審議結果報告書

令和2年6月4日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イルミア皮下注100 mgシリンジ[一 般 名] チルドラキズマブ(遺伝子組換え)

[申請者名]サンファーマ株式会社[申請年月日]令和元年7月18日

「審議結果]

令和2年5月28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

令和 2 年 5 月 19 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] イルミア皮下注 100 mg シリンジ

「一般名] チルドラキズマブ(遺伝子組換え)

[申 請 者] サンファーマ株式会社

「申請年月日 令和元年7月18日

[剤形・含量] 1シリンジ(1 mL)中にチルドラキズマブ(遺伝子組換え)100 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] チルドラキズマブは、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-23 α (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 の定常部からなる。チルドラキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チルドラキズマブは 446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma1$ 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147,000)である。

Tildrakizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α subunit (p19) antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Tildrakizumab is produced in Chinease hamster ovary cells. Tildrakizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (γ 1-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列:

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSENIY SYLAWYQQKP GKAPKLLIYN AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYGIPFTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFI TYWMTWVRQA PGQGLEWMGQ
IFPASGSADY NEKFEGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGG
GGFAYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

鎖内ジスルフィド結合:実線

鎖間ジスルフィド結合: L鎖 C214-H鎖 C219、H鎖 C225-H鎖 C225、H鎖 C228-H鎖 C228

部分的ピログルタミン酸: H鎖 O1

糖鎖結合: H鎖 N296

部分的プロセシング: H鎖 K446

主な糖鎖構造の推定構造

$$Gal_{0,1} \begin{cases} (\beta 1-4)GlcNAc(\beta 1-2)Man(\alpha 1-6) \\ Man(\beta 1-4)GlcNAc(\beta 1-4)$$

分子式: (チルドラキズマブ) C₆₄₂₆H₉₉₁₈N₁₆₉₈O₂₀₀₀S₄₆ (タンパク質部分、4本鎖)

(H鎖) C₂₁₇₂H₃₃₅₇N₅₇₃O₆₆₆S₁₇

(L鎖) C₁₀₄₁H₁₆₀₆N₂₇₆O₃₃₄S₆

分子量:約147,000

[特記事項] なし

「審查担当部 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尋常性乾癬

[用法及び用量]

通常、成人にはチルドラキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 100 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年5月1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] イルミア皮下注 100 mg シリンジ

[一般名] チルドラキズマブ(遺伝子組換え)

[申 請 者] サンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和元年7月18日

[剤形・含量] 1シリンジ(1 mL)中にチルドラキズマブ(遺伝子組換え)100 mg を含有する注射剤

「申請時の効能・効果 中等症から重症の尋常性乾癬、関節症性乾癬

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはチルドラキズマブ(遺伝子組換え)として1回100 mg を初回及び4週後に皮下投与し、以降は12週間隔で皮下投与する。ただし、効果不十分な場合には1回200 mg を投与することができる。

[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	12
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	16
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	23
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	55
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	55
10	その他	56

[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

「イルミア皮下注 100 mg シリンジ」の有効成分であるチルドラキズマブ (遺伝子組換え)は、米国 Merck 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、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)。乾癬は紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、臨床症状から国内乾癬患者の約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、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、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、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。

乾癬治療は、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 D_3 誘導体等の外用療法、光線療法、又はシクロスポリン若しくはエトレチナート等による全身療法が施行される。また、これらの治療で効果不十分な場合に、全身投与型の生物製剤が用いられており、本邦では、抗 $TNF\alpha$ 製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル)、抗 IL-12/23 製剤(ウステキヌマブ)、抗 IL-17A 製剤(セクキヌマブ、イキセキズマブ)、抗 IL-17 受容体 A 製剤(ブロダルマブ)及び抗 IL-23 p19 製剤(グセルクマブ、リサンキズマブ)が承認されている。

IL-23 は 17 型ヘルパーT 細胞の維持及び活性化により、乾癬を含む自己免疫疾患の発症に関与する炎症性サイトカインであり、乾癬皮膚病変で 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)。本薬は IL-23 に結合し、IL-23 の生物学的活性を中和することで、乾癬に対する治療効果を期待して開発が進められた。

本剤の臨床開発は、海外において Merck 社により 20 年 年 月から開始され、2018 年 3 月に米国で、同年 9 月に欧州及びオーストラリアで承認され、2020 年 4 月現在 30 以上の国又は地域で承認されている。

本邦において、本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、2014 年 9 月にインド Sun Pharma 社が本剤のライセンスを獲得したことから、今般、サンファーマ株式会社により日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

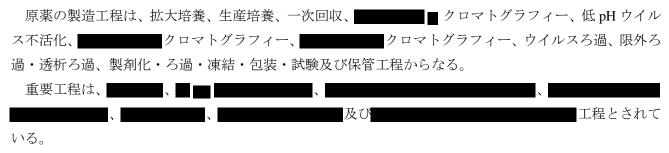
マウス IL-23 p40 サブユニットとヒト IL-23 p19 サブユニットで構成された組換えキメラ IL-23 を、IL-23 p19 遺伝子を欠失したマウスに免疫することにより得られたリンパ節由来の細胞とマウス骨髄腫細胞を融合して作製されたハイブリドーマから、特異性、結合親和性、生物活性等により最適なクローンが選択された。当該クローンから得られた相補性決定領域の配列を基にヒト化した重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、並びにヒト IgG1 の定常領域を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に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 EPC 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又は−130℃以下で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法



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

原薬の製造工程で宿主細胞である CHO 細胞が、MCB の調製時に米国産ウシ胎児血清が、それぞれ生物由来原料等として使用されている。なお、MCB の調製時に使用された米国産ウシ胎児血清は、米国がOIE において BSE 発生リスクに係る清浄国として認定された平成 25 年以前に採取されたものであるが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」(平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡)の条件を満たしており、使用可能とされているものである。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている(2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、微生物限度、エンドトキシン、外来性ウイルス否定試験、マウスマイニュートウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、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、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

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

	ウイルスクリアランス指数(log ₁₀)					
製造工程	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウスマイニュート ウイルス	レオウイルス3型	仮性狂犬病ウイルス		
クロマトグラフィー						
低 pH ウイルス不活化						
クロマトグラフィー						
クロマトグラフィー						
ウイルスろ過						
総ウイルスクリアランス指数	≧20.27	≧16.63	≧18.16	≧24.58		

表1 ウイルスクリアランス試験結果

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における主な製造方法の変更点は、表 2 のとおりである(それぞれの製法を製法 A、 B、C、D 及び申請製法とする)。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験には製法 B の原薬を用いて製造された製剤(製 剤 1) が使用され、第Ⅲ相試験には製法 C 及び D の原薬を用いて製造された製剤(製剤 2) が使用された (6.2 参照)。

製法 製法 A から製法 B 製法Bから製法C 製法 C から製法 D 製法Dから申請製法

表 2 製造方法の主な変更点

製法 B 以降の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 前後での原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、吸光係数、遊離チオール基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、電荷変異体、サイズ変異体、粒子径
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル
	IL-23 結合活性、IL-23 中和活性
生物学的性質	FcyR 結合活性(FcyR I 、FcyR II a〔131H 及び 131R〕、FcyR II b/c、FcyRⅢa〔158V 及び 158F〕、
	FcγRⅢb)、C1q 結合活性、FcRn 結合活性

生物学的性質について、IL-23 に対する結合活性は ELISA 法等により確認された。IL-23 の中和活性は、 IL-23 依存性のヒトT細胞株(KIT-225 細胞)を用いてシグナル伝達の阻害を評価することにより確認さ れた。FcyR、Clq 及び FcRn に対する結合活性は SPR 法により検討され、IgG1 に特徴的な結合プロファ イルを示すことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析結果等に基づき、 が目的物質関連物質とされた。また、 及び が目的物 質由来不純物とされた 及び 及び 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 A* 、不純物 B*、不純物 C* 、不純物 D*、不純物 E* 不純物 F* 、 不純物 G* 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 H* 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。なお、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び 不純物 A* は原薬の規格及び試験方法により管理されている。

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(IEX、ペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度 試験(IEX、SEC、CE-SDS [及び] 、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物 A*)、エンドト キシン、微生物限度、生物活性(中和活性)及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

試験名 保存形態 製法 ロット数 保存条件 実施期間 48 カ月 長期保存試験 4 ■ カ月 a) 48 カ月 3 加速試験 $^{\circ}$ C 1 12 カ月 エチレン酢酸ビニル 共重合体製バッグ 4 $^{\circ}$ C 12 カ月 苛酷試験 $^{\circ}$ C/ 4 3 カ月 %RH

表 4 原薬の主要な安定性試験の概略

長期保存試験及び加速試験では、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。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ(1 mL)あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、ポリソルベート 80、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。 製剤は、針付きのガラス製シリンジに薬液を充填したコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

重要工程は、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。

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製法 I から製法 II、製法 III 及び申請製法への製法変更が行われた。製法 I から製法 II への変更では、 III 及び III の変更が行われ、以降の製法変更においては、 III 及び III 相試験には III の製剤(製剤 1)、並びに第 III 相試験には III の製剤(製剤 2)が使用された(6.2 参照)。これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性 / 同質性評価が実施され、各製法変更前後の製剤の同等性 / 同質性が確認されている。

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(IEX、ペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度 試験(IEX、SEC、CE-SDS [及び])、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン、 生物活性(中和活性)、定量法(紫外可視吸光度測定法)、容器完全性及び 及び 及び 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5のとおりである。

試験名 製法 ロット数 保存条件 実施期間 保存形態 36 カ月 長期保存試験 5±3℃ フッ化物ラミネートブロモ ■カ月の ブチルゴム製 12 カ月 プランジャーストッパー 加速試験 25±2°C/60±5%RH 6 カ月 及び 6 カ月 苛酷試験 40±2℃/75±5%RH ステンレス鋼製針付き 積算照度 120 万 lux・h 以上及び ガラス製シリンジ 光安定性試験 総近紫外放射エネルギー200 W·h/m²以上曝光

表 5 製剤の主要な安定性試験の概略

a) 製法 ■ で製造された原薬、b) ■ で製造された原薬、c) ■ カ月まで安定性試験継続中

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、一次容器としてフッ化物ラミネートブロモブチルゴム製プランジャーストッパー及びステンレス鋼製針付きガラス製シリンジを用い、紙箱で遮光下、5±3℃で保存するとき、36カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-23 及び IL-12 に対する結合、IL-23 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、マウス炎症性腸疾患モデルにおける作用等の成績が提出された。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(5.2 参照)。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-23 及び IL-12 に対する結合(CTD 4.2.1.1-12)

SPR 法により、センサーチップに固定化された本薬に対するヒト、カニクイザル、マウス及びラット IL-23 の結合が検討され、その K_D は 297 pmol/L(ヒト)及び 47 pmol/L(カニクイザル)であった。ラット及びマウス IL-23 への結合は、250 nmol/L まで認められなかった。また、ヒト IL-12 に対する結合は、22 nmol/L まで認められなかった。

3.1.2 IL-23 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 4.2.1.1-12)

ヒト IL-23 受容体を構成するヒト IL-23R 及びヒト IL-12R β 1 を発現させたマウス pro-B 細胞株である Ba/F3 細胞を用いて、IL-23 刺激による細胞増殖に対する本薬の作用が検討された。本薬はヒト IL-23 (340 pmol/L) 刺激による Ba/F3 細胞の増殖を阻害し、その IC $_{50}$ は 187 pmol/L であった。

ヒト初代脾細胞を用いて、IL-23 刺激による IFN- γ 産生に対する本薬の作用が検討され、本薬はヒト IL-23 (170 pmol/L) 刺激による IFN- γ の産生を阻害し、その IC50 は 59~115 pmol/L であった。

ヒト T 細胞株である KIT225 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。本薬はヒト又はカニクイザル IL-23 (138 pmol/L) 刺激による STAT3 リン酸化を阻害し、その IC50 は、130 pmol/L (ヒト) 及び 118 pmol/L (カニクイザル) であった。

3.1.3 マウス相同抗体の IL-23 シグナル伝達に対する作用及びマウス炎症性腸疾患モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-12 及び 4.2.1.1-7 [参考])

本薬のマウス IL-23 への結合は認められなかったことから(3.1.1 参照)、マウス IL-23 p19 に対する本薬の相同抗体が作製された(マウス IL-23 に対する K_D : 3.5~6.7 nmol/L、SPR 法)。この相同抗体を用いてマウス IL-23 シグナル伝達に対する作用が検討され、マウス IL-23 (8.5 nmol/L) 刺激によるマウス IL-23R 及びマウス IL-12R β 1 を発現させた Ba/F3 細胞の増殖に対する抑制作用(IC50: 8.0 nmol/L)、並びにマウス IL-23 (170 pmol/L) 及び LPS (1 ng/mL) 刺激によるマウス初代脾細胞の IL-17A 産生に対する抑制作用(IC50: 11 nmol/L)が認められた。

成熟した T 細胞及び B 細胞が存在しない RAG1 又は RAG2 欠損マウスに抗マウス CD40 抗体を投与することにより大腸炎を誘発させたマウス炎症性腸疾患モデルにおいて、マウス相同抗体による大腸炎に

対する作用が検討され、コントロール抗体群と比較して、マウス相同抗体群では直腸病変における病理組織学的スコア¹⁾の用量依存的な低下が認められた。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-1~2)

カニクイザルを用いた 3 カ月間及び 9 カ月間反復投与毒性試験成績から、安全性薬理に関する項目(中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響)が評価された(5.2 参照)。カニクイザルに本薬 40 mg/kg(皮下投与)若しくは 140 mg/kg(皮下投与又は静脈内投与)を 2 週間に 1 回、3 カ月間投与したとき、又は本薬 10~100 mg/kg を 2 週間に 1 回、9 カ月間皮下投与したときのいずれにおいても、一般状態、血圧、心電図、心血管系、呼吸器及び神経系の病理組織学的検査について、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

In vitro 試験成績より、本薬はヒト及びカニクイザルの IL-23 に対して結合することが示され(3.1.1 参照)、IL-23 を介したシグナル伝達及びサイトカインの産生を抑制することが示されている(3.1.2 参照)。マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸炎に対するマウス相同抗体の抑制作用が認められており、乾癬や炎症性腸疾患の発症及び病態の維持に IL-23 経路が重要な役割を果たしている(Psoriasis Targets and Therapy 2016; 6:73-92、Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14:269-78)ことを踏まえると、本薬の IL-23 経路の阻害を介した乾癬に対する有効性が期待できると考える。

また、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、以下の点等から、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考える。

- IL-23 受容体は IL-23 p19 サブユニットと結合するとされており (Immunity 2018; 48:45-58) 、本薬 結合型 IL-23 が IL-23 受容体に結合する可能性及び IL-23/IL-23 受容体複合体に本薬が結合する可能性 性は低い。
- 本薬について、ADCC 活性及び CDC 活性が顕著に低下することが報告されている (Immunology 1995; 86:319-24) Fc 領域のアミノ酸変異 (Leu235Gly) を行っている。
- カニクイザルを用いた反復投与毒性試験(5.2 参照)において、ADCC 活性及び CDC 活性と関連すると考えられる所見は認められていない。

機構は、以上の説明を了承し、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、分布及び排泄に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の皮下及び静脈内投与試験成績、 胚・胎児発生に関する試験成績、並びに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成績が提 出された。血清中本薬濃度は ELISA (定量下限: 10 ng/mL) 又は ECL (定量下限: 3.91 ng/mL)、ADA は

り 白血球の浸潤、陰窩の崩壊、杯細胞減少等の重症度を 0 (変化なし) ~5 (重度) の 6 段階で評価したスコア

ECL (検出感度: 8.52、20 又は 781 ng/mL)、中和抗体は ECL (検出感度: 500 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、胎盤通過性及び乳汁中排泄を除き、全身組織への分布、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。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験(CTD 4.2.2.2-4)

雌カニクイザルに本薬の凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ (PFS) 製剤 (4 mg/kg) を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。ADA の発現は認められなかった。

AUC_{0-84days} $t_{\text{max}} \\$ $C_{\text{max}} \\$ AUC_{inf} $t_{1/2}$ 製剤 例数 $(\mu g/mL)$ (day) (day) (µg·day/mL) (μg·day/mL) 凍結乾燥製剤 6 50.6 ± 10.7 $1,120\pm180$ $1,170 \pm 184$ 2.38 ± 1.56 18.4 ± 3.8 13.8 ± 3.5 PFS 製剤 6 45.4 ± 2.3 $1,030 \pm 190$ $1,050\pm212$ 3.67 ± 1.86

表 6 本薬単回皮下投与時の雌カニクイザルの薬物動態パラメータ

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 3 カ月及び 9 カ月間反復投与毒性試験(5.2 参照)において、本薬を 2 週間隔で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 7 のとおりであった。本薬の曝露量は投与量の増加及び反復投与により増加し、性差は認められなかった。ADA が発現した 140 mg/kg 静脈内投与群の雌 1 例では、血清中本薬濃度の低下が認められた。

平均値±標準偏差

表7 本薬2週間隔反復投与時のカニクイザルの薬物動態パラメータ AUC_{0-14days} 投与 用量 C_{max} ADA 投与回数 例数 発現例 期間 別 $(\mu g/mL)$ (µg·day/mL) (day) 経路 (mg/kg) 雄 703 ± 275 $7,180\pm2,171$ 3 [1, 14] 1回目 雌 808 ± 271 $7,100 \pm 1,643$ 1 [1, 14] 雄:0例 40 雄 903 ± 144 $11,200 \pm 1,672$ 3 [1, 7] 雌:0例 7回目 雌 $2,098 \pm 2,087$ 皮下 $23,500 \pm 24,104$ 2[1,3]各 6 投与 雄 $1,360\pm278$ $15,700 \pm 3,268$ 3 [1, 7] 1回目 雌 $1,450 \pm 329$ $16,400 \pm 1,868$ 7 [1, 14] 雄:0例 3 カ月 140 雄 $5,950 \pm 6,988$ $59,200 \pm 63,687$ [0,3]雌:0例 7回目 雌 $3,460 \pm 333$ $37,300 \pm 2,540$ 3 [1, 3] $18,700 \pm 1,646$ $3,250 \pm 670$ 0.25 [0.083, 0.25] 雄 1回目 静脈内 雌 $3,290 \pm 548$ $20,100 \pm 1,874$ 0.25 [0.083, 0.25] 雄:0例 140 各6 投与 0.083 [0.083, 7.0] 雄 雌:1例 $6,750 \pm 1,121$ $42,900 \pm 9,828$ 7回目 雌 $\overline{58,200}\pm30,639$ 0.083 [0.083, 7.0] $7,890 \pm 3,760$ 雄 3 [0.25, 14] 165 ± 183 $1,360 \pm 833$ 1回目 雌 101 ± 20 1.030 ± 152 0.625 [0.25, 3] $3,637 \pm 954$ 雄 334 ± 117 4 [0.083, 7] 雄:0例 10 13 回目 雌 267 ± 62 $2,910\pm371$ [1, 7]雌:0例 雄 328 ± 118 $3,745 \pm 1,430$ 3 [1, 3] 19 回目 2 [0.25, 7] 雌 250 ± 29 $2,863 \pm 482$ 雄 432 ± 160 $3,230 \pm 931$ 1 [1, 1] 1回目 雌 519 ± 117 $3,440\pm421$ 1 [1, 1] 雄 皮下 727 ± 124 $7,598 \pm 982$ 2[1,3]雄:0例 9カ月 30 13 回目 各6 投与 雌 雌:0例 $9,785 \pm 3,000$ 937 ± 286 1 [1, 3] 雄 846 ± 246 $8,417 \pm 2,190$ 3 [1, 3] 19 回目 雌 $11,202 \pm 2,365$ 1.064 ± 273 [1, 3]雄 959 ± 321 $10,800 \pm 3,934$ 3 [0.25, 3] 1回目 雌 $1,200 \pm 286$ $12,500 \pm 1,302$ 3[1,3]雄 $2,792 \pm 1,393$ $31,583 \pm 18,255$ 3 [1, 7] 雄:0例 100 13 回目 雌 $2,120 \pm 503$ $22,650 \pm 3,792$ [1, 3]雌:0例 2 [1, 3] 雄 $3,348 \pm 2,216$ $30,700 \pm 9,985$ 19 回目

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [最小値,最大値]

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-1 及び 4.2.3.5.3-1)

雌

妊娠カニクイザル(各用量12例)を用いた胚・胎児発生に関する試験(5.5参照)において、本薬10、 100 又は 300 mg/kg を妊娠 20 日から 118 日まで 2 週間隔で反復皮下投与したときのトキシコキネティク スが検討された。妊娠 140 日目における母動物及び胎児の血清中本薬濃度は表 8 のとおりであり、胎盤 を介した胎児への本薬の移行が認められた。本薬投与により ADA の発現は 10 mg/kg 群 6 例、100 mg/kg 群 2 例²⁾ の母動物に認められ、うち本薬投与後に中和抗体が陽性であった 100 mg/kg 群の母動物 1 例とそ の胎児1例において、血清中本薬濃度の低下が認められた。

 $2,298 \pm 385$

 $24,917 \pm 3,220$

3 [1, 3]

表 8 カニクイザルにおける胎盤通過性(母動物及び胎児の血清中本薬濃度)

