

審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] トルツ皮下注80 mg シリンジ、同皮下注80 mg オートイン
ジェクター
[一 般 名] イキセキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 7 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
[一 般 名] イキセキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 28 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にイキセキズマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] イキセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17 抗体の相補鎖決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に置換され、C 末端の Lys は除去されている。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Ixekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-17 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, and Ser residue at position 227 is substituted by Pro residue and C-terminus Lys residue is deleted in the H-chains. Ixekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ixekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIVMTQTPLS  LSVTPGQPAS  ISCRSSRSLV  HSRGNTYLHW  YLQKPGQSPQ
                └──────────────────┘
LLIYKVSNRF  IGVPDRFSGS  GSGTDFTLKI  SRVEAEDVG  YYCSQSTHLP
FTFGQGKLE   IKRTVAAPSV  FIFPPSDEQL  KSGTASVVCL  LNNFYPREAK
                └──────────────────┘
VQWKVDNALQ  SGNSQESVTE  QDSKDSTYSL  SSTLTLSKAD  YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV  TKSFNRGEC
  
```

H鎖

```

QVQLVQSGAE  VKKPGSSVKV  SCKASGYSFT  DYHIHWVRQA  PGQGLEWMGV
                └──────────────────┘
INPMYGTDDY  NQRFKGRVTI  TADESTSTAY  MELSSLRSED  TAVYYCARYD
YFTGTGVYWG  QGTLVTVSSA  STKGPSVFPL  APCSRSTSES  TAALGCLVKD
                └──────────────────┘
YFPEPVTVSW  NSGALTSGVH  TFPAVLQSSG  LYSLSVVTV  PSSSLGKTKY
└──────────────────────────────────┘
TCNVDHKPSN  TKVDKRVESK  YGPPCPPCPA  PEFLGGPSVF  LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC  VVVDVSQEDP  EVQFNWYVDG  VEVHNAKTKP  REEQFNSTYR
                └──────────────────┘
VVSVLTVLHQ  DWLNGKEYKC  KVSNGKLPSS  IEKTISKAKG  QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN  QVSLTCLVKG  FYPSDIAVEW  ESNGQPENNY  KTTTPVLDS
                └──────────────────┘
GSFFLYSRLT  VDKSRWQEGN  VFSCSVMHEA  LHNHYTQKSL  SLSLG
  
```

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

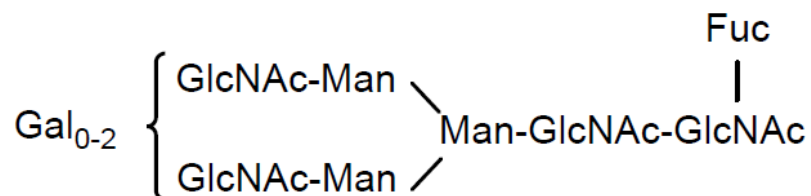
糖鎖結合：H鎖 N296

部分的プロセッシング：H鎖 G445

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C219－H鎖 C133、H鎖 C225－H鎖 C225、H鎖 C228－H鎖 C228

鎖内ジスルフィド結合：実線

主な糖鎖の推定構造



分子式：（L鎖） $\text{C}_{1064}\text{H}_{1661}\text{N}_{291}\text{O}_{336}\text{S}_6$

（H鎖） $\text{C}_{2182}\text{H}_{3349}\text{N}_{573}\text{O}_{678}\text{S}_{17}$

分子量：146,190.31（タンパク質部分、4本鎖）

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤では感染症等の重篤な事象が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況を追跡可能な製造販売後調査を実施し、得られた情報を逐次医療関係者及び患者に対して提供していく必要があると考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法及び用量]

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 4 月 6 日

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

申請品目

[販 売 名] タルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター (申請時)
[一 般 名] イキセキズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 28 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にイキセキズマブ (遺伝子組換え) 80 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 中等症から重症の尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはイキセキズマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

[目 次]

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	71
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	71

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR20 改善率、 ACR50 改善率、 ACR70 改善率	American College of Rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
ADA	Anti-drug antibody	抗イキシズマブ抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APS	All psoriasis Ixekizumab exposures integrated analysis set	乾癬患者を対象としたすべての臨床試験（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）を併合したデータ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC		血漿中又は血清中濃度－時間曲線下面積
bDMARDs	Biologic DMARDs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	関節症性乾癬の分類基準
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese hamster ovary 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration of drug in serum	最高血漿中又は血清中濃度
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
Fab 領域	Fragment, antigen binding	可変領域
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc 領域	Fragment, crystallizable	定常領域
Glu-C	Endoproteinase Glu-C	エンドプロテイナーゼ Glu-C
IC ₅₀		50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-17A/F		IL-17A 及び IL-17F のヘテロ二量体
J-APS	All Japanese psoriasis Ixekizumab exposures integrated analysis set	RHAZ 及び RHAT 試験の日本人乾癬患者併合データ
K _D		解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem-mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
Lys-C	Endoproteinase Lys-C	エンドプロテイナーゼ Lys-C
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MPP	Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set	RHAZ 及び RHBA 試験の維持投与期を併合したデータ
mITT	Modified intent-to-treat	
mTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score	
NK 細胞		ナチュラルキラー細胞
NMSC	Non-melanoma skin cancers	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PAC	Psoriasis placebo- and active-controlled integrated analysis set	RHBA 及び RHBC 試験の導入投与期を併合したデータ
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積と重症度の指標
PASI75 達成率、 PASI90 達成率、 PASI100 達成率、		ベースラインからの PASI スコアの減少率が 75%以上、90%以上、100%の被験者の割合
PNGase F	Peptide-N-glycosidase F	ペプチド-N-グリカナーゼ F
PPC	Primary psoriasis placebo-controlled integrated analysis set	RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験の導入投与期を併合したデータ
Q12W	Quaque 12 weeks	12 週間に 1 回投与
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間に 1 回投与
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間に 1 回投与
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QIDS-SR16	Quick inventory of depressive symptomatology 16 items self report	自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価
RH	Relative humidity	相対湿度
RHAL 試験		IIF-JE-RHAL 試験

RHAM 試験		IIF-JE-RHAM 試験
RHAT 試験		IIF-JE-RHAT 試験
RHAG 試験		IIF-MC-RHAG 試験
RHAK 試験		IIF-MC-RHAK 試験
RHAJ 試験		IIF-MC-RHAJ 試験
RHAP 試験		IIF-MC-RHAP 試験
RHAZ 試験		IIF-MC-RHAZ 試験
RHBA 試験		IIF-MC-RHBA 試験
RHBC 試験		IIF-MC-RHBC 試験
RHBL 試験		IIF-MC-RHBL 試験
sPGA	Static physician global assessment	医師による静的総合評価
sPGA (0 又は 1) 達成率		sPGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合
T _{max}		最高血漿中又は血清中濃度到達時間
t _{1/2}		消失半減期
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
UV 法		紫外可視吸光度測定法
VAS	Visual analog scale	
V _{ss}		定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
アダリムマブ		アダリムマブ（遺伝子組換え）（販売名：ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL）
インフリキシマブ		インフリキシマブ（遺伝子組換え）（販売名：レミケード点滴静注用 100）
ウステクヌマブ		ウステクヌマブ（遺伝子組換え）（販売名：ステラール皮下注 45 mg シリンジ）
エタネルセプト		エタネルセプト（遺伝子組換え）（販売名：エンブレル皮下注用 10 mg、同皮下注用 25 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL）
セクキヌマブ		セクキヌマブ（遺伝子組換え）（販売名：コセンティクス皮下注用 150 mg、同皮下注 150 mg シリンジ）
本剤		トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
本薬	Ixekizumab (Genetical Recombination)	イクセキズマブ（遺伝子組換え）

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「タルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター」の有効成分であるイキシセキズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Eli Lilly and Company で創製されたヒト IL-17A に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。

乾癬は、紅斑及び鱗屑を伴う表皮肥厚の増悪と寛解を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患である。乾癬は症状により、最も一般的で局面型皮疹を呈する尋常性乾癬、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬、発熱等の全身性の著明な炎症及び皮膚の発赤・鱗屑を伴う乾癬性紅皮症、全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬、小さな角化性紅斑が一過性に多発する滴状乾癬の 5 つの病型に分類される。乾癬の治療においては、皮膚病変の範囲や重症度に応じて、副腎皮質ステロイド、ビタミン D3 誘導体等による外用療法、光線療法及びシクロスポリン、エトレチナート等による全身療法が行われる。また、これらの治療で効果不十分な症例に対する薬剤として、抗 IL-17 抗体であるセクキヌマブ、抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体であるウスティヌマブが承認されている。

IL-17A は主に Th17 細胞から産生される炎症性サイトカインであり、乾癬の病態形成及び皮膚の慢性的な炎症誘発に関与していると考えられている（*N Engl J Med.* 2009; 361: 888-98）。本薬は、ヒト IL-17 ファミリーのうち IL-17A に高親和性で結合し、IL-17 受容体へのリガンド結合を阻害することにより、その生物活性を中和する作用を有することから、乾癬の治療薬として開発が進められた。

海外においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は 2010 年 4 月より開始され、米国では 2016 年 3 月に承認され、欧州では 2016 年 3 月現在、審査中である。

本邦においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は 2011 年 12 月より開始され、今般、日本を含む国際共同治験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤の販売名については、医療過誤防止の観点により、申請時の「タルツ皮下注 80mg シリンジ、タルツ皮下注 80mg オートインジェクター」から「トルツ皮下注 80mg シリンジ、トルツ皮下注 80mg オートインジェクター」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト IL-17A で免疫された[]の[]細胞より作製した[]ライブラリーから、[]、[]及び[]を指標としてクローンが選択された。当該 Fab 領域をヒト IgG4 の Fc 領域と連結した[]抗体を作製し、再度、[]、[]及び[]を指標としてクローンが選択された。当該抗体をヒト化し、[]、[]等を指標にヒト化抗 IL-17A 抗体が選択された。当該抗体の Fab 領域の重鎖及び軽鎖遺伝子並びにリーダー配列が発現ベクターに導入され、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入したクローンが作製され、当該クローンを起源として初期セルバンクが調製された。その後、[]低減のため、原因となった[]をコードする mRNA 内の[]部位を[]により[]した新たな遺伝子発現構成体が構築され、同様に CHO 細胞株に導入して作製されたクローンを起源として MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞に対する特性解析として、アイソザイム分析、コピー数測定、遺伝子配列解析又はサザンブロット解析が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞に対する純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、静細菌／真菌活性試験、静マイコプラズマ作用試験、電子顕微鏡観察、フォーカス誘発試験、ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験、逆転写酵素活性試験、ウシポリオーマウイルス試験、*in vitro* ウシウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、ダンハツカネズミ細胞試験、S+L-フォーカス試験、ウシウイルス混入試験又はブタウイルス混入試験が実施された。その結果、検討された試験項目では外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコ拡大培養、種培養、生産培養、回収、[]によるウイルス不活化、[]クロマトグラフィー、[]によるウイルス不活化・清澄化、[]クロマトグラフィー、[]ろ過、[]ろ過及び分注・凍結・保存工程からなる。得られた原薬は []製スクリュウキャップ付き高密度ポリエチレン製容器に充填され、遮光下、[]℃以下で保存される。

製造工程の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- 原薬及び製剤の重要品質特性である、力価、凝集体、切断体、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、プロテイン A、[]（[]）、[]、金属不純物、微生物学的安全性、ウイルス安全性、微粒子、確認試験、性状、タンパク質含量、pH、浸透圧及び []（[]、[]、[]）の特定。
- 重要品質特性に影響を及ぼす工程並びに当該工程における重要工程パラメータ及び重要工程管理の特定。
- 重要品質特性の管理方法（出荷試験、安定性試験又はプロセスバリデーション時及び製法変更に伴う同等性／同質性評価時の試験）の策定。

重要工程は、生産培養、[]によるウイルス不活化、[]クロマトグラフィー、[]によるウイルス不活化・清澄化、[]クロマトグラフィー及び []ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞について純度試験が実施されている（2.1.1 の項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目ではウイルス性及び非ウイルス性外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、これらの試験は未精製バルクに対する工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	ブタパルボ ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
■処理	■	■	■	■
■クロマトグラフィー	■	■	■	■
■処理	■	■	■	■
■ろ過	■	■	■	■
最小総ウイルスクリアランス指数	>16.80	7.66	>11.29	>8.77

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を 1、2、3 及び 4（申請製法）とする）。

- 製法 1 → 製法 2：■、■、製造スケール、精製工程に用いるクロマトグラフィー、■ろ過フィルター、原薬濃度、原薬保管容器の材質等の変更。
- 製法 2 → 製法 3：製造スケール、精製工程に用いるクロマトグラフィー、■ろ過フィルター、原薬濃度、原薬保管容器の材質等の変更。
- 製法 3 → 製法 4（申請製法）：原薬濃度等の変更。

海外第■相試験では製法■、国内第■相及び第■相試験では製法■、第■相試験では製法■及び■の原薬を用いて製造した製剤が使用されている。これらの製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造

- アミノ酸組成分析、エドマン分解法、還元アルキル化 Lys-C 及びトリプシン消化ペプチドマップ LC-MS/MS、還元アルキル化 Glu-C 消化ペプチドマップ LC-MS/MS により、一次構造が解析された。
- 非還元及び還元アルキル化トリプシン及び Lys-C 消化ペプチドマップ LC-MS/MS、遊離スルフィドリル基分析、遠紫外円偏光二色性スペクトル分析、フーリエ変換赤外吸収スペクトル分析、近紫外円偏光二色性スペクトル分析、内在性トリプトファン蛍光スペクトル分析、超遠心分析沈降速度法、静的光散乱及び示差走査熱量測定により、高次構造が解析された。
- 高 pH 陰イオン交換クロマトグラフィー、還元 CE-SDS、PNGaseF 処理、キャピラリー電気泳動法、PNGaseF 処理親水性相互作用クロマトグラフィー質量分析、逆相 LC-MS/MS 分析及びエキソグリコシダーゼ処理質量分析により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。

2.1.5.2 物理的・化学的性質

- LC-MS（非還元、非還元脱グリコシル化、還元脱グリコシル化）、超遠心分析沈降速度法及び静的光散乱により、分子量が確認された。

- キャピラリー等電点電気泳動及び陽イオン交換クロマトグラフィーにより、電荷バリエーションが確認された。
- CE-SDS () 及び () 及びサイズ排除クロマトグラフィーにより、サイズバリエーションが確認された。
- ヒト IgG サブクラス ELISA 及び上記の一次構造の解析結果により、IgG サブクラスが確認された。
- 定量的アミノ酸組成分析により、吸光係数が決定された。

2.1.5.3 生物学的性質

- ELISA 法により、本薬の IL-17 ファミリーにおける IL-17A に対する特異性が確認された (「3.1.1.1 ヒト IL-17A 及びその他のサイトカインに対する結合特異性」の項参照)。
- 表面プラズモン共鳴法により、ヒト及びカニクイザル IL-17A に対する本薬の結合が認められた。また、ウサギ IL-17A に対する本薬の結合親和性は低く、マウス及びラット IL-17A に対する本薬の結合は認められなかった (「3.1.1.2 ヒト結合親和性」及び「3.1.1.3 各種動物由来 IL-17A に対する結合親和性」の項参照)。
- 表面プラズモン共鳴法により、本薬はヒト IL-17A のヒト IL-17A 受容体への結合を阻害することが確認された (「3.1.1.4 ヒト IL-17A のヒト IL-17A 受容体への結合に対する阻害」の項参照)。
- ヒト結腸腺癌由来 HT-29 細胞においてヒト IL-17A 誘導の Growth related oncogene α 産生を阻害することが確認された (「3.1.2 HT-29 細胞におけるヒト IL-17A によるケモカイン誘導に対する作用」の項参照)。マウスにおいてヒト IL-17A 誘導の Keratinocyte chemoattractant 産生を抑制することが確認された (「3.1.3 マウスにおけるヒト IL-17A によるケモカイン誘導に対する作用」の項参照)。
- ヒト Fc γ R I、IIa 及び IIIa 並びに補体に対する、IgG4 である本薬の結合親和性は低いことが確認された (「3.1.4 ヒト Fc γ 受容体及び補体に対する結合」の項参照)。

2.1.5.4 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

上記 2.1.5.1～2.1.5.3 の解析結果等に基づき、酸化体、脱アミド体、アミノ酸異性体、 () / () 体、ピログルタミン酸体、糖化体及び遊離スルフヒドリル体が目的物質関連物質とされた。また、凝集体及び切断体が目的物質由来不純物とされ、原薬と製剤の規格及び試験方法 (サイズ排除クロマトグラフィー) で管理される。

2.1.5.5 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、プロテイン A、 () () 、 () 、金属、 () 及び () が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (陽イオン交換クロマトグラフィー、中和活性及びペプチドマップ)、pH、純度試験 (サイズ排除クロマトグラフィー及び CE-SDS () 及び ())、 () (陽イオン交換クロマトグラフィー)、エンドトキシン、微生物限度、力価 () 試験) 及び定量法 (UV 法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。申請製法で製造された原薬が用いられた。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ロット	−65℃以下	36 カ月	製スクリュー キャップ付き 高密度ポリエチレン製容器
加速試験		5℃	6 カ月	
苛酷試験	1 ロット	40℃	4 週間	ガラス容器（非包装又はアル ミホイル包装）
光安定性試験		20℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネ ルギー200W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、サイズ排除クロマトグラフィーにおける凝集体の増加、 （ 及び ）における主バンドの減少及び クロマトグラフィーにおける プロファイルの変化が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、 製スクリューキャップ付き高密度ポリエチレン製容器を用いて、遮光下、 ℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に本薬 80 mg を含有する薬液を針付きのガラス製シリンジに充填し、プランジャーロッド等の構成部品を取り付けたシリンジ製剤と、シリンジにオートインジェクターを組み合わせたオートインジェクター製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、クエン酸ナトリウム、無水クエン酸、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

シリンジ製剤及びオートインジェクター製剤の一次容器はブロムブチルゴム製ガスケットで施栓された針付きガラス製シリンジである。いずれの製剤も紙箱で包装される。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、添加剤緩衝溶液の調製、薬液の調製、無菌ろ過、充填・施栓、組立て、保管、表示・包装、保管及び試験工程からなる。重要工程は無菌ろ過及び充填・施栓工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で剤形が凍結乾燥製剤から溶液製剤（申請製剤）に変更された。凍結乾燥製剤は第 相試験及び第 相試験（ 試験を除く）で、溶液製剤は第 相試験の 試験、全ての第 相試験及び 試験で、それぞれ使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（陽イオン交換クロマトグラフィー及び中和活性）、pH、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー及び CE-SDS [] ）、 []（陽イオン交換クロマトグラフィー）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（ [] 試験）及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。なお、安定性試験には、申請製法で製造された原薬を使用して製造した溶液製剤（一次容器であるガラス製シリンジに充填・施栓された製剤で、プランジャーロッド等の投与のための構成部品は除く）が使用された。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月	ブロモブチルゴム製プランジャー付きガラス製シリンジ
加速試験	3	25℃、60%RH	6 カ月	
苛酷試験	1	40℃	1 カ月	
光安定性試験	1	20℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上		ブロモブチルゴム製プランジャー付きガラス製シリンジ（非包装又はアルミホイル包装）

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、サイズ排除クロマトグラフィーにおける凝集体の増加、 []（ [] 及び [] ）における主バンドの減少及び [] クロマトグラフィーにおける [] プロファイルの変化が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上の安定性試験成績を踏まえ、シリンジ製剤及びオートインジェクター製剤の有効期間は、いずれも、遮光下、2～8℃で凍結を避けて保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬から調製され []℃で保存される。標準物質の保存中の安定性は [] カ月、 [] カ月、 [] カ月及び [] カ月目に確認される。標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（ [] クロマトグラフィー及び [] 法）、pH、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー及び [] [] 及び [] ）、 []（ [] クロマトグラフィー）、力価（ [] 試験）及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬、製剤、シリンジ及びオートインジェクターの品質はいずれも適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-17A に対する結合、リガンドの IL-17A 受容体への結合阻害、IL-17A の生物活性抑制、ヒト Fcγ受容体及び補体に対する結合を検討した *in vitro* 試験成績が提出された。安全性薬理試験として、カニクイザルを用いた 8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施されていない。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 結合特異性及び結合親和性

3.1.1.1 ヒト IL-17A 及びその他のサイトカインに対する結合特異性 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト IL-17 ファミリー (IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F) 及びヒト IL-22 に対する本薬の結合特異性が、ELISA により検討された。本薬はヒト IL-17A に濃度依存的に結合したが、他の IL-17 ファミリー及び IL-22 との結合は認められなかった。

3.1.1.2 ヒト結合親和性 (CTD 4.2.1.1.3)

ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に対する本薬の結合親和性が、表面プラズモン共鳴により検討された。本薬はヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に濃度依存的に結合し、 K_D はいずれも 3 pmol/L 未満と算出された。

3.1.1.3 各種動物由来 IL-17A に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.2)

ヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス及びラット IL-17A に対する本薬の結合親和性が、表面プラズモン共鳴により検討された。本薬はヒト及びカニクイザル IL-17A に濃度依存的に結合し、 K_D はそれぞれ 1.8 pmol/L 及び 0.8 pmol/L であった。ウサギ IL-17A に対する K_D は二相性を示し、1.3 及び 14 nmol/L と算出された。本薬とマウス及びラット IL-17A との結合は認められなかった。

3.1.1.4 ヒト IL-17A のヒト IL-17A 受容体への結合に対する阻害 (CTD 4.2.1.1.6)

ヒト IL-17A のヒト IL-17A 受容体への結合に対する本薬の作用が表面プラズモン共鳴により検討され、本薬 500 nmol/L 処置下において、リガンドの受容体への結合に対する阻害作用が認められた。

3.1.2 HT-29細胞におけるヒト IL-17Aによるケモカイン誘導に対する作用 (CTD 4.2.1.1.4及び4.2.1.1.5)

ヒト結腸腺癌由来 HT-29 細胞を用いて、ヒト及びカニクイザル IL-17A、並びにヒト IL-17A/F によって誘導される Growth related oncogene α 産生に対する本薬の作用が検討された。ヒト及びカニクイザル IL-17A、並びにヒト IL-17A/F により誘導される Growth related oncogene α 産生は本薬の濃度依存的に阻害され、 IC_{50} はそれぞれ 422.2、699.5 及び 261.3 pmol/L であった。

