

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] トレムフィア皮下注100 mgシリンジ
[一 般 名] グセルクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 4 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 2 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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬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 30 年 2 月 13 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

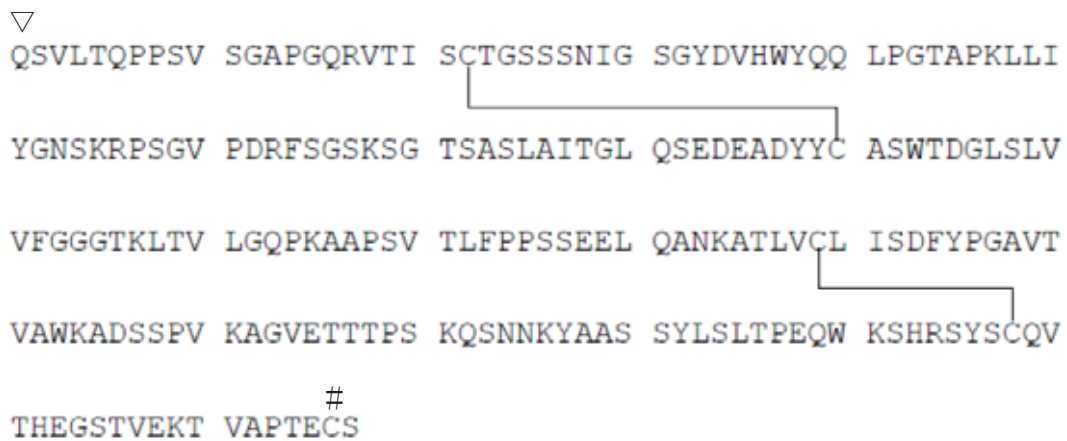
- [販 売 名] トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ
- [一 般 名] グセルクマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 4 月 20 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にグセルクマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本 質] グセルクマブは、ヒトインターロイキン-23 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。グセルクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。グセルクマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 146,000) である。

Guselkumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-23. Guselkumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Guselkumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 217 amino acid residues each.

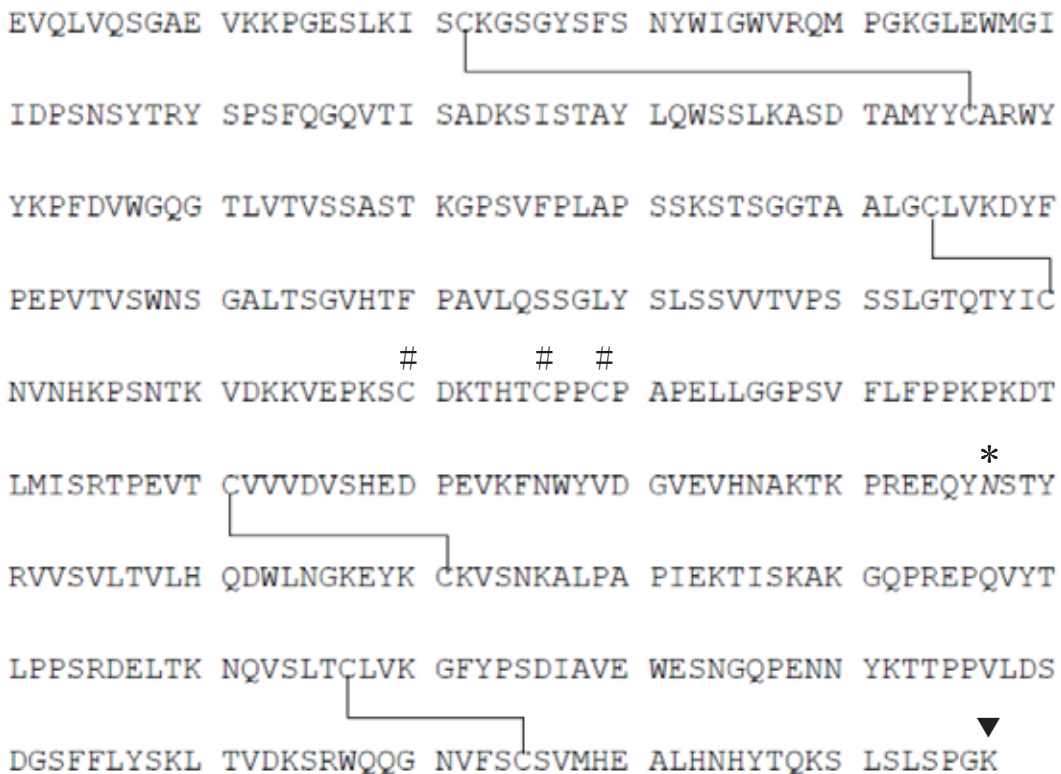
[構造]

アミノ酸配列:

L鎖



H鎖



部分的ピログルタミン酸 (▽) : L鎖 Q1

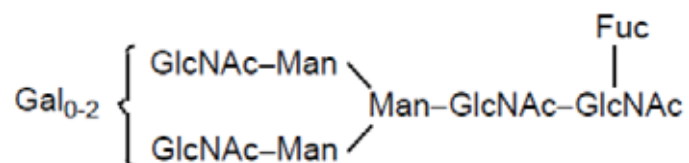
糖鎖結合 (*) : H鎖 N297

部分的プロセシング (▼) : H鎖 K447

鎖内ジスルフィド結合 : 図中の実線

鎖間ジスルフィド結合 (#) : H鎖 C226-H鎖 C226、H鎖 C229-H鎖 C229、H鎖 C220-L鎖 C216

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：（グセルクマブ） $\text{C}_{6414}\text{H}_{9894}\text{N}_{1682}\text{O}_{1996}\text{S}_{42}$ （タンパク質部分、4本鎖）

（L鎖） $\text{C}_{2207}\text{H}_{3394}\text{N}_{574}\text{O}_{669}\text{S}_{16}$

（H鎖） $\text{C}_{1000}\text{H}_{1557}\text{N}_{267}\text{O}_{329}\text{S}_5$

分子量：約 146,000

[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、膿疱性乾癬及び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等を実施し、得られた情報を医師、患者等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、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 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30年1月18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] トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ

[一般名] グセルクマブ（遺伝子組換え）

[申請者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成29年4月20日

[剤形・含量] 1シリンジ中にグセルクマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を皮下投与する。
初回投与及びその4週後に投与し、以降8週間隔で投与する。

目次

1. 起原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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	6
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
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..	14
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	20
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	45
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	46
10. その他	47

略語等一覧

別記のとおり。

1. 起原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

「トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ」の有効成分であるグセルクマブ（遺伝子組換え）は、米国 Centocor 社（現 Janssen Research and Development 社）が創製したヒト IL-23 を構成する p19 サブユニットに対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、国内での患者数は 10～20 万人と推定されている（皮膚科臨床アセット 10. 中山書店;2012）。乾癬は臨床症状から、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、国内乾癬患者の約 90%を占める尋常性乾癬の他、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬（PsA）、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（GPP）、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症（EP）、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。

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若しくはビタミン D₃ 誘導体等の外用療法、光線療法、又はシクロスポリン若しくはエトレチナート等による全身療法が施行される。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、国内では抗 TNF- α 抗体のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体のウステキヌマブ、抗 IL-17A 抗体のセクキヌマブ及びイキセズマブ、並びに抗 IL-17 受容体 A 抗体のプロダルマブが承認されている。

本薬の標的対象の IL-23 は、Th17 の分化、増殖及びその維持に関与するサイトカインであり（Nat Med 2015; 21: 719-29、Nat Immunol 2007; 8: 950-7）、乾癬の病態で中心的な役割を果たす炎症性サイトカイン IL-17A を上流で調節する（Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 1-4）ことが報告されている。本薬の特異的な IL-23 活性阻害作用により、IL-23 シグナル伝達経路の下流にあるサイトカイン産生を抑制する作用が期待され、乾癬の治療薬として開発が進められた。

海外では、本剤の乾癬に対する臨床開発は 2009 年 6 月に開始され、米国では 2017 年 7 月に、欧州では同年 11 月に承認されている。また本邦では、本剤の乾癬に対する臨床開発は 2011 年 8 月から開始され、今般、国内試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

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

法を用いたのスクリーニングにより、遺伝子組換えヒト IL-23 に最適な結合親和性を有する重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子配列が選択され、更に、及びにがした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が CHO 細胞に導入され、本薬の製造に適切なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EEP CB について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に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、前培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー、**■** ウイルス不活化・中和、**■**・プール、**■** クロマトグラフィー、**■** クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、濃縮・**■**、調製及び分注・試験・凍結保存工程からなる。

重要工程は、**■**工程とされている。

原薬の製造工程は、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 細胞以外に生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EEP CB について純度試験が実施されている (2.1.1 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対して、微生物検出試験、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、これらの試験項目ではウイルス及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は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	マウスマイニュート ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー	■	■	■	■
■ ウイルス不活化及び中和	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>16.1	9.0	10.9 ^{b)}	5.1 ^{b)}

a) **■**
 b) **■**

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**等である。なお、第 I 相及び第 II 相試験には製法変更前の原薬を用いて製造された製剤が使用され、第 III 相試験には製法変更後の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における試験項目及び試験方法

一次／高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸修飾（ 、 、 、 、 、 、 ）、二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、熱安定性、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	N-結合型糖鎖プロファイル、中性単糖組成分析
生物学的性質	IL-23 中和活性
	FcγR I 及び FcRn 結合活性

生物学的性質について、IL-23 中和活性は、IL-23R を発現したヒト骨肉腫細胞に由来する U2OS 細胞への IL-23 の結合阻害を評価することにより確認された。なお、本薬は細胞表面の受容体と結合している IL-23 には結合しないこと（3.1.1.2 参照）及び CDC 活性を示さないこと（3.2.1 参照）が確認されている。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項に示す特性解析結果等に基づき、 、 、 、 、凝集体及び切断体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、 及び が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA 及び は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また は原薬の工程内管理試験で管理され は、製造工程の によりその安全性が確保されることが説明されている（2.1.3 項参照）。

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、確認試験（ドットプロット及びペプチドマップ）、pH、純度試験（キャピラリー SDS 電気泳動〔非還元、還元〕、サイズ排除クロマトグラフィー）、電荷不均一性（キャピラリー等電点電気泳動法）、微生物限度、エンドトキシン、生物活性（中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 ^{b)}	3	 ± °C	 カ月	 製容器
	2		 カ月	
加速試験	5	 ± °C	 カ月	
苛酷試験	5	 ± °C	 カ月	

a) 申請製法で製造された原薬。

b) カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 及び における に変化が認められた。

苛酷試験では、 における に変化が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製容器を用いて、XXXX°C以下で保存するとき、XXカ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (1 mL) あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、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。製剤は、予め薬液を封入した針付きシリンジに投与後の針刺し事故を防止する安全装置を装着したコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、プール・混合、XXXXろ過、無菌ろ過、充填、組立て、包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXX及びXXXXとされている。

製剤の製造工程は、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

製剤の開発段階において、XXXX、XXXX及びXXXXXXが変更された。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、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

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、確認試験 (ドットプロット法)、浸透圧、pH、純度試験 (XXXX、キャピラリー SDS 電気泳動 [非還元、還元]、サイズ排除クロマトグラフィー)、電荷不均一性 (キャピラリー等電点電気泳動法)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、XXXXXXXXXX、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、XXXXXX、生物活性 (中和活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) 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 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 (XX カ月まで継続)	7 1	2~8°C	24 カ月	XXXXXXXXXX ゴム製プランジャーストッパー付き ガラス製シリンジ
加速試験 (XX カ月まで継続)	7 1		25 ± 2°C/60 ± 5%RH	
苛酷試験	8	40 ± 2°C/75 ± 5%RH	XX カ月	
光安定性試験	1	積算照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上曝光		

a) 申請製法で製造された原薬及び製剤。

長期保存試験では、実施期間を通し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、[redacted]、[redacted]、
[redacted]及び[redacted]において、[redacted]の[redacted]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。

以上より、製剤の有効期間は、[redacted]ゴム製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジを用いて、遮光下にて2~8°Cで保存するとき、24カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には 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。

• CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（2.1.5.2~3 参照）及び製剤特性を含む本剤の品質特性について、開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- 原薬の CQA：性状、確認試験、[redacted]、[redacted]、pH、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、純度（[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、生物活性、含量、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- 製剤の CQA：性状、確認試験、[redacted]、[redacted]、pH、浸透圧、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、純度（[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、生物活性、含量、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、不溶性異物、[redacted]、不溶性微粒子、採取容量、[redacted]、[redacted]

• 工程の特性解析

各工程パラメータの管理幅の検討とともに、CQA への影響度、[redacted]等に基づき、工程パラメータが分類された。

• 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2~3 参照）。

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、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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-23 自体への結合能、IL-23 と受容体の結合に対する作用、IL-23 の生理活性抑制及び種特異性が検討された。副次的薬理試験として、ヒト IL-23 p19 サブユニットと同一アミノ酸配列が認められるミオシン重鎖との交差反応性が検討された。安全性薬理試験として、カニクイザル

を用いて心血管系に対する影響が検討され、さらにカニクイザル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（5.2.1 参照）。

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 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト IL-23 自体への結合能 (CTD 4.2.1.1.1)

ELISA により、本薬のヒト IL-23 に対する結合は濃度依存的に認められたが、100 ng/mL のヒト IL-12 及びヒト IL-12/23 p40 サブユニットに対する結合は認められなかった。

本薬のヒト及びカニクイザル IL-23 に対する結合親和性が結合平衡除外法により検討され、その K_D は、それぞれ 3.3 及び 1.9 pmol/L であった。

3.1.1.2 ヒト IL-23 と受容体の結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2)

ヒト IL-23 の IL-23R 及び IL-12Rβ1 への結合に対する本薬の作用が ELISA により検討された。ヒト IL-23 と IL-23R の結合に対する本薬の IC_{50} は 0.06 nmol/L であったが、本薬濃度 0.1～10,000 ng/mL の範囲でヒト IL-23 と IL-12Rβ1 の結合に対する阻害は認められなかった。

また、ELISA 法により、本薬濃度 0.1～10,000 ng/mL の範囲で IL-23R に結合しているヒト IL-23 に対する本薬の結合は認められなかった。

3.1.1.3 IL-23 による細胞内シグナル伝達及びサイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2)

IL-23 に反応する IL-12Rβ1/IL-23R 複合体を発現しているヒト NKL 細胞を用いた IL-23 (0.5 nmol/L) 刺激による細胞内 STAT3 リン酸化に対して、本薬の IC_{50} は 0.2 nmol/L であった。

マウス脾細胞の IL-23 (0.5 又は 1 ng/mL) 刺激による Th17 サイトカイン IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の産生、並びにヒト NKL 細胞の IL-23 (10 又は 100 ng/mL) 刺激による IL-10 産生に対して、本薬及びウステキヌマブの IC_{50} は表 5 のとおりであり、本薬の IC_{50} はウステキヌマブの IC_{50} の 1/2～1/14 であった。

表 5 サイトカイン産生に対する本薬及びウステキヌマブの IC_{50}

細胞種	測定サイトカイン	IL-23濃度 (ng/mL)	IC_{50} (nmol/L)	
			本薬	ウステキヌマブ
マウス脾細胞	IL-17A	1	0.025	0.152
		1	0.029	0.399
		1	0.080	0.295
		1	0.016	0.225
	IL-22	0.5	0.035	0.092
		0.5	0.023	0.085
	IL-17F	0.5	0.031	0.133
ヒトNKL細胞	IL-10	100	1.431	4.929
		10	0.035	0.083
		10	0.062	0.103

ヒト末梢血単核細胞の IL-23 (10 ng/mL) 刺激による IL-17A 及び IL-17F の産生に対し、本薬は 10～10,000 ng/mL の範囲でいずれも濃度依存的に抑制した。

NK92MI 細胞の IL-12 (0.1 ng/mL) 刺激による IFN γ の産生に対し、本薬の影響は認められなかった。

3.1.1.4 種特異性 (CTD 4.2.1.1.3)

各動物種の IL-23 と IL-23R の結合に対する本薬の作用が ELISA により検討された。10 µg/mL の本薬はヒト、カニクイザル及びモルモットの IL-23 と IL-23R の結合をほぼ完全に阻害したが、本薬濃度 0.01 ~ 30 µg/mL の範囲でマウス IL-23 と IL-23R の結合に対する阻害は認められなかった。

各動物種の天然型 IL-23 刺激に対するマウス脾細胞の IL-17A 産生を指標として本薬の中和活性が検討され、ヒト、カニクイザル及びモルモット由来の IL-23 に対する本薬の中和活性が認められた。マウス及びラットの IL-23 に対する中和活性は認められなかった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 IL-23 によるサイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.4)

本薬 (0.4~10 mg/kg)、ウステキヌマブ (0.4~10 mg/kg) 又は陰性対照抗体 (ヒト IgG1、10 mg/kg) をヒト IL-23 (0.5 mg/kg) とともにマウスに腹腔内投与したとき、陰性対照抗体群と比較して、本薬群では IL-1α 及び G-CSF の血清中濃度が低下した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1.2)

細胞表面の受容体に IL-23 を結合させたヒト末梢血単核細胞を用い、本薬の Fc を介した CDC 活性がフローサイトメトリーにより検討されたが、本薬に CDC 活性は認められなかった。

3.2.2 ミオシンへの結合 (CTD 4.2.1.2.1)

ヒト IL-23 p19 サブユニットにおける本薬の推定結合エピトープにはヒト骨格筋ミオシン重鎖中と同一の 8 アミノ酸配列が認められること、並びにヒト及びカニクイザルの組織交差反応性試験において心筋及び骨格筋に染色が認められたこと (5.7.1 参照) から、本薬とヒトのミオシン重鎖との交差反応性が ELISA により検討されたが、本薬 0.01~100 nmol/L の範囲でヒトのミオシン重鎖に対する結合は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.3.2.2)

カニクイザルに本薬 10 及び 50 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本薬投与に関連した一般状態の変化及び血圧の変化は認められなかった。本薬 50 mg/kg 投与約 6~12 時間後に心拍数及び体温の軽度の低下並びに QT 間隔の延長が認められたが、いずれも正常範囲内の変動であった。

カニクイザルに最大 50 mg/kg までの本薬を 1 週間隔で静脈内又は皮下投与したとき (5.2.1 参照)、心電図、呼吸系パラメータ、体温及び一般状態に、本薬投与に関連した変化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、ウステキヌマブとの作用機序の違いによる薬効発現への影響について以下のように考察している。

p19サブユニットとp40サブユニットから成るヘテロ二量体であるIL-23に対して、本薬はp19サブユニットを標的とし、ウステキヌマブはp40サブユニットを標的とする。p19はIL-23のみのサブユニットであ

るが、p40はIL-23の他にIL-12 (p35/p40) を構成するサブユニットでもあることから、本薬はIL-23活性のみを阻害するのに対し、ウステキヌマブはIL-23及びIL-12の活性も阻害する (Immunity 2000, 13: 715-25)。IL-12は、IFN γ を産生する Th1 細胞の分化及び増殖を誘導し、細胞傷害活性による細胞内病原体に対する生体防御、腫瘍増殖抑制作用等に重要な役割を果たすことが知られている。IL-12は組織に対して保護的な作用を示し、ケラチノサイトの炎症を抑制するとの報告もある (Nat Commun 2016; 7: 13466) ことから、IL-12の活性を阻害しない本薬は、組織に対する保護作用が維持され、高い有効性が得られる可能性もあるが (Nat Med 2015; 21: 719-29)、乾癬における IL-12/IFN γ 及び Th1 の役割は明らかではない (J Invest Dermatol 1998; 111: 1053-7, J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 553-6)。乾癬の病態ではIL-12よりもIL-23が中心的な役割を担うとの報告もある (J Exp Med 2004; 199: 125-30) ことから、本薬は、IL-23とIL-23Rとの結合を阻害し、下流のIL-23/Th17経路を阻害することにより、乾癬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、乾癬におけるIL-12の作用は現時点では明確ではないものの、本薬によるIL-23の生理活性抑制作用は示されており、IL-23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得ると判断した。