用量(mg/kg)	母動物(µg/mL)	胎児(μg/mL)	胎児/母動物濃度比
10	$54.4 \pm 14.9 (12)$	$40.4 \pm 12.0 (12)$	0.83 ± 0.46 (12)
100	462±118 (10)	$245\pm122(11)$	0.61 ± 0.22 (10)
300	$1,209\pm442(11)$	965±595 (11)	0.77 ± 0.29 (11)

平均值 ± 標準偏差 (例数)

²⁾ ADA 測定時に ADA 陰性と判定されたが、中和抗体測定時において中和抗体陽性と判定された 1 例を含む

妊娠カニクイザルを用いた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(5.5 参照)において、本薬 10 又は 100 mg/kg を妊娠 50 日から出産まで 2 週間隔で反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。母動物及び出生児の血清中本薬濃度は表 9 のとおりであり、胚・胎児発生に関する試験と同様に、出生児への本薬の移行が認められた。ADA の発現は、妊娠期間中の母動物において 10 mg/kg 群 1 例及び 100 mg/kg 群 1 例に認められ、そのうち 10 mg/kg 群 1 例で、血清中本薬濃度の低下が認められた。また、分娩後の母動物では、10 mg/kg 群 5 例及び 100 mg/kg 群 2 例に ADA の発現が認められ、そのうち 10 mg/kg 群 3 例及び 100 mg/kg 群 1 例で血清中本薬濃度の低下が認められた。出生児に ADA の発現は認められなかった。

衣9 ガークイリルにわける胎盤通過性 (早動物及び出生光の皿肩中本業候及)								
	10 mg/kg 群			100 mg/kg 群				
測定時点	母動物	出生児	出生児/	母動物	出生児	出生児/		
	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	母動物濃度比	(µg/mL)	(µg/mL)	母動物濃度比		
分娩/生後7日目	51.2 ± 24.9 (10)	49.3±15.6 (8)	1.30 ± 0.79 (8)	468±196 (12)	466±64.0 (6)	1.03 ± 0.54 (6)		
分娩/生後28日目	$19.7 \pm 11.6 (10)$	$22.7 \pm 8.2 (10)$	1.58 ± 0.95 (10)	$157 \pm 71.9 (10)$	$213\pm57.4(10)$	1.53 ± 0.97 (10)		
分娩/生後 91 日目	0.86 ± 0.79 (10)	2.53 ± 1.37 (9)	35.4 ± 86.0^{a} (7)	8.32 ± 9.73 (10)	21.9 ± 9.17 (10)	4.38 ± 3.50 (6)		
分娩/生後 178~182 日目	0.02 ± 0.02 (10)	0.07 ± 0.05 (10)	3.93 ± 2.82 (7)	0.28 ± 0.47 (10)	0.60 ± 0.49 (10)	5.86±4.16 (5)		

表 9 カニクイザルにおける胎盤通過性 (母動物及び出生児の血清中本薬濃度)

4.3 排泄

4.3.1 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(5.5 参照)において、母動物の血清中本薬濃度及び乳汁中本薬濃度は表 10 のとおりであった。

100 mg/kg 群 10 mg/kg 群 測定時点 乳汁中濃度 血清中濃度 乳汁中/血清中 乳汁中濃度 血清中濃度 乳汁中/血清中 $(\mu g/mL)$ $(\mu g/mL)$ 本薬濃度比 $(\mu g/mL)$ $(\mu g/mL)$ 本薬濃度比 0.0014 ± 0.0003 (4) 分娩 28 日目 0.040 ± 0.025 (5) $19.7 \pm 11.6 (10)$ 0.0018 ± 0.0007 (5) 0.252 ± 0.079 (4) $157 \pm 72 (10)$ 分娩 91 日目 0.0008 ± 0.0021 (7) $0.86\pm0.79(10)$ 0.0027(1) 0.015 ± 0.012 (5) 8.32 ± 9.73 (10) 0.0018 ± 0.0005 (5)

表 10 カニクイザルにおける乳汁中排泄 (母動物における血清中及び乳汁中本薬濃度)

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であるが、妊娠カニクイザルに本薬を投与したとき、胎盤を介した胎児への本薬の移行が認められていることから、本薬の胎盤通過性について、添付文書において注意喚起をする必要があると考える。また、カニクイザルを用いた非臨床薬物動態試験において、本薬投与により ADA 及び中和抗体の発現が認められており、一部の ADA 及び中和抗体陽性例において、血中濃度の低下傾向が認められたことから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 及び中和抗体の発現状況、並びに ADA の発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえて慎重に判断したいと考える(6.R.2 参照)。

平均值 ± 標準偏差 (例数)

a) 1 組で濃度比が高値(230.5)を示し、その他の 6 組の濃度比は 0.7~5.5 であった。

平均値±標準偏差(例数)

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 (免疫毒性試験、組織交差反応性試験、宿主防御試験)が実施された。本薬はラット及びマウスの IL-23 に結合せず、カニクイザルの IL-23 には結合することから (3.1.1 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。

5.1 单回投与毒性試験

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単回投与薬物動態試験において、皮下投与及び静脈内投与における急性毒性が評価され(表 11)、最大投与量である 40 mg/kg まで死亡例及び急性症状は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 3 カ月反復皮下及び静脈内投与毒性試験の初回投与時に急性毒性が評価され、最大投与量である 140 mg/kg まで死亡例及び急性症状は認められなかった(5.2 参照)。

表 11 単回投与毒性評価の概略

所見なし

死亡例なし、

40

静脈内

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 3 カ月間反復皮下及び静脈内投与毒性試験並びに 9 カ月間反復皮下投与毒性試験が実施され(表 12)、本薬投与に関連した全身毒性所見は認められなかった。投与局所への影響として、9 カ月間反復皮下投与毒性試験では、すべての本薬投与群で血管周囲に炎症性の変化が認められたが、異種タンパク質に対する非特異的な反応であり、毒性学的意義は低いと判断された。9 カ月間反復皮下投与毒性試験の無毒性量は 100 mg/kg と判断され、当該用量における定常状態の AUC_{0-14days} (27,500 μg・day/mL³))は、日本人健康被験者に本薬 200 mg 単回皮下投与時の AUC_{inf} (1,400 μg・day/mL、表 18)と比較し約 20 倍であった。

用量 投与 無毒性量 添付資料 試験系 投与期間 主な所見 (mg/kg) 経路 CTD (mg/kg) 雌雄 皮下 3 カ月 (1 回/2 调) 0 a) 40 140 所見なし 140 4.2.3.2-2 カニクイザル 静脈内 +休薬6カ月 140 所見なし 140 9カ月 (1回/2週) ≥10: 投与部位血管周囲の単核 皮下 0^{b)}, 10, 30, 100 100 4.2.3.2-1 カニクイザル +休薬4カ月 細胞浸潤(回復性あり)

表 12 反復投与毒性試験成績の概略



5.3 遺伝毒性試験

本薬は核膜を通過せず細胞内の DNA 及び他の染色体に直接作用しないと考えられるモノクローナル 抗体であることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

>40

³⁾ 雌雄を問わない投与13回目及び19回目の平均値

5.4 がん原性試験

本薬はマウス及びラットの IL-23 には結合しない (3.1.1 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。なお、申請者は、カニクイザルを用いた 9 カ月間反復皮下投与毒性試験でがん 原性を示唆する増殖性・前がん病変は認められていないこと (5.2 参照) に加え、以下の点を踏まえ、本 薬の IL-23 阻害作用に関連したがん原性リスクは低いと考える旨を説明している。

- ヌードマウスに移植した IL-23 及びその受容体を発現するヒト大腸がん細胞(SW620 細胞)に対して、本薬(移植後 19、26、33、40 日に皮下投与)は、腫瘍増殖に影響を及ぼさなかった(CTD 4.2.1.1-13)。
- IL-23 p19 欠損マウスでは、化学発がん物質による腫瘍発生率の低下が認められ、発がんプロモーション作用を抑制することが報告されている(Nature 2006; 442: 461-5)。
- IL-23 p19 欠損マウスでは、移植した前がん細胞株 (PDV 扁平上皮がん) に対して、免疫細胞による腫瘍細胞抵抗性が認められ、免疫抑制に伴う腫瘍増殖促進作用は報告されていない (Nature 2006; 442: 461-5)。

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胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された(表 13)。

胚・胎児発生に関する試験において本薬投与に関連した所見は認められず、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 300 mg/kg と判断され、当該用量における最終投与(妊娠 118 日、投与 8 回目)後の AUC_{0-14days} (48,500 μg·day/mL) は、日本人健康被験者に本薬 200 mg 単回皮下投与時の AUC_{inf} (1,400 μg·day/mL、表 18) と比較し約 35 倍であった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、100 mg/kg 群の出生児に死亡例が認められた。死亡例における主な所見として黄疸、肝細胞及び腎尿細管上皮の変性・壊死、腎尿細管上皮細胞の散在性好酸性核内封入体が認められ、ウイルス感染に関連する可能性が示唆されたが、本薬投与との関連性は不明と判断された。母動物に対する無毒性量及び出生児に対する無影響量はそれぞれ 100 mg/kg及び 10 mg/kg と判断され、当該用量における投与6回目(妊娠 120 日)の AUC_{0-14days}(18,083 μg·day/mL及び 1,979 μg·day/mL)は、日本人健康被験者に本薬 200 mg 単回皮下投与時の AUC_{inf}(1,400 μg·day/mL、表 18)と比較し約 13 倍及び約 1 倍であった。

表 13 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)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎 児発生 試験	雌 カニク イザル	皮下	妊娠20~118 日(1回/2週) 帝王切開: 妊娠140日	0 ^{a)} 、 10 、 100、 300	所見なし	母動物 (一般毒性) : 300 胚・胎児発生 : 300	4.2.3.5.2-1
出生前 田本 田本 田本 田本 田本 田本 で 後生 にの で の で の で の に の に の に に の に に の に に の に に の に に の に の に に の に の に の に の に の に の に の に の に の に の に に の に に の に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に 。 に に に に に に に に に に に に に	雌 カニク イザル	皮下	妊娠50日から分娩、最大 9回 (1回/2週)	0 ^{b)} , 10, 100	母動物: なし 出生児 死亡:100 (2°/12例)、黄疸、肝細胞び まん性変性・壊死、肝臓の炎症細胞浸 潤、尿細管胆汁うっ滞を伴う肝実質の 崩壊・破綻、尿細管上皮細胞空胞化・壊 死・好酸性核内封入体、脾臓のリンパ濾 胞萎縮 ^d 、胸腺のリンパ球枯渇 ^d 生存例:所見なし	母動物 (一般毒性) :100 F ₁ 出生児の 発生:10°	4.2.3.5.3-1

- c) 生後12日目及び15日目に死亡した。
- d) ストレスに伴う変化であり毒性学的意義は低い所見と判断された。
- e) 無影響量 (NOEL)

5.6 幼若動物試験

本薬を用いた幼若動物試験は実施されていない。なお、幼若期(約2歳)のカニクイザルを用いた9カ月間反復皮下投与毒性試験及び性成熟期(約4歳)を含むカニクイザルを用いた3か月間反復皮下投与毒性試験(5.2参照)において、特段の安全性上の懸念は認められなかったことから、本薬の小児(6歳~17歳)に対する安全性上の懸念は低いと判断された。

5.7 局所刺激性試験

ニュージーランド白色種 (NZW) ウサギを用いた静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲投与による局所刺激性試験が実施され、いずれの投与経路でも、本薬投与による局所刺激性は認められなかった (表14)。また、カニクイザルを用いた 9 カ月間反復皮下投与毒性試験において、本薬皮下投与部位の血管周囲に単核細胞浸潤が認められたが、回復性が認められたことから忍容可能と判断された (5.2 参照)。

表 14 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ	雌NZWウサギに本薬50 mg/mLを0.5 mL (静脈内、動脈内、筋肉内)	なし	4.2.3.6-1
(NZW)	又は0.2 mL(静脈周囲)を単回投与	非刺激性物質と判断	4.2.3.0-1

5.8 その他の試験

5.8.1 免疫毒性試験

カニクイザルを用いた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(5.5 参照)において、T 細胞依存性抗体産生試験により出生児に対する免疫毒性の評価が実施され、出生後 6 カ月の出生児に 抗体産生能への影響は認められなかった(表 15)。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による免疫毒性に関連した所見は認めらなかった(5.2 参照)。以上の成績より、本薬の免疫抑制に関する安全性上の懸念は低いと判断された。

表 15 免疫毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
T 細胞依存 性抗体産生	雌 カニクイ ザル	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験における出生児に、KLH 5 mg を、生後 138 日及び 152 日に筋肉内投与。抗 KLH 抗体 (Ig M 及び Ig G) を測定。	抗体産生能への 影響なし	100	4.2.3.5.3-1

5.8.2 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験が実施され(表 16)、以下の 点から安全性上の懸念は低いと判断された。

- 陽性像が認められた組織のうち、脾臓単核細胞以外の組織・細胞で IL-23 の発現又は産生は報告されていない。
- 一般的にモノクローナル抗体は胎児性 Fc 受容体を発現していない細胞では、細胞質及び細胞質内へ 到達できないことから、細胞質又は細胞質内顆粒で認められた陽性像の生物学的意義は低いと考え られる。
- 陽性像が認められた組織について、反復投与毒性試験(5.2 参照)で異常所見は認められていない。

添付資料 試験系 試験方法 主な所見 CTD 細胞質及び/又は細胞質内顆粒に陽性像が認められた組織 凍結切片に本薬 (5 又は 20 ・結腸、胃、肝臓、卵管、膵臓、末梢神経、胎盤、前立腺、精巣及び膀 μg/mL) を処理し、免疫組織化 胱の粘膜下固有層・血管平滑筋細胞 ヒト正常組織 4.2.3.7.7-3 学染色法により、組織への結合 ·眼(結膜)、食道(食道腺、粘膜下組織)、小腸(粘膜)、胃(粘膜、 頸部粘液細胞)、膵臓(腺房)及び唾液腺(腺房)の上皮細胞 心筋細胞及び皮膚円形細胞 細胞質及び/又は細胞質内顆粒に陽性像が認められた組織 凍結切片に本薬(5 又は 20 ・副腎、小腸、腎臓、肝臓、リンパ節、前立腺、甲状腺、膀胱及び子宮 カニクイザル μg/mL) を処理し、免疫組織化 の粘膜下固有層・血管平滑筋細胞 4.2.3.7.7-4 ・副腎皮質、小腸粘膜、胃粘膜・頸部粘液細胞、膵臓腺房・膵管、前立 正常組織 学染色法により、組織への結合 を検出 腺管、唾液腺管及び皮膚汗腺の上皮細胞 • 脾臟単核細胞

表 16 組織交差反応性試験成績の概略

5.8.3 宿主防御試験

マウス IL-23 p19 に対する本薬の相同抗体 (3.1.3 参照) を用いた宿主防御試験が実施され、IL-23 阻害によるリステリア菌、サルモネラ菌及びウシ型結核菌感染に対する宿主の抗病原体免疫応答への影響は認められなかった (表 17)。また、NK 細胞、CD4 細胞及び CD8 細胞の機能は、細菌、真菌及びウイルスの各種病原体に共通した宿主防御の主要要素であり (Toxicol Pathol. 1997; 25: 351-62)、本薬を用いた毒性試験成績において各細胞機能への影響は示唆されなかったことから、ウイルス感染に対する免疫反応へ本薬投与が影響する可能性は低いと判断された。

表 17 宿主防御試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
リステリア菌 感染試験	BALB/c マウスに、リステリア菌を静脈内経路で感染させ、抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体 (1 mg) を、感染の 1 日前、6 及び 13 日後に皮下投与	動物の生存率及び組織内菌数に対して、抗体投与の影響は認められず、IL-23 阻害によるリステリア 菌に対する宿主免疫作用への抑制作用は認められなかった。	4.2.1.1-4
サルモネラ菌 感染試験	CF1 マウスに、サルモネラ菌を経口感染で感染させ、抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体 (1 mg) を、感染の 1 日前、6 及び 13 日後に皮下投与	動物の生存率及び組織菌数に対して、抗体投与の 影響は認められず、IL-23 阻害によるサルモネラ菌 に対する宿主免疫への抑制作用は認められなかっ た。	4.2.1.1-5
ウシ型結核菌 感染試験	C57BL/6J マウスに、ウシ型結核菌を静脈内経路で 感染させ、抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体 (1 mg) を、皮下投与 ^{a)}	組織内菌数に対して、抗体投与の影響は認められず、IL-23 阻害によるウシ型結核排除に対する宿主免疫の抑制作用は認められなかった。	4.2.1.1-6

a) ①感染後 10、11、12 週目(計3回)、②感染 1 日前、感染後 1、2 週目(計3回)、③感染 1 日前、感染後 1、2、3、4、5 週目(計6回)の計3 投与スケジュールで抗体が投与された。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、カニクイザルを用いた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成績(5.5 参照)に関連して、免疫系の発達段階にある胎児及び新生児において本薬の投与によりウイルスの易感染性を誘発する可能性について、以下の理由から、その可能性は低いと説明した。

- 感染症に関連した新生児死亡は一般的にサルでも認められており(Vet Pathol. 1973; 10: 37-44)、また、本薬投与群における出生児死亡率は試験実施施設の背景値の範囲内である。
- カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、本薬が投与された母動物から出生した児の生存例では、末梢リンパ球の表現型、リンパ組織構造及び新規抗原に対する正常な抗体反応への本薬投与による影響は認められていない。
- マウス IL-23 p19 に対する本薬の相同抗体を用いた宿主防御試験において、宿主の抗病原体免疫応答への影響は認められていない(5.8.3 参照)。

機構は、毒性試験成績から、本薬による過剰な免疫系への影響に関する安全性上の明らかな懸念は認められていないと考えるが、ヒトの免疫系に対する影響について、臨床試験における安全性評価も踏まえた慎重な議論(7.R.3 参照)が必要と考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度(定量下限: 3.13 又は3.124 ng/mL)、血清中 ADA(検出感度: 5.0、11.1 又は15 ng/mL)及び中和抗体(検出感度: 62.5 又は2,000 ng/mL)はECL 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 (P06306 試験〔CTD 5.3.3.3-1 及び 5.3.3.3-2〕) 成績、乾癬患者を対象とした臨床試験 (P010 試験〔CTD 5.3.5.1-3〕、P011 試験〔CTD 5.3.5.1-4〕) 成績、母集団薬物動態解析、曝露量一反応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。

6.2.1 第 I 相試験

6.2.1.1 健康成人を対象とした海外試験(CTD 5.3.3.3-1 及び 5.3.3.3-2: P06306 試験〔2010 年 3 月~2011 年 8 月〕)

日本人、白人及び中国人の健康成人に、本薬 50、200 又は 400 mg を単回皮下投与及び日本人健康成人に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 18 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、日本人健康成人に本薬を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 92%であった。皮下投与群で投与前に ADA が陰性であった被験者 50 例のうち、4 例(200 mg 皮下投与群:日本人 1 例、白人 2 例、中国人 1 例)で本剤投与後に ADA の発現が認められた。このうち 2 例(日本人 1 例、中国人 1 例)では中和抗体の発現が認められ、曝露量の低下が認められた。静脈内投与群では、ADA の発現は認められなかった。

用法・用量	人種	例数	$C_{max} \ (\mu g/mL)$	T_{max} (day)	AUC _{inf} (μg•day/mL)	CL 又は CL/F (mL/day)	Vz又はVz/F (mL)	t _{1/2} (day)
50	日本人	8	6.77 ± 1.91	13.0 [6.0, 13.3]	297 ± 55^{a}	173±33 ^{a)}	$6,430\pm1,750^{a}$	$25.4 \pm 2.7^{a)}$
50 mg 皮下投与	白人	7	6.86 ± 1.31	7.0 [2.0, 13.0]	305 ± 56	169±37	$6,320\pm1,200$	26.3 ± 4.8
及下汉子	中国人	4	5.39 ± 1.58	13.0 [6.1, 13.1]	268 ± 72 ^{b)}	196±54 ^{b)}	$8,110\pm2,910^{b)}$	28.2±3.1 ^{b)}
200	日本人	6	38.8 ± 8.8	6.0 [2.0, 14.0]	$1,400\pm330$	150 ± 37	$5,240 \pm 580$	27.3 ± 4.0°)
200 mg 皮下投与	白人	6	30.2 ± 5.7	4.5 [1.9, 13.9]	$1,280\pm112$	157 ± 13	$6,050 \pm 962$	26.9 ± 4.5
及十汉子	中国人	4	31.2±7.5	13.0 [6.0, 13.0]	$1,330\pm265$	155±31	$5,150\pm2,610$	$31.1 \pm 1.5^{\text{b}}$
400 ma	日本人	8	55.7±9.6	4.5 [3.0, 27.1]	$2,370\pm272$	170 ± 20	5,510±558	22.5 ± 2.2
400 mg 皮下投与	白人	6	52.2±4.9	6.0 [6.0, 13.0]	$2,660\pm179$	151±11	$5.860\pm1,040$	26.8 ± 4.3
及十汉子	中国人	4	52.0±4.5	9.5 [6.0, 14.0]	$2,520 \pm 485$	164±35	$6,120\pm664$	26.3 ± 2.8
10 mg/kg 静脈内投与	日本人	6	187±23	0.08 [0.08, 0.09]	3,670±527	160±38	5,260±915	23.2±2.6

表 18 単回投与時の薬物動態パラメータ

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値[最小値、最大値]

