

審査報告書

平成 30 年 10 月 12 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 30 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（4）新効能医薬品
[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掌蹠膿疱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、既承認効能と同様に、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。

[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、掌蹠膿疱症

（下線部追加）

[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。

（変更なし）

[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 9 月 4 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 30 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、掌蹠膿疱症
(下線部追加)

[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、1 回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。
(変更なし)

[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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	3
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.....	4
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.....	15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	16
10. その他.....	16

[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免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である。本剤は 2018 年 3 月に「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」の効能・効果で承認されている。

掌蹠膿疱症（PPP）は、無菌性膿疱が手掌足蹠に多発して紅斑、水疱、鱗屑、角化等を繰り返す慢性再発性の疾患であり、膿疱性乾癬と症状や組織学的所見が類似しており、欧米では膿疱性乾癬の限局型と分類されることもある¹⁾。国内での PPP の患者数は約 13 万人と推定されている（BMJ Open 2015; 5: e006450）。PPP ではさらに掌蹠外皮疹や爪の変形を伴うことがあり、重要な合併症として、PPP 患者の約 10% に骨関節症（掌蹠膿疱症性骨関節炎 [PAO]）も認められる。PPP の病因として、喫煙、病巣感染、金属アレルギー、遺伝的背景等の関与が考えられているが、詳細は明らかになっていない。

PPP の治療においては、第一に副腎皮質ステロイド剤、活性型ビタミン D₃ 誘導体制剤の外用療法が行われ、十分にコントロールできない場合に光線療法やエトレチナート等の内服療法が行われている。併せて、病巣感染が疑われる場合には扁桃摘出術や菌性病巣治療、歯科金属アレルギーが疑われる場合には歯科金属の除去、喫煙者には禁煙指導を行うことも重要であると考えられている（Visual Dermatol 2012; 11: 1052-4、Mod Physician 2015; 35: 552、医事新報 2016; 4797: 57-8）。

PPP の病変部においては、IL-17 等の発現が上昇していることが報告されており（Br J Dermatol 2010; 163: 572-9、Exp Dermatol 2011; 20: 845-7 等）、本剤の IL-23 阻害作用により、IL-23 シグナル伝達経路の下流にあるヘルパー T 細胞 17 の分化、増殖及びその維持を制御することで治療効果を示すことが期待され、既存治療で効果不十分な PPP 患者に対する本剤の開発が進められた。

本邦では、本剤の PPP に対する臨床開発が 2013 年 5 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。なお、2018 年 7 月現在、米国、カナダ、欧州等 10 以上の国及び地域において尋常性乾癬の適応で承認されているが、海外において本剤の PPP に対する開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな資料は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 本邦では膿疱性乾癬は一般に汎発型を指す

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度及び血清中 ADA は電気化学発光免疫測定法（濃度の定量下限：10.00 ng/mL、ADA の検出感度：3.1 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、PPP 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CNT01959PPP2001 試験〔CTD 5.3.5.1.1〕）及び国内第Ⅲ相試験（CNT01959PPP3001 試験〔CTD 5.3.5.1.2-1 及び CTD 5.3.5.1.2-2〕）等の成績が提出された。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±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。

6.2.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：CNT01959PPP2001 試験〔以下、「2001 試験」〕〔2013 年 5 月～2014 年 9 月〕）

PPP 患者に本薬（凍結乾燥製剤²⁾）200 mg を 0 及び 4 週に皮下投与したときの血清中本薬濃度推移は表 1 のとおりであった。ADA は認められなかった。

表 1 本薬 200 mg を 0 及び 4 週に皮下投与したときの血清中本薬濃度推移

	1 週後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後
評価例数 (例)	25	25	24	24	24	24	24	23	23
濃度 (µg/mL)	15.2 ± 5.81	11.6 ± 4.20	6.21 ± 2.44	15.6 ± 4.64	8.52 ± 3.31	2.66 ± 1.40	0.923 ± 0.683	0.391 ± 0.331	0.149 ± 0.145

濃度：平均値±標準偏差

6.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び CTD 5.3.5.1.2-2：CNT01959PPP3001 試験〔以下、「3001 試験」〕〔2015 年 12 月～ 年 月データカットオフ、投与 52 週までのデータ〕）

PPP 患者に本剤 100 又は 200 mg を 0、4 週、以降 8 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移は表 2 のとおりであった。ADA は 200 mg 群 1 例、プラセボ/100 mg 群 2 例、プラセボ/200 mg 群 1 例に認められたが、いずれの患者においても中和抗体は認められなかった。ADA 陽性患者の血清中本薬濃度は、ADA 陰性患者集団と比較して低い傾向が認められたものの、ADA 陰性患者集団の範囲内であった³⁾。また、ADA 陽性患者 4 例のうち 1 例に注射部位反応（注射部位紅斑）が認められたが、非重篤であり、転帰は回復であった。

²⁾ 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CNT01959NAP1001 試験）において、市販製剤と曝露量が同程度であることが示されている（平成 30 年 2 月 13 日付けトテムフィア皮下注 100 mg シリンジ審査報告書参照）。

³⁾ 本剤 200 mg 群の 4 週後の血清中本薬濃度の範囲は ADA 陰性患者集団で 2.66～18.4 µg/mL であったのに対し、ADA 陽性患者では 6.35 µg/mL であった（以降、当該 ADA 陽性患者は試験参加を中止）。また、プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/200 mg 群の 20～52 週後の血清中本薬濃度の範囲は ADA 陰性患者集団でそれぞれ 0.229～12.2 µg/mL 及び 0.0231～17.2 µg/mL に対し、ADA 陽性患者でそれぞれ 0.927～3.29 µg/mL 及び 0.263～4.78 µg/mL であった。

表2 本剤をPPP患者に反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移

		4週後	12週後	20週後	28週後	36週後	44週後	52週後
100 mg 群	評価例数 (例)	54	53	51	50	49	47	45
	濃度 (µg/mL)	3.04 ± 1.22	1.30 ± 0.792	1.04 ± 0.687	1.02 ± 0.719	1.19 ± 0.872	1.14 ± 0.784	1.08 ± 0.743
200 mg 群	評価例数 (例)	51	50	48	48	46	45	44
	濃度 (µg/mL)	6.87 ± 2.92	3.04 ± 2.18	2.56 ± 1.82	2.76 ± 1.83	2.71 ± 1.92	2.85 ± 1.86	2.76 ± 1.96
プラセボ /100 mg 群 ^{a)}	評価例数 (例)	/		24	24	22	21	21
	濃度 (µg/mL)			3.53 ± 1.24	1.67 ± 0.947	1.47 ± 0.803	1.50 ± 0.995	1.41 ± 0.801
プラセボ /200 mg 群 ^{a)}	評価例数 (例)			26	26	26	26	24
	濃度 (µg/mL)			5.37 ± 2.19	2.54 ± 1.73	2.05 ± 1.17	2.15 ± 1.43	2.10 ± 1.10