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

吸収及び分布に関する資料として、モルモット及び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。血清中本薬濃度は解離増強ランタニド蛍光免疫測定法 (定量下限: 0.04 $\mu\text{g/mL}$)、乳汁中本薬濃度は電気化学発光免疫測定法 (定量下限: 0.20 $\mu\text{g/mL}$) により測定された。血清中ADAは電気化学発光免疫測定法 (検出感度: 0.1 ng/mL) 又はELISA (検出感度: 12.5 ng/mL) により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されることが考えられることから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.3.1.2, 4.2.3.1.3)

雄カニクイザルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。ADAは、本薬50 mg/kg を単回静脈内投与した1例で検出され、本薬の曝露量が低下する傾向が認められた。

表6 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ (雄カニクイザル)

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL/F (mL/day/kg)	V _d /F (mL/kg)
皮下	1	雄	3	7.3 \pm 1.9	113.3 \pm 17.5	5.0 [1.0, 5.0]	10.2 \pm 0.5	9.0 \pm 1.3	132.7 \pm 24.6
	10	雄	3	48.8 \pm 8.5	614.3 \pm 117.3	2.0 [1.0, 5.0]	7.3 \pm 0.9	16.7 \pm 2.9	175.2 \pm 38.2
	50	雄	3	294.4 \pm 21.6	3,358 \pm 963	2.0 [2.0, 3.0]	7.3 \pm 3.5	15.6 \pm 3.9	151.8 \pm 34.2
静脈内	50	雄	3	1,363 \pm 250	4,267 \pm 850	—	6.1 \pm 3.5	12.0 \pm 2.2 ^{a)}	98.4 \pm 42.3 ^{b)}

平均値 \pm 標準偏差、t_{max}は中央値 [最小値, 最大値]、—: 該当なし

a) CL、b) V_d

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.5.1.4、4.2.3.2.2）

モルモットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験¹⁾（5.5.2 参照）及びカニクイザルを用いた 24 週間反復投与毒性試験（5.2.1 参照）において、本薬 25 若しくは 100 mg/kg を週 2 回皮下投与、又は本薬 10 若しくは 50 mg/kg を週 1 回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。本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。曝露量は概ね用量に比例して増加し、性差は認められなかった。ADA は、カニクイザルでは検出されず、モルモットでは 25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群各 4 例で検出され、うち 3 例で本薬の血清中濃度の低下又は消失速度の上昇が認められた。

表 7 本薬反復投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	測定時点	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·day/mL)	t _{max} (day)
モルモット	10 週間	皮下	25	1 日目	雄	6	130.7 ± 22.7	327.3 ± 57.9	2.0 [1.0, 2.0]
				43 日目	雄	6	210.9 ± 74.2	528.5 ± 186.7	1.0 [0.0, 1.0]
				64 日目	雄	6	243.0 ± 100.6	640.3 ± 289.4	1.0 [0.3, 3.0]
			100	1 日目	雄	6	445.4 ± 46.6	1,105 ± 117	2.0 [1.0, 3.0]
				43 日目	雄	6	1,009 ± 139	2,684 ± 351	1.0 [0.0, 1.0]
				64 日目	雄	6	1,004 ± 103	2,639 ± 228	2.5 [1.0, 3.0]
カニクイザル	24 週間	皮下	10	1 日目	雄	5	70.9 ± 11.7	418.9 ± 58.1	2.0 [1.0, 4.0]
					雌	5	80.2 ± 13.6	460.6 ± 78.3	2.0 [2.0, 2.0]
				78 日目	雄	5	171.0 ± 28.6	986.1 ± 152.9	1.0 [0.3, 2.0]
					雌	5	171.4 ± 50.4	1,037 ± 323	2.0 [0.3, 2.0]
				162 日目	雄	2	179.2, 130.0	779.5, 928.6	0.3, 0.3
					雌	2	195.8, 163.3	1,124.8, 969.8	1.0, 2.0
			50	1 日目	雄	5	310.3 ± 52.3	1,819 ± 249	2.0 [1.0, 2.0]
					雌	5	356.8 ± 20.0	1,987 ± 115	2.0 [1.0, 2.0]
				78 日目	雄	5	865.6 ± 107.6	4,610 ± 752	2.0 [1.0, 2.0]
					雌	5	898.1 ± 146.3	4,864 ± 981	1.0 [0.3, 2.0]
				162 日目	雄	2	930.4, 951.5	4,983.8, 5,863.7	0.3, 1.0
					雌	2	1,064.1, 1,025.1	5,720.8, 5,078.4	0.3, 2.0

平均値±標準偏差、カニクイザルにおける 162 日目の薬物動態パラメータは実測値

t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

a) モルモットでは AUC_{0-3day}、カニクイザルでは AUC_{0-7day} を算出

4.2 胎児移行及び乳汁中排泄（CTD 4.2.3.5.3.1）

妊娠カニクイザルに本薬 10 又は 50 mg/kg を妊娠 20~22 日から分娩まで 1 週間隔で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は表 8 のとおりであり、出生児に本薬の曝露が認められた。ADA は、母動物の 10 mg/kg 群 1 例及びこの母動物からの出生児 1 例に認められた。また、分娩 28 日後に母動物 7 例（10 mg/kg : 3 例、50 mg/kg 群 : 4 例）から採取した乳汁中の本薬濃度は定量下限未満であった。

表 8 カニクイザルを用いた胎盤透過性の検討結果（母動物及び出生児の血清中本薬濃度、µg/mL）

測定時点	10 mg/kg 群		50 mg/kg 群	
	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 20 日 ^{a)}	25.4 ± 27.6 (20)		92.5 ± 50.7 (20)	
妊娠 133 日 ^{b)}	105.5 ± 34.1 (16)		498.2 ± 204.2 (16)	
分娩/生後 28 日	11.3 ± 6.3 (12)	8.0 ± 4.2 (11)	73.6 ± 48.4 (11)	61.2 ± 33.2 (11)
分娩/生後 63 日	0.8 ± 0.6 (12)	1.1 ± 1.0 (11)	6.8 ± 7.1 (11)	10.2 ± 6.8 (11)
分娩/生後 91 日	0.1 ± 0.1 (12)	0.2 ± 0.1 (11)	1.2 ± 1.5 (11)	2.6 ± 1.7 (11)

平均値±標準偏差（例数）

a) 1 回目投与後 4 時間、b) 17 回目投与後 4 時間

¹⁾ トキシコキネティクスはサテライト群にて検討された。

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であると判断した。また、ADA 産生例において、血清中本薬濃度の減少が認められていることから、ADA が及ぼす臨床的影響について、臨床試験成績を考慮した上で判断する必要があると考える。

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、単回投与毒性試験、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（組織交差反応性試験）が実施された。本薬はマウス及びラットでは薬理活性を示さず、ヒト、カニクイザル及びモルモットの IL-23 に対する中和活性が認められたこと（3.1.1.4 参照）から、本薬の毒性試験はカニクイザル及びモルモットを用いて実施された。モルモットにおいて ADA の産生が認められたものの（4.1.2 参照）、いずれの試験においても投与期間中の本薬曝露量は毒性評価を行う上で十分であると判断された。なお、特に記載のない限り *in vivo* 試験の溶媒として、生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.1.1）

雄カニクイザルに本薬（溶媒：10 mmol/L ヒスチジン含有 8.5% (w/v) ショ糖水溶液）50 mg/kg が単回静脈内投与、又は本薬（溶媒：10 mmol/L ヒスチジン含有 8.5% (w/v) ショ糖水溶液）1、10 若しくは 50 mg/kg が単回皮下投与された。50 mg/kg 静脈内投与群で軟便、並びに 10 mg/kg 以上の皮下投与群で軟便及び液状便が認められた。死亡は認められなかった。以上より、静脈内又は皮下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 5 週間静脈内及び皮下投与毒性試験（第 1 期）、並びに 24 週間皮下投与毒性試験（第 2 期）が実施された。24 週間皮下投与毒性試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断され、このときの $AUC_{161-168day}$ (5,412 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、日本人乾癬患者に本薬 100 mg 単回皮下投与時の $AUC_{0-\infty}$ (159.9 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)²⁾ と比較し、約 34 倍であった。

5.2.1 サル 5 週間静脈内及び皮下投与並びに 24 週間皮下投与試験（CTD 4.2.3.2.2）

第 1 期では、雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）が静脈内及び皮下に、本薬 50 mg/kg が静脈内に、本薬 10 又は 50 mg/kg が皮下に週 1 回 5 週間投与され、本薬投与の影響は認められなかった。

第 2 期では、雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、10 又は 50 mg/kg が週 1 回 24 週間皮下投与され、各投与量群の一部の個体では、最終投与後 12 週間の回復期間が設定された。また、免疫学的検査として、キーホールリンペットヘモシアニンに対する T 細胞依存性抗体反応、並びにリンパ組織の T 及び B 細胞の分布の検討を目的とした免疫組織化学的検査が実施された。12 週間の回復期間終了時も含め、本薬投与の影響は認められなかった。

以上より、5 週間反復静脈内及び皮下投与並びに 24 週間反復皮下投与時の無毒性量はいずれも 50 mg/kg と判断された。

²⁾ 日本人乾癬患者を対象に本剤 100 mg が単回皮下投与された臨床試験（CTD 5.3.3.2.1）からの推定値

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

本薬はマウス及びラットにおいて薬理活性を示さないことから、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、以下の点を踏まえ、本薬投与による発がんリスクは低いと説明している。

- IL-23ノックアウトマウス及び抗マウスIL-23p19抗体を投与されたマウスにおいて、化学物質により誘発される腫瘍の発生及び増殖が抑制されることが報告されている（Cancer Res 2012; 72: 3987-96、Nature 2006; 442: 461-5、Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 8328-33）。また、IL-23は腫瘍の増殖を促進することが複数報告されている（Mucosal Immunol 2014; 7: 842-56、Sci Rep 2015, 5: 8604等）。
- サル 24 週間反復投与毒性試験において、本薬による発がん性を示唆する所見及び免疫系への影響は認められなかった（5.2.1 参照）。
- SEER データベースに基づく一般集団の悪性腫瘍発現割合と、海外第Ⅲ相試験の併合解析結果との比較において、本剤投与例での悪性腫瘍（子宮頸部上皮内癌及びNMSCを除く）の発現リスクは一般集団と同程度であった（7.R.2.2 参照）。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、モルモットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにサルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。モルモットを用いた試験では、自然分娩後の雌を、雄と同一ケージ内で飼育し、後分娩発情を以て交尾したものとみなし、その後の妊娠における妊娠状態、着床及び胚・胎児の生存状況が評価された。当該方法は、モルモットの受胎能を評価するのに有効であることが報告されている（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 92-7）。

サルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、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、このときの $AUC_{\text{妊娠 133-140 日}}$ (3,930 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、日本人乾癬患者に本薬 100 mg を単回皮下投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (159.9 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)³⁾ と比較し、約 25 倍であった。なお、サルにおいて本薬の胎盤移行が認められ、乳汁中排泄は認められなかった（4.2 参照）。

5.5.1 雌モルモットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1.2）

妊娠していると推定された雌Dunkin-Hartleyモルモットに本薬0（溶媒）、25又は100 mg/kgが分娩後交尾予定日の3週間前から妊娠7日目まで週2回最大12回皮下投与された。

雌の一般状態に対する影響として、100 mg/kg群の1/30例において、全胎児死亡に伴う一般状態の悪化により妊娠65日に死亡が認められたが、一般症状とその発現時期から妊娠中毒症によるものと判断されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は認められなかった。

以上より、雌の一般毒性及び雌の生殖能に対する無毒性量は、いずれも100 mg/kgと判断された。

³⁾ 日本人乾癬患者を対象に本剤 100 mg が単回皮下投与された臨床試験（CTD 5.3.3.2.1）からの推定値

5.5.2 雄モルモットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1.4)

雄Dunkin-Hartleyモルモットに本薬0 (溶媒)、25又は100 mg/kgが交尾予定日の7週間前から週2回、計21回皮下投与された。

雄において、本薬投与に関連する死亡及び一般状態に対する影響は認められなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響に関しては、100 mg/kg群の雄と交尾した雌5/22例に全胚吸収が認められた。一方、全胚吸収が認められた雌と交尾した雄の精子検査パラメータ及び生殖器官重量に影響は認められなかった。全胚吸収は自然発生的なものと考えられたが、モルモットの受胎能試験の十分な背景データがないことから、追加試験が実施された (5.5.3参照)。

5.5.3 雄モルモットにおける受胎能及び初期胚発生に関する追加試験 (CTD 4.2.3.5.1.5)

雄Dunkin-Hartleyモルモットに本薬0 (溶媒) 又は100 mg/kgが交尾予定日の7週間前から週2回、計21回皮下投与された。

雄において、本薬投与に関連する死亡及び一般状態に対する影響、雄生殖器官、精子パラメータ、並びに受胎能に対する影響は認められなかった。また、本薬を投与された雄と交尾した雌において、着床までの初期胚発生に対する影響も認められなかった。雄モルモットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験 (5.5.2参照) で認められた全胚吸収の再現性は認められず、全胚吸収は本薬投与に関連するものではないと判断されている。また、精巣及び精巣上体組織においてヒトIgGに対する免疫組織化学検査が行われたが、実質への本薬の局在は認められなかった。

以上より、雄の一般毒性及び雄の生殖能に対する無毒性量はいずれも100 mg/kgと判断された。

5.5.4 サルにおける拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠カニクイザルに本薬0 (溶媒)、10又は50 mg/kgが、妊娠20~22日から分娩まで1週間隔で約21回皮下投与された。免疫学的検査として、母動物では末梢血イムノフェノタイピング、出生児では末梢血イムノフェノタイピング、キーホールリンペットヘモシアニンに対するT細胞依存性抗体反応、並びにリンパ組織のT及びB細胞の分布の検討を目的とした免疫組織化学的検査が実施された。

母動物において、本薬投与の影響は認められなかった。胚・胎児において10 mg/kg群の6/20例及び50 mg/kg群の6/20例に胚・胎児死亡、流産又は死産が認められた。出生児では10 mg/kg群の3/14例及び50 mg/kg群の3/14例に死亡が認められた。胚・胎児及び出生児死亡に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、並びに胎児及び出生児の死亡割合は、当該試験が実施された施設における拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の背景値と同程度であったことから、胎児死亡、流産、死産及び出生児の死亡と本薬投与との関連性は低いと判断されている。

以上より、母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも50 mg/kgと判断された。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、サル5週間静脈内及び皮下投与並びに24週間皮下投与試験 (5.2項) 並びに雄モルモットにおける受胎能及び初期胚発生に関する追加試験 (5.5.3項) において、局所刺激性が評価された。投与部位に炎症等が認められたものの、対照群でも同様の所見が認められたことから、投与手技に関連するものであり本薬による局所刺激性はないと判断されている。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7.2)

ビオチン標識した本薬を用いて、ヒト及びカニクイザルの正常組織に対する交差反応性が検討された。いずれの種においても、様々な組織中のマクロファージ及び樹状細胞に対して染色像が認められ、交差反応性を有すると判断された。染色像が認められた細胞は、既に報告されている IL-23 の発現部位 (J Immunol 2002; 169: 5673-8、Mediators Inflamm 2015; 2015: 984690) と同様であった。なお、ヒト及びカニクイザルの心筋及び骨格筋にも染色像が認められたが、安全性薬理試験 (3.3 参照) 及び反復投与毒性試験 (5.2 参照) において心臓及び骨格筋に本薬投与と関連する所見は認められなかったことから、非特異的な反応と考えられ毒性学的意義は低いと判断されている。

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、本薬の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

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、乾癬患者を対象とした国内第 I 相試験 (CNT01959PSO1002 [PSO1002] 試験 [CTD 5.3.3.2.1]) 及び国内第 III 相試験 (CNT01959PSO3004 [PSO3004] 試験 [CTD 5.3.5.1.3]) 及び CNT01959PSO3005 [PSO3005] 試験 [CTD 5.3.5.2.1])、乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験 (CNT01959PSO2001 [PSO2001] 試験 [CTD 5.3.5.1.1]) 等の成績が提出された。また、参考資料として、健康成人又は乾癬患者を対象とした海外第 I 相試験 (CNT01959PSO1001 [PSO1001] 試験 [CTD 5.3.3.1.1])、CNT01959NAP1001 [NAP1001] 試験 [CTD 5.3.3.1.2] 及び CNT01959PSO1003 [PSO1003] 試験 [CTD 5.3.3.2.2])、乾癬患者を対象とした第 III 相試験 (CNT01959PSO3001 [PSO3001] 試験 [CTD 5.3.5.1.4] 及び CNT01959PSO3002 [PSO3002] 試験 [CTD 5.3.5.1.5]) 及び母集団薬物動態解析等の成績が提出された。血清中本薬濃度は解離増強ランタニド蛍光免疫測定法 (定量下限: 0.04 µg/mL) 又は電気化学発光免疫測定法 (定量下限: 0.01 µg/mL) により測定された。血清中 ADA は電気化学発光免疫測定法 (検出感度: 3.1 ng/mL) により測定された。なお、特に記載のない限り、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示し、本剤の投与量はグセルクマブ (遺伝子組換え) としての用量を示す。

6.1 製剤間の薬物動態比較 (CTD 5.3.3.1.2 : NAP1001 試験 [2013 年 5 月~2013 年 10 月])

健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤 100 mg を単回皮下又は静脈内投与したときの製剤間 (凍結乾燥製剤と液剤) 及びデバイス間 (PFS-U⁴⁾ と PFS-FID⁵⁾) の薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、凍結乾燥製剤に対する PFS-U 製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} で 0.99 [0.86, 1.13]、 $AUC_{0-\infty}$ で 0.97 [0.83, 1.13] であった。また、本剤 100 mg 単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、凍結乾燥製剤 47.6±17.0%、PFS-U 48.7±24.5%と推定された。

⁴⁾ プレフィルドシリンジを組み合わせた針刺し防止装置 (Prefilled syringe with XXXXXXXXXX)。

⁵⁾ プレフィルドシリンジを組み合わせた自己注射装置 (Prefilled syringe with a facilitated injection device)。国内市販予定製剤は PFS-U であり、すべての第 III 相試験を含む開発後期に実施した臨床試験では PFS-U 製剤が用いられた。

表9 各製剤の薬物動態パラメータ

製剤/デバイス	投与経路	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL ^{a)} (mL/day/kg)	V _d ^{b)} (mL/kg)
凍結乾燥製剤/ー	皮下	100	40	7.7 ± 2.0	183.2 ± 65.4 ^{c)}	5.5 [2.0, 21.0]	16.7 ± 3.1 ^{c)}	9.0 ± 3.9 ^{c)}	208.7 ± 76.8 ^{c)}
液剤/PFS-U		100	40	8.1 ± 3.7	187.7 ± 94.2 ^{d)}	5.5 [2.0, 6.0]	17.2 ± 3.5 ^{d)}	9.9 ± 5.2 ^{d)}	241.0 ± 124.9 ^{d)}
液剤/ー	静脈内	100	20	37.2 ± 9.4	385.2 ± 127.0 ^{e)}	—	16.6 ± 3.7 ^{e)}	4.2 ± 1.3 ^{e)}	97.8 ± 25.5 ^{e)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕、ー：該当なし

a) 皮下投与はCL/F、b) 皮下投与はV_d/F、c) 39例、d) 35例、e) 19例

6.2 単回投与時の検討

6.2.1 国内第I相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : PSO1002 試験 [2011年8月~2013年4月])

