI 90、PASI 100 の反応割合の推移を、それぞれ図 2.7.3.3.2.1.6.1-2、図 2.7.3.3.2.1.6.1-3、図 2.7.3.3.2.1.6.1-4に示した。

140 mg Q2W 群では、PASI 50 反応割合は Week 0 に 56.2%、Week 4 に 80%超であった。PASI 75 反応割合は、Week 0 に 46.6%、Week 4 に 76.4%、Week 12 に 85.3%と上昇し、その後は 85%前後で推移した。PASI 90 反応割合は、Week 0 に 37.0%、Week 4 に 54.2%、Week 8 に 74.3%と上昇し、その後 80%以上に達した。PASI 100 反応割合は、Week 0 に 19.2%、Week 4 に 22.2%、Week 16 に 45.6%と上昇し、その後は 45%前後で推移した。いずれも Week 0 から経時的に上昇し、少なくとも 1 時点で PASI 75/90/100 を達成した被験者はそれぞれ 84.9%、80.8%、60.3%で、Week 52 の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 87.5%、81.3%、50.0%であった。

210 mg Q2W 群では、PASI 50 反応割合は、Week 0 に 66.7%であり、Week 4 に 100.0%に上昇し、その後は 97.1~100.0%で推移した。PASI 75 反応割合は、Week 0 に 59.7%であり、Week 4 に 87.3%、Week 8 に 95.7%と上昇し、その後は 95%前後で推移した。PASI 90 反応割合は、Week 0 に 52.8%であり、Week 4 に 73.2%、Week 8 に 87.1%と上昇し、その後は 90%前後で推移した。PASI 100 は、Week 0 に 30.6%であり、Week 4 に 40.8%、Week 12 に 52.8%と上昇し、その後は 50%前後、Week 32 以降は 55%前後で推移した。いずれも Week 0 から経時的に上昇し、少なくとも 1 時点で PASI 75/90/100 を達成した被験者はそれぞれ 98.6%、98.6%、77.8%で、Week 52 の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 95.7%、88.4%、56.5%であった。

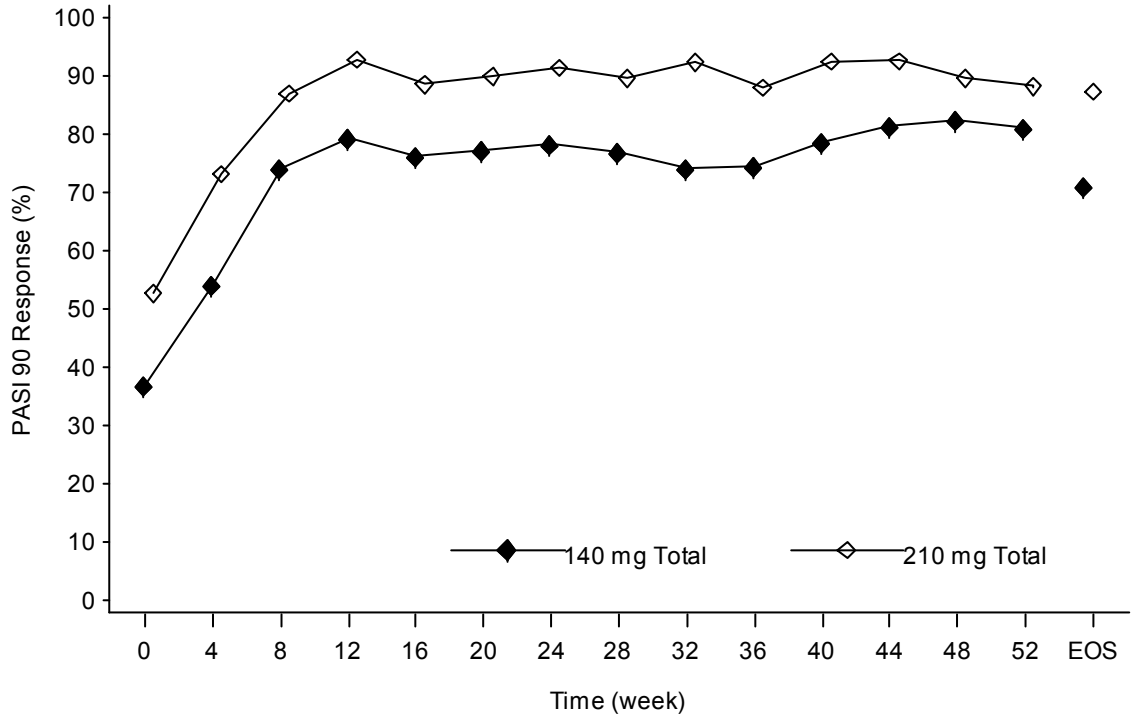
4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群における Week 0 での高い改善率は Week 52 まで維持された（図 2.7.6.13.3.1-2~4）。

図2.7.3.3.2.1.6.1-2 PASI 75 反応割合の推移



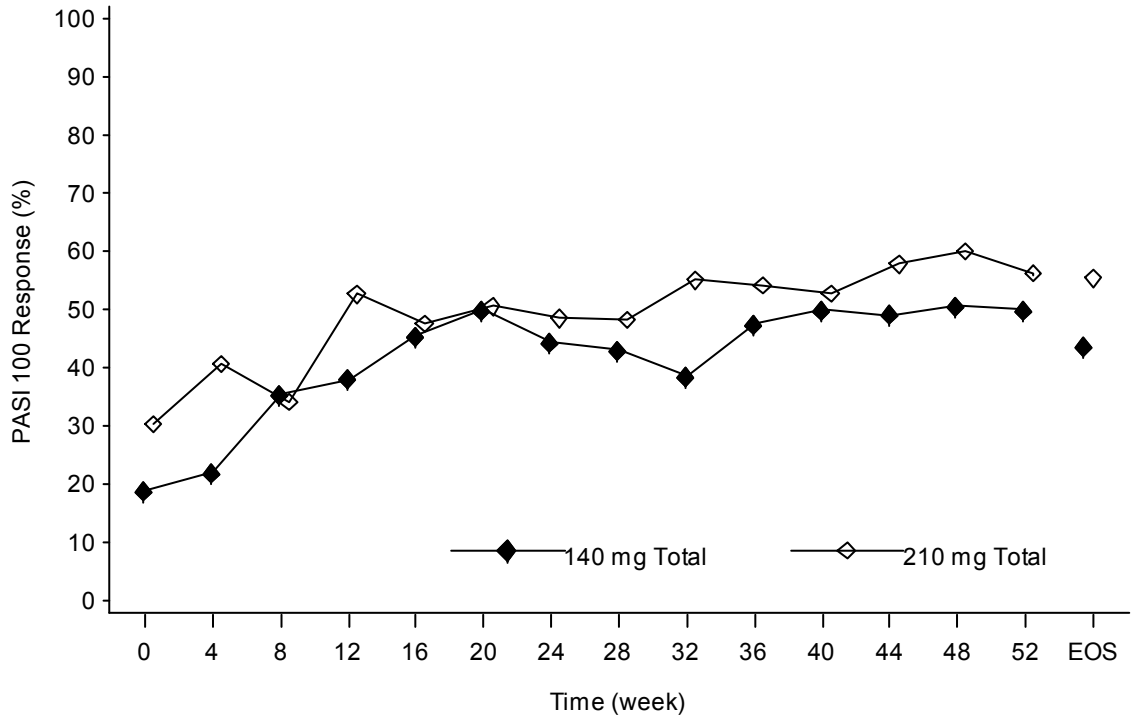
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.3.3.2.1.6.1-3 PASI 90 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.3.3.2.1.6.1-4 PASI 100 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

2）sPGA

投与群ごとに、各評価時点及び最終評価時点の sPGA 0 であった被験者数及びその割合を表2.7.3.3.2.1.6.1-1に、投与群ごとの sPGA 0/1 の被験者割合の推移を図 2.7.3.3.2.1.6.1-5に示した。

各評価時点の sPGA 0 の割合は、140 mg Q2W 群では Week 0 に 23.3%であり、Week 4 に 37.5%、Week 16 に 54.4%と上昇し、その後は 55%前後で推移した。Week 52 では 57.8%であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に 36.1%であり、Week 4 に 46.5%、Week 12 に 56.9%と上昇し、その後は 60%前後で推移した。Week 52 では 59.4%であった。

各評価時点の sPGA 0/1 の割合は、140 mg Q2W 群では Week 0 に 47.9%であり、Week 4 に 75.0%、Week 8 に 82.9%と上昇し、その後は 80%前後で推移した。Week 52 では 79.7%であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に 56.9%であり、Week 4 に 88.7%、Week 12 に 94.4%と上昇し、その後は 95%前後で推移した。Week 52 では 92.8%であった。

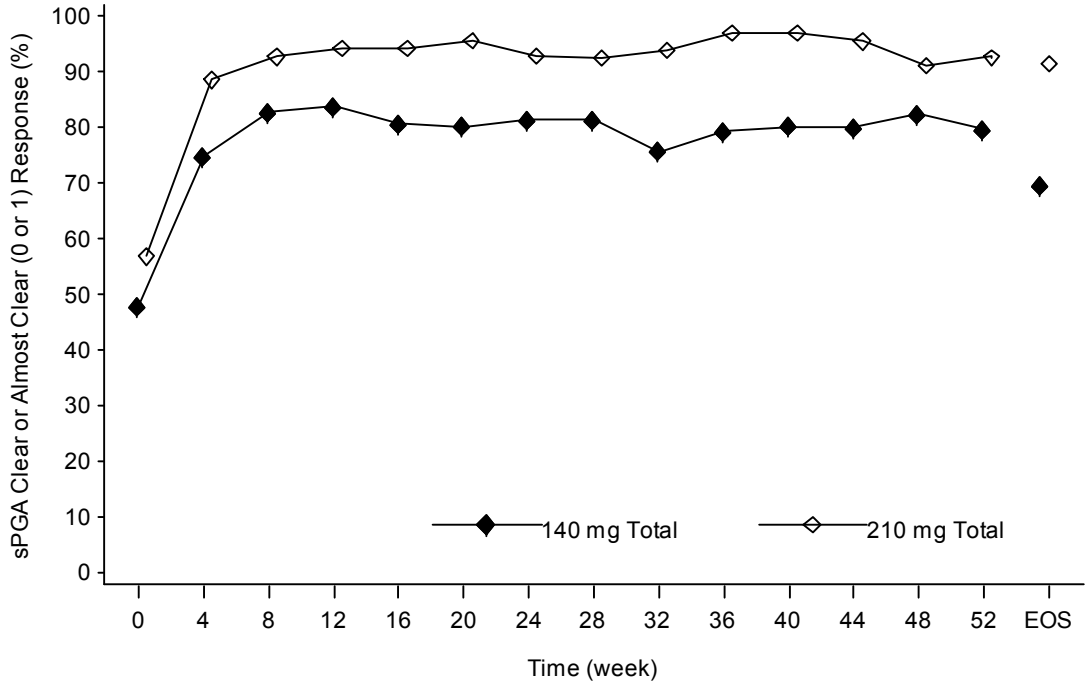
4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群における Week 0 での高い sPGA0/1 被験者割合は Week 52 まで維持された。

表2.7.3.3.2.1.6.1-1 各評価時点における sPGA 0 の被験者数及びその割合

Visit	Placebo/ 140 mg n/N (%)	70 mg/ 140 mg n/N (%)	140 mg/ 140 mg n/N (%)	Placebo/ 210 mg n/N (%)	70 mg/ 210 mg n/N (%)	210 mg/ 210 mg n/N (%)	140 mg Total n/N (%)	210 mg Total n/N (%)
sPGA 0 (Clear)								
Baseline	0/18	0/18	0/37	0/16	0/19	0/37	0/73	0/72
Week 0	0/18	1/18 (5.6%)	16/37 (43.2%)	0/16	0/19	26/37 (70.3%)	17/73 (23.3%)	26/72 (36.1%)
Week 4	7/18 (38.9%)	2/18 (11.1%)	18/36 (50.0%)	5/16 (31.3%)	4/19 (21.1%)	24/36 (66.7%)	27/72 (37.5%)	33/71 (46.5%)
Week 8	11/17 (64.7%)	3/18 (16.7%)	20/35 (57.1%)	6/16 (37.5%)	5/19 (26.3%)	20/35 (57.1%)	34/70 (48.6%)	31/70 (44.3%)
Week 12	8/17 (47.1%)	6/18 (33.3%)	19/33 (57.6%)	8/16 (50.0%)	8/19 (42.1%)	25/37 (67.6%)	33/68 (48.5%)	41/72 (56.9%)
Week 24	11/17 (64.7%)	8/16 (50.0%)	16/32 (50.0%)	6/16 (37.5%)	11/19 (57.9%)	22/37 (59.5%)	35/65 (53.8%)	39/72 (54.2%)
Week 36	10/16 (62.5%)	6/15 (40.0%)	16/32 (50.0%)	9/16 (56.3%)	9/17 (52.9%)	24/35 (68.6%)	32/63 (50.8%)	42/68 (61.8%)
Week 48	11/16 (68.8%)	9/15 (60.0%)	17/32 (53.1%)	7/15 (46.7%)	13/18 (72.2%)	22/35 (62.9%)	37/63 (58.7%)	42/68 (61.8%)
Week 52	12/17 (70.6%)	9/15 (60.0%)	16/32 (50.0%)	5/15 (33.3%)	13/18 (72.2%)	23/36 (63.9%)	37/64 (57.8%)	41/69 (59.4%)
EOS	12/18 (66.7%)	9/18 (50.0%)	16/37 (43.2%)	6/16 (37.5%)	14/19 (73.7%)	23/37 (62.2%)	37/73 (50.7%)	43/72 (59.7%)

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study.
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.3.3.2.1.6.1-5　sPGA 0/1 の被験者割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

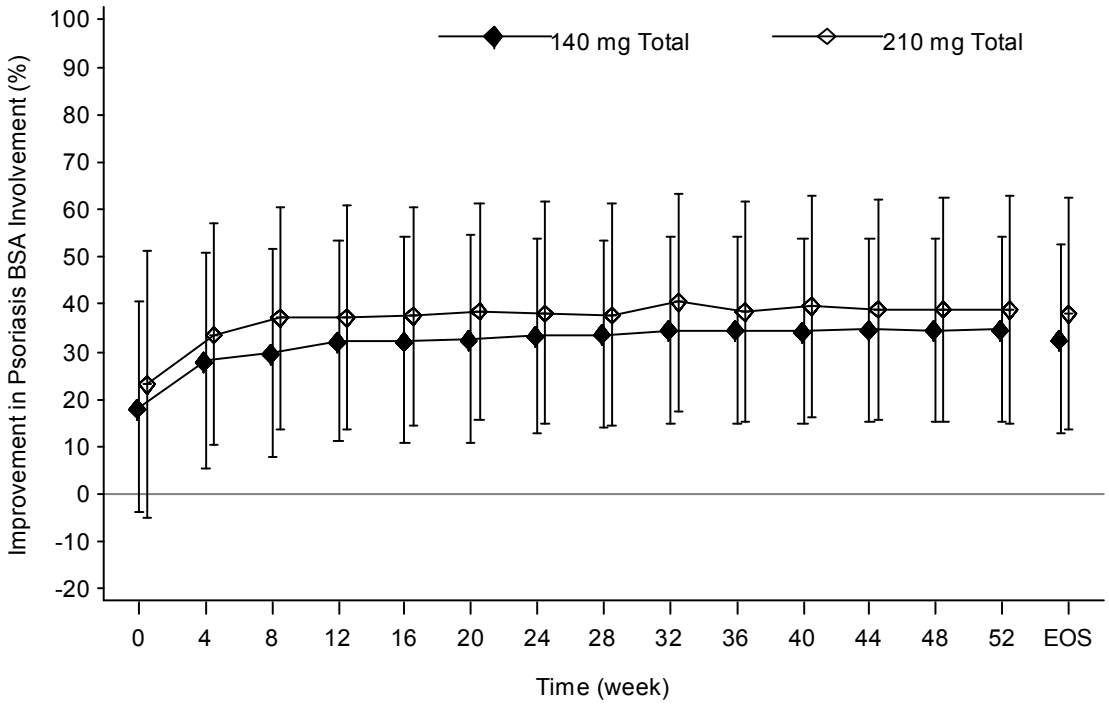
3）BSA 変化量

各評価時点のベースラインからの BSA 変化量（改善度）を図 2.7.3.3.2.1.6.1-6に示した。

BSA 変化量は 140 mg Q2W 群では Week 0 に 18.26±22.15%であり、Week 4 で 28.13±22.70%、Week 12 に 32.23±21.24%に上昇し、その後は 30~35%で推移した。Week 52 では 34.72±19.36%であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に 23.14±28.16%であり、Week 4 で 33.71±23.50%、Week 8 に 37.10±23.35%に上昇し、その後は 40%前後で推移した。Week 52 では 38.84±24.07%であった。

4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群における Week 0 での高い BSA 変化量（改善度）は Week 52 まで維持された（図 2.7.6.13.3.1-6）。

図2.7.3.3.2.1.6.1-6　各評価時点の BSA（乾癬症状の病変部位）変化量（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

4）NAPSI

各評価時点の NAPSI スコアの変化率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大し、Week 52 では 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ−73.7±40.4%及び−88.1±26.6%であった（表 2.7.6.13.3.1-4）。4827-002 試験からの投与群別の NAPSI スコアの変化率は、いずれも経時的に増大し、Week 52 ではプラセボ/140 mg 群、70 mg/140 mg 群及び 140 mg/140 mg 群でそれぞれ−77.8±31.2%、−70.8±49.3%、−73.4±40.8%と同様であり、プラセボ/210 mg 群、70 mg/210 mg 群及び 210 mg/210 mg 群でそれぞれ−94.2±13.3%、−90.2±15.2%、−84.1±35.2%と同様であった。

5）PSSI

各評価時点の PSSI スコアの変化率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ−84.6±28.4%及び−75.0±43.0%、210 mg Q2W 群でそれぞれ−82.6±76.6%及び−80.8±77.4%であった（表 2.7.6.13.3.1-5）。4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg 群及び 210 mg/210 mg 群における Week 0 の高値は Week 52 まで維持された。Week 52 ではプラセボ/140 mg 群、70 mg/140 mg 群及び 140 mg/140 mg 群で同様であり、プラセボ/210 mg 群及び 70 mg/210 mg 群及び 210 mg/210 mg 群で同様であった。

6）自己投与時の有効性

4827-003 試験では2.7.3.1.1.1.3に記載したとおり、Week 12 以降に自己投与することを可とした。治験期間中に自己投与が「あり」の被験者は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 73 名中 22 名（30.1%）及び 72 名中 18 名（25.0%）であった。このうち、複数回自己投与を

実施した被験者は、それぞれ 21 名及び 16 名であった。これらの被験者の PASI 75/90/100 反応の要約を表 2.7.3.3.2.1.6.1-2に示した。

複数回自己投与を実施した被験者での PASI 75/90/100 反応割合は、140 mg Q2W 群で 0 Week（初回自己投与前の評価）にそれぞれ 85.7%、76.2%、28.6%であり、その後 73.7~86.7%、58.3~78.6%、31.6~42.9%であった。最終評価時点ではそれぞれ 81.0%、66.7%、33.3%であった。同様に、210 mg Q2W 群では 0 Week にそれぞれ 100.0%、100.0 %、56.3%であり、その後 PASI 75 反応割合はすべて 100.0%、PASI 90 反応割合は 80.0~100.0%、PASI 100 反応割合は 40 Weeks に 40.0%と低かったものの、それ以外の期間は 57.1~83.3%で推移した。最終評価時点ではそれぞれ 100.0%、93.8%、50.0%であった。140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても、自己投与前後で PASI 反応に顕著な差はなく、自己投与前と同程度の PASI 反応が維持された。

表2.7.3.3.2.1.6.1-2 初回自己投与実施後の PASI 75/90/100 反応の要約

	Elapsed weeks from first self administration	140 mg Q2W N = 21		210 mg Q2W N = 16	
		n/N1	(%)	n/N1	(%)
PASI 75	0 week	18/21	(85.7)	16/16	(100.0)
	4 weeks	17/21	(81.0)	15/15	(100.0)
	8 weeks	14/19	(73.7)	16/16	(100.0)
	12 weeks	13/17	(76.5)	12/12	(100.0)
	16 weeks	14/17	(82.4)	10/10	(100.0)
	20 weeks	13/15	(86.7)	7/7	(100.0)
	24 weeks	13/15	(86.7)	5/5	(100.0)
	28 weeks	11/14	(78.6)	6/6	(100.0)
	32 weeks	10/13	(76.9)	5/5	(100.0)
	36 weeks	10/12	(83.3)	5/5	(100.0)
	40 weeks	9/11	(81.8)	5/5	(100.0)
	EOS	17/21	(81.0)	16/16	(100.0)
PASI 90	0 week	16/21	(76.2)	16/16	(100.0)
	4 weeks	16/21	(76.2)	15/15	(100.0)
	8 weeks	14/19	(73.7)	15/16	(93.8)
	12 weeks	13/17	(76.5)	12/12	(100.0)
	16 weeks	12/17	(70.6)	10/10	(100.0)
	20 weeks	11/15	(73.3)	7/7	(100.0)
	24 weeks	9/15	(60.0)	4/5	(80.0)
	28 weeks	11/14	(78.6)	6/6	(100.0)
	32 weeks	10/13	(76.9)	5/5	(100.0)
	36 weeks	7/12	(58.3)	5/5	(100.0)
	40 weeks	7/11	(63.6)	5/5	(100.0)
	EOS	14/21	(66.7)	15/16	(93.8)
PASI 100	0 week	6/21	(28.6)	9/16	(56.3)
	4 weeks	9/21	(42.9)	9/15	(60.0)
	8 weeks	6/19	(31.6)	10/16	(62.5)
	12 weeks	6/17	(35.3)	10/12	(83.3)
	16 weeks	6/17	(35.3)	7/10	(70.0)
	20 weeks	5/15	(33.3)	4/7	(57.1)
	24 weeks	6/15	(40.0)	4/5	(80.0)
	28 weeks	5/14	(35.7)	4/6	(66.7)
	32 weeks	5/13	(38.5)	3/5	(60.0)
	36 weeks	4/12	(33.3)	3/5	(60.0)
	40 weeks	4/11	(36.4)	2/5	(40.0)
	EOS	7/21	(33.3)	8/16	(50.0)

N: Number of subjects who experienced multiple self administrations in the FAS
n: Number of responders at the specified time point
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified time point
End of study (EOS) visit is to occur at EOS or at the early discontinuation visit.

【20090403 試験】

KHK4827 を 1 回でも投与したすべての被験者を対象として、来院ごとの各有効性評価項目の結果を表 2.7.3.3.2.1.6.1-3に示した。

Week 2 と比較して Week 12 での改善は、すべての有効性評価項目で同様の経過を示し、Week 12~168 までほぼ安定していた。各有効性評価項目において、Week 192 までの期間で効果が持続し、Week 192 における PASI 75/90/100 反応は、それぞれ 90%以上、80%以上、50%以上であった。Week 96 及び Week 120 との間に認めたわずかな効果の減弱は、治験実施計画書の変更による 100 kg 以下の被験者の 210 mg から 140 mg への投与量減量が影響した可能性が考えられた。なお、その後に 140 mg で効果が減弱した被験者では、210 mg への増量を可とする変更も実施した。100 kg 超の被験者よりも、100 kg 以下の被験者（すべての投与量変更を含む）で sPGA 0/1 の割合が高かった。

表2.7.3.3.2.1.6.1-3 来院ごとの有効性評価（20090403 試験；FAS）

	Week 2 N1 = 173	Week 12 N1 = 175	Week 24 N1 = 168	Week 48 N1 = 165	Week 96 N1 = 153	Week 120 N1 = 148	Week 168 N1 = 141	Week 192 N1 = 132
sPGA 0/1 (Responder n [%])	109 (63.0)	158 (90.3)	149 (88.7)	140 (84.8)	116 (75.8)	107 (72.3)	113 (80.1)	110 (83.3)
sPGA 0 (Responder n [%])	38 (22.0)	110 (62.9)	111 (66.1)	103 (62.4)	80 (52.3)	75 (50.7)	85 (60.3)	88 (66.7)
PASI 50 (Responder n [%])	151 (87.3)	173 (98.9)	166 (98.8)	163 (98.8)	147 (96.1)	144 (97.3)	136 (96.5)	128 (97.0)
PASI 75 (Responder n [%])	118 (68.2)	167 (95.4)	159 (94.6)	154 (93.3)	137 (89.5)	127 (85.8)	131 (92.9)	123 (93.2)
PASI 90 (Responder n [%])	66 (38.2)	149 (85.1)	146 (86.9)	137 (83.0)	120 (78.4)	104 (70.3)	113 (80.1)	112 (84.8)
PASI 100 (Responder n [%])	37 (21.4)	110 (62.9)	110 (65.5)	102 (61.8)	81 (52.9)	75 (50.7)	84 (59.6)	86 (65.2)
Mean PASI % improvement	78.7	95.4	95.7	94.6	91.7	90.4	93.7	94.0
Mean BSA % improvement	69.8	94.5	95.4	95.5	92.4	91.7	93.4	93.7

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week; % = n/N1* 100;
sPGA = static Physician's Global Assessment; sPGA 0 = clear; sPGA 0/1 = clear/almost clear;
PASI 75/90/100 = proportion of subjects with a 75%/90%/100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI); BSA % improvement = percent improvement in body surface area involvement.

2.7.3.3.2.1.6.2 PRO 評価項目

1）DLQI

4827-003 試験の各評価時点の DLQI の合計スコアについて、4827-002 試験のベースラインからの投与群ごとの変化量を表 2.7.6.13.3.1-8 に示した。また、DLQI の合計スコアがベースラインから 5 点以上改善した被験者（DLQI responder）の割合、DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点、DLQI の合計スコアが 0 点の被験者の割合を表 2.7.3.3.2.1.6.2-1に示した。

DLQI の変化量は、140 mg Q2W 群では Week 0 に−5.9±7.8（平均値±標準偏差、以下同様）であり、Week 12 に−8.7±7.6 となり、その後は−9.0 前後で推移し、Week 52 では−9.3±7.2 であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に−5.1±8.0 であり、Week 12 に−7.7±6.5 となり、その後は−8.0 前後で推移し、Week 52 では−8.1±6.8 であった。4827-002 試験からの投与群別では 4827-002 試験から

一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群で、Week 0 の値をその後も維持した。

DLQI responder の割合は、140 mg Q2W 群では Week 0 に 65.5%、Week 12~52 は 83.3~92.0%で推移し、最終評価時点では 79.3%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 57.5%及び 42.5%であった。同様に、210 mg Q2W 群での DLQI responder の割合は、Week 0 に 72.7%、Week 12~52 は 81.8~88.5%で推移し、最終評価時点では 87.3%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 75.0%及び 50.0%であった。

表2.7.3.3.2.1.6.2-1 DLQI 評価の要約（4827-003 試験；FAS）

	Visit	140 mg Q2W N = 73		210 mg Q2W N = 72	
		n/N1	(%)	n/N1	(%)
>= 5 point improvement from baseline	Baseline	0/58	(0.0)	0/55	(0.0)
	Week 0	38/58	(65.5)	40/55	(72.7)
	Week 12	45/54	(83.3)	45/55	(81.8)
	Week 24	47/52	(90.4)	47/55	(85.5)
	Week 36	46/50	(92.0)	44/51	(86.3)
	Week 52	44/51	(86.3)	46/52	(88.5)
	EOS	46/58	(79.3)	48/55	(87.3)
DLQI score of 0 or 1	Baseline	1/73	(1.4)	2/71	(2.8)
	Week 0	26/73	(35.6)	28/72	(38.9)
	Week 12	48/68	(70.6)	49/72	(68.1)
	Week 24	48/65	(73.8)	52/72	(72.2)
	Week 36	46/63	(73.0)	48/68	(70.6)
	Week 52	41/64	(64.1)	53/69	(76.8)
	EOS	42/73	(57.5)	54/72	(75.0)
DLQI score of 0	Baseline	0/73	(0.0)	0/71	(0.0)
	Week 0	15/73	(20.5)	12/72	(16.7)
	Week 12	34/68	(50.0)	26/72	(36.1)
	Week 24	31/65	(47.7)	35/72	(48.6)
	Week 36	32/63	(50.8)	32/68	(47.1)
	Week 52	30/64	(46.9)	35/69	(50.7)
	EOS	31/73	(42.5)	36/72	(50.0)

The subjects who had at least 5 point DLQI total score were used to assess the '>= 5 point improvement from baseline'.
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of responders at the specified visit
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

20090403 試験の各評価時点の DLQI 合計スコア、ベースラインからスコアが 5 点以上低下又はスコア「0」（DLQI response）を認めた被験者数及び割合、合計スコアが 0 点になった被験者数及び割合を表 2.7.3.3.2.1.6.2-2に示した。

DLQI 合計スコアの平均値は、20090403 試験のベースラインと比較して低下し、改善が認められた。DLQI response を認めた被験者の割合は、ベースラインから Week 12 まで増加した。Week 168 では 90%超の被験者に DLQI response を認め、スコア「0」であった被験者は 60%超であった。また、DLQI の結果は、210 mg 投与を継続した被験者と 140 mg に減量した被験者とで同様であった（5.3.5.2-3）。

表2.7.3.3.2.1.6.2-2 DLQI の要約（FAS）

	Open-label extension baseline[a] N1=180	Week 12 N1 = 174	Week 24 N1 = 167	Week 48 N1 = 162	Week 96 N1 = 151	Week 120 N1 = 145	Week 168 N1 = 125	Week 192 N1 = 120
Mean (SD) DLQI total score	7.3 (7.5)	1.2 (3.0)	1.1 (2.8)	1.4 (3.9)	2.0 (4.5)	2.3 (4.5)	1.1 (3.0)	1.3 (3.8)
Subjects with DLQI response n (%)	92 (51.1)	163 (93.7)	154 (92.2)	149 (92.0)	129 (85.4)	124 (85.5)	115 (92.0)	105 (87.5)
Subjects with DLQI 0-score n (%)	26 (14.4)	119 (68.4)	114 (68.3)	114 (70.4)	95 (62.9)	80 (55.2)	87 (69.6)	83 (69.2)

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week; % = n/N1* 100;
SD = standard deviation, DLQI = dermatology life quality index; DLQI 0-score = the best possible DLQI score;
DLQI Response is defined as achieving at least a 5-point improvement from baseline in parent study or 0 (best score); % = n/N1* 100
a: Study 20090403

2）SF-36

4827-003 試験の各評価時点の SF-36 のサマリースコア（Physical Component Summary Score、Mental Component Summary Score）に関して、投与群、時点ごとのベースラインからの変化量の基本統計量を表 2.7.6.13.3.1-6 に示した。

SF-36 の Mental Component Summary Score 及び Physical Component Summary Score の変化量は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれでも、Week 0 と比較して Week 12 に上昇し、その後 Week 52 までその効果は維持された。

20090403 試験の各評価時点での SF-36 スコアの平均値を表 2.7.3.3.2.1.6.2-3に示した。

SF-36 の Mental Component Score 及び Physical Component Score の平均値は、20090403 試験のベースラインよりも Week 12 で若干高かった。また、Week 12 から Week 168 までその効果は維持された。

表2.7.3.3.2.1.6.2-3 SF-36 の要約（20090403 試験；FAS）

	Open-label extension baseline[a] N1=180	Week 12 N1 = 174	Week 24 N1 = 166	Week 48 N1 = 162	Week 96 N1 = 150	Week 120 N1 = 145	Week 168 N1 = 126	Week 192 N1 = 119
Mean (SD) SF-36 mental component score	49.13 (10.99)	51.1 (9.8)	52.1 (9.0)	51.6 (9.6)	50.9 (10.0)	51.4 (10.2)	50.8 (9.5)	52.2 (9.7)
Mean (SD) SF-36 physical component score	51.01 (8.24)	53.6 (7.3)	53.3 (7.1)	52.8 (8.3)	52.2 (9.0)	51.3 (8.6)	52.1 (8.6)	51.2 (9.8)

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week;
SD: standard deviation, SF-36: Medical Outcomes Short Form-36
a: Study 20090403

3）PDI

4827-003 試験の各評価時点の PDI の総合スコアについて、投与群、時点ごとのベースラインからの変化量を表 2.7.6.13.3.1-9 に示した。PDI の変化量は、140 mg Q2W 群では Week 0 に−7.4±11.8 であり、Week 12 に−11.6±11.4 となり、その後は−12.0 前後で推移した。Week 52 では

−12.2±10.3 であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に−7.1±11.0 であり、Week 12 に−10.9±9.4 となり、その後は−11.0 前後で推移した。Week 52 では−11.8±9.6 であった。4827-002 試験からの投与群別では 4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群で、Week 0 の値をその後も維持した。

2.7.3.3.2.2 関節症性乾癬

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験、並びに海外 20101227 試験で評価した。

2.7.3.3.2.2.1 二重盲検比較期における試験成績（Day 1~Week 12）

1）Week 12 における ACR 20（主要評価項目）

20101227 試験の Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した。Week 12 の ACR 20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 36.8%（21 名/57 名）、280 mg Q2W 群で 39.3%（22 名/56 名）と、プラセボ群の 18.2%（10 名/55 名）と比較していずれも高値であり、KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 18.7%（p=0.0314）及び 21.1%（p=0.0156）であった。また、280 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群の ACR 20 達成割合の差は 2.4%（p=0.8017）であった。

表2.7.3.3.2.2.1-1 Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）（20101227 試験；二重盲検比較期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
ACR 20（NRI）			
Response rate - n/N（%）	10/55（18.2）	21/57（36.8）	22/56（39.3）
プラセボ群との差（%）		18.7	21.1
95%CI（%）		(2.5, 34.8)	(4.7, 37.5)
p-value		0.0314	0.0156

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, ≤100 kg).
NRI = Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.

