

イルミア皮下注 100mg シリンジ

## 2.5 臨床に関する概括評価

サンファーマ株式会社

## 目次

目次	2
表一覧	4
図一覧	5
略語及び定義一覧	6
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 薬理学的クラス	8
2.5.1.2 化学的及び薬剤的特性	8
2.5.1.3 適応症	9
2.5.1.4 対象疾患の背景及び既存治療の問題点	9
2.5.1.5 臨床開発計画	11
2.5.1.5.1 海外試験の結果及びそのデータの利用に関して	13
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言	18
2.5.1.6.1 規制当局によるガイダンス	18
2.5.2 生物薬剤学試験に関する概括評価	19
2.5.2.1 臨床製剤及び市販予定製剤	19
2.5.2.2 生物学的分析法	19
2.5.2.3 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	20
2.5.3.1 チルドラキズマブの薬物動態	20
2.5.3.2 用量選定の根拠	21
2.5.3.3 特別な試験	23
2.5.3.3.1 免疫原性	23
2.5.3.3.2 QT 評価	25
2.5.4 有効性の概括評価	25
2.5.4.1 解析対象集団の特性	25
2.5.4.2 有効性評価項目に関する概括評価	26
2.5.4.2.1 乾癬面積及び重症度指標（PASI）75, 90, 100	26
2.5.4.2.2 医師による総合評価	26
2.5.4.2.3 関節症性乾癬に対する有効性を評価するための ACR20/50/70（P010 試験）	27
2.5.4.2.4 評価項目の解析方法	27
2.5.4.3 臨床有効性	29
2.5.4.3.1 12 週の PASI 75, PGA, PASI 90, 及び PASI100 反応割合	31
2.5.4.3.2 28 週の PASI 75/90/100 及び PGA（0,1）反応割合	35
2.5.4.3.3 長期投与の有効性の維持	36
2.5.4.3.4 DLQI, SF-36 [Short Form（36 項目）健康調査票] 及び EQ-5D（European Quality of Life - 5 Dimensions）	41

## M2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.3.5	日本人及び全体集団の比較（P010 試験）	43
2.5.4.3.6	試験を通した有効性の結果の比較（併合データ）	47
2.5.4.4	臨床有効性の概要及び結論	55
2.5.5	安全性の概括評価	57
2.5.5.1	チルドラキズマブの曝露状況（第Ⅰ相試験～第Ⅲ相試験）	59
2.5.5.1.1	第Ⅰ相試験	59
2.5.5.1.2	第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験	59
2.5.5.2	有害事象の要約	61
2.5.5.2.1	第Ⅰ相試験	61
2.5.5.2.2	第Ⅱb相及び第Ⅲ相試験（プラセボ対照安全性併合解析）	62
2.5.5.2.3	第Ⅱb相及び第Ⅲ相試験（ベース試験期間安全性併合解析）	65
2.5.5.2.4	第Ⅲ相試験（延長試験安全性解析）	68
2.5.5.3	特定の有害事象（Tier 1）についての安全性モニタリング	73
2.5.5.3.1	第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験における Tier 1 有害事象（プラセボ対照安全性併合解析）	73
2.5.5.3.2	第Ⅱb相及び第Ⅲ相試験における Tier 1 有害事象（ベース試験期間の安全性併合解析）	74
2.5.5.4	特殊な患者集団及び状況下における安全性	75
2.5.5.4.1	内因性要因	75
2.5.5.4.2	外因性要因	76
2.5.5.4.3	薬物相互作用	76
2.5.5.4.4	妊娠及び授乳時の使用	77
2.5.5.4.5	過量投与	77
2.5.5.4.6	薬物乱用	78
2.5.5.4.7	投与中止及びリバウンド	78
2.5.5.4.8	自動車運転及び機械操作に及ぼす影響又は精神機能障害	78
2.5.5.5	投与量と有害事象との関連性	78
2.5.5.6	免疫原性が安全性に及ぼす影響	79
2.5.5.7	試験を通した安全性の比較	79
2.5.5.8	市販後データ	80
2.5.5.9	用法・用量	81
2.5.5.10	有害事象の予防、軽減及び管理方法	81
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	82
2.5.6.1	ベネフィット	82
2.5.6.2	リスク	82
2.5.6.3	ベネフィット・リスク評価	85
2.5.7	参考文献	86

## 表一覧

表 2.5.1-1	チルドラキズマブ試験の要約.....	15
表 2.5.3-1	ADA ステータス分類.....	23
表 2.5.4-1	P05495, P010, 及び P011 試験における 12 週の有効性の要約 .....	33
表 2.5.4-2	P05495, P010, 及び P011 試験における 12 週のプラセボと比較した有効性の要約.....	34
表 2.5.4-3	第 III 相試験（P010 及び P011 試験）Part 1 及び Part 2 における 12 週及び 28 週の DLQI (0,1) 割合（FAS） .....	42
表 2.5.4-4	日本人被験者における PASI 75 及び PGA (0,1) 反応割合（Week12） .....	44
表 2.5.4-5	日本人被験者における 12 週の PASI 90 反応割合（Week12） .....	44
表 2.5.4-6	日本人被験者における 12 週の PASI 100 反応割合（Part 1） .....	44
表 2.5.4-7	関節症性乾癬被験者における ACR 反応割合（Week12） .....	46
表 2.5.4-8	関節症性乾癬被験者における HAQ スコア（Week12） .....	46
表 2.5.4-9	関節症性乾癬被験者における PGAP（Part 1） .....	47
表 2.5.4-10	12 週の PASI 75 反応割合の解析 第 IIb 相試験及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール [欠測値=ノンレスポonderーとして補完（NR）] .....	48
表 2.5.4-11	12 週の PGA (0,1) 反応割合 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール [欠測値=ノンレスポonderーとして補完（NR）] .....	51
表 2.5.5-1	第 IIb 相試験及び第 III 相試験のチルドラキズマブの曝露状況 – ベース試験（ASaT 集団） .....	60
表 2.5.5-2	第 IIb 相及び第 III 相試験の有害事象の要約：プラセボ対照安全性併合解析（ASaT 集団） .....	64
表 2.5.5-3	有害事象の要約：（20 週の追跡調査期間に基づき）曝露期間で調整した第 IIb 相試験及び第 III 相試験：ベース試験期間の安全性併合解析（ASaT 集団） .....	67
表 2.5.5-4	有害事象の要約：第 III 相継続安全性解析プール（ASaT 集団） .....	72

## 図一覧

図 2.5.4-1	P05495 試験デザイン .....	29
図 2.5.4-2	P010 試験デザイン .....	30
図 2.5.4-3	P011 試験デザイン .....	31
図 2.5.4-4	Part 3 における PASI 75 反応割合の推移 (FAS) : Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者 (P010 試験) .....	38
図 2.5.4-5	Part 3 における PASI 90 反応割合の推移 (FAS) : Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者 (P010 試験) .....	38
図 2.5.4-6	Part 3 における PGA (0,1) 反応割合の推移 (FAS) : Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者 (P010 試験) .....	39
図 2.5.4-7	Part 3 における PASI 75 反応割合の推移 (FAS) : Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者 (P011 試験) .....	40
図 2.5.4-8	PASI 75 反応割合の推移 第 III 相試験 : 28 週間の実薬投与による有効性解析プール (観察されたデータのみ) .....	49
図 2.5.4-9	部分集団要因別の 12 週の PASI 75 反応割合の差 点推定及び 95%信頼区間 チルドラキズマブ 100 mg vs プラセボ 第 IIb 相及び第 III 相試験 : プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール [欠測値はノンレスポンダー (NR) として補完] .....	53
図 2.5.4-10	部分集団要因別の 12 週の PASI 75 反応割合の差 点推定及び 95%信頼区間 チルドラキズマブ 200 mg vs プラセボ 第 IIb 相及び第 III 相試験 : プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール [欠測値はノンレスポンダー (NR) として補完] .....	54

## M2.5 臨床に関する概括評価

## 略語及び定義一覧

略語/用語	定義
ACR	米国リウマチ学会
ADA	抗チルドラキズマブ抗体
AI	オートインジェクター
AML	急性骨髄性白血病
ASaT	無作為化され、治験薬が1回以上投与されたすべての患者
AUC <sub>SS</sub>	定常状態における血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	0時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
BSA	体表面積に占める病変部位の割合
CI	信頼区間
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
CYP	チトクローム P450
CV	心血管
DDI	薬物相互作用
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート
E-R	曝露 - 反応
EU	欧州
EQ-5D	European Quality of Life - 5 Dimensions
FAS	最大の解析対象集団
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR	幾何平均比
hERG	ヒト ether-à-go-go-related gene
IL	インターロイキン
IFN	インターフェロン
Ig	免疫グロブリン
iSAP	併合統計解析計画書
ISR	注射部位反応
IV	静脈内
HAQ	健康評価質問票
hsCRP	高感度 C 反応性タンパク質
mAb	モノクローナル抗体
MACE	主要心血管イベント
NMSC	非黒色腫皮膚癌

## M2.5 臨床に関する概括評価

略語/用語	定義
NAb	中和抗体
PASI	乾癬面積及び重症度指標
PASI 50	PASI スコアのベースラインから 50%以上の改善
PASI 75	PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善
PASI 90	PASI スコアのベースラインから 90%以上の改善
PASI 100	PASI スコアのベースラインから 100%の改善
PD	薬力学
PFS	プレフィルドシリンジ
PGA	医師による全般的評価
PGA(0,1)反応割合	PGA スコアの「なし」又は「ほとんど症状なし」を達成した被験者の割合
PGAP	患者による疼痛度の全般的評価
PK	薬物動態
PMDA	医薬品医療機器総合機構
POP-PK	母集団薬物動態
QOL	クオリティ・オブ・ライフ
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 補正式で補正した QT 間隔
RR	相対危険度
SC	皮下
SF-36	Short Form（36 項目）健康調査票（MOS 36-Item Short-Form Health Survey）
SOC	器官別大分類
Th1	ヘルパーT1 細胞
Th17	ヘルパーT17 細胞
TNF	腫瘍壊死因子
URTI	上気道感染
USP	米国薬局方

### 2.5.1 製品開発の根拠

乾癬は慢性炎症性の皮膚疾患であり、その症状や程度は様々である。乾癬は重大な身体的及び精神的に苦痛を伴う疾患であり、障害や心理社会的な面から患者に大きな負担をもたらす場合があり（Pathirana, 2009），クオリティ・オブ・ライフ（QOL）を著しく低下させる（Rapp, 1999, Langley, 2005, Krueger, 2001）。

生物製剤は標的に特異的に作用し、既存の免疫抑制剤に比べて優れた改善効果が期待できるが、長期投与時の効果減弱、有害事象または効果に不満を抱えることによりコンプライアンス低下の可能性についても指摘されている（Lebwohl, 2001, Armstrong, 2013a, Armstrong, 2013b）。そのため、中等症から重症の尋常性乾癬患者ではより安全かつ有効な利便性の高い新しい治療薬を求めるアンメット・メディカル・ニーズは依然と存在する（Lebwohl, 2001, Shear, 2006, Schön, 2005）。

ヘルパーT17細胞（Th17）は乾癬病変に存在する主要なエフェクター細胞であり、インターロイキン（IL）-17A及び他の前炎症性サイトカインを介して周辺のケラチノサイト及び内皮細胞の活性化及び増殖を刺激する。IL-23はTh17細胞の分化、増殖、生存に重要な役割を果たしており、2つのサブユニットで構成されるサイトカインである。1つ目のサブユニットはp40であり、IL-12及びIL-23が共有する。2つ目はp19でありIL-23に特有のサブユニットである。p40サブユニットを標的とするウステキヌマブ及びブリアキヌマブは尋常性乾癬患者に対する有効性が示されているが、最新の研究では乾癬治療における抗IL-12/23抗体の有効性はIL-12よりIL-23に対する中和作用に依存することが示唆されている。さらに、乾癬の病変部皮膚ではp35（IL-12を構成するサブユニットの一つ）ではなくp19およびp40の発現が上昇し、樹状細胞がTNF- $\alpha$ やIL-23を発現していることが明らかとなった（Guttman-Yassky, 2008, Lowes, 2005, Lee, 2004）。したがって、p19サブユニットに対する選択的な抗体を介してIL-23のみを標的とすることは、中等症から重症の尋常性乾癬の新しい治療法となり得ると考えられた。

本申請におけるすべての臨床試験は、各国の規制に準拠すると共に、医薬品の臨床試験の実施の基準を遵守し、被験者の倫理に配慮して実施した。

#### 2.5.1.1 薬理学的クラス

チルドラキズマブはIL-23p19サブユニットに特異的に結合する親和性の高い（解離定数： $K_D$  = 297 pM）ヒト化免疫グロブリンG1/kappa（IgG1/ $\kappa$ ）抗体であり、IL-23受容体へのIL-23の結合を阻害する[4.2.1.1: pd001]。

#### 2.5.1.2 化学的及び薬剤的特性

チルドラキズマブはヒトIL-23に結合するモノクローナル抗体（mAb）で、ジスルフィド結合でそれぞれを結合した同一な2本の重鎖（446個のアミノ酸）及び同一な2本の軽鎖（214個のアミノ酸）からなる。この抗体は各重鎖のFcドメイン内のAsn296で糖鎖付加を形成する。主要なグリコフォーム体は、フコシル化したアガラクト二分岐グリカン体（G0F）である。完全な抗体で観察された主要な形態の分子量は、147.0 kDaであるが、重鎖及び軽鎖での主要な形態の分子量はそれぞれ50.0 kDa及び23.5 kDaである。

本品は皮下注用の無菌製剤である。1 mL 当たりチルドラキズマブ 100 mg を含む単回投与



## M2.5 臨床に関する概括評価

用のプレフィルドシリンジに充填した注射剤であり、無色～微黄色の澄明な溶液であり、わずかに濁りを認めることがある。本品には██████の██████ヒスチジン緩衝液に 100 mg/mL のチルドラキズマブが含まれている。緩衝液は、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩水和物で調製されたもので、██████精製白糖と██████ポリソルベート 80 が含まれている。プレフィルドシリンジ中のチルドラキズマブの安定性は、安定性試験により確認されている [3.2.P.8.3 項]。

## 2.5.1.3 適応症

本申請の効能・効果（案）は以下のとおりである。

【効能又は効果（案）】：

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

## 2.5.1.4 対象疾患の背景及び既存治療の問題点

乾癬は世界の人口の 0.09～11.43%が罹患しているとされる慢性炎症性皮膚疾患である。日本人の発症割合は海外よりも低く、国内の人口の 0.44%と推定される（世界乾癬レポート, 2016）。最近の研究では、日本における乾癬患者数は約 43 万人（Kubota, 2015）と報告されている。尋常性乾癬は境界明瞭な紅斑局面、さまざまな大きさと肥厚の鱗屑を特徴として、乾癬の病型のうち 58-97%を占めると報告されている（Schaefer, 2011, Kubota, 2015）。乾癬の程度は様々であり、患者の約 25%が中等症から重症の尋常性乾癬に罹患している（Keegan, 2013）。

乾癬患者に最も多い症状は、鱗屑、そう痒、及び皮膚発赤に続いて、皮膚のつっぱり感、乾癬病変部の出血、灼熱感、及び疲労を伴う。

また、乾癬患者の 1.3～34.7%は関節症性乾癬であると報告されている。関節症性乾癬はリウマチ血清反応陰性脊椎関節障害に分類され、乾癬の大部分でみられる皮膚症状に加え、関節症状を発症する（世界乾癬レポート, 2016）。関節炎は、関節、腱鞘、腱付着部、及び軸骨格で慢性炎症として観察される。

乾癬は、手の使用、睡眠、性生活、歩行、座ること、仕事上の作業など生活のあらゆる面に影響する。日常身体活動が困難になることに加え、乾癬患者は、家族、友人、同僚との交流の難しさといった心理社会的な面への影響も報告されている。多くの患者が仕事を見つけることができず、プールなどの公共施設の利用を断られることがある。これにより乾癬患者は経済的困窮、羞恥心、不安、欲求不満、落ち込みなどの精神的苦痛を伴うことがある（Krueger, 2001）。乾癬は患者に重大な身体的かつ精神的苦痛を及ぼし、また障害や心理社会的な面から患者に大きな負担をもたらす場合がある（Pathirana, 2009）。2 型糖尿病や慢性呼吸器疾患などの他の主要な疾患と同様に乾癬は QOL に影響を及ぼしている（Rapp, 1999, Langley, 2005, Krueger, 2001）。

中等症から重症の尋常性乾癬患者は、外用療法（ビタミン D 又はステロイド製剤等）、光線療法、及び／又は全身療法（既存の治療薬及び生物製剤等）により治療される（Lebwohl, 2005, Spuls, 1997）。関節症性乾癬患者は非ステロイド系抗炎症薬、メトトレキサートなどの抗リウマチ薬、副腎皮質ステロイドによって治療される場合がある（Terui, 2015）。生物製剤は中等症から重症の尋常性乾癬患者の治療に使用され、現在、腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤であるインフリキシマブ（レミケード®添付文書, 2018）、及びアダリムマブ（ヒュミラ®添付文書, 2019）、p40（IL-12/IL-23）阻害剤であるウスティヌマブ（ステララ®皮下注添付文書, 2019、ステララ®点

滴静注添付文書, 2019), IL-17 阻害剤であるイキセキズマブ (トルツ®添付文書, 2018), セクキヌマブ (コセンティクス®添付文書, 2018), ブロダルマブ (ルミセフ®添付文書, 2017), 並びに IL-23 阻害剤であるグセルクマブ (トレムフィア®添付文書, 2018), 及びリサンキズマブ (スキリージ®添付文書, 2019) が承認されている。これらの生物製剤導入に伴い日本における治療選択肢は増加しているが、中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対して、より高い有効性、安全性及び利便性の薬剤が求められている。

乾癬に対する既存の全身療法はある程度奏功するが、やがて有効性の低下や、有害事象のため長期使用を制限される場合がある (Lebwohl, 2001)。乾癬面積及び重症度指標 (PASI) スコアのベースラインから 75%以上の改善 (PASI 75) を指標として、抗 TNF 抗体を使用する多くの患者で効果が不十分であること、あるいは治療中に効果が減弱することが知られている。さらに、TNF $\alpha$ の阻害は、感染症、うっ血性心不全、脱髄疾患、及び注射部位反応 (ISR) などの全身性の免疫抑制及び重篤な副作用を誘発する可能性が報告されている [エンブレル® 欧州 (EU) 製品概要より]。

TNF $\alpha$ 阻害により全身的に免疫を抑制するよりも、乾癬の病態に関わる特定の分子を直接標的にするほうが、中等症から重症の尋常性乾癬患者に対してより安全な治療法をもたらす可能性が示唆された (Tausend, 2014)。近年、乾癬の病態に関わることが知られる IL-12/IL-23 及び IL-17 を標的とするウステキヌマブ、イキセキズマブ、セクキヌマブ、及びブロダルマブのような生物製剤が登場したが、より利便性の高い用法・用量で最大の効果を持続することができ、安全性及び忍容性の良好な新しい薬剤が求められている。したがって、中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する有効、安全かつ利便性の高い新規治療を求めるアンメット・ニーズは依然として存在する (Shear, 2006, Schön, 2005)。

抗 IL-12/IL-23 抗体の有効性は主に IL-12 よりもむしろ IL-23 の中和に依存することが報告されている (Tonel, 2010, Papp, 2015a, Gordon, 2015)。チルドラキズマブは IL-23p19 に選択的に結合することができ、臨床試験ではチルドラキズマブを用いることで乾癬の兆候及び症状を改善することが示された。IL-23 は p19 サブユニット及び IL-12 と共通の p40 サブユニットから成るヘテロ二量体サイトカインである (Oppmann, 2000)。IL-23 は主に活性化した骨髄細胞から産生され、IL-12R $\beta$ 1 と IL-23 受容体から成るヘテロ二量体の IL-23 受容体複合体 を介してシグナル伝達を行う (Parham, 2002)。IL-23 は発見後、マウスモデル及びヒトにおける自己免疫に重要な役割を果たしているとして認識されてきた (Cua, 2003, Uhlig, 2006, Langrish, 2005, Chan, 2006)。IL-23 は T 細胞のサブセットである Th17 を分化・活性化することにより自己免疫疾患の発症に関与すると考えられている。

近年、乾癬の発症に関与する IL-23/Th17 経路が明らかになってきた。ゲノムワイド関連解析により、IL-23 (IL-23A, IL-12B) 及び IL-23 受容体をコードする遺伝子領域付近に乾癬リスク対立遺伝子が同定された (Cargill, 2007, Nair, 2009)。乾癬皮膚病変に IL-12 特有のサブユニットである p35 (IL-12p35) は過剰発現していないのに対し、IL-23 の p19 と p40 の両サブユニットが過剰発現すること示された (Lee, 2004)。Th17 細胞と産生されたサイトカインは乾癬病変に多く認められ、皮膚の炎症や肥厚を誘発している (Lowes, 2008, Nogales, 2008)。AGR129 マウスを用いた乾癬の異種移植病態モデルにおいて、抗ヒト IL-23p19 サブユニット抗体の投与が乾癬の標準治療である抗 TNF $\alpha$ 抗体と同程度に乾癬病変の進展を抑制した (Tonel, 2010)。また、抗 TNF $\alpha$ 抗体による疾患の改善が、IL-23 及び Th17 細胞由来のサイトカイン等の急速な低下と相関するこ

## M2.5 臨床に関する概括評価

とから、治療効果が IL-23/Th17 経路の不活化によってもたらされることが複数の試験により示されている（Zaba, 2007, Zaba, 2009）。以上のことから、IL-12/23 共通の p40 抗体の乾癬に対する臨床的有効性が示されている一方で（Leonardi, 2008, Papp, 2008, Kimball, 2008, Gottlieb, 2011, Strober, 2011），最近のデータでは IL-12 よりむしろ IL-23 が乾癬の病態に中心的な役割を担うことが示唆されており、このことが IL-23p19 を乾癬治療の標的分子とすることの根拠となっている。

他の生物製剤と比較して、チルドラキズマブによる IL-23 の選択的な阻害は安全性プロファイルを改善する可能性がある（Tausend, 2014）。IL-12 は抗菌作用及び細胞障害性を高めるインターフェロン（IFN） $\gamma$  産生ヘルパーT1（Th1）細胞を活性化するのに対し、IL-23 は IL-17 を産生する炎症性 Th17 細胞を活性化する。したがって IL-12/IFN  $\gamma$  経路よりむしろ IL-23/IL-17 経路のほうが、乾癬及び関節における自己炎症反応を含めた様々な炎症に直接関与すると考えられた。さらに、IL-23 は様々な腫瘍組織で発現が高まることが知られているが、その周囲の正常組織では見られない。一方、IL-12 の発現量は腫瘍組織と周辺の正常組織で同等であることが知られている。マウスを用いた研究では IL-12p35 を欠損させることで発癌物質による腫瘍化が進むのに対して、IL-23p19 及び IL-12/23p40 欠損マウスは耐性を示した（Langowski, 2006）。以上のことから、IL-12 が抗腫瘍活性を有しており、逆に IL-23 は腫瘍形成を促進する可能性が示唆されている。そのため IL-12 を選択的に阻害すると悪性腫瘍発現のリスクが増大し、病原体に対する防御機構が損なわれる可能性がある。IL-23 に対する選択的な結合及び中和は炎症反応経路の上流を阻害する一方で、IL-12 の正常な活性を阻害しないと考えられる（Koutruba, 2010）。

IL-12/23 阻害剤であるウステクヌマブ（ステラーラ®点滴静注添付文書, 2019, ステラーラ®皮下注添付文書, 2019）の作用機序を踏まえると、チルドラキズマブは乾癬の治療において有効かつ安全であると予測され、このことは臨床試験において検証された。また、すべての臨床試験でチルドラキズマブの忍容性は概ね良好であった [2.7.4 項]。

### 2.5.1.5 臨床開発計画

第 I 相試験～第 III 相試験にてチルドラキズマブを投与した約 2,100 例の被験者を対象に有効性及び安全性を評価した [2.7.3 項, 2.7.4 項]。臨床試験は 8 試験\*を実施し、その内訳は第 I 相試験が 5 試験\*、第 IIb 相試験 が 1 試験、第 III 相試験が 2 試験であり、第 III 相試験 2 試験の延長試験を除いてすべて完了した。臨床試験の要約を表 2.5.1-1 に示した。

\* [ ] 患者を対象とした試験は本申請の臨床申請データパッケージに含まないため除外。

第 I 相試験では、チルドラキズマブの安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、免疫原性（ADA 発現割合）、人種／民族差、チトクローム P450（CYP）の代謝に及ぼす影響を評価した。第 I 相試験は健康成人、及び乾癬患者を対象に実施された。第 I 相試験で評価した用法・用量は、静脈内投与が 0.1～10 mg/kg、皮下投与が 50～400 mg の範囲であった。これらの試験の詳細な説明及び結果は 2.7.2.2 項に記載する。

第 I 相試験 2 試験（P05661 及び P05776 試験）では健康成人を対象に漸増単回投与試験を実施した。チルドラキズマブ又はプラセボを単回静脈内投与（P05661 試験）又は単回皮下投与（P05776 試験）した。人種／民族差評価試験（P06306）では日本人、中国人、白人の健康成人を対象とし、チルドラキズマブを単回静脈内投与又は単回皮下投与した。

## M2.5 臨床に関する概括評価

また、第 I 相試験 2 試験（P05382 及び P009 試験）は中等症から重症の乾癬患者を対象に実施した。P05382 試験は漸増反復投与試験であり、静脈内投与（XXXXXXXXXX）により複数用量の安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び乾癬に対する効果を評価した。もう一方の P009 試験はチルドラキズマブの市販予定剤形である皮下投与用 PFS 製剤の PK を評価し、また炎症反応を介した CYP に対する影響〔薬物相互作用（DDI）〕を評価した。

後期臨床試験として表 2.5.1-1 に示すとおり、第 IIb 相 1 試験（P05495 試験）及び第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）を実施した。これらの試験では光線療法又は全身療法の対象となる慢性乾癬患者を対象として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験を実施した（P011 試験には実薬対照群も含まれた）。

第 IIb 相試験（P05495 試験）は用量設定試験であり、PASI 75 反応割合及び投与 52 週までの複数用量（5, 25, 100, 及び 200 mg）での安全性／忍容性を評価した。本試験は 3 つのパートから構成され、Part 1 では、最長 4 週間のスクリーニング／ウォッシュアウト期間後、各被験者は割り付けられたチルドラキズマブ又はプラセボを 0 及び 4 週に投与した。16 週の治療効果に応じて、各投与群に割り付けた用量を調整し、Part 2（16～52 週目）において被験者にチルドラキズマブを 12 週ごとに投与した。Part 3 では、投与終了後の各被験者を経過観察し、72 週目まで毎月 1 回評価した。

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）は 3 つのパートから構成された：

（P010 試験）

- Part 1（0～12 週）：12 週間の二重盲検プラセボ対照治療期
- Part 2（12～28 週）：16 週間の二重盲検治療期
- Part 3（28～64 週）：36 週間の二重盲検維持期

（P011 試験）

- Part 1（0～12 週まで）：12 週間の二重盲検プラセボ及び実薬（エタネルセプト）対照治療期
- Part 2（12～28 週まで）：16 週間の二重盲検治療期
- Part 3（28～52 週まで）：24 週間二重盲検維持期

P010 試験は、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群とプラセボ群との有効性及び安全性の比較、PASI 75 部分レスポnder（PASI 50 以上 PASI 75 未満）における 100 から 200 mg への増量の有効性、及び PASI 75 レスポnder（PASI 75 以上）において投与中止と再投与が、再発に対して及ぼす影響を評価できるようにデザインされた。P011 試験は、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群とプラセボ群及びエタネルセプト群とで比較した有効性及び安全性の比較、PASI 75 レスポnderにおける 200 から 100 mg への減量の影響、PASI 75 部分レスポnderにおける 100 から 200 mg への増量の有効性、及びエタネルセプトの PASI 75 を達成しなかった被験者に対してチルドラキズマブへの切り替えの影響を評価できるようにデザインされた。第 III 相試験では市販予定剤形／投与経路である皮下投与用 PFS 製剤を用いた。

第 IIb 相試験及び第 III 相臨床試験にて有効性及び安全性を包括的に評価した。治療効果に基づく用量変更、長期の有効性、治療中止後の再発、特定の被験者集団のサブグループ解析を評価できるようにデザインした。安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査、心電図、及びバイタルサインなどの安全性パラメータを評価した。安全性解析の中で、心血管イベント、感染症、悪性腫