3.1.3 マウスにおけるヒト IL-17Aによるケモカイン誘導に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

本薬はマウス IL-17A に結合しないため、ヒト IL-17A 3 μ g を単回皮下投与したマウスにおいて誘導されるヒト Growth related oncogene α のマウスカウンターパートである Keratinocyte chemoattractant 産生に対する本薬 0.02~20 μ g 静脈内投与の作用が検討された。陰性対照の IgG4 群と比較して、本薬 20 μ g 群で

は血漿中 Keratinocyte chemoattractant 濃度が低下し、マウスにおいてヒト IL-17A 活性に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.4 ヒト Fcγ受容体及び補体に対する結合 (CTD 4.2.1.1.8)

本薬の抗体依存性及び補体依存性細胞傷害作用について評価する目的で、ヒト Fcγ受容体 I、IIa 及び IIIa、並びに補体 C1q に対する本薬の結合が検討された。陽性対照である IgG1 はいずれの分子に対しても濃度依存的な結合を示したが、本薬とこれらの分子の結合親和性は低く、陰性対照である IgG4 と同程度であった。以上より、申請者は、本薬が抗体依存性及び補体依存性の細胞傷害を引き起こす可能性は低いと説明している。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2)

若齢 (2~4 歳) カニクイザルを用いた 8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験において、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。若齢カニクイザルに本薬 5、15 又は 50 mg/kg を週 1 回、8 週間静脈内投与、若しくは本薬 0.5、5 又は 50 mg/kg を週 1 回、39 週間皮下投与したとき、中枢神経系パラメータ (一般症状、行動等)、心血管系パラメータ (テレメトリーによる心電図、ケタミン麻酔下での心電図等)、呼吸系パラメータ (呼吸数、呼吸深度の評価等) について、本薬投与の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、乾癬の発症に対する IL-17A の役割及び本薬の作用機序について、以下のように考察している。

IL-17 ファミリーの一つである IL-17A は、ホモ二量体又は IL-17A/IL-17F ヘテロ二量体を形成して生物活性を示す (*Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 556-67)。IL-17A は主に Th17 細胞で産生され、細胞外細菌及び真菌の感染に対する宿主防御や好中球の恒常性維持に関与している (*Eur J Immunol.* 2012; 42: 2246-54、*Cell Host Microbe.* 2012; 11: 425-35)。乾癬患者の皮膚では、IL-17A が TNFα との相乗作用によりケラチノサイトを活性化し、β-ディフェンシン 2 等の抗菌ペプチド及び炎症性サイトカインの産生を誘発することにより、皮膚の炎症を引き起こすと考えられている (*Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 227-55)。健康成人と比較して、乾癬患者では、血中 IL-17A 産生細胞数が増加していることや、関節症性乾癬患者において血中 Th17 細胞の増加、並びに皮膚病変及び滑液中の IL-17A 発現の増加等の報告もある (*Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2307-17、*Autoimmun Rev.* 2014; 13: 496-502 等)。以上を勘案すると、抗 IL-17A 抗体である本薬は、IL-17A の生物活性を中和することにより、乾癬の皮膚病変及び関節症状に対して有効性を示すと考えられる。

機構は、提出された資料より、本薬による IL-17A の生物活性抑制作用は示されており、IL-17A が病態形成に関与すると考えられる乾癬に対する本薬の効果は期待しうると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布及び排泄に関する資料として、カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与試験成績が提出された。血漿中本薬濃度、血清中本薬濃度、乳汁中本薬濃度及び羊水中本薬濃度は ELISA (定量下限: それ

ぞれ 0.4、7.5、0.5 及び 7.5 ng/mL) により測定された。ADA は ELISA (定量下限 : 0.678~0.7 µg/mL) により測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1)

雄性カニクイザル (各群 2 例) に本薬 1 mg/kg を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 カニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-672h} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	皮下	11.1	3314	72	246	0.262	—
1	静脈内	21.1	2253	—	156	0.448	87.0

平均値

4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2、4.2.3.5.1.1)

雌雄カニクイザル (各群雌雄各 3~6 例) を用いた 8 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)、39 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2) 及び雌雄生殖能に関する 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.1.1) において、本薬を週 1 回反復皮下又は静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、初回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-168h} は概ね投与量に比例して増加し、いずれの試験においても反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-168h} は初回投与後よりも高値を示した。明らかな性差は認められなかった。

8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg 群について免疫原性が検討された。ADA の検出に影響を及ぼさない血清中本薬濃度 (各試験でそれぞれ 10 又は 100 µg/mL) を超える試料が多く認められたが、8 週間反復投与毒性試験ではすべての個体が ADA 陰性と判定され、ADA の発現を示唆する曝露量の減少は認められなかった。39 週間反復投与毒性試験では、雌 2 例で ADA が検出された。1 例は投与 267 日目に曝露量の減少が認められ、もう 1 例は投与 22 日目以降に曝露量の減少が認められた。

表5 カニクイザルに本薬を週1回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	投与量 (mg/kg)	投与 経路	測定 時点	雄					雌				
				例 数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-168h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	例 数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-168h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
8 週間	5	静脈 内	1 日 目	3	104± 1.53	7160±359	—	—	3	110± 14.6	8580±995	—	—
	15		1 日 目	3	463± 73.1	30100± 5370	—	—	3	507± 87.5	35100± 5610	—	—
	50		1 日 目	6	1700± 262	104000± 11600	—	—	6	1670± 257	109000± 16700	—	—
			57 日 目	3	2610± 81.4	241000± 25400	303± 71.6	—	3	1900± 356	180000± 4000	276± 61.5	—
39 週間	0.5	皮下	1 日 目	4	5.11± 0.58	705±89	—	96.0± 27.7	4	4.62± 0.34	615±30	—	102± 53
	5		1 日 目	4	43.9±5.1	6043±698	—	72.0± 0.0	4	45.8± 3.2	6166±268	—	66.0± 12.0
	50		1 日 目	6	423±59	57160± 7322	—	52.0± 9.8	6	450±60	58312± 4249	—	40.0± 12.4
			267 日 目 ^{a)}	2	1140, 1290	158747, 178443	329, 346	48.0, 48.0	2 ^{b)}	1055, 655	144261, 94349	265, 111	48.0, 48.0
13 週間	50	皮下	1 日 目	6	426± 63.9	59995± 10771	—	60.0± 29.4	6	456± 60.6	63398± 6686	—	48.0± 26.3
			85 日 目	6	1238± 259	179279± 40962	—	40.0± 29.1	6	1073± 125	153865± 18128	—	36.0± 13.1

平均値±標準偏差

a) 各個体における薬物動態パラメータ

b) ADA 陽性と判定された1例において、投与267日目における曝露量の減少が認められた。

4.2 分布

4.2.1 胎児移行及び胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2.1)

妊娠カニクイザル(各群12例)を用いた胚・胎児発生に関する試験において、本薬5又は50 mg/kgを、妊娠20～139日後に週1回反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。帝王切開日(最終投与の24～72時間後：妊娠140～142日後)における母動物及び胎児の血清中本薬濃度、並びに羊水中本薬濃度は表6のとおりであり、母動物の血清中本薬濃度は概ね投与量に比例して増加した。本薬の胎児における血清中濃度は母動物の血清中濃度の約22%であり、胎盤を介した胎児への本薬の移行が認められた。羊水中の本薬濃度は母動物の血清中濃度の約2%であった。

ADAは、母動物では5 mg/kg群4/12例、50 mg/kg群5/12例、胎児では5 mg/kg群3/10例、50 mg/kg群1/10例で陽性と判定された。

表6 カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験における母動物及び胎児の血清中本薬濃度、並びに羊水中本薬濃度

投与量 (mg/kg)	母動物		胎児		羊水	
	例数	濃度 (µg/mL)	例数	濃度 (µg/mL)	例数	濃度 (µg/mL)
5	11	78.7±16.6	10	20.0±6.7	10	2.1±1.7
50	11	835.9±202.0	10	153.7±33.0	10	13.6±12.1

平均値±標準偏差

4.3 排泄

4.3.1 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、本薬5又は50 mg/kgを、妊娠20～22日から分娩まで週1回反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。母動物及び出生児の血清中本薬濃度、並びに乳汁中本薬濃度は表7のとおりであった。母動物の妊娠20～22、

70 及び 140 日における本薬の血清中濃度は概ね投与量に比例して増加した。本薬の乳汁中濃度は母動物血清中濃度の 0.095～0.26%であり、本薬の乳汁移行が認められた。F1 児の生後 7 日における血清本薬中濃度は 50 mg/kg 群において 5 mg/kg 群よりも約 20 倍高かったが、いずれも母動物血清中濃度の範囲を上回らなかった。

表 7 カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験における母動物及び出生児の血清中本薬濃度、並びに乳汁中本薬濃度

	5 mg/kg 群				50 mg/kg 群			
	母動物血清中 本薬濃度 (10 例)	出生児血清中本薬濃度		乳汁中 本薬濃度 (9 例)	母動物血清中 本薬濃度 (9 例)	出生児血清中本薬濃度		乳汁中 本薬濃度 (9 例)
		雄 ^{a)} (2 例)	雌 (8 例)			雄 (4 例)	雌 (5 例)	
分娩 7 日後	44.2±21.3	15.9, 14.4	11.7± 7.64	—	432±231	337±179	201±89.6	—
分娩 14 日後	22.8±13.5	16.2, 9.34	9.14± 5.18	0.051± 0.028 ^{b)}	281±155	234±127	146±61.7	0.29± 0.19 ^{c)}
分娩 28 日後	10.2±6.0	8.66, 4.30	4.22± 2.41	0.021± 0.013	104±66.5	95.7± 68.7 ^{e)}	65.7±29.2	0.11± 0.07 ^{b)}
分娩 42 日後	3.22±2.00	3.82, 1.88	1.70± 0.956	0.00639± 0.00595	49.1±37.1	60.0± 35.5 ^{e)}	30.2±15.7	0.0432± 0.0371
分娩 56 日後	1.32±0.897	1.84, 1.06	0.805± 0.505	0.00130± 0.00179 ^{d)}	20.3±13.4	22.0±14.5	11.9±4.54	0.0284± 0.0430 ^{b)}
分娩 84 日後	0.288±0.284	0.718, 0.280	0.196± 0.159	—	4.53±4.96	6.50±4.94	3.29±1.53	—
分娩 205 日後	0.00±0.00	—	0.00± 0.00	—	0.0185±0.0344	0.0176± 0.0352	0.00888± 0.00541	—

平均値±標準偏差

a) 各個体における薬物動態パラメータ、b) 8 例、c) 7 例、d) 5 例、e) 3 例

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（ヒト及びカニクイザルの組織交差反応性試験及び血液適合性試験）の成績が提出された。本薬はげっ歯類の IL-17A には結合せず、カニクイザル IL-17A にはヒト IL-17A と同程度の親和性で結合することから（「3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。なお、*in vivo* 試験及び血液適合性試験の溶媒として、10 mmol/L クエン酸塩緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.02%ポリソルベート 80 を含む注射用水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2）の初回投与時の結果に基づき、本剤 50 mg/kg までを皮下又は静脈内投与したときの毒性が評価され、忍容性は良好であり、死亡例は認められなかった。以上より、皮下又は静脈内投与時の概略の致死量は 50 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 8 週間反復静脈内投与毒性試験及び 39 週間反復皮下投与毒性試験が実施された。39 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量は 5 mg/kg と判断されており、このときの定常状態における AUC_{0-168h} の推定値 (15.3 mg·h/mL) は、日本人乾癬患者に臨床用量を反復皮下投与したときの AUC_{0-168h} 推定値 (2.52 mg·h/mL) の 6.1 倍であった。

5.2.1 カニクイザル 8 週間反復静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.2.1)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒)、5、15 又は 50 mg/kg が 1 週間隔で 9 回静脈内投与され、最終投与後 6 週間の休薬期間が設定された。死亡例は認められず、一般状態、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、キーホールリンペットヘモシアニンに対する T 細胞依存性抗体産生、剖検及び病理組織学的検査等への本薬投与の影響は認められなかった (ADA 検査結果については「4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)。以上より、無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

5.2.2 カニクイザル 39 週間反復皮下投与試験 (CTD 4.2.3.2.2)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒)、0.5、5 又は 50 mg/kg が 1 週間隔で 39 回皮下投与され、最終投与後 16 週間の休薬期間が設定された。本薬投与に起因する死亡例は認められず、0.5 mg/kg 以上の投与群で投与部位の腫脹、5 mg/kg 以上の投与群で投与部位の壊死等が認められた。50 mg/kg 群の 1 例¹⁾では、投与 3 カ月後から炎症を示唆する臨床検査所見を伴う腫脹、発赤及び痂皮形成等の顕著な投与部位反応の悪化が認められ、投与が中止された。申請者は、当該個体では、血清中本薬濃度の低下及び ADA の高値が認められたことから、顕著な投与部位反応の悪化について、本薬に対する免疫反応の関与が示唆されたと考察している。0.5 及び 5 mg/kg 群、並びに投与中止例以外の 50 mg/kg 群では、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、キーホールリンペットヘモシアニンに対する T 細胞依存性抗体産生等への本薬投与の影響は認められなかった (ADA 検査結果については「4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)。なお、投与部位に認められた所見 (腫脹、壊死等) は回復性が認められた。以上より、無毒性量は 5 mg/kg と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類に対して薬理活性を示さないこと、市販されている 2 種類のラット抗マウス IL-17A 抗体は IL-17A に対する結合親和性及びエピトープ、並びに IgG アイソタイプが本薬と異なることから、本薬のサロゲート抗体としてこれらの抗体を用いて本薬の毒性評価を行うことは適切でないと判断され、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、カニクイザルを用いた 8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験で前癌病変は認められていないこと、IL-17A 遺伝子のノックアウト等による IL-17A

¹⁾ 当該個体では本薬 30 回目の投与後に投与が中止され、9 週間の休薬後に投与部位反応の回復が認められた。なお、計画剖検 2 日前に本薬を再投与したところ、計画剖検時に投与部位の腫脹が認められ、投与部位の病理組織所見は他の動物より重篤であり血管炎も認められた。

活性の抑制が腫瘍増殖抑制作用を示す (*J Immunol.* 2010; 184: 2281-8、*J Exp Med.* 2009; 206: 1457-64 等) との報告を踏まえると、本薬の IL-17A 中和作用による発がんリスクは低いと考察している。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた雌雄生殖能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された。雌雄の生殖機能、母動物、胚・胎児発生及び出生児に対する無毒性量はいずれも 50 mg/kg と判断されている。カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験の投与 267 日後における 50 mg/kg 群の AUC_{0-168h} は 144 mg·h/mL であり、日本人乾癬患者に臨床用量を反復皮下投与したときの AUC_{0-168h} 推定値 (2.52 mg·h/mL) の 57 倍であった。申請者は、IL-17A 遺伝子欠損マウスは正常に発生し生殖能が維持されるとの報告 (*Immunity.* 2002; 17: 375-87) 及び抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブの生殖発生毒性試験において胚・胎児発生及び出生児への影響を示唆する所見は認められていないことを踏まえると、本薬の IL-17A 中和作用が生殖発生毒性を示す可能性は低いと考察している。

5.5.1 カニクイザルにおける雌雄生殖能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1.1)

性成熟したカニクイザルに本薬 0 (溶媒) 又は 50 mg/kg が 1 週間隔で 13 回皮下投与された。一般状態、生殖機能のパラメータ (性周期、精子運動能、精子形態、精子濃度及び射精 1 回当たりの精子数)、雌雄の生殖器官重量、病理組織学的所見等に異常は認められなかった。以上より、生殖機能に対する無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

5.5.2 カニクイザルにおける胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (溶媒)、5 又は 50 mg/kg が妊娠 20～139 日目まで 1 週間隔で 18 回皮下投与された²⁾。母動物に異常は認められなかった。50 mg/kg 群の胎児において臍帯血中の NK 細胞の絶対数及び相対比率の増加が 3/11 例³⁾に認められたが、他のリンパ球サブセットの変化は認められず、同一群の他の胎児では NK 細胞の増加は認められなかったこと等から、毒性変化ではないと判断された。以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 50 mg/kg と判断された。

5.5.3 カニクイザルにおける拡張型の出生前及び出生後の発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (溶媒)、5 又は 50 mg/kg が妊娠 20～22 日目から分娩まで 1 週間隔で 18～22 回皮下投与された⁴⁾。母動物及び胚・胎児に異常は認められなかった。出生児では、5 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 2/12 及び 5/14 例に死亡例又は安楽殺例 (5 mg/kg 群では早産及び先天異常 (鎖肛) 各 1/2 例、50 mg/kg 群では早産 2/5 例、母動物の育児放棄 3/5 例 (早産 1 例を含む) 及び外傷 1/5 例) が認められた。これらの出生児において本薬投与との関連を示唆する所見は認められなかったことから、出生児死亡及び安楽殺例で認められた所見と本薬投与との関連性は低いと判断された。なお、生存出生児に異常は認められなかった。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

²⁾ 母動物ではリンパ球サブセット解析及び ADA 測定等が、胎児ではリンパ球サブセット解析、胎児リンパ系器官の病理組織学的検査、胎児血清中及び羊水中本薬濃度測定並びに ADA 測定等が実施された。

³⁾ これらの胎児における NK 細胞の相対比率は、溶媒群の胎児の最高値の 1.7～2.8 倍であり、50 mg/kg 群の胎児における NK 細胞の相対比率 (平均値) は溶媒群の約 2 倍であった。

⁴⁾ 母動物ではリンパ球サブセット解析等が、出生児ではリンパ球サブセット解析、キーホールリンペットヘモシアニンに対する T 細胞依存性抗体産生測定、NK 細胞活性測定、神経行動検査、神経学的検査、剖検、病理組織学的検査等が実施された。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されておらず、カニクイザル 39 週間反復皮下投与試験において評価された。5 mg/kg 以上の投与群では投与部位の壊死等が認められたが、休薬による回復傾向が確認された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 ヒト及びカニクイザルの組織交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7.7.1)

ヒト及びカニクイザルの正常組織に対する本薬の交差反応性が検討され、いずれの組織においても本薬の特異的な交差反応性は認められなかった。

5.7.2 血液適合性試験 (CTD 4.2.3.7.7.2)

本薬 0 (溶媒)、5 又は 25 mg/mL をヒト及びカニクイザルの全血と 1:1 又は血清と 1:2～1:50 の割合で混合したときの溶血及び血清凝集の有無を検討する試験が実施された。血清凝集は認められなかったが、溶血が両種において認められた (5 mg/mL 群 : 0.5～0.6%、25 mg/mL 群 : 4～7%)。申請者は、溶血の程度が軽微であること、乾癬患者に臨床用量を反復皮下投与したときの C_{max} 推定値 (21.5 µg/mL) は 0.5% 程度の溶血が認められた本薬濃度 (最終濃度として 2.5 mg/mL) の約 1/100 であること等から、臨床使用に際して本薬の溶血性が懸念となる可能性は低いと考察している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の懸念は示唆されていないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.2 : RHAZ 試験) 及び海外臨床試験 (CTD 5.3.5.1.1 : RHAJ 試験)、関節症性乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.5 : RHAP 試験)、乾癬患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1 : RHAT 試験)、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.3.2.1 : RHAL 試験、CTD 5.3.5.4.2 : RHAK 試験)、母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5.2、CTD 5.3.3.5.3、CTD 5.3.3.5.4) 等の成績が提出された。また、参考資料として、乾癬患者を対象とした海外臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.2.3 : RHAG 試験、CTD 5.3.3.4.1 : RHBL 試験) 等の成績が提出された。

血清中本薬濃度、ADA 及び中和抗体は ELISA により測定された (血清中本薬濃度の定量下限 : 7.5 ng/mL)。

なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.1 乾癬患者における検討

6.1.1 国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.2 : RHAZ 試験 [2011 年 12 月～継続中 (2014 年 6 月 24 日カットオフ、投与 60 週までのデータ)])

尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同試験（「7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）において、初回に本剤 160 mg を皮下投与し、その後 12 週まで本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W、投与 12～60 週後は本剤 80 mg を Q12W 又は Q4W で反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。投与 8、12、24、36、48 週後の血清中本薬濃度のトラフ値は表 8 のとおりであった。

また、導入投与期に ADA 陽性と判定された被験者は 7.8%（99/1,276 例）に認められ、そのうち 10.1%（10/99 例）の被験者で中和抗体が検出された。

表 8 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度のトラフ値（μg/mL）

	日本人部分集団		全体集団	
	Q4W 群	Q2W 群	Q4W 群	Q2W 群
投与 8 週後	3.25 (－) [1]	6.83 (－) [1]	2.50 (97) [93]	6.56 (118) [67]
投与 12 週後	3.46 (43.9) [6]	8.83 (44.4) [6]	2.94 (89) [215]	7.73 (79) [192]
	Q12W 群	Q4W 群	Q12W 群	Q4W 群
投与 24 週後	－	2.43 (－) [2]	0.281 (175) [60]	2.36 (111) [223]
投与 36 週後	0.211 (－) [2]	2.92 (39.0) [3]	0.195 (114) [55]	2.68 (114) [262]
投与 48 週後	－	1.90 (195) [6]	0.259 (152) [38]	2.70 (123) [227]

幾何平均（幾何変動係数） [例数]

6.1.2 国際共同試験（CTD 5.3.5.1.5 : RHAP 試験 [2013 年 1 月～継続中（2015 年 9 月 ■ 日カットオフ、投与 52 週までのデータ）]）

関節症性乾癬患者を対象とした国際共同試験（「7.2.5 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）において、初回に本剤 160 mg を皮下投与し、その後、本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W で反復皮下投与したときの薬物動態が検討され、血清中本薬濃度のトラフ値は表 9 のとおりであった。

表 9 関節症性乾癬患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度のトラフ値（μg/mL）

	日本人部分集団		全体集団	
	Q4W 群	Q2W 群	Q4W 群	Q2W 群
投与 2 週後	－	7.55 (－) [2]	9.19 (36.6) [28]	8.97 (35.0) [22]
投与 4 週後	6.97 (－) [1]	－	4.92 (51.3) [26]	10.2 (56.5) [33]
投与 8 週後	－	9.00 (－) [2]	4.20 (66.0) [19]	8.60 (55.8) [18]
投与 12 週後	－	5.92 (59.1) [3]	4.05 (51.4) [44]	9.45 (50.9) [39]
投与 16 週後	5.10 (－) [1]	－	3.83 (67.6) [22]	10.8 (55.5) [28]
投与 24 週後	－	6.62 (－) [2]	3.17 (73.2) [29]	8.65 (62.7) [23]

幾何平均（幾何変動係数） [例数]

6.1.3 長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 : RHAT 試験 [2012 年 7 月～継続中（2014 年 ■ 月 ■ 日カットオフ、投与 52 週までのデータ）]）

乾癬患者を対象とした国内長期投与試験（「7.2.4 国内長期投与試験」の項参照）において、初回に本剤 160 mg を皮下投与し、投与 2～12 週後は本剤 80 mg を Q2W、投与 12～52 週後は本剤 80 mg を Q4W で反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血清中本薬濃度のトラフ値は表 10 のとおりであり、病型による違いは認められなかった。

また、ADA 陽性と判定された被験者は 11.0%（10/91 例）に認められ、いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者であった。中和抗体は検出されなかった。

表 10 日本人乾癬患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

	全体集団	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
投与 2 週後	8.69 (46.7) [24]	8.18 (47.7) [19]	4.94 (41.0) [5]	13.3 (—) [2]	9.67 (32.7) [3]
投与 4 週後	11.6 (40.2) [44]	11.9 (40.2) [39]	9.61 (36.6) [6]	11.5 (17.7) [3]	7.64 (—) [2]
投与 8 週後	11.2 (41.8) [24]	11.5 (42.5) [22]	10.6 (—) [2]	—	8.27 (—) [2]
投与 12 週後	9.35 (44.6) [26]	9.43 (41.0) [20]	8.04 (40.6) [6]	13.4 (—) [2]	7.49 (66.9) [4]
投与 16 週後	6.31 (66.1) [26]	7.09 (50.5) [22]	4.37 (44.6) [4]	3.57 (—) [2]	3.06 (—) [2]
投与 24 週後	3.15 (86.6) [34]	3.30 (92.3) [29]	1.28 (212) [4]	4.75 (—) [1]	2.05 (28.3) [4]
投与 36 週後	3.19 (90.4) [11]	3.19 (90.4) [11]	1.60 (—) [1]	—	—
投与 52 週後	2.57 (66.2) [12]	2.57 (70.2) [11]	2.23 (—) [2]	—	2.60 (—) [1]

幾何平均 (幾何変動係数) [例数]

6.1.4 臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.2.3 : RHAG 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 5、15、50 又は 150 mg を皮下投与、若しくは本薬 15 mg を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。

また、本剤群で ADA 陽性と判定された被験者は、57% (21/37 例) に認められた。

表 11 尋常性乾癬患者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与経路	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (day)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	AUC _{0-14days} (µg·day/mL)
15	静脈内	5	3640 (24)	0.13 (0.05 – 0.38)	21.2 (29)	21.4 (25)
5	皮下	8	336 (44)	7.06 (1.99 – 10.26)	3.72 (41)	3.66 (40)
15	皮下	8	612 (48)	5.65 (3.93 – 10.02)	7.01 (49)	6.75 (52)
50	皮下	8	3000 (67)	3.98 (1.93 – 9.99)	34.0 (70)	32.8 (70)
150	皮下	8	8190 (39)	4.01 (2.00 – 10.29)	101 (41)	95.1 (39)

幾何平均 (変動係数)、a) 中央値 (範囲)

