イルミア皮下注 100mg シリンジ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

サンファーマ株式会社

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 3
略号及び定義一覧 4
2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.2 製造工程及び剤型の開発 5
2.7.1.2.1 原薬 5
2.7.1.2.2 製剤 5
2.7.1.3 チルドラキズマブの生体試料分析法及び分析能バリデーションの概要 6
2.7.1.3.1 ヒト血清中チルドラキズマブ濃度の定量法 8
2.7.1.4 ヒト血清中抗チルドラキズマブ抗体の検出及び確認のための免疫原性スクリーニング及び免疫原性確認アッセイ 10
2.7.1.5 ヒト血清中チルドラキズマブに対する中和抗体の検出法 14
2.7.1.6 薬力学及びバイオマーカー測定法の概観 17
2.7.1.6.1 併用薬の生体試料中薬物濃度測定法 19
2.7.1.7 個々の試験結果の要約 21
2.7.1.7.1 絶対的バイオアベイラビリティ（P06306 試験） 21
2.7.1.7.2 相対的バイオアベイラビリティ（P009 試験） 21
2.7.1.8 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.1.8.1 剤型及び製造工程の変更による影響 22
2.7.1.9 食事の影響 22
2.7.1.9.1 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ 22
2.7.1.10 結論 23
2.7.1.11 付録 24

表一覧

表 2.7.1-1 チルドラキズマブ製剤の剤型変更履歴 6
表 2.7.1-2 臨床試験で使用したチルドラキズマブ血清中濃度，抗チルドラキズマブ抗体及び中和抗体測定用生体内試料分析法 7
表 2.7.1-3 ヒト血清中チルドラキズマブ濃度測定用第一世代測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 9
表 2.7.1-4 ヒト血清中チルドラキズマブ濃度測定用第二世代測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 9
表 2.7.1-5 第一世代抗チルドラキズマブ抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 11
表 2.7.1-6 第二世代抗チルドラキズマブ抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 12
表 2.7.1-7 第三世代抗チルドラキズマブ抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 13
表 2.7.1-8 第一世代のチルドラキズマブ中和抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 15

表 2.7.1-9　第二世代チルドラキズマブ中和抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 15
表 2.7.1-10　第三世代チルドラキズマブ中和抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要 16
表 2.7.1-11　第 I 相及び第 IIB 相試験で用いたバイオマーカー及び分析法の概観 18
表 2.7.1-12　第 I 相試験（P009 試験）で用いた併用薬の生体試料中薬物濃度測定法バリデーションの概観 20
表 2.7.1-13　日本人被験者にチルドラキズマブを皮下又は静脈内投与したときの薬物動態学的パラメータ 21
表 2.7.1-14　乾癬患者にチルドラキズマブを PFS 又は AI を用いて皮下投与したときの薬物動態学的パラメータ 22
表 2.7.1-15　健康被験者における個々の AUC に基づいたチルドラキズマブの相対的バイオアベイラビリティについての統計学的解析：単回皮下投与と単回静脈内投与の試験間比較 23

図一覧

図 2.7.1-1　ヒト血清中チルドラキズマブ濃度測定法を示した図 8
図 2.7.1-2　ヒト血清中抗チルドラキズマブ抗体検出法を示した図 10
図 2.7.1-3　ヒト血清中チルドラキズマブに対する中和抗体の検出法を示す図 14

付録一覧

付録 2.7.1-1　チルドラキズマブの生体試料中薬物濃度分析法の特徴及びバリデーション報告書 24
付録 2.7.1-2　薬力学的バイオマーカー測定法の分析能の特徴及び/又はバリデーションの概要報告書 25

略号及び定義一覧

略号/用語	定義
ADA	抗チルドラキズマブ抗体
AI	オートインジェクター
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	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
CDR	相補性決定領域
CI	信頼区間
C_{max}	最高血清中濃度
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
ECL	電気化学発光
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
HPLC	高速液体クロマトグラフィ
hIL-23	ヒトインターロイキン-23
Ig	免疫グロブリン
IL	インターロイキン
IV	静脈内
LLOQ	定量下限
LC	液体クロマトグラフィ
mAb (s)	モノクローナル抗体
MRD	最小希釈倍率
MSD	Meso Scale Discovery
MS	質量分析法
NAb	中和抗体
PD	薬力学
PFS	プレフィルドシリンジ
PK	薬物動態
POP−PK	母集団薬物動態
QC (s)	品質管理，Quality Control
RLU	相対発光強度
SC	皮下
SD	標準偏差
TNF	腫瘍壊死因子
[redacted]	[redacted], [redacted], Switzerland

2.7.1.　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」では，チルドラキズマブの製剤開発について概説し，チルドラキズマブの臨床開発計画で使用された製剤の概要を示した。また，チルドラキズマブの臨床試験で行った，チルドラキズマブの血清中濃度，抗チルドラキズマブ抗体（ADA），中和抗体（NAb）及びその他の探索的な薬力学的バイオマーカーの分析方法についても論じる。さらに，薬物相互作用を検討した第 I 相試験において用いた代謝プローブの分析方法についても概要を示した。

チルドラキズマブの非臨床及び臨床開発のさまざまな段階で，原薬の製造工程が変更された。初期の製造工程（Process 1）で製造された原薬を用いた製剤は，非臨床試験，第 I 相試験（P05661，P05776，P06306，及び P05382 試験）及び第 IIb 相試験（P05495 試験）で使用した。商用製造工程（Process 2）で製造された原薬を用いた製剤は，ピボタル臨床試験（P010 及び P011 試験）及び P009 試験で使用した。開発段階に使用した原薬と市販予定の原薬間の同等性及び同質性を[redacted]試験で評価した。原薬及び製剤の同等性及び同質性分析については 3.2.S.2.6 項及び 3.2.P.2.3 項に示す。

チルドラキズマブ血清中濃度を測定するために，早期第 I 相試験では，第一世代の生体試料中薬物濃度分析法，第 I 相（P009 試験），第 IIb 相及び第 III 相試験では，第二世代の生体試料中薬物濃度分析法を用いた。ADA の検出・測定及び特徴付けには，早期第 I 相試験では，第一世代の生体試料中薬物濃度分析法，第 IIb 相試験では第二世代の生体試料中薬物濃度分析法，P009 試験及び第 III 相試験では第三世代の生体試料中薬物濃度分析法を用いた。ピボタル試験で用いた分析法は，規制当局による現行のガイドライン並びに生物製剤のスタンダードに準拠してバリデートされたことから，当該分析法は，チルドラキズマブ投与被験者の試料分析に適すると判断された。

2.7.1.2　製造工程及び剤型の開発

2.7.1.2.1　原薬

チルドラキズマブ原薬の製造工程は，非臨床及び臨床のいくつかの段階で変更されたことから，2 種類の異なる製造工程が存在した。初期の原薬製造工程（Process 1）は，[redacted]社の医薬品開発施設（[redacted], [redacted], USA）で開発され，非臨床試験用の原薬製造に用いられた。Process 1 はスケールアップ時に軽微な変更が行われ，その後，臨床試験用の製造プラント［[redacted], [redacted], Switzerland（[redacted]）の[redacted]工場）へ移行され，第 I 相及び第 IIb 相試験用に用いられた。Process 1 の工程開発は，臨床開発計画と平行して，継続して実施された。需要量の増加に対応するために，[redacted]及び[redacted]を変更し，[redacted]及び[redacted]を改善した。このような変更を行った結果，原薬の商用製造工程（Process 2）が確立された。Process 2 は，[redacted]にある[redacted]社の医薬品開発施設で開発され，第 III 相試験用製剤の製造施設である[redacted]及び[redacted]の施設[redacted]［[redacted], [redacted]（[redacted]）］へ移行された。[redacted]の工場は最初の商用生産が行われる施設である。その後，この商用生産の製造法が[redacted]社の工場に移管され，この施設で今後の商用生産を行う予定である。

2.7.1.2.2　製剤

チルドラキズマブ製剤は，非臨床試験用製剤を改善して，市販用最終製剤の剤型に至った。安全性試験に使用した非臨床試験用製剤は[redacted]，早期第 I 及び第 IIb 相試験用製剤はバイアルに充填された[redacted]，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。

表 2.7.1-1　チルドラキズマブ製剤の剤型変更履歴

Formulation Characteristics	Preclinical Formulation	Early-Stage Clinical Formulation	Late-Stage Clinical and Commercial Formulation
Drug Substance Process	Process 1	Process 1	Process 2
Formulation Description	[redacted]	[redacted]	Solution for injection
Primary Container	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tildrakizumab Concentration	[redacted] mg/mL	[redacted] mg/mL ([redacted])	100 mg/mL
Formulation Composition	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]
pH	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Use	Preclinical safety studies	P05661, P05776, P06306, and P05382 (Phase 1) P05495 (Phase 2b)	P009 (Phase 1) P010, P011 (Phase 3) Commercial

2.7.1.3　チルドラキズマブの生体試料分析法及び分析能バリデーションの概要

ヒト血清中におけるチルドラキズマブ濃度の測定，及び ADA の測定・検出並びに特徴付けには，本剤の開発段階に応じてさまざまな生体内試料分析法を用いた。本剤の臨床開発を裏付ける分析法の概要を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2　臨床試験で使用したチルドラキズマブ血清中濃度，抗チルドラキズマブ抗体及び中和抗体測定用生体内試料分析法

Analyte	Generation	Method	Clinical Study	Analytical Laboratory	Validation Report Number
Tildrakizumab	1st Generation	Bridging ECL Assay	P05661, P05776, P06306, and P05382	[redacted]	DM27646
	2nd Generation	Bridging ECL Assay	P05495, P009, P010 and P011	[redacted]	8230-218
ADA	1st Generation	Bridging ECL Assay	P05661, P05776, P06306, and P05382	[redacted]	DM27640
	2nd Generation[a]	Bridging ECL Assay	P05495	[redacted]	DM28050
				[redacted]	8230-222
	3rd Generation	Bridging ECL Assay	P009, P010 and P011	[redacted]	8279-807
NAb	1st Generation	Bridging ECL Assay	P05661, P05776, P06306, and P05382	[redacted]	DM27738
	2nd Generation	Bridging ECL Assay	P05495	[redacted]	8230-224
	3rd Generation	Bridging ECL Assay	P009, P010 and P011	[redacted]	8315-368

a: Note: The assay was initially updated and validated at [redacted] then immediately transferred to [redacted] before any sample analysis was performed. The assay was partially re-validated at [redacted].

ADA = anti-drug antibody; ECL = electrochemiluminescence; NAb = neutralizing antibody

2.7.1.3.1　ヒト血清中チルドラキズマブ濃度の定量法

血清中チルドラキズマブ濃度の定量に用いた第一世代の測定法は，電気化学発光（ECL）法によるイムノアッセイで，[redacted] 社（[redacted]）で開発され，当時の規制当局によるガイダンス（2001 年 5 月発行の FDA の業界向けガイダンス；EMEA/CHMP/EWP/192217/2009，21 July 2011）に準拠してバリデートされた。第 I 相試験（P05661，P05776，P06306，及び P05382 試験）では，第一世代の測定法を用いて血清中チルドラキズマブ濃度を測定した。

当該測定法は，その後 [redacted] 社（[redacted]）へ移管され，そこで第二世代の測定法としてバリデートされた。第 I 相試験（P009 試験），第 IIb 相試験（P05495 試験）及びピボタル第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では，第二世代の測定法を用いて血清中チルドラキズマブ濃度を測定した。当該二世代の測定法間で，測定場所以外に相違点はなかった。

当該分析方法は，従来のブリッジング ECL 法に基づき、チルドラキズマブのリガンドであるヒトインターロイキン-23（hIL-23）を捕捉及び検出試薬として用いた。ビオチン化 hIL-23 を捕捉試薬，Meso Scale Discovery®（MSD）SULFO-TAG™で標識した hIL-23 を検出試薬として用いた[図 2.7.1-1]。較正用標準物質，品質管理用試料及び被験試料を，最小希釈倍率（MRD）4 倍で希釈して分析した。ビオチン化 hIL-23，SULFO-TAG™標識 hIL-23，標準物質，Quality Control（QC）用試料及び被験試料を共培養した後に，ブロックした MSD ストレプトアビジンで被覆した標準 MSD 96 穴プレートに分注した。培養及び洗浄後，結合した hIL-23 SULFO-TAG™からの ECL 反応［相対発光強度（RLU）として］を MSD プラットフォームで測定した。

被験試料中チルドラキズマブ濃度を，重み付け 4 パラメータロジスティックモデルアルゴリズムを用いて補間し，3.13～400 ng/mL（希釈試料では 0.781～100 ng/mL）範囲の血清中濃度の標準曲線にフィットさせて測定した。Incurred Sample Reanalysis（実試料における測定値の再現性評価）を，P06306 試験については [redacted] 社（[redacted]），P05495 及び P009 試験については [redacted] 社（[redacted]）で実施したところ，生体試料分析報告書で報告したとおり，3 分の 2 以上が許容基準を満たした（それぞれ 84.7，89.1，及び 100%）。さらに別のアッセイバリデーションパラメータを表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に示す。

図 2.7.1-1　ヒト血清中チルドラキズマブ濃度測定法を示した図

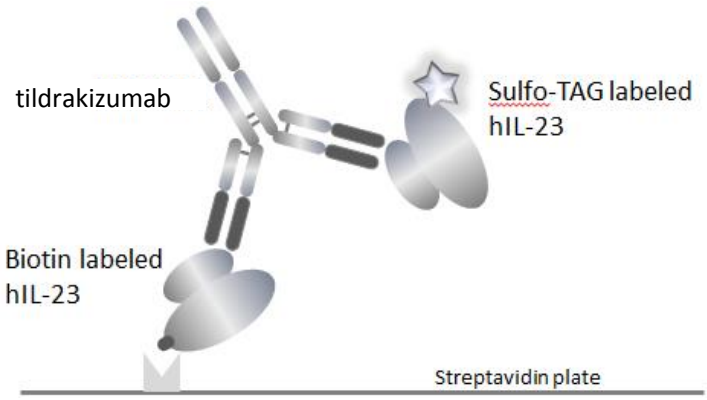


表 2.7.1-3　ヒト血清中チルドラキズマブ濃度測定用第一世代測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted], [redacted], [redacted]	
Assay Range	3.13 – 400 ng/mL
QC Accuracy	Intra-assay: -13.7% to 12.2%‡
	Inter-assay: -3.6% to 4.6%
QC Precision	Intra-assay: CV ≤ 12.7%
	Inter-assay: CV ≤ 8.4%
Dilutional Linearity	Up to maximally tested 1 mg/mL
Sensitivity (LLOQ)	3.13 ng/mL
Selectivity	10 of 10 individual serum samples from donors with psoriasis, spiked at low quality control and high quality control concentrations, were within ± 20% of the nominal concentrations. All 10 unspiked samples were < LLOQ.
Interference, IL-23	hIL-23 up to 2.5 ng/mL does not significantly interfere at the LLOQ concentration hIL-23 up to 50 ng/mL does not significantly interfere with MK-3222 concentrations of 165 ng/mL or greater.
Interference, ADA	165 ng/mL of MK-3222 of serum can be accurately measured in the presence of up to 240 ng of ADA/mL of serum
Room Temperature QC Stability	Overnight
Freeze-Thaw QC Stability	5 freeze-thaw cycles
Long Term QC Stability	12 months at -20 °C
	24 months at -80 °C
Long Term Top Standard Storage Stability	12 months at -80 °C

‡ Manually calculated from Table 3 of report DM27646 [5.3.1.4 DM27646]
CV = Coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; MK-3222 = tildrakizumab
[Source: 5.3.1.4-1]

表 2.7.1-4　ヒト血清中チルドラキズマブ濃度測定用第二世代測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted], [redacted], [redacted]	
Assay Range	3.124 – 400.0 ng/mL expressed as 100% serum (0.781 – 100 ng/mL expressed as 25% serum)
QC Accuracy	Intra-assay: -15.8% to 13.8%
	Inter-assay: -4.7% to -1.7%
QC Precision	Intra-assay: CV ≤7.5%
	Inter-assay: CV ≤10.6%
Dilutional Linearity	Up to maximally tested 1 mg/mL
Sensitivity (LLOQ)	3.124 ng/mL
Selectivity	4 of 5 serum samples from individuals with psoriasis were within ±25% of nominal at the LLOQ concentration. All 5 unspiked samples were <LLOQ.

CV = Coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; MK-3222 = tildrakizumab
[Source: 5.3.1.4-3]

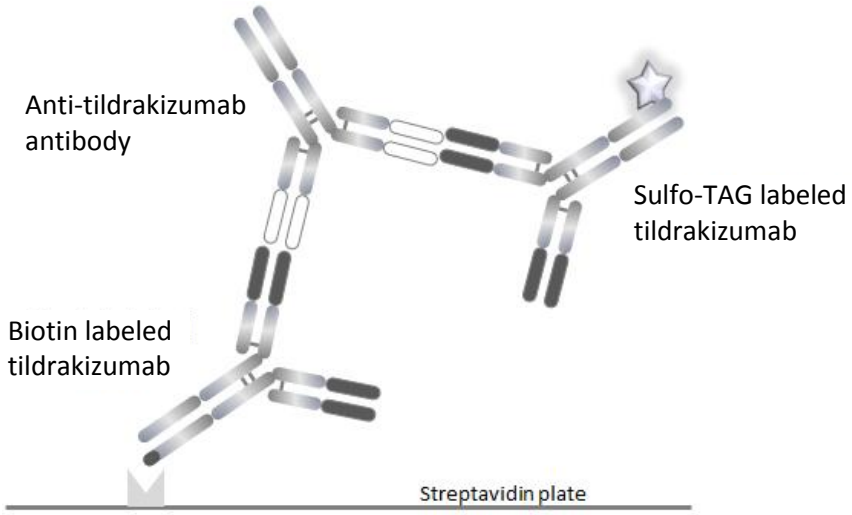
初期の第 I 相試験（P05661 及び P05776 試験）では，第一世代の測定法の QC 許容基準は，QC 評価試料の 3 分の 2 が nominal 値の 30%以内であった。最初の分析結果の評価から，許容基準は nominal 値の 20%以内と，より広い範囲に設定できると考えられた（D56935）。第一世代の測定

法用に調節された QC 許容基準を，その後の第 I 相試験である P05382 及び P06306 試験の試料分析に使用した。第二世代測定法の QC 許容基準も，nominal 値の 20%以内であった。

2.7.1.4　ヒト血清中抗チルドラキズマブ抗体の検出及び確認のための免疫原性スクリーニング及び免疫原性確認アッセイ

3 世代全ての ADA 検出は，同一の測定原則，即ち，同じ捕捉試薬及び検出試薬を用いたブリッジング ECL イムノアッセイ法を用いた。ビオチン化チルドラキズマブを捕捉試薬，MSD SULFO-TAG™標識チルドラキズマブを検出用試薬として用いた [図 2.7.1-2]。対照及び被験試料を，当該測定法で規定の MRD で希釈し，その後各試験管にビオチン化チルドラキズマブ及び SULFO-TAG™標識チルドラキズマブを加えて共培養して「マスターミックス」を作成した。培養後，マスターミックスを，ブロックした MSD ストレプトアビジン被覆標準 MA2400 96 穴プレートに，ピペットを用いて分注した。プレートを洗浄して非結合物質を除去し，次いで結合したチルドラキズマブ SULFO-TAG™からの ECL 反応を，MSD プラットフォームを用いて検出した。

図 2.7.1-2　ヒト血清中抗チルドラキズマブ抗体検出法を示した図



第一世代 ADA 測定法では，プロテイン G 精製ウサギ抗チルドラキズマブポリクローナル抗体を標準品として用いた較正曲線を使用した。当該測定法のバリデーションパラメータの概要を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5　第一世代抗チルドラキズマブ抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Assay Range	49.4 – 36,000 ng/mL (equivalent to rabit anti-tildrakizumab polyclonal antibody)
QC Accuracy	% Recovery: 97.0 – 113.1% of nominal
QC Precision	Intra-assay: CV ≤ 11.3% Inter-assay: CV ≤ 9.23%
Linearity	Correlartion coefficiency: 1 Y-intercept: -48.3 Slope: 1.09 Residual sum of square: 51099
Drug tolerance	Concentration-dependent intereference from tildrakizumab was observed.
Freeze/Thaw Stability (Drug-ADA complex)	3 freeze-thaw cycles
Robustness	Labeled antibody incubation time: 1-2 hours MSD streptavidin-coated plate incubation time: 30 minutes–overnight MSD test plate should be analyzed within 3 hours of addition of read buffer
Freeze/Thaw Stability (QC sample)	4 freeze-thaw cycles
Short-term Stability (QC sample)	Overnight at room temperature
Long-term Stability	In human serum:1 month at -80 °C Purified anti-tildrakizumab antibody: 12 months at -80 °C
Sensitivity	Assay cut point[a]: 123 ECL count Normalization factor[b]: 51 ECL count Confirmatory cut point[c]: 50% Limit of Detection: 15 ng/mL

a. Assay cut point = mean response of 50 normal human sera + 1.645*SD
b. Normalization factor = cut point – mean non-specific binding
c. Arbitrary thresholds (e.g. 50%) was used for confirmatory cut point
[Source: 5.3.1.4-5]

第一世代の測定法を用いて，第 I 相試験（P05661，P05776，P06306，及び P05382 試験）からの試料を分析した。P05661 及び P05776 試験では，全ての試料を ADA スクリーニング測定法及び確認測定法で分析し，ADA 濃度を，質量単位（ng/mL 標準品当量当たり）で報告した。確認 ADA 測定法で陽性となった試料は，さらに NAb 測定法で分析した。P06306 及び P05382 試験では，ADA スクリーニング測定法で陽性となった試料を，その後確認測定法で分析し，確認測定法で陽性結果が得られた試料をさらに NAb 測定法で分析した。

当該測定法はその後 [redacted] 社（[redacted], [redacted]）で改変されてバリデーションを実施し，さらに [redacted] 社（[redacted], [redacted]）へ移行され，そこで部分的に再バリデーションを実施した。分析法バリデーションパラメータの概要を表 2.7.1-6 に示す。第二世代の ADA 測定法では，定量的測定は行わず，その替わりに，現行のガイダンス及び業界標準（モノクローナル抗体の免疫原性評価のための FDA 2009 ドラフトガイダンス及び EMA 2012 ガイドライン）に準拠した抗体価測定法である半定量的測定を行った。この半定量的測定法では，第一世代の測定法と類似の陽性対照（プロテイン A 精製ウサギ抗チルドラキズマブポリクローナル抗体）を用いた。陽性と確認された試料をさらに，NAb 測定法で分析を行った。第二世代測定法は，第 IIb 相試験（P05495 試験）からの試料の分析に用いた。

表 2.7.1-6　第二世代抗チルドラキズマブ抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted]	
Cut Point Factor (Normalization Factor, N-factor) *Cut point = Negative Control response + N-factor*	12 RLU
Specificity (Confirmatory) Cut Point *Specificity cut point =* *(1-(inhibited/uninhibited)) x100%*	35.4%
NSB Threshold	61 RLU
Precision Screening Assay	Intra-assay: CV ≤ 4.4% based on RLU
	Inter-assay: CV ≤ 14.8% based on RLU
Parameters established at [redacted]	
Sensitivity (Protein A purified Rabbit polyclonal anti-MK-3222 antibody)	5.0 ng/mL
Drug Tolerance (assessed using Protein A purified rabbit polyclonal anti-MK-3222 antibody)	700 ng/mL of ADA is still detectable in the presence of 1.11 µg/mL of drug
Matrix Selectivity	10 of 10 human serum samples spiked at the low QC concentration of 50 ng/mL were detectable
Specificity/Cross Reactivity	Anti-SCH 717454, Anti-SCH 900117, Anti-SCH 900475 and Anti-SCH 900453† were spiked at 50 ng/mL, 700 ng/mL and 10000 ng/mL. None of the spiked samples generated a signal above the cut point.
Positive Control Storage Stability	19 hours at room temperature
	7 days at 2-8 °C
	6 months at -20 °C
	12 months at -80 °C
Freeze/Thaw Positive Control Stability	5 freeze-thaw cycles

† SCH 717454 = humanized monoclonal antibody against insulin-like growth factor receptor (IGFR)
† SCH 900117 = humanized monoclonal antibody against human interleukin 17 (hIL-17)
† SCH 900475 = humanized monoclonal antibody against human Programmed cell death protein 1 (PD-1)
† SCH 900453 = humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF)
MK-3222 = tildrakizumab; RLU = relative luminescence units; NSB = non specific binding; CV = coefficient of variation.
[Source: 5.3.1.4-6], [Source: 5.3.1.4-7]

第二世代 ADA 測定法をさらに改善した。起こり得る可能性のあるヒト ADA 反応をより良好に再現するために，過免疫（高度免疫処理）したウサギからの主としてチルドラキズマブの相補性決定領域（CDR）に対する ADA を，新たな陽性対照として使用した。さらに当該測定法の MRD を 2 倍から 10 倍に引き上げて，測定における非特異的干渉を低減させた。このようにして得られた第三世代の ADA 測定法については，[redacted] 社（[redacted]）で最終的なバリデーションを行った。当該分析法バリデーションパラメータの概要を表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-7　第三世代抗チルドラキズマブ抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted], [redacted], [redacted]	
Cut Point Factor (Normalization Correction Factor, NCF) *Cut point = Negative Control response + NCF*	11.1 RLU
Specificity (Confirmatory) Cut Point *Specificity cut point =* *(1-(inhibited/uninhibited)) x100%*	22.4%
Precision Screening Assay	Intra-assay: CV ≤ 13.4% Inter-assay: CV ≤ 16.7%
Precision Confirmatory Assay	Intra-assay: CV ≤ 4.4% Inter-assay: CV ≤ 6.3%
Sensitivity (Rabbit polyclonal anti-CDR enriched anti-MK-3222 antibody)	11.1 ng/mL
Drug Tolerance (Assessed using rabbit polyclonal anti-CDR enriched anti-MK-3222 antibody)	500 ng/mL of ADA can be detected in the presence of 6 µg/mL of drug.
Matrix Selectivity	10 of 10 psoriasis samples tested above the screening cut point when spiked at LPC and HPC concentrations. The same sera tested below the cut point when tested unspiked.
Specificity/Cross-Reactivity	5 out of 5 individual psoriasis samples spiked at LPC level depleted higher than the confirmatory cut point using MK-3222 as depletion reagent, whereas depletion using an unrelated IgG1 molecule showed inhibition lower than the confirmatory cut point
Positive Control Storage Stability	24 hours at room temperature 72 hours at 2-8 °C 367 days at -20 °C 367 days at -70 °C
Freeze/Thaw Positive Control Stability	6 freeze-thaw cycles

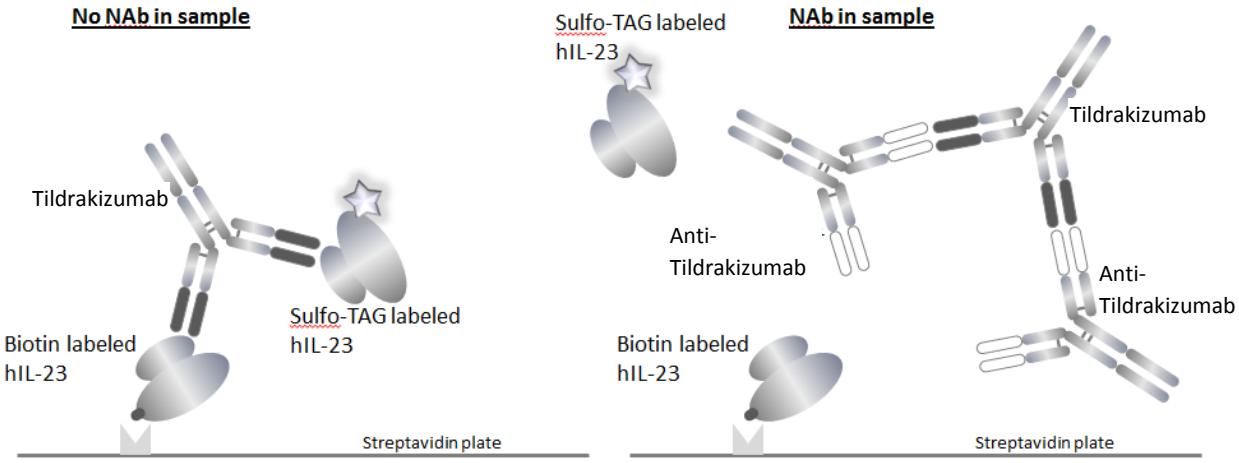
MK-3222 = tildrakizumab; RLU = relative luminescence units; NSB = non specific binding; CV = coefficient of variation.
[Source: 5.3.1.4-8]

第 I 相試験（P009 試験）及びピボタル第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）の試料を，第三世代の ADA 測定法で分析した。P010 試験の投与前試料から得られた試験データを用い，スクリーニング測定のカットポイントを再評価した結果を，2.7.1.11 項 付録 2.7.1-1 Report No.8279-807 [5.3.1.4-8] のバリデーション報告書に記載する。新規のカットポイントとして、N 値（11.5）を用いて測定した結果，臨床試験全般の偽陽性率は，P009，P010，及び P011 試験で目標とする 5%未満であった。

2.7.1.5　ヒト血清中チルドラキズマブに対する中和抗体の検出法

NAb測定法は，競合的リガンド結合アッセイとしてデザインされ，ビオチン化hIL-23を捕捉試薬，MSD SULFO-TAG™ hIL-23を検出試薬として用いた。その原理は，2個のhIL-23分子をブリッジング（架橋）するチルドラキズマブが，ヒト血清試料中に存在するNAbにより補足試薬への結合が阻害されることを利用したものである [図 2.7.1-3]。

図 2.7.1-3　ヒト血清中チルドラキズマブに対する中和抗体の検出法を示す図



第一世代のNAb測定法は，[redacted]社（[redacted]）で開発及びバリデーションが実施された。本測定法の陽性対照には，プロテインG精製ウサギポリクローナル抗体でスパイクしたヒト血清を用いた。第一世代NAb測定法のバリデーションパラメータの概要を表 2.7.1-8 に示す。第一世代のNAb測定法は，第I相試験（P05661，P05776，P06306，及びP05382試験）で使用した。

表 2.7.1-8　第一世代のチルドラキズマブ中和抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted], [redacted], [redacted]	
Cut Point Normalization Factor (NF) *Cut point = Negative control response - NF*	743 RLU
Sensitivity (Assessed using Protein A purified rabbit polyclonal anti-MK-3222 antibody)	2000 ng/mL
Matrix Selectivity	10 individual human serum samples and 2 human serum pools spiked at 6 and 40 µg/mL tested positive
Storage Stability Positive Control	Overnight at room temperature or refrigerated
Freeze/Thaw Stability Positive Control	5 freeze-thaw cycles
	-20 °C: 6 months
	-80 °C: 12 months

MK-3222 = tildrakizumab; RLU = relative luminescence units.
[Source: 5.3.1.4-10]

当該測定法はその後 [redacted] 社（[redacted], [redacted]）へ移行され，そこで第二世代の NAb 測定法として一部のパラメータについて再バリデーションを行った。第二世代 NAb 測定法のバリデーションパラメータの概要を表 2.7.1-9 に示す。第二世代 NAb 測定法は，第 IIb 相試験（P05495 試験）から使用した。

表 2.7.1-9　第二世代チルドラキズマブ中和抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted], [redacted], [redacted]	
Cut Point Normalization Factor (NF) *Cut point = (Mean NSB (plate) - NF)*	493 RLU
NSB Threshold	482 RLU
Precision Screening Assay	Intra-assay: CV ≤4.5% based on RLU
	Inter-assay: CV ≤30.8% based on RLU
Matrix Selectivity Screening Assay	Reponses for 10 of 10 samples spiked with positive control are as follows: 40 µg/mL < 6 µg/mL < cut point. All unspiked samples had signal above the cut point.