瘍、及び薬剤関連の過敏症リスクも評価することとした。感染症、悪性腫瘍、及び薬剤関連の過敏症リスクは Tier 1 有害事象として評価した。さらに、第 IIb 相試験（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では外部機関により心血管イベントを評価した。安全性評価判定委員会の手順は、各試験の治験総括報告書（CSR）の 5.3.5.1: p003, 5.3.5.1: p010, 5.3.5.1: p011 に記載した。心血管イベントの評価項目には主要心血管イベント（MACE）（非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、又は心血管系疾患による死亡などを含む）、拡大 MACE（MACE、不安定狭心症、冠動脈血行再建、心停止からの蘇生などを含む）、並びに致死性及び非致死の血栓性／塞栓性／虚血性事象（MACE、拡大 MACE、一過性虚血発作、肺塞栓症、末梢動脈閉塞／血栓塞栓症、静脈血栓症を含む）が含まれる。第 III 相試験は外部の独立データモニタリング委員会を設置してこれらの試験の盲検期間の安全性を継続的にモニタリングし、当委員会による一貫した勧告に基づいてこれらの試験を継続した。

試験デザインの要約は 2.7.3.1.1 項に記載し、有効性に関して第 IIb 相（P05495 試験）は 2.7.3.2.1 項に、第 III 相試験 P010 試験は 2.7.3.2.2 項に、P011 試験については 2.7.3.2.3 項に示した。2.7.3.3 項には、第 IIb/III 相試験を併合した有効性データを記載した。すべての安全性解析を 2.7.4 項に示した。終了した試験の CSR を 5.3.5.1: p003, 5.3.5.1: p010, 及び 5.3.5.1: p011 に示した。

## 2.5.1.5.1 海外試験の結果及びそのデータの利用に関して

### 2.5.1.5.1.1 外因性要因の評価

臨床試験の評価項目である PASI, PGA（医師による全般的評価）、BSA（体表面積に占める病変部位の割合）、DLQI（皮膚の状態に関するアンケート）は世界共通で広く用いられている。生物製剤の使用状況は海外と比較すると承認時期によりわずかな違いがみられるが、日本と海外の医療環境は類似していると考えられている。

### 2.5.1.5.1.2 内因性要因の評価

#### 2.5.1.5.1.2.1 薬物動態

チルドラキズマブは生物製剤であり、通常の薬物代謝経路により分解されず、トランスポーターの基質とはならない。また、生物製剤は薬物代謝酵素に直接影響しないことが多く、PK に影響を及ぼす DDI の可能性は限られる。そのため、低分子治療薬とチルドラキズマブを併用しても互いの PK に影響しないと予測される。

日本人、中国人、及び白人の健康成人の間の曝露量の差を検討するために、P06306/P007 試験（Ethnic sensitivity study）を実施した [2.7.2.2.2.3 項]。日本人健康成人でのチルドラキズマブの曝露は用量依存的な線形 PK プロファイルを示した。人種／民族差の検討では、白人と比較して臨床的意義のある差や統計学的に有意な差は認められなかった [2.7.2.3.2.2 項]。母集団薬物動態（POP-PK）モデルでは、人種（アジア人 vs. 白人、その他（黒人を含む） vs. 白人）、民族性（ヒスパニック系 vs. ヒスパニック系以外）、日本人 vs. 日本人以外が重要な共変量として検出された。しかし、これらの個々の共変量の影響の大きさは臨床的同等性（Clinical Comparative Bounds）の範囲内であり、臨床的意義はないと考えた。このため、日本人と白人との間で内因性要因の差はほとんどないと考えられた。

**2.5.1.5.1.3 海外試験の結果及びそのデータを日本での承認申請に用いることの妥当性**

P010 試験における日本人集団（プラセボ群：32 例，100 mg 群：64 例，200 mg 群：62 例，合計 158 例）の 12 週の PASI 75 反応割合及び PGA スコアの「なし」又は「ほとんど症状なし」を達成した被験者の割合 [PGA (0,1) 反応割合] [2.7.3.2.2.8 項] に関して，他の国々（613 例：付録 2.7.3-6, 2.7.3-7）と同様の傾向を示した。PASI 75 反応割合及び PGA (0,1) 反応割合のチルドラキズマブ投与群とプラセボ群との差に関して，日本人集団と全体集団の比 ( $D_{\text{Japan}}/D_{\text{all}}$ ) は 0.85 を上回り，主要評価の成績は日本人集団と全体集団に一貫性があると考えられた。また，日本人集団と全体集団の有害事象プロファイルに臨床的意義のある差は認められていない [2.5.5.4.1.3 項]。

以上の外因性及び内因性要因の評価に基づき，国際共同治験（P010 及び P011 試験）の結果を有効性及び安全性を示したピボタル試験として，国内承認申請に用いることは可能と判断した。

## M2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-1 チルドラキズマブ試験の要約

評価/参考資料	試験番号	対象集団	試験デザイン	試験の目的	被験者数
	Phase 1 Trials				
参考	P05661 /P004	健康成人	単回投与，無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単施設試験	健康成人を対象とした漸増単回静脈内投与時の安全性，忍容性及び薬物動態の検討	Total = 29 0.1 mg/kg IV (N=4) 0.5 mg/kg IV (N=4) 3 mg/kg IV (N=8) 10 mg/kg IV (N=6) Placebo IV (N=7)
参考	P05776 /P005	健康成人	単回投与，無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単施設試験	健康成人を対象とした漸増単回皮下投与時の固定用量の安全性及び忍容性の検討	Total = 37 50 mg SC (N=14) 200 mg SC (N=14) Placebo SC (N=9)
評価	P06306 /P007	健康成人（白人，中国人及び日本人）	Part 1: 単施設，オープンラベル，複数コホート試験 Part 2: 単施設，オープンラベル，単コホート試験	Part 1: 皮下投与時の薬物動態における人種及び民族の影響の検討 Part 2: 日本人健康成人を対象としたチルドラキズマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の薬物動態の検討	Part 1: Total = 53 50 mg SC (N=8, Japanese) 50 mg SC (N=7, white) 50 mg SC (N=4, Chinese) 200 mg SC (N=6, Japanese) 200 mg SC (N=6, white) 200 mg SC (N=4, Chinese) 400 mg SC (N=8, Japanese) 400 mg SC (N=6, white) 400 mg SC (N=4, Chinese) Part 2: Total = 6 10 mg/kg IV (N=6, Japanese)

## M2.5 臨床に関する概括評価

評価/参考資料	試験番号	対象集団	試験デザイン	試験の目的	被験者数
参考	P05382 /P001	中等症から重症の乾癬患者	反復投与，無作為化，プラセボ対照，被験者及び評価者盲検，多施設試験	中等症から重症の乾癬患者を対象とした漸増静脈内投与時の安全性，忍容性及び PK の検討	Part 1 (Days 1, 56, and 84): Total = 25 0.1 mg/kg IV (N=3) 0.5 mg/kg IV (N=3) 3 mg/kg IV (N=7) 10 mg/kg IV (N=6) Placebo IV (N=6) Part 2 (Days 1, 28, and 56): Total = 40 3 mg/kg IV (N=15) 10 mg/kg IV (N=14) <sup>a</sup> Placebo IV (N=11) Part 3 (Days 1, 56, and 84): Total = 12 0.05 mg/kg IV (N=6) 0.1 mg/kg IV (N=3) Placebo IV (N=3)
参考	P009	中等症から重症の乾癬患者	反復投与，無作為化，固定シーケンス，2期，並行群間，オープンラベル，多施設試験	チトクローム P450 のチルドラキズマブの薬物動態に対する影響を検討する。 PFS 投与時のオートインジェクター（AI）の使用の有無によるバイオアベイラビリティに対する影響	Total = 20 200 mg SC (N=20) N=10 each for treatment by PFS and AI respectively
Phase 2b Trial					
評価	P05495 /P003	中等症から重症の乾癬患者	無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検，用量設定，多施設国際共同試験	中等症から重症の慢性乾癬を対象として，16週の PASI 75 反応割合に基づきチルドラキズマブの至適用法・用量の検討 チルドラキズマブの各用量の安全性及び忍容性を評価	Total = 355 (Japanese: N= 45) 5 mg SC (N=42. Japanese: N=5) 25 mg SC (N=92. Japanese: N=12 ) 100 mg SC (N=89. Japanese: N= 11) 200 mg SC (N=86. Japanese: N= 10 ) Placebo SC (N=46. Japanese: N= 7 ) (Part 1 dosing only)



## M2.5 臨床に関する概括評価

評価/参考資料	試験番号	対象集団	試験デザイン	試験の目的	被験者数
	Phase 3 Trials				
評価 <sup>b</sup>	P010	中等症から重症の乾癬患者	無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検，第Ⅲ相試験，及び長期安全性延長試験	中等症から重症の慢性乾癬を対象として，12週のPASI 75反応割合及びPGA反応割合に基づき，チルドラキズマブの有効性をプラセボとの比較により評価 チルドラキズマブを投与した際の12週の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討	Total = 772 (Japanese:158 ) 100 mg SC (N=309, Japanese: N=64 ) 200 mg SC (N=308, Japanese: N=62) Placebo SC (N=155, Japanese: N=32) (Part 1 dosing only)
評価 <sup>b</sup>	P011	中等症から重症の乾癬	無作為化，実薬及びプラセボ対照，並行群間，二重盲検，第Ⅲ相試験，及び長期安全性延長試験	中等症から重症の慢性乾癬を対象として，12週のPASI 75反応割合及びPGA反応割合に基づき，チルドラキズマブの有効性をプラセボとの比較により評価 チルドラキズマブを投与した際の12週の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討	Total = 1090 100 mg SC (N=307) 200 mg SC (N=314) Placebo SC (N=156) Etanercept 50 mg SC (N=313) (Part 1 dosing only)

AI = auto-injector; IV = intravenous; PASI 75 = 75% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index; PFS = prefilled syringe; PGA = Physician's Global Assessment; PK = Pharmacokinetics; SC = subcutaneous

<sup>a</sup> Four of the 15 subjects originally planned to receive 10 mg/kg were incorrectly dosed with 5 mg/kg (n=3) and placebo (n=1).

<sup>b</sup> ベース試験までを評価資料とし，それ以降の長期安全性延長試験は参考資料とする

[Source: 5.3.3.1: p004, p005], [Source: 5.3.3.2: p001], [Source: 5.3.3.3: p007], [Source: 5.3.3.4: p009], [Source: 5.3.5.1: p003, p010, p011]

## 2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言

### 2.5.1.6.1 規制当局によるガイダンス

開発戦略の重要な判断には適時規制当局から助言を得た。以下にその要約を示した。

#### 2.5.1.6.1.1 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談

- [REDACTED] 相談（[REDACTED]）

[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]）実施にあたり、[REDACTED] [REDACTED] 相談（[REDACTED]）を受けた。[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]） [REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]） [REDACTED] に関して助言を得た。

- [REDACTED] 相談（[REDACTED]）

[REDACTED]、以下について助言を得ることを目的に [REDACTED] 相談（[REDACTED]）（[REDACTED]）を受けた。相談内容は [REDACTED]（[REDACTED]） [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] についてであった。

#### PMDA の見解

[REDACTED] [REDACTED]（[REDACTED]：[REDACTED]、[REDACTED]：[REDACTED]、[REDACTED]：[REDACTED]） [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]。 [REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]） [REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]） [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]。

[REDACTED] [REDACTED]（[REDACTED]） [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]。

[REDACTED]

[REDACTED]：[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]。

[REDACTED]：[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[illegible]

### 2.5.2 生物薬剤学試験に関する概括評価

本項では、チルドラキズマブの臨床試験で使用した製剤の開発及び概要を述べる [3.2.P.2 項]。チルドラキズマブの薬物濃度、ADA、中和抗体 (NAb)、及び他の探索的薬力学的バイオマーカーなどチルドラキズマブの開発プログラムをサポートする分析法を 2.7.1 項で検討する。食事の影響並びに絶対的及び相対的バイオアベイラビリティへの影響は 2.5.2.3 項で検討する。

#### 2.5.2.1 臨床製剤及び市販予定製剤

非臨床試験（XXXXXXXXXX）及び臨床試験（XXXXXXXXXX）をとおして使用されたチルドラキズマブの剤形を 2.7.1.2.2 項に要約した。早期第 I 及び第 IIIb 相試験用製剤はバイアルに充填された XXXXXXXXXX 注射剤，第 III 相試験用及び市販用製剤はプレフィルドシリンジ（PFS）に充填された注射液剤である。非臨床及び臨床開発に使用したチルドラキズマブ製剤の剤型について，表 2.7.1-1 に示した。

### 2.5.2.2 生物学的分析法

臨床開発の各段階に応じて、各生物学的分析法を用いてチルドラキズマブの血清中濃度、ADA、及び中和能を測定した。使用した方法は、現行のガイダンス及び生物製剤の開発に一般的に用いられる方法に従ってバリデートされたものである [2.7.1.3 項]。

### 2.5.2.3 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

チルドラキズマブは、皮下投与する溶液剤形として製造される mAb である。生物製剤であることから *in vitro* 溶出試験は実施しなかった。また、食事の影響に関する試験、及び [REDACTED] と市販予定製剤との非臨床試験間及び臨床試験間の絶対的バイオアベイラビリティの比較試験は行わなかった。また、本申請では相対的バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性に特化した臨床試験は実施しなかった。臨床試験では 2 種類の異なるチルドラキズマブ製剤を使用した。第 I 相試験 (P05661, P05776, P06306, 及び P05382 試験) 及び第 IIb 相 (P05495 試験) は [REDACTED] を、第 I 相試験 (P009 試験) 及び第 III 相試験 (P010 及び P011 試験) は PFS 充填の液剤 (市販予定製剤) を用いた。

健康成人におけるチルドラキズマブのバイオアベイラビリティを検討するため、探索的解析として、P05776試験における50及び200 mgの単回皮下投与時の結果とP05661試験における0.5及び3 mg/kgの静脈内投与時の結果を比較した。用量補正した0時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC<sub>inf</sub>) に基づくバイオアベイラビリティはそれぞれ 79.8% [90%信頼区間 (CI) : 61.6~103%] 及び 72.7% (90% CI : 45.7~115%) であった [2.7.1.9.1 項, 表 2.7.1-15]。また、P06306試験において日本人健康成人を対象とし 400 mg 皮下投与及び 10 mg/kg 静脈内投与での用量補正した幾何平均 AUC<sub>inf</sub> に基づくバイオアベイラビリティは 92% であった [2.7.1.7.1

項]。

POP-PK モデルでは、[REDACTED]でのバイオアベイラビリティが市販予定製剤である PFS に充填された溶液製剤よりも吸収率に影響することなく 5%低いことが明らかになった [2.7.2.3.3.1 項]。バイオアベイラビリティに対する統計学的に有意な共変量として剤型が特定されているが、観察された共変量に基づいてシミュレーションした曝露量の幾何平均の差は臨床的同等性の範囲内 (0.7, 2.7) であり、PASI を指標とした有効性及び安全性に違いはないと推測され、この剤形の違いは、臨床的意義はないと考えられた [2.7.2.3.3.1 項]。以上のことから、[REDACTED]又は PFS で投与する場合、チルドラキズマブの PK は類似しており、[REDACTED]を用いた開発初期の試験結果を、PFS を用いた開発後期の試験にブリッジングすることが可能と考えられた。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

第 I 相試験 5 試験\*を実施し、尋常性乾癬及び関節症性乾癬におけるチルドラキズマブの安全性、忍容性、PK、PD、及び免疫原性を評価した。これらの試験の概要を表 2.5.1-1 に示した。

\*[REDACTED]患者を対象とした試験は本申請の臨床申請データパッケージに含まないため除外。

125 例の健康成人及び 97 例の中等症から重症の乾癬患者（合計 222 例）を対象に、第 I 相試験を実施した [2.7.4.1.2.1 項]。試験全体をとおして健康成人に対して 0.1～10 mg/kg のチルドラキズマブを 1 時間かけて静脈内投与、及び 50～400 mg を皮下投与した。また、75 例の乾癬患者に対してチルドラキズマブを 1 回以上投与し、20 例の乾癬患者に対してプラセボを投与した。割り付けた被験者のうち 2 例は投与前に中止した。乾癬患者には 0.05～10 mg/kg の用量で 1 時間かけて静脈内投与、又は PFS を用いて 200 mg を皮下投与した。

チルドラキズマブの PK プロファイルに関して 2,098 例の被験者を対象とした POP-PK 解析を実施し検討した。第 I 相試験（健康成人：84 例、乾癬患者：19 例）、第 IIb 相試験（乾癬患者：348 例）、及び第 III 相試験（乾癬患者：1,646 例）から 17,321 の評価可能な濃度測定値が得られた [5.3.5.3-11]。内因性及び外因性要因の影響を検討するために、POP-PK モデルの共変量解析を行った。第 III 相試験の被験者数が大規模であることを考慮すると、当該データセットにおける薬物の曝露量のばらつきは、実臨床での一般的な患者集団を反映すると考えられた。曝露 - 反応 (E-R) 関係モデル及び試験縦断的な PK-PD モデルを構築し、第 IIb 相及び第 III 相試験の 1,883 例の乾癬患者を対象とする 12 週の PASI 反応割合を用いて、内因性及び外因性要因が PASI に及ぼす影響の評価及び臨床的同等性の評価を行った [5.3.5.3-12]。

#### 2.5.3.1 チルドラキズマブの薬物動態

チルドラキズマブの PK プロファイルは、クリアランス及び分布容積に関して既知のヒト mAb で報告されている PK プロファイルと一致した (Dirks, 2010, Dostalek, 2013, Keizer, 2010)。1 コンパートメント POP-PK モデルから算出された第 IIb 相及び第 III 相試験における乾癬患者の PK 事後解析結果 (Posthoc, PK) では、幾何平均値 (%CV) の見かけのクリアランス 0.32 L/日 (38%)、見かけの分布容積 10.8 L (24%)、吸収半減期及び見かけの消失半減期がそれぞれ 1.5 日 (18%) 及び 23.4 日 (23%)、並びに吸収遅延時間が 1.2 時間であった [2.7.2.2.3 項]。皮下投与製剤では 73～80%の絶対的バイオアベイラビリティであり、また皮下投与後最大濃度に達するま

での時間が 6.2 日（46%）[2.7.2.2.3 項]であり緩徐な吸収を特徴とした。臨床用量と考えられる 100 及び 200 mg を含む 50～400 mg の皮下投与の用量範囲で、チルドラキズマブの曝露量は用量に比例して上昇した [2.7.2.3.1 項]。臨床での用法（初回及び 4 週後に投与，以降は 12 週ごとに投与）では Cmax の累積係数が 1.1 倍であり，薬物濃度は 16 週までに定常状態に達した。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 皮下投与の定常状態の曝露量に関して 2.7.2.3.1 項に記載した。チルドラキズマブの PK の変動は低～中程度である（0 時間から 12 週までの AUC 及び Cmax の幾何平均値の変動係数は 33～41%）[2.7.2.5 項]。体重に依存すると推定されるチルドラキズマブの見かけの分布容積から血管外への分布は限定的である [2.7.2.3.1 項]。血漿蛋白結合はチルドラキズマブの曝露に影響しないと考えられる。チルドラキズマブは，一般的な蛋白質分解プロセスによりアミノ酸に代謝される。通常の低分子薬で見られる代謝経路（CYP 及びグルクロン酸転移酵素など）及び腎又は肝臓からの消失経路はチルドラキズマブのクリアランスに寄与しない。

### 2.5.3.2 用量選定の根拠

本剤の用法・用量は，主に第 IIb 相試験（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の有効性・安全性の結果に基づき設定した。なお，チルドラキズマブの PK 及び有効性の関係から，速やかな効果発現と臨床効果の維持を目的として，初回投与 4 週後に投与し，その後 12 週間隔で投与することとした。本剤の推奨用量とする設定根拠については以下に記載する。

- 第 IIb 相試験（P05495 試験）では，検討した用量範囲（5～200mg）での明確な用量反応性が示された。5 及び 25 mg の用量で PASI 75 及び PGA における有効性は不十分であり，100mg の用量で最大効果に近く，200 mg の用量で最大効果を示した。一方，有害事象の発現に用量依存性はなく，いずれの用量においても 52 週まで高い忍容性が示された [2.7.3.2.1 項] [5.3.5.1: p003]。
- 第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では，主要評価項目 [12 週の PASI 75 反応割合，PGA (0,1) 反応割合]，主な副次評価項目（12 週の PASI 90/100 反応割合），及びその他の副次評価項目 [12 週の DLQI (0,1) 反応割合] にて，チルドラキズマブ 100mg 群及び 200mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。また，28 週の PASI 90/100，PGA，及び DLQI の評価項目で，200 mg 群が 100 mg 群に比べて数値的に高い有効性を示した [2.7.3.2.2 項] [2.7.3.2.3 項] [付録 2.7.3-1]。
- 効果の持続性は乾癬の治療薬の特性として重要なベネフィットの一つであり，第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では長期の有効性及び安全性を評価した。P010 試験では 28 週の PASI 75 レスポンダーにおける 64 週の PASI 75/90/100 反応割合は，200 mg 群でそれぞれ 93.9%，74.6%，40.4%，100 mg 群でそれぞれ 87.5%，58.0%，32.1%であり [表 2.7.3-34]，200mg の継続投与で高い有効性が持続する傾向を示した。P011 試験では，52 週まで 200 mg を継続した被験者の PASI 75 反応割合は 96%を下回ることにはなかったが，100 mg を継続した被験者では 36 週以降の反応割合が 93.6%へ徐々に低下した [図 2.7.3-27]。また，28 週に 200 mg から 100 mg に減量した被験者では経時的に有効性の低下がみられ，厳格な有効性評価項目である PASI 90 反応割合においては，32 週で 74.5%であったのに対し 52 週で 68.3%まで低下した。一方，200 mg を継続投与した被験者の 52 週の PASI 90 反応割合は

81.9%であり、有効性の維持が確認された [2.7.3.2.3.4.3 項]。

- QOL に対する長期での効果として、P010 試験で 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者の 52 週及び 64 週の DLQI (0,1) 反応割合は、100 mg 群で 63.7%及び 52.2%，200 mg 群で 73.3%及び 68.4%であり、200 mg 群で数値的に高いことが確認された [2.7.3.4 項]。
- POP-PK 解析で、体重が曝露量と PASI 反応割合に影響を与える統計的に有意な共変量であることが明らかになった [2.7.3.4 項]。90 kg 超の被験者に投与した場合、100 mg 群と比較して 200 mg 群では PASI 75/90/100, PGA (0,1) 反応割合がいずれも高かった [2.7.3.3.4 項]。高体重の患者ではチルドラキズマブの曝露量が減少し有効性が低下する可能性が示唆された。
- 第 IIb 相試験及び第 III 相における 12 週の PASI 反応割合の E-R モデルを用いたシミュレーションで、100 及び 200 mg の両用量で反応はプラトーに達することから至適用量は 100 mg が妥当と考えられたが [2.7.2.3.5.1 項]，最大効果は 200 mg で達することが示された。
- 第 III 相試験（P010 及び P011 試験）において、投与量と有害事象（12 週まで）との関連性を評価したところ、100 又は 200 mg の用量で安全性リスクが増すことはなかった。曝露量 - 安全性解析（すべての有害事象，感染症，高度の感染症，上気道感染，悪性腫瘍，NMSC，黒色腫皮膚癌，拡大 MACE，薬剤関連過敏症）を行いさまざまな有害事象カテゴリを評価し、これらの有害事象カテゴリのいずれも、曝露量の四分位区分で特定の安全性シグナルは検出されなかった [2.7.2.3.5.3 項]。

以上の結果から、100 及び 200 mg のいずれの用量においても尋常性乾癬に対する有効性が示され、良好な安全性プロファイルを有することが確認された。両用量間で臨床的意義のある有効性及び安全性の差異は認められなかったため、100 mg を至適臨床用量と判断した。



### 2.5.3.3 特別な試験

#### 薬物相互作用（DDI）試験

チルドラキズマブが CYP に及ぼす影響を無作為化、非盲検、2 期、固定シーケンス試験（P009 試験）にて評価した。複数の CYP のプローブ基質の PK を評価し、相互作用の影響を評価した。チルドラキズマブは CYP 代謝活性に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示された [5.3.3.4: p009]。

#### 2.5.3.3.1 免疫原性

チルドラキズマブの免疫原性を 2.7.1.4 項に記載した測定法により評価した。第 IIb 相試験及び第 III 相試験における被験者の免疫原性の成績については 2.7.2.4.1 項に詳述した。被験者の ADA の陽性判定の定義は以下の表 2.5.3-1 に一覧で示した。

表 2.5.3-1 ADA ステータス分類

Subject Status	Definition
Negative	All pre-treatment and post-dose samples were negative in the ADA assay and the drug concentration in the last post-dose sample was below the respective DTL for the ADA assay.
Inconclusive	All pre-treatment and post-dose samples were negative in the ADA assay and the drug concentration in the last post-dose sample was equal or above the respective DTL for the ADA assay.
Treatment emergent Positive (TE-POS)	Pre-treatment sample was negative and at least one post-dose sample was positive in the ADA assay (treatment-induced positive).
	Pre-treatment and post-dose samples were both positive in the ADA assay and the titer increased post-dose by $\geq 2$ -fold (treatment boosted positive).
TE-POS NAb-POS	Treatment emergent positive and positive for neutralizing antibodies
TE-POS NAb-NEG	Treatment emergent positive and negative for neutralizing antibodies
Non-treatment emergent Positive (Non-TE-POS)	Pre-treatment sample was positive and post-dose samples were negative in the ADA confirmatory assay.
	Pre-treatment and post-dose samples were positive in the ADA confirmatory assay with a $< 2$ -fold increase in titer post-dose
Non-TE-POS NAb-POS	Non-treatment emergent positive and positive for neutralizing antibodies
Non-TE-POS NAb-NEG	Non-treatment emergent positive and negative for neutralizing antibodies

乾癬患者を対象とする第 IIb 相試験及び第 III 相試験において、ADA がチルドラキズマブの PK、有効性、及び安全性に及ぼす影響を評価した。12～16 週までの ADA の併合解析結果には、チルドラキズマブ 100 mg 群（700 例）又は 200 mg 群（700 例）を含めた。第 IIb 相試験及び第 III 相試験にてチルドラキズマブ 100 mg（400 例）又は 200 mg（380 例）の用量を 52～64 週間継続投与した被験者の試験終了時の ADA の成績をまとめた。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg は予定された臨床用量であり、52～64 週間の継続投与における ADA の PK、有効性、及び安全性に及ぼす影響を適切に評価することができた。第 IIb 相試験及び第 III 相試験において「Inconclusive（不確

## M2.5 臨床に関する概括評価

定）」と評価された被験者の割合は許容された範囲内であり、ADA の成績の解釈に影響しなかった。第 IIb 相試験及び第 III 相試験において、12～16 週まで及び 52～64 週までの「不確定」の被験者割合は、100 mg 群ではそれぞれ 4.1 及び 2.0%であったのに対し、200 mg 群では 36.4 及び 6.6%であった。「TE-POS NAb-POS」に判定された被験者ではチルドラキズマブの平均血清中薬物濃度は低下したが、200 mg の用量で薬物濃度が低下した被験者は少なかった。他のカテゴリで陽性であった被験者は、陰性に判定された被験者と同じく、薬物濃度に影響を及ぼさなかった。「TE-POS NAb-POS」の発現頻度に関して、12～16 週又は 52～64 週のいずれの期間でも少なく、それぞれ 0.6 又は 3%であった [2.7.2.4.1.3 項]。

第 IIb 相試験及び第 III 相試験の Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群に割り付けられた被験者のうち、12 週時点で TE-POS に分類されるにもかかわらず PASI 75/90/100、又は PGA を達成した被験者割合は、陰性及び不確定 に分類された被験者の結果と同様であった [2.7.3.3.5 項]。

ADA 陽性又は陰性／不確定の結果は、主要評価項目又は主な副次的評価項目である 12 週及び 52 週の PASI 及び PGA の被験者の割合に影響しなかった。「TE-POS NAb-POS」に判定された被験者のみ有効性に影響を及ぼすと考えられた。注意して解釈すべきではあるが、「TE-POS NAb-POS」に判定された被験者数は、100 及び 200 mg の用量ともに少数であった（12 週までは両投与群とも 4 例、52 週まではそれぞれ 10 例及び 12 例）。他のカテゴリで陽性と判定された被験者の有効性に関して、陰性カテゴリの被験者との差は見られなかった [2.7.3.3.5 項]。第 IIb 相試験及び第 III 相試験における 12 週及び 52 週の PASI 75/90/100、及び PGA の結果に対する ADA の影響を判定カテゴリ別に示した [付録 2.7.3-46, 付録 2.7.3-51]。

