

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] シムジア皮下注200 mgシリンジ、同皮下注200 mgオートク
リックス
[一 般 名] セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成31年 1 月30日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部
変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科
会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 27	表 26 3	全集団 ^{b)}	全集団 ^{b)}

(取消線部削除)

以上

審査報告書

令和元年 11 月 14 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] シムジア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg オートクリックス
[一 般 名] セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、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、製造販売後の調査等において、症状安定後に用法・用量を変更した際の有効性及び安全性についてさらに検討し、得られた情報を医療現場に提供していく必要があると考える。

[効能又は効果]

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○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

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 400 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回 200 mg を 2 週間の間隔、又は 1回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 10 月 29 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] シムジア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg オートクリックス
[一 般 名] セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (1 mL) 中にセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ☒ 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

☐ 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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 400 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200 mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

(下線部追加)

[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 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 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 | 3 |
| 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 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 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 | 4 |
| 7. 臨床の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 | 8 |

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	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	33
10. その他.....	34

[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

「シムジア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg オートクリックス」の有効成分であるセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）は、英国セルテック社（現ユーシービー社）により創製された、遺伝子組換えヒト化抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント（Fab'）にポリエチレングリコールを結合させた抗 TNF α 製剤である。本邦では、本剤は 2012 年 12 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果で承認され、臨床試験成績を追加して 2015 年 5 月に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果に変更された。

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、2010 年度のレセプトデータベース研究から国内での患者数は 43 万人と推定されている（BMJ Open 2015; 5: e006450）。乾癬は臨床症状から、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、国内乾癬患者の約 90%を占める尋常性乾癬の他、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬（PsA）、全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬（GPP）、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症（EP）、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。

乾癬の治療においては、皮膚病変の範囲や重症度に応じて、副腎皮質ステロイド若しくはビタミン D₃ 誘導体等の外用療法、光線療法、又はシクロスポリン若しくはエトレチナート等による全身療法が施行される。また、これらの治療に効果不十分な場合に、抗 TNF α 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ）、抗 IL-12/23 抗体（ウステキヌマブ）、抗 IL-17A 抗体（セクキヌマブ、イキセキズマブ）、抗 IL-17 受容体 A 抗体（プロダルマブ）及び抗 IL-23 p19 抗体（グセルクマブ、リサンキズマブ）が本邦では用いられている。乾癬の病変部位では TNF α の発現が認められ、TNF α が病態形成に重要な役割を果たしていると考えられており、本薬が有する TNF α の中和活性による乾癬に対する治療効果を期待して開発が進められた。

海外では、本剤の尋常性乾癬に対する臨床開発は 20 年 月に開始され、米国では 2018 年 5 月に、欧州では同年 6 月に承認され、2019 年 8 月現在 40 以上の国又は地域で承認されている。PsA に対しては、20 年 月に臨床開発が開始され、2013 年 9 月に米国、同年 11 月に欧州で承認され、2019 年 8 月現在、50 以上の国又は地域で承認されている。

本邦において、本剤の乾癬に対する臨床開発は尋常性乾癬に対する海外第Ⅲ相試験開始後の 20 年 月より開始され、今般、国内試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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 ELISA（定量下限：410 ng/mL）又は ECLIA（定量下限：32 ng/mL）により、血漿中 ADA は ELISA（検出感度：0.6 units/mL）又は ECLIA（検出感度：100 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

乾癬患者を対象とした臨床試験（PS0017 試験〔CTD 5.3.5.1.1〕、PS0003 試験〔CTD 5.3.5.1.4〕、PsA001 試験〔CTD 5.3.5.1.7〕等）の成績が提出された。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幾何平均値〔CV%〕で示す。また、定量下限未満の血漿中本薬濃度は、当該定量下限値の 1/2 の値として扱うこととされた。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者、GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：PS0017 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

中等症から重症の日本人 PsO 患者、GPP 患者及び EP 患者に本剤 200 mg 又は 400 mg を 2 週又は 4 週間隔（詳細な用法・用量は 7.1.1 項参照）で皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 1 のとおりであった。ADA の発現は、PsO 患者の 200 mg Q2W→200 mg Q2W 群 100%（28/28 例）、200 mg Q2W→400 mg Q4W 群 90.0%（18/20 例）、400 mg Q2W 群 96.2%（51/53 例）、GPP 患者の 400 mg Q2W 群 1 例を除く 6 例、EP 患者の 15 例全例に認められた。

表 1 日本人乾癬患者の本剤皮下投与時の血漿中本薬トラフ濃度（μg/mL）

対象患者	投与群		投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 32 週時	投与 52 週時
	投与 16 週まで	投与 16 週以降							
PsO 患者	200 mg Q2W	200 mg Q2W	34.0 [27.2] (48)	48.1 [36.7] (48)	26.1 [302.1] (48)	16.0 [384.6] (46)	26.3 [52.8] (21)	26.9 [48.8] (20)	20.5 [90.8] (19)
		400 mg Q4W					7.7 [1747.5] (20)	8.4 [1245.6] (19)	15.9 [149.1] (17)
	400 mg Q2W		35.3 [25.2] (53)	47.0 [35.7] (52)	39.9 [243.7] (52)	48.3 [183.8] (51)	51.7 [118.2] (49)	44.6 [177.2] (49)	54.1 [43.4] (45)
GPP 患者	200 mg Q2W		35.8 [13.4] (3)	52.8 [6.5] (3)	36.4 [46.3] (3)	28.4 [18.9] (3)	24.6 [21.8] (3)	23.5 [32.3] (3)	13.1 [146.8] (3)
	400 mg Q2W		42.7 [22.6] (3)	63.3 [21.0] (3)	70.6 [32.4] (3)	64.4 [80.4] (3)	53.4 [133.8] (3)	40.4 [223.3] (3)	43.8 [119.3] (3)
EP 患者	200 mg Q2W		36.1 [24.4] (5)	59.1 [19.7] (4)	42.0 [45.1] (4)	31.2 [46.7] (4)	16.2 [120.8] (4)	10.8 [152.5] (3)	10.7 [165.9] (3)
	400 mg Q2W		33.0 [27.5] (8)	40.0 [35.5] (8)	32.4 [54.9] (8)	43.9 [26.1] (8)	43.3 [36.8] (7)	37.3 [42.4] (7)	13.2 [519.2] (7)

上段：幾何平均値〔CV%〕、下段：例数

GPP 患者及び EP 患者では、投与 16 週時以降に 400 mg Q2W に増量した被験者を除く。

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第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4 : PS0003 [CIMPACT] 試験〔20 年 月～継続中（20 年 月データカットオフ、投与 48 週時までのデータ）〕）

中等症から重症の外国人 PsO 患者に本剤 200 mg 又は 400 mg を 2 週又は 4 週間隔（詳細な用法・用量は 7.2.1 項参照）で皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 2 のとおりであった。ADA の発現は 12.7%（60/473 例）に認められた。

表 2 外国人 PsO 患者の本剤皮下投与時の血漿中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群		投与 2 週時	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
投与 16 週まで	投与 16 週以降						
200 mg Q2W	200 mg Q2W	28.6 [120.8] (68)	45.0 [27.2] (67)	18.2 [158.1] (66)	20.2 [67.3] (43)	14.4 [191.0] (37)	15.4 [267.6] (36)
	400 mg Q4W	31.2 [51.4] (44)	46.4 [53.7] (43)	21.7 [111.7] (44)	11.3 [255.2] (43)	9.0 [325.2] (42)	7.4 [503.3] (41)
	400 mg Q2W	29.9 [36.2] (49)	31.8 [50.3] (47)	4.1 [5059.4] (49)	10.7 [4163.8] (46)	19.9 [894.8] (37)	29.0 [362.5] (36)
400 mg Q2W	200 mg Q2W	34.7 [28.5] (48)	45.2 [48.1] (48)	42.2 [187.6] (49)	22.3 [127.4] (49)	18.7 [176.1] (46)	20.4 [92.0] (42)
	400 mg Q2W	33.4 [29.5] (113)	43.4 [46.7] (110)	47.2 [75.8] (111)	43.3 [222.0] (82)	46.0 [100.7] (77)	50.9 [68.5] (78)
ETN	200 mg Q2W	—	—	—	18.6 [622.1] (50)	13.5 [995.1] (48)	10.3 [2227.7] (45)
	400 mg Q2W	—	—	—	32.1 [215.4] (132)	41.4 [118.7] (118)	39.2 [189.3] (117)
プラセボ	400 mg Q2W	—	—	—			

上段：幾何平均値 [CV%]、下段：例数

6.2.1.3 活動性 PsA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.7 : PsA001 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

活動性外国人 PsA 患者に本剤 200 mg 又は 400 mg を 2 週又は 4 週間隔（詳細な用法・用量は 7.2.2 項参照）で皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 3 のとおりであった。ADA の発現は 200 mg Q2W 群 18.1%（25/138 例）、400 mg Q4W 群 16.3%（22/135 例）に認められた。

表 3 活動性外国人 PsA 患者の本剤皮下投与時の血漿中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 48 週時	投与 96 週時	投与 216 週時
200 mg Q2W	23.3 [33.8] (137)	31.9 [61.5] (137)	16.0 [50.9] (133)	15.7 [52.3] (128)	14.3 [54.2] (128)	16.9 [59.8] (121)	17.0 [66.7] (114)	10.2 [65.2] (89)
400 mg Q4W	24.0 [34.2] (133)	30.9 [46.4] (128)	10.5 [61.6] (124)	9.6 [55.8] (124)	8.7 [61.0] (115)	9.5 [62.7] (119)	12.2 [57.1] (100)	6.5 [66.1] (80)

上段：幾何平均値 [CV%]、下段：例数

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 乾癬患者における本薬の薬物動態の民族差について

申請者は、乾癬患者における本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

日本人又は外国人の乾癬患者を対象とした臨床試験における血漿中本薬濃度は表 1、表 2 及び表 3 のとおりであり、乾癬の病型、民族によらず、概ね同様であった。PsO 患者では、外国人被験者に比べて日本人被験者で、200 mg Q2W 投与群の血漿中本薬濃度が僅かに高い傾向が認められたが、RA 患者での検討時に、体重が薬物動態に重要な影響を与える共変量とされ（「平成 24 年 11 月 19 日付けシムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書」参照）、乾癬患者においても日本人被験者（中央値：72.2 kg）と外国人被験者（中央値：86.0 kg）の体重の違いによる影響が考えられた。

以上より、乾癬患者に本剤を投与したときの薬物動態において、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある民族差は示されていないと考える。

機構は申請者の説明を了承し、乾癬患者を対象とした本剤の国内外の臨床試験成績を評価するにあたって、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 ADA について

申請者は、臨床試験における 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。

ADA の分析法として、2017 年までに開始した海外第Ⅲ相試験（CIMPACT 試験、PsA001 試験等）では ELISA を用いたが、2018 年に開始した PS0017 試験では、FDA から発出された ADA の測定に関するガイドライン（Guidance for Industry Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection）を踏まえ、高感度かつ共存する本薬による干渉を受けにくい新たな ADA 分析法である酸解離ステップを含んだ ECLIA を用いた。そのため、海外第Ⅲ相試験とは異なり、PS0017 試験では全例に近い被験者が ADA 陽性と判定された（6.2.1 参照）と推測している。

ELISA で測定した海外第Ⅲ相試験では、一定程度の ADA が発現し、血漿中本薬濃度が低下した被験者が ADA 陽性と判定されたと考えられた（図 1 参照）ため、PS0017 試験で ADA の最大抗体価と投与量当たりの投与 16 週時血漿中本薬濃度の関係（図 2）を確認したところ、最大抗体価が 1,024 超の被験者では投与量当たりの投与 16 週時血漿中本薬濃度が低下する傾向が示唆された。また、PS0017 試験における ADA の最大抗体価が 1,024 超の被験者割合は 17.0～18.8%であり、海外第Ⅲ相試験における ADA 発現割合と概ね同程度の割合であった。なお、ADA が ELISA により測定された RA 患者を対象とした国内外の臨床試験においても、ADA 発現割合は同程度であり、ADA 発現例では血漿中本薬濃度が低い傾向が認められている（平成 24 年 11 月 19 日付け「シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書」参照）。

以上から、ECLIA と ELISA の ADA 検出に係る感度、特異度は異なるが、ECLIA で血漿中本薬濃度に対する影響が認められた最大抗体価 1,024 を閾値として、PS0017 試験における ADA 発現の影響を考察することは可能と考えた。