4827-002 試験では、FAS のうち事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）（プラセボ群 5 名、70 mg Q2W 群 5 名、140 mg Q2W 群 5 名、210 mg Q2W 群 4 名）を対象に、Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.7.3.3.2.2.1-2に示した。Week 12 における ACR 20 達成被験者は、プラセボ群では認められなかったが、70、140、210 mg Q2W 群で、それぞれ 1 名（20.0%）、2 名（40.0%）、4 名（100%）に認められた。

表2.7.3.3.2.2.1-2 Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）（4827-002 試験）

	Placebo	KHK4827		
	N = 5	70 mg Q2W N = 5	140 mg Q2W N = 5	210 mg Q2W N = 4
ACR 20 at Week 12				
	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (100.0%)

N: Number of subjects who were randomized, diagnosed with psoriatic arthritis and can be evaluate ACR responses
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.

2）Week 12 における ACR 50/70

20101227 試験の Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.7.3.3.2.2.1-3に示した。Week 12 における ACR 50 達成割合は、プラセボ群の 3.6%（2 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 14.0%（8 名/57 名、p=0.0506）、280 mg Q2W 群

で 14.3%（8 名/56 名、p=0.0469）と高値であった。Week 12 における ACR 70 達成割合は、プラセボ群の 0%（0 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 5.3%（3 名/57 名、p=0.0852）、280 mg Q2W 群で 5.4%（3 名/56 名、p=0.0809）と少数であり、プラセボ群との差は認められなかった。

表2.7.3.3.2.2.1-3 Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）（20101227 試験；二重盲検比較期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
ACR 50（NRI）			
Response rate - n/N（%）	2/55（3.6）	8/57（14.0）	8/56（14.3）
プラセボ群との差（%）		10.4	10.6
95%CI（%）		（0.1, 20.7）	（0.2, 21.1）
p-value		0.0506	0.0469
ACR 70（NRI）			
Response rate - n/N（%）	0/55（0.0）	3/57（5.3）	3/56（5.4）
プラセボ群との差（%）		5.3	5.4
95%CI（%）		（−0.5, 11.1）	（−0.5, 11.3）
p-value		0.0852	0.0809

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, ≤100 kg).
NRI = Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.

4827-002 試験の Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.7.3.3.2.2.1-4に示した。Week 12 における ACR 50/70 達成被験者は、プラセボ群、70、140 mg Q2W 群では認められず、210 mg Q2W 群でいずれも 1 名（25.0%）に認められた。

表2.7.3.3.2.2.1-4 Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）（4827-002 試験）

	Placebo N = 5	KHK4827		
		70 mg Q2W N = 5	140 mg Q2W N = 5	210 mg Q2W N = 4
ACR 50 at Week 12	0	0	0	1 (25.0%)
ACR 70 at Week 12	0	0	0	1 (25.0%)

N: Number of subjects who were randomized, diagnosed with psoriatic arthritis and can be evaluate ACR responses
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.

3）Week 12 における ACR 構成項目

20101227 試験での ACR の個々の構成項目は、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR とした。

Week 12 における ACR 構成項目について、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性全般の評価は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して改善した（p<0.05）。被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR については、280 mg Q2W 群の CRP（p=0.0204）を除き、KHK4827 各投与群をプラセボ群と比較したとき、いずれの投与群も差は認められなかった（p>0.05）。

Week 12 における CRP のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群が 0%であるのに対して 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はそれぞれ−1.04%（p=0.3415）及び−24.57%

（p=0.0204）であった。Week 12 における各被験者の CRP のベースライン値から 20%以上低下した被験者の割合は、プラセボ群、140 mg Q2W 群、280 mg Q2W 群（以下同順）で、それぞれ 21.8%、37.5%、51.9%、50%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 3.6%、21.4%、29.6%、70%以上の低下を示した被験者の割合は、それぞれ 1.8%、14.3%、13.0%であった。

4）Week 12 における CDAI

20101227 試験の Week 12 における CDAI スコア（LOCF）及び CDAI スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.3.3.2.2.1-5に示した。

Week 12 における CDAI スコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 21.34（2.34）及び−10.62（1.63）、280 mg Q2W 群で 20.68（1.75）及び−11.29（1.25）であり、いずれもプラセボ群の 27.96（1.96）及び−4.00（1.39）と比較して差が認められた（p<0.05）。

表2.7.3.3.2.2.1-5 Week 12 における CDAI スコア及び変化量（LOCF）（20101227 試験；二重盲検比較期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
CDAI スコア（LOCF）			
n	54	56	55
mean（SD）	27.46（14.42）	22.95（17.53）	19.03（12.96）
LS mean（SE）	27.96（1.96）	21.34（2.34）	20.68（1.75）
p-value		0.0014	0.0005
CDAI スコアのベースラインからの変化量（LOCF）			
n	53	56	55
mean（SD）	−4.11（10.12）	−11.01（12.23）	−11.23（9.26）
LS mean（SE）	−4.00（1.39）	−10.62（1.63）	−11.29（1.25）
p-value		0.0014	0.0005

P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline CDAI score, prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, ≤100 kg).
LOCF = Last observation carried forward is used to impute the missing data; N = Number of subjects who were randomized;
SD: standard deviation; SE = standard error

5）Week 12 における DAS28

20101227 試験の Week 12 における DAS28 スコア（LOCF）及びベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.3.3.2.2.1-6に示した。

DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.48（0.24）及び−1.08（0.19）、280 mg Q2W 群で 4.49（0.18）及び−1.07（0.13）であり、いずれもプラセボ群の 5.20（0.20）及び−0.36（0.17）と比較して差が認められた（p<0.05）。

表2.7.3.3.2.2.1-6 Week 12 における DAS28 スコア（LOCF）及び変化量（20101227 試験；二重盲検比較期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
DAS28 スコア（LOCF）			
n	54	56	55
mean（SD）	5.11（1.44）	4.54（1.83）	4.36（1.32）
LS mean（SE）	5.20（0.20）	4.48（0.24）	4.49（0.18）
p-value		0.0020	0.0021
DAS28 スコアのベースラインからの変化量（LOCF）			
n	53	55	55
mean（SD）	−0.39（1.21）	−1.15（1.40）	−1.11（0.95）
LS mean（SE）	−0.36（0.17）	−1.08（0.19）	−1.07（0.13）
p-value		0.0020	0.0021

P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline DAS28 (ESR) score, prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
LOCF = Last observation carried forward is used to impute the missing data; N = Number of subjects who were randomized;
SD: standard deviation; SE = standard error

2.7.3.3.2.2.2 長期投与期における試験成績（Week 12~108）

20101227 試験では、すべての被験者が Week 24 を完了した時点までの Week 12~24 の結果について、長期投与期での KHK4827 の用量変更が必要かどうかを決定するために中間解析を実施した。Week 12 の結果に基づいた PK/PD 解析では、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg で 280 mg と同様の有効性が示されると予測された。Week 12~24 の結果では、KHK4827 の効果が持続していることが示され、投与量 280 mg での安全性が確認された（5.3.5.1-6、5.3.5.1-7）。これらの Week 24 までの中間解析結果に基づき、長期投与期（~Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。したがって、以下の長期投与期（Week 12~108）の評価における Week 24 以降の結果には、投与量 280 mg 及び 210 mg の評価が含まれる。

1）ACR 20/50/70

20101227 試験では、長期投与期での ACR 20 達成割合は、プラセボ/280 mg Q2W 群、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 19.2%、39.6%、44.0%）から Week 24（それぞれ 43.5%、51.1%、64.4%）にかけて上昇した。ACR 50 達成割合でも同様に、プラセボ/280 mg Q2W 群、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 3.8%、15.1%、15.7%）から Week 24（それぞれ 19.6%、32.7%、33.3%）にかけて上昇した。ACR 70 達成割合では、140 mg/280 mg Q2W 群及び 280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 5.7%及び 5.9%）から Week 24（それぞれ 14.3%及び 8.9%）にかけて上昇した。プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 12 及び Week 24 ともに 0%（0 名）であった（5.3.5.1-7）。

Week 24 から Week 108 における ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合（NRI）を表2.7.3.3.2.2.2-1に示した。Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合は 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した。

表2.7.3.3.2.2.2-1 ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合（Observed）（20101227 試験；長期投与期）

	Total (N = 168)			
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
ACR 20				
Response rate - n/N1 (%)	73/138（52.9）	79/133（59.4）	77/125（61.6）	58/105（55.2）
95%CI of response rate (%)	（44.2, 61.4）	（50.5, 67.8）	（52.5, 70.2）	（45.2, 65.0）
ACR 50				
Response rate - n/N1 (%)	40/140（28.6）	49/133（36.8）	40/125（32.0）	34/109（31.2）
95%CI of response rate (%)	（21.3, 36.8）	（28.6, 45.6）	（23.9, 40.9）	（22.7, 40.8）
ACR 70				
Response rate - n/N1 (%)	11/141（7.8）	19/135（14.1）	13/125（10.4）	15/109（13.8）
95%CI of response rate (%)	（4.0, 13.5）	（8.7, 21.1）	（5.7, 17.1）	（7.9, 21.7）

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 2.
ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; N = Number of subjects who were randomized;
N1 = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit;
n = Number of responders; % = n/N1*100

4827-003 試験では、FAS のうち 4827-002 試験の事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）（140 mg Q2W 群 8 名、210 mg Q2W 群 8 名）を対象に、ACR 20/50/70 を達成した被験者数を表 2.7.3.3.2.2.2-2に示した。

4827-002 試験からの移行時（Week 0）に ACR 20 を達成していた被験者数は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 8 名中 2 名（25.0%）及び 8 名中 5 名（62.5%）であり、Week 52 では、140 mg Q2W 群で 5 名中 3 名（60.0%）、210 mg Q2W 群では 8 名中 6 名（75.0%）であった。また、Week 0 に ACR 50/70 を達成していた被験者は、140 mg Q2W 群では認められず、210 mg Q2W 群ではいずれも 8 名中 1 名（12.5%）であった。その後は増加し、Week 52 では、140 mg Q2W 群でいずれも 5 名中 1 名（20.0%）、210 mg Q2W 群でいずれも 8 名中 5 名（62.5%）であった。

表2.7.3.3.2.2.2-2 各評価時点の ACR 20/50/70 達成被験者数（4827-003 試験）

Visit	Placebo/ 140 mg n/N	70 mg/ 140 mg n/N	140 mg/ 140 mg n/N	Placebo/ 210 mg n/N	70 mg/ 210 mg n/N	210 mg/ 210 mg n/N	140 mg Total n/N	210 mg Total n/N
ACR 20								
Week 0	0/2	0/1	2/5	0/1	1/3	4/4	2/8	5/8
Week 12	1/2	0/1	2/4	1/1	1/3	4/4	3/7	6/8
Week 24	0/2	-	2/4	1/1	2/3	4/4	2/6	7/8
Week 36	0/2	-	2/4	1/1	2/3	4/4	2/6	7/8
Week 52	1/2	-	2/3	1/1	2/3	3/4	3/5	6/8
EOS	1/2	0/1	2/5	1/1	2/3	3/4	3/8	6/8
ACR 50								
Week 0	0/2	0/1	0/5	0/1	0/3	1/4	0/8	1/8
Week 12	0/2	0/1	2/4	1/1	0/3	3/4	2/7	4/8
Week 24	0/2	-	1/4	1/1	2/3	4/4	1/6	7/8
Week 36	0/2	-	1/4	0/1	1/3	3/4	1/6	4/8
Week 52	0/2	-	1/3	1/1	1/3	3/4	1/5	5/8
EOS	0/2	0/1	1/5	1/1	1/3	3/4	1/8	5/8
ACR 70								
Week 0	0/2	0/1	0/5	0/1	0/3	1/4	0/8	1/8
Week 12	0/2	0/1	0/4	0/1	0/3	2/4	0/7	2/8
Week 24	0/2	-	1/4	0/1	0/3	3/4	1/6	3/8
Week 36	0/2	-	1/4	0/1	0/3	2/4	1/6	2/8
Week 52	0/2	-	1/3	1/1	1/3	3/4	1/5	5/8
EOS	0/2	0/1	1/5	1/1	1/3	3/4	1/8	5/8

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

2）ACR 構成項目

20101227 試験の各 ACR 構成項目におけるベースラインからの変化率は、Week 12 から Week 24 までの期間、280 mg/280 mg Q2W 群の腫脹関節数及び ESR、プラセボ/280 mg Q2W 群及び 280 mg/280 mg Q2W 群の CRP を除いて、すべての投与群で改善を維持した（5.3.5.1-7）。

ACR 構成項目におけるベースラインからの変化率の要約を表 2.7.3.3.2.2.2-3に示した。Week 108 における ACR の個々の構成項目である圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率は、それぞれ−50.7%（57.0%）（平均値（標準偏差）、以下同様）、−37.1%（102.4%）、−33.9%（51.7%）、−59.8%（31.6%）、−28.4%（71.5%）、−19.52%（64.26%）であった。また、CRP 及び ESR のベースラインからの変化率は、それぞれ−11.62%（中央値、以下同様）及び−20.0%であった。

表2.7.3.3.2.2.2-3 ACR 構成項目におけるベースラインからの変化率の要約（20101227 試験；長期投与期）

	Total (N = 168)			
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
Tender/Painful Joint Counts				
N	143	136	125	111
Mean (SD)	-46.2(53.0)	-57.8(44.2)	-50.2(53.1)	-50.7(57.0)
Swollen Joint Counts				
N	143	136	125	111
Mean (SD)	-40.4(95.5)	-50.6(76.1)	-47.7(65.8)	-37.1(102.4)
Subject Global Assessment of Disease Activity				
N	138	133	122	106
Mean (SD)	-32.3(41.4)	-40.3(42.1)	-40.5(35.1)	-33.9(51.7)
Physician global assessment of disease activity				
N	141	135	125	112
Mean (SD)	-54.5(29.5)	-61.4(32.3)	-57.7(34.7)	-59.8(31.6)
Subject global assessment of pain				
N	138	133	122	106
Mean (SD)	-27.6(57.7)	-27.8(115.1)	-29.0(68.7)	-28.4(71.5)
HAQ - DI				
N	137	133	121	105
Mean (SD)	-22.51(43.89)	-30.43(44.49)	-19.44(65.88)	-19.52(64.26)
CRP (mg/L)				
N	138	131	122	110
Median	-6.53	-19.19	-18.01	-11.62
(Q1, Q3)	(-52.38, 56.88)	(-58.61, 50.55)	(-56.36, 58.70)	(-55.19, 48.54)
ESR (mm/h)				
N	139	131	116	109
Median	-18.2	-17.5	-18.8	-20.0
(Q1, Q3)	(-51.5, 25.0)	(-52.9, 16.7)	(-55.7, 11.3)	(-58.3, 18.8)

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 2.
N = number of subjects who were randomized;
n = number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit;
Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

3）CDAI

20101227 試験における Week 24 の CDAI スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で改善を示した。140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群ではいずれも Week 12 から Week 24 までスコア改善が維持され、プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 24 に改善した（5.3.5.1-7）。

Week 24 から Week 108 までの CDAI スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2.2-4 に示した。Week 108 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 15.89 及び−15.31 であり、Week 24 と同様の値が持続した。

表2.7.3.3.2.2.2-4 CDAI スコア及びベースラインからの変化量（20101227 試験；長期投与期）

	Total (N = 168)			
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
CDAI score				
N	136	133	123	105
Mean (SD)	17.15 (12.40)	14.75 (12.75)	15.28 (12.07)	15.89 (12.92)
Change from baseline in CDAI score				
N	136	132	122	105
Mean (SD)	−14.36 (12.09)	−16.63 (12.53)	−15.96 (11.65)	−15.31 (13.10)

N = Number of subjects who were randomized;
n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit;
CDAI = Clinical Disease Activity Index ; SD = standard deviation

4）DAS28

20101227試験における Week 24 の DAS28 スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で改善を示した。140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群ではいずれも Week 12 から Week 24 までスコア改善が維持され、プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 24 に改善した（5.3.5.1-7）。

Week 24 から Week 108 までの DAS28 スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2.2-5 に示した。Week 108 における DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 3.84 及び−1.62 で、Week 24 と同様の値が持続した。

表2.7.3.3.2.2.2-5 DAS28 スコア（LOCF）及びベースラインからの変化量（20101227 試験；長期投与期）

	Total (N = 168)			
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
DAS28 score				
N	135	130	113	102
Mean (SD)	4.10（1.48）	3.74 (1.52)	3.87 (1.46)	3.84 (1.56)
Change from baseline in DAS28 score				
N	134	128	112	101
Mean (SD)	−1.43 (1.31)	−1.75 (1.37)	−1.62 (1.32)	−1.62 (1.50)

Subjects who entered the open-lable phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 2.
N = Number of subjects who were randomized;
n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit;
DAS28 = Disease Activity Score with a 28 joint count; SD = standard deviation

5）その他の評価

20101227 試験における指趾炎、Leeds 腱付着部炎、PRO 評価項目である BASDAI スコア、PSI 及び SF-36 についても Week 24 ですべての投与群で改善を示した。

2.7.3.3.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内で実施した 4827-004 試験（5.3.5.2-4）の 1 試験で評価した。

2.7.3.3.2.3.1 臨床的評価項目

1）全般改善度（主要評価項目）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性の評価では、全般改善度を主要評価項目とした。各評価時点の全般改善度について、原疾患ごとに各評価（寛解（Remission）、改善（Improved）、不変（No change）、悪化（Worsened））の被験者数及び割合を表 2.7.3.3.2.3.1-1に示した。また、「改善」以上（寛解及び改善）の被験者数及び割合を表 2.7.3.3.2.3.1-2に示した。

【膿疱性乾癬】

膿疱性乾癬患者では、Week 28 で「悪化」と判断され中止した 1 名を除く 11 名で、Week 10 までに「改善」以上の全般改善度が得られた。また、Week 10 以降一時的に「悪化」した被験者があったものの、Week 52 までその効果が持続した。Week 32 に全般改善度が「悪化」であった 1 名は、治験薬を 140 mg から 210 mg に増量しており、Week 40 以降の全般改善度は「改善」が得られた。最終評価時点は、12 名中、「寛解」が 7 名（58.3%）、「改善」が 4 名（33.3%）、「悪化」が 1 名（8.3%）であった。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者では、Week 2 で 18 名中 17 名（94.4%）が「改善」であり、Week 4 以降 Week 52 までの各評価時点では、すべての被験者が「改善」以上であった。最終評価時点では、18 名中、「寛解」が 12 名（66.7%）、「改善」が 6 名（33.3%）であった。

以上のように、膿疱性乾癬患者の 1 名を除いた被験者すべてで最終評価時点での全般改善度は「改善」以上であり、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のいずれの疾患でも KHK4827 が有効であった。

表2.7.3.3.2.3.1-1 全般改善度（各評価時点）

Visit	Score	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression			
Week 2	Remission	0/12	0/18
	Improved	9/12 (75.0%)	17/18 (94.4%)
	No change	3/12 (25.0%)	1/18 (5.6%)
	Worsened	0/12	0/18
Week 4	Remission	0/11	0/18
	Improved	8/11 (72.7%)	18/18 (100.0%)
	No change	2/11 (18.2%)	0/18
	Worsened	1/11 (9.1%)	0/18
Week 6	Remission	0/12	2/18 (11.1%)
	Improved	9/12 (75.0%)	16/18 (88.9%)
	No change	2/12 (16.7%)	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 8	Remission	3/12 (25.0%)	2/18 (11.1%)
	Improved	6/12 (50.0%)	16/18 (88.9%)
	No change	2/12 (16.7%)	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 10	Remission	3/12 (25.0%)	2/18 (11.1%)
	Improved	8/12 (66.7%)	16/18 (88.9%)
	No change	0/12	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 12	Remission	3/12 (25.0%)	3/18 (16.7%)
	Improved	7/12 (58.3%)	15/18 (83.3%)
	No change	1/12 (8.3%)	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 16	Remission	6/12 (50.0%)	4/18 (22.2%)
	Improved	5/12 (41.7%)	14/18 (77.8%)
	No change	1/12 (8.3%)	0/18
	Worsened	0/12	0/18
Week 20	Remission	5/12 (41.7%)	7/17 (41.2%)
	Improved	6/12 (50.0%)	10/17 (58.8%)
	No change	1/12 (8.3%)	0/17
	Worsened	0/12	0/17
Week 24	Remission	3/11 (27.3%)	7/16 (43.8%)
	Improved	7/11 (63.6%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/11	0/16
	Worsened	1/11 (9.1%)	0/16
Week 28	Remission	4/12 (33.3%)	7/16 (43.8%)
	Improved	7/12 (58.3%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/12	0/16
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/16
Week 32	Remission	5/11 (45.5%)	7/16 (43.8%)
	Improved	5/11 (45.5%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/11	0/16
	Worsened	1/11 (9.1%)	0/16
Week 36	Remission	7/11 (63.6%)	8/15 (53.3%)
	Improved	3/11 (27.3%)	7/15 (46.7%)
	No change	1/11 (9.1%)	0/15
	Worsened	0/11	0/15
Week 40	Remission	6/10 (60.0%)	10/15 (66.7%)
	Improved	3/10 (30.0%)	5/15 (33.3%)
	No change	1/10 (10.0%)	0/15
	Worsened	0/10	0/15

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.

表2.7.3.3.2.3.1-1　全般改善度（各評価時点）（続き）

Visit	Score	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression			
Week 44	Remission	6/10 (60.0%)	11/16 (68.8%)
	Improved	4/10 (40.0%)	5/16 (31.3%)
	No change	0/10	0/16
	Worsened	0/10	0/16
Week 48	Remission	6/10 (60.0%)	12/16 (75.0%)
	Improved	4/10 (40.0%)	4/16 (25.0%)
	No change	0/10	0/16
	Worsened	0/10	0/16
Week 52	Remission	6/10 (60.0%)	11/16 (68.8%)
	Improved	4/10 (40.0%)	5/16 (31.3%)
	No change	0/10	0/16
	Worsened	0/10	0/16
EOS	Remission	7/12 (58.3%)	12/18 (66.7%)
	Improved	4/12 (33.3%)	6/18 (33.3%)
	No change	0/12	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

表2.7.3.3.2.3.1-2　各評価時点の全般改善度（改善以上）

Visit	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression Remission or Improved		
Week 2	9/12 (75.0%)	17/18 (94.4%)
Week 4	8/11 (72.7%)	18/18 (100.0%)
Week 6	9/12 (75.0%)	18/18 (100.0%)
Week 8	9/12 (75.0%)	18/18 (100.0%)
Week 10	11/12 (91.7%)	18/18 (100.0%)
Week 12	10/12 (83.3%)	18/18 (100.0%)
Week 16	11/12 (91.7%)	18/18 (100.0%)
Week 20	11/12 (91.7%)	17/17 (100.0%)
Week 24	10/11 (90.9%)	16/16 (100.0%)
Week 28	11/12 (91.7%)	16/16 (100.0%)
Week 32	10/11 (90.9%)	16/16 (100.0%)
Week 36	10/11 (90.9%)	15/15 (100.0%)
Week 40	9/10 (90.0%)	15/15 (100.0%)
Week 44	10/10 (100.0%)	16/16 (100.0%)
Week 48	10/10 (100.0%)	16/16 (100.0%)
Week 52	10/10 (100.0%)	16/16 (100.0%)
EOS	11/12 (91.7%)	18/18 (100.0%)

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

2）PASI

（1）PASI スコア改善率

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者における各評価時点の PASI スコア改善率の推移を図2.7.3.3.2.3.1-1に示した。

【膿疱性乾癬】

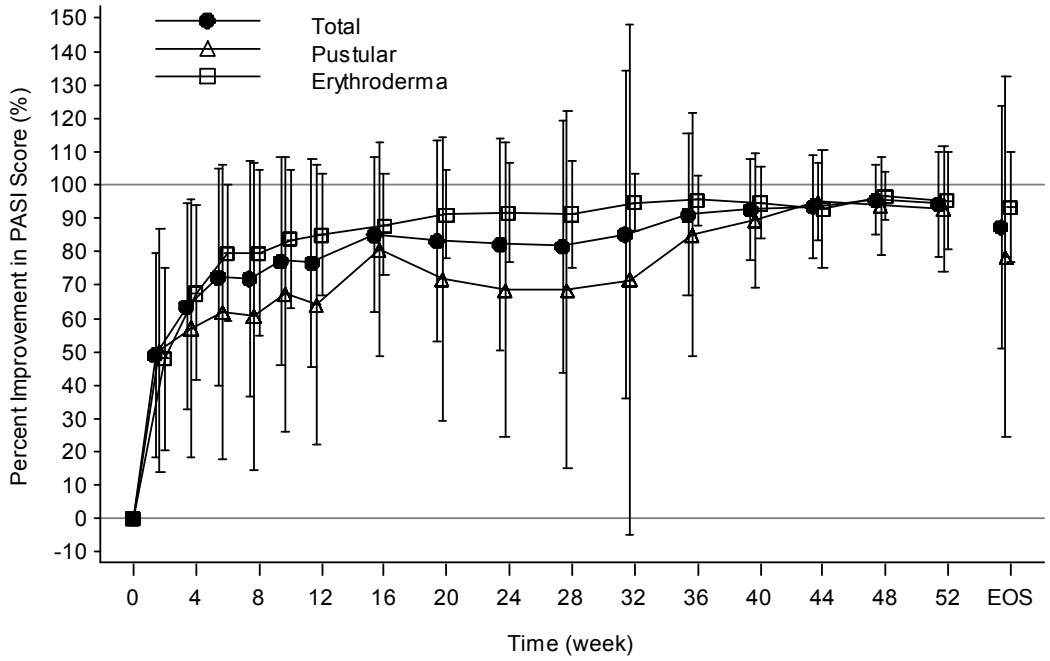
膿疱性乾癬患者における PASI スコア改善率は、Week 2 で 50.38±36.19%（平均値±標準偏差、以下同様）、Week 36 で 85%以上となり、Week 44 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 10 名）では 92.70±18.75%、最終評価時点では 78.52±54.20%であった。また、増量基準に合致し、Week 4 以降に 140 mg から 210 mg に増量した被験者は 3 名であった。すべての被験者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者における PASI スコア改善率は、Week 2 で 48.03±27.30%、Week 6 以降は 75%以上、Week 20 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 16 名）では 95.28±14.48%、最終評価時点では 93.41±16.40%であり、中止した 2 名の中止時点を加えても大きく変わることはなかった。また、増量基準に合致し、Week 4 以降に 140 mg から 210 mg に増量した被験者は 5 名であった。すべての被験者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

以上のように、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のいずれの疾患でも Week 2 の PASI スコア改善率が約 50%であり、早期から PASI スコアの改善を認めた。最終評価時点においては膿疱性乾癬患者で約 80%、乾癬性紅皮症患者では約 90%の PASI スコアの改善が認められた。また、140 mg から 210 mg に増量した被験者では、いずれの疾患の被験者でも増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

図2.7.3.3.2.3.1-1　各評価時点の PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

（2）PASI 50/75/90/100 反応

各評価時点の PASI 75、PASI 90、PASI 100 の反応割合の推移を、それぞれ図 2.7.3.3.2.3.1-2、図 2.7.3.3.2.3.1-3、図 2.7.3.3.2.3.1-4に示した。また、PASI 50/75/90/100 反応割合に関して、全体及び原疾患ごとに各評価指標を達成した被験者数及び割合、少なくとも 1 時点で各評価指標を達成した被験者数及び割合を算出した（5.3.5.2-4 Table 14.2.2-3）。

【膿疱性乾癬】

膿疱性乾癬患者での PASI 50 反応割合は Week 2 に 58.3%を示し、Week 10 に 75.0%となり、Week 32 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 83.3%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 33.3%を示し、Week 6 以降 60%前後、Week 32~40 は 80%前後、Week 44~52 は 90%で

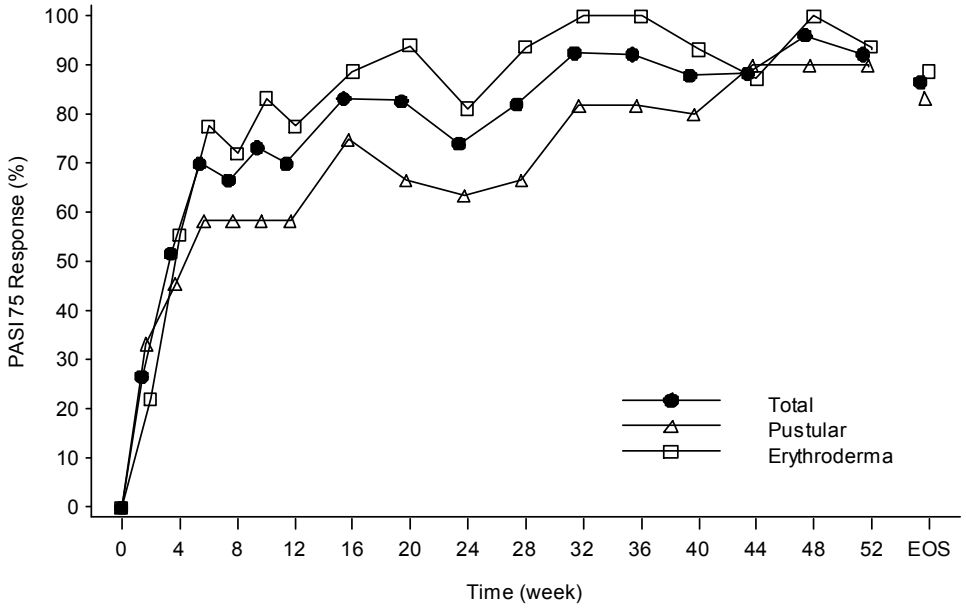
推移した。PASI 90 反応割合は Week 4 に 27.3%を示し、Week 6 以降 30~50%、Week 32 に 80%超となり、Week 52 では 90.0%であった。PASI 75 及び PASI 90 反応割合の最終評価時点はいずれも 83.3%であった。また、PASI 100 反応割合は Week 4 に 9.1%を示し、その後徐々に増加し、Week 32 以降は 60~70%で推移した。最終評価時点は 58.3%であった。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者での PASI 50 反応割合は Week 2 に 55.6%を示し、Week 4 で 77.8%、Week 6 以降は 88.9%となり、Week 12 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 94.4%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 22.2%を示し、Week 6 に 70%超となり、Week 10 以降は 80~90%前後で推移した。Week 32、Week 36、Week 48 では 100%を示した。PASI 90 反応割合は Week 4 に 22.2%を示し、Week 8~16 は 50~60%、Week 20 に 70%超となり、その後徐々に増加し、Week 52 では 93.8%であった。PASI 75 及び PASI 90 反応割合の最終評価時点はいずれも 88.9%であった。また、PASI 100 反応割合は Week 6 に 5.6%を示し、その後徐々に増加し、Week 20~36 は 40%前後、Week 40 以降は 60%台で推移した。最終評価時点は 61.1%であった。

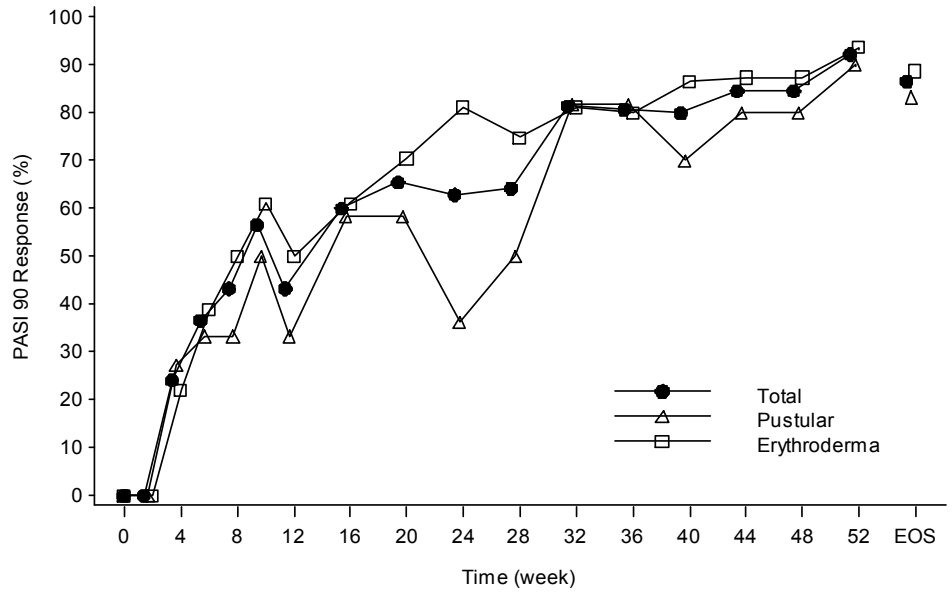
以上のように、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のいずれの疾患でも PASI 50/75/90/100 反応は経時的に上昇し、最終評価時点における PASI 100 反応割合は約 60%であった。