濃度：平均値±標準偏差

a) 0、4及び12週にプラセボを投与後、16、20週、以降8週間隔で本剤100 mg又は200 mgを投与。

6.R 機構における審査の概略

機構は、乾癬患者と比較しPPP患者において本薬の曝露量が高くなる傾向は示されておらず（平成30年2月13日付けトレムフィア皮下注100 mg シリンジ審査報告書）、臨床薬理の観点からPPP患者で新たな懸念は示されていないと判断した。

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、表3に示す2試験の成績が提出された。

表3 提出された評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	2001試験	II	PPP患者	①25 ②24	①本薬200 mgを0及び4週に投与 ②プラセボ	有効性 安全性
国内	3001試験	III	PPP患者	①52 ②54 ③53	①本剤200 mgを0、4週、以降8週間隔で投与 ②本剤100 mgを0、4週、以降8週間隔で投与 ③プラセボ ^{a)}	有効性 安全性

a) 0、4及び12週にプラセボを投与後、16、20週、以降8週間隔で本剤100 mg又は200 mgを投与。

7.1 第II相試験

7.1.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.1.1：2001試験〔2013年5月～2014年9月〕）

既存治療で効果不十分⁴⁾なPPP患者（目標例数50例〔各群25例〕）を対象に、本薬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。

用法・用量は、本薬200 mg又はプラセボを0及び4週に皮下投与することとされ、初回投与24週間までの観察期間が設けられた。

無作為化された49例全例（本薬群25例、プラセボ群24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。中止例は本薬群8.0%（2/25例）、プラセボ群25.0%（6/24例）に認められ、主な中止理由は同意の撤回（プラセボ群16.7%〔4/24例〕）及び原発性疾患治療のための併用禁止薬投与（プラセボ群8.3%〔2/24例〕）であった。

有効性について、主要評価項目である初回投与16週後のPPSI合計スコア（定義は「10. その他」の項参照）のベースラインからの変化量は表4のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

⁴⁾ 主な選択基準：①PPSI合計スコアが7以上、②以前にTCS又はビタミンD₃誘導体製剤による外用療法、光線療法若しくはエトレチナート内服による全身療法に対して効果不十分、をいずれも満たす患者。

表4 初回投与16週後のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	本薬群 (25例)	プラセボ群 (24例)
ベースライン時のPPSI合計スコア	8.9±1.7	9.8±1.5
初回投与16週後のPPSI合計スコア	5.6±3.1	8.0±2.5
変化量	-3.3±2.4	-1.8±2.1
群間差 [95% CI] ^{a)}	-1.5 [-2.9, -0.2]	
p値	0.030	

LOCF、平均値±標準偏差

a) ベースライン時のPPSI合計スコアを共変量とした共分散分析モデル、有意水準両側5%

初回投与24週後までの有害事象は、本薬群76.0%（19/25例）、プラセボ群75.0%（18/24例）に認められ、主な事象は表5のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群2例（腎盂腎炎及び胃癌、各1例）、プラセボ群1例（膿疱性乾癬）に認められ、このうち腎盂腎炎及び胃癌は治験薬との因果関係を否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群1例（蕁麻疹）に認められた。

治験薬と関連性がある⁵⁾とされた有害事象（以下、「副作用」）は、本薬群28.0%（7/25例）、プラセボ群8.3%（2/24例）に認められた。

表5 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本薬群 (25例)	プラセボ群 (24例)
鼻咽頭炎	7 (28.0)	7 (29.2)
頭痛	2 (8.0)	1 (4.2)
接触性皮膚炎	2 (8.0)	1 (4.2)
注射部位紅斑	2 (8.0)	1 (4.2)
蕁麻疹	2 (8.0)	0
膀胱炎	1 (4.0)	2 (8.3)
咽頭炎	1 (4.0)	2 (8.3)
湿疹	0	3 (12.5)
毛包炎	0	2 (8.3)
紅斑	0	2 (8.3)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1及びCTD 5.3.5.1.2-2：3001試験〔2015年12月～継続中（ 年 月データカットオフ、投与52週時までのデータ）〕）

既存治療で効果不十分⁶⁾なPPP患者（目標例数150～225例⁷⁾〔各群50～75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。

本試験の用法・用量は以下のとおりとされ、治験薬投与終了後の60～84週は観察期とされた。

- ・100 mg群：本剤100 mgを0、4週、以降8週間隔で60週まで投与。
- ・200 mg群：本剤200 mgを0、4週、以降8週間隔で60週まで投与。

⁵⁾ 治験実施計画書に従い、因果関係が「関連なし、多分なし、可能性小、可能性大及びほぼ確実」のうち、「可能性小、可能性大及びほぼ確実」と評価された事象が治験薬と関連性がある有害事象とされた。

⁶⁾ 主な選択基準：①PPPASI合計スコアが12以上、②手掌又は足底の膿疱・小水疱の重症度スコアが2以上、③以前にTCS又はビタミンD₃誘導体制剤による外用療法、光線療法若しくはエトレチナート内服による全身療法に対して効果不十分、をいずれも満たす患者。

⁷⁾ 150例の約40%が投与16週時の評価終了例及び投与16週以前の試験中止例となった時点で、Mehta and Pocockの方法（Stat Med 2011; 30: 3267-84）の方法に基づき例数の再設定又は試験の無効中止を目的とした中間解析が実施される計画とされた。しかし、結果として、例数の再設定及び早期無効中止は実施されなかった。

- ・プラセボ群：プラセボを0、4及び12週に投与。16週に被験者を本剤100又は200mg移行群に再ランダム化し、それぞれ本剤100又は200mgを16及び20週、以降8週間隔で60週まで投与。

無作為化された159例全例（100mg群54例、200mg群52例、プラセボ群53例）が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例⁸⁾は100mg群16.7%（9/54例）（有害事象6例、薬効欠如2例、妊娠1例）、200mg群15.4%（8/52例）（有害事象6例、妊娠及びその他、各1例）、プラセボ群3.8%（2/53例）（有害事象2例）、プラセボ/100mg群12.0%（3/25例）（薬効欠如2例、有害事象1例）、プラセボ/200mg群7.7%（2/26例）（有害事象及び同意の撤回、各1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PPPASI合計スコア（定義は「10. その他」の項参照）のベースラインからの変化量は表6のとおりであり、100mg群とプラセボ群、200mg群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

表6 投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	プラセボ群 (53 例)
ベースラインの PPPASI 合計スコア	27.5 ± 11.8	26.9 ± 10.8	28.4 ± 10.8
投与 16 週時の PPPASI 合計スコア ^{a)}	12.4 ± 7.3	15.8 ± 10.9	20.7 ± 11.6
変化量 ^{a)}	-15.1 ± 11.3	-11.1 ± 7.78	-7.8 ± 10.6
群間差 [95% CI] ^{b)}	-7.7 [-11.0, -4.4]	-4.1 [-7.5, -0.75]	
p 値 ^{c)}	<0.001	0.017	

a) 平均値±標準偏差、LOCF

b) 投与群、喫煙の有無、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時の PPPASI 合計スコアを共変量とした反復測定混合効果モデル。自由度の計算には Kenward-Roger の方法を用いた。被験者内誤差には無構造の共分散構造を用いた。なお、200mg 群及びプラセボ群の各1例はベースライン以降の PPPASI 合計スコアがすべて欠測したため、解析に含まれていない。

c) 有意水準は両側5%、200mg 群とプラセボ群で統計学的有意差が認められた場合に100mg とプラセボ群の比較を行う計画とされた。

投与16週時までの有害事象は、100mg群61.1%（33/54例）、200mg群76.9%（40/52例）、プラセボ群75.5%（40/53例）に認められ、主な事象は表7のとおりであった。死亡例は認められなかった。