CL/F: 見かけの全身クリアランス、V_{*}/F: 見かけの分布容積

a) 6 例、b) 3 例、c) 5 例

6.2.2 第Ⅲ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国際共同試験(CTD 5.3.5.1-3: P010 試験〔2012 年 12 月~継続中(2015 年 10 月データカットオフ、Part 3 までのデータ)〕)

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薬 100 又は 200 mg を 0、4 週時、以降 12 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 19 及び表 20 のとおりであった。Part 3 までの試験期間において、8.9%(67/755 例)の被験者で本薬投与後に ADA の発現が認められ、このうち 40 例では中和抗体の発現が認められた。

⁴⁾ 臨床試験では以下の製剤が使用された。製剤 1: 第 I 相試験(P05661 試験、P05776 試験、P06306 試験及び P05382 試験)及び第Ⅱ相試験(P05495 試験)、製剤 2: 第 I 相試験(P009 試験)及び第Ⅲ相試験(P010 試験及び P011 試験)

表 19 反復皮下投与時の血清中本薬濃度 (μg/mL、Part 2 まで)

投与群	集団	投与4週時 ^{a)}	投与12週時	投与 16 週時 a)	投与 28 週時 a)
100 ma 畔	全体集団	4.58 ± 1.77 (301)	2.80 ± 1.73 (295)	1.22 ± 0.94 (275)	1.10 ± 0.82 (258)
100 mg 群	日本人部分集団	4.66±1.82 (63)	2.71 ± 1.55 (62)	1.13 ± 0.82 (62)	1.08 ± 0.83 (59)
200 形	全体集団	9.09 ± 3.87 (294)	5.37 ± 3.53 (284)	2.25 ± 1.88 (273)	2.12±1.71 (263)
200 mg 群	日本人部分集団	9.12±3.75 (61)	4.88 ± 2.87 (59)	2.09 ± 1.66 (60)	$1.93 \pm 1.43 (58)$

平均値 ± 標準偏差 (例数)、a) トラフ濃度

表 20 反復皮下投与時の血清中本薬濃度 (ug/mL、Part 3 まで)

	集団	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
100 mg 継続例	全体集団	4.79±1.71 (133)	1.37 ± 0.97 (129)	1.16 ± 0.87 (130)	1.16 ± 0.84 (130)	1.18±0.87 (129)
100 mg ክሏክንርነንባ	日本人部分集団	5.01 ± 1.77 (31)	1.23 ± 0.86 (31)	1.13 ± 0.94 (31)	1.15 ± 0.88 (30)	1.06 ± 0.82 (31)
200 外体内	全体集団	8.81 ± 4.08 (153)	$2.37 \pm 2.40 (150)$	$2.07 \pm 1.81 \ (154)$	1.94 ± 1.75 (153)	2.22 ± 2.10 (151)
200 mg 継続例	日本人部分集団	8.54±4.17 (37)	2.01 ± 1.82 (37)	1.92 ± 1.56 (37)	1.91 ± 1.50 (37)	2.19 ± 1.49 (37)

平均值 ± 標準偏差 (例数)

100 mg/200 mg 継続例:全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者

6.2.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-4: P011 試験〔2013 年 2 月~継続中(2015 年 9 月データカットオフ、Part 3 までのデータ)〕)

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 100 又は 200 mg を 0、4 及び 16 週時に投与したときの血清中本薬濃度は表 21 のとおりであった。全試験期間 (Part 1、Part 2 及び Part 3) において、5.8% (50/868 例) の被験者で本薬投与後に ADA の発現が認められ、このうち 16 例では中和抗体の発現が認められた。

表 21 反復皮下投与時の血清中本薬濃度(μg/mL、Part 2 まで)

投与群	投与 4 週時 a)	投与 12 週時	投与 16 週時 a)	投与 28 週時 a)
100 mg 群	4.82±1.61 (283)	3.01 ± 1.46 (282)	1.47 ± 1.12 (270)	1.22 ± 0.78 (231)
200 mg 群	9.61±3.77 (290)	6.23 ± 3.26 (286)	2.99 ± 2.16 (269)	2.50 ± 1.75 (260)

平均値±標準偏差、a)トラフ濃度

6.2.3 薬物相互作用(CTD 5.3.3.4-1: P009 試験〔2015 年 2 月~2016 年 2 月〕)

中等症から重症の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)、デキストロメトルファン (CYP2D6 基質)及びミダゾラム (CYP3A4 基質)の薬物動態に対する本薬の影響が検討された5。本薬併用/非併用時の各薬物の薬物動態パラメータは表 22 及び表 23 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。

⁵⁾ 基質薬物 5 種が単回投与され、7 日間以上のウォッシュアウト期間後、本薬 200 mg が 4 週間隔 (Day1 及び 29) で皮下投与され、Day57 に基質薬物 5 種が単回投与された。本検討においては、初回と 2 回目の各基質物質の薬物動態が比較された。

表 22 本薬投与による各薬物の薬物動態への影響

基質薬物人本薬併用基質薬物の Cmax [95%CI] (ng/mL)基質薬物の AUCinf [95%CI] (ng·h/mL)幾何平均値の比 [90% CI] (本薬併用投与/基質単独投与) Cmax幾何平均値の比 [90% CI] (本薬併用投与/基質単独投与) Cmaxカフェイン 200 mg19基質単独 4,340 [3,830, 4,920]33,800 [27,400, 41,800] 38,500 [31,800, 46,600]0.96 [0.88, 1.05]1.14 [1.01, 1.28]S-ワルファリン 10 mg19基質単独 4 変併用381 [348,418] 377 [344,414]15,600 [13,200, 18,400] 16,700 [13,900, 20,100]0.99 [0.95, 1.03]1.07 [0.98, 1.17]デキストロメトル ファン 30 mg15基質単独 4 本薬併用0.87 [0.49, 1.54] 1.02 [0.57, 1.82]6.85 [3.81, 12.3] 8.24 [4.51, 15.1]1.17 [0.96, 1.43]1.20 [1.00, 1.45]	以 22 个未以 1 C S S T 未协 V 未 N 奶心 V か 音							
200 mg 17 本薬併用 4,340 [3,830, 4,920] 38,500 [31,800,46,600] 0.96 [0.88, 1.05] 1.14 [1.01, 1.28] S-ワルファリン 10 mg 19 基質単独 17 381 [348,418] 15,600 [13,200, 18,400] 0.99 [0.95, 1.03] 1.07 [0.98, 1.17] デキストロメトル ファン 30 mg 15 基質単独 4 0.87 [0.49, 1.54] 6.85 [3.81, 12.3] 1.17 [0.96, 1.43] 1.20 [1.00, 1.45]	基質薬物	例数				(本薬併用投与/	/基質単独投与)	
200 mg 17 本集併用 4,340 [3,830, 4,920] 38,500 [31,800, 46,600] S-ワルファリン 10 mg 19 基質単独 381 [348,418] 15,600 [13,200, 18,400] 0.99 [0.95, 1.03] 1.07 [0.98, 1.17] デキストロメトル ファン 30 mg 15 基質単独 本薬併用 0.87 [0.49, 1.54] 6.85 [3.81, 12.3] 1.17 [0.96, 1.43] 1.20 [1.00, 1.45]	カフェイン	19	基質単独	4,520 [3,980, 5,130]	33,800 [27,400, 41,800]	0.06 [0.99 1.05]	1 14 [1 01 1 29]	
10 mg 17 本薬併用 377 [344, 414] 16,700 [13,900, 20,100] 0.99 [0.95, 1.03] 1.07 [0.98, 1.17] デキストロメトル ファン 30 mg 15 基質単独 本薬併用 0.87 [0.49, 1.54] 6.85 [3.81, 12.3] 1.17 [0.96, 1.43] 1.20 [1.00, 1.45]	200 mg	17	本薬併用	4,340 [3,830, 4,920]	38, 500 [31,800, 46,600]	0.90 [0.88, 1.03]	1.14 [1.01, 1.26]	
10 mg 17 本薬併用 377 [344,414] 16,700 [13,900, 20,100] デキストロメトル ファン 30 mg 15 基質単独 本薬併用 0.87 [0.49, 1.54] 6.85 [3.81, 12.3] 1.17 [0.96, 1.43] 1.20 [1.00, 1.45]	S-ワルファリン	19	基質単独	381 [348, 418]	15,600 [13,200, 18,400]	0.00 [0.05 1.02]	1.07 [0.08 1.17]	
ファン 30 mg 14 本薬併用 1.02 [0.57, 1.82] 8.24 [4.51, 15.1] 1.17 [0.96, 1.43] 1.20 [1.00, 1.45]	10 mg	17	本薬併用	377 [344, 414]	16,700 [13,900, 20,100]	0.99 [0.93, 1.03]	1.07 [0.98, 1.17]	
ファン 30 mg 14 本楽併用 1.02 [0.57, 1.82] 8.24 [4.51, 15.1]	デキストロメトル	15	基質単独	0.87 [0.49, 1.54]	6.85 [3.81, 12.3]	1 17 [0 06 1 42]	1 20 [1 00 1 45]	
	ファン 30 mg	14	本薬併用	1.02 [0.57, 1.82]	8.24 [4.51, 15.1]	1.17 [0.90, 1.45]	1.20 [1.00, 1.45]	
ミダゾラム 16 基質単独 9.15 [7.51, 11.2] 24.6 [19.8, 30.7] 1.06 [0.86, 1.29] 1.11 [0.94, 1.32]	ミダゾラム	16	基質単独	9.15 [7.51, 11.2]	24.6 [19.8, 30.7]	1.06 [0.96 1.20]	1 11 [0 04 1 22]	
2 mg	2 mg	15	本薬併用	9.66 [8.04, 11.6]	27.3 [23.4, 32.0]	1.00 [0.80, 1.29]	1.11 [0.94, 1.32]	

幾何平均値

表 23 本薬投与によるオメプラゾール及びその代謝物の薬物動能への影響

3. 25 小水次 1 C S S N /								
基質薬物	例数	基質単独 / オメプラゾールの比 / オスプラゾールの比 / オスプラグ		幾何平均値の (本薬併用投与/	比[90% CI] /基質単独投与)			
		/ 平架併用	C _{max} [95%CI]	AUC _{inf} [95%CI]	C_{max}	AUC_{inf}		
オメプラゾール 40 mg	20	基質単独	0.42 [0.32, 0.54]	0.59 [0.44, 0.80] a)	0.99 [0.85, 1.15]	0.96 [0.77, 1.19]		
3 7 7 7 7 40 mg	18	本薬併用	0.42 [0.32, 0.55]	0.57 [0.39, 0.82] b)	0.99 [0.65, 1.15]	0.90 [0.77, 1.19]		

幾何平均值、a) 16 例、b) 15 例

6.2.4 母集団薬物動態解析及び曝露量--反応解析

6.2.4.1 母集団薬物動態解析(CTD 5.3.5.3-11)

健康成人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試験 6 試験⁶から得られた血清中本薬濃度データ(2,098 例、17,321 測定点)を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。本薬の薬物動態は、一次吸収及び消失過程を含む 1-コンパートメントモデルにより記述され、共変量として、バイオアベイラビリティ(F)に対して被験者の状態(健康被験者/乾癬患者)、見かけのクリアランス(CL/F)及び見かけの分布容積(V/F)に対して体重を組み込んだモデルが基本モデルとされた。共変量探索⁷⁾の結果、CL/F に対して年齢、性別、人種、民族及びベースライン時の血清アルブミン値、V/F に対して年齢及び性別、F に対して製剤を共変量として組み込んだモデルが最終モデルとされた。乾癬患者に本剤 100 mg 又は 200 mg を 0、4 週時、以降 12 週間隔で皮下投与したときの定常状態における曝露量(AUCss)の推定値は表 24 のとおりであった。

表 24 最終モデルから推定された AUC_{ss} (μg·day/mL)

		本剤 100 mg	本剤 200 mg
人種	日本人	333 (34) [97]	652 (36) [86]
八性	日本人以外	308 (37) [795]	612 (39) [880]
	90 kg 以上	254 (33) [367]	499 (34) [410]
体重	90 kg 未満	357 (32) [525]	718 (33) [556]
14里	60 kg 以上	302 (36) [819]	597 (37) [891]
	60 kg 未満	432 (32) [73]	884 (32) [75]

幾何平均值(CV%) [例数]

⁶⁾ 第 I 相試験(P05776 試験、P06306 試験及び P009 試験)、第 II 相試験(P05495 試験)、第 III 相試験(P010 試験及び P011 試験)

⁷⁾ 共変量として、CLFに対して、年齢、性別、人種(日本人/日本人以外)、民族(ヒスパニック/ヒスパニック以外)、生物製剤の治療歴、ベースライン時の血清アルブミン値、ベースライン時のクレアチニンクリアランス、、V/Fに対して、年齢、性別、人種(日本人/日本人以外)、民族(ヒスパニック/ヒスパニック以外)、ベースライン時のクレアチニンクリアランス、F及び Ka(吸収速度定数)に対して製剤が検討された。

6.2.4.2 曝露量-反応解析(CTD 5.3.5.3-12)

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(P05495 試験)及び第III 相試験(P010 試験及び P011 試験)から得られた有効性評価項目データ(PASI 達成率〔1,883 例〕)及び母集団薬物動態解析(6.2.4.1 参照)の最終モデルにより得られた個別の血清中本薬濃度データを用いて、有効性に係る曝露量 - 反応解析が実施された。本薬投与量別の投与 12 週時の推定 PASI 75、90 及び 100 それぞれの達成率は図 1(A)のとおりであり、いずれの PASI 達成率も 100 mg 以上の投与量で、ほぼ同程度となることが示唆された。また、投与量及び体重カテゴリー別の投与 12 週時の推定 PASI 75 達成率は図 1(B)のとおりであり、いずれの投与量においても高体重の患者で PASI 75 達成率が低下する傾向が認められた。

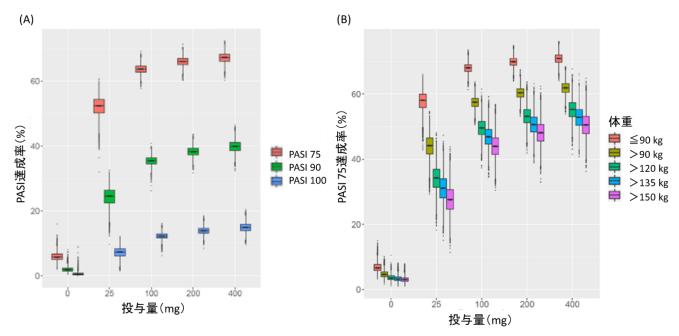


図 1 曝露量 – 反応解析に基づく投与 12 週時の PASI 達成率の推定値 (A) 投与量別の PASI 75、90 及び 100 達成率、 (B) 投与量及び体重カテゴリー別の PASI 75 達成率

また、第Ⅲ相試験(P010試験及びP011試験)のPart1の安全性データを用いて、本薬曝露量の四分位別の有害事象8の発現状況を検討した結果、有害事象の発現割合は本薬投与群とプラセボ群で同程度であり、また、血清中本薬濃度との関連も認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態における民族差について

申請者は、本薬の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

日本人を含む健康成人を対象とした第 I 相試験 (P06306 試験) において、本薬 50、200 又は 400 mg を 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、日本人、白人及び中国人で薬物動態に顕著な差は認められなかった。

⁸⁾ 全有害事象、感染症、重症感染症、上気道感染及び鼻咽頭炎、悪性腫瘍、非黒色腫皮膚癌、黒色腫皮膚癌、主要心血管系事象、薬物過敏症

また、母集団薬物動態解析から推定された日本人及び日本人以外の乾癬患者での定常状態における本薬の曝露量は表 24 のとおりであり、日本人と日本人以外で薬物動態に顕著な差は認められておらず、第Ⅲ相試験成績の部分集団解析でも、全体集団と日本人部分集団において本剤の有効性及び安全性に臨床上問題となり得る相違は認められていない(7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

以上より、本薬の薬物動態について、日本人と日本人以外の被験者間で臨床的に意義のある差は認められていないと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

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、ADA の発現を表 25 のとおり定義し、以下のように説明している。

表 25 免疫原性の定義

ADA 陰性	本剤投与前後の試料全てが ADA 陰性であり、本剤投与後の試料中の本薬濃度が DTL 未満である。			
ADA 非確定 本剤投与前後の試料全てが ADA 陰性であり、本剤投与後の試料中の本薬濃度が DTL 以上である。				
ADA 陽性	本剤投与前の試料が ADA 陰性、かつ本剤投与後の 1 測定点以上の試料が ADA 陽性である。 又は本剤投与前の試料が ADA 陽性、かつ本剤投与後の 1 測定点以上の試料の ADA 抗体価が本剤投与前の 2 倍以上である。			
中和抗体陽性	中和抗体の発現が認められる。			

DTL: ADA 検出に影響を与えた可能性が否定できない本薬濃度の基準値(6 μg/mL)

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(P05495 試験)及び第Ⅲ相試験(P010 試験及び P011 試験)の併合集団(第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団)における ADA の発現状況は表 26 のとおりであった。ADA 発現区分別の血清中本薬濃度推移は表 27 及び表 28 のとおりであり、ADA 陽性かつ中和抗体陽性例では、ADA 陰性例と比較して本薬の曝露量が低下する傾向が認められた。

表 26 ADA の発現状況 (第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団)

		プラセボ対照期間(投与	F 12 週又は 16 週まで)	全試験期間(継続	記投与期を除く) ^{a)}
		100 mg 群 (700 例)	200 mg 群 (700 例)	100 mg 継続例 ^{b)} (400 例)	200 mg 継続例 ^{b)} (380 例)
A	ADA 陰性	86.1 (603)	53.4 (374)	85.5 (342)	78.7 (299)
ADA 非確定		4.1 (29)	36.4 (255)	2.0 (8)	6.6 (25)
ADA	中和抗体陰性	3.7 (26)	3.6 (25)	4.0 (16)	5.0 (19)
陽性	中和抗体陽性	0.6 (4)	0.6 (4)	2.5 (10)	3.2 (12)

^{% (}例数)

a) P05495 試験では Part 1~2 (52 週)、P010 試験及び P011 試験では Part 1~3 (P010 試験: 64 週、P011 試験: 52 週)

b) 全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者

表 27 プラセボ対照期間における ADA 発現区分別の血清中本薬濃度(μg/mL、第 II / III 相試験併合集団)

ADA 発現区分			投与4週時	投与 12 週時
	AD	A 陰性	4.60 ± 1.67 (585)	2.86 ± 1.38 (586)
100 mg 群	ADA	A 非確定	7.45 ± 2.46 (28)	6.91 ± 2.89 (18)
100 mg 相手	ADA 陽性	中和抗体陰性	3.91 ± 1.86 (24)	1.40 ± 1.19 (24)
	ADA 物性	中和抗体陽性	1.72 ± 1.49 (4)	0.002 ± 0.00 (3)
	ADA 陰性		$7.57 \pm 2.84 (361)$	4.06 ± 2.02 (368)
200 mg 群	ADA 非確定		11.78±3.30 (249)	8.82 ± 2.94 (228)
200 mg 相	ADA 場性 ——	中和抗体陰性	8.57 ± 7.17 (23)	2.75 ± 2.06 (23)
		中和抗体陽性	2.07 ± 3.11 (4)	0.53 ± 1.06 (4)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

表 28 全試験期間(継続投与期を除く)における ADA 発現区分別の血清中本薬濃度(μg/mL、第 II / III 相試験併合集団)

	ADA 3	発現区分	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
	ADA	A 陰性	4.94 ± 1.65 (333)	1.53 ± 1.11 (329)	1.26 ± 0.86 (329)	1.21 ± 0.81 (142)	1.26 ± 0.81 (326)
100 mg	ADA 非確定		3.76 ± 1.30 (8)	1.13 ± 0.79 (8)	1.06 ± 0.96 (7)	0.61 ± 0.29 (3)	0.51 ± 0.25 (3)
継続例	ADA 陽性	中和抗体陰性	4.63 ± 1.96 (16)	0.98 ± 0.89 (16)	0.72 ± 0.59 (14)	I	1.07 ± 0.73 (15)
		中和抗体陽性	4.10 ± 2.00 (10)	0.34 ± 0.41 (10)	0.04 ± 0.11 (10)	$0.05\pm0.09(5)$	0.10 ± 0.16 (9)
	ADA 陰性		8.89 ± 3.41 (287)	2.58 ± 2.00 (282)	2.13 ± 1.37 (290)	1.95 ± 1.32 (161)	2.19 ± 1.34 (285)
200 mg	ADA 非確定		12.89 ± 6.29 (25)	6.12 ± 3.28 (24)	5.49 ± 2.98 (24)	4.43 ± 3.75 (10)	7.04 ± 3.77 (21)
継続例	ADA 陽性	中和抗体陰性	$10.61 \pm 7.35 (18)$	1.53 ± 1.23 (19)	1.31 ± 0.98 (19)	1.01 ± 0.85 (8)	1.91 ± 1.45 (18)
		中和抗体陽性	6.92 ± 4.65 (12)	2.04 ± 5.01 (12)	0.22 ± 0.50 (11)	0.42 ± 0.71 (7)	0.49 ± 0.95 (11)

平均値±標準偏差(例数)、一:データなし

100 mg/200 mg 継続例:全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者

有効性への影響について、第Ⅲ/Ⅲ相試験併合集団における ADA 発現区分別の有効性は表 29 のとおりであり、ADA 陽性かつ中和抗体陽性例では、ADA 陰性例と比較して有効性が低下する傾向が認められた。