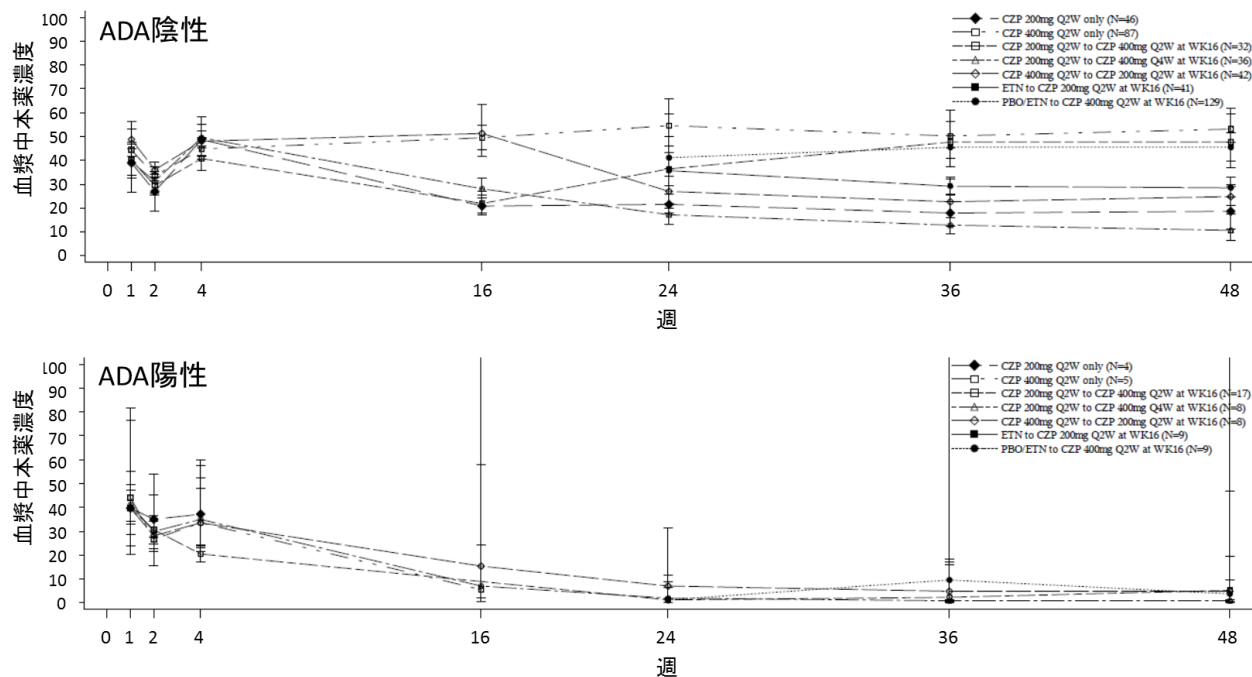


図1 CIMPACT試験におけるADA発現有無別の血漿中本薬濃度推移
CZP：本剤、ETN：エタネルセプト、PBO：プラセボ、WK：週

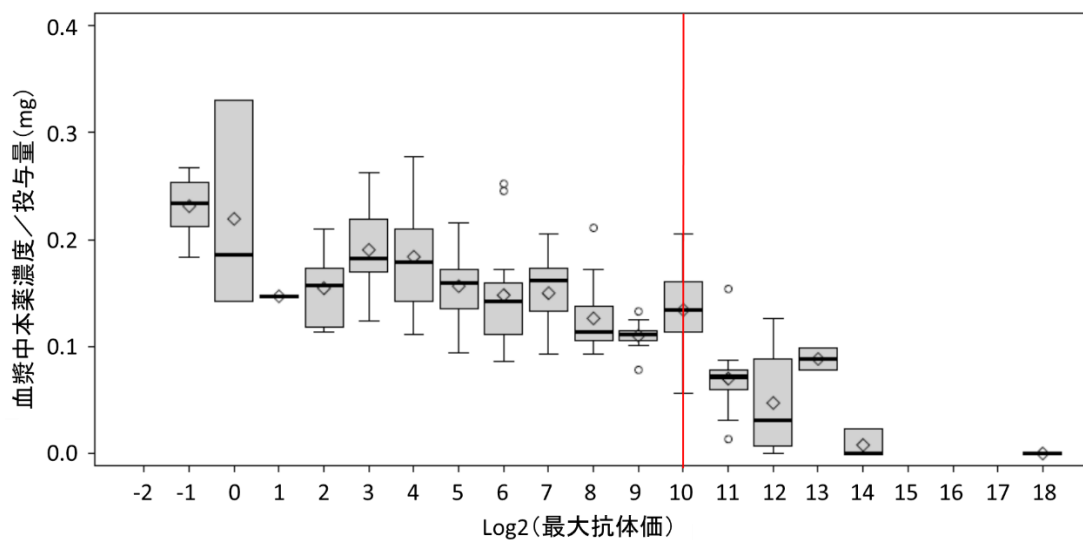


図2 最大抗体価別の血漿中本薬濃度/投与量 (PS0017試験、PsO・GPP/EPパート併合)

箱ひげ図：血漿中本薬濃度/投与量 (mg) [箱の下限：第1四分位、箱の上限：第3四分位、太線：中央値、ひし形：平均値、ひげの下限：第1四分位 - (1.5 × 四分偏差¹⁾) の範囲の最小値、ひげの上限：第3四分位 + (1.5 × 四分偏差) の範囲の最大値、丸：四分偏差の3倍の範囲に入る外れ値]、赤線：最大抗体価 1,024

有効性に関して、PS0017試験のPsOパートにおけるADAの最大抗体価区分別の有効性は表4のとおりであり、最大抗体価が1,024超の被験者における成績は1,024以下の被験者における成績を下回ったが、各投与群における最大抗体価が1,024を超える被験者数は少数であり、ADAの発現が有効性に及ぼす影響について結論付けることは困難であった。

¹⁾ 第3四分位 - 第1四分位

表 4 ADA の最大抗体価区分別の有効性 (PS0017 試験、PsO パート、NRI)

		投与 16 週時		投与 52 週時		
		200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	200 mg Q2W→ 200 mg Q2W 群	200 mg Q2W→ 400 mg Q4W 群	400 mg Q2W→ 400 mg Q2W 群
PASI 75 達成率						
最大抗体価	1,024 以下	79.5 (31/39)	90.9 (40/44)	72.7 (16/22)	93.3 (14/15)	90.5 (38/42)
	1,024 超	33.3 (3/9)	66.7 (6/9)	33.3 (2/6)	60.0 (3/5)	54.5 (6/11)
PASI 90 達成率						
最大抗体価	1,024 以下	61.5 (24/39)	79.5 (35/44)	59.1 (13/22)	86.7 (13/15)	88.1 (37/42)
	1,024 超	11.1 (1/9)	55.6 (5/9)	33.3 (2/6)	20.0 (1/5)	54.5 (6/11)
PGA 改善率						
最大抗体価	1,024 以下	59.0 (23/39)	70.5 (31/44)	59.1 (13/22)	93.3 (14/15)	76.2 (32/42)
	1,024 超	11.1 (1/9)	44.4 (4/9)	33.3 (2/6)	20.0 (1/5)	54.5 (6/11)

% (例数)

安全性に関して、PS0017 試験における ADA の最大抗体価区分別の全有害事象及び注射部位反応 (HLT) の発現割合は、全有害事象 (1,024 以下 : 87.4% [83/95 例]、1,024 超 : 92.9% [26/28 例]) 及び注射部位反応 (1,024 以下 : 4.2% [4/95 例]、1,024 超 : 3.6% [1/28 例]) であり、ADA 発現による明確な影響は認められなかった。

以上より、高抗体価の ADA の発現により、本薬の薬物動態に対する影響が示唆されたが、当該発現例は限られており、ADA 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。

現時点までに得られている情報から ADA の発現に伴う臨床上的の影響について結論を得ることは困難である。しかし、抗体価が顕著に高い被験者において、血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められていること、当該被験者では有効性が低下する可能性も考えられることから、ADA の発現に係る本剤の臨床試験成績を添付文書等で適切に情報提供することにより ADA の発現による影響について注意喚起するとともに、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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 5 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 5 提出された主な資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な評価項目
評価	国内	PS0017 試験	Ⅱ/Ⅲ	①～③中等症から重症の PsO 患者 (PsA 患者を含む) ④⑤GPP 及び EP 患者	①48 ②53 ③26 ④4 (GPP) 7 (EP) ⑤3 (GPP) 8 (EP)	①本剤200 mgをQ2Wで投与 ^{a)b)} ②本剤400 mgをQ2Wで投与 ③プラセボ ④本剤200 mgをQ2Wで投与 ^{a)} ⑤本剤400 mgをQ2Wで投与	有効性 安全性
	海外	PS0003 試験 (CIMPACT)	Ⅲ	中等症から重症の PsO 患者	①165 ②167 ③170 ④ 57	①本剤200 mgをQ2Wで投与 ^{a)c)} ②本剤400 mgをQ2Wで投与 ^{d)} ③エタネルセプト50 mgを週2回投与 ^{e)} ④プラセボ	有効性 安全性
	海外	PsA001 試験	Ⅲ	活動性 PsA 患者	①138 ②135 ③136	①本剤200 mgをQ2Wで投与 ^{a)} ②本剤400 mgをQ4Wで投与 ^{a)} ③プラセボ ^{d)}	有効性 安全性

a) 投与0, 2及び4週時は本剤400 mgを投与

b) 投与16週時以降は、本剤200 mgをQ2W又は本剤400 mgをQ4Wで投与

c) 投与16週時以降は、本剤200 mgをQ2W、本剤400 mgをQ4W又はプラセボを投与

d) 投与16週時以降は、本剤200 mgをQ2W、本剤400 mgをQ2W又はプラセボを投与

e) 投与16週時以降は、本剤200 mgをQ2W（投与16, 18及び20週時は本剤400 mgを投与）又はプラセボを投与

f) 投与24, 26及び28週時は本剤400 mgを投与し、以降は本剤200 mgをQ2W又は本剤400 mgをQ4Wで投与

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者、GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.1.1 : PS0017 試験〔20■年■月～20■年■月〕）

中等症から重症の日本人 PsO 患者²⁾（目標例数 125 例〔200 mg Q2W 群 50 例、400 mg Q2W 群 50 例、プラセボ群 25 例〕）、並びに GPP 患者³⁾及び EP 患者⁴⁾（目標例数 10 例以上）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。

本試験では、中等症から重症の PsO 患者は PsO パートに、GPP 患者及び EP 患者は GPP/EP パートに参加することとされた。PsO パートの試験デザインは図 3 のとおりであり、投与 16 週時までの用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 200 mg Q2W 群：本剤 400 mg を 0, 2 及び 4 週時に皮下投与後、本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与
- ・ 400 mg Q2W 群：本剤 400 mg を 2 週間隔で皮下投与
- ・ プラセボ群：プラセボを 2 週間隔で皮下投与

投与16週時以降の用法・用量は、投与16週時にPASI 50を達成した400 mg Q2W群及びプラセボ群の被験者は投与16週までと同じ用法・用量を、200 mg Q2W群の被験者は本剤200 mgを2週間隔、又は本剤400 mgを4週間隔で皮下投与することと設定された。また、投与16、24、32、40週時のいずれかの時点でPASI 50が非達成となった被験者は、非盲検下で本剤400 mgを2週間隔で3回皮下投与後、本剤200 mgを2週間隔で皮下投与することと設定された⁵⁾。GPP/EPパートの用法・用量は、本剤400 mgを0、2及び4週時に皮下投与後、本剤200 mgを2週間隔で皮下投与（200 mg Q2W群）又は本剤400 mgを2週間隔で皮下投与（400 mg Q2W群）することと設定された⁶⁾。

²⁾ 主な選択基準：①PsO と診断されて 6 カ月以上経過している、②PASI スコア 12 以上、③PGA 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。

³⁾ 主な選択基準：スクリーニング時に JDA の GPP 診断基準に基づき GPP と診断された患者。

⁴⁾ 主な選択基準：①スクリーニング時に EP と診断された、②尋常性乾癬等の PsO の病歴がある、③乾癬病変が BSA の 80%以上、をいずれも満たす患者。

⁵⁾ 非盲検下で本剤 200 mg を 2 週間隔で投与されても PASI 50 が非達成であった被験者は、治験責任医師の判断で本剤 400 mg を 2 週間隔で皮下投与することが可能とされた。本剤 400 mg を 2 週間隔で投与されても効果不十分と治験責任医師が判断した被験者は治験を中止した。

⁶⁾ 投与 16 週時以降、200 mg Q2W 群の被験者のうち全般改善度（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階評価）で「著明改善」又は「中等度改善」非達成の GPP 患者及び PASI 50 非達成の EP 患者は、治験責任医師の判断で本剤 400 mg を 2 週間隔で皮下投与することが可能とされた。

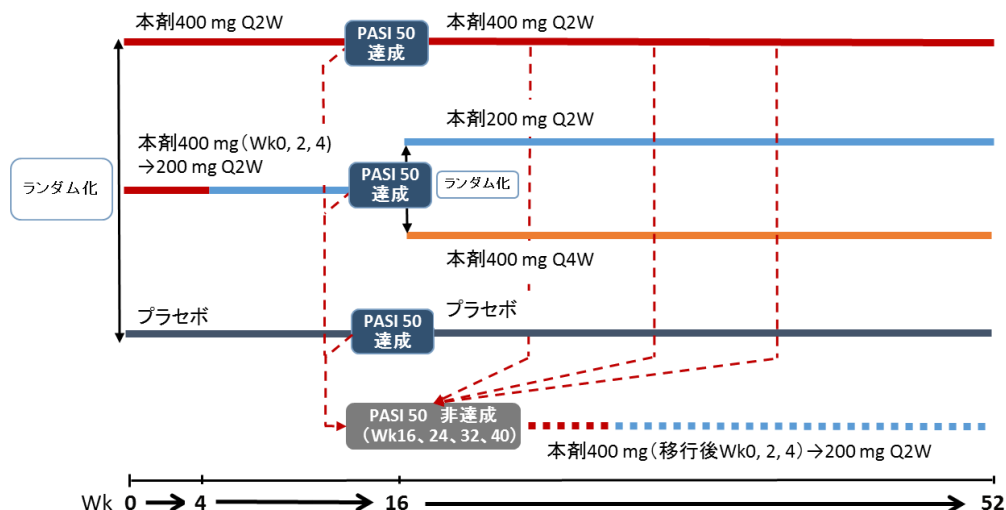


図3 PS0017試験のPsOパートの試験デザイン及び投与スケジュール
実線：盲検、点線：非盲検、Wk：週

PsOパートでは、無作為化された127例（200 mg Q2W群48例、400 mg Q2W群53例、プラセボ群26例）のうち治験薬を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。このうちベースライン時及びベースライン後に1回以上有効性評価項目が評価された症例がFASと定義され、127例全例がFASであり、FASが有効性解析対象集団とされた。GPP/EPパートでも解析対象集団の定義は同様とされ、無作為化された22例（GPP：200 mg Q2W群4例及び400 mg Q2W群3例、EP：200 mg Q2W群7例及び400 mg Q2W群8例）の全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

PsOパートにおける投与16週時までの中止例は、200 mg Q2W群4.2%（2/48例）、400 mg Q2W群3.8%（2/53例）、プラセボ群11.5%（3/26例）に認められ、主な中止理由は有害事象（400 mg Q2W群1.9%〔1/53例〕、プラセボ群7.7%〔2/26例〕）及び同意撤回（200 mg Q2W群2.1%〔1/48例〕、400 mg Q2W群1.9%〔1/53例〕、プラセボ群3.8%〔1/26例〕）であった。GPP/EPパートにおける投与16週時までの中止例は、200 mg Q2W群（EP患者）14.3%（1/7例、有害事象）に認められた。

有効性の主要評価項目であるPsOパートにおける投与16週時のPASI 75達成率は表6のとおりであり、プラセボ群と200 mg Q2W群及び400 mg Q2W群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する200 mg Q2W群及び400 mg Q2W群の優越性が検証された。

表6 投与16週時のPASI 75達成率（PsOパート、FAS、NRI）

	200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群
PASI 75 達成率	70.8 (34/48)	86.8 (46/53)	7.7 (2/26)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [97.5%CI] ^{a)} p 値 ^{c)}	31.70 [5.13, 195.88] <0.0001	79.11 [11.74, 533.17] <0.0001	