MK-3222 = tildrakizumab; RLU = relative luminescence units; NSB = non specific binding; CV = coefficient of variation
[Source: 5.3.1.4-11]

第 III 相試験の開始に先立ち，FDA ガイダンス（FDA Guidance, 2009）に準拠して細胞を用いた NAb 測定法の設計並びにバリデーションを試みた結果，2 種類の異なる細胞を用いた NAb 測定法が開発された。その後分析法バリデーションは，事前に規定された測定許容基準に適合しなくなったため，競合的リガンド結合 NAb 測定法の改良を行った。測定のカットポイントを，偽陽性率 1%を許容するように変更し，陽性対照をチルドラキズマブの CDR に対するウサギ抗チルドラキズマブポリクローナル抗体に変更した。この第三世代の NAb 測定法は [redacted] 社（[redacted], [redacted]）でバリデーションが実施された。第三世代 NAb 測定法のバリデーションパラメータの概要

を表 2.7.1-10 に示す。第三世代 NAb 測定法を，第 I 相試験（P009 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）から使用した。

表 2.7.1-10　第三世代チルドラキズマブ中和抗体測定法のバリデーションパラメータ及び分析能の概要

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [redacted], [redacted], [redacted]	
Cut Point (Ratio *test sample/drug control*)	0.343
Precision Screening Assay	Intra-assay: CV ≤9.0% Inter-assay: CV ≤10.7%
Sensitivity (CDR enriched rabbit polyclonal anti-MK-3222 antibody)	62.5 ng/mL
Drug Tolerance	500 ng/mL of positive control was detectable in the presence of up to 99 ng/mL of drug
Matrix Selectivity	10 of 10 psoriasis samples spiked with PC at 80 ng/mL or more were positive. All unspiked samples were negative.
Prozone (Hook) Effect	No prozone effect was observed up to 100 µg/mL of positive control antibody
Specificity	Non-specific human IgG1 up to a concentration of 500 ng/mL does not interfere in the assay
Storage Stability Positive Control	Bench top: 25 hours 38 minutes Refrigerator: 73 hours 30 minutes -20 °C: 184 days -70 °C: 184 days
Freeze/Thaw Stability Positive Control	6 freeze-thaw cycles

MK-3222 = tildrakizumab; CV = coefficient of variation
[Source: 5.3.1.4-12]

2.7.1.6　薬力学及びバイオマーカー測定法の概観

血清中バイオマーカー

第 I 相及び第 IIb 相試験で，数種類のバイオマーカーについて検討した [表 2.7.1-11]。総（結合及び遊離）IL-23 を，標的に関与する探索的バイオマーカーとして評価した。IL-22 及びカルプロテクチンは，チルドラキズマブ活性の探索的バイオマーカーであった。P05382 試験では，サイトカインである IL-6，腫瘍壊死因子（TNF）α 及び IL-1β を，免疫刺激に関する安全性の探索的マーカーとして評価した。さらに P009 試験では，全身性炎症に対するチルドラキズマブの治療効果を検討するために，チトクローム P450（CYP）による薬物相互作用を調節する可能性のある IL-6 を評価した。総 IL-23 を除いて，これらのバイオマーカーの測定には，市販の測定キットを用いた。これら総 IL-23，IL-22，カルプロテクチン及び IL-6 の生体試料分析法及びその性能特性の詳細については，バリデーション報告書に記載した。P05382 試験で行ったサイトカイン（IL-6, TNFα, IL-1β）測定法の性能特性については，測定キットの添付文書に記載されている。

表 2.7.1-11　第 I 相及び第 IIb 相試験で用いたバイオマーカー及び分析法の概観

Analyte	Purpose	Clinical Study						Laboratory Name	Method	LLOQ
		P05661	P05776	P05382	P06306	P009	P05495			
Total IL-23 (serum)	Exploratory biomarker of target engagement	✓	✓	✓	✓	–	–	[redacted]	ECL assay	20 pg/mL
Serum IL-22 (serum)	Exploratory biomarker of tildrakizumab activity	✓	✓	✓	–	–	–	[redacted]	Quantikine® (sandwich ELISA)	2.7 pg/mL
		–	–	–	–	–	✓	[redacted]	Erenna® immunoassay	0.2 pg/mL
Calprotectin (serum)	Exploratory biomarker of tildrakizumab activity	✓	✓	✓	–	–	–	[redacted]	Quantitative sandwich ELISA	1.6 ng/mL
Cytokines (IL-6, TNFα, IL-1β) (serum)	Exploratory biomarkers of safety (immunostimulation)	–	–	✓	–	–	–	[redacted]	MILLIPLEX™MAP	IL-6: 1.6 pg/mL TNFα: 0.14 pg/mL IL-1β: 0.1 pg/mL
IL-6 (serum)	Exploratory marker of systemic inflammation	–	–	–	–	✓	–	[redacted]	Quantikine® HS (Solid phase ELISA)	0.108 pg/mL

2.7.1.6.1　併用薬の生体試料中薬物濃度測定法

P009 試験は，CYP アイソザイムに対するチルドラキズマブの影響を検討するための第 I 相試験であった。被験者に，ミダゾラム（CYP3A4），オメプラゾール（CYP2C19），カフェイン（CYP1A2），デキストロメトルファン（CYP2D6），ワルファリン＋ビタミン K（CYP2C9）などの CYP プローブ基質のカクテルを投与した。上記プローブ及びその代謝物の濃度測定法の概観を表 2.7.1-12 に示した。当該測定法のバリデーション報告を，治験総括報告書に記載した[Source: 5.3.3.4: p009-16.1.11-1: 16.11.4, 16.11.5, Source: 5.3.3.4: p009-16.1.11-2: 16.11.6, 16.11.7]。

表 2.7.1-12　第 I 相試験（P009 試験）で用いた併用薬の生体試料中薬物濃度測定法バリデーションの概観

Analytes	Method	Bioanalytical Report	Laboratory Name	Validation Report†
Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine	LC-MS/MS	Quantitation of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted] Validation Report, Project [redacted], Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma by LC/MS/MS
Midazolam and α-Hydroxymidazolam	LC-MS/MS	Midazolam, α-Hydroxymidazolam, Dextromethorphan and Dextrorphan Bioanalytical Report	[redacted]	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Midazolam and α-Hydroxymidazolam in Human EDTA Plasma
S-Warfarin and 7-Hydroxy-S-Warfarin	LC-MS/MS	Quantification of S-Warfarin and 7-Hydroxy-S-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted] Validation Report, Project [redacted], Determination of S-Warfarin and 7-Hydroxy-S-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection
Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole	LC-MS/MS	Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted] Validation Report, Project [redacted], Quantitation of Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection
Dextromethorphan and Dextrorphan	LC-MS/MS	Midazolam, α-Hydroxymidazolam, Dextromethorphan and Dextrorphan Bioanalytical Report	[redacted]	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Dextromethorphan and Dextrorphan（50 to 50000 pg/mL）in Human EDTA K_3 Plasma

† Method Validation Report is appended to the bioanalytical report for each assay.
[Source：5.3.3.4: p009-16.1.11-1: 16.11.4, 16.11.5], [Source: p009-16.1.11-2: 16.11.6, 16.11.7]

2.7.1.7　個々の試験結果の要約

2.7.1.7.1　絶対的バイオアベイラビリティ（P06306 試験）

P06306 試験は日本人，白人，及び中国人の健康被験者を対象にして，チルドラキズマブの薬物動態に対する人種の影響を検討した第 I 相試験であった。当該試験では，日本人被験者にチルドラキズマブを皮下（50，200，及び 400 mg）又は静脈内（10 mg/kg）投与経路にて投与した。チルドラキズマブの薬物動態学的パラメータを表 2.7.1-13 に示した。

表 2.7.1-13　日本人被験者にチルドラキズマブを皮下又は静脈内投与したときの薬物動態学的パラメータ

Route	Dose	N	PK parameter (geometric mean (CV%))				
			C_{max} (µg/mL)	Dose-normalized C_{max} (µg/mL/mg)	T_{max}* (day)	AUC_{inf} (day*µg/mL)	Dose-normalized $AUC_{(inf)}$ (day*µg/mL/mg)
SC	50 mg	8	6.52 (30.4)	0.130 (30.4)	13.0 (5.98–13.3)	293 (19.1)	5.85 (19.1)
	200 mg	6	37.9 (23.5)	0.19 (23.5)	6.01 (1.97–14.0)	1360 (24.6)	6.82 (24.6)
	400 mg	8	55.1 (16.2)	0.138 (16.2)	4.50 (2.97–27.1)	2360 (11.6)	5.90 (11.6)
IV	10 mg/kg	6	186 (11.7)	0.328 (12.4)	0.08 (0.08–0.09)	3640 (14.9)	6.42 (23.8)

* Median (min-max) for T_{max}
[Source: 5.3.3.3: p007: Seciton 11.1.1 Table 8 and 10]

皮下投与最高用量（400 mg）での用量で補正した幾何平均 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_{inf}）の比較で，チルドラキズマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 92%とされた。投与経路と一致して，静脈内投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）は，皮下投与したときの C_{max} に比較して明らかに高いことが認められた。

2.7.1.7.2　相対的バイオアベイラビリティ（P009 試験）

P009 試験は，乾癬患者を対象として，チルドラキズマブの CYP 分子種に対する影響，並びにチルドラキズマブ 2 製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相試験であった。当該試験では，乾癬患者にチルドラキズマブを PFS 及び PFS 内蔵オートインジェクター（AI）を用いて Day 1 及び Day 29 に投与した。チルドラキズマブの薬物動態学的パラメータ及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1-14 に示す。

表 2.7.1-14　乾癬患者にチルドラキズマブを PFS 又は AI を用いて皮下投与したときの薬物動態学的パラメータ

PK Parameter	Tildrakizumab AI (n=10)		Tildrakizumab PFS (n=9)		AI/PFS	
	GeoMean	95% CI	GeoMean	95% CI	Ratio	90% CI
AUC_{inf} (day*µg/mL)	[redacted]	[redacted]	1120	[814, 1540]	[redacted]	[redacted]
AUC_{last} (day*µg/mL)	[redacted]	[redacted]	1100	[725, 1660]	[redacted]	[redacted]
C_{max} (µg/mL)	[redacted]	[redacted]	14.8	[11.3, 19.5]	[redacted]	[redacted]

* n=9
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.1.1 Table 11-1]

[redacted]であったことから，チルドラキズマブの[redacted]であることが示された。

2.7.1.8　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.8.1　剤型及び製造工程の変更による影響

チルドラキズマブの臨床試験では，2 種類の製剤を用いた。第 I 相試験（P05661，P05776，P06306，及び P05382 試験）及び第 IIb 相試験（P05495 試験）は[redacted]（Process 1），一方，第 I 相試験（P009 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）はプレフィルドシリンジに充填した溶液製剤（Process 2）を用いて実施した。[redacted] 解析評価で，Process 1 製剤と Process 2 製剤の同等性が示された。

チルドラキズマブの[redacted]と開発最終段階の PFS 製剤の薬物動態を比較するために，雌カニクイザルを用いた非臨床試験を実施した [DM28052，2.6.4.3.4 項]。カニクイザルにチルドラキズマブの[redacted]及び溶液製剤を 4 mg/kg 用量で単回皮下投与したときの平均 C_{max} はそれぞれ 50.6 及び 45.4 µg/mL，平均 AUC_{inf} は 1170 及び 1050 µg·day/mL であった。

[redacted]と PFS 製剤（市販製剤）のバイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータの差を母集団薬物動態（POP-PK）モデルで検討した [2.7.2.3.3.1 項]。開発段階早期で用いた[redacted]は，PFS 製剤に比較してバイオアベイラビリティが 5%低かったが，吸収速度に対する影響は見られなかった。POP-PK モデルにおける，このような製剤間のバイオアベイラビリティ 5%の差は統計学的に有意ではあったが，剤型間の差は，共変量解析値に基づいてシミュレーションした結果，幾何平均差が臨床的同等性に必要な 0.7～2.7 の範囲内であったことから，臨床的意義のある差ではないと判断した。

2.7.1.9　食事の影響

皮下投与経路は，食事による影響を受けないことから，食事の影響試験は実施しなかった。

2.7.1.9.1　絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

チルドラキズマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，P06306 試験において 92%と推定された。

健康被験者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に，探索的解析として，P05661 試験と P05776 試験の試験間比較を行った [表 2.7.1-15]。P05776 試験におけるチルドラキズマブ 50 mg の単回皮下投与時の用量補正 AUC（1 mg/kg）に基づいたバイオアベイラビリティは，P05661 試験における 0.5 mg/kg 静脈内投与時の 79.8%と推定された。P05776 試験におけるチルドラキズマブ 200 mg の単回皮下投与時のバイオアベイラビリティは，P05661 試験における 3 mg/kg 静脈内投与時の 72.7%と推定された。

表 2.7.1-15　健康被験者における個々の AUC に基づいたチルドラキズマブの相対的バイオアベイラビリティについての統計学的解析：単回皮下投与と単回静脈内投与の試験間比較

Study Number	Dose and Route	N	LS Mean[a] AUC_{inf} [90% CI] (µg•day/mL/mg/kg)	Intersubject CV (%)	GM Ratio Estimate (SC/IV) [b] Ratio [90% CI]
P05776	50 mg SC	9	399 [350, 454]	21.4	79.8 [61.6, 103]
P05661	0.5 mg/kg IV	3	499 [399, 625]		
P05776	200 mg SC	10	352 [275, 450]	43.9	72.7[c] [45.7, 115]
P05661	3 mg/kg IV	4	484 [327, 716]		

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; IV = intravenous; LS = least squares; N= number of subjects; SC = subcutaneous.
a. Model-based (least squares) geometric mean: ANOVA extracting the effects due to dose. Dose normalized to 1 mg/kg.
b. Ratio of model-based geometric means.
c. GM ratio = 83.5% (90% CI: 65.4%-107%) if excluding Subject [redacted] who showed extremely low exposure.
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4.1 Table 12]

2.7.1.10　結論

- 生体試料中のチルドラキズマブ，免疫原性及びバイオマーカーの分析法はバリデーションの結果，適切な分析系であると判断した。
- チルドラキズマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは高く，92%であった。
- 剤型の変更は，安全性又は有効性解析結果の解釈に影響を及ぼさないと判断した。

2.7.1.11 付録

付録 2.7.1-1 チルドラキズマブの生体試料中薬物濃度分析法の特徴及びバリデーション報告書

Report/ Document No.	Title	Document Description
DM27646	Quantitation of SCH 900222 in human serum using an electrochemiluminescence (ECL) assay on the MSD sector imager 6000 analyzer	MK-3222 concentration assay validation report – 1st generation assay.
D56935	SCH 900222: in-study data analysis to update quality control acceptance criteria	MK-3222 concentration assay – Update quality control acceptance criteria
8230-218	Partial validation of an ECL method for quantitation of SCH 900222 in human serum	MK-3222 concentration assay partial validation when method was transferred to [redacted] – 2nd generation assay
DM27632	Quantitation of anti-SCH 900222 antibodies in normal human serum using an electrochemiluminescence (ECL) assay on the MSD sector imager 6000 analyzer	ADA assay development report
DM27640	Quantitation of anti-SCH 900222 antibodies in normal human serum using an electrochemiluminescence (ECL) assay on the MSD sector imager 6000 analyzer	ADA assay validation report – 1st generation assay
DM28050	SCH 900222: Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of anti-SCH 900222 antibodies in human serum	ADA assay validation report – 2nd generation assay
8230-222	Partial validation of an ECL method for the detection of anti-SCH 900222 antibodies in human serum	ADA assay partial validation report – 2nd generation assay
8279-807	Validation of an ECL method for the detection of anti-MK-3222 antibodies in human serum	ADA assay validation report – 3rd generation assay
DM27697	Detection of anti-SCH 900222 neutralizing antibodies in human serum using an electrochemiluminescence (ECL) assay on the MSD sector imager 6000 analyzer	NAb assay development report
DM27738	Detection of anti-SCH 900222 neutralizing antibodies in human serum using an electrochemiluminescence (ECL) assay on the MSD sector imager 6000 analyzer	NAb assay validation report – 1st generation assay
8230-224	Partial validation of an ECL method for the detection of anti-SCH900222 neutralizing antibodies	NAb assay partial validation report – 2nd generation assay
8315-368	Validation of a ligand binding assay for the detection of anti-MK-3222 neutralizing antibodies in human serum using Meso Scale Discovery (MSD) sector imager 6000	NAb assay validation report – 3rd generation assay
BT00012	Anti MK-3222 (anti-SCH 900222) isotyping assay in human serum	ADA isotyping assay qualification report

付録 2.7.1-2　薬力学的バイオマーカー測定法の分析能の特徴及び/又はバリデーションの概要報告書

Report/ Document No.	Title	Document Description
DM27628 （04GNHP）	Quantitation of Total IL-23 in Normal Human Serum Using an Electrochemiluminescence (ECL) assay on the MSD Sector Imager 6000 Analyzer	Test method validation for total IL-23 assay
（04H2KY）	IL-22 Method Validation Summary	Test method validation for IL-22 assay for Phase 1 studys
（04H3CC）	Assay Validation Report: IL-22 quantitation in human serum	Test method validation for IL-22 assay for Phase 2b study
（04H2KH）	Calprotectin Method Validation Summary	Test method validation for calprotectin assay
（03MQM2）	MILLIPLEX® MAP Human Serum Adipokine (Panel B) Kit Protocol	Package insert with description of assay performance characteristics (p.13-14) for cytokines (IL-6, TNFα, IL-1β)
（04G36N）	Interleukin-6 (IL-6) in Serum by ELISA (R&D Systems) : Primary Validation Summary	Test method validation for IL-6 assay

イルミア皮下注 100mg シリンジ

2.7.2　臨床薬理試験

サンファーマ株式会社

目次

目次 …… 2
表一覧 …… 2
図一覧 …… 4
付録一覧 …… 5
略語及び定義一覧 …… 6
2.7.2.1　背景及び概観 …… 8
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 …… 8
2.7.2.2.1 ヒト細胞又は組織を用いた *IN VITRO* 試験 …… 8
2.7.2.2.2 第 I 相試験 …… 9
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析 …… 19
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 …… 24
2.7.2.3.1 薬物動態 …… 24
2.7.2.3.2 内因性要因の影響 …… 25
2.7.2.3.3 外因性要因の影響 …… 31
2.7.2.3.4 薬物相互作用 …… 34
2.7.2.3.5 チルドラキズマブの薬力学 …… 35
2.7.2.3.6 チルドラキズマブ用量選択の論理的根拠 …… 44
2.7.2.4　その他の試験 …… 48
2.7.2.4.1 抗チルドラキズマブ抗体 …… 48
2.7.2.4.2 心拍数で補正した QT（QTC）間隔に対するチルドラキズマブの影響 …… 56
2.7.2.5　結論 …… 58
2.7.2.6　付録 …… 59

表一覧

表 2.7.2-1　チルドラキズマブ第 I 相臨床試験の概要 …… 10
表 2.7.2-2　健康被験者にチルドラキズマブを単回静脈内投与後の平均薬物動態学的パラメータ（CV%） …… 12
表 2.7.2-3　パワーモデルに基づいたチルドラキズマブ曝露量の用量比例性 …… 12
表 2.7.2-4　健康被験者にチルドラキズマブを単回皮下投与したときの平均薬物動態学的パラメータ（CV%） …… 13
表 2.7.2-5　チルドラキズマブを単回皮下投与したときの平均薬物動態学的パラメータ（SD） …… 15
表 2.7.2-6　C_{MAX} 及び AUC_{INF} に対する人種の影響（P06306） …… 16
表 2.7.2-7　乾癬患者にチルドラキズマブを反復静脈内投与したときの平均薬物動態学的パラメータ（CV%）（PART 1 及び 3） …… 17

表 2.7.2-8　乾癬患者にチルドラキズマブを反復静脈内投与後の平均薬物動態学的パラメータ（CV%）（PART 2）……17
表 2.7.2-9　乾癬患者にチルドラキズマブを皮下投与後の平均薬物動態学的パラメータ（SD）……18
表 2.7.2-10　CYP 基質をチルドラキズマブ皮下投与前・後に投与したときの CYP 基質の最小二乗平均薬物動態及び統計比較……19
表 2.7.2-11　オメプラゾールをチルドラキズマブ皮下投与前・後に投与したときのオメプラゾール及びその代謝産物の最小二乗平均 PK 比及び統計解析……19
表 2.7.2-12　母集団薬物動態学的解析のデータセット……20
表 2.7.2-13　母集団薬物動態学的解析対象被験者の人口統計学的特性……20
表 2.7.2-14　チルドラキズマブの POP-PK モデルのパラメータ推定値……22
表 2.7.2-15　薬物動態学的パラメータの幾何平均値……24
表 2.7.2-16　チルドラキズマブの POP-PK モデルのパラメータ推定値……24
表 2.7.2-17　人種／民族で層別化した AUC_{SS} の記述統計量……27
表 2.7.2-18　体重で層別化した AUC_{SS} の記述統計量……28
表 2.7.2-19　性別で層別化した AUC_{SS} の記述統計量……29
表 2.7.2-20　年齢で層別化した AUC_{SS} の要約統計量……30
表 2.7.2-21　血清アルブミン値で層別化した AUC_{SS} の記述統計量……31
表 2.7.2-22　剤型で層別化した AUC_{SS} の記述統計量……32
表 2.7.2-23　生物製剤投与歴の有無で層別化した AUC_{SS} の記述統計量……33
表 2.7.2-24　全身性コルチコステロイド併用投与の有無で層別化した AUC_{SS} の要約統計量……34
表 2.7.2-25　被験者の人口統計学的及びベースラインの特性……35
表 2.7.2-26　E-R モデルに基づく第 IIB 相及び第 III 相試験の 12 週の PASI 反応……37
表 2.7.2-27　投与量別にシミュレーションした 12 週の PASI 反応割合……37
表 2.7.2-28　第 IIB 相及び第 III 相試験の全試験をとおした縦断的 PK-PD モデルに基づいたパラメータ……39
表 2.7.2-29　P010/P011 試験 PART 1 における曝露量四分位数別及び投与量別の有害事象発現割合……42
表 2.7.2-30　P010/P011 試験 PART 1 における曝露量四分位数別及び 12 週の PASI 反応割合……43
表 2.7.2-31　ADA 産生有無に関する定義……48
表 2.7.2-32　健康被験者を対象とした第 I 相試験における ADA の概要……49
表 2.7.2-33　乾癬患者を対象とした第 I 相試験における ADA 分析結果の概要……49
表 2.7.2-34　16 週（第 IIB 相試験）及び 12 週（第 III 相試験）までチルドラキズマブ 100 MG 又は 200 MG 投与後の ADA 発現割合……51
表 2.7.2-35　第 IIB 相及び第 III 相試験のチルドラキズマブ 100 又は 200 MG 投与後の ADA 発現割合……51

表 2.7.2-36　QTCF 及び ΔQTCF がその閾値を越えた被験者数及びその割合 ……56

図一覧

図 2.7.2-1　用量で補正した平均血清中チルドラキズマブ濃度（± SD）（P05776 試験）……13
図 2.7.2-2　用量で補正した平均血清中チルドラキズマブ濃度（± SD）（P06306 試験）……14
図 2.7.2-3　試験別の母集団予測値による補正 VPC（濃度 - 時間）……23
図 2.7.2-4　チルドラキズマブ 200 MG を単回皮下投与後の DAY 28 までの試験別平均血清中チルドラキズマブ濃度……25
図 2.7.2-5　チルドラキズマブ 100 MG（左）又は 200 MG（右）投与時の人種（上段）又は民族（下段）で層別化した AUC_{SS} の分布……26
図 2.7.2-6　100 MG（左）又は 200 MG（右）における体重で層別化した AUC_{SS} の分布（体重カットオフ値：上段 90 KG，下段 60 KG）……27
図 2.7.2-7　100 MG（左）又は 200 MG（右）における性別で層別化した AUC_{SS} の分布……29
図 2.7.2-8　100 MG（左）又は 200 MG（右）における年齢（カットオフ値：65 歳）で層別化した AUC_{SS} の分布……30
図 2.7.2-9　100 MG（左）又は 200 MG（右）における血清アルブミン値（≤ 50 G/L，＞ 50 G/L）で層別化した AUC_{SS} の分布……31
図 2.7.2-10　100 MG（左）又は 200 MG（右）における剤型で層別化した AUC_{SS} の分布……32
図 2.7.2-11　100 MG（左）又は 200 MG（右）における生物学的製剤投与歴の有無で層別化した AUC_{SS} の分布……33
図 2.7.2-12　100 MG（左）又は 200 MG（右）における全身性コルチコステロイド併用投与の有無で層別化した AUC_{SS} の分布……34
図 2.7.2-13　第 IIB 相及び第 III 相試験の曝露量と 12 週の PASI 反応との関連性……36
図 2.7.2-14　投与量別にシミュレーションした 12 週の PASI 反応割合の箱ひげ図 ……38
図 2.7.2-15　縦断的 PK-PD モデルの図……39
図 2.7.2-16　感染症／寄生虫症と PASI 反応割合のリスク・ベネフィット解析……47
図 2.7.2-17　100 MG 群における ADA カテゴリー別の 12 週までの平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル……52
図 2.7.2-18　200 MG 群における ADA カテゴリー別の 12 週までの平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル……53
図 2.7.2-19　100 MG 持続投与における ADA カテゴリー別の 72 週までの平均血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル……54
図 2.7.2-20　200 MG 持続投与における ADA カテゴリー別の 72 週までの平均血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル……55
図 2.7.2-21　第 IIB 相及び第 III 相試験の終了時までの ADA カテゴリー別のクリアランスの分布……56

図 2.7.2-22　血清中チルドラキズマブ濃度に対する ΔQTCF の回帰直線理論値と散布図57

付録一覧

付録 2.7.2-1　全臨床薬理試験（P05661，P05776，P06306，P05382 及び P009)からのチルドラキズマブ薬物動態学的パラメータの概要……59

付録 2.7.2-2　P010 PART1 における全体集団と日本人集団の薬物濃度（MG/ML)……65

略語及び定義一覧

略語／用語	定義
ADA	抗チルドラキズマブ抗体
ADD	加法（付加）比例誤差
AE	有害事象
AI	オートインジェクター
A_{LAG}	吸収遅延時間（吸収ラグタイム）
ALB	アルブミン
AUC	血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	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_{0-t}	0 時間から t 時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{SS}	定常状態における血清中濃度 - 時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BMI	体格指数
C_{avg12}	Week 1 から Week 12 までの平均血清中濃度
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{max}	最高血清中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRP	C 反応性タンパク
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DTL	ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値
EC_{50}	50%効果濃度
E_{max}	最大効果
E-R	曝露-反応
ESR	赤血球沈降速度
F	バイオアベイラビリティ
FAS	最大の解析対象集団
FcRn	胎児性 Fc 受容体
hERG	Human ether-à-go-go-related gene
hsCRP	高感度 C 反応性タンパク
Ig	免疫グロブリン
IHC	免疫組織化学
IIV	個体間変動
IL	インターロイキン
IV	静脈内
K_a	吸収速度定数
k_{in}	0 次の生成速度定数
k_{out}	１次の消失速度定数
k_{tr}	通過速度定数
LLOQ	定量下限
LOCF	Last-observation-carried forward
LRT	尤度比検定
LS mean	最小二乗平均
mAb	モノクローナル抗体
MACE	主要心血管イベント

略語／用語	定義
MAX	最大値
MIN	最小値
MK-3222	チルドラキズマブ
NAb	中和抗体
NEG	陰性
OFV	目的関数値
PASI	乾癬面積と重症度指標
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check
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
PK	薬物動態
PK-PD	薬物動態 - 薬力学
POP-PK	母集団薬物動態
POS	陽性
PTR	PASI response at transit compartment
Q12W	12 週に 1 回
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 補正式で補正した QT 間隔
RSE	残差の標準誤差
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SC	皮下
SCH 900222	チルドラキズマブ
SCM	Stepwise covariate model
SD	標準偏差
SE	標準誤差
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血清中濃度到達時間
TNFα	腫瘍壊死因子α
V	分布容積
Vd/F	見かけの分布容積
WT	体重

2.7.2.1　背景及び概観

チルドラキズマブ（開発コード：MK-3222 又は SCH 900222）は，ヒトインターロイキン-23 二量体のサブユニット p19（IL-23p19）に特異的に結合することにより，ヒト IL-23 を中和する高親和性（297 pM）ヒト化免疫グロブリン G1/カッパ（IgG1/κ）モノクローナル抗体（mAb）である。

チルドラキズマブの安定性を，ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で評価した。その理由として 1）慢性炎症時にはサイトカインにより肝薬物代謝酵素の発現が抑制されること，2）特定の炎症性サイトカインを標的とする mAb を投与するとサイトカインによる肝薬物代謝酵素発現の抑制がなくなることが知られていることから，チルドラキズマブの治療標的である IL-23 のチトクローム P450（CYP）活性及び mRNA 発現に与える影響について，凍結保存ヒト肝細胞培養系を用いて検討した。

チルドラキズマブの臨床薬理試験として 5 つの第 I 相試験を実施した。最初に，健康被験者を対象とした単回静脈内及び皮下投与試験（P05661 及び P05776 試験）で，チルドラキズマブの薬物動態（PK）を検討した。チルドラキズマブの PK に影響する内因性要因として人種／民族の影響を，日本人，白人，及び中国人健康被験者を対象として単回皮下投与試験で検討した（P06306 試験）。また乾癬患者におけるチルドラキズマブの PK を反復投与試験（P05382 試験）で評価した。さらに乾癬患者における薬物相互作用の可能性を CYP プローブ基質のカクテルを用いて検討した（P009 試験）。

本稿では，第 IIb 相試験 1 試験（P05495 試験），第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）並びに第 I 相試験（P05776，P06306，P009 試験）の部分集団 PK データを用いて母集団薬物動態（POP-PK）解析を行い，12 週及び全 64 週間をとおした経時的な治療反応性の評価に薬力学（PD）の指標として「乾癬面積と重症度指標（PASI）」を用いて曝露量-反応関係（E-R）モデル及び試験縦断的な PK-PD モデルを構築した。このようなモデル構築により，至適用法・用量の妥当性が裏付けられ，チルドラキズマブ曝露量の臨床的意義のある変化，並びにチルドラキズマブの曝露量及び治療反応性に与える内因性及び外因性要因の影響を特定した。曝露量及び投与量別有害事象の評価を，当該モデルからの有効性予測に基づいた臨床的同等性の範囲及び臨床用量を決定するための根拠とした。