局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤 10、30、100 又は 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 単回投与時の薬物動態パラメータ (日本人乾癬患者)

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL/F (mL/day/kg)	V _d /F (mL/kg)
10	5	0.5 ± 0.2	14.0 ± 7.8 ^{a)}	4.0 [3.0, 14.0]	16.4 ± 6.8 ^{a)}	13.4 ± 8.7 ^{a)}	273.5 ± 87.0 ^{a)}
30	5	1.5 ± 0.6	40.8 ± 15.8	5.9 [3.1, 6.2]	16.0 ± 5.2	10.6 ± 1.9	243.2 ± 99.1
100	5	6.1 ± 2.3	159.9 ± 65.2	6.0 [3.9, 13.9]	17.6 ± 3.1	10.0 ± 3.2	248.4 ± 67.8
300	5	15.1 ± 5.2	427.1 ± 156.7 ^{b)}	6.0 [4.0, 13.9]	15.6 ± 3.0 ^{b)}	13.9 ± 8.2 ^{b)}	287.6 ± 116.3 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕

a) 3例、b) 4例

6.2.2 海外第I相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : PSO1001 試験 [2009年6月~2010年10月])

健康成人に本剤 0.03、0.1、0.3、1、3 若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与又は本剤 3 mg/kg を単回皮下投与、及び局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤 10、30、100 若しくは 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 単回投与時の薬物動態パラメータ (外国人健康成人及び乾癬患者)

対象	投与経路	投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL ^{a)} (mL/day/kg)	V _d ^{b)} (mL/kg)
健康成人	静脈内	0.03 mg/kg	3	0.5 ± 0.2	5.2 ± 1.4	—	12.3 ± 1.0	6.0 ± 1.6	105.7 ± 22.4
		0.1 mg/kg	3	2.0 ± 0.2	18.6 ± 3.9	—	15.0 ± 3.2	5.5 ± 1.1	117.3 ± 21.6
		0.3 mg/kg	6	6.5 ± 0.7	60.0 ± 20.6	—	15.6 ± 5.0	5.5 ± 2.1	115.6 ± 28.4
		1 mg/kg	6	24.7 ± 3.2	278.5 ± 28.3	—	19.1 ± 2.2	3.6 ± 0.4	99.4 ± 8.7
		3 mg/kg	6	58.6 ± 5.3 ^{c)}	787.9 ± 203.1	—	18.1 ± 3.8	4.0 ± 1.1	100.9 ± 9.1
		10 mg/kg	6	197.5 ± 33.6	2,214.5 ± 345.3	—	18.9 ± 3.9	4.6 ± 0.7	123.2 ± 17.3
	皮下	3 mg/kg	6	9.5 ± 2.5	257.0 ± 48.2	5.0 [2.0, 7.1]	16.8 ± 2.9	12.1 ± 2.5	288.0 ± 54.1
乾癬患者	皮下	10 mg	5	0.5 ± 0.1	14.9 ± 6.6 ^{d)}	6.0 [4.0, 13.2]	16.6 ± 5.0 ^{d)}	8.6 ± 4.4 ^{d)}	180.9 ± 29.3 ^{d)}
		30 mg	5	1.1 ± 0.5	30.3 ± 15.4	4.1 [4.0, 6.0]	14.7 ± 3.9	11.9 ± 5.1	231.6 ± 65.1
		100 mg	5	4.8 ± 4.3	108.5 ± 79.2	3.2 [2.0, 7.0]	15.9 ± 3.3	11.3 ± 4.8	250.8 ± 111.7
		300 mg	5	19.0 ± 7.7	510.3 ± 178.0	5.3 [4.0, 6.1]	16.9 ± 2.4	7.5 ± 3.3	177.1 ± 59.0

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕、ー：該当なし

a) 皮下投与はCL/F、b) 皮下投与はV_d/F、c) 5例、d) 4例

6.3 反復投与時の検討

6.3.1 海外第II相試験 (CTD5.3.5.1.1 : PSO2001 試験 [2011年10月~2013年8月])

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外第II相試験 (7.1.1 参照) において、本剤 15 若しくは 100 mg を 8 週間隔で 40 週間皮下投与、又は 5、50 若しくは 200 mg を 0、4 週、以降 12 週間隔で 40 週間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は表 12 のとおりであった。

表 12 反復投与時の血清中本薬濃度トラフ値（外国人乾癬患者、 $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群	例数	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後	28 週後	32 週後	40 週後	
Q8W	15 mg	41	—	0.1 ± 0.1 (40)	0.1 ± 0.1 (38)	0.2 ± 0.1 (31)	—	0.2 ± 0.1 (21)	0.2 ± 0.1 (22)
	100 mg	42	—	0.8 ± 0.5 (39)	0.9 ± 0.5 (37)	0.9 ± 0.6 (34)	—	0.9 ± 0.7 (28)	1.0 ± 0.7 (26)
Q12W	5 mg	41	0.3 ± 0.5 (37)	—	0.0 ± 0.1 (36)	—	0.0 ± 0.0 (30)	—	0.1 ± 0.1 (19)
	50 mg	42	1.2 ± 0.6 (41)	—	0.2 ± 0.1 (37)	—	0.2 ± 0.2 (36)	—	0.2 ± 0.1 (28)
	200 mg	41	5.1 ± 2.5 (40)	—	1.0 ± 0.8 (37)	—	0.8 ± 0.6 (36)	—	0.9 ± 0.8 (30)

平均値 \pm 標準偏差（測定例数）、—：該当なし

6.3.2 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：PSO3004 試験〔2015 年 1 月～ \blacksquare 年 \blacksquare 月〕、CTD 5.3.5.2.1：PSO3005 試験〔2015 年 1 月～ \blacksquare 年 \blacksquare 月〕、参考 CTD 5.3.5.1.4：PSO3001 試験〔2014 年 12 月～ \blacksquare 年 \blacksquare 月〕、参考 CTD 5.3.5.1.5：PSO3002 試験〔2014 年 11 月～ \blacksquare 年 \blacksquare 月〕）

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験（7.2.1 及び 7.2.2 参照）で、本剤の薬物動態が検討された。乾癬患者における血清中本薬濃度のトラフ値は表 13 のとおりであり、血清中本薬濃度は投与 20 週までに定常状態に達し、明らかな蓄積は認められなかった。

表 13 反復投与時の血清中本薬濃度トラフ値（日本人及び外国人乾癬患者、 $\mu\text{g/mL}$ ）

試験	対象	投与群	4 週後	12 週後	20 週後	28 週後	36 週後	44 週後	52 週後
PSO3004 試験	局面型皮疹を有する日本人乾癬患者	50 mg Q8W	1.7 ± 0.7 (65)	0.8 ± 0.6 (63)	0.7 ± 0.6 (62)	0.7 ± 0.4 (61)	0.6 ± 0.4 (60)	0.6 ± 0.4 (60)	0.6 ± 0.4 (60)
		100 mg Q8W	3.0 ± 1.4 (62)	1.3 ± 0.8 (62)	1.1 ± 0.7 (62)	1.1 ± 0.6 (62)	1.2 ± 0.7 (60)	1.1 ± 0.7 (61)	1.1 ± 0.7 (61)
PSO3005 試験	日本人膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者	50 mg Q8W	1.3 ± 0.5 (20)	0.5 ± 0.4 (20)	0.5 ± 0.3 (19)	0.6 ± 0.3 (11)	0.7 ± 0.3 (12)	0.6 ± 0.3 (12)	0.5 ± 0.3 (12)
		100 mg Q8W ^{a)}	—	—	—	0.6 ± 0.5 (7)	0.8 ± 0.5 (6)	0.7 ± 0.7 (6)	0.8 ± 0.6 (6)
PSO3001 試験	局面型皮疹を有する外国人乾癬患者	100 mg Q8W	3.0 ± 1.4 (310)	1.3 ± 0.8 (317)	1.2 ± 0.8 (301)	1.2 ± 0.8 (285)	1.2 ± 0.8 (280)	1.2 ± 0.8 (277)	—
PSO3002 試験	局面型皮疹を有する外国人乾癬患者	100 mg Q8W	2.8 ± 1.3 (474)	1.3 ± 0.7 (457)	1.2 ± 0.7 (448)	1.2 ± 0.7 (438)	—	—	—

平均値 \pm 標準偏差（測定例数）、—：該当なし

a) 投与開始 20 週以降に CGI スコアが 4 又は 5、又は CGI スコアが 3 かつ医師が増量が必要と判断した被験者は 100 mg に増量した。

6.4 薬物相互作用（CTD 5.3.3.2.2：PSO1003 試験〔2015 年 6 月～2016 年 8 月〕）

本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、乾癬患者を対象として薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験が海外で実施された。本剤と併用したときの各薬剤の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、各 CYP 分子種で代謝される薬剤の薬物動態に対する影響は認められなかった。

表 14 本剤投与による各薬剤の薬物動態パラメータへの影響

併用薬	本剤の用法・用量	例数	併用薬投与時点 (本剤投与の)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	幾何平均の比 (%) [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
						C _{max}	AUC _{0-∞}
ミダゾラム 0.03 mg/kg	本剤 200 mg 単回皮下投与	13	1 週前	13.2 ± 7.0	49.8 ± 24.0	1.11 [0.75, 1.65]	1.01 [0.70, 1.45]
		11	1 週後	14.6 ± 6.8	51.2 ± 22.9		
ワルファリン 10 mg	本剤 200 mg 単回皮下投与	16	1 週前	582.9 ± 159.7	18,398 ± 6,038 ^{a)}	1.07 [0.90, 1.27]	1.12 [0.90, 1.40]
		13	1 週後	618.7 ± 132.7	20,774 ± 5,872		
オメプラゾール 20 mg	本剤 200 mg 単回皮下投与	15	1 週前	350.6 ± 132.6	1,030 ± 687 ^{b)}	0.96 [0.72, 1.28]	0.96 [0.61, 1.52]
		12	1 週後	331.3 ± 130.8	952.8 ± 646.8 ^{c)}		
デキストロメト ルファン 30 mg	本剤 200 mg 単回皮下投与	15	1 週前	1.78 ± 2.0	23.0 ± 29.6 ^{d)}	1.06 [0.46, 2.43]	1.13 [0.56, 2.28]
		12	1 週後	2.1 ± 2.7	17.2 ± 21.7 ^{e)}		
カフェイン 100 mg	本剤 200 mg 単回皮下投与	16	1 週前	2,096 ± 534	22,767 ± 12,312	1.07 [0.94, 1.22]	1.00 [0.77, 1.31]
		13	1 週後	2,166 ± 359	21,019 ± 8,216 ^{d)}		

平均値 ± 標準偏差

併用薬は、本剤の投与 1 週前及び 1 週後に経口投与された。

a) 14 例、b) 13 例、c) 11 例、d) 12 例、e) 9 例

6.5 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1、5.3.3.5.2)

乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSO2001、PSO3001 及び PSO3002 試験) から得られた血清中本薬濃度データ (計 1,454 例、13,014 測定点) を用いて、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析が実施された (NONMEM ver.7.3)。

1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果⁶⁾、CL/F に対して体重、人種 (白人、白人以外)、糖尿病合併がそれぞれ共変量として選択された。

最終モデルから推定された本剤の母集団薬物動態パラメータ [95%信頼区間] は、CL/F (mL/day) : 516 [504, 528]、V/F (L) : 13.5 [13.2, 13.8] 及び 1 次吸収速度定数 (day⁻¹) : 1.11 [0.804, 1.42] と推定された。

6.6 曝露量-応答解析 (CTD 5.3.5.1.3)

乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSO3004 試験) において、本薬血清中濃度のトラフ値の四分位別の IGA (0 又は 1) 達成率及び PASI 90 達成率は表 15 のとおりであり、血清中本薬濃度の上昇に伴い達成率が上昇する傾向が認められた。

表 15 日本人乾癬患者の投与 52 週時の IGA (0 又は 1) 達成率及び PASI 90 達成率
(PSO3004 試験、血清中本薬濃度トラフ値の四分位別)

	第 1 四分位 ^{a)}	第 2 四分位 ^{b)}	第 3 四分位 ^{c)}	第 4 四分位 ^{d)}
IGA (0 又は 1) 達成率	80.6 (25/31)	90.0 (27/30)	93.3 (28/30)	93.3 (28/30)
PASI 90 達成率	64.5 (20/31)	70.0 (21/30)	83.3 (25/30)	90.0 (27/30)

% (例数)

a) 0.0 µg/mL 以上 0.4 µg/mL 以下、b) 0.4 µg/mL 超 0.7 µg/mL 以下、c) 0.7 µg/mL 超 1.2 µg/mL 以下、d) 1.2 µg/mL 超

⁶⁾ 共変量として、体格 (体重、身長、肥満指数、体表面積)、性別、年齢、人種 (白人、ヒスパニック系及びアジア人)、臨床検査値 (クレアチニンクリアランス、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、CRP 及び白血球数)、ベースライン時の疾患特性 (PASI、IGA、PsA の有無及び罹病期間)、合併症 (高血圧、糖尿病、高脂血症)、ADA 発現、併用薬 (NSAIDs、コルチコステロイド、イブプロフェン、パラセタモール、アセチルサリチル酸、イソニアジド、メトホルミン、リシノプリル及び ramipril)、生活習慣 (飲酒及び喫煙)、MTX、シクロスポリン及び生物製剤の使用歴が検討された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族的要因の影響について、以下の状況を踏まえ、本剤の薬物動態に明らかな民族差は示唆されていない旨を説明している。

- 国内及び海外第Ⅰ相試験（PSO1002 試験及び PSO1001 試験）で、日本人と外国人乾癬患者の本剤単回皮下投与時の薬物動態パラメータに、明らかな差は認められなかった（6.2.1 及び 6.2.2 参照）。
- 国内及び海外第Ⅲ相試験（PSO3004 試験、PSO3001 試験及び PSO3002 試験）で、日本人と外国人乾癬患者の本剤 100 mg の 8 週間隔反復皮下投与時の血清中本薬濃度のトラフ値の推移に、明らかな差は認められなかった（6.3.2 参照）。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の薬物動態に影響を及ぼす明らかな民族差は示されていないと判断した。

6.R.2 国内第Ⅲ相試験における用量の設定根拠について

申請者は、以下の状況を踏まえ、海外第Ⅲ相試験の本剤の用法・用量として本剤 100 mg Q8W を選択することは適切であったと説明している。さらに、本剤の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないことから（6.R.1 参照）、国内第Ⅲ相試験の用法・用量は、海外第Ⅲ相試験と同様に 100 mg Q8W を選択するとともに、日本人乾癬患者における本剤の用量反応関係を確認するために、本剤 50 mg Q8W 群も設定することとしたと申請者は説明している。

- 海外第Ⅱ相試験（PSO2001 試験）で検討された用法・用量のうち、100 mg Q8W で高い有効性が示されている（7.1.1 参照）。
- 定常状態における血清中本薬濃度のトラフ値と有効性との関係は表 16 のとおりであり、血清中本薬濃度のトラフ値が 0.67 µg/mL 以上の被験者集団で高い反応性が認められた。また、100 mg Q8W では、他の用法・用量と比較して、より高い血清中本薬濃度のトラフ値が得られた（表 17）。

表 16 外国人乾癬患者における投与 40 週時の血清中本薬濃度のトラフ値の四分位別の PGA（0 又は 1）達成率（PSO2001 試験）

	第 1 四分位 ^{a)} (31 例)	第 2 四分位 ^{b)} (32 例)	第 3 四分位 ^{c)} (32 例)	第 4 四分位 ^{d)} (30 例)
PGA（0 又は 1）達成率 %（例数）	51.6 (16)	68.8 (22)	78.1 (25)	90.0 (27)

a) 0.0 µg/mL 以上 0.09 µg/mL 未満、b) 0.09 µg/mL 以上 0.23 µg/mL 未満、c) 0.23 µg/mL 以上 0.67 µg/mL 未満、d) 0.67 µg/mL 以上

表 17 投与 40 週時の血清中本薬濃度のトラフ値（PSO2001 試験、µg/mL）

	5 mg Q12W (19 例)	15 mg Q8W (22 例)	50 mg Q12W (28 例)	100 mg Q8W (26 例)	200 mg Q12W (30 例)
中央値 [最小値、最大値]	0.02 [0.0, 0.4]	0.13 [0.0, 0.6]	0.13 [0.0, 0.6]	0.93 [0.1, 3.1]	0.79 [0.1, 3.3]

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.3 ADA について

申請者は、ADA の発現状況、並びに ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（PSO3004 試験）において、ADA 陽性であった患者の割合は 7.2%（13/180 例）であり、海外第Ⅱ相試験（PSO2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（PSO3001⁷⁾、PSO3002⁸⁾ 及び PSO3003⁹⁾ 試験）の併合データにおける ADA 陽性であった患者の割合は 6.0%（104/1,734 例）であった。国内第Ⅲ相試験（PSO3004 試験）、海外第Ⅲ相試験（PSO3001 及び PSO3002 試験）における ADA 陽性例の血清中本薬濃度のトラフ値は表 18 のとおりであり、ADA 陰性例と比較して明らかな差は認められなかった。

表 18 ADA 発現有無別の血清中本薬濃度のトラフ値（ $\mu\text{g/mL}$ 、PSO3004、PSO3001 及び PSO3002 試験）

	PSO3004 試験				PSO3001 試験		PSO3002 試験	
	50 mg 群		100 mg 群		100 mg 群		100 mg 群	
	ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性
12 週	0.8 ± 0.6 (58)	0.4 ± 0.4 (5)	1.3 ± 0.7 (58)	1.4 ± 1.1 (4)	1.3 ± 0.9 (298)	1.3 ± 0.6 (19)	1.3 ± 0.7 (425)	1.4 ± 0.7 (32)
20 週	0.7 ± 0.6 (57)	0.4 ± 0.3 (5)	1.1 ± 0.7 (58)	1.3 ± 1.1 (4)	1.2 ± 0.8 (283)	1.0 ± 0.6 (18)	1.2 ± 0.7 (415)	1.1 ± 0.6 (33)
28 週	0.7 ± 0.4 (56)	0.4 ± 0.4 (5)	1.0 ± 0.6 (58)	1.2 ± 0.8 (4)	1.2 ± 0.8 (269)	1.0 ± 0.5 (16)	1.2 ± 0.7 (407)	1.2 ± 0.8 (31)
36 週	0.7 ± 0.4 (55)	0.4 ± 0.2 (5)	1.2 ± 0.7 (57)	0.9 ± 0.8 (3)	1.2 ± 0.8 (262)	1.0 ± 0.7 (18)	—	—
52 週	0.6 ± 0.4 (55)	0.3 ± 0.2 (5)	1.1 ± 0.7 (57)	1.5 ± 1.2 (4)	—	—	—	—

平均値 ± 標準偏差（例数）、—：該当なし

国内第Ⅲ相試験（PSO3004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（PSO3001 及び PSO3002 試験）併合データにおける ADA 発現有無別の有効性の評価項目は表 19 のとおりであり、ADA の発現による本剤の有効性に対する明確な影響は認められなかった。