%（例数）

a) 投与群及び過去の生物製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰モデル

b) 欠測値は多重代入法により考慮された。

c) 有意水準両側5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整。閉検定手順は、主要評価項目における200 mg Q2W群とプラセボ群の比較、400 mg Q2W群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側2.5%で実施し、統計学的な有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定を有意水準両側2.5%の下、実施することとされた。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。

GPP/EPパートにおける有効性について、投与16週時のCGI-I改善率は表7のとおりであった。

表7 投与16週時の CGI-I 改善率（GPP/EP パート、FAS、NRI）

GPP 患者		EP 患者	
200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群
100 (4/4)	100 (3/3)	85.7 (6/7)	100 (8/8)

% (例数)

投与16週時までの有害事象は、PsO パートの 200 mg Q2W 群 68.8% (33/48 例)、400 mg Q2W 群 62.3% (33/53 例)、プラセボ群 80.8% (21/26 例)、及び GPP/EP パートの 200 mg Q2W 群（GPP 患者）75.0% (3/4 例)、400 mg Q2W 群（GPP 患者）66.7% (2/3 例)、200 mg Q2W 群（EP 患者）42.9% (3/7 例)、400 mg Q2W 群（EP 患者）75.0% (6/8 例) に認められ、主な事象は表8及び表9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、PsO パートの 400 mg Q2W 群 3.8% (2/53 例、帯状疱疹、大腸ポリープ)、プラセボ群 3.8% (1/26 例、大腸ポリープ/歯嚢胞) に認められ、このうち 400 mg Q2W 群の1例（帯状疱疹）については治験薬との因果関係は否定されなかった。GPP/EP パートでは重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、PsO パートの 200 mg Q2W 群 4.2% (2/48 例)、400 mg Q2W 群 3.8% (2/53 例)、プラセボ群 7.7% (2/26 例)、及び GPP/EP パートの 200 mg Q2W 群（EP 患者）14.3% (1/7 例) に認められた。

副作用は、PsO パートの 200 mg Q2W 群 12.5% (6/48 例)、400 mg Q2W 群 20.8% (11/53 例)、プラセボ群 23.1% (6/26 例)、及び GPP/EP パートの 200 mg Q2W 群（GPP 患者）25.0% (1/4 例)、200 mg Q2W 群（EP 患者）28.6% (2/7 例)、400 mg Q2W 群（EP 患者）25.0% (2/8 例) に認められた。

表8 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（投与16週時まで、PsO パート、安全性解析対象集団）

事象名	200 mg Q2W 群 (48 例)	400 mg Q2W 群 (53 例)	プラセボ群 (26 例)
鼻咽頭炎	8 (16.7)	13 (24.5)	5 (19.2)
乾癬	2 (4.2)	2 (3.8)	5 (19.2)
咳嗽	2 (4.2)	2 (3.8)	4 (15.4)
毛包炎	2 (4.2)	2 (3.8)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (2.1)	2 (3.8)	0
帯状疱疹	0	2 (3.8)	0
感染性皮膚嚢腫	0	2 (3.8)	0
蜂巣炎	0	2 (3.8)	0
口角口唇炎	0	2 (3.8)	0
足部白癬	0	2 (3.8)	0
頭痛	0	2 (3.8)	0
皮膚乳頭腫	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (7.7)
単純ヘルペス	2 (4.2)	0	0
末梢性浮腫	2 (4.2)	0	0
多汗症	2 (4.2)	0	0
インフルエンザ	1 (2.1)	0	3 (11.5)
そう痒症	1 (2.1)	0	2 (7.7)
靱帯捻挫	0	0	2 (7.7)

例数 (%)

表 9 パート全体で 2 例以上に認められた有害事象（投与 16 週時まで、GPP/EP パート、安全性解析対象集団）

事象名	GPP 患者		EP 患者	
	200 mg Q2W 群 (4 例)	400 mg Q2W 群 (3 例)	200 mg Q2W 群 (7 例)	400 mg Q2W 群 (8 例)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	1 (33.3)	0	3 (37.5)
そう痒症	0	0	0	2 (25.0)
好酸球数増加	0	1 (33.3)	0	1 (12.5)
肝機能異常	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)
ALT 増加	1 (25.0)	0	0	1 (12.5)

例数 (%)

投与 52 週時まで⁷⁾の有害事象は、PsO パートの 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 87.5% (63/72 例)、400 mg Q2W 群 84.4% (54/64 例)、及び GPP/EP パートの 200 mg Q2W 群 (GPP 患者) 75.0% (3/4 例)、400 mg Q2W 群 (GPP 患者) 100% (4/4 例)、200 mg Q2W 群 (EP 患者) 71.4% (5/7 例)、400 mg Q2W 群 (EP 患者) 90.0% (9/10 例) に認められ、主な事象は表 10 及び表 11 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 PsO パートの 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 2.8% (2/72 例)、400 mg Q2W 群 9.4% (6/64 例)、及び GPP/EP パートの 400 mg Q2W 群 (GPP 患者) 50.0% (2/4 例)、400 mg Q2W 群 (EP 患者) 10.0% (1/10 例) に認められ、このうち 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 2 例 (好中球減少症、サルコイドーシス)、400 mg Q2W 群 3 例 (潜伏結核、潜伏結核/帯状疱疹、血小板減少症)、400 mg Q2W 群 (GPP 患者) 1 例 (好中球減少症)、400 mg Q2W 群 (EP 患者) 1 例 (多形紅斑) については本剤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、PsO パートの 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 6.9% (5/72 例)、400 mg Q2W 群 6.3% (4/64 例)、及び GPP/EP パートの 200 mg Q2W 群 (EP 患者) 28.6% (2/7 例)、400 mg Q2W 群 (EP 患者) 10.0% (1/10 例) に認められた。

副作用は、PsO パートの 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 29.2% (21/72 例)、400 mg Q2W 群 28.1% (18/64 例)、及び GPP/EP パートの 200 mg Q2W 群 (GPP 患者) 25.0% (1/4 例)、400 mg Q2W 群 (GPP 患者) 50.0% (2/4 例)、200 mg Q2W 群 (EP 患者) 42.9% (3/7 例)、400 mg Q2W 群 (EP 患者) 30.0% (3/10 例) に認められた。

⁷⁾ PASI 50 非達成等の条件に合致し、非盲検下での投与に移行した被験者を含む。投与量が変更された被験者は、発現時の投与量に基づき集計された。

表 10 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（投与 52 週時まで、PsO パート、安全性解析対象集団）

事象名	200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 (72 例)	400 mg Q2W 群 (64 例)
鼻咽頭炎	25 (34.7)	28 (43.8)
乾癬	8 (11.1)	5 (7.8)
湿疹	5 (6.9)	4 (6.3)
頭痛	4 (5.6)	4 (6.3)
接触性皮膚炎	2 (2.8)	4 (6.3)
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.4)	4 (6.3)
背部痛	4 (5.6)	3 (4.7)
咳嗽	4 (5.6)	3 (4.7)
毛包炎	3 (4.2)	3 (4.7)
足部白癬	2 (2.8)	3 (4.7)
関節痛	2 (2.8)	3 (4.7)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	3 (4.7)
齲蝕	4 (5.6)	1 (1.6)
感覚鈍麻	3 (4.2)	1 (1.6)
胃腸炎	3 (4.2)	1 (1.6)
浮動性めまい	3 (4.2)	0
紅斑	3 (4.2)	0

例数 (%)

表 11 パート全体で 2 例以上に認められた有害事象（投与 52 週時まで、GPP/EP パート、安全性解析対象集団）

事象名	GPP 患者		EP 患者	
	200 mg Q2W 群 (4 例)	400 mg Q2W 群 (4 例)	200 mg Q2W 群 (7 例)	400 mg Q2W 群 (10 例)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	6 (60.0)
乾癬	0	1 (25.0)	1 (14.3)	3 (30.0)
そう痒症	1 (25.0)	0	0	2 (20.0)
インフルエンザ	0	0	0	2 (20.0)
咳嗽	0	0	2 (28.6)	1 (10.0)
背部痛	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)
湿疹	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)
肝機能異常	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)
ALT 増加	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
好酸球数増加	0	1 (25.0)	0	1 (10.0)
脂肪肝	0	0	2 (28.6)	0
皮膚擦過傷	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0
創傷	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0
体重増加	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0
紅斑	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0
GGT 増加	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0

例数 (%)

7.2 第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海外試験（CTD 5.3.5.1.4 : PS0003 [CIMPACT] 試験〔2019 年 1 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ、投与 48 週時までのデータ）〕）

中等症から重症の外国人 PsO 患者²⁾（目標例数 540 例〔200 mg Q2W 群 162 例、400 mg Q2W 群 162 例、プラセボ群 54 例、ETN 群 162 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⁸⁾並行群間比較試験がポーランド、米国、チェコ等 9 の国又は地域で実施された。

本試験は 3 期（投与 16 週まで：導入投与期、投与 16 週～48 週まで：維持投与期、投与 48 週～144 週まで：継続投与期）で構成され、維持投与期までの試験デザインは図 4 のとおりであった。導入投与期における用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 200 mg Q2W 群：本剤 400 mg を 0、2 及び 4 週時に皮下投与後、本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与

⁸⁾ ETN 群については非盲検下で治験薬が投与された。

- ・ 400 mg Q2W 群：本剤 400 mg を 2 週間隔で皮下投与
- ・ プラセボ群：プラセボを 2 週間隔で皮下投与
- ・ ETN 群：エタネルセプト 50 mg を週 2 回皮下投与（投与 12 週まで）

維持投与期の用法・用量は、投与 16 週時に PASI 75 を達成した被験者は本剤 200 mg、本剤 400 mg 又はプラセボを 2 週又は 4 週間隔で皮下投与することと設定され、維持投与期間中に PASI 50 非達成となった場合は継続投与期に移行することとされた。投与 16 週時に PASI 75 非達成の被験者は、非盲検下で本剤 400 mg を 2 週間隔で皮下投与することと設定され、投与 32 週以降に PASI 50 非達成となった場合は試験を中止することとされた。継続投与期の用法・用量は、維持投与期からの移行条件並びに継続投与期における PASI 50 及び PASI 75 を指標とした有効性評価により、本剤 200 mg 又は 400 mg を 2 週間隔で皮下投与することと設定された⁹⁾。

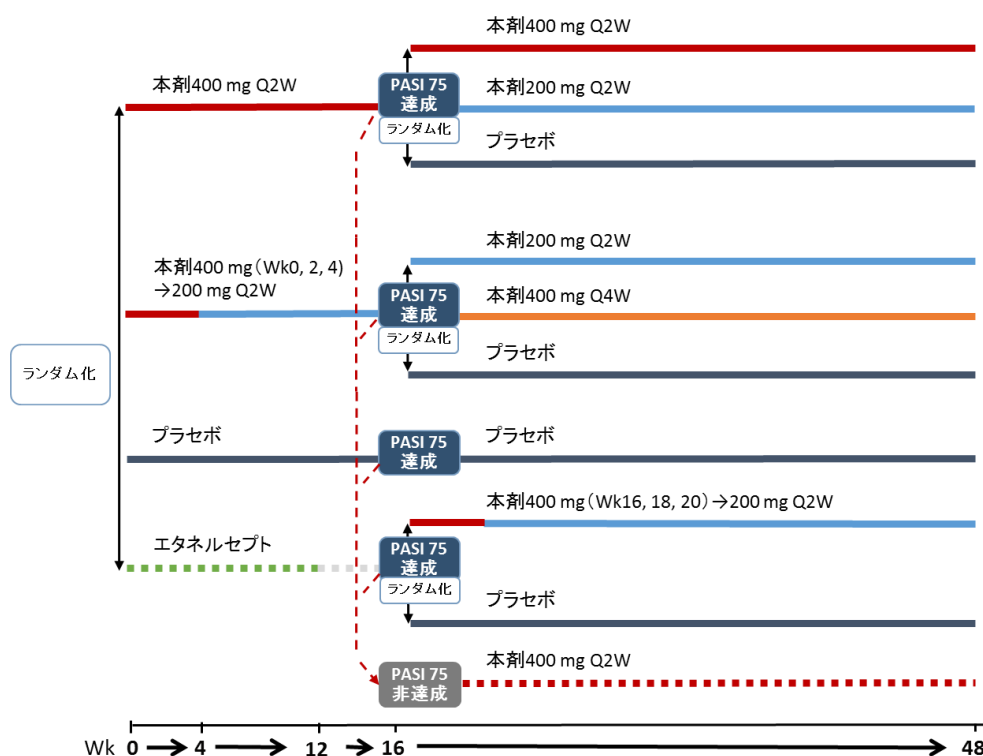


図4 PS0003試験の試験デザイン及び投与スケジュール
実線：盲検、点線：非盲検、Wk：週

無作為化された 559 例（200 mg Q2W 群 165 例、400 mg Q2W 群 167 例、プラセボ群 57 例、ETN 群 170 例）が有効性解析対象集団とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された 557 例（200 mg Q2W 群 165 例、400 mg Q2W 群 167 例、プラセボ群 57 例、ETN 群 168 例）が安全性解析対象集団とされた。

導入投与期における中止例は、200 mg Q2W 群 3.6%（6/165 例）、400 mg Q2W 群 3.0 %（5/167 例）、プラセボ群 3.5%（2/57 例）、ETN 群 6.5%（11/170 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（200 mg Q2W 群 1.8%〔3/165 例〕、400 mg Q2W 群 0.6 %〔1/167 例〕、プラセボ群 1.8%〔1/57 例〕、ETN 群 1.2%〔2/170 例〕）、追跡不能（200 mg Q2W 群 0.6%〔1/165 例〕、400 mg Q2W 群 1.2 %〔2/167 例〕、プラ

⁹⁾ 継続投与期における本剤の投与は、治験実施施設への通院日を除いて原則として自己投与とされ、継続投与期に本剤を投与された 98.9%（467/472 例）で自己投与が実施された。

セボ群 1.8% [1/57 例]、ETN 群 1.2% [2/170 例]）、有害事象（200 mg Q2W 群 0.6% [1/165 例]、400 mg Q2W 群 0.6% [1/167 例]、ETN 群 2.4% [4/170 例]）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の PASI 75 達成率は表 12 のとおりであり、プラセボ群と 200 mg Q2W 群及び 400 mg Q2W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 200 mg Q2W 群及び 400 mg Q2W 群の優越性が検証された。