チルドラキズマブの臨床開発の全期間をとおして，抗チルドラキズマブ抗体（ADA）について検討し，ADA 及び中和抗体（NAb）発現率を測定した。本モジュールでは，チルドラキズマブの PK に対する ADA の影響について論じる。チルドラキズマブの有効性及び安全性に対する ADA の影響についてはそれぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に記載した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト細胞又は組織を用いた *In Vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　ヒト血漿中安定性（D-54349）

チルドラキズマブの血漿中安定性及び血漿タンパクとの相互作用の可能性について，蛍光プローブ標識チルドラキズマブを用いて評価した。蛍光プローブ標識チルドラキズマブは，*in vitro* においてヒト血漿中 37°C で最長 7 日間安定であることが示され，高分子複合体，凝集体又は異化産物生成は認められなかった [2.6.4.5.1 項]。

2.7.2.2.1.2　IL-23 のヒト肝細胞における CYP 分子種の酵素活性又は mRNA 発現量に対する影響（PK002）

凍結保存ヒト肝細胞系を用いた *in vitro* 試験を実施して，チルドラキズマブの標的である IL-23 が，CYP の活性及び／又は発現量に及ぼす影響を検討した [2.6.4.7.1 項]。この *in vitro* 試験系では，炎症性サイトカイン（遺伝子組換え型ヒト IL-6）を陽性対照として用いた。ヒト肝細胞をサイトカイン IL-6 に曝露すると，C 反応性タンパク（CRP）mRNA 発現量のアップレギュレーションがみとめられたが，遺伝子組換え型ヒト IL-23 に曝露しても，CRP mRNA 発現量のアップレ

ギュレーションはみとめられなかった。CRP は炎症に反応して肝臓で産生されるタンパク質である。

IL-6 を添加すると，CYP 酵素（CYP1A2 及び 3A4）の活性及び mRNA 発現量が低下した。これとは対照的に，IL-23 を添加しても CYP の酵素活性又は mRNA に全く影響なし，又は極めて軽微な影響が認められた。ヒト肝細胞とクッパー細胞の共培養系を用いた試験においても，IL-23 は CYP3A4 活性に有意な影響を与えないことが示された（Nguyen, 2015）。当該結果から，IL-23 は肝臓のクッパー細胞において炎症性サイトカインを産生するが，そのことにより CYP 酵素に対して直接又は間接的に影響しないことが示唆された。

初代培養ヒト肝細胞の単独培養系及び肝細胞とクッパー細胞の共培養系において，IL-23 の影響がなかった理由として，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法で測定されたとおり，IL-23 レセプターの mRNA が全く発現しない，又は発現量が検出限界未満であることから，IL-23 の当該細胞に対する直接作用が抑制されたことに起因すると考えられた [2.6.4.7.2 項]。したがって，IL-23 濃度の変化が，肝臓の CYP1A2 及び CYP 3A4 発現量に直接的に影響しないと考えられた。ヒト肝細胞において，IL-23 及び IL-12 は，多様な CYP 酵素（CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP3A4）の量または活性に影響しないことが報告された（Dallas, 2013）。また乾癬患者を対象として標準のプローブカクテルを用いた臨床試験において，チルドラキズマブは CYP 基質に影響しないことが示された [5.3.3.4: p009，2.7.2.2.2.5 項]。

2.7.2.2.2　第 I 相試験

第 I 相試験を表 2.7.2-1 に要約した。各試験で PK 評価に加えて，可能性のあるバイオマーカーについても検討した。また，全試験で ADA を測定した。

表 2.7.2-1　チルドラキズマブ第 I 相臨床試験の概要

試験番号	被験者	目的	デザイン	用法・用量 及び被験者数	PK/PD 評価項目	報告書リンク
P05661	健康成人	健康成人を対象に，チルドラキズマブ静注の安全性，忍容性，PK を用量漸増デザインで評価する	単回投与，無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単一施設試験	Single IV dose（n=29） 0.1 mg/kg（n=4） 0.5 mg/kg（n=4） 3 mg/kg（n=8） 10 mg/kg（n=6） Placebo（n=7）[a]	PK Total IL-23 IL-22 Calprotectin ADA	[Source: 5.3.3.1: p004]
P05776	健康成人	健康成人を対象とした SC 投与におけるチルドラキズマブ単回固定用量の安全性及び忍容性の検討	無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単一施設試験	Single SC dose（n=37） 50 mg（n=14）[b] 200 mg（n=14）[b] Placebo（n=9）	PK Total IL-23 IL-22 Calprotectin ADA	[Source: 5.3.3.1: p005]
P06306	健康成人（白人，中国人及び日本人）	Part 1: SC 投与時の PK における人種・民族の影響を検討する Part 2: 日本人健康成人を対象にチルドラキズマブ 10 mg/kg IV 投与の PK を検討する	Part 1：単一施設，オープンラベル，複数コホート試験 Part 2：単一施設，オープンラベル，単コホート試験	Part 1: Single SC dose（n=53） 50 mg（n=8, Japanese） 50 mg（n=7, Caucasian） 50 mg（n=4, Chinese） 200 mg（n=6, Japanese） 200 mg（n=6, Caucasian） 200 mg（n=4, Chinese） 400 mg（n=8, Japanese） 400 mg（n=6, Caucasian） 400 mg（n=4, Chinese） Part 2: Single IV dose（n=6） 10 mg/kg（n=6, Japanese）	PK Total IL-23 ADA	[Source: 5.3.3.3: p007]
P05382	中等症から重症の尋常性乾癬患者	中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした IV 投与におけるチルドラキズマブ用量漸増時の安全性及び忍容性の検討	無作為化，プラセボ対照，患者，及び評価者盲検，多施設試験	Part 1: Multiple（Day 1, 56, and 84）IV dose（n=25） 0.1 mg/kg（n=3） 0.5 mg/kg（n=3） 3 mg/kg（n=7） 10 mg/kg（n=6）	PK Total IL-23 IL-22 IL-6 IL-1β TNFα	[Source: 5.3.3.2: p001]

試験番号	被験者	目的	デザイン	用法・用量 及び被験者数	PK/PD 評価項目	報告書リンク
				Placebo（n=6） Part 2: Multiple（Day 1, 28, and 56）dose（n=40）: 3 mg/kg（n=15） 10 mg/kg（n=14）[c] Placebo（n=11）[d] Part 3: Multiple（Day 1, 56, and 84）IV dose（n=12） 0.05 mg/kg（n=6） 0.1 mg/kg（n=3） Placebo（n=3）	ESR ADA	
P009	中等症から重症の尋常性乾癬患者	CYP のチルドラキズマブの PK に対する影響を検討する。 PFS のみの投与と PFS+AI を用いた投与を特徴づける。 上記の 2 つの異なる投与法のバイオアベイラビリティに対する影響を検討する・	ランダム化，固定シーケンス，2期，並行群間，多施設，オープンラベル試験	Period 1, Day 1（n=20） CYP cocktail[e]: Treatment A（n=10） Period 2, Day 1 and Day 29: Tildralizumab 200 mg SC（via PFS） Period 2, Day 57: CYP cocktail Treatment B（n=10） Period 2, Day 1 and Day 29: Tildralizumab 200 mg SC（via AI） Period 2, Day 57: CYP cocktail	PK IL-6	[Source: 5.3.3.4: p009]

a. One subject was randomized but not dosed.
b. Three subjects were randomized but not dosed.
c. 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）.
d. This includes 1 subject who was erroneously randomized to the placebo group as noted above.
e. CYP cocktail: midazolam 2 mg（CYP3A4）, warfarin 10 mg（CYP2C9）, caffeine 200 mg（CYP1A2）, omeprazole 40 mg（CYP2C19）, and dextromethorphan 30 mg（CYP2D6）.

AI = Prefilled Syringe housed within an Auto-Injector; ESR = erythrocyte sedimentation rate; PFS = Prefilled Syringe; SC = Subcutaneous; IV = Intravenous; PK = Pharmacokinetic .

2.7.2.2.2.1　健康被験者を対象とするチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性及び薬物動態の検討，単回投与用量漸増試験（P05661 試験）

当該試験は，チルドラキズマブを単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，PK，免疫原性及び PD を検討する，無作為化，二重盲検（用量群間），プラセボ対照，単回投与用量漸増試験であった。当該試験では，被験者 29 例を 4 コホート（0.1，0.5，3，及び 10 mg/kg）の 1 つに組み入れて，各コホート内でチルドラキズマブ又はプラセボ群に無作為に割り付けた。被験者にチルドラキズマブ又はプラセボを 1 時間かけて点滴静注し，投与後 Day 196 まで追跡調査した。

チルドラキズマブの平均 PK パラメータを，用量群別に表 2.7.2-2 に示した。チルドラキズマブ投与後，他の IgG1 mAb 投与と同様に，クリアランス（CL）は低く，分布容積（V）は小さく，消失半減期（$T_{1/2}$）は長かった。

表 2.7.2-2　健康被験者にチルドラキズマブを単回静脈内投与後の平均薬物動態学的パラメータ（CV%）

Dose (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (day)	AUC_{last} (µg•day/mL)	AUC_{inf} (µg•day/mL)	$T_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V (mL/kg)
0.1 (n=4)	2.51 (7)	0.08 (0.08–0.25)	40.1 (15)[b]	40.4 (16)[b]	29.4 (12)[b]	2.52 (15)[b]	106 (10)[b]
0.5 (n=4)	14.1 (4)	0.08 (0.08–0.25)	252 (23)[b]	254 (24)[b]	29.7 (20)[b]	2.04 (23)[b]	84.6 (5)[b]
3 (n=6)	68.7 (9)	0.08 (0.08–0.25)	1470 (24)[c]	1490 (25)[c]	26.9 (44)[c]	2.11 (23)[c]	76.9 (37)[c]
10 (n=6)	261 (8)	0.08 (0.08–0.08)	4540 (5)	4560 (5)	24.6 (25)	2.20 (5)	78.4 (28)

a: T_{max}: Median (Min–Max).
b: N=3 Excluded one subject due to discontinuation
c: N=4 Excluded 2 subjects due to discontinuation
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1 Table 11]

チルドラキズマブ曝露量の用量比例性について，パワーモデル（$Y = aX^{\beta}$）を用いて検討したところ，チルドラキズマブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，検討した全用量範囲で用量に比例して増加した。

表 2.7.2-3　パワーモデルに基づいたチルドラキズマブ曝露量の用量比例性

Parameter	Number of Subjects	Slope（β）	
		Estimate	95% CI
C_{max}	20	0.992	[0.96, 1.02]
AUC_{inf}	16	1.018	[0.96, 1.07]
AUC_{last}	16	1.019	[0.97, 1.07]

$C_{max}/AUC = A*Dose^{\beta}$
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1 Table 13]

ADA の解析結果を 2.7.2.4.1 項に示した。

総 IL-23 濃度は被験者 2 例を除いて検出されなかった。被験者 2 例で検出された総 IL-23 濃度は低かった。さらに血清中 IL-22 のベースライン値が定量下限未満（LLOQ）ないしはそれ以上であった被験者は 2 例のみであった。全被験者でカルプロテクチンは検出できたが，ベースライン値も含めて測定値のばらつきが大きく，投与量とカルプロテクチン濃度の変動に相関性はなかった。

2.7.2.2.2.2　健康被験者を対象とするチルドラキズマブ皮下投与の安全性及び忍容性を評価する単回投与プラセボ対照試験（P05776 試験）

当該試験は，チルドラキズマブを単回皮下投与したときの安全性，忍容性，PK，免疫原性及び PD を検討する無作為化，第三者盲検，プラセボ対照，単回投与試験であった。コホート 1 の被験者を 50 mg（11 例）又はプラセボ群（4 例），コホート 2 の被験者を 200 mg（11 例）又はプラセボ群（5 例）に無作為に割り付けて Day 140 まで追跡調査した。

チルドラキズマブの平均 PK パラメータを用量群別に表 2.7.2-4 に示した。

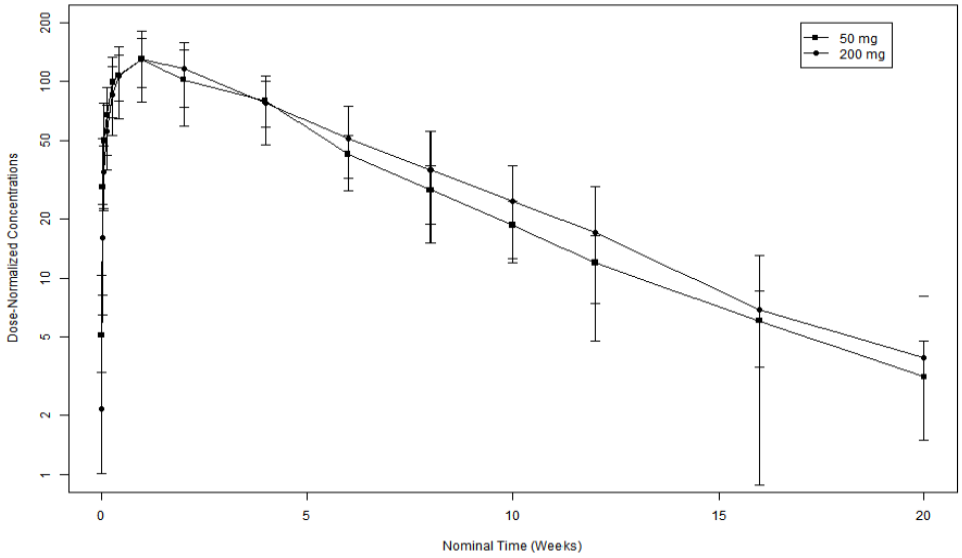
表 2.7.2-4　健康被験者にチルドラキズマブを単回皮下投与したときの平均薬物動態学的パラメータ（CV%）

Dose (mg)	C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (day)	AUC_{0-t} (µg·day/mL)	AUC_{inf} (µg·day/mL)	$T_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	Vd/F (mL)
50 (n=11)	6.73 (26)	6.07 (0.50-19.1)	261 (20)[b]	267 (21)[b]	25.1 (12)[b]	197 (27)[b]	7010 (19)[b]
200 (n=11)	26.6 (38)	6.05 (3.00-13.1)	1100 (46)[c]	1130 (47)[c]	24.5 (22)[c]	282 (119)[c]	9230 (107)[c]

a. T_{max}: Median (range).
b. n=9 (excluded 2 subjects due to discontinuation).
c. n=10 (excluded 1 subject due to discontinuation).
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4.1 Table 11]

チルドラキズマブ投与は他の IgG1 mAb 投与と同様に見かけの全身クリアランス（CL/F）は低く，見かけの分布容積（Vd/F）は小さく，見かけの $T_{1/2}$ は長かった。また，チルドラキズマブの曝露量は 50 mg から 200 mg までの範囲で用量に比例して増加した [図 2.7.2-1]。

図 2.7.2-1　用量で補正した平均血清中チルドラキズマブ濃度（± SD）（P05776 試験）



[Source: 5.3.5.3-11: Appendices 10.6]

ADA 解析結果を 2.7.2.4.1 項に示した。

治験期間中のいずれかの時点に血清中総 IL-23 濃度が LLOQ 以上の検体は極めて少なく，2 例を除いてチルドラキズマブ又はプラセボ投与前から血清中総 IL-23 は検出されなかった。当該試験の Day 1（投与前）に血清中 IL-22 濃度が LLOQ を超えた被験者はなかった。これとは対照的

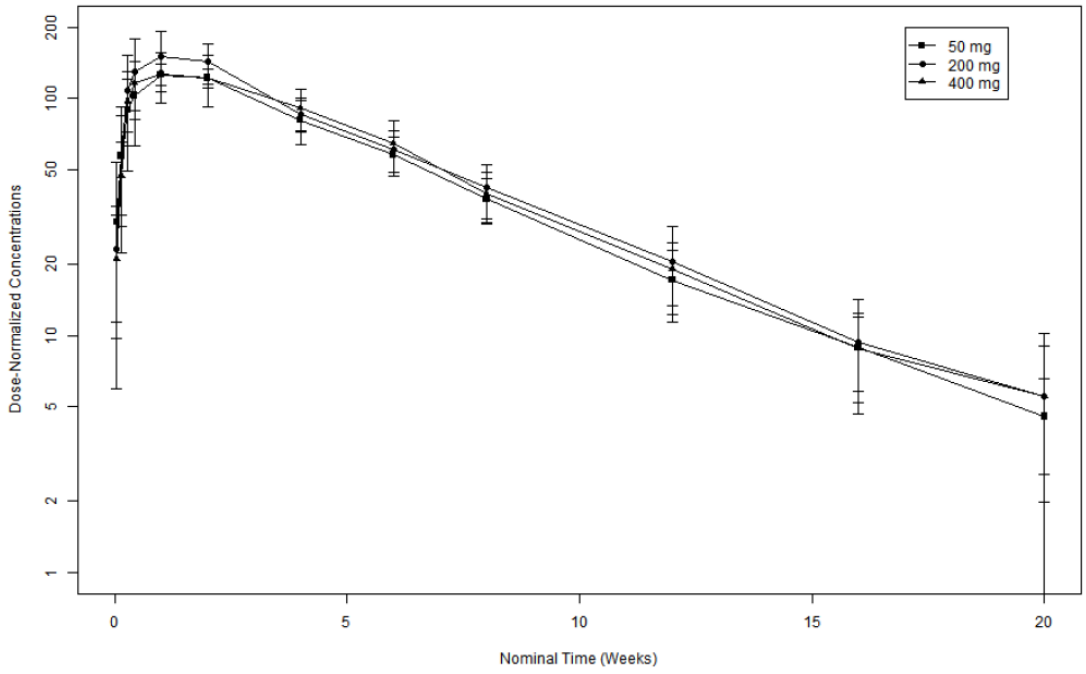
に，血清カルプロテクチン濃度は全検体で検出されたが，カルプロテクチン濃度に対するチルドラキズマブの影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.3　人種・民族によるチルドラキズマブの薬物動態への影響（P06306 試験）

当該試験はチルドラキズマブの PK に対する人種／民族の影響を検討する 2 つのパートからなる非盲検，単回投与試験であり，Part 1 では，日本人（22 例），白人（19 例），及び中国人（12 例）健康被験者を，3 用量コホート（50，200，及び 400 mg の皮下投与）の 1 つに年齢，性別，身長，体重（WT），及び体格指数（BMI）について均等に割付けた。Part 2 では，日本人健康被験者 6 例にチルドラキズマブ 10 mg/kg を静脈内投与した。Part 1，2 共に被験者を Day 140 まで追跡調査した。

チルドラキズマブ単回皮下投与後の PK は IgG1 mAb 投与の PK に類似した。チルドラキズマブの曝露量は，50～400 mg の範囲で用量に比例して増加した [図 2.7.2-2，表 2.7.2-5]。

図 2.7.2-2　用量で補正した平均血清中チルドラキズマブ濃度（± SD）（P06306 試験）



[Source: 5.3.5.3-11: Appendices 10.6]

PK パラメータを，人種別に表 2.7.2-5 に示した。

表 2.7.2-5　チルドラキズマブを単回皮下及び静脈内投与したときの平均薬物動態学的パラメータ（SD）

Dose	Ethnicity	C_{max} (µg/mL)	T_{max} * (day)	AUC_{last} (day*µg/mL)	AUC_{inf} (day*µg/mL)	CL/F (mL/day)	Vz/F (mL)	$T_{1/2}$ (day)
50 mg, SC	Japanese (n=8)	6.77 (1.91)	13.0	246 (90.8)	297 (54.9)[a]	173 (33.4)[a]	6430 (1750)[a]	25.4 (2.70)[a]
	Caucasian (n=7)	6.86 (1.31)	6.98	287 (47.1)	305 (55.9)	169 (37.1)	6320 (1200)	26.3 (4.81)
	Chinese (n=4)	5.39 (1.58)	13.0	212 (110)	268 (71.5)[b]	196 (54.4)[b]	8110 (2910)[b]	28.2 (3.12)[b]
200 mg, SC	Japanese (n=6)	38.8 (8.81)	6.01	1360 (303)	1400 (330)	150 (36.5)	5240 (580)	27.3 (4.04)[c]
	Caucasian (n=6)	30.2 (5.71)	4.46	1240 (102)	1280 (112)	157 (13.2)	6050 (962)	26.9 (4.48)
	Chinese (n=4)	31.2 (7.51)	13.0	1250 (283)	1330 (265)	155 (30.8)	5150 (2610)	31.1 (1.52)[b]
400 mg, SC	Japanese (n=8)	55.7 (9.60)	4.50	2240 (208)	2370 (272)	170 (19.9)	5510 (558)	22.5 (2.23)
	Caucasian (n=6)	52.2 (4.87)	6.03	2570 (185)	2660 (179)	151 (10.5)	5860 (1040)	26.8 (4.29)
	Chinese (n=4)	52.0 (4.47)	9.54	2450 (444)	2520 (485)	164 (34.9)	6120 (664)	26.3 (2.79)
10 mg/kg, IV	Japanese (n=6)	187 (22.7)	0.08	3610 (496)	3670 (527)	160 (38.2)	5260 (915)	23.2 (2.60)

*　中央値
a.　n=6
b.　n=3
c.　n=5
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 14.2 Table 5a, 5b, 5c, 6a, 6b, 6c, 7a, 7b, 7c, 8, 9a, 9b, 9c, 10a, 10b, 10c, 11a, 11b, 11c and 12]

日本人と白人被験者の統計学的な比較を表 2.7.2-6 に示した。C_{max} 及び 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_{inf}）の比が 1 に近似したことから，日本人と白人被験者間に PK の臨床的意義のある差はないと考えられた。

表 2.7.2-6　C_{max} 及び AUC_{inf} に対する人種の影響（P06306）

PK parameter	Dose (mg)	Caucasian (n=7)	Japanese (n=8)	Ratio (Caucasian/Japanese)
		LS Mean [95% CI]	LS Mean [95% CI]	LS Mean Ratio [90% CI]
C_{max} (μg/mL)	50	6.62 [5.46, 8.02]	6.64 [5.55, 7.95]	1.00 [0.80, 1.24]
	200	29.83[b] [24.42, 36.44]	37.88[b] [31.01, 46.27]	0.79 [0.63, 0.99]
	400	51.79[b] [45.81, 58.55]	55.20 [49.64, 61.39]	0.94 [0.82, 1.07]
AUC_{inf} (μg•day/mL)	50	298.94 [252.31, 354.18]	294.38[b] [245.07, 353.60]	1.02 [0.83, 1.25]
	200	1275.24[b] [1074.21, 1513.90]	1366.80[b] [1151.34, 1622.59]	0.93 [0.77, 1.14]
	400	2661.80[b] [2462.11, 2877.69]	2353.14 [2199.52, 2517.50]	1.13 [1.04, 1.23]
Dose-normalized to 1 mg (50 mg, 200 mg and 400 mg are combined)				
PK parameter	**Dose (mg)**	**Caucasian (n=19)**	**Japanese (n=22)**	**Ratio (Caucasian/Japanese)**
C_{max} (μg/mL)	1	0.137 [0.124, 0.153]	0.148 [0.134, 0.163]	0.93 [0.83, 1.05]
AUC_{inf} (μg•day/mL)	1	6.32 [5.86, 6.82]	6.15[5.71, 6.62]	1.03 [0.94, 1.12]

a. Estimated from an ANCOVA performed on the natural-log transformed values with fixed factor for ethnicity and weight as a covariate.
b. n=6
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Table 11 and 12]

日本人被験者において，チルドラキズマブ 400 mg 皮下投与時（5.90 μg·day/mL/mg）と 10 mg/kg 静脈内投与時（6.42 μg·day/mL/mg）の用量補正した幾何平均 AUC_{inf} を比較し，バイオアベイラビリティは 92%であった。

ADA の分析結果を 2.7.2.4.1 項に記載した。

多くの検体において，総 IL-23 濃度は LLOQ 未満であった。

2.7.2.2.2.4　乾癬患者を対象としてチルドラキズマブ静脈内投与時の忍容性，安全性及び薬物動態を検討する反復投与用量漸増試験（P05382 試験）

本試験は中等症から重症の乾癬患者を対象とする 3 つのパートからなる反復投与，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。Part 1 では 4 群（0.1，0.5，3，及び 10 mg/kg 静脈内投与）の各群に被験者 13 例を実薬又はプラセボに 3:1 の比で無作為に割り付けた。Day 1，56，及び 84 に治験薬を投与し，その後 Day 196 まで追跡調査した。Part 2 では被験者 40 例を実薬（3 及び 10 mg/kg）又はプラセボに 3:1 の比で無作為に割り付けた。Day 1，28，及び 56 に治験薬を投与し，その後 Day 364 まで追跡調査した。Part 3 では被験者 12 例を 3 群（0.05，0.1 mg/kg 又はプラセボの静脈内投与）の 1 つに 2:1:1 の比で無作為に割り付け，Day 1，56，及び 84 に治験薬を投与し，Day 364 まで追跡調査した。

チルドラキズマブ静脈内投与後の PK を，表 2.7.2-7（Part 1 及び 3）及び表 2.7.2-8（Part 2）に示した。チルドラキズマブ投与は IgG1 mAb 投与と同様に，CL は低く，V は小さく，$T_{1/2}$ は長かった。またチルドラキズマブの曝露量は，3～10 mg/kg（Part 2）の範囲では用量に比例して増加し，低用量範囲（0.5 mg/kg 未満，Part 1 及び 3）で曝露量は用量に伴って増加する傾向が認められた。

表 2.7.2-7　乾癬患者にチルドラキズマブを反復静脈内投与したときの平均薬物動態学的パラメータ（CV%）（Part 1 及び 3）

Dose (mg/kg)	Day	C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (hrs)	AUC[b] (day*µg/mL)	CL (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)	$T_{1/2}$ (day)
0.05 (n=6)	Day 1	1.77 (20)	2.02	24.6 (23)	1.57 (14)[d]	58.3 (17)[d]	26.0 (19)[d]
	Day 56	1.88 (19)[c]	4.00[c]	22.9 (19)[c]			
	Day 84	2.19 (7.8)[d]	2.10[d]	28.4 (14)[d]			
0.1 (n=6)	Day 1	2.81 (13)	2.00	39.3 (14)	1.86 (17)[d]	71.0 (17)[d]	26.9 (21)[d]
	Day 56	3.02 (21)	2.00	38.3 (27)			
	Day 84	3.30 (18)	4.00	46.6 (15)			
0.5 (n=3)	Day 1	18.6 (22)	2.00	207 (27)	2.15 (30)	59.8 (17)	20.2 (26)
	Day 56	18.9 (17)	2.00	220 (33)			
	Day 84	18.5 (11)	2.00	207 (22)			
3 (n=6)	Day 1	104 (14)	2.00	1220 (14)	2.11 (11)	68.8 (14)	22.9 (19)
	Day 56	90.6 (9.8)	6.00	1100 (11)			
	Day 84	88.1 (5.7)	2.00	1140 (7.9)			
10 (n=6)	Day 1	299 (29)	2.00	3190 (19)[d]	2.22 (12)[e]	75.8 (14)[e]	22.2 (26)[c]
	Day 56	306 (28)	2.00	3480 (9.5)[d]			
	Day 84	343 (15)[d]	2.00[d]	3810 (16)[d]			

a. Median for T_{max}
b. $AUC_{1\text{-}56}$, $AUC_{56\text{-}84}$ and $AUC_{84\text{-}112}$ for Day 1, Day 56 and Day 84, respectively
c. n=4
d. n=5
e. n=3
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 14.2 Table 3a, 4a and 5a]

表 2.7.2-8　乾癬患者にチルドラキズマブを反復静脈内投与後の平均薬物動態学的パラメータ（CV%）（Part 2）

Dose (mg/kg)	Day	Mean (CV%)					
		C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (hrs)	AUC[b] (day*µg/mL)	CL (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)	$T_{1/2}$ (day)
3	Day 1	70.4 (15)	2.02	770 (14)	2.41 (18)[c]	83.6 (14)[c]	24.6 (19)[c]
(n=15)	Day 28	92.4 (17)	2.00	1100 (18)			
	Day 56	94.2 (16)[c]	2.00	1180 (17)[c]			
5	Day 1	148 (12)	2.05	1500 (7.6)	1.83[d]	70.8[d]	26.8[d]
(n=3)	Day 28	187 (18)	2.00	2060 (13)			
	Day 56	194 (8.7)	2.00	1980 (27)			
10	Day 1	252 (19)	2.00	2570 (21)	2.50 (22)	91.6 (15)	26.2 (20)
(n=11)	Day 28	281 (23)	2.00	3670 (20)			
	Day 56	297 (22)	2.00	3870 (22)			

a. Median for T_{max}
b. $AUC_{1\text{-}28}$, $AUC_{28\text{-}56}$ and $AUC_{56\text{-}84}$ for Day 1, Day 28 and Day 56, respectively
c. n=13
d. n=1
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 14.2 Table 3b and 5b]

ADA 解析結果を 2.7.2.4.1 項に記載した。

ほとんどの検体において総 IL-23 濃度は LLOQ 未満であり，検討できるサンプル数が少なく十分な感度がなかった。IL-22 及びカルプロテクチンのベースライン値は，全投与群においてばらつきが大きく，投与と関連する変化は認められなかった。IL-6，TNFα 又は IL-lβ も同様の傾向が見られた。

当該試験ではPASIスコア，医師による静的総合評価（PSGA）及び乾癬の重症度スコア（PSS）を評価し，これらのスコアは，チルドラキズマブの全用量群で，プラセボに比較して低下したが，明らかな用量反応関係は見られなかった。当該結果については，2.7.6項に記載した。

2.7.2.2.2.5　中等症から重症の乾癬患者を対象とするチルドラキズマブのチトクローム P450 分子種に対する影響，並びに 2 種類のチルドラキズマブ製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化，並行群間比較，非盲検，反復投与試験（P009 試験）

本試験は中等症から重症の乾癬患者を対象とする無作為化，非盲検試験であり，1期のDay 1に，全被験者にCYPプローブカクテル（ミダゾラム，オメプラゾール，カフェイン，デキストロメトルファン，ワルファリン＋ビタミンK）を投与した。次いで≥7日間のウォッシュアウト期間の後，2期のDay 1及び29に，チルドラキズマブ200 mgを，Treatment Aの被験者（10例）にプレフィルドシリンジ（PFS）を用い，Treatment Bの被験者（10例）にPFS内蔵オートインジェクター（AI）を用いて皮下投与した。全被験者で2期のDay 57に，CYPプローブカクテルを再度投与し，Day 169まで追跡調査した。

被験者20例のうち，10例をPFSを用いたチルドラキズマブ皮下投与，他の10例をPFS内蔵AIを用いたチルドラキズマブ皮下投与に無作為に割り付けた。

チルドラキズマブ200 mgをPFS又はAIを用いて2回皮下投与後のPKパラメータを表2.7.2-9に示した。[redacted]，[redacted] [redacted]。