表 19 ADA 発現有無別の IGA（0 又は 1）達成率及び PASI 90 達成率（PSO3004 試験及び海外第Ⅲ相試験併合データ）

		50 mg 群		100 mg 群	
		ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性
PSO3004 試験					
IGA（0 又は 1）達成率	16 週	93.1 (54/58)	80.0 (4/5)	89.7 (52/58)	100 (4/4)
	52 週	87.3 (48/55)	80.0 (4/5)	91.2 (52/57)	100 (4/4)
PASI 90 達成率	16 週	72.4 (42/58)	60.0 (3/5)	69.0 (40/58)	100 (4/4)
	52 週	74.5 (41/55)	80.0 (4/5)	78.9 (45/57)	75.0 (3/4)
海外第Ⅲ相試験併合データ ^{a)}					
IGA（0 又は 1）達成率	28 週	—	—	83.3 (637/765)	88.9 (48/54)
PASI 90 達成率	28 週	—	—	77.4 (592/765)	81.5 (44/54)

%（例数）、—：該当なし

a) PSO3001 試験及び PSO3002 試験

国内第Ⅲ相試験（PSO3004 試験）における ADA 発現有無別の注射部位反応の発現割合は表 20 のとおりであった。また、海外第Ⅲ相試験（PSO3001 及び PSO3002 試験）併合データにおける投与 48 週時までの注射部位反応の発現割合は、ADA 陽性例 11.1%（8/72 例）、陰性例 5.3%（61/1,143 例）であった。なお、アナフィラキシー及び過敏症の発現は認められなかった。

⁷⁾ PSO3001 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する患者を本剤 100 mg 群、アダリムマブ群又はプラセボ群に 2:2:1 の比で無作為に割り付けた。プラセボ群では、16 週以降は本剤 100 mg が投与された。

⁸⁾ PSO3002 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する患者を本剤 100 mg 群、アダリムマブ群又はプラセボ群に 2:1:1 の比で無作為に割り付けた。プラセボ群では、16 週以降は本剤 100 mg が投与された。

⁹⁾ PSO3003 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する患者に非盲検下でウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg を投与（ベースライン時の体重に基づき選択）し、16 週以降は IGA スコアが「病変なし（0）又は軽微（1）」の場合は非盲検ウステキヌマブ継続投与群に、「軽度（2）」以上は本剤 100 mg 群又はウステキヌマブ継続投与群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。

表20 ADA発現有無別の有害事象（PSO3004試験、投与52週時まで）

	本剤 50 mg 群		本剤 100 mg 群		プラセボ/50 mg 群		プラセボ/100 mg 群	
	ADA 陰性 (60例)	ADA 陽性 (5例)	ADA 陰性 (59例)	ADA 陽性 (4例)	ADA 陰性 (25例)	ADA 陽性 (1例)	ADA 陰性 (23例)	ADA 陽性 (3例)
注射部位反応 例数 (%)	4 (6.7)	2 (40.0)	2 (3.4)	2 (50.0)	0	0	1 (4.3)	1 (33.3)

以上より、ADA陽性例は限られており、明確な結論を得ることは困難と考えるものの、現時点でADAの発現による本剤の薬物動態に対する一貫した傾向、有効性及び安全性に対する明確な影響は示唆されていないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADAの発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、製造販売後に長期投与に伴う効果の減弱を示唆する症例が多数認められた場合等には、ADAの発現と有効性との関係についてさらに検討する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

主な有効性及び安全性の評価資料として、表21の臨床試験成績が提出された。

表21 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な評価項目
海外	PSO2001	II	中等症から重症の 局面型皮疹を有する乾癬 患者	①41 ②41 ③42 ④42 ⑤42 ⑥43 ⑦42	①本剤5 mg Q12W ^{a)} ②本剤15 mg Q8W ③本剤50 mg Q12W ^{a)} ④本剤100 mg Q8W ⑤本剤200 mg Q12W ^{a)} ⑥アダリムマブ 40mg Q2W ^{b)} ⑦プラセボ ^{c)}	有効性 安全性
海外	PSA2001	II	関節症性乾癬患者	①100 ②49	①本剤100 mg Q8W ^{d)} ②プラセボ ^{e)}	有効性 安全性
国内	PSO3004	III	中等症から重症の 局面型皮疹を有する乾癬 患者	①65 ②63 ③64	①本剤50 mg Q8W ^{d)} ②本剤100 mg Q8W ^{d)} ③プラセボ ^{f)}	有効性 安全性
国内	PSO3005	III	膿疱性乾癬又は 乾癬性紅皮症患者	GPP : 10 EP : 11	本剤50 mg Q8W ^{d)g)}	有効性 安全性

a) 0、4週目に投与し、以降はQ12Wで投与

b) 0週目にアダリムマブ80 mg、1週目に40 mgを投与し、以降は40 mg Q2Wで投与

c) 16週以降は本剤100 mg Q8Wで投与

d) 0、4週目に投与し、以降はQ8Wで投与

e) 24週以降は、24、28週目に本剤100 mgを投与し、以降はQ8Wで投与

f) 16週以降は、16、20週目に本剤50 mg又は100 mgを投与し、以降はQ8Wで投与

g) 20週以降は、CGIスコアに応じて本剤100 mg Q8Wに増量して投与

7.1 第II相試験

7.1.1 海外試験（CTD 5.3.5.1.1 : PSO2001 試験〔2011年10月～2013年8月〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者¹⁰⁾（目標例数280例〔各群40例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化並行群間比較試験が米国、ベルギー、ドイツ等の5カ国で実施された。

本試験は、治験薬投与期（0～40週）及び後観察期（40～52週）より構成された。投与期間の用法・

¹⁰⁾ 主な選択基準：スクリーニング時及びベースライン時に①PASIスコア12以上、②PGAスコア3以上、③乾癬皮疹が体表面積に占める割合が10%以上、をいずれも満たす局面型乾癬患者（関節症状の合併有無は不問）。

用量は、以下のとおりと設定された。

盲検下で皮下投与

- ・ Q12W 群：本剤 5 mg、50 mg 又は 200 mg を 0、4 週、以降 12 週間隔
- ・ Q8W 群：本剤 15 mg 又は 100 mg を 8 週間隔
- ・ プラセボ群：プラセボを 0、4、8 週、以降本剤 100 mg を 8 週間隔

非盲検下で皮下投与

- ・ アダリムマブ群：アダリムマブを 0 週に 80 mg、1 週に 40 mg、以降 40 mg を 2 週間隔

無作為化された 293 例全例（5 mg Q12W 群 41 例、50 mg Q12W 群 42 例、200 mg Q12W 群 42 例、15 mg Q8W 群 41 例、100 mg Q8W 群 42 例、プラセボ群 42 例、アダリムマブ群 43 例）が有効性解析対象集団とされ、治験薬投与前に有害事象により中止となった 200 mg 群 1 例を除く 292 例が安全性解析対象集団とされた。投与 16 週時までの中止例は 5 mg Q12W 群 7.3%（3/41 例）、50 mg Q12W 群 7.1%（3/42 例）、200 mg Q12W 群 9.5%（4/42 例）、15 mg Q8W 群 0%（0/41 例）、100 mg Q8W 群 4.8%（2/42 例）、プラセボ群 7.1%（3/42 例）、アダリムマブ群 9.3%（4/43 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（50 mg Q12W 群 2.4%〔1/42 例〕、200 mg Q12W 群 9.5%〔4/42 例〕、100 mg Q8W 群 2.4%〔1/42 例〕、プラセボ群 4.8%〔2/42 例〕、アダリムマブ群 7.0%〔3/43 例〕）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 16 週時の PGA（0 又は 1）達成率及び副次評価項目である投与 16 週時の PASI 75 達成率（定義は「10.その他」の項参照）は表 22 のとおりであった。

表 22 投与 16 週時の PGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率（有効性解析対象集団）

	Q12W 投与			Q8W 投与		プラセボ群 (42 例)	アダリムマブ 群（非盲検） (43 例)
	5 mg 群 (41 例)	50 mg 群 (42 例)	200 mg 群 (42 例)	15 mg 群 (41 例)	100 mg 群 (42 例)		
PGA（0 又は 1）達成率	34.1 (14)	78.6 (33)	83.3 (35)	61.0 (25)	85.7 (36)	7.1 (3)	58.1 (25)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}	26.9 [11.0, 42.7] 0.002	71.6 [57.2, 86.1] <0.001	76.2 [62.7, 89.7] <0.001	53.8 [37.1, 70.5] <0.001	78.6 [65.5, 91.7] <0.001		
PASI 75 達成率	43.9 (18)	81.0 (34)	81.0 (34)	75.6 (31)	78.6 (33)	4.8 (2)	69.8 (30)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	39.0 [23.0, 54.9]	76.2 [62.6, 89.7]	76.2 [62.8, 89.6]	70.7 [56.7, 84.6]	73.8 [59.8, 87.8]		

%（例数）、中止例は非達成と取り扱われた。

a) 有意水準両側 5%、ベースラインの体重（90 kg 以下又は 90 kg 超）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、以下の 1)～5)の仮説の順に基づく固定順序法により検定の多重性が調整された：1) 200 mg Q12W vs プラセボ群、2) 100 mg Q8W vs プラセボ群、3) 50 mg Q12W vs プラセボ群、4) 15 mg Q8W vs プラセボ群、5) 5 mg Q12W vs プラセボ群

投与 16 週時までの有害事象（臨床検査値異常を含む。以下同じ。）は、5 mg Q12W 群 51.2%（21/41 例）、50 mg Q12W 群 50.0%（21/42 例）、200 mg Q12W 群 56.1%（23/41 例）、15 mg Q8W 群 46.3%（19/41 例）、100 mg Q8W 群 45.2%（19/42 例）、プラセボ群 52.4%（22/42 例）、アダリムマブ群 55.8%（24/43 例）に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。

投与 16 週時までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、50 mg Q12W 群 7.1%（3/42 例〔肺膿瘍、虫垂炎及び臍ヘルニア、各 1 例〕）、プラセボ群 2.4%（1/42 例〔子宮脱〕）、アダリムマブ群 2.3%（1/43 例〔心房粗動／血腫〕）に認められ、このうち 50 mg Q12W 群における肺膿瘍の 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。5 mg Q12W 群、200 mg Q12W 群、15 mg Q8W 群及び 100 mg Q8W 群では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、50 mg Q12W 群 2.4%（1/42 例）、

200 mg Q12W 群 7.3% (3/41 例¹¹⁾)、100 mg Q8W 群 2.4% (1/42 例)、プラセボ群 7.1% (3/42 例¹²⁾)、アダリムマブ群 7.0% (3/43 例) に認められ、5 mg Q12W 群、15 mg Q8W 群では認められなかった。副作用は、5 mg Q12W 群 12.2% (5/41 例)、50 mg Q12W 群 16.7% (7/42 例)、200 mg Q12W 群 19.5% (8/41 例)、15 mg Q8W 群 7.3% (3/41 例)、100 mg Q8W 群 7.1% (3/42 例)、プラセボ群 11.9% (5/42 例)、アダリムマブ群 20.9% (9/43 例) に認められた。

表 23 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象 (投与 16 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	Q12W投与			Q8W投与		プラセボ群 (42例)	アダリムマブ群 (43例)
	5 mg 群 (41例)	50 mg群 (42例)	200 mg群 (41例)	15 mg群 (41例)	100 mg群 (42例)		
鼻咽頭炎	6 (14.6)	1 (2.4)	2 (4.9)	4 (9.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.7)
頭痛	3 (7.3)	1 (2.4)	0	4 (9.8)	2 (4.8)	1 (2.4)	0
背部痛	3 (7.3)	0	0	1 (2.4)	2 (4.8)	0	0
上気道感染	3 (7.3)	1 (2.4)	3 (7.3)	0	0	1 (2.4)	2 (4.7)
疲労	1 (2.4)	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0	3 (7.1)	0
高血圧	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
関節痛	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.7)
悪心	1 (2.4)	0	2 (4.9)	0	0	0	1 (2.3)
咳嗽	1 (2.4)	0	2 (4.9)	0	0	1 (2.4)	0
注射部位そう痒感	1 (2.4)	0	0	0	0	0	2 (4.7)
乾癬	1 (2.4)	0	0	0	0	4 (9.5)	0
肝酵素上昇	0	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)
そう痒症	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	2 (4.8)	1 (2.3)
処置による疼痛	0	2 (4.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (2.4)	0	0	2 (4.8)	1 (2.4)	0
注射部位紅斑	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	5 (11.6)
糖尿病	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0
痛風	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0

例数 (%)

全期間 (投与 52 週後まで) の有害事象は、5 mg Q12W 群 68.3% (28/41 例)、50 mg Q12W 群 64.3% (27/42 例)、200 mg Q12W 群 73.2% (30/41 例)、15 mg Q8W 群 56.1% (23/41 例)、100 mg Q8W 群 66.7% (28/42 例)、プラセボ/100 mg 群 51.3% (20/39 例)、アダリムマブ群 72.1% (31/43 例) に認められた。死亡は、5 mg Q12W 群 1 例 (心筋梗塞) に認められ、因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、5 mg Q12W 群 4.9% (2/41 例 [心筋梗塞及び変形性関節症各 1 例])、50 mg Q12W 群 7.1% (3/42 例 [肺膿瘍、虫垂炎及び膈ヘルニア各 1 例])、100 mg Q8W 群 4.8% (2/42 例 [脳血管発作及び心筋梗塞各 1 例])、アダリムマブ群 4.7% (2/43 例 [心房粗動/血腫及び肺炎/高血糖/出血性食道炎各 1 例]) に認められ、このうち 5 mg Q12W 群における心筋梗塞、50 mg Q12W 群における肺膿瘍及び 100 mg Q8W 群における脳血管発作の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。200 mg Q12W 群、15 mg Q8W 群及びプラセボ/100 mg 群では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、5 mg Q12W 群 4.9% (2/41 例)、50 mg Q12W 群 2.4% (1/42 例)、200 mg Q12W 群 9.8% (4/41 例¹³⁾)、100 mg Q8W 群 2.4% (1/42 例)、アダリムマブ群 9.3% (4/43 例) に認められ、15 mg Q8W 群、プラセボ/100 mg 群では認められなかった。副作用は、5 mg Q12W 群 19.5% (8/41 例)、50 mg Q12W 群 19.0%

¹¹⁾ 治験薬投与前に有害事象により中止した 1 例 (白血球数増加) を除く。

¹²⁾ プラセボ投与時に発現し、本剤 100 mg 投与に移行した後に中止となった 1 例 (関節症性乾癬) を含む。

¹³⁾ 治験薬投与前に有害事象により中止した 1 例 (白血球数増加) を除く。

(8/42 例)、200 mg Q12W 群 24.4% (10/41 例)、15 mg Q8W 群 14.6% (6/41 例)、100 mg Q8W 群 9.5% (4/42 例)、プラセボ/100 mg 群 15.4% (6/39 例)、アダリムマブ群 23.3% (10/43 例) に認められた。

7.1.2 海外試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 : CNT01959PSA2001 [PSA2001] 試験 [2015 年 3 月～2017 年 1 月])

活動性の関節症性乾癬患者¹⁴⁾ (目標例数 150 例 [本剤 100 mg 群 100 例、プラセボ群 50 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、カナダ、ドイツ等の 7 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg 又はプラセボを 0、4 週、以降 8 週間隔で 44 週まで皮下投与すること¹⁵⁾ と設定された。いずれの投与群においても投与 16 週時に腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの改善がいずれも 5%未満の患者は、ウステキヌマブを非盲検下で投与¹⁶⁾ することとし (以下、早期離脱)、16 週時点で早期離脱しなかったプラセボ群の患者は、24、28 週、以降 8 週間隔で本剤 100 mg を 44 週まで皮下投与することとされた。

無作為化¹⁷⁾ された 149 例 (100 mg 群 100 例、プラセボ群 49 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。24 週時までの中止例は 100 mg 群 4.0% (4/100 例) 及びプラセボ群 6.1% (3/49 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (100 mg 群 2.0% [2/100 例]、プラセボ群 0% [0/49 例]) 等であった。効果不十分のため投与 16 週時にウステキヌマブ投与に変更した患者は、100 mg 群 10.0% (10/100 例)、プラセボ群 34.7% (17/49 例) であった。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週時の ACR 20 改善率、及び副次評価項目である ACR 50 改善率、ACR 70 改善率及び PASI 75 達成率 (定義は「10.その他」の項参照) は表 24 のとおりであった。

表 24 投与 24 週時の ACR 20 改善率、ACR 50 改善率、ACR 70 改善率及び PASI 75 達成率 (FAS)

主要評価項目	100 mg 群	プラセボ群
ACR 20 改善率	58.0 (58/100)	18.4 (9/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	39.7 [25.3, 54.1]	
p 値 ^{a)}	<0.001	
副次評価項目	100 mg 群	プラセボ群
ACR 50 改善率	34.0 (34/100)	10.2 (5/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	23.8 [11.3, 36.3]	
ACR 70 改善率	14.0 (14/100)	2.0 (1/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	12.0 [4.2, 19.9]	
PASI 75 達成率	78.6 (77/98)	12.5 (6/48)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	66.1 [53.8, 78.4]	

% (例数)、中止例及び早期離脱例は non-responder と取り扱われた。

a) 有意水準両側 5%、TNF-α 阻害薬治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

投与 24 週時又はウステキヌマブへの投与変更時までの有害事象は、100 mg 群 36.0% (36/100 例) 及びプラセボ群 32.7% (16/49 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。死亡は認められなかつた。

¹⁴⁾ 主な選択基準: ①スクリーニング時に関節症性乾癬/乾癬性関節炎の分類基準に合致 (次の 5 項目の中で 3 点以上の患者: 1.乾癬に罹患中 [2 点]、又は乾癬の既往歴若しくは家族歴 [1 点]、2.乾癬の爪病変 [1 点]、3.リウマトイド因子陰性 [1 点]、4.指炎 [1 点]、5.X 線検査で手足関節近傍の新骨形成 [1 点])、②スクリーニング時及びベースライン時のいずれでも乾癬皮疹の体表面積に占める割合が 3%以上、③現在又は過去に DMARD、経口コルチコステロイド又は NSAIDs による治療を施行したにもかかわらず、腫脹関節数が 3 以上かつ圧痛関節数が 3 以上、④スクリーニング時に CRP が 0.3 mg/dL 以上、をいずれも満たす PsA 患者。なお、1 種類の TNF-α 阻害薬による治療歴を有する患者は全被験者数の 20%まで組み入れることとし、本剤又はウステキヌマブの投与歴がある患者は除外された。

¹⁵⁾ MTX、10 mg/日以下のプレドニゾン又は等価の経口コルチコステロイド薬及び NSAIDs の一定用量での併用は可能とした。

¹⁶⁾ PsA に対する各国又は地域における承認用法・用量で投与することとされた。

¹⁷⁾ TNF-α 阻害薬による治療歴の有無を因子として本剤群又はプラセボ群に 2:1 となるよう層別割付けされた。

った。重篤な有害事象は、100 mg 群 1.0% (1/100 例 [心筋梗塞])、プラセボ群 2.0% (1/49 例 [関節損傷]) に認められ、いずれ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、100 mg 群 1.0% (1/100 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。副作用は 100 mg 群 10.0% (10/100 例) 及びプラセボ群 8.2% (4/49 例) に認められた。

表 25 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象
(投与 24 週時又はウステキヌマブ投与への変更時まで、安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (100例)	プラセボ群 (49例)
鼻咽頭炎	6 (6.0)	5 (10.2)
白血球減少症	4 (4.0)	0
好中球減少症	4 (4.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	1 (2.0)
乾癬性関節症	2 (2.0)	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0
脊椎痛	2 (2.0)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.0)	0
高血圧	2 (2.0)	0
歯肉炎	2 (2.0)	0
尿路感染	2 (2.0)	0