表 12 投与 12 週時の PASI 75 達成率（有効性解析対象集団、NRI）

	200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群	ETN 群
PASI 75 達成率	61.8 (102/165)	67.7 (113/167)	5.3 (3/57)	53.5 (91/170)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)b)} [95% CI] ^{a)b)} p 値 ^{c)}	30.02 [8.97, 100.48] <0.0001	37.99 [11.31, 127.58] <0.0001		

%（例数）

a) 投与群、地域及び過去の生物製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰モデル

b) 欠測値は多重代入法により考慮された。

c) 有意水準両側 5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整。閉検定手順は、400 mg Q2W 群とプラセボ群の比較において統計学的に有意差が認められた場合に、200 mg Q2W 群とプラセボ群の比較を実施することとされた。

投与 12 週時までの有害事象は、200 mg Q2W 群 47.3%（78/165 例）、400 mg Q2W 群 49.1%（82/167 例）、プラセボ群 56.1%（32/57 例）、ETN 群 46.4%（78/168 例）に認められ、主な事象は表 13 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、200 mg Q2W 群 0.6%（1/165 例）、400 mg Q2W 群 2.4%（4/167 例）、プラセボ群 8.8%（5/57 例）、ETN 群 0.6%（1/168 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、200 mg Q2W 群 0.6%（1/165 例）、400 mg Q2W 群 0.6%（1/167 例）、ETN 群 2.4%（4/168 例）に認められた。

副作用は、200 mg Q2W 群 9.7%（16/165 例）、400 mg Q2W 群 13.2%（22/167 例）、プラセボ群 12.3%（7/57 例）、ETN 群 11.9%（20/168 例）に認められた。

表 13 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（投与 12 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	200 mg Q2W 群 (165 例)	400 mg Q2W 群 (167 例)	プラセボ群 (57 例)	ETN 群 (168 例)
鼻咽頭炎	14 (8.5)	12 (7.2)	5 (8.8)	11 (6.5)
上気道感染	6 (3.6)	8 (4.8)	6 (10.5)	11 (6.5)
高血圧	4 (2.4)	6 (3.6)	4 (7.0)	2 (1.2)
ウイルス性上気道感染	5 (3.0)	5 (3.0)	1 (1.8)	3 (1.8)
血中 CPK 増加	1 (0.6)	5 (3.0)	0	2 (1.2)
そう痒症	1 (0.6)	4 (2.4)	3 (5.3)	2 (1.2)
下痢	4 (2.4)	3 (1.8)	2 (3.5)	3 (1.8)
頭痛	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (3.5)	3 (1.8)
悪心	0	3 (1.8)	2 (3.5)	1 (0.6)
ALT 増加	5 (3.0)	1 (0.6)	0	3 (1.8)
GGT 増加	0	1 (0.6)	2 (3.5)	1 (0.6)
AST 増加	5 (3.0)	0	0	1 (0.6)
背部痛	1 (0.6)	0	2 (3.5)	2 (1.2)
注射部位紅斑	0	0	0	6 (3.6)
乾癬	0	0	2 (3.5)	1 (0.6)

例数 (%)

また、本剤を 1 回以上投与された 520 例が全 CZP 投与集団とされ、投与 48 週時までの全 CZP 投与集団における有害事象は 69.2%（360/520 例）に認められ、主な事象は表 14 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 6.7% (35/520 例) に認められ、このうち 4 例 (肝炎、大腸菌性敗血症/腎盂腎炎、敗血症、結核) 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 2.9% (15/520 例)、副作用は 17.7% (92/520 例) に認められた。

表 14 3%以上に認められた有害事象 (投与 48 週時まで、全 CZP 投与集団)

事象名	本剤投与例 (520 例)
鼻咽頭炎	74 (14.2)
上気道感染	42 (8.1)
高血圧	27 (5.2)
関節痛	22 (4.2)
ウイルス性上気道感染	20 (3.8)
ALT 増加	19 (3.7)
頭痛	18 (3.5)
AST 増加	17 (3.3)

例数 (%)

7.2.2 活動性 PsA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.7 : PsA001 試験 [20 年 月~20 年 月])

活動性 PsA 患者¹⁰⁾ (目標例数 390 例 [200 mg Q2W 群 130 例、400 mg Q4W 群 130 例、プラセボ群 130 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ポーランド、米国、チェコ等 14 の国又は地域で実施された。

本試験は 3 期 (投与 24 週まで : プラセボ対照期、投与 24 週~48 週まで : 用量盲検期、投与 48 週~216 週まで : 継続投与期) で構成され、用量盲検期までの試験デザインは図 5 のとおりであった。プラセボ対照期における用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 200 mg Q2W 群 : 本剤 400 mg を 0、2 及び 4 週時に皮下投与後、本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与
- ・ 400 mg Q4W 群 : 本剤 400 mg を 0、2 及び 4 週時に皮下投与後、本剤 400 mg を 4 週間隔で皮下投与
- ・ プラセボ群 : プラセボを 2 週間隔で皮下投与¹¹⁾

用量盲検期の用法・用量は、プラセボ対照期に本剤が投与された被験者はプラセボ対照期と同一の用法・用量 (負荷投与を除く) を継続し、プラセボ対照期にプラセボが投与された被験者は本剤 400 mg を 24、26 及び 28 週時に皮下投与後、本剤 200 mg を 2 週間隔又は本剤 400 mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定された。継続投与期の用法・用量は、用量盲検期と同一の用法・用量 (負荷投与を除く) を継続することと設定された¹²⁾。

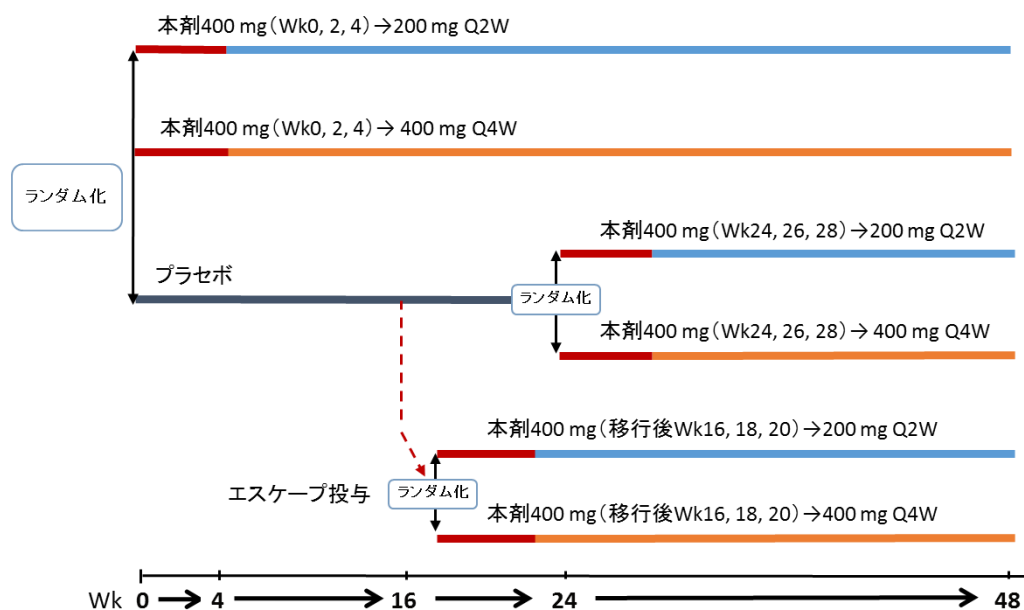
¹⁰⁾ 主な選択基準 : ① CASPAR 基準 (炎症性の関節疾患 [関節炎、脊椎炎又は付着部炎] を有し、かつ、次の 5 項目の中で 3 点以上の患者 : 1. 乾癬に罹患中 [2 点]、又は乾癬の既往歴若しくは家族歴 [1 点]、2. 乾癬の爪病変 [1 点]、3. リウマトイド因子陰性 [1 点]、4. 指炎 [1 点]、5. X 線検査で手足関節近傍の新骨形成 [1 点]) に基づき成人発症の PsA と診断されて 6 カ月以上経過している、② 乾癬の皮膚病変又は乾癬の既往を有する、③ スクリーニング時及びベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 3 以上、④ スクリーニング期間に赤血球沈降速度が 28 mm/h 以上又は CRP が基準値上限を超えた、⑤ 1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分又は不耐容、をいずれも満たす PsA 患者。

¹¹⁾ 投与 14 及び 16 週時に圧痛関節数及び腫脹関節痛数について、いずれも 10% 以上減少しなかった被験者は、投与 16 週~48 週まで以下のいずれかの用法・用量に変更することとされた。

① 本剤 400 mg を投与 16、18 及び 20 週時に皮下投与後、本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与

② 本剤 400 mg を投与 16、18 及び 20 週時に皮下投与後、本剤 400 mg を 4 週間隔で皮下投与

¹²⁾ 継続投与期における本剤の投与は、治験実施施設への通院日を除いて原則として自己投与とされ、継続投与期に本剤を投与された 83.5% (289/346 例) で自己投与が実施された。



無作為化された 409 例（200 mg Q2W 群 138 例、400 mg Q4W 群 135 例、プラセボ群 136 例）が有効性解析対象集団とされ、このうち試験薬が 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。

有効性の主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 改善率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量とされた。それぞれの主要評価項目の結果は表 15 のとおりであり、投与 12 週時の ACR20 改善率について、プラセボ群と 200 mg Q2W 群及び 400 mg Q2W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。一方、投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量については、プラセボ群と 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群との比較が実施され、統計学的に有意な差は認められなかった。なお、投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の累積率プロットは図 6 のとおりであった。

表 15 投与 12 週時の ACR20 改善率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	200 mg Q2W 群 (138 例)	400 mg Q4W 群 (135 例)	200 mg Q2W/ 400 mg Q4W 併合群 (273 例)	プラセボ群 (136 例)
ACR20 改善率 ^{a)}	58.0 (80/138)	51.9 (70/135)	54.9 (150/273)	24.3 (33/136)
プラセボ群との差 ^{a)} 、[95% CI] p 値 ^{b)}	33.7 [22.8, 44.6] <0.001	27.6 [16.5, 38.7] <0.001	30.7 [21.4, 40.0] —	
mTSS のベースラインからの変化量 ^{c)}	9.76±57.14	22.82±85.62	16.22±72.79	25.91±92.12
プラセボ群との差 ^{d)} 、[95% CI] ^{d)} p 値 ^{d)}	−17.40 [−36.32, 15.2] —	−3.88 [−22.86, 15.10] —	−10.64 [−27.05, 5.77] 0.203	

【ACR20改善率】%（例数）

【mTSSのベースラインからの変化量】平均値±標準偏差（プラセボ群との差は最小二乗平均値）

a) NRI、b) Wald検定、

c) 線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X線検査の結果が0又は1つの場合は、ベースラインのmTSSは試験集団の最も低いベースライン値（この場合は0）を、投与24週時のmTSSは試験集団の最も高い投与24週時の値（この場合は356.5）が用いられた。

d) 投与群、地域及び過去のTNF阻害薬の有無を因子とし、ベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

e) 有意水準両側5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整。閉検定手順は、ACR20改善率における400 mg Q2W群とプラセボ群の比較において統計学的な有意差が認められた場合に、ACR20改善率における200 mg Q2W群とプラセボ群の比較を実施し、統計学的な有意差が認められた場合には、複数の副次評価項目の仮説検定を実施することとされた。その後、投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量について、200 mg Q2W群と400 mg Q2W群の併合群とプラセボ群の比較を実施する計画とされた。

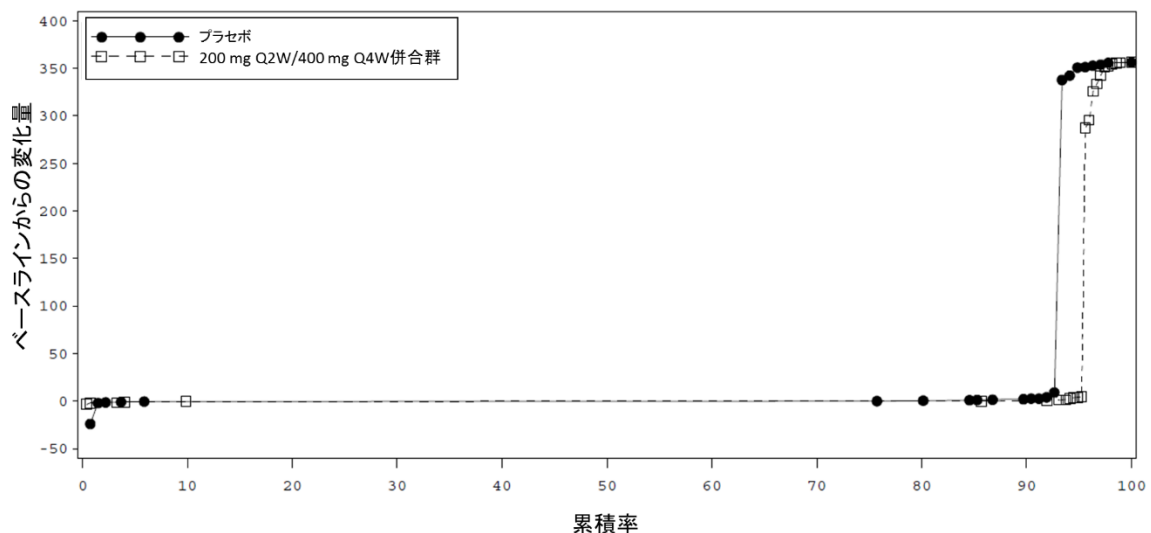


図 6 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の累積率プロット

投与 24 週時までの有害事象は、200 mg Q2W 群 68.1% (94/138 例)、400 mg Q4W 群 71.1% (96/135 例)、プラセボ群¹³⁾67.6% (92/136 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

死亡は 200 mg Q2W 群 0.7% (1/138 例、心停止) 及び 400 mg Q4W 群 0.7% (1/135 例、突然死) 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、200 mg Q2W 群 5.8% (8/138 例)、400 mg Q4W 群 9.6% (13/135 例)、プラセボ群 4.4% (6/136 例) に認められ、このうち 200 mg Q2W 群 3 例（帯状疱疹、皮膚エリテマトーデス、肝酵素上昇）、400 mg Q4W 群 1 例（肺炎）、プラセボ群 1 例（腎盂腎炎）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、200 mg Q2W 群 2.9% (4/138 例)、400 mg Q4W 群 4.4% (6/135 例)、プラセボ群 1.5% (2/136 例) に認められた。

