

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] スキリージ皮下注75mgシリソジ0.83mL
[一 般 名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 5 月 25 日

[審議結果]

平成 31 年 2 月 22 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 31 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] スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
[一 般 名] リサンキズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 25 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にリサンキズマブ (遺伝子組換え) 75.0 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] リサンキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23α (p19)サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H鎖 237 及び 238 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換され、C 末端の Lys は除去されている。リサンキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される。リサンキズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

Risankizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α subunit (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions, whose amino acid residues at position 237 and 238 in the H-chains are substituted by Ala each and C-terminus Lys is deleted in the H-chains. Risankizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Risankizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DOTIHWMRQA PGQGLEWIGY

IYPRDDSPKY NENFKGKVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAIPD

RSGYAWFIYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

-----| ↓ ↓
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQY

STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREGQ

VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPPV

LSDGSFFLY SKLTVDKSRW QOGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCKASRDVA IAVAWYQQKP GKVPKLLIY

ASTRHTGVPS RFSGSGSRD FTLTISSLQP EDVADYFCHO YSSYPFTFGS

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNHY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGECA

相補性決定領域（図中の下線部）

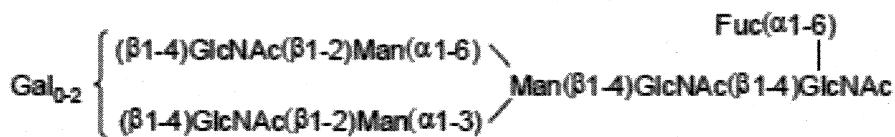
N-結合型糖鎖の結合サイト（図中の枠）

鎖間のジスルフィド結合（図中の破線）：L鎖 C214-H鎖 C223

鎖内のジスルフィド結合（図中の実線）：H鎖 C229-H鎖 C229、H鎖 C232-H鎖 C232

HCのヒンジ部領域のシステイン残基の鎖間ジスルフィド結合位置（↓）

主な糖鎖の推定構造



分子式：（リサンキズマブ） C₆₄₇₆H₉₉₉₂N₁₇₂₀O₂₀₁₆S₄₄ （タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖） C₂₂₀₀H₃₃₉₀N₅₈₀O₆₇₇S₁₆

（L鎖） C₁₀₃₈H₁₆₁₀N₂₈₀O₃₃₁S₆

分子量：145,609.80 （タンパク質部分、4本鎖）

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬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、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg を初回、4週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1回 75 mg を投与することができる。

[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。

別 紙

審査報告 (1)

平成 31 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] スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
[一 般 名] リサンキズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 25 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にリサンキズマブ (遺伝子組換え) 75.0 mg を含有する注射剤

[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、成人にはリサンキズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 150 mg を、初回、4 週後に皮下投与し、以降、12 週間隔で皮下投与する。

[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.....	7
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
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..	13
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.....	21
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.....	50
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	51
10. その他	52

[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

「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL」の有効成分であるリサンキズマブ（遺伝子組換え）は、
[REDACTED]により創製され、[REDACTED]及び申請者（アッヴィ合同会社）により開発された、ヒト IL-23 p19 サブユニットに対するヒト化 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、又はシクロスボ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、国内では本薬と標的が同じである抗 IL-23 p19 抗体のグセルクマブ、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 (UST) 、抗 IL-17A 抗体のセクキヌマブ及びイキセキズマブ、並びに抗 IL-17 受容体 A 抗体のブロダルマブが承認されている。

本薬が結合する IL-23 は、自己免疫性炎症疾患に関する 17 型ヘルパー T 細胞の維持及び活性化に関与するサイトカインであり (Nature 2003; 421: 744-8, Immunol Rev. 2004; 202: 96-105) 、乾癬の罹患皮膚や PsA 患者の滑膜細胞において IL-23 が過剰発現していることが報告されている (J Exp Med. 2004; 199: 125-30, Arthritis Res Ther. 2012; 14: R93) 。本薬は IL-23 に結合することにより IL-23 の生物学的活性を中和することから、乾癬の治療薬として開発が進められた。

本邦において、本剤の乾癬に対する臨床開発は海外第Ⅱ相試験終了後の 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月より開始され、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。また、海外において、本剤の乾癬に対する臨床開発は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月より開始され、米国及び欧州において 2019 年 1 月現在、審査中である。

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

マウス IL-23 p40 サブユニットとヒト IL-23 p19 サブユニットで構成された組換え IL-23 で免疫したマウスより得られた細胞からハイブリドーマが作製され、最適なクローンが選択された。当該クローンから得られた配列を基にヒト化した H 鎖及び L 鎖の可変領域の配列を、ヒト IgG1 の定常領域を含むプラスミド (H 鎖については、Fc 領域のエフェクター機能の除去を目的とした変異が導入されたプラスミド) にそれぞれ導入し、H 鎖及び L 鎖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 PPCB 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性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、種培養、拡大培養、生産培養、回収、クロマトグラフー、ろ過、クロマトグラフー、クロマトグラフー、ろ過、限外ろ過／透析ろ過、処方化・充填及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]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 PPCB 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プレハーベスト液について、無菌試験、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、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、プレハーベスト液に対する無菌試験、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	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3型	マウスマイニュート ウイルス
クロマトグラフー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
処理	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥19.06	≥16.94	≥10.56	≥10.18

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程において製造方法が変更され、主な変更点は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 等であった。なお、第 I 相及び海外第 II 相試験には製造方法変更前の原薬を用いて製造された製剤が使用され、国内第 II / III 相試験及び第 III 相試験には製造方法変更後の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

これらの製造方法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製造方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 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、分子量、ジスルフィド結合、遊離チオール基、翻訳後修飾、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	電荷バリエント、疎水性バリエント、サイズバリエント
糖鎖構造	N-結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	IL-23 結合活性、中和アッセイ FcγR 結合活性 (FcγR I、FcγR IIa、FcγR IIIa)、FcRn 結合活性

本薬は、Fc 領域のエフェクター機能を除くため、Fc 領域の 2 つのアミノ酸が置換されており、野生型 IgG1 に比べ FcγR への結合活性が低いことが確認されている。

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、[]鎖の []末端 []変異体、[]鎖 []末端 []変異体、L鎖 []及びH鎖 []の酸化体、[]脱アミド体、糖化体、脱グリコシル体並びにN末端グルタミン変異体が目的物質関連物質とされた。サイズバリエント（高分子量種及び低分子量種）が目的物質由来不純物とされた。サイズバリエント（高分子量種及び低分子量種）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

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物1*、不純物2*、不純物3*、不純物4*、不純物5*、不純物6* 及び不純物7*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（陽イオン交換クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、キャピラリーSDS 電気泳動 []、HCP）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（中和アッセイ）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	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	2	-40±10°C	36 カ月	[]
	3		24 カ月	
	3		12 カ月 ^{a)}	
加速試験	8	[]	12 カ月	[]
苛酷試験	1	[]	6 カ月	

a) 60 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、浸透圧、サイズ排除クロマトグラフィーにおける高分子量種並びに陽イオン交換クロマトグラフィーにおける [] ピーク及びタンパク質含量の増加傾向、並びにキャピラリーSDS電気泳動〔還元〕における H鎖及び L鎖の合計量並びにキャピラリーSDS電気泳動〔非還元〕における主ピークの減少傾向が認められた。

苛酷試験では、サイズ排除クロマトグラフィーにおける高分子量種、低分子量種及び陽イオン交換クロマトグラフィーにおける酸性ピークの増加、並びにキャピラリーSDS電気泳動〔還元〕における H鎖と L鎖の合計量及びキャピラリーSDS電気泳動〔非還元〕における主ピークの減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[] を用いて、-40±10°Cで保存するとき、24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(0.83mL)あたり本薬75.0mgを含有する水性注射剤である。製剤には、D-ソルビトール、コハク酸二ナトリウム六水和物、コハク酸、ポリソルベート20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、原薬の解凍・無菌ろ過、充填・打栓、組立て・表示・包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[] 及び [] 工程とされている。

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、原薬の製造方法(2.1.4参照)、[]、[] 等が変更された。なお、第I相及び海外第II相試験には製造方法変更前の製剤が使用され、国内第II/III相試験及び第III相試験には製造方法変更後の製剤が使用されている。

製造方法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製造方法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([]、浸透圧、pH、純度試験(陽イオン交換クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、キャピラリーSDS電気泳動[]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性(中和アッセイ)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	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	36 カ月	臭化ブチルゴム製プランジャーストップバー 及びステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ
	2		24 カ月 ^{a)}	
	3		9 カ月 ^{a)}	
加速試験	5	25±2°C/60±5%RH	12 カ月	臭化ブチルゴム製プランジャーストップバー 及びステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ
	3		9 カ月	
苛酷試験	8	40±2°C/75±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	2	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 以上曝露		

a) 36 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。

加速試験及び苛酷試験では、サイズ排除クロマトグラフィーにおける高分子量種及び低分子量種、陽イオン交換クロマトグラフィーにおける [] ピーク並びに不溶性微粒子の増加、キャピラリーSDS 電気泳動〔還元〕における H 鎖と L 鎖の合計量の減少、並びに生物活性の低下が認められた。

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、臭化ブチルゴム製プランジャーストップバー及びステンレス鋼製針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。

- 原薬及び製剤共通の CQA : IL-23 結合、高分子量種、低分子量種、相補性決定領域の [] 酸化、[] 結合部位の [] 酸化、エンドトキシン、バイオバーデン、タンパク質濃度、pH、浸透圧、ポリソルベート 20 含量、性状（透明度、色）、確認試験
- 原薬の CQA : 糖化、α-ガラクトシル化、シアル酸付加種、残存 HCP、残存 DNA、不純物2*、不純物1*、不純物3*、不純物4*、不純物5*、不純物6*、不純物7*、外来性ウイルス、マイコプラズマ

- 製剤の CQA : 無菌、性状（目視可能な微粒子）、不溶性微粒子、採取容量、摺動降伏応力及び摺動平衡応力

- 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 や工程の性能への影響度に基づき、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤であるコハク酸二ナトリウム六水和物が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、コハク酸二ナトリウム六水和物は医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、コハク酸二ナトリウム六水和物について、提出された資料から、今回の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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 及び IL-12 に対する結合、IL-23 及び IL-12 によるシグナル伝達及びサイトカイン産生に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びにマウス耳介炎症モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。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 IL-23 及び IL-12 に対する結合 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-6)

表面プラズモン共鳴法により、ヒト、カニクイザル、マウス及びラット IL-23 に対する本薬の結合が検討され、その K_D は 29 pmol/L 以下（ヒト）、1 pmol/L 未満（カニクイザル）、15 nmol/L（マウス）であった。ラット IL-23 への結合は本薬濃度 1 $\mu\text{mol/L}$ まで認められなかった。

また、本薬のヒト IL-12 に対する結合は、本薬濃度 1 $\mu\text{mol/L}$ まで認められなかった。

3.1.2 IL-23 及び IL-12 によるシグナル伝達及びサイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5~7)

ヒトリンパ芽球細胞株である DB 細胞を用いて、IL-23 刺激による STAT3 リン酸化に対する本薬の作用が検討された。本薬はヒト IL-23 (10 ng/mL) 刺激による STAT3 リン酸化を阻害し、その IC₅₀ は 13~36 pmol/L であった。

マウス脾細胞を用いて、組換えヒト IL-23 (1 ng/mL) 又は内在性ヒト IL-23 (80 又は 90 pg/mL) 刺激による IL-17 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬はこれらのヒト IL-23 刺激による IL-17 産生を阻害し、その IC₅₀ は、それぞれ 2~29.2 pmol/L (組換え IL-23) 及び 1.3~3.7 pmol/L (内在性 IL-23) であった。また同じ実験系において組換えサル IL-23 (1 ng/mL)、組換えマウス IL-23 (0.25 ng/mL) 及び組換えラット IL-23 (0.25 ng/mL) についても検討され、本薬はサル IL-23 刺激に対する IL-17 産生を阻害し、その IC₅₀ は 1.4~34.7 pmol/L であったが、マウス及びラット IL-23 刺激による IL-17 産生は 33 nmol/L の濃度においても抑制しなかった。

フィトヘマグルチニンで刺激したヒト末梢血単核細胞を用いて、IL-12 刺激による IFN γ 産生に対する本薬の作用が検討され、本薬は 66 nmol/L の濃度までヒト IL-12 (0.1 ng/mL) 刺激による IFN γ 産生を抑制

しなかつた。

3.1.3 マウス耳介炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-8)

ヒト組換え IL-23 をマウス耳介に皮内投与するマウス耳介炎症モデルにおいて、本薬による耳介の腫脹及び耳介組織におけるサイトカイン産生に対する作用が検討された。IL-23 の皮内投与 1 時間前に本薬 (1 mg/kg) 又は陰性対照 (クエン酸緩衝液) を腹腔内投与したとき、陰性対照群と比較して、本薬群では耳介の腫脹及び耳介組織における IL-17 及び IL-22 産生が抑制された。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)

カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、安全性薬理評価項目 (中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響) が検討された。カニクイザルに本薬 5~50 mg/kg (静脈内投与) 若しくは 20 mg/kg (皮下投与) を週 1 回 4 週間投与したとき、又は本薬 5~50 mg/kg を週 1 回、26 週間皮下投与したとき、一般状態、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び呼吸状態に、本薬投与に関連した変化は認められなかつた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本薬のADCC活性及びCDC活性が薬効に寄与する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬を用いた ADCC 活性及び CDC 活性の測定は実施していないが、以下の点から、本薬の ADCC 活性及び CDC 活性が薬効に寄与する可能性は低いと説明した。

- 本薬は Fc 領域に ADCC 活性及び CDC 活性が減少すると報告されている 2 つのアミノ酸変異 (Leu237Ala、Leu238Ala) を有し、表面プラズモン共鳴法により、野生型 IgG1 と比較して、本薬の Fc γ 受容体に対する結合親和性の低下が認められていること (2.1.5.1 参照)
- 本薬は細胞表面に検出されていない可溶性サイトカインの IL-23 (Immunity. 2000; 13: 715-25) を標的としていること

機構は、本薬の ADCC 活性及び CDC 活性が薬効に寄与する可能性について完全に否定することはできないものの、提出された資料より、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、カニクイザルを用いた本薬の皮下及び静脈内投与試験成績が提出された。血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法 (定量下限 : 30.0 ng/mL)、ADA は電気化学発光免疫測定法 (検出感度 : 19.5 又は 31.8 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と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±標準偏差で示す。定量下限未満の血清中本薬濃度は 0 μg/mL として扱うこととされた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雌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 5 のとおりであ

り、皮下投与時のバイオアベイラビリティは $71.8 \pm 17.8\%$ であった。

表 5 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ（雌カニクイザル）

投与経路	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd _{ss} (mL/kg)
SC	1.5	3	16.1 ± 1.3	4,460 ± 1,110	48 [48, 72]	184 ± 24.4	—	—
IV	1.0	3	61.4 ± 8.2	4,140 ± 410	2 [0.5, 2]	173 ± 12.9	0.24 ± 0.02	40.7 ± 2.8

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕、—：算出又は該当なし

SC：皮下投与、IV：静脈内投与、Vd_{ss}：定常状態における分布容積

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-1～2）

カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬を毎週静脈内又は皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の薬物動態パラメータ及び ADA の発現は表 6 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。なお、ADA 発現が血清中本薬濃度に影響を及ぼす傾向は認められなかった。

表 6 カニクイザルに本薬を毎週反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	投与経路	用量 (mg/kg/週)	測定時点	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{108h} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	ADA 発現例
4 週間	IV	5	1 日目	雄	各 3	108 ± 22	7,980 ± 1,350	0.083 [0.083, 8]	雄：3 例 雌：0 例
				雌		92 ± 19	7,380 ± 2,100	0.083 [0.083, 8]	
			4 週目	雄		139 ± 55	11,500 ± 4,200	0.083 [0.083, 0.083]	
				雌		98 ± 30	8,780 ± 730	0.083 [0.083, 24]	
		20	1 日目	雄		489 ± 66	36,600 ± 2,400	0.083 [0.083, 8]	雄：1 例 雌：0 例
				雌		615 ± 86	36,400 ± 5,100	0.083 [0.083, 0.083]	
			4 週目	雄		692 ± 86	55,300 ± 6,300	0.083 [0.083, 0.083]	
				雌		717 ± 165	61,600 ± 16,500	0.083 [0.083, 0.083]	
		50	1 日目	雄	各 5	1,030 ± 180	65,800 ± 10,200	0.083 [0.083, 0.083]	雄：4 例 雌：5 例
				雌		1,290 ± 230	78,900 ± 23,400	0.083 [0.083, 8]	
			4 週目	雄		1,630 ± 620	85,100 ± 21,400	0.083 [0.083, 8]	
				雌		1,580 ± 340	98,900 ± 31,000	0.083 [0.083, 24]	
	SC	20	1 日目	雄	各 3	166 ± 53	19,200 ± 3,200	48 [48, 48]	雄：0 例 雌：1 例
				雌		119 ± 17	13,900 ± 600	72 [48, 72]	
			4 週目	雄		225 ± 24	25,800 ± 5,100	24 [24, 72]	
				雌		214 ± 61	27,500 ± 5,900	48 [24, 96]	
26 週間	SC	5	1 日目	雄	各 4	45 ± 8	5,860 ± 984	60 [48, 96]	雄：1 例 雌：0 例
				雌		42 ± 5	5,530 ± 899	72 [72, 96]	
			4 週目	雄		91 ± 20	12,600 ± 2,750	48 [24, 72]	
				雌		81 ± 15	12,100 ± 2,460	36 [24, 48]	
		20	26 週目	雄		88 ± 20	12,300 ± 3,340	60 [48, 72]	
				雌		89 ± 46	12,200 ± 5,090	48 [24, 96]	
			1 日目	雄		174 ± 11	22,000 ± 1,440	84 [48, 96]	雄：0 例 雌：0 例
				雌		170 ± 29	20,700 ± 4,460	36 [24, 96]	
	50	20	4 週目	雄	各 6	341 ± 41	46,100 ± 9,990	60 [24, 72]	雄：3 例 雌：3 例
				雌		251 ± 66	33,200 ± 9,760	48 [24, 48]	
			26 週目	雄		320 ± 46	46,000 ± 7,700	48 [24, 72]	
				雌		221 ± 56	28,700 ± 9,690	36 [24, 48]	
		50	1 日目	雄		474 ± 51	58,700 ± 5,790	48 [24, 72]	
				雌		440 ± 54	51,600 ± 5,900	48 [24, 72]	
			4 週目	雄		757 ± 101	102,000 ± 17,100	36 [24, 48]	
				雌		559 ± 135	70,300 ± 12,300	48 [24, 48]	
			26 週目	雄		731 ± 211	95,300 ± 29,300	24 [24, 48]	
				雌		623 ± 76	77,200 ± 11,600	36 [24, 72]	

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕、IV：静脈内投与、SC：皮下投与

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（5.5 参照）において、本薬 5 又は 50 mg/kg を妊娠 20～22 日から分娩まで毎週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 7 のとおりであり、母動物の曝露量に依存して出生児に本薬の曝露量の増加が認められた。ADA は、5 mg/kg 群の母動物で 4 例及びこの母動物からの出生児 1 例、50 mg/kg 群の母動物 9 例に認められた。

表 7 カニクイザルを用いた胎盤通過性の検討結果（母動物及び出生児の血清中本薬濃度）

測定時点	5 mg/kg 群 ($\mu\text{g/mL}$)		50 mg/kg 群 ($\mu\text{g/mL}$)	
	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 20～22 日 ^{a)}	29.9 ± 11.6 (22)	5.1 ± 4.1 (15)	314 ± 122 (21)	20.7 ± 10.7 (12)
妊娠 132～134 日 ^{a)}	98.8 ± 41.9 (18)		916 ± 335 (17)	
分娩／生後 14 日目	20.5 ± 8.8 (16)	5.1 ± 4.1 (15)	121 ± 41.7 (13)	20.7 ± 10.7 (12)
分娩／生後 28 日目	6.5 ± 3.4 (16)	2.0 ± 1.2 (15)	36.0 ± 12.0 (11)	13.0 ± 7.1 (12)
分娩／生後 91 日目	0.1 ± 0.1 (16)	0.1 ± 0.0 (14)	0.8 ± 0.5 (11)	0.7 ± 0.4 (12)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 24 時間後

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り、本剤の臨床使用にあたり薬物動態学的観点から懸念は示唆されていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激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。本薬はカニクイザルの IL-23 に結合することから（3.1.1～2 参照）、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。一部の動物において ADA が產生されたが（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。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた反復静脈内又は皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1～2）の初回投与時の急性毒性が評価された（表 8）。死亡例及び急性症状等の毒性所見は認められなかった。

表 8 単回投与毒性評価の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/週)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 皮下	[静脈内] 0 ^{a)} 、5、20、50 [皮下] 20	毒性変化なし	50 超	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	皮下	0 ^{b)} 、5、20、50	毒性変化なし	50 超	4.2.3.2-2

a) 25 mmol/L コハク酸、125 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%Tween 20 (pH 6.5)

b) 4.4 mmol/L コハク酸、275 mmol/L ソルビトール、0.02%Tween 20 (pH 5.5～6.1)

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 4 週間静脈内又は皮下投与毒性試験及び 26 週間皮下投与毒性試験が実施された（表 9）。