図2.7.3.3.2.3.1-2 PASI 75 反応割合の推移



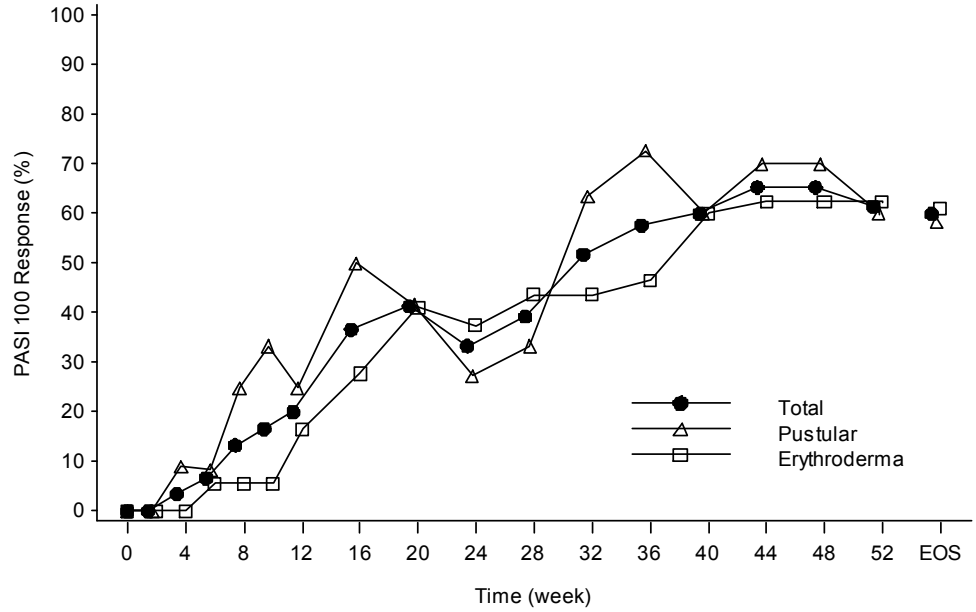
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.3.3.2.3.1-3　PASI 90 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.3.3.2.3.1-4　PASI 100 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

3）膿疱の程度スコア

【膿疱性乾癬】

膿疱の程度スコアについて、評価時点ごとに膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（岩月 et al, 2010）に基づく各重症度分類（軽症: Mild、中等症: Moderate、重症: Severe）の被験者数及び割合を算出した（5.3.5.2-4 Table 14.2.2-4）。また、各評価時点のスコア別（0~6 の各スコア（軽症）、7~10（中等症）、11~17（重症））の被験者数及び割合を算出し、表 2.7.3.3.2.3.1-3に示した。

ベースライン時の膿疱の程度スコアの重症度は、12 名中 10 名（83.3%）が「軽症」、2 名（16.7%）が「中等症」で、「重症」であった被験者はいなかった。Week 12 に「中等症」が 12 名中 1 名（8.3%）、Week 32 に「重症」が 10 名中 1 名（10.0%）で認められたのを除き、Week 2 以降、各評価時点で評価された被験者はすべて「軽症」であった。なお、Week 32 に「重症」であった 1 名は、増量基準に合致したため Week 32 以降 210 mg に増量して投与を継続し、Week 36 以降の評価では「軽症」に改善した。

ベースライン時の膿疱の程度スコアが「軽症」であった被験者のスコア別の内訳は、スコア 0 及び 1 はいずれも 12 名中 0 名、スコア 2 が 3 名、スコア 3、4、5 が各 2 名、スコア 6 が 1 名であった。治験薬投与開始後、Week 2 でスコア 1 が 4 名（33.3%）に認められ、Week 6 にスコア 0 が初めて 2 名（16.7%）に認められた。スコア 0 の割合は Week 6~24 では 8~33%、Week 28 以降は 40~60%で推移し、Week 52 では 10 名中 5 名（50.0%）であった。最終評価時点では、スコア 0 が 12 名中 6 名（50.0%）、スコア 1 が 5 名（41.7%）、スコア 5 が 1 名（8.3%）であった。

表2.7.3.3.2.3.1-3 各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合

Visit	Mild							Moderate	Severe
	0 n/N (%)	1 n/N (%)	2 n/N (%)	3 n/N (%)	4 n/N (%)	5 n/N (%)	6 n/N (%)	7 - 10 n/N (%)	11 - 17 n/N (%)
Baseline	0/12	0/12	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	0/12
Week 2	0/12	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	3/12 (25.0)	0/12	0/12	0/12
Week 4	0/11	5/11 (45.5)	0/11	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	0/11	0/11	0/11
Week 6	2/12 (16.7)	4/12 (33.3)	0/12	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12
Week 8	2/12 (16.7)	5/12 (41.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 10	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 12	3/12 (25.0)	5/12 (41.7)	0/12	3/12 (25.0)	0/12	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12
Week 16	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Week 20	1/12 (8.3)	7/12 (58.3)	0/12	3/12 (25.0)	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 24	2/11 (18.2)	6/11 (54.5)	1/11 (9.1)	2/11 (18.2)	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Week 28	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12
Week 32	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)
Week 36	6/11 (54.5)	3/11 (27.3)	1/11 (9.1)	0/11	0/11	0/11	1/11 (9.1)	0/11	0/11
Week 40	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 44	6/10 (60.0)	4/10 (40.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 48	5/10 (50.0)	3/10 (30.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 52	5/10 (50.0)	5/10 (50.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
EOS	6/12 (50.0)	5/12 (41.7)	0/12	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS. n: Number of subjects in each score.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Severity is assessed according to the guidelines for diagnosis and treatment of generalized pustular psoriasis 2010 (岩月 et al, 2010).

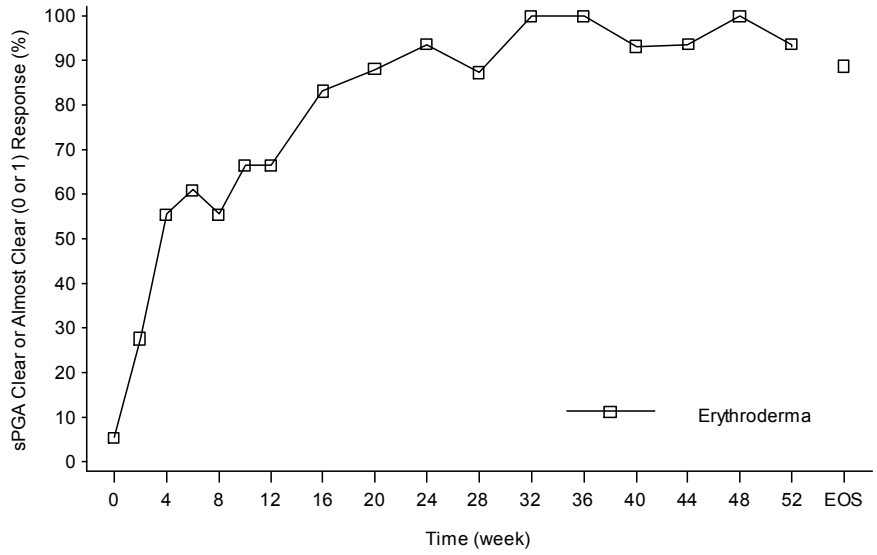
4）sPGA 及び BSA 変化量

【乾癬性紅皮症】

sPGA について、各スコア（0: Clear、1: Almost Clear、2: Mild、3: Moderate、4: Severe、5: Very Severe）のうち、各評価時点の sPGA が 0 又は 1 であった被験者数及び割合を算出した。sPGA が 0 又は 1 であった被験者割合の推移を図 2.7.3.3.2.3.1-5に示した。

ベースライン時では、sPGA 0 の被験者は認められず、sPGA 1 が 18 名中 1 名（5.6%）、sPGA 2 が 5 名（27.8%）、sPGA 3 及び sPGA 4 が各 3 名（16.7%）、sPGA 5 が 6 名（33.3%）であった。各評価時点では、sPGA 0 又は 1 の割合は、Week 2 で 27.8%、Week 4~8 は 60%前後で推移し、Week 12 には 66.7%を示した。Week 16 以降は 80%超で推移し、Week 32、Week 36、Week 48 ではいずれも 100%を示した。Week 52 では 93.8%、最終評価時点では 88.9%であった。sPGA 0 の被験者は Week 6 で 1 名（5.6%）に認められ、Week 12 に 4 名（22.2%）、Week 16~32 には 7~8 名（39~50%）に増加し、Week 36 以降の被験者の割合は 60~75%で推移した。一方で、sPGA 3~5 の被験者は Week 2 以降徐々に減少し、Week 24~52 では 0 名であった。なお、ベースライン時に 6 名（33.3%）に認められた sPGA 5 は、Week 2 以降は 0 名であった。最終評価時点では、sPGA 0 が 12 名（66.7%）、sPGA 1 が 4 名（22.2%）、sPGA 2 及び sPGA 3 が各 1 名（5.6%）であった。

図2.7.3.3.2.3.1-5　sPGA 0/1 の被験者割合の推移

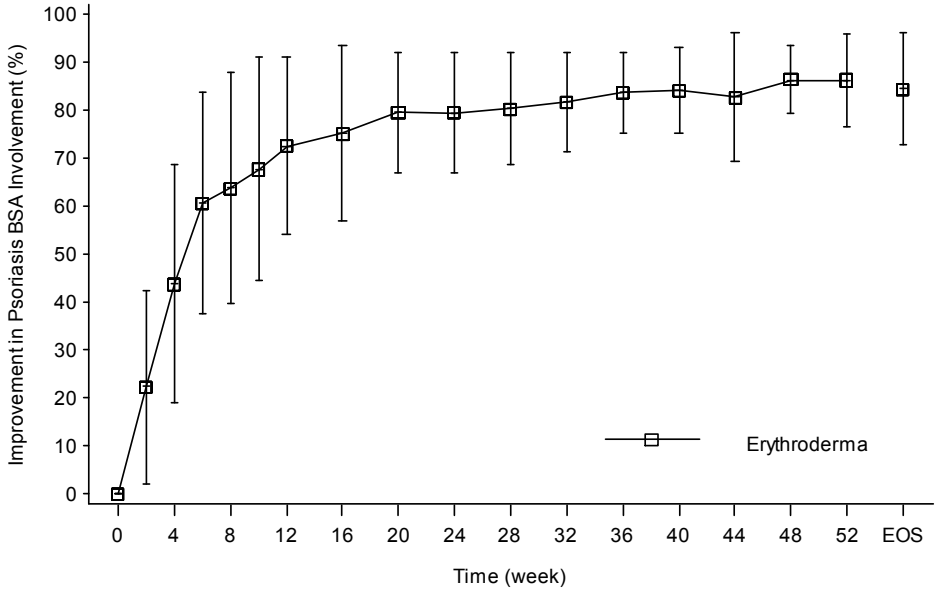


End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

各評価時点のベースライン時からの BSA 変化量（改善度）の推移を図 2.7.3.3.2.3.1-6に示した。

ベースライン時の BSA は 87.94±4.60%であった。ベースライン時からの BSA 変化量は、Week 2 で 22.44±20.11%、Week 6 で 60.82±23.00%で 60%超となり、その後徐々に増加し、Week 20 以降は 80%前後で推移した。Week 52 では 86.44±9.58%、最終評価時点では 84.61±11.65%であった。

図2.7.3.3.2.3.1-6 各評価時点の BSA（乾癬症部位）変化量（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Improvement in Psoriasis BSA = BSA at baseline − BSA at each visit

5）全般改善度と他の評価項目の推移

膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症状を伴う乾癬性紅皮症患者について、各被験者における全般改善度と各評価項目の推移をそれぞれ付録表 2.7.3.6-7、表 2.7.3.6-8、表 2.7.3.6-9に示した。全般改善度評価そのものには具体的な判定基準を設けておらず、当該治験で規定した評価項目以外の全身状態も踏まえて評価医師が判断した。そのため、PASI スコアや膿疱性乾癬患者の膿疱の程度スコア等の推移と全般改善度評価が完全一致するわけではないものの、各被験者の全般改善度と他の評価項目の推移はおおむね一致していた。

6）全身症状の改善

全身性炎症反応症候群である膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は、皮膚症状のみでなく多様な症状が存在する。特に膿疱性乾癬は、関節、眼、肺及び心臓等の皮膚外臓器症状を示すことがある。そのため、皮膚症状以外の全身症状については全身性炎症反応に伴う臨床検査所見等（白血球数、CRP、アルブミン、体温）を指標とし、被験者ごとに膿疱の程度スコア（膿疱性乾癬）又は PASI スコア（乾癬性紅皮症）とともに、5.3.5.3-1 Figure 5.3.5.3.1.3-009 及び Figure 5.3.5.3.1.3-010 に示した。以下に膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症それぞれの全身症状に対する KHK4827 の有効性について記載した。なお、皮膚症状以外の症状として、関節症状の評価を行ったが、ベースライン時に関節症状を伴った被験者は乾癬性紅皮症の 1 名のみであった（被験者識別コード 004-SD-01）。

【膿疱性乾癬】

乾癬所見及び乾癬に伴う全身症状を考慮して評価する全般改善度評価では、Week 2 で 12 名中 9 名（75.0%）が「改善」であり、Week 28 で「悪化」と判断され中止した 1 名を除く 11 名で、Week 10 までに「改善」以上の全般改善度が得られ、Week 52 までその効果が持続した。最終評価時点は、12 名中、「寛解」が 7 名（58.3%）、「改善」が 4 名（33.3%）、「悪化」が 1

名（8.3%）であり、KHK4827 の長期投与において、ほとんどの被験者で全身症状を含めた乾癬症状のコントロールが可能であった。

しかしながら、当該疾患は改善と再発を繰り返す特徴を有し、本治験期間においても全身症状を含む原疾患の悪化により、膿疱の程度スコアが 7 以上（中等症以上）の治験薬増量の基準に該当し、治験薬投与を 210 mg に増量した被験者が 3 名認められた。また、原疾患が悪化したものの増量基準に該当せず中止した被験者が 1 名認められた。これら該当被験者について、以下に詳細を記載した。

- 被験者識別コード 004-KZ-01 のベースライン時の膿疱の程度スコア評価は、紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積がそれぞれ 35%、15%、10%を示し、スコア合計が 6 であったが、Week 2 にそれぞれ 10%、0%、0%でスコア合計が 1 と改善を示し、それ以降も効果が持続していた。しかし、Week 14 から Week 18 にかけて体温、白血球数及び CRP の軽度上昇傾向が認められ、Week 18 の全身症状・検査所見を示す膿疱の程度スコアは、体温が 37.3℃ でスコア 1、CRP が 2.90 mg/dL でスコア 1 に上昇し、皮膚症状のスコアと合計し 7（中等症）まで達した（規定外での評価のため、皮膚症状のスコア内訳は未収集）。また、Week 16 の 3 日前である 2013/08/24 から、原疾患の悪化に伴う有害事象「関節炎」が認められた。Week 18 に治験薬投与を 210 mg に増量した後、膿疱の程度スコア合計は、Week 20 で 6 であったものの、その後皮膚症状及び検査所見ともに改善し、Week 24 以降は 1 又は 2 で推移した。なお、有害事象の「関節炎」は 2014/01/14 に消失した。
- 被験者識別コード 004-TH-01 の膿疱の程度スコア評価は、ベースライン時、紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積がそれぞれ 85%、30%、50%を示し、スコア合計が 10 の中等症の被験者であったが、Week 2 でそれぞれ 45%、0%、0%と改善を示した。しかしながら、Week 8 以降皮膚症状の悪化傾向が認められ、Week 12 で膿疱の程度スコアは紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積がそれぞれ 80%、50%、0%、白血球数が 18400/μL でスコア 2、CRP が 4.03 mg/dL でスコア 1 まで上昇しており合計が 9（中等症）に達し、全般改善度は「不変」と判断された。Week 12 で治験薬投与を増量した後、皮膚症状及び全身症状・検査所見のスコアは改善傾向を示し、Week 52 の膿疱の程度スコア合計は 1、全般改善度は「寛解」と判断された。
- 被験者識別コード 004-YG-01 のベースライン時の膿疱の程度スコア評価は、紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積がそれぞれ 15%、0%、8%を示し、スコア合計が 3 の軽症の被験者であった。治験薬投与後、Week 2 で一時的な改善が認められたが、Week 4 から Week 8 にかけ悪化傾向が認められ、膿疱の程度スコアは 4 又は 5、全般改善度は「不変」又は「悪化」と判断された。その後 Week 10 以降は軽度改善が認められていたが、Week 32 時点で紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積がそれぞれ 75%、15%、75%を示し、体温の上昇（38.5℃、スコア 1）、白血球数上昇（14780/μL、スコア 1）、アルブミン低下（3.7 g/dL、スコア 1）、CRP 上昇（6.35 mg/dL、スコア 1）が認められ、膿疱の程度スコア合計は 13（重症）に達し、全般改善度は「悪化」と判断された。また、有害事象「膿疱性乾癬の悪化」と判断された。Week 32 で治験薬投与を増量した後、皮膚症状及び全身症状・検査所見は速やかに改善し、Week 40 以降の全般改善度は「改善」と判断され、Week 44 以降の膿疱の程度スコアは 1 を示した。有害事象「膿疱性乾癬の悪化」は Week 34 の 3 日後に消失と判断された。
- 被験者識別コード 004-HO-02 は、2 型糖尿病、高脂血症、甲状腺機能低下症を合併する 45 歳の女性被験者であり、ベースライン時の膿疱の程度スコア評価は、紅斑面積、膿疱を伴

う紅斑面積、浮腫の面積がそれぞれ 11%、3%、0%、体温が 37.1°C、CRP が 0.5 mg/dL、アルブミンが 3.7 g/dL で、スコア合計が 5（軽症）の被験者であった。治験薬投与開始後、Week 8 で膿疱を伴う紅斑面積が 0%になり、一時スコア合計が 3 まで低下したものの、治験期間を通じて全般改善度は「不変」又は「悪化」であり、Week 28 の 3 日後に膿疱性乾癬の悪化により中止した。当該被験者の膿疱を伴う紅斑面積は比較的小さく 0%~3%で推移したが、PASI スコアを含めその他の皮疹評価はほぼ一定であり、明らかな皮膚症状の改善は認められなかった。また、ベースライン時の全身症状・検査所見でスコア 1 を示した体温、CRP 及びアルブミンも、治験期間中に顕著な変動は認められなかった。合併症である 2 型糖尿病及び甲状腺機能低下症、膿疱性乾癬に伴う全身症状を含め、状態が芳しくない被験者であったが、膿疱の程度スコアが治験薬増量の基準に達せず、210 mg 投与はされずに中止した。

以上のように、治験薬を増量した 3 名では、皮膚症状及び全身症状・検査所見が悪化し、膿疱の程度スコアが上昇したものの、治験薬増量により速やかに皮膚症状及び全身症状・検査所見が改善した。これらのことから、被験者数は少ないが、KHK4827 は膿疱性乾癬の皮膚症状のみでなく全身症状への効果も確認できた。また、膿疱性乾癬の悪化により中止した 1 名は、皮膚症状及び全身症状・検査所見に明らかな改善が認められなかったが、治験薬増量に至らず中止した。

【乾癬性紅皮症】

乾癬所見及び乾癬に伴う全身症状を考慮して評価する全般改善度評価では、Week 2 で 18 名中 17 名（94.4%）が「改善」であり、Week 4 以降 Week 52 までの各評価時点では、すべての被験者が「改善」以上であった。最終評価時点では、18 名中、「寛解」が 12 名（66.7%）、「改善」が 6 名（33.3%）であり、KHK4827 の長期投与において、全被験者の全身症状を含めた乾癬症状が改善した。

乾癬性紅皮症では、PASI 改善率が 50%未満の治験薬増量基準に該当し、治験薬投与を 210 mg に増量した被験者が 5 名認められたが、増量により皮膚症状は速やかに改善し、PASI スコアは Week 52 まで低値を維持した。しかしながら、乾癬症状の悪化に伴う明らかな炎症反応性検査項目の変動（白血球数及び CRP の上昇等）や体温の上昇は認められなかった。治験薬を増量しなかった被験者では、治験薬投与開始後速やかに白血球数又は CRP が低下した被験者が認められたが（被験者識別コード 004-NA-01、004-SD-01、004-TH-02、004-TS-01）、治験薬投与開始後も高値を維持した被験者も認められた（被験者識別コード 004-AK-01、004-IB-01）。

皮膚症状以外の症状として、被験者識別コード 004-SD-01 の関節症状の評価を行った。ベースライン時、Week 12、Week 24、Week 36、Week 52 の圧痛関節数はそれぞれ 2、2、0、1、0、疼痛評価はそれぞれ 52、24、18、20、17、被験者による疾患活動性全般評価はそれぞれ 51、22、26、18、22、医師による疾患活動性全般評価は 80、19、6、13、5 と治験薬投与後の改善傾向が認められた。

以上のように、乾癬性紅皮症では全被験者の皮膚症状が改善し、全身症状・検査所見においても一部の被験者では改善傾向を示し、ベースライン時より悪化した被験者は認められなかった。Week 52 までの長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。

2.7.3.3.2.3.2 PRO 評価項目

1）SF-36

各評価時点の SF-36 のサマリースコア（Physical Component Summary、Mental Component Summary）について、全体及び原疾患ごとにベースライン時からの変化量の基本統計量を算出した（5.3.5.2-4 Table 11.4.1.3-3）。

【膿疱性乾癬】

ベースライン時の Physical Component Summary は 45.16±14.62、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は−1.53±7.58~3.71±10.87（最小~最大、以下同様）、最終評価時点では 0.93±14.29 であった。また、ベースライン時の Mental Component Summary は 48.60±9.96、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は−1.99±12.49~6.27±4.01、最終評価時点での変化量は 3.13±6.15 であった。

【乾癬性紅皮症】

ベースライン時の Physical Component Summary は 48.99±12.03、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は−2.54±8.18~5.59±11.70、最終評価時点では 3.26±12.60 であった。また、ベースライン時の Mental Component Summary は 47.94±11.19、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は 3.86±7.73~5.59±7.17、最終評価時点での変化量は 6.23±7.11 であった。

2）DLQI

各評価時点の DLQI の合計スコアについて、原疾患ごとに、各評価時点の DLQI 合計スコア及び DLQI 合計スコアの変化量についての基本統計量を算出した（5.3.5.2-4 Table 14.2.3-5, Table 14.2.3-6）。また、DLQI の合計スコアがベースラインから 5 点以上改善した被験者（DLQI responder）の割合、DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点、DLQI の合計スコアが 0 点の被験者の割合を表 2.7.3.3.2.3.2-1に示した。

【膿疱性乾癬】

ベースライン時の DLQI 合計スコアは 7.9±5.5、Week 4 から Week 52 の DLQI 合計スコアのベースライン時からの変化量は−2.8±5.5~−6.6±5.5、最終評価時点では−5.5±6.6 であった。

DLQI responder の割合は、Week 4~24 は 50%前後、Week 36~52 は 80%超で推移し、最終評価時点では 71.4%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 66.7%及び 41.7%であった。

【乾癬性紅皮症】

ベースライン時の DLQI 合計スコアは 7.1±6.8、Week 4 から Week 52 の DLQI 合計スコアのベースライン時からの変化量は−4.2±5.2~−5.8±6.0、最終評価時点では−6.1±6.3 であった。

DLQI responder の割合は、Week 4~52 は 87.5~100.0%で推移し、最終評価時点では 88.9%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 88.9%及び 55.6%であった。

表2.7.3.3.2.3.2-1 DLQI 評価の要約

	Visit	Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
		n/N1	(%)	n/N1	(%)
>= 5 point improvement from baseline	Baseline	0/7	(0.0)	0/9	(0.0)
	Week 4	3/7	(42.9)	8/9	(88.9)
	Week 8	4/7	(57.1)	8/9	(88.9)
	Week 12	4/7	(57.1)	8/9	(88.9)
	Week 16	4/7	(57.1)	8/9	(88.9)
	Week 24	3/6	(50.0)	7/8	(87.5)
	Week 36	5/6	(83.3)	7/7	(100.0)
	Week 52	4/5	(80.0)	7/8	(87.5)
	EOS	5/7	(71.4)	8/9	(88.9)
DLQI score of 0 or 1	Baseline	0/12	(0.0)	4/18	(22.2)
	Week 4	2/11	(18.2)	11/18	(61.1)
	Week 8	2/12	(16.7)	10/18	(55.6)
	Week 12	4/12	(33.3)	10/18	(55.6)
	Week 16	4/12	(33.3)	9/18	(50.0)
	Week 24	6/11	(54.5)	11/16	(68.8)
	Week 36	8/11	(72.7)	13/15	(86.7)
	Week 52	8/10	(80.0)	15/16	(93.8)
	EOS	8/12	(66.7)	16/18	(88.9)
DLQI score of 0	Baseline	0/12	(0.0)	2/18	(11.1)
	Week 4	2/11	(18.2)	6/18	(33.3)
	Week 8	2/12	(16.7)	7/18	(38.9)
	Week 12	2/12	(16.7)	7/18	(38.9)
	Week 16	2/12	(16.7)	6/18	(33.3)
	Week 24	3/11	(27.3)	8/16	(50.0)
	Week 36	6/11	(54.5)	8/15	(53.3)
	Week 52	5/10	(50.0)	9/16	(56.3)
	EOS	5/12	(41.7)	10/18	(55.6)

The subjects who had at least 5 point DLQI total score were used to assess the '>= 5 point improvement from baseline'.
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of responders at the specified visit
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

3）PDI

各評価時点の PDI 合計スコアについて、全体及び原疾患ごとにベースライン時からの変化量の基本統計量を算出した（5.3.5.2-4 Table 11.4.1.3-5）。

【膿疱性乾癬】

ベースライン時の PDI 合計スコアは 11.2±8.8、Week 4 から Week 52 のベースラインからの変化量は−4.4±8.2~−9.6±8.5、最終評価時点では−7.8±9.9 であった。膿疱性乾癬患者では Week 36 以降にベースラインから 9 点以上の減少（改善）を認めた。

【乾癬性紅皮症】

ベースライン時の PDI 合計スコアは 14.2±8.4、Week 4 から Week 52 のベースラインからの変化量は−4.9±5.9~−12.3±6.5、最終評価時点は−11.8±5.9 であった。乾癬性紅皮症患者では Week 8 以降にベースラインから 9 点以上の減少（改善）を認めた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 ブリッジング試験及びブリッジング対象試験との比較

主要評価項目の PASI スコア改善率について、4827-002 試験及び 20090062 試験ごとに、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析した結果について、2.7.3.3 3）（2）に記載した。

両試験ともに、いずれの部分集団解析においても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して高い PASI スコア改善率を示した。性別、年齢、身長、乾癬に対する全身療法又は光線療法の治療歴の有無に関しては、両試験ともに KHK4827 の有効性に影響は認められなかった。体重については 100 kg 超の被験者で KHK4827 の有効性が低くなる傾向が両試験ともに認められた。また、BMI について KHK4827 の有効性への影響が両試験で同様に認められた。いずれの試験でも、70 mg Q2W 群では 30 kg/m^2 以上の被験者で、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では 35 kg/m^2 超の被験者で PASI スコア改善率が低くなる傾向が認められた。生物学的製剤の使用歴は、両試験ともに 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では影響は認められなかった。その他、関節症状の有無等、2 試験間で多少の差異が認められたものもあったが、210 mg Q2W 群では影響は認められなかった。

Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合について、PASI スコア改善率と同様に、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析した（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-001~6）。なお、生物学的製剤不応歴の有無については、20090062 試験ではデータを収集していなかったため、4827-002 試験のみ解析した。

PASI 75 反応、PASI 90 反応は、いずれの部分集団解析においても、両試験ともにプラセボ群と比較して 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、用量依存的に反応割合が高かった。PASI 100 反応では、4827-002 試験での生物学的製剤の使用歴あり及び生物学的製剤不応歴ありの被験者については 210 mg Q2W 群のみで PASI 100 反応を認め、プラセボ群、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群では認められなかった。4827-002 試験でのその他の項目及び 20090062 試験では、プラセボ群と比較して 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で用量依存的に PASI 100 反応割合が高かった。

また、4827-002 試験について、sPGA 0 及び sPGA 0/1 における部分集団解析を実施した（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-010, Table 5.3.5.3.1.3-011）。PASI 75/90 反応の結果と同様に sPGA 0 及び sPGA 0/1 のいずれも、プラセボ群と比較して 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で用量依存的にその割合が高かった。

2.7.3.3.3.2 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

2.7.3.3.3.2.1 導入期におけるプラセボとの比較

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合し、Week 12 における PASI 75 反応割合の KHK4827 群とプラセボ群との比較について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析し、図 2.7.3.3.3.2.1-1に示した。

いずれの部分集団解析においても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い PASI 75 反応割合を示した。

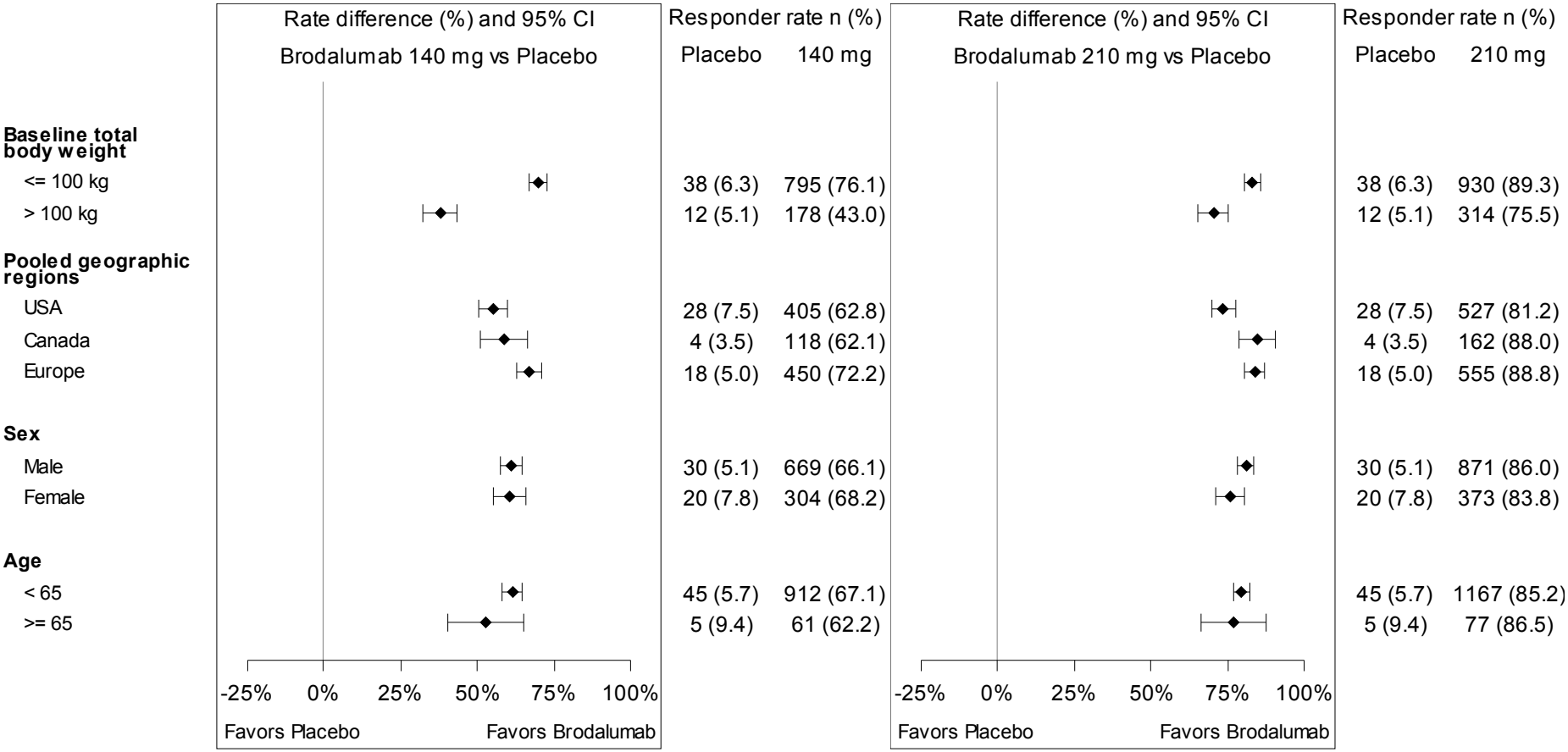
全身療法又は光線療法の治療歴は KHK4827 の有効性に影響を及ぼさなかった。また、生物学的性製剤使用歴の有無、生物学的製剤不応歴の有無のいずれにおいても 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い PASI 75 反応割合を示した（p<0.001）（5.3.5.3-2 Table 14-4.4.14.102、Table 14-4.4.14.103）。