6.1.5 第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : RHAG 試験 [2010 年 4 月 ~ 継続中 (2011 年 月 日カットオフ、投与 20 週までのデータ)])

尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (「7.1.1 海外第Ⅱ相試験」の項参照) において、本薬 10、25、75 又は 150 mg を 0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与したときの薬物動態が検討された。

得られた血清中本薬濃度 (115 例、651 測定点) を用いて、NONMEM version7 により母集団薬物動態解析が実施され、CL の共変量として体重を組み込んだ一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定された主な母集団薬物動態パラメータ [95%CI] は、CL : 0.0177 [0.0160, 0.0199] L/h、中央コンパートメントの分布容積 (V₂) : 5.88 [5.12, 6.60] L、末梢コンパートメントの分布容積 (V₃) : 2.79 L であった。また、各被験者の薬物動態パラメータの推定値は表 12 のとおりであった。

表 12 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータの推定値 (RHAG 試験)

用量	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (day) ^{a)}	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	CL (L/h)
10 mg	28	0.772 (59.0)	7.00 (6.50-8.00)	0.202 (158)	12.1 (84.4)	0.0225 (51.6)
25 mg	30	1.90 (37.8)	7.00 (7.00-8.00)	0.653 (58.3)	32.5 (45.2)	0.0191 (24.0)
75 mg	29	5.49 (42.3)	7.00 (7.00-8.00)	1.82 (89.4)	93.3 (57.3)	0.0190 (39.3)
150 mg	28	10.8 (45.1)	7.00 (7.00-8.00)	3.86 (65.8)	188 (52.9)	0.0184 (21.8)

幾何平均 (変動係数)

a) 中央値 (範囲)

6.1.6 臨床薬理試験（CTD 5.3.3.4.1：RHBL 試験〔2013 年 3 月～継続中（2014 年 5 月 8 日カットオフ、投与 12 週までのデータ）〕）

乾癬患者を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤の薬物動態に対する注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）及び投与部位（上腕部、大腿部、腹部）の影響が検討された。プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いて本剤 160 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 乾癬患者における本剤 160 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

注入器	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} ^{a)} (day)	C _{last} (µg/mL)	AUC _{0-^{b)}last} (µg·day/mL)
プレフィルドシリンジ	94	15.0 (45) [13.9, 16.1]	3.97 (1.88-13.96)	8.98 (40) [8.41, 9.59]	157 (41) [147, 168]
オートインジェクター	98	14.8 (46) [13.8, 15.9]	4.00 (1.88-14.01)	9.22 (51) [8.52, 9.98]	154 (44) [144, 165]

幾何平均（変動係数） [90%CI]

a) 中央値（範囲）、b) last time point は 14 日 ±24 時間

また、プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いて本剤 160 mg を単回皮下投与したときの投与部位別の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。上腕部及び腹部に比べて、大腿部に投与したときの血清中本薬濃度が高い傾向が認められた。

表 14 乾癬患者における本剤 160 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

	投与部位	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} ^{a)} (day)	C _{last} (µg/mL)	AUC _{0-^{b)}last} (µg·day/mL)
プレフィルドシリンジ	上腕部	30	14.4 (53) [12.4, 16.8]	3.97 (1.96-13.96)	8.88 (42) [7.87, 10.0]	151 (48) [131, 173]
	腹部	34	12.7 (42) [11.3, 14.2]	4.01 (1.88-9.93)	8.09 (40) [7.26, 9.02]	135 (38) [122, 150]
	大腿部	28	18.5 (27) [17.0, 20.1]	3.97 (2.02-7.04)	10.2 (36) [9.20, 11.4]	190 (26) [176, 206]
オートインジェクター	上腕部	29	11.5 (43) [10.1, 13.0]	4.02 (2.07-10.03)	7.91 (48) [6.89, 9.08]	124 (45) [109, 142]
	腹部	32	15.4 (47) [13.5, 17.5]	4.00 (1.88-14.01)	9.77 (45) [8.62, 11.1]	159 (46) [140, 180]
	大腿部	37	17.6 (36) [16.0, 19.4]	3.99 (1.94-13.99)	9.88 (56) [8.59, 11.4]	178 (33) [163, 194]

幾何平均（変動係数） [90%CI]

a) 中央値（範囲）、b) last time point は 14 日 ±24 時間

6.2 関節リウマチ患者における検討

6.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：RHAL 試験〔2010 年 月～20 年 月〕）

関節リウマチ患者（32 例）を対象とした国内臨床試験において、メトトレキサート併用下での本剤の薬物動態が検討された。本剤 30、80、180 mg を 0、1、2、4、6、8 及び 10 週に皮下投与、又は初回に本剤 240 mg を皮下投与し、以降、本剤 120 mg を週 1 回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 日本人関節リウマチ患者における本剤反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与 頻度	用量 (mg)	例 数	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	T _{max} ^{a)} (day)	AUC _τ ^{b)} (μg·day/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	t _{1/2} (day)
Q2W	30	5	7.05 (26)	4.25 (33)	1.96 (1.91-7.00)	77.2 (26)	0.0162 (26)	8.54 (31)	13.9 (15)
	80	6	13.5 (43)	8.08 (50)	1.93 (1.89-3.97)	151 (44)	0.0220 (44)	10.3 (26)	12.9 (33)
	180	6	39.3 (42)	23.8 (46)	1.95 (1.88-2.02)	437 (42)	0.0171 (42)	9.53 (29)	16.5 (27)
Q1W	120	6	33.1 (56)	25.0 (37)	3.89 (1.93-3.99)	208 (48)	0.0240 (48)	13.0 (41)	15.2 (19)

幾何平均（変動係数）

a) 中央値（範囲）、b) τ=2 週間又は 1 週間

6.2.2 第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.2：RHAK 試験〔2009 年 月～2012 年 6 月〕）

関節リウマチ患者（生物製剤の治療歴なし：260 例、TNFα 阻害剤で効果不十分：188 例）を対象とした海外臨床試験において、DMARDs 併用下での本剤の薬物動態が検討された。

本試験は、2 パート（Part A、Part B）に分けて実施され、Part A では、生物製剤の治療歴のない患者には本剤 3、10、30、80 又は 180 mg、TNFα 阻害剤で効果不十分な患者には本剤 80 又は 180 mg が 0、1、2、4、6、8、10 週に反復皮下投与された。Part B では、いずれの患者にも投与 16 週後以降 20 週後まで、本剤 160 mg が Q2W で皮下投与され、その後は投与 60 週後まで Q4W で皮下投与された。

得られた血清中本薬濃度（406 例、2,753 測定点）を用いて、NONMEM Version7 により母集団薬物動態解析が実施され、CL に対する共変量として用量及び BMI、中央コンパートメントの分布容積（V2）に対する共変量として年齢を組み込んだ一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが最終モデルとされた。最終モデルより推定された主な母集団薬物動態パラメータ [95%CI] は、CL：0.0142 [0.0133, 0.0151] L/h、V2：4.25 [2.99, 5.26] L、末梢コンパートメントの分布容積（V3）：2.10 [1.51, 2.64] L であった。また、各被験者の薬物動態パラメータの推定値は表 16 のとおりであった。

表 16 関節リウマチ患者に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータの推定値（RHAK 試験）

用量	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (day) ^{a)}	C _{trough} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·day/mL)	CL (L/h)
10 mg	32	1.25 (63.6)	4.00 (1.50-8.00)	0.794 (67.4)	14.8 (60.8)	0.0150 (39.6)
30 mg	34	4.19 (47.6)	4.00 (3.00-5.00)	2.77 (44.3)	50.5 (44.8)	0.0135 (26.7)
80 mg	107	9.08 (52.5)	4.00 (1.00-6.00)	5.38 (57.5)	105 (50.3)	0.0170 (32.3)
180 mg	78	20.2 (47.5)	4.00 (3.00-5.50)	12.6 (52.1)	239 (47.7)	0.0168 (30.3)

幾何平均（変動係数）

a) 中央値（範囲）

6.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.2）

国内外の乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAG、RHAJ 及び RHAZ 試験）から得られた血清中本薬濃度データ（1,399 例、6,059 測定点）を用いて、NONMEM Version 7.3.0 により母集団薬物動態解析が実施された。

2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果、CL に対して体重、ADA 抗体価及び中和抗体、中央コンパートメントの分布容積（V2）に対して体重、末梢コンパートメント（V3）に対して体重、バイオアベイラビリティに対して試験及び投与部位が選択された。選択された共変量を組み込んだ一次吸収及び線形 CL を伴う 2-コンパートメントモデルが最終モデルとされた。最終モデルより推定された主な母集団薬物動態パラメータ [95%CI] は、CL：0.0156 [0.0151, 0.0161] L/h、V2：2.59 [1.83, 3.35] L、V3：4.32 [3.95, 4.69] L であった。

選択された共変量の影響について、バイオアベイラビリティに対して試験の影響が認められ、RHAZ 試験のバイオアベイラビリティは 81%、RHAG 試験及び RHAJ 試験のバイオアベイラビリティは 60%と推定された。本薬 160 mg を投与したときのノンコンパートメント解析によるパラメータ (RHAG 及び RHBL 試験)、及び本薬の用量を 160 mg とし母集団薬物動態モデルを用いて推定した薬物動態パラメータ (RHAZ 及び RHAT 試験) を比較したところ、凍結乾燥製剤を用いた RHAG 試験 ($AUC_{0-14days}=72.0\sim 117\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) と比較して、溶液製剤を用いた RHAZ 試験 ($AUC_{0-14days}=154\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)、RHAT 試験 ($AUC_{0-14days}=174\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) 及び RHBL 試験 ($AUC_{0-14days}=157\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) における AUC が高い傾向が認められたことから、製剤の違いが一因である可能性が考えられた。

バイオアベイラビリティに対して投与部位の影響が認められ、上腕部、腹部又は臀部への投与と比較して、大腿部に投与時のバイオアベイラビリティに対しては 11%～25%高くなることが推定された。

CL、V2 及び V3 に対して体重の影響が認められ、体重が高いほど血清中本薬濃度のトラフ値が低くなる傾向が認められた (表 17)。

表 17 母集団薬物動態解析に基づく血清中本薬濃度のトラフ値 (推定値、 $\mu\text{g/mL}$) と体重の関係 (RHAZ 試験)

体重	Q2W	Q4W
100 kg 以上	7.13 (1.25, 14.4)	2.45 (0.00544, 5.89)
100 kg 未満	10.8 (0.0106, 21.1)	4.07 (0.00171, 8.60)

中央値 (第一四分位点+四分位範囲 $\times 1.5$ 、第三四分位点+四分位範囲 $\times 1.5$)

6.4 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5.2、CTD 5.3.3.5.3)

乾癬患者を対象とした臨床試験 (RHAJ 及び RHAZ 試験) から得られた PASI スコア、sPGA、及び母集団薬物動態モデルから推定した RHAJ 試験及び RHAZ 試験の投与 12 週後の血清中本薬濃度のトラフ値を用いて、曝露量－反応解析が実施された。

sPGA データについては、順序カテゴリーモデルが構築され、PASI データについては、ロジスティック回帰モデルが構築された。

構築した曝露量－反応モデルから推定された投与 12 週後の曝露量に対する sPGA (0 又は 1)、sPGA (0) 及び PASI75/90/100 達成率は表 18 のとおりであり、本剤 80 mg Q4W 投与と比較して本剤 80 mg Q2W 投与で達成率が高くなることが推定された。また、シミュレーションにより得られたトラフ値の四分位別の sPGA (0 又は 1)、sPGA (0)、PASI75/90/100 達成率の推定値は表 19 のとおりであり、最低区分では Q2W 投与と Q4W 投与の達成率の差が大きくなる傾向が推定された。

表 18 曝露量－反応モデル (RHAG、RHAJ 及び RHAZ 試験) に基づく sPGA 及び PASI 達成率の推定値 (RHAZ 試験)

投与群	例数	sPGA (0 又は 1) 達成率	sPGA (0) 達成率	PASI75 達成率	PASI90 達成率	PASI100 達成率
Q2W	406	87 (84)	41 (38)	94 (92)	77 (73)	39 (37)
Q4W	390	83 (80)	34 (36)	90 (87)	70 (67)	32 (35)
投与頻度による差 (%)		4 (4)	7 (2)	4 (5)	7 (6)	7 (2)

推定値 (実測値) : 推定値は血清中本薬濃度のトラフ値の中央値に対応する値 (実測値は RHAZ 試験における値)

表 19 曝露量－反応モデル（RHAG、RHAJ 及び RHAZ 試験）に基づく
血清中本薬濃度トラフ値の四分位別の sPGA 及び PASI 達成率の推定値

C _{trough} (µg/mL) 中央値（範囲）	Q2W				
	sPGA（0 又は 1） 達成率	sPGA（0）達成率	PASI75 達成率	PASI90 達成率	PASI100 達成率
5.2 (0.0-6.7)	82	32	92	68	29
8.1 (6.7-9.2)	86	39	93	76	37
11 (9.2-12)	88	44	94	78	42
14 (12-27)	92	54	94	84	54
C _{trough} (µg/mL) 中央値（範囲）	Q4W				
	sPGA（0 又は 1） 達成率	sPGA（0）達成率	PASI75 達成率	PASI90 達成率	PASI100 達成率
1.7 (0.0-2.3)	70	19	83	54	17
2.9 (2.4-3.4)	82	32	89	67	30
4.1 (3.4-4.7)	85	37	91	73	35
5.8 (4.8-16)	90	48	93	80	47

推定値：血清中本薬濃度のトラフ値の中央値に対応する値

また、乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）から得られた PASI スコア、sPGA、及び血清中本薬濃度のトラフ値（実測値）を用いて、曝露量－反応解析が実施された。

構築した曝露量－反応モデルから推定された投与 12 週後の曝露量実測値に対する sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI75/90/100 達成率の推定値は表 20 のとおりであった。また、シミュレーションにより得られたトラフ値の四分位別の sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI75/90/100 達成率の推定値は表 21 のとおりであった。

表 20 曝露量－反応モデル（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）に基づく sPGA 及び PASI 達成率の推定値

投与群	例数	sPGA（0 又は 1） 達成率	sPGA（0） 達成率	PASI75 達成率	PASI90 達成率	PASI100 達成率
Q2W	1062	86 (85)	42 (41)	93 (92)	74 (72)	39 (39)
Q4W	1035	84 (79)	37 (36)	90 (86)	68 (67)	34 (35)
投与頻度による差 (%)		2 (5)	5 (5)	3 (6)	6 (5)	5 (4)

推定値（実測値）：推定値は血清中本薬濃度のトラフ値の中央値に対応する値（実測値は RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験併合解析における値）

表 21 曝露量－反応モデル（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）に基づく
血清中本薬濃度トラフ値の四分位別の sPGA 及び PASI 達成率の推定値

C _{trough} (µg/mL) 中央値（範囲）	Q2W				
	sPGA（0 又は 1） 達成率	sPGA（0）達成率	PASI75 達成率	PASI90 達成率	PASI100 達成率
4.4 (0.0-6.2)	81	32	90	66	31
7.7 (6.3-9.1)	85	40	93	73	37
11.1 (9.1-12)	88	45	94	76	42
14 (12-37)	90	50	95	80	47
C _{trough} (µg/mL) 中央値（範囲）	Q4W				
	sPGA（0 又は 1） 達成率	sPGA（0）達成率	PASI75 達成率	PASI90 達成率	PASI100 達成率
1.3 (0.0-1.9)	69	20	80	52	22
2.4 (1.9-3.0)	82	35	89	66	33
3.7 (3.0-4.5)	86	42	91	71	38
5.7 (4.5-13)	89	47	94	77	44

推定値：血清中本薬濃度のトラフ値の中央値に対応する値

RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験に基づく母集団薬物動態モデルから推定した投与 12 週後及び 60 週後の血清中本薬濃度のトラフ値と感染症（特にカンジダ感染、ブドウ球菌感染）、好中球数減少、注射部位反応及び過敏症の発現率との関係について、曝露量－反応解析（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）に基づき投与期間別に検討された。表 22 のとおり、導入投与期及び維持投与期のいずれの期間でも、血清中本

薬濃度が高いほど注射部位反応の発現率が高い傾向が認められた。また、導入投与期でのみ、カンジダ感染及び Grade 2 の好中球数減少の発現率と血清中本薬濃度との関連が認められた。

表 22 曝露量－反応解析に基づく血清中本薬濃度のトラフ値（推定値）の四分位別の有害事象発現率

C _{trough} (µg/mL) (例数)	導入投与期					
	感染症	カンジダ感染	ブドウ球菌感染	Grade 2 の 好中球数減少	注射部位反応	過敏症
2.79 未満 (525 例)	141 (26.9)	4 (0.8)	2 (0.4)	7 (1.3)	59 (11.2)	21 (4.0)
2.79 以上 5.25 未満 (524 例)	146 (27.9)	5 (1.0)	0	10 (1.9)	55 (10.5)	18 (3.4)
5.25 以上 9.40 未満 (522 例)	142 (27.2)	4 (0.8)	0	10 (1.9)	89 (17.0)	20 (3.8)
9.40 以上 (528 例)	143 (27.1)	8 (1.5)	1 (0.2)	25 (4.7)	107 (20.3)	19 (3.6)
プラセボ (791 例)	181 (22.9)	4 (0.5)	2 (0.3)	7 (0.9)	26 (3.3)	15 (1.9)
C _{trough} (µg/mL) (例数)	維持投与期					
	感染症	カンジダ感染	ブドウ球菌感染	Grade 2 の 好中球数減少	注射部位反応	過敏症
1.30 未満 (405 例)	218 (53.8)	10 (2.5)	0	11 (2.7)	26 (6.4)	28 (6.9)
1.30 以上 2.48 未満 (410 例)	222 (54.1)	14 (3.4)	1 (0.2)	5 (1.2)	31 (7.6)	28 (6.8)
2.48 以上 3.98 未満 (410 例)	211 (51.5)	20 (4.9)	1 (0.2)	11 (2.7)	30 (7.3)	30 (7.3)
3.98 以上 (403 例)	245 (60.8)	12 (3.0)	3 (0.7)	12 (3.0)	79 (19.6)	33 (8.2)

例数 (%)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態の民族差について

申請者は、本剤の薬物動態に対する民族差の影響について、以下のように説明している。

RHAL 試験における日本人関節リウマチ患者に本剤 80 mg を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の中央値 (7.57~10.7 µg/mL) は、RHAK 試験の母集団薬物動態モデルに基づく外国人関節リウマチ患者における血清中本薬濃度のトラフ値の推定値 (6.54~7.40 µg/mL) と比較して高かった。母集団薬物動態解析結果より、本剤の薬物動態は体重の影響を受け、体重の重い患者ほど曝露量が低い傾向が認められていることを踏まえると、RHAL 試験の日本人関節リウマチ患者の体重 (中央値 [範囲] : 51 kg [40~92 kg]) が RHAK 試験の外国人関節リウマチ患者 (Part A の中央値 [範囲] : 71 kg [39~163 kg]) より軽いことが一因と考えられた。

RHAZ 試験の外国人乾癬患者、RHAZ 試験の日本人乾癬患者、並びに RHAZ 及び RHAT 試験の日本人乾癬患者における本剤 80 mg Q2W 投与時の投与 12 週後における血清中本薬濃度のトラフ値 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ 10.3 ± 5.33 µg/mL、9.47 ± 3.58 µg/mL 並びに 10.1 ± 3.63 µg/mL であり、ほぼ同程度であった。また、母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.2) において人種及び民族は共変量として選択されず、RHAT を含めた母集団薬物動態解析⁵⁾ (CTD 5.3.3.5.4) において、母集団薬物動態解析の最終モデルに共変量として CL に対する「日本人」を含めたところ、日本人乾癬患者は外国人乾癬患者に比べ CL [95%CI] は 13.9 [7.67, 21.5] % 高く、曝露量は約 12% 低いことが推定された。母集団薬物動態モデルよ

⁵⁾ 母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験の血清中イキセキズマブ濃度データを用いて母集団薬物動態解析 (1,490 例、6,476 測定点) を実施した。

り推定した日本人及び外国人の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであり、日本人と外国人で大きな違いはなかった。

表 23 RHAT を含む母集団薬物動態解析に基づく日本人及び外国人における薬物動態パラメータの推定値

試験	用法・用量		例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	C _{trough} (µg/mL)	t _{1/2} (days)
RHAZ	80 mg Q2W	日本人	9	14.9 (25.4)	164 (27.7)	8.04 (34.8)	11.4 (6.40-13.4)
		外国人	424	14.4 (34.0)	164 (41.5)	8.49 (59.3)	13.2 (0.410-44.0)
	80 mg Q4W	日本人	12	11.0 (15.7)	183 (23.1)	3.00 (41.9)	11.8 (7.83-18.9)
		外国人	420	9.94 (32.5)	175 (43.0)	3.05 (86.4)	13.5 (0.916-121)
RHAT	80 mg Q2W	日本人	91	17.1 (27.8)	195 (31.5)	10.1 (39.1)	12.2 (5.58-28.5)

幾何平均 (変動係数)

投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率及び PASI75 達成率に関する日本人及び外国人の曝露量－反応関係は図 1 のとおりであり、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。また、血清中本薬濃度のトラフ値 (推定値) と関連が認められた注射部位反応、カンジダ感染及び Grade 2 の好中球数減少の日本人部分集団 (J-APS) 及び全体集団 (APS) における発現率は、投与部位反応がそれぞれ 13.2% (16/121 例) 及び 15.2% (638/4,204 例)、カンジダ感染がそれぞれ 1.7% (2/121 例) 及び 3.0% (128/4,204 例)、Grade 2 の好中球数減少がそれぞれ 5.0% (6/121 例) 及び 3.0% (124/4,204 例) であり、全体集団と比較して日本人部分集団で顕著に発現率が高い事象は認められなかった。

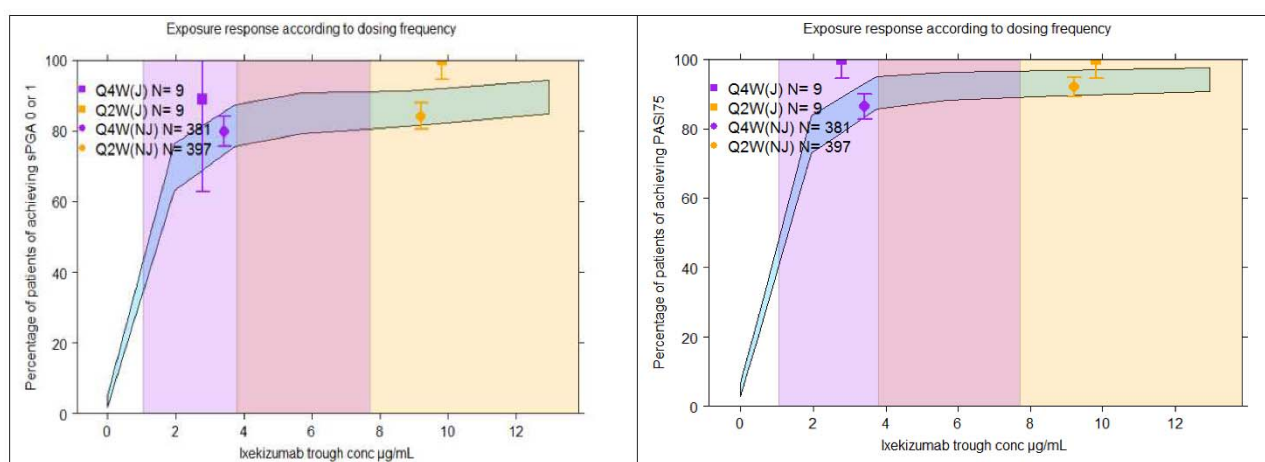


図 1 母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析による投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率 (左) 及び PASI75 達成率 (右) に関する曝露量－反応関係

青色領域：反応の 95%CI、紫色領域：Q4W 投与時の血清中本薬濃度の推定値の 95%CI、オレンジ領域：Q2W 投与時の血清中本薬濃度の推定値の 95%CI

●：外国人における実測値、■：日本人における実測値

以上より、本剤の薬物動態に本質的な民族差は示されておらず、日本人と外国人で有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある薬物動態の差異は認められていないと考える。

機構は、以上の説明を了承し、薬物動態学的観点からは有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は示されていないと判断した。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況、薬物動態、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

乾癬患者を対象とした臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現率は表 24 のとおりであった。APS において、中和抗体陽性例の被験者数は中和抗体未確定例⁶⁾又は陰性例と比較して少数であり、中和抗体陽性例と中和抗体未確定例又は陰性例を比較することに限界はあるが、ADA 陰性例及び ADA 陽性例間、ADA 陽性例及び中和抗体未確定例⁶⁾又は陰性例間に、人口統計学的特性、ベースライン特性及び乾癬の前治療について明確な違いは認められず、ADA 陽性例及び中和抗体陽性例に共通する被験者背景は明確には特定されなかった。

表 24 ADA 及び中和抗体の発現率

投与期	投与群		例数	ADA 陽性例			
				全体	低抗体価例 ^{b)}	中和抗体陽性例	中和抗体未確定例
導入投与期 (PPC)	本剤併合群	全体	2,293	256 (11.2)	157 (61.3)	24 (1.0)	213 (9.3)
	Q2W 群	全体	1,150	103 (9.0)	66 (64.1)	5 (0.4)	94 (8.2)
	Q4W 群	全体	1,143	153 (13.4)	91 (59.5)	19 (1.7)	119 (10.4)
	プラセボ群	全体	781	4 (0.5)	3 (75.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
維持投与期 ^{a)} (MPP)	本剤群/本剤併合群	全体	659	141 (21.4)	128 (90.8)	5 (0.8)	73 (11.1)
	本剤群/Q4W 群	全体	330	57 (17.3)	54 (94.7)	1 (0.3)	55 (16.7)
	本剤群/Q12W 群	全体	329	84 (25.5)	74 (88.1)	4 (1.2)	18 (5.5)
	本剤群/プラセボ群	全体	330	80 (24.2)	68 (85.0)	4 (1.2)	8 (2.4)
全投与期 (APS)	本剤 (1 回以上本剤の投与を受けた被験者)	全体	4107	826 (20.1)		89 (2.2)	637 (15.5)
		日本人	121	13 (10.7)		0	12 (9.9)

例数 (%)

a) RHAZ 試験及び RHBA 試験において導入投与期に本剤が投与され、sPGA (0 又は 1) を達成した被験者集団の集計

b) 低抗体価例は、ADA 陽性例に対する割合

RHAZ 試験の導入投与期における、ADA 抗体価及び中和抗体の有無と血清中本薬濃度のトラフ値（実測値）の関係は表 25 のとおりであった。低抗体価 (<1 : 160⁷⁾) の ADA 陽性例と ADA 陰性例における本薬の曝露量は同程度であったが、中程度から高度の抗体価 (≥1 : 160) の ADA 陽性例では、曝露量が低い傾向が認められた。維持投与期の Q4W 投与群についても導入投与期と同様の傾向が認められた。また、中和抗体陽性例における血清中本薬濃度のトラフ値は極めて低かった。一方で、中和抗体未確定例における血清中本薬濃度のトラフ値の範囲は、ADA 陰性例の濃度範囲と類似していた。

また、母集団薬物動態解析において、ADA 及び中和抗体が CL の共変量として選択され、ADA 抗体価及び中和抗体の有無はいずれも母集団薬物動態モデルの CL に影響を与える因子であった。母集団薬物動態モデルより推定した中程度から高度の抗体価の ADA 陽性例の CL (中央値) は 0.0325 L/h であり、ADA 陰性例 (0.0158 L/h) 又は低抗体価 (0.0179 L/h) と比較して、約 2 倍に増加することが推定された。ADA 抗体陽性かつ中和抗体陽性例の CL (中央値) は 0.286 L/h と推定され、ADA 陰性例と比較して約 18 倍に増加することが推定された。

⁶⁾ 中和抗体が検出された試料はないが、試料中の本薬濃度が 622 ng/mL を超えるため、中和抗体陰性を確定できない被験者。

⁷⁾ 希釈倍率。ADA 濃度として約 147.2 ng/mL に相当。

表 25 抗体価カテゴリー別又は中和抗体価カテゴリー別の血清中本薬濃度のトラフ値（RHAZ 試験）

抗体価カテゴリー別	血清中本薬濃度のトラフ値（ $\mu\text{g/mL}$ ）			
	導入投与期（12 週間）		維持投与期	
	Q2W 群	Q4W 群	Q4W 群	Q12W 群
ADA 陰性	10.2 ± 4.83 (265)	4.36 ± 2.29 (259)	3.88 ± 2.45 (456)	0.565 ± 0.981 (73)
ADA 陽性（低抗体価）	6.35 ± 4.10 (54)	3.00 ± 2.15 (66)	2.95 ± 2.11 (198)	0.234 ± 0.231 (75)
ADA 陽性（高抗体価）	2.69 ± 3.14 (27)	0.71 ± 1.03 (36)	1.43 ± 1.71 (119)	0.337 ± 0.355 (18)
中和抗体カテゴリー別	導入投与期（12 週間）		維持投与期	
	Q2W 群	Q4W 群	Q4W 群	Q12W 群
	Q2W 群	Q4W 群	Q4W 群	Q12W 群
ADA 陰性	10.2 ± 4.83 (265)	4.36 ± 2.29 (259)	3.88 ± 2.45 (456)	0.565 ± 0.981 (73)
ADA 陽性かつ中和抗体陰性	0.304 ± 0.198 (6)	0.158 ± 0.156 (18)	0.344 ± 0.206 (27)	0.192 ± 0.150 (84)
ADA 陽性かつ中和抗体未確定	6.08 ± 3.88 (68)	2.86 ± 2.04 (71)	2.93 ± 2.00 (253)	0.926 ± 0.235 (8)
ADA 陽性かつ中和抗体陽性	0.00376 ± 0.0506 (7)	0.00375 ± 0 (9)	0.111 ± 0.403 (37)	0.00375 (1)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

PPC の併合解析において、低抗体価の ADA 陽性例における sPGA（0 又は 1）及び PASI75 達成率は、76.4%（120/157 例）及び 84.7%（133/157 例）であり、ADA 陰性例と同程度（81.1%〔1652/2,037 例〕及び 87.9%〔1791/2,037 例〕）であった。中程度から高度の抗体価の ADA 陽性例での sPGA（0 又は 1）及び PASI75 達成率は、48.5%（48/99 例）及び 53.5%（53/99 例）、中和抗体陽性例における sPGA（0 又は 1）及び PASI75 達成率は、4.2%（1/24 例）及び 8.3%（2/24 例）であり、ADA 陰性例より低かった。以上より、中和抗体陽性例では、血清中本薬濃度が低下し、反応性が低くなる可能性が考えられた。