例数 (%)

全期間における有害事象は、100 mg 群 46.0% (46/100¹⁸⁾ 例)、本剤移行例¹⁹⁾ 17.2% (5/29 例)、本剤早期離脱例²⁰⁾ 30.0% (3/10) 及びプラセボ早期離脱例²¹⁾ 47.1% (8/17 例) に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 100 mg 群 6.0% (6/100 例 [瞳孔不同、肺炎、潰瘍性角膜炎、変形性関節症、橈骨骨折及び心筋梗塞各 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た。本剤移行例、本剤早期離脱例及びプラセボ早期離脱例では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 100 mg 群 2.0% (2/100 例) 及び本剤早期離脱例 10.0% (1/10 例) に認められ、本剤移行例及びプラセボ早期離脱例では認められなかった。副作用は 100 mg 群 13.0% (13/100 例)、本剤移行例 3.4% (1/29 例) 及びプラセボ早期離脱例 11.8% (2/17 例) に認められ、本剤早期離脱例では認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内試験 (CTD 5.3.5.1.3 : PSO3004 試験 [2015 年 1 月～継続中 (年 月データカットオフ、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乾癬患者²²⁾ (目標例数 180 例 [各群 60 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実施された。

本試験は二重盲検期 (投与 52 週まで) 及び継続投与期 (投与 156 週まで又は実施医療機関に市販品の納入開始まで) から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 50 mg、100 mg 又はプラセボを 0、4 週、

¹⁸⁾ 16 週時点で本剤群から早期離脱した 10 例については、16 週時までの有害事象を含む。

¹⁹⁾ 16 週時点で早期離脱せず、24 週時以降に本剤群に移行した被験者。

²⁰⁾ 本剤投与群において 16 週時点の腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの改善がいずれも 5%未満で、ウステキヌマブ投与に移行した被験者。

²¹⁾ プラセボ投与群において 16 週時点の腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの改善がいずれも 5%未満で、ウステキヌマブ投与に移行した被験者。

²²⁾ 主な選択基準：①治験薬投与開始 6 カ月以上に局面型乾癬と診断された、②スクリーニング時に PASI スコア 12 以上、③ IGA スコアが中等度 (3) 以上、④乾癬皮疹の体表面積に占める割合が 10%以上、⑤光線療法又は全身療法の対象となる、をいずれも満たす患者 (関節症状の合併の有無は問わない)。

以降 8 週間隔で皮下投与することとされた。プラセボ群は投与 16 週時に再割付け²³⁾ し、本剤 50 mg 又は 100 mg を 16、20 週、以降 8 週間隔で皮下投与することとされた。

無作為化²³⁾ された 192 例 (50 mg 群 65 例、100 mg 群 63 例、プラセボ群 64 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、50 mg 群 7.7% (5/65 例)、100 mg 群 1.6% (1/63 例)、プラセボ/100 mg 群 3.8% (1/26 例)、プラセボ/50 mg 群 0% (0/26 例) 及びプラセボ群²⁴⁾ 18.8% (12/64 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (50 mg 群 3.1% [2/65 例]、プラセボ/100 mg 群 3.8% [1/26 例] 及びプラセボ群 9.4% [6/64 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目は投与 16 週時の IGA (0 又は 1) 達成率及び PASI 90 達成率 (定義は「10.その他」の項参照) が co-primary とされ、結果は表 26 のとおりであり、プラセボ群と本剤 100 mg 群との各対比較及びプラセボ群と本剤 50 mg 群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表 26 投与 16 週時の IGA (0 又は 1) 達成率及び PASI 90 達成率 (有効性解析対象集団)

	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	プラセボ群 (64 例)
IGA (0 又は 1) 達成率	92.3 (60)	88.9 (56)	7.8 (5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	84.5 [75.3, 93.7]	81.1 [70.9, 91.2]	
p 値 ^{a)}	<0.001	<0.001	
PASI 90 達成率	70.8 (46)	69.8 (44)	0
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	70.8 [59.7, 81.8]	69.8 [58.5, 81.2]	
p 値 ^{a)}	<0.001	<0.001	

% (例数)、LOCF

a) 有意水準両側 5%、Fisher の正確確率検定、固定順序法により検定の多重性が調整された (プラセボ群と本剤 100 mg 群との比較において IGA (0 又は 1) 及び PASI 90 達成率のいずれも統計学的有意差が認められた場合に、プラセボ群と本剤 50 mg 群の比較が行われることとされた。)

投与 16 週時までの有害事象は、50 mg 群 46.2% (30/65 例)、100 mg 群 46.0% (29/63 例)、プラセボ群 56.3% (36/64 例) に認められ、主な事象は表 27 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、50 mg 群 1.5% (1/65 例 [大腸腺腫/直腸腺癌])、100 mg 群 1.6% (1/63 例 [細菌性前立腺炎])、プラセボ群 3.1% (2/64 例 [急性胆嚢炎及び類天疱瘡/乾癬各 1 例]) に認められ、このうちプラセボ群における急性胆嚢炎及び類天疱瘡/乾癬の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、50 mg 群 1.5% (1 例/65 例)、プラセボ群 9.4% (6/64 例) に認められ、100 mg 群では認められなかった。副作用は 100 mg 群 6.3% (4/63 例)、50 mg 群 23.1% (15/65 例)、プラセボ群 17.2% (11/64 例) に認められた。

²³⁾ 関節症状の合併の有無を層別因子として 1:1 で無作為化割付けされた。

²⁴⁾ 16 週時までのデータ。

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（投与 16 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	50 mg群 (65例)	100 mg群 (63例)	プラセボ群 (64例)
鼻咽頭炎	14 (21.5)	8 (12.7)	7 (10.9)
便秘	2 (3.1)	1 (1.6)	0
高血圧	2 (3.1)	0	2 (3.1)
咽頭炎	2 (3.1)	0	1 (1.6)
ヘリコバクター感染	2 (3.1)	0	0
毛包炎	2 (3.1)	0	0
脱毛症	2 (3.1)	0	0
麦粒腫	2 (3.1)	0	0
上気道感染	1 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.6)
齲歯	1 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.6)
乾癬	0	0	12 (18.8)
皮膚炎	0	0	2 (3.1)

例数 (%)

二重盲検期（投与 52 週まで）の有害事象は、50 mg 群 87.7% (57/65 例)、100 mg 群 85.7% (54/63 例)、本剤併合群²⁵⁾ 85.0% (155/180 例) に認められ、主な事象は表 28 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、50 mg 群 6.2% (4/65 例〔大腸腺腫／直腸腺癌、脳梗塞／狭心症、意識消失及び網膜剥離各 1 例〕)、100 mg 群 3.2% (2/63 例〔細菌性前立腺炎及び静脈瘤、各 1 例〕)、本剤併合群 5.6% (10/180 例、大腸腺腫／直腸腺癌、脳梗塞／狭心症、意識消失、網膜剥離、細菌性前立腺炎、静脈瘤、うっ血性心不全／心房細動、白内障／黄斑円孔、糖尿病網膜症及び手首関節骨折各 1 例) で認められ、このうちうっ血性心不全（プラセボ/50 mg 群）は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、50 mg 群 4.6% (3/65 例)、本剤併合群 2.2% (4/180 例) に認められ、100 mg 群では認められなかった。副作用は、50 mg 群 36.9% (24/65 例)、100 mg 群 25.4% (16/63 例)、本剤併合群 31.1% (56/180 例) に認められた。

²⁵⁾ 投与 52 週までに本剤 50 mg 又は 100 mg 投与を受けた集団（プラセボ/50 mg 群及びプラセボ/100 mg 群については、本剤への切り替え後のデータのみ含む。）

表 28 いずれかの投与群で4%以上に発現した有害事象（投与52週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	50 mg群 (65例)	100 mg群 (63例)	本剤併合群 (180例)
鼻咽頭炎	28 (43.1)	24 (38.1)	66 (36.7)
咽頭炎	7 (10.8)	3 (4.8)	11 (6.1)
関節痛	6 (9.2)	6 (9.5)	13 (7.2)
高血圧	6 (9.2)	3 (4.8)	13 (7.2)
蕁麻疹	4 (6.2)	4 (6.3)	11 (6.1)
齲齒	3 (4.6)	3 (4.8)	9 (5.0)
下痢	3 (4.6)	3 (4.8)	8 (4.4)
上腹部痛	3 (4.6)	2 (3.2)	5 (2.8)
注射部位硬結	3 (4.6)	2 (3.2)	5 (2.8)
インフルエンザ	3 (4.6)	1 (1.6)	9 (5.0)
挫傷	3 (4.6)	0	4 (2.2)
上気道感染	2 (3.1)	3 (4.8)	6 (3.3)
麦粒腫	2 (3.1)	3 (4.8)	5 (2.8)
湿疹	1 (1.5)	5 (7.9)	12 (6.7)
注射部位紅斑	1 (1.5)	4 (6.3)	7 (3.9)
背部痛	1 (1.5)	4 (6.3)	5 (2.8)
気管支炎	1 (1.5)	3 (4.8)	8 (4.4)
肝機能異常	0	4 (6.3)	5 (2.8)
変形性関節症	0	3 (4.8)	3 (1.7)

例数 (%)

7.2.2 国内試験 (CTD 5.3.5.2.1 : PSO3005 試験 [2015年1月～継続中 (年 月データカットオフ、投与52週までのデータ)])

GPP²⁶⁾ 又は EP²⁷⁾ 患者 (目標例数 20 例 [GPP、EP 各 10 例]) 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実施された。

本試験は、非盲検投与期 (投与 52 週後まで) 及び長期投与期 (投与 52 週以降、156 週又は実施医療機関に市販品の納入開始まで) より構成され、非盲検投与期の用法・用量は、本剤 50 mg を 0、4 週、以降 8 週間隔で皮下投与することと設定された。投与 20 週後以降に治験担当医師による臨床症状の印象 (CGI) スコアが「不変 (4) 又は悪化 (5)」、又は CGI スコアが「軽度改善 (3)」かつ治験担当医師が増量を必要と判断した患者は、本剤 100 mg を 8 週間隔で皮下投与することと設定された。また、投与 8 週時に改善が認められない又は悪化しているため、治験薬を中止すべきと治験担当医師が判断した場合には、治験薬投与を中止することとされた。長期投与期には非盲検投与期を完了した患者が移行可能とされた。

治験薬が 1 回以上投与された 21 例 (GPP 患者 10 例、EP 患者 11 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。非盲検投与期における中止例は 14.3% (3/21 例、GPP 例 2 例 [重篤な有害事象、治療効果不十分]、EP 例 1 例 [同意撤回]) に認められた。

有効性について、主要評価項目である投与 16 週時の CGI ≤ 3 達成率 (定義は「10.その他」の項参照) は、表 29 のとおりであった。副次評価項目である投与 52 週時までに CGI ≤ 3 を達成した被験者の割合並びに投与 52 週時までの PASI スコア、GPP 患者における JDA 重症度指標 (定義は「10.その他」の項参照) の変化量及び EP 患者における病変面積の体表面積に占める割合の変化量は、表 30 のとおりであ

²⁶⁾ 主な選択基準: ①JDA による GPP 診断基準に基づき GPP と診断された、②JDA 重症度指標スコア (皮膚症状の評価 (紅斑、膿疱、浮腫の各症状を 3: 高度、2: 中等度、1: 軽度、0: なしでスコア化した合計点) と、全身性炎症に伴う検査所見の評価 (発熱、白血球数、血清 CRP 値、血清アルブミン値を各 0~2 点でスコア化した合計点) の合計) が 14 未満、③光線療法又は全身療法の対象となる、をいずれも満たす患者。

²⁷⁾ 主な選択基準: ①既往歴として局面型皮疹を呈する乾癬を有す、②ベースライン時の病変面積が体表面積の 80%以上、③光線療法又は全身療法の対象となる、をいずれも満たす EP 患者。

った。

表29 投与16週時のCGI≤3達成率（有効性解析対象集団）

	GPP 例 (9 例 ^{a)})	EP 例 (11 例)
CGI≤3 達成率	77.8 (7)	90.9 (10)
CGI スコア内訳		
1	22.2 (2)	45.5 (5)
2	22.2 (2)	27.3 (3)
3	33.3 (3)	18.2 (2)

% (例数)

a) 投与 16 週以前に重篤な有害事象のため中止した 1 例を除く。

表30 投与52週時までの有効性評価項目（有効性解析対象集団）

	GPP 例			EP 例		
	ベースライン (10 例)	16 週 (9 例)	52 週 (8 例)	ベースライン (11 例)	16 週 (11 例)	52 週 (10 例)
CGI≤3 達成率			100			100
PASI スコア	29.3 ± 20.0	10.1 ± 10.5	4.8 ± 6.4	40.9 ± 10.2	7.7 ± 4.7	3.9 ± 4.3
ベースラインからの変化量		-14.9 ± 12.6	-22.3 ± 12.9		-33.2 ± 10.7	-36.9 ± 13.4
JDA 重症度指標	5.4 ± 1.8	3.3 ± 2.8	2.4 ± 2.1			
ベースラインからの変化量		-2.0 ± 3.0	-3.0 ± 2.4			
病変面積の体表面積に占める割合の改善				86.0 ± 5.4	29.8 ± 23.5	11.8 ± 18.2
ベースラインからの変化量					-56.2 ± 23.2	-73.8 ± 17.7

CGI≤3 達成率：%、PASI スコア及び JDA 重症度指標、病変面積の体表面積に占める割合の改善：平均値 ± 標準偏差

投与 52 週時までの有害事象は、GPP 例 100% (10/10 例) 及び EP 例 100% (11/11 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 14.3% (3/21 例、GPP 2 例〔転倒/意識消失及び扁平上皮癌各 1 例〕、EP 1 例〔肋骨骨折〕) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、GPP 1 例 (扁平上皮癌) に認められ、EP 例では認められなかった。副作用は 9.5% (2/21 例、GPP 1 例〔足部白癬〕、EP 1 例〔肝機能異常〕) に認められた。

表31 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（投与52週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	GPP 例 (10 例)	EP 例 (11 例)	GPP 例+EP 例 (21 例)
鼻咽頭炎	2 (20.0)	4 (36.4)	6 (28.6)
脱毛症	2 (20.0)	0	2 (9.5)
胃腸炎	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)
悪心	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)
関節痛	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)

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 PsA 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。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (PSO3004 試験) において、主要評価項目である投与 16 週時の IGA (0 又は 1) 達成率及び PASI 90 達成率は、表 26 のとおりであり (7.2.1 参照)、プラセボ群と本剤 100 mg 群との各対比較及びプラセボ群と本剤 50 mg 群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 16 週時の

PASI 75 達成率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量（定義は「10.その他」の項参照）は表 32 のとおりであり、いずれも本剤 100 mg 群及び 50 mg 群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、IGA（0 又は 1）達成率、IGA（0）達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の経時的推移は表 33 のとおりであり、投与期間を通じて有効性が維持された。

表 32 投与 16 週時の PASI 75 達成率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量（PSO3004 試験、有効性解析対象集団）

	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	プラセボ群 (64 例)
PASI 75 達成率 (%)	89.2 (58)	84.1 (53)	6.3 (4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	83.0 [73.4, 92.6]	77.9 [67.1, 88.7]	
DLQI スコアの ベースラインからの変化量	-8.3	-8.5	-0.7
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	-7.5 [-9.1, -6.0]	-7.8 [-9.4, -6.2]	

(例数)、LOCF

a) 最小二乗平均値

表 33 投与 16、28 及び 52 週時の各評価項目の経時的推移（PSO3004 試験、有効性解析対象集団）

	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	プラセボ/50 mg 群 (26 例)	プラセボ/100 mg 群 (26 例)	プラセボ群 (64 例)
IGA（0 又は 1）達成率					
16 週	92.3 (60)	88.9 (56)	—	—	7.8 (5)
28 週	90.8 (59)	88.9 (56)	100 (26)	88.5 (23)	—
52 週	87.7 (57)	90.5 (57)	100 (26)	88.5 (23)	—
IGA（0）達成率					
16 週	44.6 (29)	44.4 (28)	—	—	0
28 週	53.8 (35)	49.2 (31)	50.0 (13)	46.2 (12)	—
52 週	53.8 (35)	58.7 (37)	53.8 (14)	50.0 (13)	—
PASI 90 達成率					
16 週	70.8 (46)	69.8 (44)	—	—	0 (0)
28 週	75.4 (49)	77.8 (49)	73.1 (19)	61.5 (16)	—
52 週	75.4 (49)	77.8 (49)	92.3 (24)	73.1 (19)	—
PASI 100 達成率					
16 週	32.3 (21)	27.0 (17)	—	—	0 (0)
28 週	44.6 (29)	38.1 (24)	30.8 (8)	34.6 (9)	—
52 週	38.5 (25)	47.6 (30)	38.5 (10)	42.3 (11)	—

%（例数）、LOCF、—：該当なし

爪及び頭皮の乾癬病変は、他の部位と比較して難治であり、また患者の QOL に最も影響を及ぼす病変部位の一つであることが報告されており（J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 1690-5、J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 919-26）、投与 16 週時の ss-IGA（0 又は 1）達成率及び NPSI スコアのベースラインからの変化量（定義は「10.その他」の項参照）から、頭皮及び爪病変に対しても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた（表 34）。

表 34 投与 16 週時の ss-IGA (0 又は 1) 達成率及び NAPSII スコアのベースラインからの変化量 (PSO3004 試験、有効性解析対象集団)

	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群
ss-IGA (0 又は 1) 達成率 (%)	74.1 (43/58)	82.8 (48/58)	10.5 (6/57)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	63.6 [49.8, 77.4]	72.2 [59.7, 84.8]	
NAPSII スコアのベースラインからの 変化量 (平均値±標準偏差)	-1.2 ± 1.6 (44)	-1.5 ± 1.8 (40)	-0.2 ± 1.1 (42)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	-1.0 [-1.6, -0.4]	-1.3 [-1.9, -0.7]	

(例数)、LOCF

a) 最小二乗平均値

本剤を投与した患者背景に基づく部分集団解析結果は表 35 のとおりであり、本剤の有効性は部分集団に関わらず、大きな差異は認められなかった。

表 35 投与 16 週時の IGA (0 又は 1) 達成率及び PASI 90 達成率 (PSO3004 試験、有効性解析対象集団)