体重は KHK4827 の有効性に影響を及ぼした。210 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、体重 100 kg 以下の被験者で 89.3%であり、100 kg 超の被験者では 75.5%であった。また、140 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、体重 100 kg 以下の被験者で 76.1%であり、100 kg 超の被験者では 43.0%であった。ベースラインの疾患特性も有効性にわずかに影響を及ぼし、特に 140 mg Q2W 群で影響が大きかった。210 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、ベースライン時の PASI スコアが中央値（17.40）以下の被験者で 87.6%であり、中央値（17.40）超の被験者では 82.9%であった。また、140 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、ベースライン時の PASI スコアが中央値（17.40）以下の被験者で 71.5%であり、中央値（17.40）超の被験者では 62.0%であった。

Week 12 における PASI 100 反応割合についても、PASI 75 反応割合と同様の傾向が認められた（図 2.7.3.3.3.2.1-2）。

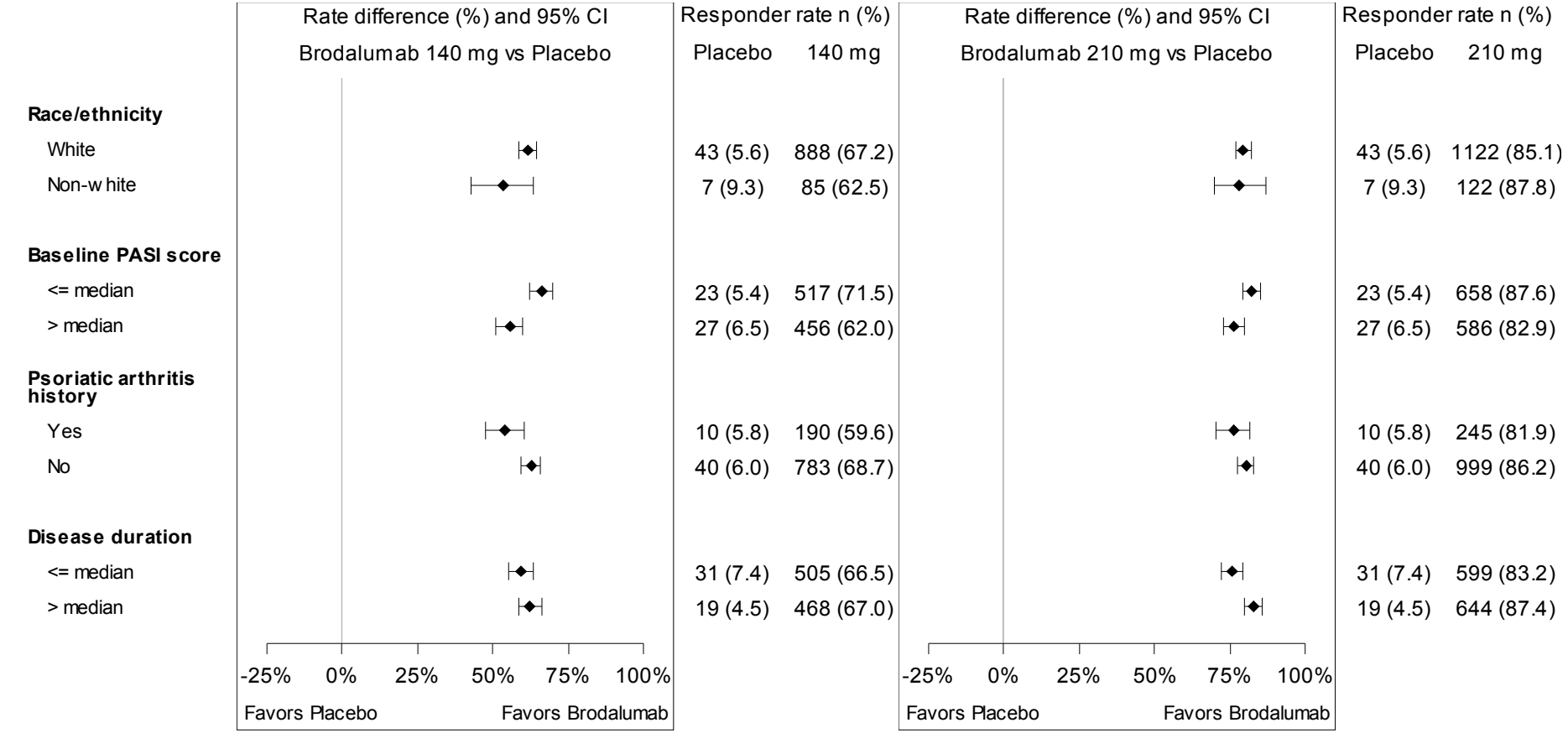
その他、sPGA success の割合（5.3.5.3-2 Figure 14-4.33.11.11）、sPGA 0 の割合（5.3.5.3-2 Figure 14-4.33.11.12）、Composite clearance の割合（5.3.5.3-2 Figure 14-4.33.11.15）、PSI responder の割合（5.3.5.3-2 Figure 14-4.33.11.16）についても、同様の傾向が認められた。

図2.7.3.3.3.2.1-1 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）



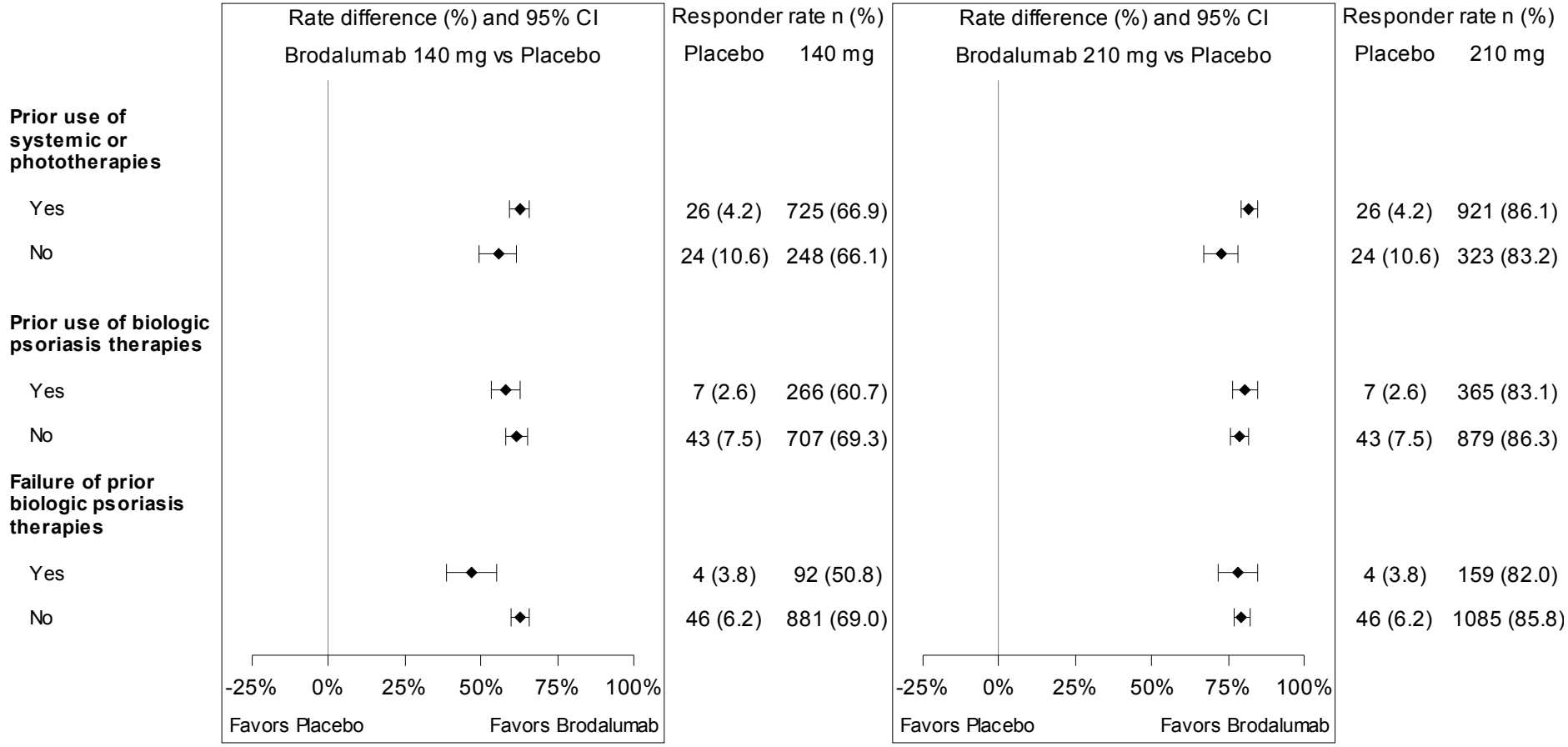
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-1 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）（続き）



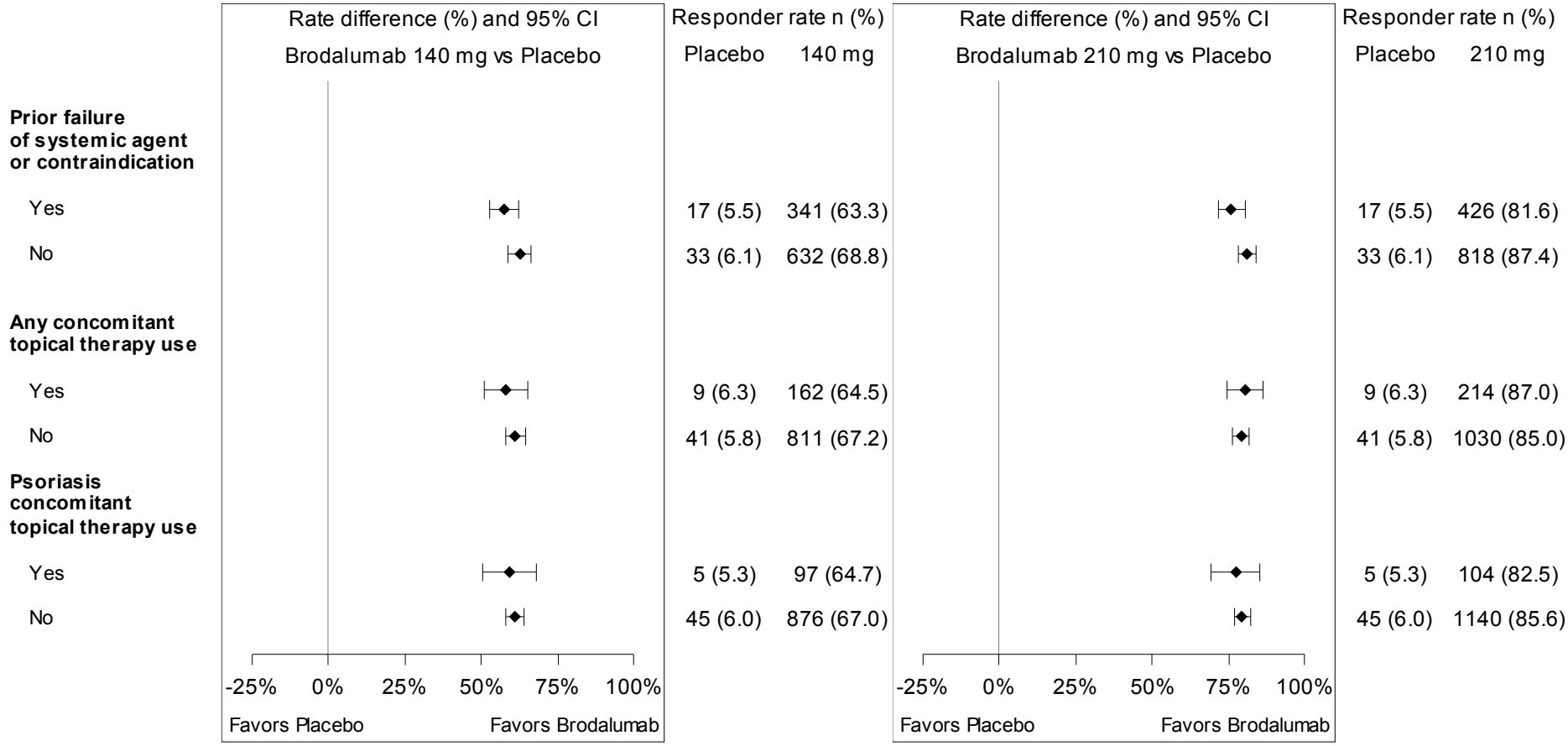
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-1 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）（続き）



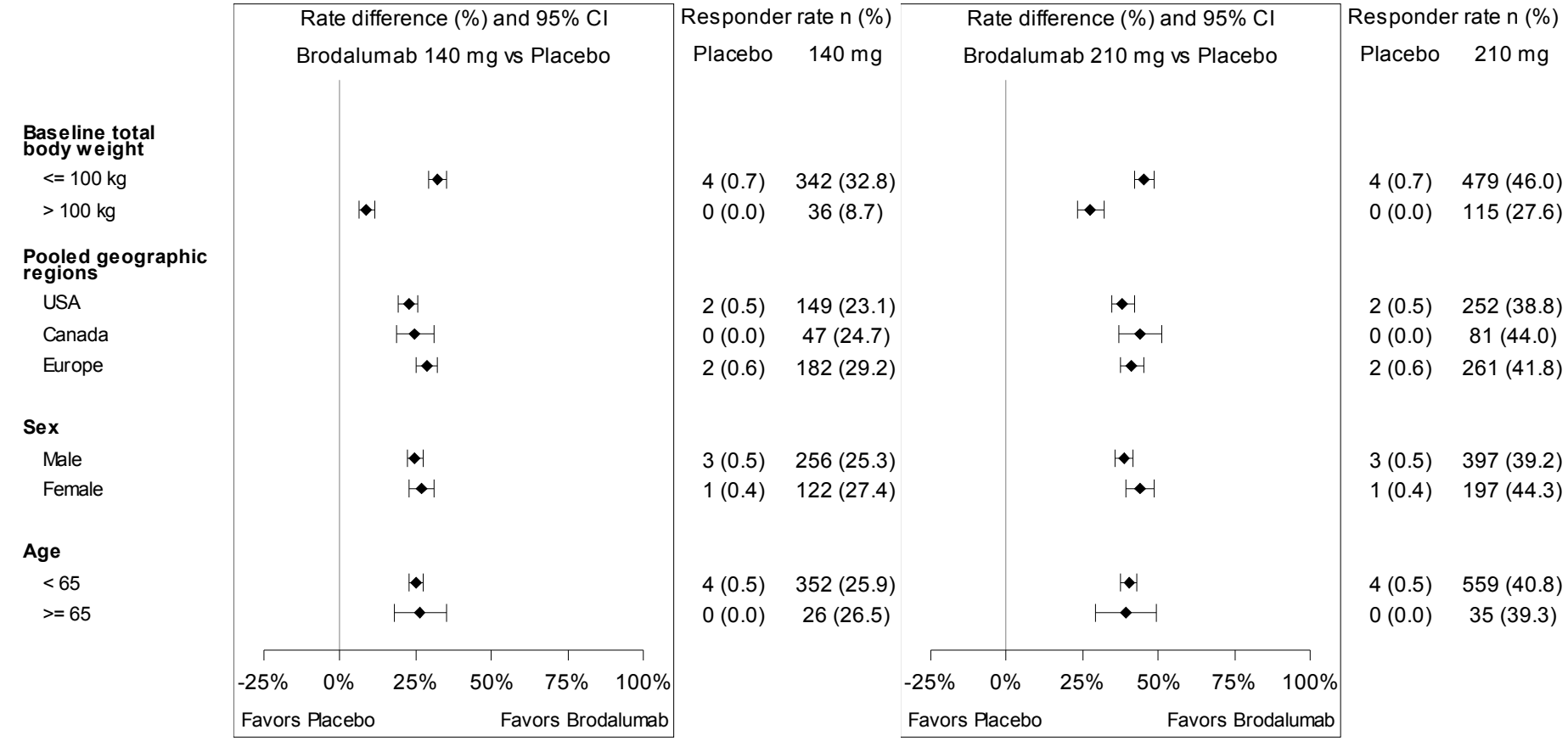
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-1 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）（続き）



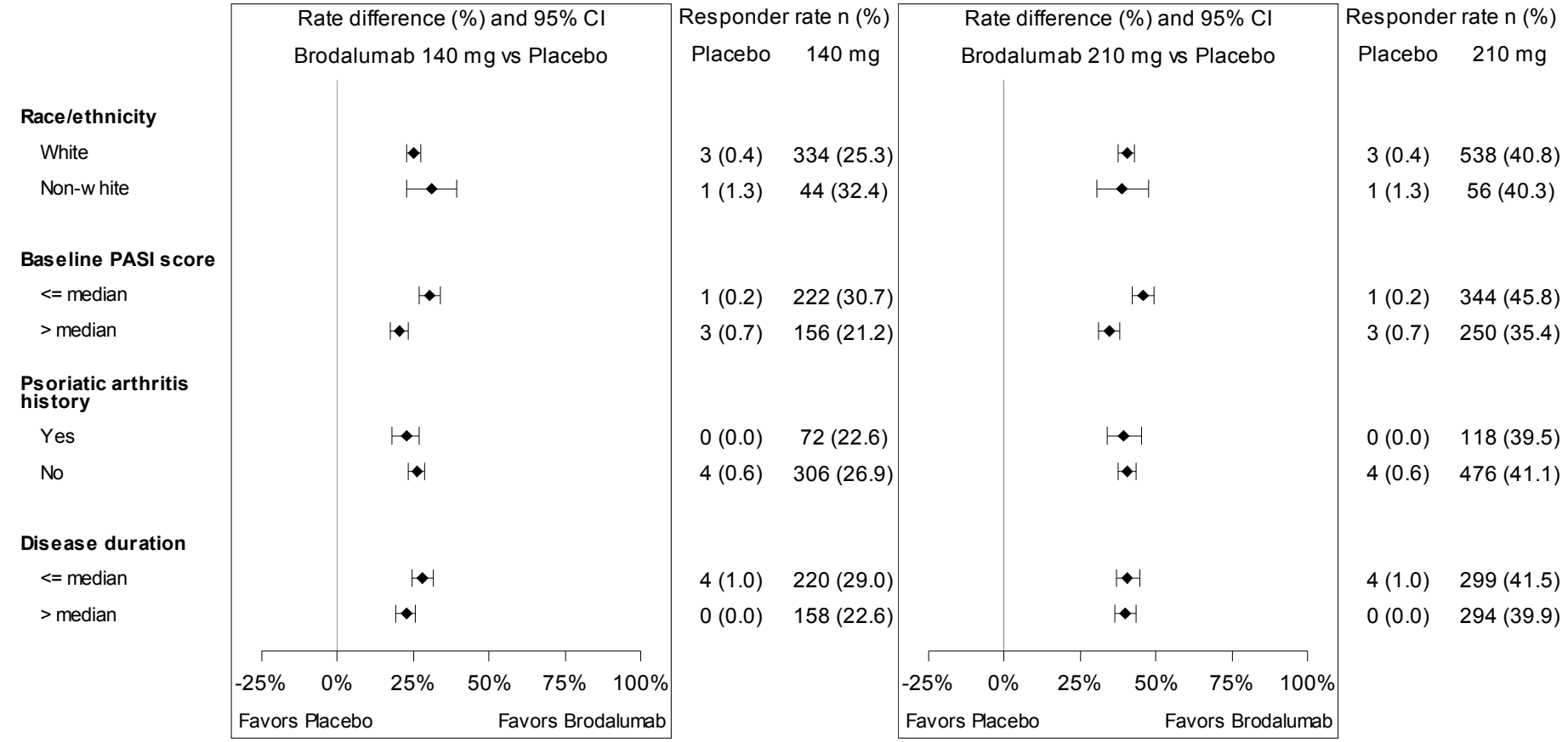
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-2 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）



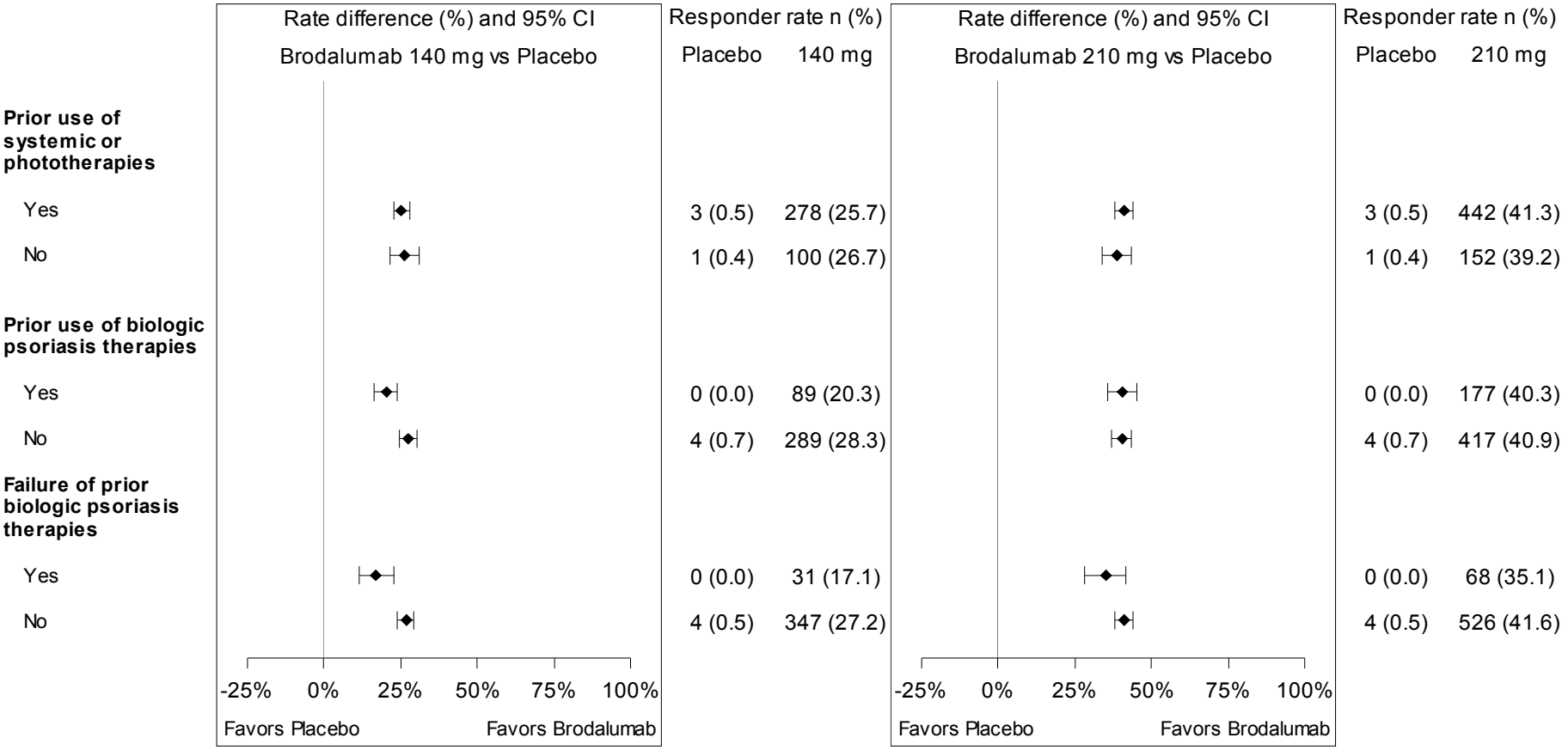
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-2 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）（続き）



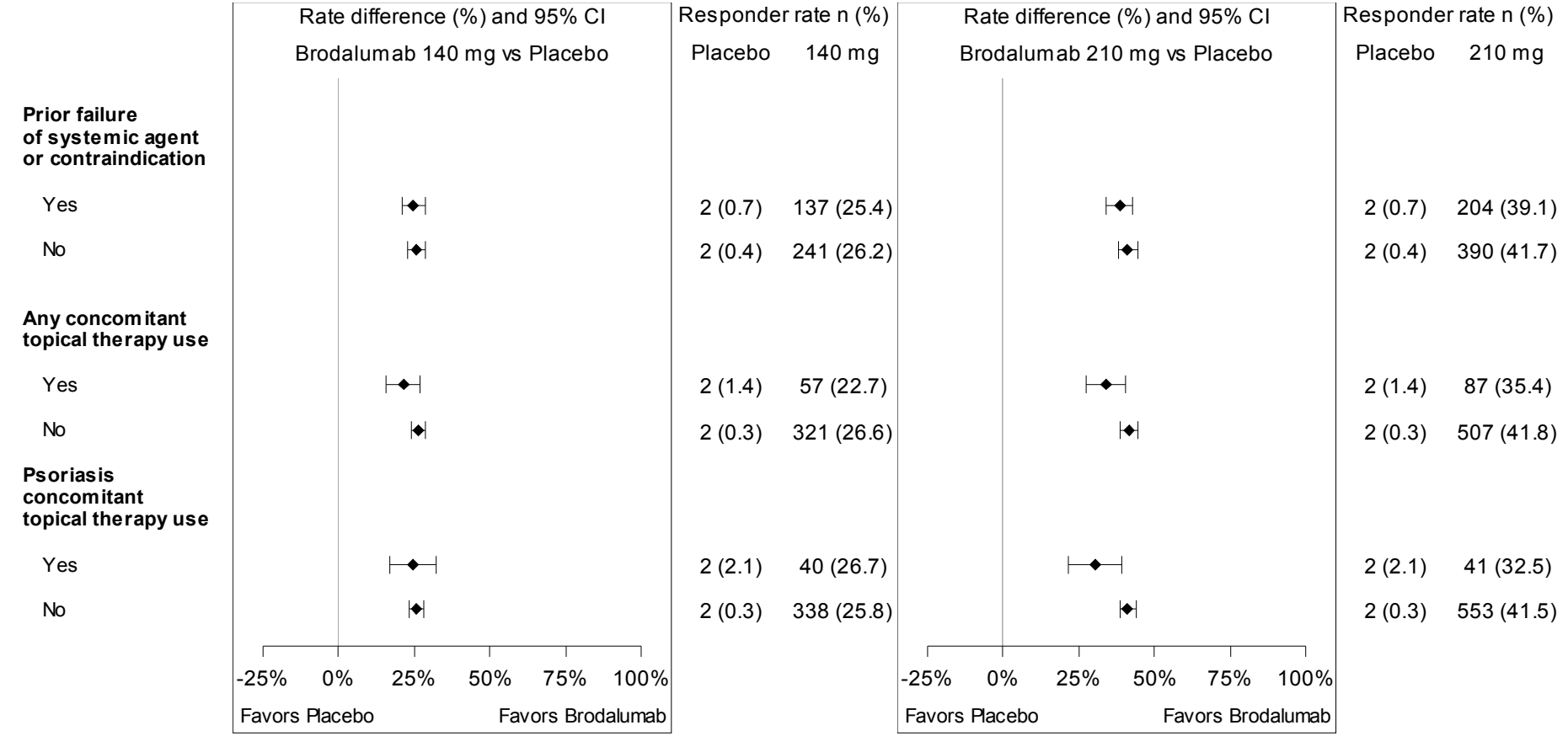
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-2 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）（続き）



CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.1-2 KHK4827 群とプラセボ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）（続き）



CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

2.7.3.3.3.2.2　導入期におけるウステキヌマブとの比較

20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合し、Week 12 における PASI 75 反応割合の KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に部分集団解析し、図 2.7.3.3.3.2.2-1に示した。

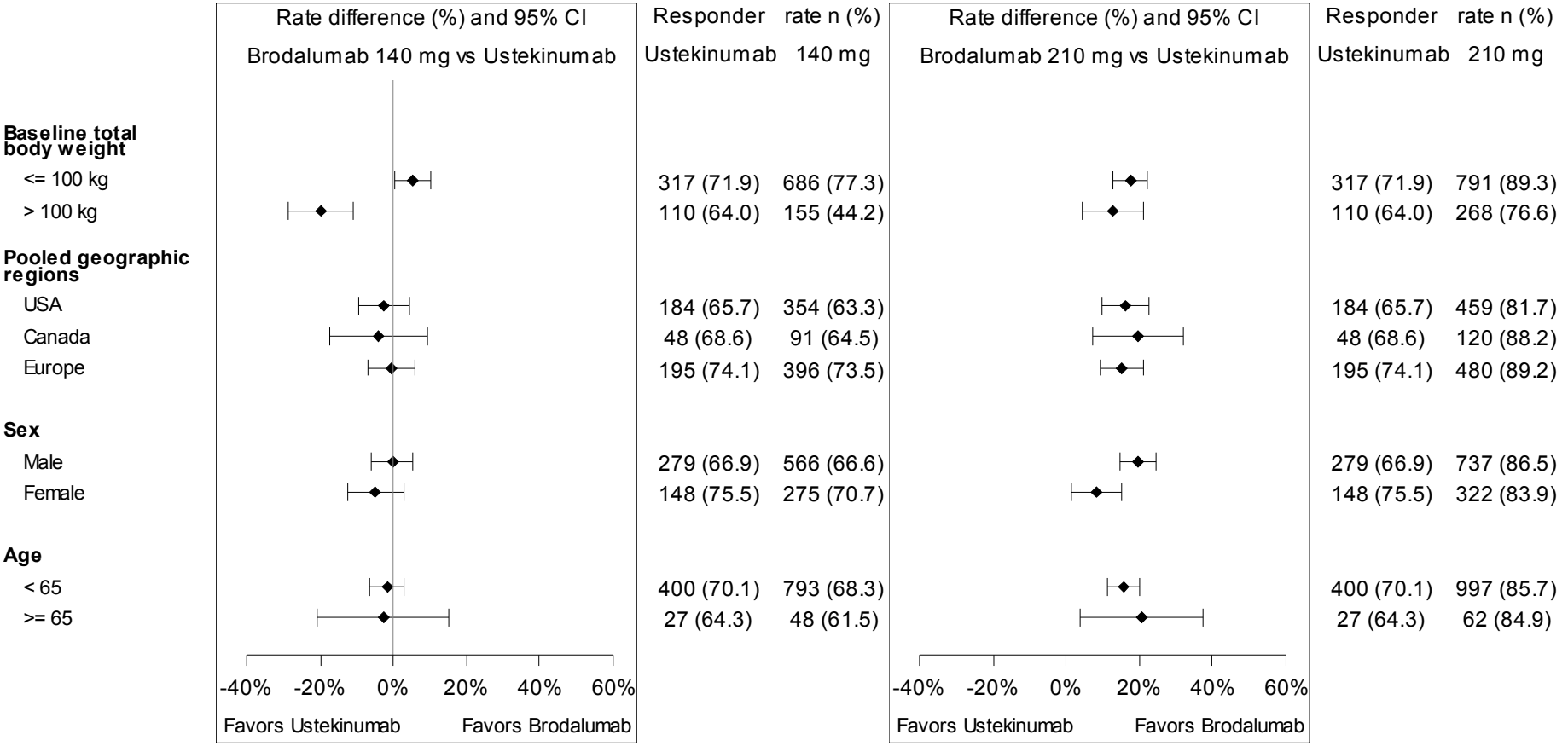
いずれの部分集団解析においても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高い PASI 75 反応割合を示した。しかし、乾癬の局所療法剤併用被験者では、PASI 75 反応割合は 210 mg Q2W 群で 84.2%（96/114 名）、ウステキヌマブ群で 76.8%（43/56 名）であり、両者の差の 95%CI は 0 を含んでおり、差は認められなかった。

同様に、Week 12 における PASI 100 反応割合の KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に部分集団解析し、図 2.7.3.3.3.2.2-2に示した。

210 mg Q2W 群では、すべての部分集団解析において、ウステキヌマブ群と比較して高い PASI 100 反応割合を示した。ただし、140 mg Q2W 群では、210 mg Q2W 群ほど顕著な作用は認められず、いくつかの部分集団でウステキヌマブ群との差の 95%CI は 0 を含んでおり、差は認められなかった。なお、PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合のウステキヌマブ群との差は、いずれにおいても乾癬の局所療法剤併用の有無で同様であった。