副作用は、200 mg Q2W 群 28.3% (39/138 例)、400 mg Q4W 群 30.4% (41/135 例)、プラセボ群 27.2% (37/136 例) に認められた。

¹³⁾ 投与 16 週時以降に本剤が投与されたデータを除く。

表 16 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（投与 24 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	200 mg Q2W 群 (138 例)	400 mg Q4W 群 (135 例)	プラセボ群 (136 例)
上気道感染	12 (8.7)	13 (9.6)	7 (5.1)
鼻咽頭炎	18 (13.0)	9 (6.7)	10 (7.4)
ALT 増加	4 (2.9)	7 (5.2)	2 (1.5)
血中 CPK 増加	5 (3.6)	6 (4.4)	4 (2.9)
AST 増加	4 (2.9)	6 (4.4)	1 (0.7)
副鼻腔炎	3 (2.2)	6 (4.4)	1 (0.7)
下痢	7 (5.1)	5 (3.7)	4 (2.9)
頭痛	6 (4.3)	5 (3.7)	2 (1.5)
咽頭炎	6 (4.3)	4 (3.0)	3 (2.2)
肝酵素上昇	5 (3.6)	4 (3.0)	2 (1.5)
気管支炎	4 (2.9)	4 (3.0)	6 (4.4)
疲労	4 (2.9)	4 (3.0)	2 (1.5)
尿路感染	3 (2.2)	4 (3.0)	9 (6.6)
口腔ヘルペス	2 (1.4)	4 (3.0)	3 (2.2)
注射部位反応	2 (1.4)	4 (3.0)	1 (0.7)
注射部位血腫	0	4 (3.0)	1 (0.7)
好中球減少症	0	4 (3.0)	0
上腹部痛	5 (3.6)	3 (2.2)	2 (1.5)
乾癬性関節症	1 (0.7)	3 (2.2)	6 (4.4)
高血圧	4 (2.9)	2 (1.5)	5 (3.7)
咳嗽	1 (0.7)	2 (1.5)	8 (5.9)
乾癬	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (3.7)

例数 (%)

また、本剤を 1 回以上投与された 393 例（200 mg Q2W 投与 198 例、400 mg Q4W 投与 195 例）が全 CZP 投与集団とされ、投与 48 週時までの全 CZP 投与集団における有害事象は、200 mg Q2W 投与例 77.3%（153/198 例）、400 mg Q4W 投与例 77.4%（151/195 例）に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

死亡は 200 mg Q2W 投与例 1.0%（2/198 例、乳癌、心停止）及び 400 mg Q4W 投与例 0.5%（1/195 例、突然死）に認められ、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 200 mg Q2W 投与例 8.6%（17/198 例）、400 mg Q4W 投与例 11.3%（22/195 例）に認められ、このうち 200 mg Q2W 投与例 5 例（蜂巣炎、带状疱疹、肝酵素上昇、皮膚エリテマトーデス、深部静脈血栓症）、400 mg Q4W 投与例 4 例（細菌性関節炎、肺炎、潜伏結核、滑膜断裂）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 200 mg Q2W 投与例 6.6%（13/198 例）、400 mg Q4W 投与例 5.6%（11/195 例）に認められた。

副作用は 200 mg Q2W 投与例 34.3%（68/198 例）、400 mg Q4W 投与例 36.4%（71/195 例）に認められた。

表 17 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（投与 48 週時まで、全 CZP 投与集団）

事象名	200 mg Q2W 投与例 (198 例)	400 mg Q4W 投与例 (195 例)
鼻咽頭炎	25 (12.6)	22 (11.3)
上気道感染	19 (9.6)	19 (9.7)
咽頭炎	11 (5.6)	13 (6.7)
乾癬性関節症	3 (1.5)	9 (4.6)
頭痛	10 (5.1)	8 (4.1)
ALT 増加	9 (4.5)	8 (4.1)
背部痛	8 (4.0)	8 (4.1)
血中 CPK 増加	7 (3.5)	8 (4.1)
気管支炎	7 (3.5)	8 (4.1)
尿路感染	5 (2.5)	8 (4.1)
副鼻腔炎	5 (2.5)	8 (4.1)
AST 増加	5 (2.5)	7 (3.6)
高血圧	11 (5.6)	6 (3.1)
口腔ヘルペス	4 (2.0)	6 (3.1)
肝酵素上昇	8 (4.0)	5 (2.6)
下痢	8 (4.0)	5 (2.6)
上腹部痛	7 (3.5)	4 (2.1)
乾癬	7 (3.5)	4 (2.1)
悪心	7 (3.5)	3 (1.5)
ウイルス感染	6 (3.0)	2 (1.0)
関節痛	8 (4.0)	1 (0.5)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、国内外における乾癬の診断、治療体系等の外因的民族的要因について国内外で臨床的に重要な差異は認められていないこと、日本人と外国人の間で本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められていないこと（6.R.1 参照）から、本剤の有効性を評価するにあたり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（PS0017 試験）成績に加えて、海外第Ⅲ相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験及び PsA001 試験）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。

PsO 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験である PS0017 試験では、主要評価項目である投与 16 週時の PASI 75 達成率について、プラセボ群と 200 mg Q2W 群及び 400 mg Q2W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 200 mg Q2W 群及び 400 mg Q2W 群の優越性が検証された（表 6）。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、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 18）。

表 18 各評価項目の有効性成績の経時的推移 (PS0017 試験 PsO パート、FAS、NRI)

	200 mg Q2W →200 mg Q2W 群	200 mg Q2W →400 mg Q4W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群
PASI 75 達成率				
投与 16 週時 (※)	70.8 (34/48)		86.8 (46/53)	7.7 (2/26)
投与 52 週時	69.2 (18/26)	85.0 (17/20)	86.3 (44/51)	— ^{a)}
PASI 90 達成率				
投与 16 週時	52.1 (25/48)		75.5 (40/53)	0 (0/26)
投与 52 週時	57.7 (15/26)	70.0 (14/20)	84.3 (43/51)	— ^{a)}
PASI 100 達成率				
投与 16 週時	22.9 (11/48)		17.0 (9/53)	0 (0/26)
投与 52 週時	15.4 (4/26)	25.0 (5/20)	43.1 (22/51)	— ^{a)}
PGA 改善率				
投与 16 週時	50.0 (24/48)		66.0 (35/53)	0 (0/26)
投与 52 週時	57.7 (15/26)	75.0 (15/20)	74.5 (38/51)	— ^{a)}

% (例数)、※：主要評価項目

投与 52 週時の成績は、投与 16 週以前に中止した被験者を含まない。

a) 投与 52 週までプラセボを投与した被験者は 2 例のみであり、うち投与 52 週時の各有効性評価項目が評価された 1 例では、いずれの評価項目についても非達成／非改善であった。

また、PsO 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験について、CIMPACT 試験は 7.2.1 項のとおり、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では有効性の主要評価項目である投与 16 週時の PASI 75 達成率及び投与 16 週時の PGA 改善率は表 19 のとおりであり、いずれの試験においてもプラセボ群と 200 mg Q2W 群及び 400 mg Q2W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 19 海外第Ⅲ相試験における投与 16 週時の PASI 75 達成率及び PGA 改善率 (有効性解析対象集団¹⁴⁾、NRI)

	CIMPASI-1 試験			CIMPASI-2 試験		
	200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群	200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群
PASI 75 達成率	65.3 (62/95)	73.9 (65/88)	5.9 (3/51)	76.9 (70/91)	79.3 (69/87)	12.2 (6/49)
プラセボ群に 対するオッズ比 ^{a)b)} [97.5% CI] ^{a)b)} p 値 ^{c)}	28.96 [6.97, 120.37] <0.0001	45.66 [10.66, 195.63] <0.0001		33.41 [9.97, 111.98] <0.0001	36.21 [10.69, 122.71] <0.0001	
PGA 改善率	44.2 (42/95)	54.5 (48/88)	3.9 (2/51)	58.2 (53/91)	63.2 (55/87)	2.0 (1/49)
プラセボ群に 対するオッズ比 ^{a)b)} [97.5% CI] ^{a)b)} p 値 ^{c)}	20.12 [3.70, 109.40] <0.0001	31.14 [5.69, 170.55] <0.0001		106.23 [9.57, 1178.84] <0.0001	133.16 [11.90, 1489.58] <0.0001	

a) 投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰モデル

b) 欠測値は多重代入法により考慮された。

c) 各試験では試験全体の有意水準は両側5%、仮説検定の多重性の調整法として閉検定手順が用いられた。最初に2つの主要評価項目における200 mg Q2W群とプラセボ群の比較、400 mg Q2W群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側2.5%で実施され、2つの主要評価項目で共に統計学的な有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定が有意水準両側2.5%の下で閉検定手順で実施された。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。

PS0017 試験における患者背景別の部分集団解析結果は表 20 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。

¹⁴⁾ 無作為化された全例が有効性解析対象集団とされた。

表 20 患者背景別の投与 16 週時の PASI 75 達成率及び PGA 改善率 (PS0017 試験 PsO パート、FAS、NRI)

		PASI 75 達成率			PGA 改善率		
		200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群	200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	プラセボ群
全体集団		70.8 (34/48)	86.8 (46/53)	7.7 (2/26)	50.0 (24/48)	66.0 (35/53)	0 (0/26)
年齢	40 歳未満	64.3 (9/14)	100 (7/7)	0 (0/7)	50.0 (7/14)	85.7 (6/7)	0 (0/7)
	40 歳以上 65 歳未満	73.1 (19/26)	83.3 (35/42)	11.8 (2/17)	50.0 (13/26)	64.3 (27/42)	0 (0/17)
	65 歳以上	75.0 (6/8)	100 (4/4)	0 (0/2)	50.0 (4/8)	50.0 (2/4)	0 (0/2)
性別	男性	66.7 (24/36)	88.1 (37/42)	9.5 (2/21)	50.0 (18/36)	66.7 (28/42)	0 (0/21)
	女性	83.3 (10/12)	81.8 (9/11)	0 (0/5)	50.0 (6/12)	63.6 (7/11)	0 (0/5)
罹病期間	10.67 年以下	68.0 (17/25)	84.6 (22/26)	15.4 (2/13)	48.0 (12/25)	69.2 (18/26)	0 (0/13)
	10.67 年超	73.9 (17/23)	88.9 (24/27)	0 (0/13)	52.2 (12/23)	63.0 (17/27)	0 (0/13)
BMI	23.7 kg/m ² 以下	66.7 (12/18)	78.9 (15/19)	16.7 (1/6)	55.6 (10/18)	52.6 (10/19)	0 (0/6)
	23.7 超 27.4 kg/m ² 以下	76.5 (13/17)	92.9 (13/14)	9.1 (1/11)	52.9 (9/17)	71.4 (10/14)	0 (0/11)
	27.4 kg/m ² 超	69.2 (9/13)	90.0 (18/20)	0 (0/9)	38.5 (5/13)	75.0 (15/20)	0 (0/9)
体重	65.4 kg 以下	73.3 (11/15)	80.0 (16/20)	12.5 (1/8)	60.0 (9/15)	50.0 (10/20)	0 (0/8)
	65.4 kg 超 76.5 kg 以下	70.0 (14/20)	93.3 (14/15)	14.3 (1/7)	45.0 (9/20)	66.7 (10/15)	0 (0/7)
	76.5 kg 超	69.2 (9/13)	88.9 (16/18)	0 (0/11)	46.2 (6/13)	83.3 (15/18)	0 (0/11)
ベースライン時の PASI スコア	12 以上 18 以下	80.0 (16/20)	85.7 (12/14)	0 (0/10)	65.0 (13/20)	64.3 (9/14)	0 (0/10)
	18 超 27 以下	58.3 (7/12)	90.0 (18/20)	22.2 (2/9)	33.3 (4/12)	70.0 (14/20)	0 (0/9)
	27 超	68.8 (11/16)	84.2 (16/19)	0 (0/7)	43.8 (7/16)	63.2 (12/19)	0 (0/7)
ベースライン時の PGA スコア	3	71.0 (22/31)	80.6 (25/31)	5.9 (1/17)	48.4 (15/31)	58.1 (18/31)	0 (0/17)
	4	70.6 (12/17)	95.5 (21/22)	11.1 (1/9)	52.9 (9/17)	77.3 (17/22)	0 (0/9)
光線療法による治療歴	あり	81.5 (22/27)	94.1 (16/17)	0 (0/13)	59.3 (16/27)	64.7 (11/17)	0 (0/13)
	なし	57.1 (12/21)	83.3 (30/36)	15.4 (2/13)	38.1 (8/21)	66.7 (24/36)	0 (0/13)
全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	64.3 (18/28)	88.0 (22/25)	0 (0/14)	46.4 (13/28)	60.0 (15/25)	0 (0/14)
	なし	80.0 (16/20)	85.7 (24/28)	16.7 (2/12)	55.0 (11/20)	71.4 (20/28)	0 (0/12)
生物製剤による治療歴	あり	64.3 (9/14)	94.7 (18/19)	0 (0/8)	42.9 (6/14)	63.2 (12/19)	0 (0/8)
	なし	73.5 (25/34)	82.4 (28/34)	11.1 (2/18)	52.9 (18/34)	67.6 (23/34)	0 (0/18)
抗 TNF α 製剤による治療歴	あり	33.3 (1/3)	100 (3/3)	0 (0/1)	33.3 (1/3)	33.3 (1/3)	0 (0/1)
	なし	73.3 (33/45)	86.0 (43/50)	8.0 (2/25)	51.1 (23/45)	68.0 (34/50)	0 (0/25)

% (例数)、a) 生物製剤を除く

さらに、活動性 PsA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験である PsA001 試験の被験者のうち、ベースライン時に BSA3%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 21 のとおりであり、PsA 患者においても皮膚症状の改善傾向が認められた。

表 21 投与 16 週時の各評価項目の有効性成績
(PsA001 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)

	200 mg Q2W 群	400 mg Q4W 群	プラセボ群
PASI 75 達成率	52.2 (47/90)	42.1 (32/76)	14.0 (12/86)
PASI 90 達成率	30.0 (27/90)	25.0 (19/76)	3.5 (3/86)
PASI 100 達成率	20.0 (18/90)	7.9 (6/76)	2.3 (2/86)

% (例数)

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

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人尋常性乾癬患者及び 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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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。