投与16週時までの重篤な有害事象は、100mg群1.9%（1/54例〔肺癌第0期細胞タイプ不明〕）、プラセボ群3.8%（2/53例〔大腸ポリープ及び熱射病、各1例〕）に認められ、肺癌第0期細胞タイプ不明は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。

投与16週時までの中止に至った有害事象は、100mg群5.6%（3/54例〔膿疱性乾癬、肺癌第0期細胞タイプ不明及び緑内障、各1例〕）、200mg群1.9%（1/52例〔蕁麻疹〕）、プラセボ群3.8%（2/53例〔膿疱性乾癬2例〕）に認められた。

投与16週時までに副作用は、100mg群18.5%（10/54例）、200mg群15.4%（8/52例）、プラセボ群20.8%（11/53例）に認められた。

⁸⁾ 各群の中止例数の集計期間は、100mg群及び200mg群で0週から52週、プラセボ群で0週から16週、プラセボ/100mg群及びプラセボ/200mg群で16週から52週であった。

表7 いずれかの群で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	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	プラセボ群 (53 例)	事象名	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	プラセボ群 (53 例)
鼻咽頭炎	7 (13.0)	13 (25.0)	9 (17.0)	紅斑	0	3 (5.8)	0
湿疹	5 (9.3)	2 (3.8)	3 (5.7)	そう痒症	0	2 (3.8)	0
注射部位紅斑	2 (3.7)	4 (7.7)	0	発疹	0	2 (3.8)	0
膿疱性乾癬	2 (3.7)	0	5 (9.4)	高血圧	0	1 (1.9)	2 (3.8)
下痢	2 (3.7)	0	1 (1.9)	口腔ヘルペス	0	0	2 (3.8)
咳嗽	2 (3.7)	0	0	足部白癬	0	0	2 (3.8)
関節痛	1 (1.9)	3 (5.8)	3 (5.7)	皮膚炎	0	0	2 (3.8)
蕁麻疹	1 (1.9)	3 (5.8)	1 (1.9)	接触皮膚炎	0	0	2 (3.8)
頭痛	1 (1.9)	2 (3.8)	0	齧歯	0	0	2 (3.8)
背部痛	1 (1.9)	0	2 (3.8)	靱帯捻挫	0	0	2 (3.8)
糖尿病	1 (1.9)	0	2 (3.8)				

例数 (%)

投与16～52週時の有害事象は、100 mg 群 75.0% (39/52 例)、200 mg 群 84.0% (42/50 例)、プラセボ/100 mg 群 88.0% (22/25 例)、プラセボ/200 mg 群 80.8% (21/26 例) に認められ、主な事象は表8のとおりであった。死亡例は認められなかった。

投与16～52週時の重篤な有害事象は、100 mg 群 3.8% (2/52 例 [狭心症及び滑膜断裂、各1例])、200 mg 群 4.0% (2/50 例 [大腸ポリープ及び人工流産、各1例])、プラセボ/100 mg 群 4.0% (1/25 例 [胃癌]) に認められ、滑膜断裂及び胃癌は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

投与16～52週時の中止に至った有害事象は、100 mg 群 7.7% (4/52 例 [妊娠、狭心症、甲状腺機能亢進症及び膿疱性乾癬、各1例])、200 mg 群 10.0% (5/50 例 [薬物過敏症、マイコプラズマ感染、関節リウマチ、前立腺癌及び妊娠、各1例])、プラセボ/100 mg 群 4.0% (1/25 例 [胃癌])、プラセボ/200 mg 群 3.8% (1/26 例 [注射部位紅斑/注射部位硬結/注射部位そう痒感/注射部位腫脹]) に認められた。

投与16～52週時の副作用は、100 mg 群 19.2% (10/52 例)、200 mg 群 30.0% (15/50 例)、プラセボ/100 mg 群 24.0% (6/25 例)、プラセボ/200 mg 群 30.8% (8/26 例) に認められた。

表8 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象（投与16～52週時、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (52 例)	200 mg 群 (50 例)	プラセボ /100 mg 群 (25 例)	プラセボ /200 mg 群 (26 例)	事象名	100 mg 群 (52 例)	200 mg 群 (50 例)	プラセボ /100 mg 群 (25 例)	プラセボ /200 mg 群 (26 例)
鼻咽頭炎	15 (28.8)	19 (38.0)	15 (60.0)	12 (46.2)	膀胱炎	2 (3.8)	0	2 (8.0)	2 (7.7)
足部白癬	5 (9.6)	0	0	0	膿疱性乾癬	2 (3.8)	0	2 (8.0)	0
齧歯	4 (7.7)	4 (8.0)	2 (8.0)	1 (3.8)	注射部位そう痒感	1 (1.9)	5 (10.0)	1 (4.0)	3 (11.5)
関節痛	4 (7.7)	2 (4.0)	0	0	蕁麻疹	1 (1.9)	3 (6.0)	1 (4.0)	1 (3.8)
上腹部痛	4 (7.7)	1 (2.0)	1 (4.0)	0	変形性関節症	1 (1.9)	3 (6.0)	0	0
湿疹	3 (5.8)	6 (12.0)	1 (4.0)	0	過角化	1 (1.9)	2 (4.0)	1 (4.0)	1 (3.8)
節足動物咬傷	3 (5.8)	0	1 (4.0)	0	頭痛	1 (1.9)	2 (4.0)	0	0
注射部位紅斑	2 (3.8)	8 (16.0)	2 (8.0)	5 (19.2)	疲労	1 (1.9)	2 (4.0)	0	0
注射部位腫脹	2 (3.8)	3 (6.0)	0	2 (7.7)	胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	1 (2.0)	0	2 (7.7)
上気道感染	2 (3.8)	2 (4.0)	0	0	口腔ヘルペス	0	3 (6.0)	0	3 (11.5)
高脂血症	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (12.0)	0	嵌入爪	0	3 (6.0)	0	0
接触皮膚炎	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (8.0)	1 (3.8)	発疹	0	2 (4.0)	0	0
インフルエンザ	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (4.0)	0	口唇炎	0	2 (4.0)	0	0
胃炎	2 (3.8)	1 (2.0)	0	1 (3.8)	末梢関節炎	0	2 (4.0)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (3.8)	1 (2.0)	0	0	関節周囲炎	0	0	0	2 (7.7)
皮膚嚢腫	2 (3.8)	1 (2.0)	0	0					