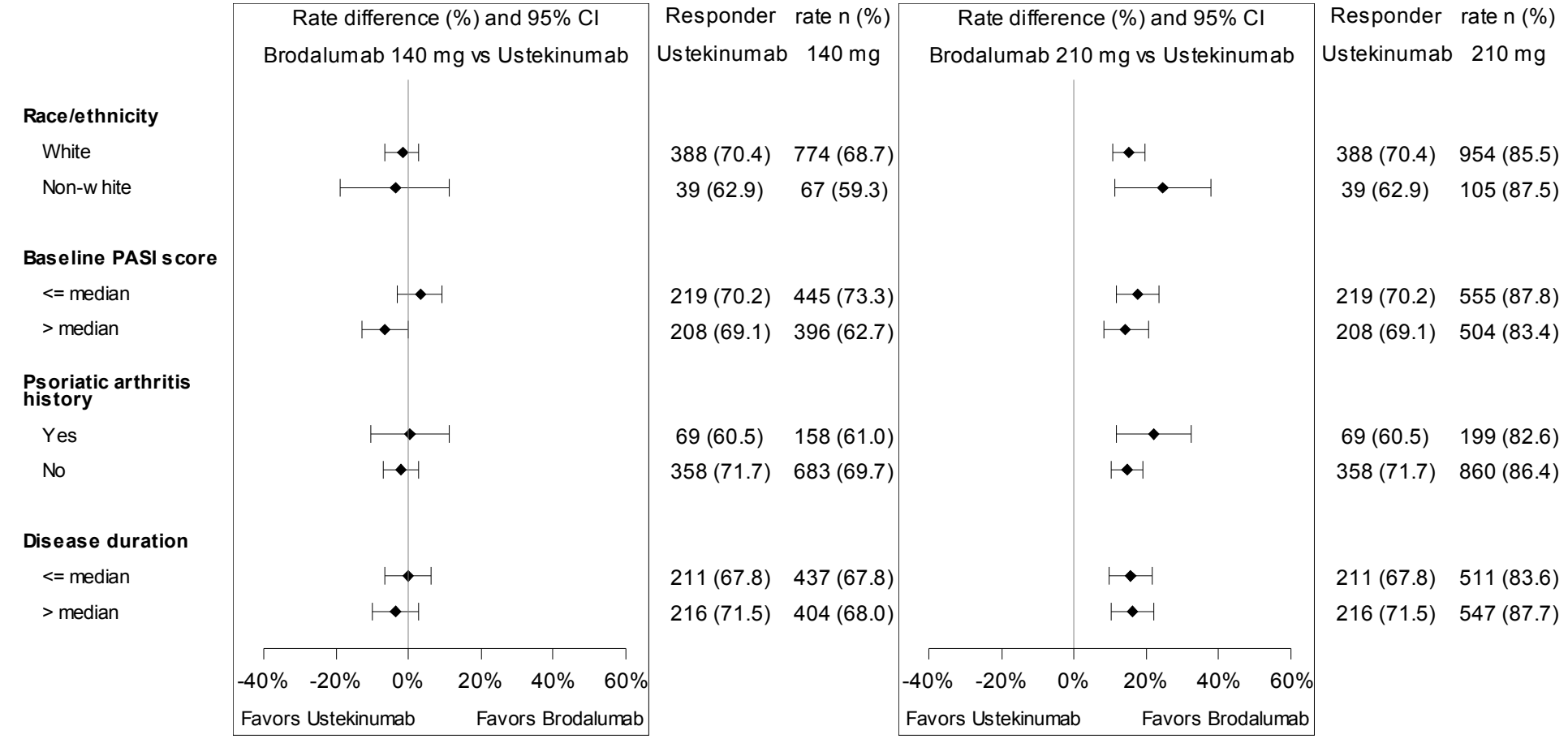
以上のことから、Week 12 における PASI 75 及び PASI 100 のいずれについても、すべての部分集団解析で 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して顕著に高い割合を示した。

図2.7.3.3.3.2.2-1 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）



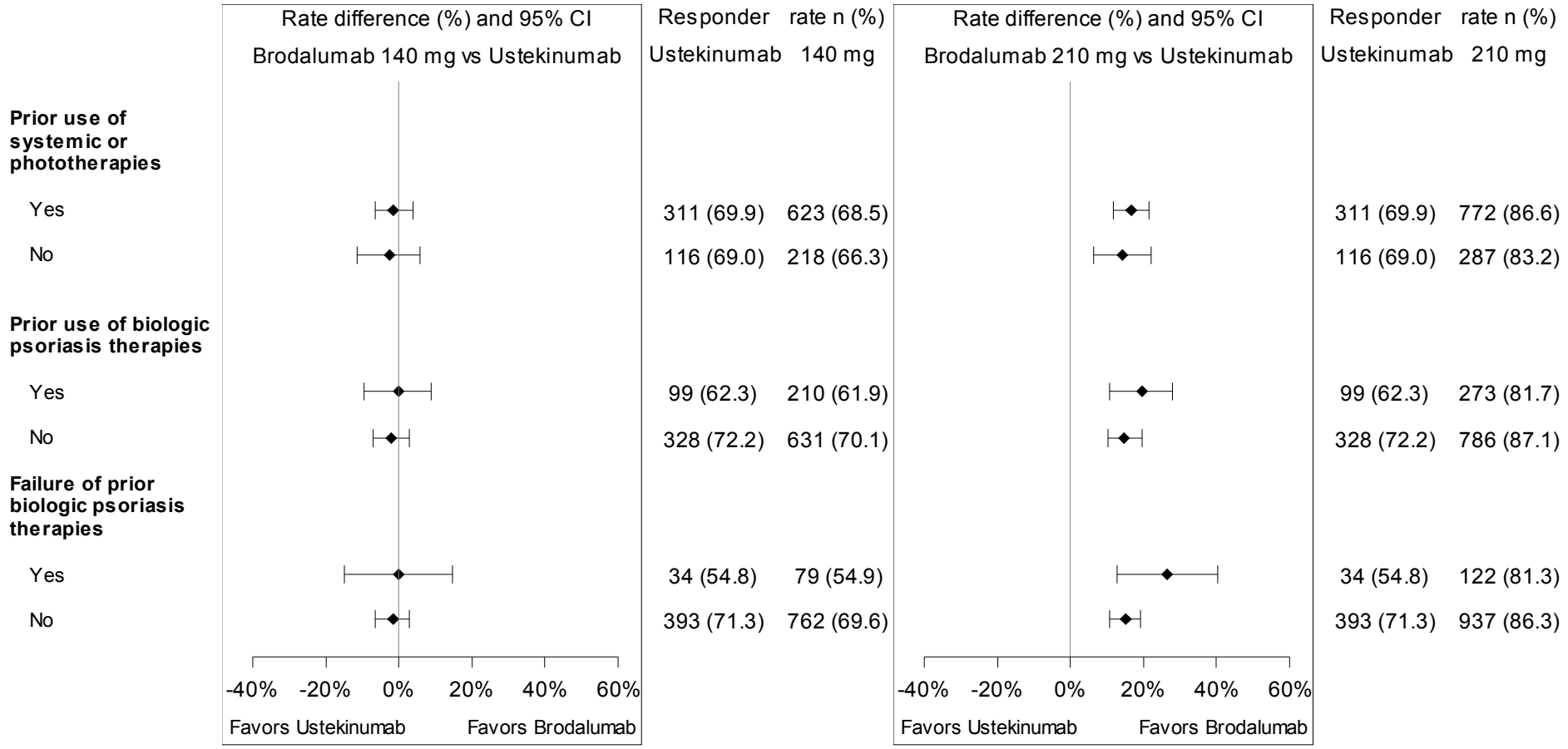
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-1 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）（続き）



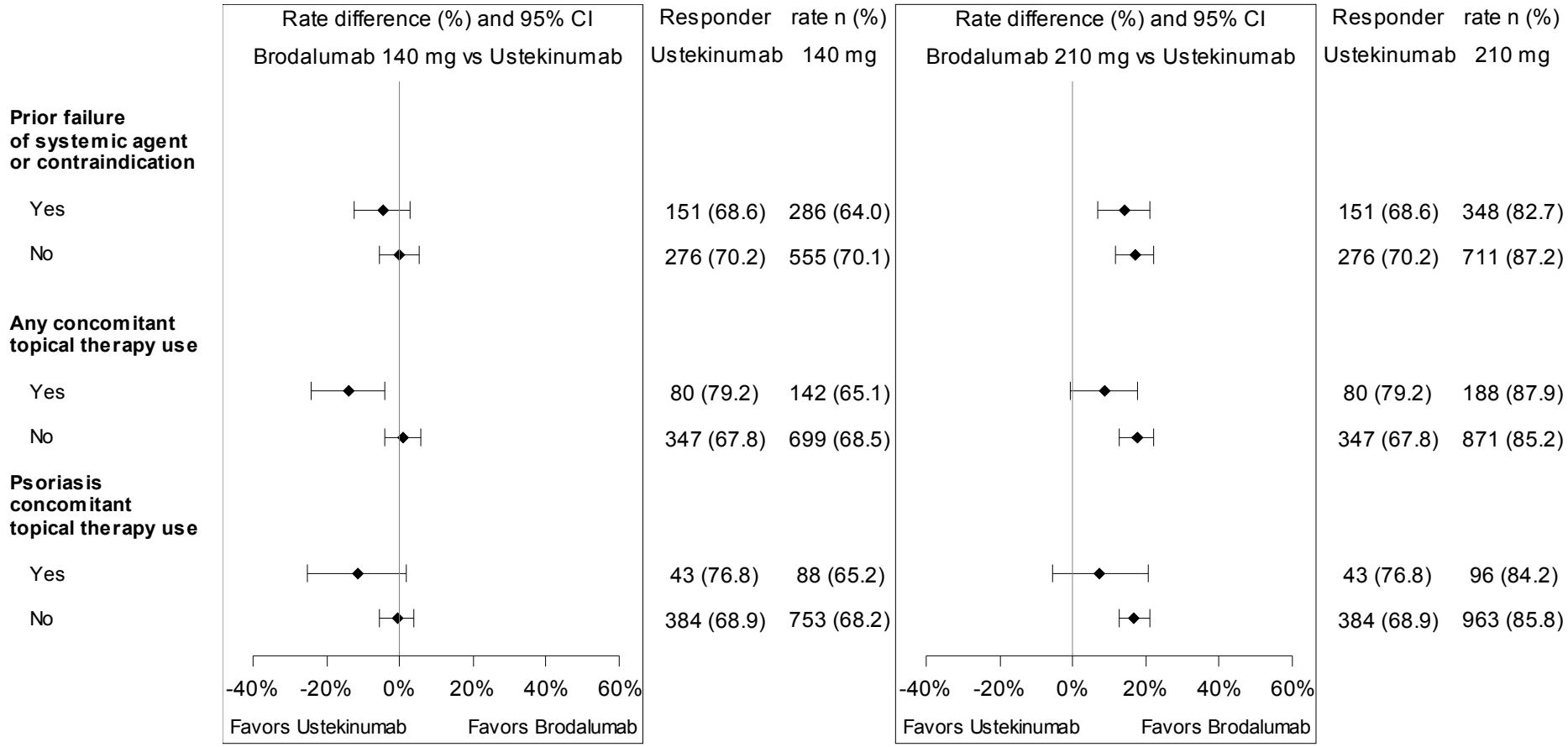
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-1 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）（続き）



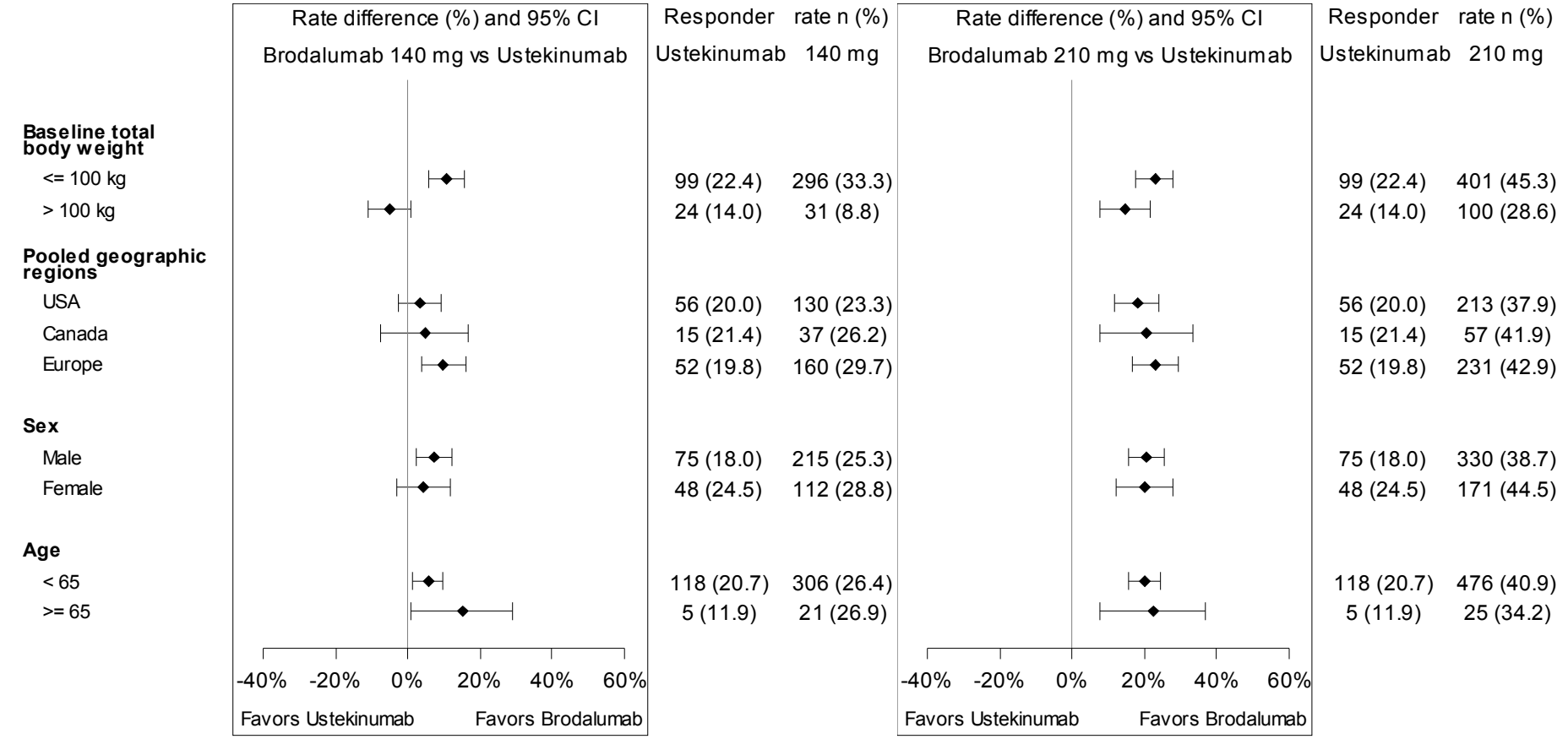
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-1 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）（続き）



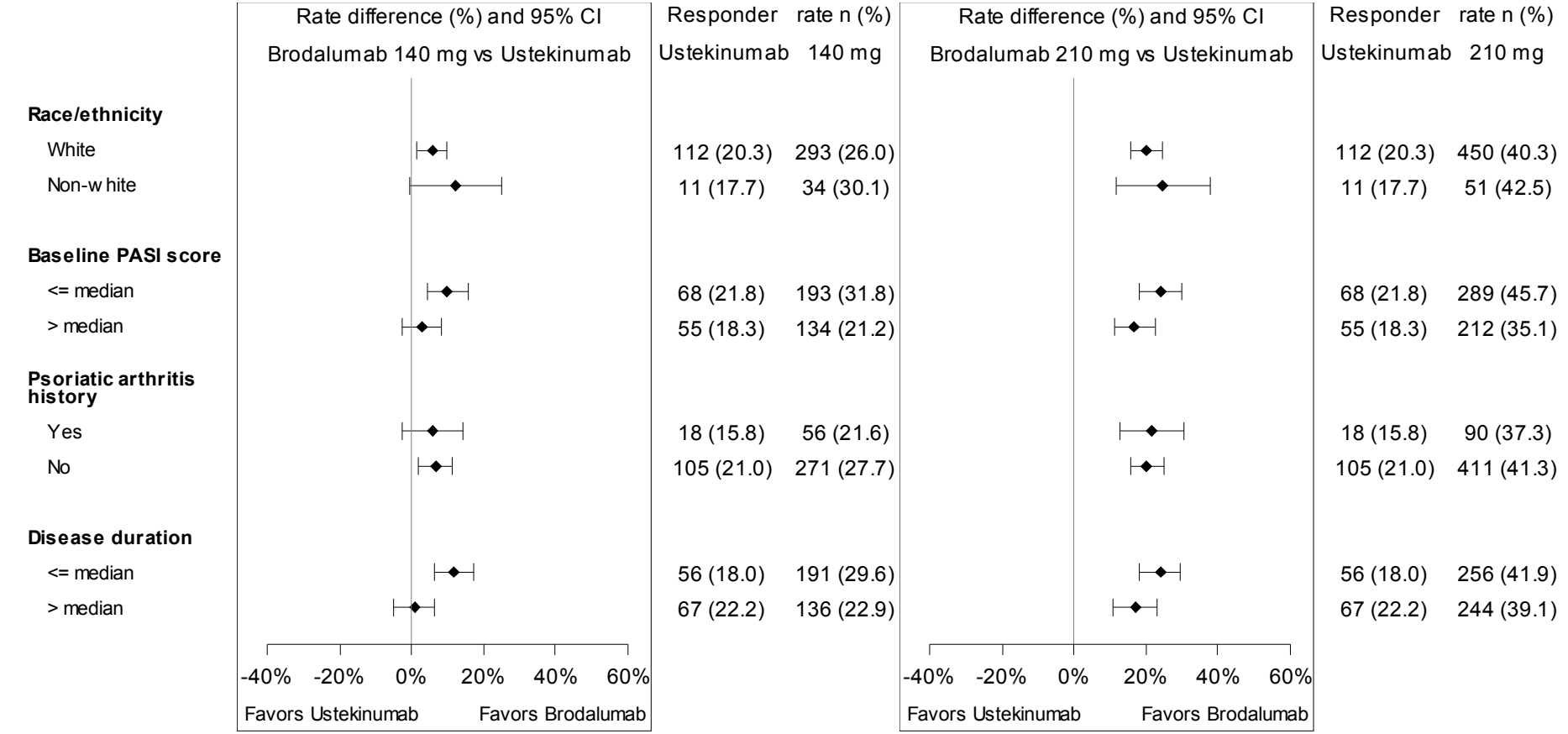
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-2 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）



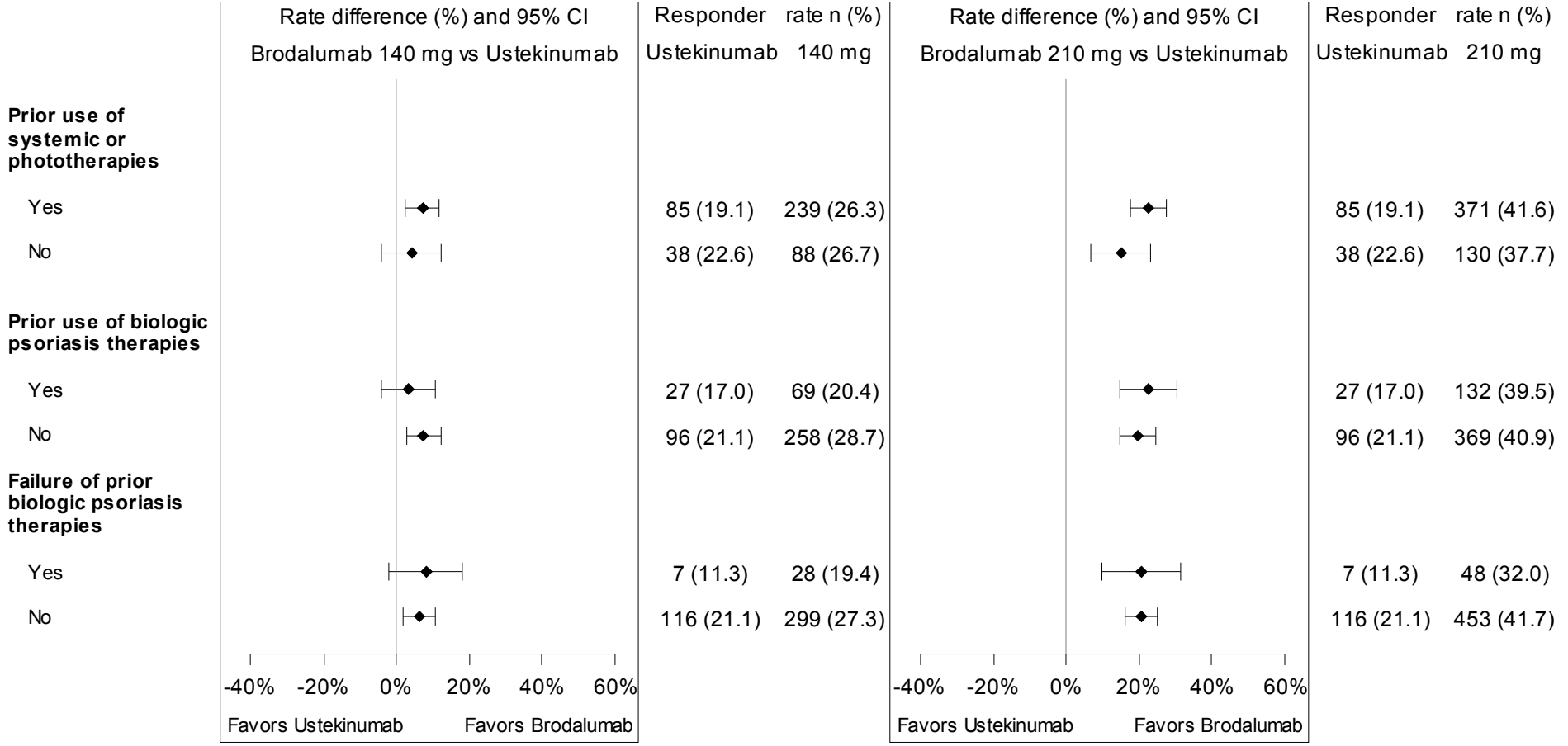
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-2 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）（続き）



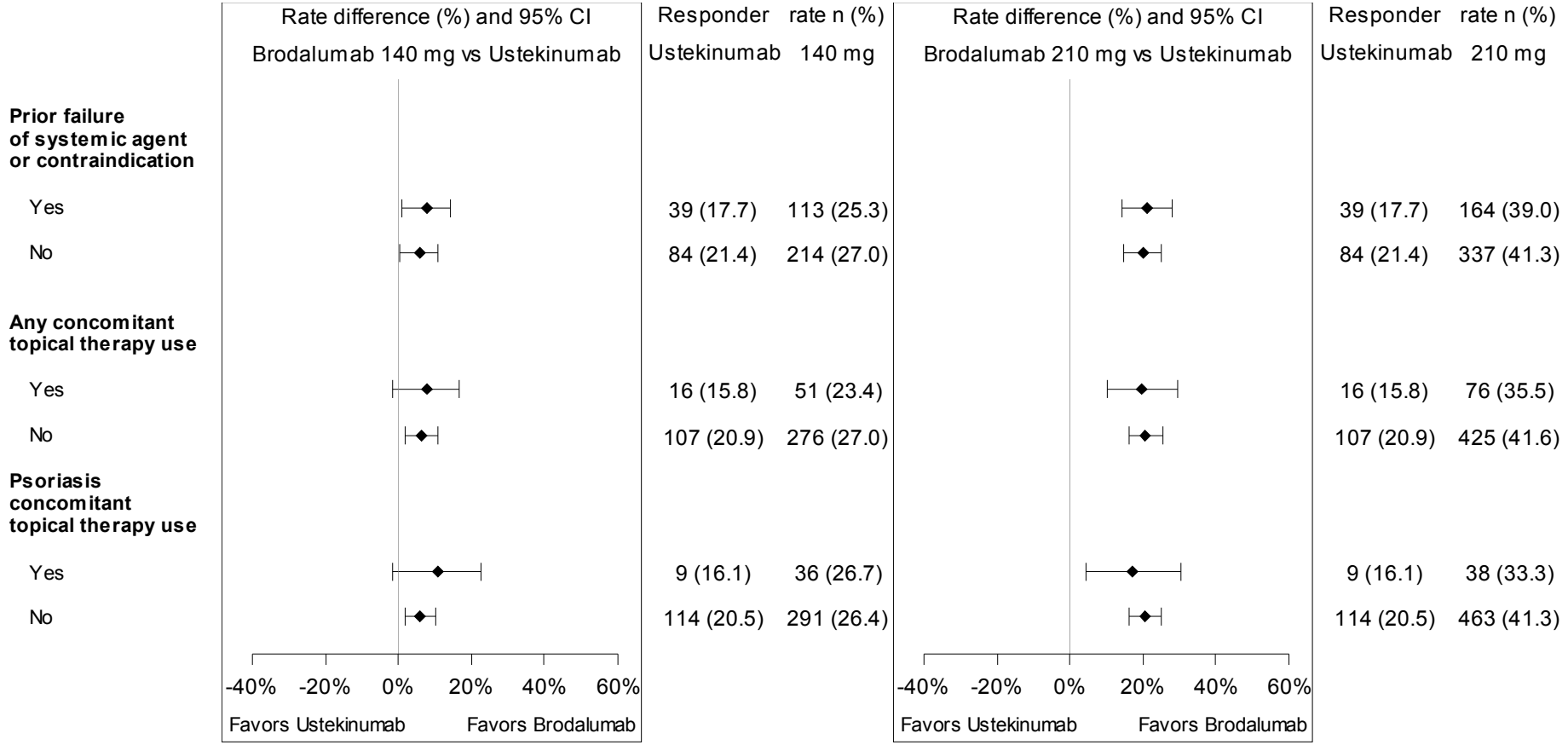
CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-2 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）（続き）



CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.3.3.2.2-2 KHK4827 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の差に関する部分集団解析（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）（続き）



CI = Confidence Interval; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; USA = United States of America; Brodalumab = KHK4827
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

2.7.3.3.3.2.3 維持期における KHK4827 投与群間の比較

20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合し、Week 52 における sPGA success の割合の 210 mg Q2W 群と各 140 mg 群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）との比較、140 mg Q2W 群と他の 140 mg 群（140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群）との比較について部分集団解析した。人口統計学的特性に関する部分集団解析、ベースライン時の疾患特性に関する部分集団解析、前治療及び併用療法に関する部分集団解析、抗 KHK4827 抗体に関する部分集団解析を行った（表 2.7.3.3.3.2.3-1）。

210 mg Q2W 群と各 140 mg 群（140 mg Q8W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q2W 群）を比較した結果、いずれの部分集団においても 210 mg Q2W 群で有意に高い割合を示した（p<0.001）。ただし、65 歳以上の被験者では、210 mg Q2W 群で 63.2%（24/38 名）、140 mg Q2W 群で 41.9%（18/43 名）と、差は認められず（p=0.064）、また、白人以外では、210 mg Q2W 群で 45.0%（27/60 名）、140 mg Q2W 群で 46.9%（30/64 名）と、差は認められなかった（p=0.88）。

Week 52 における sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、PASI 75/90/100 反応割合、composite clearance の割合について、体重別（100 kg 以下、100 kg 超）で解析を行った。210 mg Q2W 群と各 140 mg 群（140 mg Q8W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q2W 群）を比較した結果、いずれの割合についても 210 mg Q2W 群で有意に高い割合を示した（p<0.001）（5.3.5.3-2 Table 14-4.1.151.305、Table 14-4.2.151.305、Table 14-4.4.151.305、Table 14-4.5.151.305、Table 14-4.6.151.305、Table 14-4.7.151.305）。また、140 mg Q2W 群と他の 140 mg 群（140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群）を比較した結果、いずれの割合についても 140 mg Q2W 群で有意に高い割合を示した（5.3.5.3-2 Table 14-4.1.152.305、Table 14-4.2.152.305、Table 14-4.4.152.305、Table 14-4.5.152.305、Table 14-4.6.152.305、Table 14-4.7.152.305）。

表2.7.3.3.3.2.3-1 Week 52 における sPGA success 割合に関する部分集団解析の要約（20120103 試験、20120104 試験併合解析；維持期有効性解析対象集団）

結果の要約	Table Links	
210 mg Q2W 群と各 140 mg 群（140 mg Q8W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q2W 群）を比較した結果、いずれの部分集団においても 210 mg Q2W 群で有意に高い割合を示した。 140 mg Q2W 群と他の 140 mg 群（140 mg Q8W 群及び 140 mg Q4W 群）を比較した結果、いずれの部分集団においても 140 mg Q2W 群で有意に高い割合を示した。	Baseline Demographics:	
	vs 210 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.151.305、307、308、309、310	vs 140 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.152.305、306、308、309、310
	Baseline Disease Characteristics:	
	vs 210 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.151.304、312、313、317	vs 140 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.152.304、312、313、317
	Concomitant and Previous Therapy:	
	vs 210 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.151.301、302、303、311、315、316	vs 140 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.152.301、302、303、311、215、316
	Anti-KHK4827 Antibody:	
	vs 210 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.151.314	vs 140 mg Q2W 5.3.5.3-2 Table 14-4.1.152.314

PASI = Psoriasis Areas and Severity Index; sPGA = static Physician's Global Assessment; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks

2.7.3.3.3.2.4 長期投与期における部分集団解析

4827-003 試験における主要評価項目の PASI スコア改善率について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析した結果について 5.3.5.2-1 に記載した。体重別では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても 100 kg 超では他のカテゴリと比較して PASI スコア改善率は低値で推移した。また、BMI 別では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても 35 kg/m^2 以上では他のカテゴリと比較して PASI スコア改善率は低値で推移した。その他の部分集団解析では特筆すべき差は認められなかった。

更に、Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合について、PASI スコア改善率と同様に、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析した（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-007~9）。

最終評価時点における PASI 75 反応、PASI 90 反応、PASI 100 反応は、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を除き、いずれの部分集団解析においても、140 mg Q2W 群よりも 210 mg Q2W 群で高値を示した。年齢では、65 歳以上の被験者における PASI 75 及び PASI 90 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれの群でも 83.3%（5/6 名）、PASI 100 反応割合は 140 mg Q2W 群で 50.0%（3/6 名）、210 mg Q2W 群で 16.7%（1/6 名）であった。その他、関節症性乾癬の有無及び前治療歴（全身療法又は光線療法）の有無で投与群間に顕著な差が認められた。関節症性乾癬ありの被験者では、PASI 75/90/100 反応はいずれも 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示し、PASI 75 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、それぞれ 60.0%（6/10 名）及び 90.9%（10/11 名）、PASI 90 反応割合は 50.0%（5/10 名）及び 81.8%（9/11 名）、PASI 100 反応割合は 20.0%（2/10 名）及び 45.5%（5/11 名）であった。また、前治療歴（全身療法又は光線療法）なしの被験者では、PASI 75/90/100 反応は 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示し、PASI 75 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、それぞれ 60.0%（9/15 名）及び 100.0%（14/14 名）、PASI 90 反応割合は 46.7%（7/15 名）及び 92.9%（13/14 名）、PASI 100 反応割合は 33.3%（5/15 名）及び 78.6%（11/14 名）であった。

その他、sPGA 0（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-012）、sPGA 0/1（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-013）について、いずれも PASI 反応と同様の傾向が認められた。

また、自己投与後の PASI スコア改善率の推移を検討した。自己投与後においても、多くの被験者で切替え時の PASI スコア改善率が維持された（5.3.5.2-1）。

2.7.3.3.3.2.5 体重別解析

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合し、各有効性評価項目を対象に被験者の体重別解析を行った（5.3.5.3-5）。本解析の目的は、KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響を検討することであり、210 mg Q2W と 140 mg Q2W の有効性及び薬物動態における体重閾値を探索することである。更に、至適な体重が求められたとき、その体重を用いて、有効性及び安全性を検討することである。

被験者をベースライン時の体重をもとに 60 kg 以下の区分から 130 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割又は 65 kg 以下の区分から 135 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割し、Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、PASI スコアの改善率を解析した。

210 mg Q2W 群で 1458 名中 1197 名（82.1%）及び 140 mg Q2W 群で 1458 名中 1218 名（83.5%）と、多くの被験者が体重 70 kg 超であり、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で各体重区分の被