また、APS において、ADA 発現の有無とアレルギー反応／過敏症、注射部位反応等を含む有害事象との間に明確な関連は認められず、ADA 抗体価の上昇が認められた被験者において、過敏症反応に関連する所見は観察されなかった。一方、少数例ではあるが、ADA 陽性例において重篤な非アナフィラキシー症状の発現が認められている。

機構は、ADA が検出された被験者の中には中和抗体発現例も認められていること、中和抗体発現例では血清中本薬濃度が低くなり、本剤の反応性も低くなる傾向が認められていること、少数例ではあるが ADA 陽性例において重篤な有害事象の発現が認められていること等を踏まえると、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者並びに過敏症反応が認められた患者における ADA 及び中和抗体の発現について、引き続き注視していく必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（RHAJ 試験〔CTD 5.3.5.1.1〕）、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（RHAZ 試験〔CTD 5.3.5.1.2〕、RHAP 試験〔CTD 5.3.5.1.5〕）、海外第Ⅲ相試験（RHBA 試験〔CTD 5.3.5.1.3〕）、RHBC 試験〔CTD 5.3.5.1.4〕）、国内長期投与試験（RHAT 試験〔CTD 5.3.5.2.1〕）の成績等が提出された。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : RHAJ 試験 [2010 年 4 月～継続中 (2011 年 6 月 24 日データカットオフ、投与 20 週までのデータ)])

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者及び中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者⁸⁾ (目標例数 125 例 [各群 25 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びデンマークで実施された。

用法・用量は、本剤 10、25、75、150 mg 又はプラセボを 0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与することと設定された。

無作為化された 142 例 (10 mg 群 28 例、25 mg 群 30 例、75 mg 群 29 例、150 mg 群 28 例、プラセボ群 27 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬が 1 回以上投与され、かつベースライン以降に PASI が評価された 141 例 (10 mg 群 28 例、25 mg 群 30 例、75 mg 群 29 例、150 mg 群 28 例、プラセボ群 26 例) が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、10 mg 群 25.0% (7/28 例)、25 mg 群 3.3% (1/30 例)、75 mg 群 10.3% (3/29 例)、150 mg 群 3.6% (1/28 例)、プラセボ群 18.5% (5/27 例) に認められ、主な中止理由は被験者の同意撤回 (10 mg 群 10.7% [3/28 例]、75 mg 群 10.3% [3/29 例]、150 mg 群 3.6% [1/28 例]、プラセボ群 11.1% [3/27 例])、有害事象 (10 mg 群 7.1% [2/28 例]、25 mg 群 3.3% [1/30 例]、プラセボ群 3.7% [1/27 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の PASI⁹⁾75 達成率及び副次評価項目である投与 12 週後の sPGA¹⁰⁾ (0 又は 1) 達成率は表 26 のとおりであった。

表 26 投与 12 週後の PASI75 達成率 (主要評価項目)、sPGA (0 又は 1) 達成率 (mITT 集団、LOCF)

	10 mg 群	25 mg 群	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	群間差 [95%CI]、p 値 ^{a)}			
						10 mg 群	25 mg 群	75 mg 群	150 mg 群
PASI 75 達成率	28.6 (8/28)	76.7 (23/30)	82.8 (24/29)	82.1 (23/28)	7.7 (2/26)	20.9 [1.3, 40.5] p=0.079	69.0 [50.7, 87.2] p<0.001	75.1 [57.9, 92.2] p<0.001	74.5 [57.0, 91.9] p<0.001
sPGA (0 又は 1) 達成率	25.0 (7/28)	70.0 (21/30)	72.4 (21/29)	71.4 (20/28)	7.7 (2/26)	17.3 [-1.7, 36.3]	62.3 [43.0, 81.6]	64.7 [45.5, 83.9]	63.7 [44.1, 83.4]

% (例数)

a) Fisher の正確検定、検定の多重性は考慮されていない。

有害事象 (投与 20 週まで) は、10 mg 群 75.0% (21/28 例)、25 mg 群 70.0% (21/30 例)、75 mg 群 58.6% (17/29 例)、150 mg 群 46.4% (13/28 例)、プラセボ群 63.0% (17/27 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、10 mg 群 7.1% (2/28 例、過敏症、末梢性浮腫各 1 例)、25 mg 群 3.3% (1/30 例、蕁麻疹)、プラセボ群 3.7% (1/27 例、高トリグリセリド血症) に認められた。

副作用は、10 mg 群 10.7% (3/28 例)、25 mg 群 6.7% (2/30 例)、75 mg 群 13.8% (4/29 例)、150 mg 群 3.6% (1/28 例)、プラセボ群 3.7% (1/27 例) に認められた。

⁸⁾ ①6 カ月以上慢性の局面型皮疹を有する、②PASI スコア 12 以上、③sPGA スコア 3 以上、④乾癬病変が体表面積の 10%以上、⑤膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬を除く乾癬患者、を満たす乾癬患者。

⁹⁾ 身体を頭部及び頸部、体幹、両上肢、両下肢の 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤/肥厚 (局面的隆起、硬結) 及び鱗屑 (落屑) の症状を 0 (なし) ～4 (極めて高度) の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、体表面積に対する病変面積の割合及び各部位の体表面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じたスコア (最大値 72.0)。

¹⁰⁾ 乾癬症状の全般的な重症度が 0 (無症状) ～5 (極めて重度) の 6 段階で評価された。

表 27 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（投与 20 週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	10mg 群 (28 例)	25mg 群 (30 例)	75 mg 群 (29 例)	150 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (27 例)
頭痛	4 (14.3)	4 (13.3)	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.7)
鼻咽頭炎	3 (10.7)	3 (10.0)	3 (10.3)	4 (14.3)	5 (18.5)
浮動性めまい	2 (7.1)	0	2 (6.9)	0	0
耳感染	2 (7.1)	0	0	0	0
上気道感染	1 (3.6)	3 (10.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.7)
悪心	1 (3.6)	0	2 (6.9)	0	1 (3.7)
咳嗽	1 (3.6)	0	2 (6.9)	0	0
末梢性浮腫	1 (3.6)	0	0	0	2 (7.4)
注射部位反応	0	3 (10.0)	1 (3.4)	2 (7.1)	0
接触皮膚炎	0	1 (3.3)	0	2 (7.1)	0
裂傷	0	0	2 (6.9)	1 (3.6)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (3.4)	2 (7.1)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	2 (7.4)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：RHAZ 試験〔2011 年 12 月～継続中（2014 年 6 月 24 日データカットオフ、投与 60 週までのデータ）〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者及び中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者¹¹⁾（目標例数 1296 例〔各群 432 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツ、カナダ等の 11 カ国で実施された。

本試験は 3 期（投与 12 週まで：導入投与期、投与 12 週以降 60 週まで：維持投与期、投与 60 週以降 264 週まで：継続投与期）から構成され（図 2）、導入投与期の用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを初回に皮下投与し、以降は本剤 80 mg 又はプラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与することと設定された。維持投与期の用法・用量は、導入投与期に本剤が投与され投与 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者（レスポnder）は、Q4W 群、Q12W 群又はプラセボ群に 1:1:1 で無作為化され、本剤 80 mg 又はプラセボを Q4W 又は Q12W で皮下投与、12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成しなかった被験者（ノンレスポnder）は、本剤 80 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

¹¹⁾ ①6 カ月以上慢性の局面型皮疹を有する、②PASI スコア 12 以上、③sPGA スコア 3 以上、④乾癬病変が体表面積の 10%以上、⑤膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬を除く乾癬患者、を満たす乾癬患者。

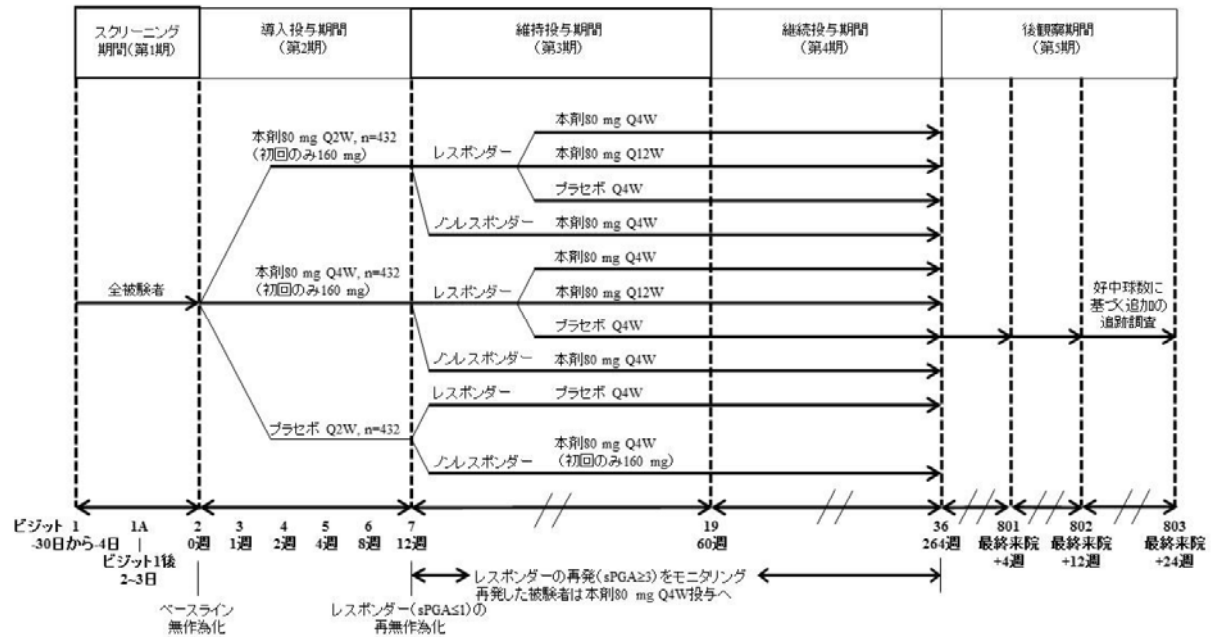


図2 RHAZ試験の割付け及び投与計画

導入投与期にプラセボが投与された被験者のうち、12週時にsPGA（0又は1）を達成した被験者（レスポンドー）は、プラセボをQ4Wで皮下投与、12週時にsPGA（0又は1）を達成しなかった被験者（ノンレスポンドー）は、12週時に本剤160mgを皮下投与し、以降本剤80mgをQ4Wで皮下投与することと設定された。

維持投与期にQ12W投与又はプラセボ投与された被験者のうち、sPGAスコア3以上となった被験者には本剤80mgをQ4Wで皮下投与することと設定された。

無作為化された1,296例（Q4W群432例、Q2W群433例、プラセボ群431例〔導入投与期における投与群〕）全例が導入投与期における安全性解析対象集団及びITT集団とされ、ITT集団が導入投与期における有効性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、Q4W群5.6%（24/432例）、Q2W群4.2%（18/433例）、プラセボ群5.6%（24/431例）に認められ、主な中止理由は有害事象（Q4W群2.3%〔10/432例〕、Q2W群2.3%〔10/433例〕、プラセボ群1.4%〔6/431例〕）等であった。

ITT集団のうち、日本人部分集団は33例（Q4W群12例、Q2W群8例、プラセボ群13例）であった。導入投与期における中止例は、Q4W群25.0%（3/12例）、プラセボ群23.1%（3/13例）に認められ、主な中止理由は有害事象（Q4W群25.0%〔3/12例〕、プラセボ群7.7%〔1/13例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与12週後のsPGA（0又は1）達成率及びPASI75達成率は表28のとおりであり、プラセボ群とQ4W群及びQ2W群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤Q4W及び本剤Q2Wの優越性が検証された。日本人部分集団における成績は表29のとおりであった。

表 28 投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率及び PASI75 達成率 (ITT 集団、NRI)

	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]、p 値 ^{a) b)}	
				Q4W 群	Q2W 群
sPGA (0 又は 1) 達成率	76.4 (330/432)	81.8 (354/433)	3.2 (14/431)	73.1 [68.8, 77.5] p<0.001	78.5 [74.5, 82.5] p<0.001
PASI75 達成率	82.6 (357/432)	89.1 (386/433)	3.9 (17/431)	78.7 [74.7, 82.7] p<0.001	85.2 [81.7, 88.7] p<0.001

% (例数)

a) 投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴 (効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が 3 種類以上・3 種類未満) 及び体重 (100 kg 以上・100 kg 未満) を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 主要評価項目である投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率及び PASI75 達成率、副次評価項目である投与 12 週後の sPGA (0) 達成率、PASI90 達成率及び PASI100 達成率、投与 60 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率のプラセボ群との対比較の順に階層が設定され、同一の評価項目における各用法・用量群とプラセボ群との対比較に関しては、Bonferroni 法により有意水準が分割された gatekeeping 法により多重性を調整

表 29 投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率及び PASI75 達成率 (日本人部分集団、NRI)

	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]	
				Q4W 群	Q2W 群
sPGA (0 又は 1) 達成率	66.7 (8/12)	100 (8/8)	0 (0/13)	66.7 [40.0, 93.3]	100 [100, 100]
PASI75 達成率	75.0 (9/12)	100 (8/8)	0 (0/13)	75.0 [50.5, 99.5]	100 [100, 100]

% (例数)

導入投与期 (投与 12 週後まで) における有害事象は、Q4W 群 61.1% (264/432 例)、Q2W 群 59.4% (257/433 例)、プラセボ群 48.7% (210/431 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 2.8% (12/432 例)、Q2W 群 1.4% (6/433 例)、プラセボ群 1.2% (5/431 例) に認められ、このうち Q4W 群 6 例 (蜂巣炎 2 例、急性心筋梗塞、気管支肺炎、虚血性大腸炎、クローン病各 1 例)、Q2W 群 3 例 (蜂巣炎、薬物過敏症、蕁麻疹各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 2.3% (10/432 例)、Q2W 群 2.3% (10/433 例)、プラセボ群 1.4% (6/431 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 25.7% (111/432 例)、Q2W 群 29.3% (127/433 例)、プラセボ群 11.4% (49/431 例) に認められた。

表 30 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (導入投与期における安全性解析対象集団)

事象名	Q4W 群 (432 例)	Q2W 群 (433 例)	プラセボ群 (431 例)
鼻咽頭炎	46 (10.6)	50 (11.5)	41 (9.5)
注射部位反応	26 (6.0)	42 (9.7)	5 (1.2)
注射部位紅斑	18 (4.2)	27 (6.2)	0
上気道感染	21 (4.9)	24 (5.5)	16 (3.7)
頭痛	16 (3.7)	18 (4.2)	15 (3.5)
関節痛	4 (0.9)	9 (2.1)	9 (2.1)
下痢	10 (2.3)	8 (1.8)	5 (1.2)
注射部位疼痛	7 (1.6)	7 (1.6)	9 (2.1)
そう痒症	10 (2.3)	6 (1.4)	13 (3.0)
乾癬	2 (0.5)	4 (0.9)	16 (3.7)

例数 (%)

日本人部分集団における導入投与期(投与 12 週後まで)における有害事象は、Q4W 群 75.0% (9/12 例)、Q2W 群 87.5% (7/8 例)、プラセボ群 76.9% (10/13 例) に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 8.3% (1/12 例、気管支肺炎)、プラセボ群 7.7% (1/13 例、下咽頭癌) に認められ、気管支肺炎については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 25.0% (3/12 例、アレルギー性浮腫、気管支肺炎、全身性そう痒症各 1 例)、プラセボ群 7.7% (1/13 例、下咽頭癌) に認められた。

副作用は、Q4W 群 50.0% (6/12 例)、Q2W 群 37.5% (3/8 例)、プラセボ群 0% (0/13 例) に認められた。

表 31 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（導入投与期における安全性解析対象集団〔日本人部分集団〕）

事象名	Q4W 群 (12 例)	Q2W 群 (8 例)	プラセボ群 (13 例)
全身性そう痒症	2 (16.7)	1 (12.5)	0
足部白癬	2 (16.7)	0	0
裂傷	2 (16.7)	0	0
例数 (%)			

導入投与期に本剤が投与された 865 例のうち、投与 12 週後に無作為化され、維持投与期に治験薬が 1 回以上投与された 682 例（Q12W 群 227 例、Q4W 群 229 例、プラセボ群 226 例）が維持投与期における有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。維持投与期における中止例は、Q12W 群 3.1% (7/227 例)、Q4W 群 5.7% (13/229 例)、プラセボ群 7.1% (16/226 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（Q12W 群 0.9% [2/227 例]、Q4W 群 3.1% [7/229 例]、プラセボ群 1.8% [4/226 例]）及び同意撤回（Q12W 群 0.9% [2/227 例]、Q4W 群 1.3% [3/229 例]、プラセボ群 2.7% [6/226 例]）等であった。

維持投与期の安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 16 例（Q12W 群 5 例、Q4W 群 5 例、プラセボ群 6 例）であった。維持投与期における中止例はプラセボ群 33.3% (2/6 例) に認められ、中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

維持投与期(投与 12 週後以降 60 週後まで)における有害事象は、Q12W 群 74.0% (168/227 例)、Q4W 群 79.5% (182/229 例)、プラセボ群 54.4% (123/226 例) に認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。

死亡は、Q4W 投与群 2 例（心筋梗塞、死亡¹²⁾各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、Q12W 群 4.0% (9/227 例)、Q4W 群 6.6% (15/229 例)、プラセボ群 3.1% (7/226 例) に認められ、このうち Q12W 群 1 例（脳症）、Q4W 群 4 例（膿瘍/皮下組織膿瘍、先天性異所性腭、喘息、心筋梗塞各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q12W 群 0.9% (2/227 例)、Q4W 群 3.9% (9/229 例)、プラセボ群 1.8% (4/226 例) に認められた。

副作用は、Q12W 群 18.5% (42/227 例)、Q4W 群 31.0% (71/229 例)、プラセボ群 17.3% (39/226 例) に認められた。

¹²⁾ 治験依頼者は死亡に至った経緯及び死因等の情報は未入手。

表 32 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（維持投与期における安全性解析対象集団）

事象名	Q12W 群 (227 例)	Q4W 群 (229 例)	プラセボ群 (226 例)
鼻咽頭炎	41 (18.1)	50 (21.8)	26 (11.5)
上気道感染	20 (8.8)	17 (7.4)	17 (7.5)
関節痛	14 (6.2)	12 (5.2)	7 (3.1)
注射部位反応	8 (3.5)	12 (5.2)	2 (0.9)
尿路感染	2 (0.9)	10 (4.4)	4 (1.8)
頭痛	17 (7.5)	9 (3.9)	5 (2.2)
口腔咽頭痛	5 (2.2)	9 (3.9)	4 (1.8)
副鼻腔炎	11 (4.8)	8 (3.5)	7 (3.1)
下痢	4 (1.8)	8 (3.5)	8 (3.5)
インフルエンザ	8 (3.5)	7 (3.1)	4 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	4 (1.8)	7 (3.1)	2 (0.9)
上腹部痛	1 (0.4)	7 (3.1)	2 (0.9)
気管支炎	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (0.4)
胃腸炎	5 (2.2)	6 (2.6)	2 (0.9)
背部痛	13 (5.7)	5 (2.2)	7 (3.1)
高血圧	8 (3.5)	5 (2.2)	4 (1.8)
そう痒症	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)
季節性アレルギー	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.4)
注射部位紅斑	2 (0.9)	5 (2.2)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	5 (2.2)	2 (0.9)
外耳炎	1 (0.4)	5 (2.2)	0
歯痛	6 (2.6)	3 (1.3)	2 (0.9)
四肢痛	6 (2.6)	3 (1.3)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.3)
皮膚乳頭腫	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
咽頭炎	8 (3.5)	1 (0.4)	5 (2.2)
乾癬	6 (2.6)	1 (0.4)	5 (2.2)
膀胱炎	5 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)

例数 (%)

日本人部分集団における維持投与期（投与 12 週後以降 60 週後まで）における有害事象は、Q12W 群 100%（5/5 例）、Q4W 群 100%（5/5 例）、プラセボ群 66.7%（4/6 例）に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 16.7%（1/6 例、肝機能異常）に認められた。

副作用は、Q12W 群 20.0%（1/5 例）、Q4W 群 20.0%（1/5 例）、プラセボ群 16.7%（1/6 例）に認められた。

表 33 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（維持投与期における安全性解析対象集団〔日本人部分集団〕）

事象名	Q12W 群 (5 例)	Q4W 群 (5 例)	プラセボ群 (6 例)
鼻咽頭炎	3 (60.0)	2 (40.0)	1 (16.7)
下痢	1 (20.0)	2 (40.0)	0
肝酵素上昇	0	2 (40.0)	0
関節痛	0	2 (40.0)	0
蕁麻疹	0	2 (40.0)	0

例数 (%)

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : RHBA 試験〔2012 年 5 月～継続中（20 年 月 日カットオ

フ、投与 60 週までのデータ))

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者及び中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者¹³⁾ (目標例数 1225 例 [実薬群 350 例、プラセボ群 175 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びエタネルセプトを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ、ドイツ等の 12 カ国で実施された。なお、エタネルセプト (本邦では乾癬に係る効能・効果は未承認) は、欧州を中心とした主要国において、乾癬に対する効能・効果で承認されている。

本試験は 3 期 (投与 12 週まで: 導入投与期、投与 12 週後以降 60 週後まで: 維持投与期、投与 60 週以降 264 週まで: 継続投与期) から構成され (図 3)、導入投与期の用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを初回に皮下投与し、以降は本剤 80 mg 又はプラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与、若しくはエタネルセプト 50 mg を 1 週間に 2 回皮下投与することと設定された。なお、エタネルセプトに対する盲検性を維持するため、プラセボ投与及びイキセキズマブ投与に対して 1 週間に 2 回のプラセボ投与が行われた。維持投与期の用法・用量は、導入投与期に本剤が投与され投与 12 週時に sPGA (0 又は 1) を達成した被験者 (レスポンドー) は、Q4 群、Q12W 群又はプラセボ群に 1:1:1 で無作為化され、本剤 80 mg 又はプラセボを Q4W 又は Q12W で皮下投与、12 週時に sPGA (0 又は 1) を達成しなかった被験者 (ノンレスポンドー) は、本剤 80 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

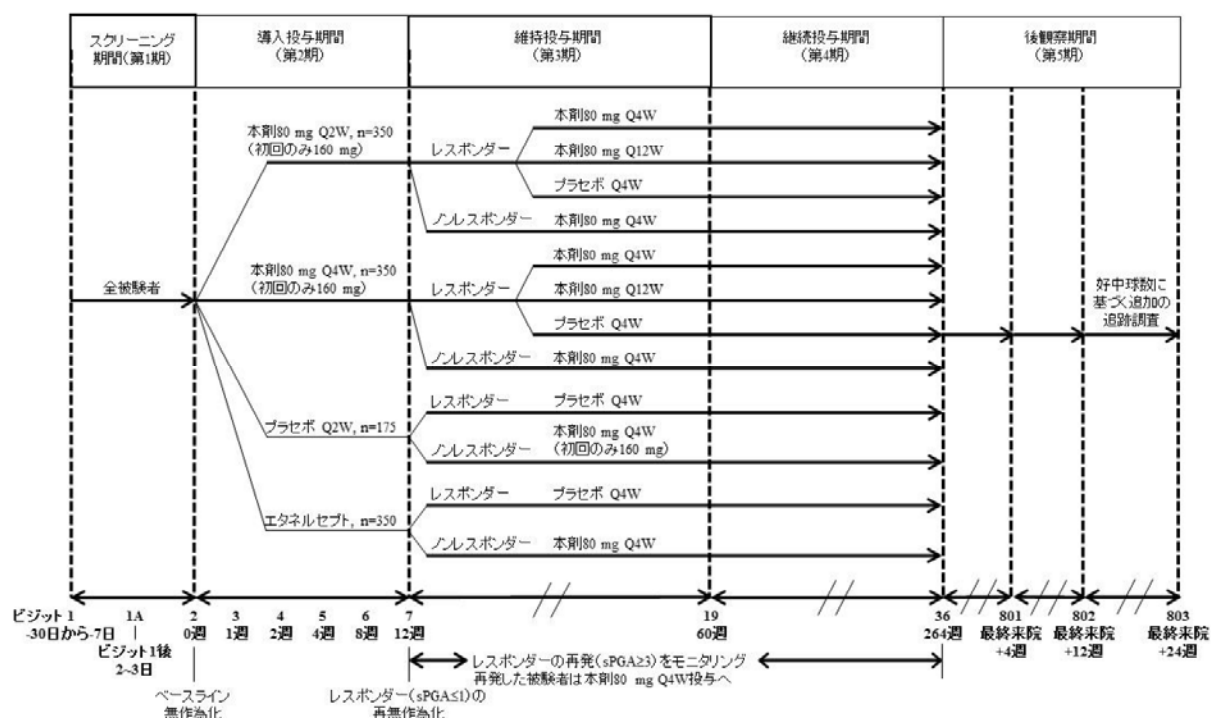


図 3 RHBA 試験の割付け及び投与計画

導入投与期にプラセボ又はエタネルセプトが投与された被験者について、12 週時に sPGA (0 又は 1) を達成した被験者 (レスポンドー) は、プラセボを Q4W で皮下投与し、12 週時に sPGA (0 又は 1) を達成しなかった被験者 (ノンレスポンドー) は、プラセボ群は本剤 160 mg を、エタネルセプト群はプラセボを皮下投与し、本剤 80 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。維持投与期に Q12W 投与又はプラセボ投与された被験者のうち、sPGA スコアが 3 以上となった被験者には本剤 80 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

¹³⁾ ①6 カ月以上慢性の局面型皮疹を有する、②PASI スコア 12 以上、③sPGA スコア 3 以上、④乾癬病変が体表面積の 10%以上、⑤膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬を除く乾癬患者、を満たす乾癬患者。

無作為化された 1,224 例（Q4W 群 347 例、Q2W 群 351 例、エタネルセプト群 358 例、プラセボ群 168 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が導入投与期における有効性解析対象集団とされ、治験薬未投与 3 例を除いた 1,221 例（Q4W 群 347 例、Q2W 群 350 例、エタネルセプト群 357 例、プラセボ群 167 例）が導入投与期における安全性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、Q4W 群 5.5%（19/347 例）、Q2W 群 2.6%（9/351 例）、エタネルセプト群 7.0%（25/358 例）、プラセボ群 6.0%（10/168 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（Q4W 群 1.7%〔6/347 例〕、Q2W 群 0.6%〔2/351 例〕、エタネルセプト群 2.2%〔8/358 例〕、プラセボ群 1.2%〔2/168 例〕）、有害事象（Q4W 群 1.4%〔5/347 例〕、Q2W 群 1.1%〔4/351 例〕、エタネルセプト群 1.4%〔5/358 例〕、プラセボ群 0.6%〔1/168 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率は表 34 のとおりであり、プラセボ群と Q4W 群及び Q2W 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 Q4W 及び本剤 Q2W の優越性が検証された。

表 34 投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率（ITT 集団、NRI）

	Q4W 群	Q2W 群	エタネルセプト群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]、p 値 ^{a)b)}		エタネルセプト群との差 [95%CI]	
					Q4W 群	Q2W 群	Q4W 群	Q2W 群
sPGA (0 又は 1) 達成率	72.9 (253/347)	83.2 (292/351)	36.0 (129/358)	2.4 (4/168)	70.5 [65.3, 75.7] p<0.001	80.8 [76.3, 85.4] p<0.001	36.9 [30.1, 43.7] p<0.001	47.2 [40.8, 53.5] p<0.001
PASI75 達成率	77.5 (269/347)	89.7 (315/351)	41.6 (149/358)	2.4 (4/168)	75.1 [70.2, 80.1] p<0.001	87.4 [83.4, 91.3] p<0.001	35.9 [29.2, 42.6] p<0.001	48.1 [42.1, 54.1] p<0.001

%（例数）

a) 施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 主要評価項目である投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率のプラセボ群との対比較、主要評価項目のエタネルセプト群との対比較、副次評価項目である投与 12 週後の sPGA（0）達成率、PASI90 達成率及び PASI100 達成率のプラセボ群との対比較、副次評価項目（同左記 3 項目）のエタネルセプト群との対比較、維持投与期である投与 60 週後の sPGA（0 又は 1）達成率のプラセボ群との対比較の順に階層が設定され、各用法・用量群とプラセボ群又はエタネルセプト群との対比較に関しては、Bonferroni 法により有意水準を分割した gatekeeping 法により多重性を調整

導入投与期（投与 12 週まで）における有害事象は、Q4W 群 58.8%（204/347 例）、Q2W 群 61.7%（216/350 例）、エタネルセプト群 59.1%（211/357 例）、プラセボ群 53.3%（89/167 例）に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 2.3%（8/347 例）、Q2W 群 1.4%（5/350 例）、エタネルセプト群 2.2%（8/357 例）、プラセボ群 1.2%（2/167 例）に認められ、このうち Q4W 群 2 例（血管浮腫、尿路感染各 1 例）、エタネルセプト群 3 例（注射部位反応/意識消失、心筋梗塞、蜂巣炎各 1 例）、プラセボ群 1 例（乾癬性紅皮症）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 1.4%（5/347 例）、Q2W 群 1.7%（6/350 例）、エタネルセプト群 1.4%（5/357 例）、プラセボ群 0.6%（1/167 例）に認められた。

副作用は、Q4W 群 26.5%（92/347 例）、Q2W 群 33.4%（117/350 例）、エタネルセプト群 25.5%（91/357 例）、プラセボ群 18.0%（30/167 例）に認められた。

表 35 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（導入投与期における安全性解析対象集団）

事象名	Q4W 群 (347 例)	Q2W 群 (350 例)	エタネルセプト群 (357 例)	プラセボ群 (167 例)
注射部位反応	19 (5.5)	39 (11.1)	39 (10.9)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	29 (8.4)	35 (10.0)	36 (10.1)	17 (10.2)
上気道感染	16 (4.6)	19 (5.4)	26 (7.3)	7 (4.2)
頭痛	18 (5.2)	17 (4.9)	20 (5.6)	3 (1.8)
注射部位疼痛	6 (1.7)	13 (3.7)	4 (1.1)	2 (1.2)
注射部位紅斑	9 (2.6)	12 (3.4)	18 (5.0)	2 (1.2)
疲労	6 (1.7)	9 (2.6)	4 (1.1)	2 (1.2)
関節痛	8 (2.3)	7 (2.0)	10 (2.8)	4 (2.4)
そう痒症	7 (2.0)	7 (2.0)	4 (1.1)	4 (2.4)
悪心	5 (1.4)	7 (2.0)	1 (0.3)	2 (1.2)
尿路感染	8 (2.3)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (1.2)
乾癬	6 (1.7)	4 (1.1)	7 (2.0)	5 (3.0)
四肢痛	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (2.4)
歯痛	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
2 型糖尿病	7 (2.0)	0	2 (0.6)	0

例数 (%)