表 2.7.2-9　乾癬患者にチルドラキズマブを皮下投与後の平均薬物動態学的パラメータ（SD）

	C_{max} (μg /mL)	T_{max} (day)[a]	AUC[b] (μg•day/mL)	AUC_{last} (μg•day/mL)	AUC_{inf} (μg•day/mL)	$T_{1/2}$[c] (day)	V_{dss} (L)	CL/F (L/day)
Treatment A (n=10)								
Day 1	15.7 (5.5)	6.00 (6.0–14.0)	336 (133)	1200 (561)	1230 (596)	23.2 (6.89)	12.2 (4.29)	0.393 (0.183)
Day 29	23.5 (10.4)	5.95 (3.0–14.0)	467 (211)					
Treatment B (n=10)								
Day [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Day [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]					

a. Median (Min–Max)
b. Day 1= $AUC_{1\text{-}29}$, Day 29=$AUC_{29\text{-}56}$
c. $T_{1/2}$ for 2nd dose
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 14.2 Table 14-7 and 14-8]

CYPプローブ基質の単独投与時（チルドラキズマブ投与開始前）（1期，Day 1）又はチルドラキズマブ2回投与後（2期，Day 57）のC_{max}及びAUCを表2.7.2-10に示した。各CYP基質のPKパラメータは，チルドラキズマブ投与前と投与後で類似していた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比の90%信頼区間（CI）は，全CYP基質の事前に規定した範囲0.5～2.0の範囲内であった[表2.7.2-10]。当該データから，チルドラキズマブには，臨床的意義のあるCYP代謝を介した薬物相互作用が生じる可能性はないことが示唆された。

表 2.7.2-10　CYP 基質をチルドラキズマブ皮下投与前・後に投与したときの CYP 基質の最小二乗平均薬物動態及び統計比較

		Without Tildrakizumab (Day 1)	With Tildrakizumab (Day 57)	LS mean Ratio (Day 57/Day 1)
		LS Mean [95% CI][d]	LS Mean [95% CI][d]	Point Estimate [90% CI]
Caffeine, 200 mg[a]	C_{max} (ng/mL)	4520 [3980, 5130]	4340 [3830, 4920]	0.96 [0.88, 1.05]
	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	33800 [27400, 41800]	38500 [31800, 46600]	1.14 [1.01, 1.28]
	AUC_{last} (ng•hr/mL)	31800 [26200, 38500]	34900 [29100, 41900]	1.10 [0.99, 1.22]
S-warfarin, 10 mg[a]	C_{max} (ng/mL)	381 [348, 418]	377 [344, 414]	0.99 [0.95, 1.03]
	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	15600 [13200, 18400]	16700 [13900, 20100]	1.07 [0.98, 1.17]
	AUC_{last} (ng•hr/mL)	13400 [11600, 15300]	14100 [12000, 16400]	1.05 [0.97, 1.14]
Dextro -methorphan, 30 mg[b]	C_{max} (ng/mL)	0.872 [0.494, 1.54]	1.02 [0.573, 1.82]	1.17 [0.96, 1.43]
	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	6.85 [3.81, 12.3]	8.24 [4.51, 15.1]	1.20 [1.00, 1.45]
	AUC_{last} (ng•hr/mL)	5.48 [2.94, 10.2]	6.74 [3.49, 13.0]	1.23 [1.01, 1.50]
Midazolam, 2 mg[c]	C_{max} (ng/mL)	9.15 [7.51, 11.2]	9.66 [8.04, 11.6]	1.06 [0.86, 1.29]
	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	24.6 [19.8, 30.7]	27.3 [23.4, 32.0]	1.11 [0.94, 1.32]
	AUC_{last} (ng•hr/mL)	21.6 [17.6, 26.5]	23.9 [20.8, 27.5]	1.11 [0.96, 1.28]

a. N=19（without tildrakizumab）or 17（with tildrakizumab）
b. N=15（without tildrakizumab）or 14（with tildrakizumab）
c. N=16（without tildrakizumab）or 15（with tildrakizumab）
d. Back-transformed least squares mean and confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.1.1 Table 11-2,11-3,11-5 and 11-6]

チルドラキズマブの CYP2C19 代謝に対する影響を評価するために，オメプラゾール対その代謝産物 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{inf} 比を検討した [表 2.7.2-11]。AUC_{inf} 比は，オメプラゾールを単独投与又はチルドラキズマブ投与後に併用投与した場合のいずれにおいても同程度であった。

表 2.7.2-11　オメプラゾールをチルドラキズマブ皮下投与前・後に投与したときのオメプラゾール及びその代謝産物の最小二乗平均 PK 比及び統計解析

		5-OH Omeprazole/ Omeprazole (Day 1, n=20)	5-OH Omeprazole/ Omeprazole (Day 57, n=18)	LS mean ratio (Day 57/Day 1)
		LS Mean [95% CI][a]	LS Mean [95% CI][a]	Point Estimate [90% CI]
Omeprazole, 40 mg[a]	C_{max} (ng/mL)	0.419 [0.324, 0.540]	0.415 [0.315, 0.547]	0.99 [0.85, 1.15]
	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	0.591 [0.435, 0.802][b]	0.567 [0.394, 0.817][c]	0.96 [0.77, 1.19]
	AUC_{last} (ng•hr/mL)	0.533 [0.398, 0.716]	0.508 [0.364, 0.708]	0.95 [0.81, 1.12]

a. Back-transformed least squares mean and confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values
b. n=16
c. n=15

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.1.1 Table 11-4]

探索的な PK 評価項目は，IL-6 及び高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）であった。チルドラキズマブ投与後（Day 57）では IL-6 濃度は低下し（中央値：–20.5%），hsCRP は増加した（中央値：+ 62.5%）。当該試験では PASI スコアも評価した。平均 PASI スコアはベースラインの 19.9 からチルドラキズマブ投与後の 1.55 に低下した。

2.7.2.2.3　母集団薬物動態解析

POP-PK 解析を実施し，チルドラキズマブ皮下投与時の曝露量に対する内因性及び外因性要因（共変量）の影響を検討した。解析には R version 3.2.2 を用いた。POP-PK モデルは Pearl speaks

NONMEM（非線形混合効果モデル）（PsN）4.2.0 を用いて構築した。POP-PK のデータセットには，第 I 相試験（P05776，P06306，及び P009 試験），第 IIb 相試験（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の被験者 2,106 例の 18,491 サンプルを含めた [表 2.7.2-12]。被験者の人口統計学特性を表 2.7.2-13 に示した。特に関心のある共変量は体重及び剤型（第 I 相及び第 IIb 相試験の[redacted]と，第 III 相試験及び市販予定製剤の PFS 製剤）であった。年齢，アルブミン及びクレアチニンクリアランス（CrCL）等の連続変数の共変量，また，性別，人種（白人，アジア人，その他），及び民族（ヒスパニック系，日本人，その他），被験者の状態（健康被験者，乾癬患者），生物製剤の治療歴，コルチコステロイドの併用投与等のカテゴリカル変数の共変量についても検討した。

表 2.7.2-12　　母集団薬物動態学的解析のデータセット

		Study Population	Treatment	Dose(mg)	Number of Subjects	Number of PK Samples
Phase I	P05776	Healthy Subjects	Single SC dose	50 and 200	34	352
	P06306	Healthy Subjects	Single SC dose	50 , 200 and 400	53	648
	P009	Psoriasis Patients	Two SC dose	200	19	311
Phase 2b	P05495	Psoriasis Patients	Multiple SC dose	5, 25, 100 and 200	354	5,690
Phase 3	P010	Psoriasis Patients	Multiple SC dose	100 and 200	763	6,334
	P011	Psoriasis Patients	Multiple SC dose	100 and 200	883	5,056
Total					2,106	18,491
Total(exclusing unevaluable data)					2,098	17,321

[Source: 5.3.3.1: p005], [Source: 5.3.3.3: p007], [Source: 5.3.3.4: p009], [Source: 5.3.5.1: p003], [Source: 5.3.5.1: p010], [Source: 5.3.5.1: p011], [Source: 5.3.5.3-11: Table3]

表 2.7.2-13　　母集団薬物動態学的解析対象被験者の人口統計学的特性

Number of Subjects			2106
Subject Status	Healthy Subject	n (%)	87 (4.1)
	Psoriatic Patients	n (%)	2019 (95.9%)
Age		Mean (SD)	44.9 (13.7)
		Median (Min–Max)	45 (18–82)
Gender (Male/Female)		n (%)	1494 (70.9)/ 612 (29.1)
Race	Caucasian	n (%)	1684 (80%)
	Asian	n (%)	319 (15.1%)
	Other	n (%)	103 (4.9)
Ethnicity	Japanese	n (%)	223 (10.6)
	Hispanic or Latino	n (%)	171 (8.1)
	Other	n (%)	1685 (80.0)
	Missing		27 (1.3)
Body Weight (kg)		Mean (SD)	87.4 (22.7)
		Median (Min–Max)	85.0 (40.6–222.2)
Albumin (g/dL)		Mean (SD)	44.9 (3.2)
		Median (Min–Max)	45 (31–55)
CrCl (mL/min)		Mean (SD)	129.6 (44.5)
		Median (Min–Max)	122.9 (33.3–395.7)
Formulation	[redacted]	n (%)	450 (21.4)
	PFS	n (%)	1656 (78.6)
Prior treatment with	Yes	n (%)	363 (17.2)

Number of Subjects			2106
Biological Products	No	n (%)	1637 (77.7)
	Missing	n (%)	106 (5.0)
Concomitant corticosteroids	Yes	n (%)	24 (1.1)
	No	n (%)	2082 (98.9)

[Source: 5.3.5.3-11: Section 5.1.2 Table 4 and 5]

1 次吸収過程及び 1 次消失過程の解析には 1-コンパートメントモデルをを用いた。

これらのコンパートメントモデルを利用した PK 解析を，goodness-of-fit プロット及び尤度比検定（LRT）を用いて検討したが意義のあるモデルが得られなかったため，吸収遅延時間（A_{LAG}）を導入したところモデルが改善した。

チルドラキズマブ濃度に関して，健康被験者と乾癬患者間で有意差が認められたことから，体重と同様に「被験者の状態」をバイオアベイラビリティ（F）に影響を及ぼす共変量として母集団基本モデル（ベースモデル）に含め，他の共変量も追加して検討したが，健康被験者と乾癬患者間で認められた差を十分に説明できなかった。CL，V 及び吸収速度定数（K_a）の個体間変動性（IIV）によりモデルを検討し，変化（低下）の大きい K_a の個体間変動性をモデルに組み入れることにより良好な共変量ステップが得られた。目的関数値（OFV）は付加誤差モデル及び比例誤差モデルで有意な低下が生じたが，付加誤差モデルと比例誤差モデルを併合した結果，血清チルドラキズマブ濃度データをよく説明できた。当該ベースモデルを用いて，全てのパラメータを高い精度で推定できた。

自動的に共変量を選択する Stepwise covariate model（SCM）を PsN に実装して，変数増加法及び変数減少法を行った。当該 SCM では，CL/F 及び V/F に対する共変量として体重，F に対する共変量として被験者状態をモデルに組入れた。さらに，CL/F に対して年齢，性別，人種，民族，血清アルブミン値，CrCL 及び生物製剤の治療歴，V/F に対しては年齢，性別，人種，民族及び CrCL，K_a 及び F に対して剤型を組み入れた。なお，コルチコステロイド全身投与を長期間（治験期間をとおして 8 週間以上）受けた被験者数が少なかったことから，コルチコステロイド併用投与については評価できなかった。別の SCM では，共変量の「人種」（白人/アジア人/その他）が，「日本人」（はい/いいえ）に取り替えられた。人種の共変量の最上段に，共変量として「日本人」を組み入れても，OFV は低下しなかった。したがって「アジア人」のカテゴリーで十分に，日本人被験者を予測できると考えられた。mAb の腎排泄は極めて低いことから CL に対する CrCL の影響は小さく，生理学的に起こる可能性はないと判断された。したがって最終の SCM には，共変量として人種は含めたが，日系は含めなかった。また CL に対する CrCL も共変量として含めなかった。最終解析では，除外した全ての外れ値を再度モデルに含めたことから，OFV が 3,000 ポイント以上上昇したが，パラメータ推定値に意義のある変化は認められなかった。母集団最終モデルのパラメータ推定値（最終ブートストラップ解析から得た 95% CI を含む）を表 2.7.2-14 に示した。

表 2.7.2-14　チルドラキズマブの POP-PK モデルのパラメータ推定値

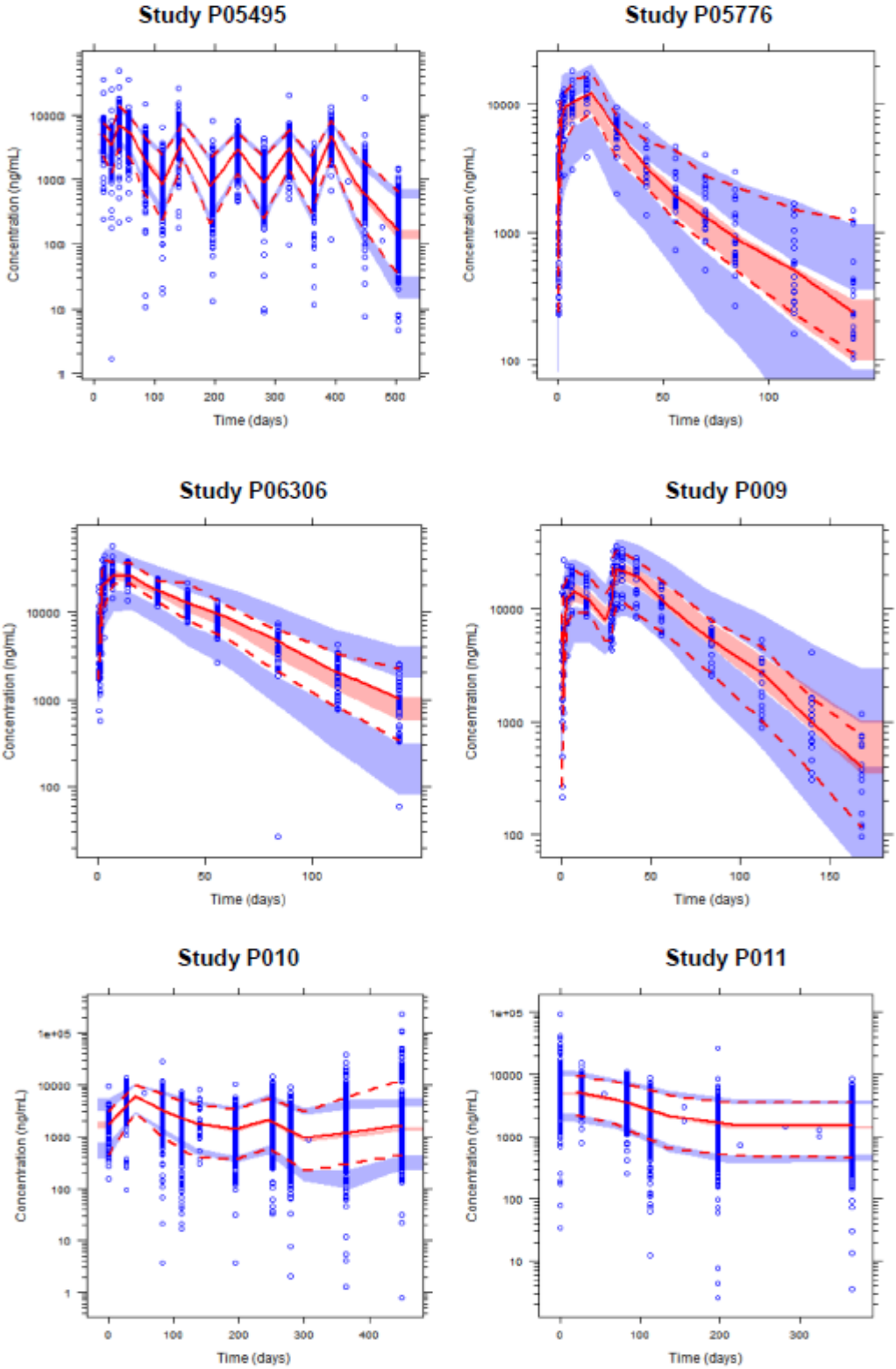
Parameters	Estimates	%RSE	Bootstrap CI	
CL (L/day)	0.297	1.1	0.290 - 0.303	
V (L)	10.7	1.1	10.4 - 10.9	
K_a (1/day)	0.458	6.8	0.407 - 0.533	
A_{LAG} (day)	0.0499	7.7	0.0398 - 0.0565	
CL_AGE	0.117	20	0.071 - 0.166	
CL_WT	1.01	3.5	0.937 - 1.078	
CL_ALB	-0.826	10	-0.985 - -0.670	
CL_GENDER	0.0987	21	0.0591 - 0.141	
CL_RACE_ASIAN	0.188	10	0.155 - 0.225	
CL_RACE_OTHER	0.118	24	0.063 - 0.183	
CL_ETHNCITY	0.174	13	0.133 - 0.221	
F_HV	0.311	14	0.288 - 0.394	
F_FML	-0.0522	33	-0.0858 - -0.0240	
V_AGE	0.125	19	0.0796 - 0.171	
V_WT	0.758	4.8	0.688 - 0.833	
V_GENDER	0.0691	29	0.0275 - 0.111	
Random effect	Estimates (%CV)	%RSE		Shrinkage (%)
IIV on CL	0.0832 (29)	5.9	0.0732 - 0.093	8.3
IIV on V	0.0455 (21)	15	0.0332 - 0.0588	33
IIV on KA	0.469 (68)	17	0.325 - 0.607	69
Residual errors	Estimates	%RSE		
PROP	0.240	1.8	0.231 - 0.249	
ADD	3.18	14	2.34 - 4.14	
EPS	1 FIX	-		10

A_{LAG} = absorption lag time; CL = clearance; CV = coefficient of variation; WT = weight; ALB = albumin; ETHNICITY = Hispanic; F = bioavailability; HV = healthy volunteer; FML = formulation; IIV = inter-individual variability; K_a = absorption rate constant; RSE = relative standard error; V = volume of distribution; V/F = apparent volume of distribution; PROP = proportional residual error; ADD = additive proportional error; EPS = epsilon.

[Source: 5.3.5.3-11: Section 5.2.3 Table 10]

prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）を評価した結果，解析に用いた POP-PK 最終モデルによる PK 予測は頑健であった [図 2.7.2-3]。

図 2.7.2-3　試験別の母集団予測値による補正 VPC（濃度 - 時間）



Note: red solid line is the observed median, red dashed lines are observed 5th and 95th percentiles. The pink area is the 95% prediction interval（PI）of the simulated median, purple areas are the 95% PI of the simulated 5th and 95th percentiles.
[Source: 5.3.5.3-11: Section 5.2.6 Figure 19]

NONMEM によるパラメータ推定値に加えて，CL，V，K_a 並びに吸収及び消失 $T_{1/2}$ の PK パラメータの幾何平均値及び%CV を算出し，その結果を表 2.7.2-15 に示した。

表 2.7.2-15　　薬物動態学的パラメータの幾何平均値

	Geometric Mean (%CV)
CL (L/day)	0.32 (38.23)
V (L)	10.84 (23.82)
K_a (day^{-1})	0.45 (17.57)
Absorption $T_{1/2}$ (day)	1.53 (17.57)
Elimination $T_{1/2}$ (day)	23.44 (23.48)

[Source: 5.3.5.3-11: Section 5.2.3 Table 11]

チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与した全乾癬患者（P05495，P009，P010，及び P011 試験）の人口統計学的データセットに基づいて，PK パラメータ推定値［定常状態における血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{ss}），C_{max}，最高血清中濃度到達時間（T_{max}）及び蓄積率］のシミュレーションを行った。シミュレーションによる幾何平均値及び%CV を表 2.7.2-16 に示した。

表 2.7.2-16　　チルドラキズマブの POP-PK モデルのパラメータ推定値

		Tildrakizumab 100 mg		Tildrakizumab 200 mg	
		Geometric Mean	CV (%)	Geometric Mean	CV (%)
AUC_{ss} (μg·day/mL)		305.36	40.9	612.08	40.5
C_{max} (μg/mL)		8.11	34.0	16.25	33.0
T_{max} (day)		6.19	46.2	6.21	45.7
Accumulation Ratio	C_{max}	1.12	6.88	1.12	6.94
	C_{trough}	1.1	5.93	1.1	6.01

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.1 Table 14 and 15]

2.7.2.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　　薬物動態

日本人被験者にチルドラキズマブを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 92%と推定された（P06306 試験）。チルドラキズマブ皮下投与時の吸収は緩徐で，幾何平均 $T_{1/2}$ は 23.4 日であった。第 IIb 相試験及び第 III 相試験の乾癬患者における POP-PK モデルによる PK パラメータから，見かけの CL 幾何平均値は 0.32 L/日，見かけの V 幾何平均値は 10.8 L であった。チルドラキズマブの PK プロファイルは，ヒト mAb で報告されている典型的な PK プロファイルと類似し（Dirks, 2010，Dostalek, 2013，Keizer, 2010），CL は低く，V は小さかった。

50～400 mg を皮下投与後のチルドラキズマブの曝露量は用量に比例して増加した。POP-PK モデルから予測した定常状態での C_{max} 及び AUC_{ss} は，100 mg 皮下投与時ではそれぞれ 8.1 μg/mL，305 μg·day/mL，200 mg 皮下投与時ではそれぞれ 16.3 μg/mL，612 μg·day/mL であった。チルドラキズマブの PK は，投与後 16 週までに定常状態に達し［用法・用量：チルドラキズマブ 100 及び 200 mg を 0 及び 4 週，その後 12 週に 1 回（Q12W）で投与］，$T_{1/2}$ が 23.4 日であることと一致した。チルドラキズマブの定常状態での C_{max} の蓄積率は 1.1 であった。

チルドラキズマブの V は 76.9～106 mL/kg で，血管外への分布は限られている。血漿タンパク結合率は，チルドラキズマブの曝露量に影響しないと予測された。ヒトにおいてチルドラキズマブのヒト胎盤通過性は不明であるが，妊娠サルを対象にチルドラキズマブを投与したところ，胎児及び出生児血清中にチルドラキズマブが検出された。

in vitro 試験でチルドラキズマブはヒト血漿中において 37°C で最長 7 日間安定であること，また高分子複合体，凝集体，又は異化産物形成は認められなかった。チルドラキズマブは異化作用

により通常のタンパク質分解過程を経て排泄される。CYP 酵素等の典型的な低分子医薬品の代謝経路は，チルドラキズマブの CL に影響しないと考えられる。

他の mAb と同様にチルドラキズマブの CL は低く（0.32 L/日）用量に依存しない。POP-PK 解析においてチルドラキズマブの PK は，1 次吸収過程及び 1 次消失過程にもとづく 1-コンパートメントモデルで十分説明ができた。

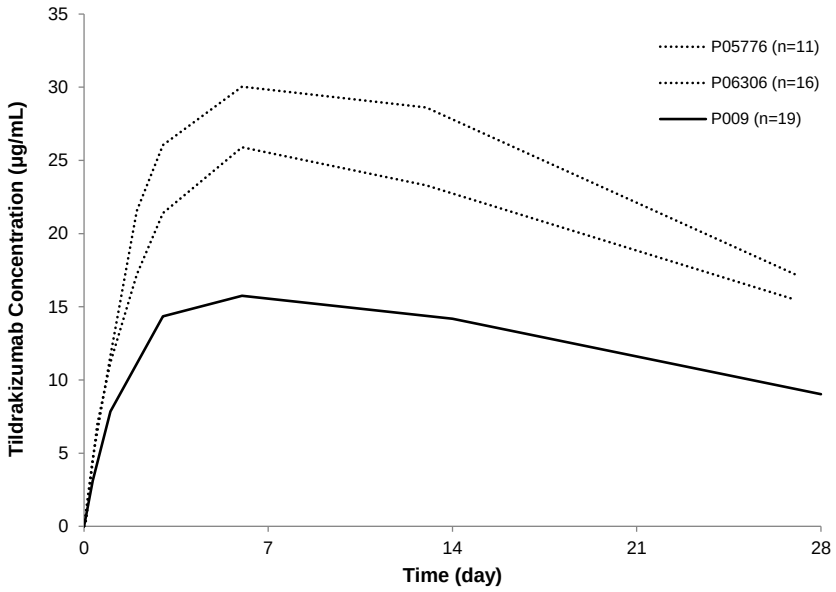
2.7.2.3.2　内因性要因の影響

チルドラキズマブは他の抗体と同様に主としてタンパク異化作用により排泄され，腎臓又は肝臓を介して排泄されない。したがって肝・腎障害といった内因性要因は，チルドラキズマブの曝露量に影響しないと予測される。チルドラキズマブの PK に対する人種及び民族の影響を検討した第 I 相試験（P06306 試験）以外には，内因性要因及び臓器機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験は実施しなかった。その代わりに可能性のある内因性要因の影響を第 I 相，第 IIb 相，及び第 III 相試験の健康被験者及び乾癬患者の併合データに基づいた POP-PK 解析により検討した。

2.7.2.3.2.1　被験者集団（乾癬患者と健康被験者）

POP-PK モデルにおいて，健康被験者と乾癬患者間で血清中チルドラキズマブ濃度に差異が認められた [図 2.7.2-4]。全試験をとおした PK の記述統計では，同等の投与量で健康被験者で曝露量が高くなる傾向が認められた [付録 2.7.2-1]。

図 2.7.2-4　チルドラキズマブ 200 mg を単回皮下投与後の Day 28 までの試験別平均血清中チルドラキズマブ濃度



[Source: 5.3.5.3-11: Section 5.2.2 Figure5]

P05776 及び P6306 試験は健康被験者，P009 試験は乾癬患者を対象とした治験であり，健康被験者と乾癬患者で血清中チルドラキズマブ濃度プロファイルに差が認められた原因は，健康被験者と乾癬患者間の体重差が原因の一つと考えられたが，POP-PK モデルでは体重補正後でも健康被験者のバイオアベイラビリティは乾癬患者よりも約 31%高かった。

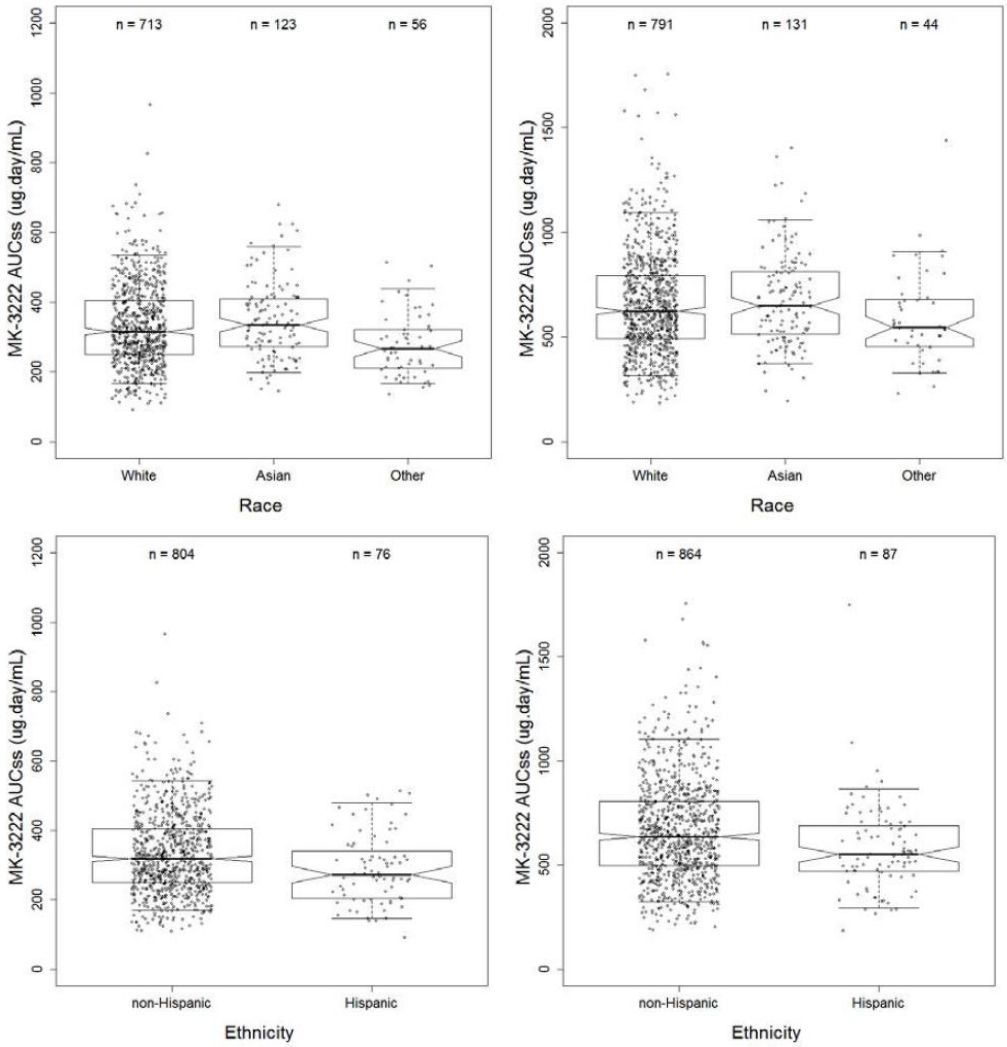
2.7.2.3.2.2　人種／民族

異なる人種及び民族の健康被験者を対象とした単回投与 PK 試験（P06306 試験）において，チルドラキズマブの曝露量は白人，中国人，及び日本人健康被験者で差がないことが示された [2.7.2.2.2.3 項]。C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（白人／日本人）及びその 90% CI はそれぞれ 0.93（0.83, 1.05），1.03（0.94, 1.12）であった [表 2.7.2-6]。

POP-PK 解析では人種（白人，アジア人，その他）及び民族（ヒスパニック系と非ヒスパニック系）が有意な共変量として検出されたが，共変量それぞれの影響は小さかった。第 IIb 相及び第 III 相試験のチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与後の乾癬患者の個々のモデルで予測した曝露量（AUC_{ss}）を，人種又は民族で層別化して図 2.7.2-5 と，記述統計量を表 2.7.2-17 に記載した。

P010 試験における日本人と全体集団の POP-PK 解析のパラメーター比較を付録 2.7.2-2 に示した。

図 2.7.2-5　チルドラキズマブ 100 mg（左）又は 200 mg（右）投与時の人種（上段）又は民族（下段）で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 30 and 32]

表 2.7.2-17　　人種／民族で層別化した AUC_{ss} の記述統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Race	Caucasian	713	311 (37.5)	–	791	615 (38.7)	–
	Asian	123	330 (32.6)	1.06 [1.0, 1.12]	131	640 (35.2)	1.04 [0.98, 1.10]
	Other	56	264 (32.3)	0.85 [0.78, 0.92]	44	552 (38.4)	0.90 [0.82, 0.99]
Ethnicity	Non-Hispanic	804	314 (36.7)	–	864	622 (38.4)	–
	Hispanic	76	271 (37.3)	0.86 [0.80, 0.92]	87	547 (36.2)	0.88 [0.82, 0.94]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 22 and 24]