4週間静脈内又は皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）で赤血球系の異常が認められたが、関連する他の異常所見が認められることから毒性学的意義は低いと判断された。

26週間皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）で精子低形成が認められたことから、精巣毒性評価を目的として性成熟した雄性サルを用いた26週間皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）が実施され、精巣に異常所見は認められなかった。この結果を踏まえて、精子低形成と判断された個体の精巣を病理組織学的に再評価した結果、思春期前後のカニクイザルの精巣の成熟過程に認められる組織像（Tox Pathol. 2012; 40: 935-42）であると判断され、26週間皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）の無毒性量は50 mg/kgと判断された。このときのAUC_{0-12wk} (43,150 µg·day/mL) は、日本人乾癬患者に本剤を臨床予定用法・用量皮下投与時のAUC_{4-16wk}¹⁾ (704 µg·day/mL) と比較し約61倍であった。

表9 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	静脈内 皮下	4週 (1回/週) + 休薬8週	[静脈内] 0 ^{a)} 、5、20、50 [皮下] 0 ^{a)} 、20	〔静脈内〕 ≥5:ヘモグロビン・ヘマトクリット低値 50:平均赤血球容積低値 〔皮下〕 20:ヘモグロビン・ヘマトクリット値・ 平均赤血球容積低値 回復期間:異常所見は認められない	静脈内:50 皮下:20	4.2.3.2-1
雌雄 カニク イザル	皮下	26週 (1回/週) + 休薬8週	0 ^{b)} 、5、20、50	≥5:精子低形成 50:精巣重量低値 ≤50:Tリンパ球機能 ^{d)} ・リンパ球 サブセット異常は認められない 回復期間:異常所見は認められない	50	4.2.3.2-2
雄 カニク イザル	皮下	26週 (1回/週) + 休薬8週	0 ^{c)} 、50	なし ^{e)} 回復期間:異常所見は認められない	-	4.2.3.2-3

a) 25 mmol/L コハク酸、125 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%Tween 20 (pH 6.5)

b) 4.4 mmol/L コハク酸、275 mmol/L ソルビトール、0.02%Tween 20 (pH 5.5~6.1)

c) 0.5 mmol/L コハク酸、3.9 mmol/L コハク酸二ナトリウム六水和物、275 mmol/L ソルビトール、0.2 g/L ポリソルベート 20 (pH 6.0 ± 0.5)

d) T細胞依存性抗体産生

e) 主に生殖能パラメータ（精巣の大きさ、血清中テストステロン濃度、精子検査）及び精子形成サイクルが評価された

5.3 遺伝毒性試験

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

5.4 がん原性試験

本薬はマウス及びラットにおいて薬理活性を示さない（3.1.1~2 参照）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、以下の観点から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は炎症反応、血管形生を誘導し、さらに腫瘍に対する免疫反応を抑制することで腫瘍形成を促進する可能性が報告されている（Biochem Biophys Res Commun 2017; 482: 1400-6、Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 8328-33、Nature 2006; 442: 461-5）ことから、本薬の作用機序から腫瘍形成に対して

¹⁾ 国内臨床試験のデータを含むPPK解析（6.2.6.2 参照）による推定値

抑制的に作用する可能性が考えられる。また、サルを用いた反復投与毒性試験では発がん性を示唆する所見及び免疫系への影響が認められていない（5.2 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、カニクイザ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（表 10）。

本薬群の流産、死産又は出生後早期死亡の動物の合計並びに流産及び死産による胎児死亡の割合は、試験実施施設の背景値及びカニクイザルにおける自然発生状況（Birth Defect Res B Dev Reprod Toxicol. 2010; 89: 175-87）の範囲内であり、本薬投与と胎児死亡との関連性は低いと判断されている。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_{0-12wk} (61,500 µg·day/mL) は、日本人乾癬患者に本剤を臨床予定用法・用量皮下投与時の AUC_{4-16wk}¹⁾ (704 µg·day/mL) と比較し約 87 倍であった。

雌雄受胎能については、26 週間反復皮下投与毒性試験において雌雄生殖器官に影響は認められなかつた（5.2 参照）ことから、雌雄受胎能への影響は小さいと判断された。なお、カニクイザルにおいて本薬の胎盤移行が認められた（4.2.1 参照）。

表 10 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌カニクイザル	皮下	母動物： 妊娠 20~22 日から分娩、 最大 22 回 (1 回/週)	0 ^{a)} 、5、50	母動物： 0：流産・死産 (3/21 例) 5：流産・死産 (5/22 例) 50：流産・死産 (6/21 例) 出生児 ^{b)} ： 死亡 : 0 (1/18 例)、5 (2/17 例)、 50 (3/15 例) ≤50 : T リンパ球機能 ^{c)} 及び末梢血リンパ球 サブセットに影響は認められない	母動物 : 50 出生児 : 50	4.2.3.5.3-1

a) 4.4 mmol/L コハク酸、275 mmol/L ソルビトール、0.02% ポリソルベート 20 (pH 6.0)

b) 50 mg/kg 群の 1 例の出生児は母動物の哺育拒否のため、出生後 3 日に 5 mg/kg 群の母動物との交叉哺育が実施された

c) T 細胞依存性抗体産生

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギを用いた単回筋肉及び皮下投与による局所刺激性試験

ニュージーランド白色種ウサギを用いた単回筋肉又は皮下投与による局所刺激性試験が実施された（表 11）。

表 11 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	筋肉内	0 ^{a)} 、90 ^{b)} mg/mL を 1 mL 単回投与	刺激性なし	4.2.3.6-1
	皮下	0 ^{a)} 、90 ^{b)} mg/mL を 1 mL 単回投与	刺激性なし	

a) 3.9 mmol/L コハク酸二ナトリウム六水和物、0.5 mmol/L コハク酸、275 mmol/L ソルビトール、0.16 mmol/L ポリソルベート 20 (pH 6.0 ± 0.5)

b) 3.9 mmol/L コハク酸二ナトリウム六水和物、0.5 mmol/L コハク酸、225 mmol/L ソルビトール、0.16 mmol/L ポリソルベート 20 (pH 6.4、市販予定製剤と同等の濃度)

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 12）。ヒト胎盤の脱落膜細胞、栄養膜細胞層及び栄養膜合胞体層に IL-23 の発現が報告されている（J Reprod Immunol. 2010; 87: 21-7）ことから、胎盤の細胞外顆粒状物質の染色は IL-23 の発現によるものと考えられた。

表 12 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結切片に本薬（1 又は 10 µg/mL）を処理し、酵素抗体法（間接法）により、組織への結合を検出	胎盤の細胞外顆粒状物質に染色像有り	4.2.3.7.7-1

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：5 又は 10 ng/mL）により、血漿中 ADA は電気化学発光免疫測定法（検出感度：0.141 又は 0.327 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

健康成人を対象とした臨床試験（M16-513 試験 [CTD 5.3.3.1-1]）、乾癬患者を対象とした臨床試験（1311.1 試験 [CTD 5.3.3.2-1]、1311.2 試験 [CTD 5.3.5.1-1]、M15-992 試験 [CTD 5.3.5.1-5]、M15-995 試験 [CTD 5.3.5.1-6]、M15-988 試験 [CTD 5.3.5.1-8 及び 5.3.5.1-8-2]、M16-002 試験 [CTD 5.3.5.1-2]、M16-004 試験 [CTD 5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-3-2]、M16-007 試験 [CTD 5.3.3.2-2]、M16-008 試験 [CTD 5.3.5.1-4]、M16-010 試験 [CTD 5.3.5.1-7]）の成績、PPK 解析、曝露一応答解析等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。また、定量下限未満の血漿中本薬濃度は 0 µg/mL として扱うこととされた。

なお、1311.1、1311.2 及び M16-513 試験においては、10 mg/mL バイアル製剤（静脈内投与）又は 90 mg/mL プレフィルドシリンジ製剤（容量 1.0 mL、皮下投与）が用いられ、その他の試験においては、市販予定製剤と同一である 90 mg/mL プレフィルドシリンジ製剤（容量 0.83 mL）が用いられた。

6.2.1 第 I 相試験

6.2.1.1 健康成人を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.3.1-1：M16-513 試験 [2015 年 8 月～2017 年 6 月]）

日本人、中国人及び白人の健康成人に本薬 18、90 又は 300 mg を単回皮下投与したとき、並びに日本人健康成人に本薬 200、600 又は 1,200 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は、検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加した。ADA の発現は 90 mg 皮下投与群 2 例（日本人 1 例、中国人 1 例）、300 mg 皮下投与群 2 例（白人 1 例、中国人 1 例）に認められた。

表 13 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与並びに日本人健康成人に本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量(mg)	人種	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL 又は CL/F(L/day)	Vd_p 又は Vd_p/F (L)
IV	200	日本人	各 6	60.1 ± 8.6	998 ± 122	0.1 [0.1, 0.2]	31.2 ± 7.4	0.20 ± 0.02	9.41 ± 1.52
	600			225 ± 19	3,620 ± 320	0.1 [0.1, 0.2]	30.7 ± 2.6	0.17 ± 0.01	7.43 ± 0.90
	1,200			363 ± 55	7,020 ± 1,980	0.1 [0.1, 0.3]	32.7 ± 14.2	0.19 ± 0.06	8.94 ± 1.93
SC	18	日本人		1.70 ± 0.51	84.7 ± 14.4	7.0 [7.0, 14.0]	32.5 ± 5.0	0.22 ± 0.04	10.3 ± 1.8
		白人		1.04 ± 0.21	59.3 ± 10.7	7.0 [3.0, 28.1]	30.5 ± 8.9	0.31 ± 0.06	14.3 ± 3.0
		中国人		1.91 ± 0.55	77.3 ± 17.2	7.0 [3.0, 7.0]	28.5 ± 3.8	0.24 ± 0.05	9.99 ± 2.02
	90	日本人		9.08 ± 0.59	377 ± 23	7.0 [7.0, 7.0]	26.9 ± 1.5	0.24 ± 0.01	9.29 ± 0.48
		中国人		6.81 ± 1.87	336 ± 75	5.0 [3.0, 7.0]	26.7 ± 3.7	0.28 ± 0.05	10.7 ± 1.4
		日本人		22.3 ± 9.1	1,100 ± 405	7.0 [7.0, 14.0]	29.7 ± 4.8	0.30 ± 0.11	13.2 ± 5.1
	300	白人		20.4 ± 8.0	915 ± 305	7.0 [3.0, 7.0]	28.7 ± 3.8	0.36 ± 0.13	15.1 ± 5.6
		中国人		19.5 ± 5.1	1,030 ± 292	7.0 [3.0, 14.0]	33.8 ± 7.2	0.31 ± 0.09	15.1 ± 2.9

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値、最大値]IV：静脈内投与、SC：皮下投与、CL/F：見かけのクリアランス、 Vd_p ：終末相の分布容積、 Vd_p/F ：終末相の見かけの分布容積

6.2.1.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 1311.1 試験 [2012年4月～2014年5月]、参考資料)

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者に本薬 0.01～5 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ及び ADA の発現は表 14 のとおりであった。

表 14 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量(mg/kg)	投与経路	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL 又は CL/F(L/day)	V_z 又は V_z/F (L)	ADA 発現例
0.01	IV	各 3	0.31 ± 0.03	2.99 ± 0.76	0.08 [0.07, 0.08]	19.6 ± 3.3	0.35 ± 0.15	9.34 ± 2.46	2 例
0.05			1.40 ± 0.38	17.0 ± 7.3	0.04 [0.04, 0.08]	22.8 ± 4.5	0.35 ± 0.15	10.8 ± 2.2	なし
0.25			5.97 ± 0.64	85.6 ± 11.5	0.09 [0.08, 0.17]	22.8 ± 6.9	0.28 ± 0.05	9.58 ± 4.23	1 例
1			16.9 ± 12.0	224 ± 153	0.04 [0.04, 0.17]	27.8 ± 3.3	0.83 ± 0.91	36.0 ± 42.7	1 例
3			66.4 ± 6.2	955 ± 82	0.08 [0.04, 0.08]	19.0 ± 7.2	0.27 ± 0.01	7.50 ± 2.92	2 例
5			110 ± 10	1,680 ± 381	0.08 [0.04, 0.08]	23.7 ± 8.0	0.24 ± 0.07	8.06 ± 3.18	なし
0.25	SC	7	1.05 ± 0.47	45.5 ± 18.8	13.0 [2.0, 14.1]	23.4 ± 7.7	0.57 ± 0.34	18.0 ± 9.4	なし
1		6	5.81 ± 0.97	227 ± 67	5.0 [2.0, 10.0]	27.9 ± 3.8	0.40 ± 0.15	15.7 ± 4.8	なし

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値、最大値]IV：静脈内投与、SC：皮下投与、CL/F：見かけのクリアランス、 V_z (V_z/F)：終末相における分布容積

6.2.2 第Ⅱ相試験

6.2.2.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 1311.2 試験 [2014年2月～2015年7月]、参考資料)

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人患者に本薬 18 mg を単回又は本薬 90 若しくは 180 mg を 0、4、16 週時に 3 回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。ADA の発現は 18 mg 群 3 例、90 mg 群 8 例、180 mg 群 9 例に認められた。

表 15 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に本薬を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量(mg)	例数	初回投与時 C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	初回投与時 t_{max} (day)	AUC_{0-4wk} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{4-16wk} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$C_{trough, 4wk}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{trough, 16wk}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
18	42	0.86 ± 0.64	7 [6, 28]	17.1 ± 9.5	—	39.1 ± 23.3	0.56 ± 0.37	—
90	41	5.16 ± 2.11	7 [6, 27]	101 ± 37 ^{a)}	136 ± 65 ^{b)}	—	2.71 ± 0.96 ^{b)}	1.11 ± 0.69 ^{c)}
180	42	10.1 ± 3.7	7 [6, 14]	201 ± 70 ^{d)}	282 ± 141 ^{d)}	—	5.78 ± 2.65 ^{e)}	1.83 ± 1.06 ^{f)}

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値、最大値]

a) 34 例、b) 40 例、c) 35 例、d) 39 例、e) 41 例、f) 37 例

6.2.2.2 活動性 PsA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-2 : M16-002 試験 [2016 年 5 月～2017 年 8 月])

日本人を含む活動性 PsA 患者に本剤 75 mg を単回又は本剤 150 mg を 0、12 週時 (Q12W 群) 、0、4、16 週時 (LD Q12W 群) 若しくは 4 週間隔 (Q4W 群) で皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 16 のとおりであった。ADA の発現は 75 mg 群 3/19 例、150 mg Q12W 群 2/39 例、150 mg LD Q12W 群 9/42 例、150 mg Q4W 群 3/40 例に認められた。

表 16 活動性 PsA 患者に本剤を皮下投与したときの血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与群	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時	20 週時	24 週時	28 週時
75 mg 群	3.5 ± 1.3 (19)	1.6 ± 0.7 (19)	0.8 ± 0.4 (18)	0.5 ± 0.2 (19)	0.2 ± 0.1 (19)	0.1 ± 0.1 (18)	0.03, 0.17 (2)
150 mg Q12W 群	7.0 ± 2.3 (39)	3.6 ± 1.4 (39)	1.8 ± 1.0 ^{a)} (38)	7.5 ± 2.0 (39)	3.8 ± 1.5 (39)	1.8 ± 0.8 (38)	0.7 ± 0.6 (8)
150 mg LD Q12W 群	7.2 ± 2.1 ^{a)} (42)	11.5 ± 4.5 (42)	5.8 ± 2.4 (42)	3.0 ± 1.6 ^{a)} (41)	8.1 ± 2.7 (40)	4.7 ± 1.9 (38)	3.0 ± 2.4 (8)
150 mg Q4W 群	6.6 ± 2.3 ^{a)} (40)	10.4 ± 4.2 ^{a)} (40)	12.1 ± 5.6 ^{a)} (39)	13.3 ± 5.6 ^{a)} (38)	12.8 ± 5.8 (38)	6.5 ± 3.9 (36)	2.4 ± 1.4 (5)

平均値土標準偏差又は各実測値 (例数) 、a) トラフ値

6.2.3 第 II/III 相試験

6.2.3.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-3-2 : M16-004 試験 [2016 年 12 月～2018 年 6 月])

中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤 75 又は 150 mg を 0、4 週時、以降 12 週間隔で皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 17 のとおりであった。ADA の発現は、75 mg 群 14/58 例、150 mg 群 17/55 例に認められた。

表 17 中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与群	4 週時	16 週時	28 週時	40 週時	52 週時
75 mg 群	3.5 ± 1.3 (56)	1.4 ± 0.8 (56)	1.3 ± 0.8 (56)	1.2 ± 1.0 (58)	1.1 ± 0.6 (56)
150 mg 群	6.7 ± 2.3 (54)	5.1 ± 2.2 (54)	2.2 ± 1.1 (54)	2.2 ± 1.3 (55)	2.1 ± 1.2 (54)

平均値土標準偏差 (例数)

6.2.4 第 III 相試験

6.2.4.1 GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-8 及び 5.3.5.1-8-2 : M15-988 試験 [2017 年 1 月～継続中 (20■年■月データカットオフ、投与 52 週までのデータ)])

日本人 GPP 患者及び EP 患者に本剤 75 又は 150 mg を 0、4 週時、以降 12 週間隔で皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 18 のとおりであった。ADA の発現は 75 mg 群 1/9 例、150 mg 群 3/8 例に認められた。

表 18 日本人 GPP 患者及び EP 患者に本剤を皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与群	4 週時	16 週時	28 週時	52 週時
75 mg 群	3.4 ± 0.7 (9)	1.0 ± 0.4 (8)	1.0 ± 0.5 (8)	0.7 ± 0.4 (8)
150 mg 群	7.3 ± 5.5 (8)	2.7 ± 2.7 (8)	2.9 ± 2.1 (6)	2.0 ± 1.3 (6)

平均値土標準偏差 (例数)

6.2.4.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-4 : M16-008 試験 [2016 年 2 月～2017 年 9 月]、CTD 5.3.5.1-5 : M15-992 試験 [2016 年 3 月～継続中 (20■年■月データカットオフ、投与 52 週までのデータ)]) 及び海外試験 (CTD 5.3.5.1-6 : M15-995 試験 [2016 年 3 月～2017 年 9 月]、CTD 5.3.5.1-7 : M16-010 試験 [2016 年 3 月～2017 年 8 月]) 、いずれも参考資料)

日本人を含む中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤 150 mg を 0、4 週時、以降 12 週間隔で皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度及び ADA の発現は表 19 のとおりであった。

表 19 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤 150 mg を皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

試験名	4 週時	16 週時	28 週時	40 週時	52 週時	ADA 発現例
M16-008	6.0 ± 2.4 (297)	2.2 ± 1.2 (297)	2.0 ± 1.1 (293)	2.2 ± 1.7 (297)	1.9 ± 1.2 (289)	78/301 例
M15-992	5.7 ± 2.1 (177)	2.2 ± 1.5 (175)	1.8 ± 1.2 (173)	1.9 ± 1.7 (166)	1.9 ± 1.2 (156)	47/181 例
M15-995	6.0 ± 2.3 (293)	2.1 ± 1.3 (293)	1.9 ± 1.1 (288)	1.9 ± 1.1 (287)	2.0 ± 1.3 (276)	64/298 例
M16-010	5.9 ± 2.2 (298)	2.5 ± 1.4 (292)	2.2 ± 1.3 (284)	—	—	74/299 例

平均値±標準偏差 (例数)、—: 未測定

6.2.5 薬物相互作用 (CTD 5.3.3.2-2 : M16-007 試験 [2016 年 9 月～2017 年 9 月]、参考資料)

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者を対象とした臨床試験において、カフェイン (CYP1A2 基質)、ワルファリン (CYP2C9 基質)、オメプラゾール (CYP2C19 基質)、メトプロロール (CYP2D6 基質) 及びミダゾラム (CYP3A4 基質) の薬物動態に対する本剤の影響が検討された²⁾。本剤併用／非併用時の各薬物の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、各 CYP 分子種で代謝される薬物の薬物動態に対する影響は認められなかった。

表 20 本剤投与による各薬物の薬物動態への影響

基質薬物	例数	基質単独投与／本剤併用投与	基質薬物の C_{\max} (ng/mL)	基質薬物の AUC_{last} ($\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	幾何平均の比 [90% CI] (併用投与/基質単独投与)	
					C_{\max}	AUC_{last}
カフェイン 100 mg	各 21	基質単独投与	2,700 (40)	20,900 (86)	1.09 [0.96, 1.23]	1.03 [0.89, 1.19]
ワルファリン 10 mg		本剤併用投与	2,950 (77)	21,500 (185)		
オメプラゾール 20 mg		基質単独投与	534 (24)	15,800 (39)	0.92 [0.86, 0.98]	0.93 [0.89, 0.96]
メトプロロール 50 mg		本剤併用投与	490 (29)	14,600 (35)		
ミダゾラム 2 mg		基質単独投与	226 (48)	464 (78)	0.85 [0.73, 0.99]	0.93 [0.82, 1.05]
		本剤併用投与	192 (62)	431 (76)		
		基質単独投与	32.0 (71)	177 (96)	0.97 [0.88, 1.07]	1.01 [0.93, 1.11]
		本剤併用投与	31.0 (68)	179 (87)		
		基質単独投与	8.70 (34)	26.7 (40)	1.03 [0.96, 1.09]	1.01 [0.94, 1.09]
		本剤併用投与	8.91 (33)	27.0 (43)		