導入投与期に本剤が投与された 697 例のうち、投与 12 週後に無作為化され、維持投与期に治験薬が 1 回以上投与された 544 例（Q12W 群 181 例、Q4W 群 187 例、プラセボ群 176 例）が維持投与期における有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。維持投与期における中止例は、Q12W 群 4.4%（8/181 例）、Q4W 群 8.0%（15/187 例）、プラセボ群 6.3%（11/176 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（Q12W 群 3.3%〔6/181 例〕、Q4W 群 3.2%〔6/187 例〕、プラセボ群 2.3%〔4/176 例〕）等であった。

維持投与期（投与 12 週後以降 60 週後まで）における有害事象は、Q12W 群 72.9%（132/181 例）、Q4W 群 78.6%（147/187 例）、プラセボ群 61.9%（109/176 例）に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q12W 群 7.7%（14/181 例）、Q4W 群 5.9%（11/187 例）、プラセボ群 4.5%（8/176 例）に認められ、このうち Q12W 群 5 例（潰瘍性大腸炎、前立腺癌、シェードモナス菌性肺炎、膿疱性乾癬、胆汁うっ滞各 1 例）、Q4W 群 3 例（蜂巣炎、呼吸困難、化膿性肉芽腫各 1 例）、プラセボ群 2 例（虚血性脳卒中、クローン病各 1 例）について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q12W 群 3.9%（7/181 例）、Q4W 群 3.2%（6/187 例）、プラセボ群 2.3%（4/176 例）に認められ、このうち Q12W 群 2 例（潰瘍性大腸炎、胆汁うっ滞各 1 例）、Q4W 群 4 例（結核菌群検査陽性 3 例、注射部位反応 1 例）、プラセボ群 3 例（クローン病 2 例、二本鎖 DNA 抗体陽性 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、Q12W 群 24.9%（45/181 例）、Q4W 群 33.7%（63/187 例）、プラセボ群 23.3%（41/176 例）に認められた。

表 36 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（維持投与期における安全性解析対象集団）

事象名	Q12W 群 (181 例)	Q4W 群 (187 例)	プラセボ群 (176 例)
鼻咽頭炎	24 (13.3)	32 (17.1)	20 (11.4)
上気道感染	21 (11.6)	25 (13.4)	14 (8.0)
関節痛	10 (5.5)	8 (4.3)	6 (3.4)
気管支炎	10 (5.5)	7 (3.7)	3 (1.7)
頭痛	8 (4.4)	12 (6.4)	7 (4.0)
鼻炎	8 (4.4)	3 (1.6)	0
尿路感染	7 (3.9)	5 (2.7)	3 (1.7)
副鼻腔炎	6 (3.3)	10 (5.3)	3 (1.7)
背部痛	6 (3.3)	9 (4.8)	1 (0.6)
インフルエンザ	6 (3.3)	6 (3.2)	2 (1.1)
下痢	6 (3.3)	4 (2.1)	4 (2.3)
疲労	6 (3.3)	1 (0.5)	1 (0.6)
乾癬	5 (2.8)	3 (1.6)	4 (2.3)
扁桃炎	5 (2.8)	2 (1.1)	0
嘔吐	5 (2.8)	2 (1.1)	4 (2.3)
注射部位反応	4 (2.2)	15 (8.0)	0
咳嗽	4 (2.2)	4 (2.1)	1 (0.6)
筋肉痛	4 (2.2)	4 (2.1)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.6)
注射部位紅斑	4 (2.2)	3 (1.6)	2 (1.1)
口腔咽頭痛	4 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.6)
ざ瘡	4 (2.2)	2 (1.1)	0
悪心	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.7)
咽頭炎	3 (1.7)	11 (5.9)	1 (0.6)
発熱	3 (1.7)	5 (2.7)	0
足部白癬	3 (1.7)	5 (2.7)	0
口腔カンジダ症	3 (1.7)	4 (2.1)	0
胃腸炎	3 (1.7)	2 (1.1)	7 (4.0)
毛包炎	2 (1.1)	5 (2.7)	1 (0.6)
注射部位疼痛	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.3)
裂傷	0	4 (2.1)	2 (1.1)
筋骨格痛	0	2 (1.1)	4 (2.3)
歯膿瘍	0	0	5 (2.8)

例数 (%)

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：RHBC 試験〔2012 年 月～継続中（20 年 月 日カットオフ、投与 12 週までのデータ）〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者及び中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者¹⁴⁾（目標例数 1225 例〔実薬群 350 例、プラセボ群 175 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びエタネルセプトを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ、カナダ等の 10 カ国で実施された。

本試験は 2 期（投与 12 週まで：導入投与期、投与 12 週以降 264 週まで：継続投与期）から構成され、導入投与期の用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを初回に皮下投与し、以降は本剤 80 mg 又はプラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与、若しくはエタネルセプト 50 mg を 1 週間に 2 回皮下投与することと設定された。なお、エタネルセプトに対する盲検性を維持するため、プラセボ投与及びイキセキズマブ投与に対して 1 週間に 2 回のプラセボ投与が行われた。継続投与期の用法・用量は、本剤 80 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

¹⁴⁾ ①6 カ月以上慢性の局面型皮疹を有する、②PASI スコア 12 以上、③sPGA スコア 3 以上、④乾癬病変が体表面積の 10%以上、⑤膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬以外の乾癬患者、を満たす乾癬患者。

無作為化された 1,346 例（Q4W 群 386 例、Q2W 群 385 例、エタネルセプト群 382 例、プラセボ群 193 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされ、治験薬未投与 5 例を除いた 1,341 例（Q4W 群 382 例、Q2W 群 384 例、エタネルセプト群 382 例、プラセボ群 193 例）が安全性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、Q4W 群 6.7%（26/386 例）、Q2W 群 5.7%（22/385 例）、エタネルセプト群 3.4%（13/382 例）、プラセボ群 5.2%（10/193 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（Q4W 群 2.3%〔9/386 例〕、Q2W 群 2.1%〔8/385 例〕、エタネルセプト群 1.0%〔4/382 例〕、プラセボ群 1.0%〔2/193 例〕）、治験実施計画書逸脱（Q4W 群 2.1%〔8/386 例〕、Q2W 群 1.8%〔7/385 例〕、エタネルセプト群 0.8%〔3/382 例〕、プラセボ群 0.5%〔1/193 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率は表 37 のとおりであり、プラセボ群と Q4W 群及び Q2W 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 Q4W 及び本剤 Q2W の優越性が検証された。

表 37 投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率（ITT 集団、NRI）

	Q4W 群	Q2W 群	エタネルセプト群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]、p 値 ^{a) b)}		エタネルセプト群との差 [95%CI]	
					Q4W 群	Q2W 群	Q4W 群	Q2W 群
sPGA (0 又は 1) 達成率	75.4 (291/386)	80.5 (310/385)	41.6 (159/382)	6.7 (13/193)	68.7 [63.1, 74.2] p<0.001	73.8 [68.5, 79.1] p<0.001	33.8 [27.2, 40.3] p<0.001	38.9 [32.6, 45.2] p<0.001
PASI75 達成率	84.2 (325/386)	87.3 (336/385)	53.4 (204/382)	7.3 (14/193)	76.9 [71.8, 82.1] p<0.001	80.0 [75.1, 85.0] p<0.001	30.8 [24.6, 37.0] p<0.001	33.9 [27.9, 39.9] p<0.001

%（例数）

a) 施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 主要評価項目である投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率のプラセボ群との対比較、主要評価項目のエタネルセプト群との対比較、副次評価項目である投与 12 週後の sPGA（0）達成率、PASI90 達成率及び PASI100 達成率のプラセボ群との対比較、副次評価項目（同左記 3 項目）のエタネルセプト群との対比較の順に階層が設定され、各用法・用量群とプラセボ群又はエタネルセプト群との対比較に関しては、Bonferroni 法により有意水準を分割した gatekeeping 法により多重性を調整

導入投与期（投与 12 週後まで）における有害事象は、Q4W 群 56.3%（215/382 例）、Q2W 群 53.4%（205/384 例）、エタネルセプト群 49.0%（187/382 例）、プラセボ群 36.3%（70/193 例）に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 1.6%（6/382 例）、Q2W 群 2.3%（9/384 例）、エタネルセプト群 1.3%（5/382 例）、プラセボ群 2.6%（5/193 例）に認められ、このうち Q4W 群 1 例（急性膵炎）、Q2W 群 4 例（虫垂炎、うつ病/双極性障害/不安、関節炎、クローン病各 1 例）、プラセボ群 1 例（乾癬/掌蹠角化症/皮膚細菌感染）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 2.1%（8/382 例）、Q2W 群 2.3%（9/384 例）、エタネルセプト群 1.0%（4/382 例）、プラセボ群 1.0%（2/193 例）に認められた。

副作用は、Q4W 群 21.7%（83/382 例）、Q2W 群 26.8%（103/384 例）、エタネルセプト群 22.3%（85/382 例）、プラセボ群 12.4%（24/193 例）に認められた。

表 38 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（投与 12 週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	Q4W 群 (382 例)	Q2W 群 (384 例)	エタネルセプト群 (382 例)	プラセボ群 (193 例)
注射部位反応	43 (11.3)	37 (9.6)	41 (10.7)	3 (1.6)
鼻咽頭炎	29 (7.6)	26 (6.8)	19 (5.0)	11 (5.7)
頭痛	16 (4.2)	16 (4.2)	11 (2.9)	5 (2.6)
関節痛	10 (2.6)	13 (3.4)	7 (1.8)	4 (2.1)
注射部位紅斑	5 (1.3)	12 (3.1)	11 (2.9)	0
下痢	3 (0.8)	11 (2.9)	6 (1.6)	2 (1.0)
上気道感染	8 (2.1)	8 (2.1)	8 (2.1)	5 (2.6)
悪心	4 (1.0)	8 (2.1)	2 (0.5)	0
注射部位疼痛	3 (0.8)	8 (2.1)	5 (1.3)	3 (1.6)
そう痒症	9 (2.4)	7 (1.8)	4 (1.0)	1 (0.5)
背部痛	8 (2.1)	7 (1.8)	2 (0.5)	2 (1.0)
咳嗽	9 (2.4)	6 (1.6)	4 (1.0)	0
高血圧	3 (0.8)	4 (1.0)	9 (2.4)	1 (0.5)

例数 (%)

7.2.4 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1：RHAT 試験〔2012 年 7 月～継続中（2012 年 12 月 31 日カットオフ、投与 52 週までのデータ）〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者、中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者（目標例数 90 例）¹⁵⁾を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内で実施された。

本試験は 3 期（投与 12 週後まで：導入投与期、投与 12 週以降 52 週まで：維持投与期、再投与期〔投与期間は被験者により異なる〕）から構成され、導入投与期の用法・用量は、本剤 160 mg を初回に皮下投与し、投与 2 週以降は本剤 80 mg を Q2W で皮下投与することと設定された。維持投与期の用法・用量は、本剤 80 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後の PASI スコアを有する 91 例（局面型皮疹を有する乾癬 78 例〔うち関節症性乾癬 11 例〕、膿疱性乾癬 5 例、乾癬性紅皮症 8 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。導入投与期中の中止例は、局面型皮疹を有する乾癬患者 1.3%（1/78 例）に認められ、中止理由は有害事象であった。維持投与期中の中止例は、局面型皮疹を有する乾癬患者 9.0%（7/78 例）に認められ、主な中止理由は有害事象、医師の判断、同意撤回（いずれも 2.6%〔2/78 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である局面型皮疹を有する乾癬患者における投与 12 週後の PASI75 達成率¹⁶⁾は、98.7%（77/78 例）であった。また、投与 52 週後の PASI75 達成率は 92.3%（72/78 例）であった。関節症性乾癬の有効性評価項目である ACR20 改善率及び被験者による関節炎の疼痛度評価（VAS）、膿疱性乾癬患者の有効性評価項目である治験担当医師による全般改善度の評価及び皮膚症状の評価スコア¹⁷⁾、乾癬性紅皮症の有効性評価項目である治験担当医師による全般改善度の評価は表 39 のとおりであった。

¹⁵⁾ ①6 カ月以上慢性乾癬と診断されている、②〔局面型皮疹を有する乾癬患者〕 PASI スコア 12 以上、sPGA スコア 3 以上、乾癬病変が体表面積の 10%以上、③〔膿疱性乾癬〕厚生労働省/日本皮膚科学会の汎発性膿疱性乾癬の診断基準に従って膿疱性乾癬と診断されている、④〔乾癬性紅皮症〕炎症性病変を伴う紅斑が体表面積の 80%以上、⑤滴状乾癬患者は除外、を満たす乾癬患者。

¹⁶⁾ NRI による補完。

¹⁷⁾ 紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積及び浮腫の面積をそれぞれ 0～3 点で評価時の合計スコア。

表 39 関節症性乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における投与 12 週後及び 52 週後の有効性評価項目

	ベースライン	12 週（導入投与期）	52 週（維持投与期）
関節症性乾癬（11 例）			
ACR20 改善率 ^{a) b)}		80.0 (4/5)	100.0 (5/5)
関節炎の疼痛度評価（VAS） ^{c)}			
ベースライン	62.4±23.79	15.1±12.49	11.4±8.88
ベースラインからの変化量	—	−47.3±22.05	−51.0±19.05
膿疱性乾癬（5 例）			
全般改善度 ^{d)}			
寛解		20.0 (1/5)	40.0 (2/5)
改善		80.0 (4/5)	60.0 (3/5)
不変		0 (0/5)	0 (0/5)
悪化		0 (0/5)	0 (0/5)
皮膚症状の評価スコア ^{c)}	2.8±1.92	1.4±1.52	0.8±0.84
ベースラインからの変化量	—	−1.4±0.55	−2.0±1.41
乾癬性紅皮症（8 例）			
全般改善度 ^{d)}			
寛解		12.5 (1/8)	12.5 (1/8)
改善		87.5 (7/8)	87.5 (7/8)
不変		0 (0/8)	0 (0/8)
悪化		0 (0/8)	0 (0/8)

%（例数）又は平均値±標準偏差

a) CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬と診断された 11 例のうち、腫脹及び圧痛関節数が 3 以上であった 5 例について評価が行われた。

b) NRI、c) LOCF、d) Observed

導入投与期及び維持投与期（投与 52 週後まで）における有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬 85.9%（67/78 例）、膿疱性乾癬 100%（5/5 例）、乾癬性紅皮症 87.5%（7/8 例）に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬 3.8%（3/78 例）、深部静脈血栓症/肺塞栓症、睡眠時無呼吸症候群、結腸癌各 1 例）に認められ、深部静脈血栓症/肺塞栓症及び結腸癌は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬 3.8%（3/78 例）に認められた。

副作用は、局面型皮疹を有する乾癬 29.5%（23/78 例）、膿疱性乾癬 60.0%（3/5 例）、乾癬性紅皮症 25.0%（2/8 例）に認められた。

表 40 いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	局面型皮疹を有する 乾癬群（78 例）	膿疱性乾癬群 （5 例）	乾癬性紅皮症群 （8 例）
鼻咽頭炎	30 (38.5)	2(40.0)	4 (50.0)
湿疹	11 (14.1)	0	0
注射部位反応	8 (10.3)	0	0
脂漏性皮膚炎	8 (10.3)	0	0
蕁麻疹	6 (7.7)	1 (20.0)	1 (12.5)
口腔咽頭痛	6 (7.7)	0	0
接触性皮膚炎	6 (7.7)	0	0
関節痛	5 (6.4)	0	2 (25.0)
下痢	5 (6.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.4)	0	0
そう痒症	4 (5.1)	0	2 (25.0)
季節性アレルギー	4 (5.1)	1 (20.0)	1 (12.5)
白癬感染	4 (5.1)	0	0
皮膚乾燥	4 (5.1)	0	0
頭痛	3 (3.8)	1 (20.0)	1 (12.5)
注射部位疼痛	3 (3.8)	1 (20.0)	0
胃腸炎	3 (3.8)	0	0
爪囲炎	3 (3.8)	0	0
咽頭炎	3 (3.8)	0	0
節足動物咬傷	3 (3.8)	0	0
高トリグリセリド血症	3 (3.8)	0	0
異汗性湿疹	3 (3.8)	0	0
例数 (%)			

7.2.5 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.5：RHAP 試験〔2013 年 1 月～継続中（2013 年 12 月 31 日データカットオフ、投与 52 週までのデータ）〕）

活動性の関節症性乾癬患者¹⁸⁾（目標例数 412 例〔各群 103 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びアダリムマブを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、チェコ、ポーランド等の 15 カ国で実施された。

本試験は 3 期（投与 24 週まで：二重盲検投与期、投与 24 週以降 52 週まで：継続投与期、投与 52 週以降 156 週まで：長期継続投与期）から構成され（図 4）、二重盲検投与期の用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを初回に皮下投与し、投与 2 週以降は本剤 80 mg 又はプラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与、若しくはアダリムマブ 40 mg を Q2W で皮下投与することと設定された。維持投与期の用法・用量は、本剤群は二重盲検投与期の用法・用量を継続し、プラセボ群又はアダリムマブ群は、本剤 Q4W 群又は本剤 Q2W 群に 1:1 で再無作為化され、プラセボ群は投与 24 週後に本剤 160 mg を、アダリムマブ群は投与 32 週後に本剤 80 mg を皮下投与し、以降、本剤 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与することと設定された。

¹⁸⁾ 関節症性乾癬/乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR 基準）に基づき関節症性乾癬と診断され、①腫脹関節数及び圧痛関節数が 3 以上、②NSAIDs、DMARD 又は抗 TNFα 抗体製剤による治療で効果不十分、のいずれも満たす関節症性乾癬患者。

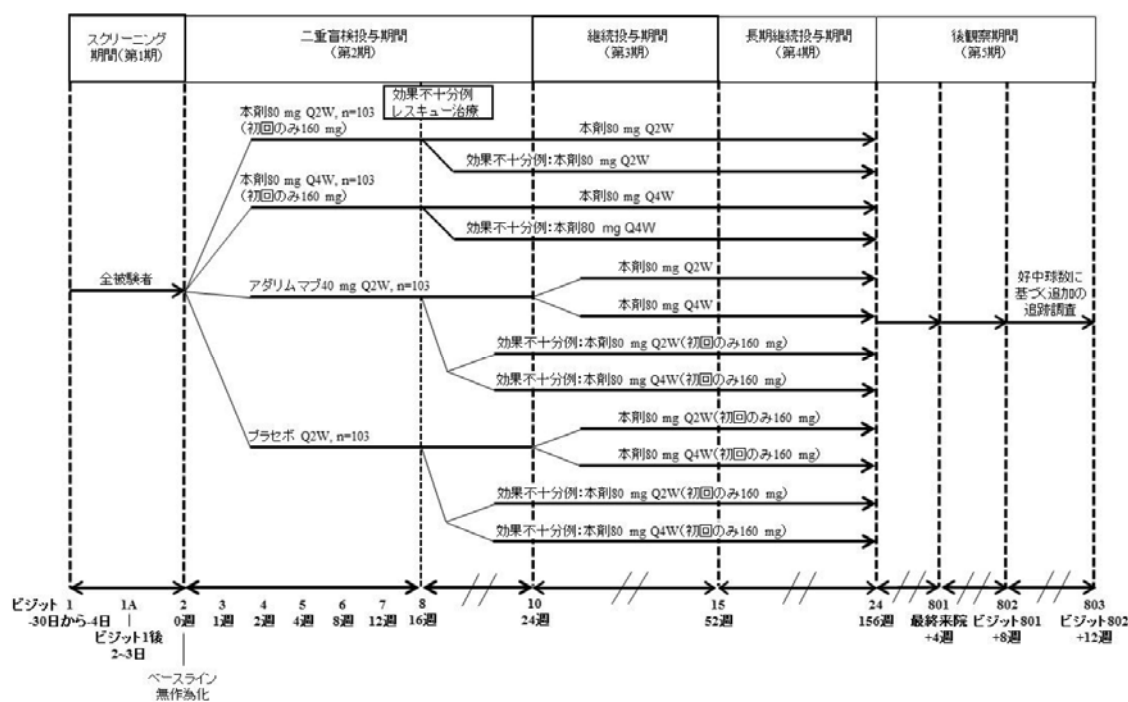


図4 RHAP試験の割付け及び投与計画

導入投与期にプラセボ又はアダリムマブが投与された被験者について、投与 16 週後に、圧痛及び腫脹関節数のベースラインからの改善率がいずれも 20%未満であった被験者（効果不十分例）は、Q4W 群又は Q2W 群に 1:1 で再無作為化され、プラセボ群は投与 16 週後、アダリムマブ群は投与 24 週後に本剤 160 mg を皮下投与し、以降本剤 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与することと設定された。

無作為化された 417 例（Q4W 群 107 例、Q2W 群 103 例、アダリムマブ群 101 例、プラセボ群 106 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされ、治験薬未投与 1 例を除いた 416 例（Q4W 群 107 例、Q2W 群 102 例、アダリムマブ群 101 例、プラセボ群 106 例）が安全性解析対象集団とされた。二重盲検投与期における中止例は、Q4W 群 8.4%（9/107 例）、Q2W 群 5.8%（6/103 例）、アダリムマブ群 4.0%（4/101 例）、プラセボ群 14.2%（15/106 例）に認められ、主な中止理由は組入れ基準逸脱（Q4W 群 2.8%〔3/107 例〕、Q2W 群 2.9%〔3/103 例〕、アダリムマブ群 1.0%〔1/101 例〕、プラセボ群 0.9%〔1/106 例〕）、有害事象（Q4W 群 1.9%〔2/107 例〕、Q2W 群 2.9%〔3/103 例〕、アダリムマブ群 2.0%〔2/101 例〕、プラセボ群 1.9%〔2/106 例〕）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 12 例（Q4W 群 2 例、Q2W 群 4 例、アダリムマブ群 2 例、プラセボ群 4 例）であった。中止例は Q4W 群 50.0%（1/2 例）に認められ、中止理由は組入れ基準逸脱であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率は、表 41 のとおりであり、プラセボ群と Q4W 群及び Q2W 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 Q4W 及び本剤 Q2W の優越性が検証された。副次評価項目である ACR50 改善率及び ACR70 改善率は表 41 のとおりであった。

表 41 投与 24 週後の ACR20 改善率（主要評価項目）、ACR50 改善率及び ACR70 改善率（ITT 集団、NRI）

	Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]、p 値 ^{a),b)}	
					Q4W 群	Q2W 群
ACR20 改善率	57.9 (62/107)	62.1 (64/103)	57.4 (58/101)	30.2 (32/106)	28.3 [15.5, 41.1] p<0.001	28.3 [15.5, 41.1] p<0.001
ACR50 改善率	40.2 (43/107)	46.6 (48/103)	38.6 (39/101)	15.1 (16/106)	25.5 [13.9, 37.0]	25.5 [13.9, 37.0]
ACR70 改善率	23.4 (25/107)	34.0 (35/103)	25.7 (26/101)	5.7 (6/106)	17.9 [8.7, 27.1]	17.9 [8.7, 27.1]

%（例数）

a) 投与群、地域及び DMARD 使用歴（なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率、副次評価項目である投与 24 週後の HAQ-DI のベースラインからの変化量及び mTSS のベースラインからの変化量、投与 12 週後の ACR20 改善率及び PASI75 達成率、12 週時の Leeds Enthesitis Index（LEI）スコアのベースラインからの変化量、投与 12 週後のかゆみの点数評価スケール（Itch NRS）スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との対比較の順に階層が設定され、各用法・用量群とプラセボ群との対比較に関しては、Bonferroni 法により有意水準を分割した Graphical approach により多重性を調整

日本人部分集団における投与 24 週後の ACR20 改善率は、Q4W 群 1/2 例、Q2W 群 3/4 例、アダリムマブ群 1/2 例、プラセボ群 0/4 例であった。投与 24 週後の ACR50 改善率及び ACR70 改善率はそれぞれ、Q4W 群 1/2 例及び 1/2 例、Q2W 群 3/4 例及び 2/4 例、アダリムマブ群 1/2 例及び 1/2 例、プラセボ群 0/4 例及び 0/4 例であった。

有効性の副次評価項目である投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量は、表 42 のとおりであった。

表 42 投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]、p 値	
					Q4W 群	Q2W 群
ベースライン ^{a)}	19.2±32.68 (100)	15.2±28.85 (98)	15.9±27.37 (95)	17.6±28.62 (94)		
投与 24 週後 ^{a),f)}	16.7±28.65 (76)	14.4±30.71 (80)	14.9±26.11 (79)	17.2±24.53 (59)		
変化量 ^{a),g)}	0.1±0.85 (82)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.38 (83)	0.5±1.10 (61)	-0.33 [-0.55, -0.10] p=0.004 ^{b),c)}	-0.41 [-0.63, -0.19] p<0.001 ^{b),c)}
ベースライン ^{d)}	17.8±28.36 (97)	15.2±29.13 (96)	15.9±27.37 (95)	17.8±29.06 (91)		
投与 24 週後 ^{d),f)}	16.3±26.75 (91)	14.7±29.78 (91)	14.7±25.09 (91)	17.6±28.49 (89)		
変化量 ^{d),g)}	0.2±0.91 (97)	0.1±0.55 (96)	0.1±0.58 (95)	0.5±1.17 (91)	-0.32 [-0.56, -0.08] ^{e)}	-0.42 [-0.67, -0.18] ^{e)}

平均値±標準偏差（例数）

a) Observed Cases（欠測値の補完なし）

b) 投与群、地域、ベースライン値、DMARD 使用歴（なし・過去に使用・現在使用中）、時点及び時点と投与群との交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

c) 同表 41 注釈 a)

d) 線形外挿法により投与 24 週後のベースラインからの変化量の欠測値を補完した被験者を集計

e) 投与群、地域、ベースライン値、DMARD 使用歴（なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数とした共分散分析モデル

f) mTSS の評価に必要なすべての関節の評価結果を有する被験者を集計

g) mTSS の評価に必要な関節のうち一部の関節の評価結果がない被験者については、Van der Heijde アルゴリズムに基づいて投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量を算出

二重盲検投与期（投与 24 週まで）における有害事象は、Q4W 群 66.4%（71/107 例）、Q2W 群 65.7%（67/102 例）、アダリムマブ群 64.4%（65/101 例）、プラセボ群 47.2%（50/106 例）に認められ、主な事象は表 43 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 5.6%（6/107 例）、Q2W 群 2.9%（3/102 例）、アダリムマブ群 5.0%（5/101 例）、プラセボ群 1.9%（2/106 例）に認められ、このうち Q2W 群 1 例（帯状疱疹）、アダリムマブ群 1 例（マイコプラズマ性肺炎）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 1.9% (2/107 例)、Q2W 群 3.9% (4/102 例)、アダリムマブ群 2.0% (2/101 例)、プラセボ群 1.9% (2/106 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 29.9% (32/107 例)、Q2W 群 36.3% (37/102 例)、アダリムマブ群 20.8% (21/101 例)、プラセボ群 11.3% (12/106 例) に認められた。

日本人部分集団における二重盲検投与期（投与 24 週後まで）の有害事象は、Q4W 群 2/2 例、Q2W 群 3/4 例、アダリムマブ群 2/2 例、プラセボ群 3/4 例に認められた。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、Q2W 群 2/4 例に認められた。

表 43 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（投与 24 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	Q4W 群 (107 例)	Q2W 群 (102 例)	アダリムマブ群 (101 例)	プラセボ群 (106 例)
注射部位反応	13 (12.1)	16 (15.7)	2 (2.0)	0
注射部位紅斑	7 (6.5)	13 (12.7)	2 (2.0)	0
下痢	2 (1.9)	5 (4.9)	3 (3.0)	3 (2.8)
悪心	0	5 (4.9)	4 (4.0)	2 (1.9)
頭痛	4 (3.7)	4 (3.9)	3 (3.0)	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)	4 (3.9)	3 (3.0)	0
筋痙攣	3 (2.8)	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	7 (6.5)	3 (2.9)	7 (6.9)	5 (4.7)
上気道感染	5 (4.7)	3 (2.9)	5 (5.0)	7 (6.6)
気管支炎	3 (2.8)	3 (2.9)	4 (4.0)	3 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	0
乾癬性関節症	3 (2.8)	2 (2.0)	3 (3.0)	1 (0.9)
背部痛	2 (1.9)	2 (2.0)	3 (3.0)	0
高血圧	0	2 (2.0)	3 (3.0)	2 (1.9)
副鼻腔炎	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.8)
肝機能検査異常	0	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (1.9)
中耳炎	0	1 (1.0)	0	3 (2.8)
関節痛	3 (2.8)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
尿路感染	2 (1.9)	0	4 (4.0)	2 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.9)	0	3 (3.0)	0
注射部位疼痛	2 (1.9)	0	1 (1.0)	3 (2.8)
消化不良	1 (0.9)	0	0	3 (2.8)
精嚢嚢胞	0	1 (2.1)	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (2.0)	1 (2.1)
閉経期症状	0	0	1 (2.0)	0
不正子宮出血	0	0	1 (2.0)	0
前立腺生検	0	0	0	1 (2.1)

例数 (%)

継続投与期（投与 24 週後以降 52 週後まで）における有害事象は、Q4W 群 55.7% (54/97 例)、Q2W 群 56.3% (54/96 例)、アダリムマブ/Q4W 群 40.8% (20/49 例)、アダリムマブ/Q2W 群 43.8% (21/48 例)、プラセボ/Q4W 群 62.2% (28/45 例)、プラセボ/Q2W 群 58.7% (27/46 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった（二重盲検投与期に本剤が投与された集団の集計、以下同様）。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、Q4W 群 4.1% (4/97 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 1.0% (1/97 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 12.4% (12/97 例)、Q2W 群 18.8% (18/96 例) に認められた。

日本人部分集団における継続投与期（投与 24 週後以降 52 週後まで）の有害事象は、Q4W 群 1/1 例、Q2W 群 3/4 例に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は Q4W 群 1 例（鎖骨骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、Q2W 群 1/4 例に認められた。

表 44 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（投与 24～52 週後まで、二重盲検投与期本剤投与集団）

事象名	Q4W 群 (97 例)	Q2W 群 (96 例)
鼻咽頭炎	7 (7.2)	10 (10.4)
注射部位反応	6 (6.2)	7 (7.3)
上気道感染	5 (5.2)	4 (4.2)
背部痛	5 (5.2)	1 (1.0)
子宮平滑筋腫	2 (3.5)	0
結膜炎	3 (3.1)	2 (2.1)
乾癬性関節症	3 (3.1)	1 (1.0)
尿路感染	2 (2.1)	2 (2.1)
皮膚真菌感染	2 (2.1)	2 (2.1)