陰性及び不確定に判定された被験者の間で 52 週の PASI 75 反応割合に差は認められず、陰性及び不確定に判定された被験者の PASI 75 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg の用量ではそれぞれ 91 及び 86%、200 mg ではそれぞれ 87 及び 88%であった。また、試験終了時点で不確定に判定された被験者数は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 8 例及び 25 例であり、少数であった。さらに、陰性及び不確定に判定された被験者の PASI 75 反応割合は 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であった。ただし、第 III 相試験では 28 週以降において 100 及び 200 mg の用量の再割付方法が異なることから、200 mg 投与継続群が 100 mg 投与継続群に比べて部分レスポnderの占める割合が高かった影響を考慮する必要がある。

第 IIb 相試験及び第 III 相試験の 12 週の安全性解析併合データでは、治験薬と因果関係の否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現割合について、TE-POS 及び陰性／不確定のカテゴリ別で見たところ同等であった。また、陽性に判定された被験者における免疫原性関連の有害事象の発現割合は、陰性に判定された被験者と比較して差異は認められなかった [2.7.4.2.2.6 項]。

免疫原性の評価は、2.7.2.4.1 項で要約した。



### 2.5.3.3.2 QT 評価

チルドラキズマブはモノクローナル抗体であり、分子量が大きいことによりヒト ether-à-go-go-related gene (hERG) チャンネルに結合せず QTc 間隔への影響は想定されないため、QT/QTc 試験は実施していない。また、第 I 相試験（P05661, P05776, P06306, 及び P05382 試験）の併合解析（ $\Delta$ QTcF とチルドラキズマブ曝露量の線形混合効果モデル）では、皮下及び静脈内投与による QTc 間隔への影響は認められなかった [2.7.2.4.2 項]。米国食品医薬品局との合意に基づき、第 IIb 相試験及び第 III 相試験で定期的な ECG モニタリングを実施した。QTc 間隔への影響は認められなかった [2.7.4.4.2 項, 付録 2.7.4-46]。

### 2.5.4 有効性の概括評価

本項では、中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としてチルドラキズマブ投与による有効性の成績を示した。また第 IIb 相試験 1 試験（P05495 試験）及び第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）の併合解析の結果を含めた [表 2.5.1-1]。

主要評価項目は、第 IIb 相試験（P05495 試験）では 16 週に評価する PASI 75 反応割合であり、第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では 12 週に評価する PASI 75 及び PGA 反応割合の複合主要評価項目であった。

#### 2.5.4.1 解析対象集団の特性

第 IIb 相試験及び第 III 相試験の被験者はすべて 18 歳以上で、ベースラインにおいて BSA10% 以上、PGA スコア 3 以上、PASI スコア 12 以上と定義される中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬と診断され、光線療法又は全身性療法の実施が考慮される患者を対象とした。さらに、ベースライン時に乾癬に対する生物製剤の治療歴を有する被験者を 40% 未満、関節症性乾癬と診断された被験者は 30% 未満となるように被験者の組み入れを調整した。

第 IIb 相試験及び第 III 相試験において計 2,217 例の被験者を登録した。その内訳はプラセボ群、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、エタネルセプト 50 mg 群でそれぞれ 357 例、705 例、708 例、313 例であり、そのほかチルドラキズマブ 5 mg 群又は 25 mg 群に割り付けられた。合計 2,214 例に治験薬を投与し、有効性解析に含めた。プラセボ群の 2 例（P05495 及び P010 試験各 1 例）及びチルドラキズマブ 25 mg 群の 1 例（P05495 試験）は無作為化したが治験薬は投与されなかった。

第 IIb 相及び第 III 相試験に無作為化した被験者すべての人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の要約を付録 2.7.3-10 に投与群別に示す。

人口統計学的特性は、年齢、体重、性別、及び人種について 4 投与群（プラセボ群、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、エタネルセプト 50 mg 群）間で類似していた。

プラセボ群、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、エタネルセプト群に割り付けられた被験者は、平均年齢 45.8 歳（18～82 歳）、平均体重 88.2 kg（41～222 kg）であった。すべての投与群で男性（71.4%）及び白人（81.8%）の割合が高かった。

ベースラインの疾患特性もすべての投与群間で同様であった。全体の 52.2% の被験者が罹患期間 15 年以上であり、15.9% の被験者が関節症性乾癬を合併していた。全投与群のベースラインの BSA 平均値は 30.7%（各投与群の平均値：29.6～31.6%）、及び PASI スコア中央値は 17.7（各投

与群中央値：17.6～18.4）であった。またベースラインの PGA スコアは、4 以上（顕著及び重度）が 33.7% であった。乾癬に対する過去の治療歴は、光線療法 31.6%，従来の全身療法 40.2%，生物製剤 17.5%，抗 TNF $\alpha$  抗体 8.3% であった。

第 III 相試験（2 試験）に計 1,862 例の被験者が登録された。その内訳はプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト 50 mg 群でそれぞれ 311 例，616 例，622 例，313 例であった。第 III 相試験に登録されたすべての被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を付録 2.7.3-11 に要約した。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，第 IIb 相試験及び第 III 相試験の併合した集団とおおむね同様であった。

#### 2.5.4.2 有効性評価項目に関する概括評価

##### 2.5.4.2.1 乾癬面積及び重症度指標（PASI）75，90，100

PASI は，病変面積と 4 ヶ所の身体領域（頭部，上肢，体幹，下肢）の乾癬病変の紅斑，浸潤，及び鱗屑（それぞれ 0～4 にグレード付け）のスコアに基づき定量的に評価する尺度である。得られるスコアは 0～72 の範囲で，スコアが高いほど高い重症度を示す。

PASI 75，90，及び 100 は，それぞれ PASI スコアにおけるベースラインから 75% 以上，90% 以上，及び 100% の改善を達成した被験者の割合と定義する。PASI 75 を達成した被験者をレスポnder と定義した。一方，ノンレスポnder を，第 IIb 相試験では PASI 75 を達成しなかった被験者，第 III 相試験では PASI 50 を達成しなかった被験者と定義した。PASI 50 を達成したが，PASI 75 を達成しなかった被験者を部分レスポnder と定義した。

##### 2.5.4.2.2 医師による総合評価

PGA は，所定の時点における被験者の全身の乾癬病変部の重症度を判定するために使用される。全身の病変は，浸潤，紅斑，落屑についてそれぞれの尺度に基づき評価する。3 つのスコアの合計を 3 で除して最終 PGA スコア（0～5）を算出する。各スコアは以下のとおり定義される。

- 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

### 2.5.4.2.3 関節症性乾癬に対する有効性を評価するための ACR20/50/70（P010 試験）

関節症性乾癬に対するチルドラキズマブの有効性を評価するために、ベースライン時に関節症性乾癬を有する日本人被験者に対して ACR20/50/70 により評価した。ACR の評価時点は、12、16、28、40、及び 64 週とし、ACR の評価には健康評価質問票（HAQ）及び患者による疼痛度の全般的評価（PGAP）を含めた。最初の評価時点は投与後 12 週とした。

ACR20/50/70 は圧縮・腫脹関節数のベースラインからの 20、50、又は 70%以上の改善が見られ、

- 腫脹関節数（66 関節）
- 圧痛関節数（68 関節）

かつ、以下の 5 項目のうち 3 項目以上における 20、50、又は 70%以上の改善を定義する。

- PGAP
- 患者による疾患活動性の全般評価
- 治験担当医師による疾患活動性の全般評価
- HAQ による評価
- 高感度 C-反応性タンパク質値

### 2.5.4.2.4 評価項目の解析方法

有効性解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。FAS には、治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ投与後の有効性評価を 1 回以上受けた無作為化された全ての被験者が含まれる。

第 IIb 相試験及び第 III 相試験の各試験において、主要評価項目及び主な副次的評価項目の解析に、ベースラインの体重（90 kg 以下、90 kg 超）及び乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり、なし）により被験者を層別化する Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。また、P011 試験には、層別因子として従来の全身性療法の無効（あり、なし）を含めた。第 IIb 相試験では、主要評価項目及び主な副次的評価項目の解析について、欠測データを直近の観察された値で補完する方法（last non-missing data carried forward approach）を用いた。これに対して第 III 相試験では欠測データを有する被験者はノンレスポonderとし取り扱った。統計解析の詳細は 2.7.3.1.2 項、及び個々の CSR [5.3.5.1: p003, 5.3.5.1: p010, 5.3.5.1: p011] に記載した。

P05495、P010、及び P011 各試験を併合した有効性の統計解析は併合統計解析計画書（iSAP）[5.3.5.3-16] に記載した。併合解析の目的は有効性及び安全性プロファイルを考察することである。iSAP に設定した 3 種類の有効性データプールは以下のとおりである。

#### 「第 IIb 相試験及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール」

本解析プールでは、12 週のチルドラキズマブ投与群とプラセボ投与群との有効性を比較した。この有効性解析プールには、P05495、P010、及び P011 試験の 12 週までのチルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群、及びエタネルセプト 50 mg 群（P011 試験のみ）のデータを含めた。P05495 試験では主要評価を 16 週に行っているが、当該有効性解析プールには P010 試験

及び P011 試験の主要評価の時点に合わせて、12 週のデータを用いた。3 試験のいずれも最初の 12 週間では再割付が無いため、プラセボ群と直接比較が可能であった。

「第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性解析プール」

本有効性解析プールを用いて 28 週間の実薬投与の有効性評価を検討した。このプールには P010 試験及び P011 試験のチルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、及びエタネルセプト 50 mg 群（P011 試験のみ）の 28 週までのデータを含めた。P05495 試験は再割付方法が異なるため本プールには含めていない。P010 及び P011 試験ともに、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、エタネルセプト 50 mg 群で再割付が行われなかったため、直接比較することができた。なお、プラセボ群の被験者は、12 週に再割付されたため、本有効性解析プールには含めなかった。

「第 III 相試験：部分レスポnderで増量した被験者における有効性解析プール」

本有効性解析プールは、部分レスポnderを対象に 28～52 週の増量を評価することを目的として設定した。このプールには、P010 試験及び P011 試験にて最初にチルドラキズマブ 100 mg 群に割付けられ、28 週に部分レスポnderであった被験者の 28 週～52 週のデータが含まれた。チルドラキズマブ 200 mg に増量した被験者と 100 mg を維持した被験者との比較を行った。

Miettinen-Nurminen 法を用いて、試験、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（あり、なし）で層別化して評価した。試験間で変動する可能性があるため、試験を層別化因子に含めた。これらの併合解析の詳細は iSAP に記載している。

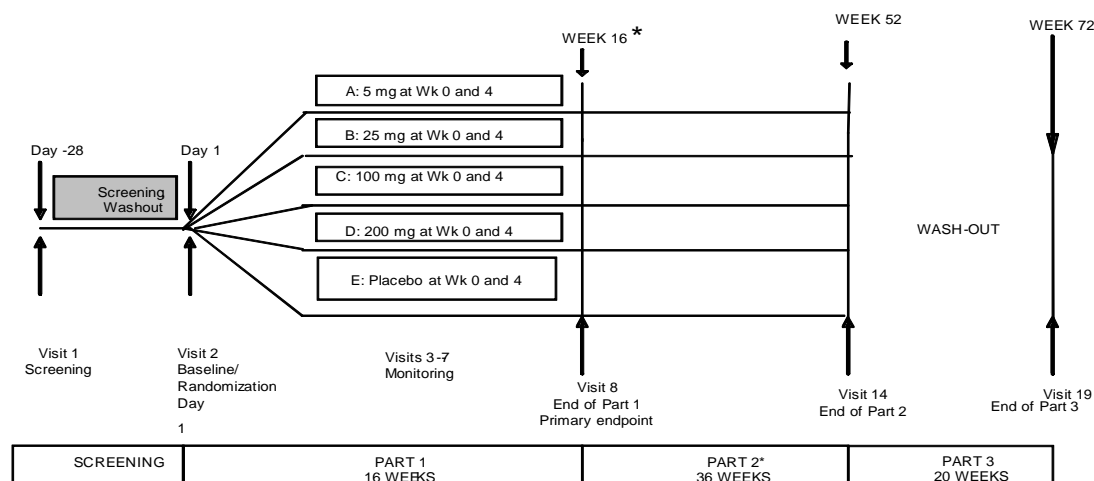
## M2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5.4.3 臨床有効性

乾癬治療におけるチルドラキズマブの有効性を評価した第 IIb 相試験（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の個々の要約を 2.7.3.2 項に示した。

第 IIb 相試験デザインの概要を以下の図 2.5.4-1 に示し、2.7.3.1.1.1 項で説明した。

図 2.5.4-1 P05495 試験デザイン



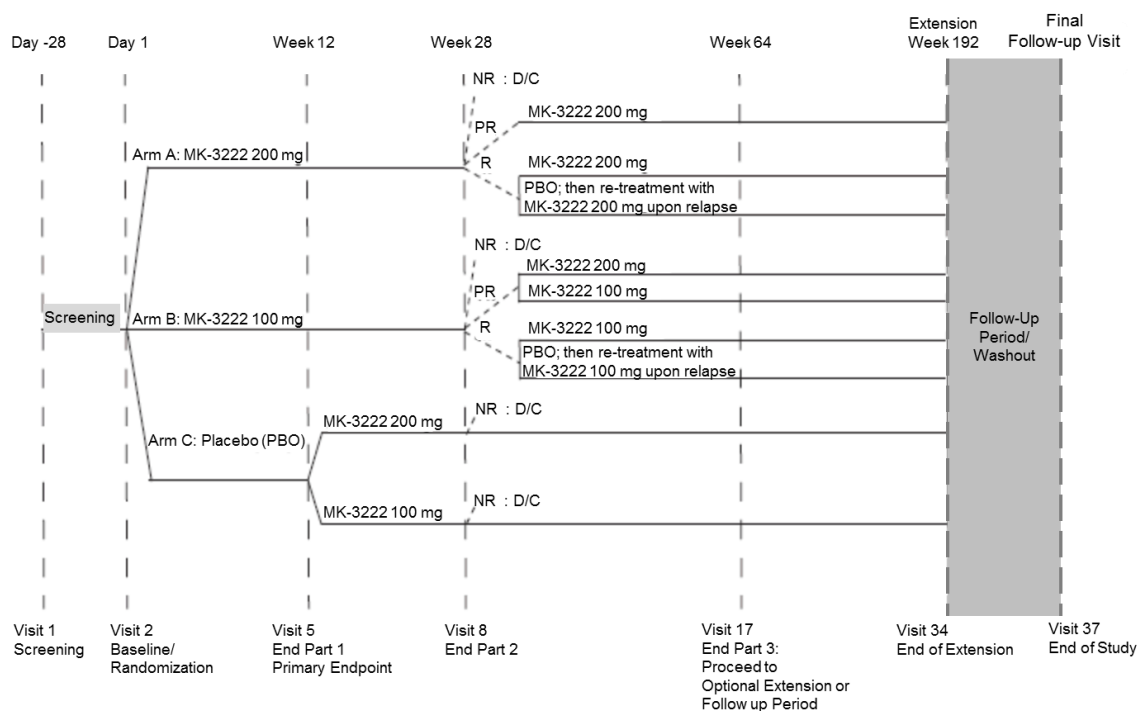
\* For Part 2, Responders continued on assigned arm or were re-randomized at Week 16. The dose for Non-responders was adjusted.

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 9.1 Figure 9-1]

第 III 相試験は 2 試験（P010 及び P011 試験）実施した。各試験のデザインを以下の図 2.5.4-2（P010 試験）と図 2.5.4-3（P011 試験）に示した。詳細は 2.7.3.1.1.3 項（P010 試験）及び 2.7.3.1.1.4 項（P011 試験）に示した。

## M2.5 臨床に関する概括評価

図 2.5.4-2 P010 試験デザイン



SCREENING/ WASHOUT	BASE STUDY TREATMENT PERIOD			LONG-TERM SAFETY EXTENSION (OPTIONAL) 4 YEARS	FOLLOW-UP PERIOD 20 WEEKS
	PART 1 12 WEEKS	PART 2 16 WEEKS	PART 3 36 WEEKS		

NR were subjects who achieved <50% improvement in PASI response from Baseline. At Week 28, NR were discontinued.

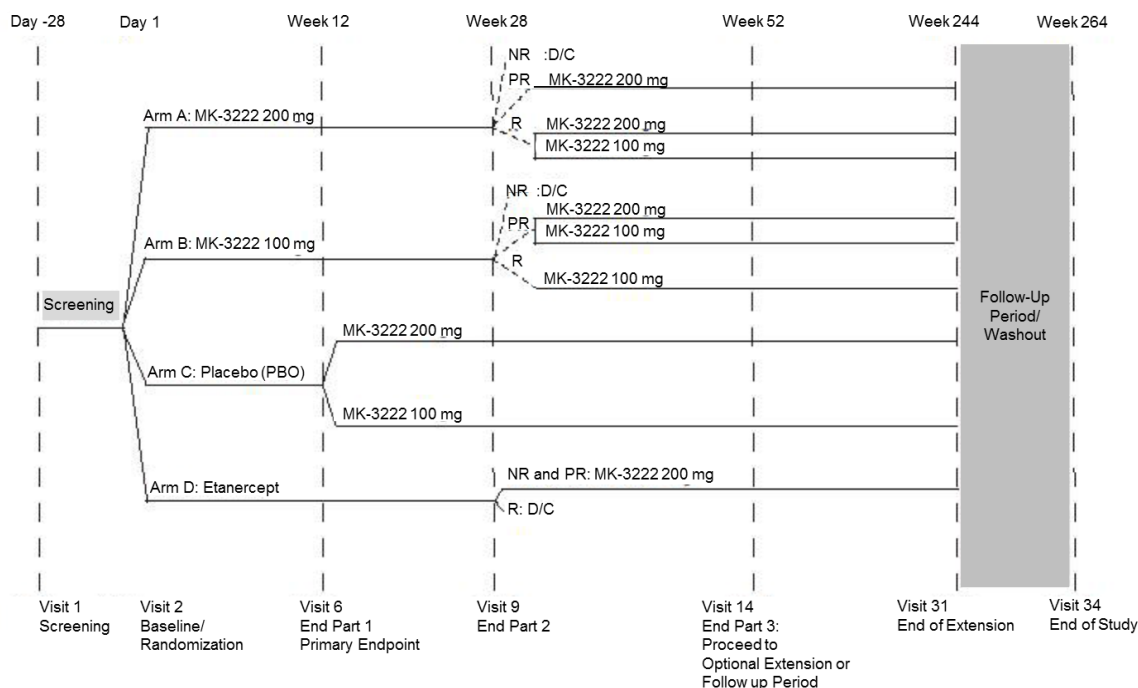
PR were subjects who achieved  $\geq 50\%$  but <75% improvement in PASI response from Baseline.

R were subjects who achieved  $\geq 75\%$  improvement in PASI response from Baseline.

D/C = discontinuation; NR = non-responders; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; PR = partial responders; R = responders.

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 9.1 Figure 9-1]

図 2.5.4-3 P011 試験デザイン



SCREENING/ WASHOUT	BASE STUDY TREATMENT PERIOD			LONG-TERM SAFETY EXTENSION (OPTIONAL) 4 YEARS	FOLLOW-UP PERIOD 20 WEEKS
	PART 1 12 WEEKS	PART 2 16 WEEKS	PART 3 24 WEEKS		

NR were subjects who achieved <50% improvement in PASI response from Baseline. At Week 28, non-responders from Arms A and B were discontinued.

PR were subjects who achieved  $\geq 50\%$  but <75% improvement in PASI response from Baseline.

R were subjects who achieved  $\geq 75\%$  improvement in PASI response from Baseline.

D/C = discontinuation; NR = non-responders; PBO = placebo; PR = partial responders; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; R = responders.

[Source: 5.3.5.1: p011: Section 9.1 Figure 9-1]

第 IIb 相試験及び第 III 相試験の有効性の詳細な比較は、併合解析を含め、2.7.3.3 項に記載した。

### 2.5.4.3.1 12 週の PASI 75, PGA, PASI 90, 及び PASI100 反応割合

12 週に PASI 75 を達成した被験者の割合（PASI 75 反応割合）は、P010 及び P011 試験の共通の主要評価項目であり、P05495 試験の副次的評価項目であった。同じく 12 週に PGA の改善を達成した被験者の割合も、P010 及び P011 試験の共通の主要評価項目であり、P05495 試験の副次的評価項目であった。12 週に PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者の割合（PASI 90 及び PASI 100 反応割合）は、P010 試験及び P011 試験では主な副次的評価項目、P05495 試験ではその他の副次的評価項目であった。

表 2.5.4-1 は、3 試験における 4 つの評価項目（PASI 75, PGA, PASI 90, 及び PASI 100）全てを要約した。全ての項目において、チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群がプラセボ群又はエタネルセプト群（P011 試験のみ）を上回った。表 2.5.4-2 に、P05495, P010, 及び P011 試験における 12 週の PASI 及び PGA の改善を達成した被験者数および割合（%），並びにチルドラキズ

マブの各用量群とプラセボ群との差（%），95%CI，及びp値を要約した。



## M2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-1 P05495, P010, 及び P011 試験における 12 週の有効性の要約

	P05495			P010			P011			
	MK-3222 100 mg N=88 n (%)	MK-3222 200 mg N=83 n (%)	Placebo N=42 n (%)	MK-3222 100 mg N=309 n (%)	MK-3222 200 mg N=308 n (%)	Placebo N=154 n (%)	MK-3222 100 mg N=307 n (%)	MK-3222 200 mg N=314 n (%)	Placebo N=156 n (%)	Etanercept 50 mg N=313 n (%)
PASI 75 <sup>a</sup>	54 (61) <sup>b</sup>	62 (72) <sup>b</sup>	2 (4) <sup>b</sup>	197 (64)	192 (62)	9 (6)	188 (61)	206 (66)	9 (6)	151 (48)
PGA of “clear” or “minimal” <sup>a</sup>	56 (64)	57 (69)	2 (5)	179 (58)	182 (59)	11 (7)	168 (55)	186 (59)	7 (5)	149 (48)
PASI 90	27 (31)	38 (46)	1 (2)	107 (35)	109 (35)	4 (3)	119 (39)	115 (37)	2 (1)	67 (21)
PASI 100	12 (14)	11 (13)	0	43 (14)	43 (14)	2 (1)	38 (12)	37 (12)	0	15 (5)

<sup>a</sup> Co-primary endpoints in P010 and P011.

<sup>b</sup> For P05495, subjects with missing PASI 75 at Week 12 were imputed based on the last non-missing post-baseline carried-forward method and no imputation was done for the missing data in PGA, PASI 90, and PASI 100. N for PASI 75 is 86, 89 and 45 for 200mg, 100mg and placebo respectively.

N = number of subjects in the full analysis set for which data was available, after imputation when applicable.

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-11, 11-15, 11-16 and 11-20], [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-1, 11-2, 11-5 and 11-6], [Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-1, 11-2, 11-5 and 11-11]

## M2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-2 P05495, P010, 及び P011 試験における 12 週のプラセボと比較した有効性の要約

	Responders			% Treatment Difference	
	MK-3222 200 mg n (%)	MK-3222 100 mg n (%)	Placebo n (%)	MK-3222 200 mg – Placebo (95% CI), p-value	MK-3222 100 mg – Placebo 95% CI, p-value
P05495					
PASI 75	62 (72.09) <sup>a</sup>	54 (60.67) <sup>a</sup>	2 (4.44) <sup>a</sup>	67.65 (56.42, 78.88), <0.001	56.23 (44.43, 68.03), <0.001
PGA of “clear” or “minimal”	57 (68.67)	56 (63.64)	2 (4.76)	63.91 (52.04, 75.79), <0.001	58.87 (46.94, 70.81), <0.001
P010					
PASI 75 <sup>b</sup>	192 (62.3)	197 (63.8)	9 (5.8)	56.6 (49.6, 62.8), <0.001	58.0 (51.0, 64.1), <0.001
PGA of “clear” or “minimal” <sup>b</sup>	182 (59.1)	179 (57.9)	11 (7.1)	52.1 (44.8, 58.5), <0.001	50.9 (43.6, 57.4), <0.001
P011					
PASI 75 <sup>b</sup>	206 (65.6)	188 (61.2)	9 (5.8)	59.8 (52.9, 65.9), <0.001	55.5 (48.3, 61.8), <0.001
PGA of “clear” or “minimal” <sup>b</sup>	186 (59.2)	168 (54.7)	7 (4.5)	54.7 (47.9, 60.8), <0.001	50.2 (43.2, 56.5), <0.001

<sup>a</sup> For P05495, subjects with missing PASI 75 at Week 12 were imputed based on the last non-missing post-baseline carried-forward method and no imputation was done for the missing data in PGA

<sup>b</sup> Co-primary endpoints in P010 and P011.