表 29 ADA 発現区分別の本剤の有効性 (第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団)

	ADA	※ 坦 □ 八	投与1	2週時	投与 52 週時	
	ADA 発現区分		PASI 75 達成率	PGA(0/1)達成率	PASI 75 達成率	PGA(0/1)達成率
100 mg	AD	A 陰性	63.9 (379/593)	59.4 (352/593)	89.6 (294/328)	74.3 (243/327)
投与群	ADA 非確定		68.0 (17/25)	64.0 (16/25)	75.0 (6/8)	50.0 (4/8)
又は	ADA 陽性	中和抗体陰性	62.5 (15/24)	58.3 (14/24)	100 (14/14)	100 (14/14)
継続例	ADA 物注	中和抗体陽性	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	60.0 (6/10)	30.0 (3/10)
200 mg	AD	A 陰性	63.5 (237/373)	62.0 (230/371)	77.8 (224/288)	65.9 (189/287)
投与群	ADA 非確定		71.1 (172/242)	64.9 (157/242)	82.6 (19/23)	60.9 (14/23)
又は	ADA『星州·	中和抗体陰性	76.0 (19/25)	72.0 (18/25)	94.4 (17/18)	66.7 (12/18)
継続例	ADA 陽性	中和抗体陽性	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	63.6 (7/11)	36.4 (4/11)

%(例数)

投与 12 週時は各用量投与群の成績、投与 52 週時は各用量継続例の成績を示す。

 $100 \, \mathrm{mg} / 200 \, \mathrm{mg}$ 継続例:全試験期間を通して、本薬 $100 \, \mathrm{Z}$ は $200 \, \mathrm{mg}$ の投与が継続された被験者

安全性への影響について、第Ⅲ/Ⅲ相試験併合集団における免疫原性関連事象(過敏症、アナフィラキシー及び注射部位反応)のADA 発現区分別の発現状況は表 30 のとおりであり、ADA 発現による安全性への明確な影響は認められなかった。

表 30 全試験期間(継続投与期を除く)における ADA 発現区分別の本剤の安全性(第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団)

	事象名	ADA 陰性	ADA 非確定	ADA 陽性		
	事 豕石	ADA 层往	ADA 非傩是	中和抗体陰性	中和抗体陽性	
	免疫原性関連事象	5.6 (19/342)	12.5 (1/8)	6.3 (1/16)	10 (1/10)	
100 mg	過敏症	0.3 (1/342)	12.5 (1/8)	0	0	
継続例	アナフィラキシー	0	0	0	0	
	注射部位反応	5.6 (19/342)	12.5 (1/8)	6.3 (1/16)	10 (1/10)	
	免疫原性関連事象	6.0 (18/299)	4.0 (1/25)	21.1 (4/19)	0	
200 mg	過敏症	0.3 (1/299)	0	5.3 (1/19)	0	
継続例	アナフィラキシー	0	0	0	0	
	注射部位反応	5.7 (17/299)	4.0 (1/25)	15.8 (3/19)	0	

% (例数)

100 mg/200 mg 継続例:全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者

以上より、ADA 陽性かつ中和抗体陽性の被験者では、血清中本薬濃度が低下し、ADA 陰性例と比較して有効性が低下する傾向が認められたが、ADA や中和抗体の陽性例は限られており、得られた成績からADA や中和抗体の発現による本剤の有効性及び安全性への影響について明確に結論付けることは困難と考える。

機構は以下のように考える。

限られた ADA 陽性例の結果から、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が、ADA 陽性かつ中和抗体陽性の被験者では、血清中本薬濃度の及び有効性の低下傾向が示唆されていることから、それらに対して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 及び中和抗体の発現状況、並びに ADA 及び中和抗体の発現による本薬の曝露量及び有効性に対する影響を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 ADA の発現による影響に関する新たな情報が得られた場合には、当該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評価資料として、表 31 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	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
П	P05495試験	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	①42例 ②92例 ③89例 ④86例 ⑤46例	①本剤 5 mg を 0 及び 4 週時に投与 ②本剤 25 mg を 0 及び 4 週時に投与 ③本剤 100 mg を 0 及び 4 週時に投与 ④本剤 200 mg を 0 及び 4 週時に投与 ⑤プラセボ 投与 16 週時以降は、投与 16 週時の PASI75 達成/非達成に基づき、本剤 5~200 mg を 16, 28, 40, 52 週時に投与	有効性 安全性
	P010 試験	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	①309例 ②308例 ③155例	①本剤 100 mg を 0、4 及び 16 週時に投与 ②本剤 200 mg を 0、4 及び 16 週時に投与 ③プラセボッ 投与 28 週時以降は、投与 28 週時の PASI50 及び PASI75 達成 /非達成に基づき、本剤 100 若しくは 200 mg 又はプラセボを 12 週間隔で投与 ¹⁰ 。	有効性 安全性
Ш	P011 試験	海外	中等症から重症の 局面型皮疹を 有する乾癬患者	①307例 ②314例 ③156例 ④313例	①本剤 100 mg を 0、4 及び 16 週時に投与 ②本剤 200 mg を 0、4 及び 16 週時に投与 ③プラセボッ ④エタネルセプト 50 mg を週 2 回(〜投与 12 週)又は週 1 回 (投与 12〜28 週)投与 投与 28 週時以降は、投与 28 週時の PASI50 及び PASI75 達成 /非達成に基づき、本剤 100 又は 200 mg を 12 週間隔で投与 (エタネルセプトから本剤への切替え後 4 週時の負荷投与を 含む)。	有効性 安全性

a) 0及び4週時にプラセボを投与後、12及び16週時に本剤100又は200 mgを投与

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 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 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: P05495 試験〔2010 年 10 月~2012 年 10 月〕)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者⁹⁾(目標例数 280 例〔5 mg 群 35 例、25 mg 群 70 例、100 mg 群 70 例、200 mg 群 70 例、プラセボ群 35 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、ドイツ、カナダ、米国等の 12 の国又は地域で実施された。

本試験は3期(Part 1: 投与16週まで、Part 2: 投与16週~52週、後観察期: 投与52週~72週)で構成され、Part1及びPart2の用法・用量は表32のとおりと設定された。

b) 投与28週時以降にプラセボが投与された後に、当該被験者におけるPASIの最大反応から50%以上の低下が認められた場合には、本剤 100又は200 mgを12週間隔で投与(切替え後4週時の負荷投与を含む)

⁹⁾ 主な選択基準: ①6 カ月以上前に局面型皮疹を有する乾癬と診断された、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、⑤光線療法又は全身療法の対象となる、をいずれも満たす 18 歳以上の乾癬患者。

表 32 用法・用量

		7.11.12. 7.11.	
	Part 1	投与 16 週時の	Part 2
	(0,4週時皮下投与)	PASI 75 達成状況	(16, 28, 40, 52 週時皮下投与)
5 mg 群	5 mg	達成	5 mg
3 mg #F	3 mg	非達成	100 mg
25 m ≈ #¥	25 mg	達成	25 mg
25 mg 群	25 mg	非達成	100 mg
100 = #¥	100 mg	達成	25 mg 又は 100 mg ^{a)}
100 mg 群	100 mg	非達成	200 mg
200 = #¥	200 mg	達成	100 mg 又は 200 mg ^{a)}
200 mg 群	200 mg	非達成	200 mg
プラセボ群	プラセボ	達成	25 mg
ノノビが群	ノフセホ	非達成	100 mg

特に記載のない場合は本剤の用量を示す。a) 1:1 に無作為化

無作為化された 355 例 (5 mg 群 42 例、25 mg 群 92 例、100 mg 群 89 例、200 mg 群 86 例、プラセボ群 46 例)のうち、治験薬が 1 回以上投与された 353 例 (5 mg 群 42 例、25 mg 群 91 例、100 mg 群 89 例、200 mg 群 86 例、プラセボ群 45 例)が安全性解析対象集団とされ、このうち治験薬投与後の有効性評価が 1 回以上実施された 352 例 (5 mg 群 42 例、25 mg 群 90 例、100 mg 群 89 例、200 mg 群 86 例、プラセボ群 45 例)が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

Part 1 における中止例は、5 mg 群 4.8%(2/42 例)、25 mg 群 5.4%(5/92 例)、100 mg 群 1.1%(1/89 例)、200 mg 群 2.3%(2/86 例)、プラセボ群 13.0%(6/46 例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(5 mg 群 なし、25 mg 群 3.3%〔3/92 例〕、100 mg 群なし、200 mg 群なし、プラセボ群 8.7%〔4/46 例〕)及び有害事象(5 mg 群 2.4%〔1/42 例〕、25 mg 群 2.2%〔2/92 例〕、100 mg 群 1.1%〔1/89 例〕、200 mg 群 1.2%〔1/86 例〕、プラセボ群 2.2%〔1/46 例〕)であった。

FAS のうち日本人部分集団は 46 例(5 mg 群 5 例、25 mg 群 13 例、100 mg 群 11 例、200 mg 群 10 例、プラセボ群 7 例)であり、Part 1 における中止例は 25 mg 群に 1 例(同意撤回)認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の PASI 75 達成率は表 33 のとおりであり、プラセボ群と本剤各用量群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 33 のとおりであった。

表 33 投与 16 週時の PASI 75 達成率 (FAS)

		5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
	PASI 75 達成率	33.3 (14/42)	64.4 (58/90)	66.3 (59/89)	74.4 (64/86)	4.4 (2/45)
全体集団	プラセボ群との差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	28.9 [13.4, 44.4] 0.001	60.0 [48.4, 71.6] <0.001	61.9 [50.3, 73.4] <0.001	70.0 [59.0, 81.0] <0.001]	
日本人	PASI 75 達成率	40.0 (2/5)	83.3 (10/12)	54.6 (6/11)	70.0 (7/10)	0 (0/7)
部分集団	プラセボ群との差 [95% CI]	40.0 [-2.9, 82.9]	83.3 [62.3, 100.0]	54.6 [25.1, 84.0]	70.0 [41.6, 98.4]	

^{% (}例数)

有効性欠如又は効果消失による中止例、及び併用禁止薬使用例はPASI75非達成とされ、それ以外の欠測ではLOCFが用いられた。

a) ベースライン時における体重(90 kg 以下、90 kg 超)、及び乾癬に対する生物製剤の治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。

Part 1 における有害事象は、5 mg 群 71.4%(30/42 例)、25 mg 群 61.5%(56/91 例)、100 mg 群 65.2%(58/89 例)、200 mg 群 62.8%(54/86 例)、プラセボ群 68.9%(31/45 例)に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡は 100 mg 群 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。

重篤な有害事象は、25 mg 群 1.1%(1/91 例〔細菌性関節炎〕)、100 mg 群 1.1%(1/89 例〔死亡〕)、200 mg 群 2.3%(2/86 例〔卵巣嚢胞、リンパ浮腫各 1 例〕)に認められ、このうち 25 mg 群 1 例(細菌性関節炎)、200 mg 群 1 例(リンパ浮腫)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、5 mg 群 2.4%(1/42 例)、25 mg 群 2.2%(2/91 例)、100 mg 群 1.1%(1/89 例)、200 mg 群 1.2%(1/86 例)、プラセボ群 2.2%(1/45 例)に認められた。

副作用は、5 mg 群 31.0%(13/42 例)、25 mg 群 26.4%(24/91 例)、100 mg 群 24.7%(22/89 例)、200 mg 群 19.8%(17/86 例)、プラセボ群 22.2%(10/45 例)に認められた。

衣 34 (197	れかの群で3%以	上部のりれた有も	告事家(Part I、)	女王性胜忻州系列	長団)
事象名	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
学 承石	(42 例)	(91 例)	(89 例)	(86 例)	(45 例)
鼻咽頭炎	7 (16.7)	12 (13.2)	13 (14.6)	11 (12.8)	9 (20.0)
頭痛	3 (7.1)	5 (5.5)	6 (6.7)	7 (8.1)	4 (8.9)
高血圧	0	2 (2.2)	3 (3.4)	4 (4.7)	0
そう痒症	1 (2.4)	4 (4.4)	0	4 (4.7)	4 (8.9)
下痢	1 (2.4)	5 (5.5)	6 (6.7)	3 (3.5)	3 (6.7)
背部痛	1 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)	3 (3.5)	0
胃腸炎	2 (4.8)	0	3 (3.4)	3 (3.5)	1 (2.2)
上気道感染	2 (4.8)	0	3 (3.4)	2 (2.3)	0
口腔咽頭痛	0	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (4.4)
筋骨格痛	1 (2.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	0
歯痛	2 (4.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (2.2)
関節痛	2 (4.8)	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0
リンパ節症	2 (4.8)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.2)	0
咳嗽	3 (7.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (4.4)
ALT 増加	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (4.4)
悪心	0	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
乾癬性関節症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (4.4)
発熱	0	1 (1.1)	3 (3.4)	0	1 (2.2)
消化不良	2 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
気管支炎	3 (7.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (4.4)
蕁麻疹	2 (4.8)	0	1 (1.1)	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (1.1)	0	2 (4.4)

表 34 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象(Part 1、安全性解析対象集団

例数 (%)

日本人部分集団での Part 1 における有害事象は、5 mg 群 40%(2/5 例 [鼻咽頭炎、蕁麻疹各 1 例]、25 mg 群 30.8%(4/13 例 [腹部不快感/下痢、鼻咽頭炎/汗疹/皮膚乳頭腫、そう痒症、インフルエンザ様疾患/悪心/歯周炎各 1 例])、100 mg 群 36.4%(4/11 例 [汗疹/足部白癬、頭痛、気管支炎/薬物性肝障害/肋間神経痛/歯周炎、皮膚乳頭腫各 1 例])、200 mg 群 50.0%(5/10 例 [蒼白、インフルエンザ、そう痒症/強膜炎、口腔咽頭不快感、そう痒症各 1 例])、プラセボ群 71.4%(5/7 例 [嵌入爪、節足動物刺傷/脱毛症/咳嗽、心室性期外収縮、血中ブドウ糖増加/感覚鈍麻/鼻咽頭炎/錯感覚、皮膚擦過傷/皮膚熱感/傾眠])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、25 mg 群 23.1% (3/13 例)、200 mg 群 20.0% (2/10 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) に認められた。

Part 2 までに本剤を 1 回以上投与された 348 例が本剤投与集団とされ、Part 2 までの本剤投与集団における有害事象は 85.3% (297/348 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

死亡は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。

重篤な有害事象は 6.0% (21/348 例) に認められ、このうち 6 例 (喉頭蓋炎、悪性黒色腫、リンパ浮腫、蜂巣炎、細菌性関節炎、虚血性脳卒中) 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5.7% (20/348 例) に認められた。

副作用は36.8%(128/348例)に認められた。

表 35 3%以上認められた有害事象 (Part 2 まで、本剤投与集団)

事象名	本剤投与例(348 例)
鼻咽頭炎	119 (34.2)
頭痛	41 (11.8)
背部痛	34 (9.8)
下痢	27 (7.8)
胃腸炎	24 (6.9)
上気道感染	21 (6.0)
関節痛	20 (5.7)
気管支炎	18 (5.2)
咳嗽	18 (5.2)
高血圧	17 (4.9)
そう痒症	17 (4.9)
鼻炎	14 (4.0)

例数 (%)

Part 2 までの日本人部分集団における有害事象は 73.9% (34/46 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 2.2% (1/46 例 [血栓性脳梗塞]) 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 2.2% (1/46 例) に認められた。

副作用は17.4% (8/46例) に認められた。

表 36 2 例以上認められた有害事象 (Part 2 まで、本剤投与集団、日本人部分集団)

クラNUC F ロ 子外 (I MILZ &	
事象名	本剤投与例(46 例)
鼻咽頭炎	16 (34.8)
下痢	3 (6.5)
そう痒症	3 (6.5)
皮膚乳頭腫症	3 (6.5)
単純ヘルペス	3 (6.5)
咳嗽	2 (4.3)
高血圧	2 (4.3)
インフルエンザ	2 (4.3)
胃食道逆流性疾患	2 (4.3)
回転性めまい	2 (4.3)
足部白癬	2 (4.3)
蕁麻疹	2 (4.3)
血中ブドウ糖増加	2 (4.3)
心室性期外収縮	2 (4.3)
異汗性湿疹	2 (4.3)
汗疹	2 (4.3)
関節周囲炎	2 (4.3)
.,,	` /

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国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-3: P010 試験〔2012 年 12 月~継続中(2015 年 10 月データカットオフ、Part 3 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⁹(目標例数 750 例〔100 mg 群 300 例、200mg 群 300 例、プラセボ群 150 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、オーストラリア及び英国で実施された。

本試験は 5 期(Part 1: 投与 12 週まで、Part 2: 投与 12 週~28 週、Part 3: 投与 28 週~64 週、継続投与期: 投与 64 週~256 週まで¹⁰⁾、後観察期: 治験薬投与終了後 20 週間)から構成され(図 2)、Part 1 の用法・用量は、本剤 100 mg、200 mg 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 2 の用法・用量は、Part 1 で本剤群であった被験者は本剤同用量を 16 週時に、プラセボ群であった被験者は本剤 100 mg 又は 200 mg を 12 週時及び 16 週時に皮下投与することと設定された。Part 3 以降の用法・用量は、投与 28 週時の PASI 50 及び PASI 75 の達成/非達成に基づき、本剤 100 mg、200 mg 又はプラセボ¹¹⁾を 12 週間隔で皮下投与することと設定された。投与 28 週時に PASI 50 非達成の被験者は、試験中止とされた。

¹⁰⁾ 20■ 年 月に治験実施計画書が改訂され、投与 64 週~市販薬が使用可能となる(又は 20■ 年 月)までに変更された。

¹¹⁾ プラセボが投与された後に、当該被験者における PASI の最大反応から 50%以上の低下が認められた被験者には、本剤 100 mg 又は 200 mg を 12 週間隔で皮下投与することと設定された(切替え後 4 週時の負荷投与を含む)。

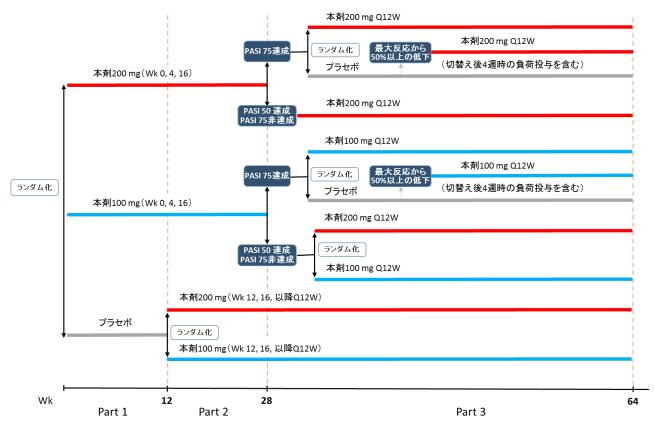


図 2 P010 試験の試験デザイン及び投与スケジュール (期間: Part 3 まで、投与方法:皮下投与)

無作為化された 772 例(100 mg 群 309 例、200 mg 群 308 例、プラセボ群 155 例)のうち、治験薬が 1 回以上投与された 771 例(100 mg 群 309 例、200 mg 群 308 例、プラセボ群 154 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。

Part 1 における中止例は $100 \, \text{mg}$ 群 2.9% (9/309 例)、 $200 \, \text{mg}$ 群 3.2% (10/308 例)、プラセボ群 5.8% (9/155 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回($100 \, \text{mg}$ 群 1.0% [3/309 例]、 $200 \, \text{mg}$ 群 0.6% [2/308 例]、プラセボ群 1.9% [3/155 例])及び有害事象($100 \, \text{mg}$ 群なし、 $200 \, \text{mg}$ 群 1.6% [5/308 例]、プラセボ群なし)であった。

FAS のうち日本人部分集団は 158 例(100 mg 群 64 例、200 mg 群 62 例、プラセボ群 32 例)であり、Part 1 における中止例は 100 mg 群 3.1%(2/64 例)、200 mg 群 3.2%(2/62 例)、プラセボ群 9.4%(3/32 例)に認められ、主な中止理由は有効性欠如(100 mg 群なし、200 mg 群なし、プラセボ群 6.3%〔2/32 例〕)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 達成率及び PGA (0/1) 達成率は表 37 のとおりであり、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 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、プラセボ群に対する 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 38 のとおりであった。

表 37 投与 12 週時の PASI 75 達成率及び PGA (0/1) 達成率 (FAS、NRI)

	100 mg 群	200mg 群	プラセボ群
PASI 75 達成率	63.8 (197/309)	62.3 (192/308)	5.8 (9/154)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b) c)}	58.0 [51.0, 64.1] <0.001	56.6 [49.6, 62.8] <0.001	
PGA(0/1)達成率	57.9 (179/309)	59.1 (182/308)	7.1 (11/154)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b) c)}	50.9 [43.6, 57.4] <0.001	52.1 [44.8, 58.5] <0.001	

^{% (}例数)

- a) ベースライン時における体重 (90 kg以下、90 kg超) 及び乾癬に対する生物製剤 の治療歴を層別因子としたMiettinen-Nurminen法
- b) ベースライン時における体重 (90 kg以下、90 kg超)、及び乾癬に対する生物製剤 の治療歴を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定
- c) 有意水準両側5%、仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。