リンパ節症	2 (2.1)	1 (1.0)
膀胱炎	2 (2.1)	1 (1.0)
便秘	2 (2.1)	0
高血圧	2 (2.1)	0
咽頭炎	1 (1.0)	4 (4.2)
鼻炎	1 (1.0)	2 (2.1)
気管支炎	1 (1.0)	2 (2.1)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.1)
良性前立腺肥大症	0	1 (2.3)
環状切除	0	1 (2.3)
口腔カンジダ症	0	2 (2.1)
歯周炎	0	2 (2.1)
関節損傷	0	2 (2.1)
インターフェロン γ 応答測定陽性	0	2 (2.1)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.1)
高脂血症	0	2 (2.1)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 局面型皮疹に対する有効性について

申請者は、日本人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者における局面型皮疹に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

乾癬の病態、症状等に大きな民族差はないと考えられること、乾癬の診断、治療目標、治療体系等の外因性民族的要因についても、国内外で臨床的に重要な差は認められないこと、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められないこと（「6.R.1 本剤の薬物動態の民族差について」の項参照）から、局面型皮疹に対する有効性を検討する RHAZ 試験に日本が参画することは可能と考えた。

日本人乾癬患者を含む局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験（RHAZ 試験）において、表 45 のとおり、主要評価項目である投与 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率について、いずれもプラセボに対する本剤 80 mg Q2W 及び Q4W の優越性が検証された。また、副次評価項目である sPGA（0）達成率、PASI90 達成率及び PASI100 達成率についても、本剤 80 mg Q2W

及び Q4W 群がプラセボ群を上回る結果が得られたこと、海外第Ⅲ相試験（RHBA 及び RHBC 試験）においても同様の成績が得られていることから、局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されたと考える。

表 45 投与 12 週後における各評価項目の有効性成績（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

		Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]	
					Q4W 群	Q2W 群
RHAZ	全体集団					
	sPGA (0 又は 1) 達成率	76.4 (330/432)	81.8 (354/433)	3.2 (14/431)	73.1 [68.8, 77.5]	78.5 [74.5, 82.5]
	sPGA (0) 達成率	34.5 (149/432)	37.0 (160/433)	0 (0/431)	34.5 [30.0, 39.0]	37.0 [32.4, 41.5]
	PASI75 達成率	82.6 (357/432)	89.1 (386/433)	3.9 (17/431)	78.7 [74.7, 82.7]	85.2 [81.7, 88.7]
	PASI90 達成率	64.6 (279/432)	70.9 (307/433)	0.5 (2/431)	64.1 [59.6, 68.7]	70.4 [66.1, 74.8]
	PASI100 達成率	33.6 (145/432)	35.3 (153/433)	0 (0/431)	33.6 [29.1, 38.0]	35.3 [30.8, 39.8]
	日本人部分集団					
	sPGA (0 又は 1) 達成率	66.7 (8/12)	100.0 (8/8)	0 (0/13)	66.7 [40.0, 93.3]	100.0 [100.0, 100.0]
	sPGA (0) 達成率	33.3 (4/12)	62.5 (5/8)	0 (0/13)	33.3 [6.7, 60.0]	62.5 [29.0, 96.0]
	PASI75 達成率	75.0 (9/12)	100.0 (8/8)	0 (0/13)	75.0 [50.5, 99.5]	100.0 [100.0, 100.0]
RHBA	PASI90 達成率	58.3 (7/12)	75.0 (6/8)	0 (0/13)	58.3 [30.4, 86.2]	75.0 [45.0, 100.0]
	PASI100 達成率	33.3 (4/12)	37.5 (3/8)	0 (0/13)	33.3 [6.7, 60.0]	37.5 [4.0, 71.0]
	sPGA (0 又は 1) 達成率	72.9 (253/347)	83.2 (292/351)	2.4 (4/168)	70.5 [65.3, 75.7]	80.8 [76.3, 85.4]
	sPGA (0) 達成率	32.3 (112/347)	41.9 (147/351)	0.6 (1/168)	31.7 [26.6, 36.7]	41.3 [36.0, 46.6]
	PASI75 達成率	77.5 (269/347)	89.7 (315/351)	2.4 (4/168)	75.1 [70.2, 80.1]	87.4 [83.4, 91.3]
RHBC	PASI90 達成率	59.7 (207/347)	70.7 (248/351)	0.6 (1/168)	59.1 [53.8, 64.4]	70.1 [65.2, 75.0]
	PASI100 達成率	30.8 (107/347)	40.5 (142/351)	0.6 (1/168)	30.2 [25.2, 35.2]	39.9 [34.6, 45.1]
	sPGA (0 又は 1) 達成率	75.4 (291/386)	80.5 (310/385)	6.7 (13/193)	68.7 [63.1, 74.2]	73.8 [68.5, 79.1]
	sPGA (0) 達成率	36.0 (139/386)	40.3 (155/385)	0 (0/193)	36.0 [31.2, 40.8]	40.3 [35.4, 45.2]
	PASI75 達成率	84.2 (325/386)	87.3 (336/385)	7.3 (14/193)	76.9 [71.8, 82.1]	80.0 [75.1, 85.0]
	PASI90 達成率	65.3 (252/386)	68.1 (262/385)	3.1 (6/193)	62.2 [56.8, 67.5]	64.9 [59.7, 70.2]
	PASI100 達成率	35.0 (135/386)	37.7 (145/385)	0 (0/193)	35.0 [30.2, 39.7]	37.7 [32.8, 42.5]

% (例数)

RHAZ 試験では、表 45 のとおり、いずれの有効性評価項目においても、全体集団と日本人部分集団の成績が類似していた。また、RHAZ 試験及び国内長期投与試験（RHAT 試験）に組み入れられた日本人関節症性乾癬患者における投与 12 週後の PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は 89.5%¹⁹⁾及び 93.8±9.2%（11 例）、関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHAP 試験）の対象患者のうち、RHAZ 試験の対象患者と同程度の皮膚症状を有する患者²⁰⁾における投与 12 週後の PASI スコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均 [95%CI] ）は 89.7 [68.8, 110.5] %であり、少数例での検討ではあるものの、関節症性乾癬においても皮膚症状の改善が認められた。

以上より、日本人尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、RHAZ 試験において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、体重（全体集団 92.25 kg、日本人部分集団 70.12 kg）、ベースラインの PASI スコア（全体集団 20.15、日本人部分集団 24.54）、ベースラインにおける体表面積に占める乾癬病変の割合（全体集団 27.7%、日本人部分集団 37.8%）、光線療法の治

¹⁹⁾ RHAZ 試験の本剤 80 mg Q2W 群に割り付けられた 1 例のデータ

²⁰⁾ PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上、乾癬病変が体表面積の 10%以上、のすべてを満たす患者

療歴を有する被験者の割合（全体集団 45.6%、日本人部分集団 60.6%）、生物製剤治療歴を有する被験者の割合（全体集団 40.3%、日本人部分集団 24.2%）等であった。これらの因子別の部分集団解析は、表 46 のとおりであり、各集団間で明らかな相違は認められず、これらの因子の分布の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 46 投与 12 週後における PASI75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に関する部分集団解析結果（PPC）

		sPGA（0 又は 1）達成率			PASI75 達成率		
		Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
体重	80 kg 未満	79.4 (281/354)	85.8 (338/394)	5.4 (14/258)	85.6 (303/354)	90.9 (358/394)	4.3 (11/258)
	80 kg 以上 100 kg 未満	78.7 (344/437)	83.3 (354/425)	4.3 (12/280)	85.6 (374/437)	89.4 (380/425)	5.7 (16/280)
	100 kg 以上	67.4 (248/368)	75.6 (264/349)	2.0 (2/251)	74.2 (273/368)	85.7 (299/349)	3.2 (8/251)
ベースラインの PASI スコア	20 未満	75.3 (528/701)	81.6 (616/755)	4.5 (22/490)	80.2 (562/701)	87.9 (664/755)	5.1 (25/490)
	20 以上	74.6 (346/464)	82.1 (340/414)	3.0 (9/302)	83.8 (389/464)	90.1 (373/414)	3.3 (10/302)
ベースラインの体 表面積に占める乾 癬病変の割合	20%未満	75.3 (365/485)	81.4 (403/495)	3.7 (13/348)	79.8 (387/485)	88.9 (440/495)	5.5 (19/348)
	20%以上	74.9 (509/680)	82.0 (553/674)	4.1 (18/444)	82.9 (564/680)	88.6 (597/674)	3.6 (16/444)
光線療法の治療歴	なし	72.3 (467/646)	78.7 (515/654)	5.3 (25/473)	80.5 (520/646)	88.7 (580/654)	4.9 (23/473)
	あり	78.4 (407/519)	85.6 (441/515)	1.9 (6/319)	83.0 (431/519)	88.7 (457/515)	3.8 (12/319)
生物製剤の治療歴	なし	77.6 (663/854)	82.6 (705/854)	5.0 (27/535)	83.1 (710/854)	88.4 (755/854)	5.2 (28/535)
	あり	67.8 (211/311)	79.9 (251/315)	1.6 (4/257)	77.5 (241/311)	89.5 (282/315)	2.7 (7/257)

%（例数）

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 関節症性乾癬の関節症状に対する有効性について

申請者は、関節症性乾癬の関節症状に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

本邦における計画当時の乾癬患者数は、公益社団法人日本皮膚科学会の推定では人口の約 0.1%、このうち関節症性乾癬患者は約 1%とされていた（*J Dermatol Sci.* 2003; 31: 59-64）。このため、本邦において、一定の日本人関節症性乾癬患者を含む検証的試験を実施することは困難と考え、RHAZ 試験、国内長期投与試験（RHAT 試験）、及び関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験に日本人関節症性乾癬を組み入れて、日本人患者の関節症状に対する有効性を検討することとした。

CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬と診断された日本人関節症性乾癬患者は、RHAZ 試験及び RHAT 試験にそれぞれ 3 及び 11 例組み入れられた。RHAZ 試験において Q2W 群に割り付けられた 1 例は、投与 2、4、8 及び 12 週後に ACR20 を達成した。RHAT 試験における有効性成績について、投与 12 及び 52 週後における疼痛 VAS のベースラインからの変化量はそれぞれ -47.3 ± 22.1 （11 例）及び -51.0 ± 19.1 （11 例）、投与 12 及び 52 週後における ACR20 改善率はそれぞれ 4/5 例及び 5/5 例であり、本剤投与による関節症状の改善が示唆された（「7.2.4 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: RHAT 試験）」の項参照）。

また、関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験において、主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率は、プラセボ群と Q4W 群及び Q2W 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

少数例ではあるものの、本試験の日本人部分集団における投与 24 週後の ACR20 改善率は、全体集団と同様の傾向が認められた（「7.2.5 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.5：RHAP 試験）」の項参照）。

以上より、日本人関節症性乾癬患者における関節症状に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、本邦における関節症性乾癬の患者数が極めて限られることから、関節症性乾癬を対象とした検証的試験において、一定の日本人関節症性乾癬患者を組み入れて有効性を検討することは困難な状況であることは理解でき、以下の結果等から、日本人関節症性乾癬患者における関節症状に対する本剤の有効性は期待できると考える。ただし、日本人関節症性乾癬患者の評価例数は非常に限られていることから、製造販売後調査等において関節症状に対する本剤の有効性について、さらに検討する必要があると考える。

- ・ RHAP 及び RHAT 試験に組み入れられた関節症性乾癬患者において関節症状の改善傾向が示唆されたこと。
- ・ 関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験において、主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率について、プラセボに対する本剤 Q4W 及び Q2W の優越性が検証されたこと。
- ・ 少数例での評価に留まるものの RHAP 試験に組み入れられた日本人関節症性乾癬患者においても、関節症状の改善傾向が認められたこと。

7.R.1.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性について

申請者は、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者数はいずれも乾癬全体の 1%程度であり、臨床試験への患者の組み入れは容易ではないと予想されたことから、RHAT 試験に可能な限り症例を組み入れて有効性及び安全性を評価する計画とした。

非盲検非対照試験として実施した RHAT 試験の少数例の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者データに基づき本剤の有効性を評価することには限界があるものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は重篤かつ難治性であり、本試験に組み入れられた被験者はいずれも光線療法又は全身療法の治療歴を有していたにもかかわらず、本剤 80 mg Q2W 皮下投与 12 週後における全般改善度及び皮膚症状の評価スコアの改善が認められ、本剤投与後早期から改善例が認められた。また、膿疱性乾癬患者における投与 24、36 及び 52 週後の皮膚症状の評価スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ -2.0 ± 1.4 、 -2.2 ± 1.3 及び -2.0 ± 1.4 、乾癬性紅皮症患者における全般改善度が寛解又は改善の割合はいずれも 100%（8/8 例）であり、膿疱性乾癬では皮膚症状の評価スコアの減少傾向が認められ、両病型とも投与 12 週以降に全般改善度が不変又は悪化と評価された被験者は認められず、いずれも投与 52 週後まで概ね一定の値で推移したこと（「7.2.4 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1：RHAT 試験）」の項参照）等を踏まえると、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者数は極めて限られること等を踏まえると、当該患者のみを対象としたプラセボ対照比較試験の実施が困難であることは理解でき、RHAT 試験において、その他の病型とともに、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性及び安全性を評価したことについてはやむを得なかったと考える。RHAT 試験に組み入れられた膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の成績を踏まえれば、これらの乾癬に対しても本剤による一定の有効性は期待できるものと考え。また、現時

点では病型別の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の評価例数は限られており、尋常性乾癬と比べて一般に全身状態が不良と考えられる膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症では、重篤な感染症の発現リスクが他の病型よりも高い可能性もあることから、製造販売後調査等において膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤の安全性及び有効性について、引き続き慎重に検討する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験の導入投与期（投与 12 週後まで）を併合したデータ（PPC）、RHBA 及び RHBC 試験の導入投与期（投与 12 週後まで）を併合したデータ（PAC）、RHAZ 及び RHBA 試験の維持投与期（投与 12 週後～60 週後）を併合したデータ（MPP）及び乾癬患者を対象としたすべての臨床試験（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）を併合したデータ（APS）、RHAZ 試験及び RHAT 試験に組み入れられた日本人それぞれ 33 及び 91 例の併合データ（J-APS）等に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

PPC、PAC、MPP 及び APS における本剤の安全性の概要は表 47 のとおりであった。

表 47 乾癬患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要（PPC、PAC、MPP 及び APS）

	PPC			PAC			
	Q4W 群 (1161 例)	Q2W 群 (1167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネルセブ ト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
全有害事象	683 (58.8)	681 (58.4)	370 (46.8)	419 (57.5)	424 (57.8)	399 (54.0)	160 (44.4)
重篤な有害事象	26 (2.2)	20 (1.7)	12 (1.5)	14 (1.9)	14 (1.9)	14 (1.9)	7 (1.9)
中止に至った有害事象	24 (2.1)	25 (2.1)	9 (1.1)	14 (1.9)	15 (2.0)	9 (1.2)	3 (0.8)
副作用	285 (24.5)	347 (29.7)	103 (13.0)	174 (23.9)	220 (30.0)	176 (23.8)	54 (15.0)
総曝露期間 (人・年)	265.9	268.6	180.0	167.6	168.9	169.2	83.2
	MPP ^{a)}			APS			
	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤併合群 (4,204 例)			
死亡	0	2	0	5			
全有害事象	300 (73.5) 106.2	330 (79.3) 95.6	233 (58.0) 123.8	3,293 (78.3)			
重篤な有害事象	23 (5.6) 8.1	26 (6.3) 7.5	15 (3.7) 8.0	303 (7.2)			
中止に至った有害事象	9 (2.2) 3.2	15 (3.6) 4.3	8 (2.0) 4.2	190 (4.5)			
副作用	88 (21.6) 31.2	133 (32.0) 38.5	80 (19.9) 42.5	1,436 (34.2)			
総曝露期間 (人・年)	282.4	345.2	188.2	4729.7			

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

PPC において、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象は表 48 のとおりであった。プラセボ群と比較して、本剤群での発現率が高い傾向が認められた事象は、注射部位反応、注射部位紅斑、悪心及び口腔咽頭痛であったが、多くは軽度又は中等度の事象であった。

表 48 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象 (PPC)

事象名	Q4W 群 (1161 例)	Q2W 群 (1167 例)	プラセボ群 (791 例)
鼻咽頭炎	104 (9.0)	111 (9.5)	69 (8.7)
注射部位反応	89 (7.7)	117 (10.0)	9 (1.1)
頭痛	50 (4.3)	51 (4.4)	23 (2.9)
上気道感染	45 (3.9)	51 (4.4)	28 (3.5)
注射部位紅斑	32 (2.8)	52 (4.5)	2 (0.3)
そう痒症	26 (2.2)	20 (1.7)	18 (2.3)
関節痛	22 (1.9)	29 (2.5)	17 (2.1)
下痢	18 (1.6)	25 (2.1)	8 (1.0)
注射部位疼痛	17 (1.5)	28 (2.4)	14 (1.8)
悪心	15 (1.3)	23 (2.0)	5 (0.6)
乾癬 (の悪化)	13 (1.1)	13 (1.1)	24 (3.0)

例数 (%)

MPP において、いずれかの投与群で 100 人・年当たりの発現率が 5 以上に認められた有害事象は表 49 のとおりであった。プラセボ群と比べて、注射部位反応の発現率が本剤 Q4W 群で高い傾向が認められたが、重篤な事象の発現は認められず、重症度もほとんどが軽度又は中等度であった。死亡は Q4W 群 2 例（死亡、心筋梗塞各 1 例）に認められ、死亡（有害事象名）について、治験薬との因果関係は不明と判断され、心筋梗塞は治験薬との因果関係ありと判断された。重篤な有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、転倒（Q4W 群 2 例、プラセボ群 2 例）、胆嚢炎（Q4W 群 2 例）、椎間板突出（Q12W 群 2 例）、クローン病（プラセボ群 2 例）であったが、プラセボ群の 2 例で認められたクローン病を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 49 総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率がいずれかの投与群で 5 以上に認められた有害事象 (MPP)

事象名	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
合計 (人・年)	282.4	345.2	188.2
1 件以上の有害事象が 認められた被験者数	300 (73.5) 106.2	330 (79.3) 95.6	233 (58.0) 123.8
鼻咽頭炎	65 (15.9) 23.0	81 (19.5) 23.5	46 (11.4) 24.4
上気道感染	41 (10.0) 14.5	43 (10.3) 12.5	31 (7.7) 16.5
頭痛	25 (6.1) 8.9	21 (5.0) 6.1	12 (3.0) 6.4
関節痛	24 (5.9) 8.5	21 (5.0) 6.1	13 (3.2) 6.9
背部痛	19 (4.7) 6.7	15 (3.6) 4.3	8 (2.0) 4.2
副鼻腔炎	17 (4.2) 6.0	18 (4.3) 5.2	10 (2.5) 5.3
気管支炎	16 (3.9) 5.7	13 (3.1) 3.8	4 (1.0) 2.1
インフルエンザ	14 (3.4) 5.0	13 (3.1) 3.8	6 (1.5) 3.2
注射部位反応	11 (2.7) 3.9	27 (6.5) 7.8	2 (0.5) 1.1
下痢	10 (2.5) 3.5	12 (2.9) 3.5	12 (3.0) 6.4

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

APS において、死亡は 5 例（死亡、心筋梗塞、急性心停止、脳血管発作、心肺停止各 1 例）に認められたが、死亡及び心筋梗塞を除いて治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 7.2% (303/4,204 例) に認められ、主な事象は蜂巣炎 (0.3% [14/4,204 例])、転倒 (0.2% [9/4,204 例])、急性心筋梗塞

及び心筋梗塞（0.2%〔8/4204 例〕）、慢性閉塞性肺疾患（0.2%〔7/4,204 例〕）、うつ病、鼠径ヘルニア及び腎結石症（0.1%〔6/4,202 例〕）、狭心症、胆嚢炎、冠動脈疾患、自殺企図及び2型糖尿病（0.1%〔5/4,204 例〕）等であった。また、1%以上に認められた有害事象について、投与期間別の発現状況を比較したところ、経時的に発現率が増加した事象は認められなかった。

日本人部分集団における安全性について、J-APS における有害事象の発現率は 89.3%（108/121 例）であり、主な事象は鼻咽頭炎（40.5%〔49/121 例〕）、湿疹（13.2%〔16/121 例〕）、下痢（10.7%〔13/121 例〕）、蕁麻疹及び関節痛（8.3%〔10/121 例〕）等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 4.1%（5/121 例）に認められ、その内訳は肺塞栓症／深部静脈血栓症、睡眠時無呼吸症候群、結腸癌、気管支肺炎、糸球体腎炎／結腸癌各 1 例であった。中止に至った有害事象は 6.6%（8/121 例）に認められ、その内訳は好中球減少症、アレルギー性浮腫、気管支肺炎、ツベルクリン反応陽性、結腸癌、糸球体腎炎、肺塞栓症、全身性そう痒症各 1 例（重複を含む）であった。

以上より、日本人部分集団では全体集団と比較して有害事象発現率がやや高い傾向が認められ、鼻咽頭炎、蕁麻疹等の発現率が高かったことによるものと考えられたが、日本人部分集団で認められた事象の種類は全体集団と概ね類似していたこと、有害事象の大部分は軽度又は中等度であったことから、日本人乾癬患者において特に懸念される安全性上の問題はないと考える。

機構は、臨床試験における本剤の安全性に関して、本剤の薬理作用等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.2.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

IL-17 は、炎症部位へ好中球を動員する IL-8 等のケモカインの分泌を誘導することが報告されているため（*Nat Biotechnol.* 2012; 30: 475-7）、IL-17 の阻害が好中球減少症を引き起こし、細菌感染のリスクを高める可能性がある。また、乾癬患者では、乾癬自体に関連する固有の免疫学的障害により、重篤な感染症のリスクが増加する可能性が報告されていることから（*J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 1135-44）、本剤投与時の感染症の発現リスクについて検討した。

臨床試験における感染症の発現状況は、表 50 のとおりであった。本剤群で発現率が高い傾向が認められたが、主な事象は鼻咽頭炎、上気道感染等であり、発現した感染症の多くは、軽度又は中等度であった。また、重篤な感染症について、導入投与期でプラセボ群と本剤群との差は認められず、維持投与期では、2 例以上認められた事象はなかった。APS での総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率は 1.5 であり、MPP と同程度であった。

表 50 感染症に関連する有害事象の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期間）			PAC（導入投与期間）				MPP（維持投与期） ^{a)}		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
感染症	318 (27.4)	315 (27.0)	181 (22.9)	191 (26.2)	190 (25.9)	159 (21.5)	74 (20.6)	206 (50.5) 72.9	240 (57.7) 69.5	143 (35.6) 76.0
重篤な感染症	8 (0.7)	5 (0.4)	3 (0.4)	5 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.7) 1.1	6 (1.4) 1.7	3 (0.7) 1.6
結核	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.5) 0.6	0
ウイルス性 肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌 性感染	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.3)	3 (0.7) 1.1	4 (1.0) 1.2	2 (0.5) 1.1
単純ヘルペ ス及び帯状 疱疹	15 (1.3)	7 (0.6)	6 (0.8)	11 (1.5)	5 (0.7)	7 (0.9)	1 (0.3)	9 (2.2) 3.2	8 (1.9) 2.3	7 (1.7) 3.7
日和見感染	10 (0.9)	22 (1.9)	6 (0.8)	6 (0.8)	13 (1.8)	5 (0.7)	2 (0.6)	15 (3.7) 5.3	27 (6.5) 7.8	9 (2.2) 4.8

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

本剤の臨床試験において、B 型肝炎ウイルス検査が陽性だったものの除外基準²¹⁾には抵触しなかった被験者が 1 例組み入れられていたが、B 型肝炎の再活性化は認められなかった。

RHAZ 試験の Q2W/Q12W 群で認められた結核の再活性化が疑われた 1 例について、QuantiFERON-TB Gold 検査のみ陽性（4.44 IE/mL〔基準値 0.35 未満〕）の潜在性結核患者に対し、本剤投与 286 日後に再検査が施行され、6.28 IE/mL であったため、治験担当医師が結核の再活性化を疑い中止した。しかしながら、測定値は結核の活動性と正の相関を示すものではなく、臨床症状及びその他の精査において結核の再活性化を疑う所見は認められなかった。しかしながら、本剤の臨床試験では活動性結核の患者を除外基準に設定しており、活動性結核の患者における本剤の影響については不明である。

以上の臨床試験成績より、本剤投与による重篤な感染症について類薬を上回る発現リスクを示唆するデータは得られていないものの、感染症の発現率はプラセボ群及びエタネルセプト群と比較し本剤群で高い傾向が認められたこと等を踏まえ、添付文書において、投与前に十分な観察・検査等を実施すること、重篤な感染症及び活動性結核の患者には本剤の投与を禁忌とすること、感染症や結核のリスクを有する患者に対しては慎重に本剤を投与し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状が現れた場合には、直ちに医師に連絡するよう患者を指導すること等の感染症の発現に関する注意喚起を記載する予定である。

機構は、以下のように考える。

重篤な感染症の発現率は本剤群とプラセボ群間で同程度であるものの、感染症の発現率はプラセボ群及びエタネルセプト群と比較し本剤群で高い傾向が認められている。また、本剤の薬理作用を踏まえると、重篤な感染症の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に注意喚起を行う必要がある。また、本剤投与時の重篤な感染症の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討するとともに、乾癬の主な診療科である皮膚科と、重篤な感染症の診断・

²¹⁾ B 型肝炎表面抗原陽性、又は抗 B 型肝炎コア抗体陽性かつ B 型肝炎表面抗体陰性の患者は除外された。

治療が可能な医師との連携の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図れるよう、徹底した安全対策を講じることが重要である（「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項参照）。

また、RHAZ 試験において認められた活動性又は再活性化した結核の疑い例 1 例について、明らかな臨床症状は認められず、申請者により因果関係は不明とされているものの、臨床試験における検討例数は結核の発現リスクを評価する上で十分とは言えない。さらに、結核菌感染の感染防御を担う成熟肉芽腫の形成に $\gamma\delta$ 型 T 細胞が産生する IL-17 が必要であるとの報告（*J Immunol.* 2010; 184: 4414-22）等も踏まえると、本剤投与と結核発現との関連について否定できない。以上より、結核の発現に関しても乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に注意喚起を行う必要がある。

7.R.2.2 真菌感染症

申請者は、本剤投与時のカンジダ感染等の真菌感染症の発現状況について、以下のように説明している。

IL-17A は、*Candida albicans* による粘膜皮膚感染症に対する防御機構の一部に関連することが報告されていることから（*Science.* 2011; 332: 65-8）、本剤投与時のカンジダ感染等の真菌感染症の発現リスクについて検討した。

臨床試験におけるカンジダ感染の発現状況は、表 51 のとおりであった。カンジダ感染に関連する有害事象、特に口腔カンジダ症の発現率は、プラセボ群と比較し、導入投与期では Q2W 群、維持投与期では Q4W 及び Q12W 群で高い傾向が認められたが、カンジダ感染に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、中止に至った事象はなかったことから、適切な治療により管理可能と考えられた。深在性真菌感染の発現は認められなかった。なお、口腔カンジダ症等の発現について添付文書に記載し、注意喚起する予定である。