幾何平均値 (CV%)

6.2.6 PPK 解析及び曝露一応答解析

6.2.6.1 国際共同試験及び海外臨床試験のデータを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康被験者又は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際共同試験及び海外臨床試験 7 試験³⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (1,899 例、13,123 測定点) を用いて、PPK 解析

²⁾1 日目に基質薬物 5 種が単回投与され、その後 8、36、64、92 日目に本剤 150 mg が皮下投与され、98 日目に基質薬物 5 種が単回投与された。本検討においては 1 日目と 98 日目の各基質薬物の薬物動態が比較された。

³⁾第 I 相試験 (1311.1 及び M16-513 試験)、第 II 相試験 (1311.2 試験) 及び第 III 相試験 (M15-992、M15-995、M16-008 及び M16-010 試験)

(NONMEM version 7.4) が実施された。最終モデルは、一次の吸収及び消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。共変量の検討⁴⁾の結果、本薬の CL に対して、体重、血清アルブミンのベースライン値、血清クレアチニン値、高感度 CRP 値及び ADA 抗体価が、中央コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) に対して体重が、絶対的バイオアベイラビリティ (F) に対して医薬品の製造方法がそれぞれ共変量として選択された。

6.2.6.2 国内臨床試験（M16-004 及び M15-988 試験）のデータを含む PPK 解析（CTD 5.3.3.5-2）

健康被験者、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬、GPP 患者又は EP 患者を対象とした国内外の臨床試験 9 試験⁵⁾から得られた血漿中本薬濃度データ（2,083 例、13,671 測定点、うち日本人 184 例、548 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version7.4.1）が実施された。最終モデルは 6.2.6.1 項で示した PPK 解析と同様に一次の吸収及び消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、最終モデルから推定された体重 70 kg の乾癬患者における母集団薬物動態パラメータ [95%CI] は、CL : 0.244 [0.236, 0.252] L/day、 V_c : 4.87 [4.51, 5.23] L、 V_p : 4.25 [4.08, 4.42] L、 K_a : 0.230 [0.208, 0.252] day⁻¹、Q : 0.648 [0.602, 0.694] L/day、F : 89.1 [85.8, 91.7] %であった。本剤 75 又は 150 mg を 0 及び 4 週時に皮下投与し、以降 12 週間隔で皮下投与したときの、定常状態（投与 16~28 週時）における本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 21 のとおりであった。また、臨床予定用法・用量で本剤を皮下投与したときの定常状態の C_{max} 及び AUC_{tau} に対する各共変量の影響は図 1 のとおりであり、対照グループ⁶⁾の患者と比較して、体重 90 又は 100 kg 超の患者では C_{max} 及び AUC_{tau} が、ADA 抗体価 ≥ 128 の患者では AUC_{tau} が減少する傾向が認められた。

表 21 最終モデルから推定された定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

投与群	人種	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{16-28\text{wk}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
150 mg	日本人以外	1,130	12.4 ± 3.3	494 ± 176	2.02 ± 1.18
	日本人	102	14.5 ± 3.4	559 ± 194	2.22 ± 1.26
75 mg	日本人	64	8.32 ± 3.57	321 ± 174	1.32 ± 1.00

平均値±標準偏差

⁴⁾ 本薬の CL に対して、年齢、体重、性別、人種、国、疾患の有無（健康成人又は乾癬患者）、血清アルブミンのベースライン値、血清クレアチニン値、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス、高感度 CRP 値、PASI スコアのベースライン値、ADA 抗体価、ADA の有無、経時的な ADA の有無、中和抗体の有無、経時的な中和抗体の有無及び併用薬（脂質異常症薬、降圧薬、糖尿病薬、鎮痛薬、甲状腺治療薬、ビタミン）、 V_c に対して、体重、性別、患者集団、年齢及び血清アルブミンのベースライン値、 V_p に対して体重、コンパートメント間のクリアランス (Q) に対して、体重、吸収速度定数 (Ka) に対して、年齢、性別及び人種、絶対的バイオアベイラビリティ (F) に対して医薬品の製造方法が共変量として検討された。

⁵⁾ 第 I 相試験（1311.1 及び M16-513 試験）、第 II 相試験（1311.2 試験）、第 II/III 相試験（M16-004 試験）及び第 III 相試験（M15-988、M15-992、M15-995、M16-008 及び M16-010 試験）

⁶⁾ 共変量の影響を評価するための対照グループは以下のとおり。体重：90 kg 又は 100 kg 以下の患者、血清アルブミンのベースライン値：血清アルブミンのベースライン値が 42 (第一四分位) ~46 g/L (第三四分位) の患者、高感度 CRP のベースライン値：高感度 CRP のベースライン値が 1.2 (第一四分位) ~6.5 (第三四分位) mg/L の患者、血清クレアチニンのベースライン値：血清クレアチニンのベースライン値が 62 (第一四分位) ~88.4 (第三四分位) $\mu\text{mol}/\text{L}$ の患者、ADA 抗体価：ADA が陰性又は抗体価が 128 未満である患者

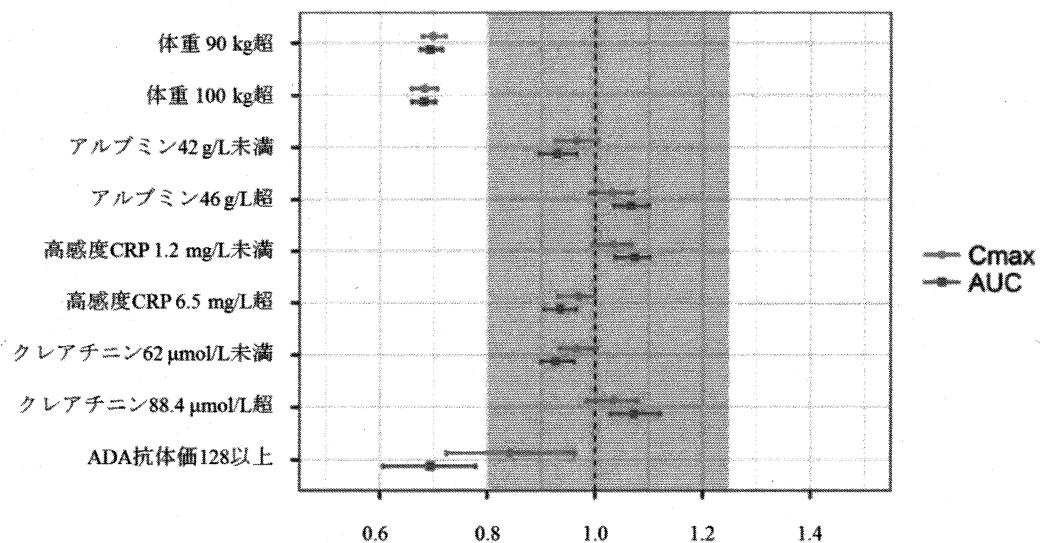


図1 定常状態の本薬の曝露量に対する共変量の影響（対照グループに対する比）

6.2.6.3 曝露量－応答解析（CTD 5.3.4.2-3）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬、GPP 患者又は EP 患者を対象とした国内外の臨床試験⁷⁾から得られた有効性評価項目（PASI 75、PASI 90、PASI 100 及び sPGA (0/1) 達成率）及び血漿中本薬濃度データを用いて、曝露量－応答関係が検討された。日本人乾癬患者における、投与 0～16 週の血漿中平均本薬濃度 (C_{ave}) と有効性評価項目（PASI 90、PASI 100 及び sPGA (0/1) 達成率）の関係及び体重区分別の C_{ave} の推定値は図2 のとおりであり、本剤を 0 及び 4 週時に皮下投与し、以降 12 週間隔で皮下投与する用法において、75 mg では 90 kg 超の患者で有効性が低下する患者の存在が示唆されたが、150 mg では体重区分間で有効性評価項目に臨床的に意味のある差は認められなかった。

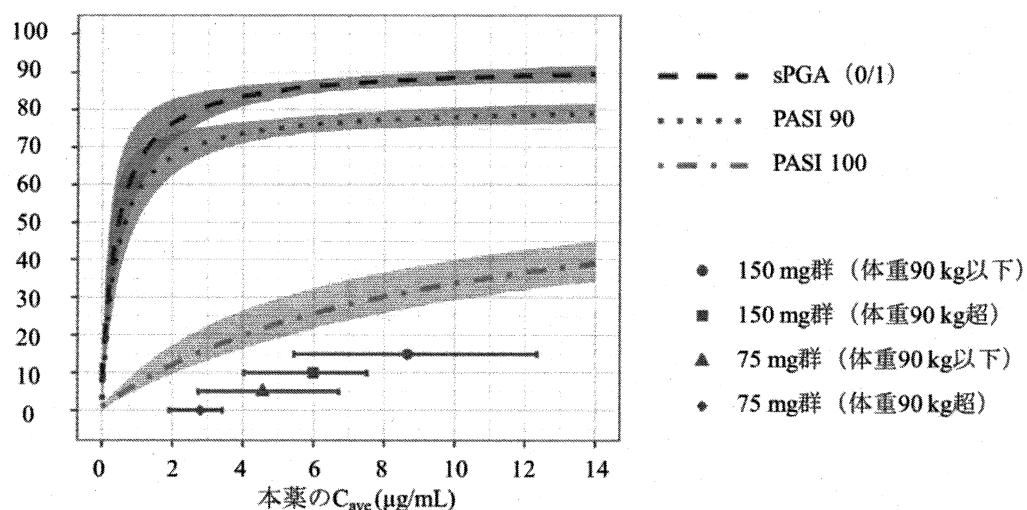


図2 日本人乾癬患者における本剤の有効性に関する曝露－応答関係及び C_{ave} の推定値

⁷⁾ 第II相試験（1311.2 試験）、第II/III相試験（M16-004 試験）、第III相試験（M15-988、M15-992、M15-995、M16-008 及び M16-010 試験）

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内臨床試験（M16-004 及び M15-988 試験）における用法・用量の設定について

申請者は、本剤の臨床試験における用法・用量の設定について、以下のように説明している。

国内臨床試験に先行して計画・実施された国際共同及び海外第Ⅲ相試験⁸⁾では、以下の点から、用法・用量を、本剤 150 mg を 0 及び 4 週時に皮下投与し、以降 12 週間隔で皮下投与することと設定した。

- 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第Ⅱ相試験（1311.2 試験）において、本薬 18 mg を単回又は本薬 90 又は 180 mg を 0、4 及び 16 週時に 3 回皮下投与したときの有効性について、180 mg 投与群の PASI 90 達成率が最も高く（18 mg 群 32.6% [14/43 例]、90 mg 群 73.2% [30/41 例] 及び 180 mg 群 81.0% [34/42 例]）、安全性についても、検討された用法・用量の範囲内で用量依存的な有害事象は認められなかった。
- 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第Ⅰ相試験（1311.1 試験）及び第Ⅱ相試験（1311.2 試験）から得られた有効性評価項目及び血漿中本薬濃度データを用いて、曝露量－応答解析が実施された。当該モデルに基づくシミュレーションにより、尋常性乾癬患者に本薬の各用量を 0、4 及び 16 週時に皮下投与したとき並びに本薬 150 mg 皮下投与時の投与間隔別（8、12 又は 16 週間隔）の PASI 90 及び PASI 100 達成率はそれぞれ表 22 及び表 23 のとおりであり、本薬 150 mg を 0 及び 4 週時、以降 12 週間隔の皮下投与により有効性がプラトーに達し、それ以上の增量又は投与間隔の短縮はわずかな有効性の改善しか認められないと予測された。

表 22 局面型皮疹を有する乾癬患者に本薬を 0、4 及び 16 週時に皮下投与したときの PASI 90 及び PASI 100 達成率の推定値

投与量 (mg)	PASI 90 達成率 (%)			PASI 100 達成率 (%)		
	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 28 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 28 週時
18	58 [49, 66]	63 [56, 70]	65 [57, 73]	34 [25, 42]	39 [32, 48]	43 [35, 50]
90	66 [58, 73]	72 [64, 78]	75 [67, 82]	43 [34, 52]	51 [42, 59]	54 [47, 63]
150	68 [61, 76]	75 [68, 81]	78 [71, 84]	46 [38, 53]	54 [47, 62]	58 [50, 67]
180	68 [61, 76]	75 [68, 81]	79 [72, 85]	46 [39, 53]	55 [46, 62]	59 [51, 67]
300	71 [63, 78]	78 [72, 84]	81 [75, 88]	48 [41, 57]	58 [51, 66]	62 [55, 70]

中央値 [90%予測範囲]

表 23 本薬 150 mg を 0 及び 4 週時に投与した後、8、12 又は 16 週間隔で皮下投与したときの PASI 90 及び 100 達成率の推定値

用法	PASI 90 達成率 (%)		PASI 100 達成率 (%)	
	投与 16 週時	投与 52 週時	投与 16 週時	投与 52 週時
0 及び 4 週時、以降 8 週間隔	79 [70, 85]	79 [71, 85]	58 [51, 67]	59 [50, 68]
0 及び 4 週時、以降 12 週間隔	75 [68, 81]	77 [70, 84]	54 [45, 62]	57 [50, 65]
0 及び 4 週時、以降 16 週間隔	74 [66, 81]	73 [66, 80]	53 [46, 61]	52 [44, 59]

中央値 [90%予測区間]

国内臨床試験（M15-988 及び M16-004 試験）における本剤の用法・用量については、以下の点を踏まえ、国際共同及び海外第Ⅲ相試験と同様に、本剤 150 mg を 0 及び 4 週時に皮下投与し、以降 12 週間隔で皮下投与することが適当と考えたが、日本人における本剤の用量反応関係を確認するため、1 回用量を 150 mg に加え、75 mg を設定することとした。

- 健康成人を対象とした M16-513 試験（6.2.1.1 参照）において、日本人及び外国人に本薬 18、90 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 13 のとおりであり、白人と比較して日本人で曝露量が高い傾向が認められたが、検討した用法・用量の範囲内では日本人での安全性プロファイルは良好であった。

⁸⁾M15-992、M15-995、M16-008 及び M16-010 試験

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 ADAについて

申請者は、ADAの発現状況並びにADAが本薬の薬物動態、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。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第II/III相試験（M16-004 試験）並びに国際共同及び海外第III相試験4試験（M15-992、M15-995、M16-008 及び M16-010 試験）併合集団の各投与群におけるADA発現の有無別の血漿中本薬トラフ濃度の推移は表24のとおりであり、抗体価128未満のADA陽性例と中和抗体陽性例では、ADA陰性例と同程度であった。抗体価が128以上のADA陽性例は非常に少なかったことから、当該部分集団において評価を行なうことは困難であった。一方、国内臨床試験を含む国内外の臨床試験9試験⁵⁾のデータを用いたPPK解析（6.2.6.2参照）では、本薬のCLに対し、ADA抗体価が共変量として特定され、抗体価が128以上の患者では、ADA陰性又は抗体価が128未満の患者と比較してCLが増加し、定常状態におけるAUC_{tau}が減少する傾向が認められた。以上より、ADAの発現は本薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を概ね及ぼさないと考える。

表24 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床試験におけるADA有無別の血漿中本薬トラフ濃度の推移（μg/mL）

試験	投与群	ADA 発現状況	投与4週時	投与16週時	投与28週時	投与40週時	投与52週時
M16-004 試験	75 mg	ADA陽性 抗体価128以上	—	—	—	—	—
		ADA陽性 抗体価128未満	3.7 ± 1.6 (9)	1.6 ± 0.8 (9)	1.6 ± 0.9 (10)	1.3 ± 0.8 (8)	1.4 ± 0.8 (7)
		ADA陰性	3.5 ± 1.2 (47)	1.4 ± 0.8 (47)	1.2 ± 0.8 (46)	1.2 ± 1.0 (50)	1.0 ± 0.6 (49)
		中和抗体陽性	2.89, 6.30 (2)	1.16, 2.51 (2)	1.6 ± 0.8 (6)	1.4 ± 0.8 (7)	1.1 ± 0.1 (3)
	150 mg	ADA陽性 抗体価128以上	—	0.69 (1)	—	—	—
		ADA陽性 抗体価128未満	5.7 ± 2.7 (11)	1.9 ± 1.3 (11)	1.9 ± 1.0 (13)	2.3 ± 2.5 (9)	1.4 ± 0.7 (5)
		ADA陰性	7.0 ± 2.2 (43)	2.7 ± 1.3 (42)	2.4 ± 1.1 (41)	2.2 ± 0.9 (46)	2.1 ± 1.3 (49)
		中和抗体陽性	1.83, 2.77 (2)	2.3 ± 2.3 (3)	1.5 ± 0.9 (6)	1.5 ± 1.2 (6)	1.4 ± 0.7 (5)
国際共同及び 海外第III相試験 4試験併合集団	150 mg	ADA陽性 抗体価128以上	3.04, 3.12 (2)	0.4 ± 0.8 (9)	0.4 ± 0.6 (9)	<0.005, 0.825 (2)	0.2 ± 0.3 (3)
		ADA陽性 抗体価128未満	5.7 ± 2.3 (50)	2.1 ± 1.3 (193)	1.8 ± 1.2 (189)	1.9 ± 2.1 (120)	1.7 ± 1.3 (121)
		ADA陰性	5.7 ± 2.3 (377)	2.3 ± 1.4 (853)	2.1 ± 1.2 (837)	2.0 ± 1.3 (626)	2.0 ± 1.2 (597)
		中和抗体陽性	5.9 ± 2.3 (22)	1.9 ± 1.2 (62)	1.6 ± 1.2 (66)	1.5 ± 1.8 (53)	1.3 ± 1.2 (35)

平均値±標準偏差又は各実測値（例数）、—：該当なし

有効性に関して、M16-004 試験並びに国際共同及び海外第III相試験4試験併合集団において、本剤を臨床予定用法・用量で皮下投与したときのADAの発現区分別の有効性は表25のとおりであり、抗体価が128以上のADA陽性例は非常に少なかったことから、当該部分集団において評価を行うことは困難であった。

表 25 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした本剤の臨床試験における ADA の発現区分別の有効性 (NRI)

		投与 16 週時			投与 52 週時		
		ADA 陰性	ADA 陽性		ADA 陰性	ADA 陽性	
			ADA 抗体値 128 未満	ADA 抗体値 128 以上		中和抗体 陽性	ADA 抗体値 128 未満
M16-004 試験	PASI 90 達成率	80.5 (33/41)	61.5 (8/13)	0 (0/1)	75.0 (3/4)	97.4 (37/38)	81.3 (13/16)
	sPGA (0/1) 達成率	97.6 (40/41)	84.6 (11/13)	0 (0/1)	75.0 (3/4)	97.4 (37/38)	87.5 (14/16)
国際共同及 び海外第Ⅲ 相試験 4 試 験併合集団	PASI 90 達成率	73.9 (782/1,058)	75.7 (174/230)	38.5 (5/13)	69.9 (72/103)	82.7 (377/456)	77.9 (106/136)
	sPGA (0/1) 達成率	84.7 (896/1,058)	86.1 (198/230)	53.8 (7/13)	81.6 (84/103)	84.4 (385/456)	88.2 (120/136)

% (例数)

a) 国際共同及び海外第Ⅲ相試験 4 試験併合集団は M15-995 及び M16-008 試験成績より算出

安全性に関して、M16-004 試験並びに国際共同及び海外第Ⅲ相試験 4 試験併合集団における ADA の発現区分別の全有害事象、過敏症反応及び注射部位反応の発現状況は表 26 のとおりであり、安全性に対する ADA 発現の明確な影響は認められなかった。

表 26 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした本剤の臨床試験における ADA の発現区分別の安全性

		ADA 陰性	ADA 陽性		
			ADA 抗体値 128 未満	ADA 抗体値 128 以上	中和抗体陽性
M16-004 試験	全有害事象	79.1 (102/129)	75.7 (28/37)	100 (1/1)	70.4 (19/27)
	過敏症反応 ^{a)}	11.6 (15/129)	8.1 (3/37)	0 (0/1)	3.7 (1/27)
	注射部位反応 ^{b)}	0 (0/129)	2.7 (1/37)	0 (0/1)	3.7 (1/27)
国際共同及び 海外第Ⅲ相試験 4 試験併合集団	全有害事象	73.6 (893/1,213)	78.4 (279/356)	85.7 (18/21)	77.4 (171/221)
	過敏症反応 ^{a)}	6.4 (78/1,213)	7.6 (27/356)	19 (4/21)	7.7 (17/221)
	注射部位反応 ^{b)}	3.5 (42/1,213)	4.5 (16/356)	4.8 (1/21)	5.0 (11/221)

% (例数)

a) 過敏症 (SMQ) に基づく事象

b) 申請者が作成した Injection Site Reaction に係る MedDRA 検索式に含まれる事象に基づき集計

以上より、ADA 陽性例が限られていることから、ADA や中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であると考えるが、得られた成績を踏まえると、ADA や中和抗体の発現による本剤の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。

機構は以下のように考える。

ADA 陽性例が限られており、ADA や中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるが、PPK 解析から高抗体値の ADA の発現により本薬の曝露量の低下が推定されていることから、ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。本剤の臨床試験における ADA の発現状況及び ADA の発現による本薬の曝露量、有効性及び安全性に対する影響について添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の主な資料として、表 27 に示す 5 試験の成績が提出された。