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-11 and 11-20], [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-1 and 11-2], [Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-1 and 11-2]

すべての試験における 12 週の PASI 75 及び PGA (0,1) 反応割合は、プラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群で有意に高かった ( $p<0.001$ ) [表 2.5.4-2]。

P05495 試験において 12 週の PASI 90 反応割合は、プラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群で有意に高かった ( $p<0.001$ ) [表 2.7.3-6, 5.3.5.1: p003: Table 11-15]。

P010 及び P05495 試験において 12 週の PASI 100 反応割合はプラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群で有意に高かった (P010 試験:  $p<0.001$  [表 2.7.3-17]; P05495 試験: 100 mg 群  $p=0.014$ , 200 mg 群  $p=0.015$  [5.3.5.1: p003: Table 11-16])。P011 試験において 12 週の PASI 100 反応割合はプラセボ群と比べて 200 mg 群で有意に高く ( $p<0.001$ ) , 100 mg 群では数値的に高かった [表 2.7.3-31]。

P011 試験のエタネルセプト群の結果は表 2.5.4-1 に示した。

#### 2.5.4.3.2 28 週の PASI 75/90/100 及び PGA (0,1) 反応割合

第 III 相試験の P010 及び P011 試験において、PASI 75/90/100 反応割合、及び PGA スコアの推移を評価した。PASI 75 反応割合は 28 週まで持続的に上昇した。

##### P010 試験 [2.7.3.2.2.4.1 項, 2.7.3.2.2.4.3 項]

28 週の PASI 75 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 80.4%, 81.9% に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 群及び 200 mg 群に再割付された被験者ではそれぞれ 77.1%, 86.2% に達した。

28 週の PASI 90 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 58.6%, 52.3% に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 群又は 200 mg 群に再割付された被験者ではそれぞれ 51.6%, 59% に達した。

28 週 PASI 100 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 23.5%, 31.6% に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 群又は 200 mg 群に再割付された被験者ではそれぞれ 31.4%, 26.2% に達した。

28 週の PGA (0,1) 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 66.0%, 69.1% に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 又は 200 mg に再割付けされた被験者ではそれぞれ 75.7%, 70.8% に達した。

##### P011 試験 [2.7.3.2.3.4.1 項, 2.7.3.2.3.3.3 項, 2.7.3.2.3.4.5 項]

28 週の PASI 75 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群, エタネルセプト群でそれぞれ 74.5, 74.1, 56.0% に達し, 12 週にプラセボ群から 100 mg 又は 200 mg に再割付けされた被験者ではそれぞれ 57.6, 73.5% に達した。

28 週の PASI 90 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群, エタネルセプト群でそれぞれ 55.5, 57.7, 30.7% に達し, 12 週にプラセボ群から 100 mg 又は 200 mg に再割付けされた被験者ではそれぞれ 39.4, 48.5% に達した。

28 週の PASI 100 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群, エタネルセプト群でそれぞれ 22.8, 27.0, 11.2% に達し, 12 週にプラセボ群から 100 mg 又は 200 mg に再割付けされた被験者はそれぞれ 13.6, 19.1% に達した。

28 週の PGA (0,1) 反応割合は 100 mg 群, 200 mg 群, エタネルセプト群でそれぞれ 64.6, 69.2,

45.3%に達し、12週にプラセボ群から100 mg又は200 mgに再割付けされた被験者では50.0%、67.6%に達した。また、エタネルセプト群及び200 mg群のPGA（0,1）反応割合を比較すると、200 mg群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

### 2.5.4.3.3 長期投与の有効性の維持

#### 2.5.4.3.3.1 P05495 試験

P05495試験における40週及び52週のPASI 75反応割合を16週のPASI 75の奏効ステータス別に5.3.5.1: p003: Table 11-25に記載した。16週のPASI 75レスポnderでチルドラキズマブ100又は200 mgの用量を継続した被験者の52週のPASI 75反応割合は96%以上を示した。

16週のPASI 75レスポnderでチルドラキズマブ200から100 mgに減量した被験者では、PASI 75反応割合が20週の96.88%から52週の89.66%に低下した[表 2.7.3-10]。100から25 mgに減量した被験者では、PASI 75反応割合が20週の93.33%から52週の74.07%に低下し、25 mgの用量が至適用量ではないと判断された[表 2.7.3-10]。

16週のPASI 75レスポnderでチルドラキズマブ100又は200 mgの用量を維持した被験者、及び200から100 mgに減量した被験者では、52週のPGA（0,1）反応割合は81%を上回ったのに対し、100から25 mgに減量した被験者の52週のPGA（0,1）反応割合は57%であった[5.3.5.1: p003: Table 11-26]。

16週のPASI 75レスポnderでチルドラキズマブ100又は200 mgの用量を維持した被験者、及び200から100 mgに減量した被験者では、52週でPASI 90反応割合が72%を上回ったのに対し、100から25 mgに減量した被験者の52週のPASI 90反応割合は43%であった[5.3.5.1: p003: Table 11-28]。

16週のPASI 75レスポnderでチルドラキズマブ100又は200 mgの用量を維持した被験者の52週でのPASI 100反応割合は41%を上回った。しかし、200から100 mgに減量した被験者、又は100から25 mgに減量した被験者は、52週のPASI 100反応割合はそれぞれ22%、17%であった[5.3.5.1: p003: Table 11-29]。

16週のノンレスポnderでチルドラキズマブ100から200 mgに増量した被験者のPASI 75反応割合が経時的に上昇する傾向が見られた。一方、200 mgの用量を維持した被験者にはPASI 75反応割合の経時的な上昇はみられなかった[5.3.5.1: p003: Table 11-30, 5.3.5.1: p003: Figure 11-6]。

#### 2.5.4.3.3.2 P010 試験

試験開始時にチルドラキズマブ100 mg群又は200 mg群に割り付けられ、28週のPASI 75レスポnderの32～64週のPASI 75/90/100反応割合を5.3.5.1: p010: Table 11-10に要約し、PASI 75反応割合の推移を図 2.5.4-4に示した。

28週のPASI 75レスポnderでチルドラキズマブ100又は200 mgの用量を維持した被験者の64週のPASI 75反応割合は、87.5%、93.9%であった。図 2.5.4-4に示すように、200 mgの用量を継続した被験者では最も顕著な改善を示した。

この用量反応は、PASI 90やPASI 100のさらに厳しい有効性評価でも同様の結果であった。その中でチルドラキズマブ200 mgを継続した被験者の64週のPASI 90/100反応割合は74.6%、40.4%であり、これに対し100 mgを継続した被験者では58%、32.1%であった[5.3.5.1: p010: Table

## M2.5 臨床に関する概括評価

11-10]。チルドラキズマブ 200 mg 群の 64 週の高い PASI 反応割合（100 mg と比較した PASI 90 における差は最大 16.6%）は臨床的に重要であると考えられる [図 2.5.4-5]。

試験開始時にプラセボ群に割り付けられた後、28 週でチルドラキズマブ投与群に再割付けされた被験者の 64 週の PASI 75/90/100 反応割合は 100 mg 群でそれぞれ 84.6%，64.6%，43.1%，200 mg 群でそれぞれ 94.9%，72.9%，33.9%であった [5.3.5.1: p010: Table 11-12]。

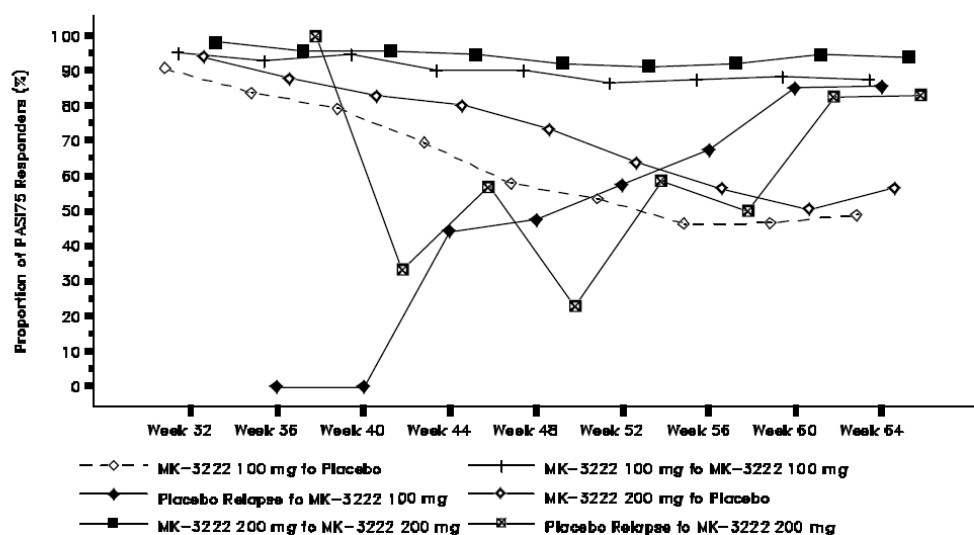
チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群の 28 週の PASI 75 レスポンダーで、28 週にプラセボ群に再割付けされ、再発（最大 PASI 反応の 50%低下）しなかった被験者の PASI 75/90/100 反応割合は 64 週まで低下した。再発しなかった 100 mg 群の被験者（46.6%）については、32，40，52，及び 64 週の PASI 75 反応割合がそれぞれ 90.8，70.4，53.7，及び 49.0%，200 mg 群の被験者（52.3%）ではそれぞれ 94.1，83.0，63.9，及び 56.7%であり、再発割合は 200 mg 群において低かった [図 2.5.4-4，5.3.5.1: p010: Table 11-10]。

試験開始時にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者のうち、それぞれ 114 例，119 例が 28 週でプラセボに再割付けされた。これらの被験者のうち 100 mg 群で 54.4%，200 mg 群で 48.7%が 32～64 週の間に再発した。再発した被験者は試験開始時に割付けられたときと同じ用量 100 mg [35/114 例（30.7%）] 及び 200 mg [30/119 例（25.2%）] で再投与した。これらの再投与した被験者の 64 週の PASI 75 反応割合は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 30/35 例（85.7%），25/30 例（83.3%）であった [図 2.5.4-4，5.3.5.1: p010: Table 11-10]。各投与群で再投与した被験者数は合計 65 例と少なかったが、再発後のチルドラキズマブの有効性は示された。

28 週にプラセボに再割付けされた PASI 75 レスポンダーのうち、チルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群のいずれの被験者にも、疾患のリバウンド [ベースラインからの乾癬の悪化（PASI >125%）又は投与中止から 2 ヶ月以内の新たな膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，炎症性の悪化の発現として定義] は認められなかった [5.3.5.1: p010: Table 11-31]。

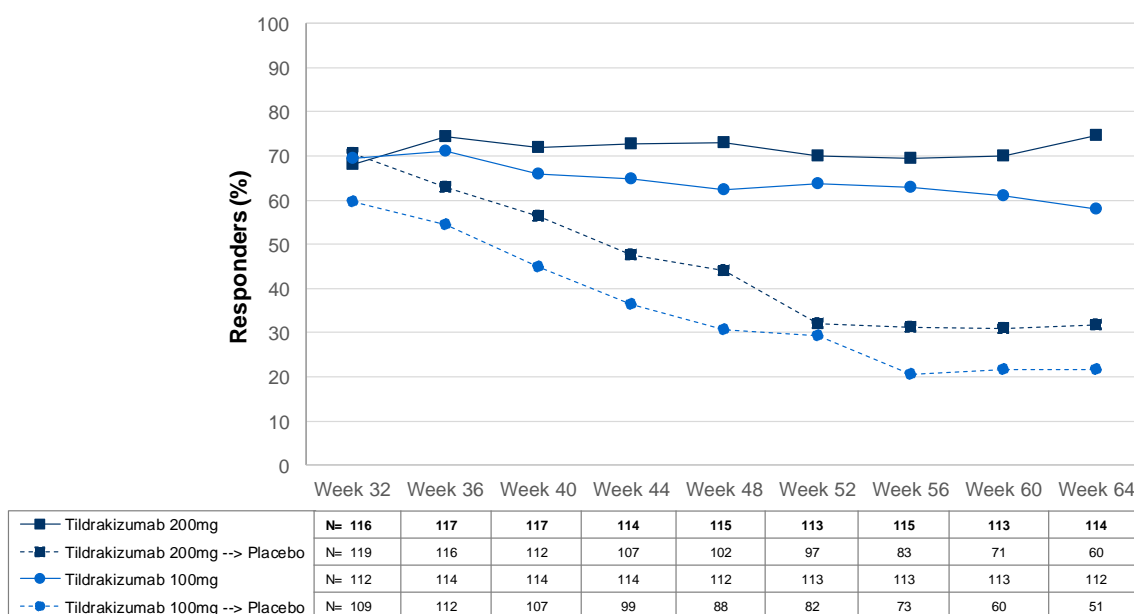
**図 2.5.4-4** Part 3 における PASI 75 反応割合の推移（FAS）：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（P010 試験）

PASI75 Response Over Time: Part 3  
(Full Analysis Set)  
Subjects Randomized to MK-3222 100 mg or MK-3222 200 mg in Part 1 Who Were PASI75 Responders at Week 28



No imputation of missing data; [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 11-7]

**図 2.5.4-5** Part 3 における PASI 90 反応割合の推移（FAS）：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（P010 試験）



No imputation of missing data ; [Source: 5.3.5.1: p010: Section 11.3.1.3.1.Table 11-10]

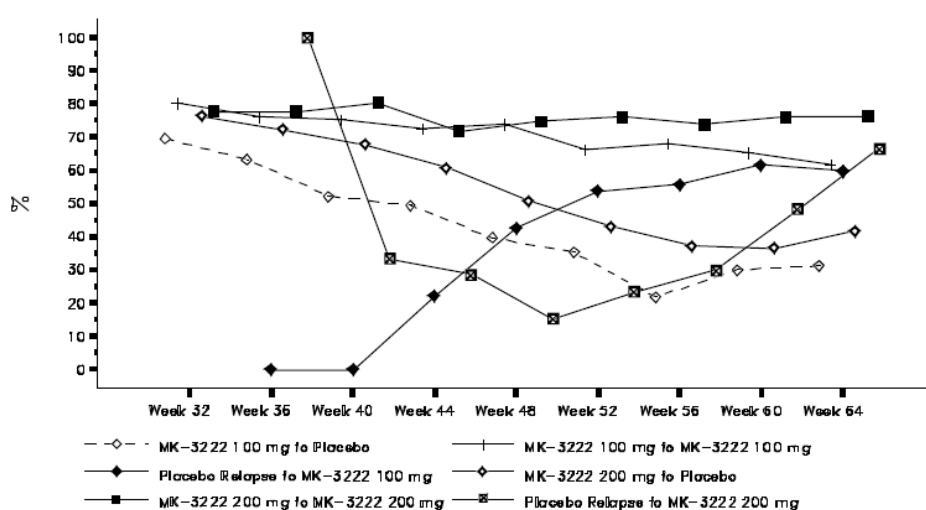
## M2.5 臨床に関する概括評価

試験開始時にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ、28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者の 32～64 週の PGA (0,1) 反応割合を 5.3.5.1: p010: Table 11-17 に要約した。100 又は 200 mg の用量を継続した被験者の PGA (0,1) 反応割合は 64 週でそれぞれ 61.6, 76.3% であった [図 2.5.4-6]。PGA (0,1) 反応割合は PASI 反応割合の結果と一致して 100 mg 群に比べて 200 mg 群で数値的に高かった（最大 14.8% 差）。

チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群からプラセボ群に再度割り付けられ、再発しなかった被験者において PGA (0,1) 反応割合は 64 週にそれぞれ 32.0, 41.7% に低下した。この結果は PASI 75 反応割合の結果と類似していた。

**図 2.5.4-6 Part 3 における PGA (0,1) 反応割合の推移 (FAS) : Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者 (P010 試験)**

Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Part 3  
(Full Analysis Set)  
Subjects Randomized to MK-3222 100 mg or MK-3222 200 mg in Part 1 Who Were PASI75 Responders at Week 28



Includes subjects who received at least 12 weeks of re-initiated tildrakizumab (MK-3222) treatment following relapse.

No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 14.2.1-13]

プラセボに再割付けされた後に再発し、チルドラキズマブ 100mg 又は 200 mg を再投与した被験者の PGA (0,1) 反応割合はそれぞれ 60.0, 66.7% に上昇した [図 2.5.4-6]。

## 2.5.4.3.3 P011 試験

試験開始時にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ、28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者を対象に、28～52 週の PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 11-13 に示した [図 2.5.4-7]。

28 週の PASI 75 レスポンダーでチルドラキズマブ 100 又は 200 mg の用量を維持した被験者の



## M2.5 臨床に関する概括評価

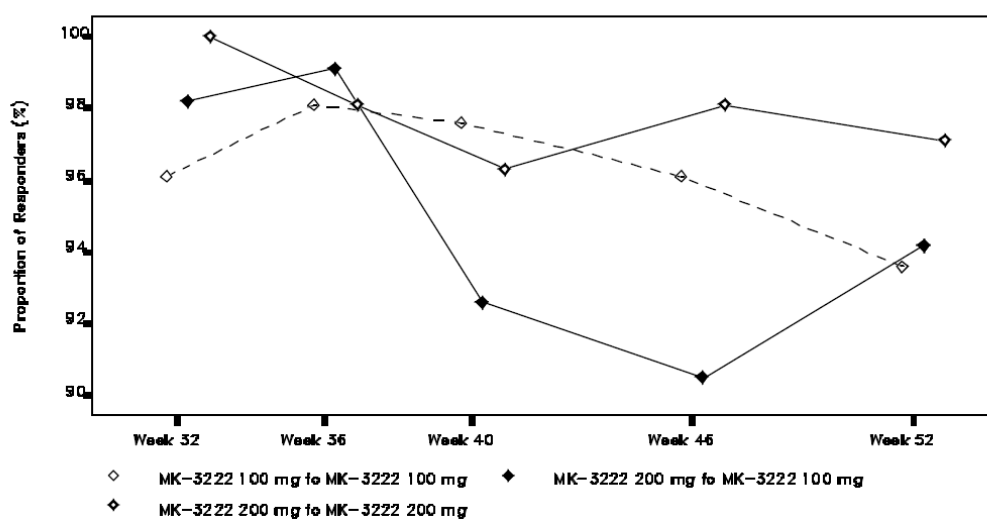
52 週の PASI 75 反応割合はそれぞれ 93.6, 97.1%, PASI 90 反応割合はそれぞれ 78.4, 81.9%, PASI 100 反応割合はそれぞれ 35.3 及び 46.7%であった。32～52 週までの PASI 75/90/100 反応割合は 100 mg 群よりも 200 mg 群の数値的に高かった [5.3.5.1: p011: Table 11-19]。

試験開始時にプラセボ群に割り付けられ、28 週にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に再割り付けされた被験者の 52 週の PASI 75/90/100 反応割合は、100 mg 群でそれぞれ 85.7, 47.6, 23.8%, 200 mg 群でそれぞれ 92.4, 63.6, 39.4%であり、試験開始時から同用量を継続投与している被験者の反応割合と類似していた [5.3.5.1: p011: Table 14.2-30]。

28 週の PASI 75 レスポンダーで、28 週に再割付けされチルドラキズマブ 200 mg から 100 mg に減量した被験者の 52 週の PASI 75/90/100 反応割合は、それぞれ 94.2, 68.3, 37.5%であった [5.3.5.1: p011: Table 11-19]。この結果は 200 mg の用量を維持した被験者の結果と差異が見られた。

**図 2.5.4-7 Part 3 における PASI 75 反応割合の推移（FAS）：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に無作為化され 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（P011 試験）**

Proportion of Subjects With PASI75 Response Over Time: Part 3  
(Full Analysis Set)  
Subjects Randomized to MK-3222 100 mg or MK-3222 200 mg in Part 1 Who Were PASI75  
Responders at Week 28



No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Section 11.3.2.2.1 Figure 11-5]

試験開始時にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ、28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者の 28～52 週の PGA (0,1) 反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 11-24 に示した。

28 週の PASI 75 レスポンダーでチルドラキズマブ 200 mg の用量を維持した被験者の PGA (0,1) 反応割合は、52 週まではほぼ変化はなかった。28 週の PASI 75 レスポンダーで 100 mg の用量を維持した被験者では、46 週以降の反応割合にわずかな低下が認められた。

28 週の PASI 75 レスポンダーで 28 週に再割付けされチルドラキズマブ 200 から 100 mg に減量



した被験者の 52 週の PGA (0,1) 反応割合は 77.7%であった。

#### 2.5.4.3.3.4 エタネルセプトに対するノンレスポnderの有効性

P011 試験では、28 週にエタネルセプト群のノンレスポnder全てに対してチルドラキズマブ 200 mg に切り替え、32 週、36 週、及び 48 週に投与した。

32 週の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 19.0, 0.9, 0%であったが、52 週にはそれぞれ 81.4, 41.6, 15.9%に上昇した [表 2.7.3-32]。PGA (0,1) 反応割合も、32 週の 16.5%から 52 週の 68.5%に上昇した [5.3.5.1: p011: Table 14.2-39]。

#### 2.5.4.3.4 DLQI, SF-36 [Short Form (36 項目) 健康調査票] 及び EQ-5D (European Quality of Life - 5 Dimensions)

P010 及び P011 試験の 12 週の DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合 [DLQI (0,1) 割合] は、プラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で高く、P011 試験ではエタネルセプト群と比較して 100 及び 200 mg 群で高かった。さらに、両試験にて 12 及び 28 週の DLQI (0,1) 割合は、100 mg 群と比較して 200 mg 群で数値的に高かった。P011 試験の DLQI (0,1) 割合は、エタネルセプト群と比較して 100 mg 群、200 mg 群、及びプラセボ群から 200 mg に切り替えた群で高かった [表 2.5.4-3]。

## M2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-3 第 III 相試験（P010 及び P011 試験）Part 1 及び Part 2 における 12 週及び 28 週の DLQI（0,1）割合（FAS）

	P010					P011				
Treatment	N	DLQI Score of 0 or 1 n (%)	DLQI Score of 1 n (%)	DLQI Score of 0 n (%)		N	DLQI Score of 0 or 1 n (%)	DLQI Score of 1 n (%)	DLQI Score of 0 n (%)	
Week 12										
Placebo	150	8 (5.3)	5 (3.3)	3 (2.0)		150	12 (8.0)	6 (4.0)	6 (4.0)	
100 mg	304	126 (41.4)	63 (20.7)	63 (20.7)		296	119 (40.2)	46 (15.5)	73 (24.7)	
200 mg	299	132 (44.1)	60 (20.1)	72 (24.1)		306	145 (47.4)	45 (14.7)	100 (32.7)	
Etanercept	NA					304	108 (35.5)	52 (17.1)	56 (18.4)	
Week 28										
Placebo to 100 mg	71	37 (52.1)	13 (18.3)	24 (33.8)		68	26 (38.2)	8 (11.8)	18 (26.5)	
Placebo to 200 mg	68	38 (55.9)	17 (25.0)	21 (30.9)		69	39 (56.5)	15 (21.7)	24 (34.8)	
100 mg	290	152 (52.4)	61 (21.0)	91 (31.4)		290	157 (54.1)	55 (19.0)	102 (35.2)	
200 mg	289	164 (56.7)	56 (19.4)	108 (37.4)		297	193 (65.0)	62 (20.9)	131 (44.1)	
Etanercept	NA					282	111 (39.4)	41 (14.5)	70 (24.8)	

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in study part and with valid value at the time point for endpoint.

n = the number of responders at the visit.

NA = not applicable. P010 trial did not include etanercept treatment.

DLQI = Dermatology Life Quality Index.

No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 11.3.3.2.1 Table 11-22], [Source: 5.3.5.1: p011: Section 14.2 Table 14.2-40]

P010 試験において、28 週の PASI 75 レスポンダーで同じ用量で維持した被験者の 52 週の DLQI (0,1) 割合はチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 63.7, 73.3%であった [図 2.7.3-22]。52 週の DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は、100 及び 200 mg 群でそれぞれ 82.3, 88.8%であった [2.7.3.2.2.5.1 項]。

P011 試験において、28 週の PASI 75 レスポンダーで同じ用量で維持した被験者の 52 週の DLQI (0,1) 割合はチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 68.8, 72.4%であった [図 2.7.3-37]。52 週の DLQI スコア 5 未満の被験者の割合はすべての群で高いスコアを維持した。100 mg 群と比較すると 200 mg 群では数値的に高い反応割合を示した（100 mg 群：86.8%，200 mg 群：91.4%） [2.7.3.2.3.5.1.2 項]。

SF-36 及び EQ-5D 質問票の一部である精神的健康スコアに関する評価を行った。12 週における SF-36 の精神的健康スコアはプラセボ群と比べてチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群で改善した。数値的に最も高い改善は 200 mg 群でみられた。28 週の PASI 75 レスポンダーで同用量を継続した被験者では、100 mg 群と比較して 200 mg 群で反応割合は高く 64 週まで継続した [表 2.7.3-19]。

EQ-5D スコアの推移は一貫しており、群間で明らかな差は認められなかったが、不安/抑鬱に関するスコアは、チルドラキズマブの投与により改善が示された [表 2.7.3-22, 表 2.7.3-24]。

#### 2.5.4.3.5 日本人及び全体集団の比較（P010 試験）

##### 2.5.4.3.5.1 PASI 75 及び PGA (0,1) 反応割合の日本人及び全体集団の比較

P010 試験では計 158 例の日本人被験者を登録した。プラセボ群、チルドラキズマブ 100 mg 群、及び 200 mg 群における 12 週の PASI 75 反応割合は、それぞれ 2/32 例（6.3%）、35/64 例（54.7%）、及び 34/62 例（54.8%）であり、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ ） [2.7.3.2.2.8.1.1 項]。

日本人集団と全体集団の類似性を  $D_{\text{Japan}}/D_{\text{all}}$  で算出し、チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.857, 0.855 であった [表 2.5.4-4]。

プラセボ群、チルドラキズマブ 100 mg 群、及び 200 mg 群における 12 週の PGA (0,1) 反応割合はそれぞれ 3/32 例（9.4%）、35/64 例（54.7%）、35/62 例（56.5%）であった。プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。日本人集団と全体集団の類似性（ $D_{\text{Japan}}/D_{\text{all}}$ ）は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.912 及び 0.904 であった。

表 2.5.4-4 日本人被験者における PASI 75 及び PGA (0,1) 反応割合 (Week12)

	Placebo n=32	100 mg n=64	200 mg n=62
<b>PASI 75 Responder at Week 12 (n, %)</b>	2 (6.3)	35 (54.7)	34 (54.8)
Difference from placebo (95% CI)	—	49.7 (31.8, 63.2)	48.4 (30.4, 62.0)
Nominal p-value	—	<0.001	<0.001
D <sub>Japan</sub> /D <sub>all</sub> *	—	0.857	0.855
<b>PGA Responder at Week 12 (n, %)</b>	3 (9.4)	35 (54.7)	35 (56.5)
Difference from placebo (95% CI)	—	46.4 (27.7, 60.8)	47.1 (28.1, 61.2)
Nominal p-value	—	<0.001	<0.001
D <sub>Japan</sub> /D <sub>all</sub>	—	0.912	0.904

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.2 Table 14.2.2-1 and 14.2.2-7]

## 2.5.4.3.5.2 PASI 90 反応割合の日本人集団及び全体集団の比較

プラセボ群, チルドラキズマブ 100 mg 群, 及び 200 mg 群における 12 週の PASI 90 反応割合はそれぞれ 3.1, 26.6, 35.5%であった。プラセボ群と比較して, 100 mg 群及び 200 mg 群の有意確率は  $p=0.005$  及び  $p<0.001$  であった。日本人集団と全体集団の類似性 ( $D_{\text{Japan}}/D_{\text{all}}$ ) は, 100 mg 群で 0.748, 200 mg 群で 0.979 であった [表 2.5.4-5]。

表 2.5.4-5 日本人被験者における 12 週の PASI 90 反応割合 (Week12)

	Placebo n=32	100 mg n=64	200 mg n=62
<b>PASI 90 Responder at Week 12 (n, %)</b>	1 (3.1)	17 (26.6)	22 (35.5)
Difference from placebo (95% CI)	—	24.0 (9.0, 37.1)	32.2 (16.2, 45.7)
Nominal p-value	—	0.005	<0.001
D <sub>Japan</sub> /D <sub>all</sub>	—	0.748	0.979

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.2 Table 14.2.2-15]

## 2.5.4.3.5.3 PASI100 反応割合の日本人及び全体集団の比較

プラセボ群, チルドラキズマブ 100 mg 群, 及び 200 mg 群における 12 週の PASI100 反応割合はそれぞれ 3.1, 6.3, 9.8%であった。プラセボ群と比較して, 100 mg 群及び 200 mg 群の有意確率は  $p=0.476$  及び  $p=0.251$  であった。日本人集団と全体集団の類似性 ( $D_{\text{Japan}}/D_{\text{all}}$ ) は, 100 mg 群が 0.266, 200 mg 群が 0.508 であった [表 2.5.4-6]。

表 2.5.4-6 日本人被験者における 12 週の PASI 100 反応割合 (Part 1)

	Placebo n=32	100 mg n=64	200 mg n=62
<b>PASI 100 Responder at Week 12 (n, %)</b>	1 (3.1)	4 (6.3)	6 (9.8)
Difference from placebo (95% CI)	—	3.4 (-9.9, 13.5)	6.6 (-7.1, 17.4)
Nominal p-value	—	0.476	0.251
D <sub>Japan</sub> /D <sub>all</sub>	—	0.266	0.508

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.2 Table 14.2.2-21]

#### 2.5.4.3.5.4 日本人被験者における 28 週の PASI 75/90/100 及び PGA (0,1) 反応割合

28 週の PASI 75 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 65.0%, 73.3%に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 群及び 200 mg 群に再割付された被験者ではそれぞれ 80.0%, 92.3%に達した [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-27]。

28 週の PASI 90 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 51.7%, 46.7%に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 群又は 200 mg 群に再割付された被験者ではそれぞれ 73.3%, 61.5%に達した [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-27]。

28 週の PASI 100 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 11.7%, 25.0%に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 群又は 200 mg 群に再割付された被験者ではそれぞれ 40.0%, 30.8%に達した [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-27]。

28 週の PGA (0,1) 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ 61.7%, 65.0%に達した。12 週にプラセボ群から 100 mg 又は 200 mg に再割付けされた被験者ではそれぞれ 93.3%, 84.6%に達した [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-39]。

#### 2.5.4.3.5.5 日本人における長期投与の有効性の維持

28 週の PASI 75 レスポンダーでチルドラキズマブ 100 mg 又は 200 mg の用量を維持した被験者の 64 週の PASI 75/90/100 反応割合は, 100 mg 群でそれぞれ 90.0%, 75.0%, 45.0%, 200 mg 群それぞれ 87.0%, 65.2%, 21.7%であった [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-30]。

Part 1 (0~12 週) でプラセボ群に割り付けられた後, 28 週でチルドラキズマブ投与群に再割付けされた被験者では 64 週の PASI 75/90/100 反応割合は 100 mg 群でそれぞれ 86.7%, 73.3%, 46.7%, 200 mg 群でそれぞれ 84.6%, 61.5%, 23.1%であった [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-32]。

チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群の 28 週の PASI 75 レスポンダーで, 28 週にプラセボ群に再割付けされ, 再発しなかった 100 mg 群の被験者については, 32, 40, 52, 64 週の PASI 75 反応割合がそれぞれ 94.7%, 72.2%, 63.6%, 及び 71.4%, 200 mg 群の被験者ではそれぞれ 90.5%, 84.2%, 76.5%, 及び 66.7%であった [5.3.5.1: p010: Table 11-10]。

再発した被験者には試験開始時に割付けられたときと同じ用量チルドラキズマブ 100 及び 200 mg で再投与した。これらの再投与した被験者の 64 週の PASI 75 反応割合は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 7/8 例 (87.5%), 4/6 例 (66.7%) であった [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-30]。各投与群で再投与した被験者数は少なかったが, 再発後のチルドラキズマブの有効性が示唆される結果が得られた。

なお, 疾患のリバウンドは認められていない [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-62]。

試験開始時にチルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群に割り付けられ, 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者の 32~64 週の PGA (0,1) 反応割合を 5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-40 に要約した。100 又は 200 mg の用量を継続した被験者の PGA (0,1) 反応割合は 64 週でそれぞれ 85.0%, 82.6%であった。

チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群からプラセボ群に再度割り付けられ, 再発しなかった被験者において PGA (0,1) 反応割合は 64 週にそれぞれ 57.1%, 58.3%に低下した。

プラセボに再割付けされた後に再発し, チルドラキズマブ 100 mg 又は 200 mg を再投与した被験者の PGA (0,1) 反応割合はそれぞれ 75.0%, 66.7%に上昇した。

**2.5.4.3.5.6 関節症性乾癬に関する主な副次的評価項目**

関節症性乾癬に対するチルドラキズマブの有効性を評価するために、日本人被験者 158 例のうちベースラインで関節症性乾癬と診断された 32 例を組み入れ、ACR, HAQ, 及び PGAP を評価した。

**2.5.4.3.5.6.1 12 週の ACR 20, ACR50, 及び ACR70 反応割合**

12 週の ACR20/50/70 反応割合を表 2.5.4-7 に示した。ACR20/50/70 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群でそれぞれ 38.5%, 15.4%, 7.7%, 200 mg 群でそれぞれ 30.8%, 15.4%, 7.7%であった。プラセボ群で 12 週に ACR20/50/70 を達成した被験者はなかった。

**表 2.5.4-7 関節症性乾癬被験者における ACR 反応割合（Week12）**

	Number of Subjects (%)		
	Placebo n=6	MK-3222 100 mg n=13	MK-3222 200 mg n=13
ACR 20 at Week 12	0	5 (38.5)	4 (30.8)
ACR 50 at Week 12	0	2 (15.4)	2 (15.4)
ACR 70 at Week 12	0	1 (7.7)	1 (7.7)

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 11.3.9.1.1 Table 11-33]

**2.5.4.3.5.6.2 12 週の HAQ におけるベースラインからの変化量**

HAQ を用いて関節症状に伴う身体機能障害を評価した。12 週の HAQ スコアの要約を表 2.5.4-8 に示した。プラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.090$ ,  $p=0.446$ ）。

**表 2.5.4-8 関節症性乾癬被験者における HAQ スコア（Week12）**

	Placebo n=6	MK-3222 100 mg n=13	MK-3222 200 mg n=13
Baseline, Mean (SD)	1.42 (0.452)	1.41 (0.383)	1.30 (0.370)
Week 12	1.46 (0.408)	1.17 (0.416) $P=0.090^b$	1.27 (0.314) $P=0.446^b$
Change from baseline LS Mean [95% CI] <sup>a</sup>	0.06 [-0.21, 0.34]	-0.22 [-0.41, -0.03]	-0.06 [-0.25, 0.13]
Difference from placebo LS Mean [95% CI]	—	-0.28 [-0.61, 0.05]	-0.12 [-0.45, 0.21]

a. Based on a Constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) model including terms for time, the interaction of time by treatment, body weight ( $\leq 90$  kg,  $>90$  kg), and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (yes/no).

b. Comparison with placebo

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 11.3.10.1.1 Table 11-37, modified]

**2.5.4.3.5.6.3 12 週の PGAP（患者による疼痛度の全般的評価）のベースラインからの変化量**

疼痛の程度を PGAP により評価した。PGAP スコアの要約を表 2.5.4-9 に示した。

**表 2.5.4-9 関節症性乾癬被験者における PGAP（Part 1）**

	Placebo n=6	MK-3222 100 mg n=13	MK-3222 200 mg n=13
Baseline, Mean (SD)	32.8 (30.64)	38.8 (22.66)	41.4 (32.19)
Week 12	30.8 (24.20)	24.8 (28.59)	26.9 (23.42)
Change from baseline LS Mean [95% CI] <sup>a</sup>	-6.1 [-27.3, 15.1]	-13.9 [-28.9, 1.1]	-12.7 [-27.7, 2.3]
Difference from placebo LS Mean [95% CI]	—	-7.8 [-32.5, 17.0]	-6.6 [-31.3, 18.2]

a. Based on a Constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) model including terms for time, the interaction of time by treatment, body weight ( $\leq 90$  kg,  $>90$  kg), and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (yes/no).