	IGA (0 又は 1) 達成率			PASI 90 達成率			
	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	
全症例	92.3 (60/65)	88.9 (56/63)	7.8 (5/64)	70.8 (46/65)	69.8 (44/63)	0	
性別	男性	93.2 (41/44)	89.4 (42/47)	3.7 (2/54)	77.3 (34/44)	66.0 (31/47)	0
	女性	90.5 (19/21)	87.5 (14/16)	30.0 (3/10)	57.1 (12/21)	81.3 (13/16)	0
年齢	65歳未満	90.9 (50/55)	87.9 (51/58)	8.3 (5/60)	69.1 (38/55)	70.7 (41/58)	0
	65歳以上	100 (10/10)	100 (5/5)	0	80.0 (8/10)	60.0 (3/5)	0
体重	70 kg以下	92.9 (39/42)	93.1 (27/29)	10.0 (3/30)	66.7 (28/42)	79.3 (23/29)	0
	70 kg超	91.3 (21/23)	85.3 (29/34)	6.1 (2/33)	78.3 (18/23)	61.8 (21/34)	0
肥満指数	25未満	92.9 (39/42)	93.8 (30/32)	8.1 (3/37)	66.7 (28/42)	78.1 (25/32)	0
	25以上	91.3 (21/23)	83.9 (26/31)	7.7 (2/26)	78.3 (18/23)	61.3 (19/31)	0
関節症性乾癬の診断	あり	90.9 (10/11)	90.0 (9/10)	0	72.7 (8/11)	60.0 (6/10)	0
	なし	92.6 (50/54)	88.7 (47/53)	9.3 (5/54)	70.4 (38/54)	71.7 (38/53)	0
乾癬の罹患期間	15年未満	89.3 (25/28)	87.9 (29/33)	7.3 (3/41)	75.0 (21/28)	63.6 (21/33)	0
	15年以上	94.6 (35/37)	90.0 (27/30)	8.7 (2/23)	67.6 (25/37)	76.7 (23/30)	0
ベースライン時の PASIスコア	20未満	96.0 (24/25)	87.5 (21/24)	3.7 (1/27)	72.0 (18/25)	58.3 (14/24)	0
	20以上	90.0 (36/40)	89.7 (35/39)	10.8 (4/37)	70.0 (28/40)	76.9 (30/39)	0
ベースライン時の IGAスコア	4未満	96.1 (49/51)	92.2 (47/51)	7.7 (4/52)	78.4 (40/51)	68.6 (35/51)	0
	4	78.6 (11/14)	75.0 (9/12)	8.3 (1/12)	42.9 (6/14)	75.0 (9/12)	0
ベースライン時の体表面積 に占める病変面積の割合	20%未満	92.9 (13/14)	88.2 (15/17)	6.3 (1/16)	64.3 (9/14)	58.8 (10/17)	0
	20%以上	92.2 (47/51)	89.1 (41/46)	8.3 (4/48)	72.5 (37/51)	73.9 (34/46)	0
ベースライン時の DLQIスコア	10未満	90.0 (27/30)	88.2 (30/34)	2.9 (1/34)	66.7 (20/30)	61.8 (21/34)	0
	10以上	94.3 (33/35)	89.7 (26/29)	13.3 (4/30)	74.3 (26/35)	79.3 (23/29)	0
生物製剤を除く 全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	87.5 (35/40)	89.2 (33/37)	7.9 (3/38)	67.5 (27/40)	70.3 (26/37)	0
	なし	100 (25/25)	88.5 (23/26)	7.7 (2/26)	76.0 (19/25)	69.2 (18/26)	0
生物製剤 ^{b)} による治療歴	あり	71.4 (10/14)	90.9 (10/11)	0	64.3 (9/14)	54.5 (6/11)	0
	なし	98.0 (50/51)	88.5 (46/52)	9.3 (5/54)	72.5 (37/51)	73.1 (38/52)	0

% (例数)、LOCF

a) PUVA、MTX、シクロスポリン、acitretin、トファシチニブ又はアプレミラスト

b) エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、alefacept、efalizumab、ウスステキヌマブ、briakinumab、セクキヌマブ、イクセキズマブ又はプロダルマブ

以上より、日本人尋常性乾癬及び PsA 患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されたと考える。

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 PsA 患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

7.R.1.2 PsA の関節症状に対する有効性について

申請者は、PsA 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 PsA 患者数は非常に限られていたことから、一定数の日本人 PsA 患者を対象とした検証的試験の実施は困難と考え、国内第Ⅲ相試験（PSO3004 試験）において、中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人 PsA 患者の関節症状に対する有効性を皮膚症状とあわせて検討することとした。

PSO3004 試験でランダム化された 192 例のうち、31 例（16.1%）が PsA と診断され、内訳は 50 mg 群 11 例、100 mg 群 10 例及びプラセボ群 10 例であった。投与 16、28 及び 52 週時の ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率、並びに圧痛関節数、腫張関節数及び疼痛 VAS のベースラインからの変化量の経時的推移はそれぞれ表 36 及び表 37 のとおりであり、評価例数は限られるものの、複数の評価項目において本剤投与による関節症状の改善傾向が示された。

表 36 投与 16 及び 52 週時の ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率の経時的推移
(PSO3004 試験、有効性解析対照集団、PsA 患者)

	50 mg群 (11例)	100 mg群 (10例)	プラセボ/50 mg群 (3例)	プラセボ/100 mg群 (4例)
ACR 20改善率				
16週	46 (5)	30 (3)	0 ^{a)}	
28週	36 (4)	40 (4)	67 (2)	0
52週	55 (6)	20 (2)	67 (2)	50 (2)
ACR 50改善率				
16週	18 (2)	30 (3)	0 ^{a)}	
28週	27 (3)	40 (4)	33 (1)	0
52週	36 (4)	20 (2)	67 (2)	50 (2)
ACR 70改善率				
16週	9 (1)	30 (3)	0 ^{a)}	
28週	18 (2)	30 (3)	33 (1)	0
52週	27 (3)	20 (2)	67 (2)	0

% (例数)、LOCF

a) 再割付前の症例数は10例

表 37 投与 16 及び 52 週時の圧痛関節数、腫張関節数及び疼痛 VAS のベースラインからの変化量の経時的推移
(PSO3004 試験、有効性解析対照集団、PsA 患者)

	50 mg群 (11例)	100 mg群 (10例)	プラセボ/50 mg群 (3例)	プラセボ/100 mg群 (4例)
圧痛関節数のベースラインからの変化量				
16週	-3.9 [-8.2, 0.3]	-3.3 [-7.0, 0.4]	1.3 [-0.2, 2.8] ^{a)}	
28週	-4.0 [-8.1, 0.1]	-4.1 [-8.3, 0.1]	-1.0 [-6.0, 4.0]	1.8 [-1.0, 4.5]
52週	-7.0 [-14.5, 0.5]	-2.9 [-6.2, 0.4]	-1.7 [-5.5, 2.1]	-1.5 [-4.3, 1.3]
腫張関節数のベースラインからの変化量				
16週	-2.3 [-4.6, 0.0]	-3.2 [-6.3, -0.1]	-1.3 [-3.8, 1.2] ^{a)}	
28週	-2.5 [-4.4, -0.7]	-3.4 [-6.5, -0.3]	-9.7 [-29.6, 10.3]	-0.3 [-1.8, 1.3]
52週	-3.2 [-5.5, -0.9]	-1.5 [-4.4, 1.4]	-12.7 [-38.2, 12.8]	-1.5 [-3.6, 0.6]
疼痛VASのベースラインからの変化量				
16週	-2.2 [-3.7, -0.6]	-1.0 [-3.7, 1.6]	0.2 [-0.8, 1.2] ^{a)}	
28週	-1.9 [-4.5, 0.7]	-1.8 [-3.5, -0.1]	-3.7 [-8.5, 1.0]	-2.0 [-8.8, 4.8]
52週	-2.0 [-4.8, 0.7]	-1.4 [-2.9, 0.2]	-6.1 [-13.4, 1.2]	-2.8 [-9.4, 3.7]

平均値 [95%信頼区間]、LOCF

a) 再割付前の症例数は10例

また、活動性 PsA 患者を対象に実施された海外第Ⅱ相試験（PSA2001 試験）において、主要評価項目である投与 24 週時の ACR 20 改善率及び副次評価項目である投与 16 及び 20 週時の ACR20 改善率は表 38 のとおりであり、本剤 100 mg 群の改善傾向が示された。

表 38 投与 16、20 及び 24 週時の ACR 20 改善率 (PSA2001 試験、FAS)

	100 mg 群 (100 例)	プラセボ群 (49 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16 週	60.0 (60)	16.3 (8)	43.6 [29.6, 57.6]
20 週	63.0 (63)	22.4 (11)	40.4 [25.4, 55.5]
24 週	58.0 (58)	18.4 (9)	39.7 [25.3, 54.1]

% (例数)、LOCF

以上より、日本人 PsA 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、以下のように考える。

本邦における PsA 患者数は極めて限られており、一定数の日本人 PsA 患者を対象とした検証的試験による有効性の検討が困難であることは理解できる。検討例数は限られているものの、PSO3004 試験における複数の評価項目で本剤投与による関節症状の改善傾向が示されたこと等を踏まえ、日本人 PsA 患者の関節症状に対する本剤の有効性は期待できる。また、製造販売後の調査等において PsA 患者の関節症状に対する本剤の有効性を引き続き検討することは重要である。

7.R.1.3 GPP 及び EP に対する有効性について

申請者は、本剤の GPP 及び EP に対する有効性について、以下のように説明している。

本邦における GPP 及び EP 患者数はいずれも非常に限られていることから、非盲検非対照試験である国内第Ⅲ相試験 (PSO3005 試験) に可能な限り症例を組み入れ、有効性及び安全性を評価する計画とした。

GPP 及び EP 患者を対象とした PSO3005 試験の主要評価項目である、投与 16 週時の CGI \leq 3 の達成患者の割合は、GPP で 7/9 例及び EP で 10/11 例であった。また、主な副次評価項目である投与 52 週時の CGI \leq 3 の達成患者の割合は、GPP で 8/8 例及び EP で 10/10 例、投与 52 週時の IGA (0 又は 1) 達成率は、GPP で 7/8 例及び EP で 8/10 例であった。加えて、GPP 患者では JDA 重症度スコア及び PASI スコアの低下、EP 患者では体表面積に占める EP 病変面積の縮小及び PASI スコアの低下が認められ、その効果は投与 52 週時まで維持された (7.2.2 参照)。

また本剤 50 mg 投与で効果が十分に得られず、本剤 100 mg への増量を行った症例は、GPP で 5/9 例及び EP で 2/11 例であり、増量例における CGI スコアの推移は表 39 のとおりであった。増量時点 (投与 20 週時) での CGI \leq 3 の達成患者の割合は、GPP で 2/5 例及び EP で 1/2 例であったが、増量後の投与 52 週時では、GPP で 4/4 例²⁸⁾ 及び EP で 2/2 例が CGI \leq 3 を達成した。いずれの病型においても本剤 100 mg への増量により、CGI スコアが改善する傾向が示唆され、臨床上問題となる安全性の懸念も示唆されなかった。

²⁸⁾ 20 週時点で 100 mg に増量した GPP 患者 5 例のうち、1 例は 28 週時に投与中止となった。

表 39 増量例における CGI スコアの推移

CGI スコア	GPP (5 例、20 週時に増量)					EP (2 例、20 週時に増量)				
	20 週時	28 週時	36 週時	44 週時	52 週時	20 週時	28 週時	36 週時	44 週時	52 週時
1 (著明改善)	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—
2 (中等度改善)	—	2	4	2	3	—	—	—	—	—
3 (軽度改善)	2	2	—	1	—	1	1	1	1	2
4 (不変)	1	—	—	—	—	—	1	—	1	—
5 (悪化)	2	1	—	—	—	1	—	1	—	—

例数

以上の試験成績を踏まえ、GPP及びEP患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

GPP 及び EP の患者数は極めて限られており、一定数の日本人 GPP 及び EP 患者対象の検証的試験による有効性の検討が困難であることは理解できる。検討例数は非常に限られているものの、PSO3005 試験における複数の評価項目で本剤投与による改善傾向が認められたこと等を踏まえ、本剤の日本人 GPP 及び EP 患者に対する一定の有効性は期待できる。また、製造販売後の調査等において GPP 及び EP に対する本剤の有効性を引き続き検討することは重要である。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、PSO3004 試験及び PSO3005 試験に加えて、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者対象の海外第Ⅲ相 2 試験 (PSO3001 及び PSO3002 試験) の併合データ (以下、「海外第Ⅲ相試験併合解析」) 等に基づき、以下のように説明している。なお、海外第Ⅲ相試験においては、投与 16 週までは、本剤 100 mg、アダリムマブ又はプラセボが投与され、プラセボ群は、16 週以降は本剤 100 mg が投与された。

PSO3004 試験及び海外第Ⅲ相試験併合解析において、プラセボとの比較可能な投与 16 週までの安全性の概要は表 40、プラセボから本剤への切替え後を含む長期投与時の安全性の概要は表 41 のとおりであった。

表 40 乾癬患者を対象とした臨床試験における安全性の概要 (投与 16 週時まで、PSO3004 試験及び海外第Ⅲ相試験併合解析)

	PSO3004 試験			海外第Ⅲ相試験併合解析		
	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	プラセボ群 (64 例)	100 mg 群 (823 例)	アダリムマブ群 (581 例)	プラセボ群 (422 例)
総観察期間 (人・年)	20	19	19	255	179	128
死亡	0	0	0	0	0	0
全有害事象	30 (46.2)	29 (46.0)	36 (56.3)	405 (49.2)	290 (49.9)	197 (46.7)
重篤な有害事象	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (3.1)	16 (1.9)	12 (2.1)	6 (1.4)
中止に至った有害事象	1 (1.5)	0	6 (9.4)	11 (1.3)	7 (1.2)	4 (0.9)
副作用	15 (23.1)	4 (6.3)	11 (17.2)	124 (15.1)	116 (20.0)	54 (12.8)

例数 (%)

表 41 乾癬患者を対象とした臨床試験における安全性の概要
(投与 52 週時まで：PSO3004 試験、投与 48 週時まで：海外第Ⅲ相試験併合解析)

	PSO3004 試験			海外第Ⅲ相試験併合解析	
	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	本剤併合群 ^{a)} (180 例)	本剤併合群 ^{b)} (1,367 例)	アダリムマブ群 ^{c)} (581 例)
総観察期間 (人・年)	63	62	161	1,022	461
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
全有害事象	57 (87.7)	54 (85.7)	153 (85.0)	880 (64.4)	413 (71.1)
重篤な有害事象	4 (6.2)	2 (3.2)	10 (5.6)	52 (3.8)	26 (4.5)
中止に至った有害事象	3 (4.6)	0 (0)	4 (2.2)	24 (1.8)	20 (3.4)
副作用	24 (36.9)	16 (25.4)	56 (31.1)	316 (23.1)	182(31.3)

例数 (%)

a) 投与 52 週時までには本剤 50 mg 又は 100 mg 投与を受けた集団 (プラセボ/50 mg 群及びプラセボ/100 mg 群については、本剤への切替後のデータのみ含む。)

b) 投与 48 週時までには本剤 100 mg 投与を受けた集団 (アダリムマブ/本剤群については本剤への切替後のデータのみ含む。)

c) 投与 48 週時までにはアダリムマブ投与を受けた集団 (アダリムマブ/本剤群については本剤へ切替後のデータは含まない。)

海外第Ⅲ相試験併合解析において、投与 16 週時まで及び投与 48 週時までには認められた主な有害事象は、表 42 及び表 43 のとおりであり、有害事象の種類や発現割合及び 100 人・年あたりの発現件数 (発現件数/総観察期間) について、投与群間での明らかな差異は認められなかった。

表 42 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (海外第Ⅲ相試験併合解析、投与 16 週時まで)

	本剤群 (823 例)	アダリムマブ群 (581 例)	プラセボ群 (422 例)
鼻咽頭炎	65 (7.9)	55 (9.5)	33 (7.8)
上気道感染	41 (5.0)	20 (3.4)	19 (4.5)
頭痛	37 (4.5)	18 (3.1)	14 (3.3)
関節痛	22 (2.7)	11 (1.9)	9 (2.1)
高血圧	20 (2.4)	11 (1.9)	8 (1.9)
注射部位紅斑	16 (1.9)	25 (4.3)	3 (0.7)
そう痒症	13 (1.6)	11 (1.9)	17 (4.0)
注射部位疼痛	7 (0.9)	12 (2.1)	4 (0.9)

例数 (%)

表 43 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（海外第Ⅲ相試験併合解析、投与 48 週時まで）

	100 mg 群 (1,221 例)	本剤併合群 (1,367 例)	アダリムマブ群 (581 例)
総観察期間（人・年）	974	1,022	461
鼻咽頭炎	239 (19.6) 32.8	262 (19.2) 33.7	117 (20.1) 36.4
上気道感染	124 (10.2) 17.2	134 (9.8) 17.4	59 (10.2) 16.9
頭痛	62 (5.1) 7.3	67 (4.9) 7.4	35 (6.0) 9.8
関節痛	50 (4.1) 6.0	53 (3.9) 6.0	27 (4.6) 6.5
高血圧	44 (3.6) 5.1	45 (3.3) 5.0	22 (3.8) 4.8
下痢	37 (3.0) 4.1	38 (2.8) 4.0	14 (2.4) 3.0
胃腸炎	31 (2.5) 3.4	34 (2.5) 3.5	13 (2.2) 3.0
注射部位紅斑	30 (2.5) 4.7	32 (2.3) 4.8	34 (5.9) 21.9
背部痛	30 (2.5) 3.8	31 (2.3) 3.7	19 (3.3) 4.3
そう痒症	30 (2.5) 3.2	31 (2.3) 3.1	18 (3.1) 4.1
気管支炎	30 (2.5) 3.5	30 (2.2) 3.3	17 (2.9) 4.6
咳嗽	27 (2.2) 3.1	29 (2.1) 3.1	18 (3.1) 3.9
副鼻腔炎	24 (2.0) 2.6	25 (1.8) 2.6	12 (2.1) 2.8
注射部位疼痛	13 (1.1) 1.7	13 (1.0) 1.7	16 (2.8) 7.8
口腔咽頭痛	13 (1.1) 1.4	13 (1.0) 1.4	12 (2.1) 3.5
乾癬	10 (0.8) 1.0	12 (0.9) 1.2	21 (3.6) 4.8
注射部位そう痒感	10 (0.8) 1.7	11 (0.8) 1.8	13 (2.2) 13.7

上段：例数 (%)

下段：100 人・年あたりの発現件数

死亡は、PSO3004 試験では認められなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析では投与 48 週時までにはアダリムマブ群 1 例（ブドウ球菌性肺炎）に認められたが、本剤群では認められなかった。

重篤な有害事象について、PSO3004 試験（投与 16 週時まで）では、50 mg 群 1.5% (1/65 例)、100 mg 群 1.6% (1/63 例)、プラセボ群 3.1% (2/64 例) に認められたが、2 例以上に認められた同一の重篤な有害事象はなかった。PSO3004 試験（投与 52 週時まで）では、50 mg 群 6.2% (4/65 例)、100 mg 群 3.2% (2/63 例)、本剤併合群 5.6% (10/180 例) で認められたが、2 例以上に認められた同一の重篤な有害事象はなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 16 週時まで）では、本剤群 1.9% (16/823 例)、アダリムマブ群 2.1% (12/581 例)、プラセボ群 1.4% (6/422 例) に認められ、本剤群で 2 例以上に認められた事象は非心臓性胸痛 0.2% (2/823 例) のみであった。海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 48 週時まで）では、本剤群 4.2% (52/1,367 例、5.9 件/100 人・年)、アダリムマブ群 4.5% (26/581 例、6.93 件/100 人・年) に認められ、本剤群において 2 例以上に認められた事象は非心臓性胸痛（本剤群 0.2% [3/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）、虫垂炎（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0.3% [2/581 例]）、蜂巣炎（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0.3% [2/581 例]）、心筋梗塞（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0.2% [1/581 例]）、半月板損傷（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）及び椎間板ヘルニア（本剤併合群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）であった。

中止に至った有害事象について、PSO3004 試験（投与 52 週時まで）では、50 mg 群 4.6% (3/65 例)、本剤併合群 2.2% (4/180 例) に認められたが（100 mg 群は認められず）、2 例以上に認められた中止に至った同一の有害事象はなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 48 週時まで）では、本剤群 1.8% (24/1,367 例、2.4 件/100 人・年)、アダリムマブ群 3.4% (20/581 例、3.9 件/100 人・年) に認められ、本剤群で 2 例以上に認められた事象は乾癬（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 1.2% [7/581 例]）、乾癬性関節症（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0.2% [1/581 例]）、前立腺癌（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）及び扁平上皮癌（本剤群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）であった。