表 27 提出された主な資料

相	試験名 (資料区分)	実施 地域	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
II	M16-002 (評価)	国際 共同	活動性 PsA 患者	①20例 ②39例 ③42例 ④42例 ⑤42例	①本剤75 mgを0週時に投与 ②本剤 150 mg を 0 及び 12 週時に投与 ③本剤 150 mg を 0、4 及び 16 週時に投与 ④本剤 150 mg を 4 週間隔で投与 ⑤プラセボ	有効性 安全性
II/III	M16-004 (評価)	国内	中等症から重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者	①58例 ②55例 ③58例	①本剤75 mgを0、4週、以降12週間隔で投与 ②本剤150 mgを0、4週、以降12週間隔で投与 ③プラセボ ^{a)}	有効性 安全性
III	M15-988 (評価)	国内	GPP 及び EP 患者	GPP : ①4例 ②4例 EP : ①5例 ②4例	①本剤75 mgを0、4週、以降12週間隔で投与 ^{b)} ②本剤150 mgを0、4週、以降12週間隔で投与	有効性 安全性
	M16-008 (評価)	国際 共同	中等症から重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者	①304例 ②100例 ③102例	①本剤150 mgを0、4週、以降12週間隔で投与 ②USTを0、4週、以降12週間隔で投与 ^{c)} ③プラセボ ^{d)}	有効性 安全性
	M15-992 (評価)	国際 共同	中等症から重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者	①407例 ②100例	本剤150 mg (①) 又はプラセボ (②) を0及び4週時に投与後、16週時に本剤150 mgを投与 ^{e)}	有効性 安全性

a) 0及び4週時にプラセボを投与後、16、28及び40週時に本剤75又は150 mgを投与

b) 効果不十分な場合、投与16週時以降は本剤150 mgを12週間隔で投与

c) スクリーニング時の体重が100 kg以下の場合は45 mg、100 kg超の場合は90 mg

d) 0及び4週時にプラセボを投与後、16、28及び40週時に本剤150 mgを投与

e) 以降は投与28週時にsPGAスコアが0又は1の場合は本剤150 mg又はプラセボを、sPGAスコアが2以上の場合は本剤150 mgを12週間隔で投与

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 活動性 PsA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-2 : M16-002 試験 [2016 年 5 月～2017 年 8 月])

活動性 PsA 患者⁹⁾（目標例数 180 例 [75 mg 群 20 例、それ以外の投与群 40 例]）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、ポーランド、ドイツ等の 11 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 75 mg 群：本剤 75 mg を 0 週時に皮下投与
- ・ 150 mg Q12W 群：本剤 150 mg を 0 及び 12 週時に皮下投与
- ・ 150 mg LD Q12W 群：本剤 150 mg を 0、4 及び 16 週時に皮下投与
- ・ 150 mg Q4W 群：本剤 150 mg を 4 週間隔で皮下投与
- ・ プラセボ群：プラセボを 4 週間隔で皮下投与

無作為化された 185 例 (75 mg 群 20 例、150 mg Q12W 群 39 例、150 mg LD Q12W 群 42 例、150 mg Q4W 群 42 例、プラセボ群 42 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、75 mg 群 10.0% (2/20 例)、150 mg Q12W 群 5.1% (2/39 例)、150 mg LD Q12W 群 7.1% (3/42 例)、150 mg Q4W 群 9.5% (4/42 例)、プラセボ群 2.4% (1/42 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (75 mg 群 10.0% [2/20 例]、150 mg Q4W 群 4.8% [2/42 例]、プラセボ群 2.4% [1/42 例]) 及び被験者の判断 (150 mg Q12W 群 2.6% [1/39 例]、150 mg LD Q12W 群 4.8% [2/42 例]、150 mg Q4W 群 4.8% [2/42 例]) であった。

⁹⁾ 主な選択基準：①CASPAR 基準 (炎症性の関節疾患 [関節炎、脊椎炎又は付着部炎] を有し、かつ、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]) に基づき PsA と診断された、②PsA の症状を 6 カ月以上有する、③圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 5 以上、④非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬又は TNF 阻害薬による治療で効果不十分又は不耐容、をいずれも満たす PsA 患者。

FAS のうち日本人部分集団は 14 例（75 mg 群 3 例、150 mg Q12W 群 3 例、150 mg LD Q12W 群 2 例、150 mg Q4W 群 3 例、プラセボ群 3 例）であり、中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ACR 20 改善率は表 28 のとおりであり、主たる比較はプラセボ群と 150 mg LD Q12W/Q4W 併合群との対比較とされた。

表 28 投与 16 週時の ACR 20 改善率 (FAS, NRI)

	75 mg 群	150 mg Q12W 群	150 mg LD Q12W 群	150 mg Q4W 群	150 mg LD Q12W/Q4W 併合群	プラセボ群
全体集団	ACR 20 改善率	65.0 (13/20)	59.0 (23/39)	61.9 (26/42)	57.1 (24/42)	35.7 (15/42)
	プラセボ群との差 ^{a)} [90%CI] ^{a)}	28.5 [7.7, 49.4]	23.1 [5.7, 40.4]	26.4 [9.8, 43.0]	21.8 [4.6, 39.1]	24.0 [9.3, 38.7]
日本人部分集団	ACR 20 改善率	100 (3/3)	33.3 (1/3)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (5/5)

% (例数)

a) TNF 阻害薬の治療歴及び MTX 併用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値

有害事象は、75 mg 群 65.0% (13/20 例)、150 mg Q12W 群 69.2% (27/39 例)、150 mg LD Q12W 群 52.4% (22/42 例)、150 mg Q4W 群 64.3% (27/42 例)、プラセボ群 73.8% (31/42 例) に認められ、主な有害事象は表 29 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、75 mg 群 15.0% (3/20 例)、150 mg Q12W 群 5.1% (2/39 例)、150 mg Q4W 群 7.1% (3/42 例)、プラセボ群 4.8% (2/42 例) に認められ、このうち 75 mg 群 1 例 (インフルエンザ/敗血症/尿路感染)、150 mg Q12W 群 2 例 (ALT 増加/AST 増加/血中ビリルビン増加、肩回旋筋腱板症候群)、150 mg Q4W 群 1 例 (アナフィラキシー反応) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、75 mg 群 5.0% (1/20 例)、150 mg Q4W 群 7.1% (3/42 例)、プラセボ群 4.8% (2/42 例) に認められた。副作用は、75 mg 群 20.0% (4/20 例)、150 mg Q12W 群 20.5% (8/39 例)、150 mg LD Q12W 群 16.7% (7/42 例)、150 mg Q4W 群 19.0% (8/42 例)、プラセボ群 19.0% (8/42 例) に認められた。

表29 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	75 mg 群 (20例)	150 mg Q12W 群 (39例)	150 mg LD Q12W 群 (42例)	150 mg Q4W 群 (42例)	プラセボ群 (42例)
ウイルス性上気道感染	4(20.0)	9(23.1)	5(11.9)	7(16.7)	2(4.8)
頭痛	1(5.0)	3(7.7)	1(2.4)	3(7.1)	3(7.1)
咳嗽	0	1(2.6)	1(2.4)	3(7.1)	2(4.8)
疲労	0	1(2.6)	1(2.4)	3(7.1)	0
上気道感染	1(5.0)	2(5.1)	3(7.1)	2(4.8)	5(11.9)
背部痛	1(5.0)	0	2(4.8)	2(4.8)	1(2.4)
乾癬性関節症	0	0	1(2.4)	2(4.8)	0
嘔吐	0	1(2.6)	0	2(4.8)	0
注射部位紅斑	0	1(2.6)	0	2(4.8)	0
口腔ヘルペス	0	1(2.6)	0	2(4.8)	0
脊椎痛	0	1(2.6)	0	2(4.8)	0
無力症	0	0	0	2(4.8)	0
副鼻腔炎	0	2(5.1)	2(4.8)	1(2.4)	0
インフルエンザ	1(5.0)	2(5.1)	1(2.4)	1(2.4)	0
気管支炎	1(5.0)	1(2.6)	1(2.4)	1(2.4)	3(7.1)
乾癬	0	0	0	1(2.4)	3(7.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	1(2.4)	2(4.8)
ALT 増加	1(5.0)	3(7.7)	1(2.4)	0	1(2.4)
AST 増加	1(5.0)	2(5.1)	1(2.4)	0	0
腹痛	0	2(5.1)	1(2.4)	0	1(2.4)
高血圧	0	1(2.6)	1(2.4)	0	3(7.1)
咽頭炎	0	2(5.1)	0	0	1(2.4)
肩回旋筋腱板症候群	0	2(5.1)	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	3(7.1)
例数 (%)					

日本人部分集団における有害事象は、75 mg 群 2 例（ウイルス性上気道感染及び血尿各 1 例）、150 mg Q12W 群 1 例（口内炎）、150 mg LD Q12W 群 1 例（ウイルス性上気道感染/背部痛/咳嗽）、150 mg Q4W 群 3 例（インフルエンザ、上気道感染/歯周炎/トリコフィトン感染症/ざ瘡、皮膚乾燥）、プラセボ群 1 例（爪周囲炎/上気道感染/皮膚乾燥/高血圧）に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、75 mg 群で 1 例（血尿）に認められた。

7.2 第II/III相試験

7.2.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-3-2：M16-004 試験 [2016年12月～2018年6月]）

中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者¹⁰⁾（目標症例数 168 例 [75 mg 群 56 例、150 mg 群 56 例、プラセボ/75 mg 群 28 例、プラセボ/150 mg 群 28 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 2 期（投与 16 週まで：Part A、投与 16 週以降 52 週まで：Part B）から構成され、Part A の用法・用量は、本剤 75mg、150mg 又はプラセボを 0 及び 4 週時に皮下投与することと設定された。Part B の用法・用量は、Part A で本剤群であった被験者は同用量を、プラセボ群であった被験者は本剤 75 mg 又は 150 mg を 12 週間隔で皮下投与することと設定された。

無作為化された 171 例（75 mg 群 58 例、150 mg 群 55 例、プラセボ群 58 例 [プラセボ/75 mg 群及びプラセボ/150 mg 群の合計]）全例が Part A の ITT 集団とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された全例

¹⁰⁾ 主な選択基準：①6 カ月以上慢性の局面型皮疹を有する、②PASI スコア 12 以上、③sPGA スコア 3 以上、④乾癬病変が BSA の 10% 以上、をいずれも満たす乾癬患者。

が安全性解析対象集団とされた。また、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。Part A における中止例はプラセボ群 6.9% (4/58 例) に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の PASI 90 達成率は表 30 のとおりであり、プラセボ群と 75 mg 群及び 150 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する 75 mg 及び 150 mg の優越性が検証された。

表 30 投与 16 週時の PASI 90 達成率 (ITT 集団、NRI)

	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
PASI 90 達成率	75.9 (44/58)	74.5 (41/55)	1.7 (1/58)
プラセボ群との差 ^{a)} [95% CI] ^{a)}	73.6 [62.2, 85.0]	72.4 [60.6, 84.1]	
p 値 ^{b)}	p<0.001	p<0.001	

% (例数)

a) ベースライン時における PsA の有無及び体重を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値

b) 有意水準両側 5%、ベースライン時における PsA の有無及び体重を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、閉検定手順により検定の多重性を調整

Part A における有害事象は、75 mg 群 51.7% (30/58 例)、150 mg 群 56.4% (31/55 例)、プラセボ群 56.9% (33/58 例) に認められ、主な有害事象は表 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、75 mg 群 3.4% (2/58 例)、150 mg 群 3.6% (2/55 例)、プラセボ群 1.7% (1/58 例) に認められ、このうち 75 mg 群 1 例 (低血圧)、150 mg 群 1 例 (急性心筋梗塞)、プラセボ群 1 例 (細菌性肺炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、75 mg 群 3.4% (2/58 例)、150 mg 群 1.8% (1/55 例)、プラセボ群 6.9% (4/58 例) に認められた。副作用は、75 mg 群 17.2% (10/58 例)、150 mg 群 12.7% (7/55 例)、プラセボ群 6.9% (4/58 例) 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 (Part A、安全性解析対象集団)

事象名	75 mg 群 (58 例)	150 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (58 例)
上咽頭炎	3 (5.2)	10 (18.2)	8 (13.8)
関節痛	0	2 (3.6)	1 (1.7)
毛包炎	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.7)
背部痛	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.7)
結膜炎	2 (3.4)	1 (1.8)	0
高脂血症	2 (3.4)	1 (1.8)	0
下痢	0	1 (1.8)	2 (3.4)
胃腸炎	0	1 (1.8)	2 (3.4)
乾癬	3 (5.2)	0	9 (15.5)
糖尿病	3 (5.2)	0	1 (1.7)
肝機能異常	2 (3.4)	0	0
咽頭炎	2 (3.4)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (3.4)	0	0
咳嗽	2 (3.4)	0	0
足部白斑	1 (1.7)	0	2 (3.4)
炎症	0	0	2 (3.4)
上気道感染	0	0	2 (3.4)
皮膚囊腫	0	0	2 (3.4)

例数 (%)

Part A を完了した 167 例 (75 mg 群 58 例、150 mg 群 55 例、プラセボ群 54 例) のうち、Part B で治験薬が 1 回以上投与された 164 例 (75 mg 群 56 例、150 mg 群 54 例、プラセボ/75 mg 群 27 例、プラセボ

/150 mg 群 27 例) が Part B における安全性解析対象集団とされた。Part B における中止例はプラセボ /150 mg 群 3.7% (1/27 例、有害事象) に認められた。

Part B における有害事象は、75 mg 群 62.5% (35/56 例)、150 mg 群 57.4% (31/54 例)、プラセボ/75 mg 群 66.7% (18/27 例)、プラセボ/150 mg 群 85.2% (23/27 例) に認められ、主な有害事象は表 32 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 75 mg 群 1.8% (1/56 例)、150 mg 群 1.9% (1/54 例)、プラセボ/75 mg 群 7.4% (2/27 例) に認められ、150 mg 群 1 例 (直腸ポリープ) 及びプラセボ/75 mg 群 1 例 (直腸癌) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、プラセボ /150 mg 群で 3.7% (1/27 例) に認められた。副作用は、75 mg 群 10.7% (6/56 例)、150 mg 群 13.0% (7/54 例)、プラセボ/75 mg 群 25.9% (7/27 例)、プラセボ/150 mg 群 22.2% (6/27 例) に認められた。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (Part B、安全性解析対象集団)

事象名	75 mg 群 (56 例)	150 mg 群 (54 例)	プラセボ/75 mg 群 (27 例)	プラセボ/150 mg 群 (27 例)
上咽頭炎	12 (21.4)	11 (20.4)	8 (29.6)	8 (29.6)
齶歯	1 (1.8)	4 (7.4)	0	1 (3.7)
足部白癬	0	3 (5.6)	0	1 (3.7)
血中トリグリセリド增加	0	3 (5.6)	0	0
インフルエンザ	3 (5.4)	2 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)
毛包炎	2 (3.6)	2 (3.7)	0	0
肋骨骨折	0	2 (3.7)	0	1 (3.7)
不眠症	0	2 (3.7)	0	0
白血球減少症	0	2 (3.7)	0	0
痔核	0	2 (3.7)	0	0
体重増加	3 (5.4)	1 (1.9)	0	1 (3.7)
背部痛	2 (3.6)	1 (1.9)	2 (7.4)	1 (3.7)
蕁麻疹	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (3.7)	1 (3.7)
嘔吐	0	1 (1.9)	0	2 (7.4)
喘息	0	1 (1.9)	2 (7.4)	0
咽頭炎	3 (5.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)
肝機能異常	3 (5.4)	0	0	0
歯肉炎	2 (3.6)	0	0	0
良性前立腺肥大症	2 (3.6)	0	0	0
関節痛	0	0	3 (11.1)	3 (11.1)
皮脂欠乏症	0	0	2 (7.4)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (7.4)
例数 (%)				

7.3 第III相試験

7.3.1 GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-8 及び 5.3.5.1-8-2 : M15-988 試験 [2017 年 1 月～継続中 (20■年■月データカットオフ、投与 52 週までのデータ)])

GPP 患者¹¹⁾及び EP 患者¹²⁾ (目標例数 16 例 [GPP、EP 各 8 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 75 mg 又は 150 mg を 0、4 週時に皮下投与し、以降は 12 週間隔で皮下投与することとされた。また、16 週以降、75 mg 群で GPP/EP 臨床効果が得られなかった被験者は 150 mg に增量可能と設定された。

¹¹⁾ 主な選択基準：①60 日以上前に JDA の GPP 診断基準に基づき GPP と診断された、②膿疱を伴う紅斑面積が BSA の 10%以上、③JDA 重症度評価基準スコアが 14 未満、④全身療法又は光線療法の対象となる、をいずれも満たす患者。

¹²⁾ 主な選択基準：①EP と診断され、炎症性紅斑の面積が BSA の 80%以上、②全身療法又は光線療法の対象となる、をいずれも満たす患者。

無作為化された 17 例 (GPP 75 mg 群 4 例、GPP 150 mg 群 4 例、EP 75 mg 群 5 例、EP 150 mg 群 4 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、GPP 75 mg 群 1 例（被験者の判断）、GPP 150 mg 群 2 例（有害事象、被験者の判断各 1 例）に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の GPP/EP 臨床効果は、全ての投与群の全例 (GPP 75 mg 群 4/4 例、GPP 150 mg 群 4/4 例、EP 75 mg 群 5/5 例、EP 150 mg 群 4/4 例、ITT 集団、NRI) で達成された。

有害事象は、EP 75 mg 群 2 例以外の全例に認められ、主な事象はウイルス性上気道感染 (GPP 75 mg 群 1 例、GPP 150 mg 群 1 例、EP 75 mg 群 3 例、EP 150 mg 群 3 例)、便秘 (GPP 150 mg 群 1 例、EP 75 mg 群 1 例)、肝機能異常 (GPP 75 mg 群 1 例、GPP 150 mg 群 1 例)、中耳炎 (EP 150 mg 群 2 例)、脱水 (GPP 150 mg 群 2 例)、ざ瘡 (GPP 150 mg 群 1 例、EP 150 mg 群 1 例)、発疹 (GPP 75 mg 群 1 例、GPP 150 mg 群 1 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、GPP 150 mg 群 2 例、EP 75 mg 群 1 例、EP 150 mg 群 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、GPP 150 mg 群 2 例に認められた。副作用は、GPP 75 mg 群 2 例、GPP 150 mg 群 1 例、EP 150 mg 群 2 例に認められた。

7.3.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-4 : M16-008 試験 [2016 年 2 月～2017 年 9 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 500 例 [150 mg 群 300 例、プラセボ群及び UST 群各 100 例]）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、カナダ等の 8 つの国又は地域で実施された。

本試験は 2 期（投与 16 週まで : Part A、投与 16 週以降 52 週まで : Part B）から構成され、Part A の用法・用量は、本剤 150 mg、UST^{13,14)}又はプラセボを 0 及び 4 週時に皮下投与することと設定された。Part B の用法・用量は、150 mg 群及び UST 群であった被験者は Part A と同用量を、プラセボ群であった被験者は本剤 150 mg を 12 週間隔で皮下投与することと設定された。

Part A の無作為化された 506 例 (150 mg 群 304 例、プラセボ群 102 例、UST 群 100 例) が ITT 集団とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。また、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

Part A における中止例は、150 mg 群 1.6% (5/304 例)、プラセボ群 3.9% (4/102 例)、UST 群 1.0% (1/100 例) に認められ、主な中止理由は被験者の判断 (プラセボ群 1.0% [1/102 例]、UST 群 1.0% [1/100 例])、有害事象 (150 mg 群 0.3% [1/304 例]、プラセボ群 2.0% [2/102 例])、追跡不能 (150 mg 群 1.0% [3/304 例]、プラセボ群 1.0% [1/102 例]) であった。

有効性の主要評価項目は投与 16 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率の co-primary エンドポイントとされ、結果は表 33 のとおりであり、主たる比較であるプラセボ群と 150 mg 群との対比較において、両主要評価項目で共に統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する 150 mg の優越性が検証された。日本人部分集団の成績は表 34 のとおりであった。

¹³⁾ スクリーニング時の体重 100 kg 以下の場合 45 mg、100 kg 超の場合 90 mg が投与された。

¹⁴⁾ 日本人被験者はいずれも体重が 100 kg 以下であり、全例に 45 mg が投与された。

表 33 投与 16 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率 (ITT 集団、NRI)

	150 mg 群	プラセボ群	UST 群
PASI 90 達成率	75.3 (229/304)	4.9 (5/102)	42.0 (42/100)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	70.3 [64.0, 76.7] p<0.001		
sPGA (0/1) 達成率	87.8 (267/304)	7.8 (8/102)	63.0 (63/100)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	79.9 [73.5, 86.3] p<0.001		

% (例数)

- a) 体重及び TNF 阻害薬の治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値
 b) 有意水準両側 5%、体重及び TNF 阻害薬の治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 34 投与 16 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率 (日本人部分集団、NRI)

	150 mg 群	プラセボ群	UST 群
PASI 90 達成率	77.4 (24/31)	0 (0/9)	40.0 (4/10)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)}	76.0 [59.2, 92.9]		
sPGA (0/1) 達成率	90.3 (28/31)	0 (0/9)	90.0 (9/10)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)}	87.2 [73.3, 101.1]		