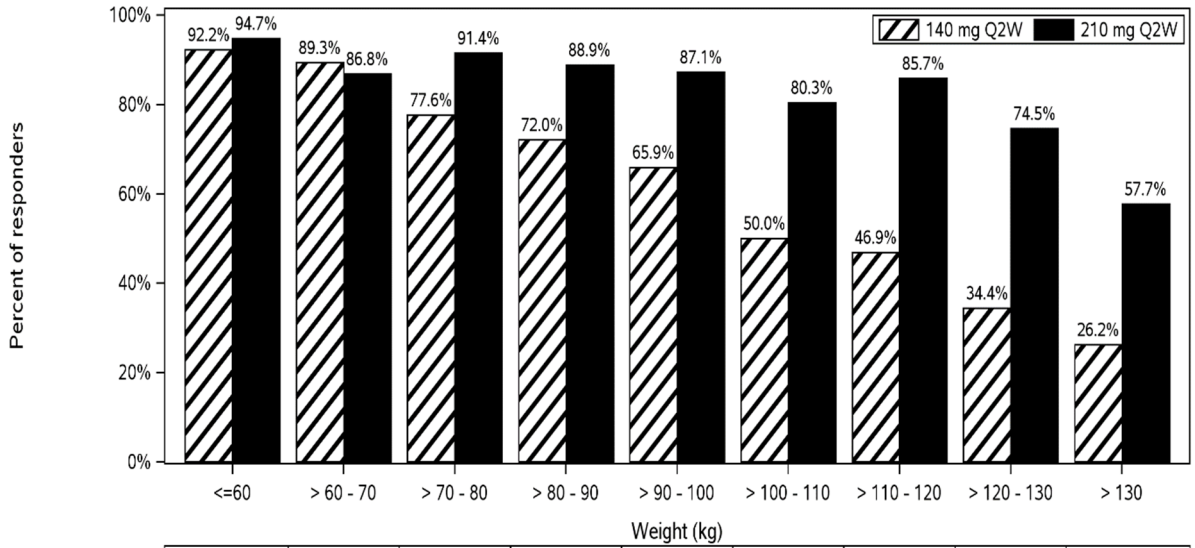
験者数は同様であった（5.3.5.3-5 Table 2）。60 kg 以下の区分から 130 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割して解析した Week 12 における PASI 75 反応割合を図 2.7.3.3.3.2.5-1に、PASI 100 反応割合を図 2.7.3.3.3.2.5-2に、PASI スコアの改善率を図 2.7.3.3.3.2.5-3に示した。体重 70 kg 以下の被験者では、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群で PASI 75 反応割合及び PASI スコアの改善率に差は認められなかったが、体重 70 kg 超の被験者では、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。一方、PASI 100 反応割合は、すべての体重区分において、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。また、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合についても、ほとんどの体重区分で 210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。このように 10 kg 単位で分割した体重別解析で認めた 210 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群との差異は、70 kg 超の体重区分の多くで 210 mg Q2W 群が統計学的に有意であった。

この結果をもとに、PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア変化率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について、体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の区分で部分集団解析した（表 2.7.3.3.3.2.5-1）。

体重 70 kg 以下の集団は、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の PASI 75 反応割合、sPGA success の割合に差は認められなかったが、PASI 90/100 反応割合、sPGA 0 の割合、PASI スコア変化率は、210 mg Q2W 群で高値を示した。一方、体重 70 kg 超の集団では、いずれの項目についても 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した。

以上の結果から、すべての体重の被験者において、KHK4827 の用法・用量として 210 mg Q2W が妥当であると考えられた。

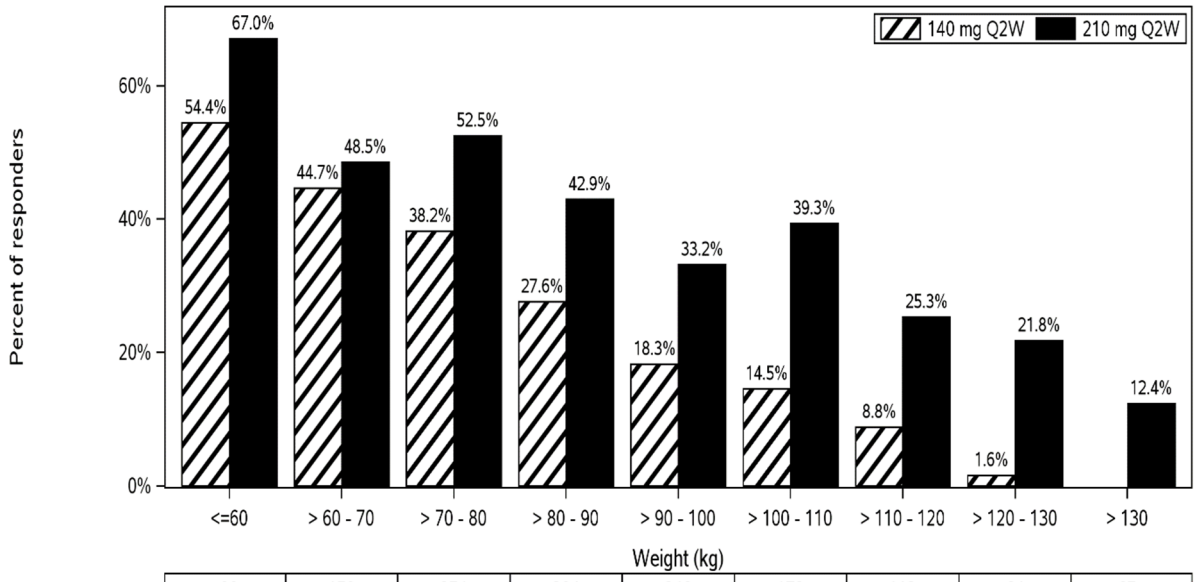
図2.7.3.3.3.2.5-1　体重別の Week 12 における PASI 75 反応割合（NRI）（20120102、20120103、20120104 試験併合解析；FAS）



140 mg Q2W, n=	90	150	254	304	246	172	113	64	65
210 mg Q2W, n=	94	167	244	296	241	173	91	55	97

NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.

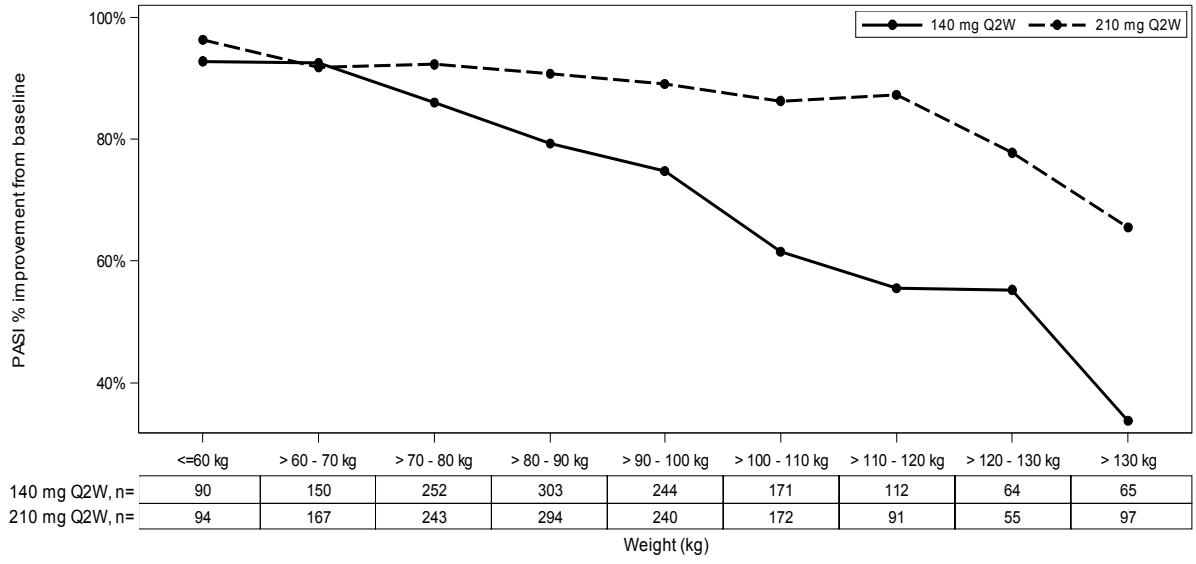
図2.7.3.3.3.2.5-2 体重別の Week 12 における PASI 100 反応割合（NRI）（20120102、20120103、20120104 試験併合解析；FAS）



140 mg Q2W, n=	90	150	254	304	246	172	113	64	65
210 mg Q2W, n=	94	167	244	296	241	173	91	55	97

NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.

図2.7.3.3.3.2.5-3 体重別の PASI スコア改善率の推移（LOCF）（20120102、20120103、20120104 試験併合解析；FAS）



140 mg Q2W, n=	90	150	252	303	244	171	112	64	65
210 mg Q2W, n=	94	167	243	294	240	172	91	55	97

LOCF = last observation carried forward was used to impute missing data; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks

表2.7.3.3.3.2.5-1 体重別の Week 12 における有効性評価（20120102、20120103、20120104 試験併合解析；FAS）

	≤ 70 kg		> 70 kg	
	140 mg Q2W (N = 240)	210 mg Q2W (N = 261)	140 mg Q2W (N = 1218)	210 mg Q2W (N = 1197)
PASI 75 (NRI) - n (%)	217 (90.4)	234 (89.7)	756 (62.1)	1010 (84.4)
PASI 90 (NRI) - n (%)	196 (81.7)	217 (83.1)	525 (43.1)	798 (66.7)
PASI 100 (NRI) - n (%)	116 (48.3)	144 (55.2)	262 (21.5)	450 (37.6)
% PASI Improvement from baseline to week 12 (LOCF) - Mean (SD)	92.56 (16.29)	93.37 (16.59)	71.32 (35.91)	87.12 (23.61)
sPGA success (0 or 1) (NRI) - n (%)	206 (85.8)	222 (85.1)	643 (52.8)	924 (77.2)
sPGA clear (0) (NRI) - n (%)	116 (48.3)	145 (55.6)	262 (21.5)	451 (37.7)

> 70 kg = subjects > 70 kg at baseline; ≤ 70 kg = subjects ≤ 70 kg at baseline; LOCF = last observation carried forward imputation for continuous missing data; N = number of subjects randomized to KHK4827 in Studies 20120102, 20120103, or 20120104; NRI = non-responder imputation for binary missing data; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; sPGA = static Physician Global Assessment; % = n/N * 100

更に、60 kg 超のすべての体重区分で、導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、維持期に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者（210 mg Q2W/210 mg Q2W 群）では、140 mg Q2W に再割付けされた被験者（210 mg Q2W/140 mg Q2W 群）と比較して、Week 52 における PASI 75 反応割合は高値を示した。また、導入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、維持期に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者（140 mg Q2W/210 mg Q2W 群）では、140 mg Q2W に再割付けされた被験者（140 mg Q2W/140 mg Q2W 群）と比較して、Week 52 における PASI 75 反応割合は高値を示した。

PK/PD 解析の結果は、上記の 210 mg Q2W の優越性を支持するものであった（5.3.3.5-3）。導入期に 210 mg Q2W で投与し、維持期に 210 mg Q2W 又は 140 mg Q2W で投与したときの、Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合について、体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の区分でモデル解析に基づくシミュレーションを実施した（表 2.7.3.3.3.2.5-2）。その結果、維持期に 210 mg を継続した被験者（210 mg Q2W/210 mg Q2W 群）及び 140 mg に切り替えた被験者（210 mg Q2W/140 mg Q2W 群）では、体重 70 kg 以下の集団における sPGA success の割合はそれぞれ 95.6%及び 86.8%、sPGA 0 の割合はそれぞれ 80.1%及び 60.7%、体重 70 kg 超の集団における sPGA success の割合はそれぞれ 86.4%及び 66.1%、sPGA 0 の割合はそれぞれ 60.5%及び 34.1%であった。このように、いずれの体重区分においても、維持期に 210 mg を継続した被験者では 140 mg に切り替えた被験者と比較して、Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合は高値を示し、群間差は体重 70 kg 超で大きかった。前述のとおり部分集団解析の体重 70 kg 以下では、Week 12 における各有効性評価項目で 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の両者に大きな差異はなかったが、本シミュレーションの結果から Week 12 以降の継続投与によって、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群でより高い有効性が得られることが示唆された。

表2.7.3.3.3.2.5-2 PK/PDモデル解析による体重及び維持期の用量別のsPGA success割合及びsPGA 0割合の予測値（Week 52）（20120102、20120103、20120104試験併合解析；導入期210 mg Q2W群割付け被験者）

	≤ 70 kg		> 70 kg	
	140 mg Q2W	210 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W
sPGA success (0 or1) % (90% CI)	86.8 (73.2, 90.1)	95.6 (91.4, 96.7)	66.1 (47.5, 71.8)	86.4 (80.4, 87.8)
sPGA 0 (0 or 1) % (90% CI)	60.7 (47.4, 65.1)	80.1 (72.2, 83)	34.1 (22.9, 37.1)	60.5 (51.4, 62.9)

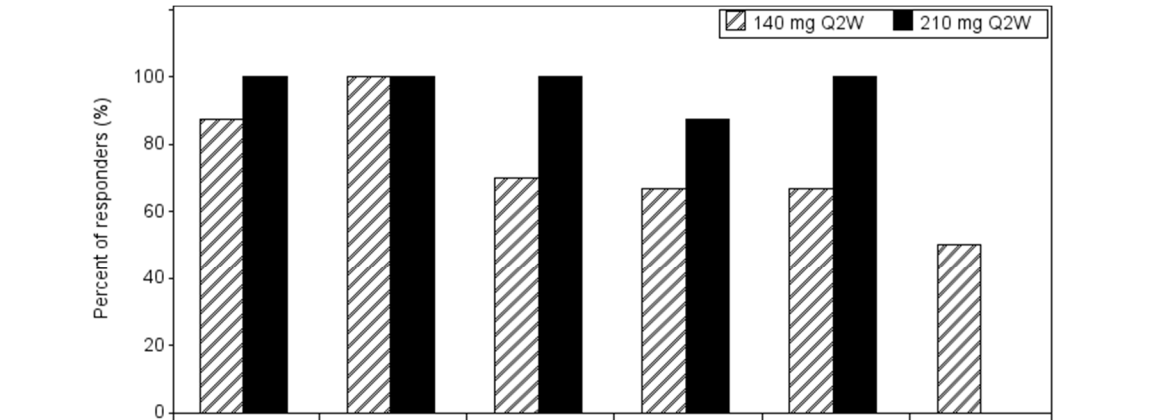
CI = confidence interval; > 70 kg = subjects > 70 kg at baseline; ≤70 kg = subjects ≤ 70 kg at baseline; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment

海外第 III 相臨床試験の併合解析と同様に、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験における PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について被験者の体重別解析を行った（5.3.5.3-1）。

被験者をベースライン時の体重をもとに 60 kg 以下の区分から 100 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割し、Week 12（4827-002 試験）又は最終評価時点（4827-003 試験）の PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコアの改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合を解析した。

4827-002 試験では、体重 70 kg 超の被験者は 210 mg Q2W 群で 37 名中 20 名（54.1%）及び 140 mg Q2W 群で 37 名中 21 名（56.8%）であり、また、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で各体重区分の被験者数は同様であった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-020~23）。60 kg 以下の区分から 100 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割して解析した Week 12 における PASI 75 反応割合を図 2.7.3.3.3.2.5-4に、PASI 100 反応割合を図 2.7.3.3.3.2.5-5に、PASI スコアの改善率を図 2.7.3.3.3.2.5-6 に示した。PASI 75/100 反応割合は 100 kg 超の体重区分を除いて 210 mg Q2W 群が 140 mg Q2W 群と同等又は高値を示した。PASI スコア改善率は、すべての体重区分において 210 mg Q2W 群が 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。なお、100 kg 超の区分では、140 mg Q2W 群の 2 名中 1 名が Week 12 において PASI スコア改善率 100.0%の PASI 100 反応を認めたものの、他の 1 名は PASI スコア改善率が 16.7%であった。一方、210 mg Q2W 群の 1 名は PASI スコア改善率が 65.3%であった。

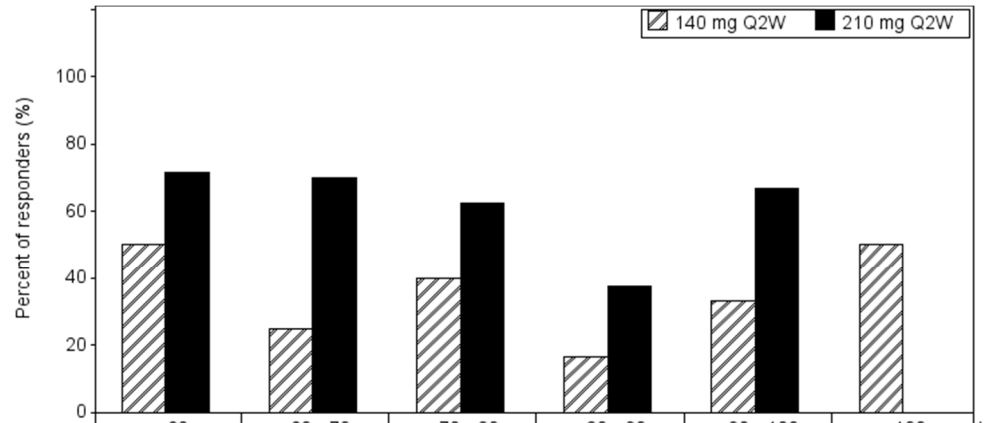
図2.7.3.3.3.2.5-4 体重別の Week 12 における PASI 75 反応割合（NRI）（4827-002 試験；FAS）



	<= 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 100	> 100
140 mg Q2W	7/8(87.5%)	8/8(100.0%)	7/10(70.0%)	4/6(66.7%)	2/3(66.7%)	1/2(50.0%)
210 mg Q2W	7/7(100.0%)	10/10(100.0%)	8/8(100.0%)	7/8(87.5%)	3/3(100.0%)	0/1(0.0%)

Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

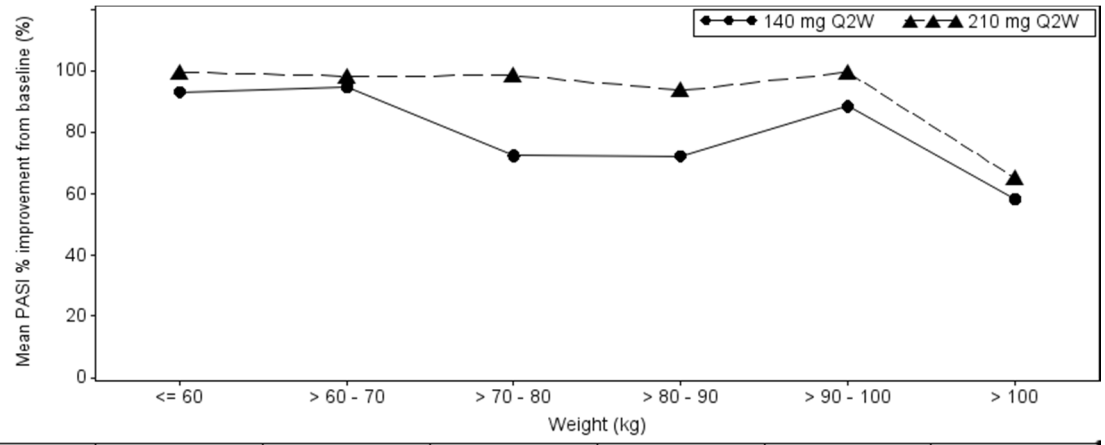
図2.7.3.3.3.2.5-5 体重別の Week 12 における PASI 100 反応割合（NRI）（4827-002 試験；FAS）



	<= 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 100	> 100
140 mg Q2W	4/8(50.0%)	2/8(25.0%)	4/10(40.0%)	1/6(16.7%)	1/3(33.3%)	1/2(50.0%)
210 mg Q2W	5/7(71.4%)	7/10(70.0%)	5/8(62.5%)	3/8(37.5%)	2/3(66.7%)	0/1(0.0%)

Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.

図2.7.3.3.3.2.5-6 体重別の Week 12 における PASI スコア改善率の推移（LOCF）（4827-002 試験；FAS）



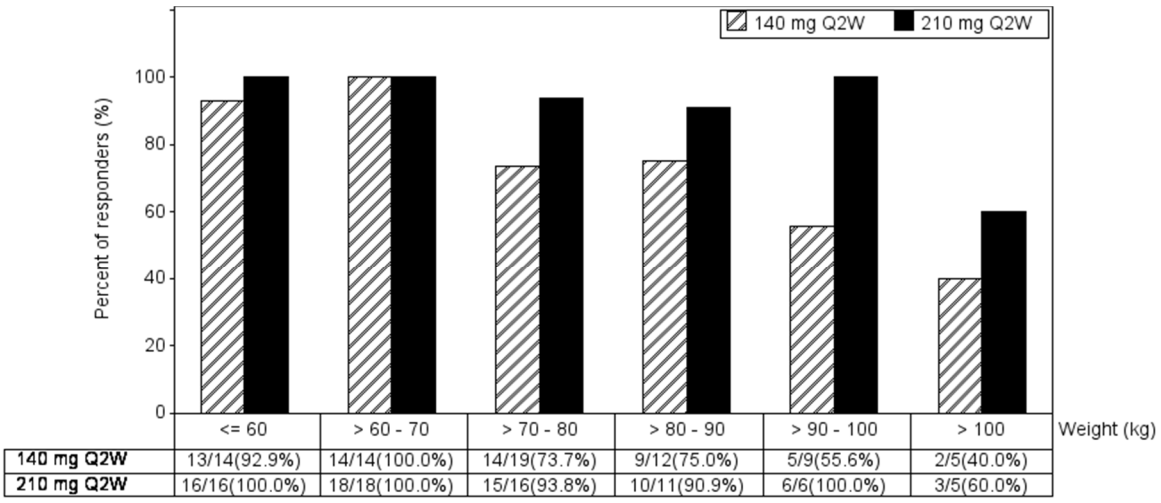
140 mg Q2W, n=	8	8	10	6	3	2
210 mg Q2W, n=	7	10	8	8	3	1

Last observation carried forward (LOCF) is used to impute missing data.

4827-003 試験では、体重 70 kg 超の被験者は 210 mg Q2W 群で 72 名中 38 名（52.7%）及び 140 mg Q2W 群で 73 名中 45 名（61.6%）であり、140 mg Q2W 群で体重 70 kg 超の被験者の割合が若干高かったものの、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で各体重区分の被験者数はほぼ同様であった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-024~27）。60 kg 以下の区分から 100 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割して解析した Week 52/最終評価時点における PASI 75 反応割合を図 2.7.3.3.3.2.5-7に、PASI 100 反応割合を図 2.7.3.3.3.2.5-8に、PASI スコアの改善率を図 2.7.3.3.3.2.5-9に示した。PASI 75/100 反応割合は 70 kg 超のすべての体重区分において、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して同等又は高値を示した。PASI スコア改善率は、70 kg 超の区分で 100 kg 超の体重区分を除き、210 mg Q2W 群が 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。なお、100 kg 超の区分

では、PASI スコア改善率の中央値（最小値, 最大値）は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 60.7%（8.5, 100.0%）及び 98.5%（−55.6, 100.0%）であった。

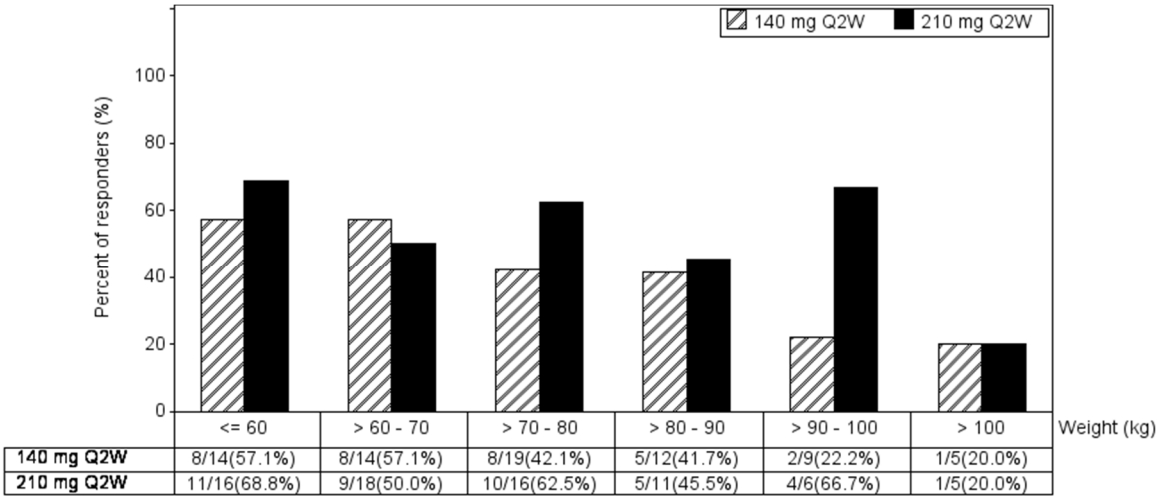
図2.7.3.3.3.2.5-7　体重別の Week 52/最終評価時点における PASI 75 反応割合（4827-003 試験；FAS）



	<= 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 100	> 100
140 mg Q2W	13/14(92.9%)	14/14(100.0%)	14/19(73.7%)	9/12(75.0%)	5/9(55.6%)	2/5(40.0%)
210 mg Q2W	16/16(100.0%)	18/18(100.0%)	15/16(93.8%)	10/11(90.9%)	6/6(100.0%)	3/5(60.0%)

End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

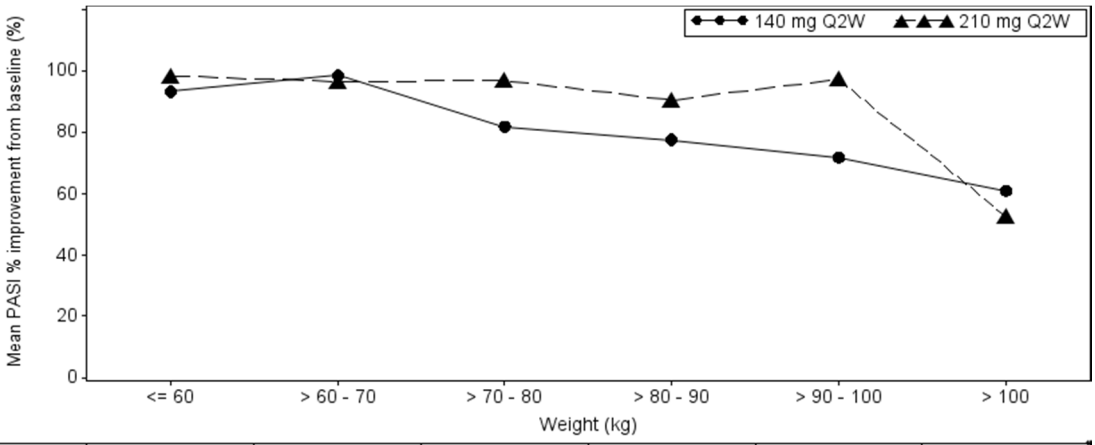
図2.7.3.3.3.2.5-8　体重別の Week 52/最終評価時点における PASI 100 反応割合（4827-003 試験；FAS）



	<= 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 100	> 100
140 mg Q2W	8/14(57.1%)	8/14(57.1%)	8/19(42.1%)	5/12(41.7%)	2/9(22.2%)	1/5(20.0%)
210 mg Q2W	11/16(68.8%)	9/18(50.0%)	10/16(62.5%)	5/11(45.5%)	4/6(66.7%)	1/5(20.0%)

End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.3.3.3.2.5-9 体重別の Week 52/最終評価時点における PASI スコア改善率の推移（4827-003 試験；FAS）



140 mg Q2W, n=	14	14	19	12	9	5
210 mg Q2W, n=	16	18	16	11	6	5

End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

また、PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合を体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の区分で部分集団解析し、4827-002 試験及び 4827-003 試験についてそれぞれ表 2.7.3.3.3.2.5-3及び表 2.7.3.3.3.2.5-4に示した。

いずれの項目についても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ともに、体重 70 kg 超と比較して体重 70 kg 以下で高値を示し、その差は 140 mg Q2W 群で顕著であった。また、体重 70 kg 以下の集団では、PASI 75/90 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合では 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で顕著な差は認められなかったが、PASI 100 反応割合及び sPGA 0 の割合については、Week 12 で 140 mg Q2W 群と比較していずれも 210 mg Q2W 群で高値を示し、Week 52/最終評価時点では同程度であった。一方、体重 70 kg 超の集団では、Week 12 及び Week 52/最終評価時点の評価でいずれの項目についても、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した。

表2.7.3.3.3.2.5-3 体重別の Week 12 における有効性評価（4827-002 試験；FAS）

	≤ 70 kg		> 70 kg	
	140 mg Q2W (N = 16)	210 mg Q2W (N = 17)	140 mg Q2W (N = 21)	210 mg Q2W (N = 20)
PASI 75 (NRI) - n (%)	15 (93.8)	17 (100.0)	14 (66.7)	18 (90.0)
PASI 90 (NRI) - n (%)	12 (75.0)	17 (100.0)	12 (57.1)	17 (85.0)
PASI 100 (NRI) - n (%)	6 (37.5)	12 (70.6)	7 (33.3)	10 (50.0)
% PASI Improvement from baseline to week 12 (LOCF) - Mean (SD)	93.90 (9.93)	98.77 (2.44)	73.33 (34.04)	95.06 (9.57)
sPGA success (0 or 1) (NRI) - n (%)	15 (93.8)	17 (100.0)	14 (66.7)	18 (90.0)
sPGA clear (0) (NRI) - n (%)	9 (56.3)	14 (82.4)	7 (33.3)	12 (60.0)

N: Number of subjects who had a valid measurement value at Week 12 and each weight class, after imputation
n: Number of responders at Week 12 and each weight class, after imputation
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data.
Last observation carried forward (LOCF) is used to impute missing data.

表2.7.3.3.3.2.5-4 体重別の Week 52/最終評価時点における有効性評価（4827-003 試験；FAS）

	≤ 70 kg		> 70 kg	
	140 mg Q2W (N = 28)	210 mg Q2W (N = 34)	140 mg Q2W (N = 45)	210 mg Q2W (N = 38)
PASI 75 (LOCF) - n (%)	27 (96.4)	34 (100.0)	30 (66.7)	34 (89.5)
PASI 90 (LOCF) - n (%)	25 (89.3)	32 (94.1)	27 (60.0)	31 (81.6)
PASI 100 (LOCF) - n (%)	16 (57.1)	20 (58.8)	16 (35.6)	20 (52.6)
% PASI Improvement from baseline to EOS (LOCF) - Mean (SD)	95.80 (9.25)	97.36 (5.05)	76.38 (33.37)	89.23 (29.45)
sPGA success (0 or 1) (LOCF) - n (%)	24 (85.7)	33 (97.1)	27 (60.0)	33 (86.8)
sPGA clear (0) (LOCF) - n (%)	19 (67.9)	22 (64.7)	18 (40.0)	21 (55.3)

N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at EOS and each weight group
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Last observation carried forward (LOCF) is used to impute missing data.