PsA001 試験では、主要評価項目の 1 つである投与 12 週時の ACR20 改善率について、プラセボ群と

200 mg Q2W 群及び 400 mg Q4W 群との各対比較において統計学的な有意差が認められた。一方、もう 1 つの主要評価項目である投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は、プラセボ群と 200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群との対比較において統計学的な有意差は認められなかった（7.2.2 参照）。しかし、表 15 に示された mTSS の変化量（200 mg Q2W 群：9.76±57.14、400 mg Q2W 群：22.82±85.62、プラセボ群：25.91±92.12）は臨床的に現実的ではない値であり、また、PsA 患者を対象とした他の TNF 阻害薬の臨床試験における投与 24 又は 52 週時の成績（平均値又は最小二乗平均値としてプラセボ群：0.27～1.0、薬剤群：-0.7～-0.03、Arthritis Rheum 2004; 50: 2264-72、Arthritis Rheum 2007; 56: 2698-707、Ann Rheum Dis 2009; 68: 702-9、Arthritis Rheum 2012; 64: 2504-17）と比較しても大きく異なるものであった。

検討の結果、解析計画の欠測値補完法として用いた線形外挿法を mTSS の実測値が 2 つ未満の場合にも適用し（表 15 脚注 c）参照）、mTSS の最短測定間隔も規定しなかったこと¹⁵⁾が成績に大きな影響を及ぼした原因と考えられた。事後解析にはなるが、外部専門家の意見を踏まえ、mTSS の実測値が 2 つ未満の場合には全体集団における中央値を補完することと、mTSS の変化検出に必要と考えられる 8 週間に測定間隔が満たない場合は 2 回目の測定を欠測として扱う新たな欠測値補完ルールを定めた。この事後解析結果は、表 22 及び図 7 のとおりであり、200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群でプラセボ群と比較して、mTSS のベースラインからの変化量は小さい傾向が認められた。以上より、PsA001 試験では mTSS に係る欠測値補完ルールの事前規定が不適切であったが、ACR20 改善率で統計学的な有意差が認められていることに加え、mTSS に対する事後解析結果を踏まえると、PsA の関節症状に対する本剤の有効性は示されていると考える。

表 22 新たな欠測値補完ルールによる投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	200 mg Q2W 群 (138 例)	400 mg Q4W 群 (135 例)	200 mg Q2W/ 400 mg Q4W 併合群 (273 例)	プラセボ群 (136 例)
mTSS のベースラインからの変化量	-0.03±0.61	0.06±0.65	0.01±0.63	0.24±1.02
プラセボ群との差 ^{a)} [95% CI] ^{a)}	-0.27 [-0.45, -0.08]	-0.17 [-0.35, 0.02]	-0.22 [-0.38, -0.06]	

投与群：平均値±標準偏差、プラセボ群との差：最小二乗平均値

a) 線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X線検査間の許容期間を最小8週間とし、かつX線検査の結果が0又は1つの場合は、試験集団の投与24週時のベースラインからの変化量の中央値（この場合は0）を用いた。

b) 投与群、地域及び過去のTNF阻害薬の有無を因子とし、ベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

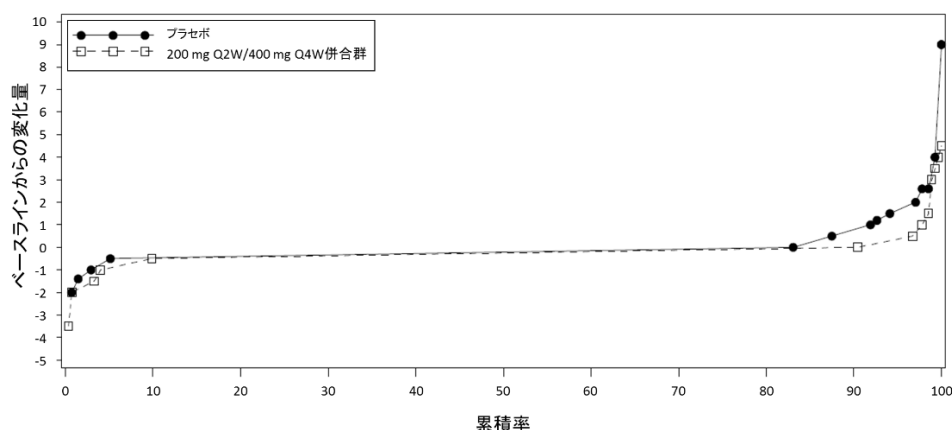


図 7 新たな欠測値補完ルールによる投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の累積率プロット

¹⁵⁾ 主要評価時点までに、mTSS はベースライン、投与 12 週時及び投与 24 週時に測定される計画であり、投与 12 週時及び投与 24 週時の許容来院期間は±2 週間であった。早期脱落により 9 例（全例でベースライン値あり）で投与 12 週時に相当する mTSS が投与 10 週未満の時点で測定され、そのベースライン時からの測定間隔は 7 日 1 例、14 日 1 例、42 日 3 例、56 日 2 例、60 日 1 例及び 64 日 1 例であった。

本邦の PsA 開発開始時には米国、欧州等での PsA の臨床開発は終了しており、本邦における PsA の患者数が限られていることも踏まえ、日本人 PsA 患者のみで検証的試験の実施は困難と考え、PS0017 試験に関節症状も有する PsO 患者、すなわち PsA 患者を組み入れ、PsA に対する関節症状を評価することとした。また、前述した PsA001 試験成績も活用することとした。

PS0017 試験の PsO パートにおいて無作為化された 127 例のうち、PsA 合併例は 21 例（200 mg Q2W 群 6 例、400 mg Q2W 群 10 例、プラセボ群 5 例）であった。PsA 合併例のうち、PsA001 試験の組入れ基準に合致するベースライン時に圧痛及び腫脹のある関節数がいずれも 3 以上であった被験者（200 mg Q2W 群 3 例、400 mg Q2W 群 5 例）及び PsA001 試験における関節症状に対する有効性評価項目の成績は表 23 のとおりであった。

表 23 PsA の関節症状に対する有効性評価項目の成績

		PS0017 試験		PsA001 試験	
		200 mg Q2W 群	400 mg Q2W 群	200 mg Q2W 群	400 mg Q4W 群
ACR 20 改善率 (NRI)					
	投与 16 週時	0 (0/3)	80.0 (4/5)	56.5 (78/138)	54.1 (73/135)
	投与 48 週時	33.3 (1/3) ^{a)}	100 (5/5)	66.7 (92/138)	65.9 (89/135)
ACR コアセット構成要素のベースラインからの変化量 (LOCF)					
圧痛関節数					
	投与 16 週時	5.0±8.7 (3)	-12.0±7.7 (5)	-10.2±14.5 (138)	-7.9±13.1 (135)
	投与 48 週時	1.7±13.0 (3) ^{a)}	-11.6±6.7 (5)	-13.6±14.8 (138)	-11.1±13.6 (135)
腫脹関節数					
	投与 16 週時	2.3±4.2 (3)	-10.8±7.6 (5)	-6.6±9.6 (138)	-6.0±6.9 (135)
	投与 48 週時	1.7±5.0 (3) ^{a)}	-10.8±6.8 (5)	-8.9±8.3 (138)	-8.2±6.8 (135)
被験者による関節疼痛の評価 (mm)					
	投与 16 週時	-8.0±33.7 (3)	-44.6±37.2 (5)	-26.2±31.2 (138)	-25.3±24.5 (135)
	投与 48 週時	-10.3±37.6 (3) ^{a)}	-42.0±30.9 (5)	-31.6±29.4 (138)	-29.5±27.2 (135)
被験者による疾患活動性の全般評価 (mm)					
	投与 16 週時	12.3±12.6 (3)	-41.8±32.3 (5)	-26.3±30.8 (138)	-24.0±25.0 (135)
	投与 48 週時	13.0±12.8 (3) ^{a)}	-42.4±25.1 (5)	-32.1±28.4 (138)	-28.7±27.3 (135)
医師による疾患活動性の全般評価 (mm)					
	投与 16 週時	-11.0±26.9 (3)	-53.0±30.6 (5)	-32.8±22.7 (138)	-31.6±22.5 (135)
	投与 48 週時	-15.3±34.4 (3) ^{a)}	-45.6±20.2 (5)	-39.2±22.0 (138)	-38.6±24.1 (135)
HAQ-DI (健康評価質問票-機能障害指数)					
	投与 16 週時	-0.0±0.6 (3)	-0.5±0.7 (5)	-0.5±0.6 (138)	-0.4±0.5 (135)
	投与 48 週時	0.0±0.4 (3) ^{a)}	-0.5±0.7 (5)	-0.6±0.7 (138)	-0.5±0.6 (135)
CRP (mg/L)					
	投与 16 週時	-17.0±33.0 (3)	-14.6±19.9 (5)	-10.4±27.0 (138)	-7.6±15.5 (135)
	投与 48 週時	-17.7±34.1 (3) ^{a)}	-12.0±21.0 (5)	-9.5±28.4 (138)	-5.8±18.9 (135)

改善率：% (例数)、変化量：平均値±標準偏差 (例数)

a) 200 mg Q2W→200 mg Q2W 及び 200 mg Q2W→400 mg Q4W 併合群の成績

以上より、PS0017 試験における評価例数は限られているが、PS0017 試験に参加した PsA 患者においても本剤投与による関節症状の改善傾向が認められたことから、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。

本邦における本剤の乾癬にかかる臨床開発開始時の状況を考慮すると、日本人 PsA 患者を対象とした検証的試験の国内実施が困難な状況であったことは理解するが、本剤の PsA に対する開発を行う段階で国際共同試験等の実施も検討し、質の高いエビデンスを構築することが望まれる。しかしながら、海外において本剤の PsA に対する検証的試験が実施され、当該臨床試験の成績により欧米を含む多くの国又は地域で本剤が PsA に対する適応で承認されていることも踏まえ、PS0017 試験に組み入れられた日本

人 PsA 患者の関節症状に対する成績及び PsA001 試験成績を活用して、日本人 PsA 患者における本剤の関節症状に対する有効性を評価することを受け入れることとした。

PsA001 試験の投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量に関しては、事後解析による評価が主とされており、プラセボ群に対する本剤群の mTSS に関する有効性は検証されていない。しかしながら、国内外において PsA の適応で承認を取得しているインフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ウステキヌマブ、ブロダルマブ、グセルクマブにおいて、PsA 患者を対象として実施した臨床試験の主要評価項目はいずれも ACR20 改善率であり、mTSS が副次評価項目に含まれていない臨床試験もあったことから、PsA001 試験における本剤の PsA に対する有効性は、ACR20 改善率を中心とし、事後解析された mTSS の結果は参考用いることとした。

PsA001 試験では投与 12 週時の ACR20 改善率及び ACR 改善率の構成要素（ACR コアセット）、並びに mTSS の事後解析の結果は以下のとおりであり、PsA の関節症状に対する本剤の一定の有効性は示されている。

- 主要評価項目の 1 つである投与 12 週時の ACR20 改善率について、プラセボ群と本剤の各投与群との対比較において統計学的な有意差が認められている（表 15）
- いずれの本剤投与群においても、ACR20 改善率が投与期間を通じて維持されている（表 23）
- ACR コアセットの各構成要素について、いずれの本剤群でもプラセボ群を上回る傾向が認められ、また、投与期間を通じた改善傾向が認められている（表 23）
- mTSS の事後解析において、プラセボ群と比較して本剤群でベースラインからの変化量が小さい傾向が認められている（表 22、図 7）

また、PsA001 試験の被験者と同程度（ベースライン時に圧痛及び腫脹関節数がいずれも 3 以上）の関節症状を有する日本人 PsA 患者は少なく、その評価には限りがあるものの、PS0017 試験の 400 mg Q2W 群では ACR20 改善率及び ACR コアセットの各構成要素で、PsA001 試験成績と同様の傾向が認められ（表 23）、日本人 PsA 患者の関節症状に対しても本剤の一定の有効性は期待できる。なお、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、製造販売後の調査等において PsA 患者の関節症状に対する本剤の有効性について、引き続き検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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 患者及び 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。

本邦における GPP 患者及び EP 患者数はいずれも非常に限られていることからプラセボ対照比較試験を実施することは困難であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（PS0017 試験）に GPP/EP パートを設定し、当該パートに GPP 患者及び EP 患者を組み入れ、本剤の有効性を評価する計画とした。

GPP 患者及び EP 患者を対象とした PS0017 試験の GPP/EP パートでは、中止された 200 mg Q2W（EP 患者）の 1 例を除き全例が投与 16 週時に CGI-I 改善を達成し（7.1.1 参照）、投与 52 週時においても 200 mg Q2W 群（GPP 患者）3/3 例、200 mg Q2W→400 mg 増量例（GPP 患者）1/1 例、400 mg Q2W 群（GPP 患者）2/3 例、200 mg Q2W 群（EP 患者）3/4 例、200 mg Q2W→400 mg 増量例（EP 患者）2/2 例、400 mg Q2W 群（EP 患者）7/8 例で CGI-I 改善が認められた。

GPP 患者に対する有効性評価項目である JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量は表 24 のとおりであり、本剤の投与期間を通してスコアの改善が維持された。

表 24 JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量 (PS0017 試験、GPP 患者集団、OC)

	200 mg Q2W 群	200 mg Q2W→ 400 mg 増量例	400 mg Q2W 群
ベースライン時	5.5±2.4 (4)		6.3±4.0 (3)
投与 16 週時	-3.0±2.9 (4)		-4.3±4.5 (3)
投与 24 週時	-5.3±2.1 (3)	-1.0 (1)	-4.3±4.5 (3)
投与 36 週時	-4.3±3.1 (3)	-1.0 (1)	-5.3±3.5 (3)
投与 52 週時	-4.7±2.3 (3)	-1.0 (1)	-4.7±5.1 (3)

平均値±標準偏差又は実測値 (例数)

EP 患者に対する有効性評価項目である PASI 75 達成率は表 25 のとおりであり、本剤の投与期間を通して達成率が維持された。

表 25 PASI 75 達成率 (PS0017 試験、EP 患者集団、NRI)

	200 mg Q2W 群	200 mg Q2W→ 400 mg 増量例	400 mg Q2W 群
投与 16 週時	57.1 (4/7)		62.5 (5/8)
投与 24 週時	100 (4/4)	100 (2/2)	75.0 (6/8)
投与 36 週時	50.0 (2/4)	100 (2/2)	75.0 (6/8)
投与 52 週時	50.0 (2/4)	100 (2/2)	75.0 (6/8)

% (例数)