% (例数)

- a) 体重及び TNF 阻害薬の治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値

Part A における有害事象は、150 mg 群 49.7% (151/304 例)、プラセボ群 51.0% (52/102 例)、UST 群 50.0% (50/100 例) に認められ、主な有害事象は表 35 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、150 mg 群 2.3% (7/304 例)、プラセボ群 2.9% (3/102 例)、UST 群 8.0% (8/100 例) に認められ、このうち 150 mg 群 1 例（薬物性肝障害）、UST 群 3 例（副鼻腔炎、ヘルペス後神経痛、自殺念慮）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg 群 0.7% (2/304 例)、プラセボ群 3.9% (4/102 例)、UST 群 2.0% (2/100 例) に認められた。副作用は、150 mg 群 11.8% (36/304 例)、プラセボ群 13.7% (14/102 例)、UST 群 11.0% (11/100 例) に認められた。

表 35 いづれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

事象名	150 mg 群 (304 例)	プラセボ群 (102 例)	UST 群 (100 例)
ウイルス性上気道感染	20 (6.6)	6 (5.9)	6 (6.0)
上気道感染	17 (5.6)	2 (2.0)	6 (6.0)
疲労	9 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
頭痛	9 (3.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
関節痛	8 (2.6)	4 (3.9)	2 (2.0)
そう痒症	3 (1.0)	0	3 (3.0)
注射部位反応	0	0	3 (3.0)
乾癬	0	6 (5.9)	1 (1.0)

例数 (%)

Part A における日本人部分集団での有害事象は、150 mg 群 64.5% (20/31 例)、プラセボ群 77.8% (7/9 例)、UST 群 40.0% (4/10 例) に認められ、主な有害事象はウイルス性上気道感染 (150 mg 群 16.1% [5/31 例]、プラセボ群 11.1% [1/9 例]、UST 群 20.0% [2/10 例])、湿疹 (150 mg 群 12.9% [4/31 例])、節足動物咬傷 (150 mg 群 9.7% [3/31 例])、乾癬 (プラセボ群 33.3% [3/9 例]) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、UST 群 20.0% (2/10 例) に認められ、このうち副鼻腔炎については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg 群 3.2% (1/31 例)、プラセボ群 11.1% (1/9 例) に認められた。副作用は、150 mg 群 12.9% (4/31 例)、プラセボ群 33.3% (3/9 例)、UST 群 20.0% (2/10 例) に認められた。

Part A を完了した 496 例 (150 mg 群 299 例、プラセボ群 98 例、UST 群 99 例) のうち、Part B で治験薬が 1 回以上投与された 493 例 (150 mg 群 297 例、プラセボ/150 mg 群 97 例、UST 群 99 例) が Part B における安全性解析対象集団とされた。Part B における中止例は、150 mg 群 2.7% (8/297 例)、プラセボ/150 mg 群 2.1% (2/97 例)、UST 群 5.1% (5/99 例) に認められ、主な中止理由は追跡不能 (150 mg 群 1.7% [5/297 例]、プラセボ/150 mg 群 1.0% [1/97 例]、UST 群 2.0% [2/99 例]) 及び被験者の判断 (150 mg 群 0.7% [2/297 例]、プラセボ/150 mg 群 1.0% [1/97 例]、UST 群 1.0% [1/99 例]) であった。

Part B における有害事象は、150 mg 群 61.3% (182/297 例)、プラセボ/150 mg 群 67.0% (65/97 例)、UST 群 66.7% (66/99 例) に認められ、主な有害事象は表 36 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、150 mg 群 5.4% (16/297 例)、プラセボ/150 mg 群 3.1% (3/97 例)、UST 群 4.0% (4/99 例) に認められ、150 mg 群 1 例 (腎孟腎炎/敗血症) 及びプラセボ/150 mg 群 1 例 (蜂巣炎/骨髄炎/創合併症) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、150 mg 群 12.5% (37/297 例)、プラセボ/150 mg 群 11.3% (11/97 例)、UST 群 15.2% (15/99 例) に認められた。

表 36 いざれかの群で 3% 以上に認められた有害事象 (Part B、安全性解析対象集団)

事象名	150 mg 群 (297 例)	プラセボ/150 mg 群 (97 例)	UST 群 (99 例)
ウイルス性上気道感染	40 (13.5)	15 (15.5)	18 (18.2)
上気道感染	30 (10.1)	8 (8.2)	11 (11.1)
関節痛	8 (2.7)	4 (4.1)	4 (4.0)
胃腸炎	6 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
頭痛	5 (1.7)	3 (3.1)	5 (5.1)
気管支炎	4 (1.3)	2 (2.1)	3 (3.0)
尿路感染	3 (1.0)	0	5 (5.1)
胃食道逆流性疾患	3 (1.0)	0	3 (3.0)
高血圧	2 (0.7)	3 (3.1)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	2 (0.7)	3 (3.1)	1 (1.0)
不眠症	1 (0.3)	3 (3.1)	0
例数 (%)			

Part B における日本人部分集団での有害事象は、150 mg 群 70.0% (21/30 例)、プラセボ/150 mg 群 75.0% (6/8 例)、UST 群 80.0% (8/10 例) に認められ、主な有害事象はウイルス性上気道感染 (150 mg 群 30.0% [9/30 例]、プラセボ/150 mg 群 25.0% [2/8 例]、UST 群 60.0% [6/10 例]) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、150 mg 群 3.3% (1/30 例)、僧帽弁閉鎖不全症/プリンツメタル狭心症) に認められたが、いざ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認められなかった。副作用は、150 mg 群 23.3% (7/30 例)、プラセボ/150 mg 群 25.0% (2/8 例)、UST 群 30.0% (3/10 例) に認められた。

7.3.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-5 : M15-992 試験 [2016 年 3 月～継続中 (20■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¹⁰⁾ (目標例数 500 例 [150 mg 群 400 例、プラセボ群 100

例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、カナダ、韓国等の 9 つの国又は地域で実施された。

本試験の試験デザインは図 3 のとおりであり、投与 28 週時までの用法・用量は、本剤 150 mg を 0、4 及び 16 週時に皮下投与、又はプラセボを 0 及び 4 週時に皮下投与し、本剤 150 mg を 16 週時に皮下投与することと設定された。投与 28 週時以降の用法・用量は、投与 28 週時の sPGA スコアに基づき盲検又は非盲検下で本剤 150 mg 又はプラセボを 12 週間隔で皮下投与することと設定され、投与 32 週以降に sPGA スコアが 3 (中等度) 又は 4 (高度) と判定された盲検下で治験薬を投与中の被験者は、非盲検下で本剤 150 mg を 12 週間隔で皮下投与することと設定された。

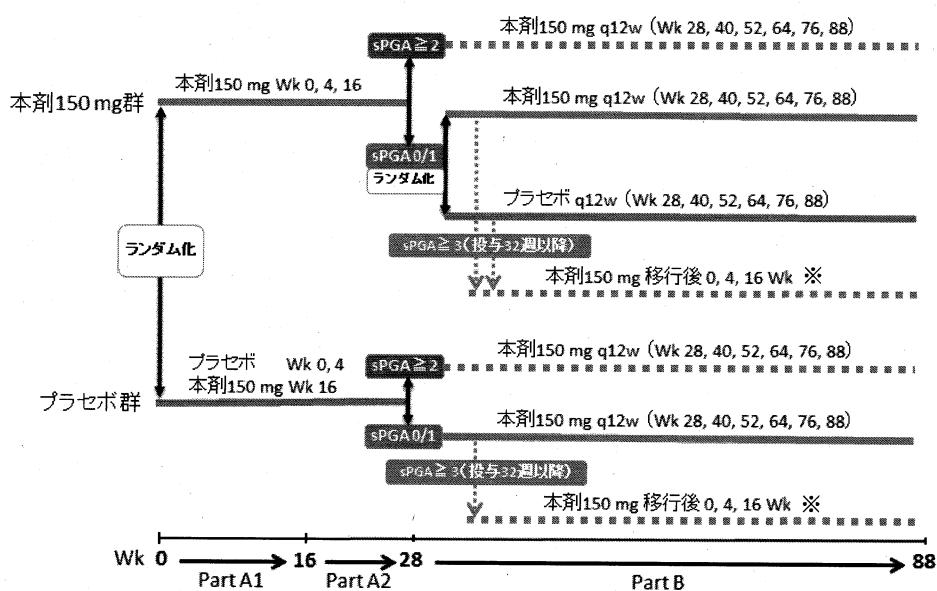


図 3 M15-992 試験の試験デザイン及び投与スケジュール
 実線：盲検、点線：非盲検、Wk：週、q12w：12 週間隔で投与
 ※投与 32～70 週目までに移行した被験者は移行後 0、4 及び 16 週時に、投与 71～82 週目までに移行した被験者は移行後 0 及び 4 週時に、投与 83 週目以降までに移行した被験者は移行後 0 週時に本剤を投与することとされた。

投与 16 週時までの解析対象集団について、無作為化された 507 例（150 mg 群 407 例、プラセボ群 100 例）全例が ITT 集団とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。また、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

投与 16 週時までに認められた中止例は、150 mg 群 1.0% (4/407 例)、プラセボ群 3.0% (3/100 例) であり、中止理由は追跡不能 (150 mg 群 0.5% [2/407 例]、プラセボ群 1.0% [1/100 例])、有害事象及び被験者の判断 (いずれも 150 mg 群 0.2% [1/407 例]、プラセボ群 1.0% [1/100 例]) であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率の co-primary エンドポイントとされ、結果は表 37 のとおりであり、プラセボ群と 150 mg 群との対比較において、両主要評価項目で共に統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する 150 mg の優越性が検証された。日本人部分集団の成績は表 38 のとおりであった。

表 37 投与 16 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率 (ITT 集団、NRI)

	150 mg 群	プラセボ群
PASI 90 達成率	73.2 (298/407)	2.0 (2/100)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)}	70.8 [65.7, 76.0]	p<0.001
sPGA (0/1) 達成率	83.5 (340/407)	7.0 (7/100)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)}	76.5 [70.4, 82.5]	p<0.001

% (例数)

a) 体重及び TNF 阻害薬の治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値

b) 有意水準両側 5%、体重及び TNF 阻害薬の治療歴を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 38 投与 16 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率 (ITT 集団、日本人部分集団、NRI)

	150 mg 群	プラセボ群
PASI 90 達成率	83.3 (10/12)	0 (0/2)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)}	73.7 [35.8, 111.6]	
sPGA (0/1) 達成率	83.3 (10/12)	0 (0/2)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI] ^{a)}	73.7 [35.8, 111.6]	

% (例数)

a) 体重及び TNF 阻害薬の治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値

投与 16 週時までに認められた有害事象は、150 mg 群 45.5% (185/407 例)、プラセボ群 48.0% (48/100 例) であり、主な有害事象は表 39 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、150 mg 群 2.0% (8/407 例)、プラセボ群 8.0% (8/100 例) に認められ、このうちプラセボ群 1 例（肝損傷）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg 群 0.5% (2/407 例)、プラセボ群 4.0% (4/100 例) に認められた。副作用は、150 mg 群 8.1% (33/407 例)、プラセボ群 7.0% (7/100 例) に認められた。

表 39 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (投与 16 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	150 mg 群 (407 例)	プラセボ群 (100 例)
ウイルス性上気道感染	21 (5.2)	5 (5.0)
頭痛	14 (3.4)	0
上気道感染	6 (1.5)	5 (5.0)
関節痛	7 (1.7)	3 (3.0)
高血圧	2 (0.5)	3 (3.0)
乾癥	2 (0.5)	5 (5.0)

例数 (%)

投与 16 週時までに日本人部分集団に認められた有害事象は、150 mg 群 41.7% (5/12 例)、プラセボ群 50.0% (1/2 例) であり、主な有害事象はウイルス性上気道感染 (150 mg 群 25.0% [3/12 例]) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例に認められた。副作用は、150 mg 群 16.7% (2/12 例) に認められた。

また、全試験期間中に本剤を 1 回以上投与された 500 例が全リサンキズマブ投与集団とされ、当該集団における有害事象の発現割合は 77.4% (387/500 例) であり、主な有害事象は表 40 のとおりであった。

死亡は 2 例 (死亡、遠隔転移を伴う肝癌/腸管腺癌) 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。重篤な有害事象は 7.0% (35/500 例) に認められ、このうち 3 例（関節痛、敗血症及び細菌性髄膜炎各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は 1.6% (8/500 例)、副作用は 15.4% (77/500 例) に認められた。

表 40 3%以上に認められた有害事象（投与 52 週まで、全リサンキズマブ投与集団）

事象名	本剤投与例 (500 例)
ウイルス性上気道感染	97 (19.4)
上気道感染	53 (10.6)
関節痛	28 (5.6)
頭痛	26 (5.2)
背部痛	18 (3.6)
インフルエンザ	16 (3.2)
尿路感染	15 (3.0)
下痢	15 (3.0)

例数 (%)

全リサンキズマブ投与集団の日本人部分集団における有害事象は 69.2% (9/13 例) に認められ、主な有害事象はウイルス性上気道感染 (46.2%、6/13 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 7.7% (1/13 例、心臓内血栓/心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は 23.1% (3/13 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性を評価するにあたり、国内臨床試験 (M16-004 試験及び M15-988 試験) 成績を中心に検討するとともに、乾癬の診断、治療体系等の外因性民族的要因について国内外で臨床的に重要な差は認められないこと、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められないこと (6.2 参照) から、本邦から参加した国際共同試験の成績についても検討する旨を説明している。

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。

M16-004 試験では、主要評価項目である投与 16 週時の PASI 90 達成率について、プラセボ群と 75 mg 群及び 150 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する 75 mg 及び 150 mg の優越性が検証された (表 30)。また、副次評価項目及びその他の有効性評価項目についても、投与 16 週時までの本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向と投与期間を通じた有効性の維持が認められた (表 41)。なお、M16-004 試験における患者背景別の部分集団解析結果は表 42 のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 41 各評価項目の有効性成績の経時的推移 (M16-004 試験、ITT 集団、NRI)

	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ /75 mg 群	プラセボ /150 mg 群
sPGA (0/1) 達成率				
投与 16 週時	86.2 (50/58)	92.7 (51/55)		10.3 (6/58)
投与 52 週時	84.5 (49/58)	94.5 (52/55)	96.3 (26/27)	88.9 (24/27)
sPGA (0) 達成率				
投与 16 週時	29.3 (17/58)	38.2 (21/55)		0 (0/58)
投与 52 週時	50.0 (29/58)	47.3 (26/55)	48.1 (13/27)	63.0 (17/27)
PASI 75 達成率				
投与 16 週時	89.7 (52/58)	94.5 (52/55)		8.6 (5/58)
投与 52 週時	94.8 (55/58)	96.4 (53/55)	100 (27/27)	88.9 (24/27)
PASI 90 達成率				
投与 4 週時	1.7 (1/58)	7.3 (4/55)		0 (0/58)
投与 8 週時	36.2 (21/58)	49.1 (27/55)		0 (0/58)
投与 12 週時	55.2 (32/58)	67.3 (37/55)		0 (0/58)
投与 16 週時	75.9 (44/58)	74.5 (41/55)		1.7 (1/58)
投与 52 週時	86.2 (50/58)	92.7 (51/55)	81.5 (22/27)	85.2 (23/27)
PASI 100 達成率				
投与 4 週時	0 (0/58)	0 (0/55)		0 (0/58)
投与 8 週時	3.4 (2/58)	12.7 (7/55)		0 (0/58)
投与 12 週時	22.4 (13/58)	25.5 (14/55)		0 (0/58)
投与 16 週時	22.4 (13/58)	32.7 (18/55)		0 (0/58)
投与 52 週時	43.1 (25/58)	41.8 (23/55)	40.7 (11/27)	44.4 (12/27)

% (例数)

表 42 患者背景別の投与 16 週時の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 90 達成率 (M16-004 試験、ITT 集団、NRI)

	sPGA (0/1) 達成率			PASI 90 達成率		
	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
全体集団	86.2 (50/58)	92.7 (51/55)	10.3 (6/58)	75.9 (44/58)	74.5 (41/55)	1.7 (1/58)
性別	男性	85.4 (41/48)	92.0 (46/50)	11.1 (5/45)	75.0 (36/48)	72.0 (36/50)
	女性	90.0 (9/10)	100 (5/5)	7.7 (1/13)	80.0 (8/10)	100 (5/5)
年齢	40 歳未満	87.5 (7/8)	88.9 (8/9)	11.1 (1/9)	75.0 (6/8)	66.7 (6/9)
	40 歳以上 65 歳未満	84.6 (33/39)	90.9 (30/33)	4.9 (2/41)	74.4 (29/39)	69.7 (23/33)
	65 歳以上	90.9 (10/11)	100 (13/13)	37.5 (3/8)	81.8 (9/11)	92.3 (12/13)
体重	70.8 kg 以下	96.6 (28/29)	97.0 (32/33)	12.5 (3/24)	89.7 (26/29)	78.8 (26/33)
	70.8 kg 超	75.9 (22/29)	86.4 (19/22)	8.8 (3/34)	62.1 (18/29)	68.2 (15/22)
肥満指數	25 未満	92.6 (25/27)	94.1 (32/34)	17.4 (4/23)	77.8 (21/27)	79.4 (27/34)
	25 以上 30 未満	90.0 (18/20)	100 (7/7)	4.3 (1/23)	85.0 (17/20)	42.9 (3/7)
	30 以上	63.6 (7/11)	85.7 (12/14)	8.3 (1/12)	54.5 (6/11)	78.6 (11/14)
関節症性乾癬の診断	あり	100 (5/5)	100 (3/3)	0 (0/3)	80.0 (4/5)	100 (3/3)
	なし	84.9 (45/53)	92.3 (48/52)	10.9 (6/55)	75.5 (40/53)	73.1 (38/52)
ベースライン時の PASI スコア	22.8 以下	91.7 (22/24)	96.9 (31/32)	10.0 (3/30)	79.2 (19/24)	81.3 (26/32)
	22.8 超	82.4 (28/34)	87.0 (20/23)	10.7 (3/28)	73.5 (25/34)	65.2 (15/23)
ベースライン時の sPGA スコア	4 未満	88.2 (45/51)	93.5 (43/46)	9.3 (5/54)	78.4 (40/51)	76.1 (35/46)
	4	71.4 (5/7)	88.9 (8/9)	25.0 (1/4)	57.1 (4/7)	66.7 (6/9)
ベースライン時の 病変面積の割合	20%未満	100 (11/11)	100 (13/13)	5.6 (1/18)	90.9 (10/11)	84.6 (11/13)
	20%以上	83.0 (39/47)	90.5 (38/42)	12.5 (5/40)	72.3 (34/47)	71.4 (30/42)
ベースライン時の DLQI スコア	10 未満	85.7 (18/21)	92.9 (26/28)	6.1 (2/33)	71.4 (15/21)	75.0 (21/28)
	10 以上	86.5 (32/37)	92.6 (25/27)	16.0 (4/25)	78.4 (29/37)	74.1 (20/27)
全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	90.3 (28/31)	88.6 (31/35)	8.8 (3/34)	80.6 (25/31)	71.4 (25/35)
	なし	81.5 (22/27)	100 (20/20)	12.5 (3/24)	70.4 (19/27)	80.0 (16/20)
生物製剤 ^{b)} による治療歴	あり	75.0 (6/8)	93.8 (15/16)	7.1 (1/14)	87.5 (7/8)	81.3 (13/16)
	なし	88.0 (44/50)	92.3 (36/39)	11.4 (5/44)	74.0 (37/50)	71.8 (28/39)

% (例数)

a) MTX、シクロスボリン

b) エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、UST、セクキヌマブ、プロダルマブ、イキセキズマブ等

また、本邦からも参加した局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (M15-992 及び M16-008 試験) では、主要評価項目である投与 16 週時の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 90 達成率は主たる比較であるプラセボ群と 150 mg 群との対比較において、両主要評価項目で統計学的に有意な差が認

められ、プラセボに対する 150 mg の優越性が検証された（表 33 及び表 37）。副次的評価項目及びその他の有効性評価項目についても、150 mg 群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、日本人部分集団の成績は全体集団と同程度であった（表 43）。