以上の海外第 III 相臨床試験及び国内臨床試験の体重別での有効性の検討では、すべての体重区分で、210 mg Q2W での高い有効性が確認できた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する有効性は、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）、国内継続投与試験（4827-003 試験）、海外継続投与試験（20090403 試験）、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。このうち、4827-002 試験をブリッジング試験、20090062 試験をブリッジング対象試験と位置付け、両試験の類似性を比較した結果、両試験の有効性及び安全性の類似性が確認できたことから、ブリッジングが成立することを確認した（2.7.3.3　3））。そこで、海外第 III 相臨床試験成績を外挿することにより、局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する用法・用量を設定した。また、本邦における長期投与時の有効性及び安全性も確認できたことから、用法・用量を以下のように設定することは妥当であると考えている。

また、関節症性乾癬患者の関節症状に対する KHK4827 の有効性は 4827-002 試験、4827-003 試験、海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）で評価した。更に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する KHK4827 の有効性は、国内第 III 相臨床試験（4827-004 試験）で評価した。

いずれの試験でも、KHK4827 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W の有効性及び長期投与時の安全性が確認され、210 mg Q2W の有効性は 140 mg Q2W より優れていると考えられた。したがって、すべての疾患に対する KHK4827 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

通常、成人には KHK4827 として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

2.7.3.4.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する用法・用量は国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）、国内長期投与試験（4827-003 試験）、海外長期投与試験（20090403 試験）、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）の結果に基づいて設定した。また、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）及び海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120104 試験）の結果をもとにした PK/PD 解析結果も参考にした。

20090062 試験及び 4827-002 試験では、KHK4827 のすべての投与群でプラセボ群に対する優越性が検証された。また、いずれの試験でも 210 mg Q2W 群では約 60%の被験者で PASI 100 が認められた。体重別の解析では、体重が重い被験者では、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高い有効性が認められ、体重の軽い被験者と同じ有効性を得るには高用量が必要であることが明らかとなった。このような KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響は海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で 4000 名以上の被験者を対象に検討した（2.7.3.3.3.2.5）。

海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）では、第 II 相臨床試験と同様の結果が確認され、KHK4827 の 210 mg Q2W 群は、臨床的な主要評価項目及び重要な副次評価項目、並びに PRO に関する評価項目等のあらゆる評価項目において一貫性のある有効性を示した。すべての試験の Week 12 における主要評価項目で、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して有意に高い有効性を示すことが確認された（p<0.001）（2.7.3.3.2.1.1）。更に、主

要な PASI 75 反応割合での比較では、今回の第 III 相臨床試験における 210 mg Q2W 群は、140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群よりも有意に有効性が高かった。PASI 100 反応に関しては、210 mg Q2W 群は、ウステキヌマブ群に比べて約 2 倍の達成割合を示した。また、20120103 試験及び 20120104 試験の維持期の試験結果から、210 mg Q2W 群は他の KHK4827 投与群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）と比較して有意に高い有効性を示すことが確認された（p<0.001）（2.7.3.3.2.1.3）。20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合した結果、主な副次評価項目である Week 52 における sPGA success の割合に関して、210 mg Q2W 群では、導入期の投与群に関係なく、他の KHK4827 投与群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）（表 2.7.3.3.2.1.3.1-2）。更に、20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合し、Week 52 における sPGA success の割合の 210 mg Q2W 群と各 140 mg 群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）との比較について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に関する部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団においても、210 mg Q2W 群では、他の KHK4827 投与群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）と比較して有意に高い sPGA success の割合を示した（p<0.001）（2.7.3.3.3.2.3）。

また、国内長期投与試験（4827-003 試験）の結果、有効性評価に関し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では PASI スコア改善率、PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の比較では、210 mg Q2W 群においてより高値で推移した。更に、Week 52 及び最終評価時点の評価を比較したところ、140 mg Q2W 群では両者に差が認められたが、210 mg Q2W 群ではほとんど差が認められなかった（5.3.5.2-1）。安全性評価に関し、有害事象及び副作用の発現状況に 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で顕著な違いは認められなかった（5.3.5.2-1）。

以上の結果から、KHK4827 210 mg Q2W 及び 140 mg Q2W はプラセボと比較して有意に高い局面型皮疹の改善効果を示すことが確認され、その効果は 210 mg Q2W で有意に高く、52 週投与後にも持続されることが確認された。

PK/PD 解析の結果は、上記の 210 mg Q2W の優越性を支持するものであった（5.3.3.5-3）。モデル解析に基づくシミュレーションにより、導入期に 210 mg Q2W、維持期に 210 mg Q2W で投与された被験者では、Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合はそれぞれ 88.3%及び 64.2%であり、導入期に 210 mg Q2W で維持期に 140 mg Q2W に切り替えて投与された被験者の 72.1%及び 38.4%と比較して、いずれも有意に高値を示すことが予測された。実際に、20120103 試験及び 20120104 試験で導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、維持期に 210 mg Q2W 群に再割付けされて 210 mg Q2W の投与を継続した被験者では、sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合はそれぞれ 64.9%及び 50.7%であり、同様に 140 mg Q2W の投与を継続した被験者でそれぞれ 39.2%及び 28.6%であったのに比較して有意に高値であった。

KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響を検討するため、海外第 III 相臨床試験の結果について体重別解析を実施した。Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、PASI スコアの改善率について、60 kg 以下から 130 kg 超まで 10 kg 単位で分割した解析で、体重 70 kg 以下の被験者では、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群で PASI 75 反応割合及び PASI スコアの改善率に差は認められなかったが、体重 70 kg 超の被験者では、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。また、Week 12 における sPGA success の割合、sPGA 0 の割合についても PASI に関する評価項目での結果と同様であった。これらのことから、被験者の体重 70 kg 以

下及び 70 kg 超での PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について部分集団解析を実施した（表 2.7.3.3.3.2.5-1）。いずれの項目についても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の両群で、体重 70 kg 超の被験者と比較して体重 70 kg 以下の被験者で高値を示した。また、PASI 100 反応割合及び sPGA 0 の割合は、体重 70 kg 以下及び体重 70 kg 超の被験者のいずれでも、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した（表 2.7.3.3.3.2.5-1）。なお、体重の違いによる安全性の検討では、体重による有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められず、事象別の比較でも発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2）。

2.7.3.3.2.1.5に示したように、PASI 100 反応は、PASI 75 又は PASI 90 反応と比較して、患者報告による疾患の徴候及び症状、QOL、疾患の残存において、臨床的に意味のある改善が認められている。PASI 100 反応に着目してみると、体重別解析ではすべての体重区分で 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群での PASI 100 反応割合が高く、被験者の体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の部分集団解析でも同様の結果であった。このことから、210 mg Q2W は体重に関わらず、140 mg Q2W よりも臨床的意義のある用量と考えられた。また、維持期における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合の検討でも同様に、140 mg Q2W 群に比較して 210 mg Q2W 群で高い有効性が確認された。国内試験結果の検討においても、海外第 III 相臨床試験の検討結果とほぼ同様の結果が確認された。

このように、これらの海外及び国内の第 III 相臨床試験までの結果を総合し、以下の理由より、体重に関わらず、すべての成人乾癬患者において、KHK4827 の用法・用量として 210 mg Q2W が適切であると判断した。

1） 導入期において、個々の試験で一貫して 210 mg Q2W は高い有効性を示した。
2） PASI 75 を指標とした場合、210 mg Q2W は 140 mg Q2W 及びウステキヌマブよりも速やかな反応で、有意に反応割合が高かった。
3） 皮疹の完全な消失を意味し、患者 QOL の改善に重要な PASI 100 及び sPGA 0 では、導入期において 210 mg Q2W は 140 mg Q2W 及びウステキヌマブよりも有意に高い反応割合を示した。
4） 維持期において、210 mg Q2W は 140 mg Q2W よりも sPGA success（0 又は 1）の割合が有意に高かった。
5） 20120103 試験及び 20120104 試験で、Week 1~52 に用法用量の変更なく一律 210 mg Q2W で投与された被験者は、同様に一律 140 mg Q2W 又はウステキヌマブを投与された被験者よりも有意に有効性が高かった。
6） 導入期及び維持期において、210 mg Q2W の安全性が確認された。
7） 体重別解析では、PASI 100 反応割合を指標としたとき、すべての体重区分で 210 mg Q2W は 140 mg Q2W より高い有効性を示した。また、体重別に安全性プロファイルに大きな影響を与えるような有害事象はみられず、210 mg Q2W の安全性が確認された（2.7.4.2.1.1.2）。

2.7.3.4.2 関節症性乾癬

KHK4827 の関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験、並びに海外 20101227 試験で評価し、その結果に基づいて KHK4827 の用法・用量を設定した。

20101227 試験では、Week 12 までの二重盲検比較期において、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はプラセボと比較して有意な関節症状改善効果が認められ、両群で同様の関節症状改善効果を示した（2.7.3.3.2.2.1）。その後、すべての被験者が Week 24 を完了した時点で、Week 12~24 の結果について中間解析を実施した。Week 12 の結果に基づいた PK/PD 解析で、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg で 280 mg と同様の有効性が示されると予測されたこと、Week 12~24 の結果からは、KHK4827 の効果が持続していることが示された（5.3.5.1-6、5.3.5.1-7）ことから、長期投与期（~Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。変更後の 210 mg Q2W 投与を含む長期投与期（Week 12~108）の評価において、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合はそれぞれ 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した（表 2.7.3.3.2.2.2-1）。

国内臨床試験では、4827-002 試験において Week 12 で関節症状改善効果が認められ、継続試験である 4827-003 試験でもその効果は持続した。また、1 群 10 名以下と対象被験者数が少ないため厳密な比較はできないが、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群との比較において、ACR 20/50/70 達成割合はいずれも 210 mg Q2W 群で高値を示し、210 mg Q2W 群での関節症状改善効果が高かった。

以上のように、関節症性乾癬患者を対象に国内で実施した 4827-002 試験及び 4827-003 試験では KHK4827 140、210 mg の 2 週に 1 回の SC 投与で、海外で実施中の 20101227 試験では KHK4827 140、210、280 mg の 2 週に 1 回の SC 投与で顕著な関節症状改善効果が認められ、長期投与期において 210 mg Q2W の高い関節症状改善効果が確認できた。

KHK4827 の皮膚症状については、2.7.3.4.1で述べたように、局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）に対する高い有効性が検証された。また、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験で実施した部分集団解析（5.3.5.3-8 Table 5.3.5.3.3.3-002、5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.3-001~6）では、関節症状の有無別の PASI スコア改善率及び PASI 75/90/100 反応について、4827-002 試験の 140 mg Q2W 群で、関節症状なしの被験者と比較して関節症状ありの被験者での改善効果が低かった。一方、4827-002 試験の 210 mg Q2W 群、20090062 試験では関節症状の有無別による有効性への影響は認められなかった。また、海外第 III 相臨床試験の部分集団解析（2.7.3.3.3.2）においても、関節症性乾癬の有無別による有効性への影響は認められなかった。以上より、局面型皮疹を有する乾癬患者で関節症状がある被験者における皮膚症状に対して、210 mg Q2W で高い有効性が得られることが示された。

これらの結果から、関節症性乾癬患者の関節症状及び皮膚症状に対し KHK4827 の用法・用量を設定する上で、210 mg Q2W で高い改善効果が得られると判断した。このことから、関節症性乾癬患者に対する用法・用量を、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する用法・用量と同様の「通常、成人には KHK4827 として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは妥当であると考えた。

2.7.3.4.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内 4827-004 試験で評価し、その結果に基づいて KHK4827 の用法・用量を設定した。

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に KHK4827 140 又は 210 mg を Day 1（Week 0）、Week 1、Week 2、以後 2 週間間隔で Week 50 まで SC 投与したとき、早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで維持されることが確認された。また、140 mg Q2W で効果が得ら

れなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。乾癬の中でも重症型である膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は全身性の炎症症状を伴い、ときに致死的な転帰を辿る可能性のある疾患であるため、試験実施可能性の観点より、治験薬投与開始前のシクロスポリン及びインフリキシマブ等、前治療薬から治験薬への切り替えを許容した。そのため、全身症状が比較的安定した被験者が多く組み入れられたが、2.7.3.3.2.3.1に示したとおり、膿疱性乾癬患者では一部の被験者で試験期間中に全身症状の悪化が認められた。これらの全身症状の悪化に対し、140 mg Q2W から 210 mg Q2W への増量により速やかな改善が認められた。また、乾癬性紅皮症患者では、1 年間の長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、治験期間中の QOL の改善が認められた。安全性に関して、発現したほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であり、複数の被験者に発現した Grade 3 以上の事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は発現せず、複数の被験者に発現した重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

以上のように、局面型皮疹を有する乾癬患者と同様に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する 140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W の Week 52 までの有効性及び安全性が確認された。また、140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。個々の被験者の検討からも、KHK4827 は 210 mg Q2W で皮膚症状以外の全身症状の改善にも効果を示すと考えられた。このことから、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者においても KHK4827 の用法・用量を、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する用法・用量と同様の「通常、成人には KHK4827 として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは妥当であると考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

KHK4827 を長期投与した際の有効性は、2.7.3.3.2.1.3、2.7.3.3.2.1.4、2.7.3.3.2.1.6に記載した。20120103 試験及び 20120104 試験のいずれにおいても、Week 52 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群及び各 140 mg 群（Q2W、Q4W、Q8W）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。なお、Week 52 における sPGA success の割合を各投与群で比較したところ、210 mg Q2W 群で最も高く、140 mg Q8W 群で最も低かった。また、210 mg Q2W の 140 mg Q2W に対する優越性は Week 12 及び Week 52 のいずれでも認められ、更にそれぞれの用量を 52 週間投与された被験者でも認められた。

20120103 試験及び 20120104 試験では、維持期の Week 16 以降に効果が減弱（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）した被験者に対して、KHK4827 210 mg Q2W 又はウステキヌマブをレスキュー投与することとしていた。投与群別のレスキュー投与実施被験者における sPGA success の割合の推移を表 2.7.3.5.1-1に示した。いずれの投与群でも、210 mg Q2W でレスキュー投与することによって sPGA success の割合が上昇した。特に、ウステキヌマブ群、140 mg Q8W 群、140 mg Q4W 群で割合が高かった。

表2.7.3.5.1-1 sPGA success 割合の推移（Observed）（20120103 試験及び 20120104 試験併合成績；レスキュー投与対象集団）

	Non-Rerandomized		Rerandomized			
	Ustekinumab / Ustekinumab (N = 149)	Ustekinumab / 210 mg Q2W (N = 124)	140 mg Q8W / 210 mg Q2W (N = 303)	140 mg Q4W / 210 mg Q2W (N = 561)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 322)	210 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 201)
4 weeks						
N1	131	121	266	510	290	182
Responder - n (%)	32 (24.4)	56 (46.3)	134 (50.4)	226 (44.3)	76 (26.2)	36 (19.8)
95%CI of %	(17.3, 32.7)	(37.2, 55.6)	(44.2, 56.5)	(39.9, 48.7)	(21.2, 31.7)	(14.3, 26.3)
8 weeks						
N1	125	123	278	503	295	178
Responder - n (%)	32 (25.6)	68 (55.3)	202 (72.7)	303 (60.2)	137 (46.4)	54 (30.3)
95%CI of %	(18.2, 34.2)	(46.1, 64.3)	(67.0, 77.8)	(55.8, 64.5)	(40.6, 52.3)	(23.7, 37.7)
12 weeks						
N1	115	120	259	467	268	169
Responder - n (%)	35 (30.4)	79 (65.8)	202 (78.0)	321 (68.7)	137 (51.1)	60 (35.5)
95%CI of %	(22.2, 39.7)	(56.6, 74.2)	(72.4, 82.9)	(64.3, 72.9)	(45.0, 57.2)	(28.3, 43.2)
24 weeks						
N1	77	113	202	347	222	141
Responder - n (%)	33 (42.9)	84 (74.3)	156 (77.2)	259 (74.6)	140 (63.1)	71 (50.4)
95%CI of %	(31.6, 54.6)	(65.3, 82.1)	(70.8, 82.8)	(69.7, 79.1)	(56.3, 69.4)	(41.8, 58.9)
36 weeks						
N1	11	104	45	124	103	76
Responder - n (%)	6 (54.5)	74 (71.2)	27 (60.0)	81 (65.3)	60 (58.3)	41 (53.9)
95%CI of %	(23.4, 83.3)	(61.4, 79.6)	(44.3, 74.3)	(56.3, 73.6)	(48.1, 67.9)	(42.1, 65.5)

CI = confidence interval; n = responder; N = number of subjects who qualified for rescue; N1 = number of subjects who qualified for rescue and had a valid measurement value at the specified week; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; % = n/N1 *100
Treatment groups are defined as planned treatment for maintenance/rescue phases.

20120102 試験では、導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 にプラセボ群に再割付けされた被験者では、sPGA success の割合は Week 18 には 50%以下に低下し、Week 52 には 0%であった（図 2.7.3.3.2.1.2.1-1）。一方、Week 12 に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者では Week 52 における sPGA success の割合は 83.1%であった（図 2.7.3.3.2.1.2.1-1）。また、導

入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 にプラセボ群に再割付けされた被験者では、sPGA success の割合は Week 16 には 50%以下に低下し、Week 52 には 5.1%であった（図 2.7.3.3.2.1.2.1-1）。一方、Week 12 に 140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者では Week 52 における sPGA success の割合は 70.2%であった（図 2.7.3.3.2.1.2.1-1）。当該試験では、Week 16 以降 Week 52 までに sPGA≥3 に増悪した被験者では、導入期の KHK4827 投与量を再投与することとした（導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合は 210 mg Q2W）。210 mg Q2W 再投与群及び 140 mg Q2W 再投与群では、sPGA success の割合は再投与開始後に急激に上昇し、2 週後に約 30%前後、4 週後に約 70%となり、12 週後にはそれぞれ 80.0%及び 72.7%であった（図 2.7.3.3.2.1.2.1-1）。

20120103 試験及び 20120104 試験では、Week 52 以降の長期投与期を実施中であり、予備解析では Week 96 まで投与が継続されており、210 mg Q2W 群における sPGA success の割合は、Week 52 で 97.9%、Week 72 で 95.9%であった（5.3.5.3-2 Table 14-4.1.24）。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験で、Week 12 に導入期より低用量又は低投与頻度の投与群に再割付けされ、Week 12~24 に PASI スコアがベースラインの 125%以上に上昇した場合を「リバウンド」と定義した。Week 12 に導入期より低用量又は低投与頻度の投与群に再割付けされた被験者において、Week 13~24 に 23 名（1.5%）でリバウンドが発現した。このうち、リバウンドが発現した被験者が最も多かったのは 140 mg Q2W 群に割り付けられ、140 mg Q8W 群に再割付けされた被験者であり、7 名（4.2%）に発現した（2.7.4）。

海外第 II 相二重盲検比較試験（20090062 試験）の継続長期投与試験である 20090403 試験では、Week 192 まで安定した有効性が認められ、Week 192 での PASI 75/90/100 反応割合（Observed）はそれぞれ 90%超、80%超、50%超であった（5.3.5.2-2）。

国内第 II 相二重盲検比較試験（4827-002 試験）の継続長期投与試験である 4827-003 試験では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で PASI スコア改善率、PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇し、210 mg Q2W 群では Week 52 まで高値で推移した。更に、Week 52 及び最終評価時点の比較において、140 mg Q2W 群では両者に差が認められたが、210 mg Q2W 群ではほとんど差が認められなかった（5.3.5.2-1）。

抗 KHK4827 結合抗体産生による KHK4827 の有効性の減弱は認められなかった。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験で KHK4827 が投与された 4461 名のうち 122 名（2.7%）の検体（試験中のいずれかの検体）で、抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、いずれも中和抗体は陰性であった。KHK4827 投与開始後の検体では、107 名（2.5%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。そのうち 58 名（1.4%）では、投与期間中に一過性に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった。Week 12 に抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群で 60.0%（5 名中 3 名）、140 mg Q2W 群で 64.3%（14 名中 9 名）であった（5.3.5.3-2 Table 14-4.1.14.114）。また、Week 52 に抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群で 50.0%（14 名中 7 名）、140 mg Q8W 群で 8.3%（12 名中 1 名）、140 mg Q4W 群で 0%（8 名中 0 名）、140 mg Q2W 群で 23.8%（21 名中 5 名）であった（5.3.5.3-2 Table 14-4.1.151.314）。

また、4827-003 試験では 140 mg Q2W 群の 73 名中 2 名（2.7%）で、KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、いずれも中和抗体は陰性であった。210 mg Q2W 群の 72 名では抗 KHK4827 結合抗体は発現しなかった。なお、移行前の 4827-002 試験では抗 KHK4827

結合抗体陽性被験者は 1 名も認められていない。4827-003 試験の 140 mg Q2W 群の 1 名では、Week 4 に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった。当該被験者は、4827-002 試験から継続して 140 mg Q2W での投与を継続していたが、有効性が認められなかったため、被験者の申し出により Week 10 に治験を中止した。当該被験者では、4827-003 試験開始時の Week 0 の sPGA は 4 で、Week 4、8 及び中止時は 5 であった。他の 1 名では、Week 12、Week 24、Week 36 に抗 KHK4827 結合抗体が陽性であったが、Week 52 には陰性であった。当該被験者では、Week 0~16 は sPGA は 0 又は 1 で推移し、Week 20 以降は 2、Week 48 及び Week 52 は 3 であった（5.3.5.2-1）。

以上のように、海外臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、20090403 試験）及び国内 4827-003 試験の結果から、KHK4827 を長期間投与した際の局面型皮疹を有する乾癬に対する有効性が示された。また、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.3.5.2 関節症性乾癬

関節症性乾癬に対し、KHK4827 を長期投与した際の有効性は2.7.3.3.2.2.2に記載した。20101227 試験で、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合はそれぞれ 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した（表 2.7.3.3.2.2.2-1）。また、ACR 構成項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率）、CDAI スコア、DAS28 スコアでは、いずれの評価でも Week 24 と同様の値が持続した。

国内第 II 相二重盲検比較試験（4827-002 試験）の継続長期投与試験である 4827-003 試験では、ACR 20/50/70 の達成被験者数は、4827-002 試験からの移行（Week 0）後も増加し、Week 52 における ACR 20/50/70 の達成被験者割合は 140 mg Q2W 群でそれぞれ 60.0%、20.0%、20.0%、210 mg Q2W 群でそれぞれ 75.0%、62.5%、62.5%であった（表 2.7.3.3.2.2.2-2）。これらのことから、少数例での評価ではあるものの、関節症状に対する改善効果が持続することが示された。

20101227 試験では、治験薬投与後データカットオフ日までの検体で、167 名中 2 名（1.2%）で抗 KHK4827 結合抗体陽性が認められたが、KHK4827 中和抗体は陰性であった（5.3.5.1-8）。4827-003 試験では、KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった 73 名中 2 名（2.7%）のうち 1 名が関節症性乾癬の患者であった。140 mg Q2W 群で、Week 4 に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、中和抗体は陰性であった。当該被験者では有効性が認められなかったため、被験者の申し出により Week 10 に治験を中止した（5.3.5.2-1）。20101227 試験及び 4827-003 試験では抗体陽性率が低かったことから、抗 KHK4827 結合抗体産生による KHK4827 の有効性への影響は検討できなかった。

以上のように、海外 20101227 試験及び国内 4827-003 試験の結果から、KHK4827 を長期間投与した際の関節症性乾癬に対する有効性が示され、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.3.5.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対し、KHK4827 を長期投与した際の有効性は2.7.3.3.2.3に記載した。4827-004 試験では、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に KHK4827 140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W で投与したとき、早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで持続した。また、膿疱性乾癬患者で 140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。乾癬性紅皮症患者では、Week 52 までの長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、両疾患において、治験期間中の PRO 評価項目（SF-36、DLQI、PDI）の改善が認められた。DLQI responder の割合は、膿疱性乾癬で Week 36 以降 80%超で推移し、最終評価時点では 71.4%、乾癬性紅皮症では Week 4 以降 87.5~100.0%と高値で推移し、最終評価時点では 88.9%であった。これらのことから、少数例での評価ではあるものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の全身症状に対しての効果が持続することが示された。

4827-004 試験では、膿疱性乾癬患者で 12 名中 1 名（8.3%）に 1 時点（Week 24）で抗 KHK4827 結合抗体陽性が認められたが、KHK4827 中和抗体は陰性であった。当該被験者の Week 24 の全般改善度は「改善」で、Week 24 以降は「改善」～「寛解」であり、効果の減弱はなかった。乾癬性紅皮症患者では抗 KHK4827 結合抗体陽性は認められなかった（5.3.5.2-4）。本治験における抗 KHK4827 結合抗体陽性被験者は 1 名であり、抗 KHK4827 結合抗体産生による KHK4827 の有効性への影響は検討できなかった。

以上のように、国内 4827-004 試験の結果から、KHK4827 を長期間投与した際の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性が示され、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.3.6 付録

表2.7.3.6-1 人口統計学的特性（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo (N = 844)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 1458)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 1458)	KHK4827 All (N = 2916)	Total (N = 3760)
Sex - n (%)					
Male	588 (69.7)	1012 (69.4)	1013 (69.5)	2025 (69.4)	2613 (69.5)
Female	256 (30.3)	446 (30.6)	445 (30.5)	891 (30.6)	1147 (30.5)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	2 (0.2)	6 (0.4)	7 (0.5)	13 (0.4)	15 (0.4)
Asian	29 (3.4)	62 (4.3)	49 (3.4)	111 (3.8)	140 (3.7)
Black	26 (3.1)	43 (2.9)	39 (2.7)	82 (2.8)	108 (2.9)
Multiple	1 (0.1)	2 (0.1)	7 (0.5)	9 (0.3)	10 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.4)	8 (0.5)	10 (0.7)	18 (0.6)	21 (0.6)
White	769 (91.1)	1322 (90.7)	1319 (90.5)	2641 (90.6)	3410 (90.7)
Other	14 (1.7)	15 (1.0)	27 (1.9)	42 (1.4)	56 (1.5)
Age (years)					
Mean (SD)	44.7 (12.9)	44.8 (13.0)	45.1 (12.9)	45.0 (12.9)	44.9 (12.9)
Min, Max	18, 86	18, 75	18, 75	18, 75	18, 86
Age Group - n (%)					
< 65 years	791 (93.7)	1360 (93.3)	1369 (93.9)	2729 (93.6)	3520 (93.6)
≥ 65 years	53 (6.3)	98 (6.7)	89 (6.1)	187 (6.4)	240 (6.4)

N = number of subjects randomized; Min, Max = minimum, maximum; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; % = n/N *100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

表2.7.3.6-2 他の基準値の特性（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

	Placebo (N = 844)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 1458)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 1458)	KHK4827 All (N = 2916)	Total (N = 3760)
Weight (kg)					
n	844	1458	1458	2916	3760
Mean (SD)	90.18 (22.05)	90.39 (21.59)	90.72 (23.06)	90.56 (22.33)	90.47 (22.27)
Weight group - n (%)					
≤ 100 kg	608 (72.0)	1044 (71.6)	1042 (71.5)	2086 (71.5)	2694 (71.6)
> 100 kg	236 (28.0)	414 (28.4)	416 (28.5)	830 (28.5)	1066 (28.4)
BMI (kg/m^2)					
n	842	1456	1458	2914	3756
Mean (SD)	30.20 (6.79)	30.37 (7.03)	30.50 (7.34)	30.44 (7.19)	30.38 (7.10)
Psoriatic arthritis - n (%)					
No	671 (79.5)	1139 (78.1)	1159 (79.5)	2298 (78.8)	2969 (79.0)
Yes	173 (20.5)	319 (21.9)	299 (20.5)	618 (21.2)	791 (21.0)
Disease duration of psoriasis (years)					
n	844	1458	1457	2915	3759
Mean (SD)	18.5 (12.0)	18.1 (11.9)	18.7 (12.4)	18.4 (12.2)	18.4 (12.1)
PASI					
n	844	1458	1458	2916	3760
Mean (SD)	20.10 (8.25)	20.23 (8.22)	20.20 (8.03)	20.21 (8.12)	20.19 (8.15)
Psoriasis BSA involvement (%)					
n	844	1458	1458	2916	3760
Mean (SD)	27.55 (17.14)	27.79 (17.76)	26.84 (16.77)	27.31 (17.28)	27.37 (17.25)
sPGA - n (%)					
0 (clear) 1 or 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	473 (56.0)	899 (61.7)	810 (55.6)	1709 (58.6)	2182 (58.0)
4	324 (38.4)	489 (33.5)	567 (38.9)	1056 (36.2)	1380 (36.7)
5 (very severe)	47 (5.6)	70 (4.8)	81 (5.6)	151 (5.2)	198 (5.3)
NAPSI					
n	261	467	472	939	1200
Mean (SD)	9.5 (3.4)	9.6 (3.9)	9.5 (4.0)	9.6 (3.9)	9.6 (3.8)
PSI total score weekly average					
n	790	1357	1368	2725	3515
Mean (SD)	18.8 (6.9)	18.7 (7.1)	18.7 (7.0)	18.7 (7.0)	18.7 (7.0)
DLQI					
n	814	1420	1418	2838	3652
Mean (SD)	14.4 (6.8)	14.5 (7.3)	14.5 (7.2)	14.5 (7.2)	14.5 (7.1)

BMI = body mass index; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of subjects randomized; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N * 100

Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

表2.7.3.6-3 乾癬に対する前治療歴の要約（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期プラセボ比較解析対象集団）

Category Subcategory	Placebo (N = 844) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 1458) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 1458) n (%)	KHK4827 All (N = 2916) n (%)	Total (N = 3760) n (%)
Had prior psoriasis therapy	765 (90.6)	1321 (90.6)	1300 (89.2)	2621 (89.9)	3386 (90.1)
Had prior systemic therapy or phototherapy	618 (73.2)	1083 (74.3)	1070 (73.4)	2153 (73.8)	2771 (73.7)
Had prior systemic therapy	508 (60.2)	856 (58.7)	866 (59.4)	1722 (59.1)	2230 (59.3)
Had prior biologic therapy	267 (31.6)	438 (30.0)	439 (30.1)	877 (30.1)	1144 (30.4)
Anti-TNF biologics	222 (26.3)	361 (24.8)	379 (26.0)	740 (25.4)	962 (25.6)
Abatacept	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Alefacept	2 (0.2)	14 (1.0)	13 (0.9)	27 (0.9)	29 (0.8)
Briakinumab	26 (3.1)	37 (2.5)	35 (2.4)	72 (2.5)	98 (2.6)
Efalizumab	19 (2.3)	33 (2.3)	37 (2.5)	70 (2.4)	89 (2.4)
Monoclonal antibodies	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Ustekinumab	38 (4.5)	40 (2.7)	46 (3.2)	86 (2.9)	124 (3.3)
Investigational drug	22 (2.6)	50 (3.4)	39 (2.7)	89 (3.1)	111 (3.0)
Had prior failure of biologic for psoriasis	105 (12.4)	181 (12.4)	194 (13.3)	375 (12.9)	480 (12.8)
Had prior phototherapy use	397 (47.0)	691 (47.4)	682 (46.8)	1373 (47.1)	1770 (47.1)
PUVA	173 (20.5)	278 (19.1)	287 (19.7)	565 (19.4)	738 (19.6)
UVA	38 (4.5)	71 (4.9)	72 (4.9)	143 (4.9)	181 (4.8)
UVB	275 (32.6)	457 (31.3)	468 (32.1)	925 (31.7)	1200 (31.9)
Unknown	3 (0.4)	2 (0.1)	4 (0.3)	6 (0.2)	9 (0.2)
Had prior topical use (any)	674 (79.9)	1183 (81.1)	1146 (78.6)	2329 (79.9)	3003 (79.9)
Had prior topical use (steroids)	563 (66.7)	1002 (68.7)	981 (67.3)	1983 (68.0)	2546 (67.7)
Prior topical use (non-steroids)					
Vitamin D analogs	181 (21.4)	320 (21.9)	310 (21.3)	630 (21.6)	811 (21.6)
Anthralin	113 (13.4)	222 (15.2)	225 (15.4)	447 (15.3)	560 (14.9)
Tar compounds	78 (9.2)	164 (11.2)	160 (11.0)	324 (11.1)	402 (10.7)
Calcineurin inhibitors	30 (3.6)	58 (4.0)	83 (5.7)	141 (4.8)	171 (4.5)
Prior topical use (vitamin D analogs and topical steroids)	197 (23.3)	342 (23.5)	339 (23.3)	681 (23.4)	878 (23.4)

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; N = number of subjects randomized; PUVA = psoralen + ultraviolet A; Q2W = every 2 weeks; UVA = ultraviolet A; UVB = ultraviolet B; % = n/N * 100

Note: The subcategories within each category are not mutually exclusive. Subjects are only counted once within each subcategory. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

表2.7.3.6-4 人口統計学的特性（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）

	Ustekinumab (N = 613)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 1239)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 1236)	KHK4827 All (N = 2475)	Total (N = 3088)
Sex - n (%)					
Male	417 (68.0)	850 (68.6)	852 (68.9)	1702 (68.8)	2119 (68.6)
Female	196 (32.0)	389 (31.4)	384 (31.1)	773 (31.2)	969 (31.4)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	2 (0.3)	5 (0.4)	6 (0.5)	11 (0.4)	13 (0.4)
Asian	24 (3.9)	52 (4.2)	39 (3.2)	91 (3.7)	115 (3.7)
Black	20 (3.3)	35 (2.8)	36 (2.9)	71 (2.9)	91 (2.9)
Multiple	3 (0.5)	2 (0.2)	7 (0.6)	9 (0.4)	12 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	7 (0.6)	8 (0.6)	15 (0.6)	16 (0.5)
White	551 (89.9)	1126 (90.9)	1116 (90.3)	2242 (90.6)	2793 (90.4)
Other	12 (2.0)	12 (1.0)	24 (1.9)	36 (1.5)	48 (1.6)
Age (Years)					
Mean (SD)	45.1 (13.1)	44.7 (12.9)	44.8 (13.0)	44.8 (13.0)	44.8 (13.0)
Min, Max	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75
Age Group - n (%)					
< 65 years	571 (93.1)	1161 (93.7)	1163 (94.1)	2324 (93.9)	2895 (93.8)
≥ 65 years	42 (6.9)	78 (6.3)	73 (5.9)	151 (6.1)	193 (6.3)

N = number of subjects randomized; Min, Max = minimum, maximum; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; % = n/N *100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