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 主要評価項目について

申請者は本剤の臨床開発における主要評価項目について、以下のように説明している。

PPP の病勢は、主症状である紅斑、膿疱・小水疱、鱗屑の程度に基づき総合的に評価される。2001 試験は本剤の Proof of concept を得る目的で実施されたため、既に PPP の効能・効果を有するマキサカルシトール軟膏の国内第Ⅲ相試験と同様に、主要評価項目として紅斑、膿疱・小水疱、落屑・鱗屑の各症状を 0～4 段階で評価する PPSI 合計スコアを設定した。一方、PPPASI 合計スコアは PPSI 合計スコアで評価される各症状の重症度に加えて病変面積の程度も加味された、より客観的な指標である（「10. その他」の項参照）。本剤は PPP に対する全身療法として病変面積の縮小も期待され、2001 試験において PPSI 合計スコアと PPPASI 合計スコアに一定の相関が認められたことから、3001 試験では、PPPASI 合計スコアを主要評価項目として本剤の有効性を検証する計画とした。PPPASI 合計スコアは PPP の主要な症状である紅斑、膿疱・小水疱、落屑・鱗屑の重症度及び病変面積に基づき評価できることから、臨床的に薬効をより適切に評価可能な指標であると考えられ、他の生物学的製剤等の PPP 患者を対象とした臨床試験においても汎用されている指標である（Br J Dermatol 2001; 145: 546-53、J Cutan Med Surg 2007; 11: 202-5、J Drugs Dermatol 2008; 7: 940-6 等）。

なお、主要評価時期は、2001 試験において初回投与 16 週後の時点でプラセボとの群間差が認められたことから、3001 試験の主要評価時期は投与 16 週時と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、設定された主要評価項目に基づき PPP に対する本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

7.R.1.2 有効性について

申請者は、日本人 PPP 患者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。

日本人 PPP 患者を対象とした 3001 試験において、主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり（7.2.1 参照）、プラセボ群と各本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目である投与 16 週時の PPSI 合計スコアのベースラインからの変化量及び PPPASI 50 達成率は表 9 のとおりであり、各本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、本剤投与により投与 52 週までの継続的な有効性が示唆された（表 10）。

表 9 3001 試験における投与 16 週時の副次評価項目の成績（有効性解析対象集団）

	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	プラセボ群 (53 例)
PPSI 合計スコアのベースラインからの変化量	-3.9 ± 2.94	-3.0 ± 2.57	-2.0 ± 2.41
プラセボ群との群間差 [95% CI] ^{a)}	-2.0 [-2.96, -0.95]	-1.0 [-2.06, -0.03]	
PPPASI 50 達成率 (%)	57.4 (31/54)	36.5 (19/52)	34.0 (18/53)
プラセボ群との群間差 [95% CI]	23.5 [3.2, 43.7]	2.6 [-17.6, 22.8]	
PPPASI 75 達成率 (%)	20.4 (11/54)	11.5 (6/52)	3.8 (2/53)
プラセボ群との群間差 [95% CI]	16.6 [2.8, 30.4]	7.8 [-4.2, 19.8]	

変化量：平均値±標準偏差、LOCF； 割合：%（例数）、0～16週に効果不十分又はPPP悪化の有害事象により治験薬投与を中止した被験者若しくはPPP治療のため併用禁止薬を開始した被験者は非達成とされ、それ以外の中止例はLOCFが適用された。

a) 投与群、喫煙の有無、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時の PPSI 合計スコアを共変量とした反復測定混合効果モデル。自由度の計算には Kenward-Roger の方法を用いた。被験者内誤差には無構造の共分散構造を用いた。200 mg 群及びプラセボ群の各 1 例は、ベースライン以降の PPSI 合計スコアがすべて欠測したため、解析に含まれていない。

表 10 3001 試験における投与 52 週時までの本剤の有効性評価項目の経時的推移（有効性解析対象集団）

	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	プラセボ/100 mg 群 (25 例)	プラセボ/200 mg 群 (26 例)
PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量				
20 週時	-16.3 ± 11.4	-13.8 ± 8.3	-12.3 ± 9.7	-8.7 ± 11.0
36 週時	-18.9 ± 11.9	-17.7 ± 10.1	-18.2 ± 11.4	-17.2 ± 11.2
52 週時	-20.0 ± 12.6	-19.6 ± 9.8	-20.0 ± 12.4	-18.9 ± 11.6
PPSI 合計スコアのベースラインからの変化量				
20 週時	-4.0 ± 3.1	-3.8 ± 2.7	-3.1 ± 2.6	-2.6 ± 2.8
36 週時	-4.9 ± 2.9	-5.8 ± 3.2	-4.8 ± 3.1	-4.7 ± 3.4
52 週時	-5.7 ± 3.1	-6.6 ± 3.2	-5.6 ± 3.5	-5.6 ± 3.0
PPPASI 50 達成率				
20 週時	64.8 (35/54)	51.9 (27/52)	52.0 (13/25)	42.3 (11/26)
36 週時	81.5 (44/54)	75.0 (39/52)	64.0 (16/25)	73.1 (19/26)
52 週時	83.3 (45/54)	84.6 (44/52)	76.0 (19/25)	73.1 (19/26)
PPPASI 75 達成率				
20 週時	24.1 (13/54)	13.5 (7/52)	8.0 (2/25)	3.8 (1/26)
36 週時	48.1 (26/54)	55.8 (29/52)	36.0 (9/25)	38.5 (10/26)
52 週時	55.6 (30/54)	59.6 (31/52)	44.0 (11/25)	46.2 (12/26)

変化量：平均値±標準偏差、LOCF； 割合：%（例数）、0～16週に効果不十分又はPPP悪化の有害事象により治験薬投与を中止した被験者若しくはPPP治療のため併用禁止薬を開始した被験者は非達成とされ、それ以外の中止例はLOCFが適用された。

背景因子毎の部分集団解析結果は表 11 のとおりであり、例数が限られており結果の解釈には十分注意を要するが、本剤の有効性は部分集団にかかわらず、大きな差異は認められなかった。

表 11 3001 試験における背景因子毎の部分集団における投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量