表 43 投与 16 週時の各評価項目の有効性成績（M15-992 及び M16-008 試験、ITT 集団、NRI）

	150mg 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]
M16-008 試験			
全体集団			
sPGA (0/1) 達成率（※）	87.8 (267/304)	7.8 (8/102)	79.9 [73.5, 86.3]
sPGA (0) 達成率	36.8 (112/304)	2.0 (2/102)	34.7 [28.6, 40.8]
PASI 75 達成率	89.1 (271/304)	8.8 (9/102)	80.2 [73.8, 86.7]
PASI 90 達成率（※）	75.3 (229/304)	4.9 (5/102)	70.3 [64.0, 76.7]
PASI 100 達成率	35.9 (109/304)	0 (0/102)	35.5 [30.0, 41.0]
日本人部分集団			
sPGA (0/1) 達成率	90.3 (28/31)	0 (0/9)	87.2 [73.3, 101.1]
sPGA (0) 達成率	38.7 (12/31)	0 (0/9)	38.2 [18.7, 57.6]
PASI 75 達成率	90.3 (28/31)	0 (0/9)	87.2 [73.3, 101.1]
PASI 90 達成率	77.4 (24/31)	0 (0/9)	76.0 [59.2, 92.9]
PASI 100 達成率	32.3 (10/31)	0 (0/9)	31.5 [12.6, 50.4]
M15-992 試験			
全体集団			
sPGA (0/1) 達成率（※）	83.5 (340/407)	7.0 (7/100)	76.5 [70.4, 82.5]
sPGA (0) 達成率	46.4 (189/407)	1.0 (1/100)	44.8 [39.5, 50.0]
PASI 75 達成率	88.7 (361/407)	8.0 (8/100)	80.6 [74.5, 86.6]
PASI 90 達成率（※）	73.2 (298/407)	2.0 (2/100)	70.8 [65.7, 76.0]
PASI 100 達成率	47.2 (192/407)	1.0 (1/100)	45.5 [40.3, 50.8]
日本人部分集団			
sPGA (0/1) 達成率	83.3 (10/12)	0 (0/2)	73.7 [35.8, 111.6]
sPGA (0) 達成率	33.3 (4/12)	0 (0/2)	25.8 [-15.1, 66.6]
PASI 75 達成率	91.7 (11/12)	0 (0/2)	81.9 [46.5, 117.3]
PASI 90 達成率	83.3 (10/12)	0 (0/2)	73.7 [35.8, 111.6]
PASI 100 達成率	33.3 (4/12)	0 (0/2)	25.8 [-15.1, 66.6]

% (例数)、※：主要評価項目

さらに、活動性 PsA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（M16-002 試験）の被験者のうち、ベースライン時に BSA 3%以上の乾癬病変を有する集団における投与 16 週時の各評価項目の有効性成績は表 44 のとおりであり、少數例での検討ではあるものの、PsA 患者においても皮膚症状の改善が認められた。

表 44 投与 16 週時の各評価項目の有効性成績（M16-002 試験、ベースライン時に BSA 3%以上の乾癬病変を有する集団、NRI）

	75 mg 群	150 mg Q12W 群	150 mg LD Q12W 群	150 mg Q4W 群	150 mg LD Q12W/Q4W 併用群	プラセボ群
sPGA (0/1) 達成率	88.9 (8/9)	78.3 (18/23)	85.0 (17/20)	81.3 (13/16)	83.3 (30/36)	33.3 (7/21)
sPGA (0) 達成率	55.6 (5/9)	39.1 (9/23)	50.0 (10/20)	50.0 (8/16)	50.0 (18/36)	9.5 (2/21)
PASI 75 達成率	66.7 (6/9)	73.9 (17/23)	70.0 (14/20)	75.0 (12/16)	72.2 (26/36)	9.5 (2/21)
PASI 90 達成率 ^{a)}	55.6 (5/9)	52.2 (12/23)	66.7 (12/18)	58.3 (7/12)	63.3 (19/30)	9.5 (2/21)
PASI 100 達成率 ^{a)}	55.6 (5/9)	34.8 (8/23)	50.0 (9/18)	33.3 (4/12)	43.3 (13/30)	9.5 (2/21)

% (例数)

a) ベースライン後に乾癬病変が BSA の 3%未満となった場合、欠測値は補完しないこととされた

以上より、日本人尋常性乾癬患者及び PsA 患者の局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患者は限られており、検証的試験の実施が困難であることから、PsAの関節症状の評価にあたり、活動性PsA患者を対象とした国際共同第II相試験（M16-002試験）に参加することに加え、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第II/III相試験（M16-004試験）にPsA患者も組み入れてPsAの関節症状を評価することとした。

M16-002試験では、主要評価項目である投与16週時のACR20改善率は表28、M16-002試験の被験者及びM16-004試験において、CASPAR基準でPsAと診断され、かつベースライン時に腫脹又は圧痛のある関節数が3以上であった被験者におけるPsAの関節症状に対する有効性評価項目の成績は表45のとおりであった。

表45 関節症性乾癬の関節症状に対する評価項目の有効性成績

M16-004 試験			M16-002 試験		
75 mg 群	150 mg 群	プラセボ /75 mg 群	プラセボ /150 mg 群	150 mg LD Q12W 群	プラセボ群
ACR20改善率 (NRI)					
投与16週時	40.0 (2/5)	33.3 (1/3)	0 (0/3)	61.9 (26/42)	35.7 (15/42)
投与52週時	60.0 (3/5)	0 (0/3)	100 (1/1)	100 (2/2)	—
圧痛関節数のベースラインからの変化量 (LOCF)					
投与16週時	-9.8 ± 2.5 (5)	-7.2 ± 3.8 (3)	-8.1 ± 4.1 (3)	-9.6 ± 1.7 (41)	-7.9 ± 1.7 (42)
投与52週時	-12.6 ± 1.7 (5)	-15.3 ± 2.5 (3)	-17.9 ± 3.6 (1)	-16.5 ± 3.0 (2)	—
腫張関節数のベースラインからの変化量 (LOCF)					
投与16週時	-4.2 ± 1.1 (5)	-9.3 ± 1.6 (3)	-8.7 ± 1.6 (3)	-7.8 ± 0.9 (41)	-7.1 ± 0.9 (42)
投与52週時	-7.2 ± 1.8 (5)	-8.5 ± 2.7 (3)	-11.1 ± 3.8 (1)	-10.3 ± 3.0 (2)	—
疼痛VASのベースラインからの変化量 (LOCF)					
投与16週時	-35.0 ± 12.3 (5)	-13.6 ± 21.6 (3)	19.7 ± 22.6 (3)	-17.6 ± 3.6 (41)	-3.5 ± 3.6 (42)
投与52週時	-38.4 ± 11.4 (5)	-43.3 ± 20.2 (3)	-18.0 ± 27.7 (1)	-44.9 ± 22.2 (2)	—

達成率及び割合：%（例数）、変化量：最小二乗平均±標準誤差（例数）、—：未検討

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示されたと判断した。

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、M16-002試験において本剤の関節症状に対する有効性が認められ、M16-004試験においても関節症状に対する改善傾向が認められたことから、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。ただし、日本人PsA患者の評価例数は非常に限られていることから、PsA患者の関節症状に対する本剤の有効性についても、製造販売後の調査等において可能な限り情報収集に努め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 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

M15-988 試験では、主要評価項目である投与 16 週時の GPP/EP 臨床効果はすべての被験者で達成され（7.3.1 参照）、投与 52 週時までに中止された 3 例（GPP 75 mg 群 1 例、GPP 150 mg 群 2 例）を除き、全例で GPP/EP 臨床効果が達成された。また、副次評価項目である PASI 90 達成率は表 46 のとおりであった。

表 46 投与 16 週時及び 52 週時の PASI 90 達成率（M15-988 試験、ITT 集団、NRI）

	GPP		EP	
	75 mg 群	150 mg 群	75 mg 群	150 mg 群
投与 16 週時	100 (4/4)	75.0 (3/4)	60.0 (3/5)	100 (4/4)
投与 52 週時	75.0 (3/4)	50.0 (2/4)	80.0 (4/5)	100 (4/4)

% (例数)

以上より、本剤のGPP及びEP患者に対する有効性は期待できると判断した。

機構は、以下のように考える。

本邦における GPP 及び EP の患者数は極めて限られており、これらの患者を対象とした検証的試験を実施することは困難であることは理解でき、M15-988 試験における大部分の被験者で GPP/EP 臨床効果及び PASI 90 が達成されたことから、日本人 GPP 及び EP 患者に対する本剤の一定の有効性は期待できる。ただし、日本人 GPP 及び EP 患者の評価例数は非常に限られていることから、GPP 及び EP 患者に対する本剤の有効性についても、製造販売後の調査等において可能な限り情報収集に努め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、無作為化二重盲検比較試験¹⁵⁾における二重盲検期間（投与 16 週時まで）の併合データ（以下、「国内外プラセボ対照 4 試験併合集団」）及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床試験¹⁶⁾の併合データ（以下、「国内外 6 試験併合集団」）の解析結果¹⁷⁾等に基づき、以下のように説明している。

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団及び国内外 6 試験併合集団における安全性の概要は表 47、主な有害事象は表 48 及び表 49 のとおりであり、安全性の概要、有害事象の種類及び発現割合について、投与群間での明確な差異は認められなかった。

¹⁵⁾ M15-992、M15-995、M16-004 及び M16-008 試験。M16-004 試験にのみ本剤 75 mg 投与例が含まれた。

¹⁶⁾ M15-992、M15-995、M16-004、M15-997、M16-008 及び M16-010 試験

¹⁷⁾ M16-010 試験のアダリムマブ群の安全性については、7.R.5.1 参照

表47 乾癬患者を対象とした臨床試験における安全性の概要

国内外プラセボ対照4試験併合集団					国内外6試験併合集団			
日本人部分集団			全体集団		日本人部分集団		全体集団	
75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 投与例	150 mg 投与例	150 mg 投与例	UST 群
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672
総曝露期間 (100人・年)	17.7	29.9	21.2	325.8	109.8	79.6	130.6	1758.5
全有害事象	29(50.0) 288.1	56(57.1) 314.4	41(59.4) 334.9	501(47.3) 290.1	178(49.7) 293.3	64(75.3) 226.1	109(81.3) 244.3	1,257(75.2) 245.4
重篤な 有害事象	2(3.4) 11.3	2(2.0) 6.7	1(1.4) 4.7	23(2.2) 9.5	13(3.6) 15.5	5(5.9) 6.3	6(4.5) 6.1	112(6.7) 9.6
中止に至った 有害事象	2(3.4) 11.3	2(2.0) 6.7	6(8.7) 28.3	6(0.6) 2.5	13(3.6) 11.8	2(2.4) 2.5	3(2.2) 2.3	31(1.9) 2.2
副作用	10(17.2) 73.4	13(13.3) 60.2	9(13.0) 51.9	105(9.9) 51.6	36(10.1) 49.2	21(24.7) 33.9	34(25.4) 45.9	342(20.5) 43.4
死亡	0 0	0 0	0 0	1(<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	5(0.3) 0.3
								0 0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

表48 いざれかの群に 2%以上認められた有害事象 (国内外プラセボ対照4試験併合集団)

	日本人部分集団			全体集団	
	75 mg 群 (58 例)	150 mg 群 (98 例)	プラセボ群 (69 例)	150 mg 群 (1,060 例)	プラセボ群 (358 例)
上咽頭炎	3(5.2)	10(10.2)	8(11.6)	16(1.5)	9(2.5)
ウイルス性上気道感染	0	8(8.2)	1(1.4)	51(4.8)	13(3.6)
湿疹	1(1.7)	4(4.1)	0	7(0.7)	1(0.3)
節足動物咬傷	1(1.7)	3(3.1)	0	8(0.8)	0
関節痛	0	3(3.1)	2(2.9)	23(2.2)	11(3.1)
胃腸炎	0	3(3.1)	2(2.9)	10(0.9)	5(1.4)
背部痛	2(3.4)	2(2.0)	1(1.4)	13(1.2)	2(0.6)
高脂血症	2(3.4)	2(2.0)	0	4(0.4)	1(0.3)
肝機能異常	2(3.4)	2(2.0)	0	2(0.2)	0
末梢性浮腫	1(1.7)	2(2.0)	1(1.4)	5(0.5)	3(0.8)
下痢	0	2(2.0)	2(2.9)	15(1.4)	7(2.0)
そう痒症	0	2(2.0)	0	11(1.0)	4(1.1)
副鼻腔炎	0	2(2.0)	0	10(0.9)	1(0.3)
毛包炎	2(3.4)	1(1.0)	1(1.4)	12(1.1)	1(0.3)
結膜炎	2(3.4)	1(1.0)	0	7(0.7)	1(0.3)
頭痛	0	1(1.0)	0	33(3.1)	6(1.7)
乾癬	3(5.2)	0	13(18.8)	2(0.2)	24(6.7)
糖尿病	3(5.2)	0	1(1.4)	0	1(0.3)
咳嗽	2(3.4)	0	0	12(1.1)	0
咽頭炎	2(3.4)	0	0	4(0.4)	3(0.8)
皮膚乳頭腫	2(3.4)	0	0	4(0.4)	1(0.3)
上気道感染	0	0	2(2.9)	34(3.2)	11(3.1)

例数 (%)

表 49 いざれかの群に 3%以上認められた有害事象（国内外 6 試験併合集団）

	日本人部分集団		全体集団	
	75 mg 群 (85 例)	150 mg 群 (134 例)	150 mg 投与例 (1,672 例)	UST 群 (199 例)
上咽頭炎 ^{a)}	22 (25.9)	46 (34.3)	308 (18.4)	5 (2.5)
足部白癬	1 (1.2)	9 (6.7)	22 (1.3)	0
関節痛	3 (3.5)	8 (6.0)	91 (5.4)	8 (4.0)
齶歯	1 (1.2)	8 (6.0)	22 (1.3)	1 (0.5)
湿疹	2 (2.4)	7 (5.2)	25 (1.5)	2 (1.0)
インフルエンザ	4 (4.7)	6 (4.5)	49 (2.9)	5 (2.5)
毛包炎	4 (4.7)	6 (4.5)	35 (2.1)	6 (3.0)
下痢	0	5 (3.7)	52 (3.1)	10 (5.0)
背部痛	6 (7.1)	4 (3.0)	60 (3.6)	8 (4.0)
高脂血症	3 (3.5)	4 (3.0)	22 (1.3)	1 (0.5)
蕁麻疹	3 (3.5)	4 (3.0)	18 (1.1)	1 (0.5)
節足動物咬傷	2 (2.4)	4 (3.0)	17 (1.0)	1 (0.5)
接触皮膚炎	1 (1.2)	4 (3.0)	27 (1.6)	3 (1.5)
挫傷	0	4 (3.0)	16 (1.0)	1 (0.5)
肝機能異常	5 (5.9)	3 (2.2)	3 (0.2)	0
体重増加	3 (3.5)	3 (2.2)	13 (0.8)	1 (0.5)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	2 (2.4)	3 (2.2)	20 (1.2)	7 (3.5)
胃腸炎	1 (1.2)	3 (2.2)	42 (2.5)	6 (3.0)
悪心	1 (1.2)	3 (2.2)	26 (1.6)	7 (3.5)
糖尿病	4 (4.7)	2 (1.5)	17 (1.0)	2 (1.0)
皮膚乳頭腫	3 (3.5)	2 (1.5)	13 (0.8)	1 (0.5)
気管支炎	0	2 (1.5)	34 (2.0)	7 (3.5)
咽頭炎	5 (5.9)	1 (0.7)	22 (1.3)	3 (1.5)
乾癬	3 (3.5)	1 (0.7)	15 (0.9)	4 (2.0)
高血圧	2 (2.4)	1 (0.7)	55 (3.3)	8 (4.0)
頭痛	1 (1.2)	1 (0.7)	76 (4.5)	13 (6.5)
上気道感染	0	1 (0.7)	188 (11.2)	26 (13.1)
尿路感染	0	0	39 (2.3)	10 (5.0)
ウイルス性上気道感染	0	0	27 (1.6)	42 (21.1)

例数 (%)

a) UST 群で鼻咽頭炎とされた事象を含む

死亡は、国内外 6 試験併合集団の 150 mg 投与例 4 例（死亡、急性心筋梗塞、遠隔転移を伴う肝癌/腸管腺癌及び痙攣発作各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。また、試験中止又は終了後の死亡が 150 mg 投与例 1 例（死亡）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。国内外 6 試験併合集団以外の試験に参加した被験者及び日本人被験者の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象について、国内外 6 試験併合集団における発現割合は表 47 のとおりであった。全体集団においていざれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は基底細胞癌 0.4% (7/1,672 例、150 mg 投与例)、蜂巣炎及び敗血症 0.3% (各 5/1,672 例、150 mg 投与例)、皮膚有棘細胞癌及び冠動脈疾患 0.2% (各 4/1,672 例、150 mg 投与例)、急性心筋梗塞、うつ血性心不全及び肺炎 0.2% (各 3/1,672 例、150 mg 投与例) であった。日本人部分集団において認められた重篤な有害事象の発現割合は表 47 のとおりであり、75 mg 投与例では直腸癌、意識消失、皮膚囊腫、乾癬、低血圧各 1.2% (1/85 例)、150 mg 投与例では急性心筋梗塞、心臓内血栓/心筋梗塞、僧帽弁閉鎖不全症/プリンツメタル狭心症、直腸ポリープ、感染性滑液包炎、乾癬性紅皮症各 0.7% (1/134 例) が認められ、このうち直腸癌、低血圧、急性心筋梗塞、直腸ポリープ及び感染性滑液包炎については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

PsA、GPP 及び EP 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況は、7.1.1 及び 7.3.1 項に示したとおりであった。

機関は、本剤の薬理作用、乾癬患者における疾患特性等を踏まえて、以下に示す有害事象について詳細に検討を行なった。

7.R.2.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

国内外プラセボ対照4試験併合集団及び国内外6試験併合集団における感染症の発現状況は表50のとおりであった。M16-008試験の150mg投与例に無症候性B型肝炎の再活性化が1例認められたが、一般集団で予測されるB型肝炎の再活性化率の範囲内であると判断した。

表50 感染症に関する有害事象の発現状況

	国内外プラセボ対照4試験併合集団					国内外6試験併合集団				
	日本人部分集団		全体集団			日本人部分集団		全体集団		
	75mg群	150mg群	プラセボ群	150mg群	プラセボ群	75mg投与例	150mg投与例	150mg投与例	UST群	
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672	199	
総曝露期間 (100人・年)	17.7	29.9	21.2	325.8	109.8	79.6	130.6	1758.5	202.1	
感染症	2(3.4) 11.3	2(2.0) 6.7	6(8.7) 28.3	21(2.0) 8.0	9(2.5) 8.2	3(3.5) 5.5	11(8.2) 10.4	91(51.4) 6.3	7(3.5) 5.9	
カテゴリ別										
重篤な感染症 a)	0 0	0 0	1(1.4) 4.7	4(0.4) 1.8	2(0.6) 1.8	0 0	1(0.7) 0.8	22(1.3) 1.5	4(2.0) 2.5	
結核 a)	0 0	0 0	0 0	0 0.9	1(0.3) 0.9	0 0	0 0	6(0.4) 0.4	0 0	
真菌感染 a)	2(3.4) 11.3	2(2.0) 6.7	4(5.8) 18.9	18(1.7) 5.8	5(1.4) 4.6	3(3.5) 3.8	12(9.0) 9.2	63(3.8) 4.2	2(1.0) 1.0	
日和見感染 a)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1(0.7) 0.8	6(0.4) 0.4	2(1.0) 1.0	
帯状疱疹 a)	0 0	0 0	1(1.4) 4.7	1(<0.1) 0.3	1(0.3) 0.9	1(1.2) 1.3	1(0.7) 0.8	7(0.4) 0.4	3(1.5) 1.5	
主な事象 (PT)										
足部白癬	1(1.7) 5.6	1(1.0) 3.3	2(2.9) 9.4	3(0.3) 0.9	2(0.6) 1.8	1(1.2) 1.3	9(6.7) 6.9	22(1.3) 1.3	0 0	
帯状疱疹	0 0	0 0	1(1.4) 4.7	1(<0.1) 0.3	1(0.3) 0.9	0 0	1(0.7) 0.8	7(0.4) 0.4	2(1.0) 1.0	
爪真菌症	0 0	0 0	1(1.4) 4.7	1(<0.1) 0.3	1(0.3) 0.9	0 0	0 0	6(0.4) 0.3	0 0	
潜伏結核	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	6(0.4) 0.3	0 0	
体部白癬	0 0	0 0	0 0	3(0.3) 1.2	1(0.3) 0.9	0 0	0 0	5(0.3) 0.5	0 0	
癪風	1(1.7) 5.6	0 0	0 0	3(0.3) 0.9	0 0	1(1.2) 1.3	0 0	5(0.3) 0.3	0 0	
蜂巣炎	0 0	0 0	0 0	2(0.2) 0.6	1(0.3) 0.9	0 0	0 0	5(0.3) 0.3	0 0	
皮膚真菌感染	0 0	0 0	0 0	2(0.2) 0.6	0 0	0 0	1(0.7) 0.8	5(0.3) 0.3	0 0	
敗血症	0 0	0 0	0 0	1(<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	5(0.3) 0.3	0 0	

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

a) 申請者が作成したMedDRA検索式に基づく事象

活動性PsA患者を対象としたM16-002試験における、感染症に関する有害事象の発現割合は3.5% (5/143例、75mg群2例及び150mg群3例) であり、カテゴリ別では、重篤な感染症1.4% (2/143例、75mg群2例) 、真菌感染1.4% (2/143例、150mg Q4W群2例) 及び帯状疱疹0.7% (1/143例、150mg Q4W群) であった。GPP患者及びEP患者を対象としたM15-988試験における、感染症に関する有害事象の発現割合は5.9% (1/17例、EP 75mg群、尿路感染) であった。

以上より、重篤な感染症の発現割合は 150 mg 群とプラセボ群で同程度であり、結核、日和見感染、真菌感染及び帯状疱疹についても安全性上の特段の懸念は認められなかつたが、乾癬や乾癬治療による免疫学的変化により感染症のリスクが上昇する可能性が報告されていること (J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1135-44) 、一般に免疫調節薬は感染症発現のリスクを上昇させる可能性が知られていることから、重篤な感染症の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後臨床試験において本剤の長期投与時における感染症の発現リスクについて、引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点では本剤投与と感染症の発現との明確な関連は示唆されていないものの、臨床試験では本剤投与群において重篤な感染症や潜伏結核の発現が認められていること、本剤投与群の重篤な感染症の発現割合は UST 群における発現割合と概ね同程度であったことを踏まえると、乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に、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。また、製造販売後も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、以下のとおり説明している。