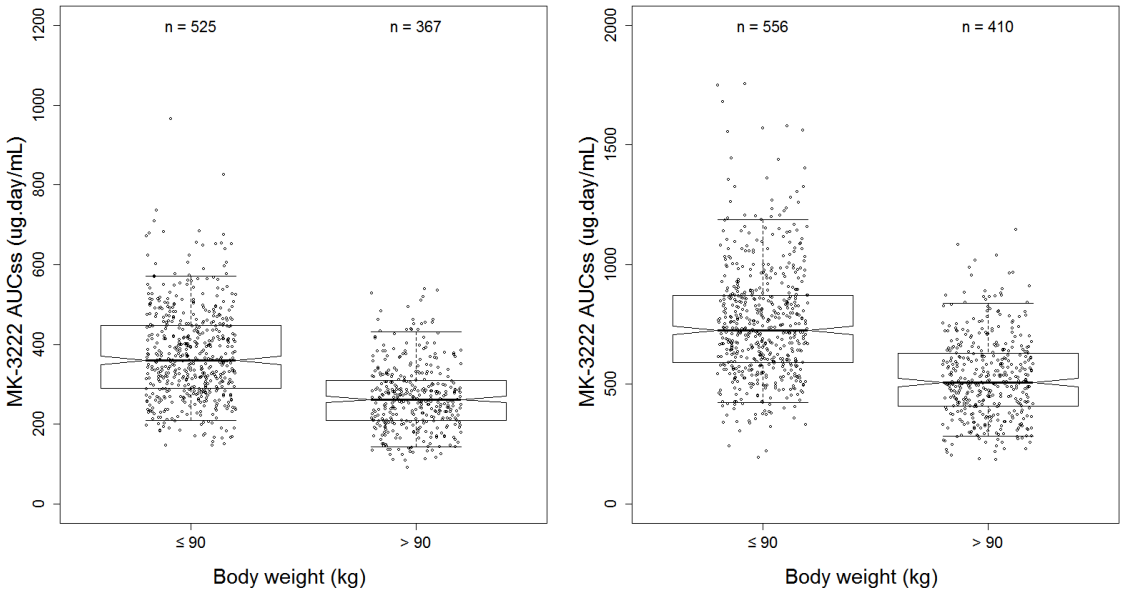
人種又は民族による差異は，臨床的に同等の範囲内と考えられることから [2.7.2.3.5.4 項]，チルドラキズマブの AUC_{ss} に対して人種又は民族の違いは臨床的意義のある差異ではないと考えられた。したがって，人種又は民族の違いによるチルドラキズマブの用量調整は必要ないと考えられた。

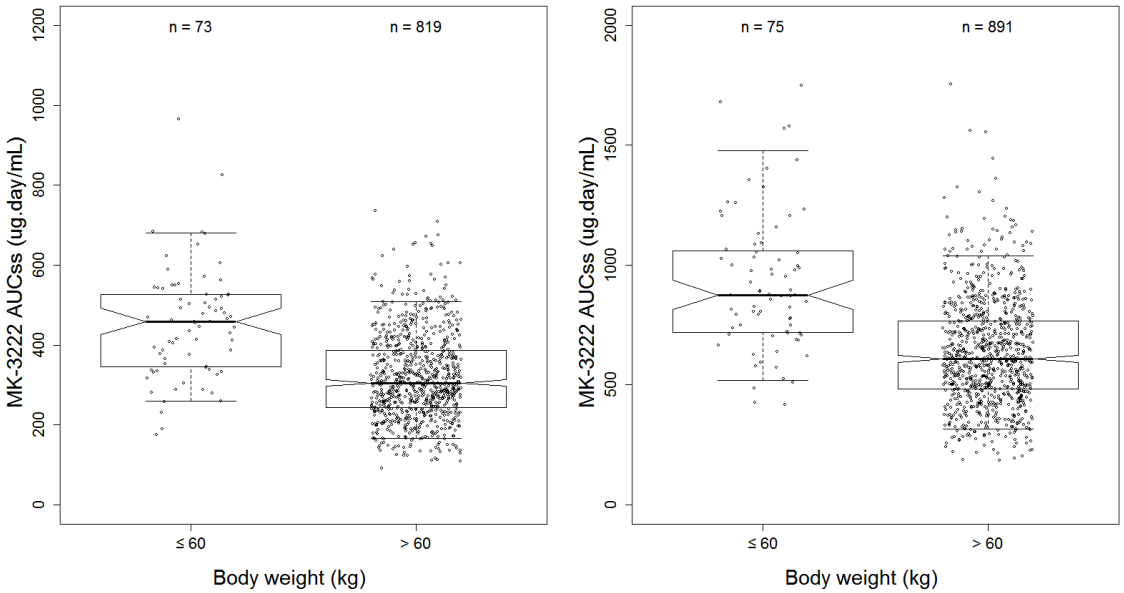
2.7.2.3.2.3　体重

POP-PK 解析において体重を CL 及び V の共変量としてモデルに組み込んだ。その結果，薬物 CL 及び V は体重が重くなるほど増加することが示された。

第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を体重で層別化（カットオフ値：90 kg 又は 60 kg）して図 2.7.2-6 と，記述統計量を表 2.7.2-18 に示した。

図 2.7.2-6　　100 mg（左）又は 200 mg（右）における体重で層別化した AUC_{ss} の分布（体重カットオフ値：上段 90 kg，下段 60 kg）





Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 24 and 25]

表 2.7.2-18　　体重で層別化した AUC_{ss} の記述統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Body Weight	≤90 kg	525	357 (32.0)	–	556	718 (32.5)	–
	>90 kg	367	254 (32.9)	0.71 [0.69, 0.74]	410	499 (34.2)	0.70 [0.67, 0.72]
	>60 kg	819	302 (35.6)	–	891	597 (37.0)	–
	≤60 kg	73	432 (32.1)	1.43 [1.34, 1.53]	75	884 (31.6)	1.48 [1.38, 1.59]

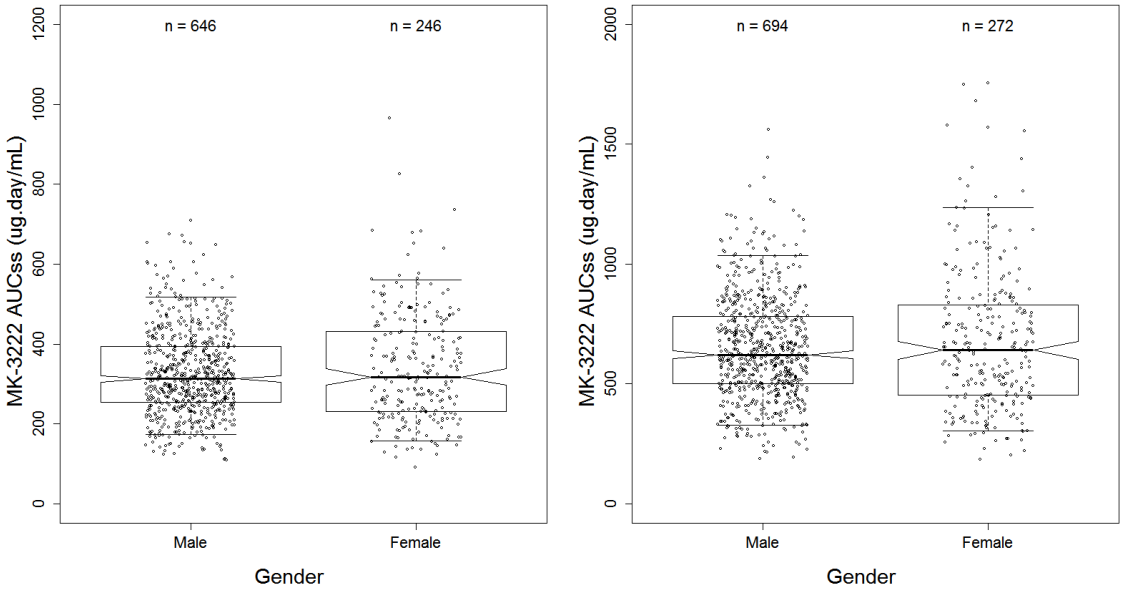
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 16 and 17]

2.7.2.3.2.4　性別

POP-PK モデルにおいて，性別は，CL 及び V 双方の有意な共変量として特定された。女性被験者では，CL 及び V がわずかに増加した。

第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を性別で層別化して図 2.7.2-7 と，記述統計量を表 2.7.2-19 に示した。

図 2.7.2-7　100 mg（左）又は 200 mg（右）における性別で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 29]

表 2.7.2-19　性別で層別化した AUC_{ss} の記述統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Gender	Male	646	310 (34.5)	–	694	614 (35.4)	–
	Female	246	313 (42.7)	1.01 [0.97, 1.06]	272	619 (45.1)	1.01 [0.96, 1.05]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 21]

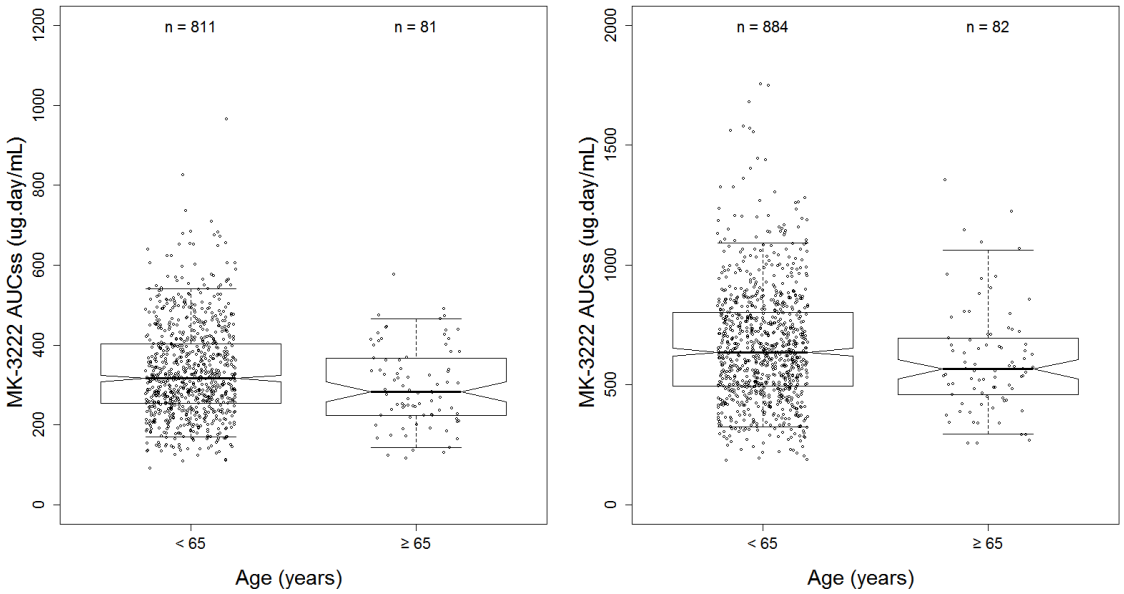
チルドラキズマブ 100 及び 200 mg で AUC_{ss} は男女間に差異はなかった。チルドラキズマブでは性別による用量調整は不要と考えた。

2.7.2.3.2.5　年齢

POP-PK モデルにおいて，年齢は CL 及び V 双方の有意な共変量として特定された。

第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を年齢（< 65 歳，≥ 65 歳）で層別化して図 2.7.2-8 と，記述統計量を表 2.7.2-20 に示した。

図 2.7.2-8　100 mg（左）又は 200 mg（右）における年齢（カットオフ値：65 歳）で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 26]

表 2.7.2-20　年齢で層別化した AUC_{ss} の要約統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Age	< 65	811	314 (36.7)	–	884	620 (38.3)	–
	≥ 65	81	280 (36.4)	0.89 [0.83, 0.95]	82	566 (36.8)	0.91 [0.85, 0.98]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 18]

65 歳以上の被験者では AUC_{ss} がわずかに低下したが，年齢による影響は生物学的に同等の範囲内と考えられた。チルドラキズマブの用法・用量について年齢による調整は不要と考えた。

2.7.2.3.2.6　クレアチニンクリアランス

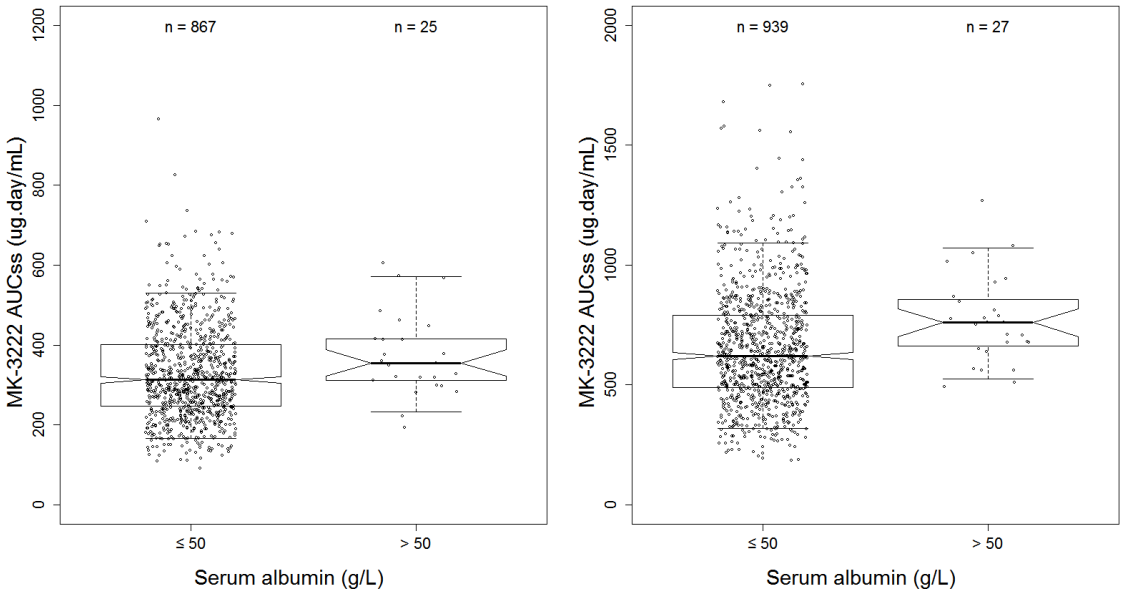
POP-PK モデルにおいて，CrCL は CL に対する有意な共変量として特定されたが，mAb の腎 CL は極めて軽微であることから，CrCL には臨床的意義は無いと判断し，モデルには組み入れなかった。

2.7.2.3.2.7　アルブミン

POP-PK モデルにおいて血清アルブミン値が CL に対する有意な共変量であった。

血清アルブミン値が基準範囲（35～50 g/L）未満であった被験者は 100 mg 群で 2 例，200 mg 群で 2 例であり，血清アルブミン低値による影響を検討できなかった。第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を，血清アルブミンの基準値上限で層別化（≤ 50 g/L，＞ 50 g/L）して図 2.7.2-9 と，記述統計量を表 2.7.2-21 に示した。

図 2.7.2-9　100 mg（左）又は 200 mg（右）における血清アルブミン値（≤ 50 g/L，＞ 50 g/L）で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 27]

表 2.7.2-21　血清アルブミン値で層別化した AUC_{ss} の記述統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Albumin	≤ 50	867	309 (37.0)	–	939	612 (38.5)	–
	> 50	25	361 (28.3)	1.17 [1.04, 1.32]	27	752 (23.7)	1.23 [1.09, 1.38]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 19]

血清アルブミン値高値の被験者の AUC_{ss} は正常値の被験者と比べてわずかに高かった。血清アルブミンと mAb が CL に与える影響は既に機序が解明されている（Fasanmade, 2010）。血漿中から細胞内に取り込まれたアルブミンと抗体は，同一の胎児性 Fc 受容体（FcRn）と結合し（それぞれ結合部位は異なる），血漿中に汲み出されてリサイクルすることで，ライソゾームによる分解を回避する。したがってアルブミン及び IgG 抗体の濃度が FcRn のリサイクル能力に影響する可能性があると考えられたが，これらによる差異は生物学的に同等の範囲内と考えられたため，チルドラキズマブはアルブミン濃度による用量調整は不要であると考えた。

2.7.2.3.3　外因性要因の影響

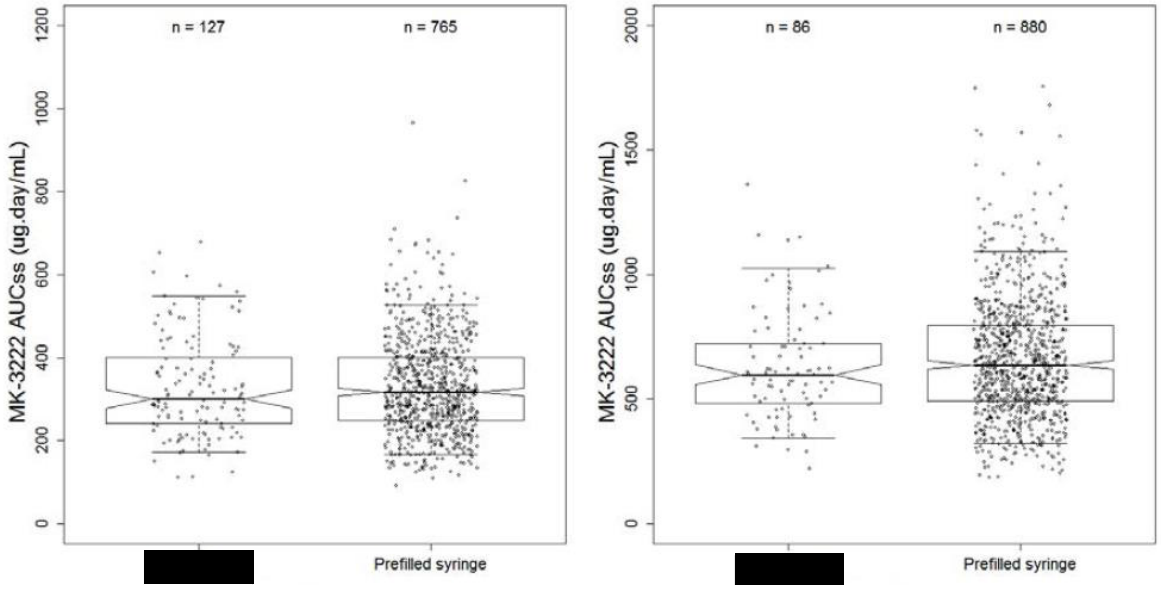
POP-PK 解析において，剤型（第 I 相及び第 IIb 相試験用の[redacted]と，第 III 相試験及び市販予定の PFS 製剤），全身性コルチコステロイドの併用投与，及び生物製剤による乾癬治療歴は，チルドラキズマブ PK の共変量となる可能性があると考えられた。

2.7.2.3.3.1　剤型

POP-PK モデルにおいて剤型は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特定された。第 I 相及び第 IIb 相試験用の[redacted]では，バイオアベイラビリティが PFS 製剤に比べて 5%低かった。

第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を，剤型（第 I/II 相と第 III 相試験）で層別化して図 2.7.2-10 と，記述統計量を表 2.7.2-22 に示した。

図 2.7.2-10　　100 mg（左）又は 200 mg（右）における剤型で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 33]

表 2.7.2-22　　剤型で層別化した AUC_{ss} の記述統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Formulation	[redacted]	127	308 (38.3)	–	86	592 (36.1)	–
	Pre-filled Syringe	765	311 (36.6)	0.99 [0.94, 1.05]	880	618 (38.5)	0.96 [0.89, 1.03]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 25]

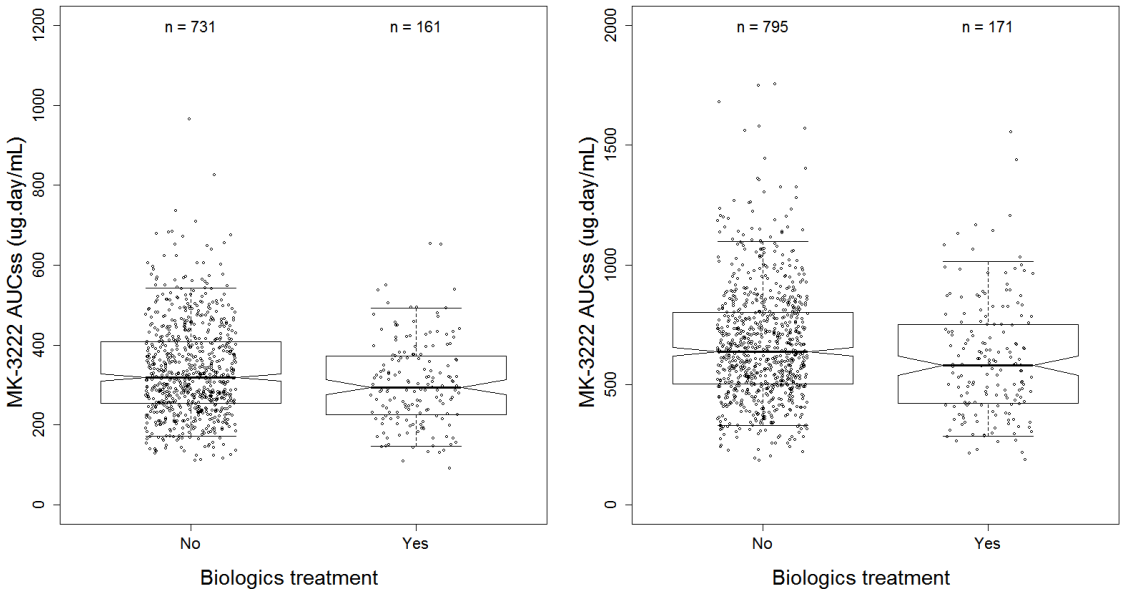
AUC_{ss} について[redacted]と PFS 製剤で臨床的意義のある差は認められなかった。

2.7.2.3.3.2　生物製剤の投与歴

POP-PK モデルにおいて，生物製剤による乾癬治療歴は，統計学的に有意な共変量ではないと考えられた。

第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を，生物製剤投与歴の有無で層別化して図 2.7.2-11 と，記述統計量を表 2.7.2-23 に示した。

図 2.7.2-11　100 mg（左）又は 200 mg（右）における生物学的製剤投与歴の有無で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles.
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 34]

表 2.7.2-23　生物製剤投与歴の有無で層別化した AUC_{ss} の記述統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Prior Treatment with Biological Products	No	731	317 (36.3)	–	795	628 (37.1)	–
	Yes	161	285 (38.1)	0.90 [0.85, 0.95]	171	561 (42.1)	0.89 [0.85, 0.94]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 26]

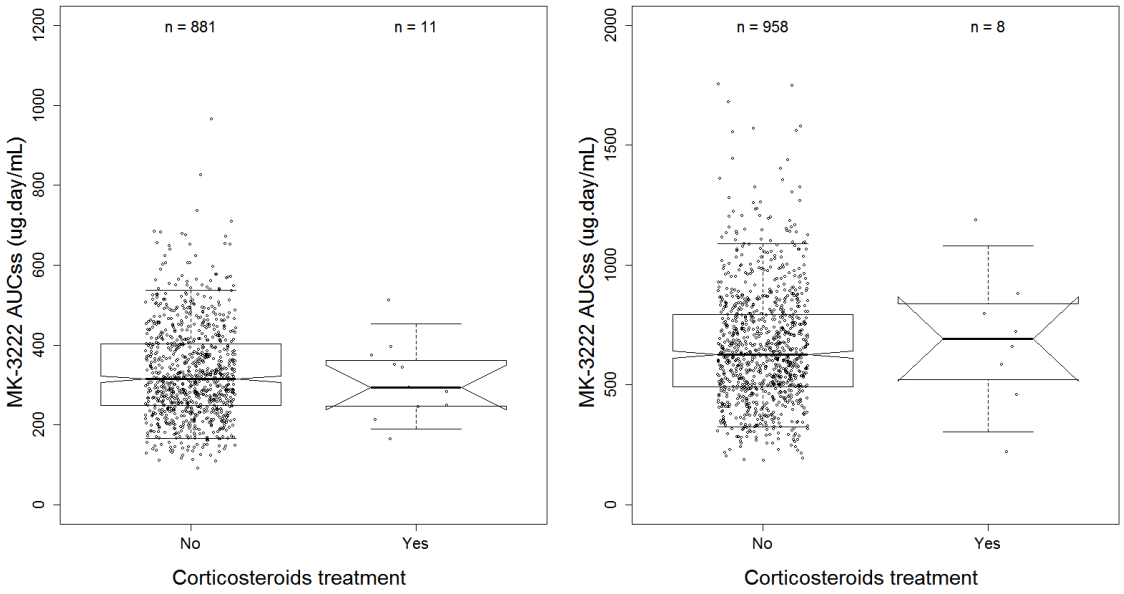
他の交絡の影響により生物製剤投与歴のある被験者ではチルドラキズマブの AUC_{ss} が生物製剤投与歴がない被験者に比べてわずかに低かった。しかし，生物製剤投与による影響は臨床的に同等の範囲内と考えられたことから，生物製剤投与歴の有無による用量調整の不要と考えられた。

2.7.2.3.3.3　全身性コルチコステロイドの併用投与

全身性コルチコステロイドを 8 週間以上併用投与された被験者は 19 例であり，被験者数 ≥ 50 例に満たなかったため，POP-PK モデルにおいてコルチコステロイド併用投与を共変量として解析しなかった。

第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者の個々のモデルで予測した AUC_{ss} 推定値を全身性コルチコステロイド併用投与の有無で層別して図 2.7.2-12 と，記述統計量を表 2.7.2-24 に示した。

図 2.7.2-12　100 mg（左）又は 200 mg（右）における全身性コルチコステロイド併用投与の有無で層別化した AUC_{ss} の分布



Note: The boxes represent 25th to 75th percentiles; line in the box is median; whiskers are 5th and 95th percentiles.
[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Figure 35]

表 2.7.2-24　全身性コルチコステロイド併用投与の有無で層別化した AUC_{ss} の要約統計量

		AUC_{ss} at 100 mg			AUC_{ss} at 200 mg		
		Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]	Number of Subjects	Geometric mean (CV%)	Geometric mean ratio [90% CI]
Concomitant Use of Corticosteroids	No	881	311 (36.9)	–	958	615 (38.2)	–
	Yes	11	297 (32.6)	0.96 [0.80, 1.14]	8	626 (54.3)	1.02 [0.82, 1.26]

[Source: 5.3.5.3-11: Section 6.4.1 Table 27]

全身性コルチコステロイド併用投与の有無で AUC_{ss} に統計学的有意差は認められなかった。治験期間中に全身性コルチコステロイドを併用した被験者は少なかったが，コルチコステロイド併用投与の有無による用量調整は不要と考えた。

2.7.2.3.4　薬物相互作用

チルドラキズマブは異化作用により通常の蛋白質分解を経て排泄されると考えられるため，CYP 等の代謝酵素を直接的に阻害又は誘導しないと考えられる。一方，サイトカインを標的とする生物製剤が関与する薬物 - 疾患相互作用が報告されている。CYP 酵素により代謝される薬剤に対するチルドラキズマブの影響を *in vitro* 及び *in vivo* 薬物相互作用により検討した。

in vitro 試験で IL-23 は CYP1A2 及び 3A4 酵素活性又は mRNA 発現量に影響なし，又は極めて軽微であることが示唆された [2.7.2.2.1.2 項]。薬物相互作用に関する臨床試験（P009 試験）で中等症から重症の乾癬患者に，CYP プローブカクテル（CYP1A2：カフェイン，CYP2C9：ワルファリン，CYP2C19：オメプラゾール，CYP2D6：デキストロメトルファン，CYP3A4：ミダゾラム）を投与した。全てのプローブ基質の PK は，チルドラキズマブ投与前後で同程度であった

[2.7.2.2.2.5 項]。チルドラキズマブは CYP 酵素により代謝される併用薬の PK に作用しないと考えられた。

2.7.2.3.5　チルドラキズマブの薬力学

2.7.2.3.5.1　曝露量-有効性解析

第 IIb 相及び第 III 相試験の有効性主要評価項目として PASI を検討した。第 IIb 相及び第 III 相試験の被験者 1,883 例の PASI 反応データを用いて E-R 解析を実施した。チルドラキズマブ又はプラセボ投与後の PASI 結果を有する全被験者を E-R 解析の対象とした。P011 試験におけるエタネルセプトを投与した被験者はこのモデル解析から除外した。当該 E-R 解析に含めた被験者のベースライン特性を表 2.7.2-25 に示した。

表 2.7.2-25　被験者の人口統計学的及びベースラインの特性

		P05495	P010	P011	Total
Number of Subjects	All	351	769	763	1883
	Placebo	45	154	150	349
	5 mg	42	0	0	42
	25 mg	89	0	0	89
	100 mg	89	309	303	701
	200 mg	86	306	310	702
Age, mean (range)		45 (18–82)	47 (18–82)	45 (19–80)	46 (18–82)
Body Weight (kg), mean (range)		84 (41–165)	86 (41–222)	87 (44–195)	86 (41–222)
BMI (kg/m^2), mean (range)		28 (17–53)	29 (16–68)	28 (16–80)	28 (16–80)
Race	Caucasian	287	525	696	1508
	Asian (Japanese)	59 (45)	194 (158)	25 (0)	278 (203)
	Black	4	26	15	45
	Other	1	23	13	37
	Missing	0	1	14	15
Psoriatic arthritis (No/Yes)		287/64	637/132	651/112	1,575/308
Prior treatment with biological products (No/Yes)		275/76	594/175	667/96	1536/347
Baseline PASI score,median (range)		17 (12–48)	18 (9–66)	18 (5–56)	18 (5–66)

[Source: 5.3.5.3-12: Section 5.1 Table 3]

POP-PK の最終モデルから得た個々の PK パラメータを用いて Week1 から 12 までの平均血清中濃度（C_{avg12}）を算出し，E-R モデルに用いた。12 週の PASI 75，90，及び 100 反応に欠測データがある場合は，Last-observation-carried forward （LOCF）法を用いて補完した。E-R モデルは，R version 3.2.3 を用いて構築した。