	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (51 例 ^{a)})	プラセボ群 (52 例 ^{a)})	100 mg 群と プラセボ群の群間差	200 mg 群と プラセボ群の群間差	
全体集団	-15.3 (54)	-11.7 (51)	-7.6 (52)	-7.7 [-11.0, -4.4]	-4.1 [-7.5, -0.7]	
性別	男性	-10.6 (8)	-10.5 (15)	-5.4 (9)	-5.2 [-13.4, 3.0]	-5.1 [-12.2, 2.1]
	女性	-16.1 (46)	-12.2 (36)	-8.0 (43)	-8.1 [-11.7, -4.5]	-4.2 [-8.0, -0.3]
年齢	65 歳未満	-15.0 (42)	-12.5 (38)	-7.9 (47)	-7.0 [-10.7, -3.4]	-4.6 [-8.3, -0.8]
	65 歳以上	-16.4 (12)	-9.3 (13)	-4.3 (5)	-12.1 [-21.1, -3.0]	-5.0 [-14.0, 3.9]
体重	55.0 kg 未満	-15.8 (15)	-10.3 (16)	-5.2 (7)	-10.7 [-18.2, -3.2]	-5.1 [-12.5, 2.3]
	55.0 kg 以上 59.5 kg 未満	-21.7 (11)	-12.6 (11)	-4.9 (18)	-16.8 [-23.3, -10.4]	-7.7 [-14.0, -1.4]
	59.5 kg 以上 65.1 kg 未満	-14.6 (16)	-9.1 (8)	-10.2 (15)	-4.4 [-10.3, 1.5]	1.1 [-6.4, 8.5]
	65.1 kg 以上	-10.2 (12)	-13.7 (16)	-9.6 (12)	-0.6 [-7.3, 6.0]	-4.2 [-10.4, 2.1]
BMI (肥満指数)	25 kg/m ² 未満	-16.1 (37)	-11.3 (38)	-6.5 (35)	-9.7 [-13.7, -5.6]	-4.8 [-8.8, -0.8]
	25 kg/m ² 以上	-13.5 (17)	-12.9 (13)	-9.8 (17)	-3.7 [-9.5, 2.1]	-3.1 [-9.4, 3.1]
PPP の罹患期間	15 年未満	-14.7 (46)	-11.8 (47)	-7.4 (44)	-7.3 [-10.9, -3.7]	-4.4 [-8.0, -0.8]
	15 年以上	-18.4 (8)	-10.2 (4)	-8.4 (8)	-10.0 [-18.5, -1.4]	-1.8 [-12.2, 8.6]
ベースライン時の PPPASI 合計 スコア	21 未満	-7.0 (20)	-6.5 (19)	-3.6 (17)	-3.5 [-9.0, 2.1]	-2.9 [-8.5, 2.7]
	21 以上 31 未満	-13.1 (13)	-13.3 (14)	-7.1 (14)	-6.0 [-12.6, 0.6]	-6.2 [-12.6, 0.3]
	31 以上	-24.5 (21)	-15.1 (18)	-11.9 (21)	-12.5 [-17.8, -7.3]	-3.2 [-8.6, 2.2]
ベースライン時の PPSI 合計 スコア	4 以上 9 以下	-9.6 (18)	-10.3 (12)	-7.5 (6)	-2.1 [-9.9, 5.6]	-2.8 [-11.0, 5.4]
	9 超	-18.2 (36)	-12.1 (39)	-7.6 (46)	-10.6 [-14.3, -6.9]	-4.5 [-8.1, -0.9]
ベースライン時の 医師による掌 蹠皮疹の全般的 評価スコア	4 (重度) 未満	-10.0 (24)	-8.9 (16)	-8.6 (18)	-1.5 [-6.5, 3.6]	-0.4 [-5.9, 5.2]
	4 (重度) 以上	-19.3 (30)	-13.0 (35)	-7.1 (34)	-12.3 [-16.3, -8.2]	-5.9 [-9.9, -2.0]
ベースライン時 の喫煙状況	あり	-16.9 (28)	-12.5 (26)	-4.6 (28)	-12.3 [-16.7, -7.9]	-7.9 [-12.5, -3.4]
	なし	-13.4 (26)	-10.9 (25)	-11.2 (24)	-2.3 [-7.0, 2.5]	0.3 [-4.4, 5.1]
全身治療歴 ^{b)}	あり	-18.3 (13)	-9.5 (9)	-8.9 (14)	-9.4 [-16.0, -2.8]	-0.7 [-7.9, 6.6]
	なし	-14.3 (41)	-12.2 (42)	-7.0 (38)	-7.3 [-11.1, -3.5]	-5.1 [-8.9, -1.3]
光線療法による 治療歴	あり	-18.1 (19)	-9.2 (23)	-8.2 (21)	-9.9 [-15.2, -4.6]	-1.0 [-6.1, 4.1]
	なし	-13.7 (35)	-13.7 (28)	-7.2 (31)	-6.5 [-10.6, -2.3]	-6.5 [-10.8, -2.1]

最小二乗平均 (例数) : 投与群、喫煙の有無、評価時点、背景因子、投与群と評価時点の交互作用、背景因子と評価時点の交互作用、背景因子と投与群の交互作用、背景因子と評価時点と投与群の交互作用を固定効果、ベースライン時の PPPASI 合計スコアを共変量とした反復測定混合効果モデル。自由度の計算には Kenward-Roger の方法を用いた。被験者内誤差には無構造の共分散構造を用いた。

a) 200 mg 群及びプラセボ群の各 1 例はベースライン以降の PPPASI 合計スコアがすべて欠測したため、解析に含まれていない。

b) acitretin、アプレミラスト、シクロスポリン、メトトレキサート、トファシチニブ、アダリムマブ、alefacept、briakinumab、プロダルマブ、efalizumab、エタネルセプト、インフリキシマブ、イクセキズマブ、セクキヌマブ又はウステキヌマブによる治療歴

機構は、喫煙者の PPP の症状は禁煙により軽快することが示唆されていること (J Am Acad Dermatol, 2006; 54: 737-8) を踏まえ、3001 試験におけるベースライン時の喫煙状況がなしであった集団 (以下、「非喫煙集団」) で本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められた理由について申請者に見解を求め、申請者は以下のように回答した。

3001 試験において非喫煙集団で本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向となった理由としては、表 12 に示すとおり、非喫煙集団では特にプラセボ群の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量が大きかったことが考えられた。

表 12 喫煙の有無別の投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量

		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
3001 試験	全体集団	-15.1 ± 11.3 (54)	-11.1 ± 7.78 (52)	-7.79 ± 10.6 (53)
	喫煙集団	-17.6 ± 11.5 (28)	-12.5 ± 7.77 (26)	-5.08 ± 11.5 (28)
	非喫煙集団	-12.3 ± 10.5 (26)	-9.66 ± 7.67 (26)	-10.8 ± 8.78 (25)
2001 試験	全体集団	/	-10.2 ± 8.1 (25)	-6.4 ± 7.5 (24)
	喫煙集団		-7.6 ± 8.0 (14)	-9.0 ± 7.1 (9)
	非喫煙集団		-13.7 ± 7.1 (11)	-4.9 ± 7.6 (15)

平均値±標準偏差、LOCF

そこで、非喫煙集団で特に有効性に影響を及ぼした背景因子を検討したが、明確な要因は不明であった。また、2001 試験では喫煙集団で非喫煙集団と比較しプラセボの変化量が大きい傾向も認められており（表 12）、喫煙状況以外の要因も考えられる。

喫煙者で PPP の発症リスクが高いこと等、喫煙と PPP 症状の関連が示唆されているものの、点推定値は本剤群、特に 100 mg 群でプラセボ群に比較して高く、本剤の有効性を否定する結果ではないものと考えられることから、非喫煙集団においても本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

3001 試験において、主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量に加え、副次評価項目である投与 16 週時の PPSI 合計スコアのベースラインからの変化量及び PPPASI 50 達成率等の結果から、本剤の PPP に対する有効性は示されていると判断する。また、3001 試験の非喫煙集団で本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向となった点については、当該結果は部分集団解析であり、結果の解釈には限界があることを踏まえると、現時点で非喫煙集団における本剤の有効性を否定するものではないと考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、PPP 患者における安全性について、既承認の乾癬患者における安全性の成績と比較し以下のように説明している。