表 38 投与 12 週時の PASI 75 達成率及び PGA (0/1) 達成率 (FAS、NRI、日本人部分集団)

	100 mg 群	200mg 群	プラセボ群
PASI 75 達成率	54.7 (35/64)	54.8 (34/62)	6.3 (2/32)
プラセボ群との差	49.7	48.4	
[95%CI] ^{a)}	[31.8, 63.2]	[30.4, 62.0]	
PGA(0/1)達成率	54.7 (35/64)	56.5 (35/62)	9.4 (3/32)
プラセボ群との差	46.4	47.1	
[95%CI] ^{a)}	[27.7, 60.8]	[28.1, 61.2]	

^{% (}例数)

Part 1 における有害事象は、100 mg 群 47.2%(146/309 例)、200 mg 群 42.2%(130/308 例)、プラセボ群 48.1%(74/154 例)に認められ、主な事象は表 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、100 mg 群 1.6%(5/309 例〔乾癬、腎結石症、蜂巣炎、急性心筋梗塞、気胸各 1 例〕)、200 mg 群 2.6%(8/308 例〔自然流産、喉頭蓋炎、自殺企図、頻脈、唾液腺腫大、慢性閉塞性肺疾患、急性膵炎、冠動脈疾患各 1 例〕)、プラセボ群 0.6%(1/154 例〔失神寸前の状態〕)に認められ、このうち 200 mg 群 1 例(喉頭蓋炎)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、200 mg 群 1.6%(5/308 例)、プラセボ群 0.6%(1/154 例)に認められた。 副作用は、100 mg 群 8.7%(27/309 例)、200 mg 群 7.8%(24/308 例)、プラセボ群 6.5%(10/154 例)に認められた。

表 39 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (Part 1、安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (309 例)	200 mg 群 (308 例)	プラセボ群 (154 例)
鼻咽頭炎	24 (7.8)	20 (6.5)	8 (5.2)
上気道感染	10 (3.2)	15 (4.9)	9 (5.8)
そう痒症	8 (2.6)	1 (0.3)	6 (3.9)
乾癬	3 (1.0)	0	8 (5.2)

例数 (%)

日本人部分集団での Part 1 における有害事象は、100 mg 群 48.4%(31/64 例)、200 mg 群 37.1%(23/62 例)、プラセボ群 53.1%(17/32 例)に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

a) ベースライン時における体重 (90 kg 以下、90 kg 超) 及び乾癬に対する生物製剤 の治療歴を層別因子とした Miettinen-Nurminen 法

重篤な有害事象は、 $100 \, \text{mg}$ 群 1.6%(1/64 例〔乾癬〕)及び $200 \, \text{mg}$ 群 3.2%(2/62 例〔喉頭蓋炎、自殺企図各 1 例〕)に認められ、このうち $200 \, \text{mg}$ 群 1 例(喉頭蓋炎)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、200 mg 群 1.6% (1/62 例) に認められた。

副作用は、 $100 \,\mathrm{mg}$ 群 10.9%(7/64 例)、 $200 \,\mathrm{mg}$ 群 9.7%(6/62 例)、プラセボ群 15.6%(5/32 例)に認められた。

表 40 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (Part 1、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	100 mg 群 (64 例)	200 mg 群 (62 例)	プラセボ群 (32 例)
鼻咽頭炎	13 (20.3)	6 (9.7)	1 (3.1)
アレルギー性結膜炎	0	2 (3.2)	0
胃腸炎	0	2 (3.2)	0
上気道感染	2 (3.1)	1 (1.6)	0
そう痒症	4 (6.3)	0	4 (12.5)
ALT 増加	2 (3.1)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (3.1)	0	0
乾癬	1 (1.6)	0	7 (21.9)
関節痛	1 (1.6)	0	2 (6.3)
緊張性膀胱	0	0	2 (6.3)

例数 (%)

Part 3 までに本剤を 1 回以上投与された 763 例が本剤投与集団とされ、Part 3 までの本剤投与集団における有害事象は 80.6% (615/763 例) に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

死亡は1例(動脈瘤)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は8.0%(61/763例)に認められ、このうち6例(蜂巣炎2例、乾癬、胆道の良性新生物、骨結核、喉頭蓋炎各1例)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は2.0% (15/763例) に認められた。

副作用は20.2%(154/763例)に認められた。

表 41 3%以上認められた有害事象 (Part 3 まで、本剤投与集団)

事象名	本剤投与例(763 例)
鼻咽頭炎	154 (20.2)
上気道感染	112 (14.7)
咳嗽	49 (6.4)
インフルエンザ	48 (6.3)
関節痛	40 (5.2)
頭痛	36 (4.7)
乾癬	33 (4.3)
背部痛	31 (4.1)
副鼻腔炎	30 (3.9)
そう痒症	29 (3.8)
高血圧	27 (3.5)
胃腸炎	26 (3.4)

例数 (%)

Part 3 までの日本人部分集団における有害事象は 84.5% (131/155 例) に認められ、主な事象は表 42 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3.9%(6/155例〔白内障/黄斑線維症、睡眠時無呼吸症候群、自殺企図、乾癬、喉頭蓋炎、ラクナ梗塞〕)に認められ、このうち1例(喉頭蓋炎)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 1.9% (3/155 例) に認められた。 副作用は 32.3% (50/155 例) に認められた。

表 42 3%以上認められた有害事象 (Part 3 まで、本剤投与集団、日本人部分集団)

事象名	本剤投与例(155例)
鼻咽頭炎	59 (38.1)
乾癬	20 (12.9)
そう痒症	14 (9.0)
接触皮膚炎	8 (5.2)
背部痛	7 (4.5)
湿疹	7 (4.5)
上気道感染	6 (3.9)
インフルエンザ	6 (3.9)
関節痛	6 (3.9)
頭痛	5 (3.2)

例数(%)

7.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験(CTD 5.3.5.1-4: P011 試験〔2013 年 2 月〜継続中(2015 年 9 月データカットオフ、Part 3 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⁹⁾(目標例数 1,050 例〔100 mg 群 300 例、200 mg 群 300 例、プラセボ群 150 例、エタネルセプト群 300 例〕)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びエタネルセプト¹²⁾対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ、米国、カナダ等の13 の国又は地域で実施された。

本試験は 5 期(Part 1: 投与 12 週まで、Part 2: 投与 12 週~28 週、Part 3: 投与 28 週~52 週、継続投与期: 投与 52 週~244 週まで¹³⁾、後観察期: 治験薬投与終了後 20 週間)から構成され(図 3)、Part 1 の用法・用量は、本剤 100 mg、200 mg 若しくはプラセボを 0 及び 4 週時に、又はエタネルセプト 50 mg を 週 2 回皮下投与することと設定された。Part 2 の用法・用量は、Part 1 で本剤群であった被験者は本剤同用量を 16 週時に、プラセボ群であった被験者は本剤 100 mg 又は 200 mg を 12 週時及び 16 週時に、エタネルセプト群であった被験者はエタネルセプト 50 mg を 週 1 回皮下投与することと設定された。Part 3 以降の用法・用量は、投与 28 週時の PASI 50 及び PASI 75 の達成/非達成に基づき、本剤 100 mg 又は 200 mg を 12 週間隔で皮下投与することと設定された(エタネルセプトから本剤への切替え後 4 週時の負荷 投与を含む)。投与 28 週時において、本剤群で PASI 50 非達成であった被験者及びエタネルセプト群で PASI 75 を達成した被験者は試験中止とされた。

¹²⁾ 本邦では関節リウマチ及び若年性特発性関節炎に係る効能・効果で承認されており、乾癬に係る効能・効果では承認されていない。

^{13) 20} 年 ■ 月に治験実施計画書が改訂され、投与 52 週~市販薬が使用可能となる(又は 20 年 年 月)までに変更された。

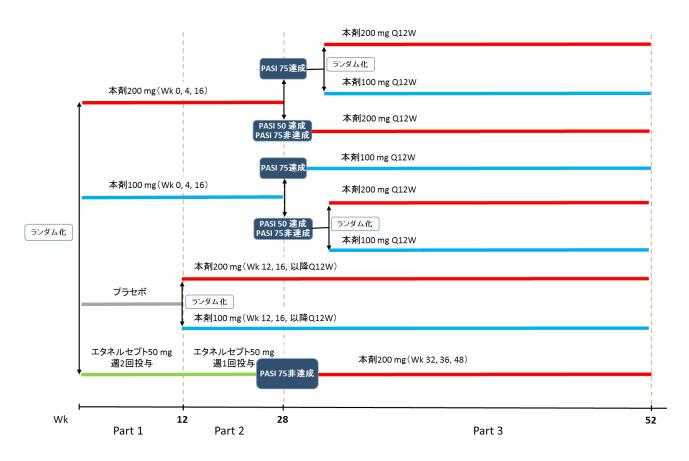


図3 P011 試験の試験デザイン及び投与スケジュール (期間: Part 3まで、投与方法:皮下投与)

無作為化された 1,090 例(100 mg 群 307 例、200 mg 群 314 例、プラセボ群 156 例、エタネルセプト群 313 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。

Part 1 における中止例は、100 mg 群 3.9%(12/307 例)、200 mg 群 4.5%(14/314 例)、プラセボ群 9.0%(14/156 例)、エタネルセプト群 7.7%(24/313 例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(100 mg 群 2.3%[7/307 例]、200 mg 群 1.6%[5/314 例]、プラセボ群 3.2%[5/156 例]、エタネルセプト群 1.9%[6/313 例])、有害事象(100 mg 群 0.3%[1/307 例]、200 mg 群 0.6%[2/314 例]、プラセボ群 1.3%[2/156 例]、エタネルセプト群 1.6%[5/313 例])、追跡不能(100 mg 群 0.7%[2/307 例]、200 mg 群 0.3%[1/314 例]、プラセボ群 1.9%[3/156 例]、エタネルセプト群 1.0%[3/313 例])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 達成率及び PGA(0/1)達成率は表 43 のとおりであり、プラセボ群と 100~mg 群及び 200~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、プラセボ群に対する 100~mg 群及び 200~mg 群の優越性が検証された。

エタネルセプト群 100 mg 群 200 mg 群 PASI 75 達成率 61.2 (188/307) 65.6 (206/314) 5.8 (9/156) 48.2 (151/313) プラセボ群との差 55.5 59.8 [95%CI] a) [48.3, 61.8] [52.9, 65.9] p 値 ^{b) c)} < 0.001 < 0.001 エタネルセプト群との差 a) 13.1 174 [95%CI] a) [5.3, 20.7] [9.7, 24.9] 59.2 (186/314) 54.7 (168/307) 4.5 (7/156) 47.6 (149/313) PGA (0/1) 達成率 プラセボ群との差 50.2 547 [95%CI] a) [43.2, 56.5] [47.9, 60.8] p 値 ^{b) c)} < 0.001 < 0.001 エタネルセプト群との差a) 73 11.7 [4.0, 19.3] [95%CI] a) [-0.5, 15.0]

表 43 投与 12 週時の PASI 75 達成率及び PGA (0/1) 達成率 (FAS、NRI)

Part 1 における有害事象は、 $100 \,\mathrm{mg}$ 群 44.3%(136/307 例)、 $200 \,\mathrm{mg}$ 群 49.4%(155/314 例)、プラセボ群 55.1%(86/156 例)、エタネルセプト群 54.0%(169/313 例)に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

死亡は 100 mg 群 1 例 (アルコール性心筋症/脂肪性肝炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、100 mg 群 1.3%(4/307 例〔アルコール性心筋症/脂肪性肝炎、基底細胞癌、食道ポリープ、末梢動脈閉塞性疾患各 1 例〕)、200 mg 群 1.9%(6/314 例〔心房細動、頚動脈狭窄、基底細胞癌、腹部ヘルニア、変形性関節症、創傷感染各 1 例〕)、プラセボ群 2.6%(4/156 例〔心膜炎、椎間板突出、蜂巣炎、尿管結石症各 1 例〕)、エタネルセプト群 2.2%(7/313 例〔基底細胞癌、うっ血性心不全、頭痛、痙攣発作、胆管結石、冠動脈狭窄、肩回旋筋腱板症候群各 1 例〕)に認められ、このうち 200 mg 群 1 例(創傷感染)、エタネルセプト群 2 例(頭痛、胆管結石各 1 例)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 1.0%(3/307 例)、200 mg 群 1.0%(3/314 例)、プラセボ群 1.3%(2/156 例)、エタネルセプト群 1.9%(6/313 例)に認められた。

副作用は、100 mg 群 17.9%(55/307 例)、200 mg 群 18.5%(58/314 例)、プラセボ群 17.3%(27/156 例)、エタネルセプト群 29.4%(92/313 例)に認められた。

衣 44 V	19 10/1977群で 3%以上	節めり40た作音事家	(Part I、女王)王牌忉刃	豕 朱凹/
事象名	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群
尹豕石	(307 例)	(314 例)	(156 例)	(313 例)
鼻咽頭炎	41 (13.4)	35 (11.1)	12 (7.7)	36 (11.5)
頭痛	15 (4.9)	15 (4.8)	6 (3.8)	15 (4.8)
注射部位疼痛	9 (2.9)	8 (2.5)	3 (1.9)	10 (3.2)
注射部位紅斑	2 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.6)	27 (8.6)
高血圧	2 (0.7)	2 (0.6)	5 (3.2)	3 (1.0)
注射部位反応	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.6)	14 (4.5)

表 44 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (Part 1、安全性解析対象集団)

例数 (%)

Part 3 までに本剤を 1 回以上投与された 883 例が本剤投与集団とされ、Part 3 までの本剤投与集団における有害事象は 75.5% (667/883 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

^{% (}例数)

a) 体重 (90 kg 以下、90 kg 超) 及び乾癬に対する生物製剤の治療歴を層別因子とした Miettinen-Nurminen 法

b) 体重 (90 kg 以下、90 kg 超) 及び乾癬に対する生物製剤の治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。

死亡は 5 例 (アルコール性心筋症/脂肪性肝炎、急性骨髄性白血病、呼吸停止、敗血症、心筋梗塞各 1 例) 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 7.1% (63/883 例) に認められ、このうち 5 例 (膀胱移行上皮癌、帯状疱疹、甲状腺癌、創傷感染、乳癌各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は2.2%(19/883例)に認められた。

副作用は31.5%(278/883例)に認められた。

表 45 3%以上認められた有害事象 (Part 3 まで、本剤投与集団)

事象名	本剤投与例(883 例)
鼻咽頭炎	247 (28.0)
頭痛	70 (7.9)
関節痛	48 (5.4)
下痢	47 (5.3)
背部痛	42 (4.8)
上気道感染	42 (4.8)
高血圧	38 (4.3)
副鼻腔炎	37 (4.2)
気管支炎	36 (4.1)
咳嗽	36 (4.1)
そう痒症	33 (3.7)
インフルエンザ	31 (3.5)
疲労	30 (3.4)
悪心	29 (3.3)
注射部位疼痛	27 (3.1)
尿路感染	27 (3.1)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、乾癬に対する本剤の開発計画について以下のように説明している。

乾癬の診断、治療体系等の外因性民族的要因に、国内外で臨床的に重要な差は認められておらず、本薬の薬物動態も日本人と外国人で明らかな違いは認められていないこと (6.2 及び 6.R.1 参照) から、本邦からも参加した国際共同第Ⅲ相試験 (P010 試験) 成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人尋常性乾癬患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

・ 第Ⅲ相試験の対象患者について

乾癬の治療においては、皮膚病変の範囲や重症度に応じて、副腎皮質ステロイド、ビタミン D 製剤等の外用療法、光線療法、シクロスポリン、エトレチナート等による全身療法が施行され、これらの治療で効果不十分な場合に、生物製剤が用いられている(Ann Rheum Dis 2005; 64: ii83-6、日皮会誌 2019; 129: 1845-64)。以上の治療体系を踏まえ、第Ⅲ相試験では光線療法又は全身療法が適応となる中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした。

第Ⅲ相試験の用量について

第 Π 相試験として実施した P05495 試験(7.1.1 参照)の投与 16 週時における有効性評価項目の成績は表 46 のとおりであり、100 mg で最大効果に近く、200 mg で最大の効果が認められた。一方、第 Π 相試

験及び P05495 試験の成績に基づき、有効性に係る曝露量─反応解析 (CTD 5.3.5.3-14) を実施したところ、投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 90 達成率について、100 mg と 200 mg の差はそれぞれ 2%以下、2 ~6%と推定されたことから、第Ⅲ相試験では 100 mg 及び 200 mg の用量群を設定し、本剤の有効性及び安全性を検討することとした。

表 46 P05495 試験における投与 16 週時の有効性 (FAS、NRI)

	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
PASI 75 達成率	33.3 (14/42)	64.4 (58/90)	66.3 (59/89)	74.4 (64/86)	4.4 (2/45)
PASI 90 達成率	11.9 (5/42)	24.4 (22/90)	38.2 (34/89)	51.2 (44/86)	2.2 (1/45)
PGA (0/1)達成率	33.3 (14/42)	57.8 (52/90)	61.8 (55/89)	74.4 (64/86)	2.2 (1/45)

^{% (}例数)

なお、P010 試験で関節症状を有する日本人被験者数は限られており、当該試験成績のみから関節症状に対する本剤の有効性を評価するには限界があること等から、申請効能・効果から、関節症性乾癬を削除することとした。関節症性乾癬に関しては、今後実施予定の当該患者対象の国際共同第Ⅲ相試験に本邦からも参加し、適応拡大を検討することとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験(P010 試験)の成績を中心に構築された臨床データパッケージにより、本剤の尋常性乾癬患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(P010 試験)及び海外第Ⅲ相試験(P011 試験)において、主要評価項目である投与12週時のPASI75達成率及びPGA(0/1)達成率について、プラセボ群と100 mg 群及び200 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、プラセボ群に対する100 mg 群及び200 mg 群の優越性が検証された(表37及び表43)。また、P010 試験における日本人部分集団の成績は表38のとおりであり、全体集団と同様の傾向が認められた。P010 試験及びP011 試験におけるその他の有効性評価項目の成績は表47、表48及び表49のとおりで

P010 試験及び P011 試験におけるその他の有効性評価項目の成績は表 47、表 48 及び表 49 のとおりであり、プラセボ対照期間(投与 12 週まで)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 47 各有効性評価項目の経時推移(P010 試験、FAS、NRI)

2	₹4/ 各有効性評価項	日の経時推移(P010 a		_0 - 1 . 11
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ→	プラセボ→
人什么口			100 mg 群	200 mg 群
全体集団				
PGA (0/1) 達成率	T == ::=:::=::			
投与12週時(※)	57.9 (179/309)	59.1 (182/308)	7.1 (1	
投与28週時	60.8 (188/309)	64.6 (199/308)	71.6 (53/74)	63.9 (46/72)
投与40週時			71.6 (53/74)	70.8 (51/72)
投与 52 週時			71.6 (53/74)	68.1 (49/72)
投与 64 週時			66.2(49/74)	66.7 (48/72)
PASI 75 達成率	1			
投与 12 週時(※)	63.8 (197/309)	62.3 (192/308)	5.8 (9	
投与 28 週時	74.1 (229/309)	76.6 (236/308)	73.0 (54/74)	77.8 (56/72)
投与 40 週時			75.7 (56/74)	70.8 (51/72)
投与 52 週時			81.1 (60/74)	73.6 (53/72)
投与 64 週時			74.3 (55/74)	77.8 (56/72)
PASI 90 達成率				
投与 12 週時	34.6 (107/309)	35.4 (109/308)	2.6 (4	/154)
投与 28 週時	47.6 (147/309)	55.2 (170/308)	55.4 (41/74)	47.2 (34/72)
投与 40 週時			60.8 (45/74)	56.9 (41/72)
投与 52 週時			62.2 (46/74)	59.7 (43/72)
投与 64 週時			56.8 (42/74)	59.7 (43/72)
PASI 100 達成率				
投与 12 週時	13.9 (43/309)	14.0 (43/308)	1.3 (2	/154)
投与 28 週時	21.7 (67/309)	29.6 (91/308)	29.7 (22/74)	23.6 (17/72)
投与 40 週時			31.1 (23/74)	37.5 (27/72)
投与 52 週時			41.9 (31/74)	31.9 (23/72)
投与 64 週時			37.8 (28/74)	27.8 (20/72)
日本人部分集団				
PGA (0/1) 達成率				
投与 12 週時	54.7 (35/64)	56.4 (35/62)	9.4 (3/32)
投与 28 週時	57.8 (37/64)	62.9 (39/62)	93.3 (14/15)	78.6 (11/14)
投与 40 週時			93.3 (14/15)	85.7 (12/14)
投与 52 週時			86.7 (13/15)	78.6 (11/14)
投与 64 週時			86.7 (13/15)	78.6 (11/14)
PASI 75 達成率			, ,	
投与12 调時	54.7 (35/64)	54.8 (34/62)	6.3 (2	2/32)
投与 28 週時	60.9 (39/64)	71.0 (44/62)	80.0 (12/15)	85.7 (12/14)
投与40週時	(22, 21)		93.3 (14/15)	71.4 (10/14)
投与 52 週時	1 _		93.3 (14/15)	78.6 (11/14)
投与 64 週時			86.7 (13/15)	78.6 (11/14)
PASI 90 達成率	<u> </u>		,	
投与12 週時	26.6 (17/64)	35.5 (22/62)	3.1 (1/32)
投与 28 週時	48.4 (31/64)	45.2 (28/62)	73.3 (11/15)	57.1 (8/14)
投与 40 週時	(82, 81,	(20,02)	80.0 (12/15)	71.4 (10/14)
投与 52 週時	_		80.0 (12/15)	64.3 (9/14)
投与 64 週時			73.3 (11/15)	57.1 (8/14)
PASI 100 達成率			(11,10)	2.11(0,11)
投与12週時	6.2 (4/64)	9.7 (6/62)	3.1 (1/32)
投与 28 週時	10.9 (7/64)	24.2 (15/62)	40.0 (6/15)	28.6 (4/14)
投与40週時	10.7 (7/04)	21.2 (13/02)	40.0 (6/15)	42.9 (6/14)
投与 52 週時	1 _		60.0 (9/15)	35.7 (5/14)
投与 64 週時		ŀ	46.7 (7/15)	21.4 (3/14)
6 (例数)、 ※ 主要評価 ³	万 口		10.7 (1/13)	21.7 (3/17)