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 11.3.11.1.1 Table 11-42, modified]

**2.5.4.3.5.6.4 関節症性乾癬被験者における 12 週の PASI 及び PGA（0,1）反応割合**

関節症性乾癬被験者における 12 週の PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群でそれぞれ 46.2%（6/13 例）及び 61.5%（8/13 例），200 mg 群で 38.5%（5/13 例）及び 38.5%（5/13 例）に達した [5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-13 and 14.2.2-14]。被験者数は少なく慎重に解釈を行う必要があるが、全体の集団との明らかな差は見られなかった。

**2.5.4.3.6 試験を通した有効性の結果の比較（併合データ）****2.5.4.3.6.1 PASI 75 反応割合**

「第 IIb 相試験及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール」の FAS を対象に解析した 12 週の PASI 75 反応割合の結果（欠測データはノンレスポnderとして補完）を表 2.5.4-10 に示した。12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群で有意に高かった（各 p 値  $< 0.001$ ）。また、エタネルセプト群に対しても 100 mg 群及び 200 mg 群で高い傾向であった。これらの結果は個々の試験の成績を反映するものであった [表 2.5.4-2]。



## M2.5 臨床に関する概括評価

**表 2.5.4-10 12 週の PASI 75 反応割合の解析**

**第 IIb 相試験及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール [欠測値=ノンレスポnderとして補完 (NR) ]**

Treatment	N	n	(%)	Difference vs. Placebo			Difference vs. Etanercept 50 mg	
				Estimate	95% CI†	p-value	Estimate	95% CI†
Placebo	355	20	( 5.6)					
MK-3222 100 mg	705	439	( 62.3)	56.4	( 51.8, 60.7)	<.0001	13.1	( 5.3, 20.7)
MK-3222 200 mg	708	459	( 64.8)	59.3	( 54.8, 63.4)	<.0001	17.4	( 9.7, 24.9)
Etanercept 50 mg	313	151	( 48.2)					

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight ( $\leq 90\text{kg}$ ,  $>90\text{kg}$ ), and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (yes/no).

N = number of subjects in the population; n = number of responders; ( % ) =  $100 \times n/N$ .

CI = Confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

NR=Non responder imputation

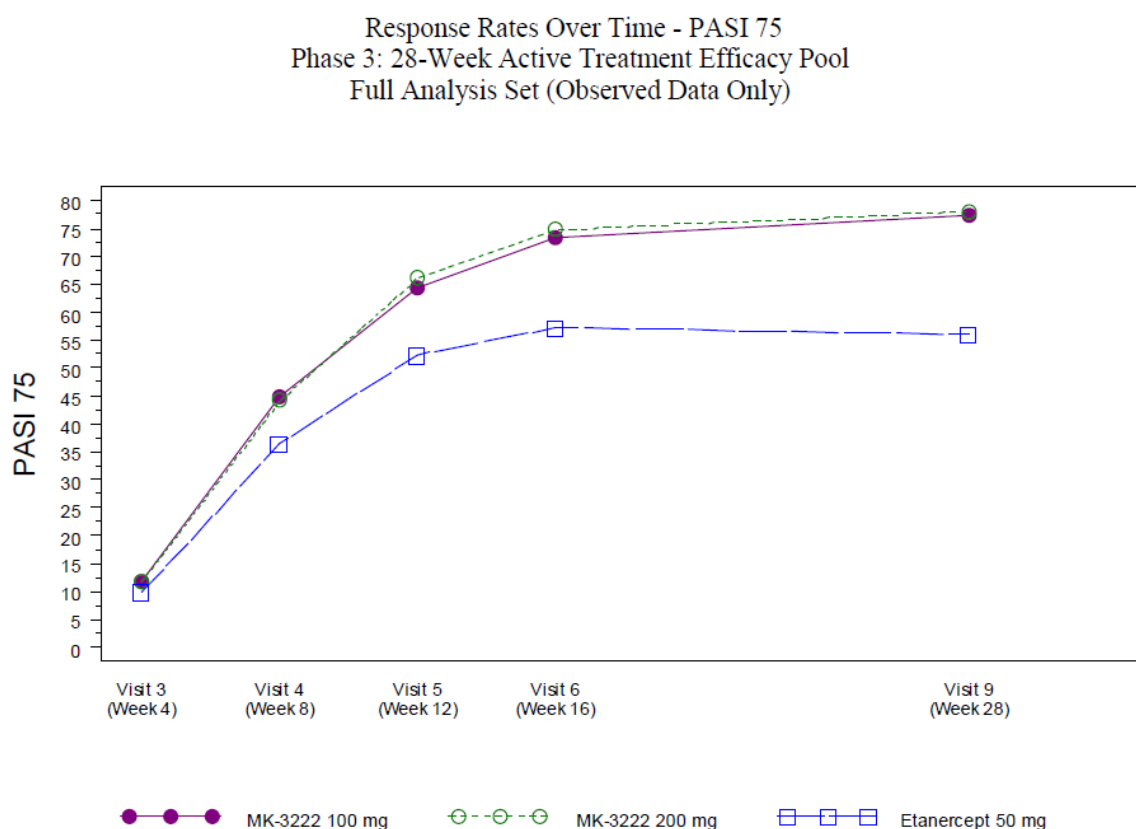
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 4]

## M2.5 臨床に関する概括評価

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）におけるチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群の PASI 75 反応割合は、12 週時に 64% 及び 67% から 28 週時に 77% 及び 78% まで上昇した [図 2.5.4-8]、[付録 2.7.3-12, 付録 2.7.3-22]。用量による反応割合の差は 16 週から見られ、28 週以降における PASI 90/100 反応割合は 100 mg 群と 200 mg 群との間に約 5% の差が見られた [付録 2.7.3-22]。

図 2.5.4-8 PASI 75 反応割合の推移

第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性解析プール（観察されたデータのみ）



[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 15]

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）において試験開始時にチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられ、28 週に部分レスポnderであった被験者を「部分レスポnderで増量した被験者における有効性解析プール」に含めた。この有効性解析プールには、P010 及び P011 試験の 28～52 週までのデータが含まれており、チルドラキズマブを 200 mg に増量した被験者と 100 mg で持続した被験者を比較した。部分レスポnderに対して 100 から 200 mg に増量した結果は、52 週まで 100 mg で維持投与した結果と比較して相加的な有効性は見られなかった。52 週の PASI 75 反応割合は、両群とも約 63% であった [付録 2.7.3-23]。なお、各群の例数が少ないことから慎重に解釈を行う必要がある。

**2.5.4.3.6.2 医師による全般的評価（Physician's Global Assessment（PGA））**

「第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験：プラセボを対照とした12週間の有効性解析プール」のFASを対象に解析した12週のPGA（0,1）反応割合の結果（欠測データはノンレスポnderとして補完）を表 2.5.4-11 に示した。12週のPGA（0,1）反応割合は、プラセボ群及びエタネルセプト群と比較して100 mg 群及び200 mg 群で高かった（各 p 値<0.0001）。

表 2.5.4-11 12 週の PGA (0,1) 反応割合

第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プール [欠測値=ノンレスポnderとして補完 (NR) ]

Treatment	N	n	(%)	Difference vs. Placebo			Difference vs. Etanercept 50 mg	
				Estimate	95% CI†	p-value	Estimate	95% CI†
Placebo	355	20	( 5.6)					
MK-3222 100 mg	705	403	( 57.2)	51.3	( 46.7, 55.7)	<.0001	7.3	( -0.5, 15.0)
MK-3222 200 mg	708	425	( 60.0)	54.4	( 49.8, 58.6)	<.0001	11.7	( 4.0, 19.3)
Etanercept 50 mg	313	149	( 47.6)					

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight (&lt;=90kg, &gt;90kg), and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (yes/no).

N = number of subjects in the population; n = number of responders; ( % ) = 100\*n/N.

CI = Confidence interval; PGA = Physician Global Assessment.

NR=Non responder imputation

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 5 ]

## M2.5 臨床に関する概括評価

第Ⅲ相試験（P010及びP011試験）におけるチルドラキズマブ 100及び200 mg 群のPGA（0,1）反応割合は、12週時 58.0 及び 61.6%から 28週 65.7 及び 70.2%に上昇した [付録 2.7.3-22]。200 mg 群でより高い改善がみられた。

第Ⅲ相試験（P010 及び P011 試験）における部分レスポnderに対してチルドラキズマブ 100 から 200 mg に増量した結果は、52 週まで 100 mg を維持投与した結果と比較して相加的な有効性は見られなかった。100 mg を維持投与した群の 52 週の PGA（0,1）反応割合は 48.6%であり、200 mg に増量した群では 36.8%であった [付録 2.7.3-23]。

**2.5.4.3.6.3 部分集団における結果の比較**

「第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験：プラセボを対照とした12週間の有効性解析プール」にて、以下の因子別に部分集団で解析した結果を 2.7.3.3.4 項に示した。Miettinen-Nurminen 法を用いて解析を行った。

- 体重（90 kg 以下，90 kg 超）
- 乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，アジア人，黒人/アフリカ系アメリカ人，その他）
- 地域（北米，欧州，その他）
- 従来の全身療法（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）の有効（あり，なし）
- 乾癬に対する前治療での TNF 阻害薬の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）
- 罹病期間（中央値未満，中央値以上）
- ベースライン時の BSA 病変分類（30%未満，30%以上）
- ベースライン時の PASI スコア分類（20 未満，20 以上）
- ベースライン時の PGA 分類（3 以下，4 以上）

さらに、ADA ステータス（陽性，陰性）及び NAb ステータス（陽性，陰性）の部分集団解析の結果も示した。免疫原性の分類の定義はすべて表 2.7.2-31 に、解析の詳細は 2.7.3.3.5 項に記述した。

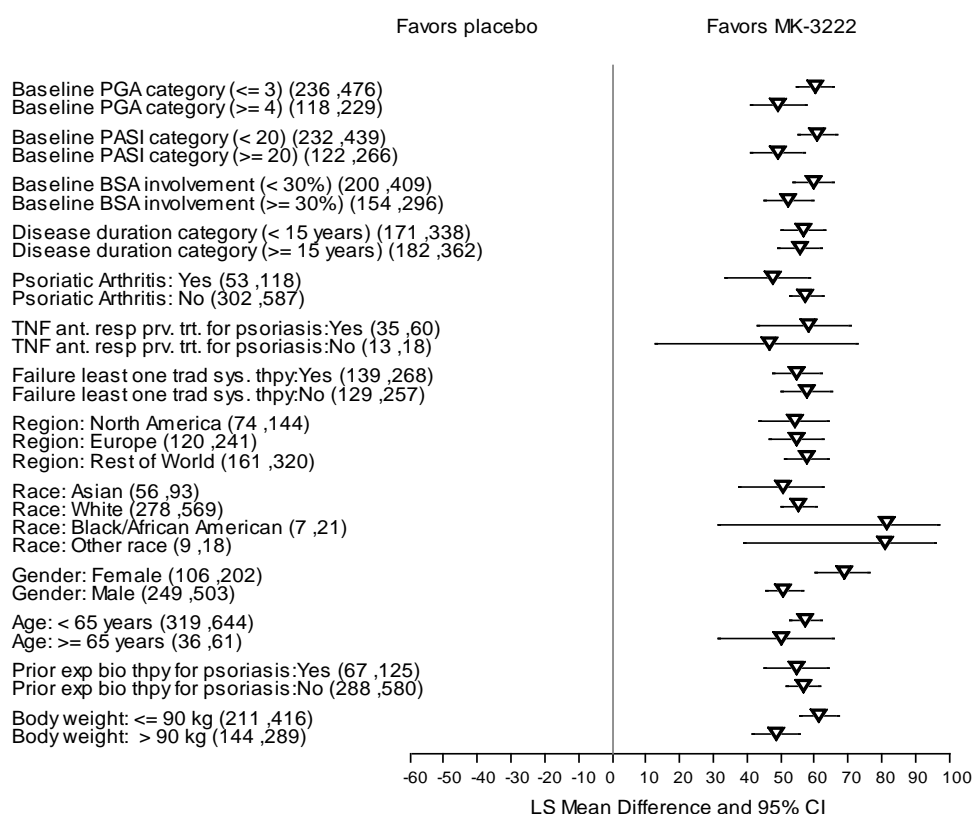
「第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験：プラセボを対照とした12週間の有効性解析プール」における12週の PASI 75 反応割合の部分集団解析結果を、図 2.5.4-9（100 mg 群），図 2.5.4-10（200 mg 群）に示した。

## M2.5 臨床に関する概括評価

部分集団解析結果はFAS解析結果と概ね一致した。ほとんどの部分集団（乾癬に対する生物製剤の治療歴、性別、人種、従来の全身療法の無効、乾癬に対する前治療でのTNF阻害薬の効果、罹病期間、ベースライン時のBSA病変分類、及びADAステータス）で全体の集団と同様な有効性が認められたが、体重は有効性パラメータに影響を及ぼす可能性を示唆した。チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群いずれにおいても、体重 90 kg 超と比較して体重 90 kg 以下の 12 週の有効性は高かった。また、体重 90 kg 超の被験者では 100 mg よりも 200 mg を投与した被験者にてより高い PASI 75 反応割合を示した。

なお、個々の部分集団は被験者数が少なく慎重に解釈を行う必要がある。

**図 2.5.4-9 部分集団要因別の 12 週の PASI 75 反応割合の差  
点推定及び 95%信頼区間  
チルドラキズマブ 100 mg vs プラセボ  
第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プー  
ル [欠測値はノンレスポナダー（NR）として補完]**

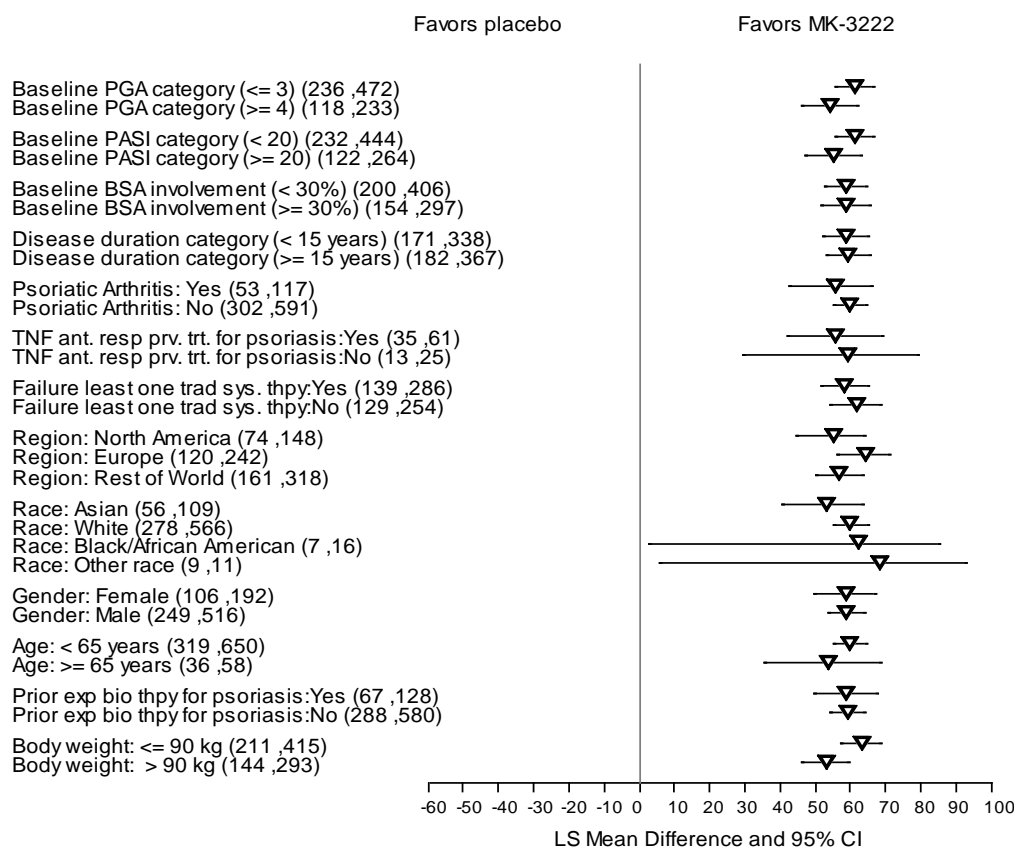


(N1, N2) at the end of each subgroup category denotes (number of subjects in Placebo, number of subjects in MK-3222 100 mg)

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2 psoriasis: 3]

## M2.5 臨床に関する概括評価

**図 2.5.4-10 部分集団要因別の 12 週の PASI 75 反応割合の差  
点推定及び 95%信頼区間  
チルドラキズマブ 200 mg vs プラセボ  
第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性解析プー  
ル [欠測値はノンレスポonder（NR）として補完]**



(N1, N2) at the end of each subgroup category denotes (number of subjects in Placebo, number of subjects in MK-3222 200 mg)

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2 psoriasis: 4]



#### 2.5.4.4 臨床有効性の概要及び結論

第 IIb 相及び第 III 相試験 2 試験の併合解析において、12 週の PASI 75 反応割合は、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 62.3, 64.8%であり、これに対しプラセボ群では 5.6%であった（ $p<0.0001$ ）[2.7.3.3.3.1.1 項]。12 週の PGA（0,1）反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 57.2, 60.0%であり、これに対しプラセボ群で 5.6%であった（ $p<0.0001$ ）[2.7.3.3.3.1.2 項]。P011 試験の実薬（エタネルセプト）群との比較においても、12 及び 28 週の PASI 75 及び PGA 反応割合についても数値的に高い結果が得られた。

第 III 相試験で試験開始時にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割付けられた被験者の PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合は 28 週まで持続的に上昇した。

P010 試験において 28 週の PASI 75 レスポンダーで 28 週以降も同用量を維持するように再割付された被験者の 64 週の PASI 75 反応割合はチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 87.5, 93.9%であり有効性を維持していた。この有効性の持続に関してはより厳しい評価項目である PASI 90/100 でも同様に見られ、64 週の PASI 90/100 及び PGA（0,1）反応割合は、200 mg を継続した被験者でそれぞれ 74.6, 40.4, 76.3%であり、100 mg を継続した被験者ではそれぞれ 58.0, 32.1, 及び 61.6%であった [5.3.5.1: p010: Table 11-10, 図 2.5.4-4, 図 2.5.4-5, 図 2.5.4-6]。

P010 試験において、試験開始時にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ、28 週にプラセボに再割付された被験者では、32 週から 64 週の間で 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 54.4, 48.7%の割合で再発した。全体的に試験開始時に 200 mg 群の被験者では 100 mg 群よりも再発時期が遅かった。再発した被験者のそれぞれ 30.7, 25.2%に、最初と同じ用量を 12 週間以上再投与した。これらの被験者の 64 週の PASI 75 割合は 100 mg 群で 85.7%, 200 mg 群で 83.3%に達し、被験者数は少ないものの再発時の投与再開が有効であることが示唆された [2.7.3.2.2.4.2 項, 表 2.7.3J-4]。

部分集団の解析結果は全体の結果と概ね一致した。ただし、体重の因子で見ると 90 kg 超の被験者の有効性はチルドラキズマブ 100 mg 群と比較して 200 mg 群で高い傾向を示した [2.7.3.3.4 項]。

DLQI の評価により健康関連 QOL の統計学的及び臨床的に有意な改善を示した。200 mg 群の 12 週における DLQI（0,1）割合は、P010 試験で 44%, P011 試験で 47%であった（100 mg 群ではそれぞれ 41%及び 40%）[表 2.7.3-38]。DLQI（0,1）レスポンダーでは 1 年を超えて有効性が維持され、200 mg 群の DLQI（0,1）割合は、P010 試験で 73%, P011 試験で 72%であった（100 mg 群ではそれぞれ 64%及び 69%）[表 2.7.3-39]。200 mg 群の被験者の 89%（P010 試験）及び 91%（P011 試験）で 52 週の DLQI スコアは 5 未満であった（100 mg 群ではそれぞれ 82%及び 87%）[付録 2.7.3-32]。

P010 試験では、プラセボに比べてチルドラキズマブを投与した被験者で SF-36 の身体項目及び精神項目の要約スコア、及び EQ-5D の不安／抑鬱スコアが有意に改善した。

有効性に関する結論は以下のとおりである。

- 中等症から重症の尋常性乾癬患者に対して、以下の用法・用量でチルドラキズマブの有効性が示された。「通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組み換え）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。」

## M2.5 臨床に関する概括評価

- 第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）において、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群がプラセボ群に対して 12 週の主要評価項目である PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合で有意な改善を示した。
- 第 III 相試験（P010 試験）の日本人集団において、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群がプラセボ群に対して 12 週の主要評価項目である PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合で有意な改善を示した。
- 日本人集団と全体集団の有効性は類似していた。
- チルドラキズマブの使用により投与頻度を減らし、投与の利便性を高めることができた。
- 3 試験（P05495 試験、P010 及び P011 試験）の 1 年以上投与したデータの併合解析から、中等症から重症の乾癬患者を対象に PASI、PGA、及び DLQI の改善が見られ、臨床的に意義のある一貫した有効性を示した。
- 28 週の部分レスポnderに対する継続投与の結果から、一部の被験者において PASI、PGA 及び DLQI で改善が認められ、長期継続投与のベネフィットが示された。
- 28 週の PASI 75 レスポnderに対してプラセボ投与に切り替えて再発が認められた時に、同用量のチルドラキズマブ（100 又は 200 mg）を再投与した被験者では、PASI、PGA、及び DLQI で改善が認められたことから、再投与のベネフィットが示された。
- エタネルセプト投与で 28 週までに PASI 75 を達成しなかった被験者を対象にチルドラキズマブを 200 mg 投与することで、PASI、PGA、及び DLQI 評価で臨床的に意義のある改善が示された。
- 部分集団の解析により、チルドラキズマブの有効性のベネフィットが各集団で明確に示され、実臨床下で乾癬患者に対するベネフィットが期待される。
- 関節症性乾癬を有する日本人被験者を対象にして、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群がプラセボ群に対して 12 週の ACR20/50/70 で有意な改善を示した。12 週の PGAP 及び HAQ では、プラセボ群と比較してチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群で改善傾向が認められた。

### 2.5.5 安全性の概括評価

本項では、第 I 相試験、第 IIb 相試験、及び第 III 相試験より得られた安全性の結果を示す [表 2.5.1-1]。チルドラキズマブの曝露状況 [2.5.5.1 項]、有害事象 [2.5.5.2 項]、事前に規定した有害事象 [2.5.5.3 項]、特別な集団における安全性 [2.5.5.4 項] について要約した。また、追加検討として、用量の影響 [2.5.5.5 項]、免疫原性の影響 [2.5.5.6 項]、試験間の安全性の比較 [2.5.5.7 項]、推奨用法用量の検討 [2.5.5.9 項]、及び有害事象に対するリスク管理 [2.5.5.10 項] について記載した。他の生物製剤（IL-12/23p40 阻害剤、IL-23p19 阻害剤、IL-17 阻害剤、TNF 阻害剤）による乾癬治療に関する臨床文献（Literature, 2016）から得られた安全性に関する知見は本申請での本剤の結果と相違は見られなかった。

チルドラキズマブの安全性は 8 試験により評価された [第 I 相試験 5 試験（P05382, P05661, P05776, P06306, 及び P009 試験）、第 IIb 相試験 1 試験（P05495 試験）、及び第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）] [表 2.5.1-1]。

第 I 相試験では健康成人（P05661, P05776, 及び P06306 試験）及び中等症から重症の乾癬患者（P05382 及び P009 試験）を対象とし、第 IIb 相試験及び第 III 相試験は中等症から重症の乾癬患者を対象として実施した（P05495, P010, 及び P011 試験）。全ての安全性解析は、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者集団（ASaT）を対象に実施した。

個々の試験データは個々の CSR にも記載しているが、複数試験のデータを併合することで大規模な被験者集団の評価が可能となり、安全性をより包括的に比較できる。チルドラキズマブの短期の安全性プロファイルと比較するために、第 I 相試験の人口統計学的データ、曝露データ、及び有害事象データを以下のとおり併合した：

- 健康成人を対象とする 3 試験（P05661, P05776, 及び P06306 試験）の有害事象併合データ
- 中等症から重症の乾癬患者を対象とする 2 試験（P05382 及び P009 試験）の有害事象併合データ

また、チルドラキズマブの長期の安全性プロファイルと比較するために、第 IIb 相試験（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の人口統計学的データ、曝露データ、及び有害事象データを以下のとおり併合した。これらの試験は、試験デザイン及び適格性基準は類似しているが、試験期間及び投与量は異なっている。したがって、第 IIb 相及び第 III 相試験の安全性データを併合し、以下の 2 つの解析方法を用いて評価した。