PPP 患者を対象とした 3001 試験及び 2001 試験、乾癬患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験（CNT01959PSO3004 試験、以下、「PSO3004 試験」）、並びに海外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験（CNT01959PSO3001 及び 3002 試験）の併合集団（以下、「海外併合解析」）における有害事象の発現状況を表 13 に、また、これらの集団における本剤の薬理作用及び疾患特性等を踏まえた主に関連性が考えられる有害事象の発現割合を表 14 にまとめた。表 13 及び表 14 から、乾癬患者における安全性と比較し、PPP 患者で特に有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。そのため、乾癬患者と比較して PPP 患者で新たな懸念は示されておらず、PPP 患者において追加の措置を講ずる必要はないと考えた。

表 13 PPP 及び乾癬患者における安全性の概要

	PPP			乾癬		
	3001 試験		2001 試験	PSO3004 試験		海外併合解析
	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	本薬 200 mg 群 (25 例)	100 mg 群 (63 例)	本剤併合群 ^{a)} (180 例)	本剤併合群 ^{b)} (1,367 例)
総曝露期間 (人・年)	52	49	11	62	161	1,022
死亡	0	0	0	0	0	0
全有害事象	46 (85.2)	49 (94.2)	19 (76.0)	54 (85.7)	153 (85.0)	880 (64.4)
重篤な有害事象	3 (5.6)	2 (3.8)	2 (8.0)	2 (3.2)	10 (5.6)	52 (3.8)
中止に至った有害事象	7 (13.0)	6 (11.5)	1 (4.0)	0	4 (2.2)	24 (1.8)
副作用	19 (35.2)	19 (36.5)	7 (28.0)	16 (25.4)	56 (31.1)	316 (23.1)

例数 (%)

a) 投与 52 週時までに本剤 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、本剤への切替え後のデータのみ含む。)

b) 投与 48 週時までに本剤 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え後のデータのみ含む。)

表 14 PPP 及び乾癬患者における、本剤投与により主に関連性が考えられる有害事象の発現状況

	PPP			乾癬		
	3001 試験		2001 試験	PSO3004 試験		海外併合解析
	100 mg 群 (54 例)	200 mg 群 (52 例)	本薬 200 mg 群 (25 例)	100 mg 群 (63 例)	本剤併合群 ^{a)} (180 例)	本剤併合群 ^{b)} (1,367 例)
感染症 ^{c)}	31 (57.4) 108.62	30 (57.7) 134.28	13 (52.0) 179.00	34 (54.0) 83.52	92 (51.1) 104.21	580 (42.4) 97.21
重篤な感染症	0 0	0 0	1 (4.0) 8.95	1 (1.6) 1.61	1 (0.6) 0.62	10 (0.7) 1.08
結核感染 ^{d)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
B 型肝炎ウイルスの再活性化 ^{e)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
悪性腫瘍 ^{f)}	0 0	0 0	1 (4.0) 9.13	0 0	1 (0.6) 0.62	9 (0.7) 0.88
主要心血管イベント (MACE) ^{g)}	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.6) 0.62	4 (0.3) 0.39
アナフィラキシー ^{h)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
注射部位反応 ⁱ⁾	5 (9.3) 29.10	13 (25.0) 79.34	3 (12.0) 44.75	4 (6.3) 12.85	12 (6.7) 11.17	— ^{l)}
自殺関連事象 ^{j)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.1) 0.10
好中球減少症 ^{k)}	1 (1.9) 1.94	1 (1.9) 2.03	0 0	0 0	3 (1.7) 3.10	8 (0.6) 1.27

上段：例数 (%)、下段：100 人・年あたりの発現割合

a) 投与 52 週時までに本剤 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、本剤への切替え後のデータのみ含む。)

b) 投与 48 週時までに本剤 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え後のデータのみ含む。)

c) 感染症および寄生虫症 (SOC [器官別大分類]) に属する事象に基づき集計

d) 結核感染 (HLT [高位語]) に属する事象に基づき集計

e) B 型肝炎、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎ウイルス検査陽性、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎抗原陽性の事象 (PT [基本語]) のうち、医学専門家により判定された事象

f) 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) (SOC [器官別大分類]) に属する事象のうち、医学専門家により判定された事象

g) 心血管系死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中と医学専門家が判定した事象

h) アナフィラキシー反応 (SMQ [MedDRA 標準検索式] : 広域) に属する事象のうち、医学専門家が判定した事象

i) 医師が注射部位反応と判定した事象

j) 2001、3001 及び PSO3004 試験は、自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自傷行為、故意の中毒、自殺念慮、自殺企図、自傷念慮、自傷行動、自殺行為及びコロンビア自殺評価スケール異常 (PT [基本語]) に基づき集計。海外試験は、コロンビア自殺評価スケールに基づき自殺念慮及び自殺行動と判断された患者を集計

k) 好中球減少症、白血球減少症、白血球数減少及び好中球数減少 (PT [基本語]) に基づき集計

l) 本剤投与回数当たりの注射部位反応の発現割合は、本剤投与 100 mg で 0.7% (50/6890 投与) であった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績から、乾癬と比較し PPP 患者で新たな安全性上の懸念は示されていない。そのため、PPP 患者においても乾癬と同様の注意喚起を行うことが妥当であり、本剤に関する十分な知識と PPP に対する治療の知識及び経験を有する医師により使用されるよう安全対策を講ずる必要がある。また、製造販売後においても PPP 患者における安全性情報を引き続き集積し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

7.R.3.1 PPP 治療における本剤の位置づけについて

申請者は、PPP 治療における本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

PPP 治療においては第一選択として TCS 及び活性型ビタミン D₃ の外用療法が用いられている。外用療法により軽快が得られない症例に対しては、レチノイド製剤（エトレチナート）及び未承認の免疫抑制剤（シクロスポリン及びメトトレキサート）を用いた内服療法や光線療法が行われる。しかし、これらの治療を適切に行っても症状の軽快が得られない患者が一定数存在する。

PPP の発症メカニズムは未だ解明されていないものの、IL-17 を中心とした炎症性サイトカインの関与が示唆されており、本剤を投与することにより PPP の改善効果が期待されたことから、適応対象を既存治療で効果不十分な中等症以上の PPP 患者とし開発を行った。

現時点で本剤と他剤との使い分けや優先順位は明確ではないものの、本剤が臨床試験において外用療法を含む既存治療で効果不十分である PPP 患者を対象に良好なリスク・ベネフィットが示されたことを踏まえると、本剤は外用療法を含む既存治療により十分にコントロールできない PPP 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

なお、扁桃炎や齲歯等の病巣感染は PPP の症状の悪化因子として報告されており（日皮会誌 2015;125:1775-82、J Dermatol 2017; 44: 695-8 等）、エビデンスは限られているものの、病巣感染治療により PPP の症状の改善を認める報告（Visual Dermatology 2012; 11: 1042-7）もある。そのため、個々の患者における判断が必要であるものの、本剤の導入に先立って病巣感染治療を考慮することが望ましいと考える。

機構は、本剤は、臨床試験において既存治療で効果不十分な PPP 患者に対する有効性及び安全性が示されており（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項参照）、これらの患者に対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能と判断した。なお、現時点で、エトレチナート及び光線療法と本剤の有効性を直接比較した臨床試験はなく、既存の PPP 治療薬との安全性プロファイルの異同等を十分に検討することも困難であることから、本剤と既存の PPP 治療薬等との使い分けについては、今後、関連学会等により検討されていくものとする。なお、PPP 治療にあたっては、本剤の治療に先立ち、禁煙指導や病巣感染治療を考慮することが望ましいと考える。