表 51 カンジダ感染に関連する有害事象の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期）			PAC（導入投与期）				MPP（維持投与期） ^{a)}		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
カンジダ感染に関連する有害事象	7 (0.6)	16 (1.4)	4 (0.5)	4 (0.5)	12 (1.6)	5 (0.7)	2 (0.6)	7 (1.7) 2.5	16 (3.8) 4.6	4 (1.0) 2.1
外陰部腔カンジダ症	3 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.)	0	0	1 (0.8) 0.9	1 (0.7) 1.6
口腔カンジダ症	2 (0.2)	8 (0.7)	0	1 (0.1)	5 (0.7)	1 (0.1)	0	6 (1.5) 2.1	7 (1.7) 2.0	1 (0.2) 0.5
外陰腔真菌感染	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.7) 1.1	2 (1.6) 1.9	0
皮膚カンジダ	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.5) 0.6	1 (0.2) 0.5
食道カンジダ症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2) 0.3	1 (0.2) 0.5
口腔真菌感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2) 0.3	0
カンジダ性外耳炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	-	-	-
カンジダ性間擦疹	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2) 0.3	0

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

機構は、IL-17 がカンジダに対する粘膜防御の中心的な役割を担うことが示唆されていること（*Eur J Immunol*, 2012; 42: 2246-54）、本剤の臨床試験においても、本剤群におけるカンジダ感染の発現率は、プ

ラセボ群と比較して高い傾向が認められていることから、本剤投与時にはカンジダ感染をはじめとする表在性真菌感染症の発現に十分に注意する必要がある、本剤投与時の真菌感染症の発現状況については、製造販売後調査等において検討する必要があると考える。

7.R.2.3 好中球減少症

申請者は、本剤投与時の好中球減少症の発現状況及び感染症の発現との関連について、以下のように説明している。

IL-17 は、好中球特異的に作用する Keratinocyte chemoattractant 等のケモカインの放出を介して好中球の動員に関与している (*J Immunol.* 2000; 165: 5814-21)。IL-17 欠損マウスにおける血中好中球数のベースライン値は正常範囲内であるが (*J Exp Med.* 2001; 194: 519-27)、IL-17 受容体陰性のホモ接合体マウスでは、直接的な細菌攻撃を受けた場合、好中球の動員能力の低下が認められ、急速な好中球数減少を呈するとの報告を踏まえ、本剤投与時の好中球減少症の発現リスクについて検討した。

臨床試験における好中球減少症関連事象の発現状況は表 52 のとおりであり、血液学的検査に基づく Grade 2 ($<1.5 \times 10^9/L$) 以上の好中球数減少の発現率は、プラセボ群と比べ、本剤群で高い傾向が認められたが、Q2W 群と Q4W 群間で明らかな差は認められなかった。Grade 3 ($<1.0 \times 10^9/L$) 以上の好中球数減少の発現率は、導入投与期ではプラセボ群と同程度であり、発現例は限られていた。また、APS において、Grade 2 以上の好中球数減少の発現率は 3.2% (133/4,204 例)、2 回連続して Grade 2 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は 0.5% (22/4,204 例)、3 回連続して認められた被験者の割合は 0.2% (7/4,204 例)、Grade 3 以上の発現率は 0.2% (9/4,204 例)、2 回連続して認められた被験者の割合は 0.02% (1/4,204 例) であり、多くの被験者において一過性の事象であった。

Grade 2 以上の好中球数減少が認められた前後 14 日以内に発現した感染症関連事象の発現率は、PPC では Q4W 群 0.3% (4/1,161 例)、Q2W 群 0.2% (2/1,167 例)、プラセボ群 0.3% (2/791 例)、PAC では Q4W 群 0.5% (4/729 例)、Q2W 群 0.3% (2/734 例)、エタネルセプト群 0.3% (2/739 例)、プラセボ群 0.3% (1/360 例)、MPP では Q12W 群 0.5% (2/408 例)、Q4W 群 0.5% (2/416 例)、プラセボ群 0% (0/402 例) に認められた。好中球数減少を伴う感染症関連事象の発現率は感染症全体の発現率と比較して低く、本剤投与による好中球数減少に伴い、感染症発現のリスクが上昇する可能性は示唆されていないと考える。なお、好中球数減少の発現について添付文書に記載し、注意喚起する予定である。

表 52 好中球減少症に関連する有害事象の発現状況 (PPC、PAC 及び MPP)

	PPC (導入投与期)			PAC (導入投与期)				MPP (維持投与期)		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
好中球減少症 (基本語)	3 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	8 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2) 0.4	3 (0.7) 0.9	0
好中球数減少 (基本語)	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2) 0.5
Grade 2 以上の好中球数減少	24 (2.1)	29 (2.5)	4 (0.5)	19 (2.6)	22 (3.0)	29 (4.0)	2 (0.6)	6 (1.5) 2.1	9 (2.2) 2.6	5 (1.3) 2.7
Grade 3 以上の好中球数減少	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2) 0.4	0	0

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

機構は、好中球数減少は本剤の薬理作用より想定される事象であり、臨床試験において、本剤群の好中球数減少の発現率は、プラセボ群と比較して高い傾向が認められていること、本剤投与による好中球数減少の発現に伴い感染症が惹起される可能性も否定できないと考えることから、本剤投与時の好中球数減少の発現について添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において感染症の発現との関連も含め発現状況を引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.4 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

乾癬の病因と考えられる免疫調節不全と慢性炎症は悪性腫瘍のリスク増加に関連する可能性が示唆されている（*J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 1031-42）。英国での後向きコホート研究より、非乾癬患者に対する乾癬患者のリンパ腫の相対リスクは約 3 倍であり（*J Invest Dermatol.* 2006; 126: 2194-201）、米国医療費請求データベースでは、悪性腫瘍全体の発現率について、乾癬患者は一般集団よりも 20%高いことが報告されている（*Br J Dermatol.* 2014, 171: 137-47）。また、IL-17A と腫瘍増殖作用の関連を示唆する知見（*J Immunol.* 2010; 184: 2281-8、*J Exp Med.* 2009; 206: 1457-64 等）も報告されているため、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて検討した。

臨床試験における悪性腫瘍の発現状況は表 53 のとおりであり、本剤群の発現率はプラセボ群又はエタネルセプト群と同程度であり、用量依存的な発現率の増加も認められなかった。APS では 1.1%（46/4,204 例；NMSC が 23 例、NMSC 以外の悪性腫瘍が 23 例）に認められ、総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの悪性腫瘍の発現率は 1.0（NMSC が 0.5、NMSC 以外の悪性腫瘍が 0.5）であった。重篤な有害事象は 0.4%（18/4204 例）に認められ、その内訳は、前立腺癌 3 例、リンパ腫及び大腸癌各 2 例、基底細胞癌、扁平上皮癌、乳癌、浸潤性乳管癌、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う新生物、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、直腸腺癌、腎細胞癌、小腸腺癌、肺扁平上皮癌及び滑膜肉腫各 1 例であった。

表 53 悪性腫瘍の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期）			PAC（導入投与期）				MPP（維持投与期） ^{a)}		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
悪性腫瘍に関連する 有害事象	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.3)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (1.2) 1.8	1 (0.2) 0.3	1 (0.2) 0.5
NMSC	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0	3 (0.7) 1.1	1 (0.2) 0.3	0
NMSC 以外の悪性 腫瘍	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.5) 0.7	0	1 (0.2) 0.5

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

乾癬患者を対象とした観察研究（*Arch Dermatol.* 2001; 137: 778-83）において、悪性腫瘍の 100 人・年当たりの発現率は 1.9～2.9 と報告されており、本剤が投与された乾癬患者における発現率と同程度であった。また、PSOLAR（*Exp Dermatol.* 2014; 23(Suppl 2)）及び OBSERVE-5 登録（*J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 756-64）において、NMSC 以外の悪性腫瘍の 100 人・年当たりの発現率はそれぞれ 0.68 及び 0.70 と報告されており、本剤が投与された乾癬患者における発現率と同程度であった。

以上の臨床試験成績及び公表文献との比較において、本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性は示唆されていないことから、添付文書等での特段の注意喚起は不要と考える。ただし、臨床試

験における評価例数及び評価期間は限られていることから、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後も注視していく予定である。

機構は、現時点では、本剤と悪性腫瘍発現との関連は明らかではないものの、臨床試験における評価例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、既承認の生物製剤と同様、本剤投与により悪性腫瘍に対する宿主防御機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、添付文書においても乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に悪性腫瘍の発現に関する注意喚起を行う必要があると考える。また、一般に乾癬患者は光線療法、免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する場合が多く、特に皮膚癌の発現が懸念されることも踏まえ、乾癬患者における本剤投与時の皮膚癌をはじめとする悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.5 アレルギー／過敏症及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時のアレルギー／過敏症及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

臨床試験におけるアレルギー／過敏症に関連する有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、本剤群で高い傾向が認められた。PPC で認められた重篤な有害事象 5 例の内訳は、血管浮腫（Q4W 群）、薬物過敏症、過敏性血管炎、蕁麻疹（Q2W 群）、薬疹（プラセボ群）であり、いずれも回復又は軽快した。

アナフィラキシー反応と報告された事象は APS で 2 例に認められ、いずれも中等度であり、薬物治療により回復した。

臨床試験における注射部位反応に関連する有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。投与回数 100 回当たりの発現件数は、PPC では、Q4W 群 5.9 件、Q2W 群 5.9 件、プラセボ群 0.76 件、PAC では、Q4W 群 6.3 件、Q2W 群 6.6 件、エタネルセプト群 3.3 件、プラセボ群 0.71 件、MPP では、Q12W 群 3.6 件、Q4W 群 3.4 件、プラセボ群 1.2 件であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向が認められた。APS では、15.2%（638/4,204 例）に認められ、重篤な有害事象は認められず、多くの被験者では一過性であった。RHAZ 試験において注射部位反応が認められた 1 例では、蜂巣炎が認められ、重篤な有害事象として報告された。RHBC 試験の 1 例は当初は注射部位反応が認められ、その後全身性蕁麻疹が発現し、重篤な有害事象と判断された。注射部位反応の多くは軽度から中等度であり、注射部位反応の発現以後の継続投与例において臨床上問題となる過敏症の発現も認められなかった。

表 54 アレルギー／過敏症及び注射部位反応に関連する有害事象の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期）			PAC（導入投与期）				MPP（維持投与期） ^{a)}		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
アレルギー／過敏症 に関連する有害事象	46 (4.0)	41 (3.5)	17 (2.1)	27 (3.7)	27 (3.7)	19 (2.6)	7 (1.9)	18 (4.4) 6.4	30 (7.2) 8.7	13 (3.2) 6.9
アレルギー／過敏症 に関連する重篤な有 害事象	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
注射部位反応に関連 する有害事象	150 (12.9)	196 (16.8)	26 (3.3)	97 (13.3)	127 (17.3)	121 (16.4)	13 (3.6)	21 (5.1)	37 (8.9)	8 (2.0)
注射部位反応に関連 する重篤な有害事象 例数 (%)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

a) 上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

以上より、本剤投与によるアレルギー／過敏症及び注射部位反応に関連する重篤な有害事象の発現リスクの明らかな増加は認められなかったものの、少数例ではあるが ADA 陽性例において重篤な有害事象の発現が認められている。これを踏まえ、添付文書において、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定するとともに、血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症反応が報告されており、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う旨、副作用として注射部位反応を記載し、認められた場合には、適切な処置を行う旨の注意喚起する予定である。

機構は、本剤の臨床試験においてアナフィラキシーの発現例が認められていること、投与部位反応の発現例が多く認められ、一部の被験者では重篤な有害事象の発現が認められていることも踏まえ、アナフィラキシーをはじめとする重篤な過敏症及び注射部位反応について注意喚起するとともに、発現状況について、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.6 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

申請者は、本剤投与時の炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）の発現状況について、以下のよう

に説明している。

乾癬及び炎症性腸疾患の病態形成において、IL-17A を産生する Th17 細胞が重要な役割を果たすと考えられており（*Biomed Res Int.* 2013; 2013: 983902）、遺伝学的研究により、乾癬と自己免疫疾患との間には遺伝学的関連が見出されている（*J Am Heart Assoc.* 2013; 2: e000062）。また、クローン病患者を対象とした IL-17A 阻害剤の臨床試験において、原疾患の悪化を示唆する結果が報告されていること（*Gastroenterology.* 2012; 143: e26）から、本剤投与時の炎症性腸疾患の発現リスクについて検討した。

臨床試験における炎症性腸疾患の発現状況は表 55 のとおりであり、本剤群の発現率について、プラセボ群又はエタネルセプト群と明らかな違いは認められず、用量依存的な発現率の増加も認められなかった。APS では、クローン病 0.1%（4/4,204 例）、潰瘍性大腸炎 0.2%（9/4,204 例）に認められ、クローン病に関連すると考えられる事象が 4 例（肛門膿瘍 2 例、痔瘻及び直腸膿瘍各 1 例）に認められた。炎症性腸疾患の 100 人・年当たりの発現率はクローン病が 0.1、潰瘍性大腸炎が 0.2 であった。

炎症性腸疾患に関連する重篤な有害事象は 7 例（クローン病 3 例、潰瘍性大腸炎 2 例、痔瘻及び直腸膿瘍各 1 例）、中止に至った事象は 8 例（クローン病、潰瘍性大腸炎各 4 例）に認められた。有害事象として報告されたクローン病 4 例はいずれも新規に診断されたものであり、組入れ前にクローン病と診断

されていた 3 例において、試験中にクローン病の増悪は認められなかった。有害事象として報告された潰瘍性大腸炎 10 例のうち、6 例は新規に診断されたものであり、4 例は組入れ前に潰瘍性大腸炎と診断されていた 11 例のうち、試験中に潰瘍性大腸炎の増悪が認められたものであった。

表 55 炎症性腸疾患の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期）			PAC（導入投与期）				MPP（維持投与期） ^{a)}		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
自己免疫疾患に関連する有害事象	1 (0.1)	4 (0.3)	0	0	3 (0.4)	0	0	3 (0.7) 1.1	1 (0.2) 0.3	3 (0.7) 1.6
クローン病	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	3 (0.7) 1.6
潰瘍性大腸炎	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.5) 0.7	1 (0.2) 0.3	0
IBD に関連する重篤な有害事象										
クローン病	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2) 0.3	2 (0.5) 1.1
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.4	0	0
中止に至った IBD に関連する有害事象										
クローン病	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (0.5) 1.1
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.4	0	0

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

本剤群における炎症性腸疾患の発現率は用法を問わず低かったものの、女性の乾癬患者を対象とした米国における前向き観察研究で報告された 100 人・年当たりの発現率（クローン病 0.04、潰瘍性大腸炎 0.02、*Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1200-5）と比較すると高かったこと、IL-17 を産生する Th17 細胞は IL-22 等のサイトカインを産生することにより上皮・粘膜を保護する細菌免疫の重要な役割を担うとの報告（*Biomed Res Int.* 2013; 2013: 983902）も踏まえ、添付文書において、炎症性腸疾患の発現リスクに関する注意喚起を記載する予定である。

機構は、以下の理由等から、添付文書において炎症性腸疾患の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において、本剤投与と炎症性腸疾患の悪化又は新規発現との関連についてさらに検討する必要があると考える。

- 臨床試験では本剤投与例のみでクローン病の新規発現及び潰瘍性大腸炎の増悪又は新規発現が認められていること。
- 免疫学的機序から IL-17A と炎症性腸疾患の病態との関連が示唆され、IL-17A 阻害剤のクローン病患者を対象とした臨床試験において、原疾患の悪化を示唆する結果が報告されていること。

7.R.2.7 心血管系事象

申請者は、本剤投与時の心筋梗塞、脳卒中、血管死の発現状況について、以下のように説明している。

複数の大規模前向きコホート研究より、乾癬患者では糖尿病、高血圧、肥満、脂質異常症、喫煙及び心血管疾患の家族歴等の心血管リスク因子を有する患者が多いことが報告されており（*Br J Dermatol.* 2008; 159: 895-902、*Arch Dermatol.* 2009; 145: 379-82、*J Dermatol Sci.* 2011; 63: 40-6）、乾癬が心筋梗塞、虚血性

脳卒中等の主要なアテローム血栓性イベントのリスク増加と関連することが示唆されている（*J Am Heart Assoc.* 2013; 2: e000062）。また、乾癬では持続的な IL-17 発現が認められるが、アテローム性動脈硬化症における IL-17 及び Th17 細胞の役割は明らかとなっていない。

臨床試験における MACE の発現状況は表 56 のとおりであり、本剤群の発現率はプラセボ群又はエタネルセプト群と同程度であり、用量依存的な発現率の増加も認められなかった。APS では MACE の発現が 0.8%（31/4,204 例）に認められた。血管死は 5 例に認められ、死亡及び心筋梗塞各 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。MACE 発現例のほとんどが、心血管・脳血管系の既往歴や合併症、喫煙等の MACE 発現のリスク因子を有していた。また、MACE 以外の心血管系事象の発現状況は表 56 のとおりであり、投与群間で発現率に違いは認められなかった。

表 56 心血管系事象の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期）			PAC（導入投与期）				MPP（維持投与期）		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
総曝露期間	265.9	268.6	180.0	167.6	168.9	169.2	83.2	282.4	345.2	188.2
MACE	2 (0.1) 0.8	0	1 (0.1) 0.6	1 (0.1) 0.6	0	1 (0.1) 0.6	1 (0.3) 1.2	0	3 (0.7) 0.9	1 (0.2) 0.5
血管死	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0	2 (0.5) 0.6	0
非致死性心筋梗塞	1 (0.1) 0.4	0 0	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	1 (0.1) 0.6	1 (0.3) 1.2	0	1 (0.2) 0.3	0
非致死性脳卒中	1 (0.1) 0.4	0 0	0 0	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	0 0	0	0	1 (0.2) 0.5
MACE 以外の心血管系事象	3 (0.3) 1.1	0 0	1 (0.1) 0.6	1 (0.1) 0.6	0 0	2 (0.3) 1.2	1 (0.3) 1.2	3 (0.7) 1.1	2 (0.5) 0.6	1 (0.2) 0.5
心筋梗塞による心原性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蘇生処置が行われた心臓死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症による入院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈血管再建術	1 (0.1) 0.4	0	1 (0.1) 0.6	0	0	1 (0.1) 0.6	1 (0.3) 1.2	3 (0.7) 1.1	1 (0.2) 0.3	0
心不全による入院	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.3	0
高血圧による入院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢血管血行再建術	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.6	0	0	0	1 (0.2) 0.5
重篤な不整脈	2 (0.2) 0.8	0	0	1 (0.1) 0.6	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.5

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

また、本剤の曝露期間（約 6 カ月）毎の MACE 及び個々の事象の発現率は表 57 のとおりであり、長期投与に伴い心血管系リスクが増大する傾向は認められなかった。

表 57 曝露期間毎の MACE 発現率 (APS)

曝露期間 (日)	0～182	183～364	365～547	548～729	730～
例数	4030	3411	2083	969	282
MACE	13 (0.3)	8 (0.2)	7 (0.3)	3 (0.3)	0
血管死	2 (0.05)	2 (0.1)	1 (0.05)	0	0
非致死性心筋梗塞	7 (0.2)	5 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.3)	0
非致死性脳梗塞	4 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.05)	0	0

例数 (%)

他の生物製剤の臨床試験における 100 人・年当たりの MACE の発現率は、0.44～0.51 であり、本剤投与時の発現率 (0.7) と明らかな違いは認められなかった。

以上より、本剤投与により MACE のリスクが増加する可能性は示唆されていないと考える。

機構は、現時点では本剤投与と心筋梗塞、脳卒中、血管死の発現との明らかな関連は示唆されていないと考える。なお、本剤による心血管系事象の発現リスクについては、製造販売後においても公表文献等を含めて引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.8 うつ病及び自殺／自傷行為

申請者は、本剤投与時のうつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現状況について、以下のよう

に説明している。

乾癬は、慢性的に罹患状態が継続することにより、生活の質を低下させ、感情的側面にも影響を与え、うつ病や自殺傾向を含む精神疾患のリスクを増大させる (*J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 401-7 等)。1987～2002 年の電子カルテデータを用いたコホート研究では、乾癬患者において、うつ病、不安及び自殺傾向のリスクがそれぞれ 39、31 及び 44%増加することが報告されている (*Arch Dermatol.* 2010; 146: 891-5)。

臨床試験におけるうつ病及び自殺／自傷行為関連事象の発現状況は表 58 のとおりであり、本剤群の発現率はプラセボ群及びエタネルセプト群と同程度であった。APS ではうつ病に関連する事象は 1.3% (56/4,204 例) に認められ、このうち重篤な有害事象は 0.2% (7/4,204 例、うつ病 6 例、抑うつ気分及び気分動揺各 1 例)、中止に至った有害事象は 0.1% (3/4,204 例、いずれもうつ病) であった。自殺／自傷行為関連事象は 0.1% (5/4,204 例、いずれも自殺企図) に認められ、全例が重篤な有害事象と判断された。5 例ともに治験薬との因果関係は否定され、リスク因子として、2 例では自殺企図の既往歴が認められ、他の既往のリスク因子として気分障害、不安障害、アルコール障害若しくは他の物質障害、重大で急性の心理社会的誘因の存在等の複数のリスク因子が全例に認められた。

QIDS-SR16²²⁾を用いてうつ病や死・自殺に関する感情の新規発現又は悪化に対する本剤の影響を PPC に基づき検討したところ、改善の割合 (ベースラインの重症度より投与後の重症度が小さい) は Q4W 群 4.3% (48/1,129 例)、Q2W 群 3.8% (43/1,146 例)、プラセボ群 2.7% (21/767 例)、悪化の割合 (ベースラインの重症度より投与後の重症度が大きい) は Q4W 群 1.7% (19/1,129 例)、Q2W 群 1.5% (17/1,146 例)、プラセボ群 2.2% (17/767 例)、不変の割合 (ベースラインの重症度と投与後の重症度が同じ) は Q4W 群 94.1% (1062/1,129 例)、Q2W 群 94.8% (1,086/1,146 例)、プラセボ群 95.0% (729/767 例) であり、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

²²⁾ 16 問からなる自己記入方式の抑うつ症状評価尺度であり、合計スコアとして 0～5 点がなし、6～10 点が軽度、11～15 点が中等度、16～20 点が重度、21～27 点が極めて重度と判定された。

表 58 うつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現状況（PPC、PAC 及び MPP）

	PPC（導入投与期）			PAC（導入投与期）				MPP（維持投与期） ^{a)}		
	Q4W 群 (1,161 例)	Q2W 群 (1,167 例)	プラセボ群 (791 例)	Q4W 群 (729 例)	Q2W 群 (734 例)	エタネル セプト群 (739 例)	プラセボ群 (360 例)	Q12W 群 (408 例)	Q4W 群 (416 例)	プラセボ群 (402 例)
うつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象	5 (0.4)	4 (0.3)	5 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.4)	6 (0.8)	2 (0.6)	5 (1.2) 1.8	5 (1.2) 1.4	2 (0.5) 1.1
うつ病	5 (0.4)	4 (0.3)	5 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.4)	6 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.0) 1.4	5 (1.2) 1.4	2 (0.5) 1.1
うつ病	4 (0.3)	4 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.3)	4 (1.0) 1.4	3 (0.7) 0.9	2 (0.5) 1.1
抑うつ気分	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0
気分動揺	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
自殺／自傷	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2) 0.4	0	0
自殺企図	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2) 0.4	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

例数 (%)

a) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

本剤群におけるうつ病関連事象の発現率は、乾癬患者集団の背景発現率（3.2/100 人・年）と同程度であった。また、本剤群における自殺／自傷行為関連事象の発現率も、報告されている乾癬患者集団の背景発現率（0.09/100 人・年）と同程度であった（*Arch Dermatol.* 2010; 146: 891-5）。

以上より、本剤投与によりうつ病及び自殺／自傷行為のリスクが増加する可能性は示唆されていないと考える。

機構は、現時点では、本剤投与とうつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現との明らかな関連は示唆されていないと考える。しかし、臨床試験における検討例数はうつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、動物を用いた検討において、IL-17 と抑うつ状態との関連を示唆する報告もあること（*Biol Psychiatry.* 2013; 73: 622-30、*PLoS One.* 2012; 7: e42054）等を踏まえると、本剤による精神疾患の発現リスクについては、製造販売後においても公表文献等を含めて引き続き情報収集する必要があると考える。

以上より、機構は、本剤投与時には免疫抑制作用による有害事象、特に重篤な感染症等の発現に十分な留意が必要と考えるが、臨床試験における発現率はプラセボ群と同程度であり、対照群に設定されたエタネルセプトを上回る傾向も示唆されていないことを踏まえると、既承認の生物製剤と同様の安全対策を講じることで管理可能と考える。また、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていないと考えるが、現時点での本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後調査等において情報を集積した上で、本剤の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考える。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 第Ⅲ相試験における用法・用量（投与期間及び投与間隔）の設定根拠について