- プラセボ対照期間における有害事象の発現割合の解析
- 曝露期間で補正した有害事象の発現率の解析（観察期間 100 人年当たり）

実施中の第 III 相試験の延長試験（P010 及び P011 試験）からの安全性データについて 2016 年 4 月 15 日をデータカットオフ日として示し、さらに 20██年██月██日をデータカットオフ日としたデータについても追加した [5.3.5.3-8]。以下に異なる 5 種類の安全性解析プールを示す（解析の詳細は iSAP [5.3.5.3-16] に記載）。

連続パラメータを有する安全性評価項目については、解析上、無作為割付け後に少なくとも 1 回の測定結果を必要とした。また、ベースラインからの変化量の解析ではベースライン値を欠測している被験者については評価に含めなかった。

## M2.5 臨床に関する概括評価

第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析

第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照期間（P05495 試験では 16 週間、P010 及び P011 試験では 12 週間）における安全性併合解析データセットを用いて、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群、及び 100/200 mg 群（チルドラキズマブ 100 mg 又は 200 mg の何れかの投与を受けた被験者を併合）の安全性の比較を行った。また P011 試験においてチルドラキズマブ群とエタネルセプト群との比較を行った。

プラセボ対照期間中に早期中止した被験者で、20 週間の追跡調査期間中に発現した有害事象は、その原因が最終投与に起因していると判断し、解析対象に含めた。

第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験期間の安全性併合解析

ベース試験期間中に発現した有害事象を曝露期間で補正して集計を行った。当該併合解析では、第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験期間（P05495 及び P011 試験では 52 週間、P010 試験では 64 週間）からのデータを併合し、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、100 mg 継続投与群、200 mg 継続投与群、プラセボ群、及び 100/200 mg 群の安全性の比較を行った。「継続投与」をベース試験期間中、別の投与量に再割付けされることなく同一の投与量で継続した被験者と定義した。また P011 試験においてチルドラキズマブ群とエタネルセプト群との比較を行った。

継続投与を受けた被験者について曝露期間で調整して各投与量別に集計した。

ベース試験期間中に早期中止した被験者、又は延長試験に参加しなかった被験者で、20 週間の追跡調査期間中に発現した有害事象は、その原因が最終投与に起因していると判断し、解析対象に含めた。

第 III 相試験：延長試験安全性併合解析

当該安全性併合解析では、チルドラキズマブの長期安全性及び忍容性を評価した。当該解析では、データカットオフ日 2016 年 4 月 15 日及び 20■年■月■日までのデータを用いた。第 III 相試験の延長試験のチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群のデータを併合した。

延長試験期間中に早期中止した被験者で、20 週間の追跡調査期間中に発現した有害事象は、その原因が最終投与に起因していると判断し、解析対象に含めた。

第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析

第 III 相試験のプラセボ対照期間における安全性併合解析データセットを用いて、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群及び 100/200 mg 群の安全性の比較を行った。また P011 試験においてチルドラキズマブ群とエタネルセプト群との比較を行った。

プラセボ対照期間中に早期中止した被験者で、20 週間の追跡調査期間中に発現した有害事象は、その原因が最終投与に起因していると判断し、解析対象に含めた。

第 III 相試験：部分レスポnderの用量増量安全性併合解析

当該併合解析の対象集団は「第 III 相試験：部分レスポnderで増量した被験者における有効性解析プール」[2.7.3.3 項] と同一であるが、安全性データを用いて解析を行った。当該併合解析では、部分レスポnderにおいて 28～52 週に増量した場合の安全性への影響を評価した。

### 2.5.5.1 チルドラキズマブの曝露状況（第Ⅰ相試験～第Ⅲ相試験）

全試験（第Ⅰ相、第Ⅱb相、及び第Ⅲ相試験）における曝露状況を各薬剤／投与量ごとに集計した。第Ⅰ相試験での曝露状況はチルドラキズマブを1回以上投与された被験者数を示した。また曝露期間は投与回数を示した。なお、第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験での曝露期間は、特定の用量を投与された週数で評価した（チルドラキズマブの初回投与は4週間、その後の投与を12週間の曝露期間として集計した）。治験期間中に投与量を変更、又はプラセボから実薬へ変更した被験者は、各薬剤／投与量を投与された時点ごとに集計した。

#### 2.5.5.1.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験には、合計222例の被験者が登録され、そのうち125例は健康成人、97例は乾癬患者である[付録2.7.4-1]。

チルドラキズマブを何れかの用量で投与された健康被験者における曝露状況について各薬剤／投与量別に表2.7.4-5に示した。健康成人125例のうち、103例にチルドラキズマブを、15例にプラセボを単回投与した[付録2.7.4-2、付録2.7.4-3]。その他7例は無作為割付けされたが、治験薬投与前に試験を中止した。

第Ⅰ相試験に登録された中等症から重症の乾癬患者97例のうち、75例にチルドラキズマブを、20例にプラセボを1回以上投与した[付録2.7.4-2、付録2.7.4-3]。P009試験の被験者1例において、無作為割付けされCYPプローブ基質のカクテルを単回投与されたが、チルドラキズマブ投与開始前に試験を中止した。またその他1例が治験薬投与開始前に試験を中止した。

#### 2.5.5.1.2 第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験

ベース試験期間中（P05495及びP011試験では52週間、P010試験では64週間）の曝露状況について、各薬剤／投与量別に示した[表2.5.1-1、表2.7.4-8、表2.7.4-9]。またベース試験期間及び延長試験期間中の曝露状況を表2.7.4-10に示した。

ベース試験期間中にチルドラキズマブを投与された被験者は1,994例であった（5mg：42例、25mg：123例、100mg：1,083例、200mg：1,041例）。ベース試験期間中のチルドラキズマブの平均投与期間は53.9週で、2,059.04人年の曝露期間に相当した。ベース試験期間中にプラセボを投与された被験者は588例であった。平均投与期間は19.4週で、218.86人年の曝露期間に相当した。ベース試験期間及び延長試験期間中においては、チルドラキズマブの平均投与期間は91.7週で、3,505.39人年の曝露期間に相当した（データカットオフ日：2016年4月15日）[表2.7.4-8、表2.7.4-10]。

## M2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-1 第 IIb 相試験及び第 III 相試験のチルドラキズマブの曝露状況 – ベース試験（ASaT 集団）

MK-3222	>0 to < 12 weeks	>=12 to < 28 weeks	>=28 to < 52 weeks	>=52 to < 64 weeks	>= 64 weeks	Total Subjects	Duration Range (weeks)	Mean Duration (weeks)	Total Exposure (subject-year)
Any Dose	32	72	499	223	1168	1994	4 to 88	53.9	2059.04
5 mg	2	27	3	0	10	42	4 to 64	27.7	22.31
25 mg	3	28	34	1	57	123	4 to 64	46.5	109.55
100 mg	6	122	413	98	444	1083	4 to 76	48.1	998.32
200 mg	21	81	423	106	410	1041	4 to 76	46.6	928.87

Each subject is counted once on each applicable dosage category row.

This table reflects transient cross-treatments.

For MK-3222, each priming dose is counted as 4 weeks of exposure and each subsequent dose is counted as 12 weeks.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 2]



## 2.5.5.2 有害事象の要約

### 2.5.5.2.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験における安全性を 2.7.4.2.1 項に示し、以下に要約した。

#### 2.5.5.2.1.1 健康成人を対象とした試験

第Ⅰ相試験でチルドラキズマブ又はプラセボ投与を受けた健康成人において発現した有害事象の要約を表 2.7.4-11 に示した。第Ⅰ相試験におけるチルドラキズマブ単回投与を受けた被験者は 103 例、プラセボ単回投与を受けた被験者は 15 例であり、1 件以上の有害事象が認められた被験者は、チルドラキズマブ投与群で 103 例中 85 例（82.5%）、プラセボ投与群で 15 例中 12 例（80%）であった。被験者 1 例（1.0%）は、チルドラキズマブ投与後に発現した有害事象が原因で試験を中止したが、治験薬との因果関係なしと判定された。有害事象の概要を 2.7.4.2.1.4.1.1 項に示した。また、チルドラキズマブ投与群において 1 件以上の重篤な有害事象が 3 例（2.9%）に見られたが、チルドラキズマブと関連ありと判定されたものはなかった。プラセボ投与群では有害事象が原因で投与を中止した被験者はなかったが、1 例に 4 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の一覧を付録 2.7.4-17 に示した。チルドラキズマブ又はプラセボ投与後における死亡例は報告されなかった。

チルドラキズマブ投与後に最も多くみられた有害事象は上気道感染（28 例，27.2%）、頭痛（28 例，27.2%）、注射部位内出血（10 例，9.7%）、月経困難症（8 例，7.8%）、悪心（8 例，7.8%）、筋肉痛（8 例，7.8%）、挫傷（8 例，7.8%）、注射部位疼痛（7 例，6.8%）、浮動性めまい（6 例，5.8%）、下痢（6 例，5.8%）、発疹（5 例，4.9%）及び注射部位紅斑（5 例，4.9%）であった。プラセボ投与後に被験者 1 例以上で認められた有害事象は、頭痛（6 例，40.0%）、上気道感染（6 例，40.0%）、偏頭痛（2 例，13.3%）、鼻炎（2 例，13.3%）及び注射部位紅斑（2 例，13.3%）であった [2.7.4.2.1.1.1.2 項]。

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験全ての併合解析の結果にて、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できない有害事象と判定された有害事象が、チルドラキズマブ投与群 34 例（33%）、プラセボ投与群 6 例（40%）において認められた。チルドラキズマブ投与後に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、最も多くみられたものは、注射部位内出血（10 例，9.7%）、頭痛（8 例，7.8%）、注射部位疼痛（6 例，5.8%）及び注射部位紅斑（5 例，4.9%）であった。プラセボ投与後に被験者の 1 例以上で発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、頭痛（3 例，20.0%）及び注射部位紅斑（2 例，13.3%）であった [2.7.4.2.1.1.1.3 項]。

P06306 試験には合計 22 例の日本人被験者が登録された。そのうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象がチルドラキズマブ 50，200，400 mg 群でそれぞれ 3 例（38%）、3 例（50%）、3 例（38%）において認められ、最も多く見られた有害事象は注射部位血腫（4 例，18%）および注射部位紅斑（3 例，14%）であり、全体集団と異なった傾向は認められなかった [2.7.4.5.9.1.1 項] [2.7.4.5.9.1.2 項]。



### 2.5.5.2.1.2 乾癬患者を対象とした試験

中等症から重症の乾癬患者で1回以上チルドラキズマブの静脈内投与（P05382試験）又は皮下投与（P009試験）を受けた被験者は75例、1回以上プラセボ投与（P05382試験）を受けた被験者は20例であった。そのうち1件以上有害事象を発現した被験者はチルドラキズマブ投与群58例（77.3%）、プラセボ投与群15例（75%）であった。特定の有害事象とチルドラキズマブ投与との間に因果関係は認められなかった[2.7.4.2.1.1.2.1項]。

チルドラキズマブ投与後に因果関係を否定できない重篤な有害事象のために投与中止（治験中止）に至った被験者は2例（2.7%）であった。これらの有害事象について2.7.4.2項に記載した。1件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は9例（12.0%）で、2例が治験薬と関連ありと判断された（感染性皮膚膿腫及び痙攣発作）。プラセボ投与群では有害事象が原因で投与中止に至った被験者は1例（5%）であり、重篤な有害事象を発現した被験者はなかった[表2.7.4-12, 2.7.4.2.1.3.2項][2.7.4.2.1.4.1.2項]。チルドラキズマブ又はプラセボの投与後に死亡例は報告されなかった。

チルドラキズマブ投与後に最も多くみられた有害事象は、頭痛（13例、17.3%）、上気道感染（11例、14.7%）、鼻咽頭炎（11例、14.7%）、咳嗽（9例、12%）、高血糖（5例、6.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4例、5.3%）、及び鼻炎（4例、5.3%）であった。プラセボ投与後に最も多くみられた有害事象は、副鼻腔炎（3例、15%）、上気道感染（3例、15%）、咳嗽（3例、15%）、関節痛（3例、15%）、頭痛（3例、15%）、鼻咽頭炎（2例、10%）、疲労（2例、10%）、及び乾癬（2例、10%）であった[2.7.4.2.1.1.2.2項]。

中等症から重症の乾癬患者を対象とした第I相試験2試験からの有害事象データを併合した解析では、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できない有害事象が、チルドラキズマブ投与群17例（22.7%）、プラセボ投与群3例（15%）で認められた。チルドラキズマブ投与後に被験者1例以上認められた有害事象は、ALT増加（2例、2.7%）及びクレアチンホスホキナーゼ増加（2例、2.7%）のみであった。プラセボ投与後では、被験者2例以上で発現した有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.1.2.3項]。

### 2.5.5.2.2 第IIb相及び第III相試験（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析において第IIb相及び第III相試験の併合した有害事象データを2.7.4.2.2項に記載した。

プラセボ対照安全性併合解析において1件以上の有害事象を発現した被験者数及び割合を各投与群別に表2.5.5-2に示した。有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

器官別大分類（SOC）別の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。ただし、「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC発現割合はエタネルセプト群（20.8%）で高く、このことはプラセボ群（8.5%）、チルドラキズマブ100mg群（8.7%）、又は200mg群（6.8%）と比較して、主に「皮膚および皮下組織障害」SOCの発現割合が高かったことが原因であった。最も多く報告されたSOCは「感染症および寄生虫症」であった。このSOCの有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり、チルドラキズマブ100mg群、200mg群、プラセボ群、エタネルセプト群でそれぞれ22.7、21.9、22.5、23.6%であった。最も多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎（チルドラキズマブ100mg群、200mg群、プラセボ群、エタネルセプト群でそれぞれ11.1、9.3、

## M2.5 臨床に関する概括評価

8.2, 11.5%) 及び頭痛（それぞれ 3.7, 4.2, 3.7, 4.8%）であり、全投与群で同程度であった [表 2.7.4-16]。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、投与群全体で概ね低かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が最も多く見られた SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であり、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合はチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群, 及びプラセボ群で同程度であったが（それぞれ 4.7, 4.1, 及び 4.5%），エタネルセプト群（18.2%）で高かった。また「感染症および寄生虫症」の発現割合もチルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群, 及びプラセボ群で同程度であったが（それぞれ 5.4, 5.9, 及び 4.8%），エタネルセプト群（9.3%）で高かった。チルドラキズマブ 100 mg 群, 200 mg 群, プラセボ群, 及びエタネルセプト群で最も多くみられた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は鼻咽頭炎（それぞれ 3.1, 2.3, 1.7, 及び 4.8%）及び注射部位紅斑（それぞれ 0.4, 0.4, 0.3, 8.3%）であった [表 2.7.4-18]。

何れの投与群においても重篤な有害事象の発現割合が 1%を超える SOC はなかった。チルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群のいずれも 2 例以上報告された重篤な有害事象はなかった。多くの重篤な有害事象は治験薬との因果関係はないとみなされた。報告された治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、チルドラキズマブ 200 mg 群の咽頭蓋炎, 創傷感染, 及びリンパ浮腫, エタネルセプト群の胆管結石及び頭痛であった [2.7.4.2.2.3 項]。

表 2.5.5-2 第 IIb 相及び第 III 相試験の有害事象の要約：プラセボ対照安全性併合解析（ASaT 集団）

	Placebo		MK-3222 100mg		MK-3222 200mg		MK-3222 100/200 mg		Etanercept 50mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	355		705		708		1,413		313	
with one or more adverse events	191	(53.8)	340	(48.2)	339	(47.9)	679	(48.1)	169	(54.0)
with no adverse event	164	(46.2)	365	(51.8)	369	(52.1)	734	(51.9)	144	(46.0)
with drug-related <sup>†</sup> adverse events	47	(13.2)	104	(14.8)	99	(14.0)	203	(14.4)	92	(29.4)
with serious adverse events	6	(1.7)	10	(1.4)	16	(2.3)	26	(1.8)	7	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.6)
who died	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
discontinued <sup>‡</sup> due to an adverse event	4	(1.1)	4	(0.6)	9	(1.3)	13	(0.9)	6	(1.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(0.6)	1	(0.1)	3	(0.4)	4	(0.3)	4	(1.3)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	2	(0.3)	5	(0.7)	7	(0.5)	2	(0.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)

<sup>†</sup> Determined by the investigator to be related to the drug.

<sup>‡</sup> Study medication withdrawn.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 15]

### 2.5.5.2.3 第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース試験期間安全性併合解析）

ベース試験期間安全性解析プールの解析からの第 IIb 相及び第 III 相併合有害事象データを 2.7.4.2.2 項に示し、ベース試験（P05495 と P011 試験の 52 週間及び P010 試験の 64 週間）の曝露期間で補正した有害事象を集計している。

ベース試験期間の安全性併合解析において、100 人年当たり被験者 1 件以上で発現した有害事象を表 2.5.5-3 に示した。特定の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、無作為割付け後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者数を曝露した人年で除した値と定義した。曝露 100 人年当たりの発現率（曝露期間で補正した発現率×100）を示した。

100 人年当たりの有害事象発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群（77.03）及び 200 mg 群（79.34）であり、プラセボ群（153.52）及びエタネルセプト群（148.61）と比べて低かった。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 継続投与群の発現率は 100 mg 群（60.54）及び 200 mg 群（62.39）であった。

治験薬との因果関係を否定できない 100 人年当たりの有害事象発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群（23.34）及び 200 mg 群（25.19）であり、プラセボ群（37.92）及びエタネルセプト群（73.00）と比べて低かった。重篤な有害事象の発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群（5.81），200 mg 群（7.21）及びプラセボ群（6.40）で同程度であり、エタネルセプト群（13.04）で高かった [表 2.7.4-15]。有害事象による試験中止は、チルドラキズマブ 100 mg 群（2.20），200 mg 群（2.15）及びプラセボ群（2.28）で低く、同程度であったが、エタネルセプト群（5.87）で高かった [表 2.7.4-15]。

SOC 別に見てチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 投与後の有害事象発現率は、プラセボ群及びエタネルセプト群と比較して同程度又は低かった。100 人年当たりの有害事象発現率が最も高かった SOC は、全投与群では「感染症および寄生虫症」であったが、「感染症および寄生虫症」SOC の 100 人年当たりの有害事象発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群（48.88）及び 200 mg 群（52.64）であり、プラセボ群（79.50）及びエタネルセプト群（86.04）に比べて低かった。全投与群において、「感染症および寄生虫症」SOC のうち、最も多くみられた特に注目すべき有害事象は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群（23.34），200 mg 群（22.29），及びプラセボ群（25.13）と比べて、エタネルセプト群（41.06）で最も高かった [表 2.7.4-17]。

100 人年当たりの有害事象発現率が最も高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった [チルドラキズマブ 100 mg 群（12.12），200 mg 群（15.61），プラセボ群（18.73），エタネルセプト群（29.33）]。すべての群で最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎であり、100 人年当たりの発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群（5.01），200 mg 群（6.46），プラセボ群（3.20），エタネルセプト群（13.69）であった [付録 2.7.4-32]。

重篤な有害事象の発現率は、投与群全体で低かった。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC を除いて、100 人年当たりの重篤な有害事象発現率が 1.61 を超える SOC は認められなかった。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC における 100 人年当たりの発現率が最も高かったのはエタネルセプト群（3.26）であった。これに対しチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 1.50，1.08，1.37 であった。エタネルセプトにおける発現率の増加の誘因となった特に注目すべき有害事象

## M2.5 臨床に関する概括評価

（基本語）はなかった [2.7.4.2.2.3.2 項, 付録 2.7.4-35]。

100 人年当たりの治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現率は、全投与群で低く、エタネルセプト群（3.26）に比べて、チルドラキズマブ 100 mg 群（0.30）、200 mg 群（0.97）及びプラセボ群（0.91）で低かった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の曝露期間で補正した発現率も、全投与群で低かった。全投与群で発現率が最も高かった治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」SOC であり、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群、エタネルセプト群でそれぞれ 0.10、0.65、0.46、1.30 であった。曝露期間で補正した 100 人年当たりの有害事象発現率が 1.30 を超える SOC 又は特に注目すべき重篤な有害事象は認められなかった [2.7.4.2.2.3.2 項, 表 2.7.4-21]。有害事象による試験中止は、チルドラキズマブ 100 mg 群（2.20）、200 mg 群（2.15）及びプラセボ群（2.28）で低く、同程度であったが、エタネルセプト群（5.87）で高かった。投与群全体で、試験中止に至った SOC 又は有害事象に、曝露期間で補正した発現率が 1.3 を上回るものはなかった。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg は、曝露期間で補正した 100 人年当たりの有害事象による治験中止率がそれぞれ 0.60 及び 0.43 を超える SOC は認められなかった [2.7.4.2.2.4.2 項, 表 2.7.4-23]。

## M2.5 臨床に関する概括評価

**表 2.5.5-3 有害事象の要約：（20 週の追跡調査期間に基づき）曝露期間で調整した第 IIb 相試験及び第 III 相試験：ベース試験期間の安全性併合解析（ASaT 集団）**

	Placebo	MK-3222 100 mg	MK-3222 200 mg	MK-3222 100/200 mg	Etanercept 50 mg	Continuous exposure MK-3222 100 mg	Continuous exposure MK-3222 200 mg	Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg <sup>a</sup>
	n (m†)	n (m†)	n (m†)	n (m†)	n (m†)	n (m†)	n (m†)	n (m†)
Subject in Population	588	1083	1041	1911	313	381	363	933
with one or more adverse events	336 (153.52)	769 (77.03)	737 (79.34)	1401 (72.70)	228 (148.61)	298 (60.54)	297 (62.39)	741 (61.47)
with no adverse events	252 (115.14)	314 (31.45)	304 (32.73)	510 (26.46)	85 (55.40)	83 (16.86)	66 (13.86)	192 (15.93)
with drug-related adverse events	83 (37.92)	233 (23.34)	234 (25.19)	451 (23.40)	112 (73.00)	110 (22.35)	106 (22.27)	274 (22.73)
with serious adverse events	14 (6.40)	58 (5.81)	67 (7.21)	124 (6.43)	20 (13.04)	24 (4.88)	26 (5.46)	57 (4.73)
with serious drug-related adverse events	2 (0.91)	3 (0.30)	9 (0.97)	12 (0.62)	5 (3.26)	1 (0.20)	1 (0.21)	5 (0.41)
who died	0 (0.00)	5 (0.50)	2 (0.22)	7 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.08)
discontinued‡ due to an adverse event	5 (2.28)	22 (2.20)	20 (2.15)	42 (2.18)	9 (5.87)	2 (0.41)	1 (0.21)	3 (0.25)
discontinued due to a drug-related adverse event	2 (0.91)	8 (0.80)	8 (0.86)	16 (0.83)	4 (2.61)	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.08)
discontinued due to a serious adverse event	1 (0.46)	11 (1.10)	11 (1.18)	22 (1.14)	5 (3.26)	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.08)
discontinued due to a serious drug - related adverse event	0 (0.00)	1 (0.10)	5 (0.54)	6 (0.31)	1 (0.65)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

† m is the number of subjects with event per 100-subject-year.

‡ Study medication withdrawn.

<sup>a</sup> Includes subjects who stayed on one of the 100 mg or 200 mg through out the whole Base period.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 22]



### 2.5.5.2.3.1 第 IIb 相及び第 III 相試験の死亡例（ベース試験期間の安全性併合解析）

ベース試験期間安全性併合解析における死亡例の有害事象一覧を付録 2.7.4-33 に示した。ベース試験期間中に致死の有害事象を発現した被験者は延べ 7 例であった。内訳はチルドラキズマブ 100 mg 群 5 例〔死亡（死因不明）、アルコール性心筋症及び脂肪性肝炎、急性骨髄性白血病（AML）、呼吸停止、及び心筋梗塞〕、200 mg 群 1 例（動脈瘤）、エタネルセプト群からチルドラキズマブ 200 mg 群に切り替えられた被験者 1 例（敗血症）であった。致死の有害事象の重症度は、AML（中等度）を除いて、すべて高度と判定された。致死の有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。これらの有害事象の要約を以下に示した。致死の有害事象を発現した全被験者の詳細を CSR に示した [5.3.5.1: p003: 14.0, 5.3.5.1: p010: 12.2.4.2, 5.3.5.1: p011: 12.2.4.2]。

P05495 試験では、チルドラキズマブ 100 mg 群の被験者（被験者■■■■）で、年齢 6 歳、アルコール乱用の既往歴を有しており、スクリーニング時にケトン尿、Day 1 に高血糖及び尿糖、Day 15 にγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び Day 46 に目撃者のいない致死の有害事象（死亡、死因不明）が見られた。当該事象は、独立心血管事象判定委員会による判定を受けたが、死因についての結論は得られなかった。

P010 試験では、チルドラキズマブ 200 mg を継続投与した被験者 1 例（被験者■■■■）で、Part 3 の Day 404 に致死の有害事象（動脈瘤）が発現した。同日に、冠動脈疾患の重篤な有害事象も併発し、Day 411 に死亡した。当該事象は、MACE（心血管死）と判定された。

P011 試験では、被験者 5 例で致死の有害事象が発現した。チルドラキズマブ 100 mg 群の被験者（被験者■■■■）で、Day 96 に致死の有害事象（アルコール性心筋症及び脂肪性肝炎）が認められた。当該被験者は Part 1 を完了し、Part 2 の投与は受けなかった。チルドラキズマブ 100 mg を継続投与した被験者（被験者■■■■）は、Part 3 の Day 320 に致死の有害事象（AML）を発現した。チルドラキズマブ 100 mg を継続投与した被験者（被験者■■■■）は、Part 3 の Day 290 に致死の有害事象（呼吸停止）を発現し、後日 MACE（心血管死）と判定された。チルドラキズマブ 100 mg を継続投与した被験者（被験者■■■■）は、Part 3 の Day 376 に致死の有害事象（心筋梗塞）を発現した。当該被験者の実薬最終投与日は Day 284 であった。当該事象は MACE（心血管死）と判定された。エタネルセプト群からチルドラキズマブ 200 mg 群に切り替えられた被験者（被験者■■■■）は、Day 251 に肺腺癌と診断され、Day 286 に試験中止に至り、Part 3 後の Day 441 に致死の有害事象（敗血症）を発現した。チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 222 であった。

### 2.5.5.2.4 第 III 相試験（延長試験安全性解析）

チルドラキズマブの長期安全性及び忍容性を検討するため、延長試験安全性併合解析プールから第 III 相試験の有害事象データを併合解析し 2.7.4.2.3 項に示した。このプールには、2016 年 4 月 15 日及び 20■■年■■月■■日（P010 試験：20■■年■■月■■日）をカットオフ日とする P010 及び P011 試験の進行中の安全性継続データが含まれる。

2016 年 4 月 15 日をカットオフ日として集計した延長試験安全性解析プールで、1 件以上有害事象が発現した被験者の例数と割合をチルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、及び両群を併合して表 2.5.5-4 に示した。1 件以上の有害事象は、チルドラキズマブ 100 mg 群で 399 例（64.3%）、



## M2.5 臨床に関する概括評価

200 mg 群で 398 例（64.6%），計 797 例（64.4%）に報告された。治験薬との因果関係を否定できない有害事象 [治験責任（分担）医師が判断] は，チルドラキズマブ 100 mg 群で 92 例（14.8%），200 mg 群で 102 例（16.6%），計 194 例（15.7%）に認められた。重篤な有害事象はチルドラキズマブ 100 mg 群で 46 例（7.4%），200 mg 群で 31 例（5.0%），計 77 例（6.2%）で報告された。チルドラキズマブ 100 mg 群の 13 例（2.1%），200 mg 群の 3 例（0.5%），計 16 例（1.3%）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。

20 年 月 日をカットオフ日（P010 試験：20 年 月 日）として集計した第 III 相試験継続安全性解析プールで，1 件以上の有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg 群で 482 例（77.7%），200 mg 群で 487 例（79.1%），計 969 例（78.4%）に報告された。治験薬との因果関係を否定できない有害事象 [治験責任（分担）医師が判断] は，チルドラキズマブ 100 mg 群で 111 例（17.9%），200 mg 群で 118 例（19.2%），計 229 例（18.5%）に認められた。重篤な有害事象はチルドラキズマブ 100 mg 群で 91 例（14.7%），200 mg 群で 76 例（12.3%），計 167 例（13.5%）で報告された。チルドラキズマブ 100 mg 群の 25 例（4.0%），200 mg 群の 13 例（2.1%），計 38 例（3.1%）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。