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団及び国内外 6 試験併合集団における悪性腫瘍の発現状況は表 51 のとおりであった。

表 51 悪性腫瘍に関する有害事象の発現状況

	国内外 プラセボ対照 4 試験併合集団					国内外 6 試験併合集団			
	日本人部分集団		全体集団			日本人部分集団		全体集団	
	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 投与例	150 mg 投与例	150 mg 投与例	UST 群
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672	199
総曝露期間 (100 人・年)	17.7	29.9	21.2	325.8	109.8	79.6	130.6	1758.5	202.1
悪性腫瘍 (悪性疾患を含む)	0 0	0 0	0 0	6 (0.6) 1.8	1 (0.3) 0.9	1 (1.2) 1.3	1 (0.7) 0.8	27 (1.6) 1.8	1 (0.5) 0.5
カテゴリ別									
悪性疾患 ^{a)}	0 0	0 0	0 0	6 (0.6) 1.8	1 (0.3) 0.9	1 (1.2) 1.3	1 (0.7) 0.8	27 (1.6) 1.8	1 (0.5) 0.5
悪性腫瘍 ^{b)}	0 0	0 0	0 0	5 (0.5) 1.5	1 (0.3) 0.9	1 (1.2) 1.3	0 0	21 (1.3) 1.4	1 (0.5) 0.5
非黒色腫皮膚癌 ^{c)}	0 0	0 0	0 0	3 (0.3) 0.9	1 (0.3) 0.9	0 0	0 0	12 (0.7) 0.9	0 0
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍 ^{d)}	0 0	0 0	0 0	2 (0.2) 0.6	0 0	1 (1.2) 1.3	0 0	9 (0.5) 0.6	1 (0.5) 0.5
主な事象 (PT)									
基底細胞癌	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	8 (0.5) 0.5	0 0
皮膚有棘細胞癌	0 0	0 0	0 0	2 (0.2) 0.6	1 (0.3) 0.9	0 0	0 0	4 (0.2) 0.3	0 0
表皮内悪性黒色腫	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	0 0
前立腺特異性抗原増加	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	0 0
前立腺癌	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	1 (0.5) 0.5
黒色表皮腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	0 0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 悪性疾患 (SMQ) に基づく事象

b) 悪性腫瘍 (SMQ) に基づく事象

c) 申請者が作成した Melanoma に係る MedDRA 検索式に含まれる事象を除く悪性皮膚腫瘍 (SMQ) に基づく事象

d) 「非黒色腫皮膚癌」検索で特定された事象を除く「悪性腫瘍」検索で特定された事象

活動性 PsA 患者を対象とした M16-002 試験における悪性腫瘍に関する有害事象の発現割合は 0.7% (1/143 例、75 mg 群、卵巣癌第 4 期) であった。GPP 患者及び EP 患者を対象とした M15-988 試験における悪性腫瘍に関する有害事象の発現割合は 5.9% (1/17 例、GPP 150 mg 群、胃癌) であった。

類薬 (IL-17、IL12/23 及び IL-23 阻害剤) の臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度は、プロダルマブ 0.81 件/100 人・年、イキセキズマブ 0.97 件/100 人・年、セクキヌマブ 0.96 件/100 人・年、UST 1.30 件/100 人・年、グセルクマブ 0.93 件/100 人・年、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、イキセキズマブ 0.49 件/100 人・年、セクキヌマブ 0.48 件/100 人・年、UST 0.34 件/100 人・年、グセルクマブ 0.31 件/100 人・年であり、試験間の比較に限界はあるものの、これらの試験における発現頻度と本剤の臨床試験における発現頻度に明確な差は認められなかった。

以上より、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られているデータからは、本剤投与と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかでないものの、本薬の作用機序を踏まえると、本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが上昇す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、製造販売後に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。

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団及び国内外 6 試験併合集団における心血管イベントの発現状況は表 52 のとおりであった。

表 52 心血管イベントに関する有害事象の発現状況

	国内外プラセボ対照 4 試験併合集団					国内外 6 試験併合集団			
	日本人部分集団		全体集団			日本人部分集団		全体集団	
	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 投与例	150 mg 投与例	150 mg 投与例	UST 群
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672	199
総曝露期間 (100 人・年)	17.7	29.9	21.2	325.8	109.8	79.6	130.6	1758.5	202.1
判定された 心血管系評価項目	0 0	1 (1.0) 3.3	0 0	3 (0.3) 1.2	4 (1.1) 4.6	0 0	2 (1.5) 2.8	22 (1.3) 2.1	0 0
カテゴリー別									
広義の 主要心血管系事象 ^{a)}	0 0	1 (1.0) 3.3	0 0	2 (0.2) 0.6	1 (0.3) 0.9	0 0	1 (0.7) 0.8	11 (0.7) 0.8	0 0
主要心血管系事象 ^{b)}	0 0	1 (1.0) 3.3	0 0	1 (<0.1) 0.3	1 (0.3) 0.9	0 0	1 (0.7) 0.8	7 (0.4) 0.5	0 0
その他の 心血管系事象 ^{c)}	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.3	3 (0.8) 2.7	0 0	2 (1.5) 1.5	13 (0.8) 0.8	0 0
主な事象									
不整脈	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.9	0 0	1 (0.7) 0.8	8 (0.5) 0.5	0 0
うっ血性心不全	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.7) 0.8	5 (0.3) 0.3	0 0
死亡に至らない心筋梗塞	0 0	1 (1.0) 3.3	0 0	1 (<0.1) 0.3	0 0	0 0	1 (0.7) 0.8	4 (0.2) 0.3	0 0
心血管系事象による死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (0.2) 0.2	0 0
冠動脈血行再建術	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (0.2) 0.2	0 0
不安定狭心症による入院	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	0 0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 死亡に至らない心筋梗塞、死亡に至らない脳血管障害、突然死及び原因不明の死亡又は心血管系死亡（不審死や評価不能な死亡を含む）及び不安定狭心症による入院及び冠動脈血行再建術に属すると独立判定委員会が判定した事象に基づき集計

b) 死亡に至らない心筋梗塞、死亡に至らない脳血管障害、突然死及び原因不明の死亡又は心血管系死亡（不審死や評価不能な死亡を含む）に属すると独立判定委員会が判定した事象に基づき集計

c) 臨床的に意義のある不整脈、心不全、高血圧緊急症及び血栓性事象（深部静脈血栓、一過性虚血発作、肺塞栓症及びその他の死亡に至らない血管梗塞（指定したもの））に属すると独立判定委員会が判定した事象に基づき集計

活動性 PsA 患者を対象とした M16-002 試験における判定された心血管系評価項目に関する有害事象の発現割合は、1.4% (2/143 例、75 mg 群及び 150 mg Q4W 群各 1 例、急性心筋梗塞/うっ血性心不全/冠動脈閉塞及び脳血管発作各 1 件) であった。GPP 患者及び EP 患者を対象とした M15-988 試験では判定された心血管系評価項目に関する有害事象の発現は認められなかった。

類薬 (IL-17、IL12/23 及び IL-23 阻害剤) の臨床試験における主要心血管系事象の発現頻度は、プロダルマブ 0.70 件/100 人・年、イキセキズマブ 0.72 件/100 人・年、セクキヌマブ 0.37 件/100 人・年、UST0.61 件/100 人・年、グセルクマブ 0.84 件/100 人・年であり、試験間の比較に限界はあるものの、これらの試験における発現頻度と本剤の臨床試験における発現頻度に明確な差は認められなかった。また、PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) で報告されている生物製剤以外の薬剤により治療された乾癬患者における主要心血管系事象の発現頻度は 0.47 件/100 人・年であり (J Drugs Dermatol. 2015; 14: 706-14)、本剤の臨床試験における発現頻度と同程度であった。

以上より、本剤投与により心血管イベントの発現リスクの上昇は認められていないと考える。

機構は、現時点では、本剤投与と心血管イベントの発現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、製造販売後も引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.4 過敏症関連事象及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時の過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団及び国内外 6 試験併合集団における過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況は表 53 のとおりであり、重篤な事象はいずれの群においても認められなかった。

表 53 過敏症関連事象及び注射部位反応に関する有害事象の発現状況

例数	国内外プラセボ対照 4 試験併合集団					国内外 6 試験併合集団			
	日本人部分集団			全体集団		日本人部分集団		全体集団	
	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 投与例	150 mg 投与例	150 mg 投与例	UST 群
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672	199
総曝露期間 (100 人・年)	17.7	29.9	21.2	325.8	109.8	79.6	130.6	1758.5	202.1
過敏症関連事象	3 (5.2) 16.9	5 (5.1) 16.7	2 (2.9) 9.4	29 (2.7) 9.8	9 (2.5) 10.9	9 (10.6) 12.6	20 (14.9) 15.3	118 (7.1) 8.6	9 (4.5) 5.4
カテゴリ別									
過敏症 ^{a)}	3 (5.2) 16.9	5 (5.1) 16.7	2 (2.9) 9.4	29 (2.7) 9.8	9 (2.5) 10.9	9 (10.6) 12.6	20 (14.9) 15.3	118 (7.1) 8.6	9 (4.5) 5.4
アナフィラキシーアンギオエデマ ^{b)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
主な事象 (PT)									
接触皮膚炎	1 (1.7) 5.6	0 0	0 0	6 (0.6) 1.8	2 (0.6) 2.7	1 (1.2) 1.3	4 (3.0) 3.1	27 (1.6) 1.9	3 (1.5) 1.5
湿疹	1 (1.7) 5.6	4 (4.1) 13.4	0 0	7 (0.7) 2.1	1 (0.3) 0.9	2 (2.4) 2.5	7 (5.2) 5.4	25 (1.5) 1.5	2 (1.0) 1.5
蕁麻疹	0 0	0 0	1 (1.4) 4.7	6 (0.6) 2.5	2 (0.6) 1.8	3 (3.5) 3.8	4 (3.0) 3.1	18 (1.1) 1.5	1 (0.5) 0.5
皮膚炎	0 0	0 0	0 0	5 (0.5) 1.5	2 (0.6) 1.8	1 (1.2) 1.3	1 (0.7) 0.8	17 (1.0) 1.0	1 (0.5) 0.5
発疹	0 0	0 0	0 0	2 (0.2) 0.6	0 0	0 0	1 (0.7) 0.8	8 (0.5) 0.5	0 0
注射部位反応 ^{c)}	0 0	1 (1.0) 3.3	0 0	13 (1.2) 5.8	3 (0.8) 4.6	0 0	1 (0.7) 0.8	60 (3.6) 5.5	7 (3.5) 4.5
主な事象 (PT)									
注射部位紅斑	0 0	0 0	0 0	5 (0.5) 1.8	0 0	0 0	0 0	28 (1.7) 2.3	1 (0.5) 1.0
注射部位搔痒感	0 0	0 0	0 0	3 (0.3) 1.2	0 0	0 0	0 0	8 (0.5) 0.7	0 0
注射部位疼痛	0 0	0 0	0 0	2 (0.2) 0.6	3 (0.8) 2.7	0 0	0 0	8 (0.5) 0.5	1 (0.5) 0.5
注射部位腫脹	0 0	0 0	0 0	2 (0.2) 0.9	1 (0.3) 0.9	0 0	0 0	6 (0.4) 0.5	0 0
注射部位反応	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.3	0 0	0 0	0 0	6 (0.4) 0.5	5 (2.5) 3.0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 過敏症 (SMQ) に基づく事象

b) アナフィラキシーアンギオエデマ (SMQ) に基づく事象

c) 申請者が作成した MedDRA 検索式に含まれる事象に基づき集計

活動性 PsA 患者を対象とした M16-002 試験における過敏症関連事象及び注射部位反応に関する有害事象の発現割合は、それぞれ 0.7% (1/143 例、150 mg Q4W 群、アナフィラキシーアンギオエデマ) 及び 3.5% (5/143 例、150 mg Q12W 群 2 例、150 mg Q4W 群 3 例) であった。GPP 患者及び EP 患者を対象とした M15-988 試験における過敏症関連事象の発現割合は、23.5% (4/17 例、GPP 75 mg 2 例、GPP 150 mg 群 1 例及び EP

75 mg 1 例) であり、注射部位反応の発現は認められなかった。

また、M15-992、M15-995、M15-997、M16-004、M16-008 及び M16-010 試験では局所忍容性に関する症例報告書を用いて注射部位反応について評価され、注射部位反応に関連する有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に明確な差は認められなかった。

表 54 局所忍容性に関する症例報告書により報告された注射部位反応に関連する有害事象の発現状況

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団					国内外 6 試験併合集団				
日本人部分集団			全体集団		日本人部分集団		全体集団		
75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 投与例	150 mg 投与例	150 mg 投与例	UST 群	
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672	199
腫脹	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.6)	0	0	10 (0.6)	3 (1.5)
硬結	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	6 (0.4)	1 (0.5)
発熱	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.6)	0	0	10 (0.6)	1 (0.5)
発赤	0	0	0	13 (1.2)	3 (0.8)	0	0	30 (1.8)	8 (4.1)
疼痛	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.6)	0	0	12 (0.7)	4 (2.0)
その他	0	0	0	10 (0.9)	4 (1.1)	0	0	23 (1.4)	4 (2.0)

例数 (%)、一度でも注射部位反応が認められた場合に注射部位反応ありと判断された。

機構は、本剤投与により過敏症や注射部位反応が認められていることから、添付文書で注意喚起を行うとともに、本剤は生物製剤であることも踏まえ、過敏症関連事象及び注射部位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と考える。

7.R.2.5 精神神経系事象

申請者は、本剤投与時の精神神経系事象の発現状況について、以下のように説明している。

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団及び国内外 6 試験併合集団における精神神経系事象の発現状況は表 55 のとおりであった。自殺既遂例は認められなかった。

表 55 精神神経系事象に関連する有害事象の発現状況

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団					国内外 6 試験併合集団				
日本人部分集団			全体集団		日本人部分集団		全体集団		
75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	プラセボ群	75 mg 投与例	150 mg 投与例	150 mg 投与例	UST 群	
例数	58	98	69	1,060	358	85	134	1,672	199
総曝露期間 (100 人・年)	17.7	29.9	21.2	325.8	109.8	79.6	130.6	1758.5	202.1
うつ病、自殺念慮及び行動	0	0	0	4 (0.4)	3 (0.8)	0	1 (0.7)	21 (1.3)	4 (2.0)
	0	0	0	1.2	2.7	0	0.9	1.3	2.5
カテゴリー別									
うつ病 ^{a)}	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.7)	20 (1.2)	3 (1.5)
	0	0	0	0.9	1.8	0	0.9	1.1	2.0
自殺念慮及び行動 ^{b)}	0	0	0	1 (<0.1)	1 (0.3)	0	0	2 (0.1)	1 (0.5)
	0	0	0	0.3	0.9	0	0	0.1	0.5
主な事象 (PT)									
うつ病	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.6)	0	1 (0.7)	16 (1.0)	2 (1.0)
	0	0	0	0.3	1.8	0	0.9	0.9	1.5
抑うつ気分	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.2)	0
	0	0	0	0.6	0	0	0	0.2	0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) うつ病 (自殺／自傷を除く) (SMQ) に基づく事象

b) 自殺／自傷 (SMQ) に基づく事象

活動性PsA 患者を対象としたM16-002試験における精神神経系事象に関連する有害事象の発現割合は、1.4% (2/143 例、150 mg Q12W 群 2 例、うつ病及び抑うつ気分各 1 件) であった。GPP 患者及びEP 患者

を対象とした M15-988 試験における精神神経系事象に関する有害事象の発現割合は、5.9%（1/17 例、GPP 150 mg 群、うつ病）であった。

以上より、うつ病並びに自殺念慮及び行動関連の有害事象の発現頻度について、本剤群でプラセボ群を上回る傾向は認められなかったことから、本剤投与によりうつ病並びに自殺念慮及び行動の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

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、因果関係は否定されているものの、本剤群において重篤な精神神経系事象（うつ病 2 例、自殺企図 1 例）が認められていることから、本剤投与がうつ病や自殺関連事象の発現に及ぼす影響について、製造販売後も引き続き検討する必要がある。

7.R.2.6 好中球減少症

申請者は、本剤投与時の好中球減少症関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

国内外プラセボ対照 4 試験併合集団では、150 mg 群 0.1%未満（1/1,060 例）、プラセボ群 0.3%（1/358 例）、国内外 6 試験併合集団では 150 mg 投与例 0.2%（3/1,672 例）にグレード 3 の好中球数減少が認められたが、これらの被験者において重篤な感染症の発現は認められなかった。

M15-995 及び M16-008 試験における好中球数のベースライン時点からの変化について検討したところ、プラセボ群と比較して本剤群で好中球数のわずかな減少が認められたが、これらの減少は基準値の範囲内にあり、臨床的な影響はないと考えた。

機構は、現時点では、本剤投与による好中球数減少の発現リスク増加を示唆する成績は得られていないが、IL-23 は IL-17 産生 T 細胞の増殖と維持に関与すること（J Immunol 2007; 179: 8274-9）、IL-17A は好中球の増殖、成熟等に関与すること（Immunol Res 2012; 52:34-41）等を踏まえると、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、製造販売後も引き続き検討する必要があると考える。

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いないことから、認められた有害事象は既承認の生物製剤と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。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な有害事象の発現も認められており、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、製造販売後において長期投与時を含めた本剤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。

7.R.3 用法・用量について

申請者は、評価資料として提出された臨床試験の結果から、申請用法・用量について、以下のように説明している。

国内第 II/III 相試験（M16-004 試験）では、主要評価項目である投与 16 週時の PASI 90 達成率について、プラセボ群と 75 mg 群及び 150 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに

に対する 75 mg 及び 150 mg の優越性が検証された。いずれの用量についても安全性に明確な違いは認められなかつたが、以下の理由から、尋常性乾癬に対する本剤の用量は 150 mg が適切と判断した。

- 各有効性評価項目について、150 mg 群で 75 mg 群よりも早期に改善が認められた（表 41）
- 75 mg 群では、体重 90 kg 以下の被験者と比較して 90 kg を超える被験者で有効性が低下する傾向が認められたが、150 mg 群ではそのような傾向は認められなかつた（表 56）

表 56 投与 16 週時の体重別の有効性（M16-004 試験、ITT 集団、NRI）

	75 mg 群		150 mg 群		プラセボ群	
	90 kg 以下 (50 例)	90 kg 超 (8 例)	90 kg 以下 (48 例)	90 kg 超 (7 例)	90 kg 以下 (49 例)	90 kg 超 (9 例)
PASI 90 達成率	78.0 (39)	62.5 (5)	72.9 (35)	85.7 (6)	2.0 (1)	0
PASI 100 達成率	26.0 (13)	0	33.3 (16)	28.6 (2)	0	0
sPGA (0) 達成率	34.0 (17)	0	37.5 (18)	42.9 (3)	0	0
sPGA (0/1) 達成率	90.0 (45)	62.5 (5)	93.8 (45)	85.7 (6)	10.2 (5)	11.1 (1)

% (例数)

PsA、GPP 及び EP については、国内患者数が少なく評価例数に限りはあるものの、それぞれの臨床試験において、尋常性乾癬を対象とした試験における 150 mg 群と同じ用法・用量で有効性が示された。したがつて、PsA、GPP 及び EP についても、尋常性乾癬と同様の用法・用量とすることは可能と考えた。

以上より、本剤の申請用法・用量は、1 回 150 mg を初回、4 週後に皮下投与し、以降、12 週間隔で皮下投与する、とすることが適切と考えた。

機構は、現時点で得られている臨床試験成績に基づき、本剤の用法・用量を、1 回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔の皮下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。

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たことから、本剤を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 寻常性乾癬、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有効性及び安全性について、以下のように説明している。

中等度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際共同及び海外第Ⅲ相試験（M15-995、M16-008及びM16-010試験）では実薬対照群としてUST群及びアダリムマブ群を設定した。これらの試験における投与16及び52週時のPASI 90達成率は表57のとおりであった。

表 57 PASI 90 達成率の経時的推移 (M15-995、M16-008 及び M16-010 試験、ITT 集団、NRI)

	150 mg 群	UST 群	アダリムマブ群	プラセボ群
M15-995 試験				
投与 16 週時	74.8 (220/294)	47.5 (47/99)	—	2.0 (2/98)
投与 52 週時	80.6 (237/294)	50.5 (50/99)	—	85.1 (80/94) ^{a)}
M16-008 試験				
投与 16 週時	75.3 (229/304)	42.0 (42/100)	—	4.9 (5/102)
投与 52 週時	81.9 (249/304)	44.0 (44/100)	—	78.4 (76/97) ^{a)}
M16-010 試験				
投与 16 週時	72.4 (218/301)	—	47.4 (144/304)	—

% (例数)

a) プラセボ/本剤群

安全性の概要及び詳細に検討を行った有害事象の発現状況については7.R.2項及び表58のとおりであり、本剤、UST及びアダリムマブの安全性プロファイルに明確な違いは認められなかった。