表2.7.3.6-5 他の基準値の特性（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）

	Ustekinumab (N = 613)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 1239)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 1236)	KHK4827 All (N = 2475)	Total (N = 3088)
Weight (kg)					
n	613	1239	1236	2475	3088
Mean (SD)	90.72 (22.84)	90.36 (21.62)	90.61 (23.02)	90.48 (22.32)	90.53 (22.42)
Weight group - n (%)					
≤ 100 kg	441 (71.9)	888 (71.7)	886 (71.7)	1774 (71.7)	2215 (71.7)
> 100 kg	172 (28.1)	351 (28.3)	350 (28.3)	701 (28.3)	873 (28.3)
BMI (kg/m^2)					
n	610	1238	1236	2474	3084
Mean (SD)	30.52 (6.94)	30.35 (7.04)	30.41 (7.28)	30.38 (7.16)	30.41 (7.12)
Psoriatic arthritis - n (%)					
No	499 (81.4)	980 (79.1)	995 (80.5)	1975 (79.8)	2474 (80.1)
Yes	114 (18.6)	259 (20.9)	241 (19.5)	500 (20.2)	614 (19.9)
Disease duration of psoriasis (years)					
N	613	1239	1235	2474	3087
Mean (SD)	18.5 (12.2)	17.9 (11.8)	18.4 (12.2)	18.1 (12.0)	18.2 (12.0)
PASI					
N	613	1239	1236	2475	3088
Mean (SD)	20.05 (8.35)	20.28 (8.35)	20.34 (8.26)	20.31 (8.30)	20.26 (8.31)
Psoriasis BSA involvement (%)					
N	613	1239	1236	2475	3088
Mean (SD)	27.59 (18.47)	27.85 (17.88)	27.16 (17.01)	27.51 (17.45)	27.52 (17.66)
sPGA - n (%)					
0 (clear), 1, or 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	345 (56.3)	770 (62.1)	689 (55.7)	1459 (58.9)	1804 (58.4)
4	235 (38.3)	409 (33.0)	480 (38.8)	889 (35.9)	1124 (36.4)
5 (very severe)	33 (5.4)	60 (4.8)	67 (5.4)	127 (5.1)	160 (5.2)
NAPSI					
N	183	401	410	811	994
Mean (SD)	9.9 (3.6)	9.6 (3.9)	9.6 (4.0)	9.6 (3.9)	9.7 (3.9)
PSI total score weekly average					
N	578	1147	1159	2306	2884
Mean (SD)	18.8 (6.9)	18.5 (7.1)	18.7 (7.0)	18.6 (7.0)	18.6 (7.0)
DLQI					
N	597	1204	1197	2401	2998
Mean (SD)	14.9 (7.3)	14.5 (7.2)	14.6 (7.1)	14.5 (7.2)	14.6 (7.2)

BMI = body mass index; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of subjects randomized; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSI = Psoriasis Symptom Inventory; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; sPGA = static Physician's Global Assessment; % = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

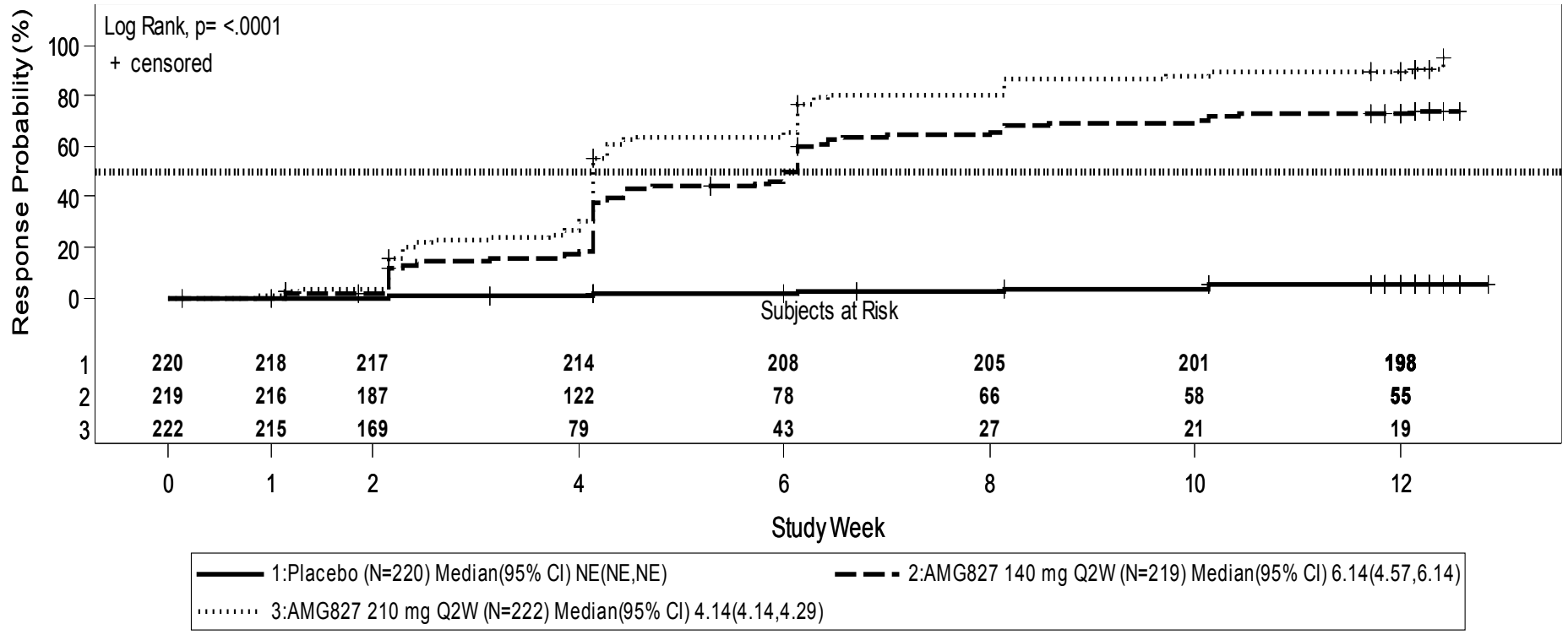
表2.7.3.6-6 乾癬に対する前治療歴の要約（20120103 試験、20120104 試験併合解析；導入期ウステキヌマブ比較解析対象集団）

Category Subcategory	Ustekinumab (N = 613) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 1239) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 1236) n (%)	KHK4827 All (N = 2475) n (%)	Total (N = 3088) n (%)
Had prior psoriasis therapy	555 (90.5)	1117 (90.2)	1097 (88.8)	2214 (89.5)	2769 (89.7)
Had prior systemic therapy or phototherapy	445 (72.6)	910 (73.4)	891 (72.1)	1801 (72.8)	2246 (72.7)
Had prior systemic therapy	355 (57.9)	709 (57.2)	710 (57.4)	1419 (57.3)	1174 (57.4)
Had prior biologic therapy	159 (25.9)	339 (27.4)	334 (27.0)	673 (27.2)	832 (26.9)
Anti-TNF biologics	140 (22.8)	285 (23.0)	296 (23.9)	581 (23.5)	721 (23.3)
Abatacept	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
Alefacept	2 (0.3)	10 (0.8)	11 (0.9)	21 (0.8)	23 (0.7)
Briakinumab	10 (1.6)	30 (2.4)	23 (1.9)	53 (2.1)	63 (2.0)
Efalizumab	6 (1.0)	23 (1.9)	23 (1.9)	46 (1.9)	52 (1.7)
Ustekinumab	6 (1.0)	2 (0.2)	6 (0.5)	8 (0.3)	14 (0.5)
Investigational drug	15 (2.4)	35 (2.8)	22 (1.8)	57 (2.3)	72 (2.3)
Had prior failure of biologic for psoriasis	62 (10.1)	144 (11.6)	150 (12.1)	294 (11.9)	356 (11.5)
Had prior phototherapy use	288 (47.0)	578 (46.7)	570 (46.1)	1148 (46.4)	1436 (46.5)
PUVA	111 (18.1)	231 (18.6)	233 (18.9)	464 (18.7)	575 (18.6)
UVA	26 (4.2)	59 (4.8)	61 (4.9)	120 (4.8)	146 (4.7)
UVB	193 (31.5)	386 (31.2)	392 (31.7)	778 (31.4)	971 (31.4)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)
Had prior topical use (any)	497 (81.1)	1007 (81.3)	973 (78.7)	1980 (80.0)	2477 (80.2)
Had prior topical use (steroids)	422 (68.8)	861 (69.5)	836 (67.6)	1697 (68.6)	2119 (68.6)
Prior topical use (non-steroids)					
Vitamin D analogs	140 (22.8)	248 (20.0)	259 (21.0)	507 (20.5)	647 (21.0)
Anthralin	86 (14.0)	187 (15.1)	187 (15.1)	374 (15.1)	460 (14.9)
Tar compounds	82 (13.4)	153 (12.3)	143 (11.6)	296 (12.0)	378 (12.2)
Calcineurin inhibitors	30 (4.9)	51 (4.1)	71 (5.7)	122 (4.9)	152 (4.9)
Prior topical use (vitamin D analogs and topical steroids)	128 (20.9)	285 (23.0)	275 (22.2)	560 (22.6)	688 (22.3)

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; N = number of subjects randomized; PUVA = psoralen + ultraviolet A; Q2W = every 2 weeks; UVA = ultraviolet A; UVB = ultraviolet B; % = n/N * 100

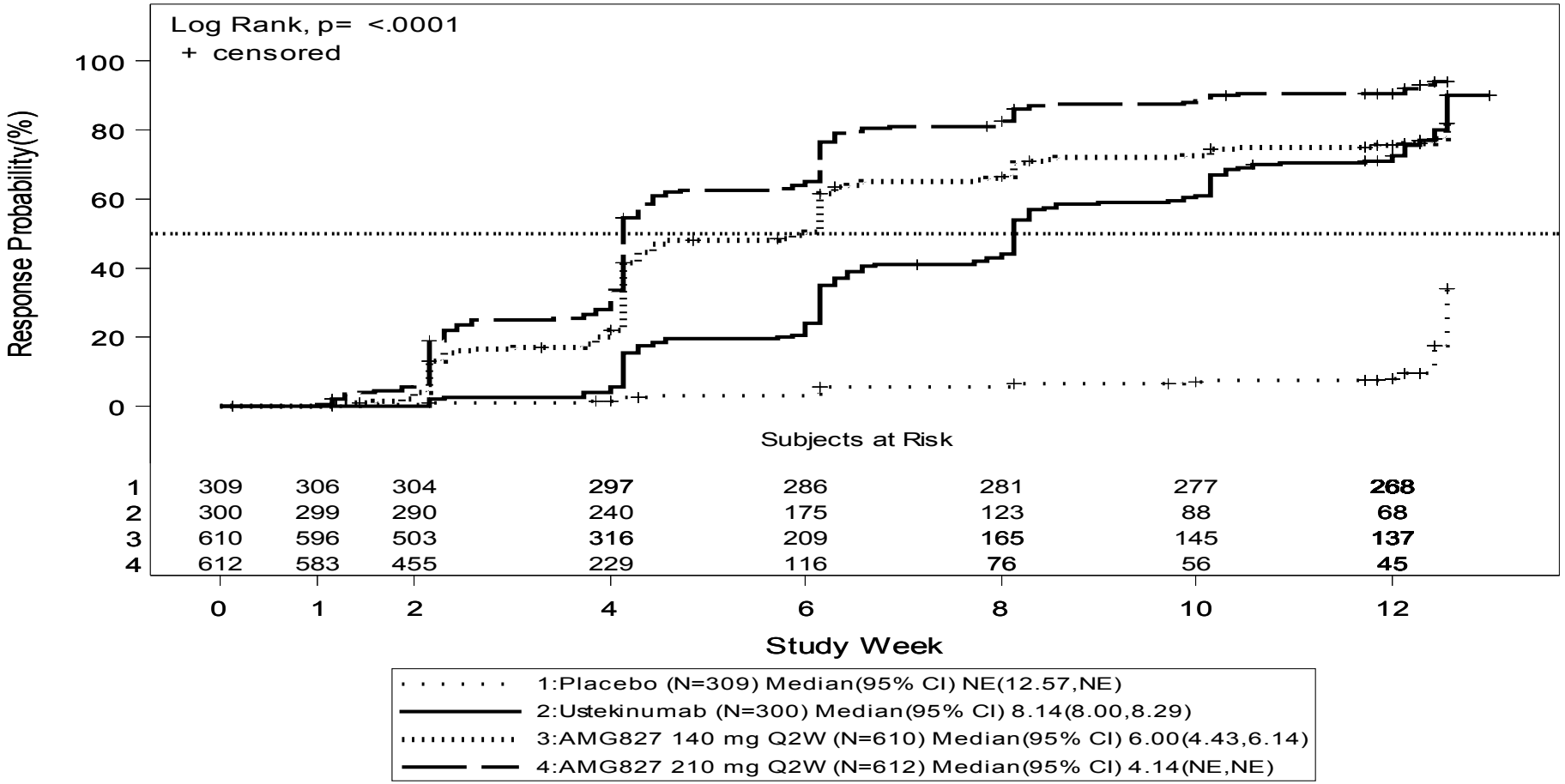
Note: The subcategories within each category are not mutually exclusive. Subjects are only counted once within each subcategory. Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.7.3.6-1　導入期における PASI 75 反応達成被験者割合の推移（Kaplan Meier 法）（20120102 試験；FAS）



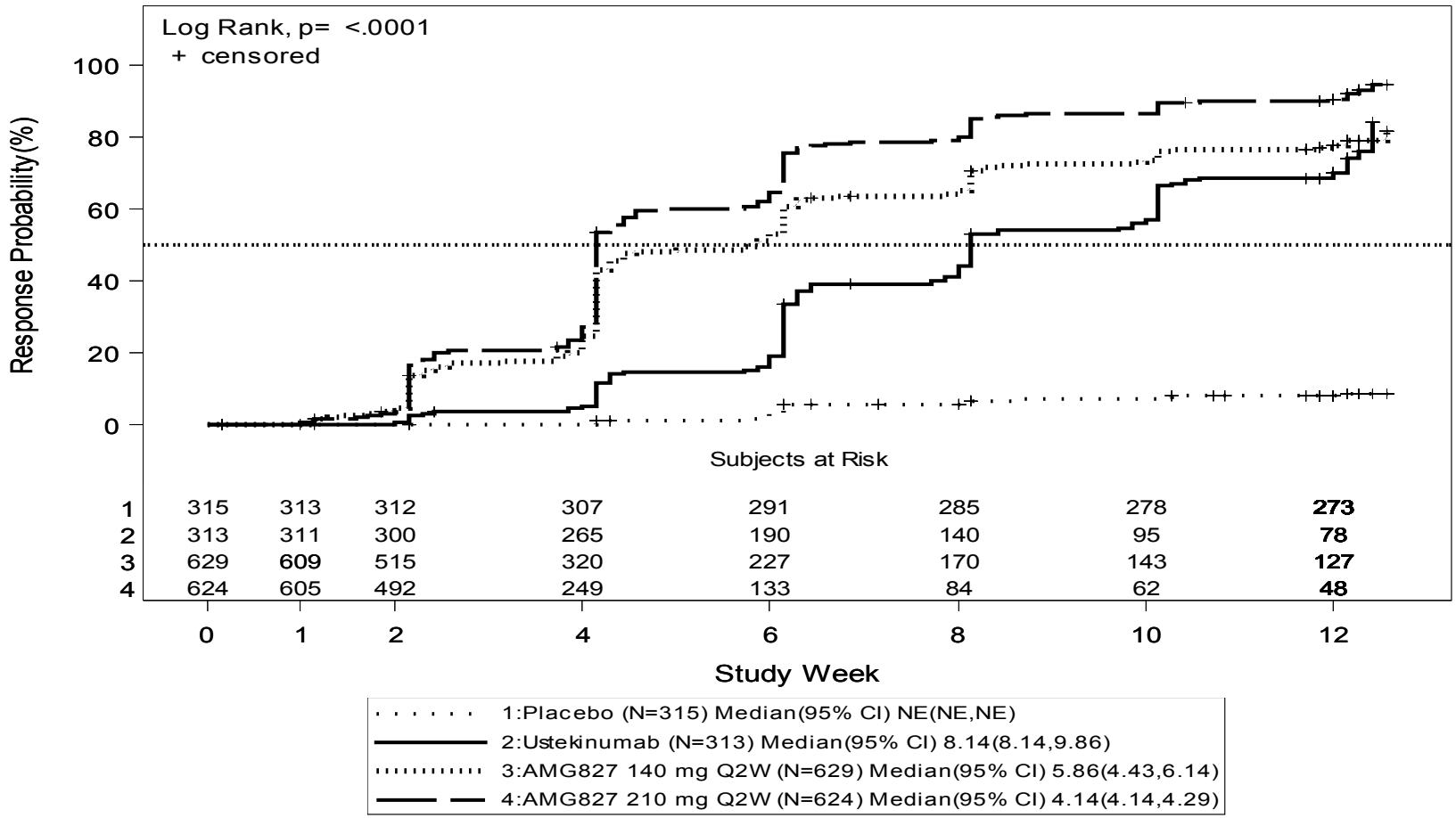
AMG827 =KHK4827; CI=Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; N = Number of subjects in the analysis set; NE=not estimable
P-value is based on log-rank test adjusted for baseline body weight (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, and baseline PASI score (≤ median, > median)
Subjects are considered at risk if they have not had a PASI 75 response or been censored prior to the specified visit week
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

図2.7.3.6-2　導入期における PASI 75 反応達成被験者割合の推移（Kaplan Meier 法）（20120103 試験；FAS）



AMG827 =KHK4827; CI = Confidence Interval; N = Number of subjects randomized; NE = not estimable
P-value is based on log-rank test adjusted for baseline body weight (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, and baseline PASI score (≤ median, > median)
Subjects are considered at risk if they have not had a PASI 75 response or been censored prior to the specified visit week
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

図2.7.3.6-3　導入期における PASI 75 反応達成被験者割合の推移（Kaplan Meier 法）（20120104 試験；FAS）



AMG827 = KHK4827; CI = Confidence Interval; N = Number of subjects randomized; NE = not estimable
P-value is based on log-rank test adjusted for baseline body weight (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biologic use (yes, no), geographic region, and baseline PASI score (≤ median, > median)
Subjects are considered at risk if they have not had a PASI 75 response or been censored prior to the specified visit week
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.3.6-7 膿疱性乾癬患者における全般改善度と他の評価項目の推移

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
AK-02	全般改善度		不変	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	19.2	16	9.2	2.2	2.6	1.3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	16.7	52.1	88.5	86.5	93.2	96.9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	膿疱の程度スコア	7	5	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PSSI スコア	10						2			0			0				0	
	NAPSI スコア																		
FO-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解					寛解
	PASI スコア	7.2	1.2	0.9	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0					0
	PASI 改善率	0	83.3	87.5	95.8	95.8	100	100	100	100	100	100	100	100					100
	膿疱の程度スコア	4	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0					0
	PSSI スコア	2						0			0			0					0
	NAPSI スコア																		
HO-01	全般改善度		不変	不変	不変	不変	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	不変	改善	改善	寛解	
	PASI スコア	1.2	1.2	0.8	0.7	0.8	0.6	0.6	0.2	0.2	0.2	0.4	0	0	0.2	0	0	0	
	PASI 改善率	0	0	33.3	41.7	33.3	50	50	83.3	83.3	83.3	66.7	100	100	83.3	100	100	100	
	膿疱の程度スコア	2	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	
	PSSI スコア																		
	NAPSI スコア																		
HO-02	全般改善度		不変	悪化	不変	不変	悪化	悪化	不変	不変	悪化	悪化							悪化
	PASI スコア	9.2	8.2	9	9	9.8	11.4	11.8	10.1	9.8	13.7	17							17
	PASI 改善率	0	10.9	2.2	2.2	-6.5	-23.9	-28.3	-9.8	-6.5	-48.9	-84.8							-84.8
	膿疱の程度スコア	5	5	4	5	3	3	3	3	3	2	5							5
	PSSI スコア	6						4			0								8
	NAPSI スコア																		
JI-03	全般改善度		改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解		寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	30.4	5.4	0.4	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	82.2	98.7	100	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100	100	100	
	膿疱の程度スコア	5	2	1	0	0	0	0	0	1		0	0	0	0	0	0	0	
	PSSI スコア	32						0						0				0	
	NAPSI スコア																		
KZ-01	全般改善度		改善	改善	改善	寛解	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	
	PASI スコア	18.5	2.5	1.1	1.1	0	1.2	2.2	7.5	20.6	5.8	2.7	1	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	
	PASI 改善率	0	86.5	94.1	94.1	100	93.5	88.1	59.5	-11.4	68.6	85.4	94.6	98.9	98.9	98.9	97.8	97.8	
	膿疱の程度スコア	6	1	1	1	1	1	1	3	6	1	1	1	2	1	1	2	1	
	PSSI スコア	40						0			20			2				1	
	NAPSI スコア	4						0			0			2				2	

表2.7.3.6-7 膿疱性乾癬患者における全般改善度と他の評価項目の推移（続き）

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
MZ-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	4.8	1.3	0	0.6	0.6	0	0.6	0	0	0.9	0.3	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	72.9	100	87.5	87.5	100	87.5	100	100	81.3	93.8	100	100	100	100	100	100	
	膿疱の程度スコア	3	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	
	PSSI スコア																		
	NAPSI スコア																		
SR-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	15.2	12.8	7.9	5.8	3	1.7	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	15.8	48	61.8	80.3	88.8	89.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	膿疱の程度スコア	4	4	4	3	3	4	3	1	1	0	0	-	0	0	0	1	0	
	PSSI スコア																		
	NAPSI スコア																		
TH-01	全般改善度		改善		改善	改善	改善	不変	寛解	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	42.9	6.3		9.6	18.2	24.8	27.6	0	0.4	0.6	0.6	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	85.3		77.6	57.6	42.2	35.7	100	99.1	98.6	98.6	100	100	100	100	100	100	
	膿疱の程度スコア	10	5		4	6	6	9	2	3	3	3	2	1	2	1	2	1	
	PSSI スコア	24						6			0			0				0	
	NAPSI スコア	7						4			2			0				0	
TI-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	
	PASI スコア	4.5	4.2	3.4	2.8	3.1	2.2	3.3	1.7	2.9	2.3	2.9	1.9	2.1	1.2	1.6	2.1	2.7	
	PASI 改善率	0	6.7	24.4	37.8	31.1	51.1	26.7	62.2	35.6	48.9	35.6	57.8	53.3	73.3	64.4	53.3	40	
	膿疱の程度スコア	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	PSSI スコア	18						10			3			0				0	
	NAPSI スコア	22						16			12			6				0	
YG-01	全般改善度		改善	不変	悪化	悪化	改善	改善	改善	改善	改善	改善	悪化	不変	改善	改善	改善	改善	
	PASI スコア	18.8	5.2	18.8	26.4	25.8	16.3	14.6	3.4	6.1	11.1	11.6	48	21.9	11.5	2.6	2.6	1.8	
	PASI 改善率	0	72.3	0	-40.4	-37.2	13.3	22.3	81.9	67.6	41	38.3	-155.3	-16.5	38.8	86.2	86.2	90.4	
	膿疱の程度スコア	3	1	5	4	4	3	3	2	3	3	2	13	6	2	1	1	1	
	PSSI スコア	12						4			2			4				1	
	NAPSI スコア	10						8			8			8				8	
YS-01	全般改善度		改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	改善	
	PASI スコア	8.2	2.3	1	0.2	0	0	0	0.8	0.5	1.5	0.9	0.8	0	0	0	0	0.1	
	PASI 改善率	0	72	87.8	97.6	100	100	100	90.2	93.9	81.7	89	90.2	100	100	100	100	98.8	
	膿疱の程度スコア	2	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	0	0	0	1	
	PSSI スコア	6						0			1			0				1	
	NAPSI スコア																		

表2.7.3.6-8 乾癬性紅皮症患者における全般改善度と他の評価項目の推移

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
AK-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善										改善
	PASI スコア	43	19.5	20	12.3	11.4	7.8	7.8	18.5										18.5
	PASI 改善率	0	54.7	53.5	71.4	73.5	81.9	81.9	57										57
	sPGA スコア	5	4	4	3	3	2	2	3										3
	BSA	80	70	70	50	50	19	15	25										25
	PSSI スコア	40						4											8
	NAPSI スコア																		
GF-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	22.4	14.7	17.9	10.2	8.4	5.6	4.5	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	34.4	20.1	54.5	62.5	75	79.9	92.9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	sPGA スコア	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	BSA	90	60	50	40	40	35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PSSI スコア	15						0			0			0				0	
	NAPSI スコア																		
HI-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善									寛解
	PASI スコア	41.3	7.9	6.6	2.2	0.9	0.9	0.3	0.2	0.5									0
	PASI 改善率	0	80.9	84	94.7	97.8	97.8	99.3	99.5	98.8									100
	sPGA スコア	5	3	2	1	1	1	0	0	0									0
	BSA	85	50	40	8	10	10	1	1	2									0
	PSSI スコア	2						3											0
	NAPSI スコア	6						3											0
IB-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	
	PASI スコア	23.1	8	5.8	4.8	3.6	3.5	2.6	2.3	1.9	1.9	3.5	4.9	4.9	4.9	7.3	5.5	13.5	
	PASI 改善率	0	65.4	74.9	79.2	84.4	84.8	88.7	90	91.8	91.8	84.8	78.8	78.8	78.8	68.4	76.2	41.6	
	sPGA スコア	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
	BSA	80	58	48	33	56	54	33	24	13	13	13	15	15	15	15	16	27	
	PSSI スコア	16						1			1			1				10	
	NAPSI スコア																		
JI-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	
	PASI スコア	47.2	21	10	4.1	2.9	2	6.2	9.8	24.3	14.8	10.4	2.2	2.2	1.6	1.6	0	0	
	PASI 改善率	0	55.5	78.8	91.3	93.9	95.8	86.9	79.2	48.5	68.6	78	95.3	95.3	96.6	96.6	100	100	
	sPGA スコア	5	4	4	3	3	3	4	4	4	2	2	1	1	1	1	0	0	
	BSA	88	84	29	25	25	20	20	25	35	35	25	8	8	5	5	0	0	
	PSSI スコア	40						2			10			0				0	
	NAPSI スコア	3						1			0			1				0	

表2.7.3.6-8 乾癬性紅皮症患者における全般改善度と他の評価項目の推移（続き）

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
JI-02	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解		寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	48	9	3.8	3.8	1.8	1.8	0.6	0	0	0	0	0	0		0	0	0	
	PASI 改善率	0	81.3	92.1	92.1	96.3	96.3	98.8	100	100	100	100	100	100		100	100	100	
	sPGA スコア	5	3	2	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0		0	0	0	
	BSA	90	60	20	20	15	15	6	0	0	0	0	0	0		0	0		
	PSSI スコア	48						0			0			0				0	
	NAPSI スコア	2						0			0			0				0	
JU-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	49.2	24.8	8.1	2.4	1.6	2.4	0.8	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	49.6	83.5	95.1	96.7	95.1	98.4	99.2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	sPGA スコア	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	BSA	90	75	25	10	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PSSI スコア	42						0			0			0				0	
	NAPSI スコア																		
KA-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	38.3	15.2	5	5	15.5	3.6	5.2	5.2	4.8	1	1	1	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	60.3	86.9	86.9	59.5	90.6	86.4	86.4	87.5	97.4	97.4	97.4	100	100	100	100	100	
	sPGA スコア	3	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
	BSA	80	74	40	40	21	13	11.5	11.5	11.4	11	11	11	0	0	0	0	0	
	PSSI スコア	40						0			0			0				0	
	NAPSI スコア	6						2			0			0				0	
KC-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	34.2	23.1	22	21.5	21.5	21.5	14.8	5.6	5.6	0.7	0.7	0.2	0.4	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	32.5	35.7	37.1	37.1	37.1	56.7	83.6	83.6	98	98	99.4	98.8	100	100	100	100	
	sPGA スコア	5	4	3	2	2	2	2	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
	BSA	85	80	80	70	70	70	40	30	30	5	3	1	1	0	0	0	0	
	PSSI スコア	72						4			0			0				0	
	NAPSI スコア	3						1			1			0				0	
NA-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解		寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	41.8	30.4	4.6	6	3.2	3	1.9	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	27.3	89	85.6	92.3	92.8	95.5	100	100	100	100	100		100	100	100	100	
	sPGA スコア	4	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
	BSA	90	86	68	33	18	11	8	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
	PSSI スコア	54						0			0							0	
	NAPSI スコア	6						4			4							2	

表2.7.3.6-8 乾癬性紅皮症患者における全般改善度と他の評価項目の推移（続き）

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
NS-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	
	PASI スコア	14.2	14.2	6	1.7	2.5	3.5	7.1	7.1	2.6	7.2	8.5	3.4	1.6	1.2	0.9	2.5	0.7	
	PASI 改善率	0	0	57.7	88	82.4	75.4	50	50	81.7	49.3	40.1	76.1	88.7	91.5	93.7	82.4	95.1	
	sPGA スコア	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	0	1	1	
	BSA	93	80	60	16.7	16.7	9	18.9	17.9	13	22	33	31	9	5	0.9	3	0.5	
	PSSI スコア	8						3			6			2				0	
	NAPSI スコア																		
NS-02	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	改善	寛解	
	PASI スコア	21.6	4.6	1.2	0.4	1.2	0.6	0	0	0	0.1	0	0	0.1	0	0	0.2	0	
	PASI 改善率	0	78.7	94.4	98.1	94.4	97.2	100	100	100	99.5	100	100	99.5	100	100	99.1	100	
	sPGA スコア	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	BSA	87	24	12.4	5.1	5	6	0	0	0	1	0	0	0.2	0	0	1	0	
	PSSI スコア	16						0			1			1				0	
	NAPSI スコア	4						3			0			0				0	
TB-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	
	PASI スコア	27.3	17.8	12.9	5.4	4.8	7.6	7.3	6.5	6.4	7.4	6.7	5.8	5.8	10.4	18.2	2.3	2.1	
	PASI 改善率	0	34.8	52.7	80.2	82.4	72.2	73.3	76.2	76.6	72.9	75.5	78.8	78.8	61.9	33.3	91.6	92.3	
	sPGA スコア	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	0	1	
	BSA	92	68	62	7.5	5.5	8	9	9	11	18	20	17	17	27.5	52	10	3.5	
	PSSI スコア	42						9			12			6				0	
	NAPSI スコア	15						12			12			9				11	
TD-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	改善	
	PASI スコア	16.5	15.9	9.7	3.5	1.3	0.4	0.2	0.5	0.3	0.3	0.4	0.1	0	0	0	0	0.1	
	PASI 改善率	0	3.6	41.2	78.8	92.1	97.6	98.8	97	98.2	98.2	97.6	99.4	100	100	100	100	99.4	
	sPGA スコア	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	
	BSA	85	80	40	20	10	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	
	PSSI スコア	36						2			1			0				1	
	NAPSI スコア	8						8			4			3				2	
TH-02	全般改善度		不変	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	寛解	改善	
	PASI スコア	28.5	28	25	20.5	27	20.9	16.7	6.7	2.7	2.4	2.4	2.4	2	2.2	1.4	0	0.6	
	PASI 改善率	0	1.8	12.3	28.1	5.3	26.7	41.4	76.5	90.5	91.6	91.6	91.6	93	92.3	95.1	100	97.9	
	sPGA スコア	3	4	2	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	
	BSA	90	85	90	70	60	65	65	65	20	30	20	20	20	10	5	0	1	
	PSSI スコア	35						24			3			2				0	
	NAPSI スコア	6						4			6			2				4	

表2.7.3.6-8　乾癬性紅皮症患者における全般改善度と他の評価項目の推移（続き）

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
TS-01	全般改善度		改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	58.5	9.9	4.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PASI 改善率	0	83.1	93	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	sPGA スコア	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	BSA	95	25	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PSSI スコア	36						0			0			0				0	
	NAPSI スコア	8						8			4			1				0	
YG-02	全般改善度		改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	52.2	21.9	4.8	4	3.3	1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.2	0	
	PASI 改善率	0	58	90.8	92.3	93.7	97.3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	97.7	100	
	sPGA スコア	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	BSA	90	45	10	10	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0	
	PSSI スコア	60						0			0			0				0	
	NAPSI スコア	8						4			2			0				0	

表2.7.3.6-9　関節症状を伴う乾癬性紅皮症患者における全般改善度と他の評価項目の推移

	Study Visit-Week	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	中止
SD-01	全般改善度		改善	改善	改善	改善	改善	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	寛解	
	PASI スコア	42.5	15.9	10.4	9.8	5.1	3.2	2.1	1.7	2.3	0.9	0.7	0.7	0.3	0.3	1.4	0.6	0.8	
	PASI 改善率	0	62.6	75.5	76.9	88	92.5	95.1	96	94.6	97.9	98.4	98.4	99.3	99.3	96.7	98.6	98.1	
	sPGA スコア	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	BSA	93	75	30	30	20	15	10	10	10	7	3	3	1	1	14	4	2	
	PSSI スコア	35						2			3			0				0	
	NAPSI スコア	5						1			0			0				0	
	圧痛関節数	2						2			0			1				0	
	腫脹関節数	0						0			0			0				0	
	疼痛評価	52						24			18			20				17	
	被験者による疾患活動性の全般的評価	51						22			26			18				22	
	医師による疾患活動性の全般的評価	80						19			6			13				5	
	HAQ	0.8						0.6			0.8			0.6				0.8	
	CRP(mg/L)	2.5						0.57			1.03			0.58				0.44	