申請者は、第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

RHAJ 試験において、本剤 10 mg～150 mg SC Q4W を 12 週間投与したときの PASI75 達成率及び sPGA (0 又は 1) 達成率の経時推移は図 5 のとおりであった。25 mg 以上の投与群でプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められたこと、投与 12 週後の PASI90 達成率、PASI100 達成率及び sPGA (0) 達成率も踏まえると (表 59)、25 mg Q4W 群の有効性は 75 mg Q4W 群及び 150 mg Q4W 群と比較して低い傾向であったこと、75 mg Q4W 群及び 150 mg Q4W 群の PASI75 達成率は同程度であったものの、150 mg Q4W 群における投与 12 週後の PASI 90 達成率及び sPGA (0) 達成率は 75 mg Q4W 群と比較して高く、投与開始早期から改善が認められたこと等から、75 mg Q4W 及び 150 mg Q4W 投与により臨床的に意義のある有効性が得られ、150 mg Q4W 投与においてより高い効果が得られる可能性が示唆された。さらに、溶液の安定性から本剤の溶液濃度は約 80～120 mg/mL に限られたこと、皮下投与を行う際の 1 回当たりの投与液量として 1 mL までが望ましいと考えたことから、75 mg Q4W の曝露量に相当する用量として 80 mg Q4W、150mg Q4W 投与相当の平均曝露量が得られる用量として 80 mg Q2W を選択した。

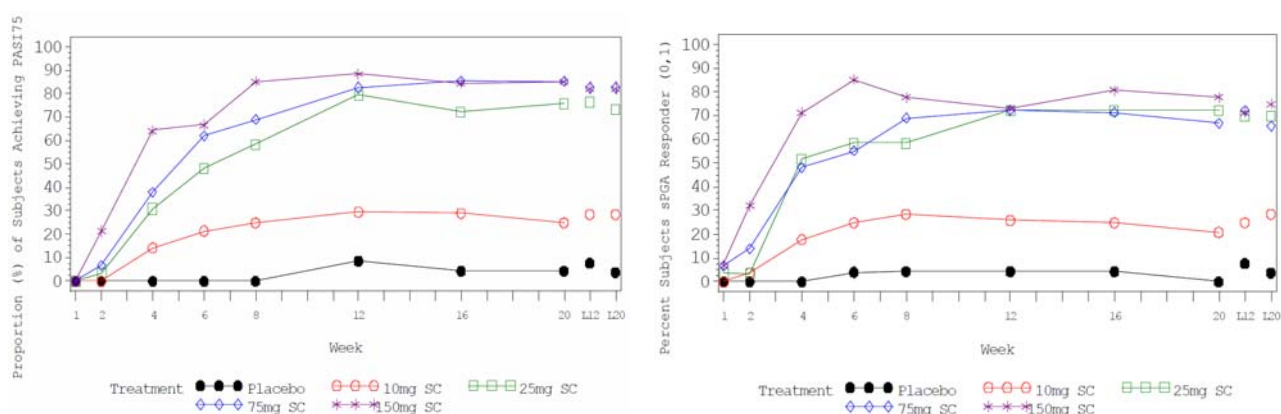


図 5 RHAJ 試験における PASI75 (左) 及び sPGA (0 又は 1) (右) 達成率 (実測値、12 週及び 20 週は LOCF も提示)

表 59 投与 12 週後の PASI90、PASI100 達成率、sPGA (0) 達成率 (mITT 集団、LOCF)

	10 mg 群	25 mg 群	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
PASI90 達成率	17.9 (5/28)	50.0 (15/30)	58.6 (17/29)	71.4 (20/28)	0 (0/26)
PASI100 達成率	0 (0/28)	16.7 (5/30)	37.9 (11/29)	39.3 (11/28)	0 (0/26)
sPGA (0) 達成率	7.1 (2/28)	20.0 (6/30)	37.9 (11/29)	46.4 (13/28)	0 (0/26)

% (例数)

投与スケジュールについて、RHAJ 試験において、150 mg Q4W 群で投与 2 週後に高い反応性が認められたこと、また、RHAJ 試験データを用いた母集団薬物動態解析を用いたシミュレーションより、開始用量として 160 mg を投与することにより、より早く定常状態に達することが示唆されたこと (図 6) を踏まえ、開始用量として 160 mg を設定した。また、初回に 160 mg を皮下投与し、2 週以降 80mg を Q2W 又は Q4W で投与した場合、血清中本薬濃度は投与 12 週後までに定常状態に達すると推定されたことから (図 6)、投与 12 週までを導入投与期として設定した。

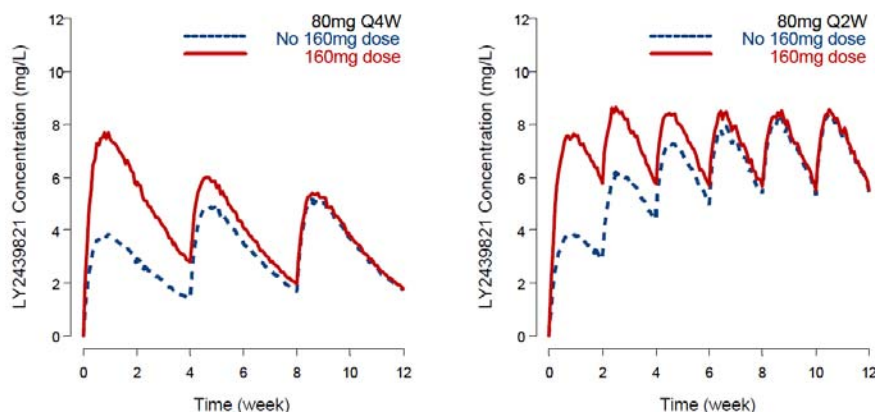


図6 RHAI試験のデータに基づく母集団薬物動態解析による血清中本薬濃度推移の推定

(赤実線：初回に本剤 160 mg を投与、青波線：初回に本剤 80 mg を投与)

さらに、第Ⅰ相試験（RHAG 試験）²³⁾及び第Ⅱ相試験（RHAI 試験）の結果から、本剤 75 mg を 0、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与したときに投与 12 週後に得られた皮膚症状の改善は投与 20 週後まで維持されたこと、また、投与 12 週後に乾癬症状の改善が認められた被験者では、治療効果が最終投与後 12 週間持続する可能性が示唆されたことから、本剤により皮膚症状の改善を達成した被験者では、投与間隔を延長しても本剤の効果は持続する可能性があると考えた。以上の検討結果及び安全性の観点から本剤の曝露量を最小限に抑えた状況下でも導入投与期で得られた有効性を十分に維持することが可能であることを検討するため、第Ⅲ相試験では、投与 12 週後に皮膚症状の改善を達成した被験者を対象に、維持投与期の用法として Q12W 群及び Q4W 群を設定した。

機構は、以上の申請者の説明を概ね了承し、乾癬患者における本剤の有効性及び安全性について、導入投与期及び維持投与期毎に評価する計画としたことは許容可能と判断した。なお、RHAI 試験において選択された用法・用量と同程度の曝露量が得られる用法・用量が選択されているが、母集団薬物動態解析において、RHAI 試験で用いられた凍結乾燥製剤と比較して、申請製剤である第Ⅲ相試験（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）で用いられた溶液製剤のバイオアベイラビリティが高いことが示されていることから、承認用法・用量については、第Ⅲ相試験の成績を踏まえ、慎重に検討する必要があると考える。

7.R.3.2 申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。」と設定した根拠について、プラセボ対照第Ⅲ相試験（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）成績を踏まえて、以下のように説明している。

RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験の導入投与期における各有効性評価項目の結果は表 45 のとおりであり、臨床的に意味のある改善を示す PASI75 達成率、さらに高い改善を示す PASI90 達成率及び寛解を示す PASI100 達成率、並びに病変の最小化又は寛解を意味する sPGA（0 又は 1）達成率及び臨床的に重要な

²³⁾ 尋常性乾癬患者（46 例）を対象に、本剤 5、15、50 又は 150 mg 皮下投与、若しくは本剤 15 mg 静脈内投与を Q2W で 3 回繰り返したプラセボ対照無作為化用量漸増試験（CTD 5.3.3.2.3）

寛解を示す sPGA (0) 達成率のすべてについて、Q2W 群では Q4W 群と比較して高い改善が認められ、RHAZ 試験の日本人部分集団でも同様の傾向が認められた。また、RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験の併合データに基づき、本剤投与 12 週後の有効性について、患者背景、重症度及び前治療歴別の部分集団解析を実施したところ、表 46 のとおり、すべての部分集団で一貫して Q4W 群より Q2W 群の有効性が高い傾向が認められた。さらに、導入投与期の投与群別の維持投与期の有効性推移は図 7 及び表 60 のとおりであり、PASI75、90 及び 100 達成率のいずれについても、維持投与期の各評価時点で導入投与期に本剤 80 mg を Q2W 投与した場合の有効性が Q4W 投与した場合を上回った。また、近年、生物製剤が利用できるようになり、乾癬の治療目標として従来の PASI75 達成からより高い改善を意味する PASI90 達成に変化してきていること (*JEur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 29: 645-8)、皮膚病変の寛解が QOL のより大きな改善と関連すると報告されていること (*J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 633-41) も踏まえると、導入投与期の本剤の用法・用量を 80 mg Q2W と設定することが適切であると考えた。

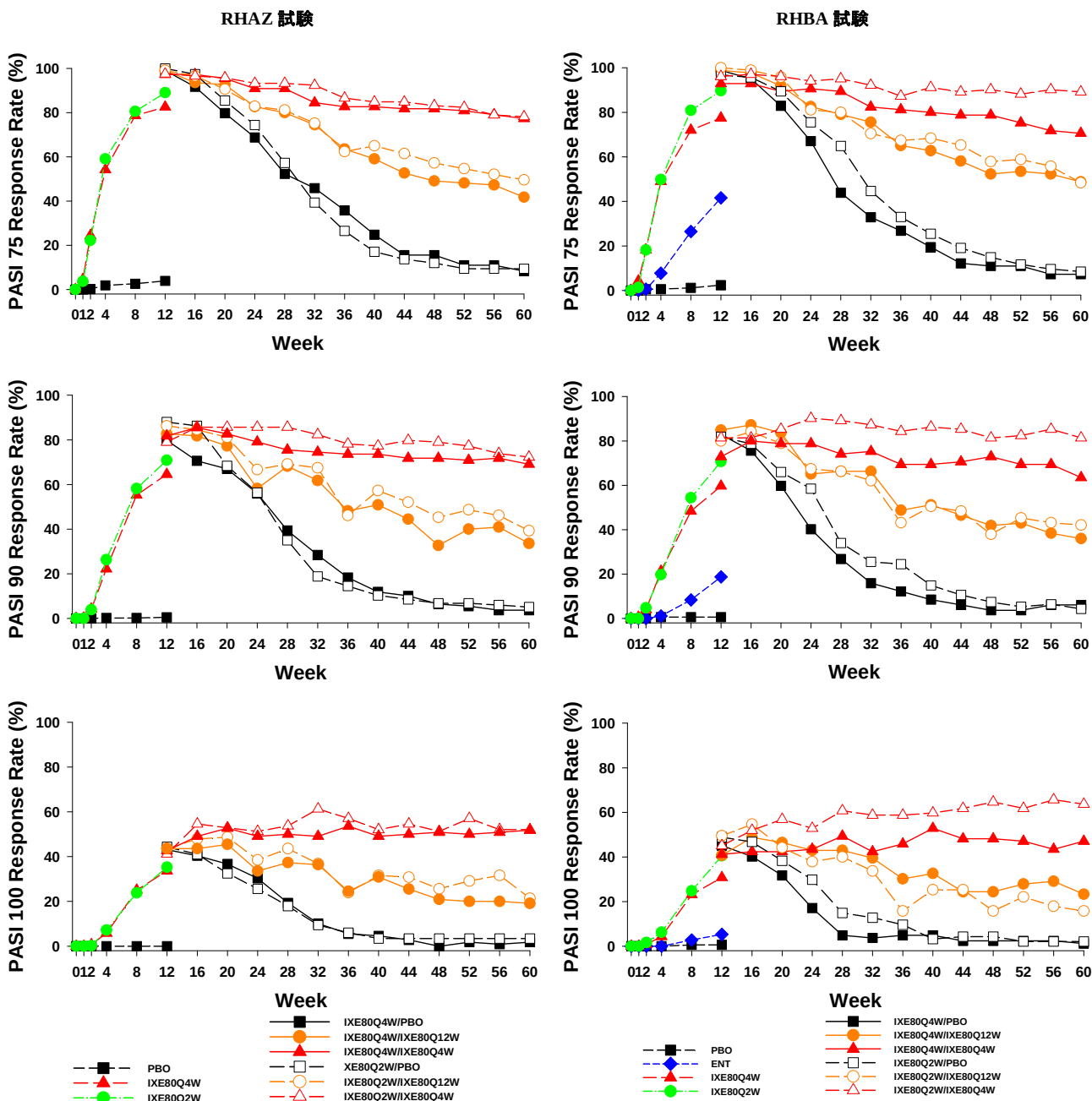


図7 用法・用量別のPASI75、90及び100達成率の推移

表60 投与60週後における用法・用量別の各評価項目の有効性成績（RHAZ及びRHBA試験）

		Q2W/Q4W 群	Q4W/Q4W 群	Q2W/Q12W 群	Q4W/Q12W 群
RHAZ 試験	PASI75 達成率	78.2 (93/119)	77.3 (85/110)	49.6 (58/110)	41.8 (46/110)
	PASI90 達成率	72.3 (86/119)	69.1 (76/110)	39.3 (46/110)	33.6 (37/110)
	PASI100 達成率	52.1 (62/119)	51.8 (57/110)	21.4 (25/110)	19.1 (21/110)
RHBA 試験	PASI75 達成率	89.2 (91/102)	70.6 (60/85)	48.4 (46/95)	48.8 (42/86)
	PASI90 達成率	81.4 (83/102)	63.5 (54/85)	42.1 (40/95)	36.0 (31/86)
	PASI100 達成率	63.7 (65/102)	47.1 (40/85)	15.8 (15/95)	23.3 (20/86)

%（例数）

RHAZ 及び RHBA 試験（以下同順）の投与60週後におけるPASI75達成率はQ12W群45.8%（104/226例）及び48.6%（88/181例）、Q4W群77.7%（178/226例）及び80.7%（151/187例）、sPGA（0又は1）達成率はQ12W群37.4%（85/226例）及び40.9%（74/181例）、Q4W群72.9%（167/226例）及び74.9%

(140/187 例) であり、維持投与期における有効性は Q12W 群と比較して Q4W 群で高い改善傾向が認められたこと、MPP を用いた併合解析における維持投与期中の再発率 (sPGA スコアが 3 以上の場合と定義) は、Q4W 群 14.4%、Q12W 群 46.8%であったことから、本剤の臨床効果を長期間維持するための用法・用量として、80 mg Q4W と設定することが適切と考えた。

なお、維持投与期における Q4W 群において、本剤 80 mg Q2W 投与により 12 週時にレスポnderと判定された被験者の一部では、Q4W の維持投与によりその有効性が維持できなかったことから、現在、
[redacted]
[redacted]を実施しており、
[redacted]
[redacted]予定である。

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明を了承し、現時点で得られている臨床試験成績に基づき、初回は本剤 160 mg を皮下投与し、投与開始 2 週後から 12 週までは本剤 80 mg を 2 週間隔、以降は本剤 80 mg を 4 週間隔で皮下投与すると設定することは可能である。

なお、投与開始 12 週まで Q2W で投与し、以降 Q4W 投与した一部の被験者において、その有効性が維持できなかった被験者も認められていることから、12 週以降の [redacted]については、今後得られる [redacted]結果も踏まえ、検討すべき課題である。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討、並びに、本剤投与時には乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に、致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現が懸念され、悪性腫瘍の発現リスクも含め長期投与時の安全性は十分に明らかにされていないことを考慮すると、本剤は乾癬に対する標準的な治療法である光線療法又はシクロスポリン、エトレチナート等の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良の患者等に対して使用されるべきと考える。

したがって、効能・効果については、既承認の生物製剤と同様に、「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」と設定することが適切と考える。

7.R.5 臨床的位置付けについて

7.R.5.1 既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

申請者は、乾癬に対して既承認の生物製剤と比較した本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

近年、乾癬に対する治療選択肢の一つとして生物製剤が利用できるようになり、重症の乾癬患者でも高い PASI 改善 (PASI90 達成率) 及び寛解 (PASI100 達成率又は sPGA (0) 達成率) を目標とする治療が期待されるようになってきた (J Dtsch Dermatol Ges. 2007; 5: 566-74)。高い PASI 改善及び寛解を達成することにより患者の QOL は顕著に改善することが報告されており (J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 633-41)、PPC 併合解析における本剤投与 12 週後の sPGA (0) 達成率は 39.5%、PASI100 達成率は 37.6%で

あったことを踏まえると、本剤投与後、早期に高い治療効果が得られることにより、乾癬患者の QOL を改善することが期待される。

本剤と既承認の生物製剤であるアダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ及びセクキヌマブの主要な臨床試験における有効性成績は表 61 のとおりであり、異なる試験間の比較であるため結果の解釈には留意する必要があるものの、本剤の主要評価時点における皮膚症状に対する有効性は既承認の生物製剤と比較して優れていると考えられた。また、関節症状に対する有効性を既承認の生物製剤の海外臨床試験と比較したところ、RHAP 試験における本剤投与 12 週及び 24 週後の ACR20 改善率は、Q4W 群では 57 及び 58%、Q2W 群で 60 及び 62%であり、インフリキシマブ 5 mg/kg Q8W 投与では 65%（投与 16 週後）、アダリムマブ 40 mg Q2W 投与では 58%（投与 12 週後）、ウステキヌマブ 90 mg Q12W 投与では 50%（投与 24 週後）、セクキヌマブ 300 mg Q4W 投与では 58%（投与 24 週後）と、関節症状に対する有効性は他の生物製剤とほぼ同程度と考えられた。

安全性については、本剤群での重篤な感染症、好中球減少症、過敏症、心血管系事象、注射部位反応、炎症性腸疾患及び悪性腫瘍等の発現率は実薬対照であるエタネルセプト群を大きく上回らず、本剤と既承認の生物製剤の臨床試験における主要な有害事象の発現状況の比較（表 62）からも、本剤特異的な事象は認められず、既承認の生物製剤と比較して安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

以上より、本剤の有効性及び安全性に加え、投与回数、投与方法等の利便性も踏まえると、本剤は乾癬に対する生物製剤の第一選択になりうると考える。

表 61 乾癬患者における本剤及び他の生物製剤の有効性の比較

	本剤	セクキヌマブ	ウステキヌマブ	アダリムマブ	インフリキシマブ
試験名	国際共同試験 (RHAP 試験)	国際共同試験 (A2302 試験)	国内臨床試験 (JPN-02 試験)	国内臨床試験 (M04-688 試験)	国内臨床試験 (TA-650-15 試験)
申請又は承認用法・用量	初回 160mg、2、4、6、8、10 週後に 80 mg を皮下投与	0、1、2、3、4、8 週後に 150 mg 又は 300 mg を皮下投与	0、4 週後に 45 mg を皮下投与	初回 80 mg、以降は 40 mg を隔週で皮下投与	0、2、6 週後に 5 mg/kg を静脈内投与
評価時期	投与 12 週後	投与 12 週後	投与 12 週後	投与 16 週後	投与 10 週後
PASI75 達成率	89.1 (386/433)	150mg: 71.6 (174/243)	59.4 (38/64)	62.8 (27/43)	68.6 (24/35)
		300mg: 81.6 (200/245)			
	プラセボ: 3.9 (17/431)	プラセボ: 4.5 (11/246)	プラセボ: 6.5 (2/31)	プラセボ: 4.3 (2/46)	プラセボ: 0 (0/19)
PASI90 達成率	70.9 (307/433)	150mg: 39.1 (95/243)	32.8 (21/64)	39.5 (17/43)	54.3 (19/35)
		300mg: 59.2 (145/245)			
	プラセボ: 0.5 (2/431)	プラセボ: 1.2 (3/246)	プラセボ: 3.2 (1/31)	プラセボ: 0	プラセボ: 0 (0/19)
PASI100 達成率	35.3 (153/433)	150mg: 12.8 (31/243)	—	—	—
		300mg: 28.6 (70/245)			
	プラセボ: 0	プラセボ: 0.8 (2/246)	—	—	—
sPGA (0 又は 1) 達成率	81.8 (354/433)	150mg: 51.2 (125/244)	—	—	—
		300mg: 65.3 (160/245)			
	プラセボ: 3.2 (14/431)	プラセボ: 2.4 (6/246)	—	—	—
sPGA (0) 達成率	37.0 (160/433)	150mg: 16.4 (40/244)	—	—	—
		300mg: 32.2 (79/245)			
	プラセボ: 0	プラセボ: 0.8 (2/246)	—	—	—

表 62 乾癬患者における本剤及び他の生物製剤の安全性の比較（国内臨床試験及び海外臨床試験）

	本剤 (4,204 例)	セクキヌマブ 150 mg (1,395 例)	セクキヌマブ 300 mg (1,410 例)	ウステキヌマブ (2,266 例)	アダリムマブ (1,696 例)	インフリキシ マブ (1,564 例)
全有害事象	3293 (78.3)	1066 (76.4)	1091 (77.4)	1676 (74.0)	1300 (76.7)	1371 (87.7)
重篤な感染症及び寄生虫症	69 (1.6)	12 (0.9)	16 (1.1)	15 (0.7)	21 (1.2)	26 (1.7)
カンジダ感染	128 (3.0)	21 (1.5)	41 (2.9)	—	—	—
好中球減少症	21 (0.5)	9 (0.65)	7 (0.47)	0	—	16 (1.0)
白血球減少症	15 (0.4)	8 (0.57)	8 (0.57)	—	—	—
過敏症	399 (9.5)	115 (8.2)	132 (9.4)	5 (0.2)	—	48 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	887 (21.1)	158 (11.3)	164 (11.6)	268 (11.8)	—	465 (29.7)
心血管系事象 (100 人・年当たりの発現率)	0.7	0.44	0.51	0.44	—	—
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	149 (3.5)	47 (3.4)	42 (3.0)	45 (2.0)	22 (1.3)	46 (2.9)
ニューモシスチス肺炎	0	—	—	—	—	—
間質性肺炎	3 (0.1)	0	1 (0.07)	—	—	—
クローン病	4 (0.1)	2 (0.1)	0	0	—	0
潰瘍性大腸炎	9 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (<0.1)	—	0

例数 (%)、—：不明/入手不能

機構は、本邦において乾癬に係る効能を有する生物製剤と本剤の有効性を直接比較した臨床試験はないこと、また、本剤の使用経験は限られており、現時点において既承認の生物製剤との安全性プロファイルの異同を十分に検討することも困難であることから、現時点では、本剤は乾癬に対する生物製剤の選択肢の一つとみなすことが妥当と考える。今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて、製造販売後調査、適切に実施された国内外の研究報告等を踏まえて、関係学会等において本剤の臨床的位置付けが議論されていくものと考えている。

機構は、他の生物製剤から本剤への切替え及び本剤から他の生物製剤への切替え時の留意点について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

他の生物製剤を使用している患者は、一定の休薬期間を経た後にのみ第Ⅲ相試験に参加可能と規定していたため、他の生物製剤から本剤に直接切替えた場合の安全性データは得られていない。また、本剤投与中止後の観察期間中は他の生物製剤の使用は禁止されていたため、本剤から他の生物製剤へ切替えた場合の安全性及び有効性データは得られていない。しかし、一般的に、生物製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性があるため、添付文書において、他の生物製剤から本剤への切替え時には感染症の徴候について患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を記載する予定である。

機構は、本剤の臨床試験成績及び作用機序を踏まえれば、既承認の生物製剤で効果不十分又は忍容不良な患者に対しても有用性が期待できると考えられるものの、他の生物学的製剤から本剤へ切り替えたときのデータは得られていないことから、他の生物製剤から本剤への切替え及び本剤から他の生物製剤への切替え時には感染症等の発現に注意する旨を、添付文書等において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において他の生物製剤からの切替え時の情報を収集して、切替え時の安全性及び有効性を慎重に検討し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存治療併用時の安全性について、以下のように説明している。

RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験においては、シクロスポリン等の全身療法及び光線療法の併用は禁止していたが、関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験では、ベースラインの 8 週間前から一定の用量で DMARDs（メトトレキサート、レフルノミド等）を使用していた場合には併用可能と規定しており、併用の有無別の感染症の発現率は、本剤群 20.6%（27/131 例）及び 34.6%（27/78 例）、アダリムマブ群 25.4%（17/67 例）及び 26.5%（9/34 例）、プラセボ群 23.2%（16/69 例）及び 29.7%（11/37 例）、同様に重篤な感染症の発現率は、本剤群 0.8%（1/131 例）及び 2.6%（2/78 例）、アダリムマブ群 3.0%（2/67 例）及び 0%（0/34 例）、プラセボ群 0%（0/69 例）及び 0%（0/37 例）であり、DMARDs 併用による感染リスクの増加は認められなかった。しかしながら、検討例数は限られているため、本剤と DMARDs の併用によるリスクを判断することは現時点では困難である。

以上を踏まえ、本剤が他の治療法と併用される場合においては、各治療法の安全性を熟慮した上でベネフィット・リスクバランスを慎重に判断すべきと考えることから、添付文書等において既存の全身療法又は光線療法と併用した場合の安全性は確立していない旨の注意喚起を記載する予定である。また、他の生物製剤との併用した場合の安全性は確立していないことから、他の生物製剤との併用は避ける旨の注意喚起を記載する予定である。

機構は、本剤の臨床試験において本剤と他の治療法との併用に係る十分なデータは得られておらず、特に、本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には、免疫抑制作用の増強により感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、また本剤と光線療法との併用時には皮膚癌のリスクが増大する可能性が否定できないと考える。したがって、添付文書等において他の治療法との併用に関する注意喚起を行うとともに、併用する場合には慎重に患者の状態を観察する必要があると考える。また、本剤と他の生物製剤との併用についての具体的な事例は得られていないが、関節リウマチ患者において生物製剤の併用により重篤な感染症の発現率が高まったとの報告もあることから、本剤についても他の生物製剤の併用を避ける旨を添付文書等において注意喚起を行うことが適切と考える。さらに、製造販売後調査においても、全身療法、光線療法又は外用療法との併用時の情報を収集し、併用時の安全性及び有効性について慎重に検討し、得られた情報を医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、RHAZ 試験及び RHAT 試験の日本人自己投与例の成績より、以下のように説明している。

RHAZ 試験の日本人被験者は 33 例（Q4W 群 12 例、Q2W 群 8 例、プラセボ群 13 例）であり、このうち自己投与²⁴⁾が実施された患者は 25 例（Q4W 群 11 例、Q2W 群 8 例、プラセボ群 6 例）であった。3 回以上自己投与した被験者は 22 例（88.0%）であった。RHAT 試験においては、局面型皮疹を有する乾癬群 78 例のうち 7 例に自己投与が実施され、全体集団と自己投与例の有効性評価項目（PASI 及び sPGA）は表 63 のとおりであり、自己投与による有効性への影響は認められなかった。

²⁴⁾ 治験薬の初回投与は医療関係者が行い、2 回目の投与は医療関係者の監督下で被験者が行った。自己投与が可能と治験担当医師が判断した場合、以降は自己投与が可能とされた。なお、被験者が自己投与を行えない場合は、保護者による投与も可能とされた。

表 63 自己投与集団及び局面型皮疹を有する乾癬集団における有効性の比較（RHAT 試験、導入投与期及び維持投与期）

	12 週		52 週	
	自己投与群 ^{a)} (7 例)	乾癬群 ^{b)} (77 例)	自己投与群 ^{a)} (6 例)	乾癬群 ^{b)} (72 例)
PASI75 達成率	100 (7/7)	100 (77/77)	100 (6/6)	100 (72/72)
PASI90 達成率	100 (7/7)	84.4 (65/77)	100 (6/6)	87.5 (63/72)
PASI100 達成率	42.9 (3/7)	32.5 (25/77)	83.3 (5/6)	52.8 (38/72)
sPGA (0 又は 1) 達成率	100 (7/7)	90.9 (70/77)	100 (6/6)	90.3 (65/72)
sPGA (0) 達成率	42.9 (3/7)	36.4 (28/77)	83.3 (5/6)	56.9 (41/72)

% (例数)

a) 1 回以上自己投与した被験者

b) 局面型皮疹を有する乾癬患者

安全性について、自己投与集団の例数が少ないことから評価には限界があるものの、RHAZ 試験（維持投与期〔すべての被験者で 3 回以上皮下投与が実施された〕）及び RHAT 試験の日本人自己投与集団における有害事象の発現率は 87.5%（14/16 例）及び 85.7%（6/7 例）であった。日本人自己投与集団における注射部位反応は、RHAZ 試験では導入投与期に Q4W 群の 1 例、RHAT 試験では 42.9%（3/7 例）に認められ、RHAT 試験における局面型皮疹を有する乾癬患者全体の 10.3%（8/78 例）より高い傾向が認められたものの、重症度は概ね軽度であった。

以上より、日本人乾癬患者に本剤を自己投与した場合の有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、本剤製造販売後の自己投与に係る医療関係者への説明及び患者に対する教育内容について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の自己投与の適用に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与によるリスクと対処法について患者が理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施する。また、自己投与適用後、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うこととする。

また、自己投与に関する説明資材として、医療関係者向けには患者指導のための冊子や患者指導を行う際に使用する資材等、患者向けには自己投与手順等を記載した資材等を作成する予定である。

機構は、本剤の自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないと考えるが、日本人乾癬患者における自己投与時の安全性及び有効性情報は限られていることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、自己投与移行時の管理体制については、本邦における類薬の状況も参考に十分に整備しておく必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤の安全性プロファイルは既承認の生物製剤と大きく乖離するものではなく、現時点において既承認の生物製剤を上回る安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の長期の使用経験等は限られていること、また、既承認の生物製剤と同様に、免疫抑制作用を有する薬剤に

共通して発現が懸念される重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況について更に情報収集が必要と考えることから、これらの情報収集が可能な長期投与に係る製造販売後調査等を実施する必要があると考える。

また、本剤の使用に当たっては、乾癬の診断、治療に精通した医師により使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要であり、製造販売後調査において、他科・他施設との連携が使用実態下においても図られていることを確認する必要があると考える。

さらに、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する資料の提供、本剤投与時のリスクについて適切かつ分かりやすく記載した患者向け資材等の作成、製造販売後に得られた安全性情報の申請者ホームページ等における逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2、5.3.5.1.5、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長、申請者及び治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の誤投与、除外基準に係る規定（前治療薬のウォッシュアウト期間、臨床検査値）の確認不備、臨床検査等の未実施、レスキュー治療に係る規定の不遵守）

治験依頼者

- ・治験実施計画書からの逸脱（除外基準に係る規定（前治療薬のウォッシュアウト期間）の確認不備）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考え。安全性については、

製造販売後調査等において、重篤な感染症等の有害事象の長期投与時を含む発現状況等についてさらに検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 5 月 16 日

申請品目

〔販 売 名〕	トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
〔一 般 名〕	イキセキズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 7 月 28 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告（1）に記載したトルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は支持されるとともに、専門委員からは以下の意見も出された。

- 本剤投与により IL-17A の生物活性を中和することから予想される免疫学的な影響の可能性を踏まえ、免疫抑制作用を有する既承認の生物製剤と同様に、結核等を含む重篤な感染症の発現に対して十分な安全対策を講じる必要がある。また、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況についても更に調査を行う必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 64 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 65 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 64 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症 ・重篤な過敏症反応 ・好中球数減少 ・炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）	・悪性腫瘍 ・免疫原性	・なし
有効性に関する検討事項		
・日常診療下での長期使用実態における有効性		

表 65 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期） ・製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT 試験）^{a)}	・市販直後調査 ・医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 ・自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に IIF-JE-RHAT 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて、投与期間を承認後 6 カ月間、その後の観察期間を最長 6 カ月として実施。

また機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 66 のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、観察期間を 52 週間、目標例数を 700 例（安全性解析対象症例として）とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症、真菌感染症、結核、好中球数減少、過敏症、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること、観察期間終了後は投与開始 3 年後まで重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施し、長期投与時の安全性について更に検討すること等を説明した。

表 66 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者
観察期間	52 週間（観察期間終了後、中止の有無に限らず投与開始 3 年後まで追跡調査を実施）
予定症例数	700 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・重点調査項目：重篤な感染症、真菌感染症、結核、好中球数減少、過敏症、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患 ・患者背景（病型、重症度、罹病期間、合併症、既往歴等） ・乾癬に対する前治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬剤/併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前		訂正後（下線部変更）	
43	表 41 中				
			プラセボ群との差 [95%CI]、p 値		プラセボ群との差 [95%CI]、p 値
			Q4W 群		Q4W 群
		ACR20 改善率	28.3 [15.5, 41.1] p<0.001 ^{a)}		27.8 [15.0, 40.6] p<0.001 ^{a)}
		ACR50 改善率	25.5 [13.9, 37.0]		25.1 [13.6, 36.6]
		ACR70 改善率	17.9 [8.7, 27.1]		17.7 [8.6, 26.8]
		%（例数）		%（例数）	

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法及び用量]

通常、成人にはイキシセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上