7.R.3.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存の治療法との併用について、以下のように説明している。

2001 及び 3001 試験では、PPP の皮膚病変に影響を及ぼす可能性を考え、患部への外用療法（TCS、活性型ビタミン D₃ 外用剤）、光線療法、エトレチナート等の免疫抑制剤との併用は禁止とした。

3001 試験では、TCS は PPP 以外に限り併用可能としており、3001 試験の投与 24 週時までに本剤投与群で認められた有害事象は、TCS 併用本剤群、TCS 非併用本剤群、TCS 併用プラセボ群及び TCS 非併用

プラセボ群のそれぞれで、94.3% (33/35 例)、54.1% (66/122 例)、100% (14/14 例) 及び 66.7% (26/39 例) に認められた。TCS 非併用本剤群と比較し TCS 併用本剤群において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、TCS 併用本剤群で TCS 併用プラセボ群と比較し有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないことから、併用に際しての懸念は示されていないと考える。

活性型ビタミン D₃ 外用剤について、本剤と類似した薬理作用を有するウステキヌマブ(遺伝子組換え) の特定使用成績調査における副作用発現割合は、活性型ビタミン D₃ 外用剤併用集団で 20.6% (203/987 例)、全体集団で 17.6% (294/1,670 例) であり、明らかな差異は認められていない。

エトレチナートと本剤の併用については、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした国内試験において、エトレチナート併用群の 6 例中 1 例に重篤な有害事象として、扁平上皮癌が報告されたが、治験薬との関連は否定されている。また、感染症の発現割合はエトレチナート併用群で 3/6 例であり、全体集団 14/21 例と比較しその発現割合に明らかな差異は認められていない。

PPP の合併症である PAO に伴う疼痛の対症療法として NSAIDs の内服が用いられることが考えられ、3001 試験においても併用を可能としていた。3001 試験の投与 16 週時までに有害事象は、NSAIDs 併用本剤群、NSAIDs 非併用本剤群、NSAIDs 併用プラセボ群及び NSAIDs 非併用プラセボ群のそれぞれで、80.7% (46/57 例)、55.1% (27/49 例)、93.1% (27/29 例) 及び 54.2% (13/24 例) に認められた。NSAIDs 併用本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、NSAIDs 併用本剤群で NSAIDs 併用プラセボ群の安全性を上回ることは示されておらず、本剤と NSAIDs 併用に特異的なリスクの上昇は認められていないと考える。

以上、本剤と既存治療を併用した情報は限られているものの、併用を制限することが適切と考えられる懸念は示されていないことから、実臨床において本剤と既存治療の併用は可能であると考えられる。

機構は、現時点のデータから、既存治療と本剤との併用について、特段の懸念は示唆されていないものの、本剤と既存治療との併用に関して、十分なデータは得られていないことから、製造販売後において、本剤と全身療法、光線療法又は外用療法等との併用時の安全性情報が得られた場合には、当該情報を臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量を「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。」と設定した根拠について、以下の点に基づき説明している。

- 3001 試験の主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量において、100 mg 群でプラセボ群と比較して有意に改善が認められ(表 6)、副次評価項目でも、100 mg 群でプラセボ群と比較して改善傾向が認められたこと(表 9)。また、投与 52 週時まで有効性は維持されたこと(表 10)。
- 3001 試験において、投与 16 週時には、100 mg 群で 200 mg 群よりも有効性が高い傾向が認められたこと(表 6、表 9)。
- 3001 試験における本剤 100 mg 群の安全性は良好であったこと(「7.R.2 安全性について」の項参照)。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、PPP 患者における本剤の用法・用量として、申請内容のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について以下のように説明している。

PPP における本剤の安全性について、尋常性乾癬等の既承認効能・効果と比較し特段の懸念は示唆されていない。また、用法・用量や注意すべき内容に変更がなく、PPP は既承認の乾癬と類縁疾患であることから使用する診療科の変更も想定されない。そのため、乾癬と同様に適正使用ガイド等の資材を用いて本剤の安全性情報及び重篤な感染症等の発現時の対応に関して確実な情報提供を行うこと、重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科と協力体制を構築していることを確認していくこと等の安全対策を引き続き実施する予定である。また、日本皮膚科学会に対しても、乾癬と同様の注意が PPP に対して本剤を使用する場合に必要であることを情報提供し、安全性情報についても随時共有する予定である。

機構は、本剤の製造販売後の安全対策について、以下のように考える。

現時点で、「7.R.2 安全性について」の項における検討から、PPP において既承認の効能・効果である乾癬と比較し新たな懸念は示唆されていないことから、現在実施中の乾癬患者に対する製造販売後調査と同様の調査を PPP 患者に対しても実施し、製造販売後に収集された安全性情報を医療関係者及び患者に適切かつ迅速に情報提供する必要がある。また、適用対象患者が適確に診断、選択され、適正使用が遵守されるよう、PPP の診断及び治療に精通し、本剤のプロファイルを十分理解した医師によって使用されること、副作用発現時には他科・他施設と連携可能な施設において使用されることが重要である。そのため、本剤の服用遵守及び安全性情報等について周知し、適正使用が推進されるよう医療関係者向け資材を作成し情報提供を行う必要があると判断する。

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（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2-1）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

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（結核スクリーニング基準の確認に係る規定の不遵守）

- ・実施医療機関の長は、治験期間中に治験依頼者から通知された安全性情報について、当該実施医療機関における治験継続の適否に係る治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

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、本品目の既存治療で効果不十分な PPP 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した。本品目は、PPP の治療における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
PPSI 合計スコア	医師が紅斑、膿疱・小水疱、落屑・鱗屑の3症状を0（なし）、1（軽微）、2（軽度）、3（中等度）又は4（高度）の5段階で評価し合計したスコア（最大値12点）
PPPASI 合計スコア	医師が掌蹠を右手掌、左手掌、右足蹠、左足蹠の4部位に区分し、各部位について紅斑、膿疱・小水疱及び落屑・鱗屑の各症状を、0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は4（極めて高度）の5段階で評価し合計した症状スコアに、総体表面積に対する病変面積の割合（0〔なし〕、1〔10%未満〕、2〔10%以上 30%未満〕、3〔30%以上 50%未満〕、4〔50%以上 70%未満〕、5〔70%以上 90%未満〕、6〔90%以上〕）及び各部位の病変面積の占有割合（右手掌 20%、左手掌 20%、右足蹠 30%、左足蹠 30%）を乗じ、合計したスコア（最大値72）
PPPASI 25、50、75	PPPASI 合計スコアがベースラインから25%以上、50%以上、75%以上減少した被験者の割合

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 10 月 12 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 30 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た。

また、以下の機構の判断に関しても、専門委員から支持された。

本剤の PAO に対する有効性に関して、3001 試験に組み入れられた PAO 合併患者を対象に、探索的に本剤の PAO に対する有効性が検討されたものの、表 15 及び表 16 に示すこれらの成績から評価することは困難である。