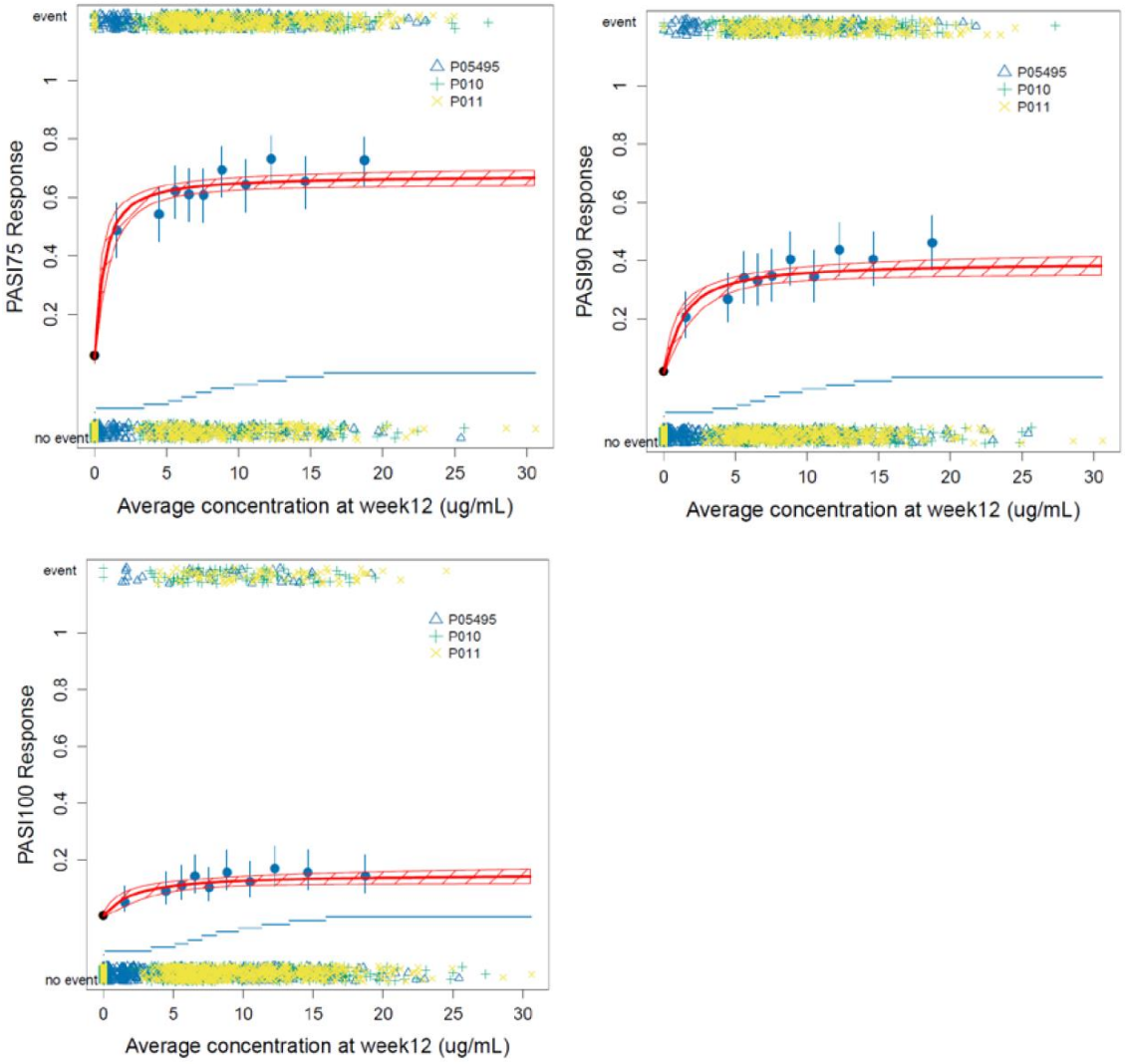
12 週の PASI 反応を説明するために，次式の最大効果（E_{max}）ロジスティック回帰 E-R モデルを用いた。

$$\text{ロジット（Pri）} = \text{プラセボ反応} + E_{max} \times C_{avg12,i} / (EC_{50} + C_{avg12,i})$$

式中 Pri は，被験者 i において PASI 反応が起こる確率，$C_{avg12,i}$ は，被験者 i における投与開始直後 12 週の平均チルドラキズマブ濃度，EC_{50} は E_{max} の 50%を達成する濃度である。

曝露量と有効性との関連性を図 2.7.2-13，E-R モデルに基づく 12 週の PASI 反応を表 2.7.2-26 に示した。

図 2.7.2-13　第 IIb 相及び第 III 相試験の曝露量と 12 週の PASI 反応との関連性



Red line and shaded area=model prediction with 95% uncertainty bands; blue● with bar=mean and 95%CI of PASI response pooled per decile of the average concentration at Week 12（C_{avg12}）; blue step-ladder line=ranges of deciles of C_{avg12}.
[Source: 5.3.5.3-12: Section 5.2 Figure 3, 4 and 5]

表 2.7.2-26　E-R モデルに基づく第 IIb 相及び第 III 相試験の 12 週の PASI 反応

Parameter		Estimate [90% CI]		
		PASI 75	PASI 90	PASI 100
E_{max} (%)		62.16 [58.75, 65.41]	37.89 [34.04, 41.73]	14.63 [11.23, 17.93]
EC_{50} (μg/mL)		0.36 [0.22, 0.61]	0.46 [0.25, 0.86]	0.55 [0.21, 1.37]
Placebo response (%)	B.W.=56 kg	8.4 [5.84, 11.94]	3.15 [1.67, 5.77]	0.73 [0.24, 2.51]
	B.W.=90 kg	5.42 [3.74, 7.72]	1.65 [0.86, 3.09]	0.45 [0.15, 1.51]
	B.W.=131 kg	3.77 [2.48, 5.56]	0.97 [0.49, 1.89]	0.3 [0.09, 1.04]

[Source: 5.3.5.3-12: Summary Table S1]

E-R モデル及び PK-PD モデルに対する体重，年齢，性別，人種，地域（日本／日本以外），乾癬性関節炎，生物製剤投与歴，ベースライン PASI スコア，及び試験の共変量の影響を有意性の高い共変量から順次モデル中に組み込んだ後（変数増加法）（$P < 0.01$），これらをモデルから抜くことにより検証した（変数減少法）（$P < 0.001$）。プラセボ群において体重が重い被験者では PASI 75/90/100 反応割合が低く，特にベースラインの PASI スコアが高く，高齢の被験者では，PASI 100 反応割合が低かった。当該モデルで求めた結果は，第 IIb 相及び第 III 相試験の PASI 反応とよく一致した[2.7.3.3.3.1.1 項]。プラセボ群，チルドラキズマブ 100，又は 200 mg 群における 12 週の PASI 75 反応割合はそれぞれ 6.1，64.0，67.0%，PASI 90 反応割合はそれぞれ 2.1，36.9，38.2%，PASI 100 反応割合はそれぞれ 0.6，13.6，13.3%であった（最大の解析対象集団（FAS），実際の観測値）。

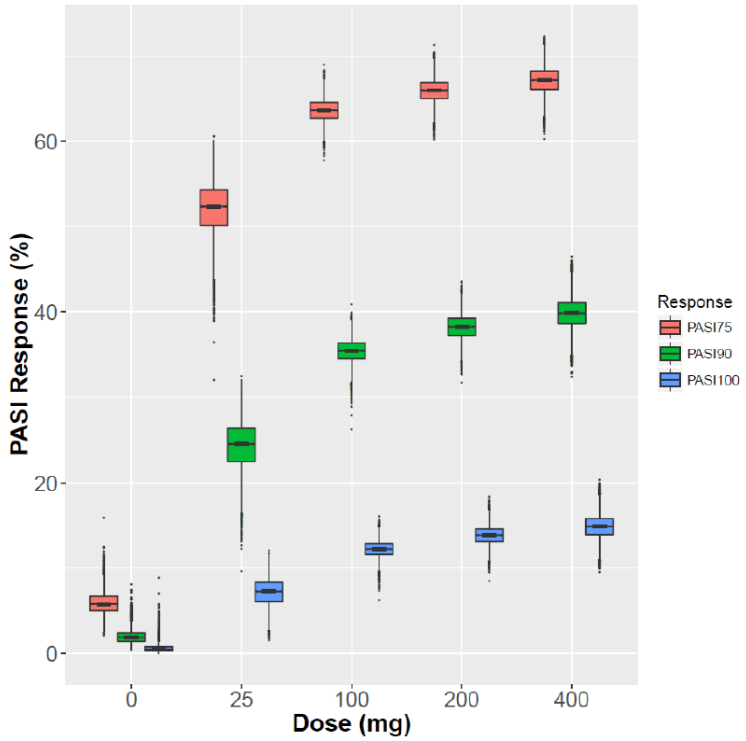
12 週の PASI 反応のシミュレーションは，各群被験者 10,000 例で 10,000 回の試行を行った。シミュレーションした 12 週の PASI 75/90/100 反応割合を投与量別に表 2.7.2-27 に示した。C_{avg12} の臨床的同等性範囲は第 III 相試験（P010 及び P011 試験）における曝露量の下側四分位数の中央値と上側四分位数の中央値と定義し，4.4～17.3 μg/mL であった [2.7.2.3.5.4 項]。臨床的同等性範囲内のシミュレーションした被験者の割合，及び投与量の増加に伴った PASI 反応について，図 2.7.2-14 に示した。

表 2.7.2-27　投与量別にシミュレーションした 12 週の PASI 反応割合

	Median Response [95% CI]				
	0 mg	25 mg	100 mg	200 mg	400 mg
PASI 75	5.95 [3.75, 8.85]	52.06 [44.95, 57.44]	63.70 [61.07, 66.27]	65.99 [63.08, 68.64]	67.17 [63.93, 70.14]
PASI 90	2.01 [0.85, 3.89]	24.25 [17.87, 29.27]	35.42 [32.57, 38.16]	38.27 [35.3, 41.18]	39.83 [36.14, 43.29]
PASI 100	0.63 [0.1, 1.98]	7.18 [3.81, 10.01]	12.26 [10.19, 14.24]	13.89 [11.69, 16.11]	14.89 [12.1, 17.64]
% subjects within clinical comparability bounds	0 [0, 0]	0.05 [0.01, 0.1]	86.89 [86.21, 87.54]	84.84 [84.13, 85.54]	11.93 [11.29, 12.57]

[Source: 5.3.5.3-12: Section 6.1.1 Table 10]

図 2.7.2-14　投与量別にシミュレーションした 12 週の PASI 反応割合の箱ひげ図



Note: Boxplots indicate the interquartile range. The boxplot whiskers are 1.5 times the interquartile range, or the extreme values, whichever is closest to the median.
[Source: 5.3.5.3-12: Section 6.1.1 Figure 12]

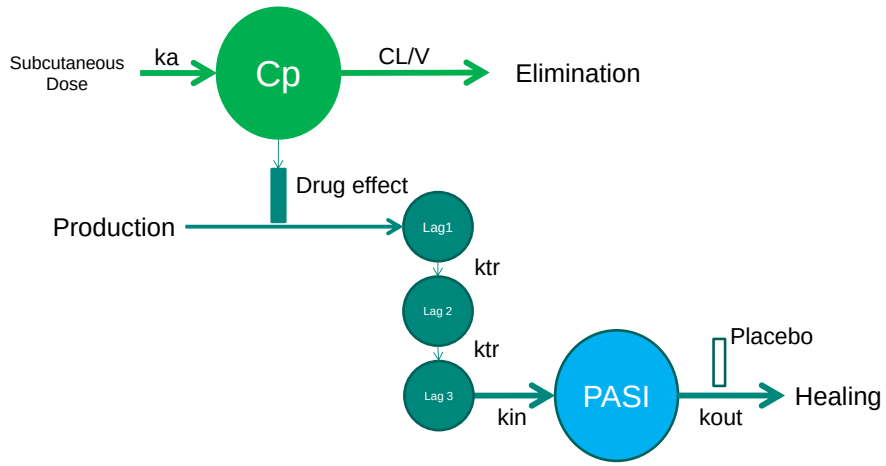
PASI 反応割合について 100 mg は 25 mg に比べて著しく増加し（PASI 75/90/100 反応割合の増加はそれぞれ 11.64，11.17，5.08%），200 mg は 100 mg に比べてわずかに増加した（PASI 75/90/100 反応割合の増加はそれぞれ 2.29，2.85，1.63%）。これらの結果から，用量増加に伴う PASI 反応割合の増加は，100 mg 以上の用量ではほぼプラトーに達することが示された。C_{avg12} が臨床的同等性範囲内であった被験者は 100 mg 群の 87%，200 mg 群の 85%であった。

経時的な PASI 反応割合を推定するために，E-R モデルに加えて，薬物による斑形成抑制割合及びプラセボの治癒割合を組み入れた間接効果モデルを構築した。当該モデルの構造を図 2.7.2-15 に示した。当該モデルの数式は以下のとおりである。

$d(PTR1_i)/dt = kin_i \times (1 - Drug_i) - ktr_i \times PTR1_i$
$d(PTR2_i)/dt = ktr_i \times PTR1_i - ktr_i \times PTR2_i$
$d(PTR3_i)/dt = ktr_i \times PTR2_i - ktr_i \times PTR3_i$
$d(PASI_i)/dt = ktr_i \times PTR3_i - kout_i \times PASI_i \times (1 + Placebo_i)$
$Drug_i = E_{max} \times Cp_i(t) / (Cp_i(t) + EC_{50i})$
$Placebo_i = Pmax_i$

式中 i は被験者，P_{max} は最大プラセボ反応を示した。斑形成割合は，0 次の生成速度定数（kin）で表示される。PASI は，ベースラインの割合で，0～1 の範囲である。斑縮小率は，1 次の消失速度定数（kout）で表示される。変数 PTR1，2，及び 3 は，それぞれが通過速度定数（ktr）を有する 3 つの連続する PASI トランジットコンパートメントである。薬剤効果の解析には，モデル標準の E_{max} モデルを用いた。式中 Cp_{ij} は，POP-PK モデルから事後パラメータを用いて予測した時間経過を示している。プラセボ反応は治癒効果が突然増大する場合であり，治験期間をとおして起こり得る。残差（誤差）モデルを，ロジット変換 PASI スコアの改善に追加した。縦断的 PK-PD モデルを，NONMEM version 7.2 を用いて構築した。

図 2.7.2-15　縦断的 PK-PD モデルの図



[Source: 5.3.5.3-12: Section 5.3.2 Figure 7]

縦断的 PK-PD モデル解析では，E-R 解析で用いた同一の被験者を対象とした。PASI スコアを 72 週まで経時的に測定した。対応するチルドラキズマブ濃度を，個々の被験者の PK パラメータと実投与量を用いて算出した。縦断的 PK-PD モデルのパラメータを表 2.7.2-28 に示した。

表 2.7.2-28　第 IIb 相及び第 III 相試験の全試験をとおした縦断的 PK-PD モデルに基づいたパラメータ

Parameter		Estimate	SE (%)	Between-subject variability
E_{max} (% PASI reduction from baseline)		100%	--	--
EC_{50} (μg/mL)		0.25	4.8	183%
Healing time (week)		4.2	2.6	86%
Drug effect onset (week)		1.7	4.0	98%
Weight Effect on Placebo		-0.44	24.8	–
Placebo response (% PASI reduction from baseline)	WT=56 kg	14%	–	–
	WT=90 kg	19%	7.0	199%
	WT=131kg	23%	–	–

Pmax = Maximum Placebo response, SE = standard error, Healing time = $T_{1/2}$ kout, Drug effect onset = 3 × $T_{1/2}$ ktr
[Source: 5.3.5.3-12: Section 5.3.2 Table 9]

最大のプラセボ反応を 19%と推定した。また最大の治療効果を PASI のベースラインからの 100%改善と定義したところ EC_{50} は 0.25 μg/mL であり，E-R モデルから求めた EC_{50}（0.36～0.55 μg/mL）と同程度であった。

このモデルにより，全被験者集団及び各被験者の PASI スコアの経時的推移が適切に推定された。モデルの特性は PASI 75 及び 90 を達成する確率が，全ての用量においてバイアスなく推定できることであった。12～84 週の全ての時点において，シミュレーションした予測の 11.5%は実際の 90% CI より低く，12.8%は高かった。この PASI PK-PD モデルは，PASI 100 反応割合を過少評価する傾向があるものの，用量変更，ウォッシュアウトプロファイル，0～84 週の PASI スコアの経時的変化，及び PASI 反応割合の連続変化を反映し，チルドラキズマブの実際のプロファイルを踏まえて推奨用量を推定できると考えられた。

2.7.2.3.5.2　探索的なバイオマーカーの解析

以下に示すとおり，初期の臨床試験では，疾患活動性及び安全性の指標となるさまざまな探索的バイオマーカーを検討した。

総 IL-23

第 I 相試験の健康成人を対象とした 2 試験（P05661 及び P05776 試験）及び中等症から重症の乾癬患者を対象とした 1 試験（P05382 試験）において，総 IL-23 を target engagement（薬剤が結合し，期待する作用を示す）のマーカーとして検討した。データの併合は行わなかったが，以上の治験に参加したほとんどの被験者において，チルドラキズマブ投与前後で総 IL-23 は検出されなかったため，総 IL-23 は target engagement として感度の高いマーカーではなかった。

IL-22

第 I 相試験の健康成人を対象とした 2 試験（P05661 及び P05776 試験）及び中等症から重症の乾癬患者を対象とした 1 試験（P05382 試験）において，IL-22 を疾患活動性のバイオマーカーとして検討した。ほとんどの健康被験者において投与前後に IL-22 は検出されなかった。乾癬患者では，全ての投与群において IL-22 のベースライン値にばらつきが認められ，Part 2 の 3 及び 10 mg/kg 群ではプラセボ群に比べて IL-22 が数値的に減少したが，統計学的有意差は認められなかった。変動が大きく IL-22 の増加とチルドラキズマブ投与の関連性は不明であった。

第 IIb 相試験（P05495 試験）の中等症から重症の尋常性乾癬患者において，血清中 IL-22 濃度を測定した結果，IL-22 とチルドラキズマブ投与前のベースライン PASI スコアにわずかな相関が認められた［ピアソンとスピアマンの順位相関係数（Pearson and Spearman rank correlation）：p~0.35］。2，4 及び 16 週では，ベースラインの IL-22 と PASI スコアのベースラインからの変動割合との相関は 0.100 未満であった。その他の時点では，ベースラインの IL-22 と，ベースラインの PASI スコア実測値，又は PASI スコアのベースラインからの変動割合に相関は認められなかった。

カルプロテクチン

第 I 相試験の健康被験者を対象とした 2 試験（P05661 及び P05776 試験）及び中等症から重症の乾癬患者を対象とした 1 試験（P05382 試験）において，カルプロテクチンを疾患活動性のバイオマーカーとして検討した。カルプロテクチンは以上の治験すべてにおいて検出されたが，変動が大きくチルドラキズマブ投与の影響を検出できなかった。

皮膚生検

第 I 相試験（P05382 試験）において皮膚生検検体を採取し，組織検査，免疫組織化学検査及び遺伝子発現解析を行った。皮膚生検検体の一部を組織学的（表皮変化，血管変化，炎症性細胞），免疫組織化学（IHC）（細胞浸潤，表皮肥厚，ケラチノサイト（角化細胞）への分化，血管密度，サイトカイン，T 細胞サブセット）及び遺伝子発現（CCL20，CXCL8，IL-20，LCN2，S100A7，CCR6，DEFB4，IL-17F，IL-19，IL-23p19，及び RORC）について検討し，評価可能であったパラメータの大部分が正常化していた。当該データの要約を，個々の試験の報告（P05382 試験）2.7.2.2.2.4 項に示した。

第 IIb 相試験では部分集団において皮膚生検検体を採取し，組織検査，免疫組織化学検査及び遺伝子発現解析を行った。100 及び 200 mg 群で 2 週までにベースラインからの組織学的マーカー（CD3 陽性表皮細胞及び表皮肥厚）の有意な変化が認められた（$p < 0.05$）。IL-22，miRNA 又は血中 mRNA 遺伝子発現と PASI 反応割合との相関は認められなかった。当該データを個々の試験報告（P05495 試験）[5.3.5.1: pP003: 14] に示した。

IL-6 及び hsCRP

P009 試験の乾癬患者において，炎症マーカーとして IL-6 及び hsCRP を測定してベースライン時に全身性炎症の存在を検討した。全身性炎症が認められた場合は，チルドラキズマブ投与による全身性炎症の抑制を検討し，チルドラキズマブ投与により IL-6 濃度のわずかな減少と hsCRP 濃度のわずかな増加が認められた。結果を個々の試験報告（P009 試験）[5.3.3.4: p009: Table 11-14 and 11-15] に示した。

第 IIb 相試験では hsCRP を炎症マーカーとして検討した。結果を個々の試験の報告（P05495 試験）[5.3.5.1: p003: 14] に示した。

安全性のバイオマーカー

第 I 相試験をとおして，IgG，IgE，IgA，IgM，及び赤血球沈降速度（ESR）を免疫原性及び炎症の探索的バイオマーカーとして解析した。これらのパラメータに臨床上重要な意義のある変化は認められなかった [5.3.3.1: p004，5.3.3.1: p005，5.3.3.2: p001，5.3.3.3:p007]。

P05382 試験において血清中 IL-6，TNFα，IL-1β 濃度を測定して，チルドラキズマブ投与による免疫刺激を検討した。これらのパラメータに臨床上重大な意義のある変化は見られなかった。

チルドラキズマブ投与により，血清及び組織中の疾患活動性のバイオマーカーがわずかに抑制されたが，投与量と探索的バイオマーカー，又は探索的バイオマーカーと PASI 反応割合に関連性は認められなかった。

2.7.2.3.5.3　曝露量-安全性解析

探索的な曝露量-安全性解析をチルドラキズマブ又はプラセボを投与した全被験者を対象に実施した。第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の Part 1（最長 12 週）の結果を安全性解析に含めて有害事象発現割合を各投与群別，C_{avg12} の四分位数別に表 2.7.2-29 に示した。

表 2.7.2-29　P010/P011 試験 Part 1 における曝露量四分位数別及び投与量別の有害事象発現割合

Dose and Exposure Quartile	Placebo	100 mg				200 mg			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Number of Subjects	310	154	154	154	154	156	155	155	156
C_{avg12} (μg/mL), median (range)	0	4.4 (2.09–5.21)	5.7 (5.21–6.37)	7.0 (6.37–7.75)	8.7 (7.75–16.1)	8.7 (4.23–10.4)	11.5 (10.4–12.5)	14.1 (12.5–15.5)	17.3 (15.5–30.6)
	Incidence of AE, n (%)								
Any AE	160 (51.6%)	76 (49.4%)	71 (46.1%)	62 (40.3%)	73 (47.4%)	72 (46.2%)	70 (45.2%)	68 (43.9%)	74 (47.4%)
Infection	63 (20.3%)	33 (21.4%)	33 (21.4%)	27 (17.5%)	36 (23.4%)	35 (22.4%)	30 (19.4%)	32 (20.6%)	30 (19.2%)
Severe Infection	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0%)
Urinary respiratory tract infection or nasopharyngiti	30 (9.7%)	19 (12.3%)	18 (11.7%)	17 (11%)	22 (14.3%)	19 (12.2%)	18 (11.6%)	20 (12.9%)	16 (10.3%)
Malignancies	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)
Non-melanoma skin cancer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)
Melanoma skin cancer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Confirmed extended MACE	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Drug-related hypersensitivity	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

MACE= Major Adverse Cardiac Events.
[Source: 5.3.5.3-12: Sction 5.2.6 Table 7]

表 2.7.2-30　P010/P011 試験 Part 1 における曝露量四分位数別及び 12 週の PASI 反応割合

	Placebo	5 mg	25 mg	100 mg				200 mg			
				Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Number of Subjects	350	42	89	154	154	152	152	153	153	155	156
C_{avg12} (μg/mL), median (range)	0	0.3 [0.2, 1.3]	1.5 [0.6, 4]	4.4 [2.09, 5.21]	5.7 [5.21, 6.37]	7.0 [6.37, 7.75]	8.7 [7.75, 16.1]	8.7 [4.23, 10.4]	11.5 [10.4, 12.5]	14.1 [12.5, 15.5]	17.3 [15.5, 30.6]
	PASI Responder, n(%)										
PASI 75	20 (5.7%)	10 (23.8%)	53 (59.6%)	90 (58.4%)	96 (62.3%)	90 (59.2%)	112 (73.7%)	81 (52.9%)	105 (68.6%)	100 (64.5%)	116 (74.8%)
PASI 90	6 (1.7%)	3 (7.1%)	24 (27%)	46 (29.9%)	59 (38.3%)	47 (30.9%)	75 (49.3%)	32 (20.9%)	58 (37.9%)	62 (40%)	73 (47.1%)
PASI 100	1 (0.3%)	0 (0%)	7 (7.9%)	14 (9.1%)	22 (14.3%)	16 (10.5%)	29 (19.1%)	10 (6.5%)	26 (17%)	21 (13.5%)	24 (15.5%)

[Source: 5.3.5.3-12: Section 5.2.6 Table 8]

有害事象発現割合は 100 及び 200 mg 群とプラセボ群で同程度であり，血清チルドラキズマブ濃度との関連性はなかった。有害事象の全般的発現割合は，200 mg 群の第 4 四分位数の曝露量（47.4%），100 mg 群の第 1 四分位数の曝露量（49.4%），又はプラセボ群（51.6%）で同程度であった。

2.7.2.3.5.4　臨床的同等性範囲

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）における 12 週の PASI 75/90/100 反応割合を投与群ごとに C_{avg12} の四分位で層別して表 2.7.2-30（第 IIb 相試験の 5 及び 25 mg データを含む）に示した。100 と 200 mg 群では曝露量に関係なく PASI 反応割合がほぼプラトーに達していた。有害事象発現割合と PASI 反応割合の関係は 100 と 200 mg 群で一定であることから[2.7.2.3.5.3 項]，100 と 200 mg は共に至適用量であると推定された。第 III 相試験において C_{avg12} 中央値は 100 と 200 mg 群でそれぞれ 6.37 µg/mL，12.5 µg/mL であった。

“臨床的同等性範囲”は，チルドラキズマブの安全性及び有効性の観点から臨床的同等性が示された PK 曝露量の範囲を示している。したがってチルドラキズマブの PK 曝露量の実測値又は推定値がこの同等性範囲内である場合，安全性及び有効性は同等であると予測された。

100 又は 200 mg 群の安全性又は PASI 反応割合は，チルドラキズマブの曝露量に依存しないことが示された[表 2.7.2-29，表 2.7.2-30]。各種有害事象カテゴリー［全ての有害事象，感染症，重症感染症，URTI，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，黒色腫皮膚癌，確認された拡張主要心血管イベント（MACE），薬物過敏症］を曝露量 - 安全性評価の一環として検討した。曝露量の四分位数実測値で特異的な安全性シグナルが検出された有害事象カテゴリーはなかった。さらに第 I 相及び第 IIb 相試験で乾癬患者及び/又は健康被験者にチルドラキズマブを静脈内（最大 10 mg/kg）又は皮下（最大 400 mg）投与した際のチルドラキズマブの忍容性は概ね良好であった。また PASI 反応割合（PASI 75/90/100）は，第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の 100 及び 200 mg 群で認められた全曝露量範囲で特記すべき傾向は認められなかった。これらの所見は 100 及び 200 mg 投与で PASI 反応割合の最大効果が得られることが示された第 IIb 相及び第 III 相試験 [2.7.2.3.5.1 項] の E-R モデリングによっても裏付けられた。したがって最大効果と許容可能な安全性が得られるチルドラキズマブ曝露量範囲は，第 III 相試験の 12 週における 100 mg を投与した乾癬患者の曝露量の第 1 四分位数中央値及び 200 mg の第 4 四分位数中央値と定義した（C_{avg12} 範囲：4.4～17.3 µg/mL）。最大効果と許容可能な安全性が得られるチルドラキズマブ曝露量範囲は，100 mg を投与した乾癬患者の C_{avg12} 中央値（6.4 µg/mL）の 0.7～2.7 倍に相当する。200 mg 群での C_{avg12} 中央値は 12.5 µg/mL であった。同一時間間隔では，AUC と C_{avg} は比例するため，両パラメータには同一の範囲が適用できる。規定された同等性の上限は有害事象発現割合増加の閾値を示すものではない。同等性の上限は，第 III 相試験データで観察された曝露量範囲に基づいて規定されたものであり，第 III 相試験で得られた曝露量よりも高い曝露量での長期データは得られていない。

臨床用量に応じたチルドラキズマブ C_{avg}（及び AUC）変化量の観点から臨床的同等性範囲 0.7～2.7 は臨床用量で得られる曝露量において同等な安全性と有効性が得られる範囲であると考えられた。

2.7.2.3.6　チルドラキズマブ用量選択の論理的根拠

2.7.2.3.6.1 チルドラキズマブ用量選択の論理的根拠

初期の臨床試験におけるヒト用量は，乾癬治療薬の抗 p40 mAb で報告されている有効性濃度範囲（1～5 µg/mL）とカニクイザルを用いた PK 試験に基づいて選択した [2.6.3.1 項]。チルドラキズマブは，カニクイザルを用いた non-GLP 単回投与試験で，最大 40 mg/kg 投与まで毒性所見は見られなかった。また，カニクイザルを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性／トキシコキネティクス試験で，チルドラキズマブ 0，40，又は 140 mg/kg を皮下投与，及び 0 又は 140 mg/kg を静脈内投与し，毒性学的所見は認められなかった。

中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 I 相試験では，チルドラキズマブ 0.05，0.1，0.5，3，及び 10 mg/kg の静脈内投与を検討した（Kopp, 2015）。その後の第 IIb 相試験（P05495 試験）で選択した用量は，model-based meta-analysis において他の抗 IL-12/23 p40 抗体及び抗 TNF 抗

体薬の用量反応データ及び第 I 相試験（P05382 試験）データを併合したモデルに基づいてシミュレーションして選択した [5.3.5.3-15]。このシミュレーションから 5～200 mg の用量範囲で皮下投与すれば適切な治療効果の期待できる曝露量が得られ，臨床上許容できる最低及び最大の PASI 反応割合を検討できると推定された。このモデリングから 5 及び 25 mg 投与は至適用量には至らないが最大効果の得られる下限の用量を定める上で有用であり，最小用量で最大の PASI 反応が得られる至適用量，つまり 100 及び 200 mg を選択できた。さらに平均 $T_{1/2}$ が 23 日であること，また PK-PD モデルの構築及びシミュレーション（M&S）に基づいて，Q12W 投与により臨床反応を維持する十分なトラフ濃度が得られると予測された。P05382 試験（Kopp, 2015）において 0.05，0.1，0.5 mg/kg 用量を低頻度（0，8，及び 12 週）で投与した場合は作用発現が遅く，3 及び 10 mg/kg 用量を高頻度（0，4，及び 8 週）投与では早く作用が発現した。このことから 4 週の負荷投与の必要性が裏付けられた。また 12 週間以上の投与間隔では，持続的な臨床効果を維持する十分な曝露量が得られないと予測された [5.3.5.3-14]。

第 III 相試験の用量選択を裏付けるために第 IIb 相試験（P05495 試験）の PK-PD データを用いて PASI 75 及び 90 反応割合における用量反応関係を検討した。第 IIb 相試験で検討した用量範囲で明らかな用量反応関係が認められた。事前にモデルに基づくメタアナリシスで予測されたとおり，5 及び 25 mg 投与では PASI 75 及び PGA 評価項目について十分な有効性が得られなかった [5.3.5.1: p003: 11.3]。第 IIb 相試験データに基づくメタアナリシスから，100 mg 投与では，16 週の PASI 75 について E-R 関係がほぼプラトーになること，また 200 mg 投与では 100 mg に比べ，16 週の PASI 75 及び 90 について効果がわずかに増加することが示唆された [5.3.5.3-11]。第 III 相試験のためのチルドラキズマブの用法・用量選択の論理的根拠について 2.7.3.4 項に記載した。

52 週までの忍容性は検討した全ての用量で概ね良好であった。有害事象発現割合，因果関係の否定できない有害事象発現割合又は有害事象に起因する投与中止について，用量に依存する傾向又は臨床的意義のある群間差は認められなかった。第 IIb 相試験から許容可能な安全性で最大の有効性を得るために投与量としてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg を選択することは合理的であり，第 III 相試験の投与量として 100 及び 200 mg を選択した。