PSO3005 試験（投与 52 週時まで）の有害事象は、GPP 10/10 例、EP 11/11 例に認められ、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、GPP 2 例、EP 1 例に認められ、中止に至った有害事象は、GPP 1 例に認められ、EP 患者では認められなかった。

機構は、本剤の薬理作用、及び乾癬患者における疾患特性等を踏まえて、主に関連性が考えられる有害事象について、重点的に検討を行った。

7.R.2.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症、重篤な感染症、結核及び B 型慢性肝炎の発現状況について、以下のよう説明している。

IL-23 及び Th17 は感染症に対する宿主の防御機構に関与していることが報告されており（日臨免疫会誌 2011; 34: 13-9）、IL-23 のシグナル伝達を阻害することで感染症のリスクが高まる可能性がある。また、乾癬患者における重篤な感染症のリスク増の可能性も報告されている（J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1135-44）。

PSO3004 試験（投与 16 週時まで）及び海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 16 週時まで）における感染症の発現状況は表 44、PSO3004 試験（投与 52 週時まで）及び海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 48 週時まで）における感染症の発現状況は表 45 のとおりであり、各投与群での発現は同程度であった。重篤な感染症のうち、PSO3004 試験で認められた事象は 100 mg 群 1 例（細菌性前立腺炎）のみであり、本剤との因果関係は否定された。海外第Ⅲ相試験併合解析において本剤群で 2 例以上に認められた事象は、虫垂炎及び蜂巣炎各 0.1% (2/1,367 例、0.20 件/100 人・年) であり、いずれも因果関係は否定された。

なお、重篤な感染症の 100 人・年あたりの発現件数は、PSO3004 試験の本剤併合群では 0.6 [95%信頼区間：0.02, 3.46]、海外第Ⅲ相試験併合解析の本剤群では 1.1 [95%信頼区間：0.54, 1.93] であり、生物製剤を用いた多施設前向き観察研究 (Psoriasis Longitudinal Assessment Registry : PSOLAR [J Drugs Dermatol 2015; 14: 706-14]) で報告されている既存の乾癬治療薬での 100 人・年あたりの発現件数率（ウステキヌマブ投与例：0.93、他の生物製剤²⁹⁾ 投与例：1.91) を踏まえると、既存の乾癬に用いる生物製剤における重篤な感染症の発現リスクを上回る傾向は認められていない。

²⁹⁾ エタネルセプト、アダリムマブ、alefacept、efalizumab 又はその他の生物製剤

表 44 PSO3004 試験及び海外第Ⅲ相試験併合解析における感染症の発現割合（投与 16 週時まで）

	PSO3004 試験			海外第Ⅲ相試験併合解析		
	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	プラセボ群 (64 例)	100 mg 群 (823 例)	アダリムマブ群 (581 例)	プラセボ群 (422 例)
総観察期間（人・年）	20	19	19	255	179	128
感染症及び寄生虫症（SOC）						
有害事象	19 (29.2)	12 (19.0)	13 (20.3)	188 (22.8)	137 (23.6)	87 (20.6)
重篤な有害事象	0	1 (1.6)	0	1 (0.1)	4 (0.7)	0
感染症及び寄生虫症（SOC）に属する主な有害事象（PT）						
鼻咽頭炎	14 (21.5)	8 (12.7)	7 (10.9)	65 (7.9)	55 (9.5)	33 (7.8)
上気道感染	1 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	41 (5.0)	20 (3.4)	19 (4.5)
咽頭炎	2 (3.1)	0	1 (1.6)	7 (0.9)	3 (0.5)	2 (0.5)

例数 (%)

表 45 PSO3004 試験（投与 52 週時まで）及び海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 48 週時まで）における感染症の発現割合

	PSO3004 試験			海外第Ⅲ相試験併合解析		
	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (63 例)	本剤併合群 (180 例)	本剤併合群 (1,367 例)	アダリムマブ群 (581 例)	プラセボ群 (422 例)
総観察期間（人・年）	63	62	161	1,022	461	129
感染症及び寄生虫症（SOC）						
有害事象	37 (56.9) 115.0	34 (54.0) 83.5	92 (51.1) 104.2	580 (42.4) 97.2	266 (45.8) 101.6	87 (20.6) 83.8
重篤な有害事象	0	1 (1.6) 1.6	1 (0.6) 0.6	10 (0.7) 1.1	9 (1.5) 2.2	0
感染症及び寄生虫症（SOC）に属する主な有害事象（PT）						
鼻咽頭炎	28 (43.1) 62.3	24 (38.1) 49.8	66 (36.7) 58.3	262 (19.2) 33.7	117 (20.1) 36.4	33 (7.8) 28.0
上気道感染	2 (3.1) 3.2	3 (4.8) 4.8	6 (3.3) 3.7	134 (9.8) 17.4	59 (10.2) 16.9	19 (4.5) 15.5
咽頭炎	7 (10.8) 12.8	3 (4.8) 4.8	11 (6.1) 7.4	24 (1.8) 2.7	11 (1.9) 2.6	2 (0.5) 1.6
インフルエンザ	3 (4.6) 4.8	1 (1.6) 1.6	9 (5.0) 5.6	19 (1.4) 2.2	7 (1.2) 1.7	1 (0.2) 0.8

上段：例数 (%)

下段：100 人・年あたりの発現件数

PSO3004 試験及び海外第Ⅲ相試験（PSO3001 及び PSO3002 試験）では活動性結核患者及びその既往を有する患者は除外され、潜在性結核患者は組入れ可とされたが潜在性結核に対する適切な治療が行われており、本剤投与が結核再燃に及ぼす影響は不明である。また、PSO3004 試験において、新たな結核発現は認められなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 48 週まで）ではアダリムマブ群 2 例に新規の結核発現が認められた。

PSO3004 試験及び海外第Ⅲ相試験（PSO3001 及び PSO3002 試験）では活動性 B 型肝炎ウイルス感染者及び B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを有する患者は除外³⁰⁾ されており、本剤投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化に与える影響は不明であるが、本剤の国内外の臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。また、PSO3004 試験で本剤が 1 回以上投与された患者 180 例において、MedDRA 高位語（HLT）「肝ウイルス性感染症」に該当する事象は認められなかった。しかしながら、本剤と類薬であるウステキヌマブ（抗 IL-23/12 抗体）の症例報告において、HBs 抗原陽性の乾癬患者 11 例に生物製剤を投与した際、抗ウイルス薬が予防投与されていない 7 例中 2 例で B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められたとの報告もあることから（Br J Dermatol 2013; 169: 1295-303）、乾癬治療に用いられる他の生物製剤と同様に注意喚起が必要と考える。

³⁰⁾ 以下のいずれかに該当する患者は除外することとされた。①B 型肝炎表面抗原が陽性、②B 型肝炎表面抗原が陰性で、B 型肝炎コア抗体（HBcAb）及び/又は表面抗体（HBsAb）が陽性の場合、HBV 検査が陽性、③HBV デオキシリボ核酸（DNA）陽性

機構は、以下のように考える。

本剤との因果関係は否定されているが、PSO3004 試験において本剤群のみに重篤な感染症の発現が認められたことに加えて、以下の点を踏まえると、乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に、結核の発現を含めて、本剤投与時の重篤な感染症等の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、感染症の早期発見等に必要な対策を製造販売業者として講ずる必要がある（7.R.6 参照）。

- ・ IL-23 及び IL-17 が誘導する Th17 から分泌される IL-17 は、シグナル伝達と感染症に対する宿主の防御機構の関与に関する報告があること（日臨免疫会誌 2011; 34: 13-9）。
- ・ 本剤投与時の重篤な感染症の発現率は、既承認の生物製剤投与時の発現率と概ね同程度であったこと。
- ・ 臨床試験において結核の潜在性病変の再活性化は認められていないものの、臨床試験では再活性化のリスクを有する患者は除外されていたこと、IL-17 シグナル経路と結核発現との関連性を示唆する報告もあること（J Immunol 2010; 184: 1295-303）を考慮すると、本剤投与時に結核を活動化させる可能性は否定できないこと。

また、製造販売後の調査等において、本剤投与時の重篤な感染症の発現状況について引き続き検討する必要がある（7.R.6 参照）。

7.R.2.2 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。

本薬は免疫抑制作用を有することから、他の免疫抑制作用を有する生物製剤と同様に、悪性腫瘍の発現頻度を上昇させる可能性がある。また、乾癬と悪性腫瘍の発現との関連性を示唆する報告もある（JAMA Dermatol 2016; 152: 282-90）。

PSO3004 試験（投与 16 週時まで）では、悪性腫瘍は 1 例（50 mg 群、直腸癌）に認められ、投与 16～52 週の間では発現は認められなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析（投与 48 週時まで）では、NMSC が 6 例（本剤 100 mg 群〔基底細胞癌 4 例、扁平上皮癌 2 例〕）、NMSC 以外の悪性腫瘍が 3 例（本剤 100 mg 群〔前立腺癌 2 例、浸潤性乳頭状乳癌 1 例〕）に認められた。本剤併合群における悪性腫瘍の 100 人・年あたりの発現率（発現例数/初回の悪性腫瘍発現までの期間の和）は、PSO3004 試験で 0.62（NMSC 0.00、NMSC 以外の悪性腫瘍 0.62）、海外第Ⅲ相併合解析で 0.88（NMSC 0.59、NMSC 以外の悪性腫瘍 0.29）であった。

国内外のプラセボ対照試験 5 試験³¹⁾ を併合した集団及び国内外臨床試験 7 試験³²⁾ を併合した集団における、NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現状況は表 46 のとおりであった。

³¹⁾ PSO2001 試験、PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3004 試験及び PSA2001 試験

³²⁾ PSO2001 試験、PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験、PSO3004 試験、PSO3005 試験及び PSA2001 試験

表 46 国内外の臨床試験における NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現状況

	国内外プラセボ対照試験 5 試験併合集団 ^{a)}				国内外臨床試験 7 試験併合集団 ^{b)}		
	50 mg 群 (65 例)	100 mg 群 (986 例)	本剤併合群 (1,258 例)	プラセボ群 (577 例)	50 mg 群 (112 例)	100 mg 群 (1,720 例)	本剤併合群 (2,078 例)
NMSC^{c)}							
総観察期間 (人・年)	63	893	1,148	181	96	1,324	1,646
有害事象	0 0.0 [0.0, 4.8]	4 (0.4) 0.5 [0.1, 1.2]	4 (0.3) 0.4 [0.1, 0.9]	0 0.0 [0.0, 1.7]	1 (0.9) 1.0 [0.0, 5.8]	7 (0.4) 0.5 [0.2, 1.1]	8 (0.4) 0.5 [0.2, 1.0]
NMSC 以外の悪性腫瘍							
総観察期間 (人・年)	62	894	1,149	181	96	1,326	1,648
有害事象	1 (1.5) 1.6 [0.0, 9.0]	3 (0.3) 0.3 [0.1, 1.0]	4 (0.3) 0.4 [0.1, 0.9]	0 0.0 [0.0, 1.7]	1 (0.9) 1.0 [0.0, 5.8]	5 (0.3) 0.4 [0.1, 0.9]	6 (0.3) 0.4 [0.1, 0.8]

上段：例数（%）、下段：100 人・年あたりの発現率 [95%信頼区間]

a) PSO2001、PSO3001、PSO3002、PSO3004 及び PSA2001 の 5 試験

b) a) の 5 試験に PSO3003 及び PSO3005 の 2 試験を加えた 7 試験

c) SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる事象

悪性腫瘍（子宮頸部上皮内癌及び NMSC を除く）に関して、SEER（Surveillance Epidemiology and End Result）データベースを用いて、年齢・性別で調整して算出した国内外プラセボ対照試験 5 試験併合集団及び国内外臨床試験 7 試験の本剤併合群における標準化罹患比（SIR） [95%信頼区間] は、国内外プラセボ対照試験 5 試験併合集団では 0.8 [0.2, 2.0]、国内外臨床試験 7 試験併合集団では 0.8 [0.3, 1.8] であり、一般集団と比較して悪性腫瘍の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

PSOLAR で報告されている、乾癬に使用される他の生物製剤での 100 人・年あたりの NMSC を除く悪性腫瘍発現率は、ウステキヌマブ投与例 0.48、その他の生物製剤投与例 0.73（J Drugs Dermatol 2015; 14: 706-14）であった。生物製剤を用いた他の臨床試験における 100 人・年あたりの NMSC を除く悪性腫瘍発現率は 0.34~0.94（Br J Dermatol 2013; 168: 844-54、J Am Acad Dermatol 2016; 75: 83-98）であったことも踏まえると、表 46 に示した本剤投与時の悪性腫瘍の発現率は、既存の乾癬の生物製剤で報告されている発現率と同程度であった。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序を踏まえると、免疫抑制作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、乾癬に対する他の生物製剤と同様に、添付文書等で悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起するとともに、製造販売後の調査等において、長期投与時を含めた悪性腫瘍の発現状況について引き続き検討する必要がある（7.R.6 参照）。

7.R.2.3 心血管イベント

申請者は、本剤投与時の心血管イベントの発現状況について、以下のように説明している。

乾癬患者では心筋梗塞、脳卒中等の心血管イベントの発現リスクが高いことが報告されている（J Invest Dermatol 2013; 133: 2340-6）。

PSO3004 試験において、投与 52 週時までの SOC「心臓障害」の発現割合は、50 mg 群 1.5%（1/65 例、狭心症 1 例）、100 mg 群 6.3%（4/63 例 [心拡大、左室肥大/僧帽弁閉鎖不全症、動悸及び心室性期外収縮各 1 例]）、プラセボ/50 mg 群 7.7%（2/26 例 [心房細動/うっ血性心不全及び頻脈各 1 例]）、プラセボ群 1.6%（1/64 例、房室ブロック）であった。MACE³³⁾ に該当する有害事象は、投与 16 週時までは認められず、投与 16~52 週の間、50 mg 群で脳梗塞が 1 例認められたが、本剤との因果関係はなし

³³⁾ 心血管系疾患による死亡、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中

と判断された。海外第Ⅲ相試験併合解析における心血管イベント³⁴⁾の発現状況は表 47 のとおりであり、総曝露期間で調節した 100 人・年あたりの発現件数は、本剤投与群とアダリムマブ群で同程度であった。

投与 48 週時までに本剤群で 4 例（非致死性の心筋梗塞、4 例）に MACE が認められた。いずれの症例も 3 つ以上の心血管リスク因子を有していた。

表 47 海外第Ⅲ相試験併合解析における心血管イベントの発現状況

	投与 16 週時まで			投与 48 週時まで	
	本剤群 (823 例)	アダリムマブ群 (581 例)	プラセボ群 (422 例)	本剤併合群 (1,367 例)	アダリムマブ群 (581 例)
総観察期間 (人・年)	255	179	128	1,022	461
心血管イベント ^{a)}	3 (0.4) 1.2 [0.2, 3.4]	3 (0.5) 1.7 [0.3, 4.9]	0 0.0 [0.0, 2.3]	8 (0.6) 0.8 [0.3, 1.5]	6 (1.0) 1.5 [0.6, 3.1]
MACE ^{b)}	1 (0.1) 0.4 [0.0, 2.2]	2 (0.3) 1.1 [0.1, 4.0]	0 0.0 [0.0, 2.3]	4 (0.3) 0.4 [0.1, 1.0]	2 (0.3) 0.4 [0.1, 1.6]

上段：例数 (%)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [95%信頼区間]

a) 心血管系疾患による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、不安定狭心症による入院、一過性脳虚血性発作、静脈血栓塞栓、末梢動脈塞栓、冠動脈再建、心不全、介入を要する不整脈、心血管性失神及び入院に至る重症/進行性高血圧

b) 心血管系疾患による死亡、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中

海外第Ⅲ相併合解析の本剤群における、100 人・年あたりの MACE の発現件数は 0.41 であり、PSOLAR で報告されている 100 人・年あたりの MACE 発現件数はウステキヌマブ投与例で 0.32、その他の生物製剤投与例で 0.28 (J Drugs Dermatol 2015; 14: 706-14) であった。生物製剤を用いた他の臨床試験における 100 人・年あたりの MACE 発現件数は 0.47 又は 0.42 (Br J Dermatol 2013; 168: 844-54, J Am Acad Dermatol 2016; 75: 83-98) であったことも踏まえると、本剤投与時の MACE の発現率は、既存の乾癬の生物製剤で報告されている発現率と同程度であった。

機構は、以下のように考える。

本剤投与と心血管イベントの発現状況に明らかな関連は示唆されていないが、本剤投与時の心血管イベントの発現状況については、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4 注射部位反応、アナフィラキシー及び血清病様反応

申請者は、本剤投与時の注射部位反応、アナフィラキシー反応及び血清病様反応の発現状況について、以下のように説明している。

他の生物製剤では、注射部位反応、アナフィラキシー反応及び血清病様反応が報告されている。

PSO3004 試験（投与 16 週時まで、及び投与 52 週時まで）における注射部位反応の発現状況は表 48 のとおりであり、各投与群での発現は同程度であった。また、重篤な注射部位反応、注射部位反応による治験薬の投与中止は認められなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析においても、重篤な注射部位反応、注射部位反応による治験薬の投与中止は認められなかった。

PSO3004 試験において、注射部位反応は ADA 陽性 13 例中 5 例（50 mg 群 2 例、100 mg 群 2 例、プラセボ/100 mg 群 1 例）、ADA 陰性 167 例中 7 例（50 mg 群 4 例、100 mg 群 2 例、プラセボ/100 mg 群 1 例）に認められた。限られた ADA 陽性例の結果から、明確な結論を得ることは困難であるものの、ADA の発現と注射部位反応との明らかな関連は示唆されなかった。

³⁴⁾ 心血管系疾患による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、不安定狭心症による入院、一過性脳虚血性発作、静脈血栓塞栓、末梢動脈塞栓、冠動脈再建、心不全、介入を要する不整脈、心血管性失神及び入院に至る重症/進行性高血圧

表 48 PSO3004 試験における注射部位反応の発現割合

	投与 16 週時まで			投与 52 週時まで		
	50 mg群 (65 例)	100 mg群 (63 例)	プラセボ群 (64 例)	50 mg群 (65 例)	100 mg群 (63 例)	本剤併合群 (180 例)
総観察期間 (人・年)	20	19	19	63	62	161
注射部位反応 ^{a)}	1 (1.5)	0	1 (1.6)	6 (9.2)	4 (6.3)	12 (6.7)
主な有害事象 (PT)						
注射部位紅斑	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	4 (6.3)	7 (3.9)
注射部位蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)
注射部位硬結	0	0	0	3 (4.6)	2 (3.2)	5 (2.8)

例数 (%)

a) 医師が注射部位反応と判断した事象

アナフィラキシー反応及び血清病様反応は、PSO3004 試験（投与 52 週時まで）では認められず、海外第Ⅲ相試験併合解析ではアダリムマブ群 1 例（蜂刺傷によるアナフィラキシー反応）のみに認められた。

機構は以下のように考える。

本剤投与により注射部位反応が認められていること、また、本剤は生物製剤であることも踏まえ、注射部位反応、アナフィラキシー反応及び血清病様反応の発現状況について、製造販売後も引き続き検討する必要がある。

7.R.2.5 精神神経系事象

申請者は、本剤投与時のうつ病、自殺／自傷行為の発現状況について、以下のように説明している。

多くの乾癬患者は、うつ病、自殺念慮及び自傷行為等の精神疾患を合併していることが報告されている（Dermatol Res Pract 2015; 2015: 409637、Clin Dermatol 2013; 31: 47-56）。