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

機構は、以下のように考える。

本邦における GPP 及び EP の患者数は極めて限られていること、対照群はないが GPP 患者及び EP 患者で、本剤投与により複数の有効性評価項目に改善傾向が認められ、改善傾向は投与 52 週時まで維持されたことを踏まえると、PS0017 試験成績から日本人 GPP 患者及び 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 患者及び EP 患者の評価例数は非常に限られていることから、GPP 患者及び EP 患者に対する本剤の有効性について、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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (PS0017 試験) における PsO パートの成績、海外第Ⅲ相試験 2 試験 (CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験) を併合した安全性成績及び国内外 6 試験¹⁶⁾ を併合した安全性成績、並びに RA 患者を対象とした国内外 27 試験¹⁷⁾ を併合した安全性成績及び使用成績調査の成績等に基づき、乾癬患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

乾癬患者及び RA 患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 26 のとおりであり、日本人乾癬患者における安全性プロファイルについて、外国人乾癬患者及び既承認の RA 患者における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。

¹⁶⁾ PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、C87040 試験及び C87044 試験

¹⁷⁾ C87011 試験、C87014 試験、C87015 試験、C87027 試験、C87028 試験、C87050 試験、C87051 試験、C87076 試験、C87077 試験、C87080 試験、C87084 試験、C87094 試験、RA0017 試験、RA0028 試験、RA0033 試験、RA0055 試験、RA0064 試験、RA0077 試験、C87002 試験、C87004 試験、C87041 試験、C87071 試験、PHA001 試験、RA0006 試験、RA0007 試験、RA0025 試験及び RA0096 試験

表 26 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	乾癬患者								RA 患者
	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（52 週間）				海外第Ⅲ相 2 試験併合（48 週間）			国内外	国内外
	盲検下投与集団			全集団 ^{b)}	盲検下投与集団			6試験併合	27試験併合
	200 mg Q2W群 ^{a)}	400 mg Q2W群	プラセボ 群	本剤 投与例	200 mg Q2W群	400 mg Q2W群	プラセボ 群	本剤 投与例	本剤 投与例
例数	48	53	26	122	195	175	100	1,234	6,927
総曝露期間（100 人・年）	0.5	0.6	0.1	1.3	1.5	1.4	0.4	16.1	135.4
全有害事象	42 (87.5) 358.2	46 (86.8) 298.3	21 (80.8) 556.4	111 (91.0) 329.7	144 (73.8) 340.0	145 (82.9) 441.4	59 (59.0) 374.3	1,010 (81.8) 281.2	5,951 (85.9) 331.0
重篤な有害事象	0	5 (9.4) 10.7	1 (3.8) 21.0	8 (6.6) 7.1	11 (5.6) 10.7	13 (7.4) 12.1	1 (1.0) 2.9	135 (10.9) 10.9	1,505 (21.7) 19.3
中止に至った 有害事象	2 (4.2) 4.3	4 (7.5) 7.1	2 (7.7) 21.1	9 (7.4) 7.1	8 (4.1) 7.3	8 (4.6) 7.9	0	75 (6.1) 5.7	924 (13.3) 8.5
副作用	16 (33.3) 67.2	18 (34.0) 60.4	6 (23.1) 84.2	39 (32.0) 60.9	38 (19.5) 43.3	39 (22.3) 47.9	8 (8.0) 42.9	313 (25.4) 40.0	3,327 (48.0) 88.1
死亡	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.7	0	4 (0.3) 0.5	68 (1.0) 0.6
重篤な感染症 ^{b)}	0	2 (3.8) 5.3	0	2 (1.6) 2.4	0	1 (0.6) 1.4	0	24 (1.9) 1.9	519 (7.5) 4.9
日和見感染症 ^{c)}	0	1 (1.9) 1.8	0	1 (0.8) 0.8	0	0	0	5 (0.4) 0.3	98 (1.4) 0.8
結核感染（HLT） ^{d)}	0	2 (3.8) 3.6	0	2 (1.6) 1.6	0	0	0	4 (0.3) 0.2	59 (0.9) 0.5
悪性腫瘍 （SMQ・狭義）	0	0	0	0	0	2 (1.1) 1.4	0	10 (0.8) 0.8	146 (2.1) 1.3
非黒色腫性 皮膚癌 ^{e)}	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.7	0	4 (0.3) 0.2	38 (0.5) 0.4
非黒色腫性 皮膚癌以外 ^{f)}	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.7	0	7 (0.6) 0.6	110 (1.6) 0.9
MACE ^{g)}	0	0	0	0	1 (0.5) 0.7	1 (0.6) 0.7	0	6 (0.5) 0.4	136 (2.0) 1.2
うっ血性心不全 ^{h)}	0	0	0	0	0	1 (0.6) 1.4	0	1 (0.1) 0.1	15 (0.2) 0.1
脱髄疾患 ⁱ⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.1) 0.1
重篤な血液障害 ^{j)}	0	1 (1.9) 1.8	0	2 (1.6) 1.6	1 (0.5) 0.7	0	0	3 (0.2) 0.2	27 (0.4) 0.2
過敏反応・アナフィ ラキシー反応 ^{k)}	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.7	0	2 (0.2) 0.1	84 (1.2) 0.8
アナフィラキシー 反応（HLT）	0	0	0	0	0	2 (1.1) 1.4	0	3 (0.2) 0.2	4 (0.1) 0.0
注射部位反応（HLT）	1 (2.1) 2.2	3 (5.7) 5.3	0	4 (3.3) 3.2	4 (2.1) 4.0	11 (6.3) 13.6	0	45 (3.6) 3.7	444 (6.4) 8.2
ループス及び ループス様疾患 ^{h)}	0	0	0	0	0	0	0	0	13 (0.2) 0.1
重篤な出血事象 ⁱ⁾	0	0	0	1 (0.8) 0.8	1 (0.5) 1.3	1 (0.6) 1.4	0	11 (0.9) 0.9	60 (0.9) 0.5
重篤な皮膚反応 ^{m)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓系事象 ⁿ⁾	5 (10.4) 10.9	5 (9.4) 8.9	0	12 (9.8) 11.1	11 (5.6) 14.7	12 (6.9) 11.4	4 (4.0) 11.5	101 (8.2) 11.9	806 (11.6) 9.6
精神障害（SOC）	1(2.1) 2.2	1 (1.9) 1.8	0	2 (1.6) 1.6	5 (2.6) 4.0	6 (3.4) 5.7	3 (3.0) 8.6	54 (4.4) 4.2	523 (7.6) 5.1
神経系障害（SOC）	7 (14.6) 17.4	6 (11.3) 14.2	3 (11.5) 31.5	17 (13.9) 16.6	20 (10.3) 16.0	31 (17.7) 41.4	6 (6.0) 23.0	181 (14.7) 17.7	1,304 (18.8) 16.5
間質性肺疾患（PT）	0	0	0	1 (0.8) 0.8	0	0	0	1 (0.1) 0.1	32 (0.5) 0.2

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) 400 mg Q4W投与への変更を含む、b) 重篤な有害事象のうち感染症および寄生虫症（SOC）に基づく事象

c) 申請者が定義した検索基準に基づく事象、d) 重篤な有害事象として報告された潜伏結核を含む（PS0017試験では活動性結核の報告はない）

e) 悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）（HLT）に基づく事象、f) 悪性腫瘍から非黒色腫性皮膚癌を除いた事象

g) 申請者が定義した検索基準（致死的な及び重篤な致死的でない心筋梗塞、重篤な脳血管発作、重篤なうっ血性心不全を含む）に基づく事象

h) 申請者により特定された事象、i) 脱髄（SMQ・狭義）に基づく事象

j) 重篤な有害事象のうち造血障害による血球減少症（SMQ・狭義及び広義）に基づく事象

k) 申請者が定義した検索基準（過敏反応）及びMedDRA SMQ手引書に記載されたアルゴリズムによる検索（アナフィラキシー反応）に基づく事象

l) 重篤な有害事象のうち出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）に基づく事象

m) ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑等について、重篤な有害事象から申請者により特定された事象

n) 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）、非感染性肝炎（SMQ）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）、肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）に基づく事象

また、国内で実施された RA 患者を対象とした使用成績調査では、2012 年 12 月 25 日（本剤の承認日）から 2018 年 3 月 6 日までに登録された 3,647 例のうち 531 例（14.6%）に 710 件の副作用が認められた。主な副作用は表 27 のとおりであり、現時点での製造販売後データから本剤の新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 27 RA 患者を対象とした使用成績調査で 10 件以上報告された副作用

事象名	本剤投与例 (3,647 例)
発疹	43 (1.2)
肺炎	34 (0.9)
肝機能異常	32 (0.9)
上咽頭炎	28 (0.8)
带状疱疹	26 (0.7)
注射部位反応	22 (0.6)
上気道感染	22 (0.6)
蕁麻疹	20 (0.6)
発熱	19 (0.5)
間質性肺疾患	15 (0.4)
湿疹	14 (0.4)
気管支炎	12 (0.3)
白血球数減少	11 (0.3)
蜂巣炎	10 (0.3)

件数 (%)

以上より、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、乾癬患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

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市販後安全性情報を踏まえると、患者背景、本剤の用量、併用薬等が試験間等で異なるため直接の比較に限界はあるものの、現時点では既承認効能・効果である RA における安全性プロファイルと比較して乾癬患者特有の新たな懸念は示唆されていない。本剤投与により重篤な感染症等が発現する可能性があることから、乾癬患者においても既承認の RA と同様の安全対策を実施することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 通常用量について

申請者は本剤の用法・用量について、以下に示す国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（PS0017 試験）成績等に基づき、通常用法・用量として 400 mg を 2 週間隔で投与することが適当と考える旨を説明している。

- 主要評価項目である投与 16 週時の PASI 75 達成率をはじめとする大部分の有効性評価項目で、400 mg Q2W 群の成績が 200 mg Q2W 群を上回る傾向が認められている（表 18）
- PsA、GPP 及び EP については、評価例数に限りはあるが、いずれの疾患についても本剤の 400 mg Q2W 投与により一定の有効性が期待される成績が得られている（表 7、表 23 及び 7.R.1.3 参照）
- 国内外の臨床試験において、400 mg Q2W 群と 200 mg Q2W 群（400 mg Q4W 投与を含む）の安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められず、400 mg Q2W 群の忍容性に大きな問題は認められていない（7.R.2 参照）

機構は、提出された臨床試験成績に基づき、本剤の通常用法・用量を400 mgの2週間隔投与と設定することが適当と判断した。

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.3.2 症状安定後の用法・用量について

申請者は、以下に示す国内外の臨床試験成績から、本剤400 mgの2週間隔投与で症状が安定した患者に対して、本剤200 mgの2週間隔投与又は本剤400 mgの4週間隔投与を可能とする用法・用量を設定することは適当と考える旨を説明している。

＜尋常性乾癬及びPsAにおける局面型皮疹について＞

- CIMPACT試験の400 mg Q2W群では、投与16週時にPASI 75を達成した被験者は、400 mg Q2W投与を継続、200 mg Q2W投与へ変更又はプラセボ投与へ変更に再度無作為割付された。変更後の成績は表28のとおりであり、400 mg Q2W→200 mg Q2W群の投与48週時におけるPASI達成率及びPGA改善率は400 mg Q2W→400 mg Q2W群の成績には及ばないが、一定程度有効性が維持された。

表 28 CIMPACT 試験における投与 16 週時及び 48 週時の有効性（維持期間解析対象集団、NRI）

		400 mg Q2W →200 mg Q2W 群 (50 例)	400 mg Q2W →400 mg Q2W 群 (49 例)	400 mg Q2W →プラセボ群 (25 例)
PASI 75 達成率	投与 16 週時	100.0 (50)	100.0 (49)	100.0 (25)
	投与 48 週時	80.0 (40)	98.0 (48)	36.0 (9)
PASI 90 達成率	投与 16 週時	62.0 (31)	75.5 (37)	52.0 (13)
	投与 48 週時	60.0 (30)	87.8 (43)	12.0 (3)
PASI 100 達成率	投与 16 週時	16.0 (8)	26.5 (13)	20.0 (5)
	投与 48 週時	22.0 (11)	44.9 (22)	0
PGA 改善率	投与 16 週時	84.0 (42)	81.6 (40)	72.0 (18)
	投与 48 週時	64.0 (32)	87.8 (43)	12.0 (3)

% (例数)

- PS0017試験の200 mg Q2W群では、投与16週時にPASI 50を達成した被験者は、200 mg Q2W投与を継続又は400 mg Q4W投与へ変更は無作為割付された。また、CIMPACT試験の200 mg Q2W群では、投与16週時にPASI 75を達成した被験者は、200 mg Q2W投与を継続、400 mg Q4W投与へ変更又はプラセボ投与へ変更は無作為割付された。変更後の成績は表29のとおりであり、200 mg Q2W→200 mg Q2W群と200 mg Q2W→400 mg Q4W群では同程度の有効性が維持された。

表 29 PS0017 試験及び CIMPACT 試験における有効性の経時的推移（維持期間解析対象集団、NRI）

		PS0017 試験		CIMPACT 試験		
		200 mg Q2W→ 200 mg Q2W 群	200 mg Q2W→ 400 mg Q4W 群	200 mg Q2W→ 200 mg Q2W 群	200 mg Q2W→ 400 mg Q4W 群	200 mg Q2W→ プラセボ群
PASI 75 達成率	投与 16 週時	85.0 (17/20)	85.0 (17/20)	100.0 (44/44)	100.0 (44/44)	100.0 (22/22)
	投与 48 週時	90.0 (18/20)	85.0 (17/20)	79.5 (35/44)	88.6 (39/44)	45.5 (10/22)
PASI 90 達成率	投与 16 週時	60.0 (12/20)	65.0 (13/20)	50.0 (22/44)	59.1 (26/44)	72.7 (16/22)
	投与 48 週時	80.0 (16/20)	70.0 (14/20)	61.4 (27/44)	68.2 (30/44)	18.2 (4/22)
PASI 100 達成率	投与 16 週時	30.0 (6/20)	25.0 (5/20)	11.4 (5/44)	22.7 (10/44)	18.2 (4/22)
	投与 48 週時	20.0 (4/20)	30.0 (6/20)	27.3 (12/44)	34.1 (15/44)	4.5 (1/22)
PGA 改善率	投与 16 週時	55.0 (11/20)	65.0 (13/20)	68.2 (30/44)	81.8 (36/44)	72.7 (16/22)
	投与 48 週時	70.0 (14/20)	70.0 (14/20)	61.4 (27/44)	70.5 (31/44)	13.6 (3/22)