2016 年 4 月 15 日をカットオフ日として集計した SOC 別の有害事象発現割合は，100 mg と 200 mg で概ね同程度であった [2.7.4.2.3 項，表 2.7.4-33，表 2.7.4-34，表 2.7.4-35]。有害事象が両投与群で最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は 100 mg で 41.9%（260 例），200 mg で 43.0%（265 例）であった。「感染症および寄生虫症」SOC の中で最も高頻度に認められた特に注目すべき有害事象は鼻咽頭炎であった。次に発現頻度が高かった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」であり，注目すべき有害事象は関節痛及び背部痛の 2 種類であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，その中で注目すべき有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，及び気管支炎の 3 種類であった。

20 年 月 日をカットオフ日（P010 試験：20 年 月 日）として集計した SOC 別の有害事象の全般的な発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg と 200 mg で概ね同程度のままであった [2.7.4.2.3 項，表 2.7.4-33，表 2.7.4-34，表 2.7.4-35]。有害事象が両投与群で最も高頻度に認められた SOC は依然として「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は 100 mg で 53.5%（332 例），200 mg で 55.2%（340 例）であった。次に発現頻度が高かった SOC も依然として「筋骨格系および結合組織障害」であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であった。これらは 2016 年 4 月 15 日までの結果と一致していた。

2016 年 4 月 15 日までの第 III 相試験の延長試験期間中に計 3 例の死亡例が報告された（被験者 ， ， 及び ）。いずれの死亡例も，治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。チルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされた被験者 で，Day 978 に致死性有害事象（MedDRA 基本語：死亡）が発現した。チルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされたが，100 mg に切り替えられ，その後延長試験をとおして 100 mg の投与を継続した被験者 で，Day 640 に多数の薬剤の併用投与が原因で中毒による致死性有害事象が報告された。プラセボ群からチルドラキズマブ 200 mg に切り替えられ，その後延長試験をとおして 200 mg を継続投与された被験者 で，Day 746 に胸部固定が原因で窒息の致死性重篤な有害事象が発現した。以上 3 例の被験者の詳細は 2.7.4.2.3.2.1 項に記載

## M2.5 臨床に関する概括評価

した。

2016年4月15日以降に、死亡が2件報告された。Part 1でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ、Part 2でも同一用量にて継続して投与され、Part 3でプラセボを投与された後、延長試験期にチルドラキズマブ 100 mg を投与された被験者 [REDACTED] で、Day 1271 に致死の有害事象（MedDRA 基本語：頭蓋内出血及び遠隔転移を伴う膀胱癌）が発現した。治験責任（分担）医師によって、頭蓋内出血は治験薬との因果関係なしと判定されたのに対し、遠隔転移を伴う膀胱癌は治験薬との因果関係を否定できないと判定された。Part 1でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ、Part 2と3でも同一用量にて継続して投与された後、延長試験期に組み入れられた被験者 [REDACTED] で、Day 1227 に自殺既遂が発現した。この自殺既遂は、治験薬との因果関係なしと判定された [2.7.4.2.3.2 項]。

2016年4月15日をカットオフ日として集計した重篤な有害事象の全般的発現割合は低く、チルドラキズマブ 100 mg（46例、7.4%）、200 mg（31例、5.0%）、及び全投与群 6.2%（77例）で同程度であった。いずれの投与においても、重篤な有害事象の発現割合が 1.3%超の SOC はなかった。胆石症、骨関節炎、及び乾癬性関節症が被験者 3 例で発現したことを除いて（すべて 100 mg）、大部分の重篤な有害事象は 1 例又は 2 例のみで報告された [2.7.4.2.3.3.1 項]。

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日をカットオフ日（P010試験：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）として集計した結果では、重篤な有害事象の全般的発現割合は、チルドラキズマブ 100 mg（91例、14.7%）と 200 mg（76例、12.3%）で同程度であった。いずれの投与においても、重篤な有害事象の発現割合が 2.4%超の SOC はなかった。大部分の重篤な有害事象は 1 例又は 2 例のみで報告された。特に注目すべき重篤な有害事象のうち、3 例以上の被験者に発現したものは、チルドラキズマブ 100 mg では胆石症（4 例）、虫垂炎（3 例）、憩室炎（3 例）、及び乾癬性関節症（3 例）、200 mg では急性心筋梗塞（3 例）、冠動脈狭窄（3 例）、大腸ポリープ（3 例）、及び基底細胞癌（4 例）であった [2.7.4.2.3.3.1 項]。

2016年4月15日まで集計した重篤な有害事象の大部分はチルドラキズマブとの因果関係なしと判定された。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、チルドラキズマブ 100 mg（11 例、1.8%）では、甲状腺中毒クリーゼ、びらん性胃炎、腸間膜動脈血栓症、虫垂炎、胃腸炎、ブドウ球菌感染、乳癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、脳梗塞、脳血管発作、意識消失、及び高血圧クリーゼ、チルドラキズマブ 200 mg（2 例、0.3%）では感染性大腸炎及び肺炎であった [2.7.4.2.3.3 項]。

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日をカットオフ日（P010試験：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）として集計した重篤な有害事象についても、その大部分（100 mg：97.6%、200 mg：99.0%）がチルドラキズマブとの因果関係なしと治験責任（分担）医師によって判定されていた。2016年4月15日後に報告された新規の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定できないものは、チルドラキズマブ 100 mg（10 例、1.7%）では狭心症、憩室炎、ブドウ球菌性化膿性関節炎、遠隔転移を伴う膀胱癌、非ホジキンリンパ腫、肺炎、及び頸動脈狭窄、200 mg（6 例、1.0%）では胃ポリープ、大腸ポリープ、虫垂炎、腹膜炎、マイコプラズマ性肺炎、及び慢性閉塞性肺疾患であった [2.7.4.2.3.3 項]。

2016年4月15日までに集計した治験薬投与を中止した被験者の割合は、全般的に低く（16例、1.3%）、チルドラキズマブ 100 mg 13 例（2.1%）、200 mg 3 例（0.5%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、チルドラキズマブ 100 mg では甲状腺機能亢進症、甲状腺中毒クリーゼ、嚥下障害、ブドウ球菌感染、関節炎、乾癬性関節症、乳癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、

## M2.5 臨床に関する概括評価

平滑筋肉腫，直腸腺癌，脳血管発作，湿疹，及び蕁麻疹，200 mg では肺炎，乾癬及び背部痛であった [2.7.4.2.3.4.1 項]。

20■年■月■日をカットオフ日（P010試験：20■年■月■日）として集計した結果では，治験薬投与を中止した被験者の割合は全般的に低く，チルドラキズマブ 100 mg（25 例，4.0%）と 200 mg（13 例，2.1%）で同程度であった。2016 年 4 月 15 日後に治験薬投与中止に至った新規の有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg では憩室炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，乾癬性関節炎，腎明細胞癌，乳腺浸潤性小葉癌，遠隔転移を伴う膀胱癌，非ホジキンリンパ腫，卵巣癌，気管支肺アスペルギルス症、ブドウ球菌性化膿性関節炎、くも膜下出血、及び子宮内膜腺癌，200 mg では高血糖，遠隔転移を伴う乳癌，乳頭様甲状腺癌，前立腺癌，冠動脈疾患，頻脈，抗利尿ホルモン不適合分泌，気管支炎，E 型肝炎，一過性脳虚血発作，窒息，慢性閉塞性肺疾患，乾癬及び直腸腺癌であった [2.7.4.2.3.4.1 項]。

## M2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-4 有害事象の要約：第 III 相継続安全性解析プール（ASaT 集団）

	Application <sup>1</sup>			Cumulative <sup>2</sup>		
	MK-3222 100mg n (%)	MK-3222 200mg n (%)	Total n (%)	MK-3222 100mg n (%)	MK-3222 200mg n (%)	Total n (%)
Subjects in population	621	616	1,237	620	616	1236
with one or more adverse events	399 (64.3)	398 (64.6)	797 (64.4)	482 (77.7)	487 (79.1)	969 (78.4)
with no adverse event	222 (35.7)	218 (35.4)	440 (35.6)	138 (22.3)	129 (20.9)	267 (21.6)
with drug-related <sup>†</sup> adverse events	92 (14.8)	102 (16.6)	194 (15.7)	111 (17.9)	118 (19.2)	229 (18.5)
with serious adverse events	46 (7.4)	31 (5.0)	77 (6.2)	91 (14.7)	76 (12.3)	167 (13.5)
with serious drug-related adverse events +	11 (1.8)	2 (0.3)	13 (1.1)	15 (2.4)	6 (1.0)	21 (1.7)
who died	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)
discontinued <sup>‡</sup> due to an adverse event	13 (2.1)	3 (0.5)	16 (1.3)	25 (4.0)	13 (2.1)	38 (3.1)
discontinued due to a drug-related adverse event ‡	8 (1.3)	2 (0.3)	10 (0.8)	10 (1.6)	2 (0.3)	12 (1.0)
discontinued due to a serious adverse event ‡	7 (1.1)	0 (0.0)	7 (0.6)	16 (2.6)	10 (1.6)	26 (2.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event ‡	5 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.4)	7 (1.1)	1 (0.2)	8 (0.6)

<sup>†</sup> Determined by the investigator to be related to the drug.

<sup>‡</sup> Study medication withdrawn.

<sup>1</sup> Includes data from ongoing extensions up to the BLA cutoff date 15-April-2016

<sup>2</sup> Includes extension data from Application and safety update up to cut-off ■■■-■■■-20 ■■■ for study P010 and ■■■-■■■-20 ■■■ for study P011

[Soucer: 5.3.5.3-1 and 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 20]

### 2.5.5.3 特定の有害事象（Tier 1）についての安全性モニタリング

事前に規定された安全性パラメータ（安全性評価項目）の解析には、段階的な方法（tiered approach）を用い、段階ごとに異なる解析を実施した。事前に規定した安全性評価項目又は特に注目すべき有害事象を「Tier 1」の有害事象とした。Tier 1 有害事象についてプラセボと比較して統計学的に名目 p 値及び 95% CI を算出した。

Tier1 有害事象には以下の項目が含まれる：

1. 規制当局への報告義務がある重篤な有害事象の定義に合致するすべての感染症、又は規制当局への報告義務のある重篤な有害事象として報告されたか否かに係わらず、抗生物質の静脈内投与を要する感染症を発現した被験者の割合
2. 悪性腫瘍患者の割合（子宮頸上皮内癌を除く）
3. 非黒色腫皮膚癌（NMSC）の割合
4. 悪性黒色腫皮膚癌患者の割合
5. 拡大 MACE（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、蘇生処置が行われた心停止、「心血管死」又は「突然死」と判定された心血管系が原因となる死亡）と判定された被験者の割合
6. ISR 発現被験者の割合
7. 治験薬との因果関係が否定できない過敏症の被験者の割合

#### 2.5.5.3.1 第 IIb 相試験及び第 III 相試験における Tier 1 有害事象（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析で認められた 1 件以上の Tier 1 有害事象を発現した被験者の要約を表 2.7.4-24 に示した。Tier 1 有害事象の発現割合は、チルドラキズマブ 100 mg 群（4.0%）及び 200 mg 群（4.7%）で低く、プラセボ群（2.8%）と同程度であったが、エタネルセプト群（18.5%）ではチルドラキズマブ群及びプラセボ群に比べて高かった。チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群とプラセボ群を比較した p 値はすべて >0.1 であった。チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、及びプラセボ群の高度の感染症（それぞれ 0.1%、0.3%、0.3%）、悪性腫瘍（それぞれ 0.3%、0.1%、0.0%）、NMSC（それぞれ 0.3%、0.1%、0.0%）、黒色腫皮膚癌（すべての群で 0.0%）、確定された拡大 MACE（それぞれ 0.1%、0.1%、0.0%）、ISR（それぞれ 3.4%、4.0%、2.3%）又は治験薬との因果関係が否定できない過敏症（それぞれ 0.1%、0.1%、0.3%）の発現割合で差異は認められなかった。チルドラキズマブを投与した被験者における治験薬との因果関係が否定できない過敏症反応の割合は 2 件のみ（各群 1 件）であり、薬物過敏症の基本語でコーディングされているものの、治験薬ではなく併用薬（1 件はクロニジン、もう 1 件はジクロフェナク）と因果関係ありと報告された [2.7.4.7 項]。

第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照安全性併合解析における、判定委員会による判定で確定した心血管イベント発現被験者の概要を表 2.7.4-25 に示した。判定で確定した複合心血管イベントを 1 件以上発現した被験者は、チルドラキズマブ 100 mg 群 1 例（0.1%）、200 mg 群 1 例



## M2.5 臨床に関する概括評価

(0.1%)，プラセボ群 0 例 (0.0%)，エタネルセプト群 1 例 (0.3%) であった。判定で確定した心血管イベントを発現したチルドラキズマブ群の 2 例のうち、100 mg 群の 1 例では判定で確定した MACE 及び拡大 MACE（心筋梗塞），また 200 mg 群の 1 例では判定で確定した拡大 MACE（冠動脈血管再建術）が発現した。両イベント共に、致命的又は非致命的血栓性／塞栓性／虚血性イベントに分類された。エタネルセプト投与群被験者において発現した判定で確定したイベントは、致命的又は非致命的血栓性／塞栓性／虚血性イベントに分類される拡大 MACE（冠動脈血管再建術）であった [2.7.4.2.2.5.1.2 項]。

**2.5.5.3.2 第 IIb 相及び第 III 相試験における Tier 1 有害事象（ベース試験期間の安全性併合解析）**

ベース試験期間安全性併合解析における曝露期間で調整した発現例数が > 0 例の Tier 1 有害事象を 1 件以上発現した被験者の概要を表 2.7.4-26 に示した。全般的にみて Tier 1 有害事象の曝露期間で調整した発現率はチルドラキズマブ 100 mg 群 (6.71)，200 mg 群 (7.97)，及びプラセボ群 (7.77) で同程度であったが、エタネルセプト群 (43.67) では高かった。このような差が認められた主な原因は、エタネルセプト群で他の投与群に比べて ISR の発現率が高かったことによる [チルドラキズマブ 100 mg 群 (3.51)，200 mg 群 (4.63)，プラセボ群 (5.03)，エタネルセプト群 (40.41)]。高度の感染症（それぞれ 1.10, 1.61, 0.91），悪性腫瘍（それぞれ 1.70, 1.18, 0.91），NMSC（それぞれ 1.10, 0.86, 0.91），黒色腫皮膚癌（それぞれ 0.20, 0.00, 0.00），判定で確定した拡大 MACE（それぞれ 0.40, 0.65, 0.46）及び薬剤性過敏症（それぞれ 0.50, 0.22, 0.46）の 100 人年当たりの発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。これらの Tier 1 有害事象の曝露期間で調整した発現率（100 人年当たり）は、チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群、及び 200 mg 継続投与群で本試験の全期間をとおして低く、感染症はそれぞれ 0.81 及び 0.84，悪性腫瘍は 0.81 及び 1.05，NMSC は 0.41 及び 1.05，黒色腫皮膚癌は 0.20 及び 0.00，拡大 MACE は 0.41 及び 0.00，ISR は 4.47 及び 4.62，治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応は 0.41 及び 0.42 であった [2.7.4.2.2.5.1.3 項]。重篤な感染症について P010 試験で骨結核（TB）が 1 件報告された。この症例については 2.7.4.2.2.5.1.3 項で詳細に検討した。

第 IIb 相及び第 III 相試験ベース試験期間の安全性併合解析において、判定で確定した心血管イベントの有害事象を 1 件以上発現した被験者の曝露期間で調整した概要を表 2.7.4-27 に示した。判定で確定した複合心血管イベントの曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は、チルドラキズマブ 100 mg 群 (0.40) 及び 200 mg 群 (0.86) で、プラセボ群 (0.46)，及びエタネルセプト群 (0.65) と同程度であった。判定で確定した複合心血管イベントの有害事象を 1 件以上発現した被験者の曝露期間で調整した発現率は、ベース試験期間の全期間をとおして投与量（100 又は 200 mg）を変更せずに投与された被験者であるチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 0.41，200 mg 継続投与群で 0.00 であった。

2.7.4.2.2.5.1.4 項に記載されているとおり、判定で確定した心血管イベントの曝露期間で調整した発現率は全投与群で同程度であり、判定で確定した MACE の曝露期間で調整した発現率はチルドラキズマブ 100mg 群で 0.40，200 mg 群で 0.32，プラセボ群で 0.46，エタネルセプト群で 0.00 であった。「判定で確定した拡大 MACE」の曝露期間で調整した発現率もチルドラキズマブ

## M2.5 臨床に関する概括評価

100mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群（0.40 vs 0.65 vs 0.46），並びにエタネルセプト群（0.65）で同程度であった。判定で確定した複合心血管イベントの曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群（0.40）及び 200 mg 群（0.86）で，プラセボ群（0.46），及びエタネルセプト群（0.65）と同程度であった [2.7.4.2.2.5.1.4 項]。

### 2.5.5.4 特殊な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.5.5.4.1 内因性要因

##### 2.5.5.4.1.1 薬物動態データ

人口統計学的変数，腎機能障害及び，アルブミン等の臨床的意義のある臨床検査パラメータなどの内因性要因の影響の可能性を，健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相，第 IIb 相，及び第 III 相試験からの併合データに基づいて，POP-PK モデリングを用いて検討した。当該解析の詳細な結果を 2.7.2.3.2 項に示した。内因性要因の影響を評価した全ての因子において，チルドラキズマブ AUC<sub>ss</sub> の幾何平均比（GMR）は，臨床的同等性の範囲内 [0.7，2.7] であった。臨床的同等性の範囲とは 100 mg のチルドラキズマブの曝露量範囲に基づき規定されたもので，この範囲内である場合，チルドラキズマブの安全性及び有効性に関して臨床的に同等であることを意味する。高体重（>90 kg）では臨床的同等性の下限近くであり，曝露量の減少 [2.7.2.3.6.2 項] 及び乾癬面積と重症度指標（PASI）の低下 [2.7.2.3.6.2 項] が認められた。その他にはチルドラキズマブの安全性に臨床的意義のある影響を及ぼすと推定される内因性要因はなかった。

##### 2.5.5.4.1.2 部分集団解析

第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析における部分集団の解析結果を 2.7.4.5.1.2 項に示した。有害事象プロファイルは，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を除き，すべての部分集団において，チルドラキズマブ群，プラセボ群，及びエタネルセプト群で類似した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，部分集団カテゴリの大部分において，チルドラキズマブ群及びプラセボ群と比較してエタネルセプト群の発現頻度が高かった。

有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象 [治験責任（分担）医師による判定]，重篤な有害事象，及び有害事象による投与中止率は，体重 ≤ 90 kg の被験者と，>90 kg の被験者で同程度であった。当該所見は，曝露量-反応解析において，用量及び体重別部分集団による安全性の評価で得られた所見と一致した。軽い体重の被験者（≤ 90 kg）と高体重の被験者（> 90 kg）を比較した結果で，安全性プロファイルに差は認められなかった [2.7.2.3.6.3 項，2.7.4.2.2.7 項]。P010 及び P011 試験の Part 1 の全被験者において，プラセボ群，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群を比較した結果，有害事象（感染症／寄生虫症，重篤な感染症／寄生虫症，上気道感染（URTI）及び鼻咽頭炎，基底／扁平上皮細胞癌，悪性黒色腫，心筋梗塞／心筋虚血，心不全及び薬物過敏症）に特に差異は認められなかった。同様に Part 1 と 2 を併合して 100 及び 200 mg 群を比較した結果，重大な差は認められなかった。最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であった。

##### 2.5.5.4.1.3 日本人集団（P010 試験）

P010 試験において尋常性乾癬及び関節症性乾癬を有する日本人 158 例が組み入れられ，治験薬



## M2.5 臨床に関する概括評価

との因果関係を否定できない有害事象あるいは重篤な有害事象の発現頻度は日本人集団と全体集団で同程度であり，日本人集団特有の臨床的に懸念すべき問題は認められなかった。日本人においてもチルドラキズマブ 100 及び 200 mg の用量における安全性プロファイルは許容可能であると考えられた。

### 2.5.5.4.1.3.1 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

P010 試験の日本人集団において Part 1, 2, 及び 3 でみられた治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約を 2.7.4.5.9.2.2 項に示した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象を 1 件以上発現した日本人被験者は，Part 1 でプラセボ群 5 例（15.6%），チルドラキズマブ 100 mg 群 7 例（10.9%），及び 200 mg 群 6 例（9.7%），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 6 例（7.8%）及び 200 mg 群 12 例（16.2%），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 12 例（18.5%）及び 200 mg 群 15 例（18.8%）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が日本人被験者において最も多くみられた SOC は「感染症および寄生虫症」で，Part 1 でプラセボ群 2 例（6.3%），チルドラキズマブ 100 mg 群 2 例（3.1%）及び 200 mg 群 5 例（8.1%），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 2 例（2.6%）及び 200 mg 群 4 例（5.4%），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 5 例（7.7%）及び 200 mg 群 11 例（13.8%）で認められた。

### 2.5.5.4.1.3.2 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象

P010 試験の日本人集団において Part 1, 2, 及び 3 でみられた治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約を 2.7.4.5.9.2.3 項に示した。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を 1 件以上発現した日本人被験者は，Part 1 でプラセボ群 0 例（0%），チルドラキズマブ 100 mg 群 0 例（0%），及び 200 mg 群 1 例（1.6%），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 0 例（0%）及び 200 mg 群 1 例（1.4%），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 1 例（1.5%）及び 200 mg 群 1 例（1.3%）であった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は，Part 1 で喉頭蓋炎，Part 2 でラクナ梗塞，Part 3 で睡眠時無呼吸症候群，白内障，及び黄斑線維症が認められた。

### 2.5.5.4.1.3.3 有害事象により投与中止に至った症例

P010 試験の日本人集団において Part 1, 2, 及び 3 でみられた治験薬の投与を中止した有害事象発現の要約を 2.7.4.5.9.2.4 項に示した。治験薬の投与を中止した被験者は Part 1（チルドラキズマブ 200 mg 群：1 例），Part 2（0 例），Part 3（100 mg 群：2 例）であった。

### 2.5.5.4.2 外因性要因

チルドラキズマブの臨床試験では，安全性プロファイルに対する喫煙，飲酒及び食習慣といった外因性要因の影響は検討しなかった。チルドラキズマブではこのような外因性要因の安全性に対する影響はないと予測された。全身性コルチコステロイドの併用投与は，チルドラキズマブの PK に対する共変量の可能性があると考えられたが，当該共変量による臨床的意義のある影響は認められず，用量調節の必要はないことが判明した [2.7.2.3.3 項，2.7.4.5.2 項]。

### 2.5.5.4.3 薬物相互作用

チルドラキズマブは生物製剤であり，通常の薬物代謝経路により分解されず，トランスポータ

## M2.5 臨床に関する概括評価

一の基質とはならない。また、生物製剤は薬物代謝酵素に直接影響しないことが多く、PK に影響を及ぼす DDI の可能性は限られる。そのため、低分子治療薬とチルドラキズマブを併用してもお互いの PK に影響しないと予測される。

POP-PK 解析で、全身性コルチコステロイドの併用投与はチルドラキズマブの PK の共変量の可能性があることが示唆された。しかし POP-PK モデルでは全身性コルチコステロイドを少なくとも 8 週間以上投与された被験者が最低 50 例必要であることが事前に規定されており、該当した症例は 19 例のため適合せず、全身性コルチコステロイドの併用投与を共変量として当該モデルで検討することができなかった [2.7.2.3.3.3 項]。

第 IIb 相試験及び第 III 相試験の他の共変量の分布を利用して、POP-PK 解析により全身性コルチコステロイドを併用した被験者と併用していない被験者における PK をシミュレーションした [2.7.2.3.3.3 項]。その結果、全身性コルチコステロイド併用／非併用におけるチルドラキズマブ 100 及び 200mg 群の AUC<sub>ss</sub> の GMR (90% CI) は、0.96 (0.80, 1.14) 及び 1.02 (0.82, 1.26) であり、全身性コルチコステロイド併用の影響は臨床的同等性の範囲内であった [2.7.2.3.5.4 項]。全身性コルチコステロイド併用はチルドラキズマブ PK に対する影響に臨床的意義は無く、用量調節の必要はないと判断された。

チルドラキズマブ等の生物製剤は、CYP による代謝を直接阻害又は誘導することはないと予測されるものの、チルドラキズマブの標的である IL-23 を介した CYP 酵素に対する影響を評価するため、中等症から重症の乾癬患者を対象とした DDI 試験を実施した [5.3.3.4: p009]。当該試験では、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝を評価するために、それぞれカフェイン、ワルファリン、オメプラゾール、デキストロメトर्फアン及びミダゾラムをプローブカクテルとして被験者に投与した。すべてのプローブ基質の薬物動態は、チルドラキズマブ投与前と投与後で同等であった [2.7.2.2.2.5 項]。またチルドラキズマブ 200 mg を 4 週間間隔で 2 回投与したときの PASI 変化率の中央値（範囲）は約 -92（-100 ～ -69）であり、このことからチルドラキズマブは、CYP による代謝に臨床意義のある影響を及ぼすことはなかった。

チルドラキズマブは異化経路によって体内から消失し、肝臓の薬物代謝酵素による影響を受けず、腎臓を介した尿中への排泄もないことから、他の薬剤との併用に際して、チルドラキズマブの用量を調節する必要はない。また CYP により代謝される併用薬の PK に対して、チルドラキズマブは直接的又は間接的に影響を及ぼさないと判断された [2.7.2.3.4 項]。

### 2.5.5.4.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳中の女性患者は、治験の組み入れから除外した。しかし第 I 相試験（P05661 試験）で 1 例、第 IIb 相及び第 III 相試験で 11 例（P05495 試験：2 例、P010 試験：5 例、P011 試験：4 例）のチルドラキズマブの投与を受けた被験者にて妊娠が報告された。そのうち 5 例で流産（自然流産 2 例、人工妊娠中絶 3 例）、6 例で満期出産、1 例で結果は保留中であった。チルドラキズマブの投与を受け妊娠した被験者について 2.7.4.5.4 項に記載した。

### 2.5.5.4.5 過量投与

第 I 相試験でチルドラキズマブの 10 mg/kg 静脈内投与及び 400 mg 皮下投与を行った。臨床試験で認められた過量投与に関する情報について、第 IIb 相試験及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析の結果を 2.7.4.2.2.5.2.2 項に示した。28 件の偶発的な過量投与が報告され、27 例の被

## M2.5 臨床に関する概括評価

験者では過量投与に伴う有害事象は認められず、有害事象が報告された 1 例についても後遺症なく回復した。一度に 200 mg を超える用量で単回投与された被験者はなかった。被験者 1 例は 400 mg（200 mg を 2 週間間隔で投与）を投与された。400 mg が 1 度に投与されたわけではないが、投与された最高用量であった。第 III 相試験延長試験安全性併合解析では過量投与はなかった [2.7.4.2.3.5.2.2 項]。

### 2.5.5.4.6 薬物乱用

チルドラキズマブによる薬物乱用リスクは認められなかった。

### 2.5.5.4.7 投与中止及びリバウンド

#### 2.5.5.4.7.1 投与中止

投与中止時のチルドラキズマブの安全性を第 III 相試験（P010 試験）で検討した。P010 試験では 28 週に PASI 75 レスポンダーに対して継続投与群又はプラセボ群に 1:1 の比で再割り付けを行い、プラセボ群に割り付けられた被験者にはプラセボを 4 週間ごとに 64 週（ベース試験終了）まで又は再発する（最大 PASI 反応の 50% 低下）まで投与した。再発した場合は元の用量でチルドラキズマブ投与を再開した [5.3.5.1: p010]。

Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再割り付けされた被験者の有害事象を要約した [表 2.7.4-46]。有害事象の発現割合は、両群で同程度であった（200 mg からプラセボへの切り替え群で 68.9%，200 mg 継続投与群で 72.3%）。同様に治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合及び有害事象による投与中止割合も両群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は 200 mg 継続投与群で 6.7%，200 mg からプラセボへの切り替え群で 3.4% であった。また，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再割り付けされた被験者の結果も同様であった [表 2.7.4-45]。

#### 2.5.5.4.7.2 リバウンド

P010 試験の Part 3 に PASI 75 レスポンダーでチルドラキズマブの投与を中止しプラセボ群に再割付後、疾患がリバウンド [ベースラインからの乾癬の悪化（PASI >125%）又は投与中止から 2 ヶ月以内の新たな膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，炎症性の悪化の発現として定義] した被験者の割合を評価した。チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群のいずれにおいても、疾患のリバウンドは見られなかった [5.3.5.1: p010: Table 11-31]。