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者を対象にプラセボ，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg を皮下投与した。第 III 相試験の用法・用量としてチルドラキズマブの 2 用量（100 及び 200 mg）を初回及び 4 週目に 1 回，その後の維持期においては 12 週間に 1 回の頻度（0 及び 4 週，その後 Q12W）で，0，4，16，28，40，52，及び 64 週に投与した。第 III 相試験 2 試験ではベース試験として投与期間を 3 つのパートに分け（Part 1: 0～12 週のプラセボを対照とする期間，Part 2: 12～28 週，Part 3: 28～52/64 週），ベース試験終了後に長期延長期間を設定した。主要エンドポイントは 12 週に設定されたが，PASI は，治験期間をとおして評価した（0，4，8，12，16，22，28，32，36，40，44，48，52，56，60，及び 64 週）。Part 2 終了時に被験者を PASI 75 反応割合に基づいてノンレスポンダー（< 50%），PASI 部分レスポンダー（≥ 50% ～ < 75%），及び PASI 75 レスポンダー（PASI 反応割合 ≥ 75%）に分類し，これに基づいて Part 3 では再度無作為割付を実施した [2.7.3.1.1 項]。これら 2 つの第 III 相試験から，中等症から重症の尋常性乾癬患者におけるチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 皮下投与の有効性及び安全性が検証された。2.7.3.4 項で述べたとおり，至適用量を 100 mg 皮下投与とした。

臨床用量を検討するために，チルドラキズマブの PK 及び PASI 反応に対する内因性及び外因性要因（共変量）の影響を検討し，POP-PK 解析，E-R 解析，及び PK-PD（M&S）解析を実施した。1～12 週の平均血清中チルドラキズマブ濃度（C_{avg12}）が最良の曝露量測定法であり，C_{avg12} を E-R 及び PK-PD モデルで用いた。3 つの第 I 相試験（P05776，P06306，及び P009），第 IIb 相用量設定試験（P05495：プラセボ，5，25，100 又は 200 mg）及び 2 つの第 III 相試験（P010 及び P011 試験：プラセボ，100，及び 200 mg）のチルドラキズマブ皮下投与後の PK に基づいて POP-PK 解析を行った。第 IIb 相及び第 III 相試験それぞれの 12 週及び全試験期間の PASI 反応データに基づいて E-R 解析及び PK-PD 解析を実施した。

2.7.2.3.6.2　有効性の曝露量反応関係

第 IIb 相及び第 III 相試験（P05495，P010，及び P011 試験）を対象に有効性の E-R 解析を実施し，12 週のチルドラキズマブ曝露量と PASI 反応の関連性を検討し，100 及び 200 mg 皮下投与の臨床用量としての適切性を評価した。さらに P010 試験（最長 64 週間），P011 試験（最長 52 週間），及び P05495 試験（最長 72 週間）の PASI 反応の経時的推移について PK-PD モデルを構築した。両モデルを臨床用量の選択，及び適切な部分集団の同定に用いた。

POP-PK 解析結果から [2.7.2.2.3 項]，検討したすべての内因性及び外因性要因による曝露量のばらつきは臨床的同等性範囲内（0.7～2.7）に含まれた [2.7.2.3.5.4 項]。この POP-PK 解析から，共変量の影響は軽微（性別，人種又は民族，体重）であり，臨床的な影響はないことが示された。ただし，体重が重い被験者（ > 90 kg ）の曝露量は臨床的同等性範囲の下限近くであった。

第 IIb 相及び第 III 相試験の 12 週の PASI 反応を用いた E-R モデルによるシミュレーションにおいて，100 及び 200 mg の有効性はプラトーに達していることから至適用量は 100 mg が妥当と考えられたが，最大効果は 200 mg 用量で達成された [2.7.3.4 項]。

PK-PD モデルによるシミュレーションを更に検討し，日本人被験者の PASI 反応割合が非日本人被験者と異ならないことが示された。この結果は日本人と非日本人の 2 カテゴリー間で体重に大きな差異がなかったことに起因すると考えられた。また，糖尿病患者において PASI 反応割合が低く，糖尿病を合併する乾癬患者では体重が重いことによる可能性が考えられたが，その影響はわずかであった。日本人又は糖尿病被験者では特に用量調整の不要と考えた。

また，PK-PD モデルを用いて 100 mg 群の PASI 部分レスポンダーにおける用量増量による PASI 反応をシミュレーションした（P010 及び P011 試験の Part 3 では PASI 75 レスポンダーは 100 mg 用量での投与を継続し，PASI 部分レスポンダーは 100 mg 又は 200 mg 用量に再度無作為割付けされ，ノンレスポンダーは投与を中止した）。200 mg 群は 100 mg 群と比べて 52 週で全患者集団において，PASI 75 及び 90 反応割合がそれぞれ 7%，10%高かった。PASI 部分レスポンダーの投与量を体重に関係なく 28 週に 100 mg から 200 mg に増量すると，更に 14%超の PASI 部分レスポンダーが PASI 75 を達成した。PASI 部分レスポンダーが全患者集団の一部にしかすぎないため，全体集団の PASI 75 反応割合をわずか 2%押し上げたにすぎなかった [5.3.5.3-12]。

第 III 相試験の FAS のうち， PASI 部分レスポンダーが 52 週で PASI 75/90/100 を達成した被験者の割合を付録 2.7.3-23 に示した。これらの被験者は少人数（36～38 例）であった。PASI 部分レスポンダーでは 100 mg 群が Part 3 で 100 mg を継続又は 200 mg に増量した結果，それぞれ 63.9，63.2%が PASI 75，30.6%，15.8%が PASI 90，及び 19.4%，5.3%が PASI 100 を達成した。

第 III 相試験の PASI 部分レスポンダーにおいて，Part 3 の 100 と 200 mg 群の安全性を比較し，その結果を 2.7.4.5.8 項に示した。

体重の重い被験者（ > 90 kg ）ではチルドラキズマブの曝露量が減少し，PASI 反応割合も低下した。体重の軽い被験者（ ≦ 90 kg ）では 100 mg 投与は有効であった。体重の重い被験者（ > 90 kg）では 100 mg 投与も有効ではあったが，200 mg 投与のベネフィットは 100 mg 投与を上回った。

2.7.2.3.6.3　安全性の曝露量反応関係

PASI 反応割合のモデルに基づく解析から，チルドラキズマブ 100 と 200 mg 皮下投与は共に有効であるが，体重の重い被験者（ > 90 kg ）では 200 mg 皮下投与の方が好ましいことが示された [2.7.2.3.6.2 項]。したがって，予期しない安全性シグナルが発生していないことを確認するために第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の部分集団で安全性プロファイルを詳細に検討した。安全性を特定の有害事象カテゴリー［感染症／寄生虫症，重症感染症／寄生虫症，上気道感染症（URTI），鼻咽頭炎，基底細胞癌／扁平上皮癌，悪性黒色腫，虚血性心筋梗塞，心不全，薬物過敏症］について検討した。P010 及び P011 試験の Part 1 においてプラセボ，チルドラキズマブ 100，及び 200 mg 群を比較したところ，安全性に関して特記すべき差は認められなかった。同様に Part 1 と 2 を併合して 100 と 200 mg 群を比較したところ，差異は認められなかった [5.3.5.3-12: Table 21]。Part 1 と 2 を併合した比較において，体重が軽い患者と重い患者（ > 90 kg 及び > 120 kg ）の部分集団を比較しても用量群間で安全性シグナルに差異は認められなかった。第 IIb 相及

び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合集団の部分集団解析においても安全性プロファイルに体重に起因する差がないことが確認された［2.7.4.5.1.2 項］。

いずれの体重区分においても 200 mg 皮下投与は安全性リスクを増大させないことが確認された。

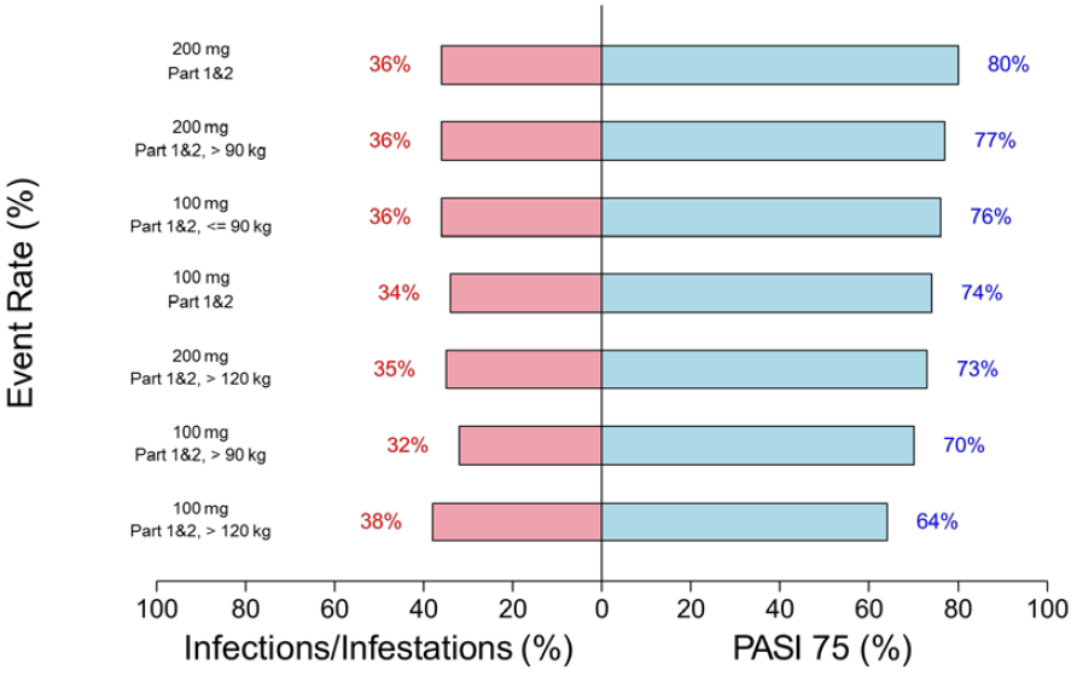
100 mg から投与を開始し，Part 3 の 28 週に 100 又は 200 mg のいずれかに再割付けされた P010 及び P011 試験の PASI 部分レスポンダーで認められた有害事象を投与量別に検討した [5.3.5.3-12]。PASI 部分レスポンダーで感染症/寄生虫症を発現した被験者のうち，200 mg に増量した被験者の割合が 100 mg を継続投与よりも高い傾向が見られた。なお，PASI 部分レスポンダーの例数は少なく（各群 40 例），感染症／寄生虫症は治療可能であり，重篤な有害事象とはみなされなかった。チルドラキズマブ投与との因果関係を否定できない有害事象の要約（第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合集団において，チルドラキズマブを 200 mg に増量又は 100 mg の投与を継続した PASI 部分レスポンダー）を 2.7.4.5.8 項に示した。

2.7.2.3.6.4　臨床用量の妥当性検証

さまざまな時点の曝露量及び PASI 反応に対する体重の影響 [2.7.3.3.4 項]，並びに 200 mg 用量で特記すべき安全性シグナルの変化が認められなかったことに基づいて [2.7.2.3.5.3 項]，中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する至適投与量は 100 mg であり，この用法・用量であれば，体重に係わりなく全被験者においてリスク・ベネフィットプロファイルが均一になると考えた。

中等症から重症の乾癬患者には，チルドラキズマブのリスク・ベネフィットプロファイルに基づいて，100 mg 皮下投与が推奨される。100 及び 200 mg 用量でのリスク・ベネフィットプロファイルを図 2.7.2-16 に示した。

図 2.7.2-16　　感染症／寄生虫症と PASI 反応割合のリスク・ベネフィット解析



[Source: 5.3.5.3-12: Section 6.2.6 Figure 21]

2.7.2.4　その他の試験

2.7.2.4.1　抗チルドラキズマブ抗体

免疫原性に関する分析法，開発期間中の ADA 発現割合，及びチルドラキズマブ曝露量に対する免疫原性の影響について概要を示した。ADA の有効性及び安全性に対する影響についてそれぞれ 2.7.3.3.5 項，2.7.4.2.1.5.3 項に示した。

2.7.2.4.1.1　評価法

ADA 及び NAb 分析法の概要を 2.7.1.4 項及び 2.7.1.5 項に示した。ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できないチルドラキズマブ薬剤濃度の基準値（DTL）は 6 μg/mL であり，これを上回る濃度は ADA の分析を阻害する可能性があった。投与前後の試料全てが ADA スクリーニング又は確認試験で陰性であり，採取した投与後の最終試料中のチルドラキズマブ濃度が DTL 未満である場合に被験者を ADA 陰性と分類した。投与前後の少なくとも 1 試料が ADA 確認試験で陽性である場合に，ADA 陽性例に分類した。ADA 陽性が確認された試料については，更に抗体価及び Nab を測定した。抗体価をカットポイントを超える陽性シグナルが得られた最大希釈倍率の逆数と定義した。NAb はチルドラキズマブと hIL-23 の結合を阻害する ADA である。なお，ADA 分析と同様に，NAb 分析は試料中のチルドラキズマブ濃度が高値である場合に阻害される。NAb 分析において少なくとも 1 試料が陽性である場合に NAb 陽性に分類した。ADA 及び NAb 分析結果にしたがって分類した被験者を表 2.7.2-31 に示した。

表 2.7.2-31　ADA 産生有無に関する定義

Predose Sample		Postdose Sample		ADA Status
ADA assay	NAb assay	ADA assay	NAb assay	
Negative	NA	Negative	NA	Negative
				Inconclusive*
		Positive	Positive	TE-POS NAb-POS
			Negative	TE-POS NAb-NEG
Positive	Positive or Negative	Positive (Titer ≥ 2-fold increase)	Positive	TE-POS NAb-POS
			Negative	TE-POS NAb-NEG
	Positive	Negative or Positive but Titer ≤ 2-fold increase	NA	Non-TE-POS NAb-POS
	Negative			Non-TE-POS NAb-NEG

TE-POS = Treatment-emergent Positive, Non-TE-POS = Non-treatment-emergent Positive
*All pre- and post-dose samples were negative in the ADA assay, but the drug concentration in the last post-dose sample was equal or above DTL.
[Source: 5.3.5.3-17: Table 9]

2.7.2.4.1.2　第 I 相試験における抗チルドラキズマブ抗体発現割合

健康被験者を対象とした第 I 相試験

第 I 相単回投与試験の健康被験者を対象に評価された免疫原性を表 2.7.2-32 に要約した。

表 2.7.2-32　健康被験者を対象とした第 I 相試験における ADA の概要

Study (Route)	Dose (mg)	Evaluable subjects[a]	Number of Subjects (%)					
			Negative	Inconclusive	Non-TE-POS		TE-POS	
					NAb-NEG	NAb-POS	NAb-NEG	NAb-POS
P05661 (IV)	0.1 mg/kg	4	4 (100)	0	0	0	0	0
	0.5 mg/kg	4	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
	3 mg/kg	7	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)
	10 mg/kg	6	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
P06306 (IV)	10 mg/kg	6	6 (100)	0	0	0	0	0
Subtotal (IV)		**27**	**20 (74.1)**	**2 (7.4)**	**3 (11.1)**	**0**	**0**	**2 (7.4)**
P05776 (SC)	50	11	7 (63.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (18.2)	0
	200	11	8 (72.7)	1 (9.1)	0	0	2 (18.2)	0
P06306	50	18	16 (88.9)	0	2 (11.1)	0	0	0
	200	16	9 (56.3)	0	3 (18.8)	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	400	18	15 (83.3)	0	3 (16.7)	0	0	0
Subtotal (SC)		**74**	**55 (74.3)**	**2 (2.7)**	**9 (12.2)**	**0**	**6 (8.1)**	**2 (2.7)**
Total (IV+SC)		**101**	**75 (74.3)**	**4 (4.0)**	**12 (11.9)**	**0**	**6 (5.9)**	**4 (4.0)**
					12 (11.9)		**10 (9.9)**	

a.　Includes subjects with at least one ADA sample available after treatment with tildrakizumab.
TE-POS = treatment emergent positive; Non-TE-POS = Non-treatment emergent positive
[Source: 5.3.5.3-17: Table 14], [Source: 5.3.3.1:p004], [Source: 5.3.3.1:p005], [Source: 5.3.3.3: p007]

健康成人を対象とした第 I 相試験では被験者の 74.3%が陰性と報告された。未確定例の割合は少なかった（4.0%）。静脈内投与と皮下投与の両投与経路を併合して，被験者の 9.9%が TE-POS（チルドラキズマブ投与後に発現した ADA 陽性例），11.9%が Non-TE-POS（チルドラキズマブ投与前の ADA 陽性例）であった。TE-POS の 10 例中 4 例は NAb も陽性であった。ADA 発現と用量との間に明らかな相関関係は認められなかった。

乾癬患者を対象とした第 I 相試験

乾癬患者を対象とした第 I 相試験（P05382 及び P009 試験）における免疫原性の概要を表 2.7.2-33 に示した。

表 2.7.2-33　乾癬患者を対象とした第 I 相試験における ADA 分析結果の概要

Study (Route)	Dose (mg)	Evaluable subjects[a]	Number of Subjects (%)					
			Negative	Inconclusive	Non-TE-POS		TE-POS	
					NAb-NEG	NAb-POS	NAb-NEG	NAb-POS
P05382 (IV)	0.05 mg/kg	6	4 (66.7)	0	0	2 (33.3)	0	0
	0.1 mg/kg	6	5 (83.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
	0.5 mg/kg	3	3 (100)	0	0	0	0	0
	3 mg/kg	21	16 (76.2)	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)
	10 mg/kg§	20	11 (55.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	4 (20.0)	1 (5.0)
Subtotal (IV)		**56**	**39 (69.6)**	**3 (5.4)**	**1 (1.8)**	**4 (7.1)**	**7 (12.5)**	**2 (3.6)**
P009 (SC)	200	19	17 (89.5)	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Total (IV+SC)		**75**	**56 (74.7)**	**3 (4.0)**	**1 (1.3)**	**5 (6.7)**	**7 (12.0)**	**3 (4.0)**
					6 (8.0)		**10 (13.3)**	

a.　Includes subjects with at least one ADA sample available after treatment with tildrakizumab.
TE-POS = treatment emergent positive; Non-TE-POS = Non-treatment emergent positive
[Source: 5.3.5.3-17: Table15], [Source: 5.3.3.2: p001], [Soucer: 5.3.3.4: p009]

乾癬患者を対象とした第 I 相試験では，患者の 74.7%が陰性と報告された。未確定例の割合は少なかった（4.0%）。静脈内投与と皮下投与を併合した場合，ADA について患者の 13.3%が TE-POS，8.0%が Non-TE-POS であった。TE-POS 被験者 10 例中 3 例は NAb も陽性であった。ADA 発現と用量に相関性は認められなかった。

2.7.2.4.1.3　第 IIb 相及び第 III 相試験における抗チルドラキズマブ抗体発現割合

第 IIb 相（16 週）及び第 III 相試験（12 週）の Part 1 終了時の主要評価項目に対する ADA の影響を検討するために，第 IIb 相と第 III 相試験のデータを併合した。12～16 週の ADA 発現割合を表 2.7.2-34 に，52～64 週の ADA 発現割合を表 2.7.2-35 に示した。以下の被験者は，ADA 発現割合及び 52～64 週の平均チルドラキズマブ濃度に対する ADA の影響から除外した：1）投与量を増量又は減量した被験者，2）Part 1 でプラセボ又はエタネルセプトの投与を受け，その後チルドラキズマブ投与を受けた被験者，3）Part 1 でチルドラキズマブ投与を受けたが，Part 2 又は 3 ではチルドラキズマブを投与されなかった被験者，及び 4）Part 3 でプラセボに無作為割付けされた P010 試験の被験者。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg を持続投与した被験者は実臨床で対象となる患者と想定され，PK，有効性，及び安全性に対する ADA の影響を 52～64 週間の長期にわたり評価できた。

表 2.7.2-34　16 週（第 IIb 相試験）及び 12 週（第 III 相試験）までチルドラキズマブ 100 mg 又は 200 mg 投与後の ADA 発現割合

Study	Dose (mg)	Evaluable Subjects[a]	Number of Subjects (%)					
			Negative	Inconclusive	Non-TE-POS		TE-POS	
					NAb-NEG	NAb-POS	NAb-NEG	NAb-POS
P05495	100	89	80 (89.9)	1 (1.1)	4 (4.5)	0	4 (4.5)	0
P010		308	267 (86.7)	12 (3.9)	11 (3.6)	5 (1.6)	11 (3.6)	2 (0.6)
P011		303	256 (84.5)	16 (5.3)	18 (5.9)	0	11 (3.6)	2 (0.7)
Subtotal		**700**	**603 (86.1)**	**29 (4.1)**	**33 (4.7)**	**5 (0.7)**	**26 (3.7)**	**4 (0.6)**
					38 (5.4)		**30 (4.3)**	
P05495	200	86	69 (80.2)	5 (5.8)	5 (5.8)	0	7 (8.1)	0
P010		305	161 (52.8)	108 (35.4)	18 (5.9)	3 (1.0)	11 (3.6)	4 (1.3)
P011		309	144 (46.6)	142 (46.0)	13 (4.2)	3 (1.0)	7 (2.3)	0
Subtotal		**700**	**374 (53.4)**	**255 (36.4)**	**36 (5.1)**	**6 (0.9)**	**25 (3.6)**	**4 (0.6)**
					42 (6.0)		**29 (4.1)**	
Total		**1400**	**977 (69.8)**	**284 (20.3)**	**69 (4.9)**	**11 (0.8)**	**51 (3.6)**	**8 (0.6)**
					80 (5.7)		**59 (4.2)**	

a. Includes subjects with at least one ADA sample available after treatment with tildrakizumab.
TE-POS = treatment emergent positive; Non-TE-POS = Non-treatment emergent positive
[Source: 5.3.5.3-17: Table 16], [Soucer: 5.3.5.1: p003], [Soucrd: 5.3.5.1 p010], [Soucer: 5.3.5.1: p011]

表 2.7.2-35　第 IIb 相及び第 III 相試験のチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与後の ADA 発現割合

Study	Evaluable Subjects[a]	Number of Subjects (%)					
		Negative	Inconclusive	Non-TE-POS		TE-POS	
				NAb-NEG	NAb-POS	NAb-NEG	NAb-POS
100 mg Continuously							
P05495	31	26 (83.9)	2 (6.5)	2 (6.5)	0	1 (3.2)	0
P010	135	120 (88.9)	1 (0.7)	5 (3.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (3.7)
P011	234	196 (83.8)	5 (2.1)	14 (6.0)	0	14 (6.0)	5 (2.1)
Subtotal	**400**	**342 (85.5)**	**8 (2.0)**	**21 (5.3)**	**3 (0.8)**	**16 (4.0)**	**10 (2.5)**
				24 (6.0)		**26 (6.5)**	
200 mg Continuously							
P05495	51	40 (78.4)	5 (9.8)	4 (7.8%)[b]	0	1 (2.0)	1 (2.0)
P010	160	128 (80.0)	6 (3.8)	9 (5.6)	2 (1.3)	7 (4.4)	8 (5.0)
P011	169	131 (77.5)	14 (8.3)	8 (4.7)	2 (1.2)	11 (6.5)	3 (1.8)
Subtotal	**380**	**299 (78.7)**	**25 (6.6)**	**21 (5.5)**	**4 (1.1)**	**19 (5.0)**	**12 (3.2)**
				25 (6.6)		**31 (8.2)**	
Combined 100 mg and 200 mg Continuously							
Total	**780**	**641 (82.2)**	**33 (4.2)**	**42 (5.4)**	**7 (0.9)**	**35 (4.5)**	**22 (2.8)**
				49 (6.3)		**57 (7.3)**	

a. Includes subjects continuously treated with tildrakizumab 100 mg or 200 mg through Part 1, 2 and 3 of P010 and P011 or in Part 1 and 2 of P05495.
b. One subject on 200 mg in P05495 was Non-TE-POS, but did not have a NAb result and is not included in the table.
TE-POS = treatment emergent positive; Non-TE-POS = Non-treatment emergent positive
[Source: 5.3.5.3-17: Table 17], [Source: 5.3.5.1: p003], [Source: 5.3.5.1: p010], [Source: 5.3.5.1: p011]

第 IIb 相及び第 III 相試験でチルドラキズマブ 100 mg を投与された被験者では，TE-POS の割合が，12～16 週には 4.3%であったが，52～64 週間に 6.5%まで増加した。さらに TE-POS NAb-POS の割合は，12～16 週には 0.6%であったが，52～64 週に 2.5%に増加した。同様に 200 mg 群の被験者でも，TE-POS の割合が 12～16 週に 4.1%であったが，52～64 週に 8.2%まで増加し，TE-POS NAb-POS の割合は，12～16 週に 0.6%，52～64 週に 3.2%に増加した。

2.7.2.4.1.4　曝露量に対する抗チルドラキズマブ抗体の影響

2.7.2.4.1.4.1 第 I 相臨床試験における曝露量に対する抗チルドラキズマブ抗体の影響

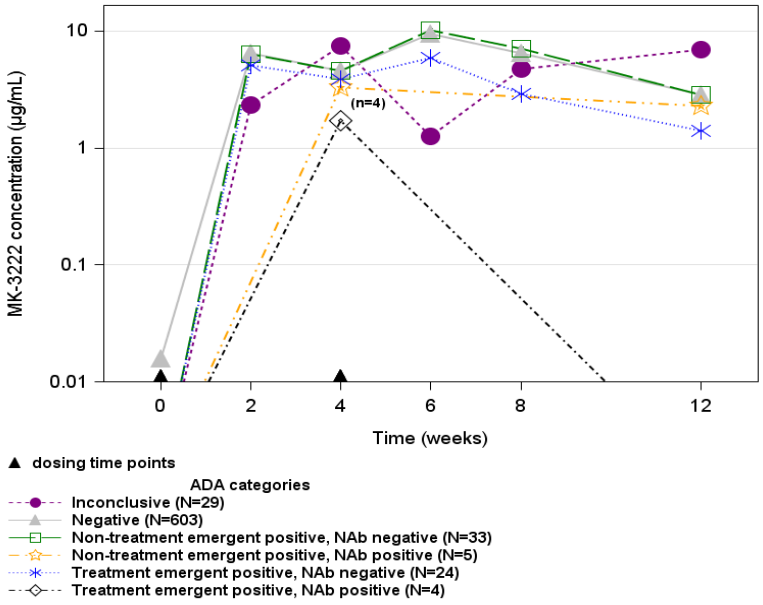
ADA 陰性及び陽性における血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルを，各試験別に分析した。全体で TE-POS NAb-POS 例は 7 例に認められた [表 2.7.2-32 及び表 2.7.2-33]。これらの被験者では ADA 及び NAb 陰性と比較して，CL が増大し，チルドラキズマブ曝露量が減少した。その他の ADA 陽性カテゴリー（TE-POS NAb-NEG, Non TE-POS NAb-POS, TE-POS NAb-NEG）の被験者では，血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルは ADA 陰性被験者と類似していた。ADA 未確定例の血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルは，ADA 陰性例と類似していたことから，ADA 陽性はチルドラキズマブの曝露量に影響しないと考えられた。

2.7.2.4.1.4.2 第 IIb 相及び第 III 相試験における曝露量に対する抗チルドラキズマブ抗体の影響

12 週までの平均血清中チルドラキズマブ濃度に対する ADA の影響

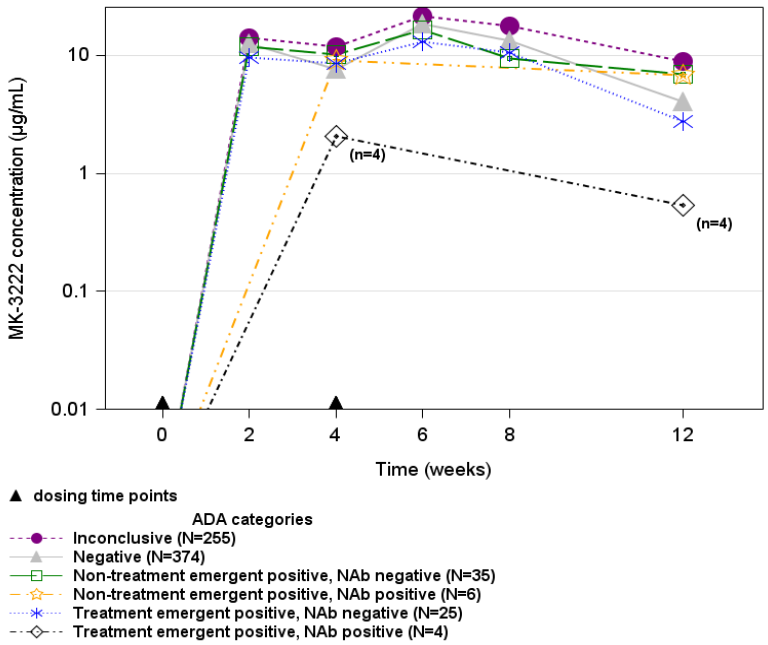
第 IIb 相及び第 III 相試験のチルドラキズマブ濃度に対する ADA の影響を，各免疫原性カテゴリーの平均血清中チルドラキズマブ濃度を評価することにより検討した。第 IIb 相及び第 III 相試験の Part 1 においてチルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与された被験者の 12 週までの平均血清中チルドラキズマブ濃度をそれぞれ図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18 にプロットした。

図 2.7.2-17　100 mg 群における ADA カテゴリー別の 12 週までの平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル



Two P010 subjects who were TE-POS through Week 12 did not have a NAb result, and hence are not plotted.
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 9]

図 2.7.2-18　200 mg 群における ADA カテゴリー別の 12 週までの平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル



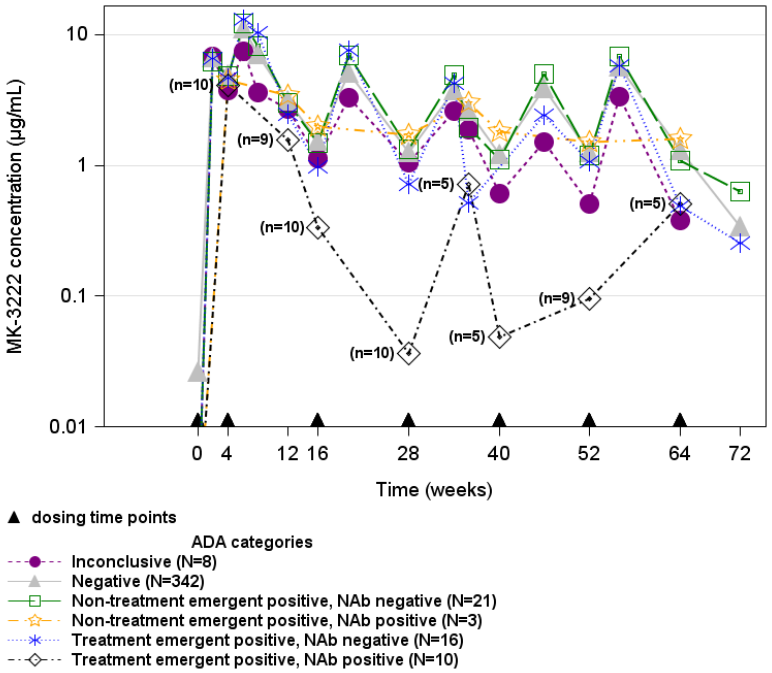
One Non-TE-POS subject in P05495 was positive only at baseline, did not have a NAb result and hence is not plotted.
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 11]

ADA カテゴリー別の平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルについて TE-POS NAb-POS の平均チルドラキズマブ濃度は ADA 及び NAb 陰性に比べて低かった。他のカテゴリーの ADA 陽性の平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルは，ADA 陰性と同様であった。さらに ADA 未確定例でも，平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルは ADA 陰性例と同様であった。

72 週までの平均チルドラキズマブ濃度に対する ADA の影響

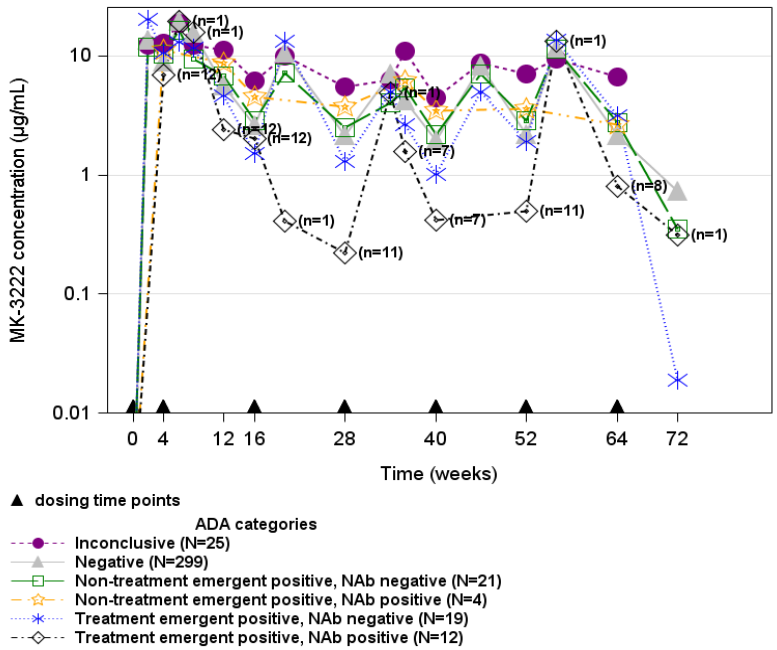
第 IIb 相及び第 III 相試験の全期間でチルドラキズマブ濃度に対する ADA の影響を検討するために，52～64 週で 100 又は 200 mg を継続投与後の平均チルドラキズマブ濃度をそれぞれ図 2.7.2-19，図 2.7.2-20 にプロットした。

図 2.7.2-19　100 mg 持続投与における ADA カテゴリー別の 72 週までの平均血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル



[Source: 5.3.5.3-17: Figure 13]

図 2.7.2-20　200 mg 持続投与における ADA カテゴリー別の 72 週までの平均血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル



One Non-TE-POS subject in P05495 was positive only at baseline, did not have a NAb result and hence is not in the figure.