^{% (}例数)、※主要評価項目

表 48 各有効性評価項目の経時推移 (P011 試験、FAS、NRI)

		衣 40 百有 XIII	四十四十岁日 42世紀1年	多(FUII 声、MR、 TAC), 14ICI)	
		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ→ 100 #¥	プラセボ→ 200 #	エタネル セプト群
	n " ¬			100 mg 群	200 mg 群	ピノト群
全	体集団					
	PGA (0/1) 達成率					
	投与 12 週時 (※)	54.7 (168/307)	59.2 (186/314)	4.5 (7	7/156)	47.6 (149/313)
	投与 28 週時	61.9 (190/307)	65.9 (207/314)	47.1 (33/70)	63.9 (46/72)	41.8 (131/313)
	投与 40 週時			57.1 (40/70)	69.4 (50/72)	
	投与 52 週時			50.0 (35/70)	70.8 (51/72)	
	PASI 75 達成率					
	投与 12 週時(※)	61.2 (188/307)	65.6 (206/314)	5.8 (9	9/156)	48.2 (151/313)
	投与 28 週時	70.4 (216/307)	69.1 (217/314)	54.3 (38/70)	69.4 (50/72)	49.5 (155/313)
	投与 40 週時			62.9 (44/70)	76.4 (55/72)	
	投与 52 週時			77.1 (54/70)	84.7 (61/72)	
	PASI 90 達成率					
	投与 12 週時	38.8 (119/307)	36.6 (115/314)	1.3 (2	2/156)	21.4 (67/313)
	投与28週時	52.1 (160/307)	53.8 (169/314)	35.7 (25/70)	45.8 (33/72)	27.1 (85/313)
	投与 40 週時			44.3 (31/70)	59.7 (43/72)	
	投与 52 週時			42.9 (30/70)	58.3 (42/72)	
	PASI 100 達成率					
	投与 12 週時	12.4 (38/307)	11.8 (37/314)	0 (0/	(156)	4.8 (15/313)
	投与28週時	21.5 (66/307)	25.2 (79/314)	12.9 (9/70)	18.1 (13/72)	9.9 (31/313)
	投与 40 週時			25.7 (18/70)	27.8 (20/72)	
	投与 52 週時		-	21.4 (15/70)	36.1 (26/72)	
- 0.4	(周珠) 义于西部伊西					

^{% (}例数)、※主要評価項目

表 49 本剤 100 mg 又は 200 mg を継続投与した被験者における PASI 達成率の経時推移 (FAS、NRI)

		P010	試験		P011 試験		
	全体	集団	日本人	人集団	全体集団		
	100 mg 継続	200 mg 継続	100 mg 継続	200 mg 継続	100 mg 継続	200 mg 継続	
	レスポンダー	レスポンダー	レスポンダー	レスポンダー	レスポンダー	レスポンダー	
PASI 75 達成率							
投与 28 週時	100 (115/115)	100 (116/116)	100 (20/20)	100 (23/23)	100 (212/212)	100 (108/108)	
投与 40 週時	93.0 (107/115)	94.0 (109/116)	100 (20/20)	95.6 (22/23)	97.2 (206/212)	94.4 (102/108)	
投与 52 週時	84.4 (97/115)	86.2 (100/116)	85.0 (17/20)	87.0 (20/23)	89.6 (190/212)	93.5 (101/108)	
投与 64 週時	84.4 (97/115)	89.7 (104/116)	90.0 (18/20)	87.0 (20/23)			
PASI 90 達成率							
投与 28 週時	65.2 (75/115)	70.7 (82/116)	85.0 (17/20)	56.5 (13/23)	74.1 (157/212)	75.0 (81/108)	
投与 40 週時	65.2 (75/115)	69.8 (81/116)	80.0 (16/20)	60.9 (14/23)	77.4 (164/212)	75.0 (81/108)	
投与 52 週時	62.6 (72/115)	65.5 (76/116)	80.0 (16/20)	60.9 (14/23)	75.5 (160/212)	78.7 (85/108)	
投与 64 週時	56.5 (65/115)	70.7 (82/116)	75.0 (15/20)	65.2 (15/23)			
PASI 100 達成率							
投与 28 週時	25.2 (29/115)	38.8 (45/116)	25.0 (5/20)	34.8 (8/23)	30.7 (65/212)	34.3 (37/108)	
投与 40 週時	29.6 (34/115)	37.1 (43/116)	35.0 (7/20)	26.1 (6/23)	33.5 (71/212)	38.9 (42/108)	
投与 52 週時	32.2 (37/115)	39.7 (46/116)	35.0 (7/20)	34.8 (8/23)	34.0 (72/212)	45.4 (49/108)	
投与 64 週時	31.3 (36/115)	37.1 (43/116)	45.0 (9/20)	21.7 (5/23)			

^{% (}例数)

100 mg / 200 mg 継続レスポンダー: Part 1 及び Part 2 で本剤 100 mg 又は 200 mg が投与され、投与 28 週時に PASI 75 達成と判定された被験者のうち、Part 3 も Part 1 及び Part 2 と同じ用量が投与された被験者

また、P010 試験における患者背景別の部分集団解析結果は表 50 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 50 患者背景別の投<u>与 12 週時の PGA(0/1)達成率及び PASI 75 達成率</u> (P010 試験、FAS、NRI)

		PGA (0/1) 達成率			PASI 75 達成率			
		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	
全体集団		57.9 (179/309)	59.1 (182/308)	7.1 (11/154)	63.8 (197/309)	62.3 (192/308)	5.8 (9/154)	
사미	男性	54.1 (112/207)	58.0 (131/226)	7.0 (7/100)	55.1 (114/207)	61.9 (140/226)	7.0 (7/100)	
性別	女性	65.7 (67/102)	62.2 (51/82)	7.4 (4/54)	81.4 (83/102)	63.4 (52/82)	3.7 (2/54)	
年齢	65 歳未満	57.7 (162/281)	59.5 (166/279)	6.6 (9/136)	63.0 (177/281)	62.7 (175/279)	5.9 (8/136)	
十·闽市	65 歳以上	60.7 (17/28)	55.2 (16/29)	11.1 (2/18)	71.4 (20/28)	58.6 (17/29)	5.6 (1/18)	
人種	白人	59.0 (128/217)	60.3 (126/209)	7.0 (7/100)	65.4 (142/217)	64.1 (134/209)	7.0 (7/100)	
八作	非白人	55.4 (51/92)	56.6 (56/99)	7.5 (4/53)	59.8 (55/92)	58.6 (58/99)	3.8 (2/53)	
地域	日本	54.7 (35/64)	56.5 (35/62)	9.4 (3/32)	54.7 (35/64)	53.8 (34/62)	6.3 (2/32)	
坦攻	日本以外	58.8 (144/245)	59.8 (147/246)	6.6 (8/122)	66.1 (162/245)	64.2 (158/246)	5.7 (7/122)	
体重	90 kg 以下	61.2 (112/183)	62.6 (114/182)	7.5 (7/93)	66.1 (121/183)	67.0 (122/182)	5.4 (5/93)	
(中里	90 kg 超	53.2 (67/126)	54.0 (68/126)	6.6 (4/61)	60.3 (76/126)	55.6 (70/126)	6.6 (4/61)	
関節症性乾癬の診断	あり	64.8 (35/54)	46.7 (28/60)	10.5 (2/19)	55.6 (30/54)	51.7 (31/60)	10.5 (2/19)	
	なし	56.5 (144/255)	62.1 (154/248)	6.7 (9/135)	65.5 (167/255)	64.9 (161/248)	5.2 (7/135)	
乾癬の罹患期間	15 年未満	55.4 (87/157)	57.8 (89/154)	7.5 (6/80)	62.4 (98/157)	63.6 (98/154)	5.0 (4/80)	
平石源中・ノー(田元、79月日)	15 年以上	60.5 (92/152)	60.4 (93/154)	6.8 (5/74)	65.1 (99/152)	61.0 (94/154)	6.8 (5/74)	
BMI	28.9 以下	64.7 (97/150)	61.2 (93/152)	7.2 (6/83)	66.7 (100/150)	66.4 (101/152)	6.0 (5/83)	
BIVII	28.9 超	51.3 (81/158)	57.0 (89/156)	7.0 (5/71)	60.8 (96/158)	58.3 (91/156)	5.6 (4/71)	
ベースライン時の PASI スコア	20 未満	62.6 (119/190)	63.7 (116/182)	6.7 (7/105)	69.0 (131/190)	63.2 (115/182)	4.8 (5/105)	
1 A JA JA WO TASI A LA	20 以上	50.4 (60/119)	52.4 (66/126)	8.2 (4/49)	55.5 (66/119)	61.1 (77/126)	8.2 (4/49)	
ベースライン時の PGA スコア	3以下	62.3 (129/207)	65.4 (132/202)	8.1 (9/111)	69.6 (144/207)	65.4 (132/202)	6.3 (7/111)	
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	4以上	49.0 (50/102)	47.2 (50/106)	4.6 (2/43)	52.0 (53/102)	56.6 (60/106)	4.6 (2/43)	
ベースライン時の	30%未満	60.2 (118/196)	60.1 (107/178)	5.4 (5/92)	66.3 (130/196)	62.4 (111/178)	5.4 (5/92)	
病変面積の割合	30%以上	54.0 (61/113)	57.7 (75/130)	9.7 (6/62)	59.3 (67/113)	62.3 (81/130)	6.4 (4/62)	
全身療法(MTX、シクロ	あり	64.0 (16/25)	59.0 (23/39)	0 (0/19)	72.0 (18/25)	64.1 (25/39)	0 (0/19)	
スポリン) による治療歴	なし	57.4 (163/284)	59.1 (159/269)	8.2 (11/135)	63.0 (179/284)	62.1 (167/269)	6.7 (9/135)	
光線療法による治療歴	あり	58.0 (51/88)	61.2 (52/85)	2.4 (1/42)	61.4 (54/88)	61.2 (52/85)	2.4 (1/42)	
ブロ/欧/泉 (ム (C み の 1ロ/泉/正	なし	57.9 (128/221)	58.3 (130/223)	8.9 (10/112)	64.7 (143/221)	62.8 (140/223)	7.1 (8/112)	
生物製剤による治療歴	あり	49.3 (35/71)	50.7 (36/71)	2.9 (1/34)	54.9 (39/71)	56.3 (40/71)	0 (0/34)	
土物表別による旧原座	なし	60.5 (144/238)	61.6 (146/237)	8.3 (10/120)	66.4 (158/238)	64.1 (152/237)	7.5 (9/120)	

% (例数)

以上より、本剤の尋常性乾癬に対する有効性は示されていると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、光線療法・全身療法の対象となる尋常性乾癬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.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、第Ⅲ相試験(P010 試験及びP011 試験)のプラセボ対照期間(投与12 週まで)及び全試験期間(継続投与期を含む 20 年 月カットオフデータ)の併合データ(以下、「第Ⅲ相試験併合集団」)、並びに第Ⅱ相試験(P05495 試験)及び第Ⅲ相試験(P010 試験及びP011 試験)の全試験期間の併合データ(以下、「第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団」)の解析結果等に基づき、以下のように説明している。

各併合集団における安全性の概要は表 51、第Ⅲ相試験併合集団における主な有害事象は表 52 及び表 53 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、全体集団と日本人部分集団 との間に明確な差異は認められず、また、投与群間での明確な差異も認められなかった。

表 51 乾癬患者を対象とした臨床試験における安全性の概要

	表 5	1	対象とした臨床記	(映にわける女皇	E性の概要		第Ⅱ/Ⅲ相	
		第Ⅲ相試験併合集団						
	7	プラセボ対照期間	間		全試験期間			
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	本剤投与例	
全体集団								
例数	616	622	310	335	305	1,646	1,994	
総曝露期間(人·年)	140.8	141.5	69.7	1,542.5	1,420.8	5,755.9	6,135.4	
全有害事象	282 (45.8) 200.4	285 (45.8) 201.6	160 (51.6) 229.9	310 (92.5) 20.1	292 (95.7) 20.6	1,418 (86.1) 24.7	1,712 (85.9) 27.9	
重篤な有害事象	9 (1.5) 6.4	14 (2.3) 9.9	5 (1.6) 7.2	76 (22.7) 4.9	75 (24.6) 5.3	337 (20.5) 5.9	358 (18.0) 5.8	
中止に至った有害事象	3 (0.5) 2.1	8 (1.3) 5.7	3 (1.0) 4.3	17 (5.1) 1.1	11 (3.6) 0.8	93 (5.7) 1.6	113 (5.7) 1.8	
副作用	82 (13.3) 58.3	82 (13.2) 58.0	37 (11.9) 53.2	123 (36.7) 8.0	119 (39.0) 8.4	505 (30.7) 8.8	629 (31.5) 10.3	
死亡	1 (0.2) 0.71	0	0	3 (0.9) 0.19	2 (0.7) 0.14	15 (0.9) 0.26	16 (0.8) 0.26	
本人部分集団								
例数	64	62	32	28	36	155	201	
総曝露期間(人·年)	14.7	14.1	7.1	140.2	185.8	620.1	670.5	
全有害事象	31 (48.4) 210.6	23 (37.1) 163.1	17 (53.1) 241.0	27 (96.4) 19.3	35 (97.2) 18.9	145 (93.5) 23.4	178 (88.6) 26.6	
重篤な有害事象	1 (1.6) 6.8	2 (3.2) 14.2	0	8 (28.6) 5.7	5 (13.9) 2.7	31 (20.0) 5.0	32 (15.9) 4.8	
中止に至った有害事象	0 0	1 (1.6) 7.1	0	2 (7.1) 1.4	2 (5.6) 1.1	11 (7.1) 1.8	12 (6.0) 1.8	
副作用	7 (10.9) 47.6	6 (9.7) 42.5	5 (15.6) 70.9	11 (39.3) 7.9	18 (50.0) 9.7	72 (46.5) 11.6	80 (39.8) 11.9	
死亡	0	0	0	0	0	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

 $100 \ \mathrm{mg} / 200 \ \mathrm{mg}$ 継続例:全試験期間を通して、本薬 $100 \ \mathrm{Z}$ は $200 \ \mathrm{mg}$ の投与が継続された被験者

表 52 いずれかの群に 5%以上認められた有害事象 (第Ⅲ相試験併合集団、プラヤボ対昭期間)

1X 32 V 9 A U/J	及 32 V・9 4 t/h で分析に 376 以上配められた自音事家 (労血行政機) 「日来団、ノノとか対照朔間)								
		日本人部分集団	f	全体集団					
	100 mg 群	100 mg 群 200 mg 群 プラセボ群			200 mg 群	プラセボ群			
例数	64	62	32	616	622	310			
鼻咽頭炎	13 (20.3)	6 (9.7)	1 (3.1)	65 (10.6)	55 (8.8)	20 (6.5)			
そう痒症	4 (6.3)	0	4 (12.5)	12 (1.9)	9 (1.4)	9 (2.9)			
乾癬	1 (1.6)	0	7 (21.9)	4 (0.6)	1 (0.2)	12 (3.9)			
関節痛	1 (1.6)	0	2 (6.3)	15 (2.4)	7 (1.1)	7 (2.3)			
緊張性膀胱	0	0	2 (6.3)	0	0	2 (0.6)			

例数 (%)

表 53 いずれかの群に 10%以上認められた有害事象(第Ⅲ相試験併合集団、全試験期間)

			740亿百日事家(3)	Ⅲ作内欧历日来图、主内欧州间/ △4.45日			
		日本人部分集団			全体集団		
	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	
例数	28	36	155	335	305	1,646	
鼻咽頭炎	13 (46.4)	23 (63.9)	74 (47.7)	147 (43.9)	140 (45.9)	561 (34.1)	
湿疹	5 (17.9)	5 (13.9)	18 (11.6)	13 (3.9)	11 (3.6)	45 (2.7)	
そう痒症	5 (17.9)	5 (13.9)	12 (7.7)	16 (4.8)	20 (6.6)	61 (3.7)	
インフルエンザ	2 (7.1)	5 (13.9)	16 (10.3)	27 (8.1)	47 (15.4)	157 (9.5)	
関節痛	2 (7.1)	4 (11.1)	13 (8.4)	43 (12.8)	35 (11.5)	169 (10.3)	
背部痛	3 (10.7)	3 (8.3)	12 (7.7)	29 (8.7)	40 (13.1)	137 (8.3)	
頭痛	1 (3.6)	3 (8.3)	7 (4.5)	34 (10.1)	36 (11.8)	128 (7.8)	
接触皮膚炎	3 (10.7)	2 (5.6)	10 (6.5)	9 (2.7)	8 (2.6)	37 (2.2)	
上気道感染	3 (10/7)	2 (5.6)	7 (4.5)	42 (12.5)	63 (20.7)	226 (13.7)	
下痢	1 (3.6)	2 (5.6)	10 (6.5)	36 (10.7)	29 (9.5)	117 (7.1)	
不眠症	4 (14.3)	1 (2.8)	9 (5.8)	9 (2.7)	9 (3.0)	35 (2.1)	
高血圧	3 (10.7)	1 (2.8)	16 (10.3)	45 (13.4)	33 (10.8)	172 (10.4)	
便秘	3 (10.7)	1 (2.8)	7 (4.5)	10 (3.0)	8 (2.6)	37 (2.2)	
アレルギー性鼻炎	3 (10.7)	1 (2.8)	6 (3.9)	4 (1.2)	4 (1.3)	16 (1.0)	
γ-GT 増加	3 (10.7)	1 (2.8)	5 (3.2)	8 (2.4)	7 (2.3)	36 (2.2)	
咳嗽	0	1 (2.8)	2 (1.3)	23 (6.9)	35 (11.5)	121 (7.4)	
皮膚乳頭腫	3 (10.7)	0	6 (3.9)	12 (3.6)	1 (0.3)	21 (1.3)	
副鼻腔炎	1 (3.6)	0	3 (1.9)	35 (10.4)	21 (6.9)	102 (6.2)	

例数 (%)

100 mg/200 mg 継続例:全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者

死亡は、第Ⅲ相試験併合集団(全試験期間)の本剤投与例 15 例(自殺既遂 3 例、死亡、慢性心不全、各種物質毒性、アルコール性心筋症/脂肪性肝炎、急性骨髄性白血病、呼吸停止、頭蓋内出血/遠隔転移を伴う膀胱癌、心筋梗塞、動脈瘤、敗血症、急性心筋梗塞、窒息各 1 例)に認められ、このうち 2 例(慢性心不全、遠隔転移を伴う膀胱癌)については治験薬との因果関係は否定されなかった。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、第Ⅲ相試験併合集団(全試験期間)の本剤投与例における発現状況は表 51 のとおりであり、全体集団で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象は、基底細胞癌 1.0%(16/1,646 例)、憩室炎 0.8%(13/1,646 例)、心房細動 0.5%(9/1,646 例)、胆石症 0.5%(8/1,646 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は、大腸ポリープ 4 件、脳梗塞 3 件、狭心症 2 件、憩室炎、胆石症、心房細動、肺炎、一過性脳虚血発作、乳頭様甲状腺癌、末梢動脈閉塞性疾患、胃腸炎、頚動脈狭窄、乳癌、頭蓋内動脈瘤、乾癬、裂肛、大動脈解離、脳出血、顔面麻痺、肝機能異常、E型肝炎、関節強直、睡眠時無呼吸症候群、血栓性脳梗塞、埋伏歯、脳挫傷、小脳出血、虚血性大腸炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、喉頭蓋炎、胃ポリープ、高血圧性心疾患、ラクナ梗塞、意識消失、頭蓋骨骨折、くも膜下出血、自殺企図各 1 件であった。このうち、乳癌、肺炎、胃腸炎、乳頭様甲状腺癌、狭心症、頚動脈狭窄、脳梗塞、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、喉頭蓋炎、胃ポリープ、大腸ポリープ、意識消失、末梢動脈閉塞性疾患各 1 件については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

海外における本剤の製造販売後の安全性情報 (20 年 甲 月 ■ 日データカットオフ) について、自発報告により 148 例 226 件の副作用が報告され、このうち 53 件が重篤な副作用であった。主な重篤な副作用は、薬効欠如、乾癬各 5 件、状態悪化、肺転移、そう痒症各 2 件、主な非重篤な副作用は、薬効欠如 35 件、関節痛 7 件、発疹 6 件であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、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.3.1 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。