% (例数)

<PsA の関節症状について>

- PsA001 試験では 400 mg Q2W 投与は実施していないが、200 mg Q2W 群及び 400 mg Q4W 群のいずれにおいても投与期間を通じて関節症状に対する有効性が維持された（表 23）。

<GPP 及び EP について>

- PS0017 試験では 400 mg Q2W 投与から 200 mg Q2W 投与に用量を変更する検討は行っていないが、200 mg Q2W 群でも一定数の被験者で投与期間を通じて有効性が維持された（7.R.1.3 参照）。

機構は、申請者の検討内容に加え、以下の点及び皮膚疾患である乾癬は症状安定の有無を医師が評価できることも考慮し、本剤400 mgの2週間隔投与で症状安定が得られた患者に対する治療選択肢として、本剤200 mgの2週間隔投与及び本剤400 mgの4週間隔投与を設定することは可能と判断した。

- PsO 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の 400 mg Q2W 群で投与 48 週時に PASI 50 を達成し、かつ非盲検投与期に 200 mg Q2W 投与された被験者のうち、非盲検投与期に PASI 50 非達成となった後、再度 400 mg Q2W 投与された被験者の成績は表 30 のとおりであり、多くの被験者で症状の再安定が認められた。

表 30 400 mg Q2W 投与から 200 mg Q2W 投与に減量後、再度 400 mg Q2W 投与された被験者の PASI 75 達成率（CIMPASI-1、CIMPASI-2 試験併合）

400 mg Q2W 投与		非盲検投与期（投与 48 週以降）			
投与 16 週時	投与 48 週時	増量直前評価時	増量後 12 週時	増量後 24 週時	増量後 48 週時
83.7 (41/49)	91.8 (45/49)	6.1 (3/49)	57.1 (28/49)	76.3 (29/38)	68.4 (13/19)

%（例数）

ただし、400 mg Q2W 投与から 400 mg Q4W 投与に減量した成績並びに PsA、GPP 及び EP 患者に認められる局面型皮疹以外の症状に対する減量時の成績はこれまでに得られていないことから、症状安定後に本剤を減量したときの有効性及び安全性を評価可能な製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を医療現場に情報提供する必要がある。

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、効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 臨床的位置付けについて

7.R.5.1 既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

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

乾癬に対する生物製剤は、本申請時点において、TNF α を標的とするインフリキシマブ及びアダリムマブ、IL-17Aを標的とするセクキヌマブ及びイキセキズマブ、IL-17受容体Aを標的とするブロダルマブ、

IL-12/23 p40を標的とするウステキヌマブ、IL-23 p19を標的とするグセルクマブが承認されている。日本皮膚科学会が2019年2月に公表した「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドランス（2018年版）」（https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/news/J20190219_gaid.pdf〔最終確認日：2019年10月29日〕）に記載されているこれらの薬剤の有効性に関する臨床試験成績は、本剤のPS0017試験、CIMPACT試験及びPsA001試験の成績と大きく異ならなかった。また、重篤な感染症等の生物製剤投与時に留意すべき有害事象についても、本剤と他の既存の生物製剤での発現率に著しい違いは認められなかった（7.R.2、「平成21年11月11日付けレミケード点滴静注用100審査報告書」、「平成26年11月14日付けコセンティクス皮下注150 mgシリンジほか審査報告書」、「平成28年5月17日付けトルツ皮下注80 mgシリンジほか審査報告書」、「平成28年5月19日付けルミセフ皮下注210 mgシリンジ審査報告書」参照）。以上から、本剤は既承認の生物製剤と同様に、乾癬治療の新たな選択肢の一つになると考える。

また、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に関する臨床試験成績は得られていないが、一般的な注意喚起として、生物製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性があるため、添付文書において、他の生物製剤から本剤への切替え時には感染症の徴候について患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を記載する予定である。なお、CIMPACT試験では、ETN群に割り付けられた被験者のうち135例において、12週間のエタネルセプト（本邦では乾癬に係る効能・効果を取得していない）投与後4週間休薬した後に本剤が投与されたが、CIMPACT試験全体を通じて安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

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ではあるが、製造販売後の調査等を踏まえて、関係学会等において本剤の臨床的位置付けが議論されていくことが期待される。また、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。

7.R.5.2 既存の治療法との併用について

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

臨床試験成績を踏まえると、PsO 患者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併用される可能性は低いと考える。一方、本剤投与により皮膚症状の寛解が得られない場合等においては外用療法が補助的に使用されることが想定される。PS0017 試験では、投与 16 週時以降に PASI 50 非達成となり本剤が非盲検下で投与された被験者では外用療法が併用可能であったが、試験全体を通して問題となるような有害事象は認められておらず、外用療法の併用による安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

PsA 患者における関節症状に対しては全身療法として MTX の併用が想定される。PsA001 試験では MTX を含む DMARDs¹⁸⁾が併用可能とされ、投与 216 週時までの有害事象の発現は DMARDs 併用例 93.2%（260/279 例）及び DMARDs 非併用例 93.9%（107/114 例）、重篤な有害事象の発現は DMARDs 併用例

¹⁸⁾ MTX、サラゾスルファピリジン及びレフルノミド

26.2% (73/279 例) 及び DMARDs 非併用例 23.7% (27/114 例)、感染症および寄生虫症 (SOC) の発現は DMARDs 併用例 76.3% (213/279 例) 及び DMARDs 非併用例 71.9% (82/114 例) に認められ、DMARDs 併用の有無により、感染症を含む有害事象の発現割合に明確な相違は認められなかった。

GPP 及び EP 患者では、生物製剤以外の全身療法 (シクロスポリン、エトレチナート、MTX、アプレミラスト等)、光線療法及び外用療法と併用される可能性がある。PS0017 試験に組み入れられた GPP 及び EP 患者のうち、外用療法は 95.5% (21/22 例)、生物製剤以外の全身療法¹⁹⁾は 54.5% (12/22 例) で併用されており、GPP 及び EP 患者が参加した GPP/EP パートにおいて安全性上の問題は確認されなかったことから、本剤と外用療法及び生物製剤以外の全身療法との併用に特段の懸念は示唆されていないと考える。

以上より、本剤と外用療法又は生物製剤以外の全身療法を併用した際の安全性上の懸念を示唆する臨床試験成績は得られていないが、検討例数が限られていることから明確な結論を出すことは困難である。そのため、本剤と既存の治療法を併用する際には、慎重なリスク・ベネフィットの検討と注意深い経過観察が必要であり、添付文書において、乾癬患者を対象とした臨床試験では本剤と光線療法又は既存の全身治療との併用は除外されている旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において、本剤と他の治療法との併用に係る十分なデータは得られておらず、特に、本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には免疫抑制作用の増強により感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、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、他の乾癬に対する生物製剤と同様に、添付文書等において他の治療法との併用に関する注意喚起を行うとともに、併用する場合には慎重に患者の状態を観察する必要がある。また、他の生物製剤との併用を避ける旨を添付文書等で注意喚起することが適切である。製造販売後の調査等において、本剤と他の乾癬治療との併用時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3.2 項における議論を踏まえ、病型ごとに、使用実態下で症状安定後に用法・用量を変更 (減量後の増量を含む) した患者における本剤の有効性及び安全性を一定程度確認できる製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を適切に医療現場へ提供することが必要である。また、7.R.2 項における検討から、現時点において、既承認の効能・効果と比較して乾癬患者で新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、安全性は許容可能であるが、引き続き既承認の RA と同様の安全対策を実施するとともに、製造販売後の調査等において得られた情報を医療現場へ適切に提供することが必要である。さらに、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。

以上の機構の判断並びに更なる検討事項及び安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

¹⁹⁾ MTX、シクロスポリン、エトレチナート、ステロイド等

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）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える。また、既承認効能・効果と同様の安全対策を講じるとともに、製造販売後の調査等において、症状安定後に用法・用量を変更した際の有効性及び安全性について、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
ACR20 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) を用いた関節疼痛評価、②被験者による疾患活動性の全般評価、③医師による疾患活動性の全般評価、④HAQ-DI (健康評価質問票-機能障害指数) 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-I	医師による乾癬所見のベースラインからの変化に対する評価 (0 : 寛解、1 : 改善、2 : 変化なし、3 : 悪化)
CGI-I 改善率	CGI-I で 0 : 寛解又は 1 : 改善と判定された被験者の割合
JDA 重症度分類 スコア	皮膚症状 (紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積) の各項目を 0~3、全身症状及び臨床検査所見 (発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン) の各項目を 0~2 で評価したスコア。合計スコアは 0 (最良) ~17 (最悪) であり、軽度 : 0~6、中等度 : 7~10、重度 : 11~17 と定義されている。
mTSS	両手/両足の X 線画像より、64 関節 (手 40 関節、足 24 関節) の骨びらんを 0~5、52 関節 (手 40 関節、足 12 関節) の関節裂隙狭小化を 0~4 で評価し、合算した関節の構造的損傷の評価スコア (最大 528) 。スコアが高いほど重度の損傷を示す。
PASI スコア	全身を頭部、上肢、体幹、下肢の 4 部位に区分し、各部位について発赤、肥厚、落屑の症状をそれぞれ 0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度)、4 (非常に高度) の 5 段階で評価し合計した症状スコアに、病変 BSA 割合のスコア (0 [病変 BSA0%]、1 [病変 BSA10%未満]、2 [病変 BSA が 10 以上 30%未満]、3 [病変 BSA30%以上 50%未満]、4 [病変 BSA50%以上 70%未満]、5 [病変 BSA が 70%以上 90%未満]、6 [病変 BSA90%以上 100%以下]) 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)
PASI50、75、90、 100 達成率	PASI スコアがベースラインから 50%、75%若しくは 90%以上、又は 100%の改善を達成した被験者の割合
PGA スコア	医師による乾癬の全般的重症度を評価したスコア 0 : 消失 (乾癬の徴候なし、炎症後色素過剰がみられることがある) 1 : はぼ消失 (肥厚なし、正常~ピンク色、落屑なし~軽微) 2 : 軽度 (かろうじて検出可能~軽度の肥厚、ピンク色~赤色、主に細かい落屑) 3 : 中等度 (明らかに識別可能~中等度の肥厚、暗赤色~鮮紅色、中等度の落屑) 4 : 重度 (固い輪郭を伴う重度の肥厚、鮮赤色~暗赤色、すべて又はほぼすべての病変を覆う重度の粗い落屑)
PGA 改善率	PGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 以上改善した被験者の割合

以上

審査報告（2）

令和元年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名] シムジア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg オートクリックス
[一 般 名] セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 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、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び安全対策、並びに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）に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の意見は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」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 31 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 32 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 31 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
- 結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症 - 重篤なアレルギー反応 - 脱髄疾患 - 重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等） - 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 - 間質性肺炎	- リンパ腫等を含む悪性腫瘍 - 免疫原性 - 乾癬の発現及び悪化 - 心不全の増悪	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性〔乾癬〕		

（下線部：今回追加）

表 32 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
・特定使用成績調査（長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査）〔関節リウマチ〕 ・市販直後調査〔乾癬〕	・一般使用成績調査〔乾癬〕	・市販直後調査による情報提供〔乾癬〕 ・適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、シムジアを安全にお使いいただくために） ・患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ、シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ） ・企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表〔関節リウマチ〕 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供（適正使用ガイド、投与ガイド、シムジアを安全にお使いいただくために）

（下線部：今回追加）

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 33 のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、観察期間を 52 週間、目標例数を 200 例とする一般使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の有効性及び安全性について検討する。なお、PS0017 試験では本剤減量時の成績は得られていないこと、及び尋常性乾癬以外の病型の患者数は限られていたことを踏まえ、当該調査においては観察期間中に用法・用量を変更した患者では、用法・用量変更後一定期間の成績が得られる計画とし、全ての病型の患者における情報が収集できるよう、適切な医療機関を選定して実施する予定である。

表 33 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における有効性及び安全性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な下記疾患を有し、新たに本剤を投与した患者 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
観察期間	52 週間（ただし、36 週以降に本剤の用法・用量を変更した症例は変更した時点から 16 週後までとする）
予定症例数	200 例
主な調査項目	・患者背景（体重、年齢、乾癬の病型、罹患期間、合併症・既往歴等） ・乾癬に対する前治療歴（生物製剤の使用歴を含む） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤／併用療法 ・有効性評価（PASI、PGA 等） ・有害事象

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。また、海外第Ⅲ相試験（CIMPACT 試験及び PsA001 試験）の継続投与期に多くの被験者で本剤の自己投与が実施され（審査報告（1）7.2.1 及び 7.2.2 参照）、特段の懸念は認められていない²⁰⁾が、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では自己投与は実施されなかったことから、国内でも自己投与が可能となった場合には、製造販売後の調査等において、可能な限り本剤の自己投与に関する情報を収集し、医療現場に情報提供することは有用と考える。

²⁰⁾ いずれの試験においても、継続投与期（投与 48 週以降）の有効性成績は投与 48 週時までと同程度であり、自己投与後の注射投与部位反応（HLT）に関する有害事象は PsA001 試験の 1 例のみに認められた。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○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

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回400 mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200 mgを2週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回400 mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200 mgを2週間の間隔、又は1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗本薬抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
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
CGI-I	Clinical global impression-improvement	臨床全般印象改善度
CI	Confidence interval	信頼区間
CPK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白質
CV	Coefficient of variation	変動係数
CZP	—	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECLIA	Electrochemoluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
ETN	—	エタネルセプト（遺伝子組換え）
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HAQ-DI	Health assessment questionnaire-disability index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HLT	High level term	高位語
IL	Interleukin	インターロイキン
JDA	Japanese dermatological association	日本皮膚科学会
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
mTSS	Modified total sharp score	修正総シャープスコア
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
OC	Observed case	観察例
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積及び重症度指数
PGA	Physician's global assessment	医師による全般的評価
PsA	Psoriatic arthritis	関節症性乾癬
PsO	Plaque psoriasis	局面型皮疹を有する乾癬
PT	Preferred term	基本語
QxW	Once every x weeks	x 週間隔投与
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SOC	System organ class	器官別大分類
SMQ	Standerdised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α

略語	英語	日本語
アダリムマブ	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
イクセキズマブ	—	イクセキズマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	—	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
ウステキヌマブ	—	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
エタネルセプト	—	エタネルセプト（遺伝子組換え）
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）
ブロダルマブ	—	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
リサンキズマブ	—	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	シムジア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg オートクリックス
本薬	—	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）