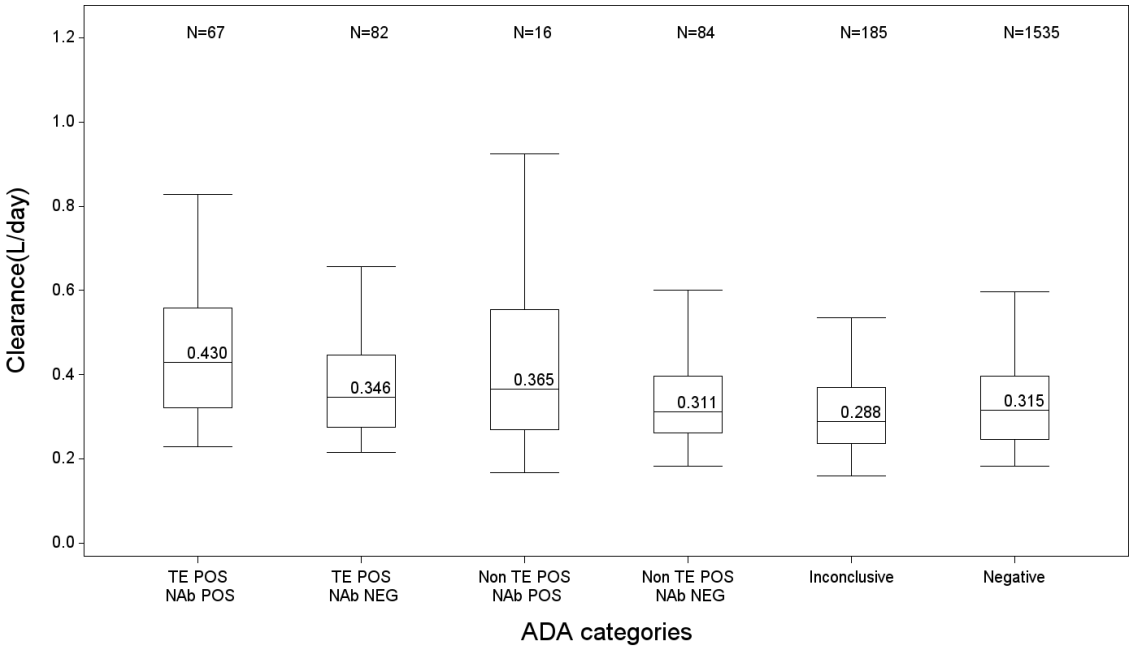
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 15]

ADA カテゴリー別の平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルから，TE-POS NAb-POS は，ADA 及び NAb 陰性例に比べて平均チルドラキズマブ濃度が低かった。他の ADA 陽性のカテゴリーでは ADA 陰性と同様の平均チルドラキズマブ濃度-時間プロファイルが示された。52 週以降は，被験者の一部が追跡調査／ウォッシュアウト期間に移行したことから，当該プロットから 52 週以降の PK に対する ADA の影響について解釈不可能であった。

チルドラキズマブ CL に対する ADA の影響

第 IIb 相及び第 III 相試験でチルドラキズマブ（5，25，100，又は 200 mg）を投与された ADA 評価可能被験者を対象とした POP-PK 解析における事後推定値としてチルドラキズマブの CL 値を得た。ADA カテゴリー別の CL の箱ひげ図を図 2.7.2-21 に示した。

図 2.7.2-21　第 IIb 相及び第 III 相試験の終了時までの ADA カテゴリー別のクリアランスの分布



The boxes represent 25th to 75th percentiles, the line in the box is the median and whiskers are 5th and 95th percentiles.
TE-POS = treatment emergent positive, Non-TE-POS = non-treatment emergent positive, NAb-NEG = neutralizing antibody negative, NAb-POS = neutralizing antibody positive
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 17]

POP-PK 解析において第 IIb 相及び第 III 相試験の乾癬患者における幾何平均 CL（%CV）は 0.32 L/day（38%）と推定された [2.7.2.2.3 項]。TE-POS NAb-POS の CL 中央値は 0.430 L/day で，ADA 及び NAb 陰性（0.315 L/day）に比べて 36.5%高かった。Non TE-POS NAb-POS 例における CL 中央値は 0.365 L/day であり，ADA 及び NAb 陰性より 15.9%高かった。その他の ADA カテゴリーにおける CL 中央値は，ADA 陰性例と同程度であった。

TE-POS NAb-POS では，CL 増加とチルドラキズマブ濃度の低下が示されたが，この部分集団の被験者は全患者集団のうちわずかであった（12～16 週で 0.6%，52～64 週時点で 2.8%）。

2.7.2.4.2　心拍数で補正した QT（QTc）間隔に対するチルドラキズマブの影響

抗体は分子量が大きく，Human ether-à-go-go-related gene（hERG）チャネルのポア領域を遮断しないため，通常は QTc 間隔に臨床的意義のある影響を与えないと考えられ，QTc に特化した試験は実施しなかった。その代わりに，P05382，P05661，P05776，及び P06306 試験の併合第 I 相試験データに基づいて，チルドラキズマブ濃度と QTc との関連性を探索的に検討した [5.3.5.3-13]。ICH E14 ガイダンスに準拠して QTc 間隔のカテゴリー分析を実施した。QTc 間隔が ICH E14 ガイダンスで規定されている閾値を越えた被験者数及びその割合を表 2.7.2-36 に示した。

表 2.7.2-36　QTcF 及び ΔQTcF がその閾値を越えた被験者数及びその割合

	Number of subjects (%) (n=192)
QTcF > 450 msec	11 (5.7)
QTcF > 480 msec	2 (1.0)
QTcF > 500 msec	0
ΔQTcF > 30 msec	30 (15.6)
ΔQTcF > 60 msec	0

[Source: 5.3.5.3-13: Table 4]

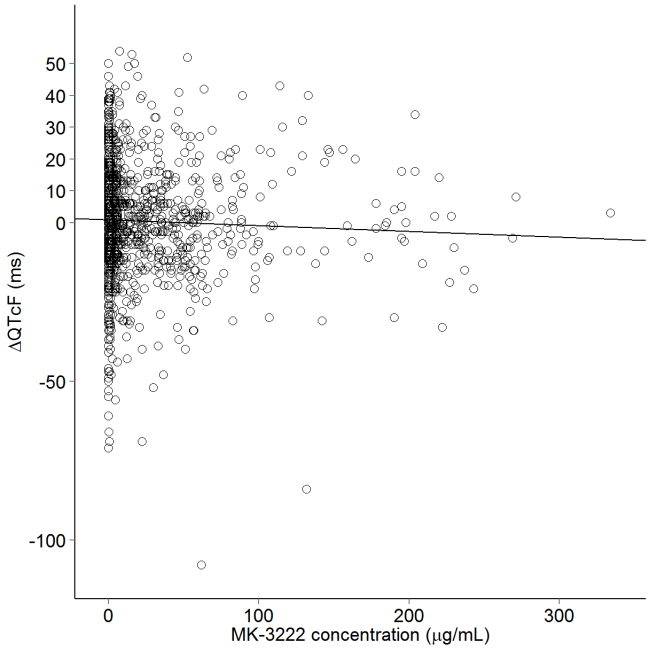
絶対 Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QTcF）> 480 msec を示した被験者は，本解析対象 192 例中 2 例であった。チルドラキズマブ投与後に QTcF が > 500 msec の被験者は 1 例もなかった。30 例で，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 以上であったが，変化量が 60 msec を超えた被験者はなかった。

線形混交効果モデルを用いて，血清チルドラキズマブ濃度とその QTc への影響との関連性を探索した [図 2.7.2-22]。

$$\Delta QTc_{ij} = (\theta_1 + \eta_{1i}) + (\theta_2 + \eta_{2i}) \bullet C_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

ΔQTc_{ij} は被験者 *i* における投与後 *j* 時点の血清中チルドラキズマブ濃度 C_{ij} でのベースライン値で補正した QTc 間隔，θ_1 及び θ_2 はそれぞれ母集団平均切片と勾配，$\eta_{1,i}$ 及び $\eta_{2,i}$ はそれぞれ被験者 *i* の切片と勾配，ε は残差である。被験者を確率変数としてモデルに組み入れた。ランダム変数 η_1 と η_2 は，平均 0，分散 ω_{12} 及び ω_{22}，共分散 ω_{12} の二変量正規分布に従う。残差（ε）は独立して，平均 0，分散 σ^2 の正規分布に従うと仮定した。プラセボ投与では血清中チルドラキズマブ濃度は 0 と設定した。

図 2.7.2-22　　血清中チルドラキズマブ濃度に対する ΔQTcF の回帰直線理論値と散布図



Predicted population mean（solid line)and associated bootstrap 90% CI（grey area). Dashed horizontal lines were plotted at 0 and 10 ms. Vertical lines indicate the bootstrap 90% CI of the predicted ΔQTcF at the geometric mean Cmax steady-state concentration of the 100 mg SC and 200 mg SC clinical MK-3222 doses（8.1 and 16.3 μg/mL, respectively)
[Source: 5.3.5.3-13: Figure 2]

線形混合効果モデルでは，ΔQTcF と血清チルドラキズマブ濃度間に統計学的に有意な関連性は認められなかった（勾配 = – 0.018，*P* = 0.25）。線形モデルにおいて，性別，人種，投与経路（静脈内及び皮下投与）及びチルドラキズマブ投与回数（単回投与と反復投与）を追加の共変量として，ΔQTc に対する影響を検討したところ，統計学的有意差は認められなかった。

第 IIb 相及び第 III 相試験では QTc 間隔に対するチルドラキズマブの影響は認められなかった。

以上から，QTc 間隔に対するチルドラキズマブの統計学的に有意な，あるいは臨床上意義のある影響は認められなかった。

2.7.2.5　結論

- チルドラキズマブの PK は，CL 及び V が小さいことを特徴とし，モノクローナル抗体医薬品に典型的な特徴を有する。見かけの終末相 $T_{1/2}$ の幾何平均は約 23 日であった。チルドラキズマブを皮下投与したとき，投与量 50～200 mg の範囲で PK は用量比例性を示した。投与後 16 週までに定常状態となり，蓄積率は C_{max} の 1.1 倍であった。チルドラキズマブの PK（AUC_{ss}，C_{max}）は一貫して低～中等度の変動（33～41%）を示した。
- 乾癬患者における安全性及び有効性が同等になると予測される C_{avg12}（AUC_{ss} に比例)の相対的変動範囲は[0.7，2.7]（臨床的同等性範囲）であった。
- POP-PK 解析で体重，血清アルブミン値，年齢，性別，人種（アジア人），民族（ヒスパニック系）による統計学的に有意な共変量が同定された。しかしながら，体重を除いてこれらの内因性又は外因性要因の曝露量に対する影響は小さく，臨床的同等性範囲内であったことから，これらの共変量に臨床上重大な意義はないと考えられた。体重は臨床的同等性範囲の下限近くで曝露量と PASI 反応に影響した。
- 中等症から重症の乾癬患者にはチルドラキズマブのリスク・ベネフィットプロファイルに基づいて 100 mg 皮下投与の用法・用量が適切と考えられた。200 mg 皮下投与では体重に係わりなく全ての患者において有効性の改善が認められた。体重 60 kg 以下の乾癬患者は臨床的同等性範囲内であり，60 kg より重い患者と同じ用法・用量で使用可能である。
- チルドラキズマブは CYP 代謝に対して臨床的意義のある影響を与えなかった。チルドラキズマブは薬物相互作用を起こさないと考えられた。
- 第 IIb 相及び第 III 相試験でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与された乾癬患者の 4.2 %（第 IIb 相及び第 III 相試験それぞれ 12，16 週）及び 8.2%（52 及び 64 週）が TE-POS であった。TE-POS のうち，0.6%（12 及び 16 週）及び 2.8%（52 及び 64 週）が TE-POS NAb-POS であった。
- TE-POS NAb-POS の被験者では CL 増加とチルドラキズマブ曝露量減少が認められた。
- チルドラキズマブ投与では QTc 間隔に臨床的意義のある変動は認められなかった。

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　全臨床薬理試験（P05661，P05776，P06306，P05382 及び P009)からのチルドラキズマブ薬物動態学的パラメータの概要

Part (Race)	Route	Dose (mg)	N[a]	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[b] (day)	$T_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg/mL·day)	AUC_{last} (μg/mL·day)	Partial AUC (μg/mL·day)	Vz (mL/kg)	CL (mL/day/ kg)
P05661[c]: Arithmetic Mean (%CV)												
Part 1	IV	0.1 mg/kg	4	1	2.51 (7) *25.1 (7)*	0.08 (0.08-0.25)	29.4 (12)	40.4 (16) *404 (16)*	40.1 (15)	--	106 (10)	2.52 (15)
Part 1	IV	0.5 mg/kg	4	1	14.1 (4) *28.1 (4)*	0.08 (0.08-0.25)	29.7 (20)	254 (24) *509 (24)*	252 (23)	--	84.6 (5)	2.04 (23)
Part 1	IV	3 mg/kg	6	1	68.7 (9) *22.9 (9)*	0.08 (0.08-0.25)	26.9 (44)	1490 (25) *495 (25)*	1470 (24)	--	76.9 (37)	2.11 (23)
Part 1	IV	10 mg/kg	6	1	261 (8) *26.1 (8)*	0.08 (0.08-0.08)	24.6 (25)	*4560 (5)* *456 (5)*	4540 (5)	--	78.4 (28)	2.20 (5)
P05776: Arithmetic Mean (%CV)												
–	SC	50	11	1	6.73 (26)	6.07 (0.50-19.1)	25.1 (12)	267 (21)	261 (20)	--	7010 (19)	197 (27)
–	SC	200	11	1	26.6 (38)	6.05 (3.00-13.1)	24.5 (22)	1130 (47)	1100 (46)	--	9230 (107)	282 (119)
P06306: Geometric Mean (%CV)												
Part 1 (Caucasian)	SC	50	7	1	6.76 (19.5) *0.135 (19.5)*	6.98 (1.97-13.0)	25.9 (18.2)	300 (20.2) *6.01 (20.2)*	283 (17.9)	--	6220 (19.9)	166 (20.2)
Part 1 (Chinese)	SC	50	4	1	5.19 (33.7) *0.104 (33.7)*	13.0 (6.06-13.1)	28.1 (11.5)	262 (28) *5.23 (28)*	185 (73.9)	--	7750 (38.9)	191 (28)
Part 1 (Japanese)	SC	50	8	1	6.52 (30.4) *0.130 (30.4)*	13.0 (5.98-13.3)	25.3 (10.6)	293 (19.1) *5.85 (19.1)*	229 (43.6)	--	6240 (27.3)	171 (19.1)
Part 1 (Caucasian)	SC	200	6	1	29.8 (18.2) *0.149 (18.2)*	4.46 (1.89-13.9)	26.5 (19.7)	1280 (8.60) *6.39 (8.60)*	1240 (8.02)	--	5980 (17.3)	157 (8.60)
Part 1 (Chinese)	SC	200	4	1	30.5 (24.9) *0.152 (24.9)*	13.0 (5.98-13.0)	31.1 (4.89)	1310 (20.3) *6.56 (20.3)*	1230 (23.1)	--	4350 (90.3)	152 (20.3)
Part 1	SC	200	6	1	37.9 (23.5)		27.1 (16.0)	1360 (24.6)	1330 (23.0)	--	--	5210 (11.4)

Part (Race)	Route	Dose (mg)	N[a]	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[b] (day)	$T_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg/mL·day)	AUC_{last} (μg/mL·day)	Partial AUC (μg/mL·day)	Vz (mL/kg)	CL (mL/day/ kg)
(Japanese)					*0.19 (23.5)*	6.01 (1.97-14.0)		*6.82 (24.6)*				
Part 1 (Caucasian)	SC	400	6	1	52.0 (9.73) *0.13 (9.73)*	6.03 (5.97-13.0)	26.5 (16.1)	2650 (6.83) *6.63 (6.83)*	2560 (7.2)	--	--	5780 (18.6)
Part 1 (Chinese)	SC	400	4	1	51.8 (8.53) *0.13 (8.53)*	9.54 (5.97-14.0)	26.2 (10.6)	2480 (20.6) *6.21 (20.6)*	2410 (19.4)	--	--	6090 (10.5)
Part 1 (Japanese)	SC	400	8	1	55.1 (16.2) *0.138 (16.2)*	4.50 (2.97-27.1)	22.4 (10.1)	2360 (11.6) *5.90 (11.6)*	2240 (9.27)	--	--	5480 (10.2)
Part 2 (Japanese)	IV	10 mg/kg	6	1	186 (11.7) *0.328 (12.4)*	0.08 (0.08 – 0.09)	23.1 (11.5)	3640 (14.9) *6.42 (23.8)*	3580 (14.3)	--	--	5200 (16.2)
P05382[c]: Arithmetic Mean (%CV)												
Part 3	IV	0.05 mg/kg	6	1	1.77 (20) *35.4 (20)*	2.02 (2.00-6.00)	--	--	--	17.8 (20) $AUC_{1\text{-}28day}$	--	--
			6	56	1.88 (19)	4.00 (2.00-6.22)	--	--	--	22.9 (19) $AUC_{56\text{-}84day}$	--	--
			AR	D56/D1	1.12 (17)	--	--	--	--	1.33 (15)	--	--
			6	84	2.19 (7.8)	2.10 (2.00-6.13)	26.0 (19)	97.0 (16) *646 (16)[d]*	83.7 (42)	28.4 (14) $AUC_{84\text{-}112day}$	58.3 (17)[d]	1.57 (14)[d]
			AR	D84/D56	1.24 (28)	--	--	--	--	1.28 (19)	--	--
Part 1 and 3	IV	0.1 mg/kg	6	1	2.81 (13) *28.1 (13)*	2.00 (2.00-6.00)	--	--	--	28.5 (9.7) $AUC_{1\text{-}28day}$	--	--
			6	56	3.02 (21)	2.00 (2.00-6.00)	--	--	--	38.3 (27) $AUC_{56\text{-}84day}$	--	--
			AR	D56/D1	1.07 (13)	--	--	--	--	1.33 (19)	--	--
			6	84	3.30 (18)	4.00 (2.00-24.00)	26.9 (21)	165 (19) *551 (19)[d]*	153 (21)	46.6 (15) $AUC_{84\text{-}112day}$	71.0 (17)[d]	1.86 (17)[d]
			AR	D84/D56	1.11 (15)	--	--	--	--	1.26 (20)	--	--
Part 1	IV	0.5 mg/kg	3	1	18.6 (22)		--	--	--	160 (24)	--	--

Part (Race)	Route	Dose (mg)	N[a]	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[b] (day)	$T_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg/mL·day)	AUC_{last} (μg/mL·day)	Partial AUC (μg/mL·day)	Vz (mL/kg)	CL (mL/day/ kg)
					37.3 (22)	2.00 (2.00-6.00)				$AUC_{1\text{-}28day}$		
			3	56	18.9 (17)	2.00 (2.00-2.00)	--	--	--	220 (33) $AUC_{56\text{-}84day}$	--	--
			AR	D56/D1	1.04 (20)	--	--	--	--	1.36 (10)	--	--
			3	84	18.5 (11)	2.00 (2.00-2.03)	20.2 (26)	745 (33) / *497 (33)*[d]	736 (32)	207 (22) $AUC_{84\text{-}112day}$	59.8 (17)[d]	2.15 (30)[d]
			AR	D84 /D56	0.993 (16)	--	--	--	--	0.964 (13)	--	--
Part 1	IV	3 mg/kg	6	1	104 (14) / *34.5 (14)*	2.00 (2.00-2.02)	--	--	--	891 (13) $AUC_{1\text{-}28day}$	--	--
			6	56	90.6 (9.8)	6.00 (6.00-6.02)	--	--	--	1100 (11) $AUC_{56\text{-}84day}$	--	--
			AR	D56/D1	0.883 (13)	--	--	--	--	1.24 (6.3)	--	--
			6	84	88.1 (5.7)	2.00 (2.00-2.07)	22.9 (19)	4310 (11) / *479 (11)*[d]	4230 (11)	1140 (7.9) $AUC_{84\text{-}112day}$	68.8 (14)[d]	2.11 (11)[d]
			AR	D84/D56	0.982 (14)	--	--	--	--	1.04 (11)	--	--
Part 1	IV	10 mg/kg	6	1	299 (29) / *29.9 (29)*	2.00 (2.00-6.00)	--	--	--	2290 (24) $AUC_{1\text{-}28day}$	--	--
			6	56	306 (28)	2.00 (2.00-6.00)	--	--	--	3480 (9.5) $AUC_{56\text{-}84day}$	--	--
			AR	D56 /D1	1.04 (15)	--	--	--	--	1.57 (17)	--	--
			6	84	343 (15)	2.00 (2.00-48.00)	22.2 (26)	13600 (11) / *454 (11)*[d]	11600 (29)	3810 (16) $AUC_{84\text{-}112day}$	75.8 (14)[d]	2.22 (12)[d]
			AR	D84 /D56	1.12 (32)	--	--	--	--	1.13 (19)	--	--

Part (Race)	Route	Dose (mg)	N[a]	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[b] (day)	$T_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg/mL·day)	AUC_{last} (μg/mL·day)	Partial AUC (μg/mL·day)	Vz (mL/kg)	CL (mL/day/ kg)
Part 2	IV	3 mg/kg	15	1	70.4 (15) *23.25 [21.23, 25.47]*[e]	2.00 (2.00 – 24.1)	--	--	--	770 (14) $AUC_{1\text{-}28day}$ *254.16 [231.06, 279.56]*[f]	--	--
			15	28	92.4 (17)	2.00 (2.00 – 6.00)	--	--	--	1100 (18) $AUC_{28\text{-}56day}$	--	--
			AR	D28/D1	1.32 (14)	--	--	--	--	1.44 (12)	--	--
			15	56	94.2 (16) *31.05 [28.02, 34.41]*[g]	2.00 (1.98-25.0)	24.6 (19)	3860 (19)	3760 (20)	1180 (17) $AUC_{56\text{-}84day}$ *388.70 [350.04, 431.01]*[h]	83.6 (14)[d]	2.41 (18)[d]
			AR	D56/D28	1.04 (18)	--	--	--	--	1.08 (11)	--	--
Part 2	IV	5 mg/kg	3	1	148 (12) *29.47 [24.04, 36.12]*[e]	2.05 (2.00 – 6.00)	--	--	--	1500 (7.6) $AUC_{1\text{-}28day}$ *300.06 [242.50, 371.29]*[f]	--	--
			3	28	187 (18)	2.00 (2.00-2.00)	--	--	--	2060 (13) $AUC_{28\text{-}56day}$	--	--
			AR	D28/D1	1.26 (7.5)	--	--	--	--	1.36 (5.1)		
			3	56	194 (8.7) *38.71 [30.76, 48.70]*[g]	2.00 (2.00 – 6.17)	26.8	8210	6610 (23)	1980 (27) $AUC_{56\text{-}84day}$ *385.43 [304.93, 487.45]*[h]	70.8[d]	1.83[d]
			AR	D56/D28	1.05 (9.9)	--	--	--	--	0.959 (21)	--	--

Part (Race)	Route	Dose (mg)	N[a]	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[b] (day)	$T_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg/mL·day)	AUC_{last} (μg/mL·day)	Partial AUC (μg/mL·day)	Vz (mL/kg)	CL (mL/day/ kg)
Part 2	IV	10 mg/kg	11	1	252 (19) *24.72 [22.23, 27.49][e]*	2.00 (2.00 – 6.08)	--	--	--	2570 (21) $AUC_{1\text{-}28day}$ *251.83 [225.32, 281.46][f]*	--	--
			11	28	281 (23)	2.00 (1.98 – 6.08)	--	--	--	3670 (20) $AUC_{28\text{-}56day}$	--	--
			AR	D28/D1	1.12 (17)	--	--	--	--	1.45 (17)	--	--
			11	56	297 (22) *28.93 [25.66, 32.61][g]*	2.00 (2.00 – 6.00)	26.2 (20)	12600 (23)	12600 (23)	3870 (22) $AUC_{56\text{-}84day}$ *378.56 [334.96 , 427.28][h]*	91.6 (15)[d]	2.50 (22)[d]
			AR	D56 /D28	1.06 (7.7)	--	--	--	--	1.05 (9.9)	--	--
P009[i]: Geometric Mean [95% CI]												
–	SC	200 (PFS)	9	1	14.8 [11.3, 19.5]	6.00 (5.95 – 14.00)	--	--	--	--	--	--
			9	29	--	--	22.3 (29.6)	1120 [814, 1540]	1100 [725, 1660]	--	--	--
–	SC	200 (AI)	[redacted]									
–	–	–	[redacted]									

Italics are dose-normalized values.
AI = autoinjector; AR = Accumulation Ratio; CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; PFS = pre-filled syringe
a. Numbers of subjects who received at leat one dose of tildrakizumab.

b. T_{max}: median（Min-Max). T_{max} is reported in hours for P05382 study.
c. For P05661 and P05382 studies CL, Vz, Dose-normalized AUC and Dose-normalized C_{max} are presented in mL/day/kg, mL/kg, ug/mL·day/（mg/kg), and ug/mL/（mg/kg), respectively.
d. Accumulative dose over 84 days was used for CL and Dose-normalized AUC_{inf} calculation.
e. Dose-normalized C_{max} of Part 2, Dose 1（Day 1). Geometric mean back-transformed from log scale [95% CI] is reported.
f. Dose-normalized AUC of partial area（$AUC_{1\text{-}28day}$)Part 2, Dose 1（Day 1). Geometric mean back-transformed from log scale [95% CI] is reported.
g. Dose normalized C_{max} of Part 2, Dose 3（Day 56). Geometric mean back-transformed from log scale [95% CI] is reported.
h. Dose normalized AUC of partial area（$AUC_{56\text{-}84day}$)part 2, Dose3. Geometric mean back-transformed from log scale [95% CI] is reported.
i. Geometric mean back-transformed from log scale [95% CI] is reported for C_{max}, AUC_{last} and AUC_{inf} PK parameters. $T_{1/2}$ is represented with geometric mean（%CV).
[Source: 5.3.3.1: p004], [Source: 5.3.3.1: p005], [Source: 5.3.3.3: p007], [Source:5.3.3.2: p001], [Source: 5.3.3.4: P009]

付録 2.7.2-2　P010 Part1 における全体集団と日本人集団の薬物濃度（μg/mL）

Visit		MK-3222 200 mg		MK-3222 100 mg	
		Overall (N=308)	Japan (N=62)	Overall (N=309)	Japan (N=64)
Week0	n	305	61	305	64
	Mean (SD)	0.00188 (0.00496)	0.00156 (0.00)	0.00220 (0.00978)	0.00156 (0.00)
	%CV	263.1	0.0	445.2	0.0
	Median	0.00156	0.00156	0.00156	0.00156
	SE	0.000284	0.00	0.000560	0.00
	Range	(0.00156, 0.0877)	(0.00156, 0.00156)	(0.00156, 0.172)	(0.00156, 0.00156)
	GM	0.00160	0.00156	0.00162	0.00156
	GM%CV	219.7		162.8	
Week4	n	294	61	301	63
	Mean (SD)	9.09 (3.87)	9.12 (3.75)	4.58 (1.77)	4.66 (1.82)
	%CV	42.6	41.1	38.7	39.0
	Median	8.71	8.70	4.60	4.86
	SE	0.226	0.480	0.102	0.229
	Range	(0.123, 21.1)	(0.398, 21.1)	(0.00156, 13.8)	(0.00156, 8.58)
	GM	8.00	8.05	4.12	3.82
	GM%CV	52.2	51.4	48.7	9.9
Week12	n	284	59	295	62
	Mean (SD)	5.37 (3.53)	4.88 (2.87)	2.80 (1.73)	2.71 (1.55)
	%CV	65.7	58.9	61.6	57.4
	Median	4.77	4.73	2.56	2.62
	SE	0.209	0.374	0.101	0.197
	Range	(0.00156, 22.4)	(0.00156, 13.1)	(0.00156, 13.8)	(0.00156, 6.32)
	GM	3.76	3.32	2.20	1.80
	GM%CV	26.3	40.9	9.7	41.8

CV = Coefficient of variation; GM = Geometric mean; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation; SE = Standard error.
[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-51 and 14.2.2-97]