第Ⅲ相試験併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団における感染症の発現状況は表 54 のとおりであり、全体集団と日本人集団における重篤な感染症を含む感染症の発現状況に明確な違いは認められず、本剤群とプラセボ群における発現割合についても明確な差異は認められなかった。

表 54 感染症に関連する有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験併合集団						第Ⅱ/Ⅲᡮ
					全試験期間		試験併合集 全試験期間
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	本剤投与個
全体集団				71277677	TEMPE V 3	<u> </u>	
例数	616	622	310	335	305	1,646	1,994
総曝露期間 (人·年)	140.8	141.5	69.7	1,542.5	1,420.8	5,755.9	6,135.4
成染症および寄生虫症	129 (20.9)	129 (20.7)	65 (21.0)	260 (77.6)	246 (80.7)	1,088 (66.1)	1,297 (65.0
(SOC)	91.7	91.3	93.4	16.9	17.3	18.9	21.2
カテゴリー別 ^{a)}	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	12 (2.6)	15 (5.0)	C4 (2.0)	60 (2.5)
重篤な感染症	1 (0.2) 0.7	2 (0.3) 1.4	1 (0.3) 1.4	12 (3.6) 0.8	17 (5.6) 1.2	64 (3.9) 1.1	69 (3.5) 1.1
帯状疱疹	0	1 (0.2)	0	9 (2.7)	8 (2.6)	22 (1.3)	23 (1.2)
111-1/1-1/2	0	0.7	0	0.6	0.6	0.4	0.4
真菌感染症	0	1 (0.2) 0.7	0	7 (2.1) 0.5	4 (1.3) 0.3	20 (1.2) 0.4	22 (1.1) 0.4
眼部帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
取印市4八7巴7多	0	0	0	0	0	0.02	0.02
骨結核	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.02	1 (0.1) 0.02
主な事象 (PT)	0		Ü	0	0	0.02	0.02
	65 (10.6)	55 (8.8)	20 (6.5)	147 (43.9)	140 (45.9)	561 (34.1)	675 (33.9
鼻咽頭炎	46.2	38.9	28.7	9.5	9.9	9.8	11.0
上気道感染	10 (1.6) 7.1	19 (3.1) 13.4	10 (3.2) 14.4	42 (12.5) 2.7	63 (20.7) 4.4	226 (13.7) 3.9	247 (12.4 4.0
	5 (0.8)	5 (0.8)	6 (1.9)	27 (8.1)	47 (15.4)	157 (9.5)	167 (8.4)
インフルエンザ	3.6	3.5	8.6	1.8	3.3	2.7	2.7
胃腸炎	5 (0.8)	10 (1.6)	3 (1.0)	24 (7.2)	29 (9.5)	100 (6.1)	123 (6.2)
	3.6 4 (0.6)	7.1 5 (0.8)	4.3 2 (0.6)	1.6 23 (6.9)	2.0 25 (8.2)	1.7 108 (6.6)	2.0 124 (6.2)
気管支炎	2.8	3.5	2.9	1.5	1.8	1.9	2.0
副鼻腔炎	10 (1.6)	12 (1.9)	5 (1.6)	35 (10.4)	21 (6.9)	102 (6.2)	115 (5.8)
	7.1 6 (1.0)	8.5 4 (0.6)	7.2 4 (1.3)	2.3 27 (8.1)	1.5 23 (7.5)	1.8 104 (6.3)	1.9 109 (5.5
尿路感染	4.3	2.8	5.8	1.8	1.6	1.8	1.8
本人部分集団							
例数	64	62	32	28	36	155	201
総曝露期間 (人·年)	14.7	14.1	7.1	140.2	185.8	620.1	670.5
染症および寄生虫症	16 (25.0)	14 (22.6)	4 (12.5)	21 (75.0)	29 (80.6)	106 (68.4)	128 (63.7
(SOC) カテゴリー別 ^{a)}	108.7	99.3	56.7	15.0	15.6	17.1	19.1
	0	1 (1.6)	0	1 (3.6)	1 (2.8)	5 (3.2)	5 (2.5)
重篤な感染症	0	7.1	0	0.7	0.5	0.8	0.8
帯状疱疹	0	0	0	0	3 (8.3)	4 (2.6)	4 (2.0)
	0	0	0	0	1.6	0.7	0.6
真菌感染症	0	0	0	0	0	0	0
眼部帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0
成印 田 4亿四%	0	0	0	0	0	0	0
骨結核	0	0	0	0	0	0	0
主な事象 (PT)			Ų į				
鼻咽頭炎	13 (20.3)	6 (9.7)	1 (3.1)	13 (46.4)	23 (63.9)	74 (47.7)	90 (44.8
弃"凹块火	88.3	42.5	14.2	9.3	12.4	11.9	13.4
インフルエンザ	0 0	0	1 (3.1) 14.2	2 (7.1) 1.4	5 (13.9) 2.7	16 (10.3) 2.6	18 (9.0) 2.7
	2 (3.1)	1 (1.6)	0	3 (10.7)	2 (5.6)	7 (4.5)	7 (3.5)
上気道感染	13.6	7.1	0	2.1	1.1	1.1	1.0
咽頭炎	0	1 (1.6)	1 (3.1)	1 (3.6)	3 (8.3)	7 (4.5)	7 (3.5)
	0	7.1 2 (3.2)	14.2 0	0.7 2 (7.1)	1.6 2 (5.6)	1.1 6 (3.9)	1.0 6 (3.0)
胃腸炎	0	14.2	0	1.4	1.1	1.0	0.9
気管支炎	1 (1.6)	0	0	1 (3.6)	1 (2.8)	5 (3.2)	6 (3.0)
	6.8	0	<u>0</u> ・年当たりの発現	0.7	0.5	0.8	0.9

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 100 mg/200 mg 継続例: 全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者 a) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象

類薬(抗 TNF α 製剤、抗 IL-12/23 製剤、抗 IL-17 製剤)の臨床試験における重度/重篤な感染症の発現頻度は 1.0~2.1 件/100 人・年と報告され(J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1676-84)、また、本剤と同じ作用機序を有するグセルクマブ及びリサンキズマブの臨床試験における重篤な感染症の発現頻度は 1.1 及び 1.5 件/100 人・年とされており(平成 30 年 2 月 13 日付けトレムフィア皮下注 100 mg シリンジ審査報告書、平成 31 年 2 月 13 日付けスキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書)、試験間の比較に限界はあるが、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重篤な感染症の発現頻度(第 II / III 相試験併合集団:1.1 件/100 人・年)に明確な差は認められなかった。

以上より、結核、真菌感染及び帯状疱疹も含め本剤投与時の感染症の発現について、安全性上の特段の 懸念は認められなかったが、本剤の作用機序を考慮すると本剤投与により感染症が引き起こされる可能 性を完全には否定できないこと、また、一般的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、添付文書等において重篤な感染症の発現につ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。

現時点までに、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が、臨床試験では本剤投与例に重篤な感染症や結核の発現が認められており、重篤な感染症の発現頻度が、乾癬に対する既承認の生物製剤と概ね同程度であったことも踏まえ、既承認の生物製剤同様に、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、製造販売後の調査等において使用実態下における本剤投与時の重篤な感染症等の発現状況について引き続き情報収集し、得られたデータを十分に精査した上で、更なる安全対策の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.2 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。

第Ⅲ相試験併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団における悪性腫瘍の発現状況は表 55 のとおりであり、第Ⅲ相試験併合集団でのプラセボ対照期間における悪性腫瘍の発現は日本人部分集団では認められず、全体集団において 2 例(100 mg 群及び 200 mg 群各 1 例、いずれも基底細胞癌)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。また、第Ⅲ相試験併合集団及び第 Ⅲ /Ⅲ相試験併合集団での全試験期間における悪性腫瘍の発現状況について、全体集団と日本人部分集団に明確な違いは認められなかった。

表 55 悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況

		衣 33 悉性	第Ⅲ相試験		74770		第Ⅱ/Ⅲ相 試験併合集団
	17	プラセボ対照期	間		全試験期間		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	本剤投与例
全体集団							
例数	616	622	310	335	305	1,646	1,994
総曝露期間(人·年)	140.8	141.5	69.7	1,542.5	1,420.8	5,755.9	6,135.4
悪性腫瘍 a)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	14 (4.2)	14 (4.6)	64 (3.9)	71 (3.6)
	0.71	0.71	0	0.91	0.99	1.11	1.16
カテゴリー別 a)							
黒色腫皮膚癌	0	0	0	2 (0.6)	0	5 (0.3)	7 (0.4)
宗 [[][[][][][][][][][][][][][][][][][][]	0	0	0	0.13	0	0.09	0.11
非黒色腫皮膚癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (1.2)	7 (2.3)	24 (1.5)	28 (1.4)
	0.71	0.71	0	0.26	0.49	0.42	0.46
主な事象 (PT)		T	1 0 1	- 40 - 5		T	
基底細胞癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.6)	5 (1.6)	16 (1.0)	20 (1.0)
	0.71	0.71	0	0.13	0.35	0.28 4 (0.2)	0.33 5 (0.3)
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	2 (0.6)	0		
	0	0	0	0.13	1 (0.3)	0.07 5 (0.3)	0.08 5 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0.07	0.09	0.08
	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.2)
ボーエン病	0	0	0	0.06	0.07	0.07	0.07
	0	0	0	0	1 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.2)
直腸腺癌	0	0	0	0	0.07	0.07	0.07
刘弘铁田尔萨净	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.2)	3 (0.2)
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	0.06	0.14	0.05	0.05
悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.1)	3 (0.2)
	0	0	0	0.06	0	0.03	0.05
日本人部分集団							
例数	64	62	32	28	36	155	201
総曝露期間 (人·年)	14.7	14.1	7.1	140.2	185.8	620.1	670.5
平以 (馬) (c)	0	0	0	1 (3.6)	1 (2.8)	4 (2.6)	4 (2.0)
悪性腫瘍 a)	0	0	0	0.71	0.54	0.65	0.60
カテコリー別 ^{a)}							
中南田左氏	0	0	0	0	0	0	0
皮膚黒色腫	0	0	0	0	0	0	0
非黒色腫皮膚癌	0	0	0	0	0	0	0
升 羔巴胆及膺恕	0	0	0	0	0	0	0
認められた事象(PT	')						
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.5)
北與豚中从豚腮	0	0	0	0	0.54	0.16	0.15
乳癌	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.6)	1 (0.5)
	0	0	0	0.71	0	0.16	0.15
びまん性大細胞型	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)
B 細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	0.16	0.15
喉頭癌	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)
5.00	0	0	0 1. 在当たりの2	0	0	0.16	0.15

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

 $100 \ \mathrm{mg} / 200 \ \mathrm{mg}$ 継続例:全試験期間を通して、本薬 $100 \ \mathrm{Z}$ は $200 \ \mathrm{mg}$ の投与が継続された被験者

類薬(抗 TNF α 製剤、抗 IL-12/23 製剤、抗 IL-17 製剤)の臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度は 0.6 ~2.6 件/100 人・年と報告され(J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1676-84)、また、グセルクマブ及 びリサンキズマブの臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度は 0.88 及び 1.8 件/100 人・年とされており(平成 30 年 2 月 13 日付けトレムフィア皮下注 100 mg シリンジ審査報告書、平成 31 年 2 月 13 日付けスキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書)、試験間の比較に限界はあるが、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悪性腫瘍の発現頻度(第 II / III 相試験併合集団:1.16 件/100 人・年)は同程度であった。

a) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象

以上の臨床試験成績に加え、PSOLAR に登録された乾癬患者の検討では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍に関して生物製剤の投与による発現リスクの上昇は示されていない(J Drugs Dermatol 2015; 14: 706-14、ウステキヌマブ: 0.48 件/100 人・年、インフリキシマブ: 0.79 件/100 人・年、生物製剤以外の治療: 0.84 件/100 人・年)こと等を踏まえると、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。ただし、悪性腫瘍の発現頻度は低く、事象発現までの期間も比較的長期間であることから、製造販売後において引き続き悪性腫瘍の発現状況を検討する予定である(7.R.7 参照)。

機構は、以下のように考える。

本剤投与と悪性腫瘍の発現との関連は明らかではないが、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ず、抗 IL-23 p19 製剤を含め既承認の生物製剤と本剤の臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度は概ね同程度であったことから、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必要がある。また、製造販売後の調査等において、本剤長期投与時を含めた悪性腫瘍の発現状況について、公表文献等も含め、引き続き情報収集し、本剤投与時の悪性腫瘍リスクを注視する必要がある。

7.R.3.3 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。 第Ⅲ相試験併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団の心血管イベントの発現状況は表 56 のとおりであった。

表 56 心血管イベントに関連する有害事象の発現状況

対象性の関数	1	衣 30 心皿官イベントに関連する有音争家の先現仏伝						第Ⅱ/Ⅲ相
全体集団 100 mg 群 200 mg 群 プラセボ群 100 mg 継続例 本剤投与例 本剤投 組織の用 A		310 100 100 100 100 100 100 100 100 100						
全体集団		プラセボ対照期間		全試験期間			全試験期間	
例数 616 622 310 335 305 1,646 1,955 325		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群			本剤投与例	本剤投与例
総曝露期間 (人・年)	全体集団							
広義の	例数	616	622	310	335	305	1,646	1,994
主要心血管系事象。 0.71 0.71 0 0.26 0.42 0.56 0.5 主要心血管系事象。 1 (0.2) 0 0 4 (1.2) 5 (1.6) 28 (1.7) 30 (1 0.4) 主本事象 (PT) 30 (1 0.2) 0 0 0.26 0.35 0.49 0.4 急性心筋梗塞 1 (0.2) 0 0 0 3 (1.0) 6 (0.4)	総曝露期間(人·年)	140.8	141.5	69.7	1,542.5	1,420.8	5,755.9	6,135.4
主要心血管系事象 b) 1 (0.2) 0.71 0 0 0 0 0.26 0.35 0.35 0.49 0.4 主な事象 (PT) 急性心筋梗塞 0.71 0 0 0 0 0 0.21 0.10 0.1 意動脈疾患 0 1 (0.2) 0 1 (0.2) 0 0 0.21 0.10 0.1 運動脈疾患 0 0 0.71 0 0 0.06 0 0 0.99 0.0 運動脈狭窄 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	広義の	1 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (1.2)	6 (2.0)	32 (1.9)	34 (1.7)
主女事象 (PT)	主要心血管系事象 a)	0.71	0.71	0	0.26	0.42	0.56	0.55
主な事象 (PT) 急性心筋梗塞 1 (0.2) 0 0 0 3 (1.0) 6 (0.4) 6 (0.4) 冠動脈疾患 0 1 (0.2) 0 0 0.21 0.10 0.1 冠動脈疾患 0 1 (0.2) 0 1 (0.3) 0 5 (0.3) 5 (0.3) 冠動脈狭窄 0 0 0 0 0.06 0 0.09 0.0 脳血管発作 0 0 0 0 0 0.14 0.05 0.0 日本人部分集団 例数 64 62 32 28 36 155 20 総曝露期間(人・年) 14.7 14.1 7.1 140.2 185.8 620.1 670 広義の 0 0 0 2 (7.1) 0 5 (3.2) 6 (3.2) 主要心血管系事象 (PT) 0 0 0 1 (3.6) 0 1 (0.6) 2 (1.06) 血於針照揮 0 0 0 1 (3.6) 0 1 (0.6) 2 (1.0)	十一人而答玄市角 b)	1 (0.2)	0	0	4 (1.2)		28 (1.7)	30 (1.5)
急性心筋梗塞 1 (0.2) 0 0 0 0 3 (1.0) 6 (0.4) 6 (0.4) 6 (0.71 0 0 0 0 0.21 0.10 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0		0.71	0	0	0.26	0.35	0.49	0.49
記性心肺梗塞	主な事象 (PT)							
日本人部分集団	急性心筋梗寒							6 (0.3)
で動脈狭窄	心压也加快生			_				
対象	冠動脈疾患							5 (0.3)
対動脈狭窄								
脳血管発作 0 0 0 0 0 1 (0.3) 3 (0.2) 3 (0.2) 3 (0.2) 日本人部分集団 例数 64 62 32 28 36 155 20 総曝露期間 (人・年) 14.7 14.1 7.1 140.2 185.8 620.1 670 広義の 0 0 0 2 (7.1) 0 5 (3.2) 6 (3.2) 章 要心血管系事象 ⁽³⁾ 0 0 0 0 1.43 0 0.81 0.9 主要心血管系事象 ⁽⁴⁾ 0 0 0 0 1.43 0 0.65 0.7 認められた事象 (PT)	冠動脈狭窄		-	-	-			0.05
耐血管発作	my / tete av. //-							3 (0.2)
例数 64 62 32 28 36 155 20 総曝露期間 (人・年) 14.7 14.1 7.1 140.2 185.8 620.1 670 広義の 0 0 0 2 (7.1) 0 5 (3.2) 6 (3. 主要心血管系事象 a) 0 0 0 1.43 0 0.81 0.9 主要心血管系事象 b) 0 0 0 0 2 (7.1) 0 4 (2.6) 5 (2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2	脳皿管発作	0	0	0	0			0.05
総曝露期間 (人・年) 14.7 14.1 7.1 140.2 185.8 620.1 670 広義の 0 0 0 2 (7.1) 0 5 (3.2) 6 (3.2) 2 (3.2) 2 (3.2) 2 (4.3)	日本人部分集団							
広義の 主要心血管系事象 a) 0 0 0 2 (7.1) 0 5 (3.2) 6 (3.2) 主要心血管系事象 a) 0 0 0 1.43 0 0.81 0.9 主要心血管系事象 b) 0 0 0 2 (7.1) 0 4 (2.6) 5 (2.0) 認められた事象 (PT) 血栓性脱類策 0 0 0 1 (3.6) 0 1 (0.6) 2 (1.0)	例数	64	62	32	28	36	155	201
主要心血管系事象 a) 0 0 0 1.43 0 0.81 0.9 主要心血管系事象 b) 0 0 0 2 (7.1) 0 4 (2.6) 5 (2.0) 主要心血管系事象 (PT) 0 0 1 (3.6) 0 1 (0.6) 2 (1.0)	総曝露期間(人·年)	14.7	14.1	7.1	140.2	185.8	620.1	670.5
主要心血管系事象 a) 0 0 0 1.43 0 0.81 0.9 主要心血管系事象 b) 0 0 0 2 (7.1) 0 4 (2.6) 5 (2.0) 主要心血管系事象 (PT) 0 0 1 (3.6) 0 1 (0.6) 2 (1.0)	広義の	0	0	0	2 (7.1)	0	5 (3.2)	6 (3.0)
主要心血管系事象 b) 0 0 0 0 2 (7.1) 0 4 (2.6) 5 (2.7.1) 2 0 0.65 0.7 ではいいにはいます。 0 0 0 1 (3.6) 0 1 (0.6) 2 (1.4.1) 2 0 0 0 0 1 (0.6) 2 (1.4.1) 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0								0.90
主要心皿官糸事家** 0 0 0 1.43 0 0.65 0.7 認められた事象 (PT) 0 <td></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (7.1)</td> <td>0</td> <td>4 (2.6)</td> <td>5 (2.5)</td>		0	0	0	2 (7.1)	0	4 (2.6)	5 (2.5)
m 於 NH B以 類 第	主要心血管糸事象。		-					0.75
	認められた事象(PT)							
血性性胸梗塞	₩ +V +H 10/1+H 4H	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.6)	2 (1.0)
	皿住住മ世	0	0	0	0.71	0	0.16	0.30
	 		-	-	-			2 (1.0)
0 0 0 0 0 0.32 0.3	3/\-12/11.				,			0.30
	脳出血			~		-		1 (0.5)
0 0 0 0.71 0 0.16 0.1			-					0.15
	脳梗塞		-	~				0.15
0 0 0 0 0 1060 106) n#/							1 (0.5)
	くも膜ト出血			-	-			0.15

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

 $100 \ \mathrm{mg} / 200 \ \mathrm{mg}$ 継続例:全試験期間を通して、本薬 $100 \ \mathrm{Z}$ は $200 \ \mathrm{mg}$ の投与が継続された被験者

類薬(抗TNF α 製剤、抗IL-12/23製剤、抗IL-17製剤)の臨床試験における主要心血管系事象の発現頻度は0.3~0.6件/100人・年と報告され(J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1676-84)、また、グセルクマブ及びリサンキズマブの臨床試験における主要心血管系事象の発現頻度は0.4及び0.5件/100人・年とされており(平成30年2月13日付けトレムフィア皮下注100 mgシリンジ審査報告書、平成31年2月13日付けスキリージ皮下注75 mgシリンジ0.83 mL審査報告書)、試験間の比較に限界はあるが、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主要心血管系事象の発現頻度(第 II/III 相試験併合集団:0.49件/100人・年)は同程度であった。

以上の臨床試験成績に加え、PSOLARに登録された乾癬患者における主要心血管系事象の発現頻度(ウステキヌマブ:0.32件/100人・年、インフリキシマブ:0.33件/100人・年、生物製剤以外の治療:0.47件/100人・年、J Drugs Dermatol 2015; 14: 706-14) を踏まえると、本剤投与による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。

a) 外部委員会の判定により確定された以下の事象:非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、冠動脈血管再建術、蘇生措置が行われた心停止、「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死

b) 外部委員会の判定により確定された以下の事象:非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死

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、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要があると考える。