表 58 M16-010 試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団、投与 16 週まで)

	150 mg 群	アダリムマブ群
例数	301	304
総曝露期間 (100 人・年)	93.3	95.0
全有害事象	168 (55.8) 407.3	173 (56.9) 460.0
重篤な有害事象	10 (3.3) 11.8	9 (3.0) 14.7
中止に至った有害事象	4 (1.3) 4.3	6 (2.0) 6.3
副作用	55 (18.3) 114.7	61 (20.1) 150.5
死亡	1 (0.3) 1.1	2 (0.7) ^{a)} 2.1
感染症 ^{b)}	4 (1.3) 4.3	7 (2.3) 10.5
重篤な感染症 ^{b)}	1 (0.3) 1.1	1 (0.3) 2.1
悪性腫瘍 ^{c)}	2 (0.7) 2.1	1 (0.3) 1.1
判定された心血管系事象 ^{d)}	2 (0.7) 2.1	2 (0.7) 2.1
過敏症関連事象 ^{e)}	10 (3.3) 12.9	9 (3.0) 11.6
注射部位反応 ^{b)}	7 (2.3) 8.6	17 (5.6) 48.4
精神神経系事象 ^{f)}	1 (0.3) 2.1	1 (0.3) 2.1
好中球数減少 ^{g)}	0	1 (0.3) 1.1

上段 : 例数 (%)

下段 : 総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 胆嚢癌及び腹部膿瘍/敗血症各 1 例。腹部膿瘍/敗血症は治験薬との因果関係は否定された。

b) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象

c) 悪性疾患 (SMQ) 及び悪性腫瘍 (SMQ) に基づく事象

d) 死亡に至らない心筋梗塞、死亡に至らない脳血管障害、突然死及び原因不明の死亡又は心血管系死亡 (不審死や評価不能な死亡を含む) 及び不安定狭心症による入院及び冠動脈血行再建術に属すると独立判定委員会が判定した事象並びに臨床的に意義のある不整脈、心不全、高血圧緊急症及び血栓性事象 (深部静脈血栓、一過性虚血発作、肺塞栓症及びその他の死亡に至らない血管梗塞 (指定したもの)) に属すると独立判定委員会が判定した事象に基づき集計

e) 過敏症 (SMQ) 及びアナフィラキシー反応 (SMQ) に基づく事象

f) うつ病 (自殺／自傷を除く) (SMQ) 及び自殺／自傷 (SMQ) に基づく事象

g) Grade 3 以上

機構は、本薬の薬理作用、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るが、製造販売後の情報等を踏まえて、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ことが期待される。

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

申請者は、以下のように説明した。

M16-010 試験¹⁸⁾では、アダリムマブ群で投与 16 週時に PASI 50 非達成及び PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成の一部の被験者が本剤 150 mg 投与に切り替えられた（以下、「アダリムマブ/150 mg 群」）。投与 44 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率並びに安全性の概要は表 59 及び表 60 のとおりであり、アダリムマブ効果不十分例における本剤の有効性及び安全性について特段の懸念は認められなかった。

表 59 投与 44 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率 (M16-010 試験、ITT 集団、NRI)

150 mg 群	アダリムマブ/150 mg 群		アダリムマブ/アダリムマブ群	
	PASI 50 非達成 ^{a)}	PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成 ^{a)}	PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成 ^{a)}	PASI 90 達成 ^{a)}
PASI 90 達成率	75.7 (228/301)	60.5 (23/38)	66.0 (35/53)	21.4 (12/56)
sPGA (0/1) 達成率	77.7 (234/301)	63.2 (24/38)	73.6 (39/53)	33.9 (19/56)

% (例数)、a) 投与16週時

表 60 安全性の概要 (M16-010 試験、投与 16 週以降、安全性解析対象集団)

150 mg 群 (294 例)	アダリムマブ/150 mg 群		アダリムマブ/アダリムマブ群	
	PASI 50 非達成 ^{a)} (38 例)	PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成 ^{a)} (53 例)	PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成 ^{a)} (56 例)	PASI 90 達成 ^{a)} (144 例)
全有害事象	63.9 (188)	60.5 (23)	75.5 (40)	66.1 (37)
重篤な有害事象	4.1 (12)	10.5 (4)	5.7 (3)	3.6 (2)
中止に至った有害事象	1.7 (5)	2.6 (1)	0	5.4 (3)
副作用	22.4 (66)	21.1 (8)	30.2 (16)	21.4 (12)
死亡	0	0	0	0

% (例数)、a) 投与16週時

また、M16-008 試験又は M15-995 試験 (M16-008 試験と同じデザインの海外試験) で UST を投与され、M15-997 試験¹⁹⁾に移行した被験者における本剤投与 12 週時の PASI 90 達成率及び sPGA (0/1) 達成率並びに安全性の概要は表 61 及び表 62 のとおりであった。

¹⁸⁾ 海外で実施された局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。被験者は投与開始時に 150 mg 群 (0、4、16、28、40 週時に投与) 又はアダリムマブ群 (0 週時に 80 mg、1 週時以降 2 週間隔で 40 mg を投与) に無作為に割り付けされ、アダリムマブ群に割付けられた被験者は投与 16 週時の PASI 50 非達成の場合、本剤 150 mg 投与 (16、20、32 週時に投与) に切り替えられ、PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成の場合、本剤 150 mg (16、20、32 週時に投与) 又はアダリムマブ継続投与 (2 週間隔で 40 mg を投与) に再割り付けされ、PASI 90 達成の場合、アダリムマブが継続投与された。

¹⁹⁾ M15-992、M15-995、M16-004、M16-008 及び M16-010 試験を完了した被験者を組み入れた非盲検長期投与試験で、本剤 150 mg を 12 週間隔で投与することとされた。

表 61 先行試験で UST を投与された被験者における
本剤投与 12 週時の PASI 90 及び sPGA (0/1) 達成率 (M15-997 試験、ITT 集団、LOCF)

	PASI 50 非達成 (11 例)	PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成 (78 例)	PASI 90 達成 (80 例)
PASI 90 達成率	25.0 (1/4 ^a)	48.6 (17/35 ^a)	97.6 (41/42 ^a)
sPGA (0/1) 達成率	75.0 (3/4 ^a)	74.3 (26/35 ^a)	95.2 (40/42 ^a)

% (例数)

a) 本剤投与12週後に有効性評価を実施した集団

表 62 先行試験で UST を投与された被験者における安全性の概要
(M15-997 試験、安全性解析対象集団、2017 年 9 月データカットオフ)

	PASI 50 非達成 (11 例)	PASI 50 達成かつ PASI 90 非達成 (78 例)	PASI 90 達成 (80 例)
全有害事象	9.1 (1)	17.9 (14)	17.5 (14)
重篤な有害事象	0	1.3 (1)	1.3 (1)
中止に至った有害事象	0	1.3 (1)	0
副作用	0	3.8 (3)	3.8 (3)
死亡	0	0	0

% (例数)

以上より、アダリムマブ又は UST から本剤への切替えに関しては、良好なベネフィット・リスクのバランスが示されており、切替えに際して特段の懸念は示されていないと考える。本剤から他の生物製剤へ切り替えた場合の安全性及び有効性データは得られていない。

機構は、現時点では、他の生物製剤から本剤へ切替えについて特段の懸念は認められていないが、一般的に、生物製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性があり、切替え例のデータは限られていることから、他の生物製剤から本剤への切替え及び本剤から他の生物製剤への切替え時には感染症の発現に注意する旨を、乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に添付文書等において注意喚起を行うとともに、製造販売後においても、他の生物製剤からの切替え時の情報を収集し、当該情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存治療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。

臨床試験成績を踏まえると、尋常性乾癬に対して本剤は単独で使用され、その他の全身療法及び光線療法との併用は行われないと予想される。一部の患者で副腎皮質ステロイド外用剤との併用が想定されるが、副腎皮質ステロイド外用剤の併用による安全性上の懸念はないと考える。

PsA について、M16-002 試験では半数以上の被験者で MTX が併用されていたが、M16-002 試験の本剤群における MTX 併用／非併用時の有害事象（併用：61.0% [50/82 例]、非併用：63.9% [39/61 例]）、重篤な有害事象（併用：3.7% [3/82 例]、非併用：8.2% [5/61 例]）及び重篤な感染症（併用：0% [0/82 例]、非併用：3.3% [2/61 例]）の発現割合は同程度であり、MTX 併用時と非併用時の安全性に明確な相違は認められなかった。

GPP 及び EP では、生物学的製剤以外の全身療法（シクロスボリン、エトレチナート）が併用される可能性があり、M15-988 試験でもこれらの薬剤の併用が許容されていたが、検討例数に限りがあるものの、全身療法の併用による特段の懸念は認められなかった（有害事象：GPP [併用 5/5 例、非併用 3/3 例]、

EP [併用 4/5 例、非併用 3/4 例]、重篤な有害事象 : GPP [併用 0/5 例、非併用 2/3 例]、EP [併用 1/5 例、非併用 1/4 例]）。

以上より、既存の治療法との併用について、本剤は既存の生物製剤と同様に、本剤と免疫抑制作用を有する全身療法、光線療法及び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、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において本剤と他の治療法との併用についてのデータは十分に得られておらず、特に、本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には免疫抑制作用の増強により感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、本剤と光線療法との併用時には皮膚癌のリスクが増大する可能性が否定できない。したがって、申請者の説明のとおり、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ことが適切である。また、添付文書等で他の生物製剤との併用を避ける旨の注意喚起することも適切である。なお、製造販売後においても、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に、通常の医薬品安全性監視活動に加え、M15-997 試験（M15-992、M15-995、M16-004、M16-008 及び M16-010 試験のいずれかを完了した被験者を対象とした非盲検試験）及び M15-988 試験を承認後にも引き続き製造販売後臨床試験として実施することを予定している。

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ことから、長期投与時を含む本剤の安全性及び有効性についてさらに検討する必要がある。このため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、申請者が計画している治験から切り替えた製造販売後臨床試験を実施し、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することは受け入れ可能であると考える。

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。

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 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-5、CTD 5.3.5.1-8）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本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																										
ACR 20 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%以上減少し、かつ、①被験者による Visual Analog Scale (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被験者による HAQ-DI (健康評価質問票機能障害指數) を用いた日常生活動作の評価、⑤CRP のうち 3 項目以上がベースラインから 20%以上改善した被験者の割合																										
CGI-GI スコア	医師が、組入れ時の状態と比べた全体的な改善度を、0 (評価せず)、1 (著明に改善)、2 (大きく改善)、3 (わずかに改善)、4 (変化なし)、5 (わずかに悪化)、6 (大きく悪化) 及び 7 (著明に悪化) で評価したスコア																										
EP 臨床効果	CGI-GI スコアが「3: わずかに改善」以上																										
GPP 全般改善度評価	下記の基準に基づくベースラインからの全般的な改善評価																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">JDA 合計スコアの変化量</th> <th colspan="2">その他の基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>顕著に改善</td> <td>3 点以上減少</td> <td>又は</td> <td>汎発型 GPP の症状が全く又はほとんどない</td> </tr> <tr> <td>やや改善</td> <td>1 又は 2 点減少</td> <td>又は</td> <td>膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 30%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目（紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン）の 2 つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる</td> </tr> <tr> <td>わずかに改善</td> <td>0 点(変化なし)</td> <td>及び</td> <td>膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 20%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目（紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン）の 1 つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる</td> </tr> <tr> <td>不变</td> <td>0 点(変化なし)</td> <td>及び</td> <td>「軽度改善」の他の基準を満たさない</td> </tr> <tr> <td>悪化</td> <td>1 点以上増加</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>				JDA 合計スコアの変化量		その他の基準		顕著に改善	3 点以上減少	又は	汎発型 GPP の症状が全く又はほとんどない	やや改善	1 又は 2 点減少	又は	膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 30%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目（紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン）の 2 つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる	わずかに改善	0 点(変化なし)	及び	膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 20%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目（紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン）の 1 つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる	不变	0 点(変化なし)	及び	「軽度改善」の他の基準を満たさない	悪化	1 点以上増加	—
JDA 合計スコアの変化量		その他の基準																									
顕著に改善	3 点以上減少	又は	汎発型 GPP の症状が全く又はほとんどない																								
やや改善	1 又は 2 点減少	又は	膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 30%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目（紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン）の 2 つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる																								
わずかに改善	0 点(変化なし)	及び	膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 20%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目（紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン）の 1 つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる																								
不变	0 点(変化なし)	及び	「軽度改善」の他の基準を満たさない																								
悪化	1 点以上増加	—	—																								
GPP 全般改善度評価が「わずかに改善」以上																											
皮膚症状（膿疱を伴う紅斑面積、紅斑面積、浮腫の面積）の各項目を 0~3、全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）の各項目を 0~2 でそれぞれスコアリングし、総スコア 1~6 を軽症、7~10 を中等症、11~17 を重症と定義。																											
医師によるすべての乾癬病変の紅斑、硬結及び鱗屑形成をそれぞれ 0~4 点の範囲でスコアし、3 項目の平均スコアにより、0 : 消失（平均スコアが 0 点）、1 : ほぼ消失（平均スコアが 0 点超 1.5 点未満）、2 : 軽度（平均スコアが 1.5 点以上 2.5 点未満）、3 : 中等度（平均スコアが 2.5 点以上 3.5 点未満）、4 : 高度（平均スコアが 3.5 点以上）と定義。																											
sPGA (0/1) 達成率	sPGA スコアが 0 又は 1 である被験者の割合																										
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、BSA 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 50、75、90 達成率	PASI スコアがベースラインから 50%、75%、90%以上減少した被験者の割合																										

以上

審査報告（2）

平成 31 年 2 月 8 日

申請品目

[販売名] スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
[一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 25 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 有効性及び効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、国内臨床試験成績から、75 mg 群も良好な治療成績が得られていることを踏まえると、150 mg への増量又は 150 mg からの減量等、患者状態に応じて選択できる用量として本剤 75 mg の投与を用法・用量に選択肢として設定することも可能と考えるとの意見が出された。

機構は、M16-004 試験において、150 mg 群に比べ 75mg 群の臨床効果の発現が遅れる傾向はあるが、投与 28 週以降の有効性が両群で同程度となること（図 4）及び専門協議での議論も考慮し、本剤についての十分な知識と乾癬治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで本剤が使用されることを踏まえると、医師が患者の状態を総合的に判断して本剤の投与量を選択することは可能と考える。以上より、機構は、本剤の用法・用量を「通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。」と設定することは可能と判断した。

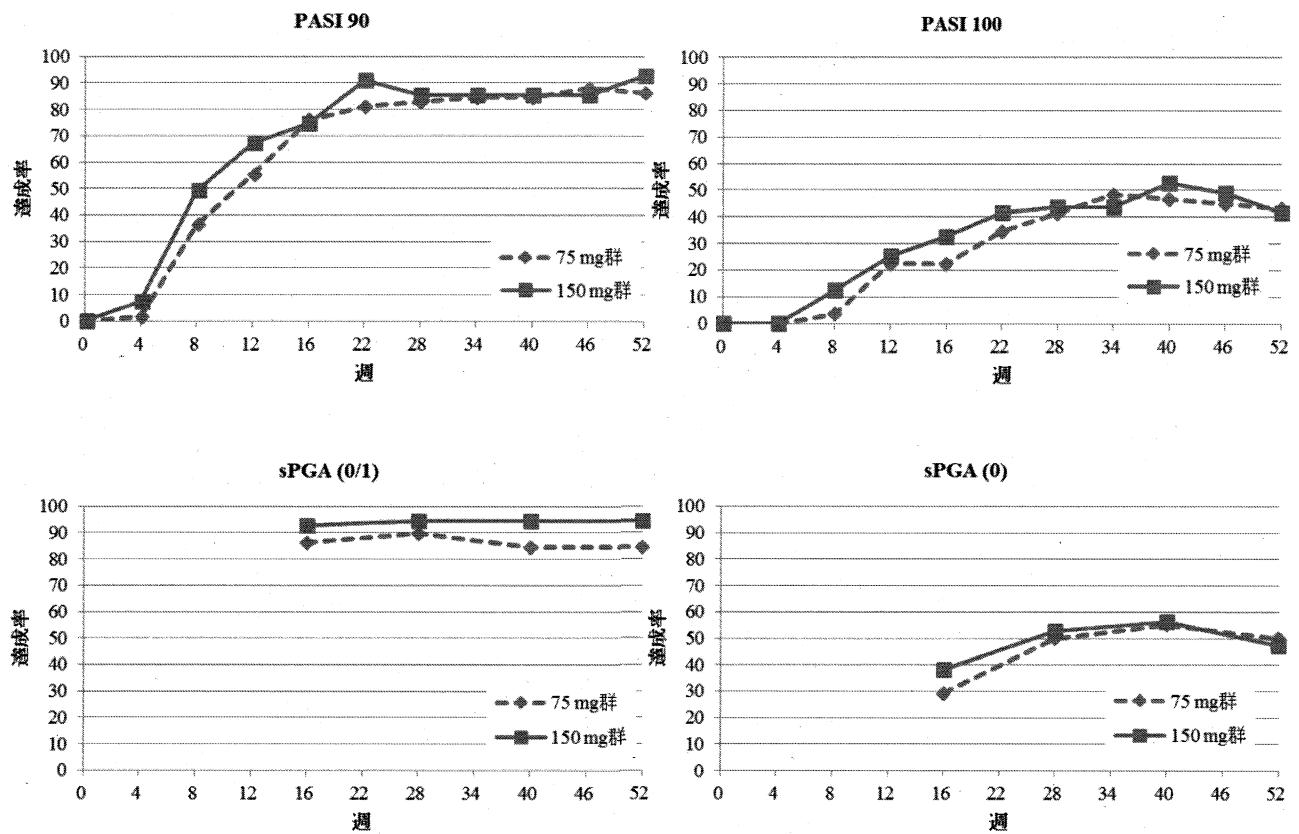


図 4 各評価項目の有効性成績の経時的推移 (M16-004 試験、ITT 集団、NRI)

1.3 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、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での議論等を踏まえ、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 63 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 64 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加の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の調査等の実施を申請者に指示した。

表 63 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"> 心血管系事象 悪性腫瘍 免疫原性 好中球数減少 	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 64 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験 ^{a)} ・製造販売後臨床試験 ^{b)}	・該当なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に、M15-997 試験を承認用法・用量に基づく製造販売後臨床試験に切り替えて実施

b) 本剤の承認取得後に、M15-988 試験を承認用法・用量に基づく製造販売後臨床試験に切り替えて実施

申請者は、表 65 及び表 66 のとおり、既存治療で効果不十分な局面型皮疹を有する乾癬患者、GPP 患者及びEP 患者を対象に、治験から切り替える製造販売後臨床試験を実施し、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する旨を説明した。

表 65 製造販売後臨床試験（M15-997 試験からの切替え）の骨子（案）

目的	局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤を長期投与したときの安全性及び有効性の評価
対象患者	先行する M15-992、M15-995、M16-004、M16-008 及び M16-010 試験のいずれかを完了した、既存治療で効果不十分な局面型皮疹を有する乾癬患者
投与期間	約 60～120 週（M15-997 試験として 156 週、先行する試験を含めた投与期間は 196～244 週）
予定症例数	最大 1,971 例（うち、日本人 210 例）
主な評価項目	有効性（PASI、sPGA 等） 安全性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値等）

表 66 製造販売後臨床試験（M15-988 試験からの切替え）の骨子（案）

目的	日本人 GPP 患者又は EP 患者に本剤を長期投与したときの安全性及び有効性の評価
対象患者	M15-988 試験に参加した日本人 GPP 患者又は EP 患者
投与期間	約 56～72 週（M15-988 試験として 160 週）
予定症例数	最大 12 例（GPP 4 例、EP 8 例）
主な評価項目	有効性（GPP/EP 臨床効果、PASI 等） 安全性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値等）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、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、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg を、初回、4 週後に皮下投与し、以降、12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。

（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

別 記

[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
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma/serum concentration-time curve	血漿中（血清中）濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までのAUC
AUC _{last}	AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与開始時から最終測定可能時点までのAUC
AUC _{tau}	AUC over a dosing interval	投与間隔ごとのAUC
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	関節症性乾癬の分類基準
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CGI-GI	Clinical global impression — global improvement	臨床全般印象—全般改善度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma/serum concentration	最高血漿中（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
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚科関連 QOL 評価指標
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment, crystallizable	結晶性フラグメント領域
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc γ receptor	Fcγ受容体
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
JDA	Japanese dermatological association	日本皮膚科学会
K _D	Dissociation constant	解離定数
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集

略語	英語	日本語
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポンダー補完法
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積及び重症度指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Post production cell bank	ポストプロダクションセルバンク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PsA	Psoriasis arthropica	関節症性乾癬
PT	Preferred term	基本語
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
RH	Relative humidity	相対湿度
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
sPGA	Static physician global assessment	医師による皮膚病変の静的総合評価指標
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma/serum concentration	最高血漿中（血清中）最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UST	—	ウステキズマブ（遺伝子組換え）
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
Vd	Volume if distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
本薬	—	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
アダリムマブ	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
イキセキズマブ	—	イキセキズマブ（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）
グセルクマブ	—	グセルクマブ（遺伝子組換え）
セクキヌマブ	—	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
プロダルマブ	—	プロダルマブ（遺伝子組換え）