### 2.5.5.4.8 自動車運転及び機械操作に及ぼす影響又は精神機能障害

チルドラキズマブが自動車運転又は機械操作への影響，及び精神機能へ障害を及ぼすことはないと考えられる。

### 2.5.5.5 投与量と有害事象との関連性

投与量と有害事象との関連性を評価したところ，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg の用量で安全性の懸念が増すことはなかった [表 2.7.2-29]。曝露量 - 安全性解析（すべての有害事象，感染

## M2.5 臨床に関する概括評価

症、高度の感染症、URTI、悪性腫瘍、NMSC、黒色腫皮膚癌、確定した拡大MACE、薬剤関連過敏症）を行い様々な有害事象カテゴリを評価した。これらの有害事象カテゴリのいずれも、曝露量の四分位区分で特定の安全性シグナルは検出されなかった。さらに、第I相試験及び第IIb相試験において、乾癬患者及び／又は健康被験者を対象に静脈内投与（最大10 mg/kg）及び皮下投与（最大400 mg）を継続投与した後のチルドラキズマブの忍容性はおおむね良好であった。

### 2.5.5.6 免疫原性が安全性に及ぼす影響

第IIb相試験及び第III相試験プラセボ対照安全性併合解析において、チルドラキズマブ100 mg群のTE-POS症例及びADA陰性症例（不確定症例含む）の有害事象（50.0% vs 48.7%）、重篤な有害事象（3.3% vs 1.4%）、及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象（10.0% vs 15.2%）の発現割合について比較したところ、いずれも同程度であった[付録 2.7.4-48]。チルドラキズマブ200 mg群では、TE-POS症例はADA陰性症例（未確定症例含む）に比べて、有害事象の発現割合がわずかに高かったが（62.1% vs 48.3%）、重篤な有害事象（0 vs 2.2%）及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象（13.8% vs 14.1%）の発現割合は同程度であった。Part 1におけるTE-POS例数は少なく、チルドラキズマブ100 mg群で30例、200 mg群で29例であり、結果は慎重に解釈すべきである。チルドラキズマブ100 mg群及び200 mg群のTE-POS例のうち、有害事象が原因で試験を中止した被験者はなかった[2.7.4.2.2.6項]。第IIb相試験及び第III相試験のプラセボ対照期間にチルドラキズマブ100又は200 mgを投与したときの免疫原性に関連する可能性のある有害事象（過敏症、アナフィラキシー、ISR）に対するADAの影響を、ADA発現有無別被験者カテゴリ別に付録 2.7.4-49に示した。第IIb相試験及び第III相試験で、チルドラキズマブ100又は200 mgを52～64週間継続投与した被験者（ベース試験期間の安全性併合解析）、及びチルドラキズマブの投与量を100から200 mgに増量した、又は反対に減量した被験者における免疫原性に関連する有害事象に対するADAの影響を探索し、その結果を要約した[付録 2.7.4-50]。治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、TE-POS症例とADA陰性症例（未確定症例含む）で同程度であった。更に免疫原性に関連する可能性のある有害事象の発現割合について、ADA陽性とADA陰性被験者カテゴリに差異は認められなかった[2.7.4.2.2.6項]。

### 2.5.5.7 試験を通した安全性の比較

第III相臨床試験の安全性の結果から、チルドラキズマブの忍容性は概ね良好であると考えられた。64週までのチルドラキズマブ投与のデータからは、長期投与により重大な有害事象が発現するリスクや全体的な有害事象の発現パターンに変化は見られなかった。安全性プロファイルは、年齢、性別、人種、民族、体格指数、及び地域要因と関係なく一貫していると考えられる[2.7.4.5.1.2項]。プラセボ対照試験期間の安全性併合解析において、チルドラキズマブ100又は200 mgを投与した被験者に最も多くみられた特に注目すべき有害事象は、鼻咽頭炎及び頭痛であり[2.7.4.2.2.1.2.1項]、そのほか治験薬との因果関係を否定できない有害事象として、下痢、注射部位疼痛、背部痛、胃腸炎、悪心及び浮動性めまいが報告された[2.7.4.2.4項]。

乾癬治療に使用される生物製剤に伴う感染症、悪性腫瘍、過敏症、ISR及びMACEなどの重大なリスクについて、エタネルセプトと直接比較した結果に基づきチルドラキズマブの安全性プロ



## M2.5 臨床に関する概括評価

ファイルは他の生物製剤と同等又は優れていると推察された [2.7.4.2.2.5.1.1 項]。チルドラキズマブでは乾癬治療に用いられる他の生物製剤にみられる可逆性後頭葉白質脳症、好中球減少症、及び自殺念慮について安全性のリスクは低いと考えられた。チルドラキズマブの妊娠時の曝露は入手可能な臨床データが限られ、非臨床生殖毒性試験結果のヒトに対する外挿性に関しては不明であり、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない [2.7.4.5.4 項]。

\*エタネルセプトは日本では乾癬の適応はない。

以上のデータから、チルドラキズマブは最大 200 mg までの用量でおおむね忍容性は良好であった。チルドラキズマブの投与量と安全性との関連性を評価したところ 100 mg 又は 200 mg の用量で安全性リスクが増すことはなかった。また第 III 相試験のベース試験における 1 年にわたる投与、又は延長試験の併合解析から、100 mg と 200 mg の用量での安全性プロファイルは類似していた。チルドラキズマブ特有の安全性の問題も検出されなかった。他の生物製剤で認められた一部の安全性リスクは、チルドラキズマブには見られなかった。

## 2.5.5.8 市販後データ

20■年■月■日から 20■年■月■日までの安全性、有効性および有効性に関する入手可能な情報に基づいて、チルドラキズマブに関する定期的安全性最新報告（5.3.6: PSUR\_2019-02）を作成し、チルドラキズマブの現在のベネフィットリスクバランスを評価した。

完了した臨床試験および進行中の臨床試験においてチルドラキズマブを使用した累積被験者数は、2,190 例（健康成人、乾癬患者及び■■■■■■患者を含む）、活動性強直性脊椎炎、非 X 線撮影軸性脊椎関節炎、及び関節症性乾癬を対象とした進行中の臨床試験（盲検下で実施）においてチルドラキズマブを使用した被験者数は 364 例、また本製品が発売されて以来、本剤を投与された患者数は世界中で 637 例と推定される。

本報告期間中に、安全上の理由から措置は講じられなかった。

有効性及び安全性データを分析したところ、チルドラキズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。リスクプロファイルに変化は認められず、重要なリスク及び潜在的なリスクは引き続きレビューし、必要に応じてその結果を報告する。

**2.5.5.9 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、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

2.5.3.2 項に記載しているとおり、チルドラキズマブ 100 mg の用量が適切と考えられた。ただし、第 IIb 相試験及び第 III 相試験を併合した 12 週の PASI の結果を用いた E-R 解析から、200 mg の用量で最大の効果が得られることが示された。投与量（100 及び 200 mg）と安全性との間に関連性は認められていない [2.7.2.3.6.3 項]。

**2.5.5.10 有害事象の予防、軽減及び管理方法**

これまで得られた安全性データから、チルドラキズマブの忍容性はおおむね良好であり、チルドラキズマブの安全性プロファイルは乾癬治療薬として近年承認された生物製剤の既知のリスクプロファイルとほぼ一致すると考えられた。

チルドラキズマブと因果関係があると予測される事象として可能性の高い有害事象は、下痢、注射部位疼痛、背部痛、胃腸炎、悪心、及び浮動性めまいであった。予測される有害事象で報告頻度が低い（被験者の 1%未満）事象は腹痛、上腹部痛、及びリンパ浮腫であった。予測される有害事象とされたものの大部分は非重篤で、その発現率は低かった。また、これらの事象のほとんどは自然発生率がある程度高く、全般的に医師により管理しやすいものとする。

チルドラキズマブに固有の安全性の懸念は特定されなかった。さらに、他の生物製剤と関連する安全性の懸念事項で、チルドラキズマブの治験期間中に特定されたものはなかった。

以下 2.5.6 項に詳述するチルドラキズマブに関連する潜在的なリスクを監視するため、市販後の安全性監視計画と添付文書等にて潜在的リスクに関する重要な情報を医療従事者及び患者に伝えることにより管理可能と考えられた。さらに、適切に収集されたレジストリデータを通じて、稀に発現する有害事象及び／又は潜在的な有害事象についての情報が収集できると考える。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

臨床試験のデータから中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としたチルドラキズマブの有効性が示された。臨床試験により検証されたとおり、チルドラキズマブは投与頻度を減らし、投与の利便性を高めることが可能である。

各臨床試験の併合解析データの PASI 及び PGA 反応割合からチルドラキズマブは一貫して臨床的意義のある有効性を示した。関節症性乾癬についても P010 試験での 12 週の ACR20/50/70 の評価において有効性を示した。

28 週の PASI 75 レスポンダーで同用量で継続投与したときの有効性は、P010 試験では 64 週、P011 試験では 52 週まで持続した。

また、第 III 相試験において 12 週及び 28 週に DLQI が 0 又は 1、DLQI スコア 5 未満の被験者の割合から、チルドラキズマブは中等症から重症の乾癬患者の QOL も改善した [2.7.3.3.2 項]。

乾癬は慢性疾患であり、効果を維持するには継続的な治療が必要であると考えられる。チルドラキズマブの 100 及び 200 mg で示した有効性は 52 週／64 週まで持続し、チルドラキズマブは全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に対する新たな治療法として期待される。

### 2.5.6.2 リスク

チルドラキズマブの全体的な安全性プロファイルは、IL-12/23 阻害剤であるウステキヌマブ及び IL-17 阻害剤であるセクキヌマブやイキシセキズマブなどの他の生物製剤と類似している。これらの生物製剤は、チルドラキズマブと同じく、IL-17 に関わる免疫調整経路に間接的又は直接的にかかわる類似した作用機序をもつ。これらの薬剤による注目すべき有害事象には、重篤な感染症（新規又は再活動性結核を含む）、悪性腫瘍、及び過敏症反応の重大なリスクが含まれる。MACE については、抗 IL-12/23p40 抗体であるブリアキヌマブの臨床試験データから心血管系リスク上昇の可能性が示唆されており、潜在的なリスクとみなされる。チルドラキズマブの曝露期間で補正した感染症の発現率は、プラセボ群と同じ程度であり、エタネルセプト群よりも低かった。悪性腫瘍、高度の感染症、過敏症、及び MACE のリスクは、チルドラキズマブの投与ではプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて上昇しなかった。さらに、チルドラキズマブ固有の安全性の懸念事項は特定されておらず、他の生物製剤に関連する安全性の懸念事項（ウステキヌマブの場合：可逆性後頭葉白質脳症、セクキヌマブ及びイキシセキズマブ：好中球減少症、IL-17 阻害薬プロダルマブ：自殺関連事象）に関する兆候も特定されていない。

#### 感染症

臨床試験の結果から、結核が認められた 1 症例を除き、チルドラキズマブによる重篤な感染症リスクの上昇はみられなかった。第 IIb 試験及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析において高度の感染症を有する被験者の割合は、チルドラキズマブ 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群、及びエタネルセプト群で同等であり（それぞれ 0.1, 0.3, 0.3, 0.0）、ベース試験期間安全性併合解析において曝露期間で補正した発現率（100 人年当たり）も同等であった（それぞれ 1.10, 1.61, 0.91, 0.96）。



## M2.5 臨床に関する概括評価

臨床試験中に結核が 1 例報告された [2.7.4.2.2.5.1.3 項]。公表文献及びガイドラインでは、乾癬治療において新規又は再活動性結核感染の発現が生物製剤を使用する上での潜在的リスクと認識されており、すべての患者に対して免疫抑制療法の開始前に結核リスクのスクリーニングを行うことが提言されている（Doherty, 2008）。こうした勧告に合わせ、チルドラキズマブの添付文書及び患者情報に新規／再活動性結核の使用上の注意として含めた。

悪性腫瘍

臨床試験の結果から、チルドラキズマブにより悪性腫瘍のリスクが上昇しないことを示した。プラセボ対照安全性併合解析において、悪性腫瘍、NMSC 及び黒色腫皮膚癌の発現割合は、チルドラキズマブ 100, 200 mg 群及びプラセボ群で同程度であり、ベース試験期間の安全性併合解析において曝露期間で補正した発現率も同等であった。近年公表されたレトロスペクティブコホート研究における乾癬患者の悪性腫瘍の自然発生割合は、観察された 5 年間の 100 人年当たりの発生率（95% CI）は、NMSC を除くすべての悪性腫瘍について一般集団で 1.29（1.27～1.30）、乾癬患者で 1.42（1.35～1.49）であり、NMSC については一般集団が 1.45（1.44～1.47）、乾癬患者が 1.80（1.73～1.88）であった（Kimball, 2015）。生物製剤を長期間投与した患者では、乾癬の横断評価のためのレジストリー研究（Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry, PSOLAR）に登録された 12,093 例の患者（40,388 人年）に基づく近年の公表データは、全体的な悪性腫瘍の発現率は 100 人年当たり 0.68 であることを示した。2014 年までのデータでは、生物製剤（IL-12/23 調節薬ウスチキヌマブは含まれているが、近年承認された他の IL-17 阻害薬は含まれていない）のいずれも悪性腫瘍のリスク上昇と関連しなかった（Papp, 2015b）。

悪性腫瘍の発現頻度は低く潜伏期間が比較的長いことから、長期投与の安全性データ及び市販後の定期的な安全性監視活動により、潜在的リスクを経時的に追跡できると考える。

過敏症

現在入手可能な臨床データからは、チルドラキズマブによる重篤な過敏症反応のリスクの上昇は示されていない。プラセボ対照安全性併合解析プールでは、チルドラキズマブを投与した被験者における過敏症反応の発現は 2 件のみであった。2 件とも「薬物過敏症」にコード化されるが、被験薬ではなく併用薬（クロニジン又はジクロフェナク）と因果関係があった。チルドラキズマブと関連ありと評価された薬物過敏症は発現しなかった。曝露期間で補正したベース試験安全性併合解析プールでは、チルドラキズマブを投与した被験者に唯一報告された免疫系障害 SOC の重篤な有害事象は、節足動物の刺創によるアナフィラキシー反応であり、治療とは関連がなかった。対照的に、近年承認された IL-17 阻害薬に対する米国の処方情報では、セクキヌマブ臨床試験においてアナフィラキシー及び蕁麻疹が報告され、イキシキズマブ臨床試験において血管浮腫及び蕁麻疹を含めた重篤な過敏症反応が報告された。アナフィラキシー及び血管浮腫を含めた重篤な過敏症反応は、IL-12/23 阻害薬ウスチキヌマブの臨床開発期間には観察されなかったが、市販後の有害事象として報告された（USPI COSENTYX®, 2018, USPI TALTZ®, 2018, USPI STELARA®, 2018, コセンティクス®添付文書, 2018, トルツ®添付文書, 2018, ステラーラ®点滴静注添付文書, 2019, ステラーラ®皮下注添付文書, 2019）。

現在、チルドラキズマブによる重篤な過敏症反応は観察されていないが、市販後の定期的な安全性監視活動では、発現する可能性があるこうした有害事象の継続的モニタリングを実施する予

## M2.5 臨床に関する概括評価

定である。

主要心血管イベント（MACE）

現在入手可能な臨床データから、チルドラキズマブと関連する MACE リスクの上昇は示されていない。乾癬は、高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症を含め、心血管系リスク因子が上昇する全身性疾患であり、そうしたリスク因子を超えて MACE リスクの上昇につながる可能性がある（Mehta, 2011, Prey, 2010, Qureshi, 2009, Mehta, 2012）。近年公表されたメタアナリシスは、軽症の乾癬は心筋梗塞（MI）（相対危険度（RR）：1.29, 95% CI；1.02～1.63）及び脳卒中（RR：1.12, 95% CI；1.08～1.16）の相対リスク（RR）の上昇に関連し、重症の乾癬は心筋梗塞（RR：1.70, 95% CI；1.32～2.18）、脳卒中（RR：1.56, 95% CI；1.32～1.84）、及び CV 死（RR：1.39, 95% CI；1.11～1.74）のリスクの上昇に関連すると報告されている（Armstrong, 2013a）。英国の臨床診療研究データリンク（Clinical Practice Research Datalink）を利用した追跡調査中央値 5.2 年の公表されたコホート研究では、対照群の 2.30%に対し、乾癬患者の 2.59%が主要な CV イベント（急性冠動脈症候群、脳卒中）を発症し、CV リスク因子の拡大リストで十分調整したハザード比は、全乾癬患者対対照群で 1.02（0.95～1.08）、重症疾患患者で 1.28（0.96～1.69）であった（Parisi, 2015）。また、乾癬の治療に生物製剤を使用することにより CV リスクが上昇する可能性が指摘され、特に IL-12/23 阻害剤ブリアキヌマブについては、開発が中止された（Ryan, 2011, Tzellos, 2012, Dommasch, 2014）。このようなことから、チルドラキズマブ臨床試験において広範囲な CV イベントの判定を行った。

プラセボ対照安全性併合解析プールにおいて MACE 及び血栓性／塞栓性／虚血性イベント及び心血管イベントの発現割合は、チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群とプラセボ群で同等であり、ベース試験安全性解析プールでは曝露期間で補正した場合の発現率も近似していた。また、上述の PSOLAR コホートの 12,093 例の患者データ（40,388 人年）では、観察された MACE の発現率は 100 人年当たり 0.33 であり、生物製剤（IL-12/23 阻害薬ウスチキヌマブ以外の近年承認された IL-17 阻害薬は含まれない）による MACE リスクの上昇は認められなかった（Papp, 2015b）。チルドラキズマブの曝露期間で補正した MACE の発生率（100 人年当たり）（プラセボ：0.46 及び エタネルセプト：0.65 と比べて、チルドラキズマブ 100 mg：0.4, 200 mg：0.32）は PSOLAR コホートで報告されたデータと矛盾しない。実施中の継続試験データの累積期間に、こうしたイベントのさらに長期のモニタリングを継続する予定である。

プラセボ対照安全性併合解析プールのデータで、チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与した被験者で最も多く発現した有害事象（発現率 1%以上）は、鼻咽頭炎、頭痛、疲労、URTI、咳嗽、下痢、副鼻腔炎、注射部位疼痛、背部痛、胃腸炎、悪心、及び浮動性めまいであった。因果関係のある可能性が最も高いと考えられる「予期される有害事象」は、下痢、注射部位疼痛、背部痛、胃腸炎、悪心、及び浮動性めまいであった [2.7.4.2.4 項]。発現頻度の低いイベントの中で、腹痛、上腹部痛、及びリンパ浮腫も因果関係を有する可能性の高い有害事象であった。重篤な有害事象又は臨床検査値異常にチルドラキズマブに関連する重大な安全性の懸念を示唆する傾向はなく、重篤な有害事象の発現は少なく、一定の傾向はなかった。以上の有害事象データ及び潜在的リスク情報から、チルドラキズマブの忍容性はおおむね良好である。潜在的リスクは十分に検討され、添付文書に記載した。

### 日本人集団

P010試験で、日本人患者のデータは限られているが、全体集団と比較して安全性に臨床的意義のある差は認められていなかった。

#### 2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

中等症から重症の乾癬の治療に対して多くの生物製剤が利用可能であるにもかかわらず、長期投与による有効性の減弱、有害事象等により、コンプライアンス低下の可能性があります、依然として大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

チルドラキズマブの第IIIa相試験及び第IIIb相試験（P04595, P010, 及びP011試験）において、2,100例を超える中等症から重症の乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）を対象にリスク・ベネフィットを評価した。これらの臨床試験の結果から、チルドラキズマブの高い有効性と良好な安全性プロファイルが示され、中等症から重症の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）の治療薬として有用であると考えられた。

チルドラキズマブは、中等症から重症の乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）に対して良好なリスク・ベネフィット・バランスを有しており、様々な部分集団でも一貫している。また、関節症性乾癬に対しても有効性が示された。プラセボと比較したチルドラキズマブ 100 及び 200 mg の有効性は、評価項目である PASI 75/90/100 及び PGA の改善に示されたとおり、P05495, P010, 及び P011 試験で検証された。P010 試験では、日本人集団におけるチルドラキズマブの尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する有効性が示された。また、DLQI 及び SF-36 を検討した結果、チルドラキズマブは患者の QOL も改善した。安全性及び忍容性データからは重大と考えられるリスクは検出されず、鼻咽頭炎、頭痛、注射部位疼痛の治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現率は、プラセボよりも 1% 以下の差であった。これまでにチルドラキズマブ固有の安全性についての懸念は特定されていないが、他の生物製剤で報告されている有害事象（日和見感染症、薬剤関連の過敏症など）は、他の生物製剤に較べて少なかった。また、全体的な有害事象及び重篤な有害事象の内訳及び発現率はプラセボと同程度であり、エタネルセプトよりも低かった。

臨床試験でこれまで得られたデータからチルドラキズマブ 100 mg が中等症から重症の尋常性乾癬の治療に対する推奨用量として適切と考えられた。

以上のことから、チルドラキズマブは中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者の治療において、良好なリスク・ベネフィットを有しており、これらの治療に適した薬剤であると考えられた。

## M2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5.7 参考文献

(Armstrong, 2013a)	Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events : a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Heart Assoc. 2013a Apr 4;2(2):e000062.
(Armstrong, 2013b)	Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States : findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 2013b Oct;149(10):1180-5.
(Cargill, 2007)	Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet 2007;80:273-90.
(Chan, 2006)	Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. J Exp Med 2006;203(12):2577-87.
(Cua, 2003)	Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain [Letters]. Nature 2003;421:744-8.
(Dirks, 2010)	Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.
(Doherty, 2008)	Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2008 Aug;59(2):209-17.
(Dommasch, 2014)	Dommasch ED, Troxel AB, Gelfand JM. Counterpoint : A tale of two meta-analyses revisited. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):381-3.
(Dostalek, 2013)	Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2013;52:83-124.
Global report on Psoriasis 2016 世界乾癬レポート, 2016	WHO-Japan Psoriasis Association (世界保健機関-日本乾癬患者連合会)
(Gordon, 2015)	Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. N Engl J Med 2015;373:136-144
(Gottlieb, 2011)	Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2011;165:652-60.
(Greaves, 1995)	Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. N Engl J Med 1995;332(9):581-8.
(Guttman-Yassky, 2008)	Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. J Immunol 2008; 181: 7420-7427.
(Keegan, 2013)	Keegan BR, Bagel J. Plaque psoriasis management : a 2013 update. Expert Rev. Dermatol. 2013;8(3):229-31.
(Keizer, 2010)	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.

M2.5 臨床に関する概括評価

(Kimball, 2008)	Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Arch Dermatol 2008;144(2):200-7.
(Kimball, 2015)	Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States. Br J Dermatol. 2015 Nov;173(5):1183-90.
(Koutruba, 2010)	Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. Ther Clin Risk Manag. 2010 Apr 15;6:123-41.
(Krueger, 2001)	Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 national psoriasis foundation patient-membership survey. Arch Dermatol 2001;137:280-4.
(Kubota, 2015)	Kubota K, Kawajima, Y. Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, Nakagawa H. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nation wide study using the Japanese national claims data base. BMJ Open 2015; 5:e006450.
(Langley, 2005)	Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis : epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):ii18-ii23.
(Langowski, 2006)	Langowski JL, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. Nature 2006 442: 461–465 .
(Langrish, 2005)	Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med 2005;201(2):233-40.
(Lebwohl, 2001)	Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. J Am Acad Dermatol 2001;45:649-61.
(Lebwohl, 2005)	Lebwohl M, Ting PT, Koo JYM. Psoriasis treatment : traditional therapy. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):ii83-ii86.
(Lee, 2004)	Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp Med 2004;199(1):125-30.
(Leman, 2012)	Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Nov;167 Suppl 3:12-20.
(Leonardi, 2008)	Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 76-week results from a 87andomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665-74.
(Literature, 2016)	Literature Search to Support Mk-3222, 2016. Abstracts of Published Clinical Literature About The Use Of Biologic Therapy In Psoriasis Trough 15-May-2016.
(Lowes, 2005)	Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 19057–19062.
(Lowes, 2007)	Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007;445:866-73.
(Lowes, 2008)	Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol 2008;128:1207-11.



## M2.5 臨床に関する概括評価

(Mehta, 2011)	Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. <i>Am J Med.</i> 2011 Aug;124(8):775.e1-6.
(Mehta, 2012)	Mehta NN, Krishnamoorthy P, Yu Y, Khan O, Raper A, Van Voorhees A, et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012 Oct;67(4):796-8.
(Nair, 2009)	Nair RP, Callis Duffin K, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-κB pathways. <i>Nat Genet</i> 2009;41(2):199-204.
(Nograles, 2008)	Nograles KE, Zaba LC, Guttman E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. <i>Br J Dermatol</i> 2008;159(5):1092-102.
(Oppmann, 2000)	Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. <i>Immunity</i> 2000;13:715-25.
(Papp, 2008)	Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). <i>Lancet</i> 2008;371:1675-84.
(Papp, 2015a)	Papp K, Thaçi D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. <i>Br J Dermatol</i> 2015;173:930-939
(Papp, 2015b)	Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). <i>J Drugs Dermatol.</i> 2015 Jul;14(7):706-14.
(Parham, 2002)	Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R1. <i>J Immunol</i> 2002;168:5699-708.
(Parisi, 2015)	Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events : Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. <i>J Invest Dermatol.</i> 2015 Sep;135(9):2189-97.
(Pathirana, 2009)	Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009;23(Suppl 2):1-70.
(Prey, 2010)	Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis : a systematic review of epidemiological studies. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2010 Apr;24 Suppl 2:23-30.
(PSUR_2019-02)	PSUR_Tildrakizumab_TILD-2019-02-EEA- Clean copy
(Qureshi, 2009)	Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension : a prospective study of US female nurses. <i>Arch Dermatol.</i> 2009 Apr;145(4):379-82.
(Rapp, 1999)	Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. <i>J Am Acad Dermatol</i> 1999;41:401-7.
(Ryan, 2011)	Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events : A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>JAMA</i> 2011;306(8):864-71.

## M2.5 臨床に関する概括評価

(Schaefer, 2011)	Schaefer I, Rustenbach S, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. Gesundheitswesen. 2011;73(5):308–13.
(Schön, 2005)	Schön MP, Boehncke WH. Medical Progress. Psoriasis. N Engl J Med 2005;352(18):1899-912.
(Shear, 2006)	Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis. Do biologicals hold the key to improved tolerability? Drug Saf 2006;29(1):49-66.
(Spuls, 1997)	Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PMM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. Br J Dermatol 1997;137:943-9.
(Strober, 2011)	Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2011;165:661-8.
(Tausend, 2014)	Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis : ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. J Cutan Med Surg. 2014 May-Jun;18(3):156-69.
(Terui, 2015)	乾癬性関節炎の診断と重症度基準 臨床皮膚科 2015; 69 (5): 154-156
(Tonel, 2010)	Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Gryns K, McClanahan TK, et al. Cutting edge : A critical functional role for IL-23 in psoriasis. J Immunol 2010;185:5688-91.
(Tzellos, 2012)	Tzellos T, Kyrgidis A, Trigoni A, Zouboulis CC. Association of ustekinumab and briakinumab with major adverse cardiovascular events : An appraisal of meta-analyses and industry sponsored pooled analyses to date. Dermatoendocrinol. 2012 Jul 1;4(3):320-3.
(Uhlig, 2006)	Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. Immunity 2006;25:309-18.
USPI COSENTYX®	U.S. Prescribing Information : COSENTYX® (secukinumab) injection : 2018.
USPI STELARA®	United States Prescribing Information STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous use : 2018
USPI TALTZ®	U.S. Prescribing Information : TALTZ® (ixekizumab) injection : 2018
(Zaba, 2007)	Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. J Exp Med 2007;204(13):3183-94.
(Zaba, 2009)	Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Nograles K, Guttman-Yassky E, Cardinale I, et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not "immediate-response" TNF genes. J Allergy Clin Immunol 2009;124(5):1022-30.
コセンティクス® 添付文書, 2018	コセンティクス添付文書 2018 年
スキリージ®添付 文書, 2019	スキリージ添付文書 2019 年
ステラーラ®点滴 静注添付文書, 2019	ステラーラ点滴静注添付文書 2019 年



## M2.5 臨床に関する概括評価

ステラーラ®皮下注添付文書, 2019	ステラーラ皮下注添付文書 2019 年
トルツ®添付文書, 2018	トルツ添付文書 2018 年
トレムフィア®添付文書, 2018	トレムフィア添付文書 2018 年
ヒュミラ®添付文書, 2019	ヒュミラ添付文書 2019 年
ルミセフ®添付文書, 2017	ルミセフ添付文書 2017 年
レミケード®添付文書, 2018	レミケード添付文書 2018 年