PSO3004 試験において、投与 52 週までに MedDRA SMQ の「うつ病および自殺/自傷」に該当する自殺関連事象は認められなかった。海外第Ⅲ相併合解析の 48 週までに認められた MedDRA SMQ の「うつ病および自殺/自傷」に該当する自殺関連事象は、うつ病（本剤併合群 0.1% [2/1,367 例]、アダリムマブ群 0.5% [3/581 例]）、自殺企図（本剤併合群 0%、アダリムマブ群 0.3% [2/581 例]）、大うつ病（本剤併合群 0%、アダリムマブ群 0.2% [1/581 例]）、抑うつ気分（本剤併合群 0.1% [1/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）及び自殺念慮（本剤併合群 0.1% [1/1,367 例]、アダリムマブ群 0%）であった。

海外第Ⅲ相併合解析（投与 16 週時まで）における C-CASA（Columbia classification algorithm of suicide assessment）分類³⁵⁾（Am J Psychiatry 2007; 164: 1035-43）に基づく自殺関連事象（自殺既遂、自殺企図、自殺実行の準備行動、自殺念慮）は、自殺企図がアダリムマブ群 0.2%（1/581 例、0.56 件/100 人・年）に認められ、本剤群及びプラセボ群には認められなかった。投与 48 週時までの C-CASA 分類に基づく自殺関連事象は、自殺念慮が本剤群 0.1%（1/1,221 例、0.10 件/100 人・年）、自殺企図がアダリムマブ群 0.3%（2/581 例、0.43 件/100 人・年）に認められた。本剤群で認められた自殺念慮は因果関係が否定されなかったが、患者はうつ病及び自殺念慮の既往があった。なお、一般的な米国人集団を対象とした疫学調査では、自殺念慮及び自殺企図の 100 人・年あたりの発現件数（推定値）は、それぞれ 0.42 及び 0.15 であった（Psychol Med 2001; 31: 1181-91）。

³⁵⁾ 自殺傾向を示す全事象の分類法。以下の 3 種、8 つのカテゴリーに分類される。自殺事象（自殺既遂、自殺企図、自殺実行の準備行動、自殺念慮）、非自殺自傷（自殺意思のない自傷行動、その他の偶発的な自傷行動）、不確定又は可能性がある自殺事象（自殺意思が不明は自傷行動、情報不足）

機構は、以下のように考える。

乾癬患者ではうつ病等の精神疾患の合併例が多いとの報告（*Dermatol Res Pract* 2015; 2015: 409637、*Clin Dermatol* 2013; 31: 47-56）があることに加え、うつ病及び自殺念慮の既往があったものの、本剤群において因果関係の否定されない自殺念慮が1例認められていることも踏まえ、本剤がうつ病や自殺関連事象の発現に及ぼす影響について、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

7.R.2.6 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について、以下のように説明している。

IL-23 は IL-17 産生 T 細胞の増殖と維持に関与しており（*J Immunol* 2007; 179: 8274-9）、IL-17 は好中球特異的に作用するケモカイン等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）。また、IL-17 のシグナル伝達を阻害する既存の生物製剤の臨床試験では、好中球減少症が報告されている（*N Engl J Med* 2014; 371: 326-38）。

PSO3004 試験において認められた好中球数減少関連事象³⁶⁾の発現割合は、本剤併合群で好中球数減少 1.1% (2/180 例)、好中球減少症 0.6% (1/180 例) 及び白血球減少症 0.6% (1/180 例) であったが、CTCAE (Ver.4.0) Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。好中球数及び白血球数の各評価時期の平均値は各投与群（50 mg 群、100 mg 群及びプラセボ群）で概ね同程度であり、臨床的に重要となるベースラインからの変化は認められなかった。海外第Ⅲ相試験併合解析の本剤併合群で認められた好中球数減少関連事象の発現割合は、白血球減少症 0.4% (5/1,367 例)、白血球数減少 0.2% (3/1,367 例)、好中球減少症 0.1% (2/1,367 例) 及び好中球数減少 0.1% (2/1,367 例) であり、本剤群 1 例で CTCAE Grade 3 の好中球数減少が認められ、7 日後に回復した。白血球数減少及び好中球数減少の発生頻度は本剤群とプラセボ群で同程度であり、また、感染症の発現リスクを増加させる所見は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった。既存の生物製剤の臨床試験成績では好中球減少症は 0.2～0.7%、好中球数減少は 0～0.3%で認められており、海外第Ⅲ相併合解析（好中球減少症 0.1%、好中球数減少 0.1%）における発現率と同程度であった。

機構は、本剤投与に伴い好中球数減少の発現リスク増加を示唆する結果は得られていないが、IL-17 の生理作用を踏まえ、本剤投与時の好中球数減少と関連する副作用の発現に関して、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要と考える。

以上の 7.R.2.1～6 における検討を含め、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び本剤の薬理作用や特性等を踏まえると、乾癬患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、認められた有害事象は管理可能と考える。しかしながら、臨床試験において重篤な感染症を含む重篤事象も認められており、長期間にわたり IL-23 のシグナル伝達を抑制することによる感染症等の発現リスクは現時点では明確ではないことから、製造販売後調査等において本剤長期投与時の安全性情報を引き続き収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

³⁶⁾ SMQ「造血障害による血球減少症」に該当する有害事象のうち、好中球減少症に関連する有害事象

7.R.3 用法・用量について

申請者は、PSO3004試験及びPSO3005試験の結果から、申請用法・用量について、以下のように説明している。

PSO3004 試験の主要評価項目である投与 16 週時の PASI 90 達成率は、本剤 50 mg 群と 100 mg 群ではほぼ同様であり（7.2.1 参照）、また、PASI 90 及び IGA（0 又は 1）達成率の投与 52 週時までの推移も本剤 50 mg 群と 100 mg 群で概ね同様の傾向を示した（7.R.1.1 参照）。一方、PASI 100 達成率及び IGA（0）達成率の経時的推移は表 49 のとおりであり、投与 52 週時には、PASI 100 達成率及び IGA（0）達成率に関して、100 mg 群で 50 mg 群を上回る傾向が示された。また、爪及び頭皮の乾癬における有効性についても、100 mg 群で 50 mg 群をわずかに上回る傾向が示唆された（表 34 参照）。さらに、安全性プロファイルについて、PSO3004 試験及び PSO3005 試験における有害事象の発現割合は用量間で大きな違いは認められず、用量依存的な安全性の懸念は示唆されなかった。

表 49 PASI 100 達成率の投与 52 週時までの推移（PSO3004 試験）

	50 mg群 (65例)	100 mg群 (63例)
PASI 100達成率		
16週	32.3 (21)	27.0 (17)
28週	44.6 (29)	38.1 (24)
36週	36.9 (24)	42.9 (27)
44週	38.5 (25)	44.4 (28)
52週	38.5 (25)	47.6 (30)
IGA（0）達成率		
16週	44.6 (29)	44.4 (28)
28週	53.8 (35)	49.2 (31)
36週	44.6 (29)	55.6 (35)
44週	55.4 (36)	52.4 (33)
52週	53.8 (35)	58.7 (37)

%（例数）

その他、海外で実施されたプラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験³⁷⁾において、アダリムマブを上回る傾向も示唆されている（本剤 100 mg 群とアダリムマブ群の PASI 90 達成率の群間差は 24.1 [17.3, 30.9]、IGA（0 又は 1）達成率の群間差は 19.3 [13.3, 25.3]）。

近年、乾癬の病態理解の進展及び新たな治療薬の上市に伴い、乾癬の治療目標として皮膚症状の完全寛解が求められつつあり、皮膚症状の完全寛解に相当する PASI 100 及び IGA 0 を達成することは臨床的意義が高い（J Am Acad Dermatol 2016; 75: 77-82）ことを踏まえると、本剤の申請用法・用量は、1 回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔投与とすることが適切と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり、1 回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔の投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

³⁷⁾ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（PSO3001）。二重盲検期（投与 48 週まで）及び継続投与期（投与 160 週まで）から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 100 mg 又はプラセボを 0、4 週、以降 8 週間隔で、若しくはアダリムマブを 0 週に 80 mg、1 週後 40 mg、以降 40 mg を 2 週間隔で皮下投与することとした。プラセボ群は投与 16 週時に本剤 100 mg 投与とされ、16、20 週、以降 8 週間隔で皮下投与することとされた。主要評価項目は投与 16 週時の IGA（0 又は 1）達成率及び PASI 90 達成率の co-primary とされた。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討から、本剤の尋常性乾癬、PsA、GPP 及び EP 患者に対する有効性及び安全性が確認され、これらの患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と考え、本剤の効能・効果を申請のとおり「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判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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。

本邦で乾癬に対して使用可能な生物製剤の公表されている臨床試験成績（抗 TNF- α 抗体：インフリキシマブ（J Dermatol Sci 2010; 59: 40-9）及びアダリムマブ（J Dermatol 2010; 37: 299-310）、抗 IL-12/23p40 抗体：ウステキヌマブ（J Dermatol 2012; 39: 242-52）、抗 IL-17A 抗体：セクキヌマブ（N Engl J Med 2014; 371: 326-38）及びイクセキズマブ（N Engl J Med 2016; 375: 345-56）、並びに抗 IL-17R 抗体：ブロダルマブ（N Engl J Med 2015; 373: 1318-28））は、本剤の PSO3004 試験及び PSO3005 試験の成績と著しい違いは認められず、本剤は既承認の生物製剤と同様に、乾癬治療の新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は乾癬に対して使用される既承認の生物製剤と同様の位置付けの薬剤となるものと考え、製造販売後の調査等を踏まえて、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する。

7.R.5.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存療法との併用時の安全性について、以下のように説明している。

既存療法との併用は、PsA を対象とした海外第Ⅱ相試験（PSA2001 試験）では MTX 及び経口ステロイドが、GPP 及び EP を対象とした国内第Ⅲ相試験（PSO3005 試験）では MTX 及びエトレチナートの併用が可能であった。他の国内外の乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（PSO3001、PSO3002 及び PSO3004 試験）では、外用療法、光線療法及び免疫抑制作用を有する全身療法との併用は禁止であり、既存療法との併用に関する臨床試験成績は限られている。

PSA2001 試験における投与 24 週時までの有害事象の発現率は、MTX 併用本剤群 38.3%（18/47 例）、MTX 併用プラセボ群 31.6%（6/19 例）及び MTX 非併用本剤群 34.0%（18/53 例）であった。注目すべき有害事象である感染症は、MTX 併用本剤群 12.8%（6/47 例）、MTX 併用プラセボ群 26.3%（5/19 例）及び MTX 非併用本剤群 20.8%（11/53 例）に認められたが、重篤な感染症の発現は認められず、MTX と本剤の併用により、感染症を含む有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

PSO3005 試験における MTX 併用例は 3/21 例、エトレチナート併用例は 6/21 例であった。感染症は MTX 併用 3 例中 2 例、エトレチナート併用 6 例中 3 例、非併用 12 例中 9 例にそれぞれ認められ、併用による感染症リスクの増加は認められなかった。重篤な感染症の発現は認められなかった。

以上のとおり、本剤を既存療法と併用した際の安全性上の懸念を示唆する臨床試験成績はないものの、検討例数が限られているため明確な結論を出すことは困難である。本剤と免疫抑制作用を有する全身療

法との併用において、免疫抑制作用の増強による感染症や悪性腫瘍の発現リスク上昇の可能性が否定できず、また本剤と光線療法との併用において、皮膚癌の発現リスク上昇の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、本剤と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行う予定である。また、他の生物製剤と併用した場合の安全性は確立していないことから、添付文書等において、他の生物製剤との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は了承でき、他の乾癬に対する生物製剤と同様に、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。また、他の生物製剤との併用を避ける旨を添付文書等で注意喚起することが適切である。製造販売後の調査等において、本剤と他の乾癬治療との併用時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を臨床現場に適宜情報提供する必要がある。

7.R.6 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の長期投与時も含めた安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査実施等を予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.2の項における検討のとおり、臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験において重篤な事象（重篤な感染症等）も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり IL-23 シグナル伝達経路を抑制することによる感染症、悪性腫瘍等の発現リスクは明らかではない。したがって、既承認の生物製剤と同様、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査等を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握するとともに、本剤投与時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。

また、本剤の十分な知識と、乾癬の治療に精通した医師のもとで使用されること、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る。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

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（CTD 5.3.5.1.3、CTD 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に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 一部の被験者が選択基準（結核スクリーニング基準）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- 治験実施計画書からの逸脱（選択基準に係る規定（血小板数）の確認不備）

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、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、膿疱性乾癬及び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考える。本剤は乾癬における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、乾癬に対して使用される他の生物製剤と同様の安全対策を講じることが必要であり、製造販売後の調査等において、主に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を、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR 20、50 又は 70 改善率	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数がベースラインから 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、①被験者による VAS を用いた疼痛評価、②被験者による VAS を用いた全般評価、③医師による VAS を用いた全般評価、④日常生活動作の評価 (HAQ-DI: RA 特有の健康評価に関する質問票)、⑤CRP のうち 3 項目以上がベースラインから 20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合
CGI スコア	臨床全般印象度: 医師からみた被験者の状態の変化を、1 (著明改善)、2 (中等度改善)、3 (軽度改善)、4 (不変) 及び 5 (悪化) の 5 段階で評価したスコア
CGI ≤3 達成率	CGI スコアが 1、2 又は 3 である被験者の割合
DLQI スコア	10 項目の質問から構成される、被験者の QOL に対する疾患の影響を評価するための皮膚疾患に特異的な QOL 評価基準
IGA スコア	医師による全般的な重症度の評価。PGA スコアの 4 (重度) 及び 5 (最重度) を纏めて 4 (重度) とし、0 (なし)、1 (軽微)、2 (軽度)、3 (中等度) 又は 4 (重度) の 5 段階で評価した平均値
IGA (0 又は 1) 達成率	IGA スコアが 0 又は 1 である被験者の割合
JDA 重症度指標	皮膚症状の評価 (紅斑、膿疱、浮腫の各症状を 3: 高度、2: 中等度、1: 軽度、0: なしでスコア化した合計点) と、全身性炎症に伴う検査所見の評価 (発熱、白血球数、血清 CRP 値、血清アルブミン値を各 0~2 点でスコア化した合計点) の合計値 (最大値 17 点)
NAPSI スコア	爪乾癬の面積及び重症度指標。最も重症度の高い爪を対象とし、四分分割して爪母乾癬 (点状陥凹、爪甲白濁、半月の紅色点及び爪板の崩壊) 及び爪床乾癬 (爪甲剥離、線状出血、油滴変色及び爪床角質増殖) の 2 項目を、それぞれ 0 (病変なし)、1 (爪の 1/4 に存在)、2 (爪の 2/4 に存在)、3 (爪の 3/4 に存在) 又は 4 (爪の全体に存在) の 4 段階で評価した合計値 (最大値 8 点)
PASI スコア	全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を、0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度) 又は 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病変面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じたスコア (最大値 72.0)
PASI 75、90、100 達成率	PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上又は 100%減少した被験者の割合
PGA スコア	医師による全般的な重症度の評価。皮膚全体の浸潤・肥厚、紅斑及び鱗屑を、0 (なし)、1 (軽微)、2 (軽度)、3 (中等度)、4 (高度) 又は 5 (極めて高度) の 6 段階で評価した平均値
PGA (0 又は 1) 達成率	PGA スコアが 0 又は 1 である被験者の割合
ss-IGA スコア	医師による頭皮の全般的評価。頭部の皮疹の紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の臨床的徴候の 3 項目を、それぞれ病変なし (0)、軽微な病変 (1)、軽度の病変 (2)、中等度の病変 (3) 又は高度の病変 (4) の 4 段階で評価した合計値 (最大値 12 点)
ss-IGA (0 又は 1) 達成率	ss-IGA スコアが 0 又は 1 である被験者の割合

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 9 日

申請品目

[販 売 名] トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] グセルクマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、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るとともに、以下の意見が出された。

- 日本人乾癬患者における本剤 100 mg の有効性は認められ、50 mg と 100 mg の安全性プロファイルに用量依存性は認められないことは理解できる。しかしながら、本剤 50 mg の有効性も期待できることから、治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤 50 mg 製剤の開発も含め、日本人乾癬患者での用量調節の必要性を、引き続き検討するよう申請者に指示し、申請者は、製造販売後に得られる情報等も考慮し、検討していくと述べた。

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、専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤の作用機序及び免疫抑制作用を有する類薬の安全性プロファイルを踏まえると、免疫抑制作用を有する既承認の生物製剤と同様の安全対策を講じる必要がある。また、長期投与時の悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況や、心血管イベントの発現の可能性についても、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要がある。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 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50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51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、これらの事項を検討可能な製造販売後調査等の実施を申請者に指示した。

表50 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
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 免疫原性 心血管系事象 好中球数減少 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

表51 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
<ul style="list-style-type: none"> 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^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 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、PSO3004試験(継続中)及びPSO3005試験(継続中)をそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

申請者は、以下のとおり説明した。

表52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1年間、目標例数を400例とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症及び悪性腫瘍を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、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を可能な限り追跡調査し、本剤長期投与時の安全性等について更に検討する。

表52 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長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
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
観察期間	52週間(観察期間終了後、2年間の追跡調査を実施)
予定症例数	400例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目: 重篤な感染症、悪性腫瘍 患者背景(体重、年齢、乾癬の病型、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等) 乾癬に対する前治療歴(生物製剤の使用歴含む) 併用薬剤/併用療法 本剤の投与状況 有害事象 有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報について医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 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、承認申請された用法・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、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法・用量]

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100 mgを初回、4週後、以降8週間隔で
皮下投与する。

~~初回投与及びその4週後に投与し、以降8週間隔で投与する。~~

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CGI	Clinical global impression	医師の臨床上的評価
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL、CL/F	—	全身クリアランス、見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C反応性たん白質
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚疾患特異的 QOL 尺度
DMARD	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
EEPCB	Extended end of production cell bank	製造終了時の細胞齢を超えて培養されたセル・バンク
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
Fab	Fragment antigen binding	抗原結合領域
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc γ receptor	Fcγ 受容体
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor	顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFNγ	Interferon γ	インターフェロンγ
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般的評価
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL-12Rβ1	IL-12 receptor β-1	インターロイキン-12β-1 受容体
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-23R	Interleukin-23 receptor	インターロイキン-23 受容体
IP-10	Interferon γ inducible protein 10	インターフェロンγ誘導性タンパク質 10
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
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
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAPSI	Nail psoriasis area and severity index	爪乾癬の面積及び重症度指標
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積及び重症度指数
PGA	Physician's global assessment	医師による全般的評価
PsA	Psoriatic arthritis	関節症性乾癬
PSOLAR	Psoriasis longitudinal assessment registry	—

略語	英語	日本語
PSRE	Potentially suicide-related events	—
PT	Preferred term	基本語
PUVA	Psoralen, ultraviolet A light therapy	ソラレン＋長波長紫外線療法
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
QxW	Once every x weeks	X 週間隔投与
SEER	National Institutes of Health Surveillance, epidemiology, and end results	—
SMQ	Standard MedDRA query	標準検索式
ss-IGA	Scalp specific investigator's global assessment	医師による頭皮の全般的評価
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達兼転写活性化因子 3
Th17	Helper T cell 17	ヘルパーT細胞 17
t_{max}	—	最高血清中濃度到達時間
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
$t_{1/2}$	—	消失半減期
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
V_d , V_d/F	—	最終相における分布容積、最終相における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アダリムマブ	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
イクセキズマブ	—	イクセキズマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	—	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
ウステキヌマブ	—	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
セクキヌマブ	—	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
ブロダルマブ	—	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ
本薬	—	グセルクマブ（遺伝子組換え）