表 15 3001 試験における PAO 合併例における EQ-5D 痛み・不快感スコア⁹⁾ による評価

		1 (なし)	2 (軽度)	3 (中等度)	4 (重度)	5 (極度)
プラセボ群 (21 例)	ベースライン	3 例	4 例	8 例	5 例	1 例
	16 週時	3 例	6 例	6 例	3 例	3 例
100 mg 群 (21 例)	ベースライン	0 例	7 例	5 例	6 例	3 例
	16 週時	5 例	10 例	1 例	4 例	1 例
	52 週時	8 例	10 例	1 例	2 例	0 例
200 mg 群 (24 例)	ベースライン	0 例	6 例	7 例	10 例	1 例
	16 週時	5 例	13 例	4 例	2 例	0 例
	52 週時	5 例	14 例	2 例	3 例	0 例

表 16 3001 試験における PAO 合併例における投与 52 週時の MRI 評価¹⁰⁾

		病変なし	軽度	中等度	重度
100 mg 群	ベースライン (19 例)	1 例	5 例	9 例	4 例
	52 週時 (17 例)	2 例	6 例	8 例	1 例
200 mg 群	ベースライン (23 例)	1 例	5 例	11 例	6 例
	52 週時 (20 例)	3 例	5 例	11 例	1 例

⁹⁾ EQ-5D スコア (移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、不安・ふさぎ込み、痛み・不快感)のうち、痛み・不快感について、被験者により 1 (なし) ~ 5 (極度) で評価された。

¹⁰⁾ 中央判定により、滑膜関節、脊椎、関節以外の骨、軟骨のそれぞれで炎症、浮腫等が評価され、総合的に、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で症状が評価された。

また、治療効果の判断時期に関して、100 mg 群の PPPASI 25 達成率の推移が 24 週までに概ね定常状態に達し、24 週以降も 90%以上と高く維持したことに加えて、100 mg 群の PPPASI 50 達成率等の推移もあわせて確認し（図 1）、本剤の PPP における治療反応が得られる標準的な時期を 24 週以内として添付文書で注意喚起を行うことが適切である。

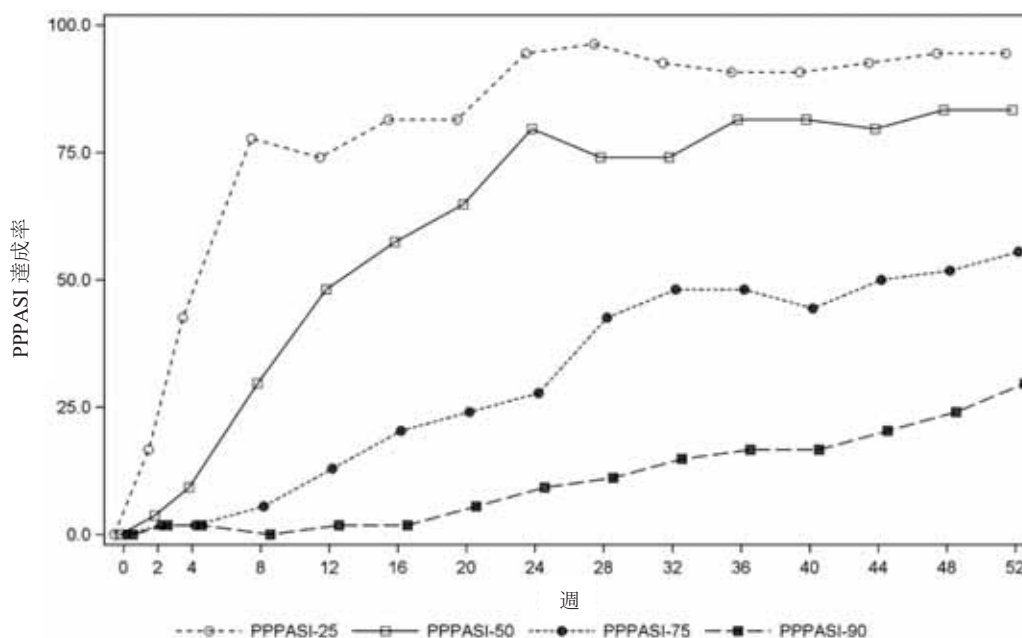


図 1 3001 試験における 100 mg 群の各 PPPASI 達成率の経時的推移

※0～16 週に効果不十分又は PPP 悪化の有害事象により治験薬投与を中止した被験者若しくは PPP 治療のため併用禁止薬を開始した被験者は非達成とされ、それ以外の中止例は LOCF が適用された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、PPPASI 合計スコアの各達成率及び経時的推移について資材等において医療現場に情報提供するように求め、申請者は適切に対応した。

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た。

機構は、本邦では本剤の上市から日が浅く、本剤の初回承認時の状況と同様に、長期間 IL-23 シグナル伝達を抑制することによる感染症や悪性腫瘍等の発現リスクは現時点では明確ではないことから、審査報告（1）の「7.R.5 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）は、申請者から提示された表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項は本剤の既承認効能・効果について設定した内容は適切であり、表 18 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。また、これらの事項を検討可能な製造販売後調査等として、表 19 に示す特定使用成績調査を実施し、収集された情報を乾癬で実施中の特定使用成績調査等の結果と併せて検討した上で、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供することは適切と判断した。

表 17 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 好中球数減少 心血管系事象 	<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 18 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）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 特定使用成績調査（長期）（PPP） 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) 乾癬患者を対象とした PSO3004 試験及び PSO3005 試験をそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

（下線部追加）

表 19 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 PPP
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	200 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、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等） PPP に対する前治療歴 併用薬剤／併用療法 本剤の投与状況 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
4	15	主な中止理由は同意の撤回（プラセボ群 16.7% [4/24 例]）及び原発性疾患治療のための併用禁止薬投与（プラセボ群 8.3% [2/24 例]）であった。	中止理由は同意の撤回（プラセボ群 16.7% [4/24 例]）、 <u>原発性疾患治療のための併用禁止薬投与（プラセボ群 8.3% [2/24 例]）、有害事象（本薬群 4.0% [1/25 例]）及び医師による判断（本薬群 4.0% [1/25 例]）</u> であった。

（取消線部削除、下線部追加）

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 38 年 3 月 22 日まで）と設定する。

[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、掌蹠膿疱症

(下線部追加)

[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。

(変更なし)

[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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
CI	confidence interval	信頼区間
EQ-5D	EuroQOL five dimensions questionnaire	EuroQOL5 項目質問票
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IL	Interleukin	インターロイキン
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PAO	Pustulotic arthro-osteitis	掌蹠膿疱症性骨関節炎
PPP	Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症
PPSI	Palmoplantar pustulosis severity index	掌蹠膿疱症の皮膚所見の重症度指標
PPPASI	Palmoplantar pustulosis area and severity index	掌蹠膿疱症の面積及び重症度指標
TCS	Topical corticosteroid	副腎皮質ステロイド外用剤
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)
エタネルセプト	—	エタネルセプト (遺伝子組換え)
セクキヌマブ	—	セクキヌマブ (遺伝子組換え)
プロダルマブ	—	プロダルマブ (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)