7.R.3.4 注射部位反応及び過敏症関連事象

申請者は、本剤投与時の注射部位反応及び過敏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。

第Ⅲ相試験併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団における注射部位反応及び過敏症関連事象の発現状況は表 57 のとおりであった。過敏症関連事象として、季節性アレルギー、薬物過敏症等の発現が認められたが、治験薬との因果関係の否定されない重篤な事象は認められなかった。また、第Ⅲ相試験併合集団の本剤投与例 1 例に重篤なアナフィラキシー反応が発現したが、節足動物刺傷に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 57 注射部位反応及び過敏症に関連する有害事象の発現状況

	表 57	住别	ひ過敏症に関連	19 の付告事家	い光光状况		titi.
	第Ⅲ相試験併合集団					第Ⅱ/Ⅲ相 試験併合集団	
	7	プラセボ対照期	間		全試験期間		全試験期間
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	本剤投与群
全体集団							
例数	616	622	310	335	305	1,646	1,994
総曝露期間(人·年)	140.8	141.5	69.7	1,542.5	1,420.8	5,755.9	6,135.4
注射部位反応 ^{a)}	24 (3.9) 17.1	27 (4.3) 19.1	8 (2.6) 11.5	21 (6.3) 1.4	20 (6.6) 1.4	74 (4.5) 1.3	80 (4.0) 1.3
主な事象 (PT)							
注射部位疼痛	10 (1.6) 7.1	8 (1.3) 5.7	3 (1.0) 4.3	7 (2.1) 0.5	7 (2.3) 0.5	24 (1.5) 0.4	25 (1.3) 0.4
注射部位紅斑	4 (0.6) 2.8	3 (0.5) 2.1	1 (0.3) 1.4	6 (1.8) 0.4	5 (1.6) 0.4	16 (1.0) 0.3	16 (0.8) 0.3
過敏症反応 *)	5 (0.8) 3.6	8 (1.3) 5.7	3 (1.0) 4.3	25 (7.5) 1.6	28 (9.2) 2.0	104 (6.3) 1.8	120 (6.0) 2.0
アナフィラキシー反応 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.02	1 (0.1) 0.02
主な事象 (PT)							
蕁麻疹	1 (0.2) 0.7	1 (0.2) 0.7	2 (0.6) 2.9	6 (1.8) 0.4	8 (2.6) 0.6	30 (1.8) 0.5	35 (1.8) 0.6
季節性アレルギー	0 0	2 (0.3) 1.4	0	5 (1.5) 0.3	7 (2.3) 0.5	23 (1.4) 0.4	27 (1.4) 0.4
日本人部分集団							
例数	64	62	32	28	36	155	201
総曝露期間(人·年)	14.7	14.1	7.1	140.2	185.8	620.1	670.5
注射部位反応 ^{a)}	0	0	0	0	1 (2.8) 0.5	2 (1.3) 0.3	2 (1.0) 0.3
主な事象 (PT)							
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (2.8) 0.5	1 (0.6) 0.2	1 (0.5) 0.2
注射部位反応	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2	1 (0.5) 0.2
過敏症反応 a)	1 (1.6) 6.8	3 (4.8) 21.3	0 0	5 (17.9) 3.6	7 (19.4) 3.8	22 (14.2) 3.6	25 (12.4) 3.7
アナフィラキシー反応 (PT)	0	0	0	0	0	0	0
主な事象 (PT)			,				
蕁麻疹	0	1 (1.6) 7.1	0	2 (7.1) 1.4	3 (8.3) 1.6	9 (5.8) 1.5	11 (5.5) 1.6
アレルギー性鼻炎	1 (1.6) 6.8	0	0	3 (10.7) 2.1	1 (2.8) 0.5	6 (3.9) 1.0	7 (3.5) 1.0

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

 $100 \, \mathrm{mg} / 200 \, \mathrm{mg}$ 継続例:全試験期間を通して、本薬 $100 \, \mathrm{Z}$ は $200 \, \mathrm{mg}$ の投与が継続された被験者

機構は、本剤投与により注射部位反応及び過敏症関連事象の発現が認められていることから、添付文書において注意喚起を行うとともに、注射部位反応及び過敏症関連事象の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要があると考える。

7.R.3.5 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。

乾癬は慢性疾患であり、その病態から生活の質を低下させ、精神疾患のリスクを増大し、自傷行為等のリスクを増大させることが報告されている (Br J Dermatol 2019; 180: 108-15)。

第Ⅲ相試験併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団における精神神経系事象の発現状況は表 58 のとおりであった。

a) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象

表 58 精神神経系事象に関連する有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験併合集団						第Ⅱ/Ⅲ相 試験併合集団
	7	プラセボ対照期	間		全試験期間		全試験期間
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 継続例	200 mg 継続例	本剤投与例	本剤投与例
全体集団							
例数	616	622	310	335	305	1,646	1,994
総曝露期間(人·年)	140.8	141.5	69.7	1,542.5	1,420.8	5,755.9	6,135.4
うつ病・自殺関連事象 ^{a)}	3 (0.5) 2.1	3 (0.5) 2.1	0	18 (5.4) 1.2	11 (3.6) 0.8	60 (3.6) 1.0	65 (3.3) 1.1
主な事象 (PT)							
うつ病	2 (0.3) 1.4	2 (0.3), 1.4	0	14 (4.2) 0.9	8 (2.6) 0.6	45 (2.7) 0.8	49 (2.5) 0.8
抑うつ気分	0	0 0	0 0	2 (0.6) 0.13	1 (0.3) 0.07	5 (0.3) 0.09	5 (0.3) 0.08
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0 0	0	3 (0.2) 0.05	4 (0.2) 0.07
大うつ病	1 (0.2) 0.7	0	0	2 (0.6) 0.13	1 (0.3) 0.07	3 (0.2) 0.05	3 (0.2) 0.05
自殺既遂	0	0	0	1 (0.3) 0.06	1 (0.3) 0.07	3 (0.2) 0.05	3 (0.2) 0.05
自殺念慮	0	0	0	2 (0.6) 0.13	0	3 (0.2) 0.05	3 (0.2) 0.05
自殺企図	0	1 (0.2) 0.7	0	1 (0.3) 0.06	0	2 (0.1) 0.03	2 (0.1) 0.03
日本人部分集団							
例数	64	62	32	28	36	155	201
総曝露期間(人·年)	14.7	14.1	7.1	140.2	185.8	620.1	670.5
うつ病・自殺関連事象 ^{a)}	0	1 (1.6) 7.1	0	0 0	4 (11.1) 2.2	5 (3.2) 0.8	5 (2.5) 0.8
主な事象 (PT)							
うつ病	0	0 0	0	0 0	3 (8.3) 1.6	3 (1.9) 0.5	3 (1.5) 0.5
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (2.8) 0.5	1 (0.6) 0.2	1 (0.5) 0.2
自殺企図	0	1 (1.6) 7.1	0	0 0	0	1 (0.6) 0.2	1 (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

100 mg/200 mg 継続例: 全試験期間を通して、本薬 100 又は 200 mg の投与が継続された被験者

精神神経系事象として、主にうつ病の発現が認められた。第III相試験併合集団のプラセボ群の被験者にうつ病の発現は認められなかったが、第IIIIIII相試験併合集団におけるうつ病の発現頻度 (0.8 件/100 人・年)は、リサンキズマブの臨床試験におけるうつ病の発現頻度 (0.9 件/100 人・年)(平成 31 年 2 月 13 日付けスキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書)と同程度であり、乾癬患者では不安障害及び抑うつ障害の有病率が高いことが知られている(Br J Dermatol 1998; 139: 846-50)ことも踏まえると、本剤投与による特段の懸念は示唆されていないと考える。

また、第Ⅲ相試験併合集団において自殺既遂が 3 例認められたが、これらの被験者は不安、抑うつ等の背景を有しており、いずれの事象についても治験薬との因果関係は否定された。乾癬患者はうつ病、自殺念慮、自殺企図及び自殺既遂のリスクが高いとされている(Br J Dermatol 1998; 139: 846-50、Arch Dermatol 2010; 146: 891-5、J Eur Acad Dermatol Venereol 2017: 10.1111/jdv.14460)こと、「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019 年版)」(日皮会誌 2019; 129: 1845-64)において抗 IL-17/IL-17 受容体製剤における臨床試験で認められた自殺念慮、自殺企図等はうつ病、自殺念慮等の既往によるものであり、薬剤投与との因果関係はほぼ否定されたとされていることを踏まえると、本剤投与と自殺/自傷関連事象

a) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象

の発現に明確な関連は認められていないと考える。しかしながら、自殺/自傷関連事象は重大な転帰を辿る可能性のある事象であることから、自殺/自傷関連事象を重要な潜在的リスクと設定し、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。

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、本剤投与と精神神経系事象の発現との関連は明らかではない。しがしながら、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、また、因果関係は否定されているものの、本剤投与例において自殺企図、自殺念慮及び自殺既遂が認められていることから、添付文書において臨床試験における自殺/自傷関連事象の発現状況について注意喚起するとともに、申請者の説明のとおり当該事象を重要な潜在的リスクと設定した上で製造販売後も引き続き精神神経系事象の発現状況等を注視し、必要に応じて措置を行う必要がある。

7.R.3.6 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。

					•		
	国際共同第Ⅲ相試験(P010 試験)				海外第Ⅲ相試懸	€(P011 試験)	
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	エタネル セプト群
評価例数	295	295	146	290	299	140	290
ベースライン時	4.94 ± 1.68	4.95 ± 1.63	4.68 ± 1.55	5.00 ± 1.73	4.71 ± 1.82	4.97 ± 1.59	4.74 ± 1.62
投与 12 週時	4.55 ± 1.69	4.57 ± 1.62	4.67 ± 1.66	4.57 ± 1.71	4.51 ± 1.77	4.72 ± 1.58	3.98 ± 1.55

表 59 第Ⅲ相試験における好中球数 (×10³/µL)

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と考えるが、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ついて、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要があると考える。

以上の7.R.3.1~6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である。また、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていない。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 のシグナル伝達を抑

平均値±標準偏差

制することによる感染症、悪性腫瘍等の発現リスクは現時点では明確ではないことから、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。

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.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 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。

既承認の生物製剤との比較は、試験間比較となることから評価に限界はあるが、有効性に関して、「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019 年版)¹⁴⁾」(日皮会誌 2019; 129: 1845-64)の臨床試験成績及びリサンキズマブの臨床試験成績(平成 31 年 2 月 13 日付けスキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書)は、本剤の臨床試験(P010 試験及び P011 試験)成績と著しい違いは認められなかった。安全性についても、本剤と乾癬に対する既承認の生物製剤に明らかな違いは認められていない(J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1676-84)。以上より、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、エタネルセプトは本邦では乾癬に係る効能・効果を取得していないが、海外第Ⅲ相試験 (P011 試験) において、エタネルセプト群の被験者のうち、投与 28 週時に PASI 75 非達成であった被験者は Part 3 で本剤 200 mg の投与が実施された (7.2.2 参照) ことから、乾癬に対する既存の生物製剤から本剤への 切替え時の有効性及び安全性を検討した。エタネルセプトから本剤 200 mg への切替え後 24 週時の有効性は表 60 のとおりであり、試験開始から投与 28 週まで本剤 200 mg を投与したときの有効性と大きな差異は認められなかった。また、Part 3 における安全性の概要は表 61 のとおりであり、エタネルセプトから本剤 200 mg へ切替えた被験者とそれ以外の被験者における安全性に明確な違いは認められなかった。

表 60 エタネルセプトから本剤へ切替えた際の有効性成績 (P011 試験、FAS、NRI)

	エタネルセプト →200 mg 群	200 mg 群
	切替え後 24 週時	投与28週時
PASI 75 達成率	75.4 (92/122)	69.1 (217/314)
PGA(0/1)達成率	62.3 (76/122)	65.9 (207/314)

% (例数)

表 61 安全性の概要 (P011 試験、Part 3、安全性解析対象集団)

		,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	1011 1000 10110 1		
各投与期の	Part 1	エタネルセプト	100 mg	200 mg	プラセボ又は本剤
用法・用量	Part 2	エタネルセプト	100 mg	200 mg	本剤
用伝·用里	Part 3	200 mg	100 mg	200 mg	本剤
例数	汝	120	234	170	670
全有害事象		62 (51.7)	127 (54.3)	103 (60.6)	378 (56.4)
重篤な有害事	事象	5 (4.2)	16 (6.8)	8 (4.7)	28 (4.2)
中止に至った	上有害事象	1 (0.8)	6 (2.6)	1 (0.6)	8 (1.2)
副作用		24 (20.0)	35 (15.0)	35 (20.6)	103 (15.4)
死亡		1 (0.8)	3 (1.3)	0	3 (0.4)

例数 (%)、本剤: 100 mg 又は 200 mg

¹⁴⁾ 抗 TNFα製剤としてインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 製剤としてウステキヌマブ、抗 IL-17 製剤としてセクキヌマブ及 びイキセキズマブ、抗 IL-17 受容体 A 製剤としてブロダルマブ、抗 IL-23 p19 製剤としてグセルクマブが記載されている。

以上より、他の生物製剤から本剤への切替えにおいて、一定の有効性が期待でき、安全性についても特 段の懸念が認められていないと考える。なお、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 性に関する臨床試験成績は得られていない。

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となるものと考える。また、現時点で、他の生物製剤から本剤への切替えに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、検討例数も限られていることから、本剤と他の生物製剤の切替え使用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、製造販売後に情報収集し、得られた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。加えて、これら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。

7.R.4.2 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ことが想定される。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、本剤の臨床試験において、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認められていない。本剤と既存療法との併用に関する臨床試験成績は限られており、本剤と免疫抑制作用を有する全身療法又は光線療法との併用において、免疫抑制作用の増強による感染症や悪性腫瘍の発現リスク上昇の可能性が否定できないことから、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関する情報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か発現する可能性、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を行うことも適切である。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.5 効能・効果について

申請者は、本申請の効能・効果に関して、本剤の投与対象となる乾癬患者は「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2019 年版)」(日皮会誌 2019; 129: 1845-64)に規定される既承認の生物製剤の投

与対象患者と同様であることを踏まえ、申請効能・効果を「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に変更することとした。

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、光線療法・全身療法の対象となる尋常性乾癬患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されており、本剤を尋常性乾癬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る。7.R.4 における検討より、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と考えることから、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」と設定することは適切と判断した。

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.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の用法・用量については、以下の点を踏まえ、「通常、成人にはチルドラキズマブ(遺伝子組換え)として1回100 mg を初回及び4週後に皮下投与し、以降は12週間隔で皮下投与する。」と設定することが適切と判断した。なお、申請時用法・用量に関して、審査中に本剤100 mg 投与による効果不十分例に対する増量効果について検討した結果、本剤200 mg 投与への明確な増量効果は示されていないと判断し、申請用法・用量には含めないこととした。

- 第Ⅲ相試験(P010試験及びP011試験)では、主要評価項目である投与12週時のPASI75達成率及びPGA(0又は1)達成率について、プラセボ群と100 mg 群及び200 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た(7.2.1及び7.2.2参照)。
- 第Ⅲ相試験(P010 試験及び P011 試験)における長期投与時も含めた有効性について、両用量間で臨床的に意義のある有効性の差異は認められていない(7.R.2 参照)。
- 国内外の臨床試験において安全性上の特段の懸念は認められず、また、両用量間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(7.R.3 参照)。
- 有効性に係る曝露量-反応解析から、本剤の有効性は、体重によらず、100 mg 以上の用量で概ね 同程度となることが示唆された(6.2.4.2 参照)。

機構は、以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2、7.R.3 の項における検討、及び類薬における用法・用量の記載方法を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のように整備し、設定することが適切と判断した。

【用法及び用量】

通常、成人にはチルドラキズマブ(遺伝子組換え)として<u>、</u>1 回 100 mg を初回<u>、みび</u>4 週後に皮下投与し、以降は 12 週間隔で皮下投与する。

(申請後に変更された申請用法・用量から下線部追加、取消線部削除)

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.7 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、P010 試験に参加した被験者を対象とした特定使用成績調査及び本剤を新たに投与する尋常性乾癬患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、悪性腫瘍の発現状況等について情報収集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.3 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、長期投与時を含めて情報収集する必要がある。したがって、申請者が予定している特定使用成績調査において重篤な感染症の発現リスクも検討し、収集されたその他の安全性情報についても、考察することが適当と考える。

また、本剤の十分な知識と、乾癬の治療に精通した医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要である。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-3)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。本剤は尋常性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、重篤な感染症、悪性腫瘍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。

以上

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
PASI スコア	全身を頭部、上肢、体幹、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤及び 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、各部位における病変面積の占有割合に応 じたスコア (0:なし、1:1~9%、2:10~29%、3:30~49%、4:50~69%、5:70 ~89%、6:90~100%) 及び BSA に対する各部位の割合(頭部 10%、上肢 20%、体 幹 30%、下肢 40%)を乗じ、総和したスコア(最大値 72.0)
PASI 50、75、90、	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
100 達成率	達成した被験者の割合
PGA スコア	医師による全身の乾癬病変に対する全般的評価 すべての乾癬病変の紅斑、浸潤及び落屑をそれぞれ 0~5 点のスコアで評価し、これ ら 3 項目の平均スコア (四捨五入し整数とする) により、0:なし、1:ほとんど症状 なし、2:軽度、3:中等度、4:顕著、5:重度、と定義。
PGA (0/1) 達成率	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

審査報告(2)

令和2年5月18日

申請品目

[販売名] イルミア皮下注 100 mg シリンジ[一般名] チルドラキズマブ(遺伝子組換え)[申請者] サンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和元年7月18日

[略語等一覧] 別記のとおり。

1. 審查内容

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、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について 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、臨床的位置付け、効能・効果、 用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の 意見が出された。
- 現時点では、本剤の安全性に特段の懸念は認められていないことから、類薬と同様の安全対策を実施することで安全性は許容可能であるが、今後、使用実態下における本剤投与時の安全性情報を蓄積していくことが重要である。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議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 62に示す安全性検討事項を設定すること、表 63に示す追加の医薬品安全性監視活動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。

衣 62 医薬品リヘク官理	衣 62 医楽品リスク官理計画(条)にわける女生性快刊事項及び有効性に関する快刊事項					
安全性検討事項						
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報				
・重篤な感染症 ・重篤な過敏症	・悪性腫瘍・免疫原性・心血管系事象・好中球数減少・自殺/自傷行為に関連する事象	該当なし				
有効性に関する検討事項						
該当なし						

表 62 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

表 63 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	追加の医薬品安全性監視活動有効性に関する調査・試験	
• 市販直後調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供
•特定使用成績調査(長期、新規登録患者)		・医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の
特定使用成績調査(長期、試験継続患者)		作成と配布
• 製造販売後臨床試験 a)		・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に、P010 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 64 及び表 65 のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬患者を対象に、使用実態下における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 64 特定使用成績調査(長期、新規登録患者)計画の骨子(案)

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬患者
観察期間	52 週間(観察期間終了後、3 年間の追跡調査を実施)
予定症例数	280 例
主な調査項目	 ・安全性検討事項:悪性腫瘍、重篤な感染症 ・患者背景(体重、年齢、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等) ・尋常性乾癬に対する前治療歴 ・併用薬剤/併用療法 ・有害事象 ・有効性

表 65 特定使用成績調査(長期、試験継続患者)計画の骨子(案)

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	P010 試験から切り替えた製造販売後臨床試験を完了した尋常性乾癬患者
観察期間	52 週間(観察期間終了後、3 年間の追跡調査を実施)
予定症例数	製造販売後臨床試験より組み込み可能な症例数(60~70 例程度)
主な調査項目	 ・安全性検討事項:悪性腫瘍 ・患者背景(体重、年齢、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等) ・尋常性乾癬に対する前治療歴 ・併用薬剤/併用療法 ・有害事象 ・有効性

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、承認申請された効能・効果及び用法・ 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」

中等症から重症の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人にはチルドラキズマブ(遺伝子組換え)として、1 回 100 mg を初回、及び 4 週後に皮下投与し、以降は 12 週間隔で皮下投与する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 200 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
ADA	Anti-drug Antibodies	抗本薬抗体
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
AUC	Area under tne serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間まで の AUC
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body Surface Area	対表面積
BSE	Bovine spongiform encephalopathy	ウシ伝達性海綿状脳症
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
СНО	Chinease hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C1q	Complement component 1, q sub component	_
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EPC	End of production cell	培養終了時の細胞
FAS	Full Analysis Set	最大の解析集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc γ receptor	Fcy 受容体
γ-GT	γ-glutamyltransferase	γグルタミルトランスフェラーゼ
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IEX	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-23R	Interleukin-23 receptor	インターロイキン-23 受容体
IL-12Rβ1	Interleukin-12 receptor β-1	インターロイキン-12β-1 受容体
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
K_{D}	Dissociation constant	解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシニアン
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完法
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
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
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
OIE	L'Office International des Epizooties ^{a)}	国際獣疫事務局
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積及び重症度指数
PGA	Physician's global assessment	医師による全般評価
PSOLAR	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry	乾癬の横断評価のためのレジストリー 研究

PT	Preferred term	基本語
QxW	Once every x weeks	x 週間隔投与
RH	Relative humidity	相対湿度
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
SOC	System organ class	器官別大分類
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
t _{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
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
本薬	_	チルドラキズマブ(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)
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)
セルトリズマブ		たったはずっずっのごって中戸ラ如松さい
ペゴル		セルトリズマブ ペゴル(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